

川芎嗪的化学、药理 与临床应用

第2版

主 编 陈可冀



人民卫生出版社

川芎嗪的化学、药理 与临床应用

第2版

编写委员会

主 编 陈可冀

副主编 史大卓 徐 浩

主编助理 刘 玥

编 委 (按姓氏拼音为序)

陈可冀 陈 卓 郭 明 黄 烨

蒋跃绒 李爱峰 刘 玥 尚青华

史大卓 王景尚 王 辉 徐 浩

许 琳 薛 梅

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

川芎嗪的化学、药理与临床应用 / 陈可冀主编. —2 版.
—北京: 人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-18911-8

I. ①川… II. ①陈… III. ①心脏血管疾病-药理学
②心脏血管疾病-用药法 IV. ①R972 ②R540.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 073584 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育 资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

川芎嗪的化学、药理与临床应用
第 2 版

主 编: 陈可冀

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 7.5

字 数: 194 千字

版 次: 1999 年 4 月第 1 版 2014 年 5 月第 2 版

2014 年 5 月第 2 版第 1 次印刷 (总第 2 次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-18911-8/R · 18912

定 价: 35.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 **E-mail:** WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

川芎嗪的化学、药理 与临床应用



编写委员会

(第1版)

主 编 陈可冀

副主编 史大卓

编 委 (按姓氏笔画为序)

于 蓓	王军辉	史大卓	孙立华
刘青云	陈可冀	宋 军	姜国辉
钟 蓓	秦文娟	徐凤芹	夏仁慧
徐 浩	顾振纶	程汉桥	谢梅林



序 言

第2版

《川芎嗪的化学、药理与临床应用》自1999年3月由人民卫生出版社出版到现在,前后已过了15年。此后的十多年,该药在基础医学研究和临床应用方面都又有不少新的进展,并被列入2009年国家医保药品目录。

临床进一步的推广应用表明,该药对缺血性脑血管病、椎动脉供血不足、急性冠脉综合征、紧张性头痛、慢性肾功能不全、肺动脉高压及肺心病急性期等多种疾病,都有很好的不同程度的应用价值。川芎嗪的口服制剂、川芎嗪与阿魏酸的复合制剂,也都有类似的功效。北京协和医院核医学研究中心王世真院士应用核医学方法,并进一步证实了川芎嗪与阿魏酸的复合制剂可增强其抑制抗血小板活性的作用。

近一些年来,川芎嗪的基础医学研究也有进展,在cTnT(R141W)转基因小鼠扩张性心肌病模型中证实了川芎嗪具有抑制心肌扩大与改善心功能的作用。在家兔及大鼠实验中,还注意到其具有预防海马神经元病理变化的作用。实验研究还表明应用川芎嗪有改善术后肠粘连的作用。以上皆说明川芎嗪确有继续深入研究和临床应用的前景。

鉴于本书第一版面世后十多年来的进展,很多研究者在国

内外相继发表了很多很有价值的相关论著,说明川芎嗪有进一步研发和应用的潜力,尽管在临床案例观察上有些还缺乏完善的设计,有些例数还较少,但毕竟提供了不少进一步应用的启发,更由于该药毒性及不良反应很小,因此认为增订再版本书仍有其必要性,这个建议得到人民卫生出版社张科编辑的支持,刘玥博士进而做了很多具体的组织增订及编写工作。希望本书的再版,会对川芎嗪的临床合理应用起到促进作用,是以为序。

中国科学院院士

中国医师协会中西医结合医师分会会长 陈可冀

2014年元月,北京

导 言

川芎嗪(Ligustrazine, tetramethylpyrazine),是著名活血化瘀而兼有理气功用中药川芎的一种生物碱,近二十余年来,经我国城乡在临床上广泛应用,历久不衰,对治疗缺血性心脑血管疾病、缺血性肢体血管疾病、部分泌尿系统疾病及眼耳鼻咽喉科等有关系统疾病,取得了相当的效果,安全而无明显毒副反应。检索这类文献,可多达数百条,积累了相当丰富的实践经验。为了合理应用本药,并深入开展应用基础的研究,避免滥用,我们邀请有关不同专业的专家合作撰写这册《川芎嗪的化学、药理与临床应用》一书,算是1995年11月出版的《活血化瘀药化学、药理与临床》一书(山东科技出版社出版)的姊妹篇。

在丰富多彩的12 000余种传统中草药中,我们临床医生最常用的活血化瘀中药约近百种,其中除丹参、川芎、赤芍、红花、益母草等植物药及水蛭、虻虫、廕虫等动物药外,还有一部分如自然铜、花蕊石等矿物药。这些药物是流传久远、古老而又实用、富有生命力的防病治病武器,令人自豪。

活血化瘀药物是针对各种具有传统血瘀证候的疾病而设的,适应证很广,除上述提到的疾病外,对结缔组织病、月经病、外科及骨伤科疾病等,也常显示出良好的效果。20世纪60年

代我曾目睹已故名老中医蒲辅周治疗妇女月经不调,并不是一出手就是归脾汤类补益药方,而是喜用化癥回生丹等活血化瘀类方剂。已故著名老中医岳美中教授治疗头痛及心绞痛等痛证,也十分善用川芎以活血理气定痛。宋代著名文学家欧阳修患“中指挛缩”病,当时医生也是处以四生丸(五灵脂、补骨脂、川乌头、当归)取效。所以清代血证专家唐容川云:“一切不治之证,总由不善祛瘀”,此话虽有些过重,但蕴有真知灼见。

我在临床诊疗中也十分喜欢应用川芎治病,我十分赞赏《本草纲目》总结川芎为“血中气药”的观点,常有屡试屡验之感。除了王清任名方含川芎的补阳还五汤及血府逐瘀汤常用之外,治偏正头痛之《局方》川芎茶调散,治眩晕的《宣明论》方川芎丸(与天麻并用,重用川芎,川芎与天麻剂量比为16:4),治妇科病的《傅青主男女科》生化汤(川芎与当归、桃仁、黑姜、炙草同用),以及《金匱要略》的胶艾汤(重用川芎)等,临床都是很得心应手的。1972年我国在甘肃武威下五畦大队汉墓出土一批医简,处方中治瘀也用川芎和当归、丹皮等,这是二千年前的医药史料,使人弥足惊叹。

川芎嗪的研究和临床应用有一段发展过程。20世纪70年代初期,周恩来总理提出要加强冠状动脉粥样硬化性心脏病的防治研究,北京地区防治冠状动脉粥样硬化性心脏病协作组乃应运而生。中国医学科学院阜外医院院长吴英恺院士担任组长,黄宛教授、郭士魁老大夫、金荫昌教授、陈在嘉教授、寇文镛教授、王晓云药剂师,以及西苑医院、北京协和医院、北大医院、北京友谊医院、北京同仁医院、解放军总医院等十多家医院大协作。我和心血管科同志积极参加了这项在我国有一定开创性意

义的心血管病复方的多中心协作科研工作。我们对由川芎、丹参、赤芍、红花、降香组成的冠心Ⅱ号复方进行了大量的临床和基础研究工作,肯定了该方的改善冠脉循环和心肌供氧及提高纤溶蛋白活性的作用,确认了对冠心病心绞痛的治疗效果。此成果于1977年9月19~21日在北京友谊宾馆进行卫生部部级鉴定,并于次年获全国科学大会奖。我和郭士魁老大夫多次讨论该方的配伍特色,一直认为川芎是君药,动物实验也表明在增加冠脉血流量方面以川芎最显著,所以决定对川芎进行进一步的开发研究。经与北京制药工业研究所商定了协作计划,由该所化学室秦文娟教授等对川芎的化学成分挥发油、生物碱、有机酸和酚性物质等4个部分分离提取,经药理筛选,发现川芎生物碱和酚性部分有明显的扩张冠状动脉,增加冠脉血流量,降低心肌耗氧量作用,遂决定将生物碱部分(总生物碱)制成注射剂,临床观察表明对冠心病心绞痛的效果优于川芎浸膏。作为中医,郭士魁教授十分开明,十分主张这种拆方开发,以提高疗效为准则,令人敬佩。当时为了进一步探索其有效基础,又商定对川芎生物碱进行有效单体分离,秦文娟教授等分离出三个结晶,一号碱为四甲基吡嗪(tetramethylpyrazine),三号碱为 perolryne,遂进而对四甲基吡嗪进一步研究合成方法,并获得成功,成本低廉,为临床应用展示了良好前景。

鉴于在西苑医院病房观察到川芎总碱注射液治疗一例冠心病心绞痛病人不仅心绞痛好转,而且所并有的内耳前庭动脉血栓形成也有改善,听力好转。大家联想到是否可能对其他血栓栓塞性疾病会有作用。我和钱穆英医师于1974年底至1975年7月对一组冠状动脉粥样硬化性心脏病及急性闭塞性脑血管病

病人进行川芎嗪静脉点滴治疗前后即时血小板表面活性和聚集性的电子显微镜比较观察,在中国科学院生物物理研究所贝时璋院士实验室的管汀鹭、张锦珠教授当时参加了合作。我们采用了 Schatz 的方法,这个方法是 Schata IJ 和 Riddle JM 二人于 1970 年在芬兰召开的血栓形成与冠状动脉粥样硬化性心脏病国际研讨会上介绍的,其主要内容后来发表在《心血管病学进展》(Advances of Cardiology)上。我们很高兴地观察到健康人圆形血小板(致密,有光整的外围,电镜下密度一致)占多数,而冠状动脉粥样硬化性心脏病及脑梗死病人则树型血小板(电镜下中央区致密,但伸出一些短而钝的伪足,或一些长的伪足,其黏附聚集性能增大)及扩大型血小板(几个血小板连接在一起,细胞浆重新分布或缺少)增多。但是,经应用川芎嗪后,病人的树型及扩大型血小板比例明显减少。这些监测所见,对于我们进一步应用川芎嗪防治急性闭塞性脑血管病增大了决心和信心。此项结果发表于《中华内科杂志》1975 年第 2 期。此治疗和中医活血化瘀理论很吻合。Schatz 用此方法也曾证实肝素和 Pyridazine 有类似的结果。

自 1974 年下半年开始,西苑医院很快就治疗了 50 例急性脑血栓形成病人,经一周左右治疗后,90% 患者起效,70% 可下地步行,自理生活或工作。由于该药合成方便,每天 2 安瓿(80mg),当时成本只一角钱。1975 年 8 月我和郭士魁老大夫,北京制药工业研究所所长王普善教授共同主持了进一步推广的临床应用会议,由我作了临床使用情况介绍,北京协和医院谭铭勋教授,北京宣武医院肖镇祥教授,北京医科大学第一附属医院高素荣教授等都到会,随后本市 35 个医院进行协作研究应用,并

以罂粟碱或低分子右旋糖酐作随机对照药观察,到 1976 年上半年共治疗 545 例,疗效与西苑医院过去结论一致,不亚于阳性对照药物。当时北京友谊医院还用于治疗脑血管病后遗症,作为穴位注射药,使有些病程达 18 年之久的偏瘫、吞咽困难得到改善。北京积水潭医院用于断手再植防止小血管吻合处微血栓,也取得效果。北京儿童医院用于急性传染病及弥散性血管内凝血,也取得肯定效果。当时参加协作的北京师范大学对川芎嗪在小鼠体内代谢的研究表明,用 ^{14}C 标记经静脉注射后,可迅速通过血液循环,在血液中半衰期为 29.25 分钟,并能迅速通过血脑屏障,在中枢神经系统中广泛存在,以脑干居多,比大脑高 4 倍。川芎嗪在体内并不稳定,2 小时后已在尿中大部分分解,转化为其他代谢产物,只有 2%~4% 在体内不经分解而以原形排出,因而本药用于治疗缺血性脑血管病是合适的。1976 年 11 月 10~14 日川芎嗪经过专家鉴定,并于当年被评为北京市科技成果奖,进一步推广应用。

此后,全国各地不少医疗科研单位陆续发表有关论著,揭示川芎嗪的药理作用,临床适应证也得到进一步增加,已被列入公费医疗用药。临床表明,如应用剂量不过大,一般是安全的。1985 年 3 月,吴余升教授和我在《中国中西医结合杂志》上介绍了我们观察到的川芎嗪对血栓素 A_2 (TXA_2) 生物合成的影响及作用机制,应用放射薄层色谱扫描、放射自显影及放射免疫测定等同位素技术,阐明川芎嗪有抑制肾髓质微粒体合成 TXA_2 作用,主要是选择性地抑制了 TXA_2 合成酶的活力,而对环氧化酶活性影响不明显,进一步证明对血栓栓塞性疾病的应用前景。1996~1997 年,我室史大卓教授、马晓昌医师和钟蓓医师等,从

分子生物学水平证实了川芎嗪具有抑制血管平滑肌细胞增殖的作用。1997~1998年,我的研究生于蓓医师进一步阐明了这一抑制血管平滑肌细胞增殖的作用机制是在于川芎嗪的具有诱导其凋亡的作用。1998年,台湾阳明大学医学院洪传岳、黄怡教授和我共同指导的博士研究生张方直医师作了一系列川芎嗪对门脉高压影响的研究,得到确证,并认为可轻度增高心脏指数(*Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1998, 50:881~884)。以上结果都使我有理由相信,川芎嗪的基础理论研究和临床应用还将得到深入,并从这一侧面进一步发扬光大我国传统医药学。

陈可冀

一九九九年,北京

目 录

第一章 川芎和川芎生物碱	1
第二章 川芎嗪的化学	13
第一节 川芎嗪的提取、分离和结构鉴定	14
第二节 盐酸川芎嗪的合成	15
第三节 盐酸川芎嗪及其注射液的含量测定及质量	17
第四节 川芎嗪类似物、衍生物的合成及药理作用的研究	22
第三章 川芎嗪的药物代谢动力学	31
第一节 川芎嗪的吸收	31
第二节 川芎嗪的体内分布	32
第三节 川芎嗪的药代动力学	33
第四节 TMP 的体内代谢及生物转化	38
第五节 川芎嗪的排泄	39
第六节 不同剂型川芎嗪的生物利用度及药代动力学比较	40
第四章 川芎嗪的药理作用	44
第一节 对心、脑血管系统的作用	44
第二节 对血液系统的作用	49

第三节	调节血脂及抗动脉粥样硬化作用	51
第四节	对呼吸系统的影响	52
第五节	对消化系统的影响	55
第六节	对泌尿系统的影响	56
第七节	对肿瘤的作用	56
第八节	抗氧化作用	57
第九节	对免疫功能的影响	58
第十节	对运动系统的影响	58
第十一节	放射增敏和放射保护作用	59
第十二节	毒性和不良反应	59
第五章	川芎嗪的临床应用	67
第一节	神经系统疾病	67
第二节	心血管系统疾病	81
第三节	呼吸系统疾病	126
第四节	消化系统疾病	147
第五节	内分泌系统疾病	170
第六节	泌尿系统疾病	180
第七节	结缔组织疾病	194
第八节	骨伤科疾病	198
第九节	妇产科疾病	202
第十节	眼耳鼻咽喉疾病	209
第十一节	肿瘤	216

第 一 章

川芎和川芎生物碱

川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort 的干燥根茎。原名芎藭,又名雀脑芎、京芎、胡芎、抚芎、台芎、西芎等。始载于《神农本草经》,被列为上品,为常用中药。《本草图经》指出:“……今关陕川蜀江东山中多用之,而以蜀川者为胜。”并附有永康军芎藭图,系伞形科植物,永康军在现今四川灌县境内。《本草纲目》载:“蜀地少寒、人多载蒔……,清明后宿根生苗,分其枝横埋之,则节节生根。八月根下始结芎藭。”川芎以四川灌县、崇庆县产量大,品质优,销全国并有出口。据上所述,长期以来以四川省栽培的川芎较好,古今一致^[1]。

川芎味辛,性温。据《神农本草经》记载,川芎主治“中风入脑、头痛、寒痹,筋挛缓急、金疮、妇人血闭无子”。由此可见,川芎在当时已广泛应用于内、外、妇等科的疾病。此后,历代医家在此基础上,对川芎的功用做了进一步的阐发。《名医别录》认为该药能治“脑中冷动、面上游风去来、目泪出、多涕唾、忽忽如醉、诸寒冷气、心腹坚痛、中恶、卒急肿痛、胁风痛、温中内寒”,强调了该药的祛风散寒之功效,并认为该药还有燥湿之功。苏颂在《本草图经》中指出该药“蜜和大丸,夜服,治风痰殊效”。延至元代,丹溪复用芎藭“开郁行气”,他在其《丹溪心法》中曾载:“苍术,抚芎,总解诸郁,随证加入诸药,凡郁皆在中焦,以苍术、抚芎开提其气以升之。”明代的倪朱谟总结了前贤对芎藭的认识,对川芎的功效进行了概括,认为川芎“上行头目,下调经水,

中开郁结”，是“血中气药”。同时还指出“尝为当归所使，非第治血有功，而治气亦神验也。凡散寒湿，去风气，名目疾，解头痛，除胁痛，养胎前，益产后，又癥瘕结聚，血闭不行，痛痒疮疡，痈疽寒热，脚弱痿痹，肿痛却步，并能治之”，而且能“去一切风，调一切气”。总之，川芎的功用可以归纳为祛风止痛，行气开郁，活血通脉，燥湿除痹四大方面。

川芎的产地不同，其临床效用也有较大差异。清代的杨树泰在其《本草述钩元》中，就对此做过简要的论述，认为“芎藭，蜀产名川芎，治血虚胎产病俱优；西芎产关中，专治偏头痛；台芎产浙江台州，以散风驱湿；抚芎产江西抚州，开郁散气宽胸走经络”。20世纪90年代，江西省药物研究所的有关人员曾对川芎、抚芎、金芎，以及东芎的药理活性进行比较，发现四种芎类均有镇痛作用，其水提液的镇痛强度分别为川芎 > 抚芎 > 金芎 > 东芎，而醇提液的抑制强度为川芎 > 东芎 > 抚芎 > 金芎。另外，它们均能增加兔颈总动脉的血流量，但其作用强度略有差异，其作用强弱的顺序为川芎 > 东芎 > 抚芎，而京芎则无明显作用^[2]。可见川芎较其他芎类有较强的药理活性。所以，临床运用时，应加以区分。

川芎的化学成分研究始于上个世纪30年代。1936年曾从川芎的挥发油中提取到 α 、 β -不饱和- γ -丁内酯，同时，还发现川芎中含有对生物碱试剂呈强阳性反应物质。直至1957年，有关人员才从川芎中分离出具有特殊气味、易挥发的油状生物碱，与氯铂酸结合，生成盐的化学式为 $C_{27}H_{37}N_3 \cdot H_2PtCl_6$ ，但其化学结构还未能确定。上个世纪60年代初，日本学者又从中性油中分离得到3-亚丁基苯酞和藁本内酯^[3]。上个世纪70年代初，随着对活血化瘀药研究的广泛开展，川芎被应用于治疗心脑血管疾病，并取得了较好的临床疗效。由此，川芎开始引起人们的广泛的重视，对川芎的研究也进一步深入开展起来。

川芎的化学成分相当复杂。目前，有关学者已从川芎中分离、鉴定出40多个化合物^[3]。已分离得到的生物碱^[4,5]有川芎嗪（即四甲基吡嗪 tetramethylpyrazine），异亮氨酰缬氨酸内酰胺，

L-异亮氨酰-L-缬氨酸酐(L-isobutyl-L-Valine anhydride), 川芎嗪(Perlolyrine), 1-乙酰基- β -卡琳, 尿嘧啶, L-缬氨酰-L-缬氨酸酐, 盐酸三甲胺, 盐酸胆碱; 酚类化合物^[1,5-8]有川芎酚(chuanxingol, 即4-羟基-3-丁基苯酚), 阿魏酸(ferulic acid), 大黄酚(chrysophanol)等; 内酯类化合物^[9]有丁基呋内酯(butylphthalide), 藁本内酯(ligustilide)等; 萜类化合物^[10]有匙叶桉油烯醇(spathulenol)等。川芎挥发油的主要成分有藁本内酯和香桉烯等^[11]。

研究颇为深入的川芎嗪在后面几章将有详尽的论述。这里仅就川芎及其生物碱的药理学研究及临床应用作一简要介绍。

一、药理学研究

(一) 中枢神经系统

川芎有明显的镇静作用。川芎煎剂 25~50g/kg 灌胃, 能抑制小鼠的自发活动, 且对小鼠的镇静作用较大鼠更明显, 能延长由戊巴比妥诱导的小鼠睡眠时间, 但不能拮抗咖啡因引起的兴奋, 也不能防止 5-甲烯四氮唑、可卡因引起的惊厥或致死作用^[12]。有人认为川芎的镇静作用是由于所含的阿魏酸所致^[13]。

(二) 心血管系统

1. 对心脏血液动力学的影响

川芎的水煎剂, 对蟾蜍心脏主要是兴奋作用, 但高浓度时呈抑制作用。川芎挥发油对心脏也呈麻痹抑制作用^[14]。川芎及其提取物均具有扩张冠脉、增加冠脉流量、降低心肌氧耗等作用。川芎总生物碱与酚性物质作用相似, 能扩张冠状动脉, 静脉注射川芎生物碱 50mg/kg 时, 可使犬的冠脉流量增加 90%, 血管阻力降低 68%, 能抑制盐酸肾上腺素及氯化钾所引起的血管收缩作用。用川芎总生物碱 0.88~1.25mg/ml 和酚性物质 1.25~1.78mg/ml, 就能抑制盐酸肾上腺素及氯化钾所引起的家兔离体胸主动脉搏的收缩作用, 且其抑制率随药物浓度的增加而加大^[14]。川芎煎剂使小鼠心肌耗氧量有所降低, 并维持 0.5~1 小时^[15,13]。黑龙江中医药大学采用放射性同位素 ^{86}Rb 示踪法测定川芎Ⅲ号碱——