

本文引用: 陈园, 杜利新, 李涛, 王文宇, 邹龙. 芍药苷对心血管疾病的药理作用及其新型药物制剂的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(7): 1394-1400.

芍药苷对心血管疾病的药理作用及其新型药物制剂的研究进展

陈园, 杜利新, 李涛, 王文宇, 邹龙*

湖南中医药大学药学院, 湖南长沙 410208

〔摘要〕 芍药苷是芍药科植物中主要且具有代表性的活性成分, 在心血管疾病的防治中展现出广泛的药理作用, 包括抗动脉粥样硬化、抗心肌梗死、抗血栓及改善心肌缺血再灌注等。然而, 其临床应用受到稳定性差、溶解度低、代谢快和口服吸收效率低等因素限制。针对这一难题, 近年来多种新型递药系统相继开发, 包括微乳、脂质体、磷脂复合物、纳米粒和凝胶剂等, 部分制剂在动物实验中显示出良好的组织靶向性和治疗效果。本文总结芍药苷对心血管疾病的保护作用, 梳理其剂型优化的最新进展, 旨在为其后续药物开发与临床转化提供参考依据。

〔关键词〕 芍药苷; 心血管疾病; 新剂型; 生物利用度; 制剂研究; 新型递药系统

〔中图分类号〕 R285

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.07.030

Recent advances in the pharmacological effects of *Paeoniflorin* on cardiovascular diseases and its novel pharmaceutical formulations

CHEN Yuan, DU Lixin, LI Tao, WANG Wenyu, ZOU Long*

School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕 As a major and representative bioactive compound derived from plants of the *Ranunculaceae* family, *Paeoniflorin* has demonstrated a wide range of pharmacological effects in the prevention and treatment of cardiovascular diseases (CVDs), including anti-atherosclerotic, anti-myocardial infarction, anti-thrombotic activities, as well as the amelioration of myocardial ischemia-reperfusion injury. However, its clinical application is hindered by poor stability, low solubility, rapid metabolism, and limited oral bioavailability. To address these challenges, a variety of novel drug delivery systems have been developed in recent years, such as microemulsions, liposomes, phospholipid complexes, nanoparticles, and hydrogels. Some of these formulations have shown promising tissue-targeting properties and therapeutic efficacy in animal studies. This paper summarizes the cardioprotective effects of *Paeoniflorin* on CVDs and outlines recent advances in formulation optimization, aiming to provide a reference for its further pharmaceutical development and clinical translation.

〔Keywords〕 *Paeoniflorin*; cardiovascular disease; novel formulation; bioavailability; formulation research; new drug delivery system

芍药科(Paeoniaceae)植物共收录约 34 种, 主要分布于温带欧亚大陆、西北非洲及北美西部^[1]。中国是该科植物分布最为集中的地区, 其中, 芍药属(*Paeo-*

nia)植物因显著的药用和观赏价值被广泛种植。芍药的药用历史可追溯至《神农本草经·中品·草部》, 已有两千多年历史。《伤寒杂病论》中共 200 多

〔收稿日期〕 2025-01-22

〔基金项目〕 湖南省研究生科研创新课题项目(CX20230830)。

〔通信作者〕 * 邹龙, 男, 博士, 教授, 硕士研究生导师, E-mail: 1042231287@qq.com。

首方剂,含芍药的方剂有61首,占1/5以上^[2]。南北朝时期陶弘景首次将芍药分为赤芍和白芍,这一分类延续至《中华人民共和国药典》^[3-5]。芍药苷(Paeoniflorin)为其主要活性成分,1963年首次从芍药中分离获得^[6-7]。尽管这两种植物在来源和化学成分上相似,但赤芍中芍药苷的含量通常略高于白芍。据《中华人民共和国药典》规定,白芍中芍药苷的含量应大于1.6%,而赤芍中的芍药苷含量则应大于1.8%^[8]。芍药苷不仅存在于芍药科植物的根(包括根茎),还广泛分布于植物的花、茎、叶、果实及种子等部位。

芍药苷为单萜类糖苷化合物,呈吸湿性无定形粉末,熔点196℃,在酸性环境中较稳定,但在碱性条件下易分解^[9]。研究表明,在常规用药剂量下,芍药苷安全性良好^[10]。芍药苷具有调节糖脂代谢、抗炎、抗氧化应激、抗动脉硬化、改善心功能、抑制心脏重构等药理作用,因此,其被认为是治疗心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)和保护心血管系统的有效成分^[11]。但其临床应用仍面临着一定的挑战,主要原因在于其物理性质不稳定,且存在肝脏首过效应、胃肠吸收差等问题,导致其体内生物利用度较低^[12]。为克服这些局限性,研究者通过改进剂剂形式和给药途径来提高芍药苷的药效和生物利用度,从而推动其在心脑血管疾病等重大慢性疾病领域的临床转化应用。

1 芍药苷对CVD的保护作用

芍药苷在心血管保护方面展现了丰富的药理作用,主要包括干预急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)及其引发的病理性左心室重构,减轻心肌缺血再灌注损伤、抗动脉粥样硬化、抗血栓等。

1.1 对AMI及其引发的左心室重构的保护作用

AMI是由于冠状动脉急性闭塞导致心肌持续缺血缺氧所引发的严重心血管事件,常伴有心律失常、心力衰竭及猝死等并发症^[13-14]。研究表明,芍药苷在急性心肌损伤中具有一定的干预作用。CHEN等^[15]通过实验研究发现,芍药苷能显著减少AMI大鼠模型的心肌梗死面积,降低血清肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和心肌肌钙蛋白T的活性,还能显著抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6和核因子 κ B(nucle-

ar factor- κ B, NF- κ B)的表达。此外,芍药苷还可抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的活性及其蛋白表达水平,提示其可能通过调节炎症反应和iNOS相关信号通路,对AMI发挥保护作用^[15]。

在心肌损伤急性期,及时有效的干预虽可降低短期死亡率,但心肌梗死后仍易出现左心室重构,进而影响远期预后^[16]。芍药苷在改善心室重构方面亦展现出积极作用。CHEN等^[17]研究发现,芍药苷可以显著提高大鼠左室射血分数,改善AMI大鼠模型的心功能,并减轻AMI后心室重构,其机制可能与芍药苷能抑制B型钠尿肽、TNF- α 、IL-6、IL-10及胱天蛋白酶(cysteine-aspartic acid protease, Caspase)-3和Caspase-9的表达有关。闫娜等^[18]研究证实,芍药苷可通过抑制转化生长因子(transforming growth factor)- β 1/Smad3信号通路调节心肌纤维化过程,从而延缓重构进程。此外,FANG等^[19]研究发现,芍药苷能够通过下调铁氧还蛋白1和二氢硫辛酰基乙酰转移酶的表达,减少铜死亡相关损伤,并同时降低核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3、Caspase-1、TNF- α 、IL-1 β 和IL-18等炎症因子的水平,提高超氧化物歧化酶(super oxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)的活性,调节细胞相关凋亡因子的比值,从多个环节减轻心肌细胞凋亡和氧化应激,从而改善左心室重构。

1.2 对心肌缺血再灌注损伤的保护作用

AMI再灌注治疗后,缺血心肌血流的恢复可诱发心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)^[20]。芍药苷对AMI诱发的MIRI具有良好的治疗效果。WU等^[21]通过动物实验证实,30 mg/kg和60 mg/kg的芍药苷可显著减轻MIRI。HE染色、免疫组化及Western blot结果显示,芍药苷具有明显的心肌保护作用,其机制可能与抑制凋亡相关信号通路的表达,从而减少氧化应激和细胞凋亡有关^[21]。ZHAO等^[22]通过网络药理学揭示芍药苷可能的抗MIRI机制,并通过动物实验证实芍药苷可通过调控氧化应激、细胞凋亡及自噬等机制发挥心肌保护作用。CHEN等^[23]进一步实验研究发现,芍药苷预处理能显著提高H9c2细胞的活力,抑制氧葡萄糖剥夺/再灌注诱导的活性氧生成,上调沉默信

息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)、自噬相关蛋白、PTEN 诱导的激酶1(PTEN-induced kinase 1, PINK1)和微管相关蛋白1轻链3(light chain 3, LC3)的表达,降低自噬底物 P62 的水平,提示其心肌保护作用与线粒体自噬密切相关。此外,使用 SIRT1 抑制剂 EX527 处理后,芍药苷对氧化损伤和自噬途径的保护作用显著减弱,提示芍药苷可能通过激活 SIRT1-PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬通路从而缓解 MIRI^[23]。

1.3 抗动脉粥样硬化作用

动物实验研究表明,芍药苷可以通过调节体内脂质代谢水平,预防或改善硬化斑块的形成。在动脉粥样硬化的发生发展过程中,血管平滑肌细胞的异常增殖、迁移及炎症反应被认为是关键病理环节^[24]。LI 等^[25]研究发现,芍药苷能通过抑制细胞周期或通过丝裂原激活蛋白激酶和 NF- κ B 途径,激活血红素加氧酶-1,从而抑制平滑肌细胞的增殖和迁移,进而治疗动脉粥样硬化。WU 等^[26]以载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠为模型,发现芍药苷灌胃处理后可显著减轻动脉粥样硬化斑块形成及高脂血症,同时缓解肝脏脂肪变性,其作用可能与抑制炎症相关基因表达、降低主动脉及肝组织氧化应激水平密切相关。

1.4 抗血栓作用

芍药苷具有良好的抗血栓作用,可以降低血小板的聚集、缩短纤维蛋白原形成的时间^[27]。段文娟等^[28]研究发现,25 μ g/mL 芍药苷给药后可延长斑马鱼血管的凝血时间,100 μ g/mL 的芍药苷能更好地抑制血栓生成、促进血液流动。XIE 等^[29]从赤芍中提取出芍药苷,采用急性血瘀大鼠模型研究其抗血栓作用及机制,结果表明芍药苷能抑制血栓形成,且抗血栓形成作用与血管内皮活性物质的调节相关。NGO 等^[30]在大鼠离体剪切诱导的人血小板聚集(shear-induced platelet aggregation, SIPA)模型中发现,芍药苷可显著抑制 SIPA,且表现出良好的抗血小板活性,具有作为新型抗血小板药物的潜力,能选择性地靶向 SIPA,且安全性较高。

2 芍药苷新剂型的研究进展

中药制剂是中医药体系的重要组成部分,其理论与技术在长期实践中不断发展,逐步形成了系统

而完整的体系。中药药剂从传统的剂型“丸、散、膏、丹、汤、酒”等发展而来,随着临床用药的需要以及现代制剂技术的发展,研制出中药滴丸、片剂、颗粒剂、胶囊剂、注射剂等一系列中药现代制剂。芍药苷药理作用丰富,具有巨大的潜在价值,但一直未能在临床广泛推广,主要是由于肝脏首过效应、肠道转运体外排蛋白及药物理化性质不稳定、半衰期短等因素导致药物体内生物利用度低^[31]。为解决芍药苷不稳定和生物利用度低的问题,近年来研究者从不同的剂型和给药途径出发,开展大量的剂型研究工作,研究出微球、微乳、脂质体、纳米粒、磷脂复合物、凝胶等新剂型,为芍药苷的临床应用提供了有力的实验支持。

2.1 微球

微球是一种新型药物递送系统,通常指药物吸附或分散于聚合物基质中形成的颗粒分散体,粒径一般在 1~1 000 μ m 之间,该系统结构多样、功能丰富,具有缓释、控释、靶向输送及生物相容性良好等多种优势^[32]。作为常用的给药形式之一,微球可以延长药物在体内的作用时间,减少给药频率,从而提高患者用药的依从性^[33-34]。LI 等^[35]体外释放实验表明,微球可显著提升芍药苷的释放效率,靶向性研究显示,该系统可有效将芍药苷递送至结肠,实现靶向释放。曾林如等^[36]研究表明,以聚氰基丙烯酸正丁酯为载体材料制备的芍药苷缓释微球,突释效应较小,具有良好的缓释特性,可延长药效持续时间、减少给药频次,从而提高芍药苷的用药便利性。

2.2 微乳

微乳液是一种由油相、表面活性剂、助表面活性剂和水相构成的热力学稳定体系,通常粒径范围在 10~200 nm 之间,具有粒径小、分散均匀等特点,能有效提高脂溶性药物的溶解度及生物活性物质的稳定性^[37]。研究表明,特定组分配比的微乳剂可显著提升难溶性药物的口服生物利用度^[38]。作为一种新型药物载体,微乳在改善药物的体内代谢行为和组织分布方面具有明显优势,在多种疾病的治疗研究中得到广泛应用。袁君等^[39]制备的油包水型芍药苷微乳(paeoniflorin microemulsion, PF ME)显示,PF ME 在各肠段均可被吸收,且其吸收量、吸收系数及速率常数均明显高于原型芍药苷,表明微乳制剂有助于提高芍药苷的肠道吸收效率。WANG^[40]、韩嘉艺等^[41]

制备的芍药苷微乳与原料药相比,微乳组的最大血药浓度、血药浓度-时间曲线下面积及平均滞留时间均显著增加,而分布容积和清除率明显降低,表明芍药苷微乳可显著提高其在大鼠体内的生物利用度。

2.3 脂质体

脂质体是由磷脂双层膜和水性核心组成的球形囊泡,通常由卵磷脂和胆固醇构成^[42]。药物可溶于其水相核心或分散于疏水性双层膜中,从而改善其在体内的油水分配比例,提升溶解度与膜通透性。脂质体具有良好的生物相容性,能延长药物在体内的循环时间,并被广泛用于被动靶向的药物递送系统^[43]。WANG等^[44]制备了叶酸和聚乙二醇共同修饰的芍药苷脂质体,研究显示,该制剂具有良好的物理稳定性,能实现药物的缓释释放,延长芍药苷在体内的循环时间;且在类风湿性关节炎大鼠模型中,该脂质体显著改善大鼠踝关节滑膜的炎症及增生,表明脂质体载药系统可有效提升芍药苷的治疗效果。此外,曾盈蓉等^[45]将芍药苷和莪术醇共同载入脂质体中,制备了甘草次酸修饰的莪术醇-芍药苷共载纳米脂质体,体外释放实验表明该制剂具有良好的缓释性能,有助于延长药物在体内的作用时间,从而增强其抗肿瘤活性。

2.4 纳米颗粒

纳米颗粒不仅可以提高难溶药物的溶解度,防止药物降解,还可以延长药物半衰期,提高药物的生物利用度,此外还具有优良靶向性及缓控释作用^[46-47]。目前,芍药苷在纳米药物递送系统方面的研究涉及基于脂质体的纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、无机纳米颗粒和天然载体纳米颗粒。

邱玲等^[48]采用自发乳化-超声法制备了芍药苷脂质液晶纳米粒,研究结果提示,其具有良好的稳定性和缓释作用。滕爽等^[49]进一步研究了芍药苷脂质液晶纳米粒的肠道吸收性能,发现其可显著改善芍药苷的肠道吸收,从而提高了其生物利用度。YANG等^[50]制备的芍药苷和灯盏花乙素共递送的聚乳酸-羟基乙酸聚合物纳米颗粒可延长灯盏花乙素和芍药苷的血液循环时间,增加心脏中灯盏花乙素和芍药苷的含量,从而有效治疗大鼠心肌缺血并保护心脏。此外,肖奕菲等^[51]对芍药苷聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒制备工艺进行优化后可提高心肌细胞存活率,降低LDH和丙二醛含量,升高SOD含量,提示

其具有保护心肌的作用。SINGH等^[52]研究以无机材料二氧化硅为载体负载芍药苷,并制备二氧化硅纳米粒,实验结果表明其具有更高的抗菌活性,且对HEK 293细胞和红细胞的毒性较小,表明该纳米粒的毒性较低,同时能增强药物的疗效。钱佳佳等^[53]采用天然玉米醇溶蛋白载体制备的实心和中空玉米醇溶蛋白-芍药苷纳米粒均具有缓释作用,表明这些纳米粒有助于延缓药物在体内的释放,延长药物的作用时间且制备方法简单,所制纳米粒稳定可靠。

除以上单一载体类型的纳米粒外,研究者们尝试将两种纳米载体结合,研发更具优势的纳米颗粒,如将脂质载体与聚合物载体结合共同载药,可结合脂质载体和聚合物纳米颗粒的优点,兼具聚合物纳米粒的刚性与磷脂结构的柔性,从而表现出更优异的性能。研究发现,采用大豆卵磷脂与聚合物载体聚乙二醇聚乳酸-羟基乙酸共聚物构建芍药苷的甘草次酸修饰脂质-聚合物杂化纳米粒,体外靶向实验初步显示其对肝癌细胞具有一定的靶向亲和性,体内实验进一步证实其可显著延长药物在小鼠体内的循环时间,并表现出明确的肝靶向性,且具有良好的缓释性能^[54-55]。

2.5 磷脂复合物

磷脂复合物(phospholipid complex, PC)是通过天然或合成磷脂(如磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺或磷脂酰丝氨酸)与选定的植物衍生物按照适当比例在非质子溶剂中相互作用制备而成^[56]。由于磷脂是生物膜的重要成分,且在PC形成后能改变药物的疏水性,研究者通过将药物与PC结合,增加药物跨膜渗透性,从而提高药物的口服生物利用度^[57]。周海滨等^[58]首次开展了芍药苷磷脂复合物的制备工艺研究。朱廷焱等^[59]随后对其进行了系统表征,证实复合物成功构建。随着相关技术的不断进展,QIAN等^[60]采用溶剂挥发法制备了芍药苷磷脂复合物,并开展了体外释药性能及体内药代动力学研究,结果表明,其具有良好的缓释特性,能延长药物在体内的滞留时间,显著提高芍药苷的亲脂性及口服生物利用度。

2.6 凝胶剂

凝胶剂是指由药物和能形成凝胶的高分子聚合物(如壳聚糖、海藻酸钠、卡波姆、明胶等)制成的溶液、混悬液、乳液型黏稠液体或半固体制剂,具有良好的生物相容性^[61]。杨畅等^[62]制备的芍药苷醇质体

凝胶剂,尽管其对芍药苷的释放存在一定阻滞,但能明显提高芍药苷的经皮渗透速度。YANG 等^[63]研制的一种基于高分子量透明质酸的芍药苷水凝胶可促进皮肤创面愈合。徐丽清等^[64]制备的芍药苷固态脂质纳米粒凝胶可显著提高药物的透皮累积量及在皮肤中的滞留量。由此可见,凝胶剂为芍药苷的经皮给药提供了新的研究方向,具有良好的应用前景。

除常规经皮给药的凝胶剂外,研究者还探索了芍药苷注射用水凝胶及鼻用原位凝胶等多种给药形式。CHEN 等^[65]制备的芍药苷氧化锌水凝胶注射剂具有良好的生物相容性和优越的抗菌性能。朱智涛等^[66]制备的芍药苷鼻用原位凝胶具有一定的缓释效果,能跨越血脑屏障进入脑部,且对鼻黏膜无损伤。

2.7 其他

为实现芍药苷在大脑中的高效递送,提升其用于帕金森病治疗的生物利用度,WU 等^[67]开发了一种有效的芍药苷纳米晶体制剂,该制剂能明显改善芍药苷的细胞摄取效率与跨膜通透性,实现了对大脑的靶向递送,为芍药苷治疗帕金森病提供一种新的给药策略。

3 讨论

芍药苷作为芍药属植物中的主要活性成分,在多种 CVD 模型中表现出抗炎、抗氧化、抗凋亡及改善心室重构等多重药理活性,初步建立了较为明确的药效基础。尽管已有研究揭示其可能通过多靶点、多通路协同介导作用,但总体上作用机制仍缺少系统性,关键靶点及其与信号网络的关系尚不明确。未来应加强机制研究的整体性,结合分子靶向、蛋白组学和代谢组学等多组学手段,系统识别其核心干预环节。

在制剂方面,针对芍药苷水溶性强、生物利用度低等特性,已有研究构建了包括微球、微乳、脂质体、纳米粒和磷脂复合物等多种递送系统,以改善其稳定性和靶向性。尽管部分制剂显示出提升药效的潜力,但仍存在包封率低、突释效应明显、体内行为研究不足以及工艺复杂等问题,尚难满足临床转化和工业化要求。未来有必要开发工艺简洁、载药量高、适于规模化生产的新型给药平台,并加强体内药动学与药效学研究。此外,芍药苷的原料来源仍依赖天然植物提取,存在提取效率低、资源消耗大等限

制。其生物合成途径尚不清晰,人工合成工艺复杂。可考虑通过合成生物学手段解析其合成途径,构建微生物生产平台,提升产量与可持续性。芍药苷在复方药物开发中的应用潜力逐渐显现,与现代药物或其他天然活性成分联合使用有望发挥协同作用,增强疗效并降低剂量负担。今后的研究应进一步拓展其作用机制的深度与广度,推动制剂创新与制造技术融合,助力其在 CVD 防治中的临床转化。

参考文献

- [1] ZHOU Z Q. Taxonomy, geographic distribution and ecological habitats of tree peonies[J]. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 2006, 53(1): 11-22.
- [2] 陈啸虎, 范田家玉, 张沁园. 芍药在《伤寒杂病论》中配伍分析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(12): 184-188.
- [3] ZHOU S L, XU C, LIU J, et al. Out of the pan-Himalaya: Evolutionary history of the Paeoniaceae revealed by phylogenomics[J]. *Journal of Systematics and Evolution*, 2021, 59(6): 1170-1182.
- [4] 徐佳新, 许 浚, 曹 勇, 等. 中药白芍现代研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(21): 5486-5495.
- [5] XU X Y, XU H Y, SHANG Y, et al. Development of the general chapters of the Chinese pharmacopoeia 2020 edition: A review[J]. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2021, 11(4): 398-404.
- [6] TANG M L, CHEN M, LI Q. Paeoniflorin ameliorates chronic stress-induced depression-like behavior in mice model by affecting ERK1/2 pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11329-11341.
- [7] ZHANG X X, ZUO J Q, WANG Y T, et al. Paeoniflorin in Paeoniaceae: Distribution, influencing factors, and biosynthesis[J]. *Frontiers in Plant Science*, 2022, 13: 980854.
- [8] ZHANG C Z, HONG K. Production of terpenoids by synthetic biology approaches[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, 8: 347.
- [9] 沈成英, 朱君君, 戴 博, 等. 芍药甘草汤自组装纳米粒的形成及其对白芍主要成分释放和吸收的影响[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(9): 2190-2196.
- [10] 张腾腾, 王婉婷, 居 正, 等. 芍药苷提取及纯化制备方法研究进展[J]. *广州化工*, 2020, 48(17): 13-14, 20.
- [11] LI X Y, SUN C X, ZHANG J Y, et al. Protective effects of paeoniflorin on cardiovascular diseases: A pharmacological and mechanistic overview[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1122969.
- [12] ZHOU Y X, GONG X H, ZHANG H, et al. A review on the pharmacokinetics of paeoniflorin and its anti-inflammatory and

- immunomodulatory effects[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 130: 110505.
- [13] JI Z J, LIU G R, GUO J Q, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is an important indicator predicting in-hospital death in AMI patients[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2021, 8: 706852.
- [14] LIU S, WU N, MIAO J X, et al. Protective effect of morin on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 42(3): 1379-1390.
- [15] CHEN C, DU P, WANG J J. Paeoniflorin ameliorates acute myocardial infarction of rats by inhibiting inflammation and inducible nitric oxide synthase signaling pathways[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 12(3): 3937-3943.
- [16] KACPRZAK M, BRZECZEK M, ZIELINSKA M. Atrial natriuretic peptides, right atrial infarction and prognosis of patients with myocardial infarction—a single-center study[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1833.
- [17] CHEN H W, DONG Y, HE X H, et al. Paeoniflorin improves cardiac function and decreases adverse postinfarction left ventricular remodeling in a rat model of acute myocardial infarction[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2018, 12: 823-836.
- [18] 闫娜, 杨妮, 董晗, 等. 芍药苷通过抑制 TGF- β 1/Smad3 通路对急性心肌梗死后心室重塑的作用研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(5): 624-629.
- [19] FANG X, JI Y X, LI S, et al. Paeoniflorin attenuates cupropitosis and ameliorates left ventricular remodeling after AMI in hypobaric hypoxia environments[J]. *Journal of Natural Medicines*, 2024, 78(3): 664-676.
- [20] KE W L, HUANG Z W, PENG C L, et al. M6A demethylase FTO regulates the apoptosis and inflammation of cardiomyocytes via YAP1 in ischemia-reperfusion injury[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 5443-5452.
- [21] WU F B, YE B H, WU X D, et al. Paeoniflorin on rat myocardial ischemia reperfusion injury of protection and mechanism research[J]. *Pharmacology*, 2020, 105(5/6): 281-288.
- [22] ZHAO C G, LING W P, LUO C Y, et al. Study on the mechanism of paeoniflorin against atherosclerosis through network pharmacology and molecular docking[J]. *Journal of Biobased Materials and Bioenergy*, 2020, 14(4): 467-475.
- [23] CHEN X C, SUN T, QI Y X, et al. Paeoniflorin ameliorates reperfusion injury in H9C2 cells through SIRT1-PINK1/parkin-mediated mitochondrial autophagy[J]. *Molecular Immunology*, 2025, 177: 32-43.
- [24] RAINES E W, ROSS R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis[J]. *British Heart Journal*, 1993, 69(1 Suppl): S30-S37.
- [25] LI W F, ZHI W B, LIU F, et al. Paeoniflorin inhibits VSMCs proliferation and migration by arresting cell cycle and activating HO-1 through MAPKs and NF- κ B pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2018, 54: 103-111.
- [26] WU R M, WANG C Y, WANG J, et al. Promoting reverse cholesterol transport contributes to the amelioration of atherosclerosis by paeoniflorin[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2023, 961: 176137.
- [27] HAN X, HU S Q, YANG Q, et al. Paeoniflorin ameliorates airway inflammation and immune response in ovalbumin induced asthmatic mice: From oxidative stress to autophagy[J]. *Phytomedicine*, 2022, 96: 153835.
- [28] 段文娟, 李月, 杨国红, 等. 白芍对斑马鱼促血管生成和抗血栓作用的研究[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(4): 834-837.
- [29] XIE P Y, CUI L L, SHAN Y, et al. Antithrombotic effect and mechanism of Radix paeoniae rubra[J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017(1): 9475074.
- [30] NGO T, KIM K, BIAN Y Y, et al. Antithrombotic effects of paeoniflorin from *Paeonia suffruticosa* by selective inhibition on shear stress-induced platelet aggregation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(20): 5040.
- [31] LIU Z Q, JIANG Z H, LIU L, et al. Mechanisms responsible for poor oral bioavailability of paeoniflorin: Role of intestinal disposition and interactions with sinomenine[J]. *Pharmaceutical Research*, 2006, 23(12): 2768-2780.
- [32] 刘进祥, 邢剑飞, 张德富, 等. 聚合物微球与储层岩石孔喉的匹配关系[J]. *断块油气田*, 2022, 29(4): 539-544.
- [33] SUN Z, GU X J, HAO T, et al. Intra-articular injection PLGA blends sustained-release microspheres loaded with meloxicam: Preparation, optimization, evaluation in vitro and in vivo[J]. *Drug Delivery*, 2022, 29(1): 3317-3327.
- [34] LI W, CHEN J, ZHAO S J, et al. High drug-loaded microspheres enabled by controlled in-droplet precipitation promote functional recovery after spinal cord injury[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 1262.
- [35] LI H G, HUO J J, ZHANG H J, et al. Eudragit S100-coated halloysite nanotube/chitosan microspheres for colon-targeted release of paeoniflorin[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2021, 61: 102258.
- [36] 曾林如, 裘世杰, 汤样华, 等. 负载芍药苷-聚氰基丙烯酸正丁酯微球的制备及体外缓释性能研究[J]. *中国中医药科技*, 2022, 29(3): 387-389.
- [37] 刘杰, 刘少杰, 吕峰峰, 等. 微乳液体系作为药物载体的研究进展[J]. *日用化学工业*, 2004(2): 100-104.
- [38] ZHENG Y J, XU G Z, NI Q X, et al. Microemulsion delivery system improves cellular uptake of genipin and its protective effect against A β 1-42-induced PC12 cell cytotoxicity[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3): 617.
- [39] 袁君, 王春, 杨昭毅, 等. 油包水型芍药苷微乳在大鼠肠

- 道的吸收动力学研究[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(5): 481-484.
- [40] WANG C, YUAN J, YANG Z Y, et al. Pharmacokinetics of paeoniflorin microemulsion after repeated dosing in rats with adjuvant arthritis[J]. *Die Pharmazie*, 2012, 67(12): 997-1001.
- [41] 韩嘉艺, 高飞, 陈立江, 等. 单剂量口服芍药苷微乳在大鼠体内的药动学研究[J]. 中国药理学杂志(网络版), 2019, 17(3): 44-49.
- [42] ADEL I M, ELMELIGY M F, ABDELRAHIM M E A, et al. Design and characterization of spray-dried proliposomes for the pulmonary delivery of curcumin[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2021, 16: 2667-2687.
- [43] JIN X, YANG Q, ZHANG Y W. Synergistic apoptotic effects of apigenin TPGS liposomes and tyroservatide: Implications for effective treatment of lung cancer[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2017, 12: 5109-5118.
- [44] WANG D Y, YANG F, SHANG W, et al. Paeoniflorin-loaded pH-sensitive liposomes alleviate synovial inflammation by altering macrophage polarity via STAT signaling [J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 101: 108310.
- [45] 曾盈蓉, 蒋婉婷, 彭程, 等. 甘草次酸修饰的莪术醇-芍药苷共载纳米脂质体的制备及表征[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(5): 830-837.
- [46] SCIOLI MONTOTO S, MURACA G, RUIZ M E. Solid lipid nanoparticles for drug delivery: Pharmacological and biopharmaceutical aspects[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2020, 7: 587997.
- [47] MIRCHANDANI Y, PATRAVALE V B, BRIJESH S. Solid lipid nanoparticles for hydrophilic drugs[J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 335: 457-464.
- [48] 邱玲, 尹蓉莉, 申宝德, 等. 芍药苷脂质液晶纳米粒制备及体外释放研究[J]. 中草药, 2015, 46(23): 3495-3499.
- [49] 滕爽, 邱玲, 陈红鸽, 等. 外翻肠囊法研究芍药苷脂质液晶纳米粒肠吸收特性[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(19): 3674-3678.
- [50] YANG C, YANG S S, FANG S M, et al. PLGA nanoparticles enhanced cardio-protection of scutellarin and paeoniflorin against isoproterenol-induced myocardial ischemia in rats[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 648: 123567.
- [51] 肖奕菲, 陆慧玲, 杜利新, 等. 芍药苷聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒制备工艺的优化及对心肌细胞的保护作用[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(5): 479-488.
- [52] SINGH S, GOEL T, SINGH A, et al. Synthesis and characterization of $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2@PDA@Ag$ core-shell nanoparticles and biological application on human lung cancer cell line and antibacterial strains[J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2024, 52(1): 46-58.
- [53] 钱佳佳, 王蓓蕾, 查丽琼, 等. 中空玉米醇溶蛋白-芍药苷纳米粒的制备及其体外释药研究[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(4): 297-302.
- [54] 刘琪琪, 王春柳, 周洁, 等. 载芍药苷的甘草次酸修饰脂质聚合物杂化纳米粒的理化性质表征及体外靶向性评价[J]. 中南药学, 2022, 20(1): 20-25.
- [55] 周洁, 王春柳, 刘琪琪, 等. 载芍药苷的甘草次酸修饰脂质聚合物杂化纳米粒体内靶向性分析[J]. 中国药师, 2022, 25(1): 75-81.
- [56] 丁冬梅, 张振海, 蒋艳荣, 等. 中药磷脂复合物的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(13): 2046-2050.
- [57] LIANG X L, LUO X L, LIN H X, et al. Effects and mechanism of different phospholipid diets on ovary development in female broodstock Pacific white shrimp, *Litopenaeus vannamei*[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 830934.
- [58] 周海滨, 杨海玲, 俞伟. 芍药苷磷脂复合物制备工艺研究[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(9): 28-29.
- [59] 朱延焱, 田伟强, 黄绳武. 芍药苷磷脂复合物的制备及表征[J]. 中国药业, 2013, 22(1): 24-26.
- [60] QIAN J J, CHENG W Y, ZHANG C Y, et al. Preparation, physicochemical characterization and pharmacokinetics of paeoniflorin-phospholipid complex[J]. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 2019, 30(1): 11-22.
- [61] LING L Y, ZHU L, LI Y B, et al. Ultrasound-induced amino acid-based hydrogels with superior mechanical strength for controllable long-term release of anti-cercariae drug[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2021, 9: 703582.
- [62] 杨畅, 冯健男, 杜守颖, 等. 芍药苷醇质凝胶剂体外释放及透皮特性研究[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(21): 2590-2594.
- [63] YANG H, SONG L, SUN B X, et al. Modulation of macrophages by a paeoniflorin-loaded hyaluronic acid-based hydrogel promotes diabetic wound healing[J]. *Materials Today Bio*, 2021, 12: 100139.
- [64] 徐丽清, 刘丹, 唐文娟. 芍药苷固体脂质纳米粒凝胶剂的制备与体外透皮研究[J]. 天津中医药, 2021, 38(3): 393-399.
- [65] CHEN L X, GUO Y X, CHEN L, et al. Injectable Zn^{2+} and paeoniflorin release hydrogel for promoting wound healing[J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2023, 6(6): 2184-2195.
- [66] 朱智涛. 芍药苷鼻用原位凝胶的制备及体内外释放与吸收行为研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [67] WU C Y, LI B Y, ZHANG Y, et al. Intranasal delivery of paeoniflorin nanocrystals for brain targeting[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, 15(3): 326-335.