

· 综 述 ·

芍药苷对缺氧性损伤的保护作用及其机制研究

吴晓芳¹ 易建华² 韩 晶²

缺氧常导致组织器官损伤,使其代谢、功能或形态结构发生异常变化,临床上很多疾病均存在这一病理过程。常见的缺氧性损伤有缺血性心脏损伤、缺血缺氧性脑损伤及缺氧性肺动脉高压等,其中缺血缺氧性心脑损伤尤其高发。芍药苷来源于毛茛科植物芍药根、牡丹根、紫牡丹根,分子式为: $C_{23}H_{28}O_{11}$,理化性质:无定形类白色粉末,具有吸湿性,在酸性环境下较为稳定,熔点为 $196\text{ }^{\circ}\text{C}$ ^[1]。芍药苷经口被大鼠摄入后,在体内各个组织中分布情况如下:肺 > 脾 > 肾 > 脑 > 心 > 肝 > 睾丸^[2,3]。近年来,芍药苷在我国曾被用于治疗病毒性肝炎、妇科炎症、系统性红斑狼疮、心脑血管疾病及贫血等疾病;有大量的研究表明芍药苷具有抗炎症^[4]、抗过敏^[5]、降血糖^[6]、抗惊厥^[7]及免疫调节^[8]等作用。除此之外,芍药苷还具有抗缺氧性损伤的作用,本文就芍药苷对缺氧性损伤的保护作用及其机制的研究进展作一综述,以期芍药苷的临床应用提供依据,为其进一步的研究奠定基础。

1 芍药苷对缺氧性损伤的保护作用

1.1 芍药苷对缺血性心脏损伤的保护作用 缺血性心脏损伤是临床上常见的心脏缺氧性损害,冠心病、心肌梗死等高发心脏疾病均属于该类损害。于蓓等^[9]通过结扎大鼠左冠状动脉前降支,复制了大鼠急性心肌梗死模型,观察了芍药苷对其的治疗作用,发现芍药苷能够显著拮抗心肌缺血损伤,减少心肌梗死面积,减轻心肌梗死程度,降低血清中肌酸激酶、乳酸脱氢酶、天冬氨酸转氨酶等心肌梗死标志物的浓度;Nizamutdinova IT 等^[10]通过结扎大鼠左冠状动脉前降支,使之缺血 25 min,然后去除结扎,造成大鼠缺血一再灌注模型,发现芍药苷能够显著降低该模型心肌损伤;刘旭春等^[11]采用 Langendorff 离体灌注模型,直接观察了芍药苷预处理对心肌缺血一再灌注的

保护作用,发现芍药苷预处理能够显著改善心脏心肌收缩力及冠脉流量的下降,减轻缺血一再灌注对心肌的损害;冯巧巧^[12]采用结扎犬左冠状动脉前降支,造成犬急性心肌梗死模型,发现了芍药苷对该模型有明显的抗心肌缺血作用;傅保娣等^[13,14]利用缺氧诱导人脐静脉内皮细胞,模拟心肌缺氧模型,发现芍药苷对缺氧损伤的内皮细胞有保护作用;Ji Q 等^[15]利用氯化钴(CoCl_2)诱导内皮细胞,模拟缺氧对内皮细胞的损害,发现芍药苷预处理可以抑制 CoCl_2 诱导的内皮细胞缺氧凋亡。

1.2 芍药苷对缺血缺氧性脑损伤的保护作用 大脑是人体血流最丰富的器官,也是对缺血、缺氧最敏感的器官,长时间缺血、缺氧,可造成不可逆的损害,甚至脑死亡。近年来,大量文献表明芍药苷常被用作神经系统的保护剂,对缺血、缺氧造成的大脑损害也有着显著的保护作用。大量研究表明,芍药苷对大鼠局灶性脑缺血/再灌注模型有着明显的保护作用,王国峰等^[16]则发现芍药苷可以纠正该模型神经功能的损伤,缩小其脑梗塞的体积;Tang NY 等^[17]发现芍药苷预处理及后处理均能减小该模型大脑梗死面积,此外芍药苷预处理还能降低该模型神经功能损伤的发生,降低微血管中小鼠抗大鼠 CD68(ED1)、白介素 1β (interleukin- 1β , IL 1β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)含量的增加,降低髓过氧化物酶免疫活性细胞和凋亡细胞的增加。除了大鼠脑缺血一再灌注模型外,李果等^[18]还发现芍药苷能够明显抑制急性缺氧对前扣带回椎体神经元的损伤;刘杰等^[19]采用沙土鼠双侧颈总动脉结扎 12 min,再灌注 24 h,发现芍药苷能够减轻沙土鼠脑组织缺血一再灌注损伤;Guo RB 等^[20]则发现了芍药苷对大鼠大脑局部缺血引起的损伤具有延迟保护作用;陈广斌等^[21]结扎新生大鼠的左侧颈总动脉,随后让其暴露于 8% 的氧气和 92% 的氮气密闭空间内 2 h,制备新生儿缺血缺氧性脑损害模型,发现芍药苷预处理组皮质区和海马区凋亡细胞的量与对照组相比明显下降,且呈剂量依赖性。

1.3 芍药苷对肿瘤的抑制作用 所有的实体瘤,因脉管系统形态的异常和数量的限制,均存在不同

作者单位: 1. 西北妇女儿童医院儿内科(西安 710061); 2. 西安交通大学医学部公共卫生学院(西安 710061)

通讯作者: 易建华, Tel: 029-82655106, E-mail: yijianh@mail.xjtu.edu.cn

程度的缺氧区域,在肿瘤学中,缺氧不仅影响着肿瘤的预后,而且还影响着肿瘤的治疗方案^[22]。有研究发现芍药苷能够抑制肿瘤细胞异常增殖,促进其凋亡^[23-25],但芍药苷对肿瘤细胞的抑制作用是否与其抗缺氧性有关,尚未有研究证实。

1.4 芍药苷对其他缺氧性损伤的保护作用 除了上述几种常见的缺氧性损伤之外,目前关于芍药苷对缺氧性肺损伤、肝损伤及胃损伤的保护作用亦有人报道。Qian G 等^[26]体外培养大鼠肺动脉平滑肌细胞,发现芍药苷能够抑制缺氧诱导的平滑肌细胞的异常增殖。Zhao Y 等^[27]利用四氯化碳(CCl_4)诱导大鼠和 HST-T6 细胞系,发现芍药苷可以抑制 CCl_4 诱导的缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的表达,抑制肝星状细胞的活性,减轻大鼠肝纤维化的程度,提高了肝功能。此外,Asai M 等^[28]利用盐酸及乙醇诱导大鼠胃黏膜损伤,探索了芍药苷对胃黏膜应激性、刺激性及缺血性损伤的保护作用。

2 芍药苷对缺氧性损伤的保护作用机制

2.1 降低胞内钙超载 在缺氧情况下,由于三磷酸腺苷生成的减少,细胞膜上钙泵失活,易导致细胞内钙离子浓度过高,继而导致细胞损伤。在芍药苷对缺氧性损伤保护作用的研究中,有研究认为芍药苷能够通过抑制细胞内钙离子超载,继而降低冠脉阻力,降低心肌耗氧量,从而降低了心肌细胞的缺血坏死^[11];还有研究发现芍药苷能够通过抑制细胞内钙离子超载,稳定细胞膜,抑制膜损伤,从而发挥其抗心肌缺血的作用^[12];此外,曹碧茵等^[29]发现芍药苷能够通过下调酸敏感离子通道 1a 亚基的表达,降低 PC12 细胞内钙离子浓度,参与脑缺血缺氧的保护作用。

2.2 抗炎反应 缺氧作为炎症细胞活化的主要诱因之一,可以使组织器官在缺氧情况下发生炎症损伤。研究发现在缺氧诱导的人脐静脉内皮细胞模型中,芍药苷能够呈剂量依赖性的抑制缺氧诱导的 ICAM-1、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达,降低核因子-kappaB (nuclear factor-kappaB, NF- κ B) 的表达,并通过上调分泌型一氧化氮合成酶的表达,增加一氧化氮的产生,来保护缺氧损伤的内皮细胞^[13];饶梦琳等^[30,31]利用大鼠脑局灶性缺血/再灌注模型,发现芍药苷能够抑制花生四烯酸介导的环氧化酶代谢通路,调节其主要代谢产物前列腺素 I_2 /血栓素 A_2 的平衡,抑制缺血侧脑组织中促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 的含量,从而降低脑组织的炎症损伤。

2.3 抗氧化应激 缺氧、缺氧/再复氧均可诱导机体发生氧化应激损伤,有研究表明芍药苷能够有效清除自由基,降低心肌缺血梗死导致的丙二醛的升高,同时升高了抗氧化物超氧化物歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶的活性,进而减轻大鼠^[9]及犬^[12]的心肌缺血梗死,保护缺氧损伤的内皮细胞^[14];何锦悦等^[32]发现芍药苷对大鼠脑局灶性缺血/再灌注损伤有明显的抗氧化应激损伤,其机制可能与通过消除自由基,增加超氧化物歧化酶活性,激活核因子 E2 相关因子 2/ 抗氧化反应元件抗氧化通路有关。

2.4 抑制细胞凋亡 缺氧可通过氧自由基、钙超载、细胞色素 C 及 HIF-1 α 等多种介质诱发细胞凋亡^[33]。有研究发现在缺血一再灌注大鼠模型中,芍药苷能够降低其心肌细胞促凋亡基因 caspase-3、Bax 的表达,上调抗凋亡基因 Bcl-2 的表达,进而抑制心肌细胞的凋亡^[10];在 CoCl_2 诱导的内皮细胞损伤模型中,芍药苷可以通过抑制 HIF-1 α 的累积,下调促凋亡基因 P53 及 Bcl-2/腺病毒 E1B 19kDa 相互作用蛋白-3 降低缺氧诱导的内皮细胞凋亡^[15]。毛森林等^[34]发现芍药苷预处理大鼠脑局灶性缺血/再灌注模型,可以通过降低 CHOP 蛋白表达,阻断内质网应激途径诱导的脑组织细胞凋亡。

2.5 其他相关机制 除上述机制外,还有研究发现芍药苷可以调节 M 受体-G 蛋白- K_{ATP} 通道,拮抗脑组织缺血损伤,保护神经系统^[16];调节血管平滑肌细胞 Ras/MEK/ERK 信号转导通路,减轻脑缺血及其血管增厚^[35];降低突触后微小兴奋性电流的频率,调节突触活动的可塑性,抑制前扣带回椎体神经元的急性缺氧损伤^[18];抑制脑组织中兴奋性氨基酸和腺苷含量的升高,减轻缺血/再灌注诱导的沙土鼠脑组织损伤^[19];激活 Akt 和 ERK1/2 信号通路,发挥神经营养因子样作用^[36];上调缺氧状况下的腺苷酸受体 A2BAR 的表达,对低氧性肺动脉高压的进行防治^[26];通过 m-TOR 依赖途径,抑制 HIF-1 α 的表达,减轻 CCl_4 诱导的大鼠肝脏损害^[27];诱导热休克蛋白 70 的表达保护胃黏膜的缺血性损伤^[28]。

3 结语

综上所述,大量研究发现芍药苷对心、脑、肺等器官的缺氧性损伤有显著地保护作用,尤其是缺血缺氧性损伤,其机制主要与芍药苷能够调节细胞内钙离子浓度,稳定细胞膜;抑制 NF- κ B 通路,发挥抗炎功能;清除自由基,减轻细胞氧化损伤;抑制 HIF-1 α 的积累,抑制细胞凋亡等功能相关,但目前研究中仍存在许多问题需进一步解决:(1)目前关于芍药苷抗缺氧性损

伤的研究主要集中在动物实验及体外细胞实验上,缺乏芍药苷及其制剂在缺氧性损伤中应用的临床研究资料,今后需进一步的补充完善,为开发新的心脑缺血缺氧保护药物提供依据;(2)关于芍药苷对肿瘤的抑制作用,目前相关研究较为少见,应进一步拓宽研究范围,进一步探索芍药苷的肿瘤抑制作用与其抗缺氧损伤是否相关。

参 考 文 献

- [1] 胡南, 许惠玉, 陈志伟, 等. 芍药苷的药理学研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2007, 28(9): 1093-1095.
- [2] 姜清华, 邓晶晶, 吴琼, 等. 芍药苷的药代动力学研究进展[J]. 实用药物与临床, 2010, 13(6): 451-453, 478.
- [3] Liu ZQ, Jiang ZH, Chan K, et al. Pharmacokinetic interaction of paeoniflorin and sinomenine: pharmacokinetic parameters and tissue distribution characteristics in rats and protein binding ability *in vitro* [J]. J Pharmacol Sci, 2005, 99(4): 381-391.
- [4] Wang QS, Gao T, Cui YL, et al. Comparative studies of paeoniflorin and albiflorin from *Paeonia lactiflora* on anti-inflammatory activities [J]. Pharm Biol, 2014, 52(9): 1189-1195.
- [5] 王淑英, 刘玲. 芍药苷对 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导 PC12 细胞氧化损伤的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(9): 1318-1322.
- [6] 汪庆童, 马昱琨, 黄蓓, 等. 芍药苷通过调节前列腺素 E_2 受体抑制大鼠成纤维滑膜细胞增殖[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(1): 43-47.
- [7] 李健哲, 余术宜. 芍药苷对异丙肾上腺素诱导心肌成纤维细胞增殖和胶原产生的影响及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(16): 47-52.
- [8] 王丽雯, 袁昉, 魏伟. 重组人白细胞介素对人外周血淋巴细胞功能的影响及芍药苷的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(2): 129-133.
- [9] 于蓓, 吴丹, 周亚伟. 芍药苷对心肌缺血大鼠的治疗作用及其作用机制[A]. 中国药学会第十届中国药师周论文集[C]. 2010. 天津.
- [10] Nizamutdinova IT, Jin YC, Kim JS, et al. Paeonol and paeoniflorin, the main active principles of *Paeonia albiflora*, protect the heart from myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Planta Med, 2008, 74(1): 14-18.
- [11] 刘旭春, 韦颖梅. 芍药苷预处理对大鼠离体缺血再灌注损伤心脏的保护作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(10): 1177-1179.
- [12] 冯巧巧. 中药单体化合物: 芍药苷抗心肌缺血的作用及机制探讨[D]. 济南: 山东大学, 2006.
- [13] 傅保娣, 刘玉娥, 张岫美, 等. 芍药苷对缺氧损伤内皮细胞产生 NO、eNOS 和细胞黏附分子的影响[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(4): 555-557.
- [14] 傅保娣. 芍药苷对缺氧损伤人脐静脉内皮细胞的影响[D]. 济南: 山东大学, 2007.
- [15] Ji Q, Yang L, Zhou J, et al. Protective effects of paeoniflorin against cobalt chloride-induced apoptosis of endothelial cells via HIF-1 α pathway [J]. Toxicol In Vitro, 2012, 26(3): 455-461.
- [16] 王国峰, 尹鲁平, 赵霞, 等. 胆碱能 M 受体信号通路在芍药苷抗脑缺血神经保护中的作用[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(3): 311-316.
- [17] Tang NY, Liu CH, Hsieh CT, et al. The anti-inflammatory effect of paeoniflorin on cerebral infarction induced by ischemia-reperfusion injury in Sprague-Dawley rats [J]. Am J Chin Med, 2010, 38(1), 51-64.
- [18] 李果, 杜永平, 张月萍, 等. 芍药苷对急性缺氧前扣带回锥体神经元的影响[J]. 中国中医急症, 2011, 20(1): 73-74.
- [19] 刘杰, 华赟鹏, 谭敏谊, 等. 芍药苷注射液对脑缺血一再灌注沙土鼠脑组织中兴奋性氨基酸及腺苷含量的影响[J]. 中药材, 2010, 33(9): 1456-1460.
- [20] Guo RB, Wang GF, Zhao AP, et al. Paeoniflorin protects against ischemia-induced brain damages in rats via inhibiting MAPKs/NF-kappaB-mediated inflammatory responses [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49701.
- [21] 陈广斌, 吴铁, 林坚涛, 等. 芍药苷对新生大鼠缺血缺氧性脑损伤中脑细胞凋亡的影响[J]. 华西药学杂志, 2009, 24(4): 354-356.
- [22] Fleming IN, Manavaki R, Blower PJ, et al. Imaging tumor hypoxia with positron emission tomography [J]. Br J Cancer, 2015, 112(2): 228-250.
- [23] Hung JY, Yang CJ, Tsai YM, et al. Antiproliferative activity of paeoniflorin is through cell cycle arrest and the Fas/Fas ligand-mediated apoptotic pathway in human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008, 35(2): 141-147.
- [24] Wang H, Zhou H, Wang CX, et al. Paeoniflorin inhibits growth of human colorectal carcinoma HT 29 cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(5): 1560-1567.
- [25] Zhang L, Zhang S. Modulating Bcl-2 family proteins and caspase-3 in induction of apoptosis by paeoniflorin in human cervical cancer cells [J].

- Phytother Res, 2011, 25(10): 1551 - 1557.
- [26] Qian G, Cao J, Chen C, et al. Paeoniflorin inhibits pulmonary artery smooth muscle cells proliferation via upregulating A₂B adenosine receptor in rat[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69141.
- [27] Zhao Y, Ma X, Wang J, et al. Paeoniflorin alleviates liver fibrosis by inhibiting HIF-1alpha through mTOR-dependent pathway[J]. Fitoterapia, 2014, 99: 318 - 327.
- [28] Asai M, Kawashima D, Katagiri K, et al. Protective effect of a molecular chaperone inducer, paeoniflorin, on the HCl- and ethanol-triggered gastric mucosal injury[J]. Life Sci, 2011, 88(7 - 8): 350 - 357.
- [29] 曹碧茵, 孙雪, 杨亚萍, 等. 芍药苷下调 PC12 细胞酸敏感离子通道 1a 的表达拮抗酸诱导的钙内流[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(1): 139 - 140.
- [30] 饶梦琳, 唐蜜, 何锦悦, 等. 芍药苷对大鼠局灶性脑缺血再灌注脑血流量及 PGI₂/TXA₂ 平衡的影响[J]. 药理学学报, 2014, 49(1): 55 - 60.
- [31] 饶梦琳, 唐蜜, 何锦悦, 等. 芍药苷对中动脉阻塞模型大鼠环氧酶通路表达的影响[J]. 中成药, 2014, 36(9): 1793 - 1798.
- [32] 何锦悦, 饶梦琳, 唐蜜, 等. 芍药苷对局灶性大鼠脑缺血再灌注脑组织中 SOD、Nrf2 表达的影响及神经保护作用[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(2): 178 - 182.
- [33] 赵小祺, 王春光, 王小荣, 等. 缺氧诱发细胞凋亡的机制[J]. 中国老年医学杂志, 2010, 30(7): 1012 - 1014.
- [34] 毛森林, 马翊竑, 张海东, 等. 芍药苷预处理对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织细胞凋亡及 CHOP 蛋白表达的影响[J]. 山东医药, 2014, 54(32): 14 - 16.
- [35] Chen YF, Wu KJ, Wood WG. *Paeonia lactiflora* Extract attenuating cerebral ischemia and arterial intimal hyperplasia is mediated by paeoniflorin via modulation of VSMC migration and Ras/MEK/ERK signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013: 482428.
- [36] 钟敏. 天然产物芍药苷神经保护作用的机制研究[D]. 北京: 中国科学院, 2012.

(收稿:2015-04-08 修回:2017-06-15)

责任编辑:李焕荣

英文责编:张晶晶

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号,可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息,同时可查看两本期刊的全文信息,欢迎广大读者订阅。

