

芍药苷的不同药效靶点与白芍在方剂中的运用*

刘甜甜¹, 平叶红², 刘珍洪¹, 陈香云¹, 韩雪珍¹, 殷茵¹, 杨桢^{1△}

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 湖北省中西医结合医院, 湖北 武汉 430015)

摘要: 白芍为临床常用理血药,在方剂学中具有广泛应用。芍药苷是白芍的主要有效成分和部分药理作用的物质基础。目前已知芍药苷是肝受体、K⁺通道和腺苷受体 1 的激动剂,这些受体活化后会产生相应的生理药理效应。本文将这些内容与白芍在方剂中的运用加以结合,从一个侧面加深对方剂临床运用的理解。

关键词: 芍药苷;作用靶点;方剂学;肝受体;腺苷受体

中图分类号: R285.5; R289

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)01-0089-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.01.015

白芍来源于毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根,主要含单萜及其苷类、三萜类、黄酮类、多糖类及挥发油类成分^[1]。芍药苷(paeoniflorin)是一种单萜类糖苷化合物,为芍药根中糖苷类物质白芍总苷的主要活性成分。白芍性味苦、酸,微寒,归肝脾经,具有养血敛阴,柔肝止痛的功效。现代药理研究表明,芍药苷是白芍某些功效的物质基础。白芍临床主要用于治疗血虚、月经不调、胁肋脘腹疼痛以及四肢挛急疼痛,这些主治特点在方剂配伍中大量存在,如桂枝汤、芍药甘草汤、逍遥散、四物汤、当归芍药散、真武汤等。本文以上述 6 方为例,试从芍药苷的不同作用靶点分析白芍在不同方剂中发挥作用的相应药理机制。

1 白芍在桂枝汤中运用:益阴敛营,配伍桂枝调和营卫

《伤寒论》中记载桂枝汤由桂枝(去皮)三两、芍药三两、甘草(炙)二两、生姜(切)三两、大枣(擘)十二枚组成,《方剂学》将其功用概括为解肌发表,调和营卫。传统主治因外感风寒、营卫不和所致的外感风寒表虚证。芍药酸甘而凉,益阴敛营,在本方中敛固外泄之营阴,与桂枝等量配伍,营卫同治,散中有收,“乃滋阴和

阳、调和营卫、解肌发汗之总方也。”(《伤寒来苏集》)相关研究表明,桂枝汤对汗腺分泌具有双相调节作用^[2];白芍具有一定的敛汗作用,桂芍不同配比发汗作用的强弱与白芍含量呈一定的负相关性,且桂枝具有促进芍药苷煎出的作用^[3]。芍药在桂枝汤中发挥益阴敛营的配伍意义,其机制可能与芍药苷直接或间接抑制汗腺分泌有关。芍药苷对离子电流的影响,可能构成了影响神经元或神经内分泌功能的部分潜在机制^[4]。

此外,桂枝汤的广泛运用与芍药苷是腺苷受体 1 (A1AR)的激动剂有关。腺苷是一种生理核苷,其作为一种类固醇激活 G 蛋白偶联的膜受体腺苷受体(adenosine receptors, AR)。AR 有 4 种亚型,芍药苷是亚型 1 的配体。ARs 在机体对病理状态和与功能失衡相关的压力的反应中起作用,例如能量/氧气/营养素的供应和需求。内源性腺苷可以在缺氧和其他压力期间纠正能量不平衡,例如,通过 A1AR 激活可减慢心率或增加心肌的血液供应。鉴于 AR 在中枢神经系统和外周中的广泛分布,增强或抑制 AR 活性用于与心血管功能、血流量、焦虑、痴呆、帕金森病、疼痛、呼吸、睡眠、炎症和免疫力相关疾病的治疗^[5]。这些功效与

收稿日期: 2019-10-28

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81573847);北京中医药薪火传承“3+3”工程李庆业名老中医工作站(2015)

第一作者简介: 刘甜甜(1990-),女,在读硕士研究生,研究方向:中医四气五味。

△通信作者: 杨桢, E-mail: for3000yz@aliyun.com

桂枝汤和营卫、调阴阳的广泛作用相一致。

2 白芍在芍药甘草汤中运用:缓四肢挛急疼痛

芍药甘草汤为《伤寒论·辨太阳病脉证并治上第五》中治疗脚挛急的方剂,原方组成为白芍药、炙甘草各四两。《伤寒论》原文第 29 条:“伤寒脉浮……脚挛急……若厥愈足温者,更作芍药甘草汤与之,其脚即伸。”“先作甘草干姜汤,复其阳气,得厥愈足温,乃与芍药甘草汤,益其阴血,则脚胫得伸。”可见,此方治疗腿部痉挛疼痛之效甚佳。白芍能够柔肝止痛,用于治疗四肢的挛急疼痛。芍药苷和甘草次酸是芍药甘草汤用于缓解疼痛的两种典型活性成分^[6],芍药苷具有解痉、镇痛、抗炎作用。芍药苷能够通过抑制脊髓 Akt-NF- κ B 信号通路及小胶质细胞的激活缓解炎症性疼痛^[7]。相关药理研究表明,芍药苷通过阻滞 NG108-15 细胞 L 型钙通道,抑制 Ca^{2+} 电流,抑制高 K 诱导的离体输精管紧张性收缩和离体主动脉环的收缩力^[8],从而发挥解痉作用。在钾通道中,K1.4 仅分布于骨骼肌,而芍药苷可以作用于 K1.4,调控骨骼肌的收缩,故可治疗骨骼肌的挛缩等病症,助芍药甘草汤缓解四肢的挛急疼痛。

3 白芍在逍遥散中运用:疏肝与解郁

逍遥散是有名的疏肝解郁方剂,出自《太平惠民和剂局方》,由甘草(微炙赤)半两,当归(去苗,銼,微炒),茯苓(去皮,白者),芍药(白者),白术,柴胡(去苗)各一两组成,服用时加烧生姜一块(切破),薄荷少许。功用疏肝解郁,养血健脾。芍药具有优秀的疏肝作用,芍药苷是肝受体(LXR)的激动剂^[9],FXR 与胆汁酸合成、胆固醇代谢有关,发挥广泛的生理病理作用。芍药苷不仅具有抗高血脂,神经保护和抗肝纤维化作用等作用,而且具有降脂作用,对实验诱导的大鼠血清总胆固醇、LDL 和甘油三酯水平均有明显的减少^[9]。在该大鼠实验研究中,通过哺乳动物单杂交和瞬时转染报道分子测定芍药苷对 LXR 的活性。结果表明,芍药苷以剂量依赖方式激活 GAL4,大鼠胆固醇 7 α -羟化酶,磷脂转运蛋白和 ATP 结合盒 A1 基因启动子^[10]。在大量使用芍药的方剂中,芍药参与疏肝的作用可能是通过这个途径实现的。

芍药显著的解郁作用同样已经得到现代药理学

研究的证实。腺苷受体可以调节神经,芍药苷有优秀的透过血脑屏障的作用,A1AR 激动剂芍药苷可以作用于中枢神经系统,发挥抗焦虑、镇静安神^[11]、抗抑郁和抗癫痫作用^[12]。活化 A1AR 受体的药物仅需要达到 nM 水平的浓度即可。

4 白芍在四物汤中运用:调血

《仙授理伤续断秘方》所载四物汤:“属性:凡伤重肠内有瘀血者用此。白芍药、川当归、熟地黄、川芎。上等分,每服三钱。水一盏半,煎至七分,空心热服。”此方在《方剂学》中功用为补血调血,主治营血虚滞证。症见头晕目眩,心悸失眠,面色无华,或妇人月经不调,量少或经闭不行,脐腹作痛等,此为营血亏虚,冲任虚损,血行不畅所致。白芍在本方中养血敛阴、止痛,并可活血以助血行,此处主要通过讨论芍药苷的活血作用机制来阐释白芍在四物汤中的应用。血小板在由血管损伤引起的正常止血过程中发挥关键作用,同时是止血刺激引起的病理性血栓形成的发病机制;纤维蛋白凝块覆盖受损的血管壁导致血液凝固以停止出血和修复血管损伤,亦是止血的重要因素^[13]。芍药苷能够抗血小板聚集和抗凝血化合物,从而改善血液循环^[14],这可能是芍药活血化瘀的部分原理。

值得提出的是,腺苷受体 A1AR 对心血管意义重大。A1AR 可以减慢心率,治疗心动过速;可以降低血压,治疗高血压;可以增加冠脉血流,治疗冠心病。这些作用也可以解释桂枝加桂汤、四物汤对心脏的作用^[12]。

5 白芍在当归芍药散中运用:止痛

当归芍药散方出《金匮要略》,药物组成:当归三两、芍药一斤、茯苓四两、白术四两、泽泻半斤、川芎半斤(一作三两),用于治疗腹中拘急,绵绵作痛,或脘胁疼痛,或下肢浮肿,小便不利。芍药在本方的作用主要是缓拘急,止腹痛。现代分子生物学实验研究表明, Ca^{2+} 水平在平滑肌收缩中发挥着重要作用,游离 Ca^{2+} 水平的增加可引起血管平滑肌收缩,致挛缩性疼痛。芍药苷可通过抑制 L 型 Ca^{2+} 通道以及减少子宫组织 PGF2 α 含量而缓解子宫痉挛等导致的腹痛^[15]。此外,腺苷受体 A1AR 参与脑和脊髓的抑

制和保护功能,包括止痛^[12]。A1AR 的激动剂表现在外周的感觉神经伤害性感受器上,而且作用于免疫细胞和脊髓神经胶质,抑制炎症,抑制疼痛信号传导,治疗炎性和神经性疼痛^[16]。故不难理解芍药用于本方以缓拘急、止腹痛。

芍药发挥止痛的作用是多靶点多机制的,这是因为芍药苷这类小分子作用的靶点具有多样性的缘故。

6 白芍在真武汤中运用:温阳行水

真武汤是《伤寒论》中的名方,主治脾肾阳虚、水湿泛滥所致的小便不利,四肢沉重疼痛,浮肿,腰以下为甚,畏寒肢冷以及太阳病发汗太过引起的身瞤动,振振欲擗地。全方由茯苓三两、芍药三两、白术二两、生姜(切)三两、附子(炮,去皮,破八片)一枚组成,共奏温阳化气利水之功。现代药理研究发现,真武汤具有强心、利尿、降脂、抗氧化、改善肾功能和平衡水液代谢等诸多作用^[17],这与其温阳化气利水的功用相吻合。

芍药在本方中起到柔肝缓急以止腹痛、敛阴舒筋以解筋肉瞤动、防止附子燥热伤阴的作用。比较重要的是,《神农本草经》言芍药能“利小便”,《名医别录》亦谓之“去水气,利膀胱”,这说明芍药在本方中利小便以行水气,利尿消肿,保护肾脏。实验研究发现,真武汤能明显减少阿霉素肾病大鼠尿蛋白、下调肾脏 AQP2 蛋白的表达并下调其血浆 AVP 含量,从而改善阿霉素肾病大鼠水钠潴留状态^[18]。又有实验研究表明,肾脏的气化功能减退的原因之一,可能通过增加 TNF- α 表达,导致 AQP1 表达的下调,影响了肾脏的重吸收;真武汤能够逆转肾阳虚肾衰模型大鼠肾组织病理损伤、上调 AQP1 的表达并下调 TNF- α 表达而保护肾脏^[19]。高效液相色谱法研究发现,真武汤水提液的 HPLC 特征图谱大部分峰归属来自于白芍,可推测芍药苷为真武汤中含量较高的主要成分之一。这些为芍药在真武汤中温阳行水的配伍作用提供了依据。

其实,在众多的利尿剂中使用芍药是罕见的。在肾小球肾炎模型或缺血再灌注的肾炎模型中,在急剧恶化的肾功能情况下,A1AR 激动剂可以阻止肾功能的恶化,保护肾单位。A1AR 主要在肾脏髓质管状结构中表达^[20],A1AR 拮抗剂在实验动物和人中诱导利

尿和尿钠排泄^[21],其激动剂的作用相反。那就意味着在肾功能不全的多尿期,使用芍药是恰当的,符合芍药酸敛的特性,而浮肿少尿期则不宜。

7 小结

芍药的有效成分芍药苷已经有了广泛深入的研究,芍药苷是小分子化合物,适应性较强,因而有众多的作用靶点。目前,最突出的成果是发现芍药苷是肝受体、K⁺通道、腺苷受体 A1AR 的激动剂,因此,可以发挥该通道活化后产生的系列药理效应,这能够解释芍药在相应方剂中的功效。以上述 6 方为例,可以发现芍药的作用与方剂的整体功效是匹配的。当然,中药方剂的成分复杂,有效成分也不止一个,作用的靶位也多样化,有关研究还不全面,寄希望在今后的研究中不断丰富,以更好更深入地理解方剂的治疗机制。

参考文献:

- [1] LI B,BHANDARI D R,ROMPP A,et al. High-resolution MALDI mass spectrometry imaging of gallotannins and monoterpene glucosides in the root of *Paeonia lactiflora*[J]. Sci Rep,2016,6: 36074.
- [2] 富杭育,贺玉琢,李晓芹,等. 桂枝汤对汗腺分泌作用的实验研究[J]. 中西医结合杂志,1991,11(1):34-36.
- [3] 吴贝贝.《伤寒杂病论》中桂芍用量变化对发汗、止痛作用影响研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2015.
- [4] TSAI T Y,WU S N,LIU Y C,et al. Inhibitory action of L-type Ca²⁺ current by paeoniflorin,a major constituent of peony root,in NG108-15 neuronal cells [J]. European Journal of Pharmacology,2005,523(1-3): 16-24.
- [5] JACOBSON K A,GAO Z G. Adenosine receptors as therapeutic targets[J]. Nature Reviews Drug Discovery,2006,5(3): 247-264.
- [6] DING X,SUN Y,WANG Q,et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glycyrrhetic acid with Paeoniflorin after transdermal administration in dysmenorrhea model mice[J]. Phytomedicine,2016,23(8): 864-871.
- [7] 洪嘉琪,史家欣,敖欢,等. 芍药苷通过抑制脊髓 AKT-NF-KB 信号通路及小胶质细胞激活缓解炎症性疼痛[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2018,34(3): 325-333.
- [8] VARANI K,VINCENZI F,MERIGHI S,et al. Biochemical

- and pharmacological role of A1 adenosine receptors and their modulation as novel therapeutic strategy [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017, 1051: 193–232.
- [9] YANG H O, KO W K, KIM J Y, et al. Paeoniflorin: an antihyperlipidemic agent from *Paeonia lactiflora* [J]. *Fittoterapia*, 2004, 75(1): 45–49.
- [10] LIN H R. Paeoniflorin acts as a liver X receptor agonist [J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2013, 15(1): 35–45.
- [11] CHEN C R, SUN Y, LUO Y J, et al. Paeoniflorin promotes non-rapid eye movement sleep via adenosine A1 receptors [J]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2016, 356(1): 64–73.
- [12] JACOBSON K A, TOSH D K, JAIN S, et al. Historical and Current Adenosine Receptor Agonists in Preclinical and Clinical Development[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 124.
- [13] TOMAIUOLO M, BRASS L F, STALKER T J. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis [J]. *Interventional Cardiology Clinics*, 2017, 6(1): 1–12.
- [14] KOO Y K, KIM J M, KOO J Y, et al. Platelet anti-aggregatory and blood anti-coagulant effects of compounds isolated from *Paeonia lactiflora* and *Paeonia suffruticosa* [J]. *Die Pharmazie*, 2010, 65(8): 624–628.
- [15] 吴丽, 王丽丽, 侯燕, 等. 芍药苷、芍药内酯苷对原发性痛经模型小鼠的解痉镇痛作用 [J]. *环球中医药*, 2018, 11(11): 1670–1674.
- [16] SAWYNOK J. Adenosine receptor targets for pain [J]. *Neuroscience*, 2016, 338: 1–18.
- [17] 毛妍, 梁慧慧, 朱俊平, 等. 真武汤的方证解析与现代研究概况[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(1): 217–225.
- [18] 孙香娟, 常克, 张娟, 等. 真武汤对肾病综合征大鼠肾脏水通道蛋白 2 的影响 [J]. *天津中医药*, 2010, 27(5): 416–417.
- [19] 刘芳. 真武汤对肾阳虚肾衰模型大鼠肾组织 AQP1 表达影响研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2010.
- [20] VITZTHUM H, WEISS B, BACHLEITNER W, et al. Gene expression of adenosine receptors along the nephron [J]. *Kidney International*, 2004, 65(4): 1180–1190.
- [21] WELCH W J. Adenosine, type 1 receptors: role in proximal tubule Na⁺ reabsorption [J]. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 2015, 213(1): 242–248.