

川芎中苯酞类成分药理作用及药动学研究进展

李字棋，刘日群，刘小金，郑琴，张国松，王文茜，胡鹏翼*
(江西中医药大学，现代中药制剂教育部重点实验室，创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室，江西南昌 330004)

摘要：川芎是最常用的活血化瘀药之一，临床上常用于治疗心脑血管疾病、头痛等。苯酞类化合物作为川芎挥发油中重要的活性成分，有抗脑缺血、抗心肌缺血、神经保护等多种药理作用，了解其体内吸收、分布、代谢、排泄等药动学特征可为制剂研究开发提供指导，因此深入研究川芎苯酞类化合物药理作用及其药动学具有重要意义。本文在线搜索并收集 Google Scholar、PubMed、WOS、Science Citation Index Finder、Springer Link 和 CNKI 数据库中的相关文献，发表时间为 2012 年 1 月 1 日到 2022 年 9 月 30 日，针对川芎中苯酞类成分的化学结构、药理作用、相关作用机制及药动学研究进行归纳综述，以期该类成分的进一步研究与开发利用提供参考。

关键词：川芎；苯酞；化学结构；药理作用；药动学

中图分类号：R285.5；R969.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2024)01-0193-06
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2024.01.033

川芎为伞形科植物川芎的干燥根茎，《神农本草经》中将其列为上品，记载“主中风入脑头痛，寒痹，筋挛缓急，金创，妇女闭血无子”，目前我国临床上常用于治疗偏头痛、心脑血管疾病^[1]。川芎化学成分的研究始于 20 世纪 80 年代，苯酞类化合物作为川芎挥发油的主要成分，截止到 2021 年大约已分离出 70 多个，可分为单苯酞和二聚体苯酞 2 类^[2]。现代药理研究发现，川芎苯酞类成分具有治疗心脑血管疾病、抗炎、镇痛等多种药理作用^[3]。川芎苯酞类成分中 Z-藁本内酯（Z-LIG）含量最高，其次是洋川芎内酯类化合物（A、I、H）、3-丁烯基苯酞（BP）和正丁基苯酞（NBP）。基于此，本文对川芎主要苯酞类成分化学结构、药理作用、相关作用机制及其药动学进行综述，以期该类成分的进一步开发利用提供一定参考。

1 化学结构

苯酞类化合物是邻羟甲基苯甲酸中的羟基和羧基之间发生分子内酯化反应形成苯并五元内酯环的芳香醇类化合物，主要分为以下 2 类^[4]。

1.1 单苯酞类 单苯酞类含一个苯酞结构母核，大部分是油状物，分为简单苯酞类和羟基苯酞类。简单苯酞类结构中无含氧取代基，主要差异为六元环的饱和程度和侧链的构型^[4]。1963 年，日本学者首次从川芎中分离出蛇床内酯、新蛇床内酯（NOL）、Z-LIG 3 种化合物。目前，从川芎中提取出的简单苯酞类有 7 个，分别为 E-藁本内酯、Z-LIG、洋川芎内酯 A（SEA）、NBP、BP、NOL、蛇床内

酯^[5]，结构见图 1。

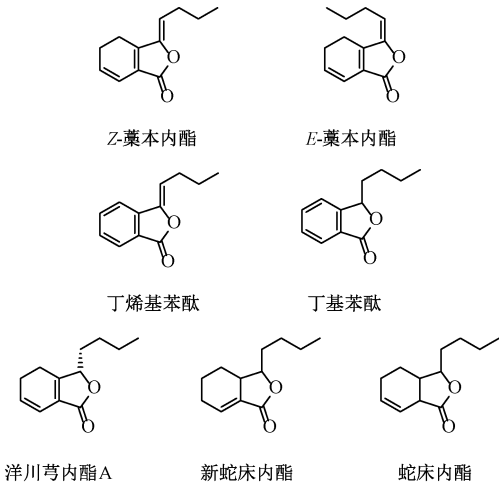


图 1 川芎中简单苯酞类成分结构

羟基苯酞类是简单苯酞类衍生物，六元环或者侧链上连有羟基、羰基、氯原子。目前，从川芎中分离鉴定的羟基苯酞类有 35 个，包括 4-羟基-3-丁基苯酞、4，7-二羟基-3-丁基苯酞、Z-4，5-二羟基-3-丁烯基苯酞、洋川芎内酯 B~J、E-洋川芎内酯 E、洋川芎内酯 L、洋川芎内酯 N、Z-7-羟基-3-丁烯基苯酞、洋川芎内酯 K、洋川芎内酯 M、洋川芎内酯 Q、2-（1-oxopentyl）-benzoic acid methyl ester、洋川芎内酯 R、洋川芎内酯 S、4，5-二氢-3，1'-二羟基-3-戊基苯酞、chuanxiongrolide R1、chuanxiongrolide R2、（6S，

收稿日期：2023-01-09
基金项目：国家自然科学基金项目（81760714）；江西省博士后项目（2017KY08）；江西中医药大学校级科技创新团队项目（CXTD22006）；江西中医药大学博士启动基金项目（2018WBZR003）
作者简介：李字棋（1996—），女，硕士生，从事中药新剂型、新技术研究。E-mail: liziqisunny@foxmail.com
*通信作者：胡鹏翼（1982—），女，博士，副教授，硕士生导师，从事中药跨膜转运、药物新剂型和新技术研究。E-mail: hpy820515@126.com

7S)-3-丁基-3, 6, 7-四羟基-4, 5, 6, 7-四氢苯酐、(6R, 7R)-3-丁基-3, 6, 7-四羟基-4, 5, 6, 7-四氢苯酐、Z-6, 7-epoxyligustilide、chuanxiongins A~F、藁本内酯苷 A^[5]。

1.2 二聚苯酐类 二聚苯酐是一类单本酐的二聚物，大多数为晶状体，通过环加成、狄尔斯-阿尔德等反应生成^[4]。目前，从川芎中分离鉴定的二聚苯酐化合物有 25 个，包括 Z-6, 8', 7, 3'-二聚藁本内酯、欧当归内酯 A、Z'-3, 8-二氢-6, 6', 7, 3'a-二聚藁本内酯、Z'-4, 5-二氢-3, 3a', 8, 6'-二聚藁本内酯、tokinolide B、riligustilide、洋川芎内酯 O、洋川芎内酯 P、wallichilide、3', 6, 8', 3a-二聚藁本内酯、chuanxiongdiolide R1、chuanxiongdiolide R2、chuanxiongrolide A、chuanxiongrolide B、chuanxiongrolide L1~ L5、ansapirolide、chuanxiongdiolide A、chuanxiongdiolide B、angelicide、Z-ligustilide dimmer E-232、Z, Z'-3, 3', 8, 8'-diligustilide^[5]。

2 药理作用

2.1 抗脑缺血 NBP 是 2004 年经国家食品药品监督管理局批准上市，用于治疗缺血性脑卒中的药物^[6]。除 NBP 外，其他苯酐类成分也具有潜在抗脑缺血作用。鼻内给药 Z-LIG 可以保护大鼠短暂性大脑中动脉闭塞 (MCAO) 引起的脑损伤，减少脑梗死体积，改善大鼠中风模型的神经功能、血脑屏障破坏和脑水肿；体外能够增强受氧葡萄糖剥夺-复氧 (OGD/R) 损伤的 PC12 细胞的活力，同时减少细胞凋亡和细胞坏死，其机制可能是通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径诱导保护性热休克蛋白 70 (HSP70) 表达，核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 和 HSP70 细胞应激反应通路在 Z-LIG 对缺血性损伤的保护中也起重要作用^[7-8]；Z-LIG 还可通过苷激酶 B1-单磷酸腺苷活化蛋白激酶-雷帕霉素靶蛋白 (LKB1-AMPK-mTOR) 信号通路促进自噬，并保护 PC12 细胞免受 OGD/R 诱导的凋亡^[9]。Z-LIG 能够通过缺氧诱导因子 1a (HIF-1a) /血管内皮生长因子通路及水通道蛋白-4 (AQP-4) 降低 OGD 诱导的体外血脑屏障通透性^[10]；Z-LIG、洋川芎内酯 A (SEA) 和洋川芎内酯 I (SEI) 能够显著上调紧密连接蛋白 claudin-5 蛋白和 occludin 蛋白的表达，抑制 OGD/R 的 MDCK-MDR1 细胞损伤，降低 OGD/R 诱导的体外血脑屏障通透性^[11]，从而改善脑缺血。SEH 显著降低 MCAO 小鼠的神经评分、梗死体积和神经元死亡，并显著降低 OGD/R 诱导的 PC12 细胞死亡，可能机制为通过激活磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (AKT) /核因子 kappaB (NF-Kb) 信号通路来抑制炎症因子释放，提高抗凋亡能力^[12]；另外 SEH 也可通过环磷酸腺苷 (cAMP) -PI3K/AKT 信号通路，改善 OGD/R 诱导的 PC12 细胞损伤^[13]。Zeng 等^[14]采用永久性单侧颈总动脉结扎法建立小鼠全脑缺血模型，川芎经灌胃治疗 7 天后，NOL 能有效改善脑缺血损伤。

2.2 神经保护 苯酐类成分通过不同通路对神经细胞发挥保护作用。Z-LIG 具有减轻脑梗死体积、神经损伤以及保护受损海马神经元作用，其机制可能与激活 PI3K/Akt 通

路、减轻缺血再灌注诱导的海马神经元凋亡有关^[15]。Z-LIG 对慢性脑低灌注大鼠模型有明显的神经保护作用，其机制与抗永久性双侧颈总动脉闭塞鼠皮质和海马神经元细胞凋亡及星形胶质细胞增殖有关^[16]。Z-LIG 显著改善 AD 双转基因 (APP/PS1) 小鼠记忆障碍、淀粉样蛋白-β (Aβ) 水平和斑块负担，Z-LIG 对 AD 的神经保护作用可能与 APP 和 Klotho 的 α 加工和潜在的 Aβ 清除有关^[17]。还有研究表明，Z-LIG 对脑缺血损伤的神经保护作用与 Klotho 上调有关^[18]。

有研究提出，脑中风后能够通过促进缺血区的血管生成和改善脑血管功能来减轻缺血性损伤^[19]。Ren 等^[20]研究发现，Z-LIG 经 VEGF-eNOS 信号通路对缺血性中风引起的损伤神经发挥保护作用。Z-LIG 和 SEH 通过抑制 Prx1 (过氧化物还原蛋白 1) /TLR4/NF-kB 信号传导和随后的免疫、神经炎症损伤，对出血性中风提供有效的神经保护^[21]。SEI 上调磷酸化细胞外调节激酶 1/2 (p-Erk1/2)、核因子红系 2 相关因子 2/血氧合酶-1 (Nrf2/HO-1)、抑制半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶 3 (caspase 3) 的表达，通过抗氧化和抗凋亡作用改善神经功能缺陷，减少梗死体积和脑水肿，发挥神经保护作用^[22]。Luo 等^[23]建立 1-甲基-4 苯基吡啶 (MPP+) 诱导大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞系 (PC12 细胞) 损伤体外模型，发现 SEH 显著降低了神经毒性和细胞凋亡，其可能机制是 SEH 通过活性氧 (ROS) 介导的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKA) 途径发挥神经保护作用。Wang 等^[24]研究发现，SEI 对小鼠神经母细胞瘤 (Neuro2a) 细胞中谷氨酸诱导的细胞死亡具有保护作用，其可能机制是通过减弱 JNK/Caspase-3 活化和细胞凋亡。

2.3 抗炎 研究发现，川芎能显示出较好的抗炎效果^[25]。Schwager 等^[26]发现，Z-LIG 经 NF-κB 通路抑制小鼠巨噬细胞 (RAW264.7 细胞) 中一氧化氮 (NO) 和 PGE2 的产生，发挥抗前列腺炎症作用。

马宁宁等^[27]研究发现，川芎中 SEA、Z-LIG 和 NOL 有抗炎作用，抗炎机制可能通过阻碍炎症信号传递，影响下游蛋白表达。LIG 还可有效抑制 Prx1、Prx2、Prx4 诱导的炎症反应^[28]。KN 等^[29]研究发现，BP 可以通过抑制大鼠脑小胶质细胞的 NO、TNF-α、白细胞介素-1b 等促炎分子的释放，从而发挥抗炎的作用。Shao 等^[30]利用雄性 C57BL/6 小鼠建立体内骨关节炎模型，腹腔注射 SEA 后，抑制 Nod 样受体蛋白 3 (NLRP3) 信号通路缓解骨关节炎。Huang 等^[31]研究发现，川芎中 SEI、SEH、NBP 分别能够抑制 18.28%、17.69%、13.58% NO 的产生从而发挥抗炎作用。Zha 等^[32]研究发现，SEI 对盲肠结扎和穿刺 (CLP) 小鼠模型中脓毒症引起的肺损伤具有抗炎作用，其可能的抗炎机制是抑制中性粒细胞胞外陷阱的形成。

2.4 抗氧化 王敏等^[33]建立人神经母细胞瘤细胞系 (SH-SY5Y) OGD/R 模型，结果发现，SEI、Z-LIG 对细胞内 ROS 水平、LDH 活力及细胞存活率具有一定的改善作用。Yang^[34]等发现，SEI 对小鼠肝缺血再灌注损伤 (I/R) 有

潜在保护作用，体内，降低 MDA 含量，提高 HO-I 水平、SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）活性；体外，H₂O₂ 降低受 SEI 给药保护的人胆管癌 HuCCT1 细胞（HuCCT1）存活率及 ROS、MDA 水平；Nrf-2 向细胞核的转运增强，HO-1 表达上调。Z-LIG 通过 toll 样受体 4（TLR4）/髓样分化因子 88（MyD88）/NF-κB P65 信号通路改善博来霉素诱导的 PF（肺纤维化），改善通气，减少成纤维细胞并少氧化应激和凋亡^[35]。

2.5 抗肿瘤 研究发现，川芎中苯酞类、丁基苯酞衍生物对人细胞肺癌细胞系 H460、人肝癌细胞系 SMMC7721 细胞和人胃癌细胞系 BGC823 有细胞毒性，SEA、NBP、SEH、Z-LIG 能明显抑制癌细胞的迁移和侵袭^[36]。Wang 等^[37] 研究发现，Z-LIG 能选择性抗破坏性血液系统恶性肿瘤急性髓性白血病（AML）活性及核受体（Nur77/NOR-1）介导的细胞凋亡和分化。具体见表 1。

表 1 川芎苯酞类成分药理作用

苯酞类成分	药理作用	模型	作用机制	文献
Z-LIG	抗脑缺血	MCAO 大鼠模型、OGD/R 诱导 PC12 细胞损伤模型	激活 MAPK 途径诱导 HSP70 表达	[7]
		MCAO 大鼠模型	激活 Nrf2 和 HSP70 细胞应激反应通路	[8]
		OGD/R 诱导 PC12 细胞损伤模型	激活 LKB1-AMPK-mTOR 通路	[9]
		OGD 诱导的血脑屏障模型	抑制 HIF-1a/AQP-4	[10]
		OGD/R 诱导 MDCK-MDR1 细胞损伤模型	上调紧密连接蛋白 claudin-5、occludin 表达	[11]
	神经保护	OGD/R 诱导的海马神经元凋亡、脑缺血再灌注模型大鼠	激活 PI3K/Akt 信号通路	[15]
		慢性脑低灌注模型大鼠	抗永久性双侧颈总动脉闭塞鼠皮质和海马神经元细胞凋亡和星形胶质细胞增殖	[16]
		阿尔茨海默症的 APP/PS1 转基因模型小鼠、HEK293T 细胞	可能与 APP 和 Klotho 的 α 加工和潜在的 Aβ 清除有关	[17]
		双侧颈动脉阻塞脑缺血模型小鼠	上调 Klotho	[18]
		局灶性短暂性脑缺血模型小鼠、OGD 诱导小鼠微血管内皮细胞体外缺血模型	激活 VEGF-eNOS 信号通路	[20]
	抗炎	脑出血小鼠模型	抑制 Prx1/TLR4/NF-κB 信号传导	[21]
		LPS 诱导 RAW264.7 细胞、THP-1 细胞、PBL 细胞炎症模型	抑制 NO 和 PGE2 的产生	[26]
		TNF-α 刺激支气管上皮 BEAS-2B 细胞建立细胞炎症模型	通过（COX-2, ERK2）、PKC、JAK1、JAK2、JAK3、NF-κB、β（IKKβ）、TNF-α 阻碍炎症信号传递,影响下游蛋白的表达,发挥抗炎作用	[27]
		Prxs 诱导小鼠巨噬细胞样细胞 b 细胞系 RAW264.7 炎症模型	选择性阻断 Prx/TLR 信号通路	[28]
		OGD-R 人神经母细胞瘤细胞细胞模型	降低细胞内活性氧水平	[33]
SEA	抗氧化	博来霉素注射建立 PF 模型大鼠	通过 TLR4/MyD88/NF-κB P65 信号传导改善了博来霉素诱导的 PF,改善了通气,降低了成纤维细胞,减少了氧化应激和凋亡	[35]
	抗肿瘤	人大细胞肺癌细胞系 H460、人肝癌细胞系 SMMC7721 和人胃癌细胞系 BGC823	抑制癌细胞的迁移和侵袭	[36]
	抗肿瘤	人 AML 细胞系 HL-60、Kasumi-1 和 MV-4-11,以及人脐静脉内皮细胞 HUVEC	通过恢复 Nur77/NOR-1 介导的凋亡和分化	[37]
	抗脑缺血	OGD/R 诱导 MDCK-MDR1 细胞损伤模型	上调紧密连接蛋白 claudin-5、occludin 表达	[11]
		抗炎		
	抗炎	LPS 诱导鼠 BV-2 小胶质细胞炎症模型	抑制 TNF-a 和亚硝酸盐	[26]
		TNF-α 刺激支气管上皮 BEAS-2B 细胞建立细胞炎症模型	通过 COX-2,ERK2,PKC,磷酸酰肌醇 3-激酶 α (PI3K-α)、PI3K-γ,JAK1、JAK2、JAK3、IKKβ、TNF-α 阻碍炎症信号传递,影响下游蛋白的表达	[27]
		IL-1b 刺激软骨细胞建立体外骨关节炎 OA 模型、切除雄性 C57BL/6 小鼠右膝切口内侧半月板胫骨韧带 (MMTL) 建立体内 OA 模型	抑制 NLRP3 信号通路缓解 OA 进展	[30]
	抗肿瘤	人大细胞肺癌细胞系 H460、人肝癌细胞系 SMMC7721 和人胃癌细胞系 BGC823	抑制癌细胞的迁移和侵袭	[36]
SEI	抗脑缺血	OGD/R 诱导 MDCK-MDR1 细胞损伤模型	上调紧密连接蛋白 claudin-5、occludin 表达	[11]
		神经保护		
		脑缺血再灌注损伤大鼠模型	上调 p-Erk1/2, Nrf2/HO-1 和抑制 caspase 3	[22]
	抗炎	谷氨酸诱导的鼠神经母细胞瘤细胞毒性模型	减弱 JNK/Caspase-3 活化和细胞凋亡有关	[24]
		LPS 诱导的 RAW264.7cells 巨噬细胞炎症模型	能与瞬时受体电位错蛋白 1 (TRPA1) 相互作用并充当该离子通道的抑制剂	[31]
		盲肠结扎和穿刺小鼠诱导肺损伤模型	抑制中性粒细胞胞外陷阱的形成	[32]
	抗氧化	盲肠结扎和穿刺小鼠诱导肺损伤模型	抑制中性粒细胞胞外陷阱的形成	[32]
		OGD-R 人神经母细胞瘤细胞细胞模型	降低细胞内活性氧水平	[33]

续表 1

苯酞类成分	药理作用	模型	作用机制	文献
SEH	抗脑缺血	肝脏缺血/再灌注损伤改良小鼠模型、H ₂ O ₂ 诱导的 huct1 细胞氧化应激模型	减弱炎症反应、氧化应激和细胞凋亡	[34]
		短暂性脑缺血小鼠模型、PC12 细胞体外 OGD 模型	激活 PI3K/(AKT)/NF-Kb 信号通路来抑制炎症因子释放，增加抗凋亡能力	[12]
	神经保护	脑出血小鼠模型	抑制 Prx1/TLR4/NF-kB 信号传导	[21]
		MPP+诱导 PC12 细胞损伤模型	ROS 介导的 MAPKA 途径	[23]
	抗炎	LPS 诱导的 RAW264. 7cells 巨噬细胞炎症模型	能与瞬时受体电位错蛋白 1 (TRPA1) 相互作用并充当该离子通道的抑制剂	[31]
BP	抗肿瘤	人大细胞肺癌细胞系 H460、人肝癌细胞系 SMMC7721 和 人胃癌细胞系 BGC823	抑制癌细胞的迁移和侵袭	[36]
		LPS 诱导大鼠脑小胶质细胞炎症模型	抑制大鼠脑小胶质细胞的 NO、TNF-α 和白细胞介素-1b 等促炎分子的释放	[29]
	抗炎	LPS 诱导的 RAW264. 7cells 巨噬细胞炎症模型	能与瞬时受体电位错蛋白 1 (TRPA1) 相互作用并充当该离子通道的抑制剂	[31]
NBP	抗肿瘤	人大细胞肺癌细胞系 H460、人肝癌细胞系 SMMC7721 和 人胃癌细胞系 BGC823	抑制癌细胞的迁移和侵袭	[36]
	抗炎	LPS 诱导的 RAW264. 7cells 巨噬细胞炎症模型	能与瞬时受体电位错蛋白 1 (TRPA1) 相互作用并充当该离子通道的抑制剂	[31]
NOL	抗炎	TNF-α 刺激支气管上皮 BEAS-2B 细胞建立细胞炎症模型	通过 COX-2、EKR2、PKC、PI3K-α、PI3K-γ、JAK1、JAK2、JAK3、IKKβ、TNF-α 阻碍炎症信号传递,影响下游蛋白的表达	[27]
		永久性单侧颈总动脉结扎全脑缺血小鼠模型	抗炎、抗氧化、抗细胞死亡和改善血液循环	[14]

3 药 动 学

3.1 吸 收 SEA 口服、静脉、腹腔给药后被迅速吸收，在 15 min 内就能达到峰时间，但口服生物利用度极低，只有 8%。于泽等^[38]建立大鼠在体单向灌流模型，利用 HPLC 测定灌流液中 SEI 含量，结果发现，SEI 在各肠道均有很好的吸收，而且在选定剂量范围内呈线性动力学过程，提示吸收可能以被动转运为主。

3.2 分 布 大鼠口服 SEI 后可通过血脑屏障，并广泛分布在大鼠的组织中，其曲线下面积依次为肾>肝>肺>肌肉>脑>心>胸腺>脾^[39]。

3.3 代 谢 Tao 等^[40]探讨了 Z-LIG 的体外代谢特征，研究发现 LIG 在大鼠和人类肝细胞（37 ℃）培养中表现出快速代谢和较高的内在清除率，半衰期分别是 8、15 min，SEI 是主要代谢产物；藁本内酯的代谢途径包括环氧化、环氧化物水解、谷胱甘肽化、羟基化和芳构化。SEA 体外肝细胞半衰期依次为狗<猴<大鼠<小鼠<人，并鉴定出了 14 种代谢物，分析出代谢途径为羟基化、环氧化、芳构化和谷胱甘肽（GSH）结合^[41]。大鼠灌胃 100 mg/kg SEI 后，从胆汁中分离出 SEI-6S-*O*-β-*D*-glucuronide（M1）、SEI-7S-*O*-β-*D*-glucuronide（M2）、SEI-7S-*S*-谷胱甘肽（M3）和 SEI-7R-*S*-谷胱甘肽（M4）4 种代谢物，并且 SEI 的主要代谢途径是葡萄糖苷酸和谷胱甘肽共轭，在谷胱甘肽共轭过程中，第 7 位的构型可以反转^[42]。SEI 在狗体内半衰期较短，口服生物利用度大于 40%；1~50 mg/kg 剂量范围内，血浆中显示出与剂量无关的药动学特征。

3.4 排 泄 马聪等^[43]测定了 SEI 经过灌胃给药和尾静脉注射给药后的尿液、胆汁排泄动力学，研究发现 SEI 在两者中排泄量少，累积排泄率<4%，给药后 2 h 在胆汁中达到总

排泄量的 87%，表明药物体内消除速度较快。

4 结 语 与 展 望

川芎中苯酞类化合物不稳定，容易受温度、光照等因素的影响，因此导致苯酞类化合物结构的多样性，包括单苯酞类和二聚苯酞类，且每类均有数十种化合物被发现。药理作用、药动学等研究报道较多的为川芎单苯酞类成分，如藁本内酯、洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I 等。目前，川芎苯酞类成分的药理作用研究主要集中在心脑血管疾病、神经系统类、抗炎、抗氧化、抗菌和抗虫、抗肿瘤方面，并深入研究了这些药理作用的相关作用机制，为川芎苯酞类成分的进一步开发研究奠定了较好的基础。其中，川芎苯酞类成分在抗心脑血管疾病方面研究报道较多，同时其作用靶点和通路被发现的较多，但除正丁基苯酞外基本处于实验阶段，未进入临床。对于其他药理作用的研究，大部分还只是处于探究相关蛋白及相关调控因子的表达上。这些研究还大多停留在某个或几个信号通路及药效层面，没有全面系统的深入研究其作用机制与相关作用靶点的联系。药动学研究方面，川芎苯酞类中主要为藁本内酯、洋川芎内酯类化合物，其他苯酞类化合物研究报道较少，其特点均为吸收快、体内广泛分布、首过效应大、口服生物利用度低，这些可能制约其临床应用，可以考虑制备新剂型，如脂质体、纳米粒等。期望未来能够在此基础上，采用网络药理学和分子对接、生物信息学分析，多组分分析等相关技术全面深入的对川芎苯酞类的作用机制进行分子机制、基因以及信号通路等层面的整体分析，以便拓宽川芎苯酞类成分的临床上的运用。同时，药理作用与药动学研究同时进行，构建药效-药物代谢动力学模型，确定给药方案-血药浓度-药物效应三者之间的关系，为今后的药物发现和制

剂开发提供参考。

参考文献:

[1] Zheng Q, Tang Y, Hu P Y, *et al.* The influence and mechanism of ligustilide, senkyunolide I, and senkyunolide A on echinacoside transport through MDCK-MDR1 cells as blood-brain barrier *in vitro* model[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(3): 426-435.

[2] 张 刊. 川芎化学成分及生物活性研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.

[3] 唐 飞. 川芎茎叶“主风眩”舒张胸主动脉新颖苯酐的发现[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.

[4] 杨雅琳, 冯 阳, 陈 浩, 等. 苯酐类化合物及其生物活性研究进展[J]. *天然产物研究与开发*, 2022, 34(8): 1439-1453.

[5] 李乐洁. 川芎化学成分的研究[D]. 天津: 天津大学, 2017.

[6] Diao X X, Deng P, Xie C, *et al.* Metabolism and pharmacokinetics of 3-*n*-butylphthalide (NBP) in humans: the role of cytochrome P450s and alcohol dehydrogenase in biotransformation [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(2): 430-444.

[7] Yu J, Jiang Z Y, Ning L, *et al.* Protective HSP70 induction by z-ligustilide against oxygen-glucose deprivation injury *via* activation of the MAPK pathway but not of HSF1 [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(10): 1564-1572.

[8] Li J, Yu J, Ma H, *et al.* Intranasal pretreatment with Z-ligustilide, the main volatile component of *rhizoma Chuanxiong*, confers prophylaxis against cerebral ischemia *via* Nrf2 and HSP70 signaling pathways[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(8): 1533-1542.

[9] Zhao D Y, Yu D D, Ren L, *et al.* Ligustilide protects PC12 cells from oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced apoptosis *via* the LKB1-AMPK-mTOR signaling pathway [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(3): 473-481.

[10] Wu S P, Wan N, Li J, *et al.* Ligustilide ameliorates the permeability of the blood-brain barrier model *in vitro* during oxygen-glucose deprivation injury through HIF/VEGF pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(5): 316-325.

[11] 刘姗姗, 郑 琴, 岳鹏飞, 等. 川芎苯酐类成分对氧糖剥夺/再灌注诱导 MDCK-MDR1 细胞损伤的作用及机制[J]. *中草药*, 2021, 52(10): 2958-2966.

[12] Zhang J, Jiang Y Y, Liu N, *et al.* A network-based method for mechanistic investigation and neuroprotective effect on post-treatment of senkyunolid-H against cerebral ischemic stroke in mouse[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1299.

[13] Jiang Y Y, Luo Y Y, Chen X Y, *et al.* Senkyunolide H protects PC12 cells from OGD/R-induced injury *via* cAMP-PI3K/AKT signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114659.

[14] Zeng P, Yi Y, Su H F, *et al.* Key phytochemicals and biological functions of *Chuanxiong rhizoma* against ischemic stroke: a network pharmacology and experimental assessment [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 758049.

[15] Wu Q, Mao Z G, Liu J, *et al.* Ligustilide attenuates ischemia reperfusion-induced hippocampal neuronal apoptosis *via* activating the PI3K/Akt pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 979.

[16] Feng Z B, Lu Y P, Wu X M, *et al.* Ligustilide alleviates brain damage and improves cognitive function in rats of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(2): 313-321.

[17] Kuang X, Zhou H J, Thorne A H, *et al.* Neuroprotective effect of ligustilide through induction of α -secretase processing of both APP and Klotho in a mouse model of Alzheimer’s disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 353.

[18] Long F Y, Shi M Q, Zhou H J, *et al.* Klotho upregulation contributes to the neuroprotection of ligustilide against cerebral ischemic injury in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 820: 198-205.

[19] Liu J L, Wang Y T, Akamatsu Y, *et al.* Vascular remodeling after ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potentials [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115: 138-156.

[20] Ren C H, Li N, Gao C, *et al.* Ligustilide provides neuroprotection by promoting angiogenesis after cerebral ischemia [J]. *Neurol Res*, 2020, 42(8): 683-692.

[21] Han L, Liu D L, Zeng Q K, *et al.* The neuroprotective effects and probable mechanisms of ligustilide and its degradative products on intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 63: 43-57.

[22] Hu Y Y, Duan M Y, Liang S, *et al.* Senkyunolide I protects rat brain against focal cerebral ischemia-reperfusion injury by up-regulating p-Erk1/2, Nrf2/HO-1 and inhibiting caspase 3 [J]. *Brain Res*, 2015, 1605: 39-48.

[23] Luo Y Y, Li X Q, Liu T W, *et al.* Senkyunolide H protects against MPP+-induced apoptosis *via* the ROS-mediated mitogen-activated protein kinase pathway in PC12 cells [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2019, 65: 73-81.

[24] Wang M, Hayashi H, Horinokita I, *et al.* Neuroprotective effects of senkyunolide I against glutamate-induced cells death by attenuating JNK/caspase-3 activation and apoptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111696.

[25] 孙存霞, 吴国林. 川芎中的化学成分的抗炎活性及其质量控制的研究[J]. *医药论坛杂志*, 2015, 36(7): 58-60.

[26] Schwager J, Gagno L, Richard N, *et al.* Z-ligustilide and anti-inflammatory, prostaglandins have common biological properties in macrophages and leukocytes [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2018, 15: 4.

[27] 马宁宁, 范姗姗, 李 欣, 等. 川芎的抗炎物质筛选及其作用机制分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(18): 140-146.

[28] Zhao L X, Du J R, Zhou H J, *et al.* Differences in proinflammatory property of six subtypes of peroxiredoxins and anti-inflammatory effect of ligustilide in macrophages [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164586.

[29] Nam K N, Kim K P, Cho K H, *et al.* Prevention of

inflammation-mediated neurotoxicity by butyridenephthalide and its role in microglial activation[J]. *Cell Biochem Funct*, 2013, 31(8): 707-712.

[30] Shao M L, Lv D W, Zhou K, *et al.* Senkyunolide A inhibits the progression of osteoarthritis by inhibiting the NLRP3 signalling pathway[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 535-542.

[31] Huang J, Lu X Q, Zhang C, *et al.* Anti-inflammatory ligustilides from *Ligusticum Chuanxiong* Hort [J]. *Fitoterapia*, 2013, 91: 21-27.

[32] Zha Y F, Xie J, Ding P, *et al.* Senkyunolide I protect against lung injury *via* inhibiting formation of neutrophil extracellular trap in a murine model of cecal ligation and puncture[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107922.

[33] 王 敏, 姚明江, 刘建勋, 等. 川芎对神经细胞保护作用活性成分的研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(5): 793-798.

[34] Yang Q, Zhao Z Z, Xie J, *et al.* Senkyunolide I attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury in mice *via* anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107717.

[35] Luo S, Gong J Z, Cao X P, *et al.* Ligustilide modulates oxidative stress, apoptosis, and immunity to avoid pathological damages in bleomycin induced pulmonary fibrosis rats *via* inactivating TLR4/MyD88/NF-KB P65 [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(15): 931.

[36] Hu Y H, Bi X X, Zhao P, *et al.* Cytotoxic activities, SAR and anti-invasion effects of butylphthalide derivatives on human hepatocellular carcinoma SMMC7721 cells [J]. *Molecules*, 2015, 20(11): 20312-20319.

[37] Wang C Q, Liu G, Dou G J, *et al.* Z-Ligustilide selectively targets AML by restoring nuclear receptors Nur77 and NOR-1-mediated apoptosis and differentiation [J]. *Phytomedicine*, 2021, 82: 153448.

[38] 于 泽, 魏 海, 熊耀坤, 等. 洋川芎内酯 I 大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(8): 628-632.

[39] He C Y, Wang S, Feng Y, *et al.* Pharmacokinetics, tissue distribution and metabolism of senkyunolide I, a major bioactive component in *Ligusticum Chuanxiong* Hort. (Umbelliferae) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(3): 706-713.

[40] Tao S M, Li H D, Liu J. Metabolic profiling of ligustilide and identification of the metabolite in rat and human hepatocytes by liquid chromatography combined with high-resolution mass spectrometry[J]. *J Sep Sci*, 2020, 43(24): 4405-4413.

[41] Zhang H, Liu C J, Wang M H, *et al.* Metabolic profiling of senkyunolide A and identification of its metabolites in hepatocytes by ultra-high-performance liquid chromatography combined with diode-array detector and high-resolution mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2020, 34(21): e8894.

[42] Ma Q, Ma C, Wu F, *et al.* Preparation and structural determination of four metabolites of senkyunolide I in rats using ultra performance liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight tandem mass and nuclear magnetic resonance spectra [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 504.

[43] 马 聪, 熊耀坤, 马诗瑜, 等. 洋川芎内酯 I 在大鼠尿液和胆汁中的排泄[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(19): 75-79.

基于自噬调控的黄芪药理作用研究进展

程馨玮^{1,2}, 高 萍^{1*}

(1. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院药学部, 湖北 武汉 430015; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 湖北 武汉 430030)

摘要: 自噬是细胞维持内稳态的自我保护机制, 能够降解受损的细胞器、错误折叠的蛋白质等, 与多种疾病的发生发展有密切联系。传统中药黄芪可治疗多种疾病, 如肿瘤、糖尿病肾病、心肌损伤等。近年研究发现, 自噬调控是黄芪发挥上述药理作用的重要机制。黄芪的多种活性成分, 如黄芪甲苷、黄芪多糖和毛蕊异黄酮, 对自噬均有不同程度的调节作用, 主要信号通路涉及 PI3K/AKT、AMPK、MAPK、PINK1/Parkin 等。本文就黄芪对自噬的调节作用及其分子机制进行综述, 以期为其药理作用的深入研究提供参考。

关键词: 黄芪; 自噬; 双向调节; 分子机制; 临床

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2024)01-0198-06

doi: 10. 3969/j.issn.1001-1528. 2024. 01. 034

收稿日期: 2023-01-14
基金项目: 国家自然科学基金项目 (82104300)
作者简介: 程馨玮 (1999—), 女, 硕士生, 研究方向为中药药理学。Tel: (027) 82433462, E-mail: cheng_xw299@163.com
* 通信作者: 高 萍 (1987—), 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为中药药理学。Tel: (027) 82433462, E-mail: 690680952@qq.com