

· 综 述 ·

川芎嗪抑制血管重塑的研究进展

杨 敏¹ 李 慧¹ 朱博文² 董 杰¹

川芎为伞形科植物川芎的干燥根茎。以四川产者质优。川芎具有活血化瘀、祛风止痛的功效,在头痛、胸痹、癥瘕腹痛、跌扑损伤、淤肿疼痛、经闭痛经、月经不调、风湿痹痛等疾病的治疗中得到广泛应用^[1]。川芎嗪(tetramethylpyrazine)被广泛用于高血压、冠心病等心血管疾病的防治^[2]。血管重塑是多种心血管疾病的病变基础,而大量研究表明川芎嗪可通过多种途径抑制血管重塑,本研究就川芎嗪抑制血管重塑的研究进展简要综述如下。

1 川芎嗪主要的药理作用

川芎嗪为中药川芎的主要活性成分,可通过稳定细胞膜,拮抗 Ca^{2+} 内流,抑制平滑肌收缩,调节血管张力,提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,清除血管自由基^[3],保护血管内皮细胞,提高细胞耐缺氧能力,促进血流,进一步抑制血管重塑,随着药理研究的深入,该药的临床应用范围日益广泛,并取的较好的疗效^[4-7]。

1.1 钙拮抗作用 Ca^{2+} 是细胞内重要的第二信使物质,它不仅参与细胞功能代谢调节,而且参与细胞分化、发育、增殖及凋亡等核功能调节,早在 1990 年就发现川芎嗪可通过抑制胞外 Ca^{2+} 内流及胞内 Ca^{2+} 的释放,引起血管舒张作用^[8]。细胞内钙超载是心肌缺血性损伤的关键因素,这与胞外 Ca^{2+} 内流增加,胞内钙库动员等有关^[9]。川芎嗪可以有效地抑制钙调蛋白、钙调素依赖蛋白激酶和 Ca^{2+} 的通路,具有明显拮抗由钙调素激活的核苷酸磷酸二酯酶活性的作用,不仅能阻滞细胞外钙离子经钙离子通道进入细胞,也能阻滞细胞内储存钙离子的释放,从而减轻心肌钙超载^[10]。而且川芎嗪可增加细胞内 cAMP 水平,然后通过 cAMP 等系统介导,呈浓度依赖性的抑制 L 型钙通道而产生舒血管效应,改善心肌缺血^[11]。

1.2 清除自由基 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)是机体两种重

要的抗氧化酶,SOD 能清除超氧阴离子自由基,保护细胞免受损伤,而 GSH-Px 则能迅速清除过氧化氢。丙二醛(malondialdehyde, MDA)是脂质过氧化物的代谢产物,可间接反映自由基对机体的损伤程度。通过给予有动脉粥样硬化的大鼠川芎嗪 每天 20 mg/kg 或 80 mg/kg,结果显示川芎嗪能恢复抗氧化能力和 SOD 活力,并降低 MDA 的表达水平,抑制胸主动脉粥样斑块的形成及脂质沉积,说明其可以通过降低氧化应激损伤改善血脂紊乱来抑制动脉粥样硬化的进展^[12]。也有研究表明川芎嗪能提高肺缺血再灌注损伤大鼠肺组织内 SOD 活性,降低 MDA 水平,减轻自由基对肺组织的损害,对抗缺血再灌注的病理损害^[13]。

2 血管重塑

血管重塑(vascular remodeling, VR)是指血管直径的慢性变化或管壁结构的改变,即血管腔/壁比例和几何形状的改变,包括血管横截面积的增大或缩小。VR 是血管适应内外环境变化的结果,在生理状况下是血管针对长期血流动力学改变的适应性反应,在病理状况下与高血压、动脉粥样硬化及介入治疗后血管再狭窄^[14,15]、以及下肢静脉曲张、代谢综合征、感染、缺氧、缺血性疾病、肺动脉高压的发生、发展密切相关。

VR 是一种普遍现象,是一种动态性血管构型的变化过程,包括血管壁细胞和细胞外基质结构和形态的变化,其形成机制非常复杂,涉及长期的血流动力学刺激、炎症反应、细胞氧化还原状态等因素^[16]。异常的血流切应力及氧化应激均可损伤血管内皮细胞,一氧化氮合成减少^[17],血管内皮源性松弛作用减弱;血管旁/内分泌系统调控紊乱,激活多种信号转导途径,通过调控一系列原癌基因的表达使血管平滑肌细胞发生增殖、迁移、凋亡,新生内膜形成^[18];血管外膜成纤维细胞表型转变为肌成纤维细胞迁移、增殖,合成胶原^[19];细胞外基质分泌、沉积与降解等变化^[20]。因此探讨血管重塑的分子机制,以寻求有效的防治措施受到高度关注。

3 川芎嗪在血管重塑中的作用

目前认为血管重塑是由于机体内皮损伤、血管平

作者单位:1. 山西省中医院心血管内科(太原 030000); 2. 云南中医药大学心血管内科(昆明 650500)

通讯作者:李 慧, Tel: 15203419115, E-mail: lihui2009@live.com

DOI:10.7661/j.cjim.20170621.183

滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 增生、细胞外基质沉积所引起的血管壁增厚和管腔狭窄性疾病,在冠状动脉粥样硬化性心脏病、原发性高血压及 PCI 术后再狭窄中扮演着重要的角色,是多种心血管疾病的病变基础^[21],也是机体许多并发症的重要原因之一^[22]。川芎嗪被广泛的用以治疗心血管疾病,在临床应用中也很少有不良反应。川芎嗪对血管再狭窄病理过程中的多个环节具有干预作用,但其作用机制、不同药物剂量的干预效果尚不完全清楚。

3.1 川芎嗪与平滑肌细胞 平滑肌细胞的增殖、迁移、凋亡及表型转化在血管重塑中扮演着重要的角色,在正常情况下平滑肌细胞呈分化状态,为收缩型,是一种稳定性表现。在血流动力学变化、血管活性物质改变、炎性介质和细胞因子等因素的刺激下可使 VSMCs 从收缩型转化为合成型并获得增殖迁移能力。合成型平滑肌细胞可以从血管中膜迁移到内膜,在内膜进行增殖的同时,也可以合成和分泌各种细胞因子,产生和分泌大量的细胞外基质,促进血管重塑的发生^[23]。VSMCs 表型转化是血管重塑性疾病的细胞病理学基础,抗平滑肌的增殖迁移对治疗心血管疾病有重要意义。研究表明,一些转录因子可能调节 VSMCs 的表型转化但其决定性机制尚未明确^[24],许多 miRNA、细胞因子、生化因素、膜受体、离子通道、细胞骨架、细胞外基质在血管重塑中扮演着重要角色^[25],如血管紧张素 II (Angiotension, Ang II)、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 都是血管重塑和平滑肌细胞增殖、迁移的重要介质。

Ang II 是肾素—血管紧张素—醛固酮系统 (renin-angiotension-aldosterone system, RAS) 中的主要介质,是 VSMCs 强大的丝裂原,通过自分泌、旁分泌作用可刺激 VSMCs 的 DNA 和蛋白质合成增加,导致细胞增生和肥大,从而在血管重构中发挥作用^[26]。Ang II 还介导其他神经多肽或生长因子释放,通过多种信号途径作用于平滑肌细胞^[27]。有研究表明用 Ang II 诱导 VSMCs 增生,发现 Wnt、DVL-1 及 β -catenin 的 mRNA 和蛋白表达均升高,说明 Wnt4/DVL-1/ β -catenin 是 Ang II 诱导平滑肌细胞增殖的信号通路之一,而川芎嗪处理组可抑制 Wnt、DVL-1 及 β -catenin 的 mRNA 和蛋白表达^[28]。

PDGF 是一种重要的促分裂剂,通过多种途径促进平滑肌细胞的分裂增殖及表型转化,有研究表明大

鼠颈动脉损伤造成血管内膜增生时,显示内皮损伤后新生内膜 PDGF 表达明显增加,说明 PDGF 能促进内膜增生及 VSMCs 向内膜迁移,参与血管重塑。用 TMP 处理球囊损伤的大鼠,可使内膜面积和内膜/中膜面积的值显著下降及 PDGF 表达下调,并呈剂量依赖性,提示 TMP 可能是通过抑制 PDGF 的表达而抑制了 VSMC 由中膜迁移至内膜^[29,30]。其机制可能是通过抑制细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的活性和 p38 丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路来实现^[31]。有研究显示患有冠心病患者的 PDGF 血清水平高于正常对照组,且与动脉粥样硬化的斑块不稳定性成正相关,降低 PDGF 的表达具有临床意义^[32]。

PCNA 是与细胞增殖周期相关的核蛋白,反映细胞的增殖状态,能促进细胞核中 DNA 链的合成和延伸。张红兵等^[33]用 PDGF 及川芎嗪刺激 VSMCs,与对照组相比 PCNA 表达量均明显上升;而川芎嗪处理组 PCNA 表达下降,提示川芎嗪可通过抑制 PCNA 增殖基因的表达,从而抑制 VSMCs 增殖。

3.2 川芎嗪与内皮细胞 血管内皮细胞能感受血管内外环境信号的刺激,调节血管张力及通透性,调节血小板、白细胞的黏附、聚集,通过分泌多种生长因子调节平滑肌的增殖、迁移及细胞外基质的合成,在维持正常的血管功能中作用重大^[34],内皮损伤及功能失调在血管重塑中扮演着重要角色。川芎嗪可通过多种途径来保护内皮细胞^[35]。一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和内皮素 (endothelin, ET) 表达失衡及活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 造成的内皮细胞损伤在血管重塑中扮演着重要角色。

NO 是最主要的血管舒张因子,而 ET 是迄今所知的最强力的血管收缩因子,内源性激动剂能刺激内皮细胞产生 ET,而 ET 又刺激内皮细胞产生 NO 和前列腺素 (prostaglandin-2, PGI₂) 来对抗 ET 的血管收缩效应,正常情况下 ET 与 NO 维持动态平衡,长期的血流动力学改变、炎症刺激、氧化应激损伤等都会导致这种平衡失调,促进血管重塑。用川芎嗪治疗原发性肺动脉高压患者,对照组予以吸氧、强心、利尿、扩管和抗凝等传统治疗,实验组在此基础上加用磷酸川芎嗪片 100 mg/次,每日 3 次,口服。结果表明治疗组血管 ET 及 C 反应蛋白表达下降,心肺功能相关指标 (6 min 步行试验、心脏指数、第 1 秒用力呼气容积、用力肺活量) 与对照组相比有很大的改善,差异有统计学意义^[36]。有一项对慢性阻塞性肺气肿伴肺心病的

急性发作期患者的临床研究发现患者在急性期患者血中 ET-1 水平上升, NO 表达下降, 对照组给予抗感染、化痰平喘及吸氧基础治疗, 川芎嗪组在基础治疗的基础上每天给予静脉注射川芎嗪 80 mg, 持续两周, 结果显示川芎嗪治疗组患者血中 ET-1 水平下降幅度及 NO 上升水平较常规治疗组明显, 说明川芎嗪可通过提高 NO 水平及抑制内皮细胞释放 ET-1 来降低肺动脉高压^[37]。

ROS 造成细胞中氧化蛋白和受损线粒体的大量积累, 从而导致细胞自身损伤, 严重影响了内皮细胞的功能, 是导致内皮损伤及功能失调的重要因素, 与心血管疾病的发生密切相关^[38,39]。有研究用不同浓度的 TMP 处理离体主动脉 1 h 后再用 H₂O₂ 处理 1 h 造成内皮细胞功能失调的模型, 结果显示川芎嗪能降低超氧阴离子在内皮细胞的沉积保护内皮细胞^[40], 其减轻 H₂O₂ 诱导的内皮细胞损伤的机制可能是由于 TMP 能通过磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶通路提高内皮型一氧化氮合酶活力促进 NO 的产生^[41], 说明可通过提高总体的抗氧化活性及 SOD 的活性来减轻氧化应激损伤^[42]。

3.3 川芎嗪与细胞外基质 细胞外基质主要包括胶原、糖蛋白、蛋白多糖、弹性蛋白和弹性纤维等, 是维持血管壁结构完整及功能正常的必要保证^[43], 正常情况下细胞外基质的生成与降解保持动态平衡, 多种因子介导的细胞增殖能促进细胞外基质产生增多, 其降解以基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 最为重要, 而 MMPs 的活性可被组织型金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs) 所抑制, 细胞外基质的生成增多/降解减少都会加速血管重塑的进程。在对兔颈动脉球囊损伤模型的研究中发现, 与对照组相比川芎嗪能提高受损动脉管壁中 TIMP-1 mRNA 的表达水平, 表明川芎嗪可增加受损动脉管壁 TIMP-1 mRNA 的表达从而提高 TIMP-1 的含量, 拮抗 MMPs 对细胞外基质的降解从而抑制新生内膜的形成^[44]。

细胞外基质中的胶原和弹性蛋白是动脉管壁的主要成分, 并且是动脉硬化的主要决定因素^[45], 有研究将大鼠放在缺氧环境下培养 4 周, 造成缺氧性肺动脉高压 (HPH) 的大鼠模型, 结果显示与正常组相比 I 型胶原蛋白 (type I collagen, COL I) 及 III 型胶原蛋白 (Type III collagen, COL III) 的 mRNA 和蛋白表达上调, 说明 COL I 及 COL III 在血管重塑中扮演重要角色^[46]。在川芎嗪对 Ang II 诱导平滑肌细胞胶原合成的研究中发现, Ang II 刺激平滑肌细胞合成胶原增加,

而川芎嗪可抑制 COL I 和 COL III 基因转录及蛋白的表达从而抑制 Ang II 诱导的胶原合成^[28]。

3.4 川芎嗪与炎症介质 动脉粥样硬化是一种炎症性疾病^[47], 血管重塑是其重要的病理生理基础。炎症介质可通过激活血小板、损伤内皮细胞、促进 VSMCs 的增殖及平滑肌源性泡沫细胞形成、基质金属蛋白酶分泌增加等多种途径造成管壁结构和成分的变化, 从而促进血管重塑。川芎嗪被广泛用于治疗 AS 及炎性疾病, 且有 20 多年的历史^[48], 川芎嗪能抑制单核细胞趋化因子和细胞间黏附因子的表达, 从而减轻 ox-LDL 造成的兔主动脉内皮细胞损伤^[49]。用川芎嗪处理单瓣膜置换术患者, 观察其对体外循环下心脏手术炎症反应和肺功能的影响, 治疗组在颈内静脉开放给予川芎嗪按 3 mg/kg 滴注, 对照组给予等量的生理盐水, 结果表明术后 2 h 患者血清中 IL-6、IL-10 与对照组相比明显下降^[50]。Zhang Y 等^[51]用川芎嗪处理 SD 大鼠 2 周, 然后在左心室注射月桂酸钠诱导大鼠冠脉微栓塞, 建立冠脉微栓塞的大鼠模型, 收集血清及心脏组织, 测得 TNF α 、IL-1 β 、细胞黏附因子及趋化因子较对照组下降, 说明川芎嗪可通过减轻炎症反应达到治疗目的。

TLR-4 属于 Toll 样受体家族 (toll like receptors, TLRs), 是重要的诱导分泌多种炎症因子的模式识别受体。多种细胞上表达的 TLR-4 与配体结合后可诱导产生大量促炎因子和趋化因子^[52]。有研究用川芎嗪治疗脂多糖诱导的肺损伤大鼠模型, 结果显示川芎嗪能降低炎症介质 TNF-R 的释放及 TLR4 蛋白表达^[53]。

综上, 川芎嗪可通过抑制平滑肌增殖迁移、抗血小板聚集、抗氧化应激、下调炎症及黏附因子、保护内皮细胞等途径影响血管重塑从而在高血压及其动脉粥样硬化形成过程中扮演重要角色。近年来, 川芎嗪的药理研究进展迅速, 而细胞和分子机理研究尚需进一步的实验检验。

参 考 文 献

- [1] 张晓琳, 徐金娣, 朱玲英, 等. 中药川芎研究新进展 [J]. 中药材, 2012, 35(10): 1706-1710.
- [2] Han JZ, Sun J, Zhu QG, et al. A modified LC-MS/MS method for determination of tetramethylpyrazine in microdialysis samples and calibration of home-made linear probes [J]. Biomed Chromatogr, 2012, 26(10): 1276-1281.
- [3] Polat H, Türk Ö, Yaşar B, et al. The effect of ligustrazin in intestinal ischemia reperfusion injury generated on rats [J]. Ulus Travma Acil Cerrahi

- Derg, 2015, 21(3): 163 – 167.
- [4] 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.
 - [5] 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.
 - [6] 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): 372 – 375.
 - [7] 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.
 - [8] Kwan CY, Daniel EE, Chen MC. Inhibition of vasoconstriction by tetramethylpyrazine: does it act by blocking the voltage-dependent Ca channel? [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1990, 15(1): 157 – 162.
 - [9] 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.
 - [10] 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.
 - [11] Au AL, Kwan YW, Kwok CC, et al. Mechanisms responsible for the *in vitro* relaxation of ligustrazine on porcine left anterior descending coronary artery[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 468(3): 199 – 207.
 - [12] 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.
 - [13] 郑志雄, 彭雪梅, 席露, 等. 乳化氟碳联合川芎嗪对大鼠肺缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(2): 250 – 254.
 - [14] Mulvany MJ. Structural abnormalities of the resistance vasculature in hypertension[J]. J Vasc Res, 2003, 40(6): 558 – 560.
 - [15] Leidenfrost JE, Khan MF, Boc KP, et al. A model of primary atherosclerosis and post-angioplasty restenosis in mice[J]. Am J Pathol, 2003, 163(2): 773 – 778.
 - [16] Korshunov VA, Schwartz SM, Berk BC. Vascular remodeling: hemodynamic and biochemical mechanisms underlying Glagov's phenomenon [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(8): 1722 – 1728.
 - [17] Boonla O, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, et al. Curcumin improves endothelial dysfunction and vascular remodeling in 2K-1C hypertensive rats by raising nitric oxide availability and reducing oxidative stress [J]. Nitric Oxide, 2014, 15(42): 44 – 53.
 - [18] Borges BE, Appel MH, Cofré AR, et al. The flavo-oxidase QSOX1 supports vascular smooth muscle cell migration and proliferation: Evidence for a role in neointima growth[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(7): 1334 – 1346.
 - [19] Liu CF, Zhang J, Shen K, et al. Adventitial gene transfer of catalase attenuates angiotensin II-induced vascular remodeling [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(4): 2608 – 2614.
 - [20] Yao D, Sun NL. Typerhomocysteinemia accelerates collagen accumulation in the adventitia of balloon-injured rat carotid arteries via angiotensin II type 1 receptor [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(11): 19487 – 19489.
 - [21] 程磊, 焦力群. 动脉粥样硬化相关性血管重塑的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(9): 499 – 502.
 - [22] 华军益, 何煜舟, 蒋旭宏, 等. 川芎嗪抑制血管平滑肌细胞增殖及胶原合成的作用机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(9): 1226 – 1231.
 - [23] 郭岚, 陈炜, 唐晓鸿. 自噬与血管重塑的相关性[J]. 生理科学进展, 2015, 46(5): 354 – 357.
 - [24] Albinsson S, Skoura A, Yu J, et al. Smooth muscle miRNA are critical for post-natal regulation of blood pressure and vascular function [J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18869.
 - [25] Zhang MJ, Zhou Y, Chen L, et al. An overview of potential molecular mechanisms involved in VSMC phenotypic modulation [J]. Histochem Cell Biol, 2016, 145(2): 119 – 130.
 - [26] 查政, 张清华, 蒋知新, 等. AngII 对人脐动脉平滑肌细胞 PAPP-A、IGF-1 mRNA 表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(2): 195 – 198.
 - [27] Qiao JH, Fishbein MC. The severity of coronary atherosclerosis at sites of plaque rupture with occlusive thrombosis [J]. J Am Coll Cardiol, 1991, 17(5): 1138 – 1142.
 - [28] Hua J, Xu Y, He Y, et al. Wnt4/ β -catenin signaling pathway modulates balloon-injured carotid artery restenosis via disheveled-1 [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(12): 8421 – 8431.
 - [29] 江俊盛, 刘俐, 陈芸, 等. 高频超声评价川芎嗪对大鼠颈总动脉损伤后内膜增生干预效果的研究[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(4): 360 – 364.

- [30] 冯津萍, 卢奕, 陈星, 等. 川芎嗪对血管平滑肌细胞增殖抑制作用的探讨[J]. 中草药, 2007, 38(1): 92-95.
- [31] Yu L, Huang X, Huang K, et al. Ligustrazine attenuates the platelet-derived growth factor-BB-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by interrupting extracellular signal-regulated kinase and P38 mitogen-activated protein kinase pathways[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 705-711.
- [32] 刘像飞. PDGF 及其基因多态性与冠状动脉粥样斑块易感相关性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(2): 151-154.
- [33] 张红兵, 李强, 冯靖, 等. 川芎嗪下调炎症和黏附基因的表达而抑制血管新生内膜的形成[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(4): 340-343.
- [34] 张莉. 血管内皮功能与血管重塑[J]. 中国微循环杂志, 2004, 19(4): 318-320.
- [35] 郑思道, 吴红金. 川芎嗪保护血管内皮机制的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(7): 1004-1007.
- [36] 高汉华, 刘映峰, 钟华英, 等. 川芎嗪联合西地那非对原发性肺动脉高压导致右心室重塑的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(9): 2383-2385.
- [37] Feng EZ, Yang SY, Huang NX, et al. Plasma endothelin-1 and nitric oxide correlate with ligustrazine alleviation of pulmonary artery hypertension in patients of chronic cor pulmonale from high altitude plateau during acute exacerbation[J]. Chin J Appl Physiol, 2014, 30(6): 532-537.
- [38] Li H, Horke S, Förstermann U, et al. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention[J]. Trends Pharmacol Sci, 2013, 34(6): 313-319.
- [39] Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress[J]. Circ Res, 2000, 87(10): 840-844.
- [40] Ni X, Wong SL, Wong CM, et al. Tetramethylpyrazine protects against hydrogen peroxide-provoked endothelial dysfunction in isolated rat aortic rings: implications for antioxidant therapy of vascular diseases[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014: 627181.
- [41] Lv 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.
- [42] Jiang F, Qian J, Chen S, et al. Ligustrazine im-
- proves atherosclerosis in rat via attenuation of oxidative stress[J]. Pharm Biol, 2011, 49(8): 856-863.
- [43] Briones AM, Arribas SM, Salaices M. Role of extracellular matrix in vascular remodeling of hypertension[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010, 19(2): 187-194.
- [44] 李敬文, 刘相轶, 刘晓谦, 等. 川芎嗪对颈动脉球囊损伤后基质金属蛋白酶组织抑制物-1 基因表达的影响[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2004, 9(7): 314-317.
- [45] Díez J. Arterial stiffness and extracellular matrix[J]. Adv Cardiol, 2007, 44: 76-95.
- [46] Liu P, Yan S, Chen M, et al. Effects of baicalin on collagen I and collagen III expression in pulmonary arteries of rats with hypoxic pulmonary hypertension[J]. Int J Mol Med, 2015, 35(4): 901-908.
- [47] de Vries MA, Klop B, van der Meulen N, et al. Leukocyte-bound apolipoprotein B in the circulation is inversely associated with the presence of clinical and subclinical atherosclerosis[J]. Eur J Clin Invest, 2016, 46(8): 690-697.
- [48] 陈益君, 黄长顺, 王峰, 等. 盐酸川芎嗪对体外循环风湿性心脏病单瓣膜置换术患者凝血、炎性反应的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(5): 531-535.
- [49] Wang GF, Shi CG, Sun MZ, et al. Tetramethylpyrazine attenuates atherosclerosis development and protects endothelial cells from ox-LDL[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2013, 27(3): 199-210.
- [50] 陈益君, 黄长顺, 王峰, 等. 川芎嗪对体外循环下心脏手术炎性反应和肺功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(10): 2254-2256.
- [51] Zhang Y, Ma XJ, Guo CY, et al. Pretreatment with a combination of ligustrazine and berberine improves cardiac function in rats with coronary microembolization[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(4): 463-472.
- [52] Yan WF, Shao QH, Zhang DM, et al. The molecular mechanism of polygalasaponin F-mediated decreases in TNF- α : emphasizing the role of the TLR4-P3K/AKT-NF-kB pathway[J]. J Asian Nat Prod Res, 2015, 17(6): 662-670.
- [53] Wang H, Chen Y, Li W, et al. Ligustrazine effect on lipopolysaccharide-induced pulmonary damage in rats[J]. Burns, 2015, 41(6): 1235-1241.

(收稿: 2016-06-22 在线: 2017-07-19)

责任编辑: 白霞