

## • 综述 •

## 川芎治疗脑卒中的理论溯源及研究进展

龙宇<sup>1</sup>, 张定堃<sup>1,3</sup>, 郑川<sup>2,3\*</sup>, 李楠<sup>1\*</sup>

1. 成都中医药大学药学院 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137
2. 成都中医药大学附属医院, 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 四川 成都 610072
3. 成都中医药大学天府中医药创新港, 四川省经典名方二次创新开发工程研究中心, 四川 成都 611930

**摘要:** 脑卒中发病机制复杂, 临床上治疗方法常受限于时间窗和禁忌证等。川芎 *Chuanxiong Rhizoma* 被誉为“治风圣药”, 常用于脑卒中的治疗。现代研究发现川芎含有多种活性成分, 具有多靶点、多途径干预疾病的作用, 对脑卒中的复杂病理进程具有治疗优势。通过对川芎治疗脑卒中进行总结, 并对其现代背景下的发展前景进行展望, 为川芎治疗脑卒中基础及临床应用提供支持, 为川芎药物的进一步科学开发和应用提供参考。

**关键词:** 川芎; 脑卒中; 物质基础; 洋川芎内酯; 藁本内酯; 川芎嗪; 阿魏酸

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)18-6372-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.18.027

Theoretical tracing and research progress on *Chuanxiong Rhizoma* in treatment of strokeLONG Yu<sup>1</sup>, ZHANG Dingkun<sup>1,3</sup>, ZHENG Chuan<sup>2,3</sup>, LI Nan<sup>1</sup>

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. TCM Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China
3. Sichuan Provincial Engineering Research Center of Innovative Re-development of Famous Classical Formulas, Tianfu TCM Innovation Harbour, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611930, China

**Abstract:** As the pathogenesis of stroke is quite complex, clinical treatment is often limited by time window and contraindications. *Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma)*, known as the “holy medicine for wind”, is commonly utilized in the treatment of stroke. Modern studies have found that *Chuanxiong Rhizoma* contains a variety of active ingredients with multi-target and multi-pathway interventions, and has therapeutic advantages in the complex pathologic process of stroke. By summarizing the treatment of stroke with *Chuanxiong Rhizoma* and looking forward to its development in the modern background, providing support for the foundation and clinical application of *Chuanxiong Rhizoma* in the treatment of stroke, and references for the further scientific development and application of *Chuanxiong Rhizoma*.

**Key words:** *Chuanxiong Rhizoma*; stroke; material basis; senkyunolide; ligustilide; ligustrazine; ferulic acid

卒中是以突然昏仆、不省人事、半身不遂、口歪斜、语言不利为主要临床表现的一种疾病, 属于西医急性脑血管病范畴, 具有发病率高、致残率高、病死率高的特点<sup>[1]</sup>。根据病因, 脑卒中可分为缺

收稿日期: 2024-04-10

基金项目: 四川省科技厅项目(2023NSFSC1994); 四川省科技厅项目(2022NSFSC1406); 成都中医药大学杏林学者青基进阶人才专项(QJJ2022014); 成都中医药大学杏林学者乡村振兴专项(XCZX2022007)

作者简介: 龙宇, 女, 博士研究生, 研究方向为药剂学。E-mail: 1548650993@qq.com

\*通信作者: 郑川, 男, 硕士生导师, 教授, 从事中药理论与应用研究。E-mail: zhengchuan@cudtcm.edu.cn

李楠, 女, 硕士生导师, 教授, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。E-mail: 55743198@qq.com

血性卒中和出血性卒中，比例约为6:1。目前关于脑卒中的治疗主要为药物和非药物治疗，但时间窗和禁忌证使该病治疗受到限制<sup>[2]</sup>。

中药防治脑卒中历史悠久，具有多成分、多途径、多靶点的特点，可针对脑卒中复杂病程的多个病理环节发挥综合治疗优势。川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎，其味辛，性温，具有活血行气、祛风止痛等功效。历代医家认为其善治卒中，是“血中之气药”，为“治风圣药”。现代研究发现川芎含有多种活性成分，如挥发油、生物碱类、有机酸、多糖类成分等，具有神经保护作用、抗氧化应激和抗凋亡、抗炎、抑制血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cells, VSMCs）增殖及迁移、抗血小板聚集等药理作用<sup>[3]</sup>。本文就川芎治疗脑卒中的传统理论溯源及现代研究进行综述，并对现代川芎治疗脑卒中的应用前景进行分析，为后续研究提供一定参考。

## 1 卒中发病机制

### 1.1 传统理论对卒中病因病机的认知

脑卒中病因病机复杂，针对其发病病机，不同时期不同医家关于卒中理论颇多，诸家理论不尽相同，从外因论主导发展到了内因论主导，从一元化发展到了多元因素。金、元代以前，医家多从外风致病的角度阐释卒中发病机制。金元时期开始，逐渐转为内因角度，以瘀血、痰湿、火热、内虚、内风等内在因素阐释卒中病因病机<sup>[4]</sup>。元代医家王履提出了“真中风”和“类中风”的概念。“真中风”是指具有典型卒中症状且病因病机符合卒中特征的疾病；“类中风”则指与卒中症状相似但病因病机不同的疾病，为后世医家治疗卒中提供了重要的参考价值<sup>[5]</sup>。“非风”指卒中并非完全由外邪（如风邪）所致，而是与内因（如脏腑功能失调、气血逆乱等）密切相关，这一观点在明清时期的医家（如张景岳）中得到了广泛认可和发展<sup>[6]</sup>。明清时期，医家逐渐认识到卒中属脏腑、风痰蒙窍、肝风内动、风火相煽、气血逆乱、上冲于脑为卒中发病之标，阴阳两虚、气血亏虚、脾肾两虚、肝肾阴虚为卒中致病之本<sup>[7]</sup>。明清以后，基本确立了“内风致病”的观点。近现代医家对于卒中的病机认识呈现多样化的特点，主要涉及气血逆乱、痰瘀互结、风火相煽等因素，从（内）风、瘀、痰、火、虚、气角度阐释卒中的病机<sup>[4]</sup>。此外，历代医家对卒中病位的认识不同，《内经》最早记载了卒中，部位在“上”“头”

“巅顶”，即在头部。而后古代医家逐渐意识到卒中发病与主宰生命活动，主精神意识和感觉运动的脑关系密切，亦有医家认为卒中病位在脏腑经络、在筋<sup>[4]</sup>。随着中西医结合医学的发展，人们逐渐意识到卒中与解剖学意义的脑关系密切。

### 1.2 现代理论对卒中发病机制的认知

卒中发病机制复杂，涉及多个病理进程。缺血性脑卒中主要发病原因为动脉粥样硬化、动脉炎、外伤等引起脑血管病变形成的斑块堵塞血管，也与房颤等多种心血管疾病所产生的栓子进入血液，阻塞脑部血管引发有关<sup>[8]</sup>。缺血性脑卒中损伤机制与细胞内钙超载、氧化应激、炎症反应、线粒体损伤、细胞凋亡密切相关<sup>[9]</sup>。而出血性脑卒中则由脑血管破裂所致，出血性脑卒中局部血肿的机械压迫及其产生的级联反应会导致神经炎症发生、神经元凋亡，氧化应激导致神经元死亡，破坏血脑屏障，最终导致脑水肿和白细胞的浸润，加重脑水肿发展<sup>[10-11]</sup>。

## 2 川芎治疗脑卒中的研究现状

### 2.1 基于传统理论的川芎治疗脑卒中作用

川芎，性味辛、温，入肝、胆、心包经。具有活血行气、祛风止痛的功效。在传统中医药理论中，川芎常用于治疗血瘀气滞、头痛、胸胁疼痛、风湿痹痛等。早在先秦两汉时期已有川芎治疗卒中的记载。《神农本草经》将川芎列为上品，云其“主治卒中入脑头痛，筋挛缓急”。川芎辛温香窜，《本草纲目》称其为“血中之气药”，具有通达气血之功效。《日华子本草》言川芎“治一切风”，《汤液本草》言川芎“治风通用”，治疗卒中取其祛风通络之功。川芎走而不守，能行血中之气，去血中之风上行巅顶而通络，祛风活血直达病所而为治疗卒中之要药。依赖于活血行气、活血化瘀、祛风止痛等功效，川芎可缓解卒中患者的症状，具活血行气的功效，可疏通脑部经络，促进气血的正常运行。对于卒中患者因气血逆乱、瘀血阻络所致的症状，川芎可活血化瘀，恢复脑部气血的正常运行。川芎祛风止痛，可缓解脑卒中患者因风火相煽、痰瘀互结所致的头痛、眩晕等症状。因此，基于传统中医药理论，川芎在治疗脑卒中方面具有独特的优势和理论依据。同时，川芎配伍其他药物可引药上达头部，其性味辛浮升散能上行头目以助清阳之气，可载气血上达脑窍<sup>[12]</sup>。

### 2.2 基于现代研究的川芎干预卒中作用

现代研究发现，川芎中主要含有挥发油、生物

碱、有机酸及多糖类成分。川芎油是川芎的主要活性成分，主要含有苯酞类化合物，如藁本内酯、洋川芎内酯等，具有良好的解热、镇痛和抗炎作用<sup>[13]</sup>。大量医书记载川芎入汤剂不宜久煎，提示挥发性成分可能是川芎治疗疾病的重要物质基础<sup>[14]</sup>。川芎传统入药以水煎剂为主，而苯酞受热不稳定，由此可见在川芎中除挥发油外，其非挥发性成分也具有重要作用<sup>[15]</sup>。川芎生物碱为川芎重要的非挥发性有效成分，具有抑制脑缺血再灌注损伤、抗偏头痛及保护神经等脑保护作用<sup>[16]</sup>，其中川芎嗪是川芎的主要生物碱类活性成分。目前川芎中有机酸的研究主要集中于阿魏酸，且被纳入《中国药典》2020年版川芎药材质量检测。阿魏酸含有甲氧基、4-羟基和羧酸官能团，与相邻的不饱和阳离子C共价结合，在许多与氧化应激有关的疾病中具有关键作用<sup>[17]</sup>，可清除过氧化氢、羟基自由基、超氧自由基和过氧化亚硝基。多糖作为川芎主要活性成分之一，具有抗氧化、抑制炎症，增强免疫等活性<sup>[18]</sup>。基于川芎多成分的特点，可多途径、多靶点干预调控脑卒中病程发生发展的多个环节。

**2.2.1 神经保护作用** 卒中导致神经损伤后可引发一系列继发性损伤<sup>[19]</sup>。研究发现川芎具有促进大鼠缺血损伤后神经母细胞内源性增殖和神经分化因子，抗神经炎症产生保护神经元的能力<sup>[20]</sup>。川芎提取物对缺氧状态下神经小胶质细胞具有保护作用，可增加其(G<sub>2</sub>+S)期的比例<sup>[21]</sup>。洋川芎内酯I和藁本内酯对神经细胞存活率具有改善作用<sup>[22]</sup>。藁本内酯可促进线粒体自噬发挥神经保护作用<sup>[23]</sup>，与激活PTEN诱导假定激酶1/帕金蛋白通路有关<sup>[24]</sup>。此外，藁本内酯亦可通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路促进促红细胞生成素转录，抑制应激诱导的蛋白RTP801表达，发挥神经保护作用<sup>[25]</sup>。洋川芎内酯A预处理可显著抑制大鼠脑缺血再灌注损伤的氧化应激反应和促炎因子释放<sup>[26]</sup>。川芎嗪可抑制炎症反应，减少神经元凋亡和预防神经元丢失<sup>[27]</sup>，改善神经元变性坏死程度，发挥缺血性脑损伤的神经保护作用<sup>[28]</sup>。此外，川芎嗪可调节细胞内Ca<sup>2+</sup>含量，增加细胞活力，保护神经细胞损伤，且与黄芪甲苷配伍后药理作用更加显著<sup>[29]</sup>。体外研究发现川芎酚酸类成分对缺氧神经细胞具有保护作用<sup>[30]</sup>。阿魏酸可明显改善谷氨酸诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤PC12细胞活力及细胞形态<sup>[31]</sup>，体内可减弱大脑中

动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)诱导的内皮型一氧化氮合酶降低，降低诱导性和神经型一氧化氮合酶表达<sup>[32]</sup>，减弱细小白蛋白降低和调节细胞内Ca<sup>2+</sup>水平，发挥神经保护作用<sup>[33]</sup>。

**2.2.2 抗氧化应激和抗凋亡** 细胞凋亡是一种潜在的致命病理过程，发生在脑卒中的病理进程中。氧化应激可导致脂质过氧化，改变蛋白质和DNA的氧化还原状态，促进神经元凋亡<sup>[34]</sup>。川芎油具有一定抗氧化活性，可清除1,1-二苯基-2-三硝基苯肼和2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻-6-磺酸)二铵盐自由基<sup>[35]</sup>，降低一氧化氮、丙二醛含量<sup>[36]</sup>。川芎油中苯酞类化合物可降低胞内乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)水平、抑制细胞凋亡，对谷氨酸或氯化钴诱导的PC12细胞损伤发挥保护作用<sup>[37-39]</sup>。藁本内酯亦可通过改变细胞凋亡机制，降低蛛网膜下腔出血大鼠死亡率、神经行为缺陷、脑水肿、血脑屏障通透性和脑血管痉挛<sup>[40]</sup>。Z-藁本内酯的抗氧化和抗凋亡特性可能有助于其在脑缺血性损伤中的神经保护潜力<sup>[41-42]</sup>。研究发现洋川芎内酯在体内可改善MCAO/R小鼠脑组织细胞凋亡，体外可抑制氧葡萄糖剥夺/复氧(oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)PC12细胞凋亡，机制与调控磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路有关<sup>[43]</sup>。洋川芎内酯I可调节c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)途径和细胞凋亡保护小鼠神经母细胞瘤Neuro3a细胞免受谷氨酸毒性<sup>[44]</sup>，显著提高MCAO/R损伤Bcl-2/Bax的值，抑制剪切型Caspase-9和Caspase-3的表达<sup>[45]</sup>。洋川芎内酯H可通过激活PI3K/Akt/NF-κB信号通路抑制炎症因子释放并提高抗凋亡能力<sup>[46]</sup>，通过活性氧介导的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)途径防止细胞凋亡<sup>[47]</sup>。川芎嗪可抑制细胞色素C释放和PC12细胞中Caspase级联激活，阻断H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的细胞凋亡<sup>[48]</sup>，抑制JNK/MAPK信号通路介导的细胞凋亡<sup>[49]</sup>，介导部分自由基清除并抑制中性粒细胞活化<sup>[50]</sup>。此外川芎嗪可改善大鼠实验性蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛和早期脑损伤，其机制与抑制Caspase-3依赖的促凋亡和蛋白激酶R样内质网激酶/Akt通路有关<sup>[51-52]</sup>。阿魏酸在大鼠脑缺血再灌注早期显著增强

$\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) B1 受体表达, 从而对一氧化氮诱导的细胞凋亡提供神经保护<sup>[53]</sup>。同时, 阿魏酸亦可激活大鼠脑缺血再灌注损伤亚急性期的 p38 MAPK/磷酸化丝氨酸/p-Akt/环磷酸腺苷效应元件结合蛋白/Bcl-2 抗凋亡信号防止脑卒中<sup>[54]</sup>, 抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子 88 信号通路减轻记忆功能障碍, 并对氧化应激和细胞凋亡发挥保护作用<sup>[55]</sup>。蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 是一种氧化敏感型蛋白, 其过表达可抑制细胞凋亡, 普遍认为调节 PP2A 亚基 B 可调节 PP2A 的功能。阿魏酸处理保护细胞免受谷氨酸毒性, 并抑制 PP2A 亚基 B 表达降低<sup>[56]</sup>。川芎多糖具有保护大鼠脑缺血再灌注损伤的作用, 该作用与其抗氧化应激、抗感染及抑制高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 蛋白表达有关<sup>[57]</sup>。

**2.2.3 抗炎作用** 炎症在脑卒中后的病理生理变化中具有关键作用。研究发现 ig 川芎提取物 14 d, 可减少脑缺血模型大鼠炎症因子白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 水平<sup>[20]</sup>。藁本内酯及洋川芎内酯 H 被证实可显著改善脑出血模型小鼠神经功能缺损、脑水肿、神经元损伤、小胶质细胞和星形胶质细胞活化及外周免疫细胞浸润, 其机制与抑制过氧化物还原酶 1 (peroxiredoxin 1, Prx1) /TLR4/NF- $\kappa$ B 信号传导有关<sup>[58]</sup>。此外, 藁本内酯可抑制 TLR4/Prx6 信号传导, 调节 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) /Caspase-1 通路<sup>[59]</sup>及脑缺血后的后续免疫和神经炎症<sup>[60]</sup>。川芎嗪可抑制小胶质细胞内焦亡的发生以改善脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能缺损症状, 抑制炎症因子分泌作用<sup>[61]</sup>。此外川芎嗪可干预缺血性卒中大鼠的炎症反应, 下调免疫细胞和活化的巨噬细胞数量<sup>[62]</sup>, 提高核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) /血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 表达并抑制 HMGB1/TLR4、Akt 和 ERK 信号转导, 促进内源性抗炎防御能力, 减轻促炎反应<sup>[63-64]</sup>。

**2.2.4 抑制 VSMCs 增殖及迁移** VSMCs 过度增殖和迁移是病理性内膜增厚的一种基本变化, 可导致卒中的发生<sup>[65]</sup>。研究发现川芎和当归的混合提取物通过调控一氧化氮的产生阻止 VSMCs 由 G<sub>1</sub> 期向 S 期的进展, 抑制其增殖<sup>[66]</sup>。藁本内酯可抑制活性

氧产生和细胞外信号 ERK, JNK 和 p38 MAPK 激酶抑制 VSMCs 的增殖<sup>[67]</sup>。此外藁本内酯能有效抑制血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 诱导的 VSMCs 迁移, 与 c-Myc/基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2)、Rho 相关蛋白激酶/JNK 信号通路有关<sup>[68]</sup>。研究发现, 川芎嗪可通过下调 JNK 磷酸化和 Wnt 信号通路, 调节 VSMCs 内成纤维细胞生长因子受体 1 蛋白及细胞黏附分子 1 表达, 抑制 PM<sub>2.5</sub> 诱导的 VSMCs 增殖<sup>[69-70]</sup>; 抑制黏附信号传递, 黏附分子和增殖相关基因激活蛋白-1 及增殖细胞核抗原的表达, 抑制 ERK 和 p38 MAPK 信号传导的激活, 从而调控血小板源性生长因子诱导的 VSMCs 增殖和迁移作用<sup>[71-73]</sup>; 通过促进 VSMCs 细胞凋亡实现对大鼠颈动脉血管内膜损伤引起的 VSMCs 增殖抑制作用<sup>[74]</sup>; 干预钙调神经磷酸酶依赖的信号转导途径, 抑制 AngII 诱导的 VSMCs 增殖<sup>[75]</sup>。阿魏酸可通过抑制 MMP9 表达, 促进组织金属蛋白酶抑制剂 2 的表达, 抑制血管内皮细胞生长因子诱导的 VSMCs 迁移的作用<sup>[76]</sup>。阿魏酸可呈剂量相关性抑制 AngII 诱导的 VSMCs 增殖, 与 MAPK 途径有关<sup>[77]</sup>。值得注意的是, 阿魏酸可抑制 VSMCs 蛋白质的合成, 影响细胞生长周期, 且抑制平滑肌细胞增殖的作用是可逆的<sup>[78]</sup>。

**2.2.5 抗血小板聚集** 脑卒中后受损的血管内皮细胞释放炎症因子和黏附分子, 引发血小板黏附和活化, 加速血栓形成<sup>[79]</sup>。研究发现川芎中有效成分与抗血小板聚集生物活性间具有一定的相关性, 且川芎中有效成分和抗血小板聚集生物活性的含量可能随煎煮时间的不同而变化<sup>[80]</sup>, 煎煮 10、20 min, 川芎中抗血小板聚集生物活性的有效成分和强度最强, 60 min 最弱。川芎药材、饮片均有抗血小板聚集活性<sup>[81]</sup>。川芎乙醇提取物中 E-藁本内酯、洋川芎内酯 H、阿魏酸、洋川芎内酯 I 与抗血小板聚集活性的相关性较高, 而川芎水提取物中阿魏酸、洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H、洋川芎内酯 A 与抗血小板聚集的关联系数较高<sup>[82]</sup>, 综合说明川芎抗血小板聚集作用是多成分共同作用的结果。川芎嗪在高剪切速率下选择性抑制血小板血栓形成<sup>[83]</sup>, 可通过抑制 p38 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 活化抑制血小板对脑微血管内皮细胞的黏附, 减轻细胞炎症因子和黏附分子的表达<sup>[84]</sup>。阿魏酸可通过抑制血小板聚集和降低凝块回缩活性抑制血小板活化<sup>[85]</sup>, 机制可能涉及环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷信号传导的激活<sup>[86]</sup>。

### 3 川芎治疗脑卒中常见配伍

#### 3.1 川芎-防风

防风首载于《神农本草经》，可“治大风”“治中风热汗出”“疗风最要”“治三十六般风”。川芎-防风药对在卒中急性期疗效可靠。中华医典 5.0 系统中治疗脑卒中的古代方剂频数分析和关联分析结果显示，川芎-防风为古代治疗脑卒中的最常用药对之一<sup>[88]</sup>。风为卒中病致病之始因，川芎活血行气，其作用范围遍及全身上下内外。防风归肝经，除祛外风外，具有息风止痉之功。川芎与防风配伍，为“治风先治血，血行风自灭”之意<sup>[89-90]</sup>。同时川芎偏于通血络之风、行散祛风，防风偏于通气络之风、疏泄风毒为主。二药配伍，一散一泄，一行一润，祛风而不伤气血津液。现代研究显示，川芎-防风药对对大鼠脑缺血再灌注损伤具有一定的协同改善作用，可改善各组动物神经功能缺损症状、脑梗死面积百分比及缺血侧脑组织中超氧化物歧化酶、丙二醛、LDH 水平，其机制与抗氧化作用有关<sup>[91]</sup>。

#### 3.2 川芎-天麻

天麻为临床常用的平肝熄风药，具有熄风止痉、平抑肝阳、祛风通络等功效。《本草纲目》谓其为“治风之要药”。川芎与天麻配伍后川芎药性升提，活血行气、祛风止痛、引药上行。天麻药性沉降，可熄风定惊止痉，二者相辅相成，同用可增强治疗效果<sup>[92]</sup>。现代研究发现天麻可提高川芎中川芎嗪、阿魏酸在脑组织吸收程度，延长作用时间，减缓消除速率，增加蓄积，作用强度与天麻剂量有关<sup>[93]</sup>。川芎可加快天麻中天麻素在血液中的吸收和消除速度，加快天麻苷元的消除速度，提高生物利用度，对其吸收速度影响也与川芎剂量有关<sup>[94]</sup>。大川芎丸由川芎、天麻组成，可促进内源性的分泌治疗缺血性疾病<sup>[95]</sup>。川芎-天麻（1：4）可抑制缺氧模型中神经元胞浆  $Ca^{2+}$  增加<sup>[96]</sup>。川芎天麻液具有减轻脑水肿、清除自由基、抗脂质过氧化作用，对大鼠脑缺血再灌注损伤具有神经保护作用<sup>[97]</sup>。

#### 3.3 川芎-黄芪

黄芪为益气良药，补气养血兼行血，川芎活血行气，二者配伍气旺促血行，活血不伤正，共奏气血同调、益气活血、祛瘀通络之功<sup>[98-99]</sup>。川芎-黄芪药对可显著减轻脑缺血再灌注大鼠的多糖包被和血脑屏障损伤，下调 IL-1 $\beta$  水平，发挥脑卒中血管保护作用<sup>[100]</sup>。体内、外实验显示黄芪联合川芎嗪注射液可促进细胞存活，抗细胞凋亡，抑制细胞内  $Ca^{2+}$

浓度，减少氧化应激损伤，改善神经元 OGD/R 损伤模型和小鼠 MCAO 模型损伤<sup>[101]</sup>。基于网络药理学发现川芎-黄芪可通过多个靶点和多种途径治疗脑缺血再灌注损伤，调节 PI3K/Akt 信号通路、MAPK 信号通路、TLR 信号通路、NF- $\kappa$ B 信号通路等，参与调节一氧化氮生物合成、细胞凋亡、炎症及免疫反应、血管生成及器官再生等机制<sup>[102-103]</sup>。临床观察发现川芎-黄芪有效成分治疗能减轻再灌注损伤，从而降低溶栓后的出血转化发生率<sup>[104]</sup>，对血脑屏障和紧密连接产生显著的保护作用<sup>[105]</sup>。

#### 3.4 川芎-当归

《医略六书》详细记载，川芎、当归可滋养血脉、活血行气，使清阳之气上行<sup>[106]</sup>。当归补血活血、调经止痛，以养血为主，而川芎具有行气活血、祛风止痛的功效，以行气为要，二者合用气血兼顾，可养血活血<sup>[107-108]</sup>。川芎和当归合用对脑缺血/再灌注损伤大鼠具有保护作用，可调控 Janus 激酶（Janus kinase, JAK）/信号转导子和转录激活子（signal transducer and activator of transcription, STAT）信号通路相关指标的表达，发挥脑保护作用<sup>[109]</sup>。网络药理学对当归-川芎对治疗脑梗死靶点进行预测，结果发现该药对可能通过 Thyroid hormone 信号通路、Neurotrophin 信号通路、MAPK 信号通路及 PI3K 信号通路发挥治疗脑梗死的功效<sup>[110]</sup>。范柳等<sup>[111]</sup>发现川芎、当归萃取液对急性阻断大脑中动脉所致脑缺血造成大鼠行为障碍具有明显的缓解治疗作用，对大脑中动脉阻断后脑缺血造成的脑部病理损害具有保护、减轻作用。

#### 3.5 川芎-冰片

川芎和冰片配伍源自宋《圣济总录》卷十五“清神散”化裁而来，原方主治脑卒中、头痛等。冰片芳香走窜，引药上行，独行则势弱，佐使则有功。川芎伍用冰片后可增强川芎对脑卒中损伤的保护作用。川芎-冰片配伍对脑缺血具有明显治疗作用。现代药理研究显示，冰片除可促进川芎嗪迅速进入脑组织，提高其生物利用度，增加川芎注射液中洋川芎内酯 I 在皮层、海马、下丘脑、纹状体组织中的分布<sup>[112]</sup>，亦可配伍川芎发挥抗细胞凋亡、抗氧化应激、抑制炎症反应等作用<sup>[113]</sup>，在缓解脑缺血大鼠神经元兴奋毒、钙超载和超微结构异常方面具有较好的协同效应<sup>[114]</sup>。川芎治疗卒中常见配伍组合机制件图 1。

### 4 川芎治疗脑卒中常见复方

挖掘传统中医治疗卒中病的用药及规律具有重

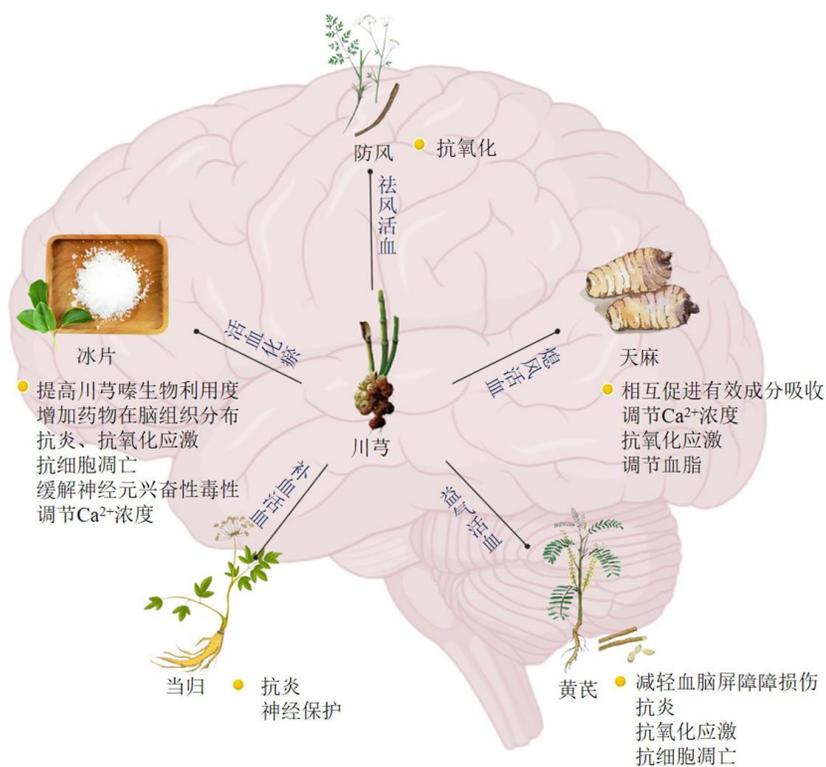


图1 川芎治疗卒中常见配伍组合机制

Fig. 1 Mechanism of common combinations of *Chuanxiong Rhizoma* for stroke treatment

要的临床指导意义。川芎为治疗卒中高频药物，具有显著的改善作用。对汉唐时期治疗卒中前20味高频药物统计分析，发现川芎位列第6；而宋、金、元代时期治疗卒中前20味高频药物中，川芎使用频率位于第3<sup>[115]</sup>。《中华医典》中记载的所有治疗卒中的古方用药以风药为主，其中川芎为位于排名第2的卒中治疗使用高频药物<sup>[89]</sup>。本文总结了《中国药典》2020年版中含川芎的治疗卒中疾病的中成药（表1），由此可见，川芎在卒中的治疗中发挥着重要的作用。

### 5 川芎治疗卒中的发展前景

川芎治疗脑卒中历史悠久，为更好发挥川芎对脑卒中的干预作用，应从源头上关注川芎药材的质量评价。传统的中药质量控制技术存在着周期长、效率低、主观性强等问题，无法适应产业的快速发展。医工交叉的兴起为川芎的种植及质量评价提供了新的思路和方法。通过引入工程技术手段（无人机），可对川芎的种植过程进行监测，优化种植条件，提高川芎的质量和产量<sup>[116]</sup>。随着中药生产智能制造的快速发展、自动化及数字化的在线检测技术的应用，现代在线检测技术通过在线监测系统实时采集、处理和分析样品数据，能够更快速、准确地得到产

品质量信息，对于川芎饮片的智能化生产和质量控制具有重要意义<sup>[117]</sup>。

深入了解川芎作用机制有助于减少其潜在的不良反应和危险因素，并提高药物治疗的成功率。除常规体内、外研究，现逐渐采用人工智能数据挖掘结合实验验证探讨川芎作用卒中的相关机制。由于川芎成分复杂和靶点多样，其作用于脑卒中的机制尚不明确。在中医药配伍理论的指导下，结合现代智能分析手段，利用人工智能计算机高效的信息处理系统，学习、整合输出和利用新知识，深入研究药物作用机制，对于川芎相关药物的开发、精准治疗应用等具有重要意义。

此外，通过现代制药技术，可制备更高疗效和更低副作用的治疗脑卒中的川芎相关制剂。一方面，研究者致力于合成川芎中药理活性高，但含量低的有效成分。近年来以阿魏酸、川芎嗪等川芎中活性成分为载体，设计了多种强活性新型化合物，为川芎新药开发奠定基础<sup>[118-119]</sup>。另一方面，川芎中川芎油水溶性低，临床上常需加入大量乳化剂形成混悬液，其均一性及稳定性较差。纳米载药系统是近年来备受关注的具有多功能药物运载技术，可改善难溶性药物的溶解度，提高药物的生物利用度，降低药物毒性反应。郑

表1 《中国药典》2020年版中含川芎治疗卒中中成药信息

Table 1 Information sheet on proprietary Chinese medicines containing *Chuanxiong Rhizoma* for stroke treatment in 2020 Chinese Pharmacopoeia

名称	处方	功效	主治卒中类型
脑安胶囊	川芎、当归、红花、人参、冰片	活血化瘀、益气通络	脑血栓形成急性期
血栓心脉宁片/胶囊	川芎、槐花、丹参、水蛭、毛冬青、人工牛黄、人工麝香、人参茎叶总皂苷、冰片、蟾酥	益气活血、开窍止痛	用于气虚血瘀所致的卒中、缺血性卒中恢复期
中风回春丸	酒当归、酒川芎 30g、红花、桃仁、丹参、鸡血藤、忍冬藤、络石藤、地龙(炒)、土鳖虫(炒)、伸筋草、川牛膝、蜈蚣、炒茺蔚子、全蝎、威灵仙(酒制)、炒僵蚕、木瓜、金钱白花蛇	活血化瘀、舒筋通络	痰瘀阻络所致的卒中
消栓通络胶囊/颗粒/片	川芎、丹参、黄芪、泽泻、三七、槐花、桂枝、郁金、木香、冰片、山楂	活血化瘀、温经通络	瘀血阻络所致的卒中、缺血性卒中
麝香抗栓胶囊	人工麝香、羚羊角、全蝎、乌梢蛇、三七、僵蚕、水蛭(制)、川芎、天麻、大黄、红花、胆南星、鸡血藤、赤芍、粉葛、地黄、黄芪、忍冬藤、当归、络石藤、地龙、豨莶草	通络活血、醒脑散瘀	用于卒中气虚血瘀症
利脑心胶囊	丹参、川芎、粉葛、地龙、赤芍、红花、郁金、制何首乌、泽泻、枸杞子、炒酸枣仁、远志、九节菖蒲、牛膝、甘草	活血祛瘀、行气化痰、通络止痛	脑血栓
益气通络颗粒	黄芪、丹参、川芎、红花、地龙	益气活血、祛瘀通络	卒中病中经络(轻中度脑梗死)恢复期气虚血瘀证
人参再造丸	人参、酒蕲蛇、广藿香、檀香、母丁香、玄参、细辛、醋香附、地龙、熟地黄、三七、乳香(醋制)、青皮、豆蔻、防风、制何首乌、川芎	益气养血、祛风化痰、活血通络	气虚血瘀、风痰阻络所致的卒中
消栓口服液/颗粒	黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花	补气、活血、通络	用于卒中气虚血瘀证、缺血性卒中
消栓肠溶胶囊	黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花	补气、活血、通络	用于缺血性卒中气虚血瘀证
丹灯通脑胶囊/软胶囊	丹参、灯盏细辛、川芎、粉葛	活血化瘀、祛风通络	用于瘀血阻络所致的卒中、中经络证
乐脉丸/片/胶囊/颗粒	丹参、川芎、赤芍、红花、香附、木香、山楂	行气活血、化瘀通脉	多发性脑梗死
豨莶通栓胶囊	豨莶草、胆南星、清半夏、酒当归、天麻、秦艽、川芎、三七、桃仁、水蛭、红花、冰片、人工麝香	活血化瘀、祛风化痰、舒筋活络、醒脑开窍	用于缺血性卒中风痰痹阻脉络证
软脉灵口服液	熟地黄、五味子、枸杞子、牛膝、茯苓、制何首乌、白芍、柏子仁、远志、炙黄芪、陈皮、淫羊、当归、川芎、丹参、人参	滋补肝肾、益气活血	卒中后遗症如头晕、失眠、胸闷、胸痛等
麝香脑脉康胶囊	山羊角、天麻、水牛角浓缩粉、大黄、桃仁、三七、丹参、地龙、穿山甲、川芎、莱菔子、人工麝香	平肝熄风、化痰通络、豁痰开窍	用于风痰瘀血、痹阻脉络证的缺血性卒中中经络
天丹通络片/胶囊	川芎、豨莶草、丹参、水蛭、天麻、槐花、石菖蒲、人工牛黄、黄芪、牛膝	活血通络、熄风化痰	用于卒中中经络、脑梗死急性期、恢复早期
脑得生胶囊/颗粒/片/丸	三七、川芎、红花、葛根、山楂(去核)	活血化瘀、通经活络	用于瘀血阻络所致卒中、缺血性卒中及脑出血后遗证
复方夏天无片	夏天无、夏天无总碱、制草乌、人工麝香、乳香(制)、蕲蛇、川芎	祛风逐湿、舒筋活络、行血止痛	脑血栓形成后遗证
丹膝颗粒	丹参、牛膝、天麻、牡丹皮、赤芍、川芎、生地黄、淫羊藿、桑寄生、栀子、决明子、火麻仁	养阴平肝、熄风通络、清热除烦	用于卒中病中经络恢复期瘀血阻络兼肾虚证等
脑心通胶囊	黄芪、赤芍、丹参、当归、川芎	益气活血、化瘀通络	用于气虚血滞、脉络瘀阻所致卒中中经络
醒脑再造胶囊	黄芪、淫羊藿、石菖蒲、红参、川芎	化痰醒脑、祛风活络	脑血栓恢复期及后遗症

芳等<sup>[120]</sup>研究了川芎挥发油脂脂质体最佳制备工艺及处方,制备了性质稳定的川芎油脂脂质体。因此,制备质量均一稳定的川芎制剂仍是后续研究的重点。

## 6 结语与展望

目前脑卒中治疗手段受限于脑卒中复杂多变的病理进程,而中药在防治卒中方面显现了多成分、多靶点、低不良反应、高安全性的特点,可针对卒中复杂病程的多个疾病靶点发挥综合治疗优势。中医理论认为川芎为“血中之气药”,被誉为“治风圣药”。川芎及其主要活性成分,已被多项体内、外研究证实,可通过神经保护作用、抗氧化应激和抗凋亡、抗炎作用、抑制 VSMCs 增殖及迁移、抗血小板聚集等作用,改善脑卒中损伤,且现有研究主要集中于缺血性脑卒中的治疗。现代研究亦证实了川芎有效成分、药材、川芎配伍药对/中成药对脑卒中不同阶段的改善作用。而川芎的种植和加工技术仍有待进一步提高,以满足市场需求;同时,还需要加强川芎的基础研究和应用研究,深入挖掘其药效机制和临床应用价值。现代背景下的川芎治疗卒中迎接着新的发展前景与挑战,人工智能、大数据挖掘及医工交叉的兴起为川芎的研究提供了新的思路和方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 于晓雯,王中琳.王中琳教授治疗中风病-中经络经验举隅 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(12): 1467-1468.
- [2] Long Y, Yang Q Y, Xiang Y, et al. Nose to brain drug delivery - A promising strategy for active components from herbal medicine for treating cerebral ischemia reperfusion [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104795.
- [3] 葛胜宇,范琢玉,田玉顺,等.川芎的化学成分、药理作用及提取工艺的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2023, 44(6): 465-467.
- [4] 李红香.基于中医文献的中风病研究 [D]. 南京:南京中医药大学, 2011.
- [5] 喻腾云,谢钰汝,黄琴.真中风与类中风概念分类浅述 [J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(15): 44-45.
- [6] 林震溪.张景岳非风学说的理论研究 [D]. 福州:福建中医药大学, 2020.
- [7] 徐娜,杨宇峰.历代医家论中风病之因机理论框架 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(3): 75-77.
- [8] 张艾嘉,王爽,王萍,等.缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5): 227-240.
- [9] 张奎明,崔应麟,葛鸾蝶,等.基于“病理-方证”探讨康益胶囊治疗缺血性脑卒中的机制 [J]. 中华全科医学, 2022, 20(2): 307-310.
- [10] Zhu H M, Wang Z Q, Yu J X, et al. Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 178: 101610.
- [11] 郭佩鑫,邹伟.出血性脑卒中与细胞焦亡相关研究进展 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(34): 61-64.
- [12] 黄鑫钰.宋代以前中医古籍中外风理论治疗中风的证治规律探析 [D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2021.
- [13] Zhang L, Yan Q H, Zhang W, et al. Enhancement of the functionality of attenuating acute lung injury by a microemulsion formulation with volatile oil of *Angelicae Sinensis Radix* and *Ligusticum Chuanxiong Rhizoma* encapsulated [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113888.
- [14] 张天浩,黄露,戴鸥,等.基于5-HT<sub>1B</sub>受体的川芎挥发油抗偏头痛研究 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(3): 174-177.
- [15] 蒲忠慧,代敏,彭成,等.川芎生物碱的物质基础及药理作用研究进展 [J]. 中国药房, 2020, 31(8): 1020-1024.
- [16] 帅书苑,刘姗姗,郑琴,等.川芎总酚酸和总生物碱对替莫唑胺在 C6 胶质瘤大鼠血液和脑及瘤内药动学的影响及机制研究 [J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(13): 1089-1098.
- [17] Shi Y Y, Shi L, Liu Q, et al. Molecular mechanism and research progress on pharmacology of ferulic acid in liver diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1207999.
- [18] 陈欢,姜媛媛,徐峰,等.不同干燥方式对川芎多糖理化性质及抗氧化活性的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(1): 173-177.
- [19] 杨春艳,邹坤.天然药物神经保护作用的研究进展 [J]. 中草药, 2005, 36(3): 461-464.
- [20] Wang M, Yao M J, Liu J X, et al. *Ligusticum chuanxiong* exerts neuroprotection by promoting adult neurogenesis and inhibiting inflammation in the hippocampus of ME cerebral ischemia rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249: 112385.
- [21] 俞茹云,于旭红,林莉莉.川芎提取物对缺氧神经小胶质细胞的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(16): 1967-1970.
- [22] 王敏,姚明江,刘建勋,等.川芎对神经细胞保护作用活性成分的研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(5): 793-798.
- [23] 吴倩,刘娇,田丽宇,等.藁本内酯介导的线粒体自噬减轻 HT<sub>22</sub> 细胞的缺糖缺氧/复氧损伤 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(7): 1897-1903.
- [24] Mao Z G, Tian L Y, Liu J, et al. Ligustilide ameliorates hippocampal neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion through activating PINK1/Parkin-dependent mitophagy [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154111.
- [25] Wu X M, Qian Z M, Zhu L, et al. Neuroprotective effect of ligustilide against ischaemia-reperfusion injury via up-

- regulation of erythropoietin and down-regulation of RTP801 [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(2): 332-343.
- [26] 林红. 洋川芎内酯 A 对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用研究 [J]. 北方药学, 2016, 13(4): 114-115.
- [27] Kao T K, Ou Y C, Kuo J S, *et al.* Neuroprotection by tetramethylpyrazine against ischemic brain injury in rats [J]. *Neurochem Int*, 2006, 48(3): 166-176.
- [28] 祁存芳, 刘勇, 张建水, 等. 川芎嗪对大鼠脑缺血再灌注损伤的神经保护作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(25): 3908-3909.
- [29] 王继浩, 陈桂敏, 任守忠, 等. 黄芪甲苷-川芎嗪配伍对神经细胞钙超载损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(8): 1856-1859.
- [30] 包永睿, 王帅, 杨欣欣, 等. 川芎酚酸提取纯化及对缺氧神经细胞损伤的影响 [J]. 医药导报, 2019, 38(9): 1199-1203.
- [31] 邓奕, 汪宁, 朱荃, 等. 阿魏酸对损伤神经细胞的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(6): 32-34.
- [32] Koh P O. Ferulic acid modulates nitric oxide synthase expression in focal cerebral ischemia [J]. *Lab Anim Res*, 2012, 28(4): 273-278.
- [33] Sung J H, Kim M O, Koh P O. Ferulic acid attenuates the focal cerebral ischemic injury-induced decrease in parvalbumin expression [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 516(1): 146-150.
- [34] 王晶慧. 基于 Nrf2/HO-1 和 Bcl-2/Bax 探索梓醇滴鼻液改善脑缺血大鼠氧化应激凋亡损伤机制 [D]. 重庆: 西南大学, 2022.
- [35] 李生茂, 刘琳, 潘媛, 等. 川芎挥发油化学成分 GC-MS 分析及抗氧化活性研究 [J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(2): 16-20.
- [36] 凌婧, 邓文龙, 张杰, 等. 川芎油对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(1): 39-41.
- [37] 刘露丝. 当归油和川芎油保护脑损伤的药效物质研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [38] 吴倩, 汪宁, 王艳, 等. 藜本内酯对谷氨酸诱导的 PC12 细胞凋亡的保护作用 [J]. 药学学报, 2015, 50(2): 162-168.
- [39] Zhao D Y, Yu D D, Ren L, *et al.* Ligustilide protects PC12 cells from oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced apoptosis via the LKB1-AMPK-mTOR signaling pathway [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(3): 473-481.
- [40] Chen D, Tang J P, Khatibi N H, *et al.* Treatment with Z-ligustilide, a component of *Angelica sinensis*, reduces brain injury after a subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337(3): 663-672.
- [41] Kuang X, Yao Y, Du J R, *et al.* Neuroprotective role of Z-ligustilide against forebrain ischemic injury in ICR mice [J]. *Brain Res*, 2006, 1102(1): 145-153.
- [42] Zhang Y T, Li F M, Guo Y Z, *et al.* (Z)-ligustilide increases ferroportin1 expression and ferritin content in ischemic SH-SY5Y cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 792: 48-53.
- [43] 张洁. 基于网络药理学的洋川芎内酯 H 治疗缺血性脑卒中的作用机制研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2020.
- [44] Wang M, Hayashi H, Horinokita I, *et al.* Neuroprotective effects of senkyunolide I against glutamate-induced cells death by attenuating JNK/Caspase-3 activation and apoptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111696.
- [45] Hu Y Y, Duan M Y, Liang S, *et al.* Senkyunolide I protects rat brain against focal cerebral ischemia-reperfusion injury by up-regulating p-ERK1/2, Nrf2/HO-1 and inhibiting Caspase 3 [J]. *Brain Res*, 2015, 1605: 39-48.
- [46] Zhang J, Jiang Y Y, Liu N, *et al.* A network-based method for mechanistic investigation and neuroprotective effect on post-treatment of senkyunolide-H against cerebral ischemic stroke in mouse [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1299.
- [47] Luo Y Y, Li X Q, Liu T W, *et al.* Senkyunolide H protects against MPP<sup>+</sup>-induced apoptosis via the ROS-mediated mitogen-activated protein kinase pathway in PC12 cells [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2019, 65: 73-81.
- [48] Cheng X R, Zhang L, Hu J J, *et al.* Neuroprotective effects of tetramethylpyrazine on hydrogen peroxide-induced apoptosis in PC12 cells [J]. *Cell Biol Int*, 2007, 31(5): 438-443.
- [49] Zhong M, Ma W H, Zhang X, *et al.* Tetramethyl pyrazine protects hippocampal neurons against anoxia/reoxygenation injury through inhibiting apoptosis mediated by JNK/MARK signal pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 5082-5090.
- [50] Hsiao G, Chen Y C, Lin J H, *et al.* Inhibitory mechanisms of tetramethylpyrazine in middle cerebral artery occlusion (MCAO)-induced focal cerebral ischemia in rats [J]. *Planta Med*, 2006, 72(5): 411-417.
- [51] Gao C, Liu X Z, Liu W, *et al.* Anti-apoptotic and neuroprotective effects of tetramethylpyrazine following subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Auton Neurosci*, 2008, 141(1/2): 22-30.
- [52] Shao Z K, Wu P, Wang X F, *et al.* Tetramethylpyrazine protects against early brain injury and inhibits the PERK/Akt pathway in a rat model of subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(8): 1650-1659.
- [53] Cheng C Y, Su S Y, Tang N Y, *et al.* Ferulic acid inhibits nitric oxide-induced apoptosis by enhancing GABA(B1) receptor expression in transient focal cerebral ischemia in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(8): 889-899.
- [54] Cheng C Y, Tang N Y, Kao S T, *et al.* Ferulic acid administered at various time points protects against cerebral infarction by activating p38 MAPK/p90RSK/CREB/Bcl-2 anti-apoptotic signaling in the subacute phase of cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155748.
- [55] Ren Z K, Zhang R P, Li Y Y, *et al.* Ferulic acid exerts neuroprotective effects against cerebral ischemia/reperfusion-induced injury via antioxidant and anti-

- apoptotic mechanisms *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(5): 1444-1456.
- [56] Koh P O. Ferulic acid attenuates the injury-induced decrease of protein phosphatase 2A subunit B in ischemic brain injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54217.
- [57] 赵玉, 陆连第, 甄晓晗. 川芎多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤及高迁移率族蛋白 B1 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(12): 2878-2880.
- [58] Han L, Liu D L, Zeng Q K, *et al.* The neuroprotective effects and probable mechanisms of ligustilide and its degradative products on intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 63: 43-57.
- [59] 武彤. 基于 NLRP3/Caspase-1 通路探讨藁本内酯调控小胶质细胞炎症反应的实验研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [60] Kuang X, Wang L F, Yu L, *et al.* Ligustilide ameliorates neuroinflammation and brain injury in focal cerebral ischemia/reperfusion rats: Involvement of inhibition of TLR4/oxidized low density lipoprotein 1 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 71: 165-175.
- [61] 李洁, 马贤德. 川芎嗪抑制 CIRI 大鼠小胶质细胞活化发挥抗炎作用机制的实验研究 [J]. 免疫学杂志, 2021, 37(9): 759-765.
- [62] 高宗桂. 川芎嗪干预大鼠缺血性中风作用及其机制的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [63] Kao T K, Chang C Y, Ou Y C, *et al.* Tetramethylpyrazine reduces cellular inflammatory response following permanent focal cerebral ischemia in rats [J]. *Exp Neurol*, 2013, 247: 188-201.
- [64] Chang C Y, Kao T K, Chen W Y, *et al.* Tetramethylpyrazine inhibits neutrophil activation following permanent cerebral ischemia in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(3): 421-427.
- [65] Luo Z H, Deng H J, Fang Z C, *et al.* Ligustilide inhibited rat vascular smooth muscle cells migration via c-Myc/MMP2 and ROCK/JNK signaling pathway [J]. *J Food Sci*, 2019, 84(12): 3573-3583.
- [66] Hou Y Z, Zhao G R, Yuan Y J, *et al.* Inhibition of rat vascular smooth muscle cell proliferation by extract of *Ligusticum chuanxiong* and *Angelica sinensis* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 100(1/2): 140-144.
- [67] Lu Q, Qiu T Q, Yang H. Ligustilide inhibits vascular smooth muscle cells proliferation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 542(1/2/3): 136-140.
- [68] 方紫岑. 藁本内酯对血管紧张素-II 诱导的血管平滑肌细胞迁移的作用及机制研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- [69] 万强, 杨玉萍, 杨雪, 等. 川芎嗪通过下调 JNK 磷酸化抑制 PM<sub>2.5</sub> 诱导的血管平滑肌细胞增殖 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(7): 707-713.
- [70] 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.
- [71] 狄柯坪, 张玲. 川芎嗪抑制大鼠血管平滑肌细胞增殖的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(17): 2449-2451.
- [72] 狄柯坪, 贾向春, 王晓红, 等. 川芎嗪抑制血管平滑肌细胞增殖的分子机制研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(3): 214-216.
- [73] Yu L F, Huang X J, 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.
- [74] 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.
- [75] 郑红花, 李映红, 罗德生, 等. 川芎嗪对血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞增殖的抑制作用及机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(4): 301-303.
- [76] 袁卓, 张军平, 杨萃. 阿魏酸对血管内皮细胞生长因子诱导的血管平滑肌细胞迁移的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(2): 229-233.
- [77] Hou Y Z, Yang J, Zhao G R, *et al.* Ferulic acid inhibits vascular smooth muscle cell proliferation induced by angiotensin II [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 499(1/2): 85-90.
- [78] 赵文红, 李静, 胡蒋宁, 等. 阿魏酸对血管平滑肌细胞增殖的抑制作用研究 [J]. 营养学报, 2010, 32(6): 579-583.
- [79] Li D, Rui Y X, Guo S D, *et al.* Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives [J]. *Life Sci*, 2021, 284: 119921.
- [80] Zhang P H, Chen L M, Wang X X, *et al.* Simultaneous determination of night effective constituents and correlation analysis of multiconstituents and antiplatelet aggregation bioactivity *in vitro* in *Chuanxiong Rhizoma* subjected to different decoction times [J]. *J Anal Methods Chem*, 2019, 2019: 8970624.
- [81] 华芳. 川芎活血化瘀功效相关药理作用定量测定方法的建立 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [82] 姚艺新. 川芎基于抗血小板聚集作用与药效成分的质量评价 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [83] Li M, Handa S, Ikeda Y, *et al.* Specific inhibiting characteristics of tetramethylpyrazine, one of the active ingredients of the Chinese herbal medicine 'Chuanxiong,' on platelet thrombus formation under high shear rates [J]. *Thromb Res*, 2001, 104(1): 15-28.
- [84] Zhang H, Tang W W, Wang S, *et al.* Tetramethylpyrazine inhibits platelet adhesion and inflammatory response in vascular endothelial cells by inhibiting p38 MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Inflammation*, 2020, 43(1): 286-297.
- [85] Choi J H, Park J K, Kim K M, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antithrombotic and cytotoxicity effects of ferulic acid [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2018, 32(1): e22004.
- [86] Hong Q, Ma Z C, Huang H, *et al.* Antithrombotic activities

- of ferulic acid via intracellular cyclic nucleotide signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 777: 1-8.
- [87] 李海刚, 胡晒平, 周意, 等. 川芎主要药理活性成分药理研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(11): 1302-1308.
- [88] 施侠威, 林玲香, 毛明江, 等. 从病症结合探讨治疗中风后半身不遂古方的用药规律 [J]. 新中医, 2018, 50(11): 28-32.
- [89] 王宜艳, 滕晶. 基于中医传承辅助系统的治疗中风病古方用药规律分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(21): 197-201.
- [90] 黄正阳, 张弘菁, 朱冬雨, 等. 基于数据挖掘的《普济方》治疗中风用药规律研究 [J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(12): 23-26.
- [91] 毛明江, 李秋颖, 郑燕飞, 等. 川芎-防风药对通过抗氧化改善大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. 中成药, 2021, 43(6): 1632-1635.
- [92] 刘勇明, 陈莹, 刘彤, 等. 天麻川芎不同配伍比例对中枢神经系统影响研究概述 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(6): 116-118.
- [93] 米雅慧, 郭思宇, 刘明平, 等. 川芎-天麻配伍对川芎中2种成分在大鼠脑内药动学的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(2): 273-278.
- [94] 赖有勤, 刘明平, 李盛青, 等. 川芎、天麻配伍对天麻中天麻素、天麻苷元在大鼠体内药动学的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(3): 331-334.
- [95] 周沐科. 大川芎丸对血管内皮细胞 VEGF 分泌水平的影响 [D]. 成都: 四川大学, 2004.
- [96] 廖松洁, 周东. 川芎与天麻的不同配伍对体外培养大鼠皮层神经元正常和缺氧状态下  $[Ca^{2+}]_i$  的影响 [J]. 华西药理学杂志, 2003, 18(3): 165-169.
- [97] 张霄峰. 川芎天麻液对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2001.
- [98] 梁艳桂, 谭峰, 陈杰, 等. 基于数据挖掘探讨谭峰教授“三早”疗法治疗缺血性脑卒中的临证经验 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(19): 120-124.
- [99] 陈祥宇, 张晶涵, 赖嘉豪, 等. 基于数据挖掘的益气活血类方防治脑缺血再灌注损伤用药规律及其作用机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3221-3236.
- [100] 翁国虎, 刘卫花, 钟亨任. “黄芪-川芎”药对减轻脑缺血再灌注大鼠多糖包被与血脑屏障损伤 [J]. 湖北医药学院学报, 2022, 41(1): 16-20.
- [101] 唐夏林. 黄芪联合川芎注射液调控 NMDA 受体调节神经突触在脑缺血再灌注损伤中的机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [102] 陈红阳, 杨志华, 贾壮壮, 等. 基于网络药理学探究黄芪-川芎药对治疗缺血性脑卒中的作用机制 [J]. 云南中医学院学报, 2021, 44(1): 88-97.
- [103] Wang T Y, Jiang X Y, Ruan Y M, et al. The mechanism of action of the combination of *Astragalus membranaceus* and *Ligusticum chuanxiong* in the treatment of ischemic stroke based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Medicine*, 2022, 101(28): e29593.
- [104] 潘锐焕. 芎苈有效成分对溶栓后大鼠出血转化及对 MMPs、TIMPs 调控的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [105] 李跃. 芎苈有效成分对脑梗死大鼠溶栓后 BBB 及 TJ 的保护 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [106] 王岩玲, 任明, 张翔宇, 等. 慢性脑缺血证候分布和辨证用药规律的文献研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(3): 394-397.
- [107] 于潇, 王贵阳, 侯宇东, 等. 中药抗脑缺血再灌注损伤的作用及其机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1471-1484.
- [108] 潘源乐. 基于数据挖掘方法探究古代盱江医家辨治中风病方药配伍规律 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
- [109] 泥文娟, 张书琦, 王晓艳, 等. 当归-川芎药对对脑缺血/再灌注损伤大鼠 JAK-STAT 信号通路的影响 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(9): 1305-1311.
- [110] 杨正飞, 杨小燕, 陈叶飞, 等. 当归-川芎药对治疗脑梗死的“调控网络”和机制 [J]. 中医学报, 2020, 35(1): 149-154.
- [111] 范柳, 孙继虎, 王春安, 等. 川芎、当归萃取液对实验性急性脑梗死大鼠行为学和脑组织损伤的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 11(2): 81-83.
- [112] 喻斌, 阮鸣, 姚瑶, 等. 冰片对川芎注射液大洋川芎内酯 I 不同脑区脑内药动学的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(12): 1497-1502.
- [113] 万国靖. 中药川芎与冰片配伍使用的研究 [J]. 黑龙江医药, 2012, 25(6): 892-894.
- [114] 喻斌, 阮鸣, 许立, 等. 川芎、冰片配伍对脑缺血大鼠海马和下丘脑神经元的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(9): 1302-1308.
- [115] 柳皓. 古代治疗中风代表医家的方剂配伍及络病用药规律研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- [116] 王成辉. 基于无人机遥感的川芎栽培面积提取方法学研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [117] 史亚博, 李铭轩, 傅饶, 等. 在线检测技术在中药饮片智能化生产与质量控制中的研究现状与展望 [J]. 中国现代中药, 2024, 26(5): 881-888.
- [118] 黄自知. 阿魏酸衍生物的分子设计、合成及其抗氧化活性研究 [D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2012.
- [119] 荆兰兰. 抗缺血性脑卒中川芎嗪衍生物 A11 前药的设计、合成与成药性评价及新型选择性丁酰胆碱酯酶抑制剂先导化合物的发现 [D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [120] 郑芳, 李鹏, 李志浩, 等. 川芎挥发油脂质体制作工艺研究 [J]. 中医药导报, 2009, 15(12): 69-71.

[责任编辑 赵慧亮]