

## 芎归滴丸药理作用和临床应用研究进展

阎 妍

天津中新药业集团股份有限公司, 天津 300193

**摘要:** 川芎、当归是已知作用较强的活血化瘀中药, 由其组成的复方芎归滴丸(舒脑欣滴丸)能增加实验动物的脑血流量、降低血黏度、保护心脏、预防急性脑梗死、抑制海马神经元缺氧损伤, 还能下调脑干 *c-fos* 基因 mRNA 的表达, 可以用于治疗缺血性脑血管病、偏头痛、血管性老年痴呆等, 具有广阔的临床应用前景。

**关键词:** 芎归滴丸; 舒脑欣滴丸; 脑血管病; 脑缺血

中图分类号: R96 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2013)04-0311-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.04.018

## Research progress in pharmacological effects and clinical application of Xionggu Dripping Pills

YAN Yan

Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300193, China

**Abstract:** *Chuanxiong Rhizoma* and *Angelica Sinensis Radix* are known as blood circulation drugs with relatively strong pharmacological effects. Xionggu Dripping Pills (Shunaixin Dripping Pills) which are composed of *Chuanxiong Rhizoma* and *Angelica Sinensis Radix* are able to increase the cerebral blood flow of experimental animals, reduce blood viscosity, protect the heart, prevent acute cerebral infarction, inhibit hippocampal neurons hypoxic injury, and down-regulate *c-fos* gene mRNA expression. Therefore, the medicine can be used in the treatment of ischemic cerebrovascular disease, hemicrania, vascular dementia, which has the broad clinical application prospects.

**Key words:** Xionggu Dripping Pills; Shunaixin Dripping Pills; cerebrovascular disease; cerebral ischemia

芎归滴丸是解放军第 88 医院药剂科根据古方研制的新药, 2005 年由天津第六中药厂以商品名舒脑欣滴丸推上市场, 对于脑供血不足引起的头痛、头晕、视物昏花、失眠、健忘、偏头痛、偏瘫及卒中后遗症等有显著疗效<sup>[1]</sup>。芎归滴丸的处方来源于宋代《太平惠民和剂局方》中的“芎归汤”, 主要药味为川芎和当归, 经提取分离有效成分, 用川芎乙醚提取物、当归乙醚提取物和聚乙二醇制成滴丸剂, 用于缺血性脑血管病的治疗。现代药理研究发现川芎、当归中的有效成分对大脑神经元具有保护作用, 并能够行气活血, 充分保障大脑的血液供应; 芎归滴丸可增加脑血流量、降低缺氧状态下血液乳酸含量, 有利于纠正缺氧损害<sup>[2]</sup>。近年研究显示芎归滴丸可降低血黏度、保护心脏、预防急性脑梗死、抑制海马神经元的缺氧损伤, 对中枢神经系统有保护作用。综述芎归滴丸的药理作用和临床应用研究进展, 为更好地使用该药解除广大心脑血管患者的痛

苦提供依据。

### 1 药理作用

#### 1.1 降低血黏度<sup>[1]</sup>

人体缺氧可引起继发性红细胞增多症, 而红细胞增多症患者的血液黏度会明显增高。在鼠缺氧模型实验中, 采用毛细管比黏度法测定全血比黏度, 采用比浊法测定血小板聚集功能。结果应用舒脑欣滴丸的全血比黏度显著降低 ( $P < 0.01$ ), 舒脑欣滴丸对二磷酸腺苷诱导的血小板聚集有一定的抑制作用; 能延长部分凝血酶时间和血浆凝血酶原时间。表明舒脑欣滴丸对血小板聚集反应有一定的抑制作用, 并有抗凝血和降低血液黏度的趋势。

舒脑欣滴丸能明显抑制血小板转化外源性花生四烯酸形成血栓素  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>) 生物活性的作用, 降低血小板中 TXA<sub>2</sub> 生物活性以及 TXA<sub>2</sub> 的相对活性。舒脑欣滴丸对血小板聚集有明显抑制作用, 因此该药应用于高血黏度引起的心脑血管疾病可起治疗作用。

收稿日期: 2013-04-15

作者简介: 阎 妍 (1970—), 本科, 主管中药师, 研究方向中药制剂的药理研究与评价。Tel: (022)27021316 E-mail: yan\_yan104@126.com

## 1.2 保护心脏

心血管功能异常时,如在高血压、心绞痛发作时常伴随自主神经功能异常及动脉压力感受反射功能降低,因此纠正自主神经功能异常及维持正常的动脉压力感受反射功能可减轻靶器官损伤<sup>[3]</sup>。动脉压力感受性反射所反映的交感神经功能与心脑血管病的靶器官损伤密切相关,选择性去窦弓神经后主动脉神经和窦弓神经在功能上有相互代偿的趋势<sup>[4]</sup>。而不同药物对动脉压力感受性反射的影响也不相同,观察药物对动脉压力感受性反射可了解其对交感神经功能的影响,并由此推测药物对靶器官的作用<sup>[5]</sup>。

郭书英等<sup>[6]</sup>观察芎归滴丸对选择性去窦弓神经大鼠动脉压力感受反射敏感性的影响,用动态血压监测方法监测清醒的选择性去窦弓神经大鼠的动态血压,并用苏定冯改良的 Smyth 法测定动脉压力感受反射敏感性(BRS)的改变。用恒速推注泵经静脉插管注射1%的芎归滴丸溶液(实验组)或1%的速效救心丸溶液(阳性对照)或生理盐水(空白对照),连续观察12h,前6h内每隔1h测1次BRS,后6h内每隔2h测1次BRS,比较在各时间点上BRS的差异。结果表明,应用芎归滴丸或速效救心丸后,去窦弓神经大鼠的BRS呈上升趋势,8h后实验组和阳性对照组的BRS与空白对照组的差异显著。因此认为芎归滴丸可明显改善去窦弓神经大鼠的压力感受反射敏感性,可纠正自主神经功能异常,因而可用于保护心血管疾病的靶器官免受损伤。

## 1.3 增加脑血流量

为了探讨舒脑欣滴丸治疗偏头痛的作用机制,孙昕等<sup>[7]</sup>用大鼠脑缺血实验证明舒脑欣滴丸能增加正常和低氧大鼠脑血流量,从而改善了机体的缺氧状态和对缺氧的反应,在常氧和低氧状态下,舒脑欣滴丸均呈现出量应正相关。雄性大鼠ig芎归滴丸大剂量(40 mg/kg)组、小剂量(20 mg/kg)组、丹参(丹参注射液1 g/kg)组,给药后30 min脑血流量均较给药前明显增加,芎归滴丸对常氧大鼠脑血流量的影响呈现量效正相关,小剂量组与丹参组的作用相当。从给药30 min开始,芎归滴丸大、小剂量对低氧大鼠脑血流量有非常明显的增加作用,且呈量效相关,大剂量组的作用强于丹参组。常氧下芎归滴丸大剂量组的作用强于丹参组,小剂量组与丹参组的相当;低氧下芎归滴丸大、小剂量组的作用均高于丹参组,大剂量组对脑血流量增加非常

显著。芎归滴丸可改善动脉硬化患者血管舒缩功能,增加脑血流速度。

## 1.4 预防急性脑梗死

随着人口老龄化进程加速,近年来急性脑梗死的发病呈上升趋势。武晓娟等<sup>[8]</sup>用光化学诱导小鼠急性脑梗死模型,比较研究了芎归滴丸预处理前后脑梗死体积的变化,并进一步观察了其有效成分对大鼠海马神经元电压门控性钙通道电流的影响。1、10、100 mg/kg 芎归滴丸 ig 给药14 d 预处理,观察其对小鼠急性脑梗死的影响,可见给药组小鼠脑梗死体积小于对照组,并呈剂量相关;中、高剂量组的小鼠脑梗死体积与对照组比较差异有显著性( $P < 0.05$ )。培养新生大鼠海马神经元,用膜片钳全细胞记录诱发电压门控钙电流,分别用 $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  g/mL 芎归滴丸的细胞外液稀释液覆盖细胞,观察芎归滴丸对钙通道电流的影响。可见钙电流幅度减小,其中膜电位去极化到0 mV的减小最明显,芎归滴丸稀释液对钙电流幅度的抑制作用呈剂量相关。已知钙离子参与多种生理和病理过程,一些缺氧损伤在组织水平表现为梗死,都与细胞钙超载有关。所以阻断部分钙通道有利于减轻细胞钙超载引起的缺氧损伤,且随着芎归滴丸浓度增加,电压门控性钙电流幅度呈减小趋势,表明芎归滴丸有效成分能阻断L型钙通道,是钙拮抗剂。

## 1.5 抑制海马神经元的缺氧损伤

海马神经元是学习记忆功能中最重要的神经元,用药物修复受损海马神经元的电压门控性 $\text{Na}^+$ 电流有重要的生理和药理学意义。为了观察芎归滴丸对海马神经元的保护作用,刘卫等<sup>[9]</sup>用膜片钳全细胞记录方法检测缺氧-复氧前后体外培养的Wistar大鼠海马神经元的电压门控性 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 电流。芎归滴丸有效成分体积分数为 $1.0 \times 10^{-6}$ 、 $1.0 \times 10^{-5}$ 的饲养液,培养细胞在12~15 d,用芎归滴丸有效成分预处理的海马神经元的 $\text{Na}^+$ 电流在阈值处幅度与缺氧-复氧处理前比较无显著差异,与缺氧-复氧处理后的空白海马神经元比较 $\text{Na}^+$ 电流在阈值处幅度的增加有显著意义( $P < 0.05$ ),且呈量效关系; $\text{K}^+$ 电流幅度无显著改变。在不损伤 $\text{K}^+$ 电流的缺氧条件下,芎归滴丸预处理能使海马神经元的电压门控性 $\text{Na}^+$ 电流免于缺氧损伤,发现芎归滴丸对海马神经元的缺氧损伤有抑制作用。

## 1.6 对脑干c-fos基因mRNA表达的影响

原癌基因c-fos对神经递质、激素、神经冲动及

外界刺激引起的传入信息,在短时间内就会进行表达。有国外学者研究发现,一些治疗偏头痛的药物对该病异常升高的 *c-fos* 有抑制作用<sup>[10]</sup>。杜帅等<sup>[11]</sup>研究了舒脑欣滴丸对偏头痛模型大鼠脑膜组织形态及脑干 *c-fos* 基因 mRNA 表达的影响。将健康雄性 SD 大鼠分为正常组(生理盐水),模型组(生理盐水),舒脑欣高(90.72 mg/kg)、低剂量(45.36 mg/kg)组,西比灵(1 mg/kg)组,正天丸(1.62 g/kg)组。复制模型前每组 ig 给药 4 d,第 5 天造模后 30 min 给药 1 次,ig 给药,1 次/d,给药 5 d 后 sc 硝酸甘油复制大鼠偏头痛模型。苏木素-伊红(HE)染色观察各组脑膜组织形态,逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法检测脑干中 *c-fos* 基因 mRNA 的表达。结果硝酸甘油诱导偏头痛模型大鼠脑干 *c-fos* 基因 mRNA 表达较正常组明显上调,与模型组和西比灵组比较,舒脑欣高、低剂量组均能下调异常升高的 *c-fos* 基因表达;且舒脑欣低剂量组效果更加显著。模型组与正常组比较有明显的毛细血管扩张,细胞间结构疏松,组织水肿,大量炎性细胞存在于血管等现象,舒脑欣滴丸能改善上述症状。因此,舒脑欣对偏头痛模型大鼠的治疗作用可能与缓解硝酸甘油引起的神经性炎症,调控疼痛相关基因 *c-fos* mRNA 表达有关。

## 2 临床应用

### 2.1 降低血黏度

糖尿病患者血小板上胶原纤维葡萄糖苷转移酶的活性增高,使血小板与胶原纤维黏着,因而容易血液黏稠度增高。川芎可抑制血小板凝集,与当归一起增强了活血化瘀的作用,芎归滴丸可以降低血液黏稠度。刘燕等<sup>[12]</sup>观察了 45 名 II 型糖尿病患者连续服用芎归滴丸 20 mg/次、3 次/d,用药 1 个月后,对比研究服药前后空腹血糖、血脂、血液流变学、体外血栓、微循环等指标的变化。试验结果显示全血黏度、血浆比黏度、血细胞压积、纤维蛋白原较服药前有显著下降,服用芎归滴丸前后体外血栓长度、干质量、湿质量等比较都差异显著( $P < 0.01$ ),甲皱微循环有显著差异和改变( $P < 0.01$ )。45 名患者加服降糖药后除血液流变学、体外血栓测定及甲皱微循环观察有显著差异和变化外,血糖和血脂较前差异极有显著性( $P < 0.01$ )。结果认为芎归滴丸是降低 II 型糖尿病血液黏度、改善微循环和预防糖尿病并发症的理想中成药;在降血糖治疗的基础上服用,疗效会更好。

### 2.2 治疗血管性老年痴呆

舒脑欣滴丸具有增加脑血流量,改善脑膜微循环,降低血液乳酸含量及血液黏度的作用,对海马神经元的缺氧损伤有抑制作用,可改善血管性老年痴呆(AD)患者学习记忆能力。奥拉西坦是美国 FDA 批准的用于治疗老年痴呆的药物之一。为了考察二者联用对 AD 的治疗作用,张梅兰等<sup>[13]</sup>选取 66 例门诊收治的 AD 患者,采用多中心、随机对照、双盲双模拟试验,随机分为治疗组 36 例(其中男 23 例、女 13 例),*po* 舒脑欣滴丸 3 粒/次,2 次/d;联合服用奥拉西坦(0.4 g/粒),2 粒/次,3 次/d。对照组 30 例(男 19 例、女 11 例),仅服用奥拉西坦,2 粒/次,3 次/d。*po* 给药连续服用 60 d 为 1 疗程,连续治疗 2 个疗程。通过智力状态量表(MMSE)评价 AD 患者治疗前后的定向力、计算力和注意力、即刻记忆和延迟记忆、语言等变化来进行认知功能的测定;通过日常生活能力量表(ADL)测评患者治疗前后的日常生活能力。结果,MMSE 评分显示治疗前后组内比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后组间比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。治疗前 2 组 ADL 评分差异无统计学意义,治疗前后组内比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗后组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。舒脑欣滴丸与奥拉西坦联合应用可改善轻中度 AD 患者 MMSE 及 ADL 的评分,在改善患者的记忆力、定向力、认知功能以及行为能力等方面有积极作用。

### 2.3 改善肾血流

高鑫等<sup>[14]</sup>对 57 例服用芎归滴丸的老年人,应用 CDFI 检测肾血流动力学变化。芎归滴丸每丸 10 mg,*po* 给药 5 粒/次,3 次/d,连续 8 周。在服用芎归滴丸前后,应用 HDI—3000 型彩色多普勒超声诊断系统分别做肾脏 CDFI 检查及内生肌酐清除率(CCr)测定,二维超声观察双肾形态结构及大小。结果观察到芎归滴丸可以降低阻力指数,明显改善肾血流状态,但 CCr 变化不明显。芎归滴丸的主要成分(川芎、当归)能够活血化瘀、行气祛风、养血活血,对肾功能影响不大,可能与用药观察的时间较短有关。芎归滴丸的药物组成较少,药物成本低,不良反应少,适宜临床广泛应用。而芎归滴丸能否通过改善肾脏血液循环,最终保护肾功能或延缓肾功能的减退,需进一步观察和探讨。

## 3 结语

川芎、当归是已知作用较强的活血化瘀药,由

其组成复方,特别经过提取制成舒脑欣滴丸后,能增加缺氧大鼠的脑血流量、降低血黏度、预防急性脑梗死、抑制海马神经元的缺氧损伤、能增加大鼠学习记忆功能。更为难得的是毒性低,孙昕等<sup>[15]</sup>考察了芎归滴丸急性毒性和长期毒性。小鼠急性毒性实验结果显示,ig 给药的 LD<sub>50</sub> 为 1 716.88 mg/kg, ip 给药的 LD<sub>50</sub> 为 526.9 mg/kg; 长期毒性实验显示,剂量为 85.5、42.75、21.375 mg/kg (分别相当于人用量的 50、25、12.5 倍) 给药 90 d 后大鼠一般情况良好。因此用芎归滴丸治疗由于脑缺血引起的疾病,如缺血性血管性头痛、肌肉紧张性头痛、头晕、脑动脉硬化、脑供血不足、脑血栓、记忆功能减退等疾病,在临床上有广阔的应用空间。但是目前有关芎归滴丸的药理作用机制以及大样本的临床应用研究还比较少,以后应加强这方面研究,以利于推广应用。

#### 参考文献

- [1] 武晓娟. 芎归滴丸的制备及药理学研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.
- [2] 梁玉环, 王亚非, 孙昕, 等. 经颅多普勒超声观察芎归滴丸对脑动脉硬化病人脑血流速度的影响 [J]. 中草药, 1993, 24(11): 591.
- [3] 刘卫, 刘建国, 苏定冯. 评价抗高血压药的新观点和新方法——对靶器官功能的影响 [J]. 中国药理学杂志, 1999, 34(3): 1471-1473.
- [4] 刘卫, 殷明, 赵志春, 等. 5 种选择性去突弓神经方法对清醒大鼠动脉压感受反射敏感性的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2001, 17(2): 170-173.
- [5] 刘卫, 宋建华, 赵志春, 等. 抗高血压药对清醒高血压大鼠压感受反射敏感性的影响 [J]. 中国药师, 1999, 2(3): 115-117.
- [6] 郭书英, 刘卫, 俞惠琴, 等. 芎归滴丸对选择性去突弓神经大鼠动脉压力感受反射敏感性的影响 [J]. 中国药房, 2003, 14(6): 329-331.
- [7] 孙昕, 俞惠琴. 芎归滴丸对大鼠脑血流量的影响 [J]. 山东医药工业, 1999, 18(4): 44-45.
- [8] 武晓娟, 史卫峰, 黄燕, 等. 芎归滴丸对小鼠急性脑梗死的预防作用及其机制分析 [J]. 解放军药理学学报, 2007, 23(6): 420-422.
- [9] 刘卫, 刘玉玲, 吕泰省, 等. 芎归滴丸对海马神经元钠电流的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(11): 824-826.
- [10] Tassorelli C, Nappi G, Joseph S A. Systemic nitroglycerin induces Fos immunoreactivity in rat brain [J]. *Exper Head Mod*, 1995, 3(4): 229-234.
- [11] 杜帅, 张艳军, 佟永领, 等. 舒脑欣滴丸对偏头痛模型大鼠脑膜组织形态及脑干 c-fos 基因 mRNA 表达的影响 [J]. 陕西中医, 2010, 31(9): 1245-1247.
- [12] 刘燕, 王燕, 张民, 等. 芎归滴丸降低 II 型糖尿病的血液粘度 [J]. 泰山医学院学报, 1996, 17(3): 220-221.
- [13] 张梅兰, 金素敏, 李英, 等. 舒脑欣滴丸治疗血管性老年痴呆疗效观察 [J]. 河北医药, 2012, 34(15): 2375-2376.
- [14] 高鑫, 梁玉环, 王亚非, 等. 芎归滴丸对老年人肾脏血循环的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(5): 403.
- [15] 孙昕, 魏强, 俞惠琴. 芎归滴丸毒理学研究 [J]. 中草药, 1998, 29(12): 820-821.