

· 综述 ·

川芎的化学成份及药理作用研究现状

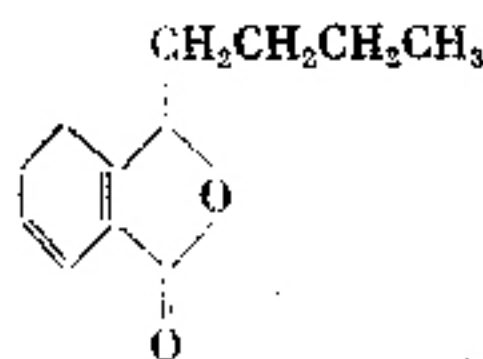
上海第二军医大学长海医院 马永江 朱顺生

川芎为伞形科植物川芎(*Ligusticum Chuanxiong* Hort) 的干燥根茎, 别名芎藭、小叶川芎, 主要产于四川, 但湖南、湖北、云南等省亦有出产^[1,2]。川芎不结实, 故长期以来都是用无性繁殖进行栽培^[3]。日本川芎也有类似的情况, 偶有结果, 也是不育的果实, 秦野一颜对川芎进行细胞生理学的研究表明, 川芎染色体为 11, 二倍体, $2n=22$, 不育, 为核型异构结构^[4]。川芎主治头痛、胸肋痛, 跌打损伤等, 为常用中药之一。

由于川芎研究的深入开展, 对川芎的作用机理将能得到进一步的了解, 其临床的应用价值会更为人们所重视, 为此, 将川芎的化学成份和药理作用的研究现状综述如下。

川芎的化学成份

早在 1957 年, 柯荣裳等从国产川芎中分离出了具有特殊臭味、易挥发的油状生物碱(分子式为 $C_{27}H_{37}N_3 \cdot H_2PtCl_6$)、阿魏酸(Ferulic acid)、酚性物质(分子式为 $C_{23}H_{44}O_4$ 或 $C_{23}H_{44}O_5$)、挥发油及中性物质 $\Delta\alpha\beta\gamma$ -不饱和内酯^[11]。日本的山岸桥等^[12]从栽培于北海道的洋川芎(*Cnidium Officinale* Makino) 的根茎用乙醚提取, 将其提取物进行减压蒸馏, 收集沸点 $125\sim135^\circ\text{C}$ (2mmHg) 的淡黄色油状物, 经硅胶柱层析, 用己烷-乙醚洗脱(逐渐增大比例), 得六种苯酐类化合物: (I) 藁本内酯; (II) 丁叉苯酐; (III) 丁基苯酐; (IV) 新川芎内酯; (V) 川芎内酯; (VI) 洋川芎内酯, 1~V 为已知化合物, 结构式已有报道。VI 为未知化合物。VI 为淡黄色油状物, $[\alpha]_D^{25} -60.5^\circ\text{C}$ ($C=0.53$, 氯仿); 分子式为 $C_{12}H_{18}O_2$, $M^+=192$, 其结构式为^[12]



此外, 洋川芎挥发油中还含有维生素 A、叶酸, 蔗糖和脂肪油等^[13]。北京制药工业研究所^[14]对川芎进行

提取和分离, 从中分得生物碱、酚性物质、有机酸和中性油四个部分: 1. 从川芎醚溶性部分已分得三种生物碱: 川芎碱(四甲基吡嗪 Tetramethypyrazine); 异亮氨酸缬氨酸酐(Isoleucyl-Valine anhydride); 黑麦碱(Perilolirine), 从川芎水溶性部分还分离得三甲胺及胆碱^[15,16]。

川芎生物碱是川芎的活性成份之一, 总碱对心血管系统有多方面的作用。川芎碱最早从枯草杆菌(*Bacillus Subtilis*) 的代谢产物中分得, 后从波斯树中分得^[17], 最近有人从中药温莪术的根茎中也分得^[17]。川芎碱为无色针状结晶, 有特殊臭味, 具吸湿性, 易升华, 熔点 $80\sim82^\circ\text{C}$, 易溶于热水、石油醚; 溶于氯仿、稀硫酸; 微溶于乙醚, 但不溶于水^[14]。紫外吸收光谱, 川芎碱水溶液在 295 nm 波长处有最大吸收^[18]。川芎碱在川芎中的含量仅千万分之一^[15,19], 现已人工合成, 其合成方法文献上报道有四种: (1) β -溴代乙酰丙酸和氨, 置反应管中, 加热至 $120\sim130^\circ\text{C}$; (2) 由胍基乙酰丙酸制备; (3) 丁二酮单肼还原再进行缩合、氧化; (4) 丁二醇-2、3 通氮气, 以镍为催化剂, 920 磅压力和 220°C 时反应^[15], 现多采用丁酮一步法合成^[14]。

2. 酚性成份: 酚性成份也是川芎中的活性成份之一, 从川芎中已分离出四种结晶, 经结构鉴定: 酚性 1 号为 4-羟基-3-丁基苯酐(4-Hydroxy-3-butylphthalide); 酚性 2 号为阿魏酸(Ferulic acid); 酚性 3 号为大黄酚(Chrysophanol); 酚性 4 号为瑟丹酸(Sedanonic acid)^[16]。阿魏酸在川芎中的含量为 0.02%^[11]。Pearl(1951) 和柯荣裳等(1959) 先后人工合成了阿魏酸, 其熔点为 $170\sim171^\circ\text{C}$ (dec)^[11]。近几年多制成阿魏酸钠应用^[20,21]。阿魏酸和阿魏酸钠对热不稳定, 后者在水溶液中也不稳定, 因此, 在制备、测定和加工成各种剂型的过程中应注意此特性^[14]。

阿魏酸是川芎的活性成份之一, 其衍生物的研究工作近几年较为活跃, 主要动向有: (1) 研究类似结构的化合物对血液系统的作用, 如阿魏酸和咖啡酸仅在第三位上不同, 前者是 OCH_3 , 而后者是 OH , 前

者有抗凝作用,而后者有促凝作用⁽²²⁾。

(2)合成新的治疗冠心病的药物,首先想到的是川芎嗪与阿魏酸结合成盐,已合成了阿魏酸川芎嗪,现仍在进行药理研究⁽²³⁾。

3.挥发油:川芎中挥发油的含量约占1%⁽¹⁾。王淑璠等对川芎注射液用乙醚进行反复提取,回收乙醚,得淡黄色油状物,产率约0.5%;将川芎干燥根茎切成薄片,用挥发油测定器按常规方法进行水蒸气蒸馏,得淡黄色挥发油,产率约0.7%⁽¹⁰⁾。油中含多种内酯成份:丁叉内酯(Butylidenephthalide);藁本内酯(Ligustylide);丁基苯酞(Butylphthalide);川芎内酯(Cnidilide)⁽⁴⁾。其中藁本内酯占挥发油中的0.61%⁽²⁴⁾,对川芎挥发油进行薄层层析及气相色谱分析证明藁本内酯在挥发油中的含量最高⁽¹⁰⁾。当归、欧当归中的挥发油亦含有大量的藁本内酯^(24,25)。藁本内酯是解痉的主要成份^(10,26,27),但其性质不稳定⁽²⁴⁾,因此在分离和制备时要注意此特性。藁本内酯的沸点为168~169°C/6 mmHg, $[\alpha]_D$ 为-0.59⁽²⁶⁾。

最近余诚方将从川芎中提取的挥发油用硅胶薄层层析可显示十三个斑点,并且已分离得到六种成份,其中3号和5号斑点对Dragendorff试剂显示明显的桔红色,作者用制备性薄层层析法、旋转薄层层析法分离多次,得到两种单一成份,元素分析不含氮,通过元素分析、紫外光谱、红外光谱、质谱证明此二种成份是丁基苯酞内酯和3(S)-3-丁基-4,5-二氢苯酞⁽²⁸⁾。

4.其它成份:川芎中尚含有维生素E样物质、叶酸、甾醇、蔗糖、脂肪油,油中含苯乙酸甲酯、十五烷酸甲酯、异十五烷酸甲酯、十五烷酸乙酯、十六烷酸乙酯、异十七烷酸甲酯、异十七烷酸乙酯、十八烷酸乙酯、异十八烷酸乙酯等⁽⁴⁾。

川芎的药理作用及临床应用

川芎味辛,性温,入肝胆、心包经,能活血行气,祛风止痛,前人认为它能“上行头目,下行血海”。《神农本草经》将川芎列为上品。近几年来,国内对此药在心血管系统的作用有较深入的研究。

一、对心血管系统的作用:川芎水提物及其生物碱能扩张冠状动脉,增加冠脉血流量,改善心肌缺氧状况^(1,4,29)。动物实验证明,给麻醉狗静脉注射川芎嗪后,冠脉及脑血流量增多,冠脉、脑血管及外周阻力降低⁽³⁾。北京制药工业研究所用川芎嗪治疗218例急、慢性脑血管疾病的患者,其中急性期156例,有效140例,有效率为89.7%,恢复期或后遗症期

62例,有效59例,有效率为95.2%,表明川芎嗪对急、慢性缺血性脑血管疾病有肯定疗效⁽³⁰⁾。川芎嗪可通过抑制血小板聚集而阻止动脉血栓形成⁽³¹⁾。我院神经内科临床观察发现川芎能改善微循环,改变流态,增加脑血管搏动性血容量,并能保护内皮细胞,对缺血、缺氧引起的脑水肿有较好的防治作用⁽⁶⁾。我院泌尿外科用川芎注射液预防甘油致家兔急性肾功能衰竭,结果表明川芎能改善肾功能衰竭时的肾血流量,保护肾小管重吸收钠的功能,增加肾髓质前列腺素的合成,从而起到保护肾功能的作用⁽³⁾。

二、解痉作用:大剂量川芎浸膏液能抑制小肠及妊娠动物子宫的收缩,川芎生物碱、阿魏酸及川芎内酯都有解痉作用⁽¹⁾,藁本内酯是解痉的主要成份^(10,26,27)。川芎嗪(0.17mg/ml)对盐酸肾上腺素或氯化钾引起的血管收缩有抑制作用⁽³⁰⁾。

三、对血液系统的作用:北京制药工业研究所应用比浊法证实川芎嗪在体外具有抑制ADP引起血小板凝集,并对已聚集的血小板有解聚作用⁽²⁹⁾。湖北医学院用川芎嗪观察25例正常人ADP诱导血小板电泳减缓率的影响,结果表明,川芎嗪抗血小板聚集的作用同阿斯匹林和潘生丁相似⁽⁹⁾。川芎嗪在LD₅₀的1/4~1/6剂量静脉注射时,对实验性血栓有类似的抑制作用⁽³²⁾。阿魏酸也有抗血栓形成的作用,阿魏酸(1~2mg/ml)可抑制ADP及胶原纤维诱导血小板聚集,同时可阻止³H-5HT从血小板中释放⁽³³⁾。阿魏酸钠0.3g/kg(相当于LD₅₀的1/5~1/6)给大白鼠静脉注射时,对血栓的抑制率为50%⁽³²⁾。近几年来,国内外临床观察和实验研究均证实川芎对红细胞和血小板有解聚作用^(6,34)。我校病生教研室用川芎对烫伤家兔微血流流态及血流流变性的影响进行观察,将家兔背部置100°C水中20秒钟后,静脉输入川芎注射液,结果表明:川芎可以(1)显著减少静脉壁白细胞粘附;(2)延缓并减轻微循环内红细胞聚集;(3)明显降低血小板粘附率及血小板聚集反应;(4)减轻红细胞和血小板电泳率的下降;(5)防止血液粘滞度升高,因此对烫伤后引起的血液粘滞有明显的改善作用⁽⁷⁾。川芎还能使血小板中的cAMP浓度显著增高,这对抑制血小板聚集,调节脂肪酸代谢,防止粥样硬变的脂质浸润有重要意义,已证实阿魏酸能明显升高血小板内cAMP的含量⁽⁴⁾,此外阿魏酸还能增加巨噬细胞功能⁽²¹⁾。

四、其它方面的作用:1.镇静作用:川芎挥发油及水煎剂有对抗咖啡因引起的兴奋作用^(1,2)。

2.抗放射作用:川芎对大鼠的抗放射作用比对小

鼠的抗放射效果好⁽¹⁾，有人用成年大鼠以⁶⁰钴 γ 射线一次全身照射，剂量为900伦琴，于照射前20~40分钟腹腔注射川芎制剂20g/kg，观察15天内动物死亡情况，与对照组比较，川芎有明显的保护作用⁽²⁾。

3. 抑菌作用：川芎对多种革兰氏阴性肠道菌有明显的抑制作用，对多种皮肤真菌也有抑制作用^(1,35,38)。

4. 降血压的作用：动物实验证明，川芎对麻醉狗有降压作用，同利血平合用有协同作用⁽³⁷⁾。

5. 川芎还具有抗维生素E不足的作用⁽³⁸⁾。

综上所述，川芎化学成份及药理作用的研究已经广泛的开展并取得一定的成绩，随着新成份的不断发现，其临床的应用价值会更为人们所重视。除了上述成份及药理作用比较明确外，其它成份及药理作用如何有待进一步深入研究。

参 考 文 献

1. 中国医学科学院药物研究所. 中药志, 第1册, 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1981:257~261.
2. 成都中医学院. 中药学, 第1版. 上海: 上海人民出版社, 1977:207~208.
3. 郝近大. 关于川芎育种的研究. 中药材科技 1983; 2:44.
4. 吴 煥. 川芎研究的概况及展望. 中国药学会上海分会、生药学会学术报告资料, 1980.
5. 曾贵云, 等. 川芎嗪对犬心脏血流动力学的作用. 药学学报 1982; 17:182.
6. 史荫绵, 等. 川芎对球结膜和软脑膜慢性微循环障碍的影响. 中华医学杂志 1980; 60:623.
7. 毛 宁, 等. 川芎对烫伤家兔微血流态及血液流变性的影响. 第二军医大学学报 1982; 3(增刊):1.
8. 马永江, 等. 川芎预防甘油致家兔急性肾功能衰竭的实验研究. 中华泌尿外科杂志 1982; 3:11.
9. 杨益阶. 川芎嗪对 ADP 诱导血小板凝集的影响. 湖北医学院学报 1982; 3:51.
10. 王淑璠, 等. 川芎注射液有效成份的分离和鉴定. 中成药研究 1981; 10:31.
11. 柯荣裳, 等. 川芎化学成份研究. 化学学报 1957; 23:246.
12. 刘仲则. 川芎化学成份的研究. 国外医学药学分册 1978; 4:246.
13. 北京制药工业研究所. 川芎有效成份的研究. 中华医学杂志 1977; 7:420.
14. 北京制药工业研究所. 川芎生物碱的提取和分离. 中草药通讯 1977; 3:8.

15. 北京制药工业研究所. 川芎一号生物碱的结构鉴定及其合成. 中草药通讯 1977; 4:6.
16. 北京制药工业研究所. 川芎成份的化学研究. 药学通报 1980; (10):39.
17. 郭泳泗, 等. 温莪术成份的研究. 药学学报 1980; 1:5251.
18. 沙世炎, 等. 中草药有效成份分析法. 上册, 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1982:34, 125.
19. 北京医学院. 中草药成份化学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1980:513.
20. 四川工业卫生研究所. 阿魏酸衍生物的研究. 重庆医药 1979; 3:40.
21. 徐理纳, 等. 当归及成份阿魏酸钠对小鼠吞噬功能的影响. 药学学报 1981; 16:411.
22. 吴 煥. 活血化瘀药的活性成份和药理研究的进展. 中草药通讯 1979; 10:43.
23. 四川省心血康协作组. 阿魏酸钠的研究概况. 重庆医药 1979; 1:93.
24. 吕瑞锦, 等. 当归和欧当归中萜本内酯的薄层扫描测定法. 药学学报 1980; 15:371.
25. 李家仁. 中国当归化学成份及其制剂的研究概况. 兰州医学院学报 1983; 1:46.
26. 刘 焜, 等. 欧当归研究简报. 药学通报 1979; 8:373.
27. 林启寿. 中草药成份化学. 第1版. 北京: 科学出版社, 1977:222.
28. 余诚方. 川芎挥发油化学成份的研究. 北京医学院学报 1983; 15:217.
29. 北京制药工业研究所. 川芎有效成份研究. 中华医学杂志 1977; 8:464.
30. 北京制药工业研究所. 川芎有效成份研究. 中华医学杂志 1977; 8:467.
31. 殷蔚英, 等. 四甲基吡嗪对实验性血栓形成的影响. 中国药理学报 1981; 2:238.
32. 徐理纳, 等. 阿魏酸钠抗血栓作用. 中国药理学报 1981; 2:35.
33. 尹钟洙, 等. 当归及其阿魏酸钠对大鼠血小板聚集和5-HT释放的影响. 药理学报 1980; 15:321.
34. 史荫绵, 等. 川芎活血化瘀的实验研究和临床应用. 解放军医学杂志 1979; 4:98.
35. 曹仁烈, 等. 中药水浸剂在试管内抗皮肤真菌的观察. 中华皮肤科杂志 1957; 4:286.
36. Liu KS, et al. In vitro antibacterial activity of some common chinese herbs on gram negative intestinal pathogens. Chin Med J 1950; 68:307.
37. 曾贵云, 等. 降压中药的研究: 川芎及其与利血平的协同作用. 生理学报 1960; 24:95.
38. Ni TG. Comparative methods of vitamin E assay tested upon chinese drugs. Chin J Physiol 1941; 16:379.