

中藥川芎的藥效和藥理研究進展

Progress in the pharmacodynamic and pharmacological researches on Rhizome Chuanxiong

徐 為¹ 楊俊興² 徐 敏^{1*} 夏 荃² 陳聰倩¹ 趙立春¹ 丁 楠¹ 田境澤¹

XU Wei, YANG Junxing, XU Min, XIA Quan, et al.

(¹香港浸會大學, ²廣州中醫藥大學, *通訊作者)

[摘要] 中藥川芎為傘形科植物川芎的根莖，其味辛性溫；是臨床最常用的活血止痛中藥之一。藥效和藥理研究證明，川芎確有改善血液循環和鎮痛鎮靜的作用；同時該藥及其有效成分還有調節心血管、神經、呼吸、消化、泌尿、免疫等多個系統功能和抗腫瘤、抗衰老、抗輻射、抗菌等廣泛的作用。本文綜述了近年對川芎開展的實驗研究和取得的進展。

[關鍵詞] 川芎；藥效學；藥理學；綜述

1 概述

川芎又名山鞠窮、芎藭、香果、胡藭、馬銜、芎藭、雀腦芎、京芎、貫芎、撫芎、台芎、西芎；為傘形科植物川芎的根莖，多分佈四川、貴州、雲南一帶；主產區為四川（灌縣、崇慶）。《神農本草經》記載其味辛，性溫；入肝、脾和三焦經；功效可活血止痛，行氣開鬱，祛風燥濕^[1]。近年通過氣相色譜、液相色譜等測定方法，檢出川芎的化學成分主要含有生物鹼類如川芎嗪、川芎哧、川芎醇等；其中川芎嗪體內吸收約30分鐘可達血藥濃度峰值，再由尿液快速排出體外；揮發油類如 α -蒿本內酯、丁基酞內酯、川芎內酯A等；其中蒿本內酯體內吸收約40分鐘可達血藥濃度峰值，主要經肝、腎清除；酚類如阿魏酸等，體內吸收約20分鐘可達最大血藥濃度，可通過血腦屏障進入腦內，主要由尿液排出體外。川芎還含有LCXP-1、LCXP-2、LCXP-3及LCXP-4等多糖成分^[2-5]。川芎多種藥化成分是其廣泛藥效作用的基礎。川芎作為臨床最常用的活血止痛中藥，療效顯著。本文通過文獻收集和分析，綜述了近年對川芎進行的實驗研究和取得的進展。

2 藥效藥理作用

2.1 活血作用（改善血液循環作用）

川芎是活血類中藥的代表。研究發現川芎水提液能改善中醫血瘀證動物模型的血液流變學指標，改善腸系膜微循環障礙^[6]。川芎水提液對家兔腦動脈粥樣硬化模型的頸動脈平均血流量、平均血流速度、最小血流速度、腦血管零壓順應性及腦血管外周阻力等指標有明顯改善作用^[7]。川芎水提液能糾正大鼠血瘀模型的凝血功能異常^[8]。川芎微乳劑能通過降低全血還原粘度、紅細胞流變性等改善大鼠血瘀模型的血液循環^[9]。川芎水提液能改善家兔骨內高壓模型的骨內及周圍血管的血液循環^[10]。川芎中川芎嗪能抑制由二磷酸腺苷、膠原、凝血酶誘導的血小板聚集，並且對已聚集的血小板有解聚作用；其作用機理與抑制cAMP磷酸酯酶活性及影響磷脂酰肌醇代謝有關^[11]。川芎中的川芎哧對二磷酸腺苷誘導的血小板聚集有明顯的抑制作用，有抗血栓形成的作用^[12]。

2.2 止痛作用

川芎是臨床中醫治療頭痛、痛經等痛症的要藥。研究證實川芎水提液能提高實驗動物在熱板疼痛及醋酸扭體疼痛試驗時的痛閾值；能升高硝酸甘油型和利血平型偏頭痛模型腦中5-羥色胺含量^[13]。川芎醇提物對實驗性痛經動物有明顯鎮痛作用，可使大鼠痛經模型血漿中前列腺素2含量顯著上升，前列腺素2 α 含量顯著下降，前列腺素2 α /前列腺素2比值減小，TXB2含量顯著下降，血栓素B2/6-Keto-前列腺素1 α 比值減小^[14]。另有報導川芎水提液能明顯抑制小鼠離體子宮平滑肌的收縮，其作用呈現劑量依賴性^[15]。川芎中川芎嗪能降低血清中單胺類遞質的含量，有明顯的止痛作用^[16]。川芎中蒿本內酯及3-丁基氫化苯胺有抗咖啡因作用，能降低神經的興奮性^[17]。

另川芎中阿魏酸對中樞神經系統也有一定的鎮靜或抑制作用，能增強戊巴比妥鈉的催眠效果^[18]。

2.3 其它作用

(1) 心血管系統功能

川芎或其成分在臨床上常用於治療心血管疾病。研究發現川芎嗪能抗機體氧化應激反應，並能降低血脂，防止動脈粥樣硬化^[19]。川芎嗪可以通過拮抗內皮素-I抗冠狀動脈收縮，對心肌缺血有防治作用^[20]。川芎嗪可阻滯血管緊張素受體，抑制血管緊張素AngII的促增生作用，抗心肌肥大^[21]。有報導川芎嗪能升高血壓、加快心率、增大左心室及左心房內壓，增加血流量、下降紅細胞微粘度、降低外周阻力，有強心作用^[22]。另川芎中川芎內酯A能明顯降低心肌中乳酸脫氫酶、丙二醛等氧化物的含量，提高超氧化物歧化酶的活性，對再灌注所致的血管內皮細胞損傷有保護作用^[23]。

(2) 神經系統功能

川芎對神經系統有廣泛的調節和保護作用。研究發現川芎水提液能糾正缺氧情況下神經元細胞鈣超載的異常^[24]。在大鼠神經根型頸椎病模型上，川芎水提液能減輕神經根水腫變性、髓鞘脫失等損傷^[25]。川芎水提液能抑制由缺血缺氧引起的海馬神經元N-甲基-D-天冬氨酸受體的活性過度增強，減少誘發的異常電流，防止神經損傷^[26]。川芎水提液能促進血管和神經的再生，增加局部供血，加速移植術後肌肉及神經恢復正常功能^[27]。川芎醇提物能抑制馬桑內酯致癱神經細胞模型的鈣離子通道，顯著降低胞漿內遊離鈣離子濃度，有抗癱瘓作用^[28]；川芎中的生物鹼能增加大鼠腦缺血再灌注模型腦中超氧化物歧化酶的活性、降低丙二醛的含量，減輕腦損傷^[29]。川芎中的川芎嗪可促進神經保護肽及神經微管蛋白的分泌，抗視神經損傷和變性，對視網膜病變有保護作用^[30]。

(3) 呼吸系統功能

川芎中阿魏酸可以降低豚鼠哮喘模型血清中的炎症因子含量，並且減少嗜酸性粒細胞數量^[31]。阿魏酸還能降低磷酸二酯酶活性，減少cAMP降解，舒張支氣管平滑肌，有抗哮喘作用^[32]。川芎中蒿本內酯對枸橼酸和氨水誘發的小鼠或豚鼠咳嗽模型均有明顯的止咳作用，可顯著延長咳嗽潛伏期，減少咳嗽次數^[33]。

(4) 消化系統功能

川芎醇提物能減少自由基的產生，清除超氧陰離子自由基，保護肝臟^[34]。川芎中阿魏酸能保護肝細胞膜、抑制過氧化產物丙二醛的生成；抑制利福平誘導的細胞色素P450酶系統，降低異煙肼和利福平所致的肝毒性^[35]；抑制肝細胞中成纖維細胞及膠原纖維增生，抗肝纖維化^[36]。川芎嗪可通過拮抗自由基損傷、調節ATP酶活性、降低腫瘤壞死因子及調節單胺類神經遞質水平，保護胃腸道及其功能活動^[37]。

(5) 泌尿系統功能

川芎中川芎嗪可以明顯改善大鼠免疫性腎損傷模型的腎臟病變，減少尿蛋白^[38]；維持腎小球濾過膜的正常功能，降低血清中尿素氮和肌酐含量^[39]。

(6) 免疫系統功能

川芎中川芎嗪對免疫介導的再生障礙性貧血小鼠模型有促微血管修復、增加微環境供氧、促基質細胞生長及粘附等作用^[40]；促進造血幹、祖細胞增生，增加CD34抗原分子的表達^[41]。川芎嗪能拮抗環磷醯胺所致小鼠免疫功能低下模型的免疫器官重量減輕，增加其巨噬細胞的吞噬百分率及吞噬指數，促進T淋巴細胞酯酶陽性率，增加血清溶血素含量^[42]。

(7) 抗腫瘤

川芎水提液可通過阻滯胰腺癌HS766T細胞G₀/G₁軸，抑制癌細胞增殖；並通過增加合成期細胞百分比促使癌細胞凋亡，發揮抗胰腺癌的作用。川芎水提液有明顯的抗肺癌A549細胞作用，其機理可能與誘導癌細胞凋亡有關。川芎水提液可抑制大腸癌maser細胞增殖，並可誘導癌細胞凋亡。通過99mTc-MIBI方法證明，川芎嗪能降低乳腺癌MCF-7/ADR細胞的耐藥性，增強抗癌藥物對癌細胞的殺傷^[43-46]。

(8) 抗衰老

川芎水提液則能提高小鼠慢性衰老模型大腦皮層超氧化歧化酶活力，降低丙二醛含量，從而減緩衰老的進程^[47]。川芎嗪可通過抑制黃嘌呤氧化酶的活性、提高超氧化物歧化酶的活性，增加血清谷胱甘肽過氧化酶的含量，從而減少氧自由基的生成以減輕自由基的損傷^[48]。川芎中阿魏酸也有清除自由基和抗氧化作用^[49]。

(9) 抗輻射和抗菌等

川芎水提液能通過抑制IL-10、IL-12、TNF- α 等炎症相關的細胞因子分泌，發揮光保護和抗輻射損傷的作用^[50]。川芎水提液對牙齦卟啉單胞菌菌株的生長有明顯抑制作用^[51]。

3 結語

綜上所述，近年對川芎進行的實驗研究和取得的進展，不但為該藥作為臨床活血止痛良藥，而且為該藥廣泛應用與各科疾病的防治，提供了藥效和藥理研究的依據。進一步結合藥化分析，開展對川芎的不同成分和不同成分組合的研究，對該藥的研發具有重大意義。一般認為，臨床上口服川芎製劑的耐受性較好。現有的安全性實驗資料表明，小鼠口服川芎水溶性粗製劑的LD₅₀為65.86 g/kg，小鼠連續4周每日口服川芎嗪5或10 mg/kg，其體重、血象、肝腎功能和病理組織學檢查均未發現明顯異常^[52]。但也有報導指川芎中某些藥化成分可能具有潛在的肝毒性^[53]。我們近期的調查研究表明，川芎是臨床上最常用的20種抗流產中藥之一；但目前仍缺乏關於川芎是否影響胚胎發育的安全性評價資料^[54]。因此，系統評價川芎製劑及其藥化成分的安全性，也是今後研究的一項重要課題。（本文獲香港浸會大學研究項目（FRG2/14-15/109, HKBU-UGC-Matching Grant/40-48-095）和廣東省自然科學基金項目（2014A030313414）的資助）

參考文獻

- [1] 國家藥典委員會. 中華人民共和國藥典[M]. 一部. 北京: 中國醫藥科技出版社, 2010:38-39.
- [2] 肖永慶, 李麗, 小琳, 穀口雅顏. 川芎化學成分研究[J]. 中國中藥雜誌, 2002;27(7):520-522.
- [3] 蔡偉, 董善年, 樓雅卿. 正常熱口服磷酸川芎嗪的藥代動力學研究[J]. 藥學學報, 1989; 24(12):881-886.
- [4] 錢敏. 中藥川芎揮發性成分分析及藥代動力學研究[D]. 第二軍醫大學碩士學位論文. 2008:1-130.
- [5] 張壯, 閻豔芳, 陳可冀. 一次口服芎芎膠囊後犬血清中阿魏酸藥代動力學的研究[J]. 北京中醫藥大學學報, 2001; 24(1):25-29.
- [6] 王京, 史蔭綿, 鄭惠民. 川芎對腦血管血流動力學參數作用的實驗研究[J]. 中國中西醫結合雜誌, 1993; 13(7):417-421.
- [7] 李偉霞, 唐于平, 郭建明, 黃美艷, 錢大璋, 段金廠. 比較評價當歸川芎配伍對急性血瘀大鼠血液流變學及凝血功能的影响[J]. 中國中西醫結合雜誌, 2012; 32(6):806-812.
- [8] 姜華, 張艷, 李卿姬. 川芎微乳對氣虛血瘀型大鼠血液流變學的影响[J]. 中西醫結合心腦血管病雜誌, 2009; 7(6):671-672.
- [9] 鄭召民, 許振華, 張玉玲, 劉保民. 川芎對骨內高壓狀態下血液流變學的影响[J]. 中國骨傷, 1996; 9(6):12-17.
- [10] 狄柯坪, 杜軍英, 常立功. 川芎嗪在微血管運動中作用的研究進展[J]. 中草藥, 2002; 33(10):8-9.
- [11] 唐剛華, 唐小蘭, 薑國輝. 川芎嗪及其類似物對血小板聚集和實驗性血栓形成的影響[J]. 中國藥理學通報, 2001; 17(3):333-336.
- [12] 彭小春, 馬紅鸞, 尹剛, 魏芸. 川芎嗪抗動脈粥樣硬化機制的研究[J]. 時珍國醫國藥, 2010; 21(5):1130-1131.
- [13] 阮琴. 川芎水煎劑對小鼠神經功能的影响[J]. 浙江中醫雜誌, 2008; 43(12):273-275.
- [14] 阮琴, 何新霞, 胡燕月, 李峰. 川芎中阿魏酸、川芎嗪對小鼠神經系統的影响[J]. 中國醫院藥學雜誌, 2007; 27(8):1087-1090.
- [15] 甯其娟, 黃金花, 鄧世富, 趙善民, 何顯教. 川芎提取液對小白鼠離體子宮平滑肌收縮性能的影响[J]. 中國醫藥導報, 2009; 6(17):19-20.
- [16] 林喬, 陳建南, 賴小平, 桂蜀華, 方春平, 趙愛國. 川芎提取物對實驗性痛經的鎮痛機制[J]. 中國實驗方劑學雜誌, 2011; 17(10):161-164.
- [17] 阮琴, 何新霞, 胡燕月, 李峰. 川芎中阿魏酸、川芎嗪對小鼠神經系統的影响[J]. 中國醫院藥學雜誌, 2007; 27(8):1087-1090.
- [18] 謝煒, 趙偉宏, 于林, 鮑勇. 川芎提取物對神經根型頸椎病模型大鼠根性疼痛的保護作用研究[J]. 廣東藥學院學報, 2008; 24(5):496-500.

- [19] 史蔭綿, 張亞霏, 鄭惠民, 陳達仁, 金克箕, 杜榮傑, 田桂琴. 川芎活血化瘀作用的實驗研究和臨床應用[J]. 解放軍醫學雜誌, 1979; 4(2):98-106
- [20] 蹇哲銘, 朱文玲, 金征宇, 曾正陪, 左文寶, 王傳台, 方折. 中藥川芎嗪拮抗內皮素-I致冠脈收縮效應的初步觀察[J]. 中國醫學科學院學報, 1996; 18(2):132-137.
- [21] 郭自強, 牛福玲, 朱陵群. 川芎嗪對血管緊張素致心肌肥大的影響[J]. 北京中醫藥大學學報, 2001; 24(4):32-34.
- [22] 孫紹波, 雷震, 姜華軍, 方侃, 陳芳. 複方川芎膠囊活血作用研究[J]. 醫藥導報, 2009; 28(2):286-289.
- [23] 高偉, 梁日欣, 肖永慶, 楊洪軍. 川芎內脂A 預處理對大鼠離體心臟缺血再灌注所致血管內皮細胞損傷的保護作用[J]. 中國中藥雜誌, 2005; 30(8):1448-1452.
- [24] 廖松洁, 周東. 川芎醇提取物對馬桑內酯致神經元胞漿游離鈣的影響[J]. 華西藥學雜誌, 2003; 18(2):84- 87.
- [25] 廖松洁, 周東. 川芎與天麻的不同配伍對體外培養大鼠皮層神經元正常和缺氧狀態下[Ca²⁺]的影響[J]. 華西藥學雜誌, 2003; 18(3):165-169.
- [26] 江華, 郭恩軍, 苗小飛, 張明利, 江健. 駐極體及川芎對神經肌肉移植體功能恢復的影響[J]. 中華整形燒傷外科雜誌, 1996; 12(2):122-124.
- [27] 王世龍, 林原, 唐澤耀. 川芎嗪在各類神經系統損傷中的保護作用及其機制研究進展[J]. 中國藥理學通報, 2010; 26(4):438-442.
- [28] 韓輝, 吳麗敏, 方芳, 楊文明, 謝道俊, 汪瀚, 王曉陽, 汪美霞, 董婷, 韓明向. 人參川芎含藥血清對氧糖剝奪/復氧培養神經幹細胞ERK信號通路和增殖、活力的影響[J]. 中國中西醫結合雜誌, 2013; 33(4):510-516.
- [29] 萬莉紅, 方治平, 王正榮. 大川芎方提取物對神經膠質細胞5-HT_{1D}受體的影響[J]. 西部醫學, 2013, 1(1):96-97.
- [30] Yang ZK, Zhang QJ. Protective effects of tetramethylpyrazine on rat retinal cell[J]. Cultures J. Neurochem Int, 2008; 52(1):1176-1187.
- [31] 孫雲, 徐峰, 王德俊, 張洪泉. 阿魏酸鈉拮抗豚鼠哮喘的作用及機制研究[J]. 中國藥理學通報, 2004; 20(11):1296-1298.
- [32] 謝文利, 李宏捷, 朱江. 蒿本內酯鎮咳作用研究[J]. 武警醫學, 2008; 19(8):701-702.
- [33] 秦海燕, 王永勝, 索志榮. 川芎醇提物的體外抗氧化活性[J]. 西南科技大學學報, 2010; 25(3):19-21.
- [34] 計一平, 張順. 阿魏酸鈉對小鼠急性肝損傷的保護作用[J]. 第二軍醫大學學報, 2000; 21(10):998-999.
- [35] 彭愛軍, 賀德. 阿魏酸鈉對大鼠實驗性肝損傷的保護作用[J]. 中華現代臨床醫學雜誌, 2004; 2(3):209-210.
- [36] 賀德, 曾志良, 曹建華, 彭愛軍, 向紅霞. 阿魏酸鈉抗大鼠肝纖維化[J]. 世界華人消化雜誌, 2002; 10(2):240-241.
- [37] 李建生, 趙君玫, 郭勝典, 李建國. 川芎嗪和參麥注射液對老年大鼠腦缺再灌注胃腸損傷的作用[J]. 河南中醫學院學報, 2003; 18(104):21-23.
- [38] 譚洪華, 李霞, 薄愛華, 邢立強, 薛貴平. 川芎嗪對免疫性腎損傷大鼠腎臟形態及功能的影響[J]. 時珍國醫國藥, 2007; 18(8):1936-1937.
- [39] 譚洪華, 李霞, 薄愛華, 邢立強, 薛貴平, 韓瑞. 川芎嗪抗免疫性腎損傷機制的研究[J]. 中成藥, 2007; 29(8):1229-1230.
- [40] 孫漢英, 沈安華, 唐錦治. 川芎改善免疫誘導再障小鼠骨髓微環境的作用研究[J]. 中國血液流變學雜誌, 1998; 8(2):18-19.
- [41] 舒硯君, 孫漢英, 董凌. 川芎嗪對免疫介導再生障礙性貧血小鼠骨髓細胞CD 34抗原表達的影響[J]. 中國中西醫結合雜誌, 1998; 18(2):107-108.
- [42] 張道宏, 王婷婷, 陳勤. 川芎嗪對免疫低下小鼠免疫功能的影響[J]. 中藥藥理與臨床, 2007; 23(4):23-24.
- [43] 汝濤, 崔乃強, 李強. 川芎提取物對胰腺癌HS766T細胞體外增殖的影響[J]. 中國中西醫結合外科雜誌, 2007; 3(2):273-275.
- [44] 張雪梅, 吳華. 99mTc-MIBI評價川芎嗪逆轉乳腺癌MCF-7/ADR細胞耐多藥的研究[J]. 中國藥師, 2002; 5(3):261-262.
- [45] 劉寶瑞, 徐修禮. 4種中藥製劑對人肺癌A549細胞增殖的影響[J]. 中國藥理學通報, 2002; 1(1):94-96.
- [46] 徐修禮, 張建芳, 劉寶瑞, 于文彬, 張惠. 川芎素對大腸癌細胞moser的影響及其與化療藥物的協同作用[J]. 腫瘤, 2002; 2(4):107-108.
- [47] 李海強. 中藥川芎的現代基礎研究及臨床應用近況[J]. 現代醫藥衛生, 2008; 24(13):1999-2001.
- [48] 李亞傑. 川芎提取物活血止痛作用的實驗研究[D]. 成都中醫藥大學碩士學位論文. 2009:1-56.
- [49] 黃俊傑, 趙善民, 黃彥峰. 川芎對慢性衰老小鼠大腦皮層SOD和MDA的影響[J]. 臨床實用方劑雜誌, 2010; 62(1):46-47.
- [50] 黃霞. 天然藥物對牙齦卟啉單胞菌的體外抗菌研究[D]. 四川大學碩士學位論文. 2003:1-43.
- [51] 劉昕, 駱丹, 沈春花, 徐晶. 黃芩苷和川芎對UVB 輻射皮膚成纖維細胞的影響[J]. 中國美容醫學, 2007; 16(7):977-980.
- [52] 國家中醫藥管理局中華本會. 中華本草[M]. 上冊. 上海: 上海科學技術出版社. 2010:1397-1407.
- [53] 仲偉鑒, 應賢平. 川芎、桔梗和豆蔻毒性、致突變性試驗[J]. 衛生毒理學雜誌, 2004; 18(4):267-269.
- [54] Tian Xiao Ying, Xu Min, Deng Ping Xiang, Xiao Ting Ting, Xu Wei, Zhang Da Wei. Chinese herbs in treating and preventing abortion: a quantitative analysis of clinical data[J]. Hong Kong Journal of Traditional Chinese Medicine, 2011; 6(4):26-47.

(編委：徐敏審校2015.10.15)