

· 综 述 ·

川芎嗪的心脑血管药理作用及临床应用研究进展

蒋跃绒 陈可冀

川芎嗪(Ligustrazine)是从伞形科藁本属植物川芎(*Ligusticum chuanxiong* Hort.)中提取的生物碱,即四甲基吡嗪(tetramethylpyrazine, TMP),是川芎的有效成分之一。自 20 世纪 70 年代陈可冀首先将其应用于缺血性中风至今^[1],已有近 40 年的历史。川芎嗪有保护血管内皮、抗血小板、抗缺血再灌注损伤、抗氧化应激等多种心脑血管药理作用,除传统广泛用于冠心病、脑血栓、脉管炎等闭塞性心脑血管疾病外,近年来还被报道应用于肺心病、心力衰竭、扩心病、肾病、门脉高压、2 型糖尿病、肿瘤及冠心病支架术后再狭窄等多种疾病的治疗^[2-9]。目前临床常用的川芎嗪制剂有磷酸川芎嗪片、注射用磷酸川芎嗪、盐酸川芎嗪注射液等。

1 心脑血管药理作用

1.1 保护血管内皮、抗动脉粥样硬化 川芎嗪可减少动脉粥样硬化大鼠循环内皮细胞数,提高总抗氧化能力和超氧化物歧化酶活性,减少丙二醛生成,减轻血管内皮损伤,通过减轻氧化应激和改善血脂异常而抑制大鼠动脉粥样硬化的发生和肝脏脂肪积聚^[10]。

血管内皮细胞(VECs)的功能状态与血栓栓塞性疾病的发生发展及其预后密切相关。凝血酶具有多种生物学作用,除参与凝血反应外,还参与炎症反应,加重 VECs 损伤^[11]。研究发现,在给予凝血酶之前 30 min 用川芎嗪预处理 ECV304 细胞, TMP 可呈剂量依赖式地抑制凝血酶诱导 ECV304 细胞促凝活性(PCA)和组织因子(TF)mRNA 增加,减轻内皮细胞损伤^[12]。

多项研究认为川芎嗪的保护血管内皮作用机制与丝裂原活化的蛋白激酶(MAPK)通路有关。Li XY 等^[13]研究认为,川芎嗪可抑制脂多糖(LPS)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC) IL-8 mRNA 和蛋白水平

升高,减少 LPS 诱导的 U937 单核细胞和 HUVEC 黏附,抑制细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 和 p38 的磷酸化水平以及核因子(NF)- κ B (p65)活性,提示 TMP 通过 NF- κ B 介导的通路以及 ERK 和 p38 MAPK 通路对内皮细胞发挥抗炎作用。Zhai L 等^[14]研究也发现,川芎嗪通过 MAPK 和 Caspase-3 途径发挥抗氧化和抗凋亡的作用,从而预防 H₂O₂ 诱导的 HUVEC 损伤。

1.2 抗心肌缺血再灌注损伤、抗心肌肥厚和心肌纤维化 研究认为,川芎嗪通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)途径发挥抗心肌缺血再灌注损伤和抗凋亡作用^[15]。内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的磷酸化及一氧化氮(NO)生成是重要的下游效应因子,明显增强 TMP 的心肌保护作用。

川芎嗪还可抑制肥大心肌细胞 Jak 激酶/信号转导转录活化因子(JAK-STAT)信号通路,减少心肌细胞心钠肽(ANP) mRNA 表达,降低 pJAK2、pJAK1、pSTAT3 蛋白水平,提示其可临床应用于心肌肥厚的治疗^[16]。扩张性心肌病(DCM)是心力衰竭最常见的原因之一。川芎嗪可通过降低心肌肥厚的标志物 B 型尿钠肽(BNP)和 ACTA1 的蛋白表达水平,减少间质胶原沉积和心肌纤维化标志物 Col1a1 和 Col3a1 的蛋白表达,减轻 cTnT(R141W)表达引起的心肌超微结构破坏,减少结构性蛋白如肌收缩蛋白和钙粘蛋白的表达等,显著抑制 cTnT(R141W)转基因小鼠 DCM 模型的心脏扩大和心功能不全的发展,降低病死率 54%^[17]。而人参皂苷 Rb1 和 TMP 在减轻 cTnT(R141W)转基因扩张性心肌病小鼠心室扩张、收缩功能障碍、间质纤维化和超微结构变性等方面有协同作用^[18]。

此外,有报道川芎嗪对柯萨奇病毒 3 (CVB3)感染的大鼠心肌细胞有保护作用,机制可能与其减少乳酸脱氢酶(LDH)活性和 NF- κ B 表达有关^[19]。川芎嗪可抑制血管紧张素 II 诱导的大鼠心肌成纤维细胞的增殖,减少 I 型胶原的分泌与合成^[20],是其抗心肌纤维化的作用机制之一。

1.3 抗炎、抗氧化应激 川芎嗪是活性氧

基金项目:国家自然科学基金项目资助(No. 30901949)

作者单位:中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091)

通讯作者:蒋跃绒, Tel: 010-62835628, E-mail: jiang_yuerong@163.com

(ROS)的拮抗剂。体内和体外实验均表明,川芎嗪可保持线粒体结构和功能的完整性,维持线粒体膜电位,该作用与其作为还原剂或抗氧化剂减少 ROS 生成、抑制脂质过氧化、保护谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶等有关,从而对氧化损伤发挥保护作用^[21]。川芎嗪可减轻缺氧诱导的肺血管通透性增加,其机制与清除细胞内 ROS 和抑制缺氧诱导的因子 1(HIF-1)和 VEGF 蛋白水平增加有关^[22]。川芎嗪对 H₂O₂ 诱导的 HUVEC 氧化损伤具有保护作用,川芎嗪预先孵育 24 h,可降低丙二醛水平、细胞内 NO 和 NOS 水平,并减少 HUVEC 细胞凋亡^[23]。

川芎嗪二苯甲基哌嗪(TMPDP),由川芎嗪分子结构杂交和生物电子等排取代而成。TMPDP 可明显增强 H₂O₂ 诱导的 HUVEC 活性,减少细胞 LDH 释放,减少脂质过氧化,增强内源性抗氧化酶、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH)活性,减少 ROS 生成,减少细胞内 Ca²⁺ 浓度。提示 TMPDP 可通过清除 ROS,调节细胞内钙离子浓度而保护 HUVEC 免受氧化损伤^[24]。

1.4 钙拮抗作用

万海同等^[25]研究了川芎嗪对体外培养海马神经元糖氧剥夺损伤模型细胞内钙离子的影响,结果表明,川芎嗪具有钙拮抗作用,提示川芎嗪对脑组织具有保护作用,为川芎嗪作为新型钙通道拮抗剂提供了体外实验依据。川芎嗪可抑制钙/钙调蛋白/钙调蛋白依赖的蛋白激酶(Ca/CaM/CaMKII)通路^[18]。张晓丹^[26]等采用腹主动脉缩窄法建立舒张性心力衰竭(DHF)大鼠模型,结果发现川芎嗪给药 4 周显著降低左心室舒张末期内压(LVEDP),显著升高左室内压最大下降速率(-dp/dt_{max}),显著缩短左室松弛时间常数(T);明显减轻心肌超微结构的损害;显著降低心肌细胞内荧光值;心肌细胞线粒体中 Ca²⁺-ATPase 活力明显增加。认为中、低剂量的 TMP 可明显减轻 DHF 所致的心肌损伤,改善 DHF 大鼠心功能及心肌细胞内[Ca²⁺]_i,提高心肌线粒体 ATP 酶活性,拮抗钙超载。

1.5 抗脑缺血再灌注损伤、发挥神经保护作用

川芎嗪被认为是治疗神经细胞缺血一再灌注损伤的有效药物。大鼠脑缺血再灌注 4 h 内应用川芎嗪治疗,可减轻大鼠脑缺血再灌注损伤,其神经保护机制部分与其上调硫氧还蛋白(thioredoxin)有关^[27]。Xiao X 等^[28]采用大脑中动脉闭塞造成局灶性脑缺血大鼠模型进行研究,认为川芎嗪可明显缩小梗死面积,促进缺血诱发的细胞增生和分化,其机制可能与减少神经元

型一氧化氮合酶(nNOS)表达有关。川芎嗪可促进缺氧状态下大鼠脑神经干细胞增殖和分化为神经元,增强 ERK1/2 的磷酸化,降低 p38 的磷酸化,ERK 抑制剂可部分抑制这一效应。说明 MAPK 通路参与了这一作用机制^[29]。川芎嗪还可抑制脂多糖诱导的 N9 小胶质细胞 NO 和 iNOS 的过度生成,其机制与抑制 NF-κB 从胞浆转位至细胞核,阻止 p38 MAPK, ERK1/2, c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 Akt 的磷酸化,抑制细胞内 ROS 生成有关^[30]。

川芎嗪由于在周围环境中性质稳定,可通过血脑或血眼屏障,且给药方便,在中枢神经系统和周围神经网络均发挥神经保护作用,从而成为一种非常有前景的神经保护药物。动物实验显示皮下注射川芎嗪可阻止海马神经元变性,对阿茨海默病或其他脑损伤均有较强的神经保护作用。虽然其神经保护的分子机制尚不十分清楚,但现有证据表明其与抗氧化应激、拮抗钙超载、抑制促炎因子等有关^[31]。

川芎嗪有血管舒张作用,有报道川芎嗪可增加家兔脑血管痉挛模型基底动脉 eNOS 和 NO 表达,减少磷酸二酯酶 V(PDE-V)表达,引起剂量依赖性内皮细胞内 Ca²⁺ 增加,其血管舒张效应至少部分是通过调节一氧化氮/环鸟苷酸(NO/cGMP)信号通路发挥作用的^[32]。

1.6 抗血小板作用 20 世纪 70 年代,西苑医院用电镜观察到川芎嗪有降低血小板表面活性和聚集性的作用。对 20 例冠心病患者用川芎嗪治疗后,扩大聚集型血小板数由(40.40 ± 11.52)%,降为(30.40 ± 12.54)% (P < 0.05);血小板聚集数由(149.20 ± 72.56)个,降为(84.00 ± 39.65)个 (P < 0.01)。川芎嗪对二磷酸腺苷(ADP)、胶原、凝血酶诱导的血小板聚集均有明显的抑制作用,并对已聚集的血小板有解聚作用。能对抗凝血酶诱导的单核细胞与血小板之间的聚集,其作用机制包括调节 TXA₂-PGI₂ 系统、抑制 cAMP 磷酸酯酶活性、降低血小板内的 Ca²⁺ 浓度、影响磷脂酰肌醇代谢^[33]。近年来,国内有学者以川芎嗪和阿魏酸为先导物,按生物电子等排原理和药物拼合原理,用川芎嗪基替代咪唑基,将川芎嗪与阿魏酸通过醚键进行拼合而合成的化合物(E)-3-{4-[(3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲氧基]-3-甲氧基苯基}丙烯酸 I 的体外抗血小板聚集实验结果显示,对 ADP 诱导的血小板聚集具有较好的抑制活性,是奥扎格雷的 5.7 倍,是川芎嗪阿魏酸盐的 192 倍。并以阿魏酸及其类似物为原料,设计并合成了 6 个新型的川芎嗪阿魏酸衍生物,初步药理活性测试结果显示,部分化合物的血

小板抑制率较高^[34,35]。

2 临床应用

2.1 预防冠心病支架术后再狭窄、治疗急性冠脉综合征 陈立娟等^[36]研究发现川芎嗪药物洗脱支架可抑制猪冠状动脉新生内膜形成,通过减少血管平滑肌增殖和促进血管平滑肌凋亡而减少支架内再狭窄为川芎嗪洗脱支架的临床应用提供了实验依据和良好的前景。

刘丽梅^[37]回顾性分析了 92 例采用川芎嗪口服预防冠心病支架术后再狭窄的患者,并与同期 92 例采用复方丹参滴丸的患者进行对照,结果两组观察期间不良事件发生率组间比较差异无统计学意义,两组均未发生明显不良反应,认为川芎嗪用于预防冠心病支架术后再狭窄值得临床推广。郭景源^[38]将 120 例不稳定心绞痛患者随机分为常规对照组和常规治疗加川芎嗪治疗组,结果表明川芎嗪治疗组疗效优于常规对照组。

2.2 缺血性脑卒中 陈可冀等最早于 1974 年 12 月—1975 年 9 月对 28 例急性闭塞性脑血管病应用由北京制药工业研究所制备的川芎一号碱(川芎嗪)为主进行治疗,结果发现以川芎嗪治疗急性闭塞性脑血管病有一定效果,且所有有效的病例一般发生效果都较快,也无明显的不良反应,是一个值得进一步研究推广应用的疗法^[39]。后经北京、天津等地近 20 个医院治疗 545 例急性闭塞性脑血管患者,有效率达 80% 以上^[40]。近 40 年来,川芎嗪被城乡广泛应用于缺血性中风和眩晕的治疗。陈瑶等^[41]收集 2003 年 1 月以前有关川芎嗪治疗脑梗死的文献 441 篇,经筛选符合纳入标准的试验 7 个,4 例报道了不良反应,没有关于川芎嗪治疗脑梗死远期疗效的研究,Meta 分析认为川芎嗪可能降低治疗期末的神经功能缺损评分(RR 为 0.34,95% CI 0.25~0.48),但由于文献质量较低,尚不能推荐临床常规使用川芎嗪治疗脑梗死,应开展设计严格的随机双盲安慰剂对照试验。李可建共查及 2005 年以前关于川芎嗪治疗缺血性中风急性期的文献 122 篇,共 4 项符合纳入标准,系统评价结果显示川芎嗪注射液治疗缺血性中风急性期有效,由于纳入研究质量较低,降低了系统评价的可靠性^[42]。建议开展大样本、多中心、随机双盲安慰剂对照试验,为川芎嗪治疗缺血性脑卒中的进一步临床应用提供高级别的证据。

2.3 肺心病、肺动脉高压 川芎嗪有助于肺心病患者肺动脉高压的缓解,其机制可能与保护肺血管内皮细胞、重建血管活性因子平衡有关^[37]。程少冰

等^[2]将 100 例慢性肺心病急性发作患者随机分为川芎嗪加常规治疗组和单纯常规治疗组,两组治疗后右室射血前期时间与肺动脉血流加速时间(RVPEP/AT)比值、血浆血管性血友病因子(vWF)和内皮素-1(ET-1)含量均低于治疗前,而血浆 NO 高于治疗前($P < 0.01$),所有这些变化均以川芎嗪组的变化程度更明显($P < 0.01$)。慢性肺源性心脏病(CPHD)患者血清趋化因子 Fractalkine(FKN)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平升高,在西医常规治疗的基础上加用川芎嗪可明显降低血清 FKN 和 TNF- α 水平,降低平均肺动脉压(mPAP)^[43]。川芎嗪用于治疗多种血管疾病,如缺血性中风和继发于慢性阻塞性肺病的肺动脉高压。

2.4 慢性心力衰竭 方诚等^[3]认为川芎嗪对风湿性心脏病慢性心力衰竭致重度瘀血性肝硬化的近期治疗作用效果显著,在肝下界上移、肝功能改善、黄疸消退、肝区痛缓解的时间、住院时间短于对照组,差异有统计学意义。游红利^[44]将 128 例慢性充血性心力衰竭患者随机分为常规对照组和卡托普利与川芎嗪注射液联合治疗组,结果表明卡托普利与川芎嗪注射液联合治疗组疗效优于常规治疗组。陈阵等^[5]认为黄芪与川芎嗪注射液联合治疗对慢性充血性心力衰竭患者,可增加心力衰竭患者心脏的心肌收缩力和心排量,明显改善心力衰竭症状。认为川芎嗪是一种新型的钙离子拮抗剂,可抑制内皮素及去甲肾上腺素的释放,对抗血管紧张素 II 和血管加压素等神经体液因子的缩血管效应,以阻断心力衰竭的发病环节,达到强心作用;同时,具有抗自由基和抑制血小板聚集、扩张冠状动脉,改善心肌缺血等作用。

2.5 其他 此外,川芎嗪还广泛用于治疗眩晕综合征、椎基底动脉供血不足、紧张型头痛等方面,具有很好的对症处理疗效,能迅速缓解症状并且疗效平稳持久,具有临床推广的价值^[45-47]。此外,还有报道用于小儿病毒性心肌炎、慢性肾功能衰竭、肝纤维化、门脉高压、肿瘤、糖尿病肾病等的治疗^[8,48-50]。

川芎嗪是活血理气中药川芎的一种生物碱,近 40 年来,经我国城乡临床广泛应用于治疗缺血性心脑血管疾病等多系统疾病,取得了良好的效果,积累了丰富的实践经验,具有广阔的应用前景。但相关临床报道以小样本临床观察为主,缺乏高级别的循证医学证据支持,一定程度上阻碍了其进一步推广应用,应选择疗效较好的病种,开展大样本、多中心、随机双盲安慰剂对照试验,为川芎嗪的临床应用提供依据。另外,因川芎嗪有代谢快、半衰期短、生物利用度低等缺点,

国内外学者也致力于以川芎嗪为先导药物,通过对其母核或侧链的结构改造和修饰,开发出一系列的川芎嗪衍生物^[9],以期从中得到更加高效低毒的药物。深入开展川芎嗪及其衍生物药理作用及临床应用研究,具有重要的理论和实际意义。

参 考 文 献

- [1] 陈可冀,钱振淮,张问渠,等.川芎 I 号碱(川芎嗪)治疗急性闭塞性脑血管病疗效观察[J].北京地区川芎嗪协作会议报告,1975.
- [2] 程少冰,卢康荣,王达安.川芎嗪对肺心病患者肺动脉压及血管内皮细胞功能的影响[J].中药材,2011,31(1):161-163.
- [3] 方诚.川芎嗪对风湿性心脏病慢性心力衰竭致重度瘀血性肝硬化的影响[J].江西中医药,2010,41(325):30-31.
- [4] Huang YT, Chang FC, Chen KJ, et al. Acute hemodynamic effects of tetramethylpyrazine and tetrandrine on cirrhotic rats [J]. *Planta Med*, 1999, 65(2): 130-134.
- [5] 陈阵,周发祥.黄芪与川芎嗪注射液治疗慢性充血性心力衰竭疗效观察[J].医药论坛杂志,2011,32(6):149-150.
- [6] 徐红.川芎嗪在治疗慢性肾功能衰竭中的作用[J].中医杂志,2010,51(Suppl):165-166.
- [7] 薛现中.大剂量川芎嗪对 2 型糖尿病 PAI-1 活性水平影响的研究[J].第二军医大学学报,2003,24(8):568.
- [8] 田春娟,程春瑞,熊奕,等.川芎嗪治疗糖尿病肾病的系统评价[J].中国药房,2012,23(19):1794-1799.
- [9] 董雪娇,姜伊鸣,于瞰辰,等.川芎嗪衍生物及其药理活性研究进展[J].中南药学,2012,10(4):294-299.
- [10] Jiang F, Qian J, Chen S, et al. Ligustrazine improves atherosclerosis in rat via attenuation of oxidative stress[J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(8): 856-863.
- [11] Strukova S. Coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis [J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 59-80.
- [12] 成春英,孙勇,文志斌,等.川芎嗪对凝血酶诱导血管内皮细胞组织因子表达的影响[J].南方医科大学学报,2009,29(8):1743-1747.
- [13] Li XY, He JL, Liu HT, et al. Tetramethylpyrazine suppresses interleukin-8 expression in LPS-stimulated human umbilical vein endothelial cell by blocking ERK, p38 and nuclear factor-kappaB signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125(1): 83-89.
- [14] Zhai L, Zhang P, Sun RY, et al. Cytoprotective effects of CSTMP, a novel stilbene derivative, against H₂O₂-induced oxidative stress in human endothelial cells [J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(6): 1469-1480.
- [15] Lu L, Jiang SS, Xu J, et al. Protective effect of ligustrazine against myocardial ischaemia reperfusion in rats: the role of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(1): 20-27.
- [16] 高美华,张丽,李冰,等.川芎嗪对 Ang II 诱导的大鼠心肌肥大细胞 JAK-STAT 通路作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2011,27(5):519-521,524.
- [17] Zhao HP, Lu D, Zhang W, et al. Protective action of tetramethylpyrazine phosphate against dilated cardiomyopathy in cTnT(R141W) transgenic mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(3): 281-288.
- [18] Lu D, Shao HT, Ge WP, et al. Ginsenoside-Rb1 and tetramethylpyrazine phosphate act synergistically to prevent dilated cardiomyopathy in cTnTR141W transgenic mice [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 59(5): 426-433.
- [19] 钱招昕,黄寒,林晓娟.川芎嗪对柯萨奇 B3 病毒感染乳鼠心肌细胞的保护作用及信号转导机制研究[J].中国当代儿科杂志,2009,11(8):687-690.
- [20] 张冬梅,秦英,吕滢滢.川芎嗪对血管紧张素 II 诱导的大鼠心肌纤维细胞增殖及 I 型胶原合成的影响[J].中西医结合学报,2009,7(3):232-236.
- [21] Li SY, Jia YH, Sun WG, et al. Stabilization of mitochondrial function by tetramethylpyrazine protects against kainate-induced oxidative lesions in the rat hippocampus [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(4): 597-608.
- [22] Zhang L, Deng M, Zhou S. Tetramethylpyrazine inhibits hypoxia-induced pulmonary vascular leakage in rats via the ROS-HIF-VEGF pathway [J]. *Pharmacology*, 2011, 87(5-6): 265-273.
- [23] Li WM, Liu HT, Li XY, et al. The effect of tetramethylpyrazine on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010, 106(1): 45-52.
- [24] Ou Y, Guo XL, Zhai L, et al. TMPDP, a tetramethylpyrazine derivative, protects vascular endothelial cells from oxidation damage by hydrogen peroxide[J]. *Pharmazie*, 2010, 65(10): 755-759.
- [25] 万海同,王玉,杨洁红,等.体外培养海马神经元糖氧剥夺损伤模型的建立及川芎嗪对其胞内钙离子的影响[J].

- 中国中西医结合杂志, 2007, 27(3): 234-236.
- [26] 张晓丹, 刘旺, 周嘉辉, 等. 川芎嗪对 DHF 大鼠心肌损伤的保护作用及其机制研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(21): 2808-2812.
- [27] Jia J, Zhang X, Hu YS, et al. Protective effect of tetraethylpyrazine against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats: therapeutic time window and its mechanism[J]. Thromb Res, 2009, 23(5): 727-730.
- [28] Xiao X, Liu Y, Qi C, et al. Neuroprotection and enhanced neurogenesis by tetramethylpyrazine in adult rat brain after focal ischemia[J]. Neurol Res, 2010, 32(5): 547-555.
- [29] Tian Y, Liu Y, Chen X, et al. Tetramethylpyrazine promotes proliferation and differentiation of neural stem cells from rat brain in hypoxic condition via mitogen-activated protein kinases pathway *in vitro* [J]. Neurosci Lett, 2010, 474(1): 26-31.
- [30] Liu HT, Du YG, He JL, et al. Tetramethylpyrazine inhibits production of nitric oxide and inducible nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-induced N9 microglial cells through blockade of MAPK and PI3K/Akt signaling pathways, and suppression of intracellular reactive oxygen species[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 129(3): 335-343.
- [31] Tan Z. Erratum: Neural protection by naturopathic compounds - an example of tetramethylpyrazine from retina to brain[J]. J Ocul Biol Dis Infor, 2009, 2(3): 137-144.
- [32] Shao Z, Li J, Zhao Z, et al. Effects of tetramethylpyrazine on nitric oxide/cGMP signaling after cerebral vasospasm in rabbits[J]. Brain Res, 2010, 1361: 67-75.
- [33] 陈可冀主编. 川芎嗪的化学、药理与临床应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 56-58.
- [34] 盛日正, 李家明, 张飞龙, 等. 新型川芎嗪阿魏酸衍生物的合成及其抗血小板聚集活性[J]. 合成化学, 2011, 9(2): 157-161.
- [35] 李家明, 赵永海, 马逢时, 等. 川芎嗪芳酸酯类衍生物的合成及抗血小板聚集活性[J]. 有机化学, 2008, 28(9): 1578-1583.
- [36] 陈立娟, 冯毅, 丁澍, 等. 芎嗪药物涂层支架预防猪冠状动脉再狭窄的实验研究[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 6(9): 843-846.
- [37] 刘丽梅. 川芎嗪预防冠心病患者支架术后再狭窄的临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(1): 111-112.
- [38] 郭景源. 川芎嗪治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中外医学研究, 2011, 9(10): 1532-1534.
- [39] 陈可冀, 钱穆英, 管汀鹭(中医研究院西苑医院内科)等. 川芎一号碱对冠心病患者血小板影响的电子显微镜观察[J]. 中华内科杂志, 1976, 新 1(2): 89-91.
- [40] 林求诚. 中西医结合诊疗手册[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1989: 349.
- [41] 陈瑶, 刘鸣. 川芎嗪治疗脑梗死: 疗效及安全性的系统评价[J]. 中国临床康复, 2004, 8(7): 1299-1301.
- [42] 李可建. 川芎嗪注射液治疗缺血性中风急性期随机对照试验的系统评价[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(10): 1874-1876.
- [43] 李略, 王良兴, 董央庆, 等. 川芎嗪对慢性肺源性心脏病患者趋化因子 Fractalkine 及肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(4): 373-375.
- [44] 游红利. 卡托普利与川芎嗪联用治疗慢性充血性心力衰竭的疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(6): 75-76.
- [45] 吴伟文. 川芎嗪、胞磷胆碱钠联合盐酸苯海拉明治疗眩晕综合征的临床疗效[J]. 药物与临床, 2011, 18(4): 51, 55.
- [46] 李新生, 陈永生. 川芎嗪治疗紧张型头痛的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(18): 64-65.
- [47] 董明霞, 李颖, 葛楠, 等. 清眩汤联合川芎嗪注射液治疗椎基底动脉供血不足的疗效观察[J]. 北京中医药, 2011, 30(1): 8-10.
- [48] 彭湘兰. 川芎嗪注射液治疗小儿病毒性心肌炎的效果观察[J]. 右江民族医学院学报, 2010, 3: 376-377.
- [49] Chang FC, Chen KJ, Lin JG, et al. Effects of tetramethylpyrazine on portal hypertensive rats[J]. J Pharmacy Pharmacol, 1998, 50(8): 881-884.
- [50] 李柳宁, 徐凯, 刘宇龙, 等. CT 引导经皮穿刺放射性粒子植入配合川芎嗪治疗晚期恶性肿瘤 20 例[J]. 陕西中医, 2008, 29(5): 542-544.

(收稿: 2012-05-21 修回: 2012-10-15)