

芍药苷治疗糖尿病及其并发症研究机制进展

杨云姣, 陈 秋*

成都中医药大学附属医院内分泌科, 四川 成都

收稿日期: 2025年7月9日; 录用日期: 2025年7月30日; 发布日期: 2025年8月13日

摘 要

糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 其并发症(如糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病心肌病、糖尿病神经病变、糖尿病病足等)是导致患者生活质量下降和死亡的主要原因。芍药苷是从传统中药芍药中提取的单萜苷类化合物, 具有抗炎、抗氧化、调节免疫、修复线粒体功能、改善糖脂代谢紊乱和促进血管/组织修复等多种药理作用。近年来, 大量研究表明芍药苷对糖尿病及其并发症具有显著的治疗作用, 其机制涉及多靶点、多通路调控。本文综述了芍药苷在糖尿病及其主要并发症中的治疗作用及潜在机制, 为临床应用和药物开发提供参考。

关键词

芍药苷, 糖尿病, 糖尿病并发症, 抗炎, 抗氧化, 机制

Advancements in the Research Mechanisms of Paeoniflorin for the Treatment of Diabetes Mellitus and Its Complications

Yunjiao Yang, Qiu Chen*

Department of Endocrinology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Jul. 9th, 2025; accepted: Jul. 30th, 2025; published: Aug. 13th, 2025

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia. Its complications—such as diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic cardiomyopathy, diabetic neuropathy, and diabetic foot—are the primary contributors to reduced quality of life and increased mortality

*通讯作者。

among patients. Paeoniflorin, a monoterpene glycoside extracted from the traditional Chinese medicinal herb *Paeonia lactiflora*, exhibits a wide range of pharmacological activities, including anti-inflammatory and antioxidant effects, immune modulation, mitochondrial function restoration, improvement of glucose and lipid metabolism, and promotion of vascular and tissue repair. Accumulating evidence in recent years indicates that paeoniflorin exerts significant therapeutic effects on diabetes and its complications through multi-target and multi-pathway mechanisms. This review summarizes the current findings regarding the therapeutic potential and underlying mechanisms of paeoniflorin in relation to diabetes and its major complications, aiming to provide insights for its clinical application and further pharmaceutical development.

Keywords

Paeoniflorin, Diabetes Mellitus, Diabetic Complications, Anti-Inflammatory, Antioxidant, Mechanism

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病是全球范围内最常见的慢性代谢性疾病之一, 国际糖尿病联盟数据显示, 2024 年全球 20~79 岁成人糖尿病患者达 5.89 亿, 预计 2050 年将增至 8.53 亿[1]。长期高血糖可导致全身多系统损伤, 引发糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病心肌病、糖尿病神经病变等并发症, 严重影响患者生存质量并增加社会医疗负担。

芍药苷是一种单萜苷类化合物, 主要从毛茛科植物芍药和牡丹的根部提取, 是白芍、赤芍等中药的核心活性成分, 其药理作用广泛, 包括抗炎、抗氧化、免疫调节、抗凋亡、改善微循环等。近年来研究发现, 芍药苷可通过多靶点干预糖尿病及其并发症的病理过程, 展现出潜在的治疗价值。研究发现在高糖处理的人脐静脉内皮细胞中, 芍药苷可通过剂量依赖性抑制 HRAS 基因表达, 增强细胞活力并减少凋亡[2]。同时, 芍药苷有效改善 2 型糖尿病大鼠的糖脂代谢紊乱, 抑制炎症反应与氧化应激[3]。在神经损伤修复方面, 该成分促进高糖环境下雪旺细胞的线粒体融合, 维持动力学平衡, 改善线粒体功能并降低凋亡率[4]。对于 1 型糖尿病, 芍药苷在发病初期可延缓疾病进程, 并显著抑制淋巴细胞体外增殖[5]。此外, 芍药苷处理能减轻血糖波动引起的氧化应激和血小板活化, 改善内皮细胞形态与活力, 以上无疑为糖尿病并发症防治提供了新方法[6]。本文系统梳理芍药苷在糖尿病及其并发症中的研究进展, 以期临床转化提供参考。

2. 糖尿病肾病

糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最严重的微血管并发症之一, 以持续性蛋白尿、肾小球滤过率进行性下降及肾小球硬化为特征。长期高血糖通过诱导氧化应激、炎症反应及细胞死亡导致肾实质损伤, 最终进展为终末期肾病。芍药苷可通过激活抗氧化通路、抑制炎症级联、减少巨噬细胞浸润及炎性因子释放、干预细胞死亡程序改善肾功能指标及肾脏结构损伤。具体机制表现为激活 SIRT1/Nrf2/NF- κ B 及 Nrf2/HO-1/NQO1 通路, 降低氧化应激及炎症因子如 MDA、TNF- α 、IL-6, 升高 SOD、GSH-Px, 提升抗氧化能力, 降低空腹血糖、空腹胰岛素, 减少胰岛素抵抗[7]; 下调 JAK2/STAT3 通路减

轻炎症损伤[8][9], 并抑制 TLR2/4 信号阻断巨噬细胞活化, 减少促炎因子(MCP-1, iNOS, IL-1 β)及免疫下游因子(MyD88, NF- κ Bp-p65)表达[10]-[14]; 降解足细胞 TNFR1 以阻断 RIPK1/RIPK3 介导的程序性坏死[15], 同时还可靶向 VEGFR2-PI3K/AKT 通路恢复自噬并抑制凋亡[16]。

3. 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)指的是因糖尿病导致的视网膜微血管损害所引起的一系列典型病变。长期处于高血糖状态会使视网膜微血管的内皮细胞和周细胞受到损伤, 从而导致血管壁的通透性增加, 血液中的成分渗出到血管外, 引发一系列病理过程, 包括微血管瘤形成、出血、硬性渗出、棉絮斑等, 随着病情进展, 出现新生血管形成、玻璃体出血、视网膜脱离等严重病变, 最终严重影响视力, 甚至导致失明。

在 DR 过程中, 炎症与细胞凋亡之间存在着复杂的相互作用, 两者相互制约, 促进了疾病的发展。高血糖刺激视网膜小胶质细胞、视网膜色素上皮细胞, 导致促炎因子和细胞因子过度释放, 包括 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)和血管内皮生长因子(VEGF)。这种炎症反应破坏视网膜屏障, 促进黄斑水肿, 并诱导视网膜新生血管。此外, 炎症因子可激活内源性和外源性凋亡通路, 导致视网膜细胞凋亡, 包括视网膜神经节细胞和视网膜色素上皮细胞。因此, 有效清除凋亡细胞和控制炎症对于维持眼内稳态至关重要。肿瘤坏死因子- α 转换酶(TACE), 也称为崩解素和金属蛋白酶蛋白-17 (ADAM17)是一种蛋白水解酶, 可从细胞表面切割数百种跨膜蛋白的胞外结构域。ADAM17 除了可以裂解膜结合的 TNF- α , 从而激活 NF- κ B 通路, 从而放大炎症反应外, 还可以介导 MerTK 胞外结构域的蛋白水解裂解加剧 DR 进展。因此, 选择性抑制 ADAM17 的活性可能是通过增强 MerTK 激活来治疗 DR 的一种策略。芍药苷可以通过上调蛋白二硫异构酶(PDI)来抑制 ADAM17 的活性, 这一机制增强了 MerTK 介导的抗炎功能, 有助于减轻 DR。此外, 芍药苷在体内和体外均能提高细胞因子信号传导抑制因子 3 的表达, 降低 MMP9 的水平, 提示芍药苷可能通过调节 PDI/ADAM17/MerTK 信号通路抑制炎症, 从而缓解 DR [17]。芍药苷提高大鼠 ZO-1、VE-Cadherin 表达水平抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平以及 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达水平, 即通过抑制 PI3K/Akt 信号通路减轻 DR 大鼠炎症反应[18], 降低大鼠视网膜微血管内皮细胞的细胞活性、细胞增殖及侵袭能力, 改善 DR 大鼠视网膜组织炎性损伤, 抑制微血管形成[19], 抑制视网膜色素上皮细胞活力、迁移、凋亡[20], 从而改善 DR [21]。芍药苷还可通过降低血糖及抑制胶质细胞活化, 上调视网膜 GLAST、GS 表达, 降低视网膜谷氨酸含量, 保护视网膜 Müller 细胞[22]。

4. 糖尿病心脏病

糖尿病心脏病(Diabetic Cardiomyopathy, DCM)是糖尿病特异性心肌损伤导致的独立心脏病症, 其核心特征为心肌代谢紊乱、微血管病变及进行性心功能减退, 最终进展为心力衰竭。

研究发现 DCM 与铁死亡密切相关, 铁死亡是一种新型的细胞死亡方式, 主要表现为细胞内铁蓄积和脂质过氧化。芍药苷有助于改善糖耐量受损, 影响肠道菌群分布, 并在多种模型中诱导明显的铁死亡抵抗。芍药苷通过减轻心肌损伤、抵抗氧化应激和铁死亡, 以及改变肠道菌群的群落组成和结构来改善 DCM 小鼠的心功能障碍[23]。芍药苷还可调节 2 型糖尿病模型大鼠的糖脂代谢、增强其抗氧化能力、抑制其心肌细胞凋亡, 对其心肌损伤具有一定的改善作用, 该作用的分子机制可能与上调心肌组织中 Bcl-2 蛋白表达, 下调心肌组织中 Bax、caspase-3 蛋白表达有关[24]。

5. 糖尿病神经病变

糖尿病周围神经病变(Diabetic peripheral neuropathy, DPN)是以脱髓鞘为特征的糖尿病并发症。DPN

的发病机制尚未完全阐明, 因此缺乏治疗方法。研究显示芍药苷通过增加线粒体加工肽酶 α 和小泛素相关修饰因子 1 的表达来加强 Trx2 的线粒体蛋白加工, 增加线粒体 Trx 还原酶 2 (TrxR2) 和过氧化物还原酶 3 (Prx3) 的蛋白表达, 降低线粒体活性氧, 增加线粒体 DNA 和线粒体膜电位, 从而改善高糖环境下线粒体功能。芍药苷还可通过增加 DPN 大鼠坐骨神经 Trx2、TrxR2 和 Prx3 的水平, 从而减少脱髓鞘, 提高机械痛阈、热痛阈、运动神经传导速度和感觉神经传导速度从而改善 DPN [25]。此外, 研究还发现芍药苷能够通过上调大鼠坐骨神经中 TOM20 蛋白的表达, 促进 Trx2 蛋白的线粒体输入, 对抗线粒体氧化应激[26], 通过上调 Mfn2 蛋白的表达并抑制 PERK 蛋白表达, 增加雪旺细胞内线粒体相关内质网膜数量, 改善雪旺细胞形态, 降低细胞内钙离子浓度, 减轻钙超载, 从而减少雪旺细胞凋亡, 改善 DPN [27]。

6. 糖尿病足

糖尿病足(Diabetic foot, DF)是糖尿病患者因下肢远端神经病变和(或)血管病变导致的足部感染、溃疡及深层组织破坏, 属于糖尿病最严重的慢性并发症之一。

芍药苷通过影响以 VEGFA、EGFR、HRAS、SRC、HSP90AA1 等靶点基因和 RAP1、Ras、PI3K/Akt 等信号通路, 发挥降糖, 调节胰腺 β 细胞功能、改善胰岛素抵抗和周围神经炎症, 促进创伤愈合[28]。NF- κ B 通路在阻碍糖尿病创面愈合过程中起着关键作用, 导致炎症持续、血管生成减少和增殖减少, 芍药苷可通过抑制 NF- κ B 通路, 促进伤口愈合[29]。巨噬细胞是创面中一种重要的免疫细胞, 在组织修复和再生中发挥重要作用, 芍药苷具有对抗巨噬细胞由 M1 (促炎表型)向 M2 (抗炎/促愈合表型)转变的潜力, 由芍药苷高分子量制成的透明质酸(HA)的水凝胶, 具有良好的抗菌活性, 体内实验显示其可有效促进血管生成[30] [31], 促进全层伤口愈合[32]。芍药苷还可显著下调糖尿病足大鼠炎症因子如 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α , 降低趋化因子受体 CXCR2、核内 NF- κ B 和 p-I κ B 的表达水平, 减少炎症细胞, 降低 NLRP3 和 cleaved caspase-1 水平, 即通过抑制 CXCR2 有效抑制 NLRP3 和 NF- κ B 介导的炎症[33]。与正常大鼠相比, 糖尿病大鼠的伤口愈合延迟, 表现为强烈的 DNA 氧化损伤, 血管内皮生长因子(VEGF)和转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)的表达降低, 以及细胞凋亡增加, 芍药苷治疗可激活核因子 κ B 相关因子 2 (Nrf2)的表达, 促进细胞外基质生成和血管新生[34], 促进糖尿病创面愈合[35]。

7. 妊娠糖尿病

妊娠期糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期间首次发生或发现的糖代谢异常, 通常在孕中期筛查确诊, 产后多数可恢复正常, 但显著增加母婴远期健康风险。芍药苷的抗炎和抗氧化的特性, 具有缓解妊娠期糖尿病症状的潜力。研究显示对 GDM 大鼠模型进行体内实验, 采用高糖刺激人滋养细胞系 HTR-8/SVneo 模拟体外 GDM 环境, 结果显示芍药苷可改善 GDM 大鼠血糖、胰岛素浓度以及血浆瘦素和体重的失调, 减轻 GDM 大鼠的胎盘炎症和氧化应激。此外, GDM 患者的 RhoA 和 ROCK mRNA 和蛋白水平显著高于健康孕妇, 芍药苷可显著降低 GDM 大鼠和高糖刺激的 HTR-8/SVneo 细胞 RhoA/ROCK 通路蛋白水平, 抑制 RhoA/ROCK 通路、Akt/mTOR 信号通路来减轻炎症和氧化应激[36], 缓解 GDM 母鼠和胎鼠血糖、瘦素和胰岛素水平的失调, 有效地阻止 GDM 的进展[37]。

8. 糖尿病肝损伤

肝损伤是糖尿病导致的另一个常见并发症。研究显示芍药苷改善 GK 大鼠肝功能, 调节糖尿病肝损伤大鼠肝脏组织 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 水平, 减轻肝脏炎症反应[38]。以 db/db 小鼠作为 2 型糖尿病小鼠模型, 予芍药苷灌胃 12 周后, 结果显示与 db/db 小鼠相比, 芍药苷组血清 ALT、AST、TC、TG 和 FFA 水平降低, 肝脏脂质堆积、炎症细胞浸润和胶原沉积明显减少, 肝脏促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-18、TNF- α)、纤维化因子(F4/80, α -SMA, Col-III)、焦亡相关蛋白 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 蛋白表达明显降低[39],

提示芍药苷可抑制 TXNIP/NLRP3 炎症小体通路, 减轻了 db/db 小鼠肝脏的炎症反应和纤维化[40]。

9. 小结与展望

芍药苷通过多靶点调控机制在糖尿病及其并发症防治中展现出显著潜力, 其核心作用包括激活抗氧化通路、抑制促炎信号通路、调节细胞死亡程序、修复线粒体功能, 并改善糖脂代谢紊乱和促进血管/组织修复等。然而, 当前研究仍然存在不足之处: 1) 现有研究集中于动物模型和细胞实验, 缺乏人体临床试验数据, 无法验证芍药苷在真实患者中的有效性及安全性; 2) 芍药苷的口服生物利用度不详, 目前尚未研究其体内吸收、分布、代谢途径, 比如肠道菌群代谢产物活性, 制约以后药物剂型设计; 3) 当前研究未阐明芍药苷对糖尿病多并发症并存患者的综合调控效应, 如肾病与心肌病的交互影响。针对当前研究局限性, 未来研究可进一步开展小规模人体试验, 针对单一并发症, 比如糖尿病肾病或视网膜病变, 设计剂量递增试验, 评估安全性及初步疗效, 以加速临床转化; 开展长期随访研究, 在动物模型中补充慢性毒理实验, 明确器官毒性风险; 建立多器官芯片模型, 模拟糖尿病环境下心-肾-视网膜交互作用, 评估芍药苷的系统性疗效, 以不断推进中药新药的研发, 为糖尿病及其并发症防治提供新的干预策略。

基金项目

四大慢病重大专项(No. 2023ZD0509400); 成都市科技局重点研发支撑计划成果转化示范项目(No. 2019-YF09-00185-SN); 四川省中医药管理局重点项目(No. 2021ZD020); 成都中医药大学附属医院国家自然科学基金培育项目(No. 2025NSFCPY013)。

参考文献

- [1] Jia, W., Chan, J.C., Wong, T.Y. and Fisher, E.B. (2025) Diabetes in China: Epidemiology, Pathophysiology and Multi-omics. *Nature Metabolism*, 7, 16-34. <https://doi.org/10.1038/s42255-024-01190-w>
- [2] Yu, W. and Jiang, H. (2024) Paeoniflorin Alleviates High Glucose-Induced Endothelial Cell Apoptosis in Diabetes Mellitus by Inhibiting HRAS-Activated RAS Pathway. *Endocrine Journal*, 71, 1045-1053. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej24-0122>
- [3] 何瑞娟, 白露, 谭攀攀, 等. 芍药苷通过调控 Akt/FoxO1 信号通路对 2 型糖尿病大鼠的保护作用[J]. 中成药, 2023, 45(8): 2732-2736.
- [4] 朱晏伯, 李潇, 朱笏悦, 等. 芍药苷对高糖环境下雪旺细胞线粒体动力学的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(3): 214-220.
- [5] 杨育辉, 刘华桢, 邓晓冬, 等. 芍药苷对 1 型糖尿病小鼠的治疗作用及机制研究[J]. 中药材, 2020, 43(8): 2007-2011.
- [6] Huang, Y., Wang, J., Yang, L., Yue, L., Zhang, L., Zhang, Y., et al. (2020) Paeoniflorin Ameliorates Glycemic Variability-Induced Oxidative Stress and Platelet Activation in HUVECs and DM Rats. *RSC Advances*, 10, 42605-42612. <https://doi.org/10.1039/d0ra02036b>
- [7] 刘桂英, 牛丽, 常雪允, 等. 芍药苷对妊娠期糖尿病大鼠糖代谢、炎症、氧化应激的改善作用及机制[J]. 中国药房, 2024, 35(12): 1476-1481.
- [8] 李新玉, 邵云侠, 王坤, 等. 芍药苷减轻糖尿病小鼠肾组织炎症与 JAK2/STAT3 信号通路的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(7): 1026-1032.
- [9] Li, X., Wang, Y., Wang, K. and Wu, Y. (2018) Renal Protective Effect of Paeoniflorin by Inhibition of JAK2/STAT3 Signaling Pathway in Diabetic Mice. *BioScience Trends*, 12, 168-176. <https://doi.org/10.5582/bst.2018.01009>
- [10] Zhang, X., Pang, Y., Bo, Q., Hu, S., Xiang, J., Yang, Z., et al. (2023) Protective Effect of Paeoniflorin in Diabetic Nephropathy: A Preclinical Systematic Review Revealing the Mechanism of Action. *PLOS ONE*, 18, e0282275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282275>
- [11] 赵洪霄, 李英, 张金颖, 等. 芍药苷对糖尿病肾病模型大鼠肾脏的保护作用及作用机制[J]. 中国药业, 2022, 31(3): 31-35.
- [12] 段分分, 杨雯雯, 邵云侠, 等. 芍药苷对糖尿病小鼠肾组织中 TLR2 信号通路的调节作用[J]. 安徽医科大学学报,

- 2018, 53(8): 1252-1259.
- [13] Shao, Y., Xu, X., Wang, K., Qi, X. and Wu, Y. (2017) Paeoniflorin Attenuates Incipient Diabetic Nephropathy in Streptozotocin-Induced Mice by the Suppression of the Toll-Like Receptor-2 Signaling Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **11**, 3221-3233. <https://doi.org/10.2147/dddt.s149504>
 - [14] Zhang, T., Zhu, Q., Shao, Y., Wang, K. and Wu, Y. (2017) Paeoniflorin Prevents TLR2/4-Mediated Inflammation in Type 2 Diabetic Nephropathy. *BioScience Trends*, **11**, 308-318. <https://doi.org/10.5582/bst.2017.01104>
 - [15] Wang, X., Jiang, L., Liu, X., Huang, Y., Wang, A., Zeng, H., et al. (2022) Paeoniflorin Binds to VEGFR2 to Restore Autophagy and Inhibit Apoptosis for Podocyte Protection in Diabetic Kidney Disease through PI3K-AKT Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **106**, Article ID: 154400. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154400>
 - [16] Wang, X., Liu, X., Jiang, L., Huang, Y., Zeng, H., Zhu, Q., et al. (2022) Paeoniflorin Directly Binds to TNFR1 to Regulate Podocyte Necroptosis in Diabetic Kidney Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 966645. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.966645>
 - [17] Qi, X., Guo, H., Xia, X., Liu, Y., Qiu, S., Lin, T., et al. (2025) Paeoniflorin Alleviated STZ-Induced Diabetic Retinopathy via Regulation of the PDI/ADAM17/MerTK Pathway. *International Immunopharmacology*, **155**, Article ID: 114571. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114571>
 - [18] 朱昭亮, 白淑玮, 段鹏, 等. 芍药苷调控 PI3K/Akt 信号通路对糖尿病视网膜病变大鼠炎症反应的影响[J]. 国际眼科杂志, 2025, 25(3): 365-371.
 - [19] 刘霞, 易勉, 李灵, 等. 基于 HIF-1 α 通路探讨芍药苷改善糖尿病视网膜病变引起的组织和细胞损伤的机制[J]. 眼科新进展, 2025, 45(3): 196-201.
 - [20] Sun, W., Wang, R., Gong, K., Wang, L., Li, F. and Deng, J. (2024) Paeoniflorin-Mediated Downregulation of VEGFA: Unveiling the Therapeutic Mechanism of Buyang Huanwu Decoction in Diabetic Retinopathy. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **398**, 4571-4582. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03562-1>
 - [21] 张博, 李凤君, 刘学政, 等. 芍药苷基于 JAK2/STAT3 信号通路抑制糖尿病大鼠视网膜细胞炎症的研究[J]. 中国中医眼科杂志, 2023, 33(4): 305-310.
 - [22] 张博, 李凤君, 左中夫. 芍药苷对糖尿病大鼠视网膜 Müller 细胞的保护作用[J]. 中国中医眼科杂志, 2019, 29(1): 5-9.
 - [23] Wu, H., Zhang, P., Zhou, J., Hu, S., Hao, J., Zhong, Z., et al. (2024) Paeoniflorin Confers Ferroptosis Resistance by Regulating the Gut Microbiota and Its Metabolites in Diabetic Cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **326**, C724-C741. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00565.2023>
 - [24] 李姗姗, 田春雨, 张国伟, 等. 芍药苷对 2 型糖尿病模型大鼠心肌损伤的改善作用及机制研究[J]. 中国药房, 2021, 32(23): 2846-2853.
 - [25] Yang, X., Li, X., Zhu, Y., Gao, Y. and Xu, L. (2022) Paeoniflorin Upregulates Mitochondrial Thioredoxin of Schwann Cells to Improve Diabetic Peripheral Neuropathy Indicated by 4D Label-Free Quantitative Proteomics. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 4775645. <https://doi.org/10.1155/2022/4775645>
 - [26] 刘东齐, 闫仕祺, 刘浩龙, 等. 芍药苷对糖尿病周围神经病变状态下线粒体输入途径蛋白 TOM20 的作用[J]. 中草药, 2024, 55(9): 2987-2995.
 - [27] 孙晓萌, 李潇, 朱笏悦, 等. 芍药苷调节高糖环境下线粒体相关内质网膜对雪旺细胞凋亡的影响[J]. 环球中医药, 2020, 13(6): 964-969.
 - [28] 宋思瑶, 陆彭, 伍鼎骁, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨芍药苷治疗糖尿病的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(15): 2261-2264.
 - [29] Yadav, J.P., Verma, A., Pathak, P., Dwivedi, A.R., Singh, A.K., Kumar, P., et al. (2024) Phytoconstituents as Modulators of NF- κ B Signalling: Investigating Therapeutic Potential for Diabetic Wound Healing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **177**, Article ID: 117058. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117058>
 - [30] Jia, X., Dou, Z., Zhang, Y., Yu, C., Yang, M., Xie, H., et al. (2025) Application of a Novel Thermal/pH-Responsive Antibacterial Paeoniflorin Hydrogel Crosslinked with Amino Acids for Accelerated Diabetic Foot Ulcers Healing. *Materials Today Bio*, **32**, Article ID: 101736. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.101736>
 - [31] Yu, H., Gong, W., Mei, J., Qin, L., Piao, Z., You, D., et al. (2022) The Efficacy of a Paeoniflorin-Sodium Alginate-Gelatin Skin Scaffold for the Treatment of Diabetic Wound: An *in Vivo* Study in a Rat Model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **151**, Article ID: 113165. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113165>
 - [32] Yang, H., Song, L., Sun, B., Chu, D., Yang, L., Li, M., et al. (2021) Modulation of Macrophages by a Paeoniflorin-Loaded Hyaluronic Acid-Based Hydrogel Promotes Diabetic Wound Healing. *Materials Today Bio*, **12**, Article ID: 100139. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100139>

-
- [33] Sun, X., Wang, X., Zhao, Z., Chen, J., Li, C. and Zhao, G. (2020) Paeoniflorin Inhibited Nod-Like Receptor Protein-3 Inflammasome and NF- κ B-Mediated Inflammatory Reactions in Diabetic Foot Ulcer by Inhibiting the Chemokine Receptor CXCR2. *Drug Development Research*, **82**, 404-411. <https://doi.org/10.1002/ddr.21763>
- [34] 房志锐, 陈璐, 李春晓, 等. 芍药苷促进糖尿病创面愈合[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(8): 1084-1091.
- [35] Sun, X., Wang, X., Zhao, Z., Chen, J., Li, C. and Zhao, G. (2020) Paeoniflorin Accelerates Foot Wound Healing in Diabetic Rats Through Activating the NRF2 Pathway. *Acta Histochemica*, **122**, Article ID: 151649. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2020.151649>
- [36] Yuan, C.k., Gao, Y., Yu, J. and Peng, L. (2024) Protective Effects of Paeoniflorin against Inflammation and Oxidative Stress in Rats with Gestational Diabetes Mellitus via Inhibiting the Rhoa/Rock Signaling Pathway. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, **34**, 536-552. <https://doi.org/10.1007/s43450-023-00505-4>
- [37] Zhang, Y., Liang, Y., Liu, H., Huang, Y., Li, H. and Chen, B. (2020) Paeoniflorin Attenuates Gestational Diabetes via Akt/mTOR Pathway in a Rat Model. *Food & Nutrition Research*, **64**, Article 4362. <https://doi.org/10.29219/fnr.v64.4362>
- [38] 王露蓉, 陈磊, 胡小平. 芍药苷对糖尿病肝损伤 GK 大鼠模型的机制研究[J]. 中国动物保健, 2025, 27(3): 216-218.
- [39] Wang, A., Gong, Y., Pei, Z., Jiang, L., Xia, L. and Wu, Y. (2022) Paeoniflorin Ameliorates Diabetic Liver Injury by Targeting the TXNIP-Mediated NLRP3 Inflammasome in db/db Mice. *International Immunopharmacology*, **109**, Article ID: 108792. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108792>
- [40] 王安丽, 朱启金, 吴永贵, 等. 芍药苷抑制 NLRP3 炎症小体通路对 db/db 小鼠肝脏炎症和纤维化的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(11): 1687-1693.