

川芎嗪治疗心脑血管疾病的纳米载药系统的研究进展

陈泳霖¹, 张文君^{1*}, 张国锋², 李想¹, 吴梦婷¹(1.哈尔滨商业大学药学院, 哈尔滨 150076; 2.黑龙江农业工程职业学院, 哈尔滨 150025)

摘要: 川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)是从传统中药川芎中提取的生物碱单体, 具有广泛的药理活性, 尤其在治疗高血压、冠心病等心血管疾病方面受到广泛的关注。但由于 TMP 的不稳定性和生物利用度较差、代谢快且半衰期短等问题, 在一定程度上限制了其在临床上的广泛应用, 应用纳米载药系统可解决这一问题。本文主要对 TMP 治疗心脑血管疾病的药理作用及其应用纳米载药系统治疗心脑血管疾病的研究进展进行综述, 以期为 TMP 的进一步开发研究提供参考。

关键词: 川芎嗪; 心脑血管疾病; 纳米载药系统

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)22-3038-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.22.021

引用本文: 陈泳霖, 张文君, 张国锋, 等. 川芎嗪治疗心脑血管疾病的纳米载药系统的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(22): 3038-3044.

Research Progress of Tetramethylpyrazine in the Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases with Nano Drug Delivery System

CHEN Yonglin¹, ZHANG Wenjun^{1*}, ZHANG Guofeng², LI Xiang¹, WU Mengting¹(1.School of Pharmaceutical Science, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China; 2.Heilongjiang Agricultural Engineering Vocational College, Harbin 150025, China)

ABSTRACT: Tetramethylpyrazine(TMP) is an alkaloid monomer extracted from the traditional Chinese medicine Chuanxiong Rhizoma. It has a wide range of pharmacological activities, especially in the treatment of hypertension, coronary heart disease and other cardiovascular diseases. However, due to the poor volatility and bioavailability of TMP, fast metabolism and short half-life, to a certain extent, it has limited its widely clinical application. The application of nano drug delivery system can solve this problem. This article mainly reviewed the pharmacological effects of TMP in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases and the research progress of the application of nanometer drug delivery system in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases, in order to provide a reference for the further development and research of TMP.

KEYWORDS: tetramethylpyrazine; cardio-cerebrovascular disease; nano drug delivery system

川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)是从中药川芎根部提取的生物碱单体, 也是中药川芎的主要活性物质之一^[1]。川芎嗪有广泛的药理作用和较强的抗氧化能力^[2-3], 近年来, TMP 的在心脑血管疾病的治疗作用备受关注^[4-7], 但由于 TMP 不稳定性和生物利用度较差、代谢快且半衰期短、需要进行多次给药等问题, 在一定程度上限制了其制剂的开发和应用。TMP 新型载体给药系统的研发为其临床应用开辟了广阔的前景。将药物用适当的纳米载体进行载药后, 可以增强药物透过血脑屏障的能力, 也可提高其靶向性、包封率和载药率, 延长药物的半衰期, 提高药物的生物利用度, 降低不良反应。通过查阅国内外相关文献, 本文就 TMP 的药理作用及其治疗心脑血管疾病新型纳米制剂的种类和药动学研究进行综述, 为 TMP 的进一步研发与应用提供参考。

1 TMP 的药理作用及其与心脑血管化学药物的拼接

TMP 的临床应用较为广泛^[8-9]。TMP 具有抗动脉粥样硬化^[10]、抗缺血再灌注损伤^[11]、保护心脑血管系统^[12]等多方面的药理作用, 作用机制见表 1 及图 1。目前在临床上 TMP 被广泛应用于高血压、冠心病等心血管疾病的防治, 且效果显著^[13]。Zhang 等^[14]研究发现 TMP 可有效地透过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB), 对脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMECs)的增殖和迁移有直接影响。Chang 等^[15]研究发现 TMP 可以降低缺血诱导的循环中性粒细胞活化, 有效改善由于脑中风引起的脑损伤。Tan 等^[16]研究发现 TMP 对受伤的大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)有很强的保护作用, 可以促进紧密连接蛋白的表达,

作者简介: 陈泳霖, 男, 硕士生 E-mail: 1776346738@qq.com

*通信作者: 张文君, 女, 博士, 副教授 E-mail: wenjun0501@126.com

降低基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)的浓度。TMP 治疗心脑血管疾病的作用靶点及结合方式见表 2,并且现有专利中已经将 TMP 与利尿药、抗血栓药、降压药等多种类型的心脑血管病化学药物和天然小分子酚酸类成分相拼合,见表 3。

表 1 TMP 药理作用及其作用机制

Tab. 1 Pharmacological effects and mechanism of TMP

药理作用	作用机制
抗动脉粥样硬化	通过抑制低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)基因的表达,从而保护内皮细胞,减轻炎症反应 ^[18-23]
抗缺血再灌注损伤	保护线粒体,促进能量代谢,清除氧自由基,抑制脂质过氧化,抑制钙超载,维持钙稳态,抗细胞凋亡 ^[24-28]
抗血栓	保护内皮功能和多途径抑制血小板聚集 ^[29-31]
对脑和神经的保护	提高核因子 E2 相关因子 2 和谷氨酰半胱氨酸连接酶的蛋白表达,促进谷胱甘肽的合成,降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平;抑制 HIF-1 α 的蛋白表达,抑制 ROS 的生成,阻断细胞凋亡,恢复线粒体功能 ^[32-35]
对心脏的作用	降低 β -肌球蛋白重链(β -myosin heavy chain, β -MHC)和磷酸化核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的蛋白表达,以及抑制 TNF- α 的蛋白分泌 ^[36]
对血管的作用	诱导 NO 的生成,降低线粒体超氧化物阴离子的含量,提高线粒体的膜电位,上调脱乙酰化酶 sirtuin 蛋白 1、核呼吸因子 1 和线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)的表达,从而经 SIRT1 依赖性 PGC-1 α 途径来提高线粒体的生物合成 ^[37] 。

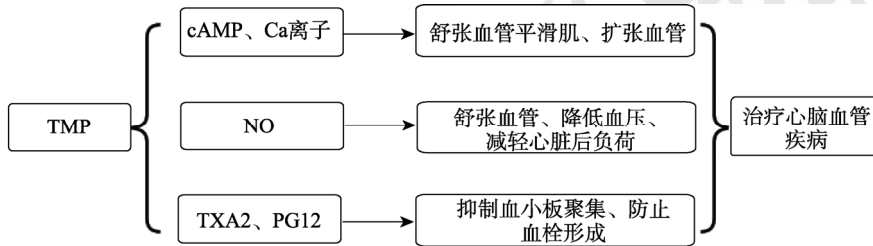


图 1 TMP 治疗心脑血管疾病机制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the mechanism of TMP in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases

表 2 TMP 治疗心脑血管疾病的作用靶点及结合方式

Tab. 2 Targets and binding methods of TMP in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases

作用靶点	结合方式
舒张血管平滑肌, 扩张血管	可通过增加细胞内 cAMP 水平, 影响血管平滑肌胞浆 Ca^{2+} 的清除, 降低细胞内 Ca^{2+} 的浓度, 舒张血管平滑肌, 扩张血管 ^[38]
舒张血管, 降低血压, 减轻心脏后负荷	可促进血管内皮细胞释放 NO, 维持 NO/血浆内皮素(endothelin, ET)平衡, 从而舒张血管, 降低血压, 减轻心脏后负荷 ^[39]
抑制血小板聚集、防止血栓形成	可抑制血栓素 A ₂ (thromboxane A ₂ , TXA ₂)的释放, 从而促进心肌合成前列腺素 2(prostaglandin I ₂ , PGI ₂), 降低 TXA ₂ /PGI ₂ 值, 抑制血小板的聚集、防止血栓形成 ^[40]

表 3 TMP 与心脑血管病化学药物的拼合及作用机制^[41-46]

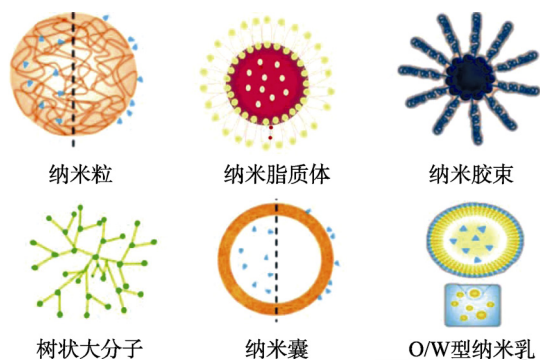
Tab. 3 Combination and mechanism of TMP and chemical drugs for cardiovascular and cerebrovascular diseases^[41-46]

拼接药物类型	拼接药物	作用机制
利尿药	阿米洛利	与阿米洛利药效团胍基侧链连接, 同时胍基远端 N 原子上引入不同的烃基和芳香取代基, 产物具有促进过氧化损伤人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)的增殖活性, 部分产物活性优于 TMP
抗血栓药	氯吡格雷	进入体内后代谢为 TMP 和相应药物有效代谢产物, 可避开 CYP2C19 酶的代谢而直接以活性化合物形式发挥药效, 解决氯吡格雷抵抗问题
降压药	阿齐沙坦	产物能在体内迅速释放出 TMP 和阿齐沙坦, 二者存在协同作用, 体内降血压作用强度明显优于阳性药物阿齐沙坦酯
天然小分子酚酸类成分	肉桂酸	TMP 与肉桂酸的酚羟基通过醚键或酯键结合得到的衍生物, 产物具有抗血小板聚集活性或 HUVECs 过氧化损伤保护作用, 其中酯键连接的部分化合物的抗血小板聚集活性较强
降压药	硝苯地平	抑制二磷酸腺苷诱导的血小板凝集, 在原有的 TMP 药效团的前提下对其进行不同程度的环化, 可以显著提高 TMP 的抗血小板的凝集活性

表 4 不同纳米传输系统的比较

Tab. 4 Comparison of different nano transmission systems

传输系统类型	结构	特点	适用范围
固体脂质纳米粒	“核-壳”结构	粒径小、比表面积大、性质稳定、具有一定的缓释作用	适合于难溶性药物的包裹, 用于静脉注射给药或局部给药达到靶向作用和控释作用的载体 ^[47]
纳米脂质体	囊泡结构	具有“长循环”和“立体稳定”及“双亲性”的特点, 可提高药物的靶向性	适用于作为改善生物大分子药物的口服吸收以及其他给药途径吸收的载体 ^[48]
纳米乳	均相分散体系	具有明显的缓释作用、靶向性和较高的生物利用度	适用于难溶性药物、脂溶性药物和对水敏感药物的载体 ^[49]
纳米胶束	胶体分散体系	载药量高、载药范围广、稳定性好、体内滞留时间长	适用于难溶性药物、大分子药物以及基因治疗药物的载体给药 ^[50]
纳米囊	实心微球结构	可保护药物免受外界环境影响、具有缓控释性能和良好的生物靶向性	适合于包裹亲水性药物、疏水性药物和生物大分子 ^[51]
树状大分子	树状结构	高度支化结构可使其外围进一步发生聚合反应, 修饰功能分子	适用于包裹各类分子药物或纳米颗粒 ^[52]

图 2 主要纳米传输系统^[53-54]Fig. 2 Main nano drug delivery systems^[53-54]

包载难溶性、脂溶性、生物大分子药物, 具有良好的生物靶向性和缓控释作用, 可以促进药物的透皮吸收, 减少给药剂量、降低药物的不良反应, 消除生物屏障的阻碍。纳米药物载体在医药领域的应用非常广泛, 提高药物的疗效和降低药物的不良反应已成为医药研究领域的研究热点之一。

2.1 TMP 治疗心脑血管疾病的新型纳米制剂的种类

2.1.1 纳米粒

纳米粒是指表面原子近似气态, 粒径介于 1~1 000 nm 之间的一种新型、独特的给药系统^[55]。作为一种药物载体具有很多优势, 如增加难溶药物的溶解度、增强药物透过血脑屏障的能力, 靶向性, 定位释药, 良好的包封率和载药率, 延长药物的半衰期, 提高药物的生物利用度, 降低不良反应等。何雯洁等^[56]采用复乳法制备尼莫地平(nimodipine, NMD)/TMP 双载药纳米粒(NMD/TMP-NPs), 体内药动学实验结果表明纳米粒降低了 NMD 在体内的消除速度, 加入 TMP 或将其制备为双载药纳米粒都可以显著改善 NMD 体内药动学行为, 并显著提高 NMD 脑内含量。

Zhang 等^[57]采用自乳化法制备 TMP 聚乳酸纳米粒, 结果以聚乳酸作为载体材料, 优化工艺制备的 TMP 聚乳酸纳米粒包封率为 41.78%, 渗漏率为 4.80%, 体外模拟释放表明载药纳米粒具有明显的缓释作用。为了提高药物的生物利用度, 进行良好的控制释放, 实现靶向投递的功能, 李冬静等^[58]以聚氰基丙烯酸正丁酯(butyl cyanoacrylate, BCA)-聚乳酸羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]为载体, 采用改良的乳化溶剂挥发法和界面缩聚法成功制备了载药量、包封率更高的双包载 BCA-PLGA-TMP 纳米粒, 体外释药具有显著的缓释特征。

2.1.2 纳米脂质体

纳米脂质体是指具有纳米粒子性质的一种新型脂质体, 其粒径为 100 nm 左右, 结构类似磷脂双分子层, 多囊泡, 广泛应用于食品、保健品工业, 化妆品行业以及中医药领域等。临床上, 应用于脑部给药时, 由于其粒径小的特点可以解决由于血脑屏障造成的药物利用率低的问题, 且具有良好的包封率和稳定性^[59]; 夏红梅等^[60]制备 TMP 纳米脂质体, 并对其质量进行控制。发现 TMP 及其脂质体可以下调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)165 因子诱导的 HUVEC 中 VEGF 基因的表达。而 TMP 脂质体可以通过抑制基因表达从而抑制血管新生来降低这一下调作用。李维等^[61]采用硫酸铵梯度法制备 TMP 眼用脂质体凝胶, 在离体角膜试验当中 6 h 的累积透过量达到 43.3%, 生物相容性较好且达到了缓释效果。

2.1.3 固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)

SLN 是以受试体对药物反应性呈下降状态

的类脂型化合物为载体,通过携带药物直达机体病变部位的一种新型固体胶粒载药体系^[62]。它主要适用于难溶性的亲脂性化合物,由于它的增溶作用和附着性,促进了难溶性药物的吸收度,从而提高生物利用率;吉顺莉等^[63]采用热熔乳化-高压均质技术制备 TMP 固体脂质纳米粒,制得的固体脂质纳米粒径较均匀,载药量和包封率较好。黎绫等^[64]采用乳化超声分散法制备阿魏酸 TMP 长循环固体脂质纳米粒(PEG-FATM-SLN),延长了其在体内的作用时间,提高了疗效,减少了药物的不良反应。通过小鼠腹腔巨噬细胞体外摄取试验验证 PEG-FATM-SLN 的长循环作用,体外释放试验和巨噬细胞摄取试验的结果表明,该固体脂质纳米粒具有显著的缓释作用和抗巨噬细胞吞噬作用。

2.1.4 纳米胶束 纳米胶束是近年来一种新型的药物载体。李晶等^[65]以薄膜水化法制备了 TMP-PEG-PE 纳米胶束,细胞摄取试验和心肌细胞凋亡试验结果表明 PEG-PE 纳米胶束可以促使细胞转染 siRNA 能力提高 50 倍,该纳米胶束可显著提高心肌细胞吸收药物量,并且稳定性良好、显著促进凋亡酶的活性,从而提高药物抗心肌细胞凋亡的能力^[66-67]。许璨等^[68]对受试大鼠设置急性心肌缺血模型组和正常组,分别注射 PEG-PLGA 纳米胶束,通过解剖大鼠部分组织中 TMP 的含量测定,确定药时曲线。结果显示 TMP-PEG-PLGA 纳米胶束在疾病模型大鼠心脏中的含量明显高于正常大鼠,具有良好的心脏靶向性,对心肌缺血作用效果明显,且经测定其缓释性、包封率和载药量优良。

2.1.5 纳米乳(nanoemulsions, NE) NE 系指借助

乳化剂,助乳化剂乳化乳浊液而自发形成的大小均匀的、粒径在 1~100 nm 之间的、外观透明或半透明的球形乳滴分散在另一种溶液中的胶体分散系统或者热力学稳定系统^[69]。相对于普通乳剂,纳米乳给药系统在中药领域具有广阔的发展前景。洪璐峰等^[70]制备了丹参酮 II A 和 TMP 复合纳米乳(TMP-TSN-O/W NE),以期提高 TSN 的溶解度和生物利用度,并研究加入 TMP 后对于脑的靶向性以及神经胶质瘤细胞的细胞毒性。结果表明其粒径较小、溶解度高、稳定性好;体内药动学参数得到了改善;组织分布研究表明其具有一定的脑靶向性;李迪等^[71]制备的姜黄素纳米乳对大鼠心肌缺血再灌注具有保护作用,研究发现除特定的机制外,纳米乳还可以增加姜黄素的溶解度而增加药物在体内的吸收;纳米乳具有良好的脑靶向性,并且可以增加药物通过血脑屏障的能力,另外研究发现药物可以通过鼻-脑通路给药,从而达到治疗脑血管疾病、中枢神经系统疾病的目的^[72]。

2.2 TMP 纳米制剂的体内药动学研究

为了更加深入地了解 TMP 纳米制剂在治疗心脑血管疾病中的作用,药学工作者对 TMP 纳米制剂的体内药动学及组织分布进行了研究,见表 5。从研究结果可以发现,与游离药物和传统剂型相比,TMP 纳米制剂利用其特定的优势(小粒径、高比表面积、靶向性、透过机体屏障等)很好地改善了 TMP 的体内药动学行为,可以使药物缓慢地分布于脑组织,延长药物的滞留时间,提高药物的血药浓度,提高了药物的生物利用度,有效提高药物的治疗效果。

表 5 TMP 纳米制剂的体内药动学研究

Tab. 5 *In vivo* pharmacokinetic studies of TMP nanoformulations

纳米制剂名称	作用机制	结果
尼莫地平/TMP 双载药纳米粒	TMP 在一定程度上促进了 NMD 向组织的分布,从而降低了药物在血浆内的滞留时间,有效发挥了 P-gp 抑制剂的作用 ^[73-74]	药动学研究结果表明与单用 NMD 组相比,两药联用组 $t_{1/2\alpha}$ 显著降低
丹参酮 II-A 和 TMP 复合纳米乳	TMP 使 NE 跨过血脑屏障,增加了丹参酮的脑内含量 ^[68]	较原料药半衰期增长了 6.56 倍, AUC 提高 5.69 倍
TMP O/O 型纳米混悬剂	通过提高肠淋巴的转运来提高肝门静脉的药物吸收,从而使血药浓度明显提高,而且对 TMP 在脑组织中的消除有一定的减缓作用 ^[75]	与模型组对比 TNF- α 和 NF- κ B 在大鼠海马组织 CA1 区的表达比值明显降低
PEG-PLGA 纳米胶束	PPEG-PLGA 纳米胶束在心肌缺血区域间隙增大的血管内壁渗透到心肌缺血部位,炎症部位的血流相对缓慢,而外周 PEG 为长链状高分子,可缠绕在缺血心肌细胞的周围,进一步加强药物载体的滞留作用 ^[62-63]	TMP-PEG-PLGA 纳米胶束在急性心肌梗死模型大鼠心脏 AUC 为正常大鼠心脏的 1.68 倍,提高了药物的靶向性

3 结论与展望

近年来, TMP 纳米制剂的研究在很大程度上改善了 TMP 原料药水溶性差、代谢快、半衰期短、生物利用度低的缺点, 增加了 TMP 的治疗效果, 为下一步的临床研究和 TMP 的临床应用奠定基础。大量的研究表明 TMP 及其拼接合成的相关衍生物对治疗心脑血管疾病具有良好的疗效, 主要体现在 TMP 可以有效透过血脑屏障, 具有广谱的高效抗氧化活性, 促进血氧自由基清除速度, 还可以扩张血管、降低血压、抑制血小板聚集、防止血栓的形成等。有研究人员发现 TMP 与同类心脑血管化学药物拼接合成的衍生物的细胞毒性通常低于单个分子, 因此也可以考虑将 TMP 衍生物进行纳米载药, 延长药物的半衰期, 使其更好地发挥治疗效果。此外, 有研究人员发现 TMP 的合成产物磷酸 TMP 可协同预防东莨菪碱致失忆症大鼠的胆碱能损伤和氧化损伤, 改善学习记忆能力^[76], 因此 TMP 在治疗阿尔茨海默病的纳米载药系统的应用研究方面也可以作为一个新的研究方向。

虽然纳米制剂可以在很大程度上改善 TMP 治疗效果, 但目前研究仍存在不足之处, 如大多数纳米制剂的制备工艺较为复杂, 难以进行大规模的工业化生产; 一些载药系统性质不稳定, 载药量低, 达不到治疗作用所需的最低有效浓度。对 TMP 的研究也仍然面临一些问题, 例如, TMP 作为钙离子通道阻滞剂抑制钙离子内流的具体作用靶点还不明确; TMP 纳米制剂的药理毒理学试验也仍需进一步探索。以上问题皆可成为后续相关研究的方向, 相信随着研究的不断深入, TMP 在纳米载药系统的研究会更加成熟和完善。

REFERENCES

[1] CHEN J L, CHEN J M, WANG X T, et al. Ligustrazine alleviates acute pancreatitis by accelerating acinar cell apoptosis at early phase via the suppression of p38 and Erk MAPK pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016(82): 1-7.

[2] SU Q, LV X W, YE Z L. Ligustrazine attenuates myocardial injury induced by coronary microembolization in rats by activating the PI3K/Akt pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019(2019): 6791457.

[3] ZHANG B L, ZHANG Y, DENG F, et al. Ligustrazine prevents basilar artery remodeling in two-kidney-two-clip renovascular hypertension rats via suppressing PI3K/Akt signaling[J]. *Microvasc Res*, 2020(128): 103938.

[4] ZHOU P P, DU S Z, ZHOU L, et al.

Tetramethylpyrazine-2'-O-sodium ferulate provides neuroprotection against neuroinflammation and brain injury in MCAO/R rats by suppressing TLR-4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019(176): 33-42.

[5] SHAO Z K, WU P, WANG X F, et al. Tetramethylpyrazine protects against early brain injury and inhibits the PERK/Akt pathway in a rat model of subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(8): 1650-1659.

[6] LI L, CHU L S, FANG Y, et al. Preconditioning of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells by tetramethylpyrazine enhances cell migration and improves functional recovery after focal cerebral ischemia in rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 112.

[7] PU Q L, YU X F, ZHU Y, et al. Effect of Ligustrazine injection on MDA/SOD in spinal cord tissue after acute spinal cord injury of rats[J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2017, 27(2): 96-98.

[8] 蒲忠慧, 代敏, 彭成, 等. 川芎生物碱的物质基础及药理作用研究进展[J]. *中国药房*, 2020, 31(8): 1020-1024.

[9] ZHANG Y W, ZHONG L K, LOU Q W, et al. Effect and mechanism of ligustrazine induced liver drug metabolism enzyme Cyp3a11[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2018, 35(7): 967-970.

[10] YANG L J, YANG K L, ZHONG W L, 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(12): 2555-2562.

[11] LI P F, SHEN M H, WU J P, et al. Tetramethylpyrazine inhibits cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by modulation of miR-199a-5p, apoptosis, and inflammation[J]. *Chin J Gerontol(中国老年学杂志)*, 2017, 37(7): 1561-1565.

[12] ZHANG H W, XIE Y M, GAO Y, et al. Study on characteristics of clinical symptoms and combined use of Danshen ligustrazine injection in the real world[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊)*, 2021, 39(6): 55-60.

[13] ZHANG G X, ZHANG F, ZHANG T, et al. Tetramethylpyrazine nitron improves neurobehavioral functions and confers neuroprotection on rats with traumatic brain injury[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(11): 2948-2957.

[14] ZHANG M S, GAO F, TENG F M, et al. Tetramethylpyrazine promotes the proliferation and migration of brain endothelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1): 29-32.

[15] CHANG C Y, KAO T K, CHEN W Y, et al. Tetramethylpyrazine inhibits neutrophil activation following permanent cerebral ischemia in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(3): 421-427.

[16] TAN F, FU W J, CHENG N F, et al. Ligustrazine reduces blood-brain barrier permeability in a rat model of focal cerebral ischemia and reperfusion[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5): 1757-1762.

[17] ZHAO J, LIU Y, XIE J B, et al. Research progress of nano-drug delivery system of traditional Chinese medicine[J/OL]. *Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊)*, (2021-11-24) [2021-12-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20211123.1905.002.html>.

[18] YANG D. Effect of TMP on the expression of VEGF and HIF-1 α of PG CSC like cells[J]. *China Cancer(中国肿瘤)*,

- 2015, 24(3): 234-240.
- [19] ZHOU Q. The protective effect of ferulic acid on renal ischemia-reperfusion injury in mice and its correlation with HIF-1 α and adenosine[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2018.
- [20] QIAO Y, ZHANG J C, LIU Y, et al. Mechanism of effective constituent Renshen(Radix Ginseng) and Chuanxiong(Rhizoma Ligustici Chuanxiong) drug pair in anti-atherosclerosis: Based on network pharmacology[J]. J Tradit Chin Med(中医杂志), 2019, 60(18): 1587-1592.
- [21] MENG T W, JIANG N, YANG X X, et al. Network pharmacology and molecular docking technology research on the mechanism of Chuanxiong in the treatment of atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler(中国动脉硬化杂志), 2021, 29(9): 761-769.
- [22] WEI E T, ZHANG Q. Effect and mechanism of ligustrazine on atherosclerosis[J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2019, 30(5): 1192-1194.
- [23] TIAN J F, LYU S Z, SONG X T, et al. Study on action mechanism of Chuanxiong in attenuation of atherosclerosis based on network pharmacology[J]. China Med(中国医药), 2018, 13(12): 1894-1898.
- [24] QIAN W D, XIONG X J, FANG Z Y, et al. Protective effect of tetramethylpyrazine on myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014(2014): 107501.
- [25] LI C J, MA X P, NIE H. Mechanism of Shenxiong Glucose Injection against myocardial ischemiareperfusion injury based on network pharmacology and molecular docking[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2022, 47(10): 2759-2766.
- [26] CHEN C B, CHEN T B, XU Y B. Mechanism of ligustrazine on mitochondrial autophagy reducing myocardial ischemia reperfusion injury through JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Chin J Immunol(中国免疫学杂志), 2021, 37(7): 819-823.
- [27] GE L, CAO H L, ZHANG J, et al. Effect of Tetramethylpyrazine on oxidative stress, Ca²⁺-ATP activity and inflammatory factors after cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Int J Labor Med(国际检验医学杂志), 2021, 42(5): 517-520.
- [28] LI Y M, YANG X X, QU S, et al. Protective effects of tetramethylpyrazine combining astragaloside against myocardial ischemia reperfusion injury in mice[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2019, 30(12): 1454-1458.
- [29] LIU J G, ZHANG D W, LIU Y Y, et al. Separation of extracts from Chuanxiong Rhizoma and the pharmacological effects on myocardium of ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(19): 2369-2375.
- [30] BU Y R. Study on the antithrombotic effect of ligustrazine derivative F3[D]. Jinan: Shandong University, 2019.
- [31] ZHANG L Y. Study on the anti-platelet activation effect and mechanism of ligustrazine and danshensu[D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [32] GUAN D S, SU Y F, LI Y X, et al. Tetramethylpyrazine inhibits CoCl₂-induced neurotoxicity through enhancement of Nrf2/GCLC/GSH and suppression of HIF1 α /NOX2/ROS pathways[J]. J Neurochem, 2015, 134(3): 551-565.
- [33] 褚丽. 川芎赤芍配伍对脑缺血再灌注大鼠神经保护因子表达的影响[D]. 辽宁: 辽宁中医药大学, 2018.
- [34] LU C. Neuroprotective effects of tetramethylpyrazine against dopaminergic neuron injury in a rat model of Parkinson's disease induced by MPTP[D]. Xi'an: Fourth Military Medical University, 2015.
- [35] LEI T. Neuroprotective effects and mechanisms of angelica sinensis polysaccharides combined with tetramethylpyrazine on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[D]. Wuhan: Wuhan University, 2014.
- [36] YU L Z, SHE T H, LI M C, et al. Tetramethylpyrazine inhibits angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy and tumor necrosis factor- α secretion through an NF- κ B-dependent mechanism[J]. Int J Mol Med, 2013, 32(3): 717-722.
- [37] XU Q, XIA P, LI X, et al. Tetramethylpyrazine ameliorates high glucose-induced endothelial dysfunction by increasing mitochondrial biogenesis[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88243.
- [38] YANG M, LI H, ZHU B W, et al. Research progress on ligustrazine inhibiting vascular remodeling[J]. Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志), 2018, 38(3): 379-383.
- [39] 张周. 川芎嗪对心血管保护的药理学作用和临床应用进展[J]. 中国实用医药, 2009, 4(7): 129-130.
- [40] MAO C M, CHEN H L, WANG W T, et al. Regulatory effect of ligustrazine on the dynamic change of thromboxane/prostacyclin in renal ischemia reperfusion injury rabbits[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2009, 14(6): 637-641.
- [41] CAO Y Q, HONG M S. Analysis of medicinal patents for the monomer component of traditional Chinese medicine ligustrazine[J]. Shandong Chem Ind(山东化工), 2020, 49(18): 53-56, 59.
- [42] FAN L L, L Y, LUO B L, et al. Syntheses and anti-platelet aggregations activity evaluations of pyrazines[J]. Chemistry(化学通报), 2019, 82(2): 128-132.
- [43] HE J, GONG Y P, WANG B L, et al. Antithrombotic effect of Ligustrazine injection combined with aspirin and clopidogrel in rabbits[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2017, 33(7): 612-615.
- [44] LIU J Y. Study on the pharmacokinetics of new antihypertensive chemical drug SA1501 in rats[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2017.
- [45] CHEN H F. Design, Synthesis and cardio-cerebral vascular activity of novel coagulation factor Xa inhibitors and ligustrazine derivatives[D]. Jinan: Shandong University, 2014.
- [46] FAN L L, LI Y, WU X F, et al. Syntheses and anti-platelet aggregation activities evaluation of ligustrazine derivatives[J]. Chemistry(化学通报), 2018, 81(6): 543-547.
- [47] CHEN C Y. Improved transport and absorption through gastrointestinal tract by PEG lated solid lipid nanoparticles[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2013.
- [48] LIU Z. The structure and bioavailability of tea polyphenol nanoliposome modified with silica/chitosan[D]. Nanchang: Nanchang University, 2015.
- [49] ZHOU J, SUN Y Y, WEN M Q, et al. Preparation and optimization of ibuprofen loaded oral nanoemulsion[J]. J

- Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2020, 37(10): 865-871.
- [50] KORE G, KOLATE A, NEJ A, et al. Polymeric micelle as multifunctional pharmaceutical carriers[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2014, 14(1): 288-307.
- [51] GIESZINGER P, STEFANIA CSABA N, GARCIA-FUENTES M, et al. Preparation and characterization of lamotrigine containing nanocapsules for nasal administration[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2020(153): 177-186.
- [52] ZHU J Y, YANG J X, WU M H, et al. Progress in dendrimer-based anticancer nanomedicine[J]. Chin J Bioprocess Eng(生物加工过程), 2020, 18(3): 346-353.
- [53] WANG T T, ZHANG D, SUN D, et al. Current status of *in vivo* bioanalysis of nano drug delivery systems[J]. J Pharm Anal, 2020, 10(3): 221-232.
- [54] DENG Y D, ZHANG X D, SHEN H B, et al. Application of the nano-drug delivery system in treatment of cardiovascular diseases[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020(7): 489.
- [55] HE Y B, HAO L, LI Q R, et al. Multimodality imaging and photothermal experiments of nanoparticles by iron(II) phthalocyanine-based targeted to breast cancer[J]. J Third Mil Med Univ(第三军医大学学报), 2020, 42(8): 772-782.
- [56] HE W J, HONG Q, LIANG J, et al. Pharmacokinetics and brain distribution of NMD/TMP-nanoparticles[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2016, 41(22): 4254-4258.
- [57] ZHANG L, SUN E, DING A W, et al. Preparation technology and quality assay of schizonepetolide polylactic-co-glycolic acid nanoparticles lyophilized powder[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2009, 40(4): 548-553.
- [58] LI D J, LI X Y, YANG Y, et al. Preparation of ligustrazine BCA-PLGA nanoparticles[J]. J Harbin Univ Commer Nat Sci Ed(哈尔滨商业大学学报: 自然科学版), 2020, 36(4): 387-392.
- [59] SUN H P, ZHAN X L, SUN Z C. Experimental study of coenzyme Q10 loaded nanoliposomes on improving learning and memory function in vascular dementia mice[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2020, 40(4): 406-411.
- [60] XIA H M, CHENG Z Q, XU Y X. Inhibition of tetramethylpyrazine-loaded liposomes on *VEGF* gene expression in HUVEC cells[J]. J Anhui Agric Univ(安徽农业大学学报), 2013, 40(6): 1034-1038.
- [61] LI W, CHEN L, YIN D, et al. Preparation and *in vivo* and *in vitro* characteristic evaluation of ligustrazine ophthalmic liposome thermosensitive gel[J]. China Pharm(中国药房), 2021, 32(3): 320-327.
- [62] YANG M M, LUO H C, XU W, et al. Anti-hepatoma activity and pharmacokinetics of *Ampelopsis grossedentata* total flavonoids-loaded solid lipid nanoparticles[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2020, 42(9): 2249-2254.
- [63] JI S L, NI H, HE L. Preparation and *in vitro* evaluation of ligustrazine-loaded solid lipid nanoparticles[J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2017, 34(8): 629-633, 639.
- [64] LI L, HE J, TANG J, et al. Preparation and macrophage uptake *in vitro* of long circulating tetramethylpyrazine ferulate solid lipid nanoparticles[J]. China Pharm(中国药师), 2018, 21(4): 566-569, 606.
- [65] LI J, LIU F Y, CHEN J C. *In vitro* assessment, cellular uptake and anti-cardiomyocyte apoptosis of tetramethylpyrazine PEG-PE micelles[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(14): 1743-1748.
- [66] WANG J, WANG Y G, LIANG W. Delivery of drugs to cell membranes by encapsulation in PEG-PE micelles[J]. J Control Release, 2012, 160(3): 637-651.
- [67] MUSACCHIO T, VAZE O, D'SOUZA G, et al. Effective stabilization and delivery of siRNA: Reversible siRNA-phospholipid conjugate in nanosized mixed polymeric micelles[J]. Bioconjug Chem, 2010, 21(8): 1530-1536.
- [68] XU C, LIU C H, PENG K, et al. *In vitro* evaluation of tetramethylpyrazine PEG-PLGA micelles and its tissue distribution in rats with acute myocardial ischemia[J]. J Pract Med(实用医学杂志), 2019, 35(6): 868-873.
- [69] KUMAR M, NISHAD D K, KUMAR A, et al. Enhancement in brain uptake of vitamin D3 nanoemulsion for treatment of cerebral ischemia: Formulation, gamma scintigraphy and efficacy study in transient middle cerebral artery occlusion rat models[J]. J Microencapsul, 2020, 37(7): 492-501.
- [70] HONG L F. Preparation and preliminary pharmacokinetic study of tanshinone iia and tetramethylpyrazine composite nanoemulsion[D]. Hefei: Anhui University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [71] LI D, LI Y, WU D. Preparation of curcumin nanoemulsion and its protective effect on myocardial ischemia-reperfusion in rats[J]. Chin J Comp Med(中国比较医学杂志), 2020, 30(5): 97-103.
- [72] WANG M J, LI H M, FENG S M, et al. Research progress in nanoemulsion drug delivery[J]. Sci Technol Chem Ind(化工科技), 2020, 28(1): 69-75.
- [73] SU J Y, CHEN J P, LI L, et al. Preparation of natural borneol/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex and its effect on the absorption of tetramethylpyrazine phosphate in mouse[J]. Chem Pharm Bull(Tokyo), 2012, 60(6): 736-742.
- [74] REN J G, ZOU M J, GAO P, et al. Tissue distribution of borneol-modified ganciclovir-loaded solid lipid nanoparticles in mice after intravenous administration[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 83(2): 141-148.
- [75] MA L. The tissue distribution and absorption *in vitro* of tetramethylpyrazine in oil nano-drug delivery system and its effect on brain injury of AD[D]. Hefei: Anhui University of Traditional Chinese Medicine, 2013.
- [76] SHI J, LIU Q F, WANG Y M, et al. Coadministration of huperzine A and ligustrazine phosphate effectively reverses scopolamine-induced amnesia in rats[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2010, 96(4): 449-453.

收稿日期: 2021-01-28

(本文责编: 曹粤锋)