

# 川芎嗪的药理作用和临床应用研究进展

陈星韵,董永喜,陈莉娜,董莉\*

贵州医科大学药学院,贵安新区 550025

**摘要:**川芎嗪(tetramethylpyrazine)为伞形科藁本属植物川芎的主要有效成分,临床上用于治疗缺血性心脑血管疾病、神经退行性疾病等多项疾病均具有很好的疗效。本文根据近年来川芎嗪的临床应用研究文献,对其临床应用进展和药理作用进行综述,以供临床参考。

**关键词:**川芎嗪;药理作用;临床应用

中图分类号:R961

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2023)Suppl-0159-06

DOI:10.16333/j.1001-6880.2023.S.021

## Research progress on pharmacological action and clinical application of tetramethylpyrazine

CHEN Xing-yun, DONG Yong-xi, CHEN Li-na, DONG Li\*

Guizhou Medical University, Gui'an New Area 550025, China

**Abstract:** Tetramethylpyrazine is the main effective component of *Ligusticum chuanxiong* (family Umbelliferae), it is clinically used to treat ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases with good curative effect. Based on the clinical application research literature of tetramethylpyrazine in recent years, the clinical application progress and pharmacological effects of tetramethylpyrazine are reviewed for clinical reference.

**Key words:** tetramethylpyrazine; pharmacological action; clinical application

川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)化学名2,3,5,6-四甲基哌嗪,是从具有活血行气、祛风止痛功效的伞形科植物川芎中提取的一种生物碱。川芎嗪具有抑制心肌收缩、增加冠脉流量、扩张血管、改善微循环、抗血栓、消炎、抗氧化应激、抑制神经细胞凋亡、减轻肝毒性以及肿瘤抑制等多种作用<sup>[1-5]</sup>。本文现就近年来川芎嗪在心脑血管疾病、神经退行性疾病、肿瘤相关疾病、肝纤维化等多类疾病的应用,对川芎嗪的临床应用进展和药理作用进行综述,以期对川芎嗪的合理利用与开发提供参考依据。

### 1 临床应用

#### 1.1 治疗癫痫

Zhang等<sup>[1]</sup>探究了川芎嗪联合抗癫痫药医治晚发性外伤性癫痫的临床疗效。结果发现,治疗组的

临床显效率显著高于仅使用常规抗癫痫药的对照组,表明川芎嗪对辅助医治晚发性外伤性癫痫疗效确切,值得临床推广。Jin等<sup>[2]</sup>研究发现,TMP对小鼠海马和角膜电点燃有抗癫痫作用,并且推测慢性TMP给药可能不会引起药物耐药性,这就意味着TMP可作为一种长期治疗边缘癫痫的神经病理学进展。Yin等<sup>[3]</sup>认为川芎嗪抗癫痫的作用机制是多靶点的,而且在鼻腔、眼部给药便捷、吸收迅速、生物利用度高,对于癫痫急救、自救具有重大的研究前景及临床意义。

#### 1.2 治疗神经退行性疾病

神经退行性疾病主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症、亨廷顿病、多发性硬化症和各种类型脊髓小脑共济失调。Huang等<sup>[4]</sup>探讨了TMP对AD的潜在影响。结果证明,TMP治疗改变了海马蛋白体,减少了AD病理学,并减少了两个AD模型的认知障碍,表明TMP可以改善AD的症状,值得临床推广。Cui等<sup>[5]</sup>探究了川芎嗪治疗帕金森病的神经保护作用

收稿日期:2022-06-01 接受日期:2022-07-06

基金项目:国家自然科学基金(81960630);贵州省普通高等学校青年科技人才成长项目(黔教合KY字[2021]164);贵州省卫生健康委员会科学技术基金(gzkwj2021-448);贵州省大学生创新创业训练计划(202010660029)

\*通信作者 Tel:86-851-88416153; E-mail: dongli@gmc.edu.cn

用及其作用机制。实验结果证明, TMP 通过调节 miR-150/AKT3 通路来减轻神经刺激, 对于异氟醚所诱导的认知功能障碍具有保护作用。Meng 等<sup>[6]</sup>对川芎嗪在神经退行性疾病中的作用进行了综述, 认为 TMP 治疗可能成为预防和治疗神经退行性疾病的新方法, 使更多的神经退行性疾病患者受益。

### 1.3 治疗肝纤维化

肝纤维化是慢性肝病向肝硬化发展的重要中间环节, 属于初期阶段, 具备可逆性的特点。Chen 等<sup>[7]</sup>实验探查了 TMP 对肝纤维化的中心环节肝星状细胞的细胞活化与凋亡的作用。结果表明, TMP 可以通过阻滞细胞的 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 来抑制活化的肝星状细胞的增殖, 同时诱导活化的肝星状细胞发生凋亡, 产生抗肝纤维化的作用。Kong 等<sup>[8]</sup>进一步研究了川芎嗪联合丹皮酚对肝纤维化的抑制作用及作用机制。结果表明, 二者可以通过抑制肝星状细胞线粒体活性, 诱导促进氧化应激、凋亡、炎症和抑制细胞外基质的形成和沉积, 从而有效抑体内肝脏炎症, 具有显著的抗肝纤维化的作用。Ching 等<sup>[9]</sup>实验探究了川芎嗪在胆道闭锁的肝纤维化治疗中的作用机制。结果发现, 川芎嗪可以通过增加 miR-145 并靶向抑制 Smad3, 在胆道闭锁治疗中改善胆道闭锁动物的肝纤维化作用。

### 1.4 治疗骨性关节炎

骨性关节炎在中老年人群中发病率极高, 并且具有很高的致残率。Zeng<sup>[10]</sup>实验探究了川芎嗪联合塞来昔布治疗早期膝骨关节炎大鼠的疗效。结果表明, 二者联合可以通过上调软骨组织中 PI3K/AKT 信号通路蛋白的表达, 调节大鼠血液高凝状态, 显著降低软骨组织的炎症因子, 从而起到较好的治疗作用。Li 等<sup>[11]</sup>探究了 TMP 在脂多糖中对 AT-DC5 细胞造成的损害的保护作用。结果表明, TMP 通过介导 MyD88/NF- $\kappa$ B/p38MAPK 通路减轻脂多糖所导致的细胞损伤, 认为 TMP 可能是临床治疗骨性关节炎的有效药物。Liang 等<sup>[12,13]</sup>对川芎嗪治疗膝骨性关节炎的作用机制进行了实验探究。结果表明, 川芎嗪主要是通过调节软骨细胞, 上调 miR-20b 的表达, 激活 BMP-2/Smad1 信号通路, 从而抑制软骨下骨血管的形成, 维持骨重塑平衡, 抑制软骨细胞的炎性反应, 更好的减缓关节软骨的退变程度。

### 1.5 治疗缺血性卒中

缺血性卒中 (ischemic stroke, IS) 近年来发病率逐年上升, 具有很高的致残率和死亡率, 缺血性卒中

发病的关键因素之一是血小板的异常活化<sup>[14]</sup>, Guan<sup>[15]</sup>基于这一点探究了川芎嗪抗血小板活化的作用效果与机制。结果显示, TMP 可以抑制 P2Y<sub>12</sub> 受体介导血小板活化, 其作用机制可能与上调 AC/cAMP 信号通路, 抑制 p-Akt 蛋白表达有关。Zhang 等<sup>[16]</sup>研究了川芎嗪抗血小板活化的作用机制。结果显示, 川芎嗪可以通过 ERK5/P70S6K/Rac1 信号通路来抑制血小板活化, 使其难以聚集、黏附、释放, 从而阻止血栓的形成。Zhu 等<sup>[17]</sup>研究发现, TMP 可以促使神经元分化和迁移, 提高树突的可塑性, 并且可以通过抗凋亡、抗氧化和抗炎作用增强对脑缺血损伤的保护作用。Jiang 等<sup>[18]</sup>对丹参川芎嗪辅助治疗急性缺血性卒中的疗效和安全性进行了探究, 结果显示, 川芎嗪辅助治疗急性 AIS 可以显著提升其临床疗效, 且临床使用安全性较好, 值得推广。

### 1.6 治疗肿瘤相关疾病

Li 等<sup>[19]</sup>研究发现, 在川芎嗪抗消化系统肿瘤的作用机制中, 川芎嗪对于肿瘤细胞的增殖、细胞凋亡和自噬、侵袭、转移、组织血管的生成、逆转耐药、免疫调节等多个方面都具有一定作用。Zou 等<sup>[20]</sup>对 TMP 和紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 结合的抗肿瘤作用进行了研究, 结果发现, TMP 与 PTX 联合, 通过抑制 ERK1/2 和 Akt 通路来抑制血管生成, 促进了肿瘤细胞的凋亡, 并且 TMP 可以通过显著减轻肿瘤负荷和部分降低 PTX 毒性, 增强 PTX 的抗肿瘤作用。Zhou 等<sup>[21]</sup>探讨了川芎嗪对前列腺癌的影响和作用机制, 研究显示, 川芎嗪可以降低癌细胞的活力, 增加细胞凋亡, 通过使 DPP10-AS1/CBP/FOXMI 信号通路失活达到抑制前列腺癌的作用。

### 1.7 治疗慢性心力衰竭

Yang 等<sup>[22]</sup>研究显示, 丹参川芎嗪联合沙库巴曲缬沙坦参与临床治疗, 能够显著改善慢性心衰患者的左心室功能, 降低 NT-proBNP、MMP-9 的水平, 其疗效及安全性较优, 值得临床推广。Li 等<sup>[23]</sup>研究丹参川芎嗪联合黄芪医治慢性充血性心力衰竭患者的疗效, 结果显示, 丹参川芎嗪与黄芪二者联合增强了患者的心肌收缩率, 改善心肌舒张功能不全, 减轻心肌受损以及心脏负荷过重等状况, 值得临床推广。Zhong 等<sup>[24]</sup>研究发现, 丹参川芎嗪参与临床辅助治疗的患者临床总有效率达 94.87%, 可以改善患者的心功能, 并且可以通过调节炎症因子水平, 来减轻心肌能量的消耗, 促进血细胞的循环速度。

## 1.8 治疗脓毒症

脓毒症是一种由病原微生物侵入机体引发的全身炎症反应综合征,近年来成为导致重症患者死亡的主要因素。Huang 等<sup>[25]</sup>探究了川芎嗪对脂多糖诱导的脓毒症大鼠的治疗作用,实验结果表明,TMP 能减少炎症细胞浸润,通过保护血脑屏障、抑制炎症反应和一氧化氮系统来改善脂多糖诱导的大鼠脓毒症。Ying 等<sup>[26]</sup>通过川芎嗪治疗脓毒症急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的大鼠的手术存活率、肾脏含水量、肾脏病理学形态等结果得出结论,川芎嗪能保护脓毒症 AKI 小鼠的血管内皮细胞,减轻小鼠的急性肾损伤,从而起到保护肾功能、改善小鼠生存率的作用。Zhang 等<sup>[27]</sup>研究了川芎嗪对脓毒症小鼠肝脏的保护作用,结果表示,川芎嗪能够通过抑制肝脏炎症因子和过氧化物酶释放,保护脓毒症小鼠肝脏病理变化并提高肠穿孔术后 7 d 生存率,改善预后。

## 1.9 治疗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是冠心病、脑梗死、外周血管病发病的主要原因,其中泡沫细胞的形成是 AS 发病的早期阶段,在这一阶段,巨噬细胞中 ox-LDL 的摄取或受损胆固醇流出是泡沫细胞形成的主要原因。因此 Duan 等<sup>[28]</sup>探讨了 TMP 对 RAW 264.7 巨噬细胞和载脂蛋白 e 缺失小鼠的作用及机制,结果显示,TMP 可通过 PI3K/Akt 和 p38 MAPK 信号通路上调 ATP 结合盒转运蛋白,从而抑制巨噬细胞脂质蓄积,延缓载脂蛋白 e 缺失小鼠动脉粥样硬化的进展。Yuan 等<sup>[29]</sup>探究了川芎嗪和芍药苷对于低密度脂蛋白诱导的动脉粥样硬化斑块血管生成的影响,实验结果表明,TMP 和芍药苷可以通过抑制 VEGF/VEGFR2 和 Jagged1/Notch1 信号通路,提高动脉粥样硬化斑块的稳定性。Wei 等<sup>[30]</sup>实验研究表明,川芎嗪可以通过对血管内皮细胞的保护作用、对血管平滑肌细胞增殖的抑制作用、调节血脂浓度、抗血小板聚集以及抗纤维化等几个作用机制防止动脉粥样硬化,疗效确切,值得临床推广。

## 1.10 治疗脊髓损伤

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是脊柱损伤最严重的并发症,常常导致损伤节段以下严重的肢体功能障碍。Zhang 等<sup>[31]</sup>探究了 TMP 对 SCI 大鼠运动功能恢复的作用及机制,结果显示,川芎嗪能通过抑制 STAT3 磷酸化及 IL-17 表达来改善脊髓损伤后的病理改变,从而促进大鼠运动功能的恢复。Liu

等<sup>[32]</sup>研究了 TMP 对脊髓损伤后功能恢复的影响,结果显示,TMP 可以促进神经突生长和神经元细胞增殖,抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 NF- $\kappa$ B 信号通路,在体内体外均对脊髓损伤有保护作用。Wang 等<sup>[33]</sup>研究结果显示,丹参川芎嗪注射液联合针刺治疗脊髓损伤患者的疗效显著,能通过改善神经功能,增加 HSP70 的表达,降低 MCP-1 的表达,从而防止脊髓损伤继发性损伤的持续进展,值得临床推广。

## 1.11 治疗肺高血压

肺高血压(pulmonary hypertension, PH)是一种动脉变厚,阻碍血液流动的疾病。Chen 等<sup>[34]</sup>评估了 TMP 对动物模型和肺动脉高血压或慢性血栓肺高血压患者的治疗效果,结果显示,TMP 基于其急性血管吸附剂对远离性肺动脉的影响及其对肺动脉平滑肌细胞的抗增殖作用,有可能成为治疗肺高血压有效和安全的疗法。Muralidharan 等<sup>[35]</sup>利用热分析、电子显微镜、光学显微镜等多种方法,对非喷雾干燥和喷雾干燥 TMP 进行综合定性其在肺高血压中的作用。结果显示,川芎嗪具有生物相容性和非细胞毒性,且肺高血压研究的体内病鼠单冠素模型表明,吸入的 TMP 气溶胶作为吸入液体和干粉,可以防止单冠素诱导 PH 大鼠模型 PH 的进展。

## 2 药理作用

### 2.1 心肌细胞的保护作用

川芎嗪具有消炎、抗氧化应激作用。Yang<sup>[36]</sup>发现 TMP 能够保持线粒体结构与功能的完整性,对氧化损伤具有保护作用。Guan 等<sup>[37]</sup>探讨了 TMP 对两肾一夹高血压模型大鼠心肌的保护作用,实验结果显示,TMP 可以缓解心肌细胞损伤,其作用机制可能与抑制 RhoA/ROCK 通路有关。Zhu 等<sup>[38]</sup>探究了川芎嗪对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制,结果表明,采用川芎嗪进行预处理能减少心肌梗死面积,有效减轻心肌缺血再灌注损伤,其机制可能与维持线粒体能量代谢、抗氧化和心肌线粒体解耦联蛋白 3 相关的信号通路有关。

### 2.2 抗动脉粥样硬化作用

Yang 等<sup>[39]</sup>采用网络药理学方法预测川芎嗪与阿魏酸抗动脉粥样硬化的药理作用机制,实验结果证明川芎嗪和阿魏酸主要通过多靶点协作调控脂肪细胞因子信号、花生四烯酸新陈代谢、低氧诱导因子等多种信号通路,协同参与抑制炎症反应的过程,从而达到治疗动脉粥样硬化的作用。Yuan 等<sup>[40]</sup>探究了川芎嗪对动脉粥样硬化的作用及其机制,结果表

明,TMP 可以通过抑制血管内皮生长因子 R2 而抑制斑块内血管新生、减小斑块面积,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。

### 2.3 抗血栓作用

Yang 等<sup>[41]</sup>研究了川芎嗪抗血栓的作用及机制,实验结果表明,TMP 能够有效减少大鼠和家兔动静脉血栓的形成,其机制可能与保护内皮和抑制血小板聚集有关。Li 等<sup>[42]</sup>探究了川芎嗪在血管钙化中的作用,实验结果表明,TMP 可以通过激活过氧化物酶体增殖激活受体降低  $\beta$ -GP 诱导的血管平滑肌细胞钙化,降低成骨和软骨分化标志物的表达。

### 2.4 抑制神经元凋亡作用

Zhao 等<sup>[43]</sup>研究了川芎嗪对大鼠血管性痴呆和氧和葡萄糖剥夺 PC12 细胞凋亡的综合神经保护机制,实验研究表明,川芎嗪作为一种用于血管性痴呆疾病治疗的神经保护剂十分有研究前景。Li 等<sup>[44]</sup>研究了川芎嗪影响神经认知障碍的分子机制,实验结果表明,TMP 可以通过激活自噬,改善脂多糖诱导的神经认知障碍,并且通过调节信号通路  $PI_3K/AKT/mTOR$  来改善神经元损伤。

### 2.5 减轻肝毒性作用

Ma 等<sup>[45]</sup>研究了川芎嗪对环磷酰胺诱导的肝毒性的是否具有保护作用,实验结果表明,TMP 治疗可显著减轻肝毒性,改善肝脏结构和功能,抑制氧化应激和炎症伴细胞焦亡,这与抑制 Txnip/Trx/NF- $\kappa$ B 通路呈正相关。Shang 等<sup>[46]</sup>研究了延胡索乙素与川芎嗪联合使用的疗效,结果显示,联合使用后能显著降低延胡索乙素对大鼠肝脏的毒性作用。

### 2.6 抑瘤作用

Zhang 等<sup>[47]</sup>从川芎嗪诱导肿瘤细胞凋亡和自噬、抑制新生血管的形成、逆转癌细胞的多重耐药性、抑制细胞增殖和迁移等四个方面探讨了 TMP 的抗癌作用,实验结果表明,TMP 参与了多条信号通路和分子靶点,从所探究的四个方面阻止癌细胞的生长和繁殖。Chen<sup>[48]</sup>对 TMP 抗胃癌细胞侵袭和迁移作用中的机制进行了研究,实验结果表明,TMP 可以通过激活 AMPK $\alpha$ ,并抑制 EMT 途径,进而抑制胃癌细胞侵袭和迁移能力。

## 3 总结与展望

近年来,临床对川芎嗪的研究愈发深入,通过对川芎嗪近年来的临床应用和药理作用进行综述,发现川芎嗪不仅对治疗心脑血管疾病疗效确切,而且多种新的临床应用也逐渐清晰,其在临床上治疗癫

痫、神经退行性疾病、脓毒症、肿瘤相关疾病等多种疾病均疗效较好,且有更加深入研究的价值。在肝纤维化、骨性关节炎、肿瘤相关疾病的治疗中,发现川芎嗪联合用药治疗疾病,能够起到促进治疗的作用,提示川芎嗪联合用药在临床上前景广阔,值得更深入地研究。但在新发现的可治疗疾病中,诸多机制仍不甚明晰,仍然需要更加深入的研究。

### 参考文献

- Zhang TY. Clinical effect on late onset post-traumatic epilepsy with therapy of ligustrazine and antiepileptics [J]. Stud Trace Elem Health(微量元素与健康研究),2018,35:40-41.
- Jin Y, et al. Tetramethylpyrazine reduces epileptogenesis progression in electrical kindling models by modulating hippocampal excitatory neurotransmission [J]. ACS Chem Neurosci,2019,10:4854-4863.
- Yin CE, et al. Research progress on antiepileptic effect of ligustrazine and its mechanism [J]. J Liaoning Univ TCM(辽宁中医药大学学报),2022,24:121-125.
- Huang X, et al. Tetramethylpyrazine improves cognitive impairment and modifies the hippocampal proteome in two mouse models of alzheimer's disease [J]. Front Cell Dev Biol,2021,9:632843.
- Cui H, et al. Tetramethylpyrazine ameliorates isoflurane-induced cognitive dysfunction by inhibiting neuroinflammation via miR-150 in rats [J]. Exp Ther Med,2020,20:3878-3887.
- Meng Z, et al. The roles of Tetramethylpyrazine during neurodegenerative disease [J]. Neurotox Res,2021,39:1665-1677.
- Chen QX, et al. Effect of tetramethylpyrazine on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床),2018,34:48-53.
- Kong D, et al. Combined therapy with ligustrazine and paeonol mitigates hepatic fibrosis through destroying mitochondrial integrity of stellate cell [J]. Am J Transl Res,2020,12:1255-1266.
- Chen K, et al. Tetramethylpyrazine regulates hepatic fibrosis and Smad3 signaling pathway in biliary atresia animal model through miR-145 [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报),2021,37:590-591.
- Zeng LH, et al. Effect of ligustrazine combined with celecoxib in rats with early knee osteoarthritis [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志),2019,35:1363-1365.
- Li Q, et al. Tetramethylpyrazine alleviates lipopolysaccharide-

- induced damage in ATDC5 cells via down-regulating MyD88 [J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 111:104317.
- 12 Liang GH, et al. Research progress of mechanism of tetramethylpyrazine on osteoarthritis[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*(中华中医药杂志), 2020, 35:6228-6232.
- 13 Liang GH, et al. Effects of ligustrazine on miR-20b/VEGF and BMP2/Smad1 pathways in subchondral bone of knee osteoarthritis model rats[J]. *China Pharm*(中国药房), 2019, 30:448-453.
- 14 Yu YC, et al. Network pharmacology of tetramethylpyrazine in treatment of ischemic stroke[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2020, 38:109-114.
- 15 Guan BY. The antiplatelet mechanism of tetramethylpyrazine via P2Y<sub>12</sub> receptor-mediated signaling pathway[D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences(中国中医科学院), 2020.
- 16 Zhang LY, et al. Ligustrazine inhibits platelet activation and thrombus formation Via ERK5/p70S6K/Rac1 signaling[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2021, 39:135-139.
- 17 Zhu T, 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.
- 18 Jiang HY, et al. A systematic review of *Salviae Miltiorrhizae* and ligustrazine hydrochloride injection as adjunctive therapy for acute ischemic stroke within 72 h[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2021, 52:5663-5675.
- 19 Li H, et al. Research progress on anti-tumor effect of ligustrazine in digestive system neoplasms[J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*(南京中医药大学学报), 2020, 36:424-427.
- 20 Zou L, et al. Tetramethylpyrazine enhances the antitumor effect of paclitaxel by inhibiting angiogenesis and inducing apoptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:707.
- 21 Zhou Y, et al. Tetramethylpyrazine reduces prostate cancer malignancy through inactivation of the DPP10AS1/CBP/FOXMI signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2020, 57:314-324.
- 22 Yang J, et al. Sacubitril-valsartan combined with *Salvia miltiorrhiza*-ligustrazine on left ventricular function and levels of NT-proBNP and MMP-9 in patients with chronic heart failure[J]. *Chin J New Drugs Clin Remed*(中国新药与临床杂志), 2019, 38:493-498.
- 23 Li JP. Observation on the therapeutic efficacy of *Astragalus* combined with *Salvia miltiorrhiza* ligustrazine in patients with chronic congestive heart failure[J]. *China Med Pharm*(中国医药科学), 2020, 10:72-74.
- 24 Zhong SC. Effect of Danshen ligustrazine on chronic heart failure[J]. *China Mod Med*(中国当代医药), 2021, 28:81-84.
- 25 Huang ZS, et al. Tetramethylpyrazine ameliorates lipopolysaccharide-induced sepsis in rats via protecting blood-brain barrier, impairing inflammation and nitrous oxide systems[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:562084.
- 26 Ying J, et al. Protective effect of ligustrazine on vascular endothelial cells in a mice with sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Zhejiang Med*(浙江医学), 2021, 43:138-142.
- 27 Zhang YW, et al. Protective effect of ligustrazine on liver in septic mice[J]. *Mod Pract Med*(现代实用医学), 2021, 33:855-856.
- 28 Duan J, et al. Tetramethylpyrazine suppresses lipid accumulation in macrophages via upregulation of the ATP-binding cassette transporters and downregulation of scavenger receptors[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38:2267-2276.
- 29 Yuan R, et al. Tetramethylpyrazine and paeoniflorin inhibit oxidized LDL-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells via VEGF and notch pathways[J]. *Evidence-based Complement Alternat Med*, 2018, 21:3082507.
- 30 Wei ET, et al. Effect and mechanism of ligustrazine on atherosclerosis[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*(时珍国医国药), 2019, 30:1192-1194.
- 31 Zhang N, et al. Effect and mechanism of tetramethylpyrazine on motor function after spinal cord injury in rats[J]. *China Med Univ*(中国医科大学学报), 2015, 44:60-63.
- 32 Liu J, et al. Spinal cord injury can be relieved by the polysaccharides of *Tricholoma matsutake* by promoting axon regeneration and reducing neuroinflammation[J]. *Neuroreport*, 2020, 31:1024-1029.
- 33 Wang Q, et al. Effects of acupuncture and moxibustion combined with Danshen ligustrazine Injection on neurological function recovery of spinal cord injury and HSP70 and MCP-1[J]. *J Hubei Univ Chin Med*(湖北中医药大学学报), 2021, 23:65-67.
- 34 Chen Y, et al. Tetramethylpyrazine: a promising drug for the treatment of pulmonary hypertension[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177:2743-2764.
- 35 Muralidharan P, et al. Design and comprehensive characterization of tetramethylpyrazine (TMP) for targeted lung delivery as inhalation aerosols in pulmonary hypertension (PH): *in vitro* human lung cell culture and *in vivo* efficacy[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10:427.
- 36 Yang Y. Pharmacological effects and adverse reactions of ligustrazine for cardiovascular and cerebrovascular[J]. *World*

- Latest Med Inf(世界最新医学信息文摘),2015,15:145-146.
- 37 Guan LW, et al. Protective effect of ligustrazine on myocardium and its pathway in two-kidney-one-clip hypertensive rats model[J]. Chin J Hypertension(中华高血压杂志),2022,30:364-370.
- 38 Zhu KF, et al. Protective effect of ligustrazine preconditioning on myocardial mitochondrial function during is chemia and reperfusion[J]. Cardio-cerebrovasc Dis Prev Treat(心脑血管病防治),2022,22:34-38.
- 39 Yang LJ, et al. Study on anti-arteriosclerosis mechanism of ligustrazine and ferulic acid based on network pharmacology[J]. Drug Eval Res(药物评价研究),2021,44:2555-2562.
- 40 Yuan R, et al. Effects of ligustrazine injection combined with rosuvastatin on blood sugar control and endothelial function in patients with diabetes mellitus and carotid atherosclerosis[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志),2019,34:2250-2254.
- 41 Yang WH, et al. Effect and mechanism of tetramethylpyrazine on antithrombotic[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学),2012,17:241-245.
- 42 Li H, et al. Ligustrazine activate the PPAR- $\gamma$  pathway and play a protective role in vascular calcification[J]. Vascular, 2022,30:1224-1231.
- 43 Zhao T, et al. Ligustrazine suppresses neuron apoptosis via the Bax/Bcl-2 and caspase-3 pathway in PC12 cells and in rats with vascular dementia[J]. IUBMB Life,2018,70:60-70.
- 44 Li G, et al. Ligustrazine ameliorates lipopolysaccharide-induced neurocognitive impairment by activating autophagy via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Int J Mol Med,2020,45:1711-1720.
- 45 Ma X, et al. Ligustrazine alleviates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity via the inhibition of Txnip/Trx/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Life Sci,2021,274:119331.
- 46 Shang FH, et al. Effects of Jiawei Foshou San capsule on rat hepatic cytochrome P450 enzymes *in vitro* and *in vivo*[J]. Acta Pharm Sin(药学报),2019,54:1101-1107.
- 47 Zhang JP, et al. Research progress on Anti-tumor effects of ligustrazine alone and in combination with western medicine[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志),2022,28:235-241.
- 48 Chen LY. Study on the mechanism of AMPK $\alpha$  related pathway in tetramethylpyrazine's anti-invasion and migration of gastric cancer cells[D]. Nanchang: Nanchang University(南昌大学),2021.
- 
- (上接第 143 页)
- 35 Yang WX, Tang YM. Research progress of the role of IL-17 in the pathogenesis of primarybiliary cholangitis[J]. J Med Postgraduates(医学研究生学报),2021,34:299-302.
- 36 Staley C, Weingarden AR, Khoruts A, et al. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states[J]. Appl Microbiol Biotechnol,2017,101:47-64.
- 37 Yang L, Xiong A, He Y, et al. Bile acids metabonomic study on the CCl<sub>4</sub>  $\delta$  and alpha-naphthylisothiocyanate-induced animal models: quantitative analysis of 22 bile acids by ultraperformance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. Chem Res Toxicol,2008,21:2280-2288.