

# 川芎化学成分及其在防治心血管疾病的 研究进展

周国寅<sup>1</sup>, 黄浩高<sup>1</sup>, 江子卉<sup>1</sup>, 蒋欣妤<sup>1</sup>, 王庆高<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>广西中医药大学研究生学院, 广西 南宁

<sup>2</sup>广西中医药大学第一附属医院心内科, 广西 南宁

收稿日期: 2024年9月26日; 录用日期: 2024年10月25日; 发布日期: 2024年11月5日

## 摘 要

综述川芎在防治心血管系统疾病的药理作用及临床应用, 以期能够为川芎的进一步研发应用提供相关依据。川芎是中医药临床辨证论治应用当中极为常见、组方广泛、使用最频繁的活血化瘀药之一, 主要的功效有活血止痛、祛风除湿、行气等, 外用可以促进人体经络气血循环、消肿止痛。川芎化学成分主要包含挥发油类、有机酸类、生物碱类以及多糖类等, 在防治心血管系统的相关疾病方面具有独特应用。

## 关键词

心血管疾病, 川芎, 药理作用, 化学成分, 综述

# Research Progress on Chemical Constituents of *Ligusticum chuanxiong* Hort and Their Application in Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases

Guoyin Zhou<sup>1</sup>, Haogao Huang<sup>1</sup>, Zihui Jiang<sup>1</sup>, Xinyu Jiang<sup>1</sup>, Qinggao Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

<sup>2</sup>Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Sep. 26<sup>th</sup>, 2024; accepted: Oct. 25<sup>th</sup>, 2024; published: Nov. 5<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 周国寅, 黄浩高, 江子卉, 蒋欣妤, 王庆高. 川芎化学成分及其在防治心血管疾病的研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(11): 2841-2849. DOI: 10.12677/tcm.2024.1311419

## Abstract

This paper reviews the pharmacological effects and clinical application of *Ligusticum chuanxiong* in the prevention and treatment of cardiovascular diseases, in order to provide relevant basis for the further development and application of *Ligusticum chuanxiong*. Chuanxiong is one of the most common, widely used and most frequently used drugs for promoting blood circulation and removing blood stasis in the clinical application of traditional Chinese medicine. Its main effects include promoting blood circulation and relieving pain, dispelling wind and removing dampness, and promoting qi circulation. External use can promote the circulation of qi and blood in human meridians, relieve swelling and relieve pain. The chemical constituents of *Ligusticum chuanxiong* mainly include volatile oils, organic acids, alkaloids and polysaccharides, which have unique applications in the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

## Keywords

Cardiovascular Disease, *Ligusticum chuanxiong*, Pharmacological Action, Chemical Composition, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

川芎，又称为“芎藭”，为伞形科(Apiaceae)川芎属(*Ligusticum*)植物川芎(*Ligusticum chuanxiong* Hort)的根茎[1]，其主要产于四川省，尤其以四川的新都区、崇州、都江堰等地为主。具有独特香味，临床应用十分广泛，常用来治疗高血压、动脉粥样硬化、血管性头痛、月经不调、风湿性关节炎等疾病[2]-[4]。作为从古至今中医临床上的常用中草药，关于川芎化学成分以及作用机制的研究一直都是热点所在。而川芎可单独或组方配合应用在治疗心系疾病上，在中医辨证论治的临床应用上有着不可或缺的地位。故本研究就川芎在防治心血管疾病方面的药理作用及临床应用进行综述，以期为广大科研人员及临床工作者提供参考依据。

## 2. 本草考证及文献记载

川芎在祖国传统医学当中的应用已经有数千年之久，根据医药典籍的记载，最早能够追溯到《神农本草经》。在本草当中，川芎被列为上品药物，原文有言“川芎，味辛，温。主治的是中风入脑，各种头痛，寒湿疼痛，筋挛缓急，刀剑等所造成的创伤，妇女月经不调、久不能产子。长期食用能够强壮身体，使筋骨壮实，不易衰老”。《名医别录》记载其主治血中之气滞，风邪痹痛及寒湿痹痛，有破积血，温中补虚之效。孙思邈在《千金方》中言川芎酒渍服用，可治偏正头痛。《太平圣惠方》及《圣济总录》言其可与白芷捣筛为散末，与温酒同服，治疗风虚头痛。李时珍在《本草纲目》描述川芎根多节，色棕褐，有韧皮，质坚硬，并认为川芎主治一切风邪。正所谓药食同源，川芎从古至今也多作为保健食材取用，根茎可用来酿酒、泡茶及煲汤，而嫩叶则用来炒菜[5][6]。2020版中华人民共和国药典记载：“川芎，温，辛，入胆经、肝经及心包经，功能祛风止痛，活血行气，临床多用于胸痹心痛、头晕头痛、风湿痹痛等症。”

### 3. 主要化学成分

川芎主要化学成分有挥发油类(苯酞类化合物: 藁本内酯、正丁基苯酞、正丁基内酯等; 萜烯类化合物: 川芎三萜、香桉烯、松油烯等)、有机酸类(阿魏酸、香草酸、阿魏酸松柏酯等)生物碱类(川芎嗪、胆碱、黑麦草碱等)、多糖类(葡萄糖、半乳糖、甘露糖等)[7]。中华人民共和国药典规定川芎饮片含阿魏酸不得少于 0.10%。现代药理研究表明, 川芎具有抗炎、抗氧化、保护神经元、改善脑供血和血管弹性等作用[8], 广泛用于治疗血栓形成、动脉粥样硬化、高血压病、缺血性中风、心绞痛、妇科疾病、神经退行性疾病、骨关节炎等多种疾病[9] [10]。

### 4. 防治心血管疾病的药理作用

#### 4.1. 抗血栓

通过采用中药网络药理学联合分子对接并辅以实验验证的研究方法探索川芎抗血栓的可能药物活性成分还有潜在的分子机制, 何莎莎等人指出川芎的代表性成分女贞内酯(LIG)可通过 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制 TF 促凝血活性、TF mRNA 和蛋白过表达, 因此, 川芎抗血栓形成的新机制可能是抑制 TF 过表达[11]。凝血酶(THR)以及凝血因子 Xa (FXa)在凝血级联反应过程中扮演着至关重要的角色, 杨毅瑶等[12]研究发现川芎提取物乙酸乙酯、正丁醇可分别抑制凝血酶(THR)及凝血因子 Xa (FXa)的活性, 发挥抗凝作用。血小板的活化、聚集以及粘附往往会导致血栓形成, 而这一过程则由其表面的膜糖蛋白调控。而一氧化氮(NO)能够抑制血小板聚集、粘附以及血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖, 同时抑制白细胞粘附于血管内壁, 在心血管系统当中具有保护作用。Li 等人[13]发现川芎有效成分川芎嗪(TMP)能够通过抑制 Akt 信号通路来显著地抑制腺苷二磷酸刺激的血小板聚集、血栓素 A<sub>2</sub> 的分泌和血小板内部的钙离子流动, 研究中还发现, 这种抑制效果跟 TMP 的剂量有着依赖性的关系。有研究表明[14], 较低浓度的 TMP (50~200 mM)可能通过直接刺激 eNOS 表达、抑制细胞内的钙离子动员来显著增加人类血小板中 NO 的产生, 由此产生抗血栓形成作用。Zhang 等[15]在冠状动脉微栓塞(CME)大鼠模型研究中指出, 川芎活性成分 TMP 联合小檗碱可抑制 ADP 介导的血小板活化。综上, 川芎的有效成分能够通过多种路径产生抗血栓的作用。

#### 4.2. 改善心肌缺血

川芎是现在中医临床当中最为常见, 使用最多的治疗冠心病和心绞痛的中成药(速效救心丸)的主要成分, 且疗效显著。Lu 等[16]在对麻醉犬冠状动脉闭塞所引起的急性心肌缺血研究中指出, 速效救心丸可能是通过减少脂质的过度氧化, 进而有效预防心肌细胞缺血带来的急性心肌组织损伤, 在实验当中, 速效救心丸能够明显地改善冠脉闭塞犬模型的急性心肌缺血。Liu 等[17]在动物实验中通过谱效应关系研究发现川芎的有效成分是川芎嗪、阿魏酸、蛇床子素和女贞内酯, 而川芎嗪和阿魏酸可显著降低急性心肌缺血犬模型中的血清乳酸, 女贞内酯则可显著降低血清游离脂肪酸的升高。Qian 等人的研究指出[18], 川芎嗪(TMP)可通过保护细胞线粒体以及改善细胞能量代谢、清除氧自由基(OFR)抑制脂质过氧化、减弱钙(Ca<sup>2+</sup>)过载并保持 Ca<sup>2+</sup>细胞内稳态, 抑制细胞凋亡、干扰细胞信号通路、干扰炎症反应等多个途径发挥保护 MIRI 作用。赵润英等[19]对心肌缺血大鼠模型在再灌注前予川芎嗪-阿魏酸(LF)注射, 研究其各项指标, 发现实验组左室收缩末压(LVESp)和下降速率( $\pm dp/dt_{max}$ )增强, 左室舒张末压(LVEDP)降低, SOD 活性增加, MDA 含量下降; 此外, 心肌梗死面积、心肌凋亡指数和 Fas 蛋白表达均降低(P<0.01), 推断 LF 保护 MIRI 的潜在作用机制可能是通过清除缺血心肌组织内的氧化物自由基, 抑制脂质过度氧化和损伤细胞凋亡, 进而保护心肌组织。尚立芝等[20]通过动物实验发现, 川芎嗪可通过上调 SOD 活性, 降低

MDA 含量,有效减少自由基反应对心肌细胞的损害,此外,还能通过降低 p38MAPK 的表达,减少因缺血而受损的心肌细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的释放,减轻已经发生损伤的心肌细胞当中炎症反应,实现对 MIRI 的保护作用。杨明等[21]运用网络药理学方法并辅以实验验证,探索川芎挥发油治疗心绞痛的作用机制,据研究结果显示,心肌缺血大鼠的血流动力学指标得到改善,缺血心肌当中的 LDH/CK/AST 活性降低,杨明等研究者结合网络药理学推断,川芎挥发油的潜在机制可能是其促进了心肌缺血大鼠受损心肌细胞中 ADRA1A 和 CHRM5 蛋白的表达,从而改善了缺血损伤的心肌纤维结构状态,缩小受损细胞间隙,减少因为缺血导致损伤的心肌组织内炎性细胞的浸润,从而对缺血受损心肌组织起到保护作用。

### 4.3. 降血压

Eun-Young Kim 等[22]将川芎与当归的提取物以不同比例进行组合,作用于预先使用肾上腺素引发收缩的离体大鼠主动脉及自发性高血压(SHR)大鼠,发现当川芎与当归提取物比例为 1:1 时,可发挥协同作用,能够最为明显地降低高血压大鼠的血压,同时对血管舒张效果最强。内皮素(ET)和一氧化氮(NO)是血管舒缩功能调节过程中关键的两种活性物质。Bi 等人[23]指出川芎嗪(TMP)能够抑制应变诱导的 ET-1 分泌,通过使用报告基因测定, TMP 被证明可以使激活蛋白-1(AP-1)的活性减弱,从而降低 ET-1 基因的表达,而部分是通过减弱活性氧(ROS)形成来干扰细胞外信号调节激酶(ERK1/2)信号通路,减少(ERK1/2)的磷酸化,从而导致血管舒张。Suzuki 的[24]研究团队观察到,在自发性高血压(SHR)大鼠模型中,给予口服川芎的有效成分——阿魏酸(FA)后, SHR 大鼠的收缩压出现了明显的下降,并且这种降压跟 FA 有着剂量依赖性关系, Suzuki 等人推测 FA 很可能是通过干预 NO 介导的血管舒张机制来降低 SHR 大鼠的血压。Chen 等[25]通过测量离体肺叶内肺动脉(Pas)环中的等长张力,发现 TMP 剂量依赖性地降低了去氧肾上腺素诱导的 PA 环的收缩,并且 TMP 诱导的松弛与内皮无关。Shao 等人[26]的研究表明,川芎活性物质 TMP 可通过调节一氧化氮/环磷鸟苷单磷酸(NO/cGMP)信号传导使血管舒张,从而改善蛛网膜下腔出血兔子模型(SAH)的血管痉挛,研究人员推断其机理可能是通过剂量依赖性地诱导 SAH 兔子模型血管内皮内  $\text{Ca}^{2+}$  的增加,从而刺激 eNOS 的表达,增加 NO 水平。有报道称, PKG 可通过 NO/cGMP/PKG 通路抑制肌球蛋白轻链磷酸化从而达到血管扩张目的[27],而另一个研究则发现[28] TMP 可显著提高 PKG-1 的表达水平,降低肺动脉压,与上一个研究的发现相符。上述的高血压大鼠模型、蛛网膜下腔出血兔子模型、离体血管的研究,均表明川芎活性成分能够通过多种方式促进血管舒张,发挥降血压作用。

### 4.4. 保护血管内皮

心血管疾病的病理生理过程是复杂的,根本机制是血管的病理性重构,初始点在于血管内皮细胞(ECs)的功能产生异常或障碍。在对 SHR 大鼠离体主动脉的研究中,有报道发现川芎活性成分 FA 在 SHR 大鼠的离体主动脉中能够通过提升 NO 和依赖性超氧阴离子(NADPH)的生物利用度,从而恢复血管内皮功能[29]。在针对高脂肪饮食(HCHF)和高碳水化合物诱导的代谢综合征(MS)的研究中, Senaphan 等人发现 FA (30, 60 mg/kg)能够通过提高 MS 大鼠体内 NO 的生物利用度、上调 eNOS 表达水平,并降低 MS 大鼠 TNF- $\alpha$  的表达,从而改善血管功能并抑制肠系膜动脉的血管重塑[30]。内皮素-1(ET-1)对血管有强效收缩作用[31],是心脑血管疾病关键的治疗靶点,而川芎活性物质 FA 对 ET-1 具有拮抗生物学效应,可通过拮抗内皮素受体来保护血管内皮并发挥其降压作用[32]。上述研究表明 NO/ET-1 作为血管扩张剂/血管收缩剂,共同调节血管张力,维持血管正常内皮功能。ERK1/2 能够诱导炎症细胞的增殖与迁移反应,加剧血管内皮层的炎症反应,最终引发内皮细胞的损伤[33]。而 Hou 的研究团队在血清诱导的人脐静脉内皮细胞 ECV304 细胞的抗增殖机制研究中发现,川芎有效成分 FA 能够通过促进 NO 的产生并抑制 ERK1/2 信号通路[34]。亦有另一项研究证明[35],川芎中的活性成分 FA 能够以剂量和时间依赖性方式,抑制

ERK1/2 信号通路的活化。

#### 4.5. 抑制动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是多重因素影响的结果,有着复杂的病理生理过程,而在动脉粥样硬化以及血管再狭窄的病理性进程当中,VSMC 的增殖是关键环节。在针对 AS 血管生成细胞模型的研究中,Yuan 等[36]使用川芎嗪-芍药苷组合(TMP-PF)对 AS 血管生成细胞模型进行干预,发现 TMP-PF 能够抑制 ox-LDL 触发的 HUVECs 增殖、迁移和试管形成,研究推测其潜在分子机制可能是 TMP-PF 通过上调经过处理的 miR-126 的表达水平,从而降低经过预处理的 HUVECs 中 VEGF、VEGFR2 和 FGFR1 的表达,达到抑制 AS 血管生成的作用。Nrf-2 是重要的抗氧化应激因子,马慧等[37]在对 Apo-E 基因敲除小鼠的研究中发现,TMP 可以通过激活 Ncf-2 来抑制饲喂高脂肪饮食的 Apo-E 敲除小鼠的动脉粥样硬化,但仍需要进一步的系统科学研究阐述具体的分子生物学机制。Fu 等[38]人通过使用数字基因表达系统研究推测,川芎活性提取成分 TMP 可能是通过干预细胞代谢途径、氧化磷酸化和 PPAR 途径来治疗 AS。亦有研究[39]指出,川芎活性成分 TMP 可能通过调节细胞内胆固醇外排、ROS、SOD 和 CAT 活性以及 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ATP 结合盒转运蛋白 1 (ABCA1)通路来改善 AS。Zhang 等[40]对饲喂高脂饮食的小鼠使用川芎有效成分 TMP 进行干预,发现 TMP 可能通过下调孕激素和脂联素基因 3 (ADIPOQ3)受体并抑制固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白/胆固醇调节元件结合蛋白(SCAP/SREBP-1c)信号通路来抑制 ApoE-/-小鼠 AS 的进展同时改善血脂异常。陈启庭研究团队[41]通过高通量数据联合网络药理学探讨川芎-赤芍药对治疗动脉粥样硬化(AS)的作用机制发现,中药川芎通过其作用于 NF- $\kappa$ B 信号通路的成分,展现出对 AS 的潜在拮抗作用,发挥抗氧化、抑制血管生成及抵抗炎症等多重效应,达到血管保护与抗 AS 的功能,然而,这一结论尚需通过更为深入和广泛的实验验证来进一步确认其确切机制与效果。

#### 4.6. 防治糖尿病心血管并发症

糖尿病的一大并发症为心血管系统疾病,其关键诱因包含了机体内过度的氧化应激反应、持续的炎症反应以及内皮功能受损等多个方面。研究[42]证明,血液的高糖状态会对血管内皮及血管平滑肌构成损伤,且此类损伤程度往往与糖尿病病情的恶化呈正相关。Yang 等[43]在糖尿病(DN)小鼠模型实验中发现,川芎的生物活性成分女贞内酯(LGT)、阿魏酸(FA)和川芎嗪(TMP)能够明显地减轻 DN 小鼠的肾脏损伤,研究推断其潜在机制可能是通过调控 DN 小鼠模型的 Nrf2 和 NF- $\kappa$ B 通路来抑制氧化应激和炎症。Zhang 等[44]通过实验发现,川芎提取物邻苯二甲酸酯可能是 Nrf2 激活剂的重要来源,具有潜在的 Nrf2 诱导作用,其增强了 Nrf2 及其下游基因的蛋白表达,这可能是川芎治疗糖尿病的潜在机制,但有待通过进一步系统且科学地实验探索其具体效果及详细作用机制。Hu 等[45]通过网络药理学预测川芎活性成分干预糖尿病的信号通路,推断川芎可能通过干预与雌激素、甲状腺激素以及 IL-17 相关的信号通路治疗糖尿病。糖尿病诱导的炎症状态是导致心血管事件的危险因素,机体的过度炎症会触发高血小板反应、促进内皮粘附。而 Zhang 等[46]人研究发现川芎活性物质 TMP 可通过抑制糖尿病大鼠 NLRP3 炎性小体激活来改善糖尿病诱导的高血小板反应和内皮粘附,减少心血管事件危险因素。Liu 等通过研究大鼠血管平滑肌细胞(VSMC)发现[47],川芎有效成分 TMP 能够降低大鼠模型 VSMC 中的 MAD 水平,增加 SOD 活性,抑制高糖诱导的大鼠 VSMC 氧化损伤和细胞增殖,推测其潜在的作用机制是抑制大鼠 VSMC 中 ROS 过度增加和 p38MAPK/JNK/ERK 磷酸化,这说明 TMP 具有治疗 2 型糖尿病的潜力。Xiang 等人[48]使用 TMP 对高脂肪饮食的小鼠进行给药,发现其能够改善高脂肪饮食诱导的小鼠全身胰岛素抵抗,对机体代谢有着积极的调节作用。上述研究表明,川芎能够有效防治糖尿病心血管并发症,但具体机制以及药理作用仍需通过综合实验进一步探索,研究潜力巨大。

#### 4.7. 其他

为探索当归与川芎两味中药治疗银屑病的作用机制, 俞鹏飞等[49]通过网络药理学结合分子对接进行预测, 发现川芎和当归的主要活性成分能够与银屑病的靶蛋白形成稳定结构, 从理论上证明川芎联合当归能够治疗银屑病。董晋等[50]在阿尔兹海默病(AD)大鼠研究中发现, 川芎的活性成分阿魏酸乙酯能有效改善 AD 大鼠认知功能, 实验推断其潜在的机制可能是通过抑制 AD 大鼠海马组织中 BACE1 的转录、表达, 同时抑制 A $\beta$ 1-42 的积累。左笑等[51]在偏头痛大鼠模型研究中发现, 川芎-天麻药对可能通过抑制 CGRP 释放、调控三叉神经节中 AMPK/TRPA1 通路, 提升痛阈, 从而治疗偏头痛。有研究发现[52], 川芎提取物丁苯酞衍生物(BPDs)对部分人癌细胞具有细胞毒性, 如 Z-藁本内酯(Z-LIG)、正丁基苯酞(NBP)、洋川芎内酯 H (SEH)等可明显抑制人癌细胞侵袭、迁移。李文庆研究团队[53]在针对肝纤维化大鼠模型的研究中观察到, 川芎水煎液能够改善 DEN 诱导的肝纤维化大鼠模型的肝功能、缓解肝纤维化、防止纤维化进一步发展, 但具体分子生物学作用机制尚未能够阐明, 需要进一步的系统实验发掘。

#### 5. 展望与小结

传统中草药川芎具有经济、安全, 低副作用等显著优势, 在中医药领域别具一席。但是, 川芎在当代的临床应用还是存在很多局限, 过度着眼于传统功效及适应症, 而其现代药理学研究的深入尚停留在动物实验阶段, 未能全面迈入临床实践, 这在一定程度上制约了川芎药用潜力的充分展现。因此, 当前要务在于进一步深入剖析阐明川芎的药用成分及其作用机制, 这是通往为临床提供安全、有效治疗方案的必经之路。随着近年来中医药文化的复兴与普及, 民众对中医的信任与应用日益增长, 为推进中医自信, 弘扬中医文化, 探索川芎在更多领域的新应用, 进一步发挥其独特价值, 为人类的健康福祉贡献力量, 也就更加迫在眉睫了。

#### 基金项目

国家自然科学基金面上项目(82260905)。

#### 参考文献

- [1] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 261.
- [2] Huang, S., Chen, J., Liu, X., Xing, C., Zhao, L., Chan, K., *et al.* (2024) Evaluation of the Pharmaceutical Activities of Chuanxiong, a Key Medicinal Material in Traditional Chinese Medicine. *Pharmaceuticals*, **17**, Article 1157. <https://doi.org/10.3390/ph17091157>
- [3] Pu, Z.-H., Min, D., Liang, X. and Cheng, P. (2022) Total Alkaloids from the Rhizomes of *Ligusticum striatum*: A Review of Chemical Analysis and Pharmacological Activities. *Natural Product Research*, **36**, 3489-3506. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1830398>
- [4] Li, H., Zhuo, H., Yin, D., Li, W., Zhang, Y., Li, P., *et al.* (2021) Intra-Articular Injection of a Nanosuspension of Tetramethylpyrazine Dihydroxynaphthalenolate for Stronger and Longer-Lasting Effects against Osteoarthritis. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, **17**, 1199-1207. <https://doi.org/10.1166/jbn.2021.3094>
- [5] Li, J., Yu, J., Ma, H., Yang, N., Li, L., Zheng, D., *et al.* (2017) Intranasal Pretreatment with Z-Ligustilide, the Main Volatile Component of *Rhizoma chuanxiong*, Confers Prophylaxis against Cerebral Ischemia via Nrf2 and HSP70 Signaling Pathways. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **65**, 1533-1542. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04979>
- [6] Wang, W., Fang, S. and Xiong, Z. (2019) Protective Effect of Polysaccharide from *Ligusticum chuanxiong* Hort against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced Toxicity in Zebrafish Embryo. *Carbohydrate Polymers*, **221**, 73-83. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.05.087>
- [7] 李芊, 吴效科. 川芎化学成分及药理作用研究新进展[J]. 化学工程师, 2020, 34(1): 62-64, 44.
- [8] Yuan, X., Han, B., Feng, Z., Jiang, J., Yang, Y. and Zhang, P. (2020) Chemical Constituents of *Ligusticum chuanxiong* and Their Anti-Inflammation and Hepatoprotective Activities. *Bioorganic Chemistry*, **101**, Article 104016.

- <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104016>
- [9] Li, W., Tang, Y., Chen, Y. and Duan, J. (2012) Advances in the Chemical Analysis and Biological Activities of Chuanxiong. *Molecules*, **17**, 10614-10651. <https://doi.org/10.3390/molecules170910614>
  - [10] Kong, Q., Niu, Y., Feng, H., Yu, X., Wang, B., Liu, X., et al. (2024) *Ligusticum Chuanxiong* Hort.: A Review of Its Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgae105>
  - [11] He, S., He, X., Pan, S. and Jiang, W. (2023) Exploring the Mechanism of Chuanxiong Rhizoma against Thrombosis Based on Network Pharmacology, Molecular Docking and Experimental Verification. *Molecules*, **28**, Article 6702. <https://doi.org/10.3390/molecules28186702>
  - [12] Yang, Y., Wu, Z., Xia, F., Zhang, H., Wang, X., Gao, J., et al. (2020) Characterization of Thrombin/Factor Xa Inhibitors in Rhizoma Chuanxiong through UPLC-MS-Based Multivariate Statistical Analysis. *Chinese Medicine*, **15**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00376-0>
  - [13] Li, L., Chen, H., Shen, A., Li, Q., Chen, Y., Chu, J., et al. (2018) Ligustrazine Inhibits Platelet Activation via Suppression of the Akt Pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, **43**, 575-582. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3970>
  - [14] Sheu, J., Kan, Y., Hung, W., Lin, C. and Yen, M. (2000) The Antiplatelet Activity of Tetramethylpyrazine Is Mediated through Activation of NO Synthase. *Life Sciences*, **67**, 937-947. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00686-x](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00686-x)
  - [15] Zhang, Y., Ma, X., Guo, C., Wang, M., Kou, N., Qu, H., et al. (2016) Pretreatment with a Combination of Ligustrazine and Berberine Improves Cardiac Function in Rats with Coronary Microembolization. *Acta Pharmacologica Sinica*, **37**, 463-472. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.147>
  - [16] Lu, Z., Zhang, Y., Zhuang, P., Zhang, J., Zhou, H., Zhang, M., et al. (2015) Protective Effect of Suxiao Jiuxin Pill, a Traditional Chinese Medicine, against Acute Myocardial Ischemia in Dogs. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **15**, Article No. 373. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0908-9>
  - [17] Liu, X., Li, X., Ji, S., Cui, X. and Li, M. (2016) Screening of Bioactive Ingredients in *Ligusticum chuanxiong* Hort for Protection against Myocardial Ischemia. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **40**, 770-780. <https://doi.org/10.1159/000453137>
  - [18] Qian, W., Xiong, X., Fang, Z., Lu, H. and Wang, Z. (2014) Protective Effect of Tetramethylpyrazine on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2014**, Article 107501. <https://doi.org/10.1155/2014/107501>
  - [19] 赵润英, 郝伟, 孟祥军, 等. 阿魏酸川芎嗪后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(11): 1018-1021.
  - [20] 尚立芝, 韦大文, 王峰. 川芎嗪对心肌缺血再灌注损伤大鼠 HSP25 和 p38MAPK 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(10): 882-884.
  - [21] 杨明, 王朝平, 雷志强, 等. 川芎挥发油治疗心绞痛的网络药理学研究及实验验证[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(7): 867-878.
  - [22] Kim, E. and Rhyu, M. (2010) Synergistic Vasorelaxant and Antihypertensive Effects of *Ligusticum wallichii* and Angelica Gigas. *Journal of Ethnopharmacology*, **130**, 545-551. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.05.048>
  - [23] Bi, W., Yang, H., Liu, J., Cheng, T., Chen, C., Shih, C., et al. (2005) Inhibition of Cyclic Strain-Induced Endothelin-1 Secretion by Tetramethylpyrazine. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **32**, 536-540. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04227.x>
  - [24] Suzuki, A., Kagawa, D., Fujii, A., Ochiai, R., Tokimitsu, I. and Saito, I. (2002) Short- and Long-Term Effects of Ferulic Acid on Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats. *American Journal of Hypertension*, **15**, 351-357. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(01\)02337-8](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(01)02337-8)
  - [25] Chen, Y., Lu, W., Yang, K., Duan, X., Li, M., Chen, X., et al. (2020) Tetramethylpyrazine: A Promising Drug for the Treatment of Pulmonary Hypertension. *British Journal of Pharmacology*, **177**, 2743-2764. <https://doi.org/10.1111/bph.15000>
  - [26] Shao, Z., Li, J., Zhao, Z., Gao, C., Sun, Z. and Liu, X. (2010) Effects of Tetramethylpyrazine on Nitric Oxide/cGMP Signaling after Cerebral Vasospasm in Rabbits. *Brain Research*, **1361**, 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.011>
  - [27] Lubomirov, L.T., Papadopoulos, S., Filipova, D., Baransi, S., Todorović, D., Lake, P., et al. (2018) The Involvement of Phosphorylation of Myosin Phosphatase Targeting Subunit 1 (MYPT1) and MYPT1 Isoform Expression in NO/cGMP Mediated Differential Vasoregulation of Cerebral Arteries Compared to Systemic Arteries. *Acta Physiologica*, **224**, e13079. <https://doi.org/10.1111/apha.13079>
  - [28] Yang, D., Dong, W., Yang, Y., Zeng, Y., Liu, Y., Dong, Z., et al. (2022) Tetramethylpyrazine Improves Monocrotaline-

- Induced Pulmonary Hypertension through the ROS/iNOS/PKG-1 Axis. *Journal of Healthcare Engineering*, **2022**, Article 1890892. <https://doi.org/10.1155/2022/1890892>
- [29] Suzuki, A., Yamamoto, M., Jokura, H., Fujii, A., Tokimitsu, I., Hase, T., *et al.* (2007) Ferulic Acid Restores Endothelium-Dependent Vasodilation in Aortas of Spontaneously Hypertensive Rats. *American Journal of Hypertension*, **20**, 508-513. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.11.008>
- [30] Senaphan, K., Kukongviriyapan, U., Sangartit, W., Pakdeechote, P., Pannangpetch, P., Prachaney, P., *et al.* (2015) Ferulic Acid Alleviates Changes in a Rat Model of Metabolic Syndrome Induced by High-Carbohydrate, High-Fat Diet. *Nutrients*, **7**, 6446-6464. <https://doi.org/10.3390/nu7085283>
- [31] Banecki, K.M.R.M. and Dora, K.A. (2023) Endothelin-1 in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 11295. <https://doi.org/10.3390/ijms241411295>
- [32] Li, P., Peng, Y., Ma, Q., Li, Z. and Zhang, X. (2020) Study on the Formation of Antihypertensive Twin Drugs by Caffeic Acid and Ferulic Acid with Telmisartan. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 977-992. <https://doi.org/10.2147/dddt.s225705>
- [33] Chen, Y., Duan, Y., Yang, X., Sun, L., Liu, M., Wang, Q., *et al.* (2015) Inhibition of ERK1/2 and Activation of LXR Synergistically Reduce Atherosclerotic Lesions in ApoE-Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **35**, 948-959. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.305116>
- [34] Hou, Y., Yang, J., Zhao, G. and Yuan, Y. (2004) Ferulic Acid Inhibits Endothelial Cell Proliferation through NO Down-regulating ERK1/2 Pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, **93**, 1203-1209. <https://doi.org/10.1002/jcb.20281>
- [35] Hou, Y., Yang, J., Zhao, G. and Yuan, Y. (2004) Ferulic Acid Inhibits Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation Induced by Angiotensin II. *European Journal of Pharmacology*, **499**, 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.107>
- [36] Yuan, Y., Yuan, R., Xin, Q., Miao, Y., Chen, Y., Gao, R., *et al.* (2024) Tetramethylpyrazine and Paeoniflorin Combination (TMP-PF) Inhibits Angiogenesis in Atherosclerosis via miR-126/VEGF/VEGFR2 Signaling Pathway. *Journal of Future Foods*, **4**, 280-287. <https://doi.org/10.1016/j.jfutfo.2023.07.010>
- [37] 马慧, 任卫英, 袁颖, 等. 川芎嗪激活核因子相关因子-2 (Nrf-2)抑制高脂饮食喂养的 Apo-E 基因敲除小鼠的动脉粥样硬化[J]. 复旦学报(医学版), 2015, 42(1): 90-95.
- [38] Fu, R., Zhang, Y., Guo, Y., Zhang, Y., Xu, Y. and Chen, F. (2014) Digital Gene Expression Analysis of the Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms of Ligustrazine and Puerarin in Rat Atherosclerosis. *Gene*, **552**, 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.09.015>
- [39] Chen, J., Tian, J., Ge, H., Liu, R. and Xiao, J. (2017) Effects of Tetramethylpyrazine from Chinese Black Vinegar on Antioxidant and Hypolipidemia Activities in HepG2 Cells. *Food and Chemical Toxicology*, **109**, 930-940. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.017>
- [40] Zhang, Y., Ren, P., Kang, Q., Liu, W., Li, S., Li, P., *et al.* (2017) Effect of Tetramethylpyrazine on Atherosclerosis and SCAP/SREBP-1c Signaling Pathway in ApoE<sup>-/-</sup> Mice Fed with a High-Fat Diet. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2017**, Article 3121989. <https://doi.org/10.1155/2017/3121989>
- [41] 陈启庭, 林洪, 陈利捷, 等. 基于 GEO 数据库联合网络药理学研究川芎-赤芍药对治疗动脉粥样硬化的药理过程及分子机制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(6): 655-661.
- [42] Casella, S., Bielli, A., Mauriello, A. and Orlandi, A. (2015) Molecular Pathways Regulating Macrovascular Pathology and Vascular Smooth Muscle Cells Phenotype in Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 24353-24368. <https://doi.org/10.3390/ijms161024353>
- [43] Yang, W., Li, Y., Gao, H., Wu, X., Wang, X., Wang, X., *et al.* (2018) Protective Effect of the Ethanol Extract from *Ligusticum chuanxiong* Rhizome against Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy in Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **227**, 166-175. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.08.037>
- [44] Zhang, K., Fang, K., Wang, T., Xu, L., Zhao, Y., Wang, X., *et al.* (2021) Chemical Constituents from the Rhizome of *Ligusticum chuanxiong* Hort. and Their Nrf2 Inducing Activity. *Chemistry & Biodiversity*, **18**, e2100302. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100302>
- [45] Hu, S., Chen, S., Li, Z., Wang, Y. and Wang, Y. (2020) Research on the Potential Mechanism of Chuanxiong Rhizoma on Treating Diabetic Nephropathy Based on Network Pharmacology. *International Journal of Medical Sciences*, **17**, 2240-2247. <https://doi.org/10.7150/ijms.47555>
- [46] Zhang, H., Chen, H., Wu, X., Sun, T., Fan, M., Tong, H., *et al.* (2022) Tetramethylpyrazine Alleviates Diabetes-Induced High Platelet Response and Endothelial Adhesion via Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *Phytomedicine*, **96**, Article 153860. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153860>
- [47] Liu, Y., Li, X., Jiang, S. and Ge, Q. (2018) Tetramethylpyrazine Protects against High Glucose-Induced Vascular Smooth

- Muscle Cell Injury through Inhibiting the Phosphorylation of JNK, p38MAPK, and ERK. *Journal of International Medical Research*, **46**, 3318-3326. <https://doi.org/10.1177/0300060518781705>
- [48] Xiang, Y., Liu, Y., Xiao, F., Sun, X., Wang, X. and Wang, Y. (2020) 2,3,5,6-Tetramethylpyrazine Improves Diet-Induced Whole-Body Insulin Resistance via Suppressing White Adipose Tissue Lipolysis in Mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **532**, 605-612. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.08.099>
- [49] 俞鹏飞, 薛凯元, 林立, 等. 基于网络药理学及分子对接分析当归-川芎药对治疗银屑病的作用机制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(8): 910-914.
- [50] 董晋, 韩泽宇. 川芎活性物质阿魏酸乙酯联合有氧运动改善阿尔茨海默病大鼠的认知功能研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2024, 36(6): 659-666.
- [51] 左笑, 梁丽琦, 唐岚琦, 等. 川芎-天麻药对对偏头痛模型大鼠眶周机械痛阈及三叉神经节 AMPK/TRPA1 通路的影响[J]. 中医杂志, 2024, 65(7): 722-727.
- [52] Hu, Y., Bi, X., Zhao, P., Zheng, H. and Huang, X. (2015) Cytotoxic Activities, SAR and Anti-Invasion Effects of Butylphthalide Derivatives on Human Hepatocellular Carcinoma SMMC7721 Cells. *Molecules*, **20**, 20312-20319. <https://doi.org/10.3390/molecules201119699>
- [53] 李文庆, 彭成, 罗诗燕, 等. 川芎水煎液对 DEN 诱导肝纤维化大鼠肝功能及肝纤维化指标的影响[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(6): 109-114.