

# 赤芍总苷药理作用的研究进展

董国菊

**【摘要】** 赤芍总苷是赤芍的主要活性成分,其具体作用机制包括调节机体免疫状态、诱导肿瘤细胞凋亡、减少耐药蛋白和基因表达、抗血小板聚集、延长血栓形成时间、降低血液黏稠度、增强红细胞变形能力、抑制心肌细胞凋亡、清除氧自由基、稳定心肌细胞膜、增加脑血流量、保护脑细胞、减轻肝损害、保护肝细胞、抗抑郁和稳定斑块等。本文就近 10 年来赤芍总苷的药理作用进展做一总结。

**【关键词】** 赤芍总苷; 药理作用; 多效性

**【中图分类号】** R285 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.09.038

**Progress in pharmacological research of total paeony glycoside** DONG Guoju. Department of cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Science. Beijing 100091, China  
Corresponding author: DONG Guoju, E-mail: dongguoju@aliyun.com

**【Abstract】** Total paeony glycoside (TPG) is the main active ingredients of Radix paeoniae rubra. The pharmacological mechanisms includes regulating the immune state, inducing apoptosis of tumor cells, reducing the drug resistance-protein and gene expression, anti platelet aggregation, prolonging thrombosis time, reducing blood viscosity, increasing the erythrocyte deformability, inhibiting the apoptosis of myocardial cells, scavenging oxygen free radicals, stabilizing myocardial cell membrane, increasing the protection of cerebral blood flow, protecting brain cells, reducing liver damage, protecting liver cells, anti depression and stabilizing plaque This paper made a summarization of pharmacological progress of TPG in recent 10 years.

**【Key words】** Total paeony glycoside; Pharmacological effects; Pleiotropism

赤芍具有清热凉血、散瘀止痛之功<sup>[1]</sup>,是常用的活血中药。赤芍来源于毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall 或川赤芍 *P. veitchii* Lynch 的干燥根,其主要有效成分为芍药苷(paeoniflorin, PAE)、芍药内酯苷、氧化芍药苷、苯甲酰芍药苷、芍药花苷等单萜苷类化合物,总称赤芍总苷(total paeony glycoside, TPG)<sup>[2]</sup>。近 10 年来,TPG 多靶点、多效性的药理作用机制不断得到阐释和呈现,兹将近 10 年来 TPG 的药理研究进展综述于下。

## 1 抗肿瘤作用

TPG 的抗肿瘤作用已经在临床得以应用,其作用机制涉及到调节机体免疫状态、诱导肿瘤细胞凋亡以及减少耐药蛋白和基因表达等多种作用途径。

许惠玉等<sup>[1-2]</sup>现观察 TPG 对诱导荷瘤小鼠肿瘤细胞凋亡及调节荷瘤鼠免疫功能的调控作用,结果表明 TPG 不仅能诱导肿瘤细胞凋亡,而且使荷瘤鼠的胸腺指数和脾指数都增加,可以调节荷瘤鼠的免疫功能。于晓红等<sup>[3]</sup>也观察到 TPG 在荷瘤机体中的抑瘤作用可能是通过调节荷瘤机体异常的免疫状态而发挥抗癌作用。王亚珍等<sup>[4]</sup>观察 TPG 对人黑色素 A375 细胞迁移和侵袭能力的影响,结果表明 TPG 能显著抑制黑色素瘤 A375 细胞的迁移和侵袭,其作用机制涉及下调基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的 mRNA 和蛋白表达、上调金属基质蛋白酶组织抑制剂-2

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81001517);国家自然科学基金面上基金(81273929)

作者单位:100091 北京,中国中医科学院西苑医院心血管科

作者简介:董国菊(1975-),女,博士,副主任医师。研究方向:中西医结合心血管疾病基础与临床研究。E-mail: dongguoju@aliyun.com

(TIMP-2)的 mRNA 和蛋白表达,以及诱导黑色素瘤细胞凋亡<sup>[5]</sup>和抑制黑色素瘤 A375 的细胞增殖<sup>[6]</sup>等多个作用靶点。许惠玉等<sup>[7-8]</sup>研究 TPG 诱导 K562 肿瘤细胞凋亡的信号途径及相关基因变化,结果显示 TPG 可通过线粒体途径,抑制 K562 细胞生长,诱导 K562 肿瘤细胞凋亡,具有量效-时效关系。许惠玉等<sup>[9]</sup>研究 TPG 对 HepA 肝癌小鼠肿瘤生长及肿瘤细胞凋亡的影响及其机制。结果表明 TPG 高、低剂量均能明显抑制 HepA 肝癌小鼠肿瘤的生长,肿瘤细胞凋亡指数增加,抑制肿瘤细胞 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期比例向 S 期细胞转化,凋亡率增高;下调肿瘤细胞中 Bcl-2 蛋白的表达,同时明显提高肿瘤细胞中 Bax 蛋白的表达。陈仪坤等<sup>[10]</sup>探讨 TPG 对非小细胞肺癌模型大鼠 MDR1-mRNA、MRP-mRNA 及 LRP-mRNA 基因表达影响效果。结果与模型组相比,TPG 组的癌胚抗原、糖蛋白抗原 50 水平、白细胞水平和白细胞最低值均有不同程度降低;与环磷酰胺相比,TPG 组癌胚抗原、糖蛋白抗原 50 水平显著低于环磷酰胺组( $P<0.05$ ),但白细胞和白细胞最低值较环磷酰胺组明显增高( $P<0.05$ )。TPG 组 MDR1 基因、MRP 基因和 LRP 基因较环磷酰胺组表达量均明显增加( $P<0.05$ ),表明 TPG 能够抑制非小细胞肺癌,降低肺耐药蛋白及多药耐药基因的表达,从而提高机体对药物的耐受性和敏感性。

## 2 抗凝、抗栓和改善血液流变学

TPG 业已证实通过抗血小板聚集、延长血栓形成时间、降低血液黏稠度、增强红细胞变形能力等多靶点干预达到抗栓抗凝和改善血液流变学的药理作用。

徐先祥等<sup>[11]</sup>研究 TPG 静脉给药时抗凝和抗血栓形成作用。结果显示 TPG 能显著延长小鼠凝血时间,降低肺栓塞死亡率,缩短尾血栓的长度比值,延长动脉血栓形成时间,而且 0.375% 浓度下未见溶血反应。孙大军等<sup>[12]</sup>研究 TPG 对实验性血栓形成的影响及其作用机制,通过采用体外血栓法和建立血瘀模型,观察 TPG 对体外血栓长度和干、湿重的影响及对血瘀大鼠血液黏度、红细胞比容、血小板聚集率和凝血时间的影响。结果显示 TPG 具有抗血栓作用,其机制与保护血管内皮细胞损伤,降低血液黏度,改善血液流变性有关。邱灿华等<sup>[13]</sup>观察静脉给 TPG 的抗血栓作用及其作用机制,结果显示 TPG 具有较好的抗血栓作用,其作用机制与其能

降低血黏度,延长大鼠凝血酶原时间、部分凝血活酶时间以及降低血纤维蛋白原浓度、抑制血小板聚集有着密切的关系。孙良杏等<sup>[14]</sup>研究 TPG 对急性血瘀大鼠血液流变学及血栓的影响。大鼠皮下注射盐酸肾上腺素混合冰水浴造成急性血瘀模型。结果 TPG 可显著降低高、低切变率下全血黏度及血浆黏度,减少血栓的形成,具有显著的活血化瘀作用。王琳琳等<sup>[15]</sup>研究 TPG 对大鼠血瘀证及大鼠动静脉旁路血栓质量及抑制率的影响。结果表明,TPG 可显著降低血小板聚集和红细胞聚集,增强红细胞变形能力,延长 PT、APTT 时间,降低全血黏度(低切),减少血栓的生成。伍章保等<sup>[16]</sup>采用凝固法检测小鼠凝血时间、凝血酶原时间及凝血酶时间,凝血因子 II、V、VII、VIII、IX、X、XI、XII 活性及血浆纤维蛋白原含量,探讨 TPG 抗凝血作用的机制。结果表明:TPG 能够显著延长小鼠凝血时间、凝血酶原时间及凝血酶时间( $P<0.01$ );能够显著降低大鼠外源性凝血因子 II、V 及内源性凝血因子 IX 的活性( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),能显著升高大鼠 AT-III 活性( $P<0.01$ ),进一步揭示了 TPG 的抗凝机制。为了增强 TPG 的抗栓作用,有学者<sup>[17-18]</sup>从协同配伍入手,研究 TPG 与其他活血药物有效组分的最佳抗栓配伍的比例关系,比如川芎和赤芍的有效组分 1:1 和 1:2 配比时,TPG 的抗栓效果更佳,同时也为药理协同作用及中药配伍关系提供了实验依据。

## 3 保护心肌细胞损伤

TPG 治疗冠心病的药理机制包括抑制心肌细胞凋亡、清除氧自由基、稳定心肌细胞膜等多种药理效应。

莫晓燕等<sup>[19]</sup>以培养的乳鼠心肌细胞加入异丙基肾上腺素造成缺血缺氧损伤模型,探讨 TPG 对心肌细胞损伤的抗氧化保护作用。结果提示 TPG 对异丙基肾上腺素造成的心肌损伤具有保护作用,且呈现剂量依赖关系,作用机制与增强细胞抗氧化作用,减少自由基和脂质过氧化物导致的细胞膜损伤有关。黄海霞等<sup>[20]</sup>以异丙基肾上腺素加入培养乳鼠心肌细胞造成缺血缺氧模型,探讨 TPG 对培养乳鼠心肌细胞损伤后细胞凋亡的影响,结果表明,TPG 可以改善心肌细胞缺血缺氧状态,维持细胞正常的能量代谢和收缩功能,亦呈现剂量依赖关系,其作用机理与抑制细胞凋亡有关。沈贤等<sup>[21]</sup>研究发现,TPG 对异丙基肾上腺素(ISO)诱导的大鼠心肌缺血

损伤时的细胞凋亡具有保护作用,药用机制可能与激活 Bal-2 基因及其蛋白表达,抑制 Bax 基因及其蛋白表达,提高 Bcl-2/Bax 蛋白比值,从而减少心肌细胞凋亡有关。高丽等<sup>[22]</sup>探讨 TPG 对叔丁基过氧化氢(tBHP)所致心肌细胞损伤的保护作用,结果发现 TPG 对 tBHP 造成的心肌细胞损伤具有一定的保护作用,其机理可能与稳定心肌细胞膜、清除自由基和抑制心肌细胞早期凋亡有关。笔者团队<sup>[23]</sup>研究 TPG、黄连生物碱以及 TPG 和黄连生物碱配伍对大鼠缺血心肌的保护作用。结果表明,TPG 可以有效抑制缺血大鼠的血清炎症水平,保护缺血心肌细胞线粒体的相对完整性,减少大鼠心肌梗死面积,与黄连生物碱配伍合用,起到协同作用,可以增强保护缺血心肌细胞的疗效。

#### 4 保护肝功能

高雪岩等<sup>[24]</sup>以四氯化碳致小鼠急性肝损伤模型和 DL-乙硫氨酸致急性脂肪肝模型,观察 TPG 对小鼠四氯化碳致急性肝损伤和 DL-乙硫氨酸致急性脂肪肝的保护作用。结果表明 TPG 对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤和 DL-乙硫氨酸致小鼠急性脂肪肝具有一定的保护作用,其作用机制尚有待进一步研究。袁冬生等<sup>[25]</sup>观察 TPG 对 D-氨基半乳糖胺所致小鼠肝损伤的防治作用,结果 TPG 高剂量组能显著降低 D-氨基半乳糖胺所致小鼠肝损伤血清 ALT、AST 活性,提高肝组织匀浆 SOD 活性,降低 MDA 含量,明显改善肝组织损伤的程度( $P<0.05$ )。提示 TPG 对 D-氨基半乳糖胺诱导的小鼠肝损伤有保护作用,其作用机制可能与抗脂质过氧化有关。葛文龙等<sup>[26]</sup>观察 TPG 对小鼠胆汁淤积型肝损伤的保护作用,结果 TPG 各剂量组血清学指标及肝组织病变均较模型对照组明显改善,且具有一定的量效关系,表明 TPG 对小鼠胆汁淤积型肝损伤具有保护作用。金向群等<sup>[27]</sup>采用酒精所致小鼠急性肝损伤模型,探讨酒肝清胶囊中黄芩总黄酮、TPG 及甘草总苷三者的最佳配比,结果表明三者 100:70:78 时可以达到最佳保护肝细胞的作用。

#### 5 保护脑细胞,改善学习能力

何丽娜等<sup>[28]</sup>以原代大鼠大脑皮层神经细胞为材料,制备 Caf、KCl 及 NMDA 诱导的钙超载损伤模型,结果 TPG 对 3 种钙超载损伤模型大鼠神经细胞均具有明显保护作用,可显著提高损伤模型神经细

胞的存活数并降低细胞释放 LDH 水平,表明 TPG 对钙超载所致大鼠神经细胞损伤有显著的保护作用,可能也是改善学习记忆能力的作用机制之一。杨军等<sup>[29]</sup>观察 TPG 对 D-半乳糖所致衰老小鼠学习记忆及与神经介质调节相关酶及代谢产物的影响。结果显示 TPG 对衰老小鼠的学习记忆障碍有显著的改善作用;穿梭试验中小鼠主动回避潜伏期和主动回避次数明显增加;水迷宫试验发现,TPG 可有效提高小鼠的达岸正确率,减少小鼠的错误次数。TPG 可显著降低衰老小鼠脑组织中单胺氧化酶水平,提高胆碱酯酶活性;并抑制脂质过氧化产物丙二醛含量的增加,提高脑组织超氧化物歧化酶水平。此外,TPG 对衰老小鼠免疫功能低下及脑萎缩状态有显著的改善。马仁强等<sup>[30]</sup>观察 TPG 注射液对大鼠局灶性脑缺血及脑缺血大鼠局部脑血流量的影响。结果显示 TPG 能改善脑缺血大鼠的行为学症状、减轻脑水肿、降低其脑梗塞面积和减轻缺血所致组织病理改变,对大鼠局灶性脑缺血有明显的保护作用,可能与其增加血流量有关。王修银等<sup>[31]</sup>观察 TPG 对 D-半乳糖(D-gal)诱导学习记忆功能低下衰老大鼠模型学习记忆能力作用,结果揭示 D-gal 致衰老大鼠学习记忆能力下降,红细胞 AR 活性增强,血浆 FRA、HbA1C 和 AGEs 含量明显增高,脑组织中 SOD 活性下降,MDA 和 AGEs 含量明显增高,与正常对照组比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。而 TPG 3 个剂量均能不同程度地改善衰老大鼠的脑功能及体内的病理生理改变( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ),降低早期和 AGEs 及脂质过氧化产物浓度;抑制 AR 活性,改善 D-gal 诱导衰老大鼠学习记忆能力。张海燕等<sup>[32]</sup>研究发现,TPG 可以通过调节 TLR4 和白介素-33 mRNA 的变化,加速自由基清除和抑制炎症因子的释放,改善 D-半乳糖诱导衰老大鼠学习记忆能力。

#### 6 其它药理作用作用

TPG 尚有抗抑郁<sup>[33]</sup>、稳定斑块<sup>[34]</sup>、抗辐射<sup>[35]</sup>等作用,因为研究相对较少,兹不一一赘述。

#### 7 小结与展望

综上所述,TPG 作为赤芍的有效作用组分,有抗肿瘤、保护心肌细胞、保护大脑细胞、提高学习能力、抗栓、抗凝、改善血液流变学等多效性的药理作用,而且不同药物的配比可以增强其疗效,展现出



良好的临床应用前景。但是也存在一些问题:比如 TPG 的质控标准是否统一?其主要活性成分的含量、比例和种类是否统一?其纯度和提取方法是否会影响药效?就近 10 年的文献来看,整体研究质量相对不高,研究的可重复性差。如能进一步规范 TPG 的提取工艺和质控标准,在此基础上进行相关基础研究,将提高 TPG 药效的稳定性和可重复性,为临床应用提供更有力的证据。

### 参 考 文 献

- [1] 许惠玉,徐广友,陈志伟,等.赤芍总苷诱导肿瘤细胞凋亡机制的研究[J].中医药学刊,2005,23(10):1798-1799.
- [2] 许惠玉,华东,于晓红,等.赤芍总苷对荷瘤鼠体内 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 1 分泌及细胞免疫功能的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2009,30(22):2737-2739.
- [3] 于晓红,于洋,华东.赤芍总苷对荷瘤小鼠抗肿瘤作用的免疫机理研究[J].江西中医学院学报,2005,17(1):61-62.
- [4] 王亚珍,吕品田,王凤红,等.赤芍总苷对人黑色素瘤 A375 细胞迁移及侵袭活性的影响[J].广东医学,2012,33(3):318-320.
- [5] 王亚珍,吕品田,王凤红,等.赤芍总苷对人黑色素瘤细胞株凋亡诱导的作用机制[J].中国老年医学杂志,2011,31(23):4606-4608.
- [6] 王亚珍,吕品田,王凤红,等.赤芍总苷抑制人黑色素瘤 A375 细胞株增殖作用的研究[J].中国全科医学,2011,14(36):4173-4175.
- [7] 许惠玉,陈志伟,周丽,等.赤芍总苷非受体依赖途径诱导 K562 肿瘤细胞凋亡及相关基因变化的实验研究[J].中国中药杂志,2010,35(24):3377-3381.
- [8] 许惠玉,陈志伟,牛建昭,等.赤芍总苷诱导 K562 细胞凋亡及对线粒体膜电位和  $\text{Ca}^{2+}$  的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(16):2123-3126.
- [9] 许惠玉,陈志伟,王继峰,等.赤芍总苷对 HepA 肝癌小鼠肿瘤细胞凋亡的影响[J].中草药,2007,37(9):1364-1367.
- [10] 陈仪坤,樊荣,黄梅.赤芍总苷对非小细胞肺癌模型大鼠耐药基因表达影响.中国临床药理学杂志,2015,31(18):1852-1855.
- [11] 徐先祥,刘青云,彭代银,等.赤芍总苷静脉给药抗血栓形成作用研究[J].中药药理与临床,2005,21(5):26-27.
- [12] 孙大军,祁功才,吕文伟,等.赤芍总苷对实验性血栓形成的影响及其作用机制[J].中国老年学杂志,2006,24(8):1080-1081.
- [13] 邱灿华,陈健文,蓝秀健,等.赤芍总苷抗血栓作用的研究[J].热带医学杂志,2007,7(11):1076-1079.
- [14] 孙良杏,孙英莲,王英军,等.赤芍总苷对急性血瘀大鼠血液流变学及血栓的影响[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(3):159-160.
- [15] 王琳琳,丁安伟.赤芍总苷对大鼠血瘀证模型的影响[J].南京中医药大学学报,2011,27(6):552-554.
- [16] 伍章保,王汀,刘青云,等.赤芍总苷抗凝血作用机制研究[J].安徽中医学院学报,2007,26(3):39-42.
- [17] 周鸣,于秀华,张永和,等.赤芍总苷与三七总苷不同比例配伍对大鼠体内静脉血栓形成的影响[J].中国中医药科技,2004,1(1):46.
- [18] 刘剑刚,徐凤芹,史大卓,等.川芎赤芍提取物不同配比的活血化瘀作用研究[J].中药新药与临床药理,2005,16(5):315-317.
- [19] 莫晓燕,黄海霞,洪喻,等.赤芍总苷对培养乳鼠心肌细胞损伤的抗氧化作用[J].中国药理学通报,2004,20(10):1119-1121.
- [20] 黄海霞,莫晓燕,杜晓阳,等.赤芍总苷对培养乳鼠心肌细胞损伤后细胞凋亡的影响[J].时珍国医国药,2005,16(10):963-965.
- [21] 沈贤,莫晓燕,杜晓阳.赤芍总苷对大鼠缺血损伤心肌细胞凋亡的保护作用.中国药理学通报,2007,23(10):1300-1305.
- [22] 高丽,张哲,许树钦,等.赤芍总苷对过氧化氢所致 H9c2 心肌细胞损伤的保护作用[J].时珍国医国药,2011,22(5):1194-1195.
- [23] 董国菊,刘剑刚,张庆祥,等.活血解毒中药组分配伍对急性心肌梗死后缺血心肌病理形态和心功能的影响[J].环球中医药,2015,8(11):1340-1345.
- [24] 高雪岩,孙建宁,王文全,等.赤芍总苷的制备及其对小鼠肝损伤的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(18):183-186.
- [25] 袁冬生,周兰芳,石磊.赤芍总苷对 D-氨基半乳糖所致小鼠肝损伤的保护作用[J].热带医学杂志,2007,7(2):139-142.
- [26] 葛文龙,窦志华,罗琳,等.赤芍总苷对  $\alpha$ -萘异硫氰酸酯诱导的小鼠胆汁淤积型肝损伤的保护作用[J].时珍国医国药,2010,21(11):2881-2882.
- [27] 金向群,邸琳,刘新宇,等.酒肝清胶囊中各有效部位组方的研究[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(6):3-5.
- [28] 何丽娜,何素冰,江怡,等.赤芍总苷对大鼠皮层神经细胞钙超载损伤的保护作用[J].中国新药与临床药理,2001,12(3):212-215.
- [29] 杨军,王静,姜文,等.赤芍总苷对 D-半乳糖衰老小鼠学习记忆及代谢产物的影响[J].中国药理学通报,2001,17(6):697-700.
- [30] 马仁强,来邦豪,陈健文,等.赤芍总苷注射液对大鼠局灶性脑缺血的保护作用及脑血流量的影响[J].中成药,2006,28(6):835-838.
- [31] 王修银,成文利,邝少松,等.赤芍总苷改善 D-半乳糖诱导衰老大鼠学习记忆能力及机制[J].广州医药,2011,42(6):41-45.
- [32] 张海燕,刘忠锦,陈志伟.赤芍总苷对 D-半乳糖诱导衰老大鼠脑组织 TOLL 受体和 IL-33 的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2013,33(6):830-833.
- [33] 张永超,黄世敬.芍药抗抑郁作用机制探析[J].环球中医药,2013,6(10):795-798.
- [34] 张璐,薛梅,马晓娟,等.赤芍川芎有效部位对兔动脉粥样硬化基质金属蛋白酶的影响[J].中国中西医结合杂志,2009,29(6):514-518.
- [35] 陈俊俊,白宏英,彭瑞云,等.抗辐灵活性成分对微波辐射致 PC12 细胞氧化应激损伤的保护作用研究[J].军事医学,2016,40(4):281-284.

(收稿日期:2015-12-16)

(本文编辑:禹佳)