

芍药苷抗抑郁的相关研究进展*

夏小雯¹, 孙 亚, 宋春红, 乔明琦^{2**}

(山东中医药大学中医药经典理论教育部重点实验室 济南 250355)

摘 要:芍药苷是一类单萜类化合物,由于其作用广泛,药效快,毒性低等优点,成为近年来研究的热点。抑郁症作为二十一世纪人类健康的一大杀手,发病机理复杂,目前临床治疗药物种类繁多,且副作用大,急需开发新药物。抑郁症的发生是由于单胺类神经递质、能量代谢和炎症途径三个复杂的方面相互关联共同导致的,一般西药无法满足治疗需求。芍药苷作为天然药物具有多靶点多通路等优点,能够抗炎、镇痛、抗氧化、保护神经细胞,在抗抑郁实验研究方面效果显著。本文通过查阅中国知网, pubmad 等网站,将近 10 年文献进行归纳、概括,从芍药苷调节单胺类神经递质、保护神经细胞、抗氧化、改善各项生理指标等方面对芍药苷的抗抑郁作用进行综述。

关键词:芍药苷 抗抑郁 单胺类神经递质 神经保护

doi:10.11842/wst.2019.05.012 中图分类号:R971+43 文献标识码:A

1963 年 Shibatas 从芍药根中分离得到了芍药苷^[1],开启了对于芍药苷的药理作用研究。芍药苷的分子量为 480.45,分子式是 C₂₃H₂₈O₁₁,是芍药总苷的主要组成成分。目前普遍认为芍药苷具有神经保护、抗炎抗溃疡、清热止痉利尿、扩张血管、镇痛镇静等药理作用。近年来实验发现芍药苷对于抑郁症动物及细胞模型疗效显著,它能够抑制神经元损伤,调节神经内分泌系统,增强单胺类神经递质的释放。更有研究人员发现芍药苷有雌激素样作用,能够改善抑郁样情绪,是未来治疗抑郁症非常有潜力的新药^[2,3]。本文从中医的疏肝解郁和西医的抗抑郁作用两个方面对芍药苷的药理作用进行论述。

1 芍药苷在中医肝郁血虚所致抑郁症中的作用研究

《神农本草经》中对于芍药的记载:“主邪气腹痛,除血痹……益气”^[4],《本草求真》中李杲对于芍药的评价说:“芍药能益阴滋湿……非因通利也”^[5]。可见我

国古人很早就已经利用芍药来治疗肝郁气滞、情绪不遂之人。芍药为肝脾两经血分药,性味微甘,微苦,微酸,微寒。苦者泻,酸善收,甘能补能缓,故芍药的作用在于柔肝泻木,补脾、和营、敛阴、缓痛。芍药在逍遥散和四逆散以及柴胡疏肝散中均作为臣药发挥疏肝解郁、养血柔肝的重要作用。古代医书中记载,芍药能够治疗肝郁血虚症引起的:情绪低落、失眠多梦、健忘、活动性下降、食欲不振、五心烦热等症状。芍药苷作为芍药的主要有效成分,现代中医研究也证实了芍药苷能够通过调节 NO/cGMP 信号通路上的多个靶点来治疗大鼠的血虚肝郁症^[6]。中医所讲的肝藏象并非现代解剖学中的肝脏,它是一个整体而复杂的系统,肝郁血虚抑郁症的失眠健忘等病症的发生与脑密切相关。清代王清任在《医林改错》中提出过:“灵机、记性,不在心,在脑”^[7]。精辟地论证了思维产生于脑而不在心。现代药理学研究也发现芍药苷能够透过血脑屏障来治疗抑郁症,改善脑内的神经细胞及内分泌代谢系统的稳态。

收稿日期:2018-10-12

修回日期:2019-05-12

* 国家科学技术部科技重大新药创制专项(2017ZX09301064):柴芍皂苷软胶囊有效成分脑影像示踪技术及其药理机制研究,负责人:乔明琦。

** 通讯作者:乔明琦,本刊编委,教授,博士生导师,主要研究方向:肝脏象生理病理与情志致病机理研究。

2 芍药苷在单胺类神经递质失常、脑源性神经营养因子减少抑郁症中的作用

芍药苷能够调节整个神经递质系统的活动,而不仅仅是神经递质的增加和减少。目前有一大类抑郁症的发病假说认为抑郁症的发生是由于神经递质稳态调节机制的损伤而导致的^[8]。实验证明芍药苷对于此类抑郁症也有很好的效果。利血平作为一种降压药其副作用较大,主要是因其通过影响交感神经末梢中去甲肾上腺素摄取进入囊泡而致使其被单胺氧化酶降解,耗尽去甲肾上腺素的储存,妨碍交感神经冲动的传递,因而使血管舒张、血压下降、心率减慢,达到降压效果^[9]。但其对中枢神经的镇静和抑制作用使脑内5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(Dopamine, DA)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)等的含量出现异常从而导致抑郁样情绪发生^[10]。有研究发现芍药苷能够有效改善利血平诱导的抑郁症的大、小鼠行为学指标,提高前额叶中5-HT、NE的含量^[11]。下丘脑-垂体-肾上腺素(HPA)轴是一个直接作用和反馈互动的复杂集合,是神经内分泌系统的重要部分,参与控制应激反应,并调节许多身体活动,与情绪精神类疾病的发生密切相关。有研究发现^[12]芍药苷可以通过减少皮质醇分泌、降低海马神经元损伤来治疗HPA轴亢进型的抑郁症。崔广智^[13]等发现芍药苷不仅能改善HPA轴亢进所致抑郁症小鼠的行为学指标还可以改善皮质酮导致PC12损伤的抑郁症细胞模型,且芍药苷与阳性对照药氯米帕明有同等治疗作用,其可能机制多是神经细胞保护作用和对HPA轴的影响。李艳霞^[14]等通过放射免疫法(RIA)测定血浆促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH)、血浆皮质醇(Cortisol, CORT)含量及下丘脑CRHmRNA表达,证明了芍药苷抗抑郁的机制是通过调节HPA轴功能来实现的。刘洋^[15]等研究发现芍药苷预处理对皮质酮损伤的大鼠皮层神经元的保护作用与芍药苷调控神经元凋亡相关基因Bcl-2, Bax, Caspase-3 mRNA的表达直接有关,同时可能与上调神经营养因子BDNF基因表达有关。有研究发现,很多应激性刺激都会导致海马区神经营养因子表达量减少^[16]。BDNF是人脑中广泛存在并分布于中枢神经系统中的神经营养因子,以海马和大脑皮质的含量最高。众多研究显示抑郁障碍患者外周血中BDNF mRNA水平降低;同时抗抑郁治疗后体内BDNF

水平明显升高;同时动物实验也证明抑郁症等患者大脑中BDNF的表达下调^[17-21]。王加充^[22]等发现芍药苷能够提高大鼠脑组织中神经生长因子和脑源性神经营养因子的表达量,其认为这是芍药苷发挥抗抑郁的机制之一。同时,实验研究也表明5-HT与BDNF可调节突触的可塑性、神经发生及神经元的存活,具有营养神经的作用,且这两个信号相互调节,5-HT可刺激BDNF的表达,BDNF可增强5-HT神经元的生长和存活^[23],这也为抗抑郁药物的有效性提供了科学依据。

3 芍药苷在神经损伤的抑郁症中的作用研究

芍药苷能够通过保护神经细胞作用来达到抗抑郁的疗效。目前抗抑郁药5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)和单胺氧化抑制剂需数周才能发挥抗抑郁的作用,且此类药物能够引起神经可塑性以及转录和翻译水平等改变。有研究确定氟西汀能够改变大鼠后代的脂肪代谢异常^[24,25]。芍药苷能够逆转实验动物大脑中与神经、情绪相关的细胞数量、体积的减小^[26],具有抑制细胞凋亡、抑制钙超载、促进神经生长、改善生理指标等作用。

3.1 芍药苷治疗细胞过度氧化凋亡引起的抑郁症作用研究

芍药苷可抑制活性氧(ROS)/蛋白激酶C8(PKC8)/NF- κ B信号通路,从而抑制6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的PC12细胞凋亡,增加谷胱甘肽(GSH)抗氧化能力。芍药苷的抗氧化作用能够降低脑内与情绪精神相关的脑区丙二醛(MDA)含量,提高该区域的超氧化物歧化酶(SOD)含量,从而保护神经系统如大脑皮层、海马、纹状体等^[27]。孙蓉^[28]等发现芍药苷能通过改善自由基浓度和线粒体跨膜电位来减少细胞凋亡量。Dong H^[29]等研究发现芍药苷治疗脑梗塞也是通过抗氧化抑制细胞凋亡来实现的。此外,有研究发现芍药苷对于NO含量及NOS活性有双重调节作用。在缺血性脑损伤中,脑皮质层NO含量及NOS活性都会降低,而不同浓度的芍药苷对于大脑皮质层中NO含量和NOS活性影响不同,发挥的保护作用的强弱也不相同^[30]。李伟^[31]等发现芍药苷可调节大鼠肝郁血虚模型中Glu含量以及NR2A、GluR1、mGluR5 mRNA的表达量。最近的研究发现,芍药苷能够治疗创伤后应激障碍(PTSD),产生抗抑郁药类似的作用,而其作用通路是KEAP1-NRF2/HO-1,运用此途径来抵消H₂O₂诱导的

氧化应激反应^[32]。此外,芍药苷还可以通过抑制活性氧介导的 pkcδ/nf-κb 通路抑制 6-羟基多巴胺诱导的 PC12 细胞凋亡。芍药苷对 PC12 细胞凋亡的抑制可能通过抑制活性氧簇(ROS)/pkcδ/nf-κb 信号通路部分介导^[33]。这一证据支持芍药苷在治疗与氧化应激(包括 PD)相关的神经退行性疾病方面的药理学潜力。

3.2 芍药苷治疗钙超载抑郁作用研究

杨军^[34]发现钙超载损伤模型中芍药苷组乳酸脱氢酶渗漏、钙离子浓度都明显减少,细胞存活率显著提高,并且芍药苷浓度越高效果越好。此外,杨军等还做了 NG108-15 神经细胞的相关研究,发现芍药苷能够可逆性的抑制 L 型 Ca²⁺ 通道。且抑制作用与浓度相关。当加入 30 μM 的芍药苷于细胞中时,可以减少细胞自发放电的频率,轻微抑制电压依赖性的 Na⁺ 电流和延迟整流 K⁺ 电流。证明了芍药苷能够保护钙离子超载的 PC12 损伤,且这种保护可能是通过调节 L 型 Ca²⁺ 通道实现的。Mao^[35]等研究表明,芍药苷预处理后,抑制细胞凋亡,降低细胞内活性氧和丙二醛,增强超氧化物歧化酶活性,激活谷氨酸拮抗剂,升高细胞活力。芍药苷预处理也逆转了细胞内钙离子的浓度升高,通过抑制线粒体凋亡相关蛋白 Bax、Bad、Bcl-2、Bcl-xl 以及 caspase-3 和 caspase-9 的表达来减少谷氨酸在 PC12 细胞中的作用^[36]。此外,宋春红^[37]等实验也证实了白芍提取物能抑制 KCl 激活的 L 型钙通道引起的细胞内钙离子浓度的增加,调控细胞内 Cav1.2,抑制其下游 CaM/CaMK II 信号通路的活化发挥治疗 PMS 肝气郁证的作用。

3.3 芍药苷促进神经生长、改善生理指标发挥其抗抑郁作用研究

芍药苷对大脑皮层的神经元有保护作用,吴玉梅^[38]等体外培养胎鼠大脑皮层神经元,发现随着培养时间的增长,神经细胞逐渐死亡,而芍药苷干预组则可显著增加神经细胞存活数量,降低死亡率。Huang K S^[39]等在体内实验中,将充满芍药提取物的硅胶管用于大鼠坐骨神经 10mm 的神经缺损的搭桥,8 周后与对照组相比,坐骨神经的再生速度、平均面积、有髓鞘轴突和血管的数量、神经传导速度均明显升高。孙蓉^[40]等利用局部脑缺血再灌注的大鼠模型来进行研究,结果发现芍药苷组大鼠的行为学指标和脑内组织的含水量、血流量、血脑屏障通透性都有很大改善,组织病理学也有向好的改变。说明芍药苷对脑缺血造成的神经损

伤、脑水肿、血脑屏障、大脑局部血流量等具有保护作用。刘天易^[41]等用脑内动脉栓塞的脑缺血大鼠模型,检测大鼠伸舌、水迷宫移动、神经系统症状和脑梗死面积。用芍药苷大鼠皮下注射 7 天(10 mg·kg⁻¹),发现皮下注射芍药苷可以有效改善神经系统症状、减少脑梗死面积。也有研究表明,芍药苷可以逆转脑缺血再灌注损伤中撕裂元激活蛋白酶(p38MAPK)和 Jc-Jun 氨基末端激酶(NK)表达增加、细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)表达降低^[42]。最近研究发现芍药苷是通过活化腺苷 A1 受体来起作用的,芍药总苷中部分成分能够促进其穿过血脑屏障,作用于脑缺血的部位^[43]。抑郁症患者的大脑前额皮质区和海马区灰质体积均会减小,膝下扣带回以及皮质下海马区和杏仁核也常常出现异常^[44-47],因此推论芍药苷可以通过改善各项生理指标,促进神经生长来达到抗抑郁效果。

4 芍药苷对于其他类型抑郁症作用研究

芍药苷除了可以抗氧化、调节神经内分泌系统、改善各项生理指标及逆转神经细胞变小减少以外,还能调节免疫、细胞炎性反应及海人藻酸(KA)损伤引起的抑郁症。徐洁虹等^[48]体外实验发现芍药苷能有效抑制 BV2 细胞 TNF-α 和 NO 的产生以及 BV2 细胞异常增加的吞噬功能,并且在此过程中 IL-10-STAT3 信号通路被激活;芍药苷的抑制作用在使用 STAT3 抑制剂 JSI-124 后显著降低,TNF-α 和 NO 的表达量增加、BV2 细胞的吞噬功能增强。结果表明,芍药苷能有效抑制 BV2 细胞炎症作用和吞噬作用,这一过程中依赖 IL-10-STAT3 信号通路的激活。其保护神经元从而抗抑郁的作用可能与其抑制小胶质细胞炎症反应有关。王傲雪^[49]等通过分离健康人外周血 T 淋巴细胞,以抗人 CD3 单克隆抗体与抗人 CD28 单克隆抗体共同诱导 T 淋巴细胞活化,检测芍药苷对 T 淋巴细胞增殖、凋亡、CD25、CD69、NF-κB 及其上清中细胞因子 IFN-γ/IL-4 的影响。结果证明了芍药苷呈浓度依赖性抑制 T 淋巴细胞增殖。此外,有研究对于三个脑区--mPFC、海马和杏仁核的小胶质细胞和星形胶质细胞进行了免疫组织化学评估,发现芍药苷可以逆转 IFN-δ 处理小鼠中小胶质细胞密度增加。证明了芍药苷在炎性因子引起的抑郁症方面有治疗潜力^[50]。张立才^[51]等通过检测脊髓中 caspase-3、caspase-8、caspase-9、TLR4、MyD88、NF-κB、AP-1、Nrf-2、ARE 的 mRNA 表达量以及 HO-1、SOD、GSH-PX 的含量,血清中 IL-6、TNF-α、IL-12

的含量,证实了芍药苷能够通过抑制TLR4炎症通路、增强Nrf2抗氧化应激通路来减轻大鼠脊髓损伤、抑制细胞凋亡。刘玲^[52]等通过实验证明芍药苷可抑制A β 25-35所诱导的PC12细胞毒性和凋亡,其保护作用是通过上调Akt磷酸化水平,增加Bcl-2蛋白表达、降低Bax蛋白表达、抑制caspase-3等的激活而实现的;抑制剂LY294002可减弱上述芍药苷的保护作用。吴玉梅^[53]等通过神经元细胞实验,采用相差显微镜和免疫组化的方法观察,发现芍药苷可以提高神经细胞的存活率;海人藻酸(KA)可以使神经元细胞死亡率升高,但提前加入芍药苷培养4天的细胞可以对抗KA所致的损伤。以上均说明了芍药苷具有抑制细胞凋亡的作用。芍药苷能显著减弱6-ohda诱导的核因子 κ B(NF- κ B)易位,

而不影响Akt、Jnk、p38和erk1/2的磷酸化。

5 探讨与展望

综上所述,芍药苷的抗抑郁效果可能是通过提高5-HT、DA、NE、BDNF等水平,抑制细胞凋亡、保护神经细胞、抗氧化、调节HPA轴和促进免疫细胞增值等方面来实现的。但是目前芍药苷抗抑郁是通过调节5-HT、BDNF产物本身表达水平下降还是通过影响转运过程与受体作用过程达到的抗抑郁,其作用机制尚无统一的研究结果。芍药苷虽在动物、细胞等实验中有不错的抗抑郁效果,但离临床应用还有一定的距离,还需不断完善,不断探索,也希望芍药苷能早日应用于临床,为抑郁症患者提供帮助。

参考文献

- 秦斌. 芍药苷抗肝纤维化机制的研究进展. 中国民族民间医药, 2012, 21(10): 62-63.
- 于春玲. 芍药苷对经前期综合征大鼠血清雌激素水平及大脑皮层雌激素受体表达的影响. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(13): 1568-1570.
- 何青, 谢玉珍, 李映桃, 等. 雌激素受体及五羟色胺转运蛋白基因多态性与围产期抑郁的相关性研究进展. 现代妇产科进展, 2015, 24(4): 308-310.
- 阎星如, 李英杰, 田杰. 白芍中芍药苷的提取工艺研究. 齐齐哈尔大学学报(自然科学版), 2014, 30(1): 62-63.
- 刘敏, 闫军堂, 王庆国. 从《神农本草经》看仲景方中芍药用药规律. 全国第二十次仲景学说学术年会论文集, 2012.
- 李艳霞, 张建军, 王景霞, 等. 芍药苷对血虚肝郁证大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴和单胺类神经递质的影响. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2591-2595.
- 潘大为. 论王清任的神明观. 中华中医药杂志, 2009, 24(2): 124-127.
- Taciak P P, Lysenko N, Mazurek A P. Drugs which influence serotonin transporter and serotonergic receptors: pharmacological and clinical properties in the treatment of depression. *Pharmaco Rep*, 2018, 70(1): 37-46.
- 左宝宁, 张红梅, 金巍. 服用含利血平降压药后伴发抑郁症状的机理探讨. 甘肃医药, 2014, 33(4): 281-283.
- 孙钰, 郭歆, 李焕德. 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)副作用的深入比较. 中南药学, 2007, 5(2): 151-156.
- 崔广智, 金树梅. 芍药苷对利血平诱导抑郁模型的影响. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 272-274.
- 马海娟, 李芳, 宋春红, 等. 白芍提取物对大鼠海马原代培养神经元5-羟色胺3受体介导离子通道的影响. 中草药, 2017, 48(6): 1167-1171.
- 崔广智. 芍药苷抗抑郁作用的实验研究. 现代药物与临床, 2009, 24(4): 231-233.
- 李艳霞, 张建军, 王景霞, 等. 芍药苷对血虚肝郁证大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴和单胺类神经递质的影响. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2591-2595.
- 刘洋, 崔广智, 张艳军, 等. 芍药苷对皮质酮损伤大鼠皮层神经元的预防性保护作用. 中国中药杂志, 2010, 35(2): 208-210.
- 王丹. 海马区BDNF、Kalirin、NOS与慢性应激性抑郁症的关系. 西安: 陕西师范大学硕士研究生论文, 2008.
- Taliaz D, Stall N, Dar D E, et al. Knockdown of brain derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Mol Psychiatry*, 2009, 15(1): 80-92.
- Molendijk M L, Bus B A, Spinhoven P, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(11): 1088-1095.
- Thompson R M, Weickert C S, Wyatt E, et al. Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders. *J Psychiatry Neurosci*, 2011, 36(3): 195-203.
- Ghosh R, Gupta R, Bhatia M S, et al. Comparison of efficacy, safety and brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients of major depressive disorder, treated with fluoxetine and desvenlafaxine. *Asian J Psychiatr*, 2015, 18: 37-41.
- Poletti S, Aggio V, Hoogenboezem T A, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and gray matter volume in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*, 2016, 40: 33-37.
- 王加充, 陈宝智, 赵建农, 等. 芍药苷对脑外伤大鼠模型行为学及HPA轴的影响. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(5): 496-497.
- Mattson M P, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in

- age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*, 2004, 27(10): 589-594.
- 24 曹国平. 基于FKBPs/GR/BDNF通路探讨逍遥散对抑郁模大鼠海马神经可塑性损伤修复的机制研究. 广州: 广州中医药大学博士学位论文, 2017.
- 25 De Long N E, Hardy D B, Ma N, *et al.* Increased incidence of non-alcoholic fatty liver disease in male rat offspring exposed to fluoxetine during fetal and neonatal life involves the NLRP3 inflammasome and augmented de novo hepatic lipogenesis. *J Appl Toxicol*, 2017, 37(12): 1507-1516.
- 26 金树梅, 苏文华, 崔广智. 芍药苷在药物诱发抑郁模型中的抗抑郁作用观察. *山东医药*, 2013, 53(19): 28-29.
- 27 何希辉. 赤芍提取物在大鼠体内的药代动力学及其对大鼠皮质、海马和纹状体中单胺类神经递质影响的研究. 北京: 中国协和医科大学博士学位论文, 2004.
- 28 孙蓉, 李晓宇, 黄伟. 芍药苷对谷氨酸诱导PC12细胞损伤的保护作用及机制研究. 2013中国药学会大会暨中国药师周, 2013.
- 29 Dong H, Li R, Yu C, *et al.* Paeoniflorin inhibition of 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in PC12 cells via suppressing reactive oxygen species-mediated PKC/NF- κ B pathway. *Neuroscience*, 2015, 285: 70-80.
- 30 王景霞, 张建军, 李伟, 等. 芍药苷抗抑郁作用与NO/cGMP通路相关性研究. *中药与临床*, 2012, 3(1) 27-28, 37.
- 31 李伟, 王景霞, 葛阳, 等. 芍药苷对血虚肝郁证模型大鼠海马谷氨酸及其不同类型受体mRNA表达的影响. *中华中医药杂志*, 2016, 31(4): 1241-1244.
- 32 Hong C, Cao J, Wu C F, *et al.* The Chinese herbal formula Free and Easy Wanderer ameliorates oxidative stress through KEAP1-NRF2/HO-1 pathway. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11551.
- 33 Dong H, Li R, Yu C, *et al.* Paeoniflorin inhibition of 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in PC12 cells via suppressing reactive oxygen species-mediated PKC δ /NF- κ B pathway. *Neuroscience*, 2015, 285: 70-80.
- 34 杨军, 何丽娜, 何素冰, 等. 芍药对大鼠皮层神经细胞钙超载损伤的保护作用. *中国药理学与毒理学杂志*, 2001, 15(3): 164-168.
- 35 Mao Q Q, Zhong X M, Feng C R, *et al.* Protective effects of paeoniflorin against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells via antioxidant mechanisms and Ca²⁺ antagonism. *Cell Mol Neurobiol*, 2010, 30: 1059-1066.
- 36 Chen A, Wang H, Zhang Y, *et al.* Paeoniflorin exerts neuroprotective effects against glutamate-induced PC12 cellular cytotoxicity by inhibiting apoptosis. *Int J Mol Med*, 2017, 40(3): 825-833.
- 37 宋春红, 王杰琼, 李芳, 等. 白芍提取物对PMS肝气郁证大鼠下丘脑Cav1.2介导的CaM/CaMK II/BDNF信号通路的影响. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18(10): 1794-1800.
- 38 吴玉梅. 芍药贰促小鼠皮层神经元活性及存活的体外研究. 西安: 第四军医大学硕士研究生学位论文, 2002.
- 39 Huang K S, Lin J G, Lee H C, *et al.* Paeoniae alba Radix Promotes Peripheral Nerve Regeneration. 2011: 109809.
- 40 孙蓉, 吕丽莉, 郭守东, 等. 芍药苷对局灶性脑缺血模型及血脑屏障的影响. *哈尔滨商业大学学报(自然科学版)*, 2005, 21(4): 405-410.
- 41 刘天易. 芍药苷对大鼠脑缺血再灌注损伤细胞凋亡的影响及其作用机制. *西部中医药*, 2016, 29(5): 8-11.
- 42 胡增晓, 徐岚, 闫蓉, 等. 芍药苷作用于神经系统的研究进展. *中国中药杂志*, 2013, 38(3): 297-301.
- 43 宗楷淇, 马增春, 高月. 芍药苷通过激活腺苷A1和A2a受体促进低氧条件下EPO基因的表达. *中国药理学通报*, 2008, 24(10): 1280-1284.
- 44 Milad M R, Wright C I, Orr S P, *et al.* Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(5): 446-454.
- 45 韩颖琳, 姚志剑, 江海腾, 等. 抑郁症识别正性情绪的脑源性影像动态变化. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19(5): 425-428.
- 46 Ongur D, Drevets W C, Price J L. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(22): 13290-13295.
- 47 Bremner J D, M Vythilingam, E Vermetten, *et al.* Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*, 2002, 51(4): 273-279.
- 48 徐洁虹, 熬欢, 洪嘉琪, 等. 芍药苷通过IL-10-STAT3信号通路抑制脂多糖诱导BV2细胞炎症与吞噬作用. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, 33(2): 169-175.
- 49 张蕴颖, 杜恺, 王傲雪, 等. 芍药苷对外周血T淋巴细胞CD25、CD69及NF- κ B表达的影响. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2013, 12(6): 349-352.
- 50 Li J, Huang S, Huang W, *et al.* Paeoniflorin ameliorates interferon- α -induced neuroinflammation and depressive-like behaviors in mice. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8264-8282.
- 51 张立才. 芍药苷通过TLR4炎症通路和Nrf2氧化应激通路减轻大鼠脊髓损伤的实验研究. *海南医学院学报*, 2017, 23(8): 1030-1033.
- 52 刘玲, 王淑英, 王建刚. PI3K/Akt通路在芍药苷抗A β 25-35诱导PC12细胞凋亡中的作用. *中国中药杂志*, 2014, 39(20): 4045-4049.
- 53 吴玉梅, 许汉鹏, 王春婷, 等. 芍药苷对培养小鼠皮层神经元的保护作用. *中国药理学与毒理学杂志*, 2002, 16(3): 172-175.

Research Progress on Antidepressant Paeoniflorin

Xia Xiaowen, Sun Ya, Song Chunhong, Qiao Mingqi

(Key Laboratory for Classical Theory of Traditional Chinese Medicine of Education Ministry, Shandong University of

Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

Abstract: Paeoniflorin is a kind of monoterpenoids. It has become a research hotspot in recent years because of its wide range of effects, fast pharmacodynamics and low toxicity. Depression is a major killer of human health in the 21st century. Its pathogenesis is complex. At present, there are many kinds of clinical medicine with great side effects. It is urgent to develop new drugs. The occurrence of depression is due to the interaction of three complex aspects: monoamines, energy metabolism and inflammation pathway. Generally, western medicine can not meet the treatment needs. Paeoniflorin, as a natural drug, has many advantages such as multi-target and multi-pathway. It can resist inflammation, analgesia, antioxidant and protect nerve cells. It has remarkable effect in the experimental research on anti-depression. By consulting the websites of CNKI and Pubmed, this paper summarizes the literatures in the past 10 years, and summarizes the antidepressant effect of paeoniflorin from the aspects of regulating monoamine neurotransmitters, protecting neurons, antioxidant, improving physiological indicators etc.

Keywords: Paeoniflorin, antidepressant, monoamine neurotransmitters, neuroprotection

(责任编辑:刘 宁,责任译审:王 昭)