

## 黄连解毒汤抗急性缺血性中风研究进展

董利洋<sup>1</sup>, 张钦渊<sup>1</sup>, 武怡平<sup>1</sup>, 何颖萍<sup>1</sup>, 邵威<sup>1</sup>, 张浩嘉<sup>1</sup>, 王雪茜<sup>1</sup>,  
李长香<sup>1</sup>, 崔友祥<sup>2\*</sup>, 程发峰<sup>1\*</sup>, 王庆国<sup>1</sup>

(1. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029;

2. 河北省沧州中西医结合医院 河北省中西医结合神经康复重点实验室, 河北 沧州 061001)

**[摘要]** 黄连解毒汤作为清热解毒经典方剂,近年来被广泛应用于临床各科疾病的治疗,尤其在中风火热期的应用备受关注。基于先前研究,该文将系统地从小黄连解毒汤活性成分研究进展、抗缺血性中风临床应用进展及作用机制研究进展等3个方面进行具体阐述。现代药理研究表明,黄连解毒汤中含有黄芩苷、栀子苷和小檗碱等多种活性成分,在针对缺血性中风疾病的治疗中,这些活性成分可通过多靶点、多途径、多层次来发挥作用。临床研究表明,黄连解毒汤可以增加缺血性中风患者的脑血流量、减少脑梗死体积、改善中风后的躯体障碍。实验研究表明,黄连解毒汤可以改善中风实验动物的神经功能评分,增加脑灌注量。此外,黄连解毒汤抗缺血性中风的作用机制可能与抗炎、抗氧化、促进血管新生及调节氨基酸代谢和能量代谢有关。尽管现有研究证实黄连解毒汤具有多靶点、多通路协同治疗特点,但仍需进一步开展大样本随机对照试验验证其长期疗效,并深入解析复方成分-靶点-通路的动态互作网络。该文结合网络药理学和分子对接分析,进一步明确了核心成分(小檗碱、黄芩苷、栀子苷)的协同作用靶点,为黄连解毒汤抗缺血性中风的深入研究和临床转化提供理论依据。

**[关键词]** 黄连解毒汤; 缺血性中风; 活性成分; 临床应用; 实验研究; 多靶点调控

**[中图分类号]** R256;R287;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)11-0077-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20260921

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260311.1008.002>

**[网络出版日期]** 2026-03-11 10:29:54



## Huanglian Jiedutang Against Acute Ischemic Stroke: A Review

DONG Liyang<sup>1</sup>, ZHANG Qinyuan<sup>1</sup>, WU Yiping<sup>1</sup>, HE Yingping<sup>1</sup>, SHAO Wei<sup>1</sup>, ZHANG Haojia<sup>1</sup>,  
WANG Xueqian<sup>1</sup>, LI Changxiang<sup>1</sup>, CUI Youxiang<sup>2\*</sup>, CHENG Fafeng<sup>1\*</sup>, WANG Qingguo<sup>1</sup>

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Neurological Rehabilitation, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Cangzhou 061001, China)

**[Abstract]** Huanglian Jiedutang (HLJDT), as a classical formula for clearing heat and removing toxins, has been widely applied in the treatment of various clinical diseases in recent years, particularly during the fire-heat stage of stroke, where it has attracted considerable attention. Based on previous studies, this paper systematically elaborates on the research progress on the active components of HLJDT, its clinical application in ischemic stroke, and advances in studies on its mechanisms of action. Modern pharmacological studies have demonstrated that HLJDT contains multiple active components, including baicalin, geniposide, and berberine. In the treatment of ischemic stroke, these components exert therapeutic effects through multi-target, multi-pathway, and multi-level mechanisms. Clinical studies have shown that HLJDT can increase cerebral blood flow, reduce

**[收稿日期]** 2025-10-18

**[基金项目]** 国家自然科学基金区域联合重点支持项目(U21A20400);河北省自然科学基金项目(H2024110042);河北省中西医结合神经康复重点实验室项目(SZX201318)

**[第一作者]** 董利洋,在读博士,从事经方研究,E-mail:dly1613@163.com

**[通信作者]** \* 崔友祥,副主任中医师,硕士生导师,从事中医药防治脑血管疾病研究,E-mail:heartwing1985@163.com;

\* 程发峰,博士,主任医师,博士生导师,从事经方研究,E-mail:fafengcheng1003@sina.com

cerebral infarct volume, and improve post-stroke physical dysfunction in patients with ischemic stroke. Experimental studies have indicated that HLJDT can improve neurological function scores and increase cerebral perfusion in experimental stroke models. In addition, the mechanisms underlying the anti-ischemic stroke effects of HLJDT may be related to anti-inflammatory and antioxidant activities, promotion of angiogenesis, and regulation of amino acid and energy metabolism. Although existing studies have confirmed that HLJDT exhibits multi-target and multi-pathway synergistic therapeutic characteristics, further large-sample randomized controlled trials are still needed to verify its long-term efficacy and to further elucidate the dynamic interaction network among components, targets, and pathways. Combined with network pharmacology and molecular docking analyses, this study further clarifies the synergistic targets of the core components (berberine, baicalin, and geniposide), providing a theoretical basis for in-depth research and clinical translation of HLJDT in the treatment of ischemic stroke.

**[Keywords]** Huanglian Jiedutang; ischemic stroke; active ingredient; clinical application; experimental research; multi-target regulation

卒中是指因脑血管病变导致脑局部血液循环出现障碍,是一种急性局灶性神经功能缺损,常见的临床症状包括轻瘫、构音障碍、感觉障碍、失语症和视力障碍等。脑梗死又叫缺血性卒中(IS),占有卒中中的60%~70%,由急性动脉闭塞引起急性病,也是全世界最常见的死亡原因<sup>[1-2]</sup>。随着人口老龄化及高血压、高脂血症和糖尿病等危险因素流行,全世界范围内中风险负担在不断增加,且扩大趋势难以控制<sup>[3]</sup>。近年来,在对卒中疗法广泛应用的研究中,重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)静脉溶栓的有效性得到证实,血管内取栓的价值得到确立,急性缺血性卒中患者的康复取得了显著进展<sup>[4]</sup>。然而,尽管有许多结论确切的实验数据存在,但诸多动物试验却未能显示药物在缺血性中风动物模型中调节一种或多种机制的功效,因此迫切需要寻找一种或多种治疗思路和靶点<sup>[5]</sup>。

IS属于中医“中风”范畴。近年来针对其急性期病机,“毒损脑络”学说日益受到重视,该学说认为,中风后产生的火热痰瘀等病理产物堆积日久蕴结成“毒”,因而损伤脑络,败坏脑髓,是导致神经功能缺损的核心病理机制。黄连解毒汤始载于《肘后备急方》,由黄连、黄芩、黄柏、栀子等中药组成,为清热解毒经典名方,后在《外台秘要》中被详细论述并命名<sup>[6]</sup>。黄连解毒汤多用于三焦火毒热盛证,临床上以大热烦躁,口渴咽干,错语不眠,小便黄赤,舌红苔黄,脉数有力等为主。张景岳曾言此方“虽云解毒,而必兼泄实火”,该方以黄连为君,黄连之功既入上焦以清泻心火,又入中焦,泻脾胃之火。臣以黄芩清上焦之火,黄柏泻下焦之火。栀子入于三焦而清泻三焦之火,导热下行,用以为佐。诸药合用,共奏泻火解毒之功。现代研究表明,黄连解毒汤对于缺血性中风具有明确的治疗作用,其“解毒”功效的现代科学内涵可能与其抗炎、抗氧化、调节免疫等作用密切相关。本文旨在基于“毒损脑络”理论,从临床疗效证据、多靶点作用机制及其物质基础3个层面,系统综述黄连解毒汤抗缺血性中风的研究进展,并引入网络药理学和分子对接分析,揭示核心成分的协同作用网络,以期为该复方的深度开发和临床精准应用提供参考。

### 1 黄连解毒汤活性成分研究进展

黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏、栀子4味中药组成,其中含有多种生物活性成分<sup>[7]</sup>。黄连解毒汤治疗缺血性中风的效应源于其多成分的协同作用,而非单一成分的简单叠加。

现代研究运用超高效液相色谱四级杆-静电场轨道阱高分辨质谱法(UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS)等技术鉴定出黄连解毒汤含110种化学成分<sup>[8]</sup>,其中8种核心成分被确定为质控标志物:如生物碱类、黄酮类、环烯醚萜类等,这些成分的配伍与现代药理作用,深刻体现了中医“君臣佐使”的配伍智慧。

黄连解毒汤方中黄连为君药,主导清热泻火。其主要活性成分小檗碱,在现代研究中显示出强大的抗炎、抗氧化和调节能量代谢作用,直接针对缺血性中风后“火毒”所致核心病理环节。黄芩为臣,助黄连清上焦之火,黄芩苷与小檗碱在抗炎机制上存在显著协同效应。研究表明,二者可共同作用于Toll样受体/髓样分化因子88/核转录因子- $\kappa$ B(TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B)等信号轴,更有效地抑制促炎因子释放,体现“君臣相须”之功。栀子作为使药,引药下行,清泻三焦。栀子苷的“导热下行”功效,在现代科学层面可解读为促进微循环、利尿以清除代谢废物,以及调节脑内氨基酸和能量代谢,从而减轻脑水肿和神经毒性,为君臣药发挥作用创造良好内环境。通过网络药理学和分子对接技术进行分析,将进一步阐明核心成分的协同作用机制。通过构建黄连解毒汤活性成分-靶点-疾病网络,发现小檗碱、黄芩苷、栀子苷等核心成分共同作用于多个关键靶点,如蛋白激酶B $\alpha$ (Akt1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血管内皮生长因子A(VEGFA)等,涉及炎症反应、氧化应激、凋亡等通路。分子对接结果显示,小檗碱与Akt1、黄芩苷与TNF- $\alpha$ 、栀子苷与IL-6具有较高的结合亲和力,提示这些成分可能通过直接相互作用调节靶点功能,从而协同发挥抗缺血性中风作用。这一分析为理解黄连解毒汤的多靶点协同机制提供了新的视角。

药代动力学研究表明,在脑缺血病理状态下,血脑屏障通透性增加,小檗碱、黄芩苷、栀子苷等均可进入脑组织并达到有效治疗浓度。近年来学者研究发现黄连解毒汤中的活性成分具有抗缺血性中风和神经保护作用,如彭扬中等<sup>[9]</sup>研究发现黄连解毒汤中的有效成分栀子苷能够促进人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)和小鼠神经母细胞瘤细胞(Neuro-2a)增殖,并对过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、谷氨酸(Glu)损伤的SH-SY5Y细胞有保护作用,对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>损伤的Neuro-2a也具有保护作用。李倩楠<sup>[10]</sup>利用网络药理学技术构建黄连解毒汤活性成分数据库,对关键靶点和活性成分进行分子对接虚拟

筛选,明确了黄连解毒汤抗脑缺血的组分配伍为小檗碱、栀子苷、黄芩苷、白杨素,研究显示这4种单体有明确的抗脑缺血作用,这可能与抑制炎症,减轻氧化应激,维持血脑屏障功能,改善能量代谢,抑制铁死亡等机制有关。

基于配伍理论,活性成分层次对应方剂结构:君药小檗碱主导清热,臣药黄芩苷辅助清上,佐药黄柏成分(如黄柏碱)加强泻下焦火,使药栀子苷引药下行。现代药代动力学研究支持这一层次,如脑缺血模型中,小檗碱、黄芩苷和栀子苷可突破血脑屏障,达到协同浓度。这一层次从整体观出发,体现辨证论治中“方证相应”的原则。

## 2 黄连解毒汤临床应用研究进展

多项临床研究证实,在西医常规治疗基础上联用黄连解毒汤或其加味方对缺血性中风(尤其是中医辨证属火热证或毒损脑络证)患者具有显著获益,这主要体现在改善神经功能、抑制炎症反应及改善血流动力学等方面。黄连解毒汤四味药均味苦性寒,主归三焦及心、肺、肝、肾、大肠等经,历代本草著作对其药性功效的记载为方剂配伍奠定了理论依据。辨证论治是中医的基础,该方黄连作为君药,单独应用显示抗缺血性中风潜力:例如,研究表明小檗碱可降低中风患者炎症指标[如高敏C反应蛋白(hs-CRP)],改善神经功能评分。黄芩中的黄芩苷在临床试验中展现抗氧化作用,如提升超氧化物歧化酶(SOD)活性。栀子苷单独使用被证实可减轻脑水肿,对应中医“利湿解毒”功效。黄柏成分(如黄柏碱)则通过调节免疫细胞浸润发挥保护作用。黄连解毒汤四药相伍共奏清热解毒之功,与“火热致中”核心病机相契合。

黄连解毒汤在现代临床应用广泛,如王革生等<sup>[11]</sup>以黄连解毒汤对急性脑梗死(ACI)火毒证患者进行干预,采集患者入院后第1、5、14天的四诊信息变化,以及治疗前后生物学指标群、神经功能缺损评分的变化,并进行分析比较。研究表明黄连解毒汤干预后可以降低患者的NIHSS评分,改善神经功能缺损状况及降低血清中的炎症因子水平。李锐朋<sup>[12]</sup>收集临床63例ACI火热证患者,并随机将患者分为2组,其中对照组31例采用西医常规疗法,而治疗组32例则是在对照组治疗的基础上加上黄连解毒汤。结果表明,经过治疗后两组患者血浆中的TNF- $\alpha$ 、IL-6含量水平均明显降低,而叠加黄连解毒汤治疗组下降程度明显优于单纯西药组。此外,两组患者的神经功能缺损评分和火热证型评分均表明黄连解毒汤可改善脑梗死急性期火热证患者的神经功能缺损,并减轻火热症状,其作用机制可能与促进炎症因子快速回落,减轻炎症介质引发的免疫应答有关。彭星铭等<sup>[13]</sup>分别采用加味黄连解毒汤和天麻钩藤饮对各组30例高血压中风先兆患者进行治疗观察,黄连解毒汤的治疗有效率高达90%,这优于天麻钩藤饮的73.3%。此外,黄连解毒汤组患者的收缩压和舒张压数值也低于天麻钩藤饮组,这表明黄连解毒汤对高血压中风先兆患者有较好的临床疗效,其作用机制可能与降低血压,延缓动脉粥样硬化,降低血黏度、血脂,改善脑部循环等致病因素有关。陈桂霞<sup>[14]</sup>开展了黄连解毒汤加味治疗缺血性中风临床疗效相关研究,将60例缺血性中风患者分为两组,对照组患者实施常规方法治疗,观察

组患者在常规方法基础上加用黄连解毒汤加味治疗,比较两组临床疗效和神经功能缺损程度。观察组基本痊愈16例,显著进步8例,进步4例,总有效率为93.3%,这高于对照组有效率的66.7%。通过对比治疗前后患者的神经功能,发现黄连解毒汤可有效恢复其功能,且与对照组差异明显。何武等<sup>[15-16]</sup>观察了黄连解毒汤对脑梗死患者hs-CRP与同型半胱氨酸(Hcy)的影响,将52例脑梗死患者按序分为两组,一组采用西医综合疗法,而另一组则加用了黄连解毒汤。研究结果表明,两组治疗hs-CRP与Hcy含量均降低,而治疗组下降程度优于对照组。同时两组治疗后神经功能缺损评分值均有所下降,以治疗组为优。这表明黄连解毒汤抑制ACI的炎症反应可能是通过抵制hs-CRP与Hcy的产生而完成的。hs-CRP与Hcy的减少可以削弱炎症介质引发的免疫应答对脑组织的损害,从而降低神经功能缺损,减轻热毒症状。青发基<sup>[17]</sup>在西医常规治疗基础上联合加味黄连汤治疗ACI 48例,患者的临床治愈率显著增加,神经功能缺损评分显著下降。在单药和配伍基础上,复方临床研究证实整体疗效。多项随机对照试验表明,黄连解毒汤复方(或加味方)治疗缺血性中风火热证总有效率超90%,如姜崇智等<sup>[18]</sup>运用黄连解毒汤加味治疗缺血性中风患者120例,治疗结果显示120例患者中基本痊愈48例,其基本痊愈率为80%,而无效仅为5例,总有效率高达95.08%。温跃才<sup>[19]</sup>也在临床用加味黄连解毒汤治疗脑梗死100例,其中治愈48例,显效38例,好转10例,无效4例,总有效率达到96%,治愈率与显效率之和为86%。梁晖等<sup>[20]</sup>收集52例临床高血压性中风患者,观察患者血浆中TNF- $\alpha$ 、IL-6及神经功能缺损评分的变化,结果发现给与黄连解毒汤治疗后可抑制患者炎症因子水平和神经功能缺损。

综上所述,现有临床证据表明黄连解毒汤在缺血性中风疾病中疗效确切,其作用机制与抑制“毒损脑络”相关的过度炎症反应密切相关。通过对以上内容进行总结,可以明确得出黄连解毒汤在治疗缺血性卒中中能够显著提升治疗效果,其通过多靶点的作用机制,不仅能改善神经功能预后,还能调控炎症反应与危险因素,为缺血性中风的个体化治疗提供了中医药思路。

## 3 黄连解毒汤作用机制研究进展

现代研究证实黄连解毒汤在缺血性中风防治中具有显著药理活性,其作用机制涉及多靶点调控网络<sup>[21]</sup>。实验研究表明,黄连解毒汤通过多重核心机制发挥脑保护作用,其作用机制可概括为直接清除“毒邪”(抗炎、抗氧化)和修复“损络”(神经保护、血脑屏障保护)两大方面。

**3.1 抗炎作用** 缺血性中风后神经炎症级联反应是加重继发性脑损伤的关键病理环节<sup>[22-24]</sup>。脑缺血发作可激活小胶质细胞M1型极化,并破坏血脑屏障完整性,促使外周中性粒细胞、单核细胞及T淋巴细胞浸润至脑实质,形成“外周-中枢免疫互作”,进而通过释放IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等促炎因子放大炎症风暴,最终导致神经元凋亡、蛋白质损伤及突触功能障碍<sup>[25-27]</sup>。现代实验研究表明,黄连解毒汤通过多靶点干预该病理进程,如抑制TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号轴<sup>[28-29]</sup>;阻断

NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体组装<sup>[30-31]</sup>。具体而言,黄连解毒汤核心成分(如小檗碱)可抑制TLR4受体的激活,减少MyD88的招募,从而阻止NF- $\kappa$ B的核转位,下调促炎基因表达。此外,黄芩苷和栀子苷能协同抑制NLRP3炎性小体的组装,减少胱天蛋白酶(Caspase)-1的激活和IL-1 $\beta$ 的释放。WANG等<sup>[32]</sup>研究发现黄连解毒汤可以通过调节双阴性T细胞(DNT)来预防缺血性中风的发生。本研究采用单细胞转录组学技术确定了DNT的2种不同亚型:活化的细胞毒性表型(Kill<sup>+</sup>)和静息免疫抑制表型(Kill<sup>-</sup>),而黄连解毒汤可以调节这些DNT亚型之间的平衡,特别是降低细胞毒性DNT的比例,同时促进免疫抑制性DNT的增加来抑制脑组织内免疫细胞浸润和炎症因子的增加来发挥神经保护作用。王孟影等<sup>[33]</sup>将大鼠短暂性大脑中动脉闭塞(MCAO)后再灌注,构建了缺血性脑卒中模型,采取将大鼠随机分为对照组、假手术组、缺血再灌注组、黄连解毒汤组,研究结果表明黄连解毒汤组大鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的含量水平显著低于缺血再灌注组,并且蛋白免疫印迹法检测其作用机制可能与上调BMP结合内皮调节蛋白(BMPER)、磷酸化(p)-内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、eNOS蛋白水平相关。陈美丽等<sup>[34]</sup>通过动态观察脑缺血大鼠NF- $\kappa$ B p65信号通路的时序性变化,系统评价黄连解毒汤的抗炎机制。通过免疫组化染色和实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)技术计算大鼠中风后1、12、24、72 h及6、15 d时间点大脑NF- $\kappa$ B p65含量变化,结果表明模型组NF- $\kappa$ B p65蛋白在缺血后升高,黄连解毒汤中剂量组干预后显著下调其表达。NF- $\kappa$ B p65作为转录因子p65(RelA)转录因子家族核心成员,其表达下降同步伴随下游炎症因子IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的显著减少,这表明黄连解毒汤通过阻断炎症级联反应来发挥脑保护作用。钱智磊等<sup>[35]</sup>通过整合药代-药效学(PK-PD)模型,首次揭示黄连解毒汤指标性成分在火热证脑缺血损伤中的动态效应关联。研究采用电凝法建立局灶性脑缺血模型,取模型组、给药组、假手术组0.083、0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24 h时间点的血和脑组织,分别测定各指标性成分在大鼠体内的药时变化与脑组织中IL-6、TNF- $\alpha$ 的变化。研究发现黄连解毒汤能抑制火热证导致的缺血性脑损伤,其作用的强弱与方中主要指标性成分在体内的含量相关,而黄连解毒汤的保护作用机制可能与其抗炎作用相关。

**3.2 抑制氧化应激反应** 现代研究表明,过度氧化应激在缺血性中风发生发展过程中扮演着重要角色<sup>[36-38]</sup>。该反应通过多种途径参与脑缺血损伤,损害脑组织的正常功能,对神经元细胞造成不可逆损伤,最终导致细胞凋亡和坏死<sup>[39-40]</sup>。氧化应激伴随着几个病理过程,主要是通过触发线粒体氧化磷酸化解耦联,使超氧阴离子生成增加,羟自由基水平升高,导致神经元脂质过氧化、蛋白质羰基化及DNA损伤<sup>[41]</sup>。当脑缺血发生时,过度的氧化损伤促进细胞色素c的释放和线粒体通透性过渡孔(MPTP)的打开,从而进一步促进线粒体损伤相关的分子模式,包括激活全身炎症反应,从而形成正反馈损伤环路<sup>[42-43]</sup>。黄连解毒汤激活核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)信号通路,促进Nrf2的磷酸化和核转位,上

调下游抗氧化基因[如血红素氧合酶-1(HO-1)]的表达,从而增强细胞抗氧化能力。小檗碱和黄芩苷可直接与Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)结合,解除Nrf2的抑制,而栀子苷可能通过调节线粒体功能减少活性氧(ROS)生成。吴彦<sup>[44]</sup>研究发现大鼠在脑梗死24 h后大脑组织中过氧化氢酶(CAT)、SOD、谷胱甘肽(GSH)含量水平显著下降,丙二醛(MDA)水平显著升高,而经过黄连解毒汤治疗后可显著降低MDA水平,升高CAT、SOD、GSH含量水平,表明黄连解毒汤可抑制中风大鼠的过度氧化应激反应。ZHANG等<sup>[45]</sup>探讨了黄连解毒汤主要成分小檗碱(A)、黄芩苷(B)、栀子苷(C)不同组合对MCAO大鼠缺血性脑卒中的治疗作用。研究采用多组学技术研究A、B和C单独或联合使用的效果,研究结果表明,ABC联合治疗增加了细胞抗氧化剂的水平,而这些抗氧化剂通过Nrf2信号级联清除缺血-再灌注过程中的ROS,这表明黄连解毒汤中成分草药的组合比单独使用草药的效果更强。朱华旭等<sup>[46]</sup>通过大鼠大脑中动脉局灶性脑缺血模型来研究黄连解毒汤的体内药动学与药效学的关系。研究结果表明,模型组给予黄连解毒汤后MDA水平显著降低,而SOD活性显著升高,表明黄连解毒汤可以通过提高大鼠抗氧化能力来改善脑缺血损伤导致的缺氧状态。王志潭等<sup>[47]</sup>研究黄连解毒汤药效部位对局灶性脑缺血/再灌注损伤的保护作用,发现黄连解毒汤可以降低缺血梗死脑组织匀浆中一氧化氮(NO)、MDA水平,提高SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量,其保护机制可能与黄连解毒汤中有效物质成分抗氧化活性有关。周静等<sup>[48]</sup>研究了黄连解毒汤有效部位中栀子苷在脑缺血模型大鼠的体内药动学行为与其药效学相关性。研究结果显示黄连解毒汤可以升高模型大鼠SOD水平,降低MDA水平,而其作用的发挥与栀子苷在体内的含量有关,栀子苷抗缺血性脑损伤与SOD活性升高、MDA含量降低有关。

**3.3 神经保护作用** 缺血性中风导致多层次神经结构损伤与功能失代偿,其特征性病理改变包括:神经元选择性丢失<sup>[49-51]</sup>、突触可塑性破坏<sup>[52]</sup>、代谢功能障碍<sup>[53-55]</sup>、神经网络重构障碍<sup>[56-58]</sup>。黄连解毒汤显著改善脑缺血诱导的认知功能障碍,其神经保护机制涉及多层次神经重塑过程。如改善神经元突触的超微结构;纠正脑皮层乳酸/丙酮酸比值,提升三磷酸腺苷(ATP)合成效率及细胞色素c氧化酶活性等。黄连解毒汤调节Notch信号通路,抑制Notch1受体的切割和Notch胞内段(NICD)的核转位,从而减少M1小胶质细胞活化,促进M2极化。此外,它还能上调突触相关蛋白[如突触后致密蛋白95(PSD95)、突触素-1(Synapsin-1)]的表达,改善突触可塑性。姜海伟等<sup>[59]</sup>研究发现黄连解毒汤干预后可以改善大鼠空间探索方面的能力,而具体作用靶点可能是通过抑制Notch信号通路的激活,从而起到抑制M1型小胶质细胞的激活,促进M2型小胶质细胞的激活,参与了抑制炎症反应的动态平衡过程,进而起到了保护神经元、改善认知功能的作用。赵晖等<sup>[60]</sup>探究黄连解毒汤水提物及有效部位对MCAO大鼠丘脑的保护作用。结果表明,大鼠脑梗死后丘脑可出现星形胶质细胞异常活化,神经细胞变性,递质氨

氨酸含量减少,而给与黄连解毒汤后可减轻脑缺血后丘脑神经细胞损伤,其作用机制可能通过调节间隙连接蛋白43(Cx43)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)蛋白表达,促进星形胶质细胞损伤后的功能恢复;提高谷氨酸脱羧酶65(GAD65)蛋白表达,促进递质氨基酸代谢功能的恢复来发挥保护作用。张琦等<sup>[61]</sup>研究了黄连解毒汤对小鼠脑缺血慢性神经损伤的保护作用,与模型组相比,给与高剂量的黄连解毒汤后可以显著改善术后小鼠的神经功能评分,提高小鼠的生存率。此外,黄连解毒汤还可以增加缺血侧海马CA1区、纹状体和皮层的神经元密度,从而促进神经功能的恢复。龙建飞等<sup>[62]</sup>探究黄连解毒汤水提物(总生物碱、总黄酮、总环烯醚萜)对缺血梗死大鼠脑神经元的保护作用。通过免疫荧光染色技术对脑缺血大鼠半暗带神经核抗原(NeuN)、Caspase-3与多聚ADP核糖多聚酶(PARP)分析,发现黄连解毒汤水提取物、总生物碱、总黄酮、总环烯醚萜可以提高大鼠缺血半暗带皮层NeuN阳性细胞数量,提升神经元NeuN表达,抑制Caspase-3活性、降低PARP的过度表达,从而起到保护缺血半暗带神经元作用。此外,该团队还研究了黄连解毒汤有效部位对局灶性脑缺血大鼠神经元微管相关蛋白-2(MAP-2)、蛋白基因产物9.5(PGP9.5)表达及星形胶质细胞活化的影响<sup>[63]</sup>,探讨其对神经元-胶质细胞网络的调控作用。研究发现黄连解毒汤水提物可以上调梗死灶周围神经元MAP-2表达,下调GFAP表达;而总生物碱、总黄酮、总环烯醚萜均可上调梗死灶周围皮层MAP-2、PGP9.5表达,从而减轻神经元轴突损伤,促进神经元树突重塑,抑制星形胶质细胞异常活化。

**3.4 其他保护作用** 缺血性中风触发级联性病理损伤网络,其核心病理环节表现为血脑屏障完整性破坏<sup>[64-66]</sup>、凋亡程序异常启动<sup>[67-69]</sup>、能量代谢障碍<sup>[70]</sup>及微循环进行性衰竭<sup>[71-73]</sup>。黄连解毒汤对缺血性中风的保护作用呈现多维度机制协同特征,除了经典的抗炎、抑制氧化应激、神经保护作用外,还可通过重构脑微循环、改善能量代谢重编程、加固血脑屏障、抑制细胞凋亡等机制发挥保护作用。吴彦等<sup>[74]</sup>探究黄连解毒汤对小鼠的抗缺氧作用及对多发脑梗死大鼠能量代谢的影响。研究表明黄连解毒汤均可延长小鼠在常压密闭状态下及在亚硝酸钠中毒缺氧条件下的存活时间。此外,黄连解毒汤还可以提高小鼠血液中血红蛋白含量,增加缺血脑梗死组织中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,这提示黄连解毒汤抗缺血性中风机制可能是提高小鼠耐缺氧能力,同时改善多发脑梗死大鼠脑组织能量代谢障碍。付晓春等<sup>[75]</sup>观察黄连解毒汤对大鼠局灶性脑缺血再灌注后神经细胞凋亡的保护作用及其对Caspase-3表达的影响。该实验采用缺血2 h后再灌注1、24、48 h及7 d后取脑,测定脑组织梗死灶体积、凋亡细胞数及Caspase-3的表达,研究发现黄连解毒汤可以减少脑梗死体积,抑制细胞凋亡及Caspase-3表达。该结果表明黄连解毒汤通过抑制细胞凋亡来发挥脑保护作用。CHEN等<sup>[76]</sup>发现黄连解毒汤可以拮抗淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)和内皮细胞间黏附分子-1(ICAM-1)相互结合来抑制外周 $\text{CD4}^+$ T细胞浸润中枢来发挥ACI保护作用,而抑制外周淋巴细胞浸润中枢是通过改善血脑屏障细胞旁结构、

抑制跨细胞通道形成来实现的。通过进一步深入研究发现黄连解毒汤维持血脑屏障完整性与Wnt/ $\beta$ -catenin相关通路蛋白[Wnt7a、闭合蛋白(Occludins)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)、小窝蛋白-1(Caveolin-1)]有关。WANG等<sup>[77]</sup>为了全面评估黄连解毒汤对缺血性卒中的治疗效果,应用了一种新的综合代谢组学方法。通过核磁共振(NMR)技术与适当的统计分析相结合,以探索血清和脑组织提取物的代谢组学特征。核磁共振数据显示,黄连解毒汤可通过改善能量代谢、膜和线粒体代谢、神经递质和氨基酸代谢的紊乱,缓解ROS的氧化应激和炎症损伤,恢复被破坏的渗透调节,缓解脑卒中大鼠缺血/再灌注(I/R)损伤。FU等<sup>[78]</sup>研究了由小檗碱、黄芩苷和栀子苷组成的精制黄连解毒汤(BBG)治疗缺血性中风的疗效和作用机制。研究表明,BBG可以通过恢复能量代谢、氧化应激、氨基酸代谢、炎症和核酸代谢的平衡,对脑缺血再灌注损伤表现出神经保护作用。ZHANG等<sup>[79]</sup>探究缺血性卒中的性别特异性代谢差异和黄连解毒汤的保护作用。本研究采用基于H-1核磁共振的代谢组学方法结合模式识别方法,探索血清、大脑和小脑提取物的性别特异性代谢谱。分析发现黄连解毒汤对缺血性卒中的治疗存在性别依赖性,雌性大鼠比雄性大鼠对缺血性卒中的抵抗力更强。这一研究为进一步系统研究缺血性卒中中这些性别差异的潜在机制提供了思路和方法。ZHU等<sup>[80]</sup>基于代谢组学探讨了黄连解毒汤对脑缺血大鼠保护作用机制。本研究采用超高效液相色谱四极杆飞行时间质谱法进行代谢物分析,从对照组、MCAO组和黄连解毒汤组中鉴定出19种不同的生物标志物,并从这些重要的代谢物中提出了10种代谢途径。分析这些代谢途径发现黄连解毒汤可以通过协调代谢应激、谷氨酸代谢、乙酰胆碱水平和功能等基本病理生理网络,实现对脑缺血的治疗作用。

#### 4 讨论

黄连解毒汤作为清热解暑经典名方,在缺血性中风防治中展现出多维度保护作用(图1)。本文系统梳理了其活性成分谱系、临床疗效及作用机制研究进展,并整合网络药理学和分子对接分析,揭示了“成分-靶点-通路”协同调控的科学内涵,这为中药复方治疗缺血性中风提供了新的视角。运用超高效液相色谱技术鉴定出黄连解毒汤含多种化学成分,如生物碱类、黄酮类、环烯醚萜类等,并且研究发现这些活性成分具有良好的神经保护作用及抗缺血性中风作用。网络药理学分析进一步明确了小檗碱、黄芩苷、栀子苷等核心成分的协同靶点,如Akt1、IL-6等,涉及炎症、氧化应激和凋亡通路,为多靶点治疗提供了分子依据。临床研究证据充分表明,黄连解毒汤治疗缺血性中风(尤其火热证)疗效确切。然而,现有研究存在异质性,通过分析发现用药方案、疗程和患者基线特征可能影响疗效,建议未来研究标准化这些因素。多项随机对照试验证实,在西医常规治疗基础上联用黄连解毒汤或其加味方,可显著降低患者神经功能缺损评分及火热证候评分,提升临床总有效率及治愈率,减少患者血清炎症因子水平。其临床获益机制与有效抑制炎症级联反应、减轻氧化应激损伤密切相关。实验研究表明黄连解毒汤在缺血

性中风防治中具有显著的药理活性,并阐释了其抗缺血性中风的核心机制,如抑制神经炎症级联反应、抗氧化应激、神经保护与修复、重构脑微循环、改善能量代谢重编程、加固血脑屏障、抑制细胞凋亡等。尽管现有研究证实黄连解毒汤具有多靶点协同治疗缺血性中风的特点,但仍存在以下局限,如多数临床研究样本量偏小,需开展高质量、大样本、多中心随机对照试验以验证其长期疗效和安全性;对

复方中“成分-靶点-通路”的动态互作网络、时空药效关系解析尚不深入;此外,复方中复杂成分的体内代谢过程、活性代谢产物及宿主-微生物群互作对药效的影响有待阐明。综上所述,本文从黄连解毒汤活性成分研究进展、抗缺血性中风临床应用进展、作用机制研究进展等3个方面进行梳理总结,期待对黄连解毒汤治疗缺血性中风进行深入的探索。

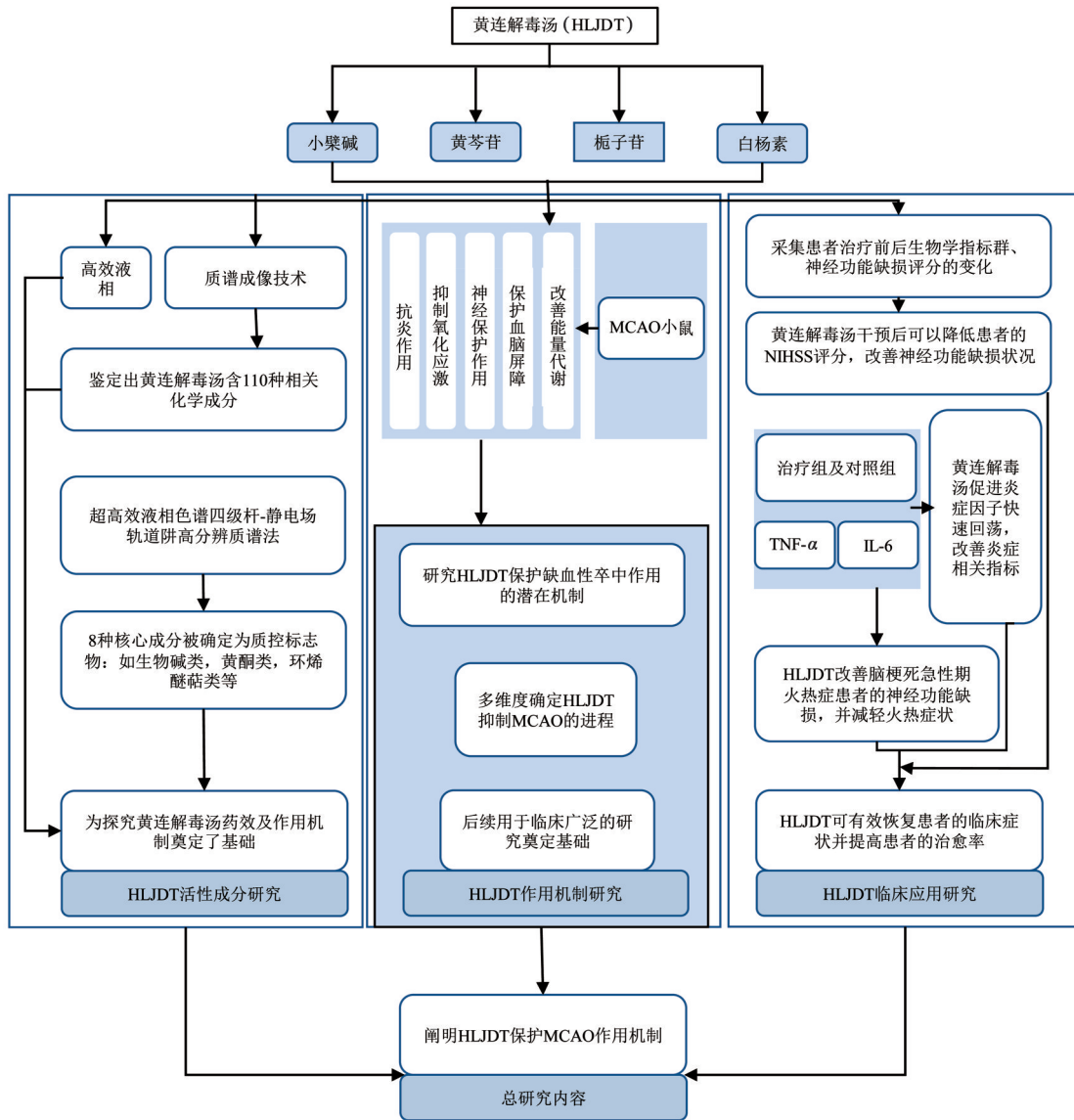


图1 黄连解毒汤抗急性缺血性中风总结

Fig. 1 Research progress on Huanglian Jiedutang for acute ischemic stroke

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] EKKER M S, BOOT E M, SINGHAL A B, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults [J]. Lancet Neurol, 2018, 17 (9) : 790-801.

[2] BEHARRY J, YOGENDRAKUMAR V, BARROS G W F, et

al. Mortality in ischaemic stroke patients without standard modifiable risk factors: An analysis of the Riksstroke registry [J]. Eur Stroke J, 2025, 10(3) : 813-821.

[3] MORETTI A, FERRARI F, VILLA R F. Pharmacological therapy of acute ischaemic stroke: Achievements and problems [J]. Pharmacol Ther, 2015, 153: 79-89.

[4] JOO H, WANG G J, GEORGE M G. A literature review of cost-effectiveness of intravenous recombinant tissue

- plasminogen activator for treating acute ischaemic stroke[J]. Stroke Vasc Neurol, 2017, 2(2):73-83.
- [ 5 ] SHAHTAHERI R A, HAGHIGHI A, SAFARI A, et al. Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) and stroke unit for acute ischaemic stroke in developing countries, are they cost-effective?[J]. Int J Stroke, 2012, 7(7):E9.
- [ 6 ] 王文杰,陈赛贞,徐红燕,等. 黄连解毒汤抗脑缺血研究进展及展望[J]. 江西中医药, 2018, 49(11):70-74.  
WANG W J, CHEN S Z, XU H Y, et al. Progress and prospect of research on the anti-ischemic effect of Huang-Lian Jie-Du Tang[J]. Jiangxi J Tradit Chin Med, 2018, 49(11):70-74.
- [ 7 ] QI Y Y, ZHANG Q C, ZHU H X. Huang-Lian Jie-Du decoction: A review on phytochemical, pharmacological and pharmacokinetic investigations [J]. Chin Med, 2019, 14(1):57.
- [ 8 ] 李多静,邢永发,王保和. 黄连解毒汤的药理机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(7):275-283.  
LI D J, XING Y F, WANG B H. Pharmacological mechanism of Huanglian Jiedutang: A review[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(7):275-283.
- [ 9 ] 彭扬中,崔海峰,冯淑怡,等. 黄连解毒汤对神经细胞保护作用活性成分的筛选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(16):203-207.  
PENG Y Z, CUI H F, FENG S Y, et al. Screening of active constituents from Huanglian Jiedu decoction for protective effect on neurocytes[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2012, 18(16):203-207.
- [ 10 ] 李倩楠. 基于蛋白质组学的黄连解毒汤抗脑缺血作用机制及组分配伍研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2023.  
LI Q N. Proteomics-based study on the mechanism of anti-ischemic effect of Huanglian Jiedutang and its component formulations [D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [ 11 ] 王革生,张允岭,张志辰,等. 黄连解毒汤对急性脑出血与脑梗塞火毒证的效应差异及相关机制[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11):3178-3181.  
WANG G S, ZHANG Y L, ZHANG Z C, et al. Effect difference of Huanglian Jiedu decoction on heat-toxicity syndrome of acute cerebral hemorrhage and acute cerebral infarction and the mechanism [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2013, 28(11):3178-3181.
- [ 12 ] 李锐朋. 黄连解毒汤治疗脑梗死急性期火热证32例临床观察[J]. 福建中医药, 2010, 41(5):16-17.  
LI R P. Clinical observation on 32 cases of fire-heat syndrome in acute phase of cerebral infarction treated with Huanglian Jiedu decoction [J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2010, 41(5):16-17.
- [ 13 ] 彭星铭. 加味黄连解毒汤对高血压中风先兆干预的临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(1):40-41.  
PENG X M. Clinical study on the intervention of Jiawei Huanglian Jiedu decoction on the aura of stroke in hypertension [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2015, 37(1):40-41.
- [ 14 ] 陈桂霞. 黄连解毒汤加味治疗缺血性中风30例疗效分析[J]. 中医临床研究, 2015, 7(36):49-50.  
CHEN G X. Analysis of the efficacy of adding flavour to Huanglian Jiedu decoction in treating 30 cases of ischaemic stroke [J]. Clin J Chin Med, 2015, 7(36):49-50.
- [ 15 ] 何武,辛敏,江伟. 黄连解毒汤对脑梗死患者高敏C反应蛋白的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(19):2118-2119.  
HE W, XIN M, JIANG W. Effect of Huanglian Jiedu decoction on high-sensitivity C-reactive protein in patients with cerebral infarction [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2012, 21(19):2118-2119.
- [ 16 ] 何武,辛敏. 黄连解毒汤对脑梗塞同型半胱氨酸临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(2):162-163.  
HE W, XIN M. Clinical study on homocysteine in cerebral infarction by Huanglian Jiedu decoction [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2013, 15(2):162-163.
- [ 17 ] 青发基. 加味黄连解毒汤治疗ACI48例临床观察[J]. 安徽中医临床杂志, 2001, 13(5):329-330.  
QING J F. Clinical observation on 48 cases of acute cerebral infarction treated with flavour-added Huanglian Jiedu decoction [J]. Clin J Chin Med, 2001, 13(5):329-330.
- [ 18 ] 姜崇智,柳玉美,杨淑婷. 黄连解毒汤加味治疗缺血性中风120例[J]. 中医杂志, 1994, 35(10):608-609.  
JIANG C Z, LIU Y M, YANG S T. Treatment of 120 cases of ischaemic stroke by adding flavour to Huanglian Jiedu decoction [J]. J Tradit Chin Med, 1994, 35(10):608-609.
- [ 19 ] 温跃才. 加味黄连解毒汤治疗脑梗塞100例[J]. 吉林中医药, 1998(1):27.  
WEN Y C. 100 cases of cerebral infarction treated with flavour-added Huanglian Jiedu decoction [J]. Jilin J Chin Med, 1998(1):27.
- [ 20 ] 梁晖,潘晓明. 黄连解毒汤治疗急性期高血压性脑出血的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(1):57-58.、  
LIANG H, PAN X M. Clinical study on the treatment of hypertensive cerebral haemorrhage in the acute phase by Huanglian Jiedu decoction [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2008, 28(1):57-58.
- [ 21 ] 马重阳,徐甜,张双,等. 基于网络药理学的黄连解毒汤抗缺血性脑卒中机制研究[J]. 中医杂志, 2019, 60(20):1772-1777.  
MA C Y, XU T, ZHANG S, et al. Study on the mechanism of anti-ischemic stroke in Huanglian Jiedu decoction based on network pharmacology [J]. J Tradit Chin Med, 2019, 60(20):1772-1777.
- [ 22 ] DENES A, THORNTON P, ROTHWELL N J, et al. Inflammation and brain injury: Acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation [J]. Brain Behav. Immun, 2010, 24(5):708-723.
- [ 23 ] FU Y, LIU Q, ANRATHER J, et al. Immune interventions in stroke [J]. Nature Reviews Neurology, 2015, 11(9):524-535.

- [24] RAYASAM A, HSU M, KIJAK J A, et al. Immune responses in stroke: How the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures? [J]. *Immunology*, 2018, 154(3): 363-376.
- [25] RAWLINSON C, JENKINS S, THEI L, et al. Post-ischaemic immunological response in the brain: Targeting microglia in ischaemic stroke therapy [J]. *Brain Sci*, 2020, 10(3): 159.
- [26] SEIFERT H A, VANDENBARK A A, OFFNER H. Regulatory B cells in experimental stroke [J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 169-177.
- [27] LIU Y Q, DONG J, ZHANG Z Q, et al. Regulatory T cells: A suppressor arm in post-stroke immune homeostasis [J]. *Neurobiol. Dis*, 2023, 189: 106350.
- [28] HAN D, LI F Y, ZHANG H X, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor restores blood-brain barrier integrity of aged mice after ischaemic stroke/reperfusion through anti-inflammation via TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J. Drug Target*, 2022, 30(4): 430-441.
- [29] ZHANG J, XIAO F, ZHANG L L, et al. Alpha-lipoic acid preconditioning and ischaemic postconditioning synergistically protect rats from cerebral injury induced by ischemia and reperfusion partly via inhibition TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3): 1448-1460.
- [30] CHEN X Y, WANG Y Z, YAO N N, et al. Immunoproteasome modulates NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation under cerebral ischaemia and reperfusion conditions [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(2): 462-474.
- [31] GAMDZYK M, DOYCHEVA D M, KANG R Q, et al. GW0742 activates miR-17-5p and inhibits TXNIP/NLRP3-mediated inflammation after hypoxic-ischaemic injury in rats and in PC12 cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12318-12330.
- [32] WANG K, SUN Z, SHAO Q, et al. Modulation of double-negative T cells by Huang-Lian-Jie-Du decoction attenuates neuroinflammation in ischemic stroke: Insights from single-cell transcriptomics [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1537277.
- [33] 王孟影, 李贺, 郭君, 等. 黄连解毒汤预处理对缺血性脑卒中的保护作用及机制研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2025, 27(12): 48-53.
- WANG M Y, LI H, GUO J, et al. Study on the protective effect and mechanism of pretreatment with Huang-Lian-Jie-Du decoction on ischaemic stroke [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2025, 27(12): 48-53.
- [34] 陈美丽, 刘静, 何文智. 黄连解毒汤对脑缺血大鼠模型脑组织中 NF- $\kappa$ B p65 动态变化的影响 [J]. *中医药导报*, 2018, 24(1): 13-17.
- CHEN M L, LIU J, HE W Z. Effects of Huang-Lian-Jie-Du decoction on the dynamic changes of NF- $\kappa$ B p65 in brain tissues of rat models of cerebral ischaemia [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 24(1): 13-17.
- [35] 钱智磊, 李欢, 朱华旭, 等. 黄连解毒汤中指标性成分药动学与药效学相关性的初步研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(11): 122-128.
- QIAN Z L, LI H, ZHU H X, et al. A preliminary study on the correlation between pharmacokinetics and pharmacodynamics of the indicator components in Huang-Lian-Jie-Du decoction [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2011, 17(11): 122-128.
- [36] ALLEN C L, BAYRAKTUTAN U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke [J]. *Int J Stroke*, 2009, 4(6): 461-470.
- [37] TAYLOR J M, CRACK P J. Impact of oxidative stress on neuronal survival [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2004, 31(7): 397-406.
- [38] SAEED S A, SHAD K F, SALEEM T, et al. Some new prospects in the understanding of the molecular basis of the pathogenesis of stroke [J]. *Exp Brain Res*, 2007, 182(1): 1-10.
- [39] SHAH I M, MACRAE I M, DI N M. Neuroinflammation and neuroprotective strategies in acute ischaemic stroke—from bench to bedside [J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(3): 336-354.
- [40] ALFIERI A, SRIVASTAVA S, SIOW R C M, et al. Targeting the Nrf2-Keap1 antioxidant defence pathway for neurovascular protection in stroke [J]. *J Physiol-London*, 2011, 589(17): 4125-4136.
- [41] SONG X J, ZHANG L J, HUI X, et al. Selenium-containing protein from selenium-enriched *Spirulina platensis* antagonizes oxygen glucose deprivation-induced neurotoxicity by inhibiting ROS-mediated oxidative damage through regulating MPTP opening [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 629-638.
- [42] CHENG L, LV S B, WEI C K, et al. Nature's magic: How natural products work hand in hand with mitochondria to treat stroke [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 15: 1434948.
- [43] NEDERLOF R, EERBEEK O, HOLLMANN M W, et al. Targeting hexokinase II to mitochondria to modulate energy metabolism and reduce ischaemia-reperfusion injury in heart [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(8): 2067-2079.
- [44] 吴彦. 黄连解毒汤有效部位对实验性脑缺血的保护作用及机理研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2004.
- WU Y. Study on the protective effect and mechanism of the effective parts of Huang-Lian-Jie-Du decoction on experimental cerebral ischaemia [D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2004.
- [45] ZHANG Q, WANG J, ZHANG C, et al. The components of Huang-Lian-Jie-Du-decoction act synergistically to exert protective effects in a rat ischemic stroke model [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 80872-80887.
- [46] 朱华旭, 张新龙, 曾明飞, 等. 黄连解毒汤中小檗碱在脑缺血模型大鼠体内药动学与药效学相关性研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(3): 546-551.
- ZHU H X, ZHANG X L, ZENG M F, et al. Study on the

- correlation between pharmacokinetics and pharmacodynamics of berberine in Huang-Lian-Jie-Du-decoction in cerebral ischaemia model rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2012, 43 (3):546-551.
- [47] 王志潭, 窦锦明, 王修彬, 等. 黄连解毒汤药效部位对大鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用研究 [J]. *山东中医杂志*, 2012, 31(5):354-356.  
WANG Z T, DOU J M, WANG X B, et al. Study on the protective effect of the pharmacological parts of Huang-Lian-Jie-Du-decoction on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Shandong J Tradit Chin Med*, 2012, 31(5):354-356.
- [48] 周静, 邱碧菡, 潘林梅, 等. 黄连解毒汤抗脑缺血有效部位中栀子苷的药动/药效学研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(7):487-491.  
ZHOU J, QIU B H, PAN L M, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic study of gardenia glycosides in the anti-ischemic effective site of Huang-Lian-Jie-Du-decoction [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2012, 32(7):487-491.
- [49] CHENG Y J, WANG F, FENG J, et al. Prolonged myelin deficits contribute to neuron loss and functional impairments after ischaemic stroke [J]. *Brain*, 2024, 147(4):1294-1311.
- [50] VAGIONITIS S, KARADOTTIR R T. Functional implication for myelin regeneration in recovery from ischaemic stroke [J]. *Brain*, 2024, 147(4):1118-1120.
- [51] ZUO W, YANG P F, CHEN J, et al. Drp-1, a potential therapeutic target for brain ischaemic stroke [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(10):1665-1677.
- [52] BELL K F S, BENT R J, ALI A, et al. Calmodulin kinase IV-dependent CREB activation is required for neuroprotection via NMDA receptor-PSD95 disruption [J]. *J Neurochem*, 2013, 126(2):274-287.
- [53] GIANOPOULOS S, CHOI J H, CARRERA E, et al. Metabolic syndrome and cerebral vasomotor reactivity [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(12):1457-1462.
- [54] FORTE M, SCHIRONE L, AMERI P, et al. The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(10):2060-2076.
- [55] PACINI D, DI M L, LEONE A, et al. Cerebral functions and metabolism after antegrade selective cerebral perfusion in aortic arch surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(6):1322-1331.
- [56] LIU Y, YIN B, CONG Y P. The probability of ischaemic stroke prediction with a multi-neural-network model [J]. *Sensors*, 2020, 20(17):4995.
- [57] CAO X J, WANG Z, CHEN X H, et al. Changes in resting-state neural activity and nerve fibres in ischaemic stroke patients with hemiplegia [J]. *Brain Topogr*, 2023, 36(2):255-268.
- [58] BONKHOFF A K, ESPINOZA F A, GAZULA H, et al. Acute ischaemic stroke alters the brain's preference for distinct dynamic connectivity states [J]. *Brain*, 2020, 143(5):1525-1540.
- [59] 姜海伟. 基于“毒损脑络”理论黄连解毒汤早期干预卒中后认知障碍的临床及实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.  
JIANG H W. Clinical and experimental study on early intervention of cognitive impairment after stroke based on the theory of "toxic damage to the cerebral collaterals" by Huang-Lian-Jie-Du-decoction [D]. Wuhan: Hubei University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [60] 赵晖, 龙建飞, 邹海艳, 等. 黄连解毒汤及其有效部位调控星形胶质细胞网络对MCAO大鼠丘脑损伤的保护 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(22):4405-4410.  
ZHAO H, YOU J F, ZOU H Y, et al. Protection against thalamic injury in MCAO rats by regulating astrocyte network with Huang-Lian-Jie-Du-decoction and its active site [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2014, 39(22):4405-4410.
- [61] 张琦, 叶夷露, 颜吟雪, 等. 黄连解毒汤对小鼠脑缺血慢性神经损伤的保护作用 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2009, 38(1):75-80.  
ZHANG Q, YE Y L, YAN Y X, et al. Protective effect of Huang-Lian-Jie-Du-decoction on chronic neurological injury of cerebral ischaemia in mice [J]. *J Zhejiang Univ: Med Sci*, 2009, 38(1):75-80.
- [62] 龙建飞, 张弛, 张秋霞, 等. 黄连解毒汤有效部位对脑缺血大鼠半暗带神经元 NeuN、Caspase-3、PARP 表达的影响 [J]. *北京中医药大学学报*, 2014, 37(2):90-93, 98, 1.  
LONG J F, ZHANG C, ZHANG Q X, et al. Effects of the effective parts of Huang-Lian-Jie-Du-decoction on the expression of NeuN, Caspase-3 and PARP in neurons of the semi-dark band of rats with cerebral ischaemia [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2014, 37(2):90-93, 98, 1.
- [63] 龙建飞, 张秋霞, 张建, 等. 黄连解毒汤有效部位对脑缺血大鼠神经元 MAP-2、PGP9.5 表达及星形胶质细胞活化的影响 [J]. *中医药信息*, 2014, 31(5):49-53.  
LONG J F, ZHANG Q X, ZHANG J, et al. Effects of effective parts of Huang-Lian-Jie-Du-decoction on neuronal MAP-2 and PGP9.5 expression and astrocyte activation in cerebral ischaemic rats [J]. *Informa Tradit Chin Med*, 2014, 31(5):49-53.
- [64] ZHAO B, YIN Q Y, FEI Y X, et al. Research progress of mechanisms for tight junction damage on blood-brain barrier inflammation [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022, 128(6):1579-1590.
- [65] PATABENDIGE A, JANIGRO D. The role of the blood-brain barrier during neurological disease and infection [J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51(2):613-626.
- [66] BERNARDO CASTRO S, DONATO H, FERREIRA L, et al. Permeability of the blood-brain barrier through the phases of ischaemic stroke and relation with clinical outcome: Protocol for a systematic review [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(9):e039280.
- [67] TSAI N W, CHANG W N, SHAW C F, et al. Leucocyte apoptosis in patients with acute ischaemic stroke [J]. *Clin Exp*

- Pharmacol Physiol,2010,37(9):884-888.
- [68] SAIRANEN T, PAETAU A, IJAS P, et al. Apoptosis dominant in the periinfarct area of human ischaemic stroke -: A possible target of antiapoptotic treatments[J]. Brain,2006,129:189-199.
- [69] XIE Q, MA R, GUO X Q, et al. Benzoinum from *Styrax tonkinensis* (Pierre) Craib ex Hart exerts a NVU protective effect by inhibiting cell apoptosis in cerebral ischaemia rats [J]. J Ethnopharmacol,2021,265:113355.
- [70] VILLA R F, FERRARI F, MORETTI A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment [J]. Pharmacol Ther,2018,184:131-144.
- [71] LIN W H, HAO Q, ROSENGARTEN B, et al. Impaired neurovascular coupling in ischaemic stroke patients with large or small vessel disease [J]. Eur J Neurol, 2011, 18 (5) : 731-736.
- [72] BERNATH I, BERNAT I, PONGRACZ E, et al. Effects of blood hyperviscosity on functional integrity in the brain stem: A brain stem evoked auditory potential study [J]. Clin Hemorheol Microcirc,2004,31(2):123-128.
- [73] SLEVIN M, GARCIA E, CAPITANESCU B, et al. Monomeric C-reactive protein aggravates secondary degeneration after intracerebral haemorrhagic stroke and may function as a sensor for systemic inflammation [J]. J Clin Med,2020,9(9):3053.
- [74] 吴彦,孙建宁,于绍坤,等. 黄连解毒汤有效部位对动物脑缺血缺氧的保护作用[J]. 中国现代应用药学,2004,21(6):451-454.
- WU Y, SUN J N, YU S K, et al. Protective effect of the effective parts of Huang-Lian -Jie-Du-decoction on cerebral ischemia and hypoxia in animals [J]. Chin J Mod Appl Pharm,2004,21(6):451-454.
- [75] 付晓春,徐哲,何影,等. 黄连解毒汤对大鼠局灶性脑缺血再灌注后的保护作用及其对 caspase-3 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(14):1598-1599.
- FU X C, XU Z, HE Y, et al. Protective effect of Huang-Lian-Jie-Du-decoction on rats after focal cerebral ischaemia-reperfusion and its effect on caspase-3 expression [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med,2009,18(14):1598-1599.
- [76] CHEN C, LI C, LAN X, et al. Huang-Lian-Jie-Du decoction inhibits CD4<sup>+</sup> T cell infiltration into CNS in MCAO rats by regulating BBB [J]. Phytomedicine,2025,141:156607.
- [77] WANG P R, WANG J S, YANG M H, et al. Neuroprotective effects of Huang-Lian-Jie-Du-decoction on ischemic stroke rats revealed by (1)H NMR metabolomics approach [J]. J Pharm Biomed Anal,2014,88:106-116.
- [78] FU X, WANG J, LIAO S, et al. <sup>1</sup>H NMR-based metabolomics reveals refined-Huang-Lian-Jie-Du-decoction (BBG) as a potential ischemic stroke treatment drug with efficacy and a favorable therapeutic window [J]. Front Pharmacol, 2019, 10:337.
- [79] ZHANG Q, GUO P P, WANG J S, et al. Gender-specific metabolic responses in focal cerebral ischemia of rats and Huang-Lian-Jie-Du decoction treatment [J]. RSC Adv,2015,5(116):95558-95575.
- [80] ZHU B, CAO H, SUN L, et al. Metabolomics-based mechanisms exploration of Huang-Lian Jie-Du decoction on cerebral ischemia via UPLC-Q-TOF/MS analysis on rat serum [J]. J Ethnopharmacol,2018,216:147-156.

[责任编辑 张丰丰]