

川芎茶调散的现代研究概况

王国有^{1,2}, 王云², 张雪², 刘德鹏^{2,3}, 张兰⁴, 高雅^{2,3}, 麻印莲², 张村^{1,2,3*}

(1. 河南中医药大学药学院, 郑州 450008; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700;
3. 安徽中医药大学药学院, 合肥 230012; 4. 云南中医药大学中药学院, 昆明 650500)

[摘要] 川芎茶调散出自宋代《太平惠民和剂局方》,由川芎、薄荷、细辛、荆芥、防风、白芷、羌活和甘草8味药材组成,主要含有生物碱类、黄酮类、苯丙素类、挥发油等化合物,共同起到活血止痛的生物活性。现代药理学研究证实,川芎茶调散可降低血液黏度、改善脑循环,具有中枢性镇痛作用,能够有效治疗偏头痛,但治疗偏头痛的机制尚不清楚。笔者从川芎茶调散的质量控制方法、制剂工艺、化学成分、药理研究等方面阐述了川芎茶调散的研究现状,以期为该复方的临床合理应用与作用机制探讨提供参考。

[关键词] 川芎茶调散; 质量标准; 制剂工艺; 化学成分; 解热镇痛; 抗炎; 抗氧化; 偏头痛

[中图分类号] R22;R9;R28;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)13-0228-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200649

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191209.1603.003.html>

[网络出版日期] 2019-12-11 7:06

General Situation of Modern Research of Chuanxiong Chatiaosan

WANG Guo-you^{1,2}, WANG Yun², ZHANG Xue², LIU De-peng^{2,3}, ZHANG Lan⁴, GAO Ya^{2,3},
MA Yin-lian², ZHANG Cun^{1,2,3*}

(1. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China;
2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700,
China; 3. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;
4. College of Pharmacy, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

[Abstract] Chuanxiong Chatiaosan was first recorded in *Taiping Huimin Heji Jufang*, which was made up of 8 herbs, including Chuanxiong Rhizoma, Menthae Haplocalycis Herba, Asari Radix et Rhizoma, Schizonepetae Herba, Saposhnikoviae Radix, Angelicae Dahuricae Radix, Notopterygii Rhizoma et Radix and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma. This prescription mainly contains a variety of alkaloids, flavonoids, phenylpropanoids, volatile oils and other compounds, which play the biological activity of promoting blood circulation and relieving pain. Modern pharmacological studies have confirmed that Chuanxiong Chatiaosan can reduce blood viscosity, improve cerebral circulation, and has central analgesic effect to treat migraine effectively. However, the mechanism for treating migraine of this prescription is still unclear. The author elaborated the research status of Chuanxiong Chatiaosan from four aspects, including quality control method, chemical composition, preparation technology and pharmacological research, hoping to provide references for rational clinical application and explanation of pharmacological mechanism of this prescription.

[Key words] Chuanxiong Chatiaosan; quality standard; preparation process; chemical composition; antipyretic analgesia; anti-inflammatory; antioxidant; migraine

[收稿日期] 20190904(024)

[基金项目] 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(ZZ11-042)

[第一作者] 王国有,在读硕士,从事中药炮制研究,E-mail:13700860237@163.com

[通信作者] *张村,研究员,博士生导师,从事中药炮制研究,Tel:010-64032658,E-mail:zhc95@163.com

川芎茶调散为临床经验方,始载于宋代《太平惠民和剂局方》,是由川芎、薄荷、细辛、荆芥、防风、白芷、羌活和甘草8味药物加工制成的散剂,在临床上广泛用于治疗偏头痛。2015年版《中国药典》(一部)收录了川芎茶调散的多种剂型,包括丸剂、片剂、颗粒剂等,但其药效物质基础与作用机制尚不清楚。本文拟从质量标准、成方制剂工艺、化学成分、药理作用等角度综述川芎茶调散的研究概况,以期为该药物的临床应用及其治疗偏头痛的作用机制研究提供参考。

1 川芎茶调方药的质量标准研究概况

《中国药典》从1963年版开始收录川芎茶调散,1995年版《中国药典》中增加了该复方的丸剂,2010年版《中国药典》又增加了颗粒、袋泡茶2种新剂型,2015年版《中国药典》则收录了川芎茶调散的颗粒剂、丸剂、片剂等8种剂型。历代《中国药典》收录的川芎茶调方药质量标准情况为2005年版《中国药典》中规定了白芷、川芎、羌活、甘草的显微鉴别,川芎、羌活的薄层鉴别;在此基础上,2010年版《中国药典》中增加了防风的显微鉴别,白芷、防风的薄层鉴别;此外,2010年版《中国药典》(一部)增补本中还增加了羌活和川芎中阿魏酸的含量测定作为检测指标;2015年版《中国药典》与2010年版《中国药典》(一部)增补本指标相同。

顾俊^[1]和代磊^[2]在2015年版《中国药典》的基础上,增加了薄荷、甘草和细辛的薄层鉴别,同时以欧前胡素和异欧前胡素的含量为指标综合评价川芎茶调散的质量,丁慧等^[3]和王波^[4]则选择甘草酸铵含量作为川芎茶调散的质量评价指标。综合分析后发现,关于川芎茶调方药的质量标准研究主要有鉴别、检查、含量测定等方面,指纹图谱方面研究较为匮乏。目前,川芎茶调散已建立的显微鉴别包括川芎^[5]、羌活、甘草^[5]、防风^[5]和白芷^[5];川芎茶调散已建立了其所含7味中药的薄层色谱鉴别方法,包括甘草^[1]、细辛^[1]、羌活^[5-8]、白芷^[8]、川芎^[5-9]、薄荷^[1,6,9-10]、防风^[10];此外,孙丰润等^[9]对川芎茶调浸出物进行了方法学考察,黄何松等^[5]进一步对川芎茶调散中阿魏酸的溶出行为进行了考察;冯华琴等^[11]改进了川芎茶调散的水分测定方法,选择卡尔-费休氏法代替甲苯法,该方法较甲苯法操作简单、数据准确;目前文献研究中,已建立了川芎茶调方药中甘草酸^[3]、甘草酸铵^[3]、欧前胡素^[12]、异欧前胡素^[12]以及阿魏酸^[6,10-14]的含量测定方法;在微生物学质量评价方面,陈志禹等^[15]优化了川芎茶调丸的微生物

限度检查方法。梅基雄等^[14]建立了川芎茶调颗粒的HPLC指纹图谱方法,对该颗粒剂进行了质量评价。以上研究大部分从多味药角度对川芎茶调系列产品进行质量控制,为提高川芎茶调方药质量提供了实验基础。

2 制剂工艺研究概况

川芎茶调散原方记载为散剂,但散服用不方便,在制作及贮存过程中,其有效成分易散失,故近年来有研究人员对该复方进行了剂型改造,集中在滴丸剂、颗粒剂、软胶囊剂、袋泡茶等。滴丸剂生物利用度高、起效快、制备简便,能增加药物的稳定性、掩盖不良气味。芮绍照等^[16]对影响川芎茶调滴丸成型的因素进行研究,发现在70℃滴制,-5℃冷却,药液-基质(1:2.5)时滴丸成型率较高。

此外,还有研究者^[17]比较了该复方丸剂、片剂、冲剂、颗粒剂、袋泡剂与散剂在醇溶性浸出物、水溶性浸出物和挥发油含量方面差异,发现以上剂型与散剂相比,综合考虑浸出物和挥发油含量均不及散剂,丸剂的醇溶性、水溶性浸出物以及定性鉴别均与散剂相仿,但挥发油损失较大;片剂的醇溶性浸出物约为散剂的2/3,水溶性浸出物约为散剂的85%,挥发油含量与散剂相同,但片剂的定性鉴别中并未检测到川芎相应的斑点,说明川芎成分损失较大;冲剂的醇溶性浸出物不足散剂的2/3,水溶性浸出物约为散剂的82%,挥发油为散剂的1/4,定性鉴别中也未能显示白芷及川芎的相应斑点,说明仅采用水提工艺,疏水性成分损失太大。和川芎茶调散的以上剂型相比,颗粒剂较为合适,颗粒剂服用方便、口感较好,但颗粒剂^[18]在中试生产中仍存在很多问题,如耗能大、热敏性成分易被破坏等。

研究者尝试了各种方法对颗粒剂的工艺进行改革。有研究者^[19-20]采用 β -环糊精(β -CD)包合挥发油,制成包结物的固体粉末,混合制备成颗粒,减少了挥发性成分的散失,保持了药效。也有研究者^[21-22]发现膜技术具有高效、环保、快速等优点,选用透过性能好的高分子薄膜,对传统浓缩工艺进行替代,发现在压力 17×10^4 Pa和温度36℃条件下采用SMN-130A2350054膜时的浓缩效率最高,更适合用于中试生产之中。

胶囊剂与散剂相比,其体内利用率更高、吸收率更高、服用更方便。故也有研究者对川芎茶调胶囊剂的工艺进行考察,如李艳等^[23]进行了散剂改制软胶囊的试验,将除甘草和茶叶以外的其余药物放入粉碎机中,加水适量,提取挥发油,浓缩水提液后

加入天然澄清剂ZTC-B组分,加热并保温,再加入ZTC-A组分,放置过夜,取上清液备用,为甲液;将甘草和茶叶煎煮2次,滤过备用,为乙液;合并甲液、乙液并加入挥发油,蒸干后加入聚乙二醇,加热使溶解,最后加入挥发油混匀,装入空胶囊。高保栓等^[24]使用正交试验对川芎茶调软胶囊的水提工艺进行优选,发现加8倍量水浸泡1.0h,加热煎煮3次,每次1.0h的方法浸出物得率较高。

川芎茶调袋泡茶是在散剂基础上改革而来,但对含挥发油等不耐热中药的预处理是中药制剂的一个难点。孙丰润等^[25]以挥发油含量和卫生学检查为指标,对川芎茶调袋泡茶的制备工艺进行研究,发现将药材抢水洗净,再低温烘干的方法能最

大限度的保留挥发性成分。总之,笔者认为在对经典方剂进行剂型改革时,要综合考虑组方药材的化学成分特点,工艺中宜选用减压浓缩及低温减压干燥等方法,减少挥发性成分的损失,使组方药材的有效成分尽可能地提取完全。

3 化学成分研究概况

川芎茶调散是治疗风寒头痛的常见基础方剂之一,但其物质基础研究却较为匮乏。经过文献调研,发现川芎茶调散整方的化学成分仅集中在某几味药材的化学成分,如甘草酸^[3]、甘草酸铵^[3]、欧前胡素^[12]、异欧前胡素^[12]以及阿魏酸^[6,10,12-14],因此,笔者整理了川芎茶调散中单味药的化学成分,包括生物碱类、黄酮类、苯丙素类等^[26-40],见表1。

表1 川芎茶调散中的化学成分

Table 1 Chemical compositions of Chuanxiong Chatiaosan

化合物类型	名称	参考文献
生物碱类	川芎嗪 ^a ,三甲胺 ^a ,L-异亮氨酸-L-缬氨酸 ^a ,黑麦碱腺嘌呤 ^a ,腺苷 ^a ,胆碱 ^a ,尿嘧啶 ^a 等	[26-28]
黄酮类	芹菜素 ^c ,山柰酚 ^c ,芦丁 ^c ,香叶木苷 ^b ,香蜂草苷 ^b ,黄酮苷 ^b ,黄酮醇苷 ^b ,椴树素 ^b ,甘草苷 ^c ,新甘草苷 ^c ,新异甘草苷 ^c ,甘草素 ^c ,3'-O-当归酰亥茅酚 ^d ,亥茅酚 ^d ,亥茅酚苷 ^d ,升麻素 ^d ,5-O-甲基维斯阿米醇苷 ^d ,升麻苷 ^d ,防风色酮醇 ^d 等	[29-37]
苯丙素类	丹参酮I ^b ,补骨酯素 ^b ,甘草素 ^b ,花椒毒素 ^b ,东莨菪素 ^c ,异紫花前胡苷 ^f ,欧前胡素 ^g ,异欧前胡素 ^g ,氧化前胡素 ^g ,白当归素 ^g ,佛手柑内酯 ^{g,f} 等	[29-35,38]
萜类和挥发油	β -水芹烯 ^{a,b,f} ,柠檬烯 ^{c,f} ,松油烯 ^a ,玫瑰 ^g ,聚伞花素 ^g ,藁本内酯 ^a ,黄樟醚 ^{a,h} ,甲基丁香酚 ^h ,3,5-二甲氧基甲苯 ^{h,3} ,4,5-三甲氧基甲苯 ^h , β -蒎烯 ^{a,b,f,h} ,油酸 ^f ,肉豆蔻醚 ^h ,桉叶油醇 ^h ,环苜蓿烯 ^h ,芝麻素 ^h ,L-薄荷醇 ^b ,薄荷酮 ^{b,e} , α -蒎烯 ^{a,f,h} ,D-柠檬烯 ^{b,d,f} 等	[26-30,33-40]
三萜类	甘草皂苷G ^c ,甘草皂苷A3 ^c ,甘草皂苷J ₂ ^c ,甘草皂苷G ₂ ^c ,甘草皂苷B ₂ ^c ,甘草酸 ^c ,甘草皂苷H ₂ /K ₂ ^c 等	[31-32]
糖苷类	花椒毒酚-8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^g ,花椒毒酚-叔-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^g ,白当归素-叔-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^g ,土青土香烯酮 ^g 等	[38]
苯酞内酯类	Z-藁本内酯 ^a ,E-藁本内酯 ^a ,洋川芎内酯A~N ^a ,川芎内酯 ^a ,新蛇床内酯 ^a ,洋川芎内酯O ^a 等	[26-28]
有机酸类	阿魏酸 ^{a,f} ,咖啡酸 ^a ,原儿茶酸 ^{a,b} ,阿魏酸松柏酯 ^a ,芥子酸 ^b ,琥珀酸 ^b ,软脂酸 ^b ,迭香酸 ^b ,刺槐素 ^b ,委陵菜酸 ^b ,野椿酸 ^b ,乌苏酸 ^b ,对香豆酸 ^b ,对香豆酰奎宁酸 ^b ,丹酚酸 ^b 等	[26-30,37]
其他	谷氨酸 ^b ,天冬氨酸 ^b ,苏氨酸 ^b ,丝氨酸 ^b ,甘氨酸 ^b ,异亮氨酸 ^b 等	[29-30]

注:a.川芎;b.薄荷;c.甘草;d.防风;e.荆芥;f.羌活;g.白芷;h.细辛。

川芎为川芎茶调散中君药,其具有多种活性成分,包括藁本内酯、洋川芎内酯I等70余个苯酞内酯类化合物、阿魏酸等19个有机酸类化合物、川芎嗪等11种生物碱类化合物,其中藁本内酯、洋川芎内酯I^[41-42]等能增加部分药物透过血脑屏障的能力,此类芳香类成分可能是川芎引药上行的物质基础;苯酞内酯类化合物和有机酸化合物也是川芎的主要活性成分之一,阿魏酸^[43]等有机酸类化合物具有较强的抗氧化性,此外也具有抗血小板凝集,抑制血小板中单胺递质5-羟色胺(5-HT)释放、血栓素的生成,增强前列腺素活性,镇痛并缓解血管痉挛等作

用;川芎嗪具有抑制血小板聚集、抑制血管平滑肌的收缩、扩张脑血管、改善脑血液的循环等作用。

川芎茶调散中薄荷、白芷和荆芥是治疗头痛的解表性中药,为芳香类中药,主要成分为挥发油^[44],具有较强的生物活性,包括抗炎、改善血管微循环等。研究人员在薄荷^[29-30]中发现了左旋薄荷醇、异薄荷酮等60多种挥发油化合物,还通过LC-MS从薄荷^[29-30]中鉴定了黄酮苷、黄酮苷元等黄酮类化合物,该类化合物具有抗氧化、抗炎、镇痛等作用。高岩等^[39]从白芷中鉴定出了欧前胡素、异欧前胡素等20种香豆素类化合物,此类化合物具有抗炎镇痛、

抗氧化、抗凝血等生物活性,是白芷主要的镇痛成分之一^[45],此外,陈莹等^[38]在对白芷的化学成分进行综述时发现其含有挥发油,从荆芥^[37]中鉴定了薄荷酮和柠檬烯等18种挥发油,从甘草中鉴定出多种三萜皂苷类化合物,从防风^[33]中鉴定出亥茅酚苷、升麻素等化合物,从羌活^[35]中鉴定了 α -蒎烯、柠檬烯等52种化合物。川芎茶调散组方复杂,化合物种类繁多,对其单味药的化合物进行归纳总结可以为探明川芎茶调散组方的药效物质基础奠定基础。

4 药理作用研究概况

4.1 解热作用 川芎茶调散具有良好的解热作用,李治淮等^[46]发现川芎茶调散能抑制致热后家兔的最高体温,缩短发热维持时间,具有明显的解热作用;许实波等^[47]发现川芎茶调散对啤酒酵母致家兔热反应具有明显的解热作用;邓治文等^[48]也发现川芎茶调散对2,4-硝基酚致热的大鼠热反应有着较强的解热作用。

4.2 镇痛抗炎作用 川芎茶调散具有良好的镇痛抗炎作用,李治淮等^[46]发现川芎茶调散灌胃2 h后就表现了显著的镇痛作用,痛阈值提高,持续时间达5 h以上,且可以抑制组织胺引起的炎症反应,促进炎症的恢复,具有一定的抗组胺作用;许实波等^[47]发现川芎茶调散对大鼠左、右足趾,电刺激鼠尾,电刺激兔齿髓痛阈值有明显的提高作用,也能使大鼠炎症足、非炎症足的痛阈值明显提高;邓治文等^[48]发现川芎茶调散对小鼠扭体的次数,对毛细血管通透性增高、蛋清性足肿、鹿角菜胶足肿胀有明显的抑制作用;张立剑等^[49]发现川芎茶调散对热刺激、电刺激、乙酸致痛都有着明显的抑制作用。

4.3 抗氧化作用 熊杰^[50]和张苗海^[51]发现川芎茶调散能够改善静止性震颤、强直、动作徐缓等运动障碍,李芊芊^[52]进一步研究发现川芎茶调散能够增加多巴胺含量,抑制儿茶酚邻位甲基转移酶(COMT)的活性,贺玉琢^[53]也发现川芎茶调散对COMT有明显的抑制作用,且川芎具有强抑制性,对川芎活性成分进行分离后发现5-羟基阿魏酸有着较强的抑制活性。舒丹等^[54]推测川芎茶调散对多巴胺神经元的保护作用可能与其较强的抗氧化能力有关。

4.4 改善脑缺氧作用 大脑是机体最重要的耗氧器官,脑组织以有氧代谢为主,几乎没有无氧代谢能力,对氧的需求量很高,但脑组织中氧和三磷酸腺苷(ATP)的储备很少,对缺氧的耐受性差,是机体

对缺氧最敏感的组织。线粒体是细胞呼吸的主要场所,在维持细胞物质代谢等方面有重要作用,有研究发现在缺氧的大脑中,线粒体的功能也受到了显著抑制^[55]。川芎茶调散在小鼠常压耐缺氧试验中能明显降低小鼠耗氧量,延长存活时间;灌胃川芎茶调散后,在小鼠两侧颈总动脉结扎,发现能够延长小鼠的存活时间;在小鼠断头脑缺氧模型中,给药组能明显增加脑耐缺氧的时间,且袋泡茶的作用比煎剂要略强^[48]。

4.5 缓解偏头痛作用 川芎茶调散临床主要用于治疗偏头痛,文献研究主要集中于川芎茶调散在临床上使用的治疗效果,总有效率达86%~100%^[56]。临床上的评价指标主要包括血小板 α 颗粒膜蛋白140(GMP-140),血栓烷 B_2 (TXB₂), β 内啡肽,5-HT,神经肽P物质及血液流变学等^[57-59],动物实验研究鲜有报道。因此,笔者对川芎茶调散中的单味药材对偏头痛方面的药效结果进行了归纳,以期为该复方的动物实验设计提供实验依据。

川芎作为治疗偏头痛的主要中药,在中医药历史有着重要的地位,现代的药理研究表明其提取物中有多种有效成分能够降低外周血管阻力、毛细血管通透性以及血液黏度,增加脑血流量,拮抗钙离子,舒张血管,抗血管痉挛,抑制血小板聚集,并促进前列腺素 I_2 (PGI₂)和TXA₂的平衡,改善脑部微循环^[60],从而达到治疗偏头痛的目的。体内的一氧化氮(NO)和降钙素基因相关肽(CGRP)是引起血管舒张的两个重要物质,洋川芎内酯I(SEI)是川芎水煎液中最主要的入血、入脑效应成分^[61],有研究发现SEI能够减少乙酸诱导小鼠扭体反应次数,明显提高小鼠的疼痛阈值^[62]。SEI水溶性较好,相对分子质量较小,经口服给药后能迅速吸收入血,并能透过血脑屏障,调节血浆及脑组织中单胺神经递质,NO及皮层扩布性抑制电位来治疗偏头痛^[63-64]。川芎嗪是川芎的活性物质之一,具有抗血栓、镇痛等多作用。苗里宁等^[65]检测到川芎嗪能明显降低缺血再灌注后的组织中一氧化氮合酶(NOS)和NO水平,表明川芎嗪可影响NOS mRNA的表达,调节NO生成,进而影响偏头痛。王柳青^[66]、王波等^[67]报道了川芎嗪注射液联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛,结果显示治疗组患者大脑动脉平均血流速度、全血粘度及血浆黏度明显降低,对偏头痛的防治具有确切疗效,能够改善患者的病情。川芎嗪不仅能够影响血液中NO水平,还能够直接作用于Ca²⁺通道,提高Ca²⁺-ATP酶活性,减少Ca²⁺内流,促进Ca²⁺外流,

引起血管的舒张,从而达到治疗偏头痛的目的。

薄荷中胡椒烯酮、薄荷醇等成分具有解热镇痛作用,SOUSA等^[68]给疼痛小鼠模型灌胃薄荷及其主要成分胡椒烯酮后发现两者镇痛效果明显。此外,薄荷醇是瞬时受体电位通道8(TRPM8)^[69]的选择性激活剂,TRPM8又称薄荷醇感受器,参与机体痛觉、炎症反应、血管收缩等生理功能,故推测薄荷可能作用于TRPM8受体发挥治疗偏头痛的作用。

细辛中含有消旋去甲乌药碱及薄荷油等挥发油成分能够扩张脑血管平滑肌、解除脑血管痉挛、增加血流量以及增强中枢性镇痛作用,达到缓解头痛的目的。细辛及其提取物单用或与其他中药制剂配伍使用,对于牙痛、神经性疼痛、头痛、跌打损伤痛等多种疼痛都有很好的疗效,且细辛与钙拮抗剂配伍使用会显著增强其镇痛的疗效^[70]。研究人员发现细辛的乙酸乙酯提取部位能够降低NO,前列腺素E₂(PGE₂)以及丙二醛(MDA)的含量,降低诱导性一氧化氮合酶(iNOS)的活性,提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性,细辛还可通过阻滞神经细胞膜内侧Na⁺通道产生局麻作用而达到缓解头痛的效果。另有研究表明,藏荆芥中薄荷酮能够提高致痛模型动物痛阈值,具有镇痛作用^[71-73]。王长林等^[74]和孟祥才等^[75]报道称,防风中的升麻素、升麻素苷等色原酮类化合物可通过影响体内发热炎症因子表达及相关疼痛因子释放,达到解热、镇痛的作用。聂红等^[76]研究发现白芷挥发油镇痛作用非常显著,能明显升高大鼠下丘脑的 β -内啡肽,降低NO水平,抑制细胞因子中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)释放,继而抑制PGE₂等炎性介质释放,激活内源性镇痛机制而发挥镇痛作用。此外也有研究发现羌活也有良好的抗炎作用,且能够增加脑血流量,改善脑循环,缓解偏头痛^[77]。

综上所述,提示川芎茶调散治疗偏头痛主要与以下几个方面有关:①降低NO含量。临床研究证明偏头痛患者发作期血浆和脑脊液中NO水平会明显升高,NO是偏头痛发病机制中的一个关键分子,其可通过谷氨酸通路及降钙素基因相关肽引起血管扩张和神经源性炎症反应,产生血管扩张性头痛,而川芎中的川芎嗪,SEI与白芷中的挥发油均能够降低体内的NO水平。②降低PGE₂含量。川芎、细辛和白芷中的挥发油等成分均可降低PGE₂的含量,从而发挥抗炎镇痛作用。防风中的升麻素、升麻素苷等色原酮类化合物对发热炎症因子表达及相关疼痛因子释放有着调节作用。③降低CGRP,

升高5-HT含量。有研究发现川芎-白芷药对能明显升高脑组织中5-HT的含量,显著降低脑组织中CGRP的含量,且白芷中的香豆素能够增强川芎嗪的抗偏头痛能力。通过川芎、薄荷、羌活等药物配伍能够改善局部脑血流量,调节中枢神经递质和血管活性物质的释放,舒张脑部血管,从而能够多靶点、多环节的治疗偏头痛。

5 小结

川芎茶调散是治疗偏头痛的经典方剂,组方复杂,而其现行的质量标准多对其所含阿魏酸进行含量测定,并不能全面反映其质量,应选择亥茅酚苷、细辛酯素、洋川芎内酯I等多种标志性化合物进行定量分析,或通过一测多评法等手段对其质量标准进行完善。川芎茶调散自1963年版《中国药典》收录以来,剂型在不断变化,但相应质量标准未能及时更新,尚无针对相关剂型有选择性地开展药理实验研究,建议对川芎茶调散的剂型进行筛选,利用现代制药技术研制服用方便、疗效确切的新剂型。

川芎茶调散是治疗偏头痛的有效经验方,但其药效物质基础、体内代谢过程及作用机制尚不明确。亟需采用液质联用技术对其整方的化学成分进行分析,通过血清化学方法确定入血成分,并联合药代动力学和肠道菌群方法探究川芎茶调散活性成分在体内的药代动力学过程及其在肠道菌群中的代谢研究。此外,还可采用代谢组学、蛋白质组学等多组学技术联合网络药理学方法对其作用机制进行深入研究。

【参考文献】

- [1] 顾俊. 川芎茶调散的质量标准研究[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2014, 31(4): 474-475.
- [2] 代磊. HPLC法同时测定川芎茶调散中欧前胡素和异欧前胡素的含量[J]. 安徽医药, 2013, 17(9): 1502-1503.
- [3] 丁慧, 闫韶华. HPLC测定川芎茶调散中甘草酸的含量[J]. 海峡药学, 2016, 28(3): 85-87.
- [4] 王波. 川芎茶调口服液质量标准的研究[J]. 科技信息, 2008(23): 689, 906.
- [5] 黄何松, 于玲玲, 王焱, 等. 川芎茶调方超微散与其普通散质量对比分析研究[J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(5): 56-59.
- [6] 胡青, 简龙海, 王柯, 等. 川芎茶调口服液质量控制的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(1): 56-59.
- [7] 董林, 李毅, 杨模坤. 川芎茶调方不同剂型的薄层色谱比较[J]. 中成药, 1991, 13(6): 2.

- [8] 黄莺, 汤迎爽, 康阿龙. 川芎茶调口服液的制备及质量控制[J]. 医学信息, 2000, 13(4): 214.
- [9] 孙丰润, 侯佃臻, 赵淑梅, 等. 川芎茶调袋泡剂质量标准研究[J]. 时珍国药研究, 1998, 9(2): 44-45.
- [10] 王银红, 万胜利, 丁野, 等. 川芎茶调颗粒质量标准的研究[J]. 中国药师, 2013, 16(8): 1150-1152.
- [11] 冯华琴, 李华. 卡尔-费休氏法测定川芎茶调颗粒中的水分[J]. 中国医药指南, 2011, 9(36): 64-65.
- [12] 王兰, 杨芳. 高效液相色谱法测定川芎茶调丸中阿魏酸含量[J]. 现代中医药, 2004(1): 60-62.
- [13] 张红贵, 陈洪岩, 孙晓, 等. 液质联用法测定川芎茶调丸中阿魏酸等6种成分的含量[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(2): 90-92, 97.
- [14] 梅基雄, 张丽艳, 谢宇, 等. 川芎茶调颗粒HPLC指纹图谱研究[J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(10): 41-43.
- [15] 陈志禹, 席时东, 吴海雯. 川芎茶调丸微生物学质量分析与评价[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(10): 1810-1815.
- [16] 芮绍照, 谢卫锋, 童玉新. 川芎茶调滴丸成型工艺研究[J]. 中成药, 2007, 29(12): 1844-1845.
- [17] 邵家德, 徐燕, 胡卫松. 川芎茶调散及其4种改型制剂的质量分析[J]. 南京中医药大学学报, 1999, 15(3): 160-161.
- [18] 桂卉, 肖锦仁, 邹龙. HPLC考察川芎茶调颗粒制备中川芎嗪的动态变化[J]. 中成药, 2003, 25(4): 21-22.
- [19] 刘书堂, 雒文栋, 张雪荣, 等. 川芎茶调冲剂工艺改进的实验研究[J]. 中草药, 1996, 27(11): 661-663.
- [20] 曾平, 张佳佳. β -环糊精包合川芎茶调散挥发油的实验研究[J]. 中国药业, 2004, 13(4): 59-60.
- [21] 黄健, 谢宇, 梅基雄, 等. 膜技术用于川芎茶调颗粒浓缩工艺前后的化学成分动态变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1): 29-32.
- [22] 张丽艳, 梅基雄, 谢宇, 等. 膜分离技术应用于川芎茶调颗粒提取工艺研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(7): 934-936.
- [23] 李艳, 陈辉, 赵李民. 川芎茶调散的剂型改变试验[J]. 西北药学杂志, 2004, 19(1): 19.
- [24] 高保栓, 和健. 正交法优选川芎茶调软胶囊的水提工艺[J]. 中药研究与信息, 2005, 7(5): 19-20.
- [25] 孙丰润, 李治淮, 张静. 川芎茶调袋泡剂制备工艺研究[J]. 时珍国药研究, 1997, 8(4): 74.
- [26] HUANG J, LU X Q, LU J, et al. Two new phthalides with BuChE inhibitory activity from *Ligusticum chuanxiong*[J]. J Asian Nat Prod Res, 2013, 15(12): 1237-1242.
- [27] HUANG J, LU X Q, ZHANG C, et al. Anti-inflammatory ligustilides from *Ligusticum chuanxiong* Hort. [J]. Fitoterapia, 2013, 91: 21-27.
- [28] 韩炜. 川芎的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2017, 19(9): 1341-1349.
- [29] 徐凌玉, 李振麟, 蔡芷辰, 等. 薄荷化学成分的研究[J]. 中草药, 2013, 44(20): 2798-2801.
- [30] 华燕青. 薄荷化学成分及其提取方法研究进展[J]. 陕西农业科学, 2018, 64(4): 83-86.
- [31] 孙立丽, 游广娇, 任晓亮, 等. 甘草化学成分快速定性分析与化学模式识别研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 2074-2079.
- [32] 吴昭晖, 罗佳波, 游文玮. 甘草药材HPLC指纹图谱研究[J]. 中草药, 2015, 36(12): 1868-1871.
- [33] 李阳, 王旭, 李壮壮, 等. 防风化学成分分离鉴定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 60-64.
- [34] 刘双利, 姜程曦, 赵岩, 等. 防风化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(10): 2146-2152.
- [35] 李国辉, 曾笑, 张斌, 等. 气相色谱-质谱法分析羌活挥发油成分[J]. 现代中药研究与实践, 2007, 21(6): 19-22.
- [36] 泽仁拉姆, 普珍, 卓玛东智, 等. 荆芥的化学成分和药理作用[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(2): 215-217.
- [37] 胡丹丹, 黄山, 李斌, 等. 藏荆芥与荆芥的挥发性成分比较[J]. 中成药, 2016, 38(5): 1078-1082.
- [38] 陈莹, 李婷婷. 白芷生物学及化学成分研究进展(综述)[J]. 亚热带植物科学, 2012, 41(4): 79-82.
- [39] 高岩, 王知斌, 杨春娟, 等. GC-MS联用法分析白芷挥发油的化学成分[J]. 化学工程师, 2016, 30(11): 20-22.
- [40] 王波, 蒋斌, 沈夕坤, 等. 细辛挥发性成分的气相色谱/质谱分析[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(11): 2726-2729.
- [41] 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.
- [42] HU P Y, LIU D, ZHENG Q, et al. Elucidation of transport mechanism of paeoniflorin and the influence of ligustilide, senkyunolide I and senkyunolide A on pae-oniflorin transport through Mdrk-Mdr1 cells as blood-brain barrier *in vitro* model [J]. Molecules, 2016, 21(3): 300.
- [43] LI J M, ZHAO Y H, ZHONG G C, et al. Synthesis of ferulic acid derivatives and their inhibitory effect on platelet aggregation[J]. Acta Pharm Sin, 2011, 46(3): 305-310.
- [44] 王雅琪, 杨园珍, 伍振峰, 等. 中药挥发油传统功效与现代研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(2): 455-461.

- [45] 徐倩,徐国兵. 香豆素类化合物代谢研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(3):222-225.
- [46] 李治淮,杜冠华,孙丰润. 川芎茶调散的解热镇痛抗炎作用[J]. 滨州医学院学报,1992,15(1):18-19.
- [47] 许实波,赵桂玲,邱光清,等. 川芎茶调冲剂的解热镇痛作用[J]. 中山大学学报论丛,1994(6):152-157.
- [48] 邓治文,刘家玉,王文烈,等. 川芎茶调散袋泡剂的药理作用研究[J]. 中药药理与临床,1992,8(1):11-15.
- [49] 张立剑,单博,于晓荣. 川芎茶调颗粒镇痛作用的实验研究[J]. 黑龙江中医药,2003(3):53-54.
- [50] 熊杰. 川芎茶调散对帕金森病运动障碍的疗效观察[J]. 国外医学·中医中药分册,2002,24(2):99.
- [51] 张苗海. 川芎茶调散治疗帕金森病运动障碍的疗效[J]. 日本医学介绍,2002,23(4):186-187.
- [52] 李芊芊. 川芎茶调散及日本川芎对儿茶酚邻位甲基转移酶的抑制作用[J]. 国外医学·中医中药分册,2005,27(4):234.
- [53] 贺玉琢. 生药中的儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂[J]. 国际中医中药杂志,2006,28(6):364-365.
- [54] 舒丹,何金彩,陈江帆. 川芎茶调散对帕金森病小鼠多巴胺神经元损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(19):2494-2497.
- [55] 高文祥,柳君泽,吴利平,等. 急、慢性缺氧对大鼠脑线粒体能量代谢的影响[J]. 中国病理生理杂志,2000,16(10):879-882.
- [56] 刘红梅. 中药治疗偏头痛文献综述[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(10):1267-1269.
- [57] 袁昌文,谈友芬. 川芎茶调散对偏头痛患者血小板功能及血液流变学的影响[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(2):297-298.
- [58] 郭丰存. 加味川芎茶调散治疗偏头痛的作用机理研究[D]. 郑州:河南中医学院,2015.
- [59] 孙达,许保海. 川芎茶调散治疗偏头痛的疗效观察及对 β 内啡肽、5羟色胺的影响[J]. 中国中医急症,2016,25(11):2117-2119.
- [60] 朱文峰. 川芎嗪联合半夏白术天麻汤治疗血管性头痛[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(36):4512.
- [61] 李海刚,胡晒平,周意,等. 川芎主要药理活性成分药理研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2018,23(11):1302-1308.
- [62] WANG Y H, LIANG S, XU D S, et al. Effect and mechanism of senkyunolide I as an anti-migraine compound from *Ligusticum chuanxiong* [J]. J Pharm Pharmacol,2011,63(2):261-266.
- [63] 袁莹,林晓,冯怡,等. 川芎治疗偏头痛效应组分的体内移行研究[J]. 中国药理学杂志,2010,45(9):694-697.
- [64] 端木寅,顾晨晨,董献文,等. 洋川芎内酯I对偏头痛大鼠皮层扩散性抑制的影响[J]. 中药新药与临床药理,2013,24(3):217-221.
- [65] 苗里宁,李红,顾华,等. 川芎嗪对老龄鼠再灌注肾损伤中一氧化氮的作用研究[J]. 中国老年学杂志,2000,20(4):242-243,258.
- [66] 王柳青. 盐酸氟桂利嗪联合川芎嗪注射液治疗偏头痛疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,17(12):109-110.
- [67] 王波,梁景岳,林志能. 盐酸氟桂利嗪联合川芎嗪注射液治疗偏头痛疗效观察[J]. 海峡药学,2012,24(10):180-181.
- [68] SOUSA P J, LINARD C F, AZEVEDO-BATISTA D, et al. Antinociceptive effects of the essential oil of *Mentha x villosa* leaf and its major constituent piperitenone oxide in mice [J]. Braz J Med Biol Res, 2009,42(7):655-659.
- [69] PERGOLIZZI J V JR, TAYLOR R JR, LEQUANG J A, et al. The role and mechanism of action of menthol in topical analgesic products [J]. J Clin Pharm Ther, 2018,43(3):313-319.
- [70] 梁学清,李丹丹. 细辛药理作用研究进展[J]. 河南科技大学学报:医学版,2011,29(4):318-320.
- [71] 胡丹丹. 藏荆芥乙酸乙酯部位化学成分及抗炎、镇痛活性研究[D]. 青岛:青岛科技大学,2016.
- [72] 黄山,江春艳,龙飞. 藏荆芥挥发油抗炎与镇痛作用研究[J]. 医药导报,2011,30(10):1262-1265.
- [73] 薛志斌. 一种抗炎镇痛中药活络油的制备、质量分析和活性评价[D]. 上海:华东理工大学,2014.
- [74] 王长林,王秀君,浦仕飞. 荆芥与防风的药理作用试验研究[J]. 郑州牧业工程高等专科学校学报,2009,29(1):6-8,76.
- [75] 孟祥才,孙晖,孙小兰,等. 防风根和根茎药理作用比较[J]. 时珍国医国药,2009,20(7):1627-1628.
- [76] 聂红,沈映君,吴俊梅,等. 白芷挥发油镇痛、镇静作用和身体依赖性研究[J]. 中药新药与临床药理,2002,13(4):221-224.
- [77] 王世荣. 中药羌活的药理作用及应用分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2015,15(60):2,6.

[责任编辑 刘德文]