◇ 基础研究 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Sep; 31(9): 1214-1220

芍药苷改善干燥综合征相关泪腺炎症损伤的作用机制研究

韩雪梅，周　骅，刘春姿

浙江中医药大学附属第一医院（浙江省中医院）眼科，杭州 310006，浙江

摘要　**目的：**基于靶点筛选与通路分析初步预测芍药苷改善干燥综合征（Sjögren's syndrome，SS）相关泪腺炎症损伤的潜在作用方向，并通过分子对接与动物实验进行初步验证。**方法：**基于靶点筛选与通路分析初步预测芍药苷改善 SS 相关泪腺炎症损伤的潜在作用方向，并通过分子对接与动物实验进行验证。建立 NOD/ShiLtJ 小鼠 SS 相关干眼模型，给予不同剂量芍药苷及羟氯喹干预，通过泪液分泌、组织学及分子生物学方法评价泪腺炎症损伤。**结果：**通路分析提示炎症小体相关信号可能参与芍药苷的作用；分子对接显示芍药苷与 NLRP3 和 Caspase-1 具有较好结合亲和力。动物实验结果显示，芍药苷干预后 SS 小鼠泪液分泌功能、泪腺炎症浸润及组织损伤有所改善，并伴随 IL-6、IL-18、IL-1β、TNF-α 及 NLRP3、Caspase-1 表达水平降低。**结论：**本研究初步提示，芍药苷可能改善 SS 相关泪腺炎症损伤，其作用可能与炎症反应调节及 NLRP3/Caspase-1 相关过程有关。

关键词　芍药苷；干燥综合征相关干眼；泪腺炎症损伤；NLRP3/Caspase-1 信号通路

中图分类号：R285.5；R593.2
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)09-1214-07
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.09.007

干燥综合征（Sjögren's syndrome，SS）是一种以泪腺、唾液腺等外分泌腺受累为主要特征的慢性系统性自身免疫性疾病，临床上常表现为眼干、口干等黏膜干燥症状[1-2]。其中，泪腺损伤是 SS 最常见且最具临床影响的表现之一，可显著降低患者的视觉和生活质量，严重者可导致眼表结构与功能损害[2-3]。流行病学研究显示，SS 在一般人群中的患病率为 0.05%～1%，且 70%～80% 的患者存在不同程度的泪腺受累[2,4]。然而，目前 SS 相关眼部受累的临床治疗仍以对症缓解为主[5]，尚缺乏能够有效改善泪腺结构和分泌功能的特异性干预手段。

已有研究表明，炎症反应在 SS 相关泪腺损伤的发生和进展中发挥核心作用[6]。泪腺组织持续的炎细胞浸润可导致腺泡结构破坏和分泌功能障碍，进而引起泪液分泌减少并加重干眼相关表现[7-8]。随着炎症的持续存在，泪腺损伤进行性发展，最终可能导致腺体功能难以恢复[9]。尽管已有研究明确炎症在 SS 泪腺损伤中的重要地位，但其关键调控机制仍有待进一步阐明。

芍药苷（paeoniflorin）是中药芍药及白芍中的主要活性成分，既往研究表明其具有抗炎、抗氧化、免疫调节等多种药理活性[9-11]。在类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病模型中，芍药苷被报道可通过调节炎症反应和免疫稳态发挥一定的保护作用[12-13]。此外，已有研究提示芍药苷在 SS 相关颌下腺病变中可减轻炎症反应并改善腺体损伤[14]。然而，泪腺是 SS 相关干眼发生的关键靶器官，其组织结构、免疫微环境及分泌功能调控均与颌下腺存在差异，颌下腺相关研究结果并不能完全替代泪腺层面的直接证据。因此，芍药苷是否能够改善 SS 相关泪腺炎症损伤，以及其是否涉及炎症小体相关信号过程，仍有待进一步研究。

基于此，本研究以 SS 相关泪腺炎症损伤为研究对象，结合靶点筛选、通路分析、分子对接及 NOD/ShiLtJ 小鼠体内实验，初步评价芍药苷对泪腺分泌功能、组织炎症损伤及炎症相关分子表达的影响，并探索其与 NLRP3/Caspase-1 相关过程的可能联系，以期为干燥综合征相关干眼（SS-DED）的药物干预提供初步实验依据。

2026-02-10 收稿　2026-05-12 修回
浙江省中医药科技计划项目（2024ZL451）；浙江中医药大学科研项目（2025JKZKTS57）
韩雪梅，女，硕士研究生，主治医师，研究方向：中西医结合治疗眼表、泪道疾病。
E-mail: andyandyhan@163.com
刘春姿，通信作者，女，硕士研究生，副主任医师，研究方向：眼屈光不正、白内障、眼底疾病。
E-mail: 20013073@zcmu.edu.cn

1　材料与方法

1.1　候选靶点筛选与通路分析　以“Paeoniflorin”为关键词，在 SwissTargetPrediction、PharmMapper 和 TargetNet 数据库中获取芍药苷潜在靶点；以“Sjögren's syndrome”为关键词，在 GeneCards、OMIM、DrugBank、PharmGKB 及 TTD 数据库中整合 SS 相关靶点。取二者交集靶点构建 STRING 蛋白互作网络（物种：Homo sapiens，置信度≥0.4），并通过 Cytoscape 进行核心节点筛选。随后对交集靶点进行 GO 与 KEGG 富集分析（DAVID 数据库），以指导分子对接靶标选择及动物实验指标设定。

1.2　分子对接分析　在 PubChem 数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）下载芍药苷的二维结构文件，使用 ChemDraw 3D 转换为三维结构并保存为 mol2 格式。靶蛋白的三维结构从 RCSB Protein Data Bank（https://www.rcsb.org/）数据库获取。利用 AutoDock Tools 1.5.6 对小分子配体和靶蛋白进行加氢、赋予电荷及去除水分子等预处理，采用 AutoDock Vina 1.1.2 软件进行分子对接，并以结合能（binding affinity）评价配体与靶蛋白的结合能力。对接结果使用 PyMOL 2.4 软件进行可视化分析。

1.3　动物实验

1.3.1　*实验动物*　选用 SPF 级 8 周龄雄性 BALB/c 小鼠作为正常对照组[上海斯莱克实验动物有限责任公司，动物生产许可证号：SCXK（沪）2022-0004]，SPF 级 8 周龄雄性 NOD/ShiLtJ 小鼠用于构建 SS-DED 模型[江苏集萃药康生物科技股份有限公司，动物生产许可证号：SCXK（苏）2023-0009]。

所有动物饲养于恒温恒湿环境[（22±2）℃，湿度 50%～60%]，12 h 明暗交替光照周期，自由摄食和饮水。实验前动物适应性饲养 14 d，所有操作均遵循实验动物福利伦理原则。

1.3.2　*药物与试剂*　芍药苷（货号：P101691，纯度≥98%，HPLC 鉴定）和羟氯喹（货号：C586514-1g）购自阿拉丁试剂有限公司（上海，中国）。

1.3.3　*动物模型建立、分组与给药*　参考既往文献，NOD/ShiLtJ 小鼠在 10～12 周龄可自发出现泪腺淋巴细胞浸润及泪液分泌功能障碍[15]。本研究选用 8 周龄小鼠，适应性饲养 2 周后进行模型评估。通过泪液分泌量测定评价造模成功情况；泪液分泌显著降低者纳入后续实验。

符合模型表现的小鼠采用随机数字表法分为 4 组（*n*=3）：模型组（SS）、芍药苷低剂量组（Pae-L，35 mg/kg）、芍药苷高剂量组（Pae-H，70 mg/kg）和羟氯喹组（HCQ，80 mg/kg）。另设 BALB/c 小鼠为正常对照组（*n*=3）。给药剂量依据既往文献及预实验结果确定。本研究为探索性机制验证研究，在遵循实验动物 3R 原则的基础上采用较小动物样本量设计。各组小鼠每日灌胃给药 1 次，连续 4 周；正常对照组与模型组给予等体积载体溶液。

1.3.4　*泪液分泌测定*　分别于实验第 0、2 和 4 周测定泪液分泌量。将酚红棉线轻置于小鼠下睑结膜囊中内侧 1/3 处 30 s 后取出，测量棉线湿润长度（mm）。每只小鼠重复测量 3 次，取平均值用于统计分析。

1.3.5　*泪腺组织 HE 染色与炎症评分*　实验结束后小鼠麻醉并安乐死，取泪腺组织固定于 4% 多聚甲醛，常规脱水、透明、石蜡包埋，切片厚度 5 μm，进行 HE 染色。

依据既往报道的泪腺炎症评分体系[16]对炎症细胞浸润程度进行半定量评分，评分过程由两名独立观察者在盲法条件下完成。

1.3.6　*实时荧光定量 PCR*　提取泪腺组织总 RNA，逆转录合成 cDNA，采用 SYBR Green qPCR 体系进行扩增。以 GAPDH 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对 mRNA 表达水平。引物序列见 Tab.1。

1.3.7　*Western blot 分析*　提取泪腺组织总蛋白并采用 BCA 法定量，SDS-PAGE 分离后转移至 PVDF 膜，分别与相应一抗和 HRP 标记二抗孵育，通过增强化学发光法显色。使用 ImageJ 软件进行灰度值分析，以 GAPDH 作为内参。

1.3.8　*统计学分析*　采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。正态性检验采用 Shapiro–Wilk 法，方差齐性检验采用 Levene 检验。符合正态分布且方差齐性的变量采用单因素方差分析（ANOVA），组间比较采用 Tukey 检验；方差不齐时采用 Dunnett's T3 检验；非正态分布数据采用 Kruskal–Wallis H 检验。数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　芍药苷与 SS 候选靶点筛选与关键通路　通过数据库检索获得芍药苷相关靶点 101 个、SS 相关靶点 1 987 个，经交集分析筛选得到 52 个共同靶点，作为芍药苷干预 SS 的候选靶点（Fig.1A）。基于交集靶点构建蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络并进行拓扑分析，结果显示 IL-6、CASP1、TLR4、MMP9 和 IFNG等分子位于网络核心位置（Fig.1B），提示其可能参与芍药苷调控 SS 相关炎症反应。

Tab.1 Primer sequences

Gene	Forward Primer	Reverse Primer
Mouse IL-6	CACTTCACAAGTCGGAGGCT	GCCACTCCTTCTGTGACTCC
Mouse IL-1β	TTGAAGTTGACGGACCCCAA	TGTCCTGACCACTGTTGTTTC
Mouse IL-18	TCAGACAACTTTGGCCGACT	TCAGTCTGGTCTGGGGTTCA
Mouse TNF-α	AGGCACTCCCCCAAAAGATG	CCACTTGGTGGTTTGTGAGTG
Mouse GAPDH	GGGTCCCAGCTTAGGTTCAT	CTCGTGGTTCACACCCATCA

KEGG 富集分析表明，上述靶点主要集中于免疫炎症相关通路，其中 NOD 样受体信号通路与炎症小体激活密切相关（Fig.1C），为后续聚焦 NLRP3/Caspase-1 轴提供依据。

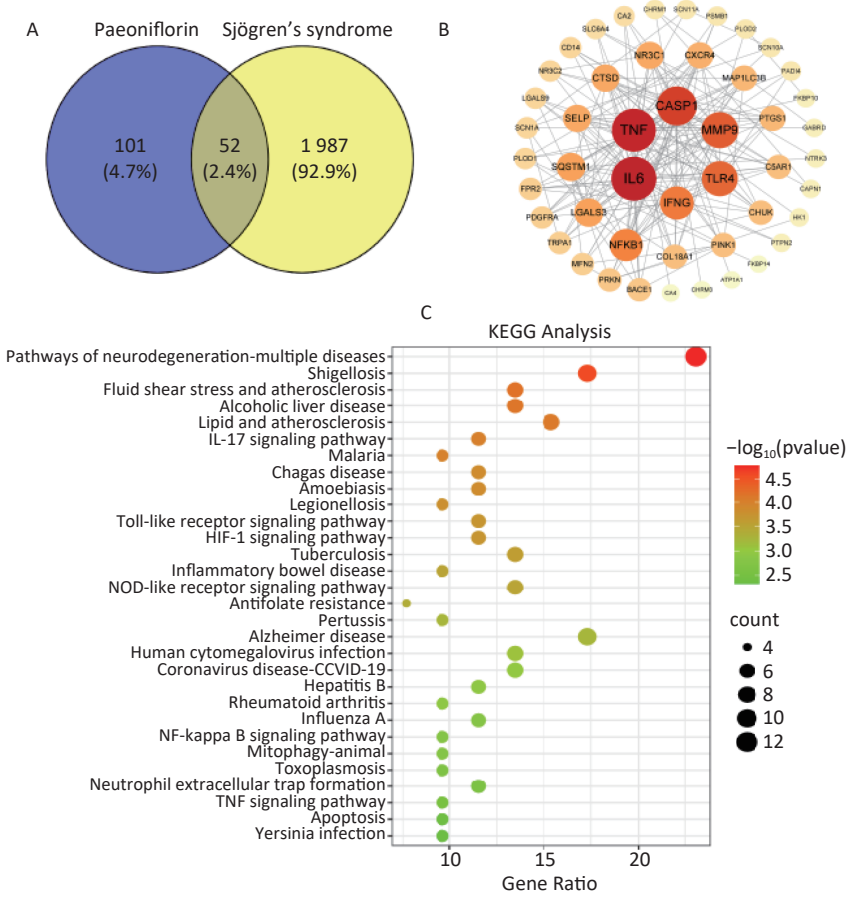


Fig.1 Candidate target screening and key inflammatory pathway analysis of paeoniflorin in Sjögren's syndrome

A: venn diagram of overlapping targets between paeoniflorin and Sjögren's syndrome; B: protein-protein interaction network of the intersecting targets; C: KEGG enrichment bubble plot showing inflammation-related pathways.

2.2 分子对接结果 基于核心靶点筛选及 KEGG 通路富集分析结果，选取炎症相关关键靶蛋白 NLRP3、Caspase-1（CASP1）、GSDMD、TNFR1 和IL1R1 与芍药苷进行分子对接分析。结果显示，芍药苷与多种炎症相关靶蛋白均具有较好的结合能力，其中与 NLRP3 和 CASP1 的结合能分别为−9.3 kcal/mol 和−8.2 kcal/mol，表现出较强的结合亲和力；与 GSDMD、TNFR1 及 IL1R1 的结合能分别为−7.2、−6.8 和−6.9 kcal/mol（Fig.2）。上述结果表明，芍药苷在结构层面具备与炎症相关关键靶蛋白形成稳定结合构象的可能性。

2.3 芍药苷对 SS 小鼠泪液分泌功能的影响 与正常对照组相比，SS 组小鼠在造模后各时间点泪液分泌量均显著降低（P<0.01），提示泪腺分泌功能明显受损。与模型组相比，芍药苷低剂量组、高剂量组及羟氯喹组小鼠在干预 2 周和 4 周后泪液分泌量均显著升高（P<0.01）。其中，高剂量芍药苷组泪液分泌恢复程度优于低剂量组（P<0.05

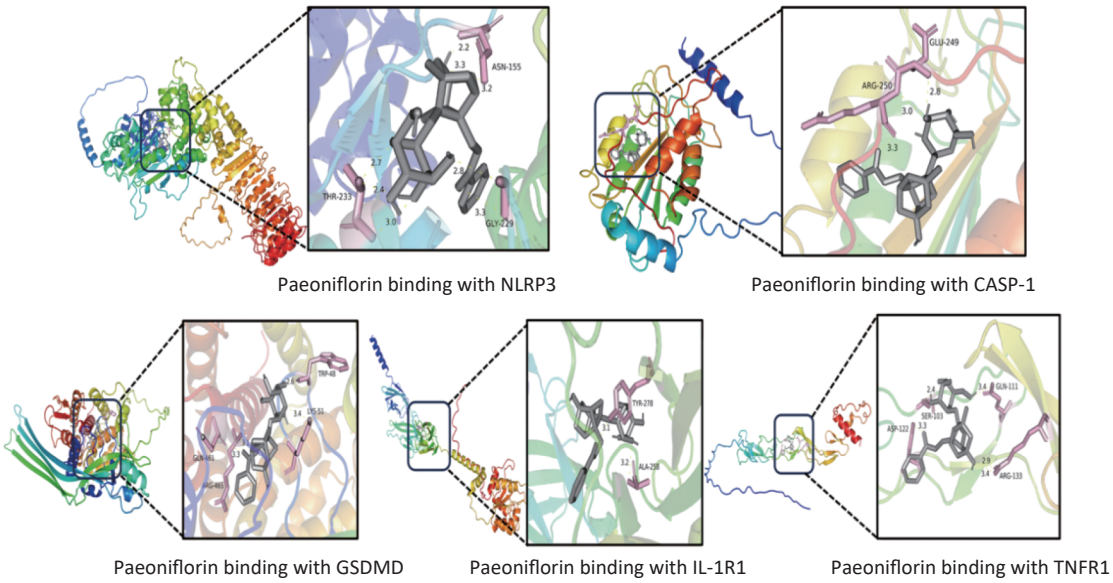


Fig.2　Molecular docking of paeoniflorin with core target proteins

或 *P*<0.01)(Fig.3)。

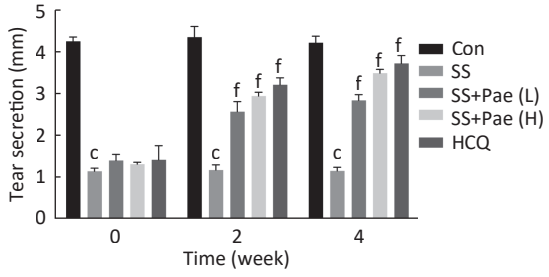


Fig.3　Effects of paeoniflorin on tear secretion in SS mice (*x̄*±*s*, *n*=3)

Tear secretion was measured at weeks 0, 2, and 4 in each group. ^{c}P<0.01, compared with control group; ^{f}P<0.01, compared with SS model group.

2.4　芍药苷对 SS 小鼠泪腺组织病理变化的影响　HE 染色结果显示，正常对照组小鼠泪腺组织结构清晰，腺泡排列规则，炎性细胞浸润较少。模型组小鼠泪腺组织可见明显腺泡萎缩、结构紊乱及大量炎性细胞浸润。与模型组相比，芍药苷低剂量组、高剂量组及羟氯喹组泪腺组织上述病理改变均有不同程度改善，其中高剂量芍药苷组改善更为明显。定量分析结果显示，与正常对照组相比，模型组小鼠泪腺 HE 评分显著升高(*P*<0.01)；与模型组相比，芍药苷高剂量组及羟氯喹组 HE 评分显著降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01)，且高剂量组降低幅度更大(Fig.4)。

2.5　芍药苷对 SS 小鼠泪腺组织炎症因子 mRNA 表达的影响　与正常对照组相比，模型组小鼠泪腺组织中 IL-6、IL-1β、IL-18 及 TNF-α mRNA 表达水平均显著升高(*P*<0.01)。与模型组相比，芍药苷低剂量组、高剂量组及羟氯喹组上述炎症因子 mRNA 表达水平均显著降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01)，且高剂量组抑制幅度更大(Fig.5)。

2.6　芍药苷对 SS 小鼠泪腺组织炎症相关蛋白表达的影响　与正常对照组相比，模型组小鼠泪腺组织中 NLRP3、Caspase-1 及 GSDMD 蛋白表达水平均显著升高(*P*<0.01)。与模型组相比，芍药苷低剂量组、高剂量组及羟氯喹组上述蛋白表达水平均显著降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01)(Fig.6)。

3　讨 论

SS 相关泪腺炎症损伤是导致泪液分泌减少及干眼症状的重要病理基础[6-7,9]，但目前临床治疗仍以对症缓解为主，缺乏针对泪腺炎症损伤的有效干预手段[5]。既往研究显示，芍药苷在多种自身免疫性疾病中具有良好的抗炎和免疫调节作用，并可改善 SS 相关颌下腺炎症损伤[11,14]。本研究基于靶点筛选、通路分析及分子对接结果，进一步在 NOD/ShiLtJ 小鼠模型中进行初步验证。结果提示，芍药苷干预后 SS 相关泪腺分泌功能、组织病理损伤及炎症相关分子表达均有所改善，其作用可能与炎症反应调节及 NLRP3/Caspase-1 相关过程有关。

SS-DED 的核心病理基础在于泪腺发生免疫炎症浸润并伴随腺体组织结构受损，进而导致泪液分泌功能障碍[17]。泪腺作为复合管泡腺，其腺泡分泌单位是维持泪液生成的关键结构，因此泪液分泌减少在一定程度上反映了腺泡细胞功能受损及分泌能力下降[18-19]。本研究结果显示，芍药苷干预后 SS 小鼠泪液分泌量较模型组升高，提示其可能有助于改善泪腺分泌功能。进一步的组织病理学观察亦支持上述结果：芍药苷处理后，泪腺

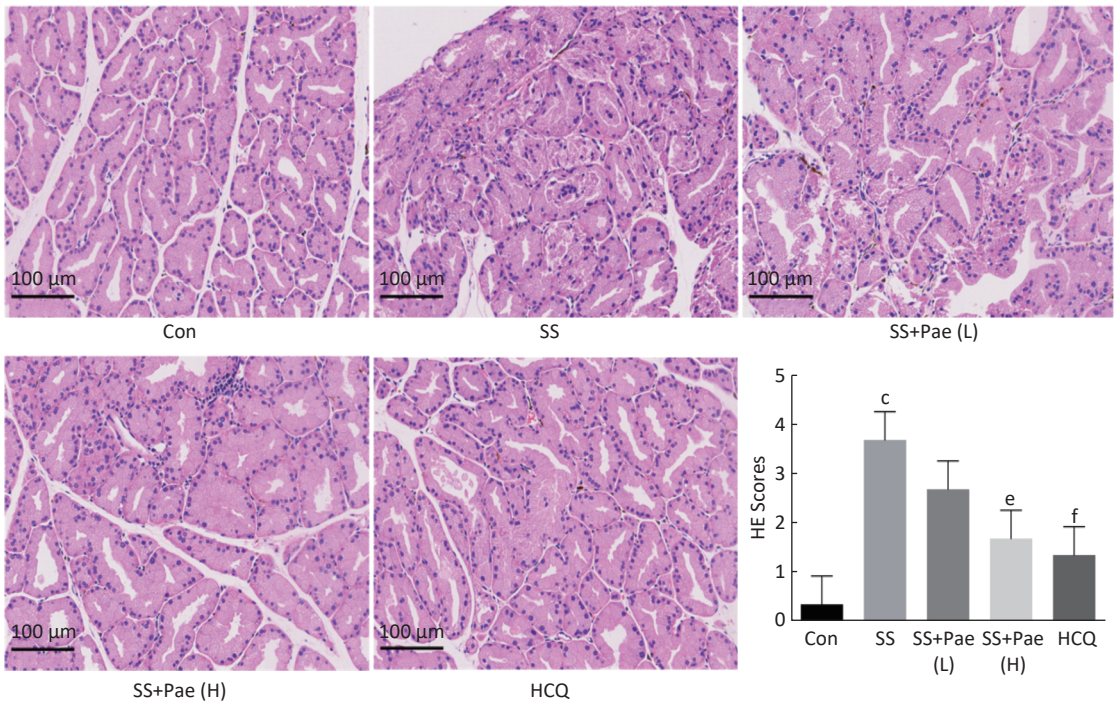


Fig.4 Effects of paeoniflorin on lacrimal gland histopathology in SS mice ($\bar{x}\pm s$, n=3)

Representative HE-stained images of lacrimal gland tissues and quantitative analysis of inflammatory infiltration scores were shown. ^{c}P<0.01, compared with control group; ^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01, compared with SS model group.

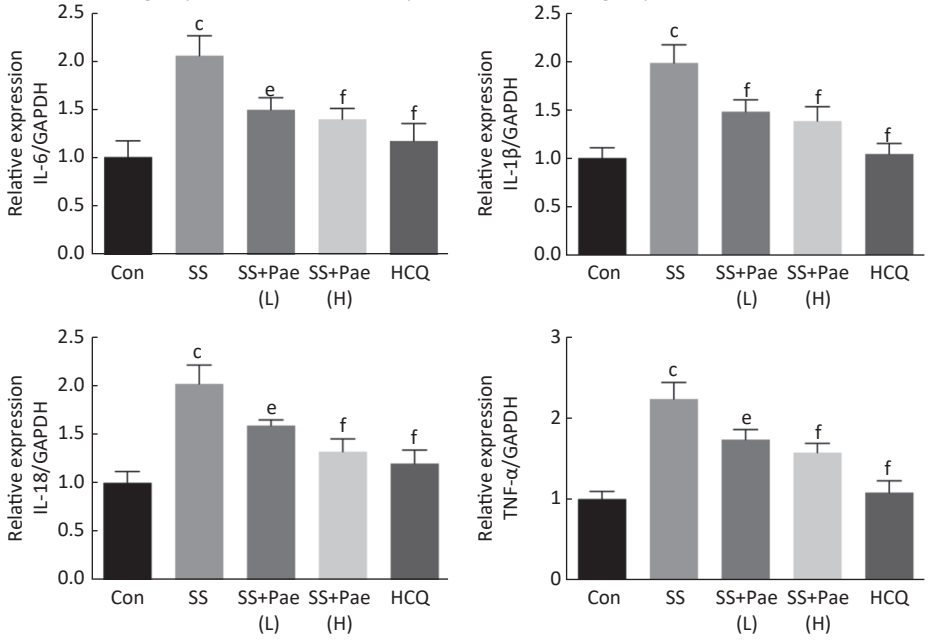


Fig.5 Effects of paeoniflorin on inflammatory cytokine mRNA expression in lacrimal glands of SS mice ($\bar{x}\pm s$, n=3)

Relative mRNA expression levels of IL-6, IL-1β, IL-18, and TNF-α in lacrimal gland tissues were shown. ^{c}P<0.01, compared with control group; ^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01, compared with SS model group.

腺泡萎缩与结构紊乱程度减轻，炎性细胞浸润减少，HE 评分相应改善。上述结果从功能学与组织学层面初步提示，芍药苷可能对 SS 相关泪腺炎症损伤具有一定改善作用。

炎症在 SS 泪腺损伤中具有核心作用[6]。本研究中，芍药苷显著下调了 IL-6、IL-18、IL-1β、TNF-α 等促炎因子的表达水平，提示其具有一定的抗炎作用。鉴于炎症反应通常受关键调控节点的多层级调节，NLRP3 和 Caspase-1 是炎症反应调控过程中具有代表性的关键分子，其异常表达与炎症放大密切相关[20-21]。本研究发现，芍药苷处理后泪腺组织中 NLRP3、Caspase-1 及 GSDMD 蛋白表达水

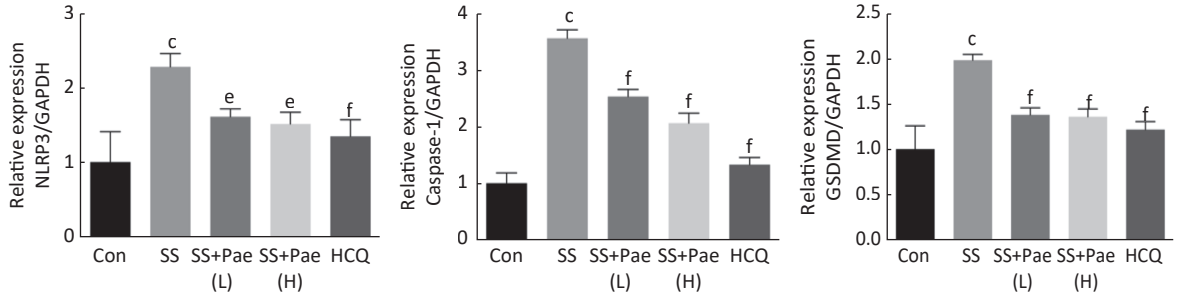


Fig.6　Effects of paeoniflorin on inflammation-related protein expression in lacrimal glands of SS mice ($\bar{x}\pm s$, n=3)

Western blot results and quantitative analysis of NLRP3, Caspase-1, and GSDMD protein expression in lacrimal gland tissues are shown. ^{c}P<0.01, compared with control group; ^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01, compared with SS model group.

平降低，提示芍药苷改善泪腺炎症损伤的作用可能与 NLRP3/Caspase-1 相关炎症小体通路下调有关。

综合体内实验结果，本研究从功能学、组织学及分子水平多层面证实了芍药苷对 SS 相关泪腺炎症损伤具有改善作用：在功能层面可提高泪液分泌，在组织层面可减轻炎症浸润与腺泡破坏，在分子层面表现为关键炎症介质及炎症小体相关蛋白表达下调。这些结果方向一致，并与前期通路分析和分子对接结果相互支持；低、高剂量芍药苷组及羟氯喹阳性对照组的设置也为结果解释提供了一定内部参照。因此，本研究可为芍药苷干预 SS 相关泪腺炎症损伤提供初步实验依据。

需要指出的是，本研究仍存在一定局限性。首先，本研究动物实验样本量较小，每组仅纳入 3 只小鼠，统计效能有限，因此相关结果仍应被视为探索性发现，尚需在扩大样本量的动物实验中进一步验证。其次，本研究尚未对 NLRP3/ Caspase-1 通路的功能活性进行直接检测，如 Caspase-1 裂解活性、GSDMD-N 形成及成熟 IL-1β/IL-18 释放等。再次，本研究缺乏基因敲降、特异性抑制剂或转基因模型等因果验证实验，尚不能明确芍药苷是否直接通过 NLRP3/Caspase-1 轴发挥作用。未来研究有必要进一步扩大动物样本量，并结合体外泪腺上皮细胞模型、炎症小体功能检测及 NLRP3/Caspase-1 干预实验，进一步阐明芍药苷调控炎症小体相关通路的具体分子机制。

本研究初步提示，芍药苷可能减轻 SS 相关泪腺组织炎症反应，改善腺体组织学损伤，并促进泪液分泌功能恢复；其作用可能与炎症反应调节及 NLRP3/Caspase-1 相关过程有关。本研究为芍药苷干预 SS 相关泪腺炎症损伤提供了初步实验依据，但相关结论仍需在扩大样本量及进一步机制验证实验中加以确认。

参考文献

[1] Balint G, Watson Buchanan W, Kean CA, et al. Sjogren's syndrome [J]. Inflammopharmacol, 2024, 32(1): 37-43.

[2] Bjordal O, Norheim KB, Rodahl E, et al. Primary Sjogren's syndrome and the eye [J]. Surv Ophthalmol, 2020, 65(2): 119-132.

[3] Fana V, Terslev L. Lacrimal and salivary gland ultrasound-how and when to use in patients with primary Sjogren's syndrome [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2023, 37(1): 101837.

[4] Beydon M, McCoy S, Nguyen Y, et al. Epidemiology of Sjogren syndrome [J]. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20(3): 158-169.

[5] Fox RI, Fox CM, Gottenberg JE, et al. Treatment of Sjogren's syndrome: current therapy and future directions [J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(5): 2066-2074.

[6] Sun M, Wei Y, Zhang C, et al. Integrated DNA methylation and transcriptomics analyses of lacrimal glands identify the potential genes implicated in the development of Sjogren's syndrome-related dry eye [J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 5697-5714.

[7] Caban M, Omulecki W, Latecka-Krajewska B. Dry eye in Sjogren's syndrome-characteristics and therapy [J]. Eur J Ophthalmol, 2022, 32(6): 3174-3184.

[8] Singh S, Chaudhary S, Das AV, et al. Presentation, aetiology and outcomes of corneal ulceration in Sjogren's syndrome [J]. Eye (Lond), 2023, 37(15): 3217-3220.

[9] Hayashi T. Dysfunction of lacrimal and salivary glands in Sjogren's syndrome: nonimmunologic injury in pre-inflammatory phase and mouse model [J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 407031.

[10] Zhou YX, Gong XH, Zhang H, et al. A review on the pharmacokinetics of paeoniflorin and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110505.

[11] 范文强, 路依林, 张超, 等. 芍药苷通过调控 ALOX5 表达调节铁死亡缓解类风湿性关节炎 [J]. 中草药, 2025, 56(23): 8645-8653.

[12] Ma J, Meng Q, Zhan J, et al. Paeoniflorin suppresses rheumatoid arthritis development via modulating the Circ-FAM120A/miR-671-5p/MDM4 axis [J]. Inflamma-

tion, 2021, 44(6): 2309-2322.
[13] Wang S, Zhao X, Qiao Z, et al. Paeoniflorin attenuates depressive behaviors in systemic lupus erythematosus mice [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 248-252.
[14] He J, Wang Y, Xu L, et al. Ruscogenin ameliorated Sjogren's syndrome by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 6425121.
[15] Scuron MD, Fay B, Oliver J, et al. Spontaneous model of Sjogren's syndrome in NOD mice [J]. Curr Protoc Pharmacol, 2019, 86(1): e65.
[16] Nakamura S, Shibuya M, Saito Y, et al. Protective effect of D-beta-hydroxybutyrate on corneal epithelia in dry eye conditions through suppression of apoptosis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(11): 4682-4688.
[17] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 免疫性疾病相关性干眼 (2021 年) [J]. 中华眼科杂志, 2021, 57(12): 898-907.
[18] Rattner A, Heng JS, Winer BL, et al. Normal and Sjogren's syndrome models of the murine lacrimal gland studied at single-cell resolution [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(42): e2311983120.
[19] Toth-Molnar E, Ding C. New insight into lacrimal gland function: role of the duct epithelium in tear secretion [J]. Ocul Surf, 2020, 18(4): 595-603.
[20] Chen Y, Ye X, Escames G, et al. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases [J]. Cell Mol Biol Lett, 2023, 28(1): 51.
[21] Vande Walle L, Lamkanfi M. Drugging the NLRP3 inflammasome: from signalling mechanisms to therapeutic targets [J]. Nat Rev Drug Discov, 2024, 23(1): 43-66.

Mechanistic study of paeoniflorin in ameliorating lacrimal gland inflammatory injury associated with Sjögren's syndrome

HAN Xuemei, ZHOU Hua, LIU Chunzi

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University (Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine), Hangzhou 310006, Zhejiang, China

ABSTRACT **AIM**: To preliminarily predict the potential action direction of paeoniflorin in alleviating lacrimal gland inflammatory injury associated with Sjögren's syndrome (SS) based on target screening and pathway analysis, and to provide preliminary validation through molecular docking and animal experiments. **METHODS**: Candidate targets of paeoniflorin and SS were screened from public databases and subjected to pathway enrichment analysis to identify inflammation-related signaling directions. Molecular docking was then performed to evaluate the binding characteristics between paeoniflorin and key inflammatory proteins. An SS-related dry eye model was established in male NOD/ShiLtJ mice, which were treated with different doses of paeoniflorin or hydroxychloroquine for four weeks. Tear secretion was measured to assess lacrimal gland function. Histopathological changes were evaluated by hematoxylin–eosin (HE) staining, and the expression levels of inflammatory mediators and signaling proteins in lacrimal glands were determined using RT-qPCR and western blot. **RESULTS**: Pathway analysis indicated that inflammasome-related signaling, particularly the NOD-like receptor pathway, may be involved in the action of paeoniflorin. Molecular docking showed that paeoniflorin exhibited favorable binding affinity to NLRP3 and Caspase-1. Animal experiments indicated that paeoniflorin treatment improved tear secretion, alleviated lacrimal gland inflammatory infiltration and tissue injury in SS mice, and was accompanied by reduced expression levels of IL-6, IL-18, IL-1β, TNF-α, NLRP3, and Caspase-1. **CONCLUSION**: This study provides preliminary evidence that paeoniflorin may ameliorate SS-related lacrimal gland inflammatory injury, possibly through modulation of inflammatory responses and NLRP3/Caspase-1–related processes.

KEYWORDS paeoniflorin; Sjögren's syndrome–related dry eye; lacrimal gland inflammatory injury; NLRP3/Caspase-1 signaling pathway