

月経前症候群PMSの不安症状に対する加味逍遙散の作用には、柴胡および牡丹皮が重要である

クラシエ株式会社 漢方研究所

張 群、野島 悠佑、河辺 ももこ、道原 成和、千葉 殖幹



はじめに

月経前症候群(PMS; premenstrual syndrome)は「月経前3~10日間の黄体後期に発症する多様な精神的・身体的症状で、月経発来とともに減弱あるいは消失するもの」と定義されており、その症状は広範囲にわたる¹⁾。生殖年齢女性の約70~80%が、何らかのPMS症状を有するとされ、特に不安、抑うつ、易疲労などの精神症状は、日常生活や社会活動に大きな影響を及ぼす。近年、女性の社会進出が進展する中で、月経関連症状による労働生産性やQOLの低下が大きな社会課題として認識され、PMSに対する安全かつ効果的な治療法の確立が求められている²⁾。さらに、PMSと同じ性ホルモンの変動によって発症する更年期障害でも自律神経失調や精神的症状を含み、PMSとの病態的連続性が示唆されている³⁾。すなわち、PMS症状が重度であった女性は、将来的により重篤な更年期障害を呈する可能性が報告されており、月経関連症状への早期介入は、単なる症状緩和にとどまらず、長期的な女性の健康維持に寄与すると考えられる。

現在、PMSの治療には低用量エストロゲン・プロゲステリン配合薬が推奨されるが、身体症状に有効である一方、精神症状への効果は十分とは言えない。精神症状が主体の場合、うつ病にも使われる選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRIs)や抗不安薬が用いられるが、吐き気、不眠、めまい、頭痛などの副作用や、長期使用への抵抗感、依存性の懸念が課題である。特に軽度~中等度症状の患者には、より穏やかで副作用の少ない治療選択肢が望まれている。

このような背景から、漢方薬への関心が高まり、当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸、抑肝散加陳皮半夏などが、症状や患者の体質に応じて処方されている⁴⁾。中でも加味逍遙散は、イライラや不安などの精神症状に広く用いられる⁵⁾。その構成生薬のうち、柴胡は[疏肝解鬱]作用によりストレスやイライラを緩和し、牡丹皮は[活血化瘀]作用によりホルモンの乱れやストレスに伴う瘀血を改善する役割があるとされるが、こういった女性疾患において生薬レベルまでの有効性を評価した研究は少ない。

PMSの発症機序は未解明な部分が多いが、黄体期におけるプロゲステロンの急減が一因と考えられる。過去の報告では、プロゲステロン連続投与と休薬を組み合わせたProgesterone Withdrawal(PWD)モデル⁶⁾で示される不安症状に対し、蒼朮を含む加味逍遙散が抗不安効果を示し、この効果がセロトニン受容体(5HT_{1A}R)阻害剤で消失することが報告されている⁷⁾。加味逍遙散は、中国北宋時代の『和劑局方』に記載された柴胡、芍薬、当帰、茯苓、甘草、生姜、薄荷、朮からなる「逍遙散」に、『万病回春』などで山梔子と牡丹皮を加えた処方であるが、原典に朮の区別はなく、国内でも白朮と蒼朮を用いた処方が混在している。

そこで本研究では、PMSの不安症状に対し、白朮を含む加味逍遙散の効果を検証し、さらにPMSの不安様症状における有効生薬の特定を試みたので報告する。

試験方法と結果

〈実験動物〉

SLC株式会社からWistar系雌性ラット6週齢56匹を購入し、馴化後試験に供した。動物は、室温 23±2℃、湿度 55±10%、8:00点灯、20:00消灯の12時間サイクルで飼育した。実験期間中、餌と水は自由に摂食させた。群分けは体重に基づき、コントロール群、PMS群、加味逍遙散(KSS)群、柴胡抜き加味逍遙散群と牡丹皮抜き加味逍遙散群の5群に分けた。コントロール群にはsesame oil (0.2mL/rat/day)を投与した。PMS群はsesame oilに溶解したprogesterone(PG, 6mg/rat/day)を21日間連続腹腔内投与した。加味逍遙散群、柴胡抜き加味逍遙散群と牡丹皮抜き加味逍遙散群はPMS群と同様にPG投与を行い、9日間各処方エキス(430mg/kg)を経口投与した。実験スケジュールは図1(次頁参照)に示すとおりである。PG休薬48時間後に加味逍遙散エキスまたは一味抜き加味逍遙散エキスを経口投与し、1時間後にオープンフィールドおよび高架式十字迷路試験で不安様行動を評価した。

〈エキス抽出〉

加味逍遙散エキスは以下の手順で調製した。構成生薬を秤量し、よく混和した後、総重量10倍量の蒸留水を加え、100℃まで加熱し1時間抽出した。抽出液はガーゼで濾過し、凍結乾燥させ乾燥エキスを得た。使用生薬はクラシエ株式会社高槻工場より入手し、以下の構成とした：茯苓15g、甘草7.5g、生姜2.5g、山梔子10g、柴胡15g、薄荷5g、当帰15g、芍薬15g、牡丹皮10g、白朮15g。一味抜き処方は該当生薬を除いて作製した。

〈不安様行動評価：オープンフィールド試験(OFT)〉⁸⁾

オープンフィールド試験は、被験動物の自発的な探索行動および不安様行動を評価するために用いられる行動試験である。試験には中央エリア(35cm×35cm)と周辺エリアに区分したラット用のオープンフィールド装置(70cm×70cm×高さ50cm)を用いた。

ラットを装置の端に入れ、その時点から6分間自由に探索させた。行動は上方から設置したカメラにより録画し、後日、手測定もしくは行動解析ソフトウェア(ANY-maze)を用いて解析した。評価項目は、総移動距離、中

央エリアへの侵入回数および滞在時間とした。

不安が強い場合には、中央エリアに侵入する回数・時間が少ない。

〈不安様行動評価：高架式十字迷路試験(EPM)〉⁹⁾

高架式十字迷路試験は、被験動物の不安様行動を評価するために広く用いられる行動試験である。オープンフィールド試験1時間後から、高架式十字迷路試験を行った。試験装置は、2本のオープンアーム(長さ50cm×幅10cm)と2本のクローズドアーム(同寸法、側壁高さ40cm)からなる十字型の迷路で、中央プラットフォーム(10cm×10cm)を介して各アームが直交する構造となっている。装置は床面から50cmの高さ、照明607LUX下に設置した。中央プラットフォームに、ラットの頭部がクローズドアーム側を向くように置き、10分間自由に探索させた。行動は側方から設置したカメラにより録画し、後日、手測定を用いて解析した。不安が強い場合には、囲まれたクローズドアームへの滞在時間が長くなる。クローズドアームへの侵入回数を運動機能の指標とした。

〈統計解析〉

得られたデータ値は平均値±標準偏差で示した。有意差検定はStudent's t-testを用いて、危険率が5%未満($p < 0.05$)の場合を有意差ありと判定した。

〈試験結果〉

高架式十字迷路試験においては、PMS群はコントロール群と比較してクローズドアームでの滞在時間が有意に延長し、加味逍遙散群でもその短縮が認められた(図2A)。さらに、柴胡抜きおよび牡丹皮抜きの加味逍遙散群では、コントロール群との差が消失し、加味逍遙散群と比較して、いずれもクローズドアームへの滞在時間が有意に延長した。クローズドアームへの侵入回数は、各群間で有意な差は認められなかった(図2B)。

オープンフィールド試験においても、PMS群はコントロール群と比較して、中央エリアへの滞在時間および侵入回数がいずれも有意に減少した。一方、加味逍遙散群では、PMS

図1 実験プロトコル

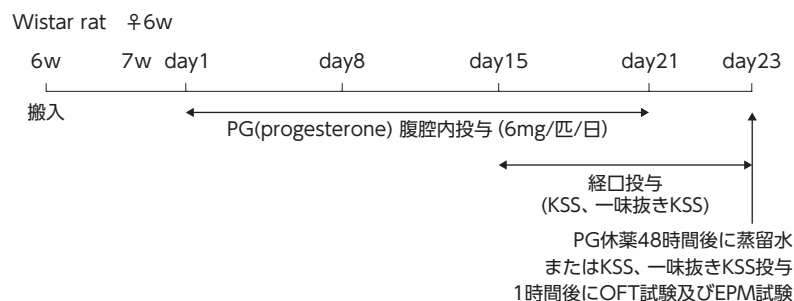
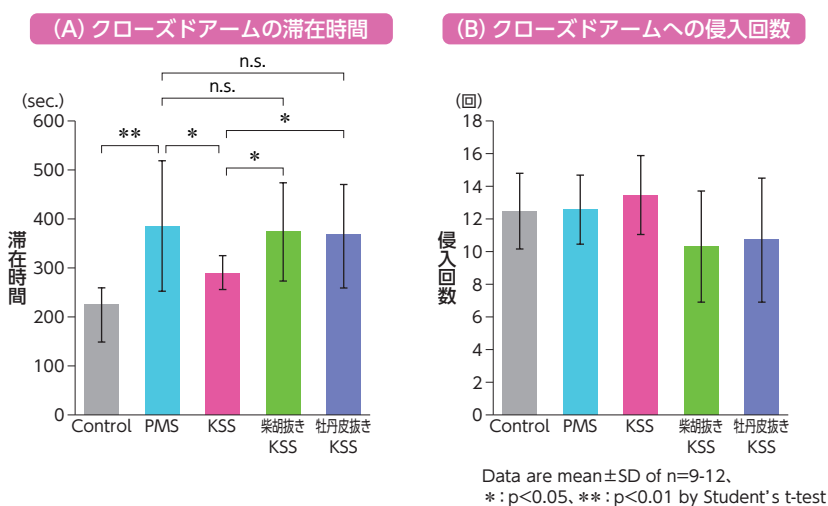


図2 高架式十字迷路におけるPMSモデルに対する加味逍遙散および一味抜き加味逍遙散の効果



群と比較して中央エリアへの滞在時間が有意に延長し、侵入回数も増加傾向を示した(図3A、B)。さらに、柴胡抜き加味逍遙散群および牡丹皮抜き加味逍遙散群では、中央エリアへの滞在時間および侵入回数が加味逍遙散群と比較し有意に減少した(図3A、B)。また、総移動距離に関しては、各群間で変化が認められなかった(図3C、D)。

考察とまとめ

PMSの精神症状の発症プロセスは未だ明確ではないが、月経周期に伴う性ホルモン変動が主因と考えられる。黄体初期にはエストロゲンとプロゲステロンが高値を示すが、月経前には急激に低下し、ストレスなどの要因も加わり、中枢の神経伝達物質のバランスが崩れることで精神症状が出現すると考えられる^{10, 11)}。

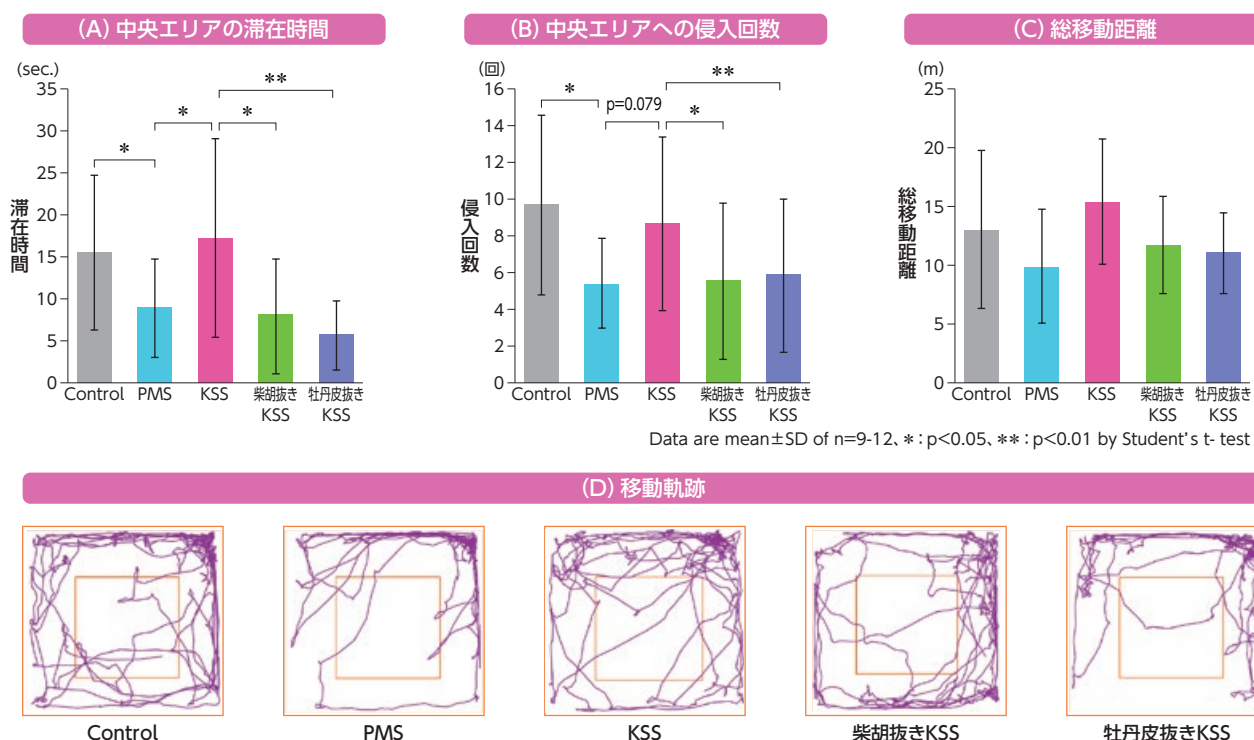
例えば、プロゲステロンの代謝物アロプレグナノロンは、脳の興奮を鎮め心身をリラックスさせるGABA受容体の感受性を高めるが、月経前にはその濃度が低下し、GABA活性が著しく減弱するため不安症状が出やすくなる¹²⁻¹⁴⁾。またエストロゲンには、精神を安定させる働きがあるセロトニンの合成に必須のトリプトファン水酸化酵素の活性を高め、セロトニン受容体も増加させるが、月経前にはエストロゲン低下によりセロトニン作動性神経の感受性も減少し、不安や抑うつリスクが高まる¹⁵⁻¹⁷⁾。本試験で用

いたPWDモデルは、GABA系の作用が評価できるだけでなく、アロプレグナノロンはセロトニンを制御しており¹⁸⁾、またGABA受容体はセロトニン量の制御もすることが知られており、両経路の評価を行うことができる点で有用である^{19, 20)}。

本研究では、白朮を用いた加味逍遙散の投与群で、高架式十字迷路試験において不安指標の軽減が認められ、効果のレベルも蒼朮処方と同等であった。さらに、オープンフィールド試験でも有意な効果が認められた。既報によれば、高架式十字迷路試験での不安低減は適切に使用すればGABA系薬剤およびセロトニン系薬剤で認められるが、オープンフィールド試験ではGABA系薬剤およびセロトニン系ともに中央エリアへの侵入時間と侵入回数を増やす、一方、GABA系薬剤は自発運動量も変化させるが、セロトニン系は自発運動量を変えない²¹⁻²³⁾。また、以前の蒼朮を用いた加味逍遙散の抗不安効果をセロトニン受容体(5HT_{1A}R)阻害剤が消失させ⁷⁾、今回の白朮を用いた加味逍遙散でも同じく消失させたことから(データ未掲載)、この抗不安作用にはやはりセロトニン経路の活性化が関わっていると考えられる。

また朮の違いに関しては、抗不安効果に大きな差は認められなかった。その使い分けについては、漢方医の間でも様々な見解があるが、体内の余分な水の処理や消化器症状に違いがあるのではないかと考えられており^{25, 26)}、PMS

図3 オープンフィールド試験におけるPMSモデルに対する加味逍遙散および一味抜き加味逍遙散の効果



の症状では、むくみやめまい、便秘、腹部膨満感や胃のむかつき、摂食異常などの症状への関与が推測されるが、これは今後の探求課題である。

さて、本研究ではさらに上記の評価系を用いて、PMSの不安症状に対する加味逍遙散の効果を担保する責任生薬の特定を、生薬の単味抜き試験にて試みた。過去には、雄マウスを用いて社会的不安を評価し、構成生薬の山梔子がGABA受容体の活性化を介して効果を示すことが報告されている²⁷⁾。しかし、雄の社会的不安と雌のホルモン変動による不安の亢進が、異質のものである点、今回のモデルはGABAではなくセロトニン経路の関与が示唆されたことから、責任生薬を別にしている可能性がある。

検討では、構成生薬のうち精神症状や月経症状に関連が強い、柴胡および牡丹皮を除いた「単味抜き加味逍遙散」による試験を実施した結果、いずれの生薬を除いても加味逍遙散の抗不安作用は完全に消失したことから、少なくとも柴胡および牡丹皮が、加味逍遙散のPMSに対する抗不安作用において、必須であることが明らかとなった。

柴胡は、サイコサポニン類やフラボノイド類を含み、慢性ストレス時の視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸の過剰な活性化を抑制し、ストレスホルモンの分泌量やその受容体機能を制御する。また、炎症性サイトカイン産生や酸化ストレスを低減し、神経細胞を保護する。さらに、セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンなどのモノアミン系神経伝達物質の脳内濃度調整や、脳由来神経栄養因子(BDNF)の発現を促進するなど、総合的に抗不安・抗うつ作用を示すことが報告されている²⁸⁻³²⁾。一方、牡丹皮は、ペオノール、ペオニフロリン、ガロタンニン類が抗炎症・抗酸化・神経保護作用を示し、柴胡と同じく精神神経系への影響が注目されている。特にペオノールは処方含有量よりもかな

り高用量とはなるものの成分単体でPMSに伴う不安様症状の抑制、ペオニフロリンは、うつ様行動の改善に寄与することが報告されている³³⁻³⁹⁾。

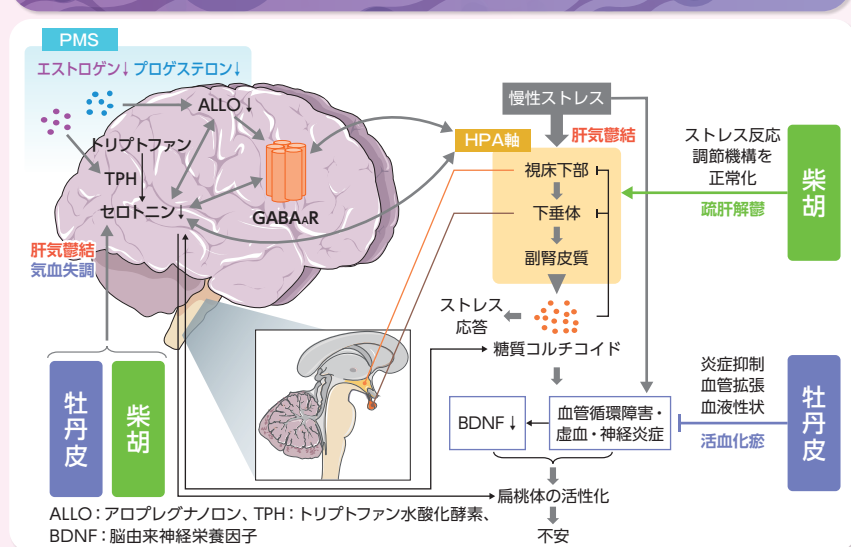
このように柴胡と牡丹皮とも、類似した精神神経系に寄与する報告が多いが、今回の検討では、両生薬の効果は単純な相加効果ではなく、どちらか一方を除くと処方の作用が消失したことから、これら二つの生薬は不安に対抗する上で協同して作用していると考えられるが、これまでにそういった報告は見当たらない。

そこでまずは、漢方的な見地から考察してみる。漢方医学では「気・血・水」のバランスを重視し、いずれかに異常が生じると他にも影響し、身体や精神に症状が現れる。月経関連の症状は「気」と「血」の異常が多い。PMSのイライラ、精神不安、腹部や胸部の張り、頭痛などの症状は「気滞(気が滞る)」や「瘀血(血が滞る)」が関与するとされる。一方で漢方治療における「血」と「気」は、「気為血之帥、血為気之母」という言葉があるように、片方だけ対処しても十分に機能しないことが説かれている。ここで、加味逍遙散は「気」の巡りを司る「肝」の働きを整え、「血」の滞りを取り除くことで効果を発揮する。柴胡は「疏肝解鬱(肝での気の閉塞を改善しストレスや気分を改善する)」、牡丹皮は「活血化瘀(血の詰まりや滞りを改善し流れを良くする)」の効能を分担している。この「気」と「血」の巡りをそれぞれ改善する協同作用が本処方の抗不安効果の基盤と考えられる。

この漢方的な説明を下敷きに、現代医学的な視点で考えてみる。前提としてHPA軸(ストレス応答システム)はGABAやセロトニンの制御を受けているが、PMSではアロプレグナノロンやエストロゲンが低下し、セロトニン/GABA系も減弱し、ストレスに対するHPA軸の制御が困難になる。このため自律神経が乱れ末梢循環の低下による虚

血や虚血による神経炎症の惹起が抑制性神経を傷害し、不安症状が増悪する。柴胡は「疏肝解鬱」の効果によりストレス等によるHPA軸の乱れを調整し、ストレス応答を正常化しつつ、炎症も緩和する⁴⁰⁻⁴⁶⁾。牡丹皮には、「活血化瘀」の効果により血液循環を改善するための血管弛緩や血液性状の改善効果が報告されており、特に成分のペオノールには脳血流改善効果があり、その基盤としてNO経路活性化やCa²⁺拮抗作用による血管拡張、血液粘度や血小板凝集の抑制が認められ、ペオニフロリンには血管新生作用も報告されている⁴⁷⁻⁵⁸⁾。この血流

図4 PMS時の脳における柴胡と牡丹皮の推定される作用



不足や閉塞の改善は、虚血応答や続く神経炎症の発生の防止や改善、また炎症物質の集積を緩和することで、血の巡りの面からも、不安症状を改善すると考えられる^{59, 60)}。

以上の知見から、上流のHPA軸の調整と循環改善は病態の迅速な改善に不可欠であり、加味逍遙散のPMSに対する抗不安作用に、柴胡および牡丹皮が両方必須である理由と推定された。仮説機序を図4にまとめた。

本研究においては、尤配合に寄らず加味逍遙散がPMS

の抗不安作用を発揮すること、その作用には柴胡と牡丹皮が両方必須であり、[疏肝解鬱]や[活血化瘀]の合わせ技で、病態の改善に寄与しているのではないかと考察した。今後は、血液や脳組織を用いた神経伝達物質濃度、神経炎症性マーカー、BDNF発現などの解析、消化器や水滯を含めてPMSの他の症状における生薬の寄与の検討も進め、加味逍遙散という処方の詳細な作用メカニズムを明らかにしていくつもりである。

【参考文献】

- 公益社団法人日本婦人科学会・公益社団法人日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編2023
- 吉見佳奈 ほか：日本におけるPMS・PMDD診療の実態調査。産科と婦人科 8: 863-868, 2024
- Morse CA, et al.: Relationships between premenstrual complaints and perimenopausal experiences. J Psychosom Obstet Gynecol 19: 182-191, 1998
- Takeda T, et al.: Kampo Prescriptions for Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: A Secondary Analysis of Nationwide Survey by JSOG Women's Health Care Committee. Tohoku J Exp Med 267: 33-39, 2025
- 川口恵子 ほか：月経前症候群に対する加味逍遙散を中心とした漢方療法。日東医誌 56: 109-114, 2005
- Guliniello M, et al.: Progesterone withdrawal increases the $\alpha 4$ subunit of the GABAA receptor in male rats in association with anxiety and altered pharmacology-a comparison with female rats. Neuropharmacology 43: 701-714, 2002
- Iba-Tanaka H, et al.: Kamishoyosan Alleviates Anxiety-like Behavior in a Premenstrual Syndrome Rat Model. Evid Based Complement Alternat Med 2022: 2801784, 2022
- Li Y, et al.: A rodent model of premenstrual dysphoria: Progesterone withdrawal induces depression-like behavior that is differentially sensitive to classes of antidepressants. Behav Brain Res 234: 238-247, 2012
- Pellow S, et al.: Validation of open/closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. Pharmacol Biochem Behav 24: 525-529, 1986
- Wang M, et al.: Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 α pregnane 3,20 dione and 3 α -hydroxy 5 α pregnan 20 one. J Clin Endocrinol Metab 81: 1076-1082, 1996
- Tiranini L, et al.: Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. Faculty Reviews 11(11), 2022
- Lydiard RB: The role of GABA in anxiety disorders. J Clin Psychiatry 64: 21-27, 2003
- Gao Q, et al.: Role of allopregnanolone-mediated γ -aminobutyric acid A receptor sensitivity in the pathogenesis of premenstrual dysphoric disorder: Toward precise targets for translational medicine and drug development. Front Psychiatry 14: 1140796, 2023
- Backstrom TC: The Role of Hormones and Hormonal Treatments in Premenstrual Syndrome. CNS Drugs 17: 325-342, 2003
- Pourhamzeh M, et al.: The Roles of Serotonin in Neuropsychiatric Disorders. Cell Mol Neurobiol 42: 1671-1692, 2022
- Hernández-Hernández, et al.: Role of Estradiol in the Expression of Genes Involved in Serotonin Neurotransmission: Implications for Female Depression. Curr Neuropharmacol 17: 459-471, 2019
- Bertrand PP, et al.: The effect of low estrogen state on serotonin transporter function in mouse hippocampus: A behavioral and electrochemical study. Brain Res 1064: 10-20, 2005
- Sundström P I, et al.: Negative Association Between Allopregnanolone and Cerebral Serotonin Transporter Binding in Healthy Women of Fertile Age. Front. Psychol. 9: 2767, (2019)
- Takahashi A, et al.: GABA(A) receptors in the dorsal raphe nucleus of mice: escalation of aggression after alcohol consumption. Psychopharmacology 211: 467-477, 2010
- Takahashi A, et al.: GABAB receptor modulation of serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus and escalation of aggression in mice. J Neurosci 30: 11771-11780, 2010
- 山口 拓 ほか：不安関連行動の評価法。日薬理誌 130: 105-111, 2007
- Collinson N, et al.: On the elevated plus-maze the anxiolytic-like effects of the 5-HT(1A) agonist, 8-OH-DPAT, but not the anxiogenic-like effects of the 5-HT(1A) partial agonist, buspirone, are blocked by the 5-HT1A antagonist, WAY 100635. Psychopharmacology 132: 35-43, 1997
- Rodgers RJ, et al.: Animal models of anxiety: an ethological perspective. Braz J Med Biol Res 30: 289-304, 1997.
- Mizowaki M, et al.: Anxiolytic effect of Kami-Shoyo-San (TJ-24) in mice: Possible mediation of neurosteroid synthesis. Life Sci 69: 2167-2175, 2001
- 板倉英俊：「同名異方」を知りよりよい処方選択を。phl漢方 37: 22-24, 2012
- 織田真智子 ほか：蒼朮五苓散と白朮五苓散の薬理作用の比較検討。和漢医薬学雑誌 17: 115-121, 2000
- Toriizuka K, et al.: Anxiolytic effect of Gardeniae Fructus-extract containing active ingredient from Kamishoyosan (KSS), a Japanese traditional Kampo medicine. Life Sci 77: 3010-3020, 2005
- 山田和男：抑うつ・不安・不眠の漢方治療。ファルマシア 47: 844-848, 2011
- Ran S, et al.: Bupleurum in Treatment of Depression Disorder: A Comprehensive Review. Pharmaceuticals 17: 512, 2024
- Li HY, et al.: Saikosaponin D relieves unpredictable chronic mild stress induced depressive-like behavior in rats: Involvement of HPA axis and hippocampal neurogenesis. Psychopharmacology 234: 3385-3394, 2017
- Foudah AI, et al.: Rutin Improves Anxiety and Reserpine-Induced Depression in Rats. Molecules 27: 7313, 2022
- Wang AR, et al.: Saikosaponin A improved depression-like behavior and inhibited hippocampal neuronal apoptosis after cerebral ischemia through p-CREB/BDNF pathway. Behav Brain Res 403: 113138, 2021
- Ekiert H, et al.: Paeonia x suffruticosa (Moutan Peony) – A Review of the Chemical Composition, Traditional and Professional Use in Medicine, Position in Cosmetics Industries, and Biotechnological Studies. Plants 11: 3379, 2022
- He LX, et al.: Paeonol Suppresses Neuroinflammatory Responses in LPS-Activated Microglia Cells. Inflammation 39: 1904-1917, 2016
- Tseng YT, et al.: Paeonol Attenuates Microglia-Mediated Inflammation and Oxidative Stress-Induced Neurotoxicity in Rat Primary Microglia and Cortical Neurons. Shock 37: 312-318, 2012
- Nam KN, et al.: Paeonol attenuates inflammation-mediated neurotoxicity and microglial activation. Neural Regen Res 8: 1637-1643, 2013
- Zhang H, et al.: Paeonol at Certain Doses Alleviates Aggressive and Anxiety-Like Behaviours in Two Premenstrual Dysphoric Disorder Rat Models. Front Psychiatry 11: 295, 2020
- Zhou YX, et al.: A review on the pharmacokinetics of paeoniflorin and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects. Biomed Pharmacother 130: 110505, 2020
- Wang XL, et al.: Paeoniflorin: a neuroprotective monoterpenoid glycoside with promising anti-depressive properties. Phytomedicine 90: 153669, 2021
- Longden TA, et al.: Stress-induced glucocorticoid signaling remodels neurovascular coupling through impairment of cerebrovascular inwardly rectifying K⁺ channel function. Proc Natl Acad Sci USA 111: 7462-7467, 2014
- Taylor WD, et al.: The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. Mol Psychiatry 18: 963-974, 2013
- Sawada A, et al.: Suppression of bone marrow-derived microglia in the amygdala improves anxiety-like behavior induced by chronic partial sciatic nerve ligation in mice. Pain 155: 1762-1772, 2014
- Dunlop K, et al.: Stress response regulation and the hemodynamic response. Proc Natl Acad Sci USA 115: 10827-10829, 2018
- Li S, et al.: Antidepressant Active Components of Bupleurum chinense DC-Paeonia lactiflora Pall Herb Pair: Pharmacological Mechanisms. Biomed Res Int 2022: 1024693, 2022
- Sun XH, et al.: Pharmacology, medical uses, and clinical translational challenges of Saikosaponin A: A review. Heliyon 10(22): e40427, 2024
- Wang Z, et al.: Saikosaponin D Rescues Deficits in Sexual Behavior and Ameliorates Neurological Dysfunction in Mice Exposed to Chronic Mild Stress. Front Pharmacol 12: 625074, 2021
- Gai Z, et al.: Paeonol protects against hypertension in spontaneously hypertensive rats by restoring vascular endothelium. Biosci Biotechnol Biochem 83(11): 1992-1999, 2019
- Vellasamy S, et al.: Biological Activities of Paeonol in Cardiovascular Diseases: A Review. Molecules 26: 4976, 2021
- Li YJ, et al.: Vascular dilation by paeonol – a mechanism study. Vascut Pharmacol 53: 169-176, 2010
- Choy KW, et al.: Chronic treatment with paeonol improves endothelial function in mice through inhibition of endoplasmic reticulum stress-mediated oxidative stress. PLoS One 12(5): e0178365, 2017
- Su SY, et al.: Paeonol Protects Memory after Ischemic Stroke via Inhibiting β -Secretase and Apoptosis. Evid Based Complement Alternat Med 2012:932823, 2012
- Sun T, et al.: Paeonol ameliorates diabetic erectile dysfunction by inhibiting HMGB1/RAGE/NF- κ B pathway. Andrology 11: 344-357, 2023
- Li L, et al.: New paeonol derivative C302 reduces hypertension in spontaneously hypertensive rats through endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation. Eur J Pharmacol 927: 175057, 2022
- Xu F, et al.: Natural L-type calcium channels antagonists from Chinese medicine. Chin Med 19: 72, 2024
- Yu W, et al.: A review on therapeutic potential of paeonol in atherosclerosis. Front Pharmacol 13: 950337, 2022
- Li M, et al.: Paeoniflorin Attenuates Limb Ischemia by Promoting Angiogenesis Through ER α /ROCK-2 Pathway. Pharmacometrics 18: 272, 2025
- Huang Y, et al.: Moutan cortex exerts blood-activating and anti-inflammatory effects by regulating coagulation-inflammation cascades pathway in cells, rats and zebrafish. J Ethnopharmacol 320: 117398, 2024
- Yoo MY, et al.: Vasorelaxant effect of the root bark extract of Paeonia moutan on isolated rat thoracic aorta. Planta Med 72: 1338-1341, 2006
- Liao WY, et al.: Neuroprotective Effect of Paeonol Mediates Anti-Inflammation via Suppressing Toll-Like Receptor 2 and Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathways in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injured Rats. Evid Based Complement Alternat Med 2016: 3704647, 2016
- Zhao B, et al.: Protective effects of paeonol on subacute/chronic brain injury during cerebral ischemia in rats. Exp Ther Med 15: 3836-3846, 2018