

川芎嗪在眼科应用的研究进展

何梅凤¹, 吴 伟¹, 邓新国^{1,2*}

(1. 中山大学 中山眼科中心, 广东 广州 510060; 2. 中山大学 眼科学国家重点实验室, 广东 广州 510060)

川芎嗪是从伞形科植物川芎的根茎中提取的有效成分, 化学名为四甲基吡嗪, 具有扩张血管、抗血小板聚集、改善组织微循环、调节脂质代谢、抗脂质过氧化、抑制自由基产生、抗组织纤维化、钙离子阻断和抗细胞凋亡等作用, 临床应用广泛, 主要用于缺血性心脑血管疾病的治疗。近年来, 其广泛应用于眼科疾病的防治并取得了较满意的疗效。本文就其在眼科方面的药理学研究进展和临床应用综述如下。

1 药理作用

1.1 对糖尿病视网膜病变(DR)的保护作用: DR 是糖尿病的重要并发症之一。目前有关 DR 发生的确切机制尚未阐明, 但较多的研究证明, 慢性高血糖诱发一系列有关的功能和生化代谢异常, 如血液流变学异常、多元醇通路的激活、氧化应激增多、糖基化产物积聚以及细胞因子的活化等因素, 在 DR 的发生发展中起着重要作用^[1]。近年的研究表明, 川芎嗪能从多方面、多层次对 DR 起保护作用。

1.1.1 抗自由基损伤作用: 川芎嗪能提高糖尿病大鼠视网膜组织超氧化物歧化酶(SOD)的活性, 增强组织抗氧化能力, 抑制丙二醛(MDA)的产生, 从而对糖尿病视网膜组织中自由基损伤起一定的保护作用^[2]。

1.1.2 影响血管内皮生长因子(VEGF): 近年研究发现, VEGF 在 DR 的发生、发展, 尤其在视网膜新生血管形成过程中发挥重要作用^[3,4]。因此, 从不同层次拮抗 VEGF 的作用即可能防止新生血管的形成。陈少强等的研究显示, 川芎嗪能通过抑制 VEGF 在糖尿病大鼠视网膜的过度表达, 对糖尿病大鼠视网膜病变起保护作用^[5]。

1.1.3 影响糖基化终产物(AGEs)作用下低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达: 慢性高血糖所致机体内 AGEs 的形成及积累是导致早期 DR 的重要原因。Treins 等^[6]报道, AGEs 活化 HIF-1 α 刺激 VEGF 的表达, 可能对 DR 的发展起重要作用。川芎嗪可抑制 AGEs 作用下的人视网膜色素上皮(RPE)细胞中 HIF-1 α 的表达, 从而降低 DR 中 VEGF 的生成, 抑制新生血管的产生^[7]。

1.1.4 影响组织型纤溶酶原激活物(TPA)水平: 细胞外基质成分变化在 DR 的发生和发展过程中起重要作用。TPA 作为纤溶蛋白溶解系统的重要组成部分, 涉及细胞外基质的降解活动, 参与其主要成分的合成与分解。川芎嗪能通过降低大鼠视网膜 TPA 水平而对 DR 的发生起防治作用^[8]。

1.1.5 抑制醛糖还原酶(AR)和一氧化氮合成酶(NOS)的活性: 川芎嗪能抑制 AR 和 NOS 的活性, 从而抑制因多元醇代谢异常而引起的细胞渗透性损伤和一氧化氮(NO)的大量生成, 对 DR 起保护作用^[9]。

1.2 对视网膜缺血再灌注损伤(RIRI)的保护作用: RIRI 常见于视网膜中央动脉栓塞、青光眼、缺血性视网膜病变等眼科疾病, 是由多种因素, 如自由基损伤、刺激性氨基酸毒性、钙超载、促细胞凋亡之因素、白细胞、细胞因子、黏附分子等^[10]介导的复杂病理生理过程。探讨 RIRI 的发生机制, 寻找防治 RIRI 的药物已成为目前众多学者关注的课题。近年来的研究表明, 川芎嗪对 RIRI 具有保护作用, 其作用机制的研究主要集中在以下几方面。

1.2.1 抗氧自由基作用: 川芎嗪能通过提高 RIRI 后视网膜 SOD 水平、抑制 MDA 和 NO 的生成, 从而起到抗氧自由基的作用^[11]。

1.2.2 抗细胞凋亡作用: 在 RIRI 过程中, 细胞凋亡是损伤的主要形式之一。目前的研究表明, 其发生机制与基因调节、钙超载、自由基、NO 和兴奋性氨基酸毒性作用有关。川芎嗪可能通过与 Ca²⁺通道受体可逆地结合, 调节 Ca²⁺的细胞内流量, 保持视网膜细胞线粒体的完整性而起到抗细胞凋亡作用^[12]。

1.2.3 改善眼部血液流变学: 有研究表明^[13], 川芎嗪可明显改善持续高血压兔眼微循环状况, 使血黏滞度降低, 血流速加快, 并减少出血、渗出, 使视神经轴突肿胀减轻, 从而起到保护视神经的作用; 另外, 川芎嗪还对高血压下兔视网膜神经节细胞和双极细胞损伤有保护作用, 其机制可能与川芎嗪能扩张视网膜及视神经的供血血管、改善眼的血液供应有关^[14]。

1.3 对增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)的作用: PVR 是眼组织对创伤修复的一种炎症反应和细胞过度增生的结果, 参与增生的细胞有视网膜色素上皮细胞、成纤维细胞和神经胶质细胞等。方静等的实验证明, 川芎嗪能抑制兔眼玻璃体增生, 并对体外培养人结膜成纤维细胞有明显的抑制作用。提示川芎嗪有防治 PVR 的作用。其机制可能与川芎嗪能通过抑制 Ca²⁺的活性而抑制成纤维细胞、RPE 细胞的增殖, 抑制血小板的活性, 调节创伤早期炎症反应等有关^[15,16]。

1.4 对视网膜色素变性的治疗作用: 通过川芎嗪对遗传性视网膜色素变性动物模型 rd 和 rds 小鼠视网膜光感受器细胞干预作用的研究发现, 川芎嗪可延缓 rd 和 rds 小鼠视网

收稿日期: 2006-12-01

基金项目: 广东省中医药管理局基金资助项目(1050065)

作者简介: 何梅凤(1972—), 女, 广东韶关人, 主管药师, 现攻读药理学硕士学位, 主要从事临床药学工作。

Tel: (020)87330540 E-mail: zochmf@163.com

* 通讯作者 邓新国 E-mail: dengxg61@163.net

膜光感受器细胞的破坏,降低光感受器细胞的凋亡率,上调 Bcl-2 的表达。其机制可能与川芎嗪具有扩张血管、改善微循环、降低细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)量、阻断钙离子通道等作用有关^[17]。

2 眼内药动学特点

川芎嗪经腹腔注射后,能进入兔眼房水、玻璃体和视网膜,其质量浓度在正常兔眼房水、玻璃体和视网膜呈开放式二室模式,达峰时间短,约 30 min,在房水和视网膜组织的代谢较快,半衰期较短,其代谢与以往报道的血和其他组织中的代谢基本相同;而在玻璃体的代谢较慢,半衰期较长,其结果类似于 Liang 等报道的川芎嗪在动物大脑的代谢结果^[18~20]。

3 临床应用

3.1 治疗糖尿病视网膜病变:近年来随着糖尿病患者的增加,DR 患者也逐年上升。治疗上除了激光视网膜光凝及晚期手术外,药物治疗是较为有效的方法。目前,临床上应用川芎嗪治疗 DR 已取得较好的效果。宋明强等^[21]采用川芎嗪、维生素 B₁ 交替离子导入法治疗 DR 患者 46 例,总有效率达 73.6%,远远超过对照组(23.1%);王燕等^[22]采用中药配合眼部川芎嗪直流电离子导入治疗 DR 患者 74 例(145 只眼),总有效率达 75.17%,与对照组(单纯中药组)有显著差异($P < 0.05$)。

3.2 治疗视网膜静脉阻塞:视网膜静脉阻塞(RVO)是眼科临床常见的一种视网膜血管性疾病,其病因较多,对视功能损害较严重。中医认为 RVO 是由于血脉瘀滞不畅所致,属血症。因此,对本病的中医治疗,活血化瘀乃其治疗原则。川芎嗪具有活血化瘀、抗血小板聚集、扩张血管等作用,临床上应用其治疗 RVO 患者取得了较满意的效果。岳丽等^[23]采用川芎嗪联合血栓通治疗 RVO 患者 38 例(38 只眼),总有效率达 92.11%,而对照组(尿激酶组)仅为 66.67%,有显著性差异($P < 0.01$);崔丽贞等^[24]采用川芎嗪静脉滴注治疗 RVO 患者 35 例,有效率达 83.0%,与对照组(血栓通组)相似,但在视力恢复上优于对照组。

3.3 维护青光眼视功能:青光眼是一种常见的不可逆性致盲眼病,尽管经药物或手术治疗,多数青光眼患者眼压能控制到正常水平,但视力不断下降、视野继续缩小仍是一直困扰着临床医生的一个问题。川芎嗪能改善视神经的微循环和缺血缺氧状态,防止青光眼患者视功能进一步恶化。临床上应用川芎嗪治疗已控制眼压的原发性青光眼患者 11 例(19 只眼),证明川芎嗪能降低患者的血液黏度,缩短眼底荧光血管造影各循环时间,改善血流动力学,改善青光眼的视功能损害^[25]。

3.4 治疗缺血性视神经病变:缺血性视神经病变是视神经营养血管发生循环障碍而出现的一种营养不良性疾病,临床上主要应用扩张血管类药物加皮质类固醇激素治疗。近年来,人们应用川芎嗪治疗缺血性视神经病变取得了一定的效果。战莉娟等^[26]采用川芎嗪加地塞米松治疗急性缺血性视神经病变患者 38 例(42 只眼),总有效率达 90.17%,与对照组(低分子右旋糖酐组)比较,差异有显著意义。

3.5 其他疾病:川芎嗪在治疗外伤引起的视网膜震荡、人工晶体植入术后眼内炎性反应等均取得了良好的疗效^[27,28]。

4 结语

川芎嗪是从川芎生物碱中分离得到的有效单体,具有多方面的药理作用,虽单一的靶向作用强度不如化学合成药物,但作用环节多,不良反应小是其优势。目前临床主要用于缺血性心脑血管疾病的治疗。近年来,川芎嗪在眼科的研究得到广大学者的关注,并取得了一定的成绩。相信随着人们对川芎嗪研究的进一步深入,其在临床也会发挥越来越大的作用。

References:

- [1] Chen Y, Zhu X H. The pathologic methanism of diabetic retinopathy [J]. *Int J Ophthalmol* (国际眼科杂志), 2006, 6 (2): 433-435.
- [2] Huang Y, Chen S Q, Chen R H, et al. Protective effect of tetramethylpyrazine on the free radical retinal damage in diabetic rats [J]. *J Fujian Med Univ* (福建医科大学学报), 2001, 35(2): 124-126.
- [3] Wu Y, Zhang Q, Ann D K. Increased vascular endothelial growth factor may account for elevated level of plasminogen activator inhibitor-1 via activating ERK1/2 in keloid fibroblasts [J]. *Am J Physiol Cell*, 2004, 286(4): 905-912.
- [4] Tamin Q, Qingwen X, Antonia M, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(10): 2408-2413.
- [5] Chen S Q, Huang Y, Chen R H, et al. Effect of treatment with tetramethylpyrazine and aminoguanidine on VEGF in the retina of diabetic rats [J]. *Chin J Histochem Cytochem* (中国组织化学和细胞化学杂志), 2002, 11(3): 294-296.
- [6] Treins C, Giorgetti-peraldi S, Murdaca J, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by advanced glycation end products [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 43836-43841.
- [7] Chen Z P, Jiang D Y, Tang L S, et al. Effects of tetramethylpyrazine on the expression of hypoxia-inducible factor-1 in human retinal pigment epithelium induced by AGEs [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis* (中华眼底病杂志), 2006, 22(1): 55-56.
- [8] Chen S Q, Huang Y, Yang R M, et al. Effect of ligustrazine on tissue-type plasminogen activator in the retina of rats with diabetes mellitus [J]. *J Tradit Chin Ophthalmol* (中国中医眼科杂志), 2004, 14(1): 2-4.
- [9] Huang Y, Chen S Q, Chen R H, et al. Protective mechanism of TMP on the retinal tissue of diabetic rats [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2002, 18(5): 18-20.
- [10] Xu S Q. Survey on prevention and treatment of retina ischemia reperfusion injury [J]. *Med Recapit* (医学综述), 2004, 10(9): 551-552.
- [11] Shi Y H, Zhou X L. Ligustrazine on rat retinal cell apoptosis and on the levels of SOD, MDA and NO after retina ischemia reperfusion injury [J]. *J Chin Pract Ophthalmol* (中国实用眼科杂志), 2002, 20(1): 25-27.
- [12] Li J X, Ji Q M, Ma N F, et al. Effect of tetramethylpyrazine on apoptosis of retinal cell after retina ischemia in rats [J]. *Acta Acad Med Guangzhou* (广州医学院学报), 2002, 30 (1): 13-14.
- [13] Li X L, Yang L Z, Kang F Y, et al. The effect of ligustrazine on the microcirculation of rabbit eyes with continuous elevated IOP [J]. *J Chin Microcirc* (中国微循环), 2001, 5(2): 119-120.
- [14] Song Z M, Cui S X, Zhang D X. Protective effect of TMP on retinal ganglions and bipolar cells of rabbits with elevated intraocular pressure [J]. *J Fourth Mil Med Univ* (第四军医大学学报), 2001, 22(6): 514-517.
- [15] Fang J, Zhang X D, Lei C T, et al. Inhibiting effects of ligustrazine and ciprofloxacin on proliferation of human fibroblast of conjunctiva in vitro [J]. *China Pharm* (中国药房), 2004, 15(12): 723-725.

- [16] Fang J, Zhang X D, Lei C T, *et al.* Experimental study on tetramethylpyrazine in the prevention and treatment of proliferative vitreoretinopathy [J]. *Med J Chongqing* (重庆医学), 2004, 33(1): 67-68.
- [17] Deng X G, Hu S X, Jia X Y, *et al.* Interventional effect of tetramethylpyrazine on retinal photoreceptor cells of *rd* and *rd/s* mice by observation with light microscopy [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2006, 37(6): 891-894.
- [18] Man Y, Yu Y. Advances in studies on pharmacokinetics of ligustrazine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(8): a1-a2.
- [19] Liang C C, Hong C Y, Chen C F, *et al.* Measurement and pharmacokinetics study of tetramethylpyrazine in rat blood and its regional brain tissue by high-performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr B*, 1999, 724(2): 303.
- [20] Deng X G, Zhang Q J, Jia X Y, *et al.* Comparison of pharmacokinetic results of tetramethylpyrazine hydrochloride in the different sites of rabbit eye following intraperitoneal injection [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2006, 26(6): 721-725.
- [21] Song M Q, Ma G Z, Sun L W, *et al.* The clinical study of tetramethylpyrazine and vitB12 alternative inotophoresis treated diabetic retinopathy [J]. *J Med Theor Prac* (医学理论与实践), 2005, 18(8): 905-907.
- [22] Wang Y, Li Z Y, Yu Y G. Treatment of diabetic retinopathy by herbal medicine associated with ocular direct-current ion-introduction of ligustrazine: A clinical observation of 74 cases [J]. *New J Tradit Chin Med* (新中医), 2006, 38(1): 42-43.
- [23] Yue L Q, Yang P Z. Therapy effects of ligustrazine in combination with Xue-shuan-tong on 38 cases of patients with retinal vein obstruction [J]. *New J Tradit Chin Med* (新中医), 2005, 37(7): 29-30.
- [24] Cui L Zh, Chen L. Therapeutic effectiveness on treatment of retinal vein obstruction with ligustrazine [J]. *Guangdong Med J* (广东医学), 2001, 22(2): 172-173.
- [25] Liu X, Zhou W B, Ge J, *et al.* Effect of ligustrazine on visual function in patients with primary open angle glaucoma [J]. *J Chin Pract Ophthalmol* (中国实用眼科杂志), 1999, 17(1): 14-17.
- [26] Zhan L J, Zhang F Y. Analysis on curative effects of ligustrazine in treating acute ischemic optic neuropathy [J]. *J Chin Pract Ophthalmol* (中国实用眼科杂志), 2003, 21(6): 478.
- [27] Xia W H. Clinical study on ligustrazine in treating commotio retinae [J]. *J Chin Modern Ophthalmol* (中华现代眼科杂志), 2005, 2(3): 244-245.
- [28] Lu B, Huang B. Effect of ciprofloxacin in combination with ligustrazine injection on intraocular inflammatory reaction [J]. *J Clin Ophthalmol* (临床眼科杂志), 2004, 12(2): 164-165.

中药药引的作用和临床应用

刘书堂, 刘井利, 那海芬

(承德颈复康药业集团有限公司, 河北 承德 067000)

中药方剂的药引(俗称药引子)甚为重要,有的用作主辅药,有的为佐使药。祖国医学认为,经络是人体气血运行的通路。它网络全身,通达表里,内联五脏六腑,外络四肢百骸、筋骨皮毛,使内外表里成为一个有机整体。故药引犹如“导游”,将诸药引向一定的经络脏腑,进行针对性治疗。早在《伤寒论》桂枝汤用法项下:“微火煮取三升,去渣,适寒温,服一升,服已须臾,啜热稀粥一升余,以助药力。温服令一时许,遍身黎黎微似有汗者益佳”就有药引的记载。在《太平惠民和剂局方》中,有的成药项下药引竟多达 10 余种。旧时成药的仿单(说明书)上也多有详细的说明;朝鲜许浚所著《东医宝鉴》中收录的沉香温脾汤用姜、枣为引水煎;《中国药典》2005 年版一部收录的中成药中有 29 个品种选用了不同的药引。医疗实践证明,药引的正确使用,在临床实践中具有重要意义。

药引在临床实践中不仅起着引药的作用,同时根据每张具体处方药物的组成、药性特点、功能主治,结合病情变化、病程长短、病变部位、体质强弱、发病时间、季节的不同,选择适当的药引。由于药引自身的功效特点,还可以起到提高疗效、降低不良反应、照顾兼病兼症、固护正气、矫除异味、便于服用的作用。

1 药引在中医临床上的作用

1.1 引药归经,使药物直达病所:这是药引的基本作用。如

服用左归丸、大补阴丸、虎潜丸时常用淡盐汤送服^[2],是取咸能引药入肾的作用。

1.2 促进有效成分的溶解和吸收,提高疗效:如九分散^[1]中主要药味马钱子,小活络丸^[1]主要药味制川乌、制草乌,这些药物含有效成分是生物碱,而生物碱是难溶于水而易溶于乙醇的,所以采用黄酒为药引,以提高有效成分的溶解和吸收,从而提高疗效。

1.3 缓和和降低药物不良反应:如十枣汤,方中含有甘遂、大戟、芫花,峻下逐水之力十分猛烈,易克伐人之正气,用大枣 10 枚煎汤取汁送服^[2],可起到补脾和胃,缓解诸药峻烈之性,减少服药后的反应。

1.4 与药物有协同作用:如在服用治疗风寒感冒的清温解毒丸时,选取具有发汗解表、散寒通阳之功效的葱白切碎煎汤送服,与主药协同发挥作用;在服用治疗气结痰壅的利膈豁痰汤时,宜加苏叶、麻黄与主药协同发挥作用。

1.5 掩盖不良气味:如活血止痛散、跌打活血散二方^[1]中都含有土鳖虫等有不良气味的药材,采用黄酒为引可起到矫臭、掩盖药物不良气味的作用。

1.6 兼病兼治:如六郁汤,该方以生姜为引,生姜在此方中兼能起到化滞的作用。

1.7 兼顾多种作用:治疗风湿痹痛的腰痛宁胶囊,含马钱

收稿日期:2006-11-16

作者简介:刘书堂(1945—),男,天津市人,高级工程师,执业药师,毕业于北京中医学院,从事中药制剂和新药研究,多次获国家医药管理局、河北省、承德市科技进步奖,发表论文 10 余篇,为河北省有突出贡献中青年技术骨干专家。