

芍药苷在呼吸系统疾病中的作用研究进展

宋允龙, 张楠楠, 郭茂青, 武 薇*

济宁医学院临床学院, 山东 济宁

收稿日期: 2023年5月21日; 录用日期: 2023年6月14日; 发布日期: 2023年6月26日

摘 要

芍药苷(Paeoniflorin, PF)是一种从毛茛科植物芍药中纯化的生物活性化合物, 具有抗炎、抗氧化、免疫调节等作用。目前已有众多学者发现芍药苷在抗炎这一领域有着广阔的研究前景。而呼吸系统疾病的发生与进展, 常与机体炎症因子的过度分泌有密切关联, 因此, 本文对芍药苷抗炎作用在呼吸系统疾病中的研究进展进行综述。

关键词

芍药苷, 抗炎, 慢阻肺, 哮喘, 肺纤维化, 肺损伤, 肺部感染

Research Progress on the Role of Paeoniflorin in Respiratory Diseases

Yunlong Song, Nannan Zhang, Maoqing Guo, Wei Wu*

Clinical College, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: May 21st, 2023; accepted: Jun. 14th, 2023; published: Jun. 26th, 2023

Abstract

Paeoniflorin (PF) is a bioactive compound purified from hairy family peony with anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory effects. At present, many scholars have found that paeoniflorin has a broad research prospect in the field of anti-inflammation. The occurrence and progression of respiratory diseases are often closely related to the transition secretion of inflammatory factors in the body. Therefore, the research progress of the anti-inflammatory effect of paeoniflorin in respiratory diseases is reviewed.

*通讯作者。

文章引用: 宋允龙, 张楠楠, 郭茂青, 武薇. 芍药苷在呼吸系统疾病中的作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 10016-10021. DOI: 10.12677/acm.2023.1361400

Keywords

Paeoniflorin, Anti-Inflammatory, COPD, Asthma, Pulmonary Fibrosis, Lung Injury, Pulmonary Infection

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

芍药苷是毛茛科植物芍药的主要活性成分之一,属于单萜类糖苷化合物。近年来,大量的相关文献表明,芍药苷具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、护肝、保护神经、止痛镇静、调节免疫等作用,且毒副作用小。芍药苷的药理作用与其能够调控多种信号通路有关,芍药苷可分别通过抑制 ERK (extracellular regulated protein kinases, ERK)/MMP-9 (matrix metalloprotein-9, MMP-9)、STAT3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)、PI3K (Phospho Inositide-3 Kinase, PI3K)/PKB (protein kinase B, PKB)通路,或激活 p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinases, p38 MAPK)和 NF- κ B (Nuclear factor κ B, NF- κ B)通路,抑制肿瘤细胞生长和诱导细胞凋亡,缓解肿瘤的进展;芍药苷能够下调 NO、MDA、ROS、NOX4 及 H₂O₂ 表达,抑制氧化亢进,并活化 Nrf2 (nuclear factor erythroid-2 related factor, Nrf2)抗氧化通路,上调 Nrf2 及其下游抗氧化酶 GSH、SOD、GSH-Px 和 T-AOC 的表达,从而减轻氧化应激作用;芍药苷还可以通过减轻脑区异常炎症细胞因子水平,纠正 HPA 轴的紊乱,调整下丘脑区域的不同 5-HT 受体亚型表达,调节海马组织中的谷氨酸及其受体表达,起到抗抑郁的作用;芍药苷还可诱导骨髓造血和免疫相关细胞因子基因如 Epo、G-CSF 和 IL-6 (Interleukin-6, IL-6)表达,调节骨髓蛋白质水平,上调 NF- κ B 表达,促进骨髓造血细胞生长、增殖和分化,发挥免疫和补血作用[1]。目前有关芍药苷抗炎作用的研究最多,很多学者发现芍药苷的抗炎作用与其能够通过多种途径调控 TNF- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、NF- κ B 和 IL-1 (Interleukin-1, IL-1)等炎症相关因子有很大关系,因此表明芍药苷具有抑制炎症因子分泌,缓解疾病进展,改善临床症状的功效,这意味着芍药苷在治疗炎症相关的呼吸系统疾病作用上有很大的研究价值,因此,本文就芍药苷在呼吸系统相关疾病中的应用展开综述。

2. 芍药苷在慢性阻塞性肺疾病中的作用

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD),是一种以持续的不可逆的气流受限为特征的肺通气功能障碍性疾病, COPD 的发病机制主要包括炎症机制、蛋白酶-抗蛋白酶失衡机制及氧化应激机制等。

炎症性细胞因子的过度表达,不仅是 COPD 的发病机制之一,也是 COPD 病情加重的原因。Tan 等[2]研究发现,芍药苷不仅可以改善 COPD 大鼠咳嗽、活动差、精神萎靡等一般情况,还可以提高大鼠肺顺应性(lung compliance, CL)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)等肺功能指标从而改善大鼠的肺功能。芍药苷还可以通过调控 TLR2 (Toll-like receptors, TLR)/NF- κ B 通路,从而抑制 IL-1/IL-6、IL-8 (Interleukin-8, IL-8)、IL-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、TNF- α 等炎症因子释放,缓解 COPD 的症状。氧化应激是慢性阻塞性肺病发病机制中最重要的特征之一, Lin 等[3]研究发现,在香烟引起的 COPD 小鼠模型中,芍药苷不仅可以通过猝灭 ROS 减轻氧化负荷,还通过 Nrf2 依赖机制上调 HO-1、GCS 和 SOD 等抗氧化酶来减轻香烟烟雾诱导的氧化应激,从而改善肺功能,缓解肺组织水肿,改善氧化/抗氧化失衡的恢复。Li 等[4]

研究发现,一种由芍药苷为主要成分之一的中草药配方 ECC-BYFII (The effective-component compatibility of Bufei Yishen formula II, ECC-BYFII), 可以通过抑制杯状细胞和气道粘膜下腺体分泌黏蛋白 MUC5AC 和 MUC5B 来抑制气道粘液的分泌,改善患者气流受限症状,同时,他们还发现 ECC-BYFII 抑制气道黏液高分泌的机制可能与其参与 EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)/PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/mTOR (Mammalian target of rapamycin, mTOR)通路的下调有关。

3. 芍药苷在哮喘中的作用

支气管哮喘(bronchial asthma)简称哮喘,是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病,其发病机制主要有气道免疫-炎症机制和神经调节机制等。

大量炎症细胞的浸润是哮喘发病机制中最为重要的一环, Jin 等[5]通过用不同浓度的芍药苷干预 OVA 诱导的小鼠模型发现,芍药苷可明显降低哮喘小鼠支气管肺泡灌洗液中炎症浸润细胞数量及 Th2 细胞因子、IL-4 (Interleukin-4, IL-4)、IL-5 (Interleukin-5, IL-5)、IL-13 (Interleukin-13, IL-13)水平。Liu 等[6]研究发现,芍药苷可以有效地降低哮喘模型小鼠体内促炎因子 IL-6 和 TNF- α 的水平,从而抑制炎症因子的释放。另外,芍药苷还可以抑制 MIP-3 β (Macrophage Inflammatory Protein-3 β , MIP-3 β)、CCL21 (C-C Motif Chemokine Ligand 21, CCL21)及趋化因子受体 CCR7 的活性,进而抑制炎症因子的分泌,缓解哮喘气道炎症[6]。除这两种机制之外,他们还发现芍药苷可以通过部分阻断 NF- κ B, 抑制 p-I κ B 和 p-p65 蛋白的表达而起到一定的抗炎作用。Duan 等[7]研究发现,芍药苷可以抑制 ROS (reactive oxygen species, ROS)/TXNIP (thioredoxin-interacting protein, TXNIP)/NLRP3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)/Caspase-1 (cysteiny l aspartate specific proteinase-1, Caspase-1)信号通路,通过抑制体内 ROS 的蓄积,进而阻断 TXNIP 蛋白的活化及 NLRP3 炎症小体的激活,使 Caspase-1 前体及 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 的释放受到抑制,达到改善哮喘的炎症反应的作用。气道高反应性也是哮喘发病的一个重要环节, Liu 等[8]研究发现,芍药苷可以通过抑制炎症介质和炎症因子的水平来降低气道平滑肌张力,有效缓解气道高反应性。Zhou 等[9]研究发现,芍药苷可以通过抑制 PI3K/PKB 信号通路来显著抑制 PDGF-BB (platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB)诱导的气道平滑肌的生长,从而缓解哮喘的临床症状。Shou 等[10]采用了转录组学和代谢组学技术研究发现,芍药苷可以通过调节脂肪酸代谢、炎症反应和粘附途径等多种生物学功能,来缓解哮喘症状。大量的文献证实,芍药苷在抑制哮喘炎症上有着显著的作用和多种作用方式,表明芍药苷这一提取物在哮喘的治疗和防治中具有巨大的潜力与研究价值。

4. 芍药苷在特发性肺纤维化中的作用

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种慢性、进行性、纤维化性间质性肺疾病,肺组织学和/或胸部高分辨率 CT 特征性表现为普通型间质性肺炎(Usually Interstitial Pneumonia, UIP), IPF 起病隐匿,临床症状常表现为活动性呼吸困难,渐进性加重,常伴干咳,且全身症状不明显。

目前 IPF 的发病机制和病因尚不清楚,对于 IPF 的治疗研究主要是从其病理改变入手, Ji [11]等研究发现,芍药苷可以通过两种途径来抑制肺组织中 I 型胶原的合成进而抑制肺组织中 EMC (extracellular matrix, ECM)的沉积,缓解 IPF 的病情进展。其一是芍药苷可以降低博来霉素诱导的 IPF 小鼠模型肺组织中肌成纤维细胞的特异性标记物 α -SMA (α -smooth muscle actin, α -SMA)的水平,从而抑制 I 型胶原纤维的合成。其二,芍药苷还可通过抑制 TGF- β /Smad 蛋白通路减少转录因子 Snail 和 p-Smad2/3 分子的表达,并提高 Smad7 分子的水平[12],进而抑制 I 型胶原的合成,抑制 TGF- β 所介导的 EMT 的早期阶段。除此之外,他们还发现用芍药苷干预后的 BLM 诱导的小鼠肺组织中 IFN- γ (interferon- γ , IFN- γ)水平较对照组有所升高,而 IFN- γ 是一种有效地抗纤维化细胞因子,这提示芍药苷的抗纤维化作用可能与 IFN- γ 有关联。

纤维化指标(HA, LN, IV-C 和 PCIII)是评估肺组织纤维化程度的一个重要标准, Yu 等[13]研究发现, 芍药苷能有效降低 IAV 诱导的 ALI 患者血清 PCIII、HA、LN 和 IV-C 的水平, 进而有效缓解肺组织纤维化程度。

5. 芍药苷在急性肺损伤中的作用

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是各种直接或间接致伤因素导致的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤而造成弥漫性肺间质及肺泡水肿, 临床上常表现为进行性低氧血症和呼吸窘迫, 在病变发展到一种程度, 可导致急性呼吸窘迫综合征(adult respiratory distress syndrome, ARDS)。

脂多糖可以通过诱导炎症因子分泌进而引发肺部炎症造成 ALI [14], 故实验上常用脂多糖引发的 ALI 小鼠模型来进行研究, Zhang 等[15]研究发现, 芍药苷不仅可以通过抑制肺组织中 MPO (myeloperoxidase, MPO)的分泌进而抑制中性粒细胞向肺组织浸润, 还可以通过抑制 TNF 的表达进而抑制中性粒细胞向肺组织的浸润, 除此之外, 他们还发现用芍药苷预处理后的小鼠肺组织中 cPLA2 (Cytoplasmic phospholipase A2, cPLA2)磷酸化水平显著降低, 这也为芍药苷抑制 ALI 的发病机制提供了一项研究思路。Lin 等[16]研究发现, 经芍药苷干预后的脓毒症 ALI 大鼠模型, 其 Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein1, Keap1)表达降低, 而转录因子 Nrf2 和 HO-1 (Hemeoxygenase-1, HO-1)的表达提高, 这表明芍药苷可以通过激活 Nrf2/Keap1 信号通路, 抑制炎症因子如 TNF- α 、IL-6 等的表达, 改善 ALI 中炎症的浸润。同时, 他们还发现经芍药苷干预后, 脓毒症大鼠模型肺组织的抗氧化指表 SO 活性显著增加, 而氧化指标 MDA 含量显著下降, 这说明芍药苷很可能通过其抗氧化应激损伤的能力来保护 ALI 中肺组织的损害。甲型流感病毒可以通过诱导肺内的炎症反应造成肺间质被破坏、肺泡水肿等病理改变导致 ALI [17], Yu 等[13]研究发现, 芍药苷不仅可以通过抑制 TGF- β 1 和整合素 α v β 3 的表达水平来改善肺胶原蛋白沉积和炎症反应, 还可以通过抑制 NF- κ B 和 P38MAPK 蛋白的表达水平, 从而抑制其相应的信号通路激活, 造成促炎症细胞的分泌水平下降, 改善肺组织的炎症反应。其次, 他们还发现, 芍药苷能有效降低血清中 PCIII、HA、LN 和 IV-C 四种纤维化指标的水平, 表明芍药苷通过其抗肺组织纤维化起到一定的抗肺损伤作用。

6. 芍药苷在肺部感染疾病中的作用

肺部感染(pulmonary infection)主要是指肺部由于受到了病毒、细菌、支原体、衣原体以及真菌等感染而引起包括终末气道肺泡腔及肺间质在内的肺实质炎症, 肺部感染的临床症状常表现为呼吸困难、发热、咳嗽、咳痰等。临床中最常见的肺部感染疾病如肺炎、支气管炎等。

NLRP3 (Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)与肺部感染性疾病有着密不可分的关系[18], Huang 等[19]通过用芍药苷干预支气管上皮细胞感染真菌葡聚糖模型发现, 芍药苷可以通过抑制细胞内 ROS 的产生进而导致 NLRP3 与 IL-1 β 的合成和表达、caspase-1 合成与活化均下降, 而 NLRP3 炎性小体活化是真菌葡聚糖导致肺部感染的主要机制之一, 说明芍药苷在抗炎的同时, 也具有抑菌作用, 这为肺部感染的防治提供了一个新的思路。Qian 等[20]研究发现, 芍药苷对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯氏菌细胞(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)具有较强的生长抑制作用, 经 PF 处理后的 CRKP 细胞, 其细胞 ATP 浓度显著下降, pH 明显下降, 表明 CRKP 的细胞膜完整性遭到了破坏。这意味着芍药苷可以穿透生物屏障进而灭活 CRKP, 这项研究证实了芍药苷在抗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯氏菌的药物研发上有很大的价值与潜力。

7. 芍药苷在其他累及呼吸系统的疾病中的作用

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一类目前发病机制尚不明确的自身免疫性疾病, 其临床表现常累及呼吸系统, 目前系统性红斑狼疮仍缺乏高质量循证医学的相关治疗方法[21], 主要依靠药物治疗, 常规的治疗有抗疟药、糖皮质激素、免疫抑制剂、靶向生物制剂以及免疫吸附[22]等辅助治疗。

自身免疫反应引起炎症导致局部组织和器官受累是 SLE 病情加重的原因之一,因此芍药苷显著的抗炎作用在 SLE 的治疗研究中也引起了诸多学者们的注意。Ji [23]等研究发现,芍药苷可以抑制巨噬细胞中 IRAK1 (IL-1 receptor associated kinase 1, IRAK1)及其参与调控的下游因子如 IL-1、IL-6、TNF- α 等的分泌来减轻机体炎症反应。多项研究发现芍药苷不止通过一种途径抑制与 SLE 发病相关的促炎级联反应,这表明芍药苷在自身免疫病中的治疗也有着很大的研究价值。

8. 结语

综上所述,芍药苷的抗炎作用是其通过多种通路调控促炎级联反应进而抑制多种炎症因子的分泌,减轻肺组织中的炎症反应。故笔者认为未来芍药苷在呼吸系统疾病的防治应用中有着广阔的前景。

基金项目

国家自然科学基金(82000090);济宁市重点研发计划项目(2021YXNS134);济宁医学院国家自然科学基金基金培育项目(JYP2019KJ26);济宁医学院附属医院博士科研基金(2020-BS-003)。

参考文献

- [1] 冯伟科,郭平.芍药苷药理作用研究进展[J].山东中医杂志,2019,38(1):105-108.
<https://doi.org/10.16295/j.cnki.0257-358x.2019.01.025>
- [2] 谭丹,曾小琴,徐伟,等.芍药苷对慢性阻塞性肺疾病的疗效分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2019,12(2):160-165.
- [3] Lin, J., Xu, F., Wang, G., Kong, L., Luo, Q., Lv, Y., et al. (2016) Paeoniflorin Attenuated Oxidative Stress in Rat COPD Model Induced by Cigarette Smoke. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2016**, Article ID: 1698379. <https://doi.org/10.1155/2016/1698379>
- [4] Li, J., Ma, J., Tian, Y., Zhao, P., Liu, X., Dong, H., et al. (2020) Effective-Component Compatibility of Bufeiyishen Formula II Inhibits Mucus Hypersecretion of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rats by Regulating EGFR/PI3K/mTOR Signaling. *Journal of Ethnopharmacology*, **257**, Article ID: 112796. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112796>
- [5] 金颖,李宜丹.芍药内酯苷对OVA诱导哮喘小鼠气道炎症作用的研究[J].饮食保健,2020,7(22):70.
- [6] 刘家齐,赵正晓,魏颖,等.芍药苷对哮喘模型小鼠气道炎症趋化因子及受体的干预作用[J].中国实验动物学报,2016,24(5):460-464. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-4847.2016.05.004>
- [7] 端瑾,滕媛媛,杜莹莹.芍药苷对哮喘小鼠炎症的作用及其机制研究[J].江苏科技信息,2021,38(19):60-64.
<https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-7530.2021.19.018>
- [8] 刘家齐,魏颖,杜鑫,等.芍药苷对卵蛋白诱导的哮喘小鼠气道炎症的影响[J].老年医学与保健,2015,21(3):178-180. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-8296.2015-19>
- [9] Zhou, H., Wu, Q., Wei, L. and Peng, S. (2018) Paeoniflorin Inhibits PDGF-BB-Induced Human Airway Smooth Muscle Cell Growth and Migration. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 2660-2664. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8180>
- [10] Shou, Q., Jin, L., Lang, J., Shan, Q., Ni, Z., Cheng, C., Li, Q., Fu, H. and Cao, G. (2019) Integration of Metabolomics and Transcriptomics Reveals the Therapeutic Mechanism Underlying Paeoniflorin for the Treatment of Allergic Asthma. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 1531. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01531>
- [11] Ji, Y., Wang, T., Wei, Z.F., Lu, G.X., Jiang, S.D., Xia, Y.F. and Dai, Y. (2013) Paeoniflorin, the Main Active Constituent of *Paeonia lactiflora* Roots, Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Mice by Suppressing the Synthesis of Type I Collagen. *Journal of Ethnopharmacology*, **149**, 825-832. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.08.017>
- [12] Ji, Y., Dou, Y.N., Zhao, Q.W., Zhang, J.Z., Yang, Y., Wang, T., Xia, Y.F., Dai, Y. and Wei, Z.F. (2016) Paeoniflorin Suppresses TGF- β Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition in Pulmonary Fibrosis through a Smad-Dependent Pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, **37**, 794-804. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.36>
- [13] Yu, W., Zeng, M., Xu, P., Liu, J. and Wang, H. (2021) Effect of Paeoniflorin on Acute Lung Injury Induced by Influenza A Virus in Mice. Evidences of Its Mechanism of Action. *Phytomedicine*, **92**, Article ID: 153724. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153724>
- [14] Szarka, R.J., Wang, N., Gordon, L., Nation, P.N. and Smith, R.H. (1997) A Murine Model of Pulmonary Damage Induced by Lipopolysaccharide via Intranasal Instillation. *The Journal of Immunological Methods*, **202**, 49-57. [https://doi.org/10.1016/S0022-1759\(96\)00236-0](https://doi.org/10.1016/S0022-1759(96)00236-0)

- [15] 张斌, 李红梅, 王媛, 等. 芍药苷减轻小鼠 LPS 性急性肺损伤的作用机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(10): 1956-1960. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4718.2011.10.019>
- [16] 凌林, 佟晶, 曾良. 芍药苷通过激活 Nrf2/Keap1 信号通路改善脓毒症急性肺损伤的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(5): 664-669. <https://doi.org/10.12182/20200960201>
- [17] Ngamsri, K.C., Wagner, R., Vollmer, I., Stark, S. and Reutershan, J. (2010) Adenosine Receptor A1 Regulates Polymorphonuclear Cell Trafficking and Microvascular Permeability in Lipopolysaccharide-Induced Lung Injury. *The Journal of Immunology*, **185**, 4374-4384. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000433>
- [18] 王再亮, 孔辉, 曾晓宁, 等. 活性氧介导脂多糖联合三磷酸腺苷诱导的人肺动脉内皮细胞炎症小体活化[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(7): 968-974.
- [19] 黄燕华, 华檬, 崔学范. 芍药苷减弱真菌葡聚糖诱导的支气管上皮细胞内 NLRP3 炎症小体活化[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(3): 287-292. <https://doi.org/10.7655/NYDXBNS20170306>
- [20] Qian, W., Zhang, J., Wang, W., Wang, T., Liu, M., Yang, M., Sun, Z., Li, X. and Li, Y. (2020) Antimicrobial and Antibiofilm Activities of Paeoniflorin against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Applied Microbiology*, **128**, 401-413. <https://doi.org/10.1111/jam.14480>
- [21] Mohamed, A., Chen, Y., Wu, H., Liao, J., Cheng, B. and Lu, Q. (2019) Therapeutic Advances in the Treatment of SLE. *International Immunopharmacology*, **72**, 218-223. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.03.010>
- [22] Basta, F., Fasola, F., Triantafyllias, K. and Schwarting, A. (2020) Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatology and Therapy*, **7**, 433-446. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00212-9>
- [23] Ji, L., Hou, X., Liu, W., Deng, X., Jiang, Z., Huang, K. and Li, R. (2018) Paeoniflorin Inhibits Activation of the IRAK1-NF- κ B Signaling Pathway in Peritoneal Macrophages from Lupus-Prone MRL/lpr Mice. *Microbial Pathogenesis*, **124**, 223-229. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.08.051>