

## 黄连解毒汤抗炎作用与临床应用研究进展

董颖<sup>1,2</sup>, 刘保光<sup>1,2\*</sup>, 许二平<sup>2\*</sup>

(1. 河南中医药大学 中医药科学院, 郑州 450046;

2. 河南省仲景方药现代研究重点实验室, 郑州 450046)

**[摘要]** 黄连解毒汤作为清热解毒方中的典型代表,具有多种药理作用,且在临床应用广泛。笔者通过查阅中国知网, PubMed等数据库近年来公开发表的关于黄连解毒汤作用功效及临床应用的文献,针对黄连解毒汤的作用功效,尤其在抗炎方面的作用进行总结,旨在发现黄连解毒汤发挥抗炎作用的主要发生途径及总结黄连解毒汤的临床应用。经过总结发现,黄连解毒汤是通过多种通路共同调节发挥抗炎作用的,黄连解毒汤发挥抗炎作用的主要途径有调节经典炎症通路白细胞介素-17 (IL-17)信号通路,肿瘤坏死因子(TNF)信号通路, Toll样受体4(TLR4)信号通路,以及最新发现的调节粒细胞免疫等。通过这些途径降低血清中的炎症因子水平来实现其抗炎作用。黄连解毒汤也因其独特的抗炎优势被广泛应用于临床,可用于治疗心脑血管疾病,消化系统疾病,皮肤炎症和脓毒症等其他感染性疾病。鉴于此,该文就黄连解毒汤的抗炎作用与临床应用进行综述,为下一步开展深入研究提供借鉴与思路。

**[关键词]** 黄连解毒汤; 抗炎作用; 炎症因子; 中性粒细胞; 感染性疾病

**[中图分类号]** R22;R242;R2-0;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)12-0245-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211291

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210415.1557.004.html>

**[网络出版日期]** 2021-4-15 16:24

### Anti-inflammatory Effect of Huanglian Jiedutang and Clinical Application: A Review

DONG Ying<sup>1,2</sup>, LIU Bao-guang<sup>1,2\*</sup>, XU Er-ping<sup>2\*</sup>

(1. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046,

China; 2. Henan Key Laboratory of Zhang Zhongjing Formulae and Herbs for Immunoregulation, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** As a typical representative of heat-clearing and detoxifying prescriptions, Huanglian Jiedutang (HJT) has various pharmacological activities and is widely used in clinical practice. The articles concerning the effect and clinical application of HJT published in recent years were retrieved from such databases as China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and PubMed to figure out HJT efficacy, especially in anti-inflammation, the corresponding action pathways, and its clinical application. It was found that the anti-inflammatory effect mainly resulted from HJT regulation of multiple pathways including interleukin-17 (IL-17) signaling pathway, tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway, Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling pathway, and neutrophil chemotaxis. The inflammatory cytokines in the serum were reduced via these pathways and thus the inflammation was inhibited. Because of its unique anti-inflammatory advantage, HJT has been widely used for the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases, digestive system diseases, skin

**[收稿日期]** 20210112(009)

**[基金项目]** 河南省中医药科学研究专项课题(2019ZY1019;2021ZY2144);河南省博士后科研项目(19030075);河南中医药大学博士科研基金项目(RSBSJJ2018-11)

**[第一作者]** 董颖,在读硕士,从事方药配伍及作用机制研究, Tel: 18736066259, E-mail: hnzyydxdy@163.com

**[通信作者]** \*刘保光,博士,实验师,从事中医药作用机制研究, Tel: 0371-65680206, E-mail: liubaoguang83@sina.com;

\*许二平,博士,教授,从事方药配伍及作用机制研究, Tel: 0371-65680003, E-mail: xuerping0371@163.com

inflammation, sepsis, and other infectious diseases. In view of this, the paper reviewed the anti-inflammatory effect and clinical application of HJT, aiming to provide a reference for further research.

**[Key words]** Huanglian Jiedutang (HJT); anti-inflammatory effect; inflammatory cytokines; neutrophils; infectious diseases

黄连解毒汤始载于《肘后备急方》，同名方剂约有23首，其中常用方为《外台秘要·卷一·崔氏方》的黄连解毒汤，由黄连9g，栀子9g，黄芩6g，黄柏6g等4味中药组成。该方具有泻火解毒之功效，主治三焦火毒热盛证，是清热解毒的代表方。现代药理学研究发现，黄连解毒汤具有抗菌消炎、抗氧化、降糖降脂降血压、抗肿瘤、调节免疫、调节肠道菌群、改善脑缺血、保护心肌及胃肠黏膜等一系列作用<sup>[1-9]</sup>。

目前对炎症通路的研究主要集中在Janus激酶(JAK)/信号转导及转录激活因子(STAT)通路；丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路；核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号转导途径3条通路。3条通路在细胞内活化后会产生协同或者拮抗的作用，共同完成信号的传导，炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )，白细胞介素-1(IL-1)，白细胞介素-6(IL-6)等信号的传导就需要借助这3条信号通路<sup>[10]</sup>。笔者通过查阅中国知网，PubMed等数据库近年来公开发表的关于黄连解毒汤作用功效及临床应用的文献，对黄连解毒汤的抗炎作用与其在心脑血管系统疾病、消化系统疾病、皮肤疾病及促进伤口愈合、感染性疾病中的临床应用进行综述，旨在系统总结其发挥抗炎作用的作用机制和相关临床应用，以期为进一步开展深入研究提供借鉴与思路。

### 1 黄连解毒汤抗炎的药理作用

目前已有研究发现，黄连解毒汤的抗炎作用是通过多通路多靶点降低血清中的炎症因子水平实现的。崔晓娟等<sup>[11]</sup>从黄连解毒汤的10个入血成分中筛选出黄柏内酯、巴马汀和小檗碱，发现其可与炎症和凋亡密切相关的蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)，基质金属蛋白酶-9(MMP-9)紧密结合，进而调节IL-17信号通路，TNF信号通路等经典炎症通路，最终下调炎症因子IL-1 $\beta$ ，IL-6和TNF- $\alpha$ 水平。李彤等<sup>[12]</sup>通过研究发现，黄连解毒汤可降低载脂蛋白E基因敲除(ApoeE<sup>-/-</sup>)小鼠外周血炎症型单核细胞的比例，而单核-巨噬细胞是通过促进炎症反应在动脉粥样硬化(AS)斑块中起重要作用，单核细胞向巨噬细胞分化，巨噬细胞向泡沫细胞分化的时候，黄连解毒汤含药血清可抑制辅助

性T细胞1(Th1)因子诱导的M1型炎症反应。黄连解毒汤被临床应用于治疗AS的重要原因之一就是其可以对血管局部炎症反应起到抑制作用。王俊力等<sup>[13]</sup>采用脂多糖(LPS)诱导BV2小胶质细胞活化建立体外神经炎症模型，并探讨了黄连解毒汤含药血清对神经炎症反应的保护机制。前期的研究发现，BV2小胶质细胞过度活化可激活Toll样受体4(TLR4)信号通路，可诱发核转录因子- $\kappa$ B抑制因子 $\alpha$ (I $\kappa$ B $\alpha$ )和NF- $\kappa$ B p65蛋白磷酸化，NF- $\kappa$ B p65核转位，促进IL-1 $\beta$ 和IL-6炎症因子的分泌<sup>[14]</sup>。LPS的诱导可使TLR4信号通路的下传信号髓样分化因子88(MyD88)/NF- $\kappa$ B途径处于激活状态，同时激活相应的靶基因，诱导多种促炎因子的表达，形成正反馈放大炎症反应。而黄连解毒汤含药血清能有效抑制上述通路所产生的TLR4，MyD88等信号因子mRNA的表达，从而使其蛋白的表达降低，同时炎症因子IL-1 $\beta$ 和IL-6的水平也明显降低，黄连解毒汤可能通过调节TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路来实现其抗炎保护作用机制。

**1.1 炎症因子** 周凤华等<sup>[15]</sup>研究了黄连解毒汤引起巨噬细胞中炎症因子释放的分子机制和信号传递通路，发现该方能显著抑制小鼠巨噬细胞中TNF- $\alpha$ ，IL-6等炎症因子的产生和调节性T细胞(Treg)的数量。此外，还发现IL-6能诱导B细胞分化和产生抗体，并诱导T细胞活化增殖、分化，参与免疫应答。李慧等<sup>[16]</sup>用黄连解毒汤灌胃小鼠7d和14d后分别采集样本，用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测小鼠回盲段肠黏液，流式细胞仪检测小鼠脾脏中的指标含量，发现黄连解毒汤能促进CD3<sup>+</sup>T和分泌性免疫球蛋白A(sIgA)分泌，抑制CD4<sup>+</sup>T，CD8<sup>+</sup>T和IL-6分泌和表达，对IL-22的表达则具有先促进后抑制的作用，这一结果一方面与张茹兰等<sup>[17]</sup>研究的黄连解毒汤能有效降低细胞炎症反应结果一致，而另一方面体现了黄连解毒汤可通过调节IL-22表达水平，起到了限制细菌铁元素获取以抑制致病菌生长的抗感染作用。

**1.2 中性粒细胞** 最新研究发现，黄连解毒汤可调控粒细胞免疫，降低中性粒细胞捕捉网表达，能减少高脂条件引发的免疫损伤，并认为黄连解毒汤调

控失常的粒细胞在预防和治疗血管AS方面有良好的前景<sup>[18]</sup>。此外,在随后的研究中发现10%的黄连解毒汤含药血清能够减少中性粒细胞的趋化,促进中性粒细胞凋亡,从而阻止炎症进一步发展,黄连解毒汤可调节中性粒细胞功能进而影响炎症进展。中性粒细胞是参与炎症反应的重要效应细胞,中性粒细胞黏附于血管内皮,引发氧化应激从而导致血管炎症,参与血管AS的形成<sup>[19]</sup>。还可通过分泌炎症因子放大炎症反应来影响斑块的形成<sup>[20]</sup>。虽然中性粒细胞也被发现通过多种机制来影响斑块的稳定性,但其影响疾病进程的主要原因还是通过炎症反应,炎症反应存在于各种疾病的各种阶段<sup>[21]</sup>。实验证实黄连解毒汤可以通过减少炎症过程中的中性粒细胞趋化,促进粒细胞凋亡进而避免发生氧化应激和减少炎症因子的产生来达到抗炎的临床效果。

刘杨等<sup>[22]</sup>通过“成分-关键靶标-通路”多维网络分析,发现黄连解毒汤可通过减少活性氧自由基的积累、干扰脂质代谢途径、调控线粒体膜电位抑制炎症过程,这些潜在的分子机制与核心靶标表明,通路NF- $\kappa$ B, STAT和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)可降低炎症因子的表达,从而实现炎症免疫的目的。经多维网络分析,黄连解毒汤的抗菌、消炎等作用与前述抗炎现代药理学的研究结果是相辅相成的。同时,多维网络分析也提出了新的潜在的分子机制与通路,有待进一步研究。

## 2 临床应用

**2.1 治疗心脑血管系统疾病** 在临床应用中,有研究者发现黄连解毒汤在治疗老年性痴呆时,该方与西药组等进行的临床随机对照试验中,具有较好的治疗效果,其作用机制与抗自由基有关<sup>[23]</sup>。徐雷<sup>[24]</sup>通过临床试验与动物实验发现,黄连解毒汤能明显改善老年性痴呆的临床症状,其中黄连解毒汤和石杉碱甲均可改善患者的临床症状和日常生活能力;动物实验发现黄连解毒汤和石杉碱甲都可降低转基因小鼠脑组织中IL-2, IL-6,  $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )<sub>1-40</sub>, A $\beta$ <sub>1-42</sub>的含量。同时还发现,中剂量组黄连解毒汤在降低A $\beta$ <sub>1-40</sub>, A $\beta$ <sub>1-42</sub>含量方面较黄连解毒汤高、低剂量组和石杉碱甲组作用更明显,治疗疾病的机制可能与黄连解毒汤能有效清除脑内A $\beta$ ,降低脑内细胞炎症因子有关。陈美丽等<sup>[25]</sup>研究发现,不同剂量黄连解毒汤均能显著降低脑组织中NF- $\kappa$ B p65的含量,其中高剂量黄连解毒汤组最为明显。此外,黄连解毒汤还能够改善高血压性脑出血患者

血浆TNF- $\alpha$ , IL-6的含量。研究还发现,高剂量的黄连解毒汤对血管内皮收缩因子有较好的调节作用,对高血压血管内皮具有较好的保护作用<sup>[26-27]</sup>。其他临床试验也证实了黄连解毒汤的临床治疗效果<sup>[28-31]</sup>。这些研究显示,黄连解毒汤能通过干预调节促炎症消退介质、促炎及抗炎因子等多环节通路,使得炎症微环境达到了新的平衡,从而保护血管内皮,达到治疗心脑血管疾病的目的。

**2.2 治疗消化系统疾病** 周俊怡等<sup>[32]</sup>通过肠道菌群实验发现,黄连解毒汤服用7 d后可对健康大鼠的肠道菌群产生一定的调节作用,具体表现在可引起大鼠肠道菌群4个关键菌属的变化,还发现消化链球菌等致病菌的数量显著性下降,说明黄连解毒汤在抗菌及抗炎方面存在一定疗效。付艳红<sup>[33]</sup>研究发现,加味黄连解毒汤在治疗幽门螺杆菌阳性的胃溃疡患者时,能抑制胃酸分泌以及抑制炎症因子的产生,能有效改善症状并减轻炎症的反应程度,具有更好的治疗效果。张亚妮等<sup>[34]</sup>用加味黄连解毒汤治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者,结果显示其抗幽门螺杆菌效率显著高于对照组,血清炎症指标水平显示,治疗组血清C反应蛋白(CRP), IL-6水平均明显降低,且治疗期间不良反应发生情况比较差异无统计学意义。这提示加味黄连解毒汤可以提高幽门螺旋杆菌的清除率,降低溃疡患者的炎症反应程度,且用药相对安全。另有研究认为,黄连解毒汤可通过调节肠道菌群结构<sup>[35]</sup>,改善胃黏膜损伤程度<sup>[36]</sup>从而减轻消化性溃疡的炎症反应程度。

**2.3 治疗皮肤疾病及促进伤口愈合** 黄连解毒汤因其较好的抗炎抑菌作用,被广泛用于治疗各种术后炎症伤口愈合、皮肤性疾病。临床发现,黄连解毒汤与重组人表皮生长因子(rhEGF)凝胶联用能有效促进深II度烧伤创面愈合<sup>[37]</sup>有效缩短创面愈合时间<sup>[38-39]</sup>,其作用机制可能与黄连解毒汤能够减轻患者炎症反应程度有关。此外,局部外用加味黄连解毒汤能明显促进家兔皮肤溃疡创面愈合<sup>[40]</sup>,这可能与黄连解毒汤能有效减少溃疡创面周围外周血中的炎症因子有关。临床研究还发现,鼻咽癌术后行内镜下黄连解毒汤冲洗可防治放疗后鼻咽组织坏死,促进机体的恢复<sup>[41]</sup>。人肛周脓肿及术后应用黄连解毒汤加味此类清热活血之法,均取得了良好的效果,降低了感染率,提高了患者的术后体验<sup>[42-45]</sup>。

**2.4 治疗其他感染性疾病** 脓毒症主要是由感染引起的全身炎症免疫反应,细菌内毒素和炎症介质

被认为是导致脓毒症发生的主要发病机制。研究发现,细菌内毒素可以直接或者间接触发其病理过程中失控的炎症反应及免疫功能紊乱,脓毒症中的感染因素可激活机体的单核巨噬细胞系统及其他炎症反应细胞,产生并释放大量的炎性介质<sup>[46]</sup>。因此,控制感染和炎症在脓毒症的治疗中显得尤为重要。黄连解毒汤已被证实对一些常见的致病菌有抑制作用<sup>[47-51]</sup>,且如前文所述,黄连解毒汤可通过多种途径降低组织和血液中的炎症介质,起到良好的抗炎作用。因此临床采用黄连解毒汤协同治疗脓毒症是一个不错的选择。王林等<sup>[52]</sup>在临床使用黄连解毒汤协同治疗脓毒症结果显示,黄连解毒汤可

有效降低白细胞总数、中性粒细胞总数,IL-6, TNF- $\alpha$ 等指标。还有研究认为,黄连解毒汤的长效作用能阻止肠内细菌,内毒素的移位和吸收,增强肠内免疫力,能减少脓症患者肠内营养不耐受的发生,提高患者的免疫力<sup>[53]</sup>。黄连解毒汤的抗炎抗感染作用在治疗脓毒症这样的常常涉及全身多个系统的疾病时,发挥的治疗作用是不可忽视的。

此外,黄连解毒汤与头孢曲松钠联合治疗对急性感染性心内膜炎患者<sup>[54]</sup>及糖尿病足重度感染患者<sup>[55]</sup>也有良好的治疗效果。这提示临床要更加注重黄连解毒汤在治疗感染伴随炎症疾病中的作用。黄连解毒汤主要临床适应证及其药理作用见表1。

表1 黄连解毒汤主要临床适应证及其药理作用

Table 1 Main clinical indications and pharmacological effects of Huanglian Jiedutang

系统名称	临床应用	药理作用
心脑血管系统疾病	老年痴呆、高血压性脑出血、心绞痛、动脉粥样硬化	抗自由基、调节血管内皮收缩因子、干预调节促炎抗炎因子保护血管内皮
消化系统疾病	幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡、肠道菌群失调	调节肠道菌群、提高幽门螺旋杆菌清除率、抑制胃酸分泌及炎性因子产生
皮肤疾病	烧伤创面、溃疡创面、肛周脓肿、术后创面	促进创面愈合、降低外周血炎性因子水平
感染性疾病	脓毒症、急性感染性心内膜炎、糖尿病足感染	抑菌作用、增强肠内免疫力

### 3 讨论

黄连解毒汤临床多用其清热解毒之效,来治疗各种血热毒盛的疾病,因有良好的抗炎作用,将其应用于各种疾病的炎性阶段,并取得了良好的临床疗效。且由于黄连解毒汤还有抗菌的药理作用,可利用其抗感染抗炎作用,将其应用于一些复杂难治的伴随炎症反应的感染性疾病中,比如脓毒症和感染性心内膜炎,以及一些外伤感染。黄连解毒汤发挥抗炎作用,则通过调节各种炎症发生的途径,比如IL-17信号通路, TNF 信号通路, TLR4 信号通路,单核巨噬细胞系统以及新发现的调节粒细胞免疫等来降低血清中的炎症因子水平。并且这些通路可能与 JAK/STAT, NF- $\kappa$ B 通路在炎症反应过程中起到交汇协同的作用,因此有理由认为黄连解毒汤发挥抗炎作用机制是由多种通路共同调控的,同时通路之间也会互相影响,但相关研究未见报道。关于黄连解毒汤的抗炎作用机制目前研究尚不完善,这限制了黄连解毒汤在临床中的应用,因此还有待进一步研究,期望研究能为扩大黄连解毒汤的临床适用范围提供充足的依据,也使中医药的现代化研究能更好的指导临床实践,更好地服务于健康中国。

### 【参考文献】

- [1] 方雪琴. 黄连解毒汤药理作用研究进展[J]. 中成药, 2015, 37(10): 2254-2259.
- [2] 陈桂荣, 李明玉, 解世全, 等. 黄连解毒汤及其各部位群抗炎物质基础[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 98-102.
- [3] 张婷, 宋厚盼, 林也, 等. 黄连解毒汤之“清热解毒”药效与作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 135-139.
- [4] 李雅. 黄连解毒汤的现代临床研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(24): 158-160.
- [5] 张荟慧, 张丽, 刘晶, 等. 黄连解毒汤系列制剂临床应用研究[J]. 吉林中医药, 2016, 36(11): 1181-1184.
- [6] 张丽丽. 黄连解毒汤联合西药治疗热盛伤津初发2型糖尿病随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(11): 34-37.
- [7] 李淑玲, 马春, 杨丽华. 黄连解毒汤治疗颈动脉斑块的临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(15): 96-98.
- [8] 王宸罡, 齐新, 王丽, 等. 简述黄连解毒汤的药理作用及临床应用[J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(5): 433-436.
- [9] 客蕊, 佟蕊, 魏红玉, 等. 黄连解毒汤防治心血管疾病的药理作用及其临床应用研究概况[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(5): 933-937.

- [10] 刘辉,姚咏明. 细胞内炎症信号通路交汇作用研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(8): 1607-1613, 1627.
- [11] 崔晓娟,卢卓,肖思萌,等. 黄连解毒汤对UC小鼠的抗炎作用、入血成分测定及其作用靶点的虚拟筛选[J/OL]. 中国中药杂志, 2021, doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200618.201.
- [12] 李彤,韩俊燕,王蓓蓓,等. 黄连解毒汤调控单核、巨噬细胞及泡沫细胞分化的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(9): 1096-1102.
- [13] 王俊力,杨运,邵卫,等. 黄连解毒汤含药血清通过TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路抑制脂多糖诱导的BV2小胶质细胞神经炎症反应[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2020, 49(6): 667-672.
- [14] 王俊力,邵卫,杨运,等. 脂多糖通过TLR4-MyD88信号通路诱导BV2小胶质细胞激活模型的建立[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2020, 49(1): 45-49.
- [15] 周风华,程赛博,张宇,等. 黄连解毒汤通过调节性T细胞产生抗动脉粥样硬化作用[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(3): 233-238.
- [16] 李慧,刘茜明,杨光勇,等. 黄连解毒汤对小鼠T细胞组成及肠粘液中细胞因子表达的影响[J]. 贵阳中医学院学报, 2019, 41(3): 28-32.
- [17] 张茹兰,黄秀芳,陶彦谷,等. 黄连解毒汤对A $\beta_{25-35}$ 诱导的HT22细胞NF- $\kappa$ B活化及炎症因子水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 159-165.
- [18] 孙慧娟,朱缪雯,张玥,等. 黄连解毒汤调控apoE<sup>-/-</sup>小鼠巨噬细胞释放中性粒细胞捕捉网的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(8): 1052-1055.
- [19] DÖRING Y, DRECHSLER M, SOEHNLEIN O, et al. Neutrophils in atherosclerosis: from mice to man [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 288-295.
- [20] METZEMAEKERS M, GOUWY M, PROOST P. Neutrophil chemoattractant receptors in health and disease: double-edged swords [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(5): 433-450.
- [21] PENDE A, ARTOM N, BERTOLOTTO M, et al. Role of neutrophils in atherogenesis: an update [J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(3): 252-263.
- [22] 刘杨,张方博,孙慧峰,等. 基于整合药理学策略的黄连解毒汤抗炎机制分析[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4877-4880.
- [23] 罗君,刘冰寒,陈国华. 黄连解毒汤治疗老年痴呆的Meta分析[J]. 江汉大学学报:自然科学版, 2017, 45(5): 452-457.
- [24] 徐雷. 黄连解毒汤治疗老年性痴呆的临床及实验研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2015.
- [25] 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.
- [26] ZHANG N, GAO Y W, LV C M, et al. Effect of Huanglian Jiedu Decoction on vascular endothelium factor and expression of RhoA protein factor in young spontaneously hypertensive rats [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2019, 28(2): 114-120.
- [27] 周风华,程赛博,张宇,等. 黄连解毒汤通过调节性T细胞产生抗动脉粥样硬化作用[J]. 中国实验动物报, 2016, 24(3): 233-238.
- [28] 冯强,吕凡芹. 黄连解毒汤合五味消毒饮治疗急性感染性心内膜炎的临床效果[J]. 世界中医药, 2020, 15(14): 2138-2141.
- [29] 何小莲,王嵩. 黄连解毒汤在心血管疾病防治中的应用[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(6): 190-191, 194.
- [30] 曲凡,杨锡燕. 五苓散合黄连解毒汤加减治疗难治性高血压的临床效果[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(4): 692-694.
- [31] 刘亚荣,孙婧. 黄连解毒汤对颈动脉粥样硬化作用观察及部分机制探析[J]. 世界中医药, 2019, 14(6): 2688-2692.
- [32] 周俊怡,周严严,赵海誉,等. 黄连解毒汤对健康大鼠肠道菌群结构影响的研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(10): 804-809.
- [33] 付艳红. 黄连解毒汤(加味)治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡疗效及对患者机体血清炎症因子水平影响分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(21): 135, 138.
- [34] 张亚妮,雷剑虹. 加味黄连解毒汤治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡疗效及对血清炎症因子水平影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(29): 3270-3271, 3280.
- [35] 姜楠. 高脂饮食和ApoE基因缺失导致的小鼠肠道菌群失衡及黄连解毒汤干预研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2018.
- [36] 席娅. 黄连解毒汤对胃溃疡毒热证模型大鼠血清SOD及MDA影响的实验研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.
- [37] 赵华,韦德银. 黄连解毒汤联合rhEGF凝胶对深II度烧伤患者血清炎症因子及临床疗效的影响[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2020, 32(5): 352-355.
- [38] 李际涛,张仑,刘洪涛,等. 黄连解毒汤联合重组人表皮生长因子凝胶治疗深II度烧伤临床研究[J]. 中国药业, 2019, 28(19): 52-54.
- [39] 张友飞,孔明,蔡昶. 黄连解毒汤加减方与自拟解毒敛疮油膏联合重组人表皮生长因子凝胶治疗烧烫伤的临床观察[J]. 中国中医急症, 2020, 29(1): 124-127.

- [40] 郭旻,马拴全,高斯,等. 加味黄连解毒汤外用对家兔溃疡创面的愈合作用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(A2):201-202.
- [41] 温剑芸,李倩倩,刘媛. 内镜下黄连解毒汤冲洗防治鼻咽癌放疗后鼻咽组织坏死的临床研究[J]. 当代医学, 2020, 26(10):166-167.
- [42] 董江社,周翠娥. 黄连解毒汤用于肛周脓肿术后效果观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(6):669-670.
- [43] 方征宇,潘志芸,李乾元,等. 清热活血法对肛周脓肿术后创面愈合的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(6):1037-1039.
- [44] 刘健,温世华,王丽丽,等. 四妙散合黄连解毒汤加减熏洗治疗肛周脓肿术后临床观察[J]. 山西中医, 2017, 33(8):55-56.
- [45] 吴极. 黄连解毒汤加减局部上药在低位肛周脓肿术后创面愈合的临床疗效观察[D]. 成都:成都中医药大学, 2017.
- [46] 王惟浩,马浩. 脓毒症的治疗药物及其作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(24):3057-3062.
- [47] 沈嫣婧,齐艳,楼正青. 黄连解毒汤对腹透患者感染病原菌的作用研究[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(3):165-166.
- [48] 周芳芳,杨温仪,王蕾. 黄连解毒汤对100株临床多重耐药菌的体外抑菌效果研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24):3061-3065.
- [49] 钟亮尹,李瑞莹. 小檗碱对革兰阴性杆菌产 $\beta$ -内酰胺酶分离菌株的抑菌作用[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(6):834-835.
- [50] 衡雪源,左志文,朱德全,等. 加味黄连解毒汤逆转大肠埃希菌耐药性的试验研究[J]. 中兽医医药杂志, 2020, 39(3):13-16.
- [51] 刘亚荣,孙婧. 黄连解毒汤对颈动脉粥样硬化作用观察及部分机制探析[J]. 世界中医药, 2019, 14(6):2688-2692.
- [52] 王林,罗苑苑,陶如,等. 黄连解毒汤加减治疗热毒型脓毒症临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(8):1527-1530.
- [53] 郇岳,王益斐,朱伟东,等. 黄连解毒汤对脓毒症患者肠内营养供给量及营养支持时间的影响[J]. 中国现代医生, 2020, 58(35):96-100.
- [54] 隆康健. 黄连解毒汤联合头孢曲松钠治疗急性感染性心内膜炎临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(11):63-66.
- [55] 张红敏,杨媚. 黄连解毒汤对糖尿病足重度感染患者炎症因子的影响及对肠道屏障的保护作用[J]. 河北中医, 2019, 41(8):1152-1156.

[责任编辑 王鑫]