DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.017

川芎对神经系统疾病的作用机制研究

严少博[1],刘霞[1],王永利[1],杜燕[1],芦晔[2],裴林[2]
(1.张家口市中医院,河北 张家口 075000;2.河北省中医药科学院,河北 石家庄 050000)

摘要:川芎作为我国传统药材,药用历史悠久,其可活血、行气、祛风、止痛等,是中医常用的活血化瘀中药材。神经系统疾病的发病机制复杂,症状缠绵,严重影响患者的健康和生活质量。现代药理研究发现川芎及其有效成分挥发油、生物碱等具有改善血管内皮功能、降血压,抗氧自由基、抗炎,抗脑缺血、保护神经等多方面的药理作用,多靶点药理作用,其中抑制神经元凋亡、抗氧化、抑制神经细胞炎症、保护神经元等作用对中枢神经系统疾病具有良好的防治功效。通过阐述川芎对缺血性卒中(ischemic stroke,IS)、偏头痛(Migraine)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)、癫痫(Epilepsy)治疗的研究进行总结,以期为川芎在中枢神经系统疾病的临床应用和基础研究提供科学依据。

关键词:川芎;神经系统;药理作用;中药
中图分类号:R285 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0097-08

Study on Mechanism of Chuanxiong(Chuanxiong Rhizoma) on Nervous System Diseases

YAN Shaobo[1],LIU Xia[1],WANG Yongli[1],DU Yan[1],LU Ye[2],PEI Lin[2]
(1. Zhangjiakou Institute of Traditional Chinese Medicine,Zhangjiakou 075000,Hebei,China;
2. Hebei Academy of Chinese Medicine Sciences,Shijiazhuang 050000,Hebei,China)

Abstract:As a traditional medicinal material in China,Chuanxiong(Chuanxiong Rhizoma) has a long history of medicinal use. It can promote blood circulation,promote Qi,dispel wind,relieve pain,etc. It is a traditional Chinese medicine of promoting blood circulation and removing blood stasis. The pathogenesis of neurological diseases is complex and the symptoms are lingering,which seriously affects the health and quality of life of the patients. Modern pharmacological research has found that Chuanxiong(Chuanxiong Rhizoma) and its active ingredients,volatile oil and alkaloids,have the pharmacological effects of enhancing vascular endothelial function,improving coronary blood flow,lowering blood pressures,antioxidant free radicals,anti-inflammation,anti-platelet aggregation,anti-thrombosis,anti-cerebral ischemia,protecting nerve and other aspects. The inhibition of neuronal apoptosis,antioxidant,inhibition of nerve cell inflammation,protection of neurons and other effects have a good prevention and treatment effect on central nervous system diseases. This paper summarized the researches on the treatment of migraine,ischemic stroke,Alzheimer's disease and epilepsy in order to provide a scientific basis for the clinical application and basic research of Chuanxiong(Chuanxiong Rhizoma) in nervous system diseases.

Keywords:Chuanxiong(Chuanxiong Rhizoma);nervous system;pharmacological effects;traditional Chinese medicine

川芎(Ligusticum chuanxiong Hort)性温,味辛,归于肝、胆、心包经,属于伞形科藁本属植物川芎的根茎,其具有活血行气、祛风止痛等作用,具备较高的药物应用价值,是当下广泛使用的名贵药材之一,始载于《神农本草经》[1]。除了目前研究最多的化学成分挥发油、生物碱外,其主要的成分还包括苯酞类、萜烯类、有机酸及其酯、多糖等多种类型的化学成分[2-3]。现代药理学研究发现,川芎及其有效成分可以通过多靶点、多途径而发挥多重药理作用,包括抗血小板聚集、降低血压、抗动脉粥样硬化、减少细胞凋亡、抗凝血、抗抑郁、保护血管内皮细胞、营养神经等[4]。本研究就川芎及其有效成分对缺血性卒中、偏头痛、阿尔茨海默病、癫痫治疗的药理作用进行阐述,以期为川芎在临床治疗神经系统疾病的应用提供科学依据。

1 缺血性卒中

缺血性脑卒中是由于脑血管堵塞造成大脑缺血、缺氧而引起脑损伤的常见中枢性神经系统疾病,因其具有高发病率、高致残率、高病死率、高复发率、高经济负担的特点而备受关注,其具体发病原因复杂,病理机制尚不完全明确[5-6]。脑卒中是我国第一的致死病因,每5位死亡者中至少有1人死于脑卒中,并且患病率呈逐年递增趋势[7]。有学者研究总结中医治

基金项目:国家中医药管理局裴林全国名老中医专家传承工作室项目(国中医药人教函〔2022〕75号);国家中医药管理局科技司"中药质量保障与创新发展项目"(2024002845);河北省中医药管理局科研计划项目(2025498)
作者简介:严少博(1992-),男,河北石家庄人,主治中医师,硕士,研究方向:中医药防治脑病。
通讯作者:裴林(1961-),男,河北石家庄人,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药防治脑病。E-mail:13831190309@163.com。

疗缺血性脑卒中的用药规律发现，川芎位居首位的高频常用药材，其中置信度第3位的药对为红花－川芎[8]。川芎可以通过抗氧化应激、调节神经炎症、抑制细胞凋亡等作用对缺血性卒中进行防治。

1.1 抗氧化应激 氧化应激损伤是急性缺血性脑卒中组织损伤的重要原因，各种类型的脑卒中损伤后都会导致自由基的生成增加。有研究表明，缺血性脑卒中会引起脑组织中自由基的产生和抗氧化之间的平衡被打破，继而引起严重的氧化应激反应[9]。氧化应激的核心关键在于细胞呼吸和代谢过程中产生活性氧（robot operating system，ROS），在脑卒中发生后，由于缺血缺氧导致细胞能量代谢发生障碍，ROS过度产生，引起一系列级联反应，从而导致血管的通透性增加，发生脑组织水肿坏死[9－11]。川芎嗪作为川芎的特征性生物碱化合物可以维持大鼠脑组织内氧化和抗氧化之间的平衡，降低活性氧产生，清除氧自由基，减轻氧化应激反应，从而改善由脑缺血引起的再灌注损伤[12]。丙二醛（malonaldehyde，MDA）、超氧化歧化酶（superoxide dismutase，SOD）及过氧化氢酶（catalase，CAT）是氧化应激的重要指标，MDA是体内的氧化物，SOD则为抗氧化物，两者分别发挥损伤脑细胞和保护脑细胞的不同作用，正常情况下，机体内的ROS会被CAT、SOD清除，而脑卒中时SOD、CAT的产生迅速减少，使交感神经发生兴奋，导致机体释放出大量的氧自由基，致使氧化物MDA出现大幅增加，无法及时发挥清除过量活性氧的作用而MDA的过量蓄积会让蛋白质、核酸等生物大分子发生交聚联合，改变细胞膜原有结构功能，损伤脑细胞和组织，使脑细胞损伤坏死[13－15]。有研究者发现川芎嗪可以使缺血大鼠模型的脑星形胶质细胞氧化损伤相关指标CAT、SOD活性上升，发挥抗氧化应激反应，从而有效减少大鼠星形胶质细胞的氧化应激损伤[16]。还有研究者通过藁本内酯（ligustilide，LIG）干预缺血小鼠模型，发现LIG不仅可以明显降低小鼠缺血脑组织中的MDA水平，还可以提高其缺血脑组织抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶（Glutathione peroxidase，GSH－Px）和SOD活性而改善氧化应激导致的脑缺血[17]。另有研究利用网络药理学和分子对接技术，并结合体外实验发现川芎当中的活性成分藁本内酯、阿魏酸、川芎嗪均有抗氧化应激作用，川芎能通过作用于血管内皮生长因子A（Vascular endothelial growth factor A，VEGFA）、前列腺素内环氧化物合成酶（Prostaglandin cyclooxygenase synthase，PTGS2）、雌激素受体1（Estrogen receptor 1，ESR1）等信号通路而改善氧化应激反应发挥出治疗缺血性脑卒中的作用[18]。以上研究表明川芎及其有效成分可以通过提升CAT、SOD活性，降低MDA水平，影响VEGFA、PTGS2、ESR1信号通路，而发挥出抗氧化应激反应，保护脑组织，减轻脑损伤。

1.2 抗炎 炎症反应是缺血性脑卒中的发病特征之一，其与缺血性脑损伤的发生和发展密切相关，缺血性卒中发生前后，炎症相关通路促使分泌大量的炎症因子，炎症反应的主要调节分子，如肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）、白细胞介素（interleukin－1β，IL－1β）、白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）等炎症因子发生明显变化[19－20]，炎症因子透过血脑屏障而渗透进入到大脑内部的血液循环，引起脑内免疫细胞和神经元应答，从而发生神经元凋亡。TNF－α是在卒中发生后最早出现的细胞因子之一，其在卒中炎症急性期主要通过促使小胶质细胞和星形胶质细胞的活化并加速巨噬细胞的吞噬及其细胞毒性作用来实现促炎作用，同时TNF－α还可以刺激IL－1、IL－6的产生并诱导基质金属蛋白酶（matrix metalloproteases，MMP）的转录来加重炎症发展[20]。IL－1β作为一种重要的促炎细胞因子，在IS发生后能够活化小胶质细胞，并激活核因子－κB（nuclear factor kappa－B，NF－κB），增加相关神经毒性物质基因的表达，加剧炎症反应，而导致发生继发性脑损伤[21－22]。IL－6能促进血浆纤维蛋白原合成的上调，并激活血小板生成素，以此促进血液凝固，引发血栓聚集，损伤血管内皮细胞，增加局部氧自由基，从而破坏血脑屏障，降低脑部组织灌注量，加重脑组织细胞缺血、缺氧，诱发缺血性脑卒中的发生，还会黏附在脑缺血部位，加重脑水肿及出血后损伤，此外IL－6还能使白细胞堵塞脑血管，导致脑梗死缺血再灌注微血管循环障碍，并减少脑部灌注量，加重脑梗死[23－24]。有研究通过对卒中大鼠模型脑内炎症因子用川芎进行干预，发现川芎可以使大鼠脑内TNF－α，IL－1β，IL－6等炎症因子水平均明显下降，并与柴胡组成药对可以减轻炎症损伤，抑制脑内炎症反应，改善卒中症状[25]。2，3，5，6－四甲基吡嗪作为川芎的主要化学活性成分，能够显著降低TNF－α、IL－1β和IL－6等炎性因子的水平，激活沉默信息调节因子1（silent information regulator 1，SIRT1）和抑制核因子NF－κB和活化而减轻神经炎症[26]。还有学者发现川芎多糖能通过降低TNF－α、IL－6、IL－1β等促炎因子释放，抑制炎性反应，改善缺血损伤，改善脑缺血后功能障碍[27]。

在缺血性卒中相关炎症机制中，磷脂酰肌醇3－激酶/丝氨酸－苏氨酸蛋白激酶蛋白（phosphatei－dylinositol 3 kinase/Serine threonine protein kinase protein，PI3K/AKT）信号通路、NF－κB信号通路和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinase，MAPK）通路被广泛熟知。PI3K是细胞中的关键信号传递因子，AKT是PI3K下游重要的靶激酶，通过活化AKT能够进一步激活TNF－α、IL－1β、NF－κB、核因子E2相关因子2（nuclear factor e2－related factor 2，Nrf2）等参与脑缺血再灌注损伤（ischemia reperfusion injury，CIRI）的发生与发展。CIRI后，相关氧化产物可激活炎症信号通路能够促进小胶质细胞、星形胶质细胞激活并释放炎症因子，从而加重脑组织水肿，而伴随着致炎症因子不断透过血脑屏障，最终导致脑部炎症反应加重[28]。有研究通过利用洋川芎内酯H（Senkyunolide－H，SEH）对大脑中动脉闭塞再灌注（MCAO/R）小鼠模型灌胃治疗，同时利用网络药理学来验证SEH干预保护脑I/R损伤的作用机制，发现SEH可以使小鼠脑内NF－κB蛋白表达随着再灌注时间延长而减少，能够显著提高磷脂酰肌醇3激酶（PI3K）之亚基p85（p－PI3K p85）/PI3K及AKT蛋白水平比值，表明SEH可以通过影响PI3K/AKT信号通路，抑制炎症反应发挥保护脑缺血再灌注损伤的作用[29]。

NF－κB是一种转录调节因子，通常被认为是体内炎症过程的“中心枢纽”，当脑组织出现缺血、缺氧会产生过量ROS而导致神经炎症，以及释放炎症因子来刺激细胞，IκB激酶家族（I kappa B kinases，IKKs）激活核因子κB抑制蛋白（inhibitor of NF－κB，IκB），导致IκB泛素化及磷酸化，NF－κB与IκB解

离,从而使 NF－κB 被转入细胞核并加速促炎因子表达,导致缺血后炎症反应的发生,释放超量的 TNF－α、IL－6 等促炎因子,而产生的 TNF－α、IL－6 等促炎因子又可以进一步激活更多 NF－κB 的表达,由此进一步加剧神经功能损伤[30]。研究发现,川芎提取物中的黄酮类化合物槲皮素能够通过下调核因子 κB 抑制物激酶 α/肿瘤组织中核转录因子－kappaBp65(nuclear factor kappa B－inducing kinase α,IKKα/nuclear transcription factor－p65,NF－KBp65)信号通路,减少炎症相关因子 TNF－α、白介素－8(interleukin－8,IL－8)等的表达水平而对神经性炎症产生抑制作用,减缓脑缺血炎症反应[31],表明川芎能够影响 NF－κB 信号转导通路,减轻炎症反应,改善脑缺血。另外,MAPK 信号通路在炎症介导的缺血性损伤中发挥重要作用,当脑卒中发生时 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinases,p38 MAPK)通路被激活,诱发NF－κB 活化而移动至细胞核,促使炎症因子的表达增加,由此介导并加剧炎症反应,而加重脑损伤[32]。有研究报道,SEH 能够通过影响 ROS 介导的 MAPK 信号通路,抑制核因子 NF－κB 和 p38MAPK 的活性,调节 c－Jun 氨基末端激酶(c－Jun n－terminal kinase,JNK)/天冬氨酸蛋白水解酶－3(Caspase－3)(JNK/Caspase－3)信号转导部分而发挥抗脑缺血、保护神经的作用[33]。以上研究表明川芎及有效成分可以降低炎症因子 TNF－α、IL－1β、IL－6 的水平,调节 PI3K/AKT、NF－κB、MAPK 信号通路来发挥出抑制神经炎症,改善脑缺血作用。

1.3 调控细胞自噬 细胞自噬与 IS 的发病紧密相关,在其中有着重要作用,自噬作为细胞自身的一种防御和应激调节过程,是一种程序性死亡,适度自噬能促进细胞存活,但当脑组织发生缺血、缺氧时,会过度激活细胞自噬而导致细胞质蛋白、重要细胞器或细胞核被吞噬包裹降解,引发神经元细胞自噬性的死亡[33]。有研究通过采用腹腔注射川芎嗪(Ligustrazine,TMP)干预的方法发现,TMP 可以通过降低新生大鼠缺氧缺血性脑病模型中 PTEN 诱导激酶 1(PTEN－induced kinase 1,PINK1)、泛素连接酶(ubiquitin ligase,Parkin)、自噬效应蛋白(Autophagic effector protein,Beclin1)、微管相关蛋白轻链(Microtubule associated protein light chain,LC3)蛋白表达,增加 P62 蛋白表达,从而抑制 PINK1/Parkin 介导的自噬,达到减轻大鼠缺氧缺血性脑损伤的作用[34]。还有研究发现,阿魏酸(ferulic acid,FA)可以使脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)诱导的 BV2 细胞自噬蛋白 LC3 表达降低、p62 蛋白表达升高,以此表明阿魏酸可以影响细胞自噬通路蛋白,调控细胞自噬改善神经炎症[35]。另有研究通过建立糖氧剥夺模拟体内低灌注损伤脑微血管细胞模型,应用自噬激动剂雷帕霉素(rapamycin,Rapa)与自噬抑制剂 3－甲基腺嘌呤(3－methyladenine,3－MA)和氯喹(chloroquine,CQ)来观察细胞中线粒体自噬,发现 FA 可以增加自噬相关蛋白 LC3－Ⅱ表达水平,诱导线粒体自噬保护引起的脑微血管内皮细胞(Brain Microvascular Endothelial Cells,BMEC)细胞损伤,表明阿魏酸能调控细胞自噬,改善缺血缺氧水平[36]。以上研究表明,川芎提取物川芎嗪、阿魏酸可以通过调控细胞自噬,发挥抗缺血性卒中的作用。

2 偏头痛

偏头痛作为一种复杂、慢性阵发性的神经系统疾病,目前的发病原因尚不明确,主要以发作性、中重度、搏动样的偏侧头痛为临床表现,是世界第二大残疾性疾病[37－38]。偏头痛的病理机制目前尚未明确,当下较为成熟主流的观点包括血管学说、神经元学说、中枢敏感化、多巴胺能系统相关基因学说、三叉神经血管反射学说、炎症介质机制等[39]。目前以川芎为主的中药对配伍复方如川芎－天麻、川芎－白芷、川芎－白芍、川芎－当归等在治疗偏头痛方面已经证实有明显的疗效[40]。川芎可通过减轻炎症反应、降低氧化应激反应、调节神经递质、保护神经营养因子等,来达到防治偏头痛的作用。

2.1 抑制神经炎性,减轻炎症反应 偏头痛疼痛的产生与体内发生神经炎症反应密切相关。偏头痛的发生发展与 NF－κB、MAPK 信号通路的激活及 TNF－α、白细胞介素(interleukin,IL)等炎症细胞因子分泌增加密切相关[41－42]。NF－κB 信号通路作为偏头痛的关键激活途径,NF－κB 激活能调控下游炎性信号通路,促进大量炎性细胞因子 IL－1β、TNF－α、NF－κB 等释放,这些促炎因子沿着三叉神经传导系统上传至大脑皮层,从而产生致炎和致痛作用,因而介导偏头痛神经炎症发生[43]。MAPK 作为细胞介导胞外信号到细胞内反应的重要信号系统,主要包括细胞外调节蛋白激酶(Extracellular－regulated kinase,ERK)、c－Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38MAPK,3 条并行的 MAPK 信号通路[44]。MAPK 信号传导通路能被其上游促炎因子 TNF－α、IL－1β 等刺激,使 p－ERK1/2、p－p38 及 p－JNK 的表达上升,从而激活 MAPK 通路,促进体三叉神经节细胞降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide,CGPR)的释放诱发偏头痛[45－46]。川芎中的化学成分阿魏酸可以调控 NF－κB 信号通路和 MAPK 信号通路,抑制 MAPK 和 NF－κB 通路中(TNF－α、IL－1β 等)多种炎性介质的表达来发挥抗炎作用,减轻偏头痛的症状[47－48]。凌靖等[49]通过川芎挥发油对缺血大鼠模型进行处理,发现川芎挥发油可以有效降低大鼠脑组织 TNF－α、IL－1β 水平,减轻中性粒细胞浸润,从而减轻炎症反应,有效缓解炎症反应诱发的偏头痛症状,降低偏头痛性脑梗死的发生率。另有研究[50]发现,川芎苯酞类成分中 3－丁烯基苯酞(3－butylidenephthalide,BP)可以通过抑制大鼠脑小胶质细胞的 TNF－α、白细胞介素－1β 等促炎分子的增加,进而发挥抗炎的作用,缓解偏头痛症状。还有研究者[51]利用网络药理学和分子对接方式分析川芎治疗偏头痛的作用机制,分析得出川芎萘呋内酯可以干预 MAPK 和 NF－κB 等信号通路,以抑制中枢敏化、减轻炎症反应治疗偏头痛。以上研究结果提示,川芎中不同成分防治偏头痛的机制可能是通过降低炎症因子 IL－1β、TNF－α 含量,抑制 NF－κB、MAPK 等信号通路激活,维持炎症介质的动态平衡,从而起到防治偏头痛的作用。

2.2 调节神经递质 5－羟色胺(5－hydroxytryptamine,5－HT)、物质 P 及 CGRP、腺苷及谷氨酸、神经激肽 A 等神经递质和偏头痛的发作是紧密相关的,这些重要神经递质的释放紊乱被认为是偏头痛症状发作的重要因素[52]。5－HT 的水平高低在偏头痛的发生进展中至关重要,其具有收缩血管的作用,血浆中 5－HT 水平升高,会促使颅脑血管发生收缩,导致发生缺血,致使先兆偏头痛发生,5－HT 水平下降则会造成血管难以收缩而发生过度扩张,从而出现搏动性头痛[53]。有研究显示

川芎中的有效成分挥发油具有保护血管内皮功能，可显著降低偏头痛患者血清中5-HT、CGRP含量，促进其颅脑血流动力学改善，缩短偏头痛发作的持续时间[54]。还有研究显示川芎可以有效地增加硝酸甘油导致的偏头痛大鼠脑干中5-HT水平，减少NO含量，以此促进血管扩张改善大鼠偏头痛行为表现[55]。5-HT不仅作为体液介质，还可以作为神经递质参与偏头痛，处在三叉神经纤维上的5-HT受体可以通过抑制CGRP的释放来改善偏头痛症状，而5-HT与不同受体结合后能够分别对偏头痛起到缓解和促进作用，5-HT1A/B/D/F受体的启动对偏头痛有明显的缓解作用，而5-HT2B、5-HT3、5-HT7受体启动后则会加剧偏头痛的症状[56]。有研究显示川芎挥发油能够增强中脑导水管周围灰质（Periaqueductal gray，PAG）区域5-HT1B受体表达，有效地促进硝酸甘油导致偏头痛大鼠血浆中5-HT含量升高，增加5-HT能神经元活性，从而发挥治疗偏头痛的作用[57]。并有研究结果发现川芎中的阿魏酸可以减少硝酸甘油诱发的偏头痛大鼠模型中一氧化氮（Nitric oxide，NO）过量生成，提高5-HT水平，阻止血管扩张，缓解血管痉挛，改善偏头痛症状[58]。另外当偏头痛发生时，处于三叉神经节中的初级感觉神经元会被激活，并相应地会通过脑膜内的外周突触神经末梢来释放CGRP，而被释放的CGRP会和脑膜血管周围的CGRP受体结合并激活这些受体，从而引起血管舒张导致偏头痛发作，因此目前CGRP靶向疗法是治疗偏头痛的主要切入点之一，被看作是预防偏头痛的一线疗法[59-60]。研究发现川芎中的石油醚、乙酸乙酯及正丁醇成分均能降低大鼠血浆中CGRP的水平，减少血管扩张，促进偏头痛大鼠症状缓解，并由此确定了乙酸乙酯为抗偏头痛作用的主要药效部位，肯定了川芎的抗偏头痛作用的药效[61]。还有研究发现川芎当中的许多有效成分像川芎嗪、阿魏酸和挥发油等都已经被证实可通过调节神经递质5-HT、CGRP的水平从而发挥治疗偏头痛的作用[39]。以上表明川芎及其有效成分可以通过增加5-HT、降低CGRP等神经递质的水平，发挥治疗偏头痛的作用。

2.3 保护神经营养因子 越来越多的研究发现保护神经元来治疗偏头痛可以作为研究的热点。有研究表明，脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）与偏头痛之间有密切的关联，多数疼痛模型中BDNF的含量均会有所变化[39]。BDNF主要分布在对于疼痛调节以及行为表达起主要作用的海马、杏仁核、下丘脑、三叉神经节等部位[62]，是中枢及周围神经系统之中含量最多的主要营养因子，BDNF可促进神经系统发育，参与神经细胞的增殖、分化和进行轴突修复[63]，并发挥保护神经元、缓解疼痛症状的作用。有研究发现BDNF可以为参与慢性偏头痛发病机制的5-羟色胺能神经元、多巴胺能神经元提供相应的营养支持，并且BDNF作为CGRP引发偏头痛的一个下游机制与CGRP之间存在明显的交互作用，因此BDNF参与偏头痛发病进程可能为治疗偏头痛提供潜在靶点[64]。有研究者[65]通过研究川芎提取物对神经细胞的保护作用，发现川芎提取物可提高脑损伤模型小鼠p-AKT、BDNF表达，从而有效改善小鼠脑损伤，缓解疼痛。柴金秀等[67]总结研究发现川芎中的阿魏酸钠可以降低乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase，AChE）和BDNF的表达，保护神经元，缓解疼痛症状，改善血栓、血小板聚集引起的神经元细胞的损伤。还有研究发现，川芎与天麻配伍可抑制CGRP释放，缓解三叉神经血管通路的神经源性炎症，发挥治疗偏头痛的作用[68]。

3 阿尔茨海默病

AD是一种高发于老年人中的以进行性记忆力减退、认知功能障碍和行为改变为特征的神经退行性疾病[66-67]。目前认为β-淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）级联反应和微管蛋白相关单位（tubulin-associated unit，tau）蛋白过度磷酸化是AD的主要发病机制，Aβ淀粉蛋白能通过沉积神经炎性斑块的形式，来破坏神经元而诱导AD；Tau蛋白过度磷酸化可以聚集形成神经原纤维缠结，而对神经元产生毒性作用[69,71]。AD的病因和发病机制复杂，治疗难度大，致残率高且预后不佳[72]。川芎及其有效成分可以通过抗氧化应激、减轻神经炎症反应等作用，降低Aβ沉积和Tau异常磷酸化水平。

3.1 抗氧化应激 氧化应激被认为与阿尔茨海默病等多种脑神经退行性疾病有关。目前研究认为AD的主要神经病理学特征是Aβ沉积和tau蛋白过度磷酸化造成的神经炎性斑以及神经原纤维缠结（Neurofibrillary tangles，NFTs）聚集引发的神经元功能改变[73]。在正常情况下，脑组织内含有适量的Fe和Mn等必要的金属离子，从而参与调节突触中神经元活动相关的生物学功能。在AD发生时，这些活性金属离子之间平衡被打破，尤其是脑内铁水平明显增加，其通过调节特定的蛋白激酶或β-、γ-、α-分泌酶，进而通过多条途径来促进Aβ沉积和磷酸化tau蛋白（phosphorylated tau，PTau）过度磷酸化，诱导或加剧Aβ和过度磷酸化的pTau聚集；同时脑内铁过量会发展成为ROS生产的催化剂，可以进一步和Aβ结合而催化引起氧化应激产生ROS，ROS在Aβ介导的神经元凋亡中起关键作用，体内过量出现的ROS则会诱发神经元膜脂质过氧化、脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）损伤和脑内神经元损伤等级联病理反应引发AD[73-74]。Aβ和ROS的持续刺激就会激活小胶质细胞和星形胶质细胞，从而促进tau蛋白和Aβ的积累，引发炎症反应，损伤周围的健康神经组织，加速AD的发生[75-77]。可以看出氧化应激反应除了参与Aβ沉积形成，还会受其影响而发生。研究表明[78]，川芎活性物质阿魏酸乙酯（Ethyl ferulate，EFE）可以显著激活AD大鼠海马组织中最重要的抗氧化信号通路核因子E2相关因子2/Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1/血红素氧合酶（NF-E2-related factor 2，Nrf2/Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1/heme oxygenase 1，HO-1），提高SOD和CAT水平，降低MDA的水平，抑制脑内氧化应激反应并抑制Aβ沉积，改善AD大鼠的认知功能，从而发挥治疗AD的作用。还有研究发现[79]，川芎嗪可以抑制氧化应激，降低Aβ沉积和Tau磷酸化水平，从而治疗AD。另有研究表明，川芎化学成分中的咖啡酸和绿原酸能显著抑制阿尔茨海默病大鼠的脑脂质过氧化有关的关键酶，即乙酰胆碱酯酶和胆碱酯酶活性，从而减缓脑内乙酰胆碱和丁酰胆碱的分解速度而减轻氧化应激损伤，防止氧化性神经变性[80]。以上研究表明，川芎及其有效成分可以通过激活相关氧化应激信号通路，调节氧化应激相关蛋白水平，从而发挥抑制氧化应激反应，并降低Aβ沉积和Tau磷酸化水平，对AD产生治疗作用。

3.2 抗神经炎症 神经炎症（neuroinflammation）是可以影响

AD病理进程的重要因素,许多炎症因子、炎性小体等不仅参与AD相关神经炎症的进程,还能增加Aβ和Tau蛋白病理的沉积发生,参与AD发病机制,促进AD发生[80,82]。

在导致AD发病的神经炎症中,小胶质细胞和星形胶质细胞的过度激活在影响神经炎症平衡状态中起着关键作用,小胶质细胞作为中枢神经系统的主要免疫活性细胞,能够释放多种细胞因子而介导炎症反应或者对神经进行修复,是AD神经炎症反应的主要细胞介质[83]。在AD发生进展中,早期激活的小胶质细胞能够清除Aβ,但长时间下,Aβ的清除效率会降低,从而导致Aβ出现积累,Tau蛋白过度磷酸化,形成细胞外斑块,从而进一步引发Aβ沉积并不断刺激小胶质细胞激活[84],这种过度激活造成了AD的持续神经炎性状态,从而加剧了神经元细胞死亡和突触的丢失[85]。星形胶质细胞作为中枢神经系统的能量储存细胞,主要存在于白质和灰质中,通常可以营养脑组织和保护神经元,并参与维护血脑屏障和清除神经递质,以保持神经传导物质之间的平衡[86]。在AD中,星形胶质细胞被激活,形成反应性星形胶质细胞,释放超量的γ-氨基丁酸和谷氨酸,导致脑微循环紊乱及血脑屏障的破坏,进一步促使Aβ发生堆积,从而使记忆力功能受损[87]。此外,长期的Aβ暴露会使激活的星形胶质细胞过度活化,形成Aβ斑块,Aβ变为抗原而持续刺激胶质细胞,由此促使一系列炎症细胞因子(如白细胞介素-1β、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子)和细胞毒性物质(ROS、NOS等)产生,从而启动一系列级联反应以此影响神经元细胞外谷氨酸的浓度而导致神经元发生死亡,最终加重AD病程[88]。

有研究表明[89],LIG可以使神经炎症小鼠模型NO分泌减少,TNF-α、IL-6的表达均明显下降,还能显著降低小鼠海马区胶质纤维酸性蛋白(Glial fibrillary acidic protein,GFAP)、TNF-α的表达,表明LIG能减轻炎症因子TNF-α、IL-6的表达,抑制脑内的神经炎症。另有研究通过实验确定了洋川芎内酯A、Z-藁本内酯和新蛇床内酯为川芎中具有抗炎药效的成分,并发现川芎"成分-靶点-通路"的抗炎具有多重调控机制,此研究为川芎在治疗神经炎症导致的阿尔茨海默等疾病的临床应用提供了理论参考和实验依据[90]。还有学者应用网络药理学研究发现川芎可以通过降低炎症因子表达、激活白细胞等对AD进行治疗,与丹参配伍效用更佳,丹参-川芎相伍能显著抑制PC12细胞的炎症反应,发挥治疗AD的作用,其中川芎最主要的治疗活性成分为川芎中活性最高的川芎嗪[91],表明川芎嗪有影响炎症反应,治疗AD作用。还有学者通过构建大鼠神经星形胶质细胞损伤模型,并选用不同浓度洋川芎内酯Ⅰ(senkyunolideⅠ,SEⅠ)进行处理,随后选用不同实验检测方法检测,最终结果发现SEⅠ能够激活Nrf2通路,抑制脑内星形胶质细胞的过度活化并减轻炎症引发的损伤[92]。

4 癫痫

癫痫作为一种以由脑神经元的异常放电引起的短暂性脑功能障碍为特征的常见神经系统疾病,在全球范围内对患者健康影响巨大,癫痫疾病病情缠绵难愈,不仅会增加认知障碍、焦虑抑郁障碍等并发症的出现,严重时也会提升猝死的风险[93-94]。本病的发生与炎症介质的大量释放、神经递质之间的调节失衡有关,川芎作为传统中药材可以通过调节神经递质、抑制相关炎症介质表达等作用对癫痫起到防治作用。

4.1 抗炎 炎症因子在癫痫的发生和发展中起到了关键作用,炎症因子可以改变血脑屏障的通透性,导致神经元的兴奋性增加,从而诱发癫痫。同时,癫痫的发作也会导致炎症反应的加剧,由此形成一个恶性循环。IL-1β是由星形胶质细胞及树突状细胞等所分泌的细胞因子IL-1的主要分泌方式,IL-1β分布尤以颅内最易发生癫痫的海马区为广泛,被认为是参与癫痫发作重要的炎症介质之一,IL-1β可促进谷氨酸(Glutamic acid,Glu)对抗N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate,NMDA)受体的激活,介导细胞内Ca^{2+}内流,抑制γ-氨基丁酸(γ-aminobutyrate,GABA)介导的Cl-内流,同时还能破坏血-脑脊液屏障(blood cerebrospinal fluid barrier,BCB)的通透性,增强神经元的兴奋性,导致癫痫活动的加剧和引发惊厥后缺血、缺氧脑损伤;TNF-α能诱导GABA的内吞,并减少抑制性突触传递,还能促进胶质细胞释放谷氨酸,减少抑制性神经递质γ-氨基丁酸的生成,增加脑内Glu含量,引起神经元过度兴奋,从而参与癫痫的致病过程;IL-6能打破Glu和GABA的代谢平衡,或调节两者之间的基因转录水平,以此来提升兴奋性神经递质Glu含量的同时而下调抑制性神经递质GABA的含量,使大脑神经元兴奋性增强,促进癫痫的发生[95-97]。有研究发现,致痫前使用川芎嗪对癫痫大鼠进行干预,不仅可以明显降低癫痫大鼠血清IL-6和TNF-α表达水平,还可有效缩短癫痫大鼠发作潜伏期[98],表明川芎嗪可以抑制炎症因子表达治疗癫痫。还有研究发现,在大鼠动物实验中经TMP干预的大鼠海马IL-1β蛋白的表达与其他相比较明显减少,并且海马神经元变性坏死也有所减轻,大鼠惊厥发作时间也明显减少,表明TMP能通过抑制炎症介质IL-1β而对癫痫惊厥后脑缺血发挥保护作用[99]。

4.2 调控离子通道 细胞内离子通道异常是癫痫的重要发病机制之一,电压门控离子通道(钾、钠、钙离子通道亚单位等)以及配体门控离子通道是神经细胞电活动的物质基础,大脑神经元的正常功能依赖于离子通道的正常开闭,离子通道异常就会导致神经元电生理发生特性改变而出现癫痫样放电[100-101]。癫痫发作时会使谷氨酸过度释放导致电压门控通道异常打开促使细胞内外Ca^{2+}离子失调,发生细胞损伤加剧癫痫症状;而随着疾病进展离子通道的通透性被改变,至癫痫晚期则会使钠离子不断进入神经元,而钾离子却难以快速输出,以此造成细胞内电位异常增高,由此又会引发癫痫发作[93,102]。有研究发现川芎嗪在小鼠急性海马和角膜(6 Hz)电点燃癫痫模型中,能够通过抑制钙通道兴奋性突触传递,从而使癫痫发作时间减少[103],表明川芎嗪能够调控钙离子通道,降低细胞内Ca^{2+}抑制癫痫放电。还有研究发现,川芎嗪能通过协调海马内谷氨酸和氨基酸神经元的功能平衡,阻断神经细胞膜上的钙离子通道而降低细胞内钙离子的浓度,从而抑制癫痫放电,控制癫痫的发作[104-105]。另有研究表明,川芎醇提取物能够抑制马桑内酯导致的神经元胞浆Ca^{2+}浓度升高,对致痫神经元有钙通道拮抗作用,抑制致痫神经元的钙内流[106],但具体机制仍需探索。

5 其他

另外,有研究发现川芎中重要的活性成分之一丁基苯酞可

以发挥抗抑郁活性的作用，与栀子组成药对后可以通过影响多巴胺能突触（Dopaminergic synapse）和5－羟色胺能突触（Serotonergic synapse）等信号通路使抗抑郁活性更加明显，表明川芎的化学成分丁基苯酞可以影响单胺类神经递质治疗抑郁症[107]。miR－23a－3p/α－突触共核蛋白（α－synuclein，SNCA）分子轴，是帕金森综合征中的关键，有研究发现川芎提取物可以有效升高帕金森综合征细胞模型（SH－SY5Y－MPP＋）的增殖，抑制凋亡，可以使miR－23a－3p降低，升高SNCA，以此证实了川芎提取物能治疗帕金森，其作用可能与通过调控miR－23a－3p/SNCA分子轴，影响SH－SY5Y－MPP＋的细胞有关，为治疗帕金森综合征开辟了新方向[108]。

6 小结

神经系统疾病种类繁多，包含脑部和脊髓系统以及周围神经的病变，疾病病因不统一、发病机制复杂，许多疾病的病理、生理机制也尚未完全清楚。当下在临床上，大多数神经系统疾病的治疗措施比较单一，治疗手段不能完全治愈疾病，临床治疗风险性大且治愈率低，只能维持和缓解患者的部分症状，延缓疾病进展程度，甚至会增加许多不良反应，本类疾病缺乏治疗药物和针对性的治疗方案，所以治疗急需新的方向来改变现状。川芎作为一种天然的中药，已有相关研究证明川芎及其有效成分和复方可以通过抗氧化应激、抑制炎症反应、调节神经递质等多种途径、多个靶点来发挥治疗神经系统疾病的效果。但仍存在以下问题等待解决：（1）总结文献可知目前川芎及其有效成分对中枢神经系统疾病的研究大多为动物实验和细胞分子研究，临床试验研究相对较少，需要开展临床试验发掘川芎对神经系统疾病患者的有效性。（2）川芎在神经系统疾病中主要的研究成为分川芎嗪、阿魏酸、川芎内酯等，缺少其他有效化学成分（川芎酚、多糖、羟基苯酞类化合物等）的研究。（3）川芎作为治疗神经系统疾病常用的药物具有多条途径、多个作用环节的优势，但川芎复方治疗相关疾病的临床研究报道较少，需要开展川芎复方的临床应用研究来全面开发川芎的药物治疗效果，验证川芎的有效性并为神经系统疾病的治疗提供新的研究方向。（4）神经系统疾病涉及疾病较多，缺乏川芎治疗相关疾病的研究内容，川芎在神经系统疾病的作用需要进一步去发掘并研究总结。（5）川芎具有多种活性成分作用，但目前川芎中不同活性成分的协同作用研究尚属空白，深入研究川芎活性成分及其协同效应将为神经系统疾病的防治提供一个潜在的治疗思路。综上所述，应加快开展对川芎及其他有效成分、复方及活性成分之间协同作用的研究，尽早实现川芎效用的临床应用最大化，为神经系统疾病提供新的治疗思路和方法，同时也为其他系统疾病的治疗提供依据。

参考文献

[1] 张翠英，章洪，戚琼华. 川芎的有效成分及药理研究进展[J]. 辽宁中医杂志，2014，41(10)：2264－2266.
[2] 金玉青，洪远林，李建蕊，等. 川芎的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药与临床，2013，4(3)：44－48.
[3] 张晓娟，张燕丽，左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息，2020，37(6)：128－133.
[4] 唐亚芳，杨岸新. 中药川芎的有效成分及其药理作用研究[J]. 中国现代药物应用，2018，12(10)：219－220.
[5] 刘玺，于丽红. 山楂叶总黄酮有效成分及其抗脑缺血作用机制的研究进展[J]. 中医药学报，2024，52(9)：102－106.
[6] 李家正，秦文秀，许军峰. 中医药抑制铁死亡在缺血性脑卒中防治中的研究进展[J]. 中医药导报，2024，30(8)：98－102.
[7] 中国心血管健康与疾病报告(2019)节选二：脑血管病[J]. 心脑血管病防治，2020，20(6)：544－552.
[8] 黄辛迪，丁长松，苏啟后，等. 基于数据挖掘的缺血性中风中医处方用药规律研究[J]. 云南中医中药杂志，2022，43(1)：23－28.
[9] TIAN Y，SU Y，YE Q L，et al. Silencing of TXNIP alleviated oxidative stress injury by regulating MAPK－Nrf2 axis in ischemic stroke[J]. Neurochem Res，2020，45(2)：428－436.
[10] CHEN H S，HE Y C，CHEN S，et al. Therapeutic targets of oxidative/nitrosative stress and neuroinflammation in ischemic stroke：Applications for natural product efficacy with omics and systemic biology[J]. Pharmacol Res，2020，158：104877.
[11] RANA A K，SINGH D. Targeting glycogen synthase kinase－3 for oxidative stress and neuroinflammation：Opportunities，challenges and future directions for cerebral stroke management[J]. Neuropharmacology，2018，139：124－136.
[12] JIA G W，TAN B T，MA J X，et al. Prdx6 upregulation by curcumin attenuates ischemic oxidative damage *via* SP1 in rats after stroke[J]. Biomed Res Int，2017，2017：6597401.
[13] 葛亮，曹慧玲，张洁，等. 川芎嗪对大鼠脑缺血再灌注损伤后氧化应激、Ca^{2+}－ATP酶活性及炎症因子的影响[J]. 国际检验医学杂志，2021，42(5)：517－520.
[14] 杨培，朱玉晓，李男. 桃仁红花煎联合康复训练对脑缺血再灌注损伤患者神经功能及血清MDA、bFGF、PTX3水平的影响[J]. 国际检验医学杂志，2024，45(16)：2005－2009.
[15] 韩惠慧，赵秀敏，高长玉，等. 基于SMAD4/hepcidin通路分析藏红花素对局灶性脑缺血－再灌注大鼠神经功能的影响及机制[J]. 中药材，2024，47(8)：2058－2062.
[16] 杨琴. 川芎嗪对过氧化氢诱导星形胶质细胞氧化应激损伤的保护作用[D]. 重庆：重庆医科大学，2021.
[17] 张真. 川芎中具有神经保护作用的Z－藁苯内酯的提取分离与纯化[D]. 长沙：湖南大学，2019：4－5.
[18] 刘邦，詹锶楷，李克宁，等. 基于网络药理学与体外实验探讨川芎活性成分治疗缺血性脑卒中的作用机制[J]. 中药新药与临床药理，2022，33(11)：1536－1544.
[19] AL SULTAN A S，HILL M D. Acute ischemic stroke biology demands fast treatment[J]. Circulation，2018，138(3)：241－243.
[20] 赵勃，尹其阳，李运曼. 炎症在缺血性脑卒中的作用机制及抗炎药物治疗进展[J]. 药学进展，2021，45(2)：145－152.
[21] 袁苏苏，贾锋. 缺血性脑卒中后神经炎症的研究进展[J]. 同济大学学报(医学版)，2024，45(4)：591－599.
[22] ZHU H，HU S P，LI Y T，et al. Interleukins and ischemic stroke[J]. Front Immunol，2022，13：828447.
[23] 白方会，张保朝，贾东佩，等. IL－6、TNF－α、CRP在急性脑梗死患者血清中的表达及临床意义[J]. 临床医学研究与实践，2020，5(14)：1－2，5.
[24] 沈钦龙，孙金鑫. 高脂血症、白介素－6与脑梗塞的相关性[J]. 包头医学院学报，2018，34(9)：74，79.
[25] 康靖飞. 基于网络药理学的柴胡－川芎对卒中后抑郁大鼠脑内相关炎症因子的研究[D]. 哈尔滨：哈尔滨商业大学，2022.
[26] 刘长安，朱洁，蔡标，等. 川芎嗪通过AMPK－NFκB信号通路抑制BV－2小胶质细胞促炎性细胞因子基因表达[J]. 安徽中医药大学学报，2014，33(3)：76－80.
[27] 殷越，牟春燕，沈子芯，等. 川芎化学成分及药理作用研究进展

[J/OL]. 环球中医药,2024:1-9. (2024-10-09). https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5652.R.20241009.1404.002.html.

[28] 高京,刘飞祥,张运克. 中药调控 PI3K/Akt 信号通路治疗脑缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(6):253-261.

[29] 张洁. 基于网络药理学的洋川芎内酯 H 治疗缺血性脑卒中的作用机制研究[D]. 扬州:扬州大学,2020.

[30] 陈远亮,吴林,蓝雪琳,等. 基于 NF-κB 信号通路探讨中医药防治脑缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2024,51(6):212-217.

[31] 秦劭晨,王爱梅,张晋岳,等. 槲皮素对脂多糖诱导人脑微血管内皮细胞的作用机制[J]. 湖南师范大学自然科学学报,2019,42(6):38-45.

[32] 周华勇,赵玉萍,杨旭,等. 丹皮酚通过调节 p38 丝裂原活化蛋白激酶对缺血性脑卒中大鼠神经炎症的影响[J]. 心脑血管病防治,2024,24(2):16-20,65.

[33] 梁旗,张来宾,吕洁丽. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报,2024,41(3):275-285.

[34] 李秀琼,唐强,赵婷婷,等. 针康法调节细胞凋亡信号通路改善缺血性脑卒中研究进展[J]. 针灸临床杂志,2024,40(9):107-112.

[35] 杨丹,王刚,杨丽君,等. 川芎嗪通过 PINK1/Parkin 通路调控自噬对新生大鼠缺氧缺血性脑病的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2023,25(7):751-758.

[36] 周晓兰. 芍药苷、阿魏酸、白术内酯Ⅲ改善 LPS 诱导 BV2 神经炎症作用及其机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2023.

[37] 陈俊莉. 阿魏酸通过诱导线粒体自噬保护糖氧剥夺引起的内皮细胞损伤[D]. 广州:广州中医药大学,2016.

[38] 靳春斌. 川芎的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国社区医师,2017,33(16):8,13.

[39] SILBERSTEIN S D. Migraine[J]. Lancet,2004,363(9406):381-391.

[40] 邵笑笑,张慧,申莉铎,等. 川芎治疗偏头痛药理机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(8):129-133.

[41] 彭涛,张慧,杨一帆,等. 川芎及其方剂抗偏头痛的药理学研究进展[J]. 中草药,2024,55(3):1004-1013.

[42] 叶深琼,王相明,张月辉. 偏头痛发病机制的研究进展[J]. 医学综述,2020,26(6):1086-1091.

[43] 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.

[44] 孙亚丽,赵继业,秦瑛烁,等. 基于 NF-κB 信号通路探讨中医药治疗偏头痛的研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2024,38(12):88-91.

[45] 谭小飞,王佳梅. 丹参川芎嗪注射液治疗重症急性胰腺炎的疗效[J]. 辽宁中医杂志,2025,52(2):57-61.

[46] MILLIGAN E D,WATKINS L R. Pathological and protective roles of glia in chronic pain[J]. Nat Rev Neurosci,2009,10(1):23-36.

[47] ZHANG F J,JIANG L L. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2015(1):243.

[48] LI D,RUI Y X,GUO S D,et al. Ferulic acid: a review of its pharmacology,pharmacokinetics and derivatives[J]. Life Sci,2021,284:119921.

[49] 李霖,王小莹,李楠,等. 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核转录因子-κB(NF-κB)通路在偏头痛发病机制中的研究状况[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(10):1071-1074.

[50] 凌婧,邓文龙,张杰,等. 川芎油对大鼠脑缺血再灌注后脑组织 ICAM-1、血浆 TNF-α 及 ET 的影响[J]. 中药药理与临床,2008,24(4):32-34.

[51] NAM K N,KIM K P,CHO K H,et al. Prevention of inflammation-mediated neurotoxicity by butylidenephthalide and its role in microglial activation[J]. Cell Biochem Funct,2013,31(8):707-712.

[52] 崔浩洋,孙阳龙,金晶,等. 基于网络药理学和分子对接探究川芎-红花-桃仁治疗偏头痛的作用机制[J]. 中医临床研究,2024,16(19):1-10.

[53] 舒星星,冯思娜,张慧. 天麻治疗偏头痛药理机制及研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(6):210-214.

[54] KOWALSKA M,KAPELUSIAK-PIELOK M,GRZELAK T,et al. The new *G29A and G1222A of *HCRTR*1,5-HTTLPR of *SLC6A4* polymorphisms and hypocretin-1,serotonin concentrations in migraine patients[J]. Front Mol Neurosci,2018,11:191.

[55] 陈洁,田慧娟,张维,等. 川芎清脑颗粒联合氟桂利嗪对偏头痛患者颅脑血流动力学及 ET-1、5-HT、CGRP 水平的影响[J]. 贵州医药,2022,46(2):302-303.

[56] 吴辉,王帆,魏丹,等. 白芷、吴茱萸、川芎对偏头痛大鼠血清 NO,5-HT 含量及脑干组织 CGRP 表达的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2018,20(6):17-20.

[57] 马建福,张慧,王豆,等. 5-羟色胺系统在偏头痛中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中成药,2023,45(8):2656-2661.

[58] 张天浩,黄露,戴鸥,等. 基于 5-HT1B 受体的川芎挥发油抗偏头痛研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(3):174-177,271.

[59] 姜维,陈曦,胡娜,等. 川芎当归不同配伍对偏头痛大鼠体内5-HT,NO 和 NOS 的影响研究[J]. 现代生物医学进展,2017,17(5):830-834.

[60] 毛西京,朱博驰,于挺敏. 偏头痛发病机制及生物标志物研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2024,41(7):586-588,576.

[61] WATTIEZ A S,SOWERS L P,RUSSO A F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting[J]. Expert Opin Ther Targets,2020,24(2):91-100.

[62] 陈玲,马俊,唐艺,等. 川芎抗偏头痛作用的有效部位筛选及指纹图谱研究[J]. 中药药理与临床,2020,36(1):80-85.

[63] 郭晓珍,司效东. NPY、BDNF 与精神分裂症的关联性研究进展[J]. 内蒙古医学杂志,2016,48(3):319-321.

[64] 朱满华,林星镇,彭天忠,等. 基于神经营养因子表达探讨舒筋活血胶囊促进脊髓损伤大鼠肢体运动功能恢复的机制[J]. 中国老年学杂志,2024,44(17):4234-4238.

[65] 宋维伟,陈金波,张德福,等. 脑源性神经营养因子介导偏头痛慢性化及易感性的研究进展[J]. 中国临床研究,2020,33(10):1422-1424.

[66] 李永刚,刘彬,赵庐山,等. 川芎提取物对脑瘫模型小鼠的干预效果及机制研究[J]. 中国免疫学杂志,2023,39(5):983-987.

[67] 柴金秀,张禹,吕永旭,等. 川芎治疗偏头痛药理机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(5):102-106.

[68] 左笑,梁丽琦,唐岚琦,等. 川芎-天麻药对对偏头痛模型大鼠眶周机械痛阈及三叉神经节 AMPK/TRPA1 通路的影响[J]. 中

医杂志,2024,65(7):722-727.
[69] KNOPMAN D S, AMIEVA H, PETERSEN R C, et al. Alzheimer disease[J]. Nat Rev Dis Primers,2021,7(1):33.
[70] 翟雅莉,贾新,吴赪,等. 炎症在阿尔茨海默病发生发展中病理机制研究进展[J]. 临床军医杂志,2023,51(9):988-990.
[71] FERRARI C, SORBI S. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle[J]. Physiol Rev,2021,101(3):1047-1081.
[72] 邓静,吴碧华,张树帆. 铁死亡与阿尔茨海默病相关炎症研究进展[J]. 安徽医学,2024,45(10):1329-1333.
[73] 张石盼,金曼,侯兆威,等. 脂质与阿尔茨海默病的研究进展[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2024,32(10):127-131.
[74] 郭爽,陈凤燕,尹香,等. 铁离子失衡在阿尔茨海默病发病机制中的作用研究进展[J]. 中国全科医学,2022,25(3):373-379.
[75] 马建福,王豆,李涛,等. 天麻及其有效成分对神经系统疾病的药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(1):127-132.
[76] 鲁西,骆晓峰,宋毓,等. 阿尔茨海默病发病机制的研究进展[J]. 国际老年医学杂志,2024,45(5):619-623.
[77] OBOH G, AGUNLOYE O M, AKINYEMI A J, et al. Comparative study on the inhibitory effect of caffeic and chlorogenic acids on key enzymes linked to Alzheimer's disease and some pro-oxidant induced oxidative stress in rats´brain-in vitro[J]. Neurochem Res,2013,38(2):413-419.
[78] WANG H J, SHEN Y, CHUANG H Y, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: microglia, molecular participants and therapeutic choices[J]. Curr Alzheimer Res,2019,16(7):659-674.
[79] ISING C, VENEGAS C, ZHANG S S, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology[J]. Nature,2019,575(7784):669-673.
[80] CALSOLARO V, EDISON P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions[J]. Alzheimers Dement,2016,12(6):719-732.
[81] LENG F D, EDISON P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?[J]. Nat Rev Neurol,2021,17(3):157-172.
[82] 李鹏程,程美佳,鞠业涛,等. 基于"线粒体-神经炎症"损伤机制从"痰"论治阿尔茨海默病[J]. 实用中医内科杂志,2025,39(4):56-60.
[83] WENDELN A C, DEGENHARDT K, KAURANI L, et al. Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks[J]. Nature,2018,556(7701):332-338.
[84] 郭佳越,汤燚,杨银,等. 阿尔茨海默病的病因与发病机制研究进展[J]. 中国医药导报,2024,21(1):39-42.
[85] 龚姣,李想,张峰. 丹参川芎嗪注射液联合甲钴胺、α-硫辛酸对糖尿病周围神经病变治疗效果及对氧化应激反应的影响[J]. 实用中医内科杂志,2022,36(2):61-63.
[86] ALLEN N J, LYONS D A. Glia as architects of central nervous system formation and function[J]. Science,2018,362(6411):181-185.
[87] UDDIN M S, LIM L W. Glial cells in Alzheimer's disease: From neuropathological changes to therapeutic implications[J]. Ageing Res Rev,2022,78:101622.
[88] 陈凡,王娜,何夏萍. 炎性免疫参与阿尔茨海默病发病机制的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生,2022,22(6):452-456.
[89] 刘晓娇,周红静,杜俊蓉. 藁本内酯对脂多糖诱导神经炎症的抑制作用[J]. 华西药学杂志,2016,31(4):353-356.
[90] 啜阿丹,王丽彦,林禹舜. 川芎定痛饮加减联合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛疗效及对脑血流动力学和血清神经递质的影响[J]. 辽宁中医杂志,2024,51(9):119-122.
[91] 杨梦琳,周小青,伍大华,等. 基于网络药理学的丹参-川芎药对治疗阿尔茨海默病的作用机制分析[J]. 天然产物研究与开发,2021,33(8):1382-1390.
[92] 曹好好,刘涛,许美霞. 洋川芎内酯Ⅰ通过调控Nrf2通路缓解LPS诱导的星形胶质细胞损伤[J/OL]. 中国免疫学杂志,2024:1-14.(2024-06-25). https://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.r.20240621.1837.002.html.
[93] 孙田烨,王凯悦,阎明源,等. 从"脑气络-病络"理论探析癫痫发作的病机及治疗[J]. 北京中医药大学学报,2024,47(8):1043-1048.
[94] 王一晰,黄柏玮. 癫痫相关诱发机制及治疗方法的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志,2024,27(9):1168-1172.
[95] 毕翻,姜俊杰,潘恒恒,等. 癫痫相关炎症介质的研究进展[J]. 癫痫与神经电生理学杂志,2023,32(2):117-120.
[96] 肖倩,赵永波. 癫痫与炎性因子[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2011,18(1):48-50.
[97] 朱晓琴,李正莉,朱长庚,等. 白细胞介素-1β或白细胞介素-6致痫大鼠脑内γ-氨基丁酸和谷氨酸免疫反应性的变化[J]. 解剖学报,2005,36(6):586-590.
[98] 柳朝阳,董淑欣,张涛,等. 川芎嗪抗癫痫的免疫学机制[J]. 中国老年学杂志,2010,30(13):1848-1849.
[99] KAO T K, OU Y C, KUO J S, et al. Neuroprotection by tetramethylpyrazine against ischemic brain injury in rats[J]. Neurochem Int,2006,48(3):166-176.
[100] NIKBAKHT F, HASHEMI P, VAZIFEKHAH S, et al. Investigating the mechanism of antiepileptogenic effect of apigenin in kainate temporal lobe epilepsy: possible role of mTOR[J]. Exp Brain Res,2023,241(3):753-763.
[101] 廖煜雄,何乾超,高玉广,等. 中药单体化合物治疗癫痫的实验研究进展[J]. 大众科技,2021,23(11):75-79.
[102] 李威,曾常茜. 中药治疗癫痫作用机制研究概述[J]. 环球中医药,2022,15(9):1742-1748.
[103] JIN Y, CAI S, JIANG Y P, et al. Tetramethylpyrazine reduces epileptogenesis progression in electrical kindling models by modulating hippocampal excitatory neurotransmission[J]. ACS Chem Neurosci,2019,10(12):4854-4863.
[104] 张启春,寇俊萍,朱丹妮,等. 脑脊液药理实验条件规范化初探——当归芍药散精简方的神经保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(8):10-13.
[105] 朱晓琴. 川芎嗪对癫痫的作用及其与神经递质关系的研究[J]. 时珍国医国药,2007,18(10):2391-2392.
[106] 廖松洁,周东. 川芎醇提取物对马桑内酯致痫神经元胞浆游离钙的影响[J]. 华西药学杂志,2003,18(2):84-87.
[107] 李筱楠,雍淇文,张铭,等. 基于网络药理学的栀子-川芎药对抗抑郁实验研究[J]. 中国比较医学杂志,2020,30(5):47-53.
[108] 谢平安,廖辉,张艳敏,等. 川芎提取物通过miR-23a-3p/SNCA轴对帕金森综合征模型MPP+诱导的SH-SY5Y细胞的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版),2023,44(4):626-633.