

· 综述 ·

中药防治湿热证的药效作用及机制研究进展

李沁媚, 李铮, 司红彬

(广西大学动物科学技术学院, 南宁 530004)

[摘要] 通过对中药防治湿热证现有研究进行综述总结,将湿热证中医证候数字化,极大丰富了中医理论,为湿热证研究提供创新思路,同时也为湿热证的防治提供参考。湿热证可引起全身的病理改变,易诱发溃疡性结肠炎、慢性胃炎、慢性乙型肝炎、慢性肾脏病、肠易激综合征、肺炎哮喘等多种疾病,严重影响机体健康。湿热证根据藏象分为上焦湿热、中焦湿热、下焦湿热,根据脏腑病位可分为湿热壅肺、大肠湿热、脾胃湿热、肝胆湿热、膀胱湿热、肾病湿热证。清热祛湿是湿热证的治疗原则,中药凭借其抗炎性、抗氧化、调节肠道菌群、降血糖、降血脂、增强免疫力的药理作用达到治疗湿热证的目的,该文在中药与方剂两个方面上,以三焦辨证为主,脏腑辨证为辅,二者相结合,详细综述了脏腑湿热证的现代研究进展,抗湿热中药的药理作用、应用情况,并基于实验室临床相关性指标、分子生物学、系统生物学对其作用机制进行具体分析与讨论,以期为湿热证中药数据整合、系统构建提供相关经验,并为后续湿热证脏腑病证临床药物研发及优化创新提供新思路与帮助。目前国内对湿热证的物质基础及相关防治作用机制仍不明确,需要进一步的研究探索其潜在的生物学诊断标志物,加大抗湿热新中药制剂的研发,多途径多方位阐述中药对湿热证的作用机制。

[关键词] 湿热证; 中药; 方剂; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R285;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)14-0208-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201439

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200511.1428.003.html>

[网络出版日期] 2020-5-11 16:20

Advances Research on Mechanism of Traditional Chinese Medicine Against Damp-heat Syndrome

LI Qin-mei, LI Zheng, SI Hong-bin

(College of Animal Science and Technology, Guangxi University, Nanning 530004, China)

[Abstract] By summarizing the existing researches on the prevention and treatment of damp-heat syndrome with traditional Chinese medicine (TCM), this paper digitized the TCM syndromes of damp-heat syndrome, enriched the TCM theories, and provided reference for the prevention and treatment of damp-heat syndrome and provided innovative ideas for the research of damp-heat syndrome. Damp-heat syndrome can cause pathological changes all over the body. It is easy to induce a variety of acute febrile diseases, including ulcerative colitis, chronic gastritis, chronic hepatitis B, chronic kidney disease, irritable bowel syndrome, pneumonia, cough and asthma, which seriously affects the health of the body. Damp-heat syndrome can be divided into syndrome of damp-heat in upper Jiao, syndrome of damp-heat in middle Jiao and syndrome of damp-heat in lower Jiao. At the same time it can be divided into damp-heat obstructing the lung, large intestine damp-heat, damp-heat containing the spleen, liver-gallbladder damp-heat, and bladder damp-heat syndrome, nephritic damp-heat syndrome by simulating clinical pathogeny according to basic theories of TCM. Heat-clearing and dampness-expelling is the treatment principle of damp-heat syndrome. TCM achieves the purpose of

[收稿日期] 20191024(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31760746);广西科技重大专项(桂科AA17204057);广西重点研发计划项目(桂科AB19245037)

[第一作者] 李沁媚,在读硕士,从事中医药防治炎性肠病研究,E-mail:983383543@qq.com

[通信作者] * 司红彬,博士,教授,从事现代中兽药及药物剂型研究与中西医结合研究,E-mail:342162690@qq.com

treating damp-heat syndrome by virtue of its anti-inflammation, anti-oxidation, regulation of intestinal flora, lowering blood glucose, lowering blood lipid and enhancing immunity. Based on the two aspects of TCM and prescription, the application, mainly in the syndrome differentiation of triple energizer differentiation, visceral syndrome differentiation is complementary, pharmacological action and mechanism of TCM in prevention and treatment of damp heat syndrome are reviewed in detail, which is a concrete analysis and discussion, in order to provide relevant experience for data integration and system construction of damp heat syndrome, and provide new ideas and help for follow-up clinical drug research and development and optimization innovation of damp heat syndrome. At present, the material basis and relevant prevention and treatment mechanism of dampness-heat syndrome are still not clear in China, so it is necessary to further study and explore its potential biological diagnostic markers, strengthen the research and development of new Chinese medicine preparation against dampness-heat, and elaborate the mechanism of action of Chinese medicine on damp-heat syndrome in multiple ways and directions.

[Key words] damp-heat syndrome; traditional Chinese medicine; formula; action mechanism; advances research

湿热证是中医常见证候,以体内水湿停聚、湿热交蒸为主要病理特征^[1],临床表现为胸脘痞闷、身热不扬、身困肢重、四肢痿软、小便色黄、淋漓灼热、便黏腻不爽、舌苔黄腻等。根据中医藏象学说三焦辨证,湿热证可进一步划分为上焦湿热、中焦湿热、下焦湿热。上焦包括心肺等,治疗上以轻宣湿热为主;中焦包括脾胃肝胆等,治疗上以清热化湿,理气和中为主;下焦包括大肠、膀胱、肾等,治疗上以清热利湿为主^[2-3]。由此可知清热祛湿是湿热证的治疗原则^[4]。

唐芸等^[5]调查发现广东地区湿热证候的形成与地理环境因素、气候环境因素、人群体质、饮食习惯有关。岭南地区地跨亚热带和热带地区,由于特殊的地理环境,造成当地高温高湿的天气气候,加之生活饮食习惯影响,生活其中的人都易感多发湿热症状^[6]。湿热证既影响人们的日常生活,又易并发多种疾病如溃疡性结肠炎、慢性胃炎、慢性乙型肝炎、慢性肾脏病、肠易激综合征、糖尿病等,损害人类健康,所以寻找有效防治湿热证的中药刻不容缓。中药是我国医学的宝贵财富,通过多靶点、多途径治疗湿热证,尤其是清热祛湿类的中药在疗效方面效果显著。天然药用植物凭借成本低廉、来源广、易获取、疗效持久、不易产生耐药性、无残留、疗效较好等优势日益受到人们的青睐。岭南地区依托阳光充足、降雨丰沛的地理优势,成功打造了一个天然药用植物种植资源库,如何最优化合理开发利用当地中药资源治疗湿热证成了人们的关注热点。

湿热证的相关基础研究已有学者进行报道,焦

振廉^[7]系统地梳理了“湿热证中医证候”的源流与历史演变;毛羽丰等^[8]从实验室研究和临床应用两个方面概括了湿热证生物学基础方面的现代研究进展;程成等^[9]对肠道微生态系统与湿热证之间的内在联系进行了综述,中药对湿热证的防治研究较为热门,对此目前还没有较为全面系统的综述,本文在中药与方剂两个方面上,以三焦辨证为主,脏腑辨证为辅,详细综述了脏腑湿热证的现代研究进展、防治湿热证中药的应用情况、药理作用并对其作用机制进行具体分析与讨论,以期对湿热证中药数据整合、系统构建提供相关经验,并为后续湿热证脏腑病症临床药物研发及优化创新提供新思路与帮助。

1 清热祛湿类中药治疗湿热证的药理作用

中药治疗湿热证在内依赖其清热祛湿功效,在外依托提高免疫功能,内外兼顾抵御湿热之邪入侵。清热祛湿类中药,现代药理学研究发现其清热作用多与抗炎^[10]、调节免疫、抗氧化功效^[11-13]有关,祛湿作用多与保护肠道吸收功能^[14]、降血糖、降血脂^[15]等功效有关。

1.1 抗炎作用 中药主要通过调节丘脑-垂体-肾上腺皮质轴、干扰花生四烯酸代谢、抑制炎症介质、抗血栓生成等多种途径减少炎症浸润发挥抗炎作用^[16]。研究发现淡竹叶、石膏、透骨草、龙胆(龙胆苦苷)、秦艽、青蒿、黄芩(黄芩苷)、栀子、淡豆豉等能降低机体的炎症反应。LIU等^[17]研究发现黄芩苷可通过增强蛋白激酶A(PKA)信号传导,抑制巨噬细胞中NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性体的活化,显著降低了血清白细胞介素(IL)-1 β 水平并减弱了

大肠埃希菌感染湿热小鼠肝脏中炎性细胞的浸润,口服黄芩苷可显著提高细菌性败血症小鼠的存活率。

1.2 恢复免疫功能 中药通过促进细胞免疫和体液免疫,可以诱导免疫器官的发育,增强NK细胞和吞噬细胞的活性,提高机体免疫力达到防治湿热证的目的。部分中药对脾脏指数和胸腺指数有增益作用,增加外周血中T淋巴细胞的数量^[18],促进黏膜分泌分泌型免疫球蛋白A(sIgA),增强单核-巨噬细胞和白细胞的吞噬功能,升高其血清中免疫球蛋白M(IgM),免疫球蛋白G(IgG)的含量。研究发现中药中的多糖类成分能增强机体免疫功能,其中有黄芪多糖、板蓝根多糖、知母多糖、香菇多糖、芦荟多糖、马齿苋多糖、青蒿多糖、枸杞多糖、灵芝多糖、莲子多糖、酸枣多糖、附子多糖等^[19]。另外,中药的其他成分包括苷类、生物碱、挥发油有机酸也可以发挥免疫增强的作用,如苦豆草总碱、薄荷油、甘草酸、淫羊藿苷、甘草苷等。

1.3 调节肠道菌群,促进肠道吸收功能 肠道吸收功能依靠于小肠的“泌别清浊”与脾主“升清”功能,中药能通过调节肠道菌群的方式促进肠道吸收功能,主要表现在两方面,促进益生菌增殖,抑制致病菌定植^[20-22]。中药的不同成分对调节肠道菌群发挥不同的功效,其中配糖成分及碳水化合物能选择性地促进肠道中益生菌的生长。糖类成分可充当益生元,通过肠道菌群的代谢物,如短链脂肪酸,来调节和维持微生物群落。中药的有效成分抑制病原微生物附着肠道,降低定殖数量,减轻肠道上皮细胞损伤程度,同时中药中的不溶性膳食纤维能加速肠道蠕动,促进肠道内致病菌及其不良代谢产物的排出,双管齐下从而改善肠道菌群失调^[23]。YANG等^[24]研究发现褐藻寡糖可以显著增加乳酸杆菌和梭状芽胞杆菌XIVa的相对丰度,而降低同种异杆菌,拟杆菌和梭状芽胞杆菌IV的相对丰度,维持体内稳态和正常代谢,从而在2型糖尿病治疗中发挥作用。研究发现山药、黄芪、党参、白术、马齿苋、党参、茯苓、薏苡仁、黄芩、黄连、大黄、栀子、板蓝根可以起到优化肠道菌群结构的作用^[25-26]。

1.4 抗氧化作用 中药具有抗氧化活性的化合物,可以加强免疫防御,抑制胆碱酯酶,提高体内谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),超氧化物歧化酶(SOD)的含量,清除体内的活性氧(ROS),氮自由基等自由基^[27],如白茅根^[28]、鸡骨草^[29]、木香^[30]、秦皮(6,7-二羟基香豆素)^[31]、黄芩(黄芩苷)^[32]、罗仙子

小分子多肽^[33]、银杏叶双黄酮^[34]。孟祥云等^[35]研究发现中药多糖是通过内源性抗氧化应激通路Nrf2/ARE通路,调节编码下游抗氧化酶基因的表达,进一步阻断自由基链式反应,减少自由基生成,同时中药多糖可通过抑制诱导型氧化氮合酶(iNOS)mRNA过度表达,减少一氧化氮(NO)生成,减少氧化应激损伤。如当归多糖、艾叶多糖、白茅根多糖、白芍多糖、车前子多糖、三七多糖、石斛多糖、玉竹多糖、茯苓多糖、葛根多糖等。

1.5 降血脂作用 中药通过影响脂质类成分、蛋白质类成分、维生素类成分等物质代谢通路调控机体脂类代谢,控制机体内甘油三酯以及血清胆固醇的合成^[36],降低外源性脂质的吸收,加强体内总胆固醇(TC)的排泄,抑制血小板过度聚集,改变血液黏稠度。研究发现,传统中药包括何首乌、蒲黄、山楂、泽泻、大黄、丹参、绞股蓝、姜黄、红禾麻、黄芪、黄精、黄连、黄芩、佩兰、山药、柴胡、苍术、玄参、葛根、茯苓等具有降低血脂的功效^[37-38]。

1.6 降血糖作用 中药通过加强体内糖类物质的代谢、提高胰岛素样生长因子的运转、提高胰岛素敏感性、修复受损的胰岛β细胞等达到降血糖的作用,如黄柏、苍术、桑白皮、知母、茯苓、泽泻、大黄、枳实、山药等^[39-40]。研究发现中药中的生物碱、黄酮类、皂苷类、多糖类成分具有降糖作用,包括吴茱萸次碱^[41]、番石榴叶总黄酮、苦瓜皂苷、杜仲多糖^[42]等。

2 三焦湿热证的现代医学研究进展及中药在湿热证脏腑病症上的应用

目前,大量学者基于实验室检测指标研究湿热证的物质基础,随着分子生物学技术的发展,基于系统生物学的研究手段开始成为主体,运用代谢组学、微生物多样性等多组学联合揭示湿热证存在广泛的病理机制,如炎症反应、肠道菌群变化、免疫应答反应、糖脂代谢异常、氨基酸代谢异常等^[8]。多途径全方位阐述中药对湿热证的作用机制,如通过调节炎症因子、恢复免疫功能、增强机体抗氧化、调节肠道菌群、调节机体代谢等。

2.1 上焦湿热 湿热壅肺 湿热壅阻于肺,肺失宣肃,气机闭郁,肺气上逆,表现为咳嗽、胸闷、气喘、咯痰;治疗湿热壅肺证,需在清利湿热的同时用轻清之品调畅肺的气机^[43-44]。

中药通过调节炎症因子治疗湿热壅肺,李瑞星^[45]研究表明加味茵陈蒿汤通过提升机体血清IL-12水平,降低IL-13水平,减缓哮喘湿热证模型大鼠

的气道上皮细胞损害;庄凌云等^[46]研究发现三仁汤能提升湿热证型病毒性肺炎模型小鼠的 γ -干扰素(IFN- γ),IL-1水平,降低小鼠白细胞介素4(IL-4)水平。蒿芩清胆汤和三仁汤^[47]都能降低机体的核转录因子(NF)- κ B的表达。赖鹏华等^[48]研究报道三仁汤促进湿热应激小鼠肺组织水通道蛋白5(AQP5)的表达,抑制黏蛋白5AC(MUC5AC)的分泌,减轻气道慢性炎性病变程度。基于实验室检测指标分析三仁汤治疗湿热证型病毒性肺炎的作用机制,季旭明等^[47]通过逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)法检测报道三仁汤能显著降低湿热证型病毒性肺炎小鼠的病毒核酸mRNA表达,抑制宿主细胞病毒蛋白质的合成,疗效优于利巴韦林。

湿热环境下调机体的Th1/Th2和Th17/Treg比例,加剧炎症反应,抑制机体免疫功能。中药帮助机体恢复正常免疫功能,研究表明蒿芩清胆汤能阻断人鼠流感病毒性肺炎湿热证炎症反应,通过有效地提高T淋巴细胞亚群与Th1/Th2细胞平衡的比值,上调CD4⁺和CD3⁺表达,加强机体免疫水平实现治疗目标^[49-50]。邓力等^[51]采用流式细胞术检测经新加香薷饮治疗后的湿热证流感病毒性肺炎小鼠,发现Th1与Th17细胞的数量增加,Th2和Treg的表达量降低。三仁汤能上调湿热证型病毒性肺炎模型小鼠的CD3⁺,CD3⁺/CD4⁺,CD3⁺/CD8⁺表达,增强免疫功能,达到治疗效果^[46-47]。因此,Th1/Th2和Th17/Treg的表达比例是检测中药治疗湿热壅肺的临床疗效体现。

2.2 中焦湿热

2.2.1 脾胃湿热

机体感受湿热外邪,或饮食过于辛辣油腻,酿湿生热,蕴结脾胃,运化失司,升降失常,表现为虚弱倦怠,口干口苦,缺乏食欲,脘腹胀闷,便溏尿黄。发热体温起伏不定,汗出后热度不解,舌苔黄腻,脉濡数。《WHO西太平洋地区传统医学名词术语国际标准》^[52]将“脾胃湿热证”作为中医辨证的规范证名提出,需特殊说明现代脾胃湿热证症状表现仅为脾胃脏腑症状,并不涉及脾胃经络湿热相关症状^[53]。王亮等^[54]基于靶向代谢组学定量检测慢性萎缩性胃炎两种证型患者的血浆代谢物含量,筛选出11种差异代谢物,乳酸、甜菜碱、谷氨酸、甘露糖、甘氨酸水平显著低于健康范围,而甲酸、异丁酸、肌肽和乳果糖等含量高出于健康水平,其中较高水平的缬氨酸、乳果糖和较低水平的异丁酸、甲酸、肌肽与脾胃湿热密切相关。廖荣鑫等^[55]基于蛋白组学检测脾胃湿热证大鼠血清蛋白质的

差异表达,鉴定出C反应蛋白(CRP),备解素B因子,alpha-胰蛋白酶抑制剂重链H4等9个差异蛋白质,涉及物质代谢、血液流变学、炎症反应及机体免疫等方面,与现有相关研究一致。秦冰^[56]采用qRT-PCR检测慢性胃炎脾胃湿热证与健康对照者血浆中microRNA的差异表达量,验证了miR-1273g-3p通过参与调控慢性胃炎脾胃湿热证的细胞分化、发育、凋亡,炎症反应,血管再生等过程,可能为脾胃湿热的潜在疾病靶点。

中药通过抑制幽门螺杆菌改善湿热蕴脾临床症状,达到治疗目的,覃鑫^[57]用中药加味香砂六君子汤治疗脾虚湿热型幽门螺杆菌(Hp)阳性慢性胃炎患者,通过比较中医症候疗效、中医症状积分对比,Hp根除率及复发率、临床总有效率、不良反应,发现疗效胜于西药四联疗法,尤其适用于对抗生素不敏感、平素体虚、不良反应严重的患者。中药通过调节炎症因子治疗湿热蕴脾证,周祎青等^[58]用连翘治疗岭南脾胃湿热小鼠,显著降低小鼠血清炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α),IFN- γ 含量,调节肠道菌群,减轻病理性损伤,改善炎症浸润情况。ZHANG等^[59]用健胃祛痛丸(JWQTP)治疗慢性非萎缩性胃炎(CNG)患者的脾胃气虚湿热瘀阻综合征,降低体内的TNF- α ,IL-2水平;提高IL-4的水平。中药通过其抗氧化性发挥疗效。王小彪等^[60]报道黄连温胆汤能提高体内SOD活力,降低NO含量,清除浅表性胃炎脾胃湿热型患者的氧自由基,疗效显著。

基于系统生物学分析中药治疗湿热蕴脾证候的作用机制,李合国等^[61]采用清浊安中汤可以降低慢性胃炎脾胃湿热证大鼠胃黏膜环氧合酶-2(COX-2)蛋白表达,减轻炎症反应。柴华^[62]研究发现黄连温胆汤可以提高黏膜保护因子前列腺素E₂(PGE₂),血管内皮生长因子(VEGF),碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的含量,下调黏膜攻击因子血栓素(TXB₂)含量,用于治疗人鼠的湿热证胃溃疡,能减轻局部炎症反应,促进溃疡的愈合。陈末等^[63]采用灭幽汤治疗幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证小鼠,发现能显著降低小鼠胃组织中mTOR蛋白含量,进而促进细胞自噬,同时抑制NLRP3和半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)的表达进而减轻细胞炎性坏死。王见文^[64]报道用芪连温胆汤对幽门螺杆菌相关性胃炎(脾虚湿热证)小鼠具有确实的疗效,考虑与其能下调胃黏膜COX-2与细胞毒素相关基因A(CagA)蛋白的表达,抑制炎性细胞释放有关。

2.2.2 肝胆湿热 肝胆湿热多受湿热之邪侵害,饮食辛辣肥腻,酿湿生热导致胁肋部胀痛灼热,腹胀厌食,口苦泛恶,大便不调,小便短赤,脉弦滑数。肝胆湿热被《中医诊断学》教材规范化提出,其辨证标准也较完善,其中包含了阴痒肿痛、带下黄臭等肝经湿热的部分病症^[65]。

董伟^[66]采用RT-PCR检测发现肝胆湿热大鼠多药耐药蛋白(MDR1a,MDR1b,MDR2)和多药耐药相关蛋白(MRP1,MRP2)mRNA的表达改变,可能为肝胆湿热证的潜在生物学诊断标志物。闫迪^[67]基于基因芯片筛选出慢性乙型肝炎肝胆湿热证差异表达microRNAs,采取RT-PCR技术检测miR-21-5p,miR-129-1-3p,miR-129-2-3p,miR-1304-3p表达情况,发现miR-129-1-3p,miR-129-2-3p涉及慢性乙型肝炎肝胆湿热证乙型肝炎病毒的复制增殖、炎性反应等过程的调控,可能为潜在生物标志物。

中药通过调节炎症因子,清除氧自由基,保护肝功能,恢复免疫功能来治疗肝胆湿热证。张乃^[68]研究发现大柴胡汤加减能进一步降低肝胆湿热型急性胆囊炎血清中的TNF- α ,IL-6,丙氨酸氨基转移酶(ALT),总胆红素(TBIL)含量,疗效优于单纯采用甲硝唑联合二代头孢积极抗感染治疗的对照组。殷光辉^[69]研究发现疏肝清胆汤加减能降低肝胆湿热型慢性胆囊炎患者甘油三酯(TG),总胆汁酸(TBA),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)以及TC的水平,提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量,通过调节总胆汁酸和血脂水平,达到治疗目的。陈平安等^[70]用疏肝利胆汤治疗腹腔镜术后的肝胆湿热型结石性急性胆囊炎(AC)患者,通过提高GSH-Px,SOD和IL-10水平,降低血清中ROS,皮质醇(COR),CRP,TNF- α ,IL-8水平,抑制术后应激和全身的炎症反应。陈秀清等^[71]用利胆祛湿方协同西药治疗肝胆湿热型原发性胆汁性肝硬化患者,能通过降低患者的CD4⁺/CD8⁺,有效调节免疫功能,显著降低门脉最大直径和脾静脉最大直径,显著升高门静脉流速和脾静脉流速,促进肝功能、门脉血流动力学恢复,具有切实的疗效。吴海滨等^[72]用茵栀黄注射液对肝内胆汁淤积湿热证大鼠进行腹腔注射,可以有效缓解大鼠胆汁淤积,减轻肝细胞损害程度,促进胆盐输出泵(BESP)表达,加强胆汁酸的分泌以维持二者的平衡态。董伟^[66]报道龙胆泻肝汤可能通过刺激毛细胆管扩张,增加胆汁量,维护细胞内外稳态,降低脂质过氧化反应程度,阻止CD11/CD18介导的中性粒细胞粘附,避免造成内皮细胞炎

症浸润,治达到治疗肝胆湿热的目的。

2.3 下焦湿热

2.3.1 大肠湿热 大肠湿热是诸多因素共同作用的结果,外邪入侵、饮食不节都可造成脾胃虚弱,运化失司,湿热内生,下注大肠,表现为腹泻纳呆,同时湿热又可阻滞气机,影响气血运行,造成气滞血瘀,湿热与气滞、血瘀相搏结,肉腐成脓,形成溃结^[73],表现为腹痛、痢疾、血便等,后大肠湿热证作为标准证名被规范化提出^[74],只局限本腑病证症状(脱肛、痔疮、肛门瘙痒、便秘、肠鸣、肠痛等)。齐君宜^[75]通过微生物多样性分析溃疡性结肠炎湿热证患者和健康人群的粪便所含菌属,发现拟杆菌门和厚壁菌门与大肠湿热具有相关性,可能为大肠湿热证的潜在生物标志物。

炎症因子(IL-8,IL-1 β ,IL-6,TNF- α 等)及肠黏膜SIgA和Th17/Treg免疫失衡可考虑为大肠湿热证的潜在生物标志物。张晓松等^[76]发现苦豆草提取液能够降低大肠湿热证大鼠细胞因子IL-1 β ,IL-2,IL-6和TNF- α 的含量,改善肠道组织炎性浸润,苦豆草能通过调节牛磺酸、色氨酸等9种血清代谢物含量,来缓解临床症状,为苦豆草临床应用提供了理论依据。张方蕾等^[77]用子芩治疗大肠湿热证大鼠,抑制免疫器官发育,减少肠黏膜组织损伤程度,子芩能有效降低大鼠的炎症细胞因子IL-1 β ,IL-2,IL-6和肠粘膜SIgA的含量,为验证“子芩专泻大小肠下焦之火”提供可靠数据。周晓明等^[78]研究发现用芍药汤加减可明显降低大肠湿热型溃疡性结肠炎患者血清中的IgA,IgG,IgE,CRP,TNF- α ,IL-8水平,恢复机体的免疫功能,减轻炎性反应。杨云等^[79]报道通过加味白头翁汤肠内滴注可通过多种途径调控肠黏膜上皮细胞免疫功能,有效抑制促炎细胞因子TNF- β ,IL-1 β 和IL-8释放,减少炎症反应,促进肠黏膜修复。冯卓等^[80]发现给予祛湿清肠方同时配合清热利湿灌肠方灌肠,可以抑制Th17细胞的分化,降低IL-17,IL-6,IL-10,转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平,进而抑制肠黏膜炎症,保护肠黏膜的完整性。

王瑞琼等^[81]用郁金散治疗抗生素相关性大肠湿热证大鼠模型,发现郁金散能纠正Th17/Treg免疫失衡,有效降低血清IL-17,IL-6,TGF- β 水平,提高IL-10水平,能促进结肠组织中Foxp3蛋白的表达,抑制ROR γ t蛋白的表达,改善结肠组织病理学损伤,可明显缓解大鼠发热、腹痛及腹泻的症状。以上研究数据均表明中药复方干预大肠湿热证,可

能与调节Th17/Treg平衡,增强免疫功能,抑制促炎因子有关。

2.3.2 膀胱湿热 膀胱湿热证是感受湿邪或饮食不节,导致湿热内生,下注蕴结膀胱,致其气化失司所表现的一类湿热证候。近年来,“膀胱湿热证”作为中医辨证的标准规范名已得到大众认可,其症状仅包含本腑病症,即小便混浊、小便不利、尿频、尿少、小便淋漓涩痛、血淋、石淋、癃闭等^[82]。黄舒园^[83]通过检测急性膀胱炎湿热证患者和健康人的血流变、血浆纤维蛋白原含量,研究发现膀胱湿热患者血流变学改变,血浆纤维蛋白的含量升高,可能为急性膀胱炎湿热证的潜在生物学标志物。郑东翔等^[84]报道根据现代医学微观指标将氯胺酮相关性湿热证膀胱炎分为湿热下注型和阴虚湿热型,湿热下注型膀胱炎的初始尿容量(FDV)和最大膀胱测压容量(MCC)出现下降,炎性浸润严重,溃疡形成,体温升高;与湿热下注型相比,阴虚湿热型膀胱炎的最大尿流率(Qmax),MCC等尿动力学指标进一步降低,溃疡初步愈合,体温正常。吴阳阳^[85]使用干式免疫荧光法检测健康体检者与尿路感染湿热证患者的尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)浓度,研究发现尿NGAL浓度升高,与下焦湿热具有相关性。

王定国等^[86]通过文献数据挖掘,发现调和膀胱及肝功能,兼以清热利湿、化瘀行气、通淋排石是治疗下焦湿热型尿石症的总则,研究发现海金沙、金钱草、牛膝、鸡内金和甘草是近30年相关文献来有关中药汤剂复方基础核心药物。刘琼^[87]报道通过治疗尿路感染膀胱湿热证的中药网络,筛选出的核心中药包括赤芍、金银花、桑寄生、白花蛇舌草、白芷、五味子、续断、冬葵果、石韦、柴胡、半枝莲、仙鹤草。考虑膀胱湿热证的主要症状,通过基因网络获得的核心中药包括淫羊藿、银杏叶、甘草、草果、麻黄、五味子、柴胡、延胡索、丹参、巴戟天和苦参。叶凌等^[88]研究报道八正颗粒治疗162例膀胱湿热证患者,疗效显著,安全有效。陈淑珍^[89]报道应用八正散可以明显改善膀胱湿热证尿路感染患者的小腹淋漓刺痛等感染症状。吴蝉丰^[90]报道加味茯苓苓皮汤能提升湿热下注型尿路感染患者外周血T淋巴细胞亚群CD4⁺%,CD8⁺%,CD4⁺/CD8⁺的含量,降低尿细菌数和尿白细胞数,改善临床症状。

2.3.3 肾病湿热 肾病湿热是感受湿热之邪,或药源性损害,导致肺、脾、肾功能失调,三焦气化不利,水湿内停,水湿化热的系列证候。肾病湿热证

常见于急性肾盂肾炎、原发性肾小球疾病(IsA肾病)、慢性肾炎、肾病综合征、肾结石等。白雅雯等^[91]研究认为湿热是一种抗原,通过一系列免疫应答过程,导致异常糖基化IgA增多,炎性细胞因子释放增加,循环免疫复合物生成增多,加剧肾小球系膜细胞的损害。吴阳阳^[85]使用酶联免疫吸附测定(ELISA)和干式免疫荧光法分别检测健康体检者与尿路感染湿热证患者的血NGAL浓度和尿NGAL浓度,研究发现二者可升高,与蛋白尿水平关系密切,可能是下焦湿热的潜在生物标志物。王新荣等^[92]报道通过对IgA肾病湿热证患者行肾穿刺活检病理诊断、牛津分类、判断IgA荧光强度等一系列临床指标检测,发现可以将破坏毛细血管袢活动性病变,IgA⁺⁺⁺~⁺⁺⁺,间质炎性细胞浸润及肾小球节段性硬化或粘连作为IgA肾病湿热证微观辨证病理参考指标。

高丹^[93]构建急性肾盂肾炎发热大鼠模型,治疗手段采用开窍通腑法,通过脑-肠轴调控,能有效减少促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),P物质(SP)的含量,增加精氨酸加压素(AVP),神经降压素(NT)在脑、肠的含量,改善肠道微结构,增强肠道免疫功能,启动神经-内分泌-免疫网络防御系统而发挥解热作用,对下焦肾大鼠发热模型具有明显的降温效果。韩晗^[94]在造草酸钙结石大鼠模型期间,给予排石冲剂灌胃,造模结束后,大鼠的泌尿系统、精神饮食未受明显影响,考虑排石冲剂以剂量依赖型方式可能通过干预p38MAPK通路提高SOD水平,降低丙二醛(MDA),TGF- β_1 的表达,减轻大鼠肾脏氧化应激和炎症损伤反应,排石冲剂调节血管紧张素II(Ang II)蛋白表达水平,改变肾脏局部肾素-血管紧张素系统(RAS),提高肾脏紧密连接蛋白的表达,减轻肾脏损伤,从而起到抑制草酸钙结石形成和保护肾脏的作用。除此,五苓散^[95]、自拟中药方剂金石饮^[96]对湿热证肾结石均有较高排石疗效和较低复发率。

3 分析与展望

近些年,关于湿热证的诊断方法也逐渐标准化,陆续制定了《中医病证诊断疗效标准》《中医湿热病证治》以及《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)》,从表观上制定了相关标准。目前,大部分研究人员通过构建湿热证动物模型,探索中药对湿热证的防治作用,采用复合因素“高温高湿+高脂高糖饮食+生物因子”构造湿热证动物模型,造模速度快且重复性好,但存在造模方式不一

的情况,缺乏统一标准的“湿热证”动物模型,动物模型只能部分反映湿热证的本质,无法完全与人的证候趋同。随着科学研究手段的进步,抗湿热证的有效中药成分、中药及复方正在被研发利用,但目前对中药的筛查不够全面,需要加大抗湿热新中药制剂的开发。该文就抗湿热中药药理作用及机制进行综述,以期抗湿热中药新药的研发提供参考。中药治疗不同类型的湿热证,既有共同之处,又各具针对性,根据中药性味归经,治疗湿热壅肺证型,需采用轻清之品上达肺部;治疗大肠湿热证型,则采用厚重之品下沉肠道。在中医整体观指导下,中药以其特有的优势广泛应用于临床湿热证,但仍存在很多问题需要解决。一方面,由于中药及中药复方成分复杂,目前对大多数药物防治湿热证的作用机制不够明确,大部分研究都停留在临床疗效观察上面,未从基因、分子层面上深入解析发病及治疗机制。另一方面,在治疗湿热证的临床应用中,多数采用中药粗提物治疗,鲜少使用有效中药单体成分,更遑论其在分子层面上的抗湿热机制。随着分子生物学技术的发展应用,除基于病-证-实验室相关性指标检测湿热证宿主的生理生化、抗氧化功能、血液流变学、炎症病变、微量元素变化、血脂、免疫等方面,还需要结合网络药理学等数字化中药网络大数据,基于系统生物学对小分子物质代谢、肠道菌群变化、功能基因筛选及蛋白质表达水平等关系深入一步进行研究。从基因、分子层面上,明确湿热证的微观判断指标,探究中药或中药单体对湿热证的治疗机制,对深入开发中药资源以及研发湿热证临床药物有很大的积极作用。

[参考文献]

- [1] 张吉芳,张福利,马伯艳,等.论湿热阴虚同病的病因病机、证治方药[J]. 中医药学报,2011,39(6):4-6
- [2] 胡华容. 湿热证治探微[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(12):1588-1589.
- [3] 张北华,王凤云,卞兆祥,等. 证候表型与肠道微生物的相关性[J]. 中医杂志,2018,59(1):21-25.
- [4] 张英泽,阎小萍,赵铁. 风湿病湿热证的实质研究辨析[J]. 中医研究,2011,24(11):1-3.
- [5] 唐芸,王洪琦. 广东地区湿热证候易感性成因分析[J]. 中医药导报,2009,15(3):14-16.
- [6] 孟江,张英,曹晖,等. 岭南中药炮制特色探析[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,10(6):1-7.
- [7] 焦振廉. 关于“湿热证”的历代研究[J]. 陕西中医药大学学报,2018,41(5):19-21,24.
- [8] 毛羽丰,唐义爽,倪明珠,等. 湿热证的现代研究进展

- [J]. 中华中医药杂志,2018,33(2):621-623.
- [9] 程成,张军峰,史丽云. 湿热证与肠道微生态[J]. 南京中医药大学学报,2018,34(2):210-213.
- [10] 贾苑凝. 凉血祛湿止痒汤治疗湿疹的临床观察及其作用机理实验研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [11] 陈开文. 清热类中药防治感染性疾病的作用机理与应用[J]. 中国药业,2011,20(20):84-86.
- [12] 吕文亮,邱明义. 脑肠肽及其受体表达在阐释清热祛湿法机理中的作用与意义[J]. 中医药学刊,2004(8):1452-1454.
- [13] 穆林. 中药清热解毒作用机理探讨[J]. 黑龙江医药,2003(1):46.
- [14] 吴仕九,杨运高,杨钦河,等. 温病湿热证动物模型的研制及清热祛湿法机理的探讨[J]. 中国中医药科技,1999(2):65-67,5.
- [15] 马丹娟. 登革病毒感染湿热证小鼠模型建立及清热祛湿法作用机理探讨研究[D]. 广州:南方医科大学,2011.
- [16] 李冀,于雪,马育轩,等. 中药及其有效成分抗炎机制的研究进展[J]. 中医药学报,2010,38(2):134-137.
- [17] LIU Y, JING Y Y, ZENG C Y, et al. *Scutellarin* suppresses NLRP3 inflammasome activation in macrophages and protects mice against bacterial sepsis [J]. *Front Pharmacol*,2017,8:975
- [18] 邵美娟,严玉玺,祁青,等. 中药活性成分在炎症性肠病治疗中的应用研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(3):415-421.
- [19] 董碧莲,蔡延渠,吕莉,等. 中药多糖增强免疫、抗疲劳作用的研究进展[J]. 中成药,2019,41(5):1119-1124.
- [20] TAO J H, DUAN J A, JIANG S, et al. Polysaccharides from *Chrysanthemum morifolium* Ramat ameliorate colitis rats by modulating the intestinal microbiota community[J]. *Oncotarget*,2017,8(46):80790.
- [21] 祖先鹏,林璋,谢海胜,等. 中药有效成分与肠道菌群相互作用的研究进展[J]. 中国中药杂志,2016,10(5):41.
- [22] 张玉佩,杨钦河,邓远军,等. 中焦湿热证与胃肠道微生态关系刍议[J]. 中医杂志,2016,57(24):2094-2096.
- [23] 王雨珊,李万丛,游颖,等. 中药调节肠道菌群改善人体健康的研究进展[J]. 中草药,2018,49(9):2203-2209
- [24] YANG C F, LAI S S, CHEN Y H, et al. Anti-diabetic effect of oligosaccharides from seaweed *Sargassum confusum* via JNK-IRS1/PI3K signalling pathways and regulation of gut microbiota[J]. *Food Chem Toxicol*,2019,131:110562
- [25] 杜珊,周月,陈斌. 中医药与肠道微生态相关性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(18):182-188.

- [26] 冯文林,伍海涛. 中药多糖治疗溃疡性结肠炎作用机制的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(4): 878-882.
- [27] GUO J J, ZHANG D, YU C, et al. Phytochemical analysis, antioxidant and analgesic activities of *Incarvillea compacta* Maxim from the Tibetan Plateau [J]. *Molecules*, 2019, 24(9): 1692.
- [28] 马成勇,王元花,杨敏,等. 白茅根及其提取物的药理作用机制及临床应用[J]. 医学综述, 2019, 25(2): 370-374.
- [29] 李庭树,黄锁义. 鸡骨草的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 226-234.
- [30] 吴锐. 木香及香连制剂挥发性成分的研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2016.
- [31] 张婷. 6,7-二羟基香豆素的合成与研究[D]. 南京:南京理工大学, 2007.
- [32] 汪晓军,马赞,张奉学,等. 黄芩甙对ConA致肝损伤小鼠肝组织MDA含量的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(9): 111-113.
- [33] 褚夫江,李小波,金小宝. 中药罗仙子小分子多肽抗氧化活性部位的筛选、分离与评价[J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(6): 684-689.
- [34] 张佳丽,李玲,雷家珩,等. 银杏叶单组分双黄酮分离制备及抗氧化活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(6): 952-956.
- [35] 孟祥云,汪永锋,杨丽霞,等. 中药多糖抗氧化作用及其机制研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3504-3509.
- [36] 张彬. 中成药治疗高脂血症用药规研究[J]. 中国实用医药, 2017, 12(17): 194-195.
- [37] 时庆欣. 红苕麻降血脂作用机理及其药效物质基础研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2018.
- [38] 李婉璋. 芪精连苓汤改善脾虚湿热型2型糖尿病合并高胆固醇血症的临床研究[D]. 福州:福建中医药大学, 2017.
- [39] 程静茹. 二妙丸干预湿热体质的临床试验及其血浆代谢组学机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2015.
- [40] 司秋霞. 行瘀降糖胶囊对实验性大鼠的降脂及降糖作用的实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2015.
- [41] CHEN Y C, ZENG X Y, HE Y, et al. Rutaecarpine analogues reduce lipid accumulation in adipocytes via inhibiting adipogenesis/lipogenesis with AMPK activation and UPR suppression [J]. *Acs Chemical Biology*, 2013, 8(10): 2301-2311.
- [42] 陈孜伶,侯小涛,郝二伟,等. 温性中药降血糖药理作用及其机制研究进展[J]. 中药材, 2018, 41(8): 2016-2020.
- [43] 徐静. 湿热壅肺的证治探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(2): 112-113.
- [44] 罗冠杰,王彦晖. 湿热蕴肺证治探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(6): 754-755.
- [45] 李瑞星. 儿童哮喘湿热证发病因素及加味茵陈蒿汤对模型鼠IL-12/13、TGF- β_1 /Smad3、SP/VIP影响的研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2016.
- [46] 庄凌云,张桂菊,崔有利,等. 三仁汤对湿热证型病毒性肺炎模型小鼠免疫功能的干预作用[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(5): 508-512.
- [47] 季旭明,庄凌云,崔有利,等. 三仁汤对湿热证型病毒性肺炎小鼠模型的多靶点干预作用[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1287-1289, 1537-1538.
- [48] 赖鹏华,单晓梅,卢大为,等. 三仁汤对湿热应激小鼠肺组织黏蛋白5A_C、水通道蛋白1、水通道蛋白5表达的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(5): 410-413.
- [49] 桑凤梅,刘兴国,晨辉. 蒿芩清胆汤对湿热型流感病毒性肺炎患者的疗效及免疫指标与NF- κ B水平分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(24): 6050-6051, 6054.
- [50] ZHANG S J, CHEN Z, LI G W, et al. Effect of the Haoqingdan decoction on damp-heat syndrome in rats with influenza viral pneumonia [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6(8): 653-657.
- [51] 邓力,聂娇,逢蓬,等. 新加香薷饮对湿热环境下流感病毒性肺炎小鼠治疗作用的比较研究[J]. 新中医, 2016, 48(2): 235-238.
- [52] 世界卫生组织(西太平洋地区). WHO西太平洋地区传统医学名词术语国际标准[M]. 北京大学第一医院中西医结合研究所,译. 北京:北京大学医学出版社, 2009: 133.
- [53] 范逸品,刘寨华,张华敏. 脾胃湿热证理论源流考[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 4990-4992.
- [54] 王亮,曹云,李中峰,等. 慢性萎缩性胃炎脾胃湿热证和脾胃虚寒证患者的血浆代谢组学特征[J]. 中医杂志, 2019, 60(2): 131-136.
- [55] 廖荣鑫,刘小虹,许仕杰. 脾胃湿热证大鼠模型血清蛋白质组学差异表达研究[J]. 新中医, 2018, 50(7): 15-18.
- [56] 秦冰. 基于“异病同证”理论对慢性乙型肝炎与慢性胃炎脾胃湿热证相关特异性microRNA的验证研究[D]. 四川:成都中医药大学, 2018.
- [57] 覃鑫. 加味香砂六君子汤治疗Hp阳性慢性胃炎脾虚湿热型的临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2019.
- [58] 周祎青,郑裕华,陈颂,等. 连翘对岭南湿热模型小鼠的作用及其肠道菌群变化的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(6): 678-685.
- [59] ZHANG X X, CHEN W W, SHE B, et al. The efficacy and safety of Jian-Wei-Qu-Tong pills for the treatment of chronic non-atrophic gastritis (spleen and stomach Qi deficiency with damp-heat stasis syndrome): study protocol for a phase II, randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2014, doi: 10. 1186/1745-6215-15-272.
- [60] 王小彪,李茜,薛薇. 黄连温胆汤治疗脾胃湿热型HP阳性浅表性胃炎的疗效及其对SOD和NO水平的影响

- 响[J]. 黑龙江医药, 2018, 31(3): 527-529.
- [61] 李合国, 劳绍贤. 清浊安中汤对慢性胃炎脾胃湿热证大鼠模型环氧合酶-2的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 166-169.
- [62] 柴华. 黄连温胆汤治疗胃溃疡湿热证TXB₂、PGE₂、VEGF、bFGF表达的的实验研究和临床证候疗效的观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [63] 陈末, 喻斌, 徐寅, 等. 灭幽汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证模型小鼠NLRP3、caspase-1和mTOR蛋白的影响[J]. 河南中医, 2019, 39(3): 354-358.
- [64] 王见文. 芪连温胆汤对H. pylori相关性胃炎(脾虚湿热证)小鼠胃黏膜Cox-2、CagA蛋白水平的影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [65] 陈锦团, 骆云丰, 李灿东. 肝胆湿热源流探讨[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3436-3439.
- [66] 董伟. 肝胆湿热动物模型的建立和龙胆泻肝丸治疗肝胆湿热的机理研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2007.
- [67] 闫迪. 慢性乙型肝炎肝胆湿热证和脾胃湿热证患者特征差异表达microRNA的临床验证研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [68] 张乃. 大柴胡汤加减治疗老年急性胆囊炎肝胆湿热型的疗效及对炎性因子和肝功能指标的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(11): 42-43.
- [69] 殷光辉. 疏肝清胆汤加减治疗肝胆湿热型慢性胆囊炎临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(6): 175-177.
- [70] 陈平安, 董立朋, 黎璐璐. 疏肝利胆汤对急性胆囊炎患者腹腔镜术后应激反应及全身炎症反应的影响[J]. 贵州医药, 2019, 43(8): 1261-1264.
- [71] 陈秀清, 曹海芳. 利胆祛湿方对肝胆湿热型原发性胆汁性肝硬化患者外周血T细胞亚群的调节作用[J]. 四川中医, 2018, 36(11): 103-105.
- [72] 吴海滨, 余世锋, 兰绍阳. 茵栀黄注射液对肝内胆胆汁淤积湿热证大鼠NTCP、BSEP表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(10): 2318-2321.
- [73] 毛堂友, 胡立明, 孙中美, 等. 溃疡性结肠炎中医药治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(11): 59-62.
- [74] 范逸品, 刘寨华, 张华敏. 大肠湿热证理论源流考[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2920-2922.
- [75] 齐君宜. 溃疡性结肠炎大肠湿热证与脾虚湿蕴证患者肠道菌群的研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2016.
- [76] 张晓松, 马琪, 文艳巧, 等. 苦豆草治疗大肠湿热证大鼠血清代谢组学研究[J]. 药学学报, 2018, 53(1): 111-120.
- [77] 张方蕾, 赵佳文, 胡江慧, 等. 基于药理指标评价子芩与枯芩对大肠湿热证的作用差异[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(7): 57-64.
- [78] 周晓明, 顾庆华. 辨证分型中药内服结合外治治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 904-908, 914.
- [79] 杨云, 赵红波, 葛志明, 等. 加味白头翁汤灌肠治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎疗效观察及对炎症因子水平影响[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(2): 242-247.
- [80] 冯卓, 韩昌鹏, 李盈, 等. 祛湿清肠方内服联合中药灌肠治疗轻中度活动期溃疡性结肠炎大肠湿热证临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 149-154.
- [81] 王瑞琼, 吴国泰, 高慧琴, 等. 郁金散对抗生素相关性大肠湿热证模型大鼠Th17/Treg免疫失衡的影响[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(12): 1013-1020.
- [82] 范逸品, 张华敏, 刘寨华. 膀胱湿热证理论源流考[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(3): 289-290.
- [83] 黄舒园. 急性膀胱炎(湿热型)与血流变、血浆纤维蛋白原的相关性分析及机制研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2017.
- [84] 郑东翔, 吴松, 刘毅豪, 等. 氯胺酮相关性膀胱炎中医证型与现代医学微观指标的相关性研究[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(14): 59-61.
- [85] 吴阳阳. 下焦湿热与中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的相关性研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [86] 王定国, 白强民, 张明强, 等. 基于文献探讨中药汤剂复方内服治疗下焦湿热型尿石症的用药规律[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(5): 38-45.
- [87] 刘琼. 基于模块网络的尿路感染膀胱湿热证的核心中药处方筛选[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [88] 叶凌, 李伟. 八正颗粒治疗膀胱湿热证162例观察[J]. 中国处方药, 2018, 16(1): 118-119.
- [89] 陈淑珍. 中药八正散加减治疗尿路感染的疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2008, 14(16): 93-94.
- [90] 吴蝉丰. 加味茯苓皮汤治疗湿热下注型尿路感染疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [91] 白雅雯, 麻春杰, 钱占红, 等. 湿热与IgA肾病黏膜免疫缺陷的相关性研究[J]. 中医药信息, 2018, 35(5): 34-36.
- [92] 王新荣, 万廷信, 赵著华, 等. IgA肾病中医湿热证微观辨证病理指标研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(8): 31-35.
- [93] 高丹. 开窍通腑法对大鼠下焦肾膀胱湿热证发热模型的脑肠轴调控影响及机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [94] 韩晗. 基于p38MAPK信号通路探讨排石冲剂干预草酸钙结石形成的机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [95] 许发明. 五苓散在肾结石治疗中的应用[J]. 光明中医, 2017, 32(24): 3585-3588.
- [96] 陈沛林, 董艳, 赵建杰, 等. 自拟中药方剂金石饮治疗肾结石136例临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(11): 2989-2991.

[责任编辑 孙丛丛]