

近五年川芎嗪眼科应用研究概述

★ 叶明花 (江西中医学院 南昌 330006)

关键词:川芎嗪;眼科;综述

中图分类号:R 988.1 文献标识码:A

川芎嗪是从中药川芎中提取的有效生物碱四甲基吡嗪。本文仅就国内近五年来对该药应用于眼部的实验研究和临床研究文献作一综述,以探讨该药用于治疗玻璃体出血的依据和机理。

1 动物实验研究

穴神门、自贡、卵巢,同时配合中药治疗,取得较好疗效。

2.5 中西医结合治疗

陈氏^[26]等根据中医辨证为寒凝血瘀型采用温经汤(吴茱萸、当归、白芍、麦冬等)加米非司酮治疗 33 例内异症,治愈 31 例,治愈率为 93.9%。朱氏^[27]采用中西医结合方法,活血化瘀中药灌肠,配合西药丹那唑塞入治疗术后复发子宫内膜异位症。潘氏^[28]对肝郁血瘀者采用疏肝理气,活血化瘀中药(柴胡、川芎、郁金等)并随证加减,加丹那唑治疗 31 例内异症,治愈 31 例,显效 5 例,有效 2 例,无效 3 例,总有效率为 92.68%,复发 4 例,复发率为 12.90%。^[29]禹氏采用以活血化瘀法组方的消异止痛汤(丹参、桃仁、元胡、乌药、水蛭等)并随证加减,配合米非司酮片口服治疗 76 例内异症,治愈 18 例占 24%,好转 52 例占 68%。总有效率 92%。

参考文献

- [1]中国中西医结合学会妇产科专业委员会第三届学术会议修订. 子宫内膜异位症的中西医结合诊疗标准[J]. 中西医结合杂志, 1991,11(6):376
- [2]金季玲. 加味桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症 95 例[J]. 辽宁中医杂志, 1994,21(6):271~272
- [3]王俊玲. 罗氏内异方治疗子宫内膜异位症的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1997,17(4):238~239
- [4]刘健. 补肾祛瘀法治疗子宫内膜异位症的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1998,18(3):145~147
- [5]李祥云. 补肾祛瘀治疗子宫内膜异位症 74 例[J]. 安徽中医学院学报, 1991,10(1):31~32
- [6]夏桂成. 辨证治疗子宫内膜异位症的体会[J]. 天津中医学院学报, 1995(4):1~2
- [7]胡蔚洁. 温肾化痰法治疗子宫内膜异位症 60 例[J]. 辽宁中医杂志, 2005,32(7):684~685
- [8]陈芳. 少腹逐瘀汤加味治疗卵巢巧克力囊肿 47 例[J]. 吉林中医药, 1994(2):28
- [9]高月平. 卵巢巧克力囊肿[J]. 山东中医杂志, 1995,14(11):516~

施月欢等^[1]采用大鼠视网膜压力缺血再灌注模型观察川芎嗪对大鼠视网膜缺血再灌注后视网膜超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)水平及视网膜细胞凋亡的影响。结果川芎嗪能显著对抗视网膜缺血再灌注时视网膜 SOD 水平

518

- [10]谭一松. 温通法治疗附件巧克力囊肿 12 例[J]. 中国中医药科技, 2000,7(1):31
- [11]张慧琴. 补阳还五汤治疗 EMT49 例[J]. 河北中医, 2004,26(2):118~119
- [12]廖维. 中药治疗子宫内膜异位症疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2004,20(5):231
- [13]周元荣. 瘀瘀分消法治疗 EMT60 例临床观察[J]. 新中医, 1999,31(1):19~20
- [14]高月平. 温肾疏肝、祛瘀化痰法治疗盆腔 EMT37 例[J]. 南京中医药大学学报, 1996,12(5):55~56
- [15]殷孝群. 活血化瘀法治疗子宫内膜异位症 60 例[J]. 陕西中医, 2005,26(6):564~565
- [16]金季玲. 活血补肾法治疗子宫内膜异位症不孕 35 例[J]. 陕西中医, 1994,15(12):532
- [17]周惠芳. 补肾化痰法治疗子宫内膜异位症 34 例[J]. 吉林中医药, 1997(5):17
- [18]束兰娣,戴德英. 红藤口服液治疗子宫内膜异位症临床观察[J]. 上海中医药杂志, 1999,(1):30~31
- [19]高月平. 消症饮治疗盆腔子宫内膜异位症 111 例临床观察[J]. Forum On Traditional Chinese Medicine Jan. 2001,16(1):30~31
- [20]蔡利珊. 丹莪合剂治疗子宫内膜异位症的临床及实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1999,19(3):159~161
- [21]朱剑红. 中药灌肠配合米非司酮治疗子宫内膜异位症 20 例[J]. 山西中医, 2000,16(5):33
- [22]沈洪沁. 活血散结方对子宫内膜异位症患者癌抗原 125 影响的临床观察[J]. 新中医, 2001,33(11):28~29
- [23]郭素珍. 内异丸合内异灌肠液对子宫内膜异位症患者免疫功能的影响[J]. 广东医学, 2000,21(9):804~805
- [24]俞宗. 自拟脐疗散临床引用举隅[J]. 黑龙江中医药, 2000,6(1):45
- [25]Chang NL. 用针灸和草药治疗子宫内膜异位症[J]. 国外医学中医中药分册, 2001,23(1):58
- [26]陈新建,徐惠祥. 中西医结合预防子宫内膜异位症复发的临床观察[J]. 第二军医大学学报, 2003,24(12):1 370
- [27]朱文新. 中西医结合治疗手术后复发子宫内膜异位症 331 例[J]. 中国中西医结合杂志, 1997,17(4):241
- [28]潘秀荣. 中西医结合治疗子宫内膜异位症 41 例[J]. 新中医, 2003,35(11):54~55
- [29]禹俊淑. 中西医结合治疗子宫内膜异位症临床观察[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2005,19(5):383

(收稿日期:2006-03-20)

的下降、MDA 和 NO 水平的升高;同时能阻断大鼠视网膜缺血再灌注 12 小时后视网膜细胞 DNA 凋亡样断裂。提示川芎嗪可能通过抑制自由基的产生和提高抗氧化能力来对抗大鼠视网膜缺血再灌注诱导的细胞凋亡。

李兴英等^[2]对 36 只新西兰白兔眼前房注入 α -糜蛋白酶,制作成持续性高血压模型后,随机等分为高血压对照组和川芎嗪治疗组,对照组不做任何处理,治疗组于高血压持续 7 天始肌注川芎嗪,观察不同时间两组动物球结膜微循环变化及视神经轴突光、电镜结构改变。结果,与高血压对照组相比,川芎嗪组结膜微循环障碍明显减轻($P < 0.01$),视神经轴突数目多、直径小,占视神经面积百分比高($P < 0.01$),且肿胀的视神经轴突结构基本正常。提示川芎嗪可通过改善微循环状况,对兔高血压视神经轴突起保护作用。

宋宗明等^[3]用 $20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 甲基纤维素前房注射法建立兔慢性眼高压模型,4 组分别给予生理盐水、川芎嗪注射液 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $2.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 噻吗心安眼液和川芎嗪与噻吗心安联合应用,连续用药 4 周。于 28 天取眼球作光镜、电镜检查 and 光镜下细胞计数。结果,生理盐水组模型眼节细胞数为 (7.83 ± 1.34) 个/10 格,双极细胞数为 (10.66 ± 1.63) 个/格;川芎嗪组模型眼节细胞数为 (9.50 ± 3.87) 个/10 格,双极细胞数为 (12.50 ± 2.73) 个/格;生理盐水组模型和川芎嗪组模型眼节细胞数比较 $P < 0.05$ 与双极细胞数 $P < 0.05$,有显著性差异。生理盐水组模型眼节细胞变性、坏死,锥、杆细胞外节紊乱,色素上皮不完整,川芎嗪组变化比生理盐水组轻,联合用药组变化最小。提示川芎嗪对慢性高血压下视网膜神经节细胞和双极细胞具有保护作用。

方静等^[4]将 30 只新西兰大白兔随机分为 3 组,分别在玻璃体腔内注入自血 0.1 mL 加生理盐水 0.1 mL 、自血 0.1 mL 加川芎嗪 0.2 mg 、自血 0.1 mL 加川芎嗪 0.5 mg ,观察川芎嗪对眼内纤维增生的抑制作用。结果注入川芎嗪的实验组玻璃体增生较生理盐水组少,高浓度组的川芎嗪较低浓度组抑制作用无明显差异。提示川芎嗪对防治 PVR 有效。

为了观察川芎嗪对糖尿病视网膜病变的防治作用,黄焱等^[5]采用链脲佐菌素(STZ)制作糖尿病大鼠动物模型,将模型分为正常对照组、糖尿病对照组、糖尿病川芎嗪治疗组。于血糖升高第 12 周测定各组大鼠视网膜组织一氧化氮合酶(NOS)、醛糖还原酶(AR)活性及血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达的变化。结果发现川芎嗪治疗组大鼠视网膜组

织 NOS 和 AR 活性、VEGF 的表达显著低于糖尿病对照组。提示川芎嗪能够抑制糖尿病大鼠视网膜组织 NOS 和 AR 活性,减少 VEGF 的表达,从而对糖尿病性视网膜病变起防治作用。黄焱等^[6]又以同法造模观察了用川芎嗪+氨胍治疗对糖尿病大鼠视网膜组织 AR 活性和 VEGF 表达的影响。研究发现,联合用药组 AR 活性显著低于糖尿病氨胍治疗组和糖尿病川芎嗪治疗组,3 个治疗组 AR 活性又低于糖尿病对照组,仍高于正常组。同时^[7]他们的观察到正常大鼠视网膜组织 VEGF 表达仅见于内核层。糖尿病大鼠视网膜组织 VEGF 阳性表达随周龄的延长而增强,且在毛细血管内皮和节细胞层可见 VEGF 表达。治疗 12 周和 20 周后,川芎嗪治疗组和氨胍治疗组大鼠视网膜组织 VEGF 阳性表达比未治疗组明显减弱,但仍高于正常对照组,而川芎嗪联合氨胍治疗组视网膜组织 VEGF 表达接近正常。提示川芎嗪联合氨胍治疗可明显抑制糖尿病大鼠视网膜组织 AR 活性和 VEGF 的过度表达,是川芎嗪联合氨胍治疗糖尿病视网膜病变(DR)的机制之一。仅从眼底病变表现上观察,亦显示川芎嗪联合氨胍治疗效果优于单用川芎嗪或单用氨胍,两药联用可初步改善早期糖网病。^[8]

邓新国等^[9~11]对新西兰白兔进行川芎嗪眼部药动学实验。其研究方法为:经腹腔注射盐酸川芎嗪 80 mg/kg 前后,分别于不同时间点取房水、玻璃体、视网膜采用反向高效液相色谱法(RP-HPLC)进行药物浓度测定,3P87 软件拟合药代动力学参数。结果 15、30、45、60、90 min 及 2、3、5、8、12 h 玻璃体中盐酸川芎嗪浓度分别为 (7.69 ± 1.44) 、 (12.40 ± 2.13) 、 (9.23 ± 0.87) 、 (6.26 ± 2.99) 、 (3.40 ± 1.63) 、 (3.07 ± 0.5) 、 (2.85 ± 0.36) 、 (0.41 ± 0.18) 、 (0.14 ± 0.09) 、 $(0.02 \pm 0.00) \mu\text{g/ml}$,30 min 达高峰,其达峰质量浓度为 $(12.40 \pm 2.13) \mu\text{g/ml}$,随后逐渐下降,可见川芎嗪在玻璃体中的清除时间较之血浆明显延长,大于 5 小时,半衰期明显延长。在视网膜中,理论值高峰浓度(C_{max})为 $1.63 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,达峰时间(T_{max})为 0.32 h,半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 为 0.35 h, $t_{1/2\beta}$ 为 2.50 h,清除率(CL)为 $7.89 \text{ g} \cdot \text{h}^{-1}$ 。实测值 15 min 为 $(1.36 \pm 0.16) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,30 min 达高峰为 $(2.59 \pm 0.19) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,随后逐渐下降,5 h 后视网膜中川芎嗪含量已降至很低($0.06 \sim 0.02 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$)。

2 临床研究

王燕等^[12]运用中药滋肾健脾化痰方、葛根素注射液静脉滴注配合眼部电控川芎嗪离子导入治疗糖

尿病视网膜病变 20 例(38 只眼),并设对照组 20 例 40 眼(未用川芎嗪离子导入,其余治疗同上),对比观察两组疗效。结果治疗组总有效率 86.84%,对照组 67.50%,治疗组的疗效明显优于对照组,两组疗效比较差异有显著性($P < 0.01$)。提示中药配合眼部电控川芎嗪离子导入是治疗糖尿病视网膜病变的一种有效方法。

刘国明^[13]运用川芎嗪治疗前部缺血性视神经病变的 32 例 35 眼,对照组 30 例 32 眼用维脑路通治疗。结果总有效率观察组为 80%,对照组为 46.88%,两组比较差异有显著性($P < 0.05$)。表明川芎嗪治疗前部缺血性视神经病变有较好疗效。

朱志平等^[14]应用复方樟柳碱联合川芎嗪治疗急性缺血性视神经病变 40 例 44 眼;对照组 40 例 42 眼,以妥拉苏林合复方丹参治疗。两组均配合运用激素,结果表明两组疗效具有显著性差异。樟柳碱联合川芎嗪取得较好疗效。

卓晓^[15]治疗视网膜中央静脉阻塞,观察组运用川芎嗪联合高压氧治疗 36 例,设对照组 34 例单纯运用川芎嗪治疗,两组总有效率与血液流变学检测无显著性差异,但观察组视力优于对照组,提示川芎嗪可有效治疗视网膜中央静脉阻塞,促进眼底出血吸收,改善患者血液流变学状态,联合高压氧治疗可明显促进视功能恢复。林瑞杰等^[16]运用川芎嗪离子导入联合血栓通治疗视网膜静脉阻塞 31 例 31 眼,显效 17 眼,好转 10 眼,无效 4 眼,总有效率 87.08%。崔丽珍等^[17]运用川芎嗪治疗视网膜静脉阻塞患者 35 例,并设血栓通治疗 30 例为对照,经 4 个疗程治疗,治疗组总有效率为 83%,与对照组相似,但在视力恢复上优于对照组。治疗疗程结束后治疗组和对照组眼底荧光造影静脉充盈时间分别缩短(6.5 ± 3.2)s、(4.4 ± 2.4)s,两组比较差异有非常显著性($t = 2.95$, $P < 0.005$)。提示川芎嗪治疗视网膜静脉阻塞具有较好疗效。

王燕等^[18]予盐酸川芎嗪注射液电离子导入治疗兔实验性玻璃体出血模型 9 只 18 眼,并设空白对照组 9 只 18 眼(不做任何治疗,用于观察玻璃体出血的自然转归),经 2 个疗程(20 天)治疗后,试验组眼底可见度明显高于对照组,有极显著性差异($P < 0.001$)。结果表明,盐酸川芎嗪注射液电离子导入法可促进玻璃体出血的吸收,缩短病程,是一种简易有效的眼局部治疗方法。

综上所述,川芎嗪能够有效对抗大鼠视网膜缺

血再灌注诱导的细胞凋亡,保护兔持续性高眼压视神经损伤,防治 PVR 及 DR,有效治疗缺血性视神经病变、视网膜中央静脉阻塞及玻璃体积血,基于川芎嗪诸多的药理作用,经过广泛的实验研究及临床应用验证,该药疗效较好,毒副作用较少,因此我们选择该药作为试验用药。由于该药半衰期较短,全身用药较难达到眼睛局部治疗的有效浓度,选择直流电离子导入即可以扬长避短,充分发挥疗效。

参考文献

- [1]施月欢,邹秀兰.川芎嗪对大鼠缺血再灌注视网膜 SOD,MDA 和 NO 水平及细胞凋亡的影响[J].中国实用眼科杂志,2002,20(1):25~27
- [2]李兴英,杨连洲,康凤英,等.川芎嗪对兔高眼压视神经轴突损伤保护作用的研究[J].中华眼科杂志,2000,36(6):442~444
- [3]宋宗明,崔守信,张德秀.川芎嗪对兔眼高压下视网膜神经节细胞和双极细胞损伤的保护作用[J].第四军医大学学报,2001,22(6):514~517
- [4]方静,张学东,雷春涛,等.川芎嗪防治增殖性玻璃体视网膜病变的实验研究[J].重庆医学,2004,33(1):67~68
- [5]黄焱,陈少强,陈瑞华,等.川芎嗪对糖尿病大鼠视网膜保护作用的机制[J].中药药理与临床,2002,18(5):18~20
- [6]黄焱,陈少强,陈瑞华,等.川芎嗪联合氨胍治疗糖尿病大鼠对视网膜组织醛糖还原酶活性的影响[J].福建医科大学学报,2002,36(3):275~277
- [7]陈少强,黄焱,陈瑞华,等.川芎嗪联合氨胍治疗对糖尿病大鼠视网膜血管内皮生长因子表达的影响[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2002,11(3):294~296
- [8]朱学军,陈瑞华,黄焱,等.川芎嗪联合氨胍防治大鼠糖尿病视网膜病变的实验研究[J].中国校医,2001,15(4):247~248
- [9]邓新国,胡世兴,张清炯,等.盐酸川芎嗪全身用药在兔眼房水中的药代动力学研究[J].眼科研究,2004,22(3):233~235
- [10]邓新国,胡世兴,张清炯,等.盐酸川芎嗪经腹腔注射在兔眼视网膜组织中的药代动力学[J].中国药理学通报,2004,20(10):1115~1118
- [11]邓新国,胡世兴,张清炯,等.盐酸川芎嗪腹腔注射在兔玻璃体中的药代动力学研究[J].中华眼科杂志,2004,40(8):563~564
- [12]王燕,李志英,余杨桂,等.中药配合眼部电控川芎嗪离子导入治疗糖尿病视网膜病变[J].中国中医眼科杂志,2004,14(1):17~18
- [13]刘国明.川芎嗪治疗前部缺血性视神经病变疗效分析[J].菏泽医学学报,2000,12(1):54~55
- [14]朱志平,吕振东.复方樟柳碱联合川芎嗪治疗急性缺血性视神经病变[J].蛇志,2004,16(3):27~29
- [15]卓晓.川芎嗪联合高压氧治疗视网膜中央静脉阻塞 36 例[J].中国中医急症,2002,11(1):65
- [16]林瑞杰,黄燕.川芎嗪联合血栓通治疗视网膜静脉阻塞[J].临床眼科杂志,2001,9(3):229
- [17]崔丽贞,陈林.川芎嗪治疗视网膜静脉阻塞的疗效观察[J].广东医学,2001,22(2):172~173
- [18]王燕,薛淑红,余杨桂,等.川芎嗪眼部电离子导入治疗玻璃体出血的实验研究[J].眼科,2004,13(1):41~44

(收稿日期:2006-02-16)