

川芎嗪抗缺血性脑卒中药理作用及机制研究进展

郭政竹, 国欢, 任文硕, 孔维军*, 郭强*

首都医科大学中医药学院, 北京 100069

摘要: 缺血性脑卒中是导致神经功能障碍的重要原因, 其病理机制复杂, 涉及神经细胞损伤、血脑屏障破坏及炎症反应等多个环节。近年来, 源于天然产物的药物研发备受关注。川芎嗪是从川芎中分离的有效成分, 是具有治疗缺血性脑卒中确切疗效的少数中药单体成分之一, 已开发成多种制剂, 其中盐酸川芎嗪注射液和磷酸川芎嗪注射液已被列入国家医保药品目录。通过系统综述川芎嗪抗缺血性脑卒中的药理作用及机制, 发现川芎嗪能显著减轻缺血再灌注损伤, 促进受损脑组织修复, 其作用机制主要包括抑制脑细胞损伤、保护血脑屏障完整性、改善神经可塑性等多个方面, 为川芎嗪在缺血性脑卒中治疗中的临床应用提供了重要的科学依据。

关键词: 川芎嗪; 川芎; 缺血性脑卒中; 神经保护; 缺血再灌注损伤; 作用机制

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)24-9246-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.24.033

Research advances in pharmacological effects and mechanisms of tetramethylpyrazine against ischemic stroke

GUO Meizhu, GUO Huan, REN Wenshuo, KONG Weijun, GUO Qiang

School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract: Ischemic stroke is a leading cause of neurological disability, and its pathogenesis is complex, involving neuronal injury, blood-brain barrier (BBB) disruption, and inflammatory responses. In recent years, drug discovery based on natural products has attracted considerable attention. Tetramethylpyrazine (TMP), a bioactive constituent isolated from *Ligusticum chuanxiong*, is one of the few traditional Chinese medicine-derived compounds with demonstrated efficacy against ischemic stroke. Multiple formulations have been developed, among which TMP hydrochloride injection and TMP phosphate injection are included in China's National Reimbursement Drug List. This review systematically summarizes the pharmacodynamic effects and mechanisms of TMP against ischemic stroke. TMP markedly attenuates ischemia-reperfusion injury and promotes the repair of damaged brain tissue. Its mechanisms of action include inhibition of neuronal injury, preservation of BBB integrity, and enhancement of neuroplasticity. Collectively, these findings provide a robust scientific foundation for the clinical application of TMP in the treatment of ischemic stroke.

Key words: tetramethylpyrazine; *Ligusticum chuanxiong* Hort.; ischemic stroke; neuroprotection; ischemia-reperfusion injury; mechanism of action

缺血性脑卒中具有发病率高、病死率高和致残率高的特点, 在全球范围内造成了重大的社会经济负担^[1]。该病主要由脑动脉闭塞导致局部脑组织缺血缺氧引发, 并可导致严重的神经功能缺损及并发症。脑缺血/再灌注损伤是缺血性脑卒中后病理过程的核心环节, 其特征为血流中断后恢复灌注时引发

的级联损伤反应。溶栓治疗可降低致残率和死亡率, 但因严格的时间窗限制, 仅适用于少数患者。神经保护药物(如钙通道拮抗剂、自由基清除剂、谷氨酸拮抗剂、细胞膜稳定剂等)是另一重要治疗手段, 然而目前尚未有公认的有效神经保护药物应用于临床, 因此迫切需要开发新型治疗缺血性卒中

收稿日期: 2025-08-12

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(22207078); 北京市教育委员会科技计划一般项目(KM202310025017)

作者简介: 郭政竹, 硕士研究生, 研究方向为中药活性成分作用靶点和分子机制。E-mail: guomz1230@163.com

*通信作者: 孔维军, 教授, 研究方向为中药分析及安全性。E-mail: wjkong@ccmu.edu.cn

郭强, 副教授, 研究方向为中药药效物质及其作用靶点。E-mail: guoqiang@ccmu.edu.cn

的药物^[2-3]。

川芎是著名的活血化瘀中药,《本草纲目》誉为“血中气药”,长于行气活血,可上达头目,旁达四肢,下至血海。川芎嗪是从川芎中分离的生物碱,化学名为2,3,5,6-四甲基吡嗪,简称四甲基吡嗪(tetramethylpyrazine, TMP),是川芎治疗心脑血管疾病的关键有效成分之一。川芎嗪注射液具有吸收快、易透过血脑屏障的特点,可迅速发挥抗缺血性脑卒中疗效^[4-5]。³H-标记川芎嗪放射自显影结果显示,小鼠尾静脉注射后5 min即可透过血脑屏障,广泛分布于大脑皮质细胞中,表明大脑是川芎嗪重要的靶器官^[6]。自20世纪70年代陈可冀教授首次将其用于治疗缺血性脑卒中以来,川芎嗪已在临床广泛应用近半个世纪,取得了很好的疗效。目前临床常用的川芎嗪制剂主要包括盐酸川芎嗪注射液、磷酸川芎嗪注射液、磷酸川芎嗪片和磷酸川芎嗪胶囊等^[7]。本文综述川芎嗪治疗缺血性脑卒中的药理作用及机制研究进展,以期为该药物的临床应用提供科学依据,并为其后续深入研究和开发指明方向。

1 川芎嗪制剂临床应用

川芎嗪制剂在临幊上广泛用于脑梗死、脑供血不足等缺血性脑血管疾病的治疗,其疗效已获多项研究证实,并显示出明确的剂量-效应关系及联合用药优势。一项研究将80例急性脑梗死患者随机分组,分别给予盐酸川芎嗪80、120 mg/d静脉滴注治疗15 d。结果显示,80 mg/d组总有效率为75.0%,而120 mg/d组可提升至92.5%,神经功能缺损评分、认知功能及血液流变学指标亦得到更显著改善^[8]。其他研究进一步验证了其剂量效应,100 mg/d治疗2周的总有效率为87.5% (有效/无效:35/5),且未增加不良事件^[9];120 mg/d治疗2周可将总有效率提高至95.2% (有效/无效:40/2),并显著降低全血黏度与血栓风险,同时对血常规、肝肾功能及凝血功能未见明显影响^[10]。一项纳入129例急性脑梗死患者的大样本随机对照研究显示,采用120 mg/d川芎嗪静脉滴注治疗14 d,总有效率达97.1%,显著优于丹参滴注液对照组的77.4%,且在神经功能缺损评分和血液流变学改善方面优势突出,提示其可作为急性期脑梗死早期干预的一线选择^[11]。当剂量增至240 mg/d治疗2周时,总有效率可达97.7% (有效/无效:43/1),并能显著下调C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、同型半胱氨酸、神经元特异性烯醇化酶、肿瘤坏死因子- α (tumor

necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子水平,治疗过程中未见药物相关不良反应,安全性良好^[12]。一项纳入700例急、慢性缺血性脑血管病患者的大规模临床观察表明,采用40~120 mg川芎嗪静脉滴注(每日1次,7~10 d为1个疗程,治疗1~2个疗程),其总有效率高于罂粟碱对照组,并对恢复期及后遗症期患者的肌张力降低具有良好效果^[13]。

在口服制剂方面,单用磷酸川芎嗪片(100 mg,每日3次)治疗短暂性脑缺血发作的总有效率仅为34.1% (有效/无效:56/108),而与脑脉泰胶囊联用后,有效率显著提升至90.4% (有效/无效:142/15),提示中药复方协同给药可弥补单药疗效不足^[14]。此外,磷酸川芎嗪片联合脑苷肌肽治疗可显著降低患者TNF- α 和CRP水平,促进神经功能恢复并改善生活质量,疗效优于单一药物治疗^[15]。

综上,临床研究表明川芎嗪制剂在缺血性脑血管病的急性期、恢复期及后遗症期均具有积极疗效。其在改善神经功能缺损、促进认知恢复、调节血液流变学、减轻炎症反应及降低肌张力等方面发挥多重作用,有助于提升神经功能与生活质量,为急性缺血性脑血管病提供了兼顾短期干预与长期预后的有效治疗策略。

2 川芎嗪药动学研究

川芎嗪在体内吸收迅速、分布广泛,但消除快、半衰期短,这一药动学特性在一定程度上限制了其临床应用^[7]。在吸收与分布方面,川芎嗪口服后吸收较快,但由于首过效应显著,其口服生物利用度较低(相对于静脉注射约为16%)^[16-17]。静脉注射后,药物可迅速分布于血流丰富的组织器官,主要在脑、心、肝、肾等器官蓄积,并能较快透过血脑屏障,在脑和心脏中表现出良好的靶向性^[18]。脑组织中可持续检测到川芎嗪,提示其具有较强的血脑屏障穿透能力,这与中枢神经系统药理作用相契合^[4]。在代谢与消除方面,无论通过ig、iv或ip,川芎嗪在血浆中的半衰期普遍较短(20 min~2 h),呈现快速消除的特征^[4,16-17,19-21]。采用氘标记川芎嗪结合气相色谱-质谱联用分析的研究显示,人体静脉注射川芎嗪的半衰期仅为0.53 h^[21]。这种快速代谢的特性是维持其持续药效的主要挑战。

为改善其药动学性能,研究者已尝试开发多种新型递药系统,如透皮贴剂、鼻用制剂、脂质体、纳米粒及凝胶膏剂等,旨在延长其在体内的滞留时间并提高生物利用度。如川芎嗪凝胶膏剂在大鼠体

内的药时曲线下面积为口服片剂的1.4倍,半衰期延长至6.6 h,显示出良好的缓释效果^[20]。川芎嗪鼻用制剂则具有快速的脑内分布和较高的脑组织暴露量,表明其具备脑靶向递送潜力^[22]。使用3%麝香酮作为透皮促进剂,可通过干扰角质层脂质结构,使川芎嗪的透皮吸收效率提高至原来的18倍^[23]。此外,活性氧(reactive oxygen species, ROS)响应型中性粒细胞靶向纳米粒能够实现川芎嗪在脑缺血区域的靶向富集及ROS触发释放,从而增强治疗效果^[24]。

综上,尽管川芎嗪具有明确的临床疗效,其不理想的药动学性质仍是临床应用的重要限制因素。未来研究应继续致力于剂型优化、代谢延缓与生物利用度提升,以充分发挥其治疗潜力。

3 川芎嗪药理作用

3.1 体外活性

氧糖剥夺/复氧糖(oxygen-glucose deprivation/

reoxygenation, OGD/R)模型通过剥夺细胞氧气和葡萄糖模拟脑缺血再灌注损伤,是评价川芎嗪抗脑缺血损伤作用的可靠细胞模型,常用评价指标包括细胞存活率、凋亡率、形态学变化、氧化应激指标及炎症因子水平等(表1)。研究表明,川芎嗪对OGD/R诱导的多种细胞损伤均具有保护作用,抑制脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cell, BMEC)活力下降、凋亡、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)释放和ROS生成^[25-27],抑制大鼠原代海马神经元活力下降、LDH释放和凋亡^[28]并能抑制大鼠原代皮层神经元凋亡^[29],同时抑制PC12细胞和雪旺细胞活力下降和凋亡^[30-31],以及小鼠脑微血管内皮细胞(mouse brain microvascular endothelial cell line, bEnd.3)活力下降和LDH释放^[32]。综上,川芎嗪对多种细胞均显示出显著的保护作用,能有效减轻OGD/R诱导的细胞损伤和氧化应激。

表1 川芎嗪抑制OGD诱导的细胞损伤作用

Table 1 Inhibitory effect of tetramethylpyrazine on OGD-induced cell injury

细胞模型	给药剂量	药理作用	文献
OGD/R诱导的BMEC	1~100 nmol·L ⁻¹	抑制OGD/R诱导的BMEC活力下降和LDH释放	25
OGD诱导的BMEC	14.3、28.6、57.2 μmol·L ⁻¹	抑制OGD诱导的BMEC活力下降、凋亡、LDH释放和ROS生成	26
OGD/R诱导的BMEC	120 μmol·L ⁻¹	抑制OGD/R诱导的BMEC活力下降	27
OGD诱导的大鼠原代海马神经元	10、20 μmol·L ⁻¹	抑制OGD诱导的大鼠原代海马神经元活力下降、LDH释放和凋亡	28
OGD诱导的大鼠原代皮层神经元	50~150 μg·mL ⁻¹	抑制OGD诱导的大鼠原代皮层神经元凋亡	29
OGD诱导的PC12细胞	50、100 ng·mL ⁻¹	抑制OGD诱导的PC12细胞活力下降和凋亡	30
OGD诱导的雪旺细胞	25~200 μg·mL ⁻¹	抑制OGD诱导的雪旺细胞活力下降、LDH释放和凋亡	31
OGD诱导的bEnd.3细胞	20、30 μg·mL ⁻¹	抑制OGD诱导的bEnd.3细胞活力下降、LDH释放	32

3.2 体内活性

在抗缺血性脑卒中药物研发中,建立可靠的动物模型对药效评价至关重要。目前,经典的抗缺血性脑卒中活性评价动物模型主要包括线栓法、光化学法、开颅法和血栓形成法等^[33]。这些模型各具特点,能够从不同角度模拟脑缺血的复杂病理过程。其中,大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型应用最为广泛,该模型通过阻塞大脑中动脉诱导局部脑缺血,常用于研究大脑中动脉供血区的缺血损伤。基于MCAO等模型,结合行为学与神经功能评分、组织病理学评价以及生理生化指标等多维评价体系,川芎嗪的抗缺血性脑卒中药效已得到系统验证(表2)。研究表明,ip

川芎嗪可显著降低MCAO鼠神经行为学评分,减少梗死体积及脑含水量^[32,34-47]。借助组织学染色技术深入观察脑内神经细胞状态,为理解川芎嗪的神经保护作用提供了重要依据。苏木精-伊红(hematoxylin and eosin staining, HE)染色是评估脑组织病理变化的经典方法,可清晰呈现脑组织细胞形态和损伤程度。研究发现,MCAO大鼠脑组织细胞形态发生显著改变,表现为细胞体积缩小、核染色加深、水肿严重,并伴有炎性细胞浸润及神经细胞坏死。ip川芎嗪可有效缓解这些病理改变,减轻细胞水肿、核固缩及炎性浸润,保护脑组织结构的完整性^[34,45-47]。尼氏染色结果进一步表明,川芎嗪能减轻神经元坏死并改善尼氏体排列紊乱

表 2 川芎嗪抗缺血性脑卒中体内药理作用

Table 2 Pharmacological effects of TMP against ischemic stroke *in vivo*

动物模型	缺血/再灌注时间	给药方式	给药剂量/(mg·kg ⁻¹)	药理作用	文献
MCAO 大鼠	2 h/24 h	ip	1、3、10	降低神经行为学评分, 减少脑梗死体积, 保护神经细胞	34
MCAO 大鼠	1.5 h/3 d	ip	10、40	降低神经行为学评分, 减少脑梗死体积, 保护神经细胞	35
MCAO 大鼠	1.5 h/72 h	ip	5、10、20、40	减少脑梗死体积, 减少脑含水量	36
MCAO 大鼠	2 h/1、3、7、14 和 21 d	ip	10、20、40	减少脑梗死体积, 减少脑含水量, 保护神经细胞, 促进脑室下区神经细胞增殖	37-38
MCAO 小鼠	1 h/24 h	ip	20	降低神经行为学评分, 减少脑梗死体积	39
MCAO 大鼠	2 h/72 h	ip	20	降低神经行为学评分, 减少脑梗死体积	40-41
MCAO 大鼠	2 h/24 h	ip	20	降低神经行为学评分, 减少脑梗死体积	32
MCAO 大鼠	2 h/3、7、14、28 d	ip	20	降低神经行为学评分	42-43
MCAO 大鼠	1 h/24 h	ip	20	减少脑梗死体积	44
MCAO 大鼠	2 h/24 h	ip	20	降低神经行为学评分, 减少脑梗死体积, 减少脑含水量, 保护神经细胞	45
MCAO 大鼠	2 h/24 h	ip	40	降低神经行为学评分, 减少脑梗死体积, 保护神经细胞	46
MCAO 大鼠	2 h/24 h	ip	40	降低神经行为学评分, 减少脑梗死体积, 减少脑含水量, 保护神经细胞	47
MCAO 大鼠	2 h/4 h、8 h、12 h、1 d、3 d 和 7 d	ip	40	降低神经行为学评分, 促进海马齿状回内源性神经干细胞增殖	48
MCAO 大鼠	2 h/7、14 和 21 d	ip	80	促进皮质和纹状体缺血半暗带神经细胞增殖	49

情况^[37,47]。TUNEL 染色显示, ip 川芎嗪可抑制 MCAO 大鼠脑细胞凋亡^[47]。另有研究表明, 川芎嗪还能促进 MCAO 大鼠海马、皮质、纹状体和脑室下区的神经细胞增殖^[37-38,48-49], 并可诱导骨髓间充质干细胞向神经元样细胞分化, 显示出其长期神经修复能力^[50]。

川芎嗪临幊上广泛用于缺血性脑血管病急性期、恢复期及后遗症的治疗^[7]。在动物实验中, 不同缺血/再灌注时间窗为上述临幊情况提供了精准模拟(表 2)。在“缺血 2 h, 再灌注 24 h”模型中, 川芎嗪表现出最全面的药效指标和明确的剂量窗口, 其效应量显著优于其他时间组合; 即使低剂量 3 mg/kg 也能显著减少脑梗死体积, 提示其药效活性较强。而在“缺血 2 h, 再灌注 7~21 d”模型中, 川芎嗪除发挥急性保护作用外, 还能促进神经干细胞增殖, 显示出长期修复优势。基于现有数据, 若是验证川芎嗪的基础保护作用, 建议优先采用“MCAO 大鼠缺血 2 h, 再灌注 24 h”作为标准动物模型。该模型在 10~40 mg/kg 剂量内可稳定降低神

经行为学评分、减少脑梗死体积及脑含水量, 并显著保护神经细胞, 已获多项独立实验验证。若研究目标聚焦于长期神经修复, 则建议将再灌注时间延长至 72 h 或 7~21 d, 以充分评估川芎嗪对脑含水量的持续调控作用, 以及对海马齿状回、皮质/纹状体缺血半暗带神经干细胞增殖的促进作用。这些不同时间窗口的模型为川芎嗪的临幊应用提供了重要的实验依据。

4 川芎嗪作用机制

脑缺血的核心病理过程始于能量供应减少与需求增加之间的失衡, 最终导致神经元死亡。在缺血早期, 旨在恢复血流的再灌注却极易诱发缺血再灌注损伤, 其典型病理表现包括脑梗死体积增加、血脑屏障破坏及脑水肿。研究表明, 脑缺血再灌注损伤机制复杂, 涉及细胞凋亡、血脑屏障功能障碍以及炎症反应等多重环节。川芎嗪可通过抑制脑细胞损伤、保护血脑屏障完整性、抑制脑细胞炎症反应以及改善神经可塑性等多重机制发挥治疗作用(图 1)。

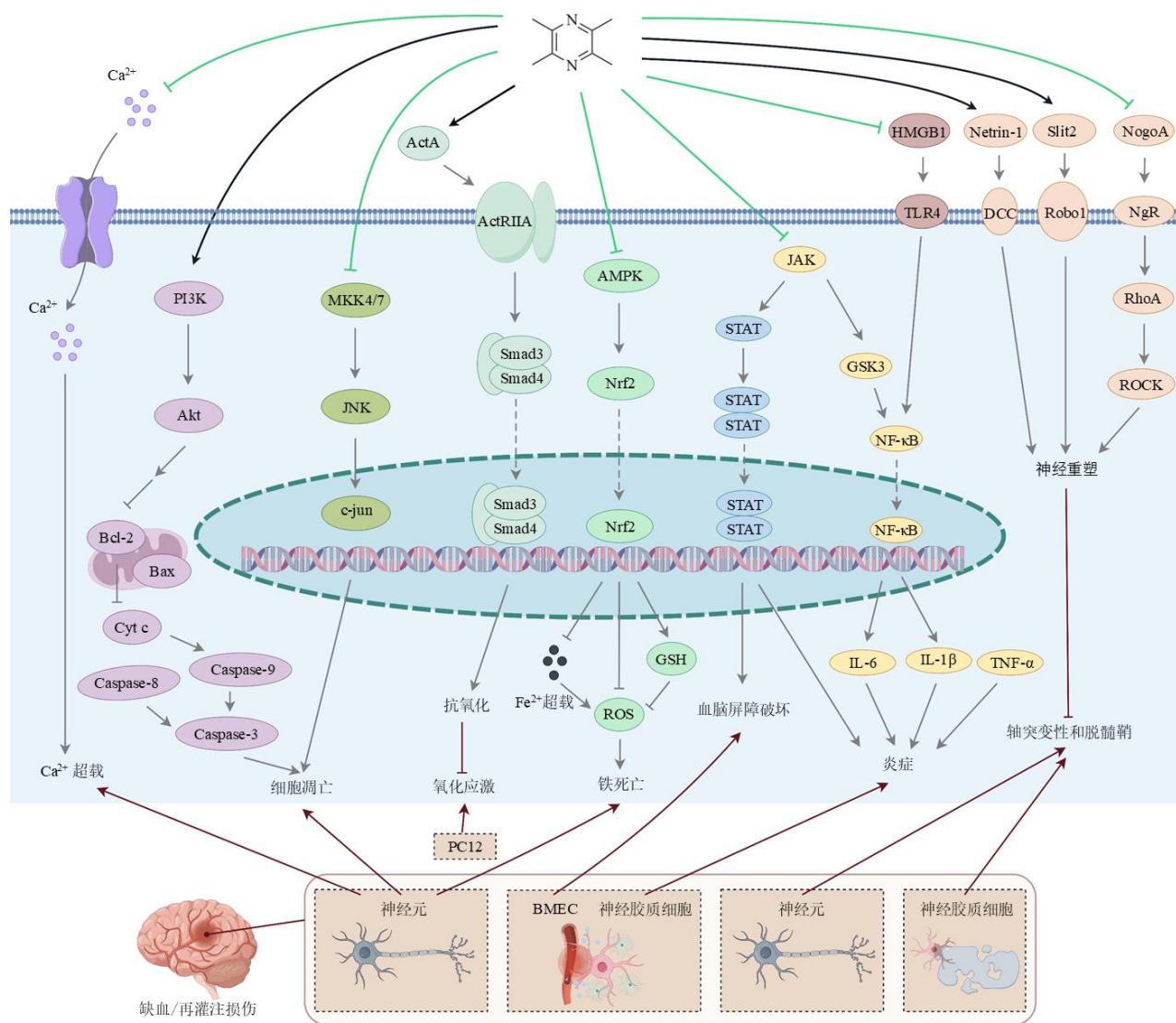


图 1 川芎嗪抗缺血性脑卒中主要作用机制

Fig. 1 Schematic illustration of main mechanisms of TMP against ischemic stroke

4.1 抑制脑细胞损伤

川芎嗪在多种模型中均展现出显著的抑制神经元凋亡作用。川芎嗪通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路对脑缺血再灌注损伤发挥神经保护作用。ip 川芎嗪 (1、3 和 10 mg/kg) 能显著抑制 MCAO 大鼠脑梗死体积，并提升脑内磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylated serine/threonine-protein kinase B, p-Akt) 和磷酸化内皮型一氧化氮合酶 (phosphorylated endothelial nitric oxide synthase, p-eNOS) 的表达水平；PI3K 抑制剂 wortmannin 可逆转川芎嗪对脑组织的保护作用及其对 p-Akt 和 p-eNOS 表达的上调效应。川芎嗪 (1、

10、100 μ mol/L) 呈剂量相关性增加人主动脉内皮细胞的一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生成及 p-Akt/Akt 和 p-eNOS/内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的值，此效应亦可被 Wortmannin 拮抗^[34]。此外，川芎嗪通过靶向环状 RNA 0008146 (circular RNA 0008146, circ_0008146) /微小 RNA-709 (microRNA-709, miR-709) /趋化因子 (C-X3-C 基序) 受体 1 [chemokine (C-X3-C motif) receptor 1, Cx3cr1] 信号轴抑制脑缺血/再灌注后的细胞凋亡和炎症反应。脑缺血 15 min 后 ip 盐酸川芎嗪注射液 (20 mg/kg) 可显著抑制 MCAO 小鼠脑梗死体积，同时上调脑内 circ_0008146 和 miR-709 表达，并下调 Cx3cr1 表达。敲低 circ_0008146 能够

抑制白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 TNF- α 的表达, 抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的神经元死亡, 并伴随 miR-709 表达的上调和 *Cx3cr1* 表达的下调^[39]。ip 川芎嗪 (10、20、40 mg/kg) 能显著减轻 MCAO 大鼠脑梗死体积和神经功能缺损, 改善运动能力, 其机制主要涉及抑制铁死亡以及激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 信号通路^[51]。ip 盐酸川芎嗪注射液 (40 mg/kg) 能上调 MCAO 大鼠脑内 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达, 降低环氧合酶-2 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 表达^[46,52-53]。ip 盐酸川芎嗪 (33.3 mg/kg) 可下调 MCAO 大鼠脑内基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的表达^[54]。ip 川芎嗪 (20 mg/kg) 能抑制 MCAO 大鼠大脑中缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、TNF- α 的表达及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine-asparate protease-3, Caspase-3) 的激活^[44]。川芎嗪还能调节硫氧还蛋白系统, ip 盐酸川芎嗪注射液 (20 mg/kg) 可显著降低 MCAO 大鼠神经功能缺损评分和脑梗死体积, 逆转缺血/再灌注导致的硫氧还蛋白表达下降, 提高硫氧还蛋白-1 (thioredoxin-1, *Trx-1*)、*Trx-2*、硫氧还蛋白还原酶-1 (thioredoxin reductase-1, *TrxR-1*) 和 *TrxR-2* 的 mRNA 表达^[40-41]。川芎嗪还可通过调节线粒体功能和内质网应激减轻 MCAO 大鼠脑损伤^[55]。ip 川芎嗪 (100 mg/kg) 能抑制脑缺血/再灌注大鼠大脑神经元凋亡及细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C) 释放^[56]。ip 盐酸川芎嗪注射液 (50、100 mg/kg) 可下调脑缺血再灌注大鼠脑皮质中胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP, 星形胶质细胞活化标志) 和促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 表达, 上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达^[57-59]。

盐酸川芎嗪注射液 (ip, 30 mg/kg) 能减少缺氧缺血性脑损伤大鼠脑内神经细胞凋亡^[60]。川芎嗪 (ip, 30 mg/kg) 对神经细胞超微结构具有保护作用, 可减轻缺氧缺血性脑损伤大鼠脑组织病理损伤, 使海马 CA1 区星形胶质细胞肿胀、线粒体嵴紊乱、粗面内质网扩张等异常超微结构基本恢复正常, 并减少 GFAP 阳性细胞数目^[61]。值得注意的是, 仅在脑缺血前 ip 川芎嗪注射液才能提高脑缺血蒙古沙鼠的生存率, 提示其提高生存率可能源于对缺血性脑损

伤的早期抑制^[62]。

在细胞模型中, 川芎嗪的神经保护作用也得到证实。川芎嗪 (50、100、150 μ g/mL) 能保护 OGD 诱导的大鼠原代皮层神经元死亡, 其机制可能与抑制 OGD 诱导的瞬时受体电位阳离子通道 C 亚家族成员 6 (transient receptor potential cation channel subfamily C member 6, TRPC6) 下调有关^[29]。在原代海马神经元中, 盐酸川芎嗪注射液 (60、200、800 μ g/mL) 能抑制缺氧/复氧诱导的凋亡, 并抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路关键分子 MAPK 激酶 4/7 (mitogen-activated protein kinase 4/7, MKK4/7) mRNA 及细胞 FBJ 骨肉瘤癌基因 (cellular FBJ osteosarcoma oncogene, c-Fos)、c-Jun、p-JNK 蛋白的表达上调^[63]; 川芎嗪 (10 和 20 μ mol/L) 还能抑制 OGD 诱导的神经元死亡及连接蛋白 32 (connexin 32, Cx32) 表达上调, 并抑制磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 (phospho-extracellular signal-regulated kinase 1/2, p-ERK1/2) 和磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (phospho-p38 mitogen-activated protein kinase, p-p38) 的上调, 表明其通过 ERK1/2 和 p38 MAPK 通路发挥作用^[28]; 川芎嗪 (60、200、800 μ g/mL) 也能抑制缺氧/复氧诱导的凋亡和坏死, 减少 MDA 生成和 LDH 释放, 促进超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 生成^[64]; 此外, 盐酸川芎嗪注射液 (20、50、100 μ mol/L) 能通过抑制 OGD 诱导的海马神经元钙超载发挥脑保护作用^[65]。在 PC12 细胞中, 川芎嗪 (50、100 ng/mL) 能抑制 OGD 诱导的凋亡, 其机制涉及激活激活素 A (activin A, ActA)/Smad 蛋白家族 (Smad proteins, Smads) 信号通路及发挥抗氧化活性^[30]; 同时, 川芎嗪还能通过抑制 HIF-1 α /BCL2 相互作用蛋白 3 (BCL2 interacting protein 3, BNIP3) 通路发挥保护作用, 表现为抑制 HIF-1 α 和 BNIP3 表达, 降低 Bax/Bcl-2 的值^[66]。在雪旺细胞中, 川芎嗪 (25~200 μ g/mL) 可呈剂量相关性抑制 OGD 诱导的细胞死亡, 减少 LDH 释放, 并抑制 Bcl-2 下调和 Bax、Caspase-3 上调^[31]。

川芎嗪对 BMEC 同样具有显著的保护作用。川芎嗪 (1、10、100 nmol/L) 能有效减轻 OGD/R 诱导的 BMEC 损伤, 抑制 LDH 释放, 降低 cleaved Caspase-3、Bax、Caspase-1 表达, 增加 Bcl-2 表达; 此外, 川芎嗪可下调受体相互作用蛋白 1/3 (receptor-interacting protein 1/3, RIP1/3)、p-Gasdermin D 和混

合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 的表达, 表明其通过抑制程序性坏死减轻损伤。此外, 川芎嗪还能降低血小板与 BMEC 的黏附, 抑制血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、IL-6、IL-1 β 、CXC 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4) 和基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 的表达, 减少 OGD/R 诱导的 ICAM-1、IL-6 和 IL-1 β 分泌, 并降低 p-p38 MAPK、核因子- κ B p65 亚基 (nuclear factor- κ B p65 subunit, NF- κ B p65) 蛋白水平及其核易位与转录活性, 表明其抗炎作用与抑制 p38 MAPK 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路密切相关^[25]。川芎嗪 (14.3、28.6、57.3 μ mol/L) 能抑制 OGD 诱导的 BMEC 凋亡, 增加细胞活力, 减少 ROS 生成, 抑制 Caspase-3 活化, 并下调 Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family member A, RhoA) 和 Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1) 的表达, 提示其作用与抑制 Rho/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase, ROCK) 信号通路有关^[26]。川芎嗪 (120 μ mol/L) 对 OGD/R 诱导的大鼠 BMEC 损伤具有保护作用, 主要机制与调控蛋白激酶 C δ (protein kinase C delta, PKC δ) /豆蔻酰化富丙氨酸 C 激酶底物 (myristoylated alanine-rich C-kinase substrate, MARCKS) 通路以抑制 MMP-9 激活有关^[27]。

综上, 川芎嗪可通过多种途径和机制有效抑制脑细胞损伤, 包括激活 PI3K/Akt 信号通路、调控凋亡相关蛋白、抑制钙超载和铁死亡等。这些研究为川芎嗪治疗缺血性脑血管疾病提供了坚实的理论依据。

4.2 保护血脑屏障

在缺血性脑卒中治疗中, 保护血脑屏障完整性对减轻脑水肿和神经功能损伤至关重要。川芎嗪在保护血脑屏障方面展现出显著作用。川芎嗪 (ip, 25、50 mg/kg) 可通过上调 MCAO 小鼠缺血脑组织中单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-induced protein 1, MCP1) 表达保护血脑屏障完整性, 抑制脑水肿, 发挥神经保护作用; 值得注意的是, 敲低 MCP1 可消除川芎嗪的神经保护作用, 表明 MCP1 是其作用的关键

蛋白^[67]。川芎嗪保护血脑屏障的机制还涉及对 MMP 活性和紧密连接蛋白表达的调控。川芎嗪 (ip, 20 mg/kg) 能显著降低 MCAO 大鼠血脑屏障的通透性, 其作用机制包括上调紧密连接蛋白闭合蛋白 (occludin) 和紧密连接蛋白-5 (claudin-5) 的表达, 同时抑制负责降解细胞外基质和紧密连接的 MMP 的表达和活性^[68]。川芎嗪 (40 mg/kg) 可提高 Claudin-5 和 Occludin 蛋白的表达, 恢复紧密连接功能, 降低 MCAO 大鼠血脑屏障通透性, 进而减轻脑水肿^[69-70]。此外, 川芎嗪 (40 mg/kg) 还能通过抑制 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导与转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路的激活减少脑水肿和血脑屏障通透性^[47]。盐酸川芎嗪注射液 (10、20、40 mg/kg) 还能促进 MCAO 大鼠的神经血管修复和功能恢复, 其作用机制是保护神经血管单元的完整性、促进内源性神经发生和血管生成、调节星形胶质细胞的 A1/A2 反应性、抑制水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 和缝隙连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 的过度表达, 及激活成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2) /PI3K/Akt 信号通路^[71]。综上, 川芎嗪通过上调 MCP1、恢复紧密连接蛋白表达、抑制 MMP 活性及 JAK/STAT 通路激活等机制维护血脑屏障完整性, 减轻脑水肿, 并促进神经功能恢复。

4.3 抑制脑细胞炎症

川芎嗪可通过多通路抑制脑缺血再灌注后的神经炎症反应, 其核心机制包括调节小胶质细胞极化状态、抑制关键炎症信号通路活性、减少炎症介质释放及免疫细胞浸润。盐酸川芎嗪注射液 (10、20、40 mg/kg) 能有效减轻 MCAO 大鼠的神经炎症反应, 调节小胶质细胞极化, 将促炎的 M1 型小胶质细胞转化为抗炎的 M2 型, 作用机制主要是调节 JAK2-STAT1/3 和糖原合酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3) -NF- κ B 信号通路^[72]。此外, 川芎嗪还能激活 Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路, 并抑制高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box 1, HMGB1) /Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、Akt 和 ERK 等信号通路。川芎嗪 (ip, 20 mg/kg) 可减少脑缺血大鼠神经元损失, 抑制巨噬细胞/小胶质细胞激活, 降低脑实质内浸润及循环中性粒细胞数量, 并抑制 HMGB1、TLR4、Akt、ERK 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide

synthase, iNOS) 等关键炎症信号分子的活性^[73-74]。

川芎嗪能有效抑制免疫系统的过度激活和炎症细胞向缺血区域的浸润。川芎嗪 (5、10、20、40 mg/kg) 可减少 MCAO 大鼠脑梗死体积, 抑制神经元损伤和脑水肿, 并抑制缺血后脑组织中小胶质细胞的激活、炎症细胞的募集以及促炎因子的生成。此外, 川芎嗪还能降低 LPS/γ-干扰素 (interferon-γ, IFN-γ) 诱导的胶质细胞的炎症反应及前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 的产生^[36]。川芎嗪的抗炎作用与其抑制神经元凋亡紧密关联, 川芎嗪 (10、40 mg/kg) 能减少脑缺血大鼠缺血侧神经元丢失和脑梗死, 降低 DNA 碎片化程度, 抑制 Caspase-8、Caspase-9、Caspase-3 的激活及 Cyt-C 的释放, 并逆转脑缺血诱导的 B 细胞超大淋巴瘤蛋白 (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL) 表达下调, 同时抑制小胶质细胞活化、炎性细胞募集及单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的产生^[35]。

川芎嗪抑制脑缺血再灌注损伤的作用机制还涉及调控微小 RNA-199a-5p (microRNA-199a-5p, miR-199a-5p) 及其下游炎症与凋亡通路。ip 盐酸川芎嗪注射液 (20 mg/kg) 能显著下调脑内 miR-199a-5p、*Bax*、*TNF-α*、*IL-1β* 和 *IL-6* 的 mRNA 表达, 同时上调 *Bcl-2* 的 mRNA 表达, 并抑制脑皮质和血清中 *TNF-α*、*IL-1β* 和 *IL-6* 的水平, 减少 NF-κB p-p65 阳性细胞数量^[45]。在抑制氮自由基损伤方面, ip 川芎嗪 (10、20 mg/kg) 可显著抑制 MCAO 大鼠大脑中 iNOS 的表达和硝基酪氨酸的形成, 并抑制中性粒细胞中羟自由基的产生^[75]。川芎嗪注射液 (40、400 μg/L) 也能抑制 OGD 诱导的大鼠星形胶质细胞损伤, 其机制可能与抑制 NF-κB 活化, 减少 NO 分泌有关^[76]。此外, ip 盐酸川芎嗪注射液 (40 mg/kg) 还可促进大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤侧脑室下区神经干细胞的增殖, 其机制可能与抑制神经元型一氧化氮合酶 (neuronal nitric oxide synthase, nNOS) 表达, 减少 NO 产生有关^[38]。

综上, 川芎嗪通过调节 JAK2/STAT1/3 和 GSK3/NF-κB、HMGB1/TLR4 信号通路, 减少 iNOS 表达与 NO 生成、促炎因子释放、中性粒细胞等炎症细胞的浸润与活化抑制神经细胞炎症。

4.4 改善神经可塑性

川芎嗪可通过促进轴突重塑和突触可塑性, 改善脑卒中后的神经功能恢复。盐酸川芎嗪注射液

(ip, 10、20、40 mg/kg) 能有效减少 MCAO 大鼠脑梗死体积, 减轻灰质和白质损伤, 并促进轴突重塑。同时, 它能恢复梗死灶周围关键区域 (如外囊、皮质和内囊) 的脑血流量。在分子层面, 川芎嗪的作用表现为上调轴突生长相关蛋白-43 (growth-associated protein-43, GAP-43) 和突触素 (synaptophysin, SYN) 的表达, 并增强轴突导向信号神经导向因子-1 (neuronal guidance cue Netrin-1, Netrin-1) /结直肠癌缺失蛋白 (deleted in colorectal cancer, DCC) 和 Slit 同源蛋白 2 (Slit homolog 2, Slit-2) /roundabout 轴突导向受体 1 (roundabout guidance receptor 1, Robo1), 下调内在生长抑制信号神经突起生长抑制蛋白 A (neurite outgrowth inhibitor A, NogoA) /Nogo-66 受体 (Nogo-66 receptor, NgR) /RhoA/ROCK-2^[77]。川芎嗪 (ip, 20 mg/kg) 可改善 MCAO 大鼠神经功能, 其机制涉及上调微管相关蛋白-2 (microtubule-associated protein-2, MAP-2) 的表达, 并增强基底树突棘的密度, 这表明其对神经元结构和突触连接具有保护与促进作用^[43]。川芎嗪还能有效调节突触可塑性。川芎嗪 (ip, 20 mg/kg) 可逆转脑缺血诱导的大鼠神经元突触结构异常 (如突触界面变平和突触后密度变薄)。这种对突触结构的保护与修复作用可能与其上调 SYP 水平并促进突触重构密切相关, 最终有助于改善 MCAO 大鼠的神经功能^[42]。

综上, 川芎嗪可通过上调 GAP-43、SYN、MAP-2 和 SYP 等关键蛋白表达, 激活 Netrin-1/DCC 和 Slit-2/Robo1 等促轴突生长信号通路, 同时抑制 NogoA/NgR/RhoA/ROCK-2 等轴突生长抑制信号通路, 促进轴突重塑、突触结构及功能的恢复, 从而改善神经运动功能。

4.5 其他

干细胞疗法因其强大的血管生成和神经发生潜能, 为缺血性脑卒中后神经修复提供了新策略, 但干细胞向脑损伤区域的迁移能力不足限制了其疗效。研究表明, 川芎嗪能有效促进干细胞归巢。川芎嗪 (ip, 40 mg/kg) 联合尾静脉注射骨髓间充质干细胞可上调 MCAO 大鼠脑内 SDF-1 和 CXCR4 的表达, 促进骨髓间充质干细胞向缺血区迁移, 同时增加血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达, 促进血管生成和神经发生, 加速神经功能恢复^[78]。川芎嗪

(2、10、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 能增加 SDF-1 的表达和分泌, 通过激活 PI3K/Akt、PKC 和 ERK 信号通路促进神经前体细胞迁移; 川芎嗪 (ip, 20、40 mg/kg) 可引导 MCAO 大鼠大脑内神经前体细胞向损伤区迁移^[79]。此外, 川芎嗪 (10~200 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 能通过 SDF-1/CXCR4 通路促进脐带间充质干细胞和骨髓间充质干细胞的定向迁移^[80-81]。

在促进血管新生方面, 川芎嗪能直接作用于血管内皮细胞。川芎嗪 (0.25 ng/mL) 可促进 bEnd.3 细胞的增殖和迁移, 且与可溶性凋亡相关因子 (factor-related apoptosis, Fas) 配体联用时效果增强^[82]。机制研究表明, 川芎嗪 (40 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 可上调促血管新生因子表达, 刺激 bEnd.3 细胞增殖; ip 川芎嗪 (20 mg/kg) 通过激活沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1 (sirtuin 1, SIRT1) /血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 通路, 改善 MCAO 大鼠神经功能, 缩小脑梗死体积, 证实其通过促进血管新生缓解缺血损伤^[32]。

网络药理学分析提示, 川芎嗪的抗缺血性脑卒中作用具有多系统调控特征, 主要调节凝血系统、纤溶系统、炎症、血小板功能、血管功能等生物过程, 并涉及调控补体和凝血级联、钙信号通路、血小板活化、神经活性配体-受体相互作用等信号通路^[83]。

综上, 川芎嗪可通过激活 SDF-1/CXCR4 通路增强干细胞向缺血区趋化与迁移, 上调 VEGF、BDNF 等因子促进血管新生与神经发生改善 MCAO 损伤。

5 结语

随着人口老龄化进程加速, 脑卒中已成为我国面临的重大医疗负担。临床实践表明, 川芎嗪在缺血性脑卒中治疗中展现出良好的疗效, 深入阐明其作用机制具有重要的理论意义与和临床价值。本文系统综述了川芎嗪治疗缺血性脑卒中的作用及其机制。川芎嗪是一种具有显著神经保护活性的化合物, 可在不同浓度下有效缓解 OGD/R 诱导的损伤, 具体表现为维持细胞膜完整性、逆转异常细胞形态、修复超微结构、抑制 LDH 与 ROS 释放, 并阻断细胞凋亡级联反应。在脑缺血再灌注损伤的防治中, 川芎嗪通过多种途径发挥作用, 包括减轻病理损伤、促进神经细胞增殖与分化、抑制凋亡及加速神经功能恢复。川芎嗪治疗缺血性脑卒中的作用机制主要包括抑制脑细胞损伤与炎症、保护血脑屏障

完整性以及改善神经可塑性。此外, 川芎嗪可激活 SDF-1/CXCR4 轴, 引导内源性或外源性干细胞向缺血区域迁移并分化为神经元, 从而替代坏死细胞, 为川芎嗪联合干细胞移植的临床转化提供了坚实的理论依据。

然而, 当前研究也存在明显的局限性。大部分工作聚焦于川芎嗪对下游信号通路的调控效应, 却未能明确其直接作用靶点。这些已研究的通路可能仅是其复杂作用网络的一部分, 甚至未必是主要途径。缺乏对直接靶点的认知极大地限制了对川芎嗪作用本质的理解。同时, 川芎嗪本身存在代谢快、半衰期短、生物利用度低等药代动力学缺陷。虽然国内外学者已致力于以其为先导化合物进行结构修饰 (如合成川芎嗪-硝酮、川芎嗪-苯甲酸、川芎嗪-酚酸、川芎嗪-酚类、川芎嗪-氯肟类等衍生物), 并且部分衍生物在活性和药代性质方面优于川芎嗪^[85], 但由于靶点不明, 这些结构改造往往缺乏针对性, 导致所得衍生物难以实现对特定靶点的强效、特异性作用。因此, 未来研究亟需突破川芎嗪直接作用靶点鉴定这一关键瓶颈。明确其直接靶点不仅有助于更完整地解析其复杂的药理作用网络, 更能为基于结构的理性药物设计提供明确方向。这将指导药物化学家设计并合成出对靶点具有更高选择性和亲和力的川芎嗪衍生物, 从而系统性优化其药动学特性 (如延长半衰期、提高生物利用度), 最终提升治疗缺血性脑卒中的安全性和有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu Y, Yang G, Cui W Q, et al. Regulatory mechanisms of tetramethylpyrazine on central nervous system diseases: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 948600.
- [2] Zhu T, Wang L, Feng Y C, et al. Classical active ingredients and extracts of Chinese herbal medicines: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and molecular mechanisms for ischemic stroke [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8868941.
- [3] 姜言红, 田颖, 练佳颖, 等. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗 72 h 内急性缺血性卒中的系统评价 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5663-5675.
- [4] Tsai T H, Liang C. Pharmacokinetics of tetramethylpyrazine in rat blood and brain using microdialysis [J]. *Int J Pharm*, 2001, 216(1/2): 61-66.
- [5] Meng D M, Lu H Y, Huang S S, et al. Comparative pharmacokinetics of tetramethylpyrazine phosphate in rat plasma and extracellular fluid of brain after intranasal,

- intragastric and intravenous administration [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2014, 4(1): 74-78.
- [6] 黄志力, 桂常青, 孙瑞元. 盐酸川芎嗪在大鼠体内的分布 [J]. 中国药理学通报, 1994, 10(4): 297-300.
- [7] 陈可冀. 川芎嗪的化学、药理与临床应用 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 67-70.
- [8] 彭莉, 曾瀛. 大剂量和小剂量川芎嗪治疗缺血性脑血管病的效果比较 [J]. 药品评价, 2019, 16(19): 13-14.
- [9] 齐秀彦, 狄琢玉. 川芎嗪注射液治疗急性缺血性脑梗死疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(9): 45-46.
- [10] 许林丽, 孟庆阳, 田立, 等. 川芎嗪治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(9): 57-58.
- [11] 刁菱燕. 川芎嗪注射液与丹参滴注液分别治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(6): 551-553.
- [12] 刘虹. 不同剂量川芎嗪对脑梗死患者 CRP、Hcy、NSE、TNF- α 水平的影响 [J]. 四川解剖学杂志, 2020, 28(3): 139-140.
- [13] 陈可冀. 血瘀症与活血化瘀研究 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1990: 509-523.
- [14] 张昌欣, 陈翠兰. 脑脉泰胶囊联合磷酸川芎嗪片治疗短暂性脑缺血发作疗效观察 [J]. 医学综述, 2010, 16(8): 1270-1271.
- [15] Zhao Q, Liu Z Y. Effect of oral ligustrazine phosphate with cerebroside carnosine on neurological function and serum inflammatory factors among patients with ischemic cerebrovascular disease: A quasi-experimental study [J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 158.
- [16] 茅丹, 李芳, 马群, 等. 盐酸川芎嗪经眼部给药后大鼠体内药物动力学研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(12): 55-58.
- [17] Mao D, Li F, Ma Q, et al. Intraocular administration of tetramethylpyrazine hydrochloride to rats: A direct delivery pathway for brain targeting? [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 841-848.
- [18] 田旭彤, 王岩, 邢国征, 等. 磷酸川芎嗪乳剂在大鼠体内的药动学及组织分布研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(9): 982-987.
- [19] 李瑞芳, 高杨, 邱相君, 等. 盐酸川芎嗪在小鼠体内的药代动力学和心脏分布研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(13): 1194-1197.
- [20] 吴婷婷, 杨科伟, 余婷, 等. 磷酸川芎嗪不同给药方式在大鼠体内药代动力学的研究 [J]. 成都医学院学报, 2019, 14(1): 35-39.
- [21] 王世真, 江骥, 胡蓓, 等. 人体内川芎嗪药代动力学参数的稳定同位素法测定 [J]. 中国药学杂志, 1994, 29(7): 416-418.
- [22] Feng J, Li F Z, Zhao Y M, et al. Brain pharmacokinetics of tetramethylpyrazine after intranasal and intravenous administration in awake rats [J]. *Int J Pharm*, 2009, 375(1/2): 55-60.
- [23] Wang J Y, Zhao X Y, Chen J J, et al. Investigation of muscone as transdermal penetration enhancer: Enhancing activity and molecular mechanisms [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, 64: 102495.
- [24] Mu Q C, Yao K, Syeda M Z, et al. Ligustrazine nanoparticle hitchhiking on neutrophils for enhanced therapy of cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(19): e2301348.
- [25] 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- κ B signaling pathways [J]. *Inflammation*, 2020, 43(1): 286-297.
- [26] Yang G, Qian C, Wang N, et al. Tetramethylpyrazine protects against oxygen-glucose deprivation-induced brain microvascular endothelial cells injury via rho/rho-kinase signaling pathway [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(4): 619-633.
- [27] Tang X L, Wang H J, Chen H H, et al. Protective effects of *Astragalus membranaceus* and ligustrazine on rat brain microvascular endothelial cell injury after oxygen-glucose deprivation/reoxygenation by suppressing the PKC δ /MARCKS pathway [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2021, 24(7): 947-956.
- [28] Gong G, Yuan L B, Cai L, et al. Tetramethylpyrazine suppresses transient oxygen-glucose deprivation-induced connexin32 expression and cell apoptosis via the ERK1/2 and p38 MAPK pathway in cultured hippocampal neurons [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e105944.
- [29] Shao Z K, Wang L J, Liu S, et al. Tetramethylpyrazine protects neurons from oxygen-glucose deprivation-induced death [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5277-5282.
- [30] Mei C L. Neuroprotective effects of ligustrazine on oxygen-glucose deprivation (OGD) in PC12 cells [J]. *J Med Plants Res*, 2012, 6(15): 3059-3065.
- [31] Yang M M, Huang W, Jiang D M. Tetramethylpyrazine protects Schwann cells from ischemia-like injury and increases cell survival in cold ischemic rat nerves [J]. *Braz J Pharm Sci*, 2015, 51(1): 127-141.
- [32] 舒梦琦, 戴瑶瑶, 宋丽娟, 等. 基于 SIRT1/VEGFA 信号通路探讨川芎嗪调节缺血性脑卒中损伤后血管内皮细胞的新生作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(1): 162-174.
- [33] 张雯, 杜立达, 宋俊科, 等. 缺血性脑损伤实验动物模型制备及评价 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(8): 1266-1271.
- [34] Ding Y, Du J, Cui F, et al. The protective effect of

- ligustrazine on rats with cerebral ischemia-reperfusion injury via activating PI3K/Akt pathway [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(10): 1168-1177.
- [35] 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.
- [36] Liao S L, Kao T K, Chen W Y, et al. Tetramethylpyrazine reduces ischemic brain injury in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 372(1/2): 40-45.
- [37] Xiao X L, Liu Y, Qi C F, et al. Neuroprotection and enhanced neurogenesis by tetramethylpyrazine in adult rat brain after focal ischemia [J]. *Neurol Res*, 2010, 32(5): 547-555.
- [38] 祁存芳, 张建水, 田玉梅, 等. 川芎嗪对大鼠脑缺血再灌注损伤脑室下区细胞增殖的影响 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2007, 32(3): 396-400.
- [39] Li L T, Zhang D W, Yao W T, et al. Ligustrazine exerts neuroprotective effects via circ_0008146/miR-709/Cx3cr1 axis to inhibit cell apoptosis and inflammation after cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Brain Res Bull*, 2022, 190: 244-255.
- [40] Zhu X L, Xiong L Z, Wang Q, et al. Therapeutic time window and mechanism of tetramethylpyrazine on transient focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 449(1): 24-27.
- [41] Jia J, Zhang X, Hu Y S, et al. Protective effect of tetraethyl pyrazine against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats: Therapeutic time window and its mechanism [J]. *Thromb Res*, 2009, 123(5): 727-730.
- [42] Lin J B, Hao C Z, Gong Y, et al. Effect of tetramethylpyrazine on neuroplasticity after transient focal cerebral ischemia reperfusion in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 1587241.
- [43] Lin J B, Zheng C J, Zhang X, et al. Effects of tetramethylpyrazine on functional recovery and neuronal dendritic plasticity after experimental stroke [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 394926.
- [44] Chang Y, Hsiao G, Chen S H, et al. Tetramethylpyrazine suppresses HIF-1alpha, TNF-alpha, and activated caspase-3 expression in middle cerebral artery occlusion-induced brain ischemia in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(3): 327-333.
- [45] 李鹏飞, 沈梅红, 吴锦萍, 等. 川芎嗪抑制大鼠脑缺血再灌注损伤的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(7): 1561-1565.
- [46] 李庚华, 杨迎春, 任占川. 川芎嗪对大鼠脑缺血再灌注损伤后大脑皮质 Bcl-2 表达的影响 [J]. 解剖学杂志, 2010, 33(1): 82-85.
- [47] Gong P, Zhang Z, Zou Y C, et al. Tetramethylpyrazine attenuates blood-brain barrier disruption in ischemia/reperfusion injury through the JAK/STAT signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 854: 289-297.
- [48] 祁存芳, 刘勇, 田玉梅, 等. 川芎嗪对成体大鼠脑缺血再灌注损伤后海马齿状回细胞增殖的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2007, 28(2): 142-144.
- [49] 邱芬, 刘勇, 张蓬勃, 等. 川芎嗪对成体大鼠局灶性脑缺血后皮质和纹状体半暗带细胞增殖的作用 [J]. 中药材, 2006, 29(11): 1196-1200.
- [50] 杜晓鸣, 魏会平, 张爱兰, 等. 川芎嗪对大鼠骨髓间充质干细胞长期诱导效应的研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(13): 157-158.
- [51] Zhong K X, Zeng Q, Tang H, et al. Tetramethylpyrazine attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via the AMPK/Nrf2 pathways [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2025, 34(2): 108196.
- [52] 杨迎春, 任占川, 梁勇刚. 大鼠脑缺血再灌注后诱导型环氧合酶和丙二醛的表达及川芎嗪的干预作用 [J]. 解剖学报, 2009, 40(6): 886-890.
- [53] 任占川, 郭俊仙, 杨迎春, 等. 脑缺血再灌注后大脑皮质环氧化酶-2 的表达及川芎嗪的干预作用 [J]. 解剖学杂志, 2008, 31(6): 831-833.
- [54] 李福顺, 闫伟, 杜庆娟. 川芎嗪对大鼠前脑缺血再灌注后 MMP-9 的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(5): 598-600.
- [55] Chang C Y, Wu C C, Pan P H, et al. Tetramethylpyrazine alleviates mitochondrial abnormality in models of cerebral ischemia and oxygen/glucose deprivation reoxygenation [J]. *Exp Neurol*, 2023, 367: 114468.
- [56] Zhao Q Z, Liu H, Li H G. The effects of ligustrazine on the expression of bax protein and cytochrome C following focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Adv Mater Res*, 2013, 641/642: 824-827.
- [57] 张辉, 董建峰, 马洁华, 等. 脑缺血再灌注皮质 Bax, Bcl-2 和 GFAP 的表达及川芎嗪的干预作用 [J]. 神经解剖学杂志, 2010, 26(2): 181-184.
- [58] 李海峰, 张辉, 李卫东, 等. 川芎嗪对脑挫伤皮质半暗带 Bcl-2 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(9): 2140-2141.
- [59] 张晓丽, 蒋丽娜, 赵荧, 等. 川芎嗪对脑缺血再灌注后皮质 Bax mRNA 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(9): 2109-2110.
- [60] 张丽霞, 刘文波, 柴勇, 等. 川芎嗪对缺氧缺血脑损伤大鼠神经细胞凋亡的影响 [J]. 解剖学杂志, 2009, 32(3): 291-294.
- [61] 柴勇, 刘文波, 张丽霞, 等. 川芎嗪对缺氧缺血性脑损伤大鼠海马星形胶质细胞的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2009, 25(2): 211-215.
- [62] Ho W K, Wen H L, Lee C M. Tetramethylpyrazine for

- treatment of experimentally induced stroke in Mongolian gerbils [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 96-99.
- [63] 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.
- [64] 郑俊奕, 王勇, 马武华. 川芎嗪预给药对缺氧/复氧胎鼠海马神经元 SOD、MDA 及 LDH 表达和凋亡的影响 [J]. 广东医学, 2013, 34(20): 3111-3114.
- [65] 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.
- [66] Xu S X, Zhang N N, Cao L L, et al. Tetramethylpyrazine attenuates oxygen-glucose deprivation-induced neuronal damage through inhibition of the HIF-1 α /BNIP3 pathway: From network pharmacological finding to experimental validation [J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(7): 543-554.
- [67] Jin Z Q, Liang J, Kolattukudy P E. Tetramethylpyrazine preserves the integrity of blood-brain barrier associated with upregulation of MCP1 in a murine model of focal ischemic stroke [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 710358.
- [68] Tan F, Fu W J, Cheng N F, et al. Ligustrazine reduces blood-brain barrier permeability in a rat model of focal cerebral ischemia and reperfusion [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5): 1757-1762.
- [69] 李玉芳, 刘坤, 倪月秋, 等. 川芎嗪对大鼠脑缺血再灌注后血脑屏障的保护作用及 Claudin-5 表达的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(6): 511-514.
- [70] 李玉芳, 刘坤, 杨智航, 等. 川芎嗪对大鼠脑缺血再灌注后 occludin 表达影响 [J]. 中国公共卫生, 2013, 29(11): 1635-1637.
- [71] Feng X F, Li M C, Lin Z Y, et al. Tetramethylpyrazine promotes stroke recovery by inducing the restoration of neurovascular unit and transformation of A1/A2 reactive astrocytes [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1125412.
- [72] Feng X F, Li M C, Lin Z Y, et al. Tetramethylpyrazine promotes axonal remodeling and modulates microglial polarization via JAK2-STAT1/3 and GSK3-NF κ B pathways in ischemic stroke [J]. *Neurochem Int*, 2023, 170: 105607.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 毛定安, 尹飞, 彭镜, 等. 川芎嗪对大鼠星形胶质细胞在氧糖剥夺损伤中的保护作用 [J]. 中国急救医学, 2005, 25(1): 36-38.
- [77] Feng X F, Lei J F, Li M Z, et al. Magnetic resonance imaging investigation of neuroplasticity after ischemic stroke in tetramethylpyrazine-treated rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 851746.
- [78] Li L, Chu L S, Ren C C, et al. Enhanced migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells with tetramethylpyrazine and its synergistic effect on angiogenesis and neurogenesis after cerebral ischemia in rats [J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(13): 871-881.
- [79] Kong X Y, Zhong M C, Su X H, et al. Tetramethylpyrazine promotes migration of neural precursor cells via activating the phosphatidylinositol 3-kinase pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(9): 6526-6539.
- [80] Cao H L, Zhu X F, Zhang J, et al. Dose-dependent effects of tetramethylpyrazine on the characteristics of human umbilical cord mesenchymal stem cells for stroke therapy [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 722: 134797.
- [81] Li L, Chu L S, Fang Y, et al. Preconditioning of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells by tetramethylpyrazine enhances cell migration and improves functional recovery after focal cerebral ischemia in rats [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 112.
- [82] Zhang M S, Gao F, Teng F M, et al. Tetramethylpyrazine promotes the proliferation and migration of brain endothelial cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1): 29-32.
- [83] 于迎春, 李璇, 袁晓辉, 等. 川芎嗪治疗缺血性脑卒中的网络药理学研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 109-114.
- [84] Zou J M, Gao P, Hao X, et al. Recent progress in the structural modification and pharmacological activities of ligustrazine derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 147: 150-162.

[责任编辑 潘明佳]