

# 大承气汤在脑卒中治疗中的药效物质与作用机制研究进展

严易之<sup>1</sup>, 柳心怡<sup>1</sup>, 段阳<sup>1</sup>, 龙森青<sup>1</sup>, 李超亚<sup>2</sup>, 李强<sup>1</sup>, 陈怡安<sup>1</sup>, 杨莎莎<sup>1</sup>, 张月<sup>1\*</sup>, 曾鹏<sup>1\*</sup>

(1. 南华大学衡阳医学院基础医学院, 湖南衡阳 421001;

2. 郴州市第一人民医院, 湖南郴州 423000)

**[摘要]** 脑卒中是我国成年人死亡和残疾的主要原因,具有发病率高、致残率高、死亡率高和复发率高的特点。中西医结合治疗脑卒中及其后遗症潜力巨大,中医经典名方大承气汤治疗脑卒中历史悠久、疗效确切。临床上大承气汤常用于治疗脑卒中及其后遗症,但大承气汤治疗脑卒中的临床试验的数量与质量都有待提高,同时其基础研究薄弱,有效成分不明、多靶点作用机制不清。该课题组前期证实大承气汤能有效逆转出血性脑卒中大鼠神经功能受损、减少铁沉积、下调促炎细胞因子水平,其机制与核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)介导的信号通路、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号导的小胶质细胞激活有关。为阐明大承气汤药效基础、抗脑卒中机制作用机制,该文总结了大承气汤抗脑卒中的临床研究进展、药效物质基础、安全性评价及其入血成分治疗脑卒中机制研究进展。该文汇总了大承气汤的45种主要植物化学成分,其中11个是目前确证的入血成分,其中大黄素、大黄酸、大黄酚、芦荟大黄素、辛弗林、橙皮苷、柚皮苷、厚朴酚、和厚朴酚可作为大承气汤的质量标志物(Q-Marker)。大承气汤治疗脑卒中的作用机制复杂,包括调控炎症反应、神经元损伤、氧化应激、血脑屏障、脑源性神经营养因子、抗血小板聚集等。该文有助于深入理解大承气汤治疗脑卒中的药效基础与作用机制,为大承气汤抗脑卒中的临床应用与脑卒中的药物研发提供了理论依据。

**[关键词]** 大承气汤; 脑卒中; 药效基础; 质量标志物(Q-Marker); 作用机制

**[中图分类号]** R287;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2025)09-0297-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20241914

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20241230.1441.003>

**[网络出版日期]** 2024-12-31 11:45:17 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Pharmacodynamic Substances and Mechanisms of Da Chengqitang in Treating Stroke: A Review

YAN Yizhi<sup>1</sup>, LIU Xinyi<sup>1</sup>, DUAN Yang<sup>1</sup>, LONG Miaoqing<sup>1</sup>, LI Chaoya<sup>2</sup>, LI Qiang<sup>1</sup>, CHEN Yi'an<sup>1</sup>,  
YANG Shasha<sup>1</sup>, ZHANG Yue<sup>1\*</sup>, ZENG Peng<sup>1\*</sup>

(1. School of Basic Medical Sciences, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, China; 2. Chenzhou No. 1 People's Hospital, Chenzhou 423000, China)

**[Abstract]** Stroke is the main cause of death and disability among adults in China and is characterized by high incidence, disability, mortality, and recurrence rates. The combination of traditional Chinese and Western medicine has great potential in treating stroke and its sequelae. The classic traditional Chinese medicine prescription Da Chengqitang (DCQT) has a long history and proven efficacy in treating stroke. Clinically, DCQT is often used to treat stroke and its sequelae. However, the number and quality of clinical trials of DCQT in treating stroke need to be improved. Because of the insufficient basic research, the active ingredients and multi-target mechanism of action of DCQT remain unclear. Our research group has previously confirmed that DCQT can effectively reverse neurological damage, reduce iron deposition, and downregulate the levels of pro-inflammatory cytokines in the rat model of hemorrhagic stroke. The treatment mechanism is related to the nuclear factor erythroid 2-related factor 2

**[收稿日期]** 2024-10-30

**[基金项目]** 湖南省自然科学基金青年项目(2023JJ40560);湖南省大学生创新训练计划项目(S202210555238, S202410555234, S202410555259, S202410555262);2023年度肾病发生与干预湖北省重点实验室开放基金立项项目(2023SB101)

**[第一作者]** 严易之,在读硕士,从事中药神经药理学研究,E-mail:1971809250@qq.com

**[通信作者]** \*曾鹏,博士,校聘教授,从事中药神经药理学研究,E-mail:zengp@usc.edu.cn;

\*张月,博士,讲师,从事中药药理学研究,E-mail:2021000048@usc.edu.cn

(Nrf2)-mediated signaling pathway and p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling-mediated microglia activation. To clarify the pharmacodynamic basis and anti-stroke mechanism of DCQT, this article reviews the research progress in the treatment of stroke with DCQT in terms of clinical trials, pharmacodynamic material basis, safety evaluation, and mechanisms of absorbed components. This article summarizes 45 major phytochemical components of DCQT, 11 of which are currently confirmed absorbed components. Among them, emodin, rhein, chrysophanol, aloe-emodin, synephrine, hesperidin, naringin, magnolol, and honokiol can be used as quality markers (Q-markers) of DCQT. The mechanism of DCQT in treating stroke is complex, involving regulation of inflammatory responses, neuronal damage, oxidative stress, blood-brain barrier, brain-derived neurotrophic factor, and anti-platelet aggregation. This article helps to deeply understand the pharmacodynamic basis and mechanism of DCQT in treating stroke and provides a theoretical basis for the clinical application of DCQT in treating stroke and the development of stroke drugs.

**[Keywords]** Da Chengqitang; stroke; pharmacodynamic basis; quality marker(Q-marker); mechanism

脑卒中是全球范围内第二大死亡原因,占2019年全球所有死亡的11.6%<sup>[1]</sup>。1990年至2019年,全球卒中死亡人数增加了43%<sup>[2]</sup>,其中2/3的脑卒中死亡发生在发展中国家。中国作为人口约占全球1/5的最大发展中国家,脑卒中患者数量最多、死亡率最高,1990年至2019年间,卒中死亡人数增加了59%<sup>[3]</sup>。脑卒中的有效防控对实现《健康中国2030规划纲要》与可持续发展健康的目标至关重要,中西医综合防控在其中发挥了重要作用。

脑卒中分为缺血性脑卒中(IS)和出血性脑卒中两大类,其中出血性脑卒中主要分为脑出血(ICH)与蛛网膜下腔出血(SAH)。IS是由于局部脑缺血及永久性脑梗死引发的突发神经功能缺损,具有高死亡率、高残疾率、高复发率等特点。IS发病机制复杂,钙超载、炎症反应、细胞凋亡、兴奋性毒性、氧化和硝化应激等均参与其中<sup>[4]</sup>。虽然IS的溶栓和介入效果显著,但也存在时间窗狭窄、颅内出血及神经损伤等不良反应。全球范围内ICH占有卒中的10%~15%,我国ICH发生率占有卒中的27%~51%,远远高于世界平均水平<sup>[5]</sup>。ICH所致脑损伤可分为原发性和继发性脑损伤<sup>[6]</sup>。ICH原发性脑损伤发生在ICH后最初几小时内,是由于血肿的占位效应及血肿对周围脑组织的直接破坏作用。继发性损伤是随着血肿及降解副产物引起的水肿、自由基形成、炎症和直接细胞增殖抑制作用的发展而发生的,是出血后脑损伤的重要原因。ICH继发性脑损伤的机制复杂,最终导致神经功能障碍<sup>[7-8]</sup>。ICH急性期治疗重点是降低颅内压、控制出血,手术清除血肿可降低颅内压、挽救生命,同时能及时减少血肿对周围脑组织的损伤。目前ICH药物治疗要么注重早期止血以达到减少血肿扩大的目的,要么是针对ICH继发性损伤机制而研发新型药物,单用这些疗法的效果差强人意<sup>[9]</sup>。SAH是颅内血管破裂导致血液流至蛛网膜下腔的一种急性出血性脑血管疾病,85%是由颅内动脉瘤破裂所致<sup>[10]</sup>,预后不良与SAH后的脑损伤包括早期脑损伤(EBI)和迟发性脑缺血(DCI)密切相关。SAH的治疗可通过药物(尼莫地平、地佐辛、依达拉奉等)、血管栓塞介入、腰大池引流术、脑脊液置换术等。SAH预后较差,其病死率高达45%,存活者亦有很高的致残率。因此,寻求治疗IS的有效手段迫在眉睫。

中医防治脑卒中历史悠久、疗效确切,一项全国性的横断面调查显示,约1/3的IS患者出院时采用中成药治疗<sup>[11]</sup>。化痰通腑法是中医学治疗急性期中风病危重症的主要治法<sup>[12]</sup>,针对脑卒中急性期之痰热腑实证患者,通腑法符合中

医中治疗危急证的“下法”治疗原则,发挥祛瘀泄热、醒神开窍的作用,患者大便通畅,痰热下泄,则神志可清,危象得解。大承气汤是通腑泄热的经典方剂,可对证治疗痰热腑实证的中风患者<sup>[13-14]</sup>。此外,从大承气汤的基础上创制而来的星蒞承气汤也广泛应用于痰热腑实证的中风患者<sup>[15]</sup>。大承气汤始载于汉代医圣张仲景所著《伤寒论》,由大黄、厚朴、枳实、芒硝4味中药组成,大黄用为君药,其苦寒之性能够泻热通便;芒硝则以其咸寒之质,助大黄泻下之力;厚朴与枳实则行气散结,消除痞满,见增强出版附加材料。临床上,大承气汤主要用于治疗急腹症、肠梗阻、手术后导致的肺损伤与胃肠道功能障碍、多器官功能障碍综合征等<sup>[16]</sup>。近年来越来越多的研究表明大承气汤对脑卒中、脑膜炎等中枢神经系统疾病具有脑保护作用<sup>[17-20]</sup>。大承气汤主治阳明腑实证,针对脑卒中后肺部感染患者痰热蕴肺、腑气不通,与千金苇茎汤合用,可清肺热、祛痰排脓,还可泻热通便、调畅肠腑,快速缓解症状,减轻炎症反应,治疗效果显著<sup>[21]</sup>。本课题组前期在尾壳核立体定位注射胶原酶Ⅶ诱导的ICH大鼠模型中,大承气汤能有效逆转ICH大鼠后神经功能受损、减少铁沉积、下调促炎细胞因子水平,其机制与核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)介导的信号通路<sup>[19]</sup>、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号介导的小胶质细胞激活<sup>[17-18]</sup>有关。课题组前期基于超高效液相色谱-质谱联用技术(UHPLC-MS/MS)鉴定了大承气汤的38种主要植物化学物质,并对口服大承气汤2周后的尾壳核和海马进行定量蛋白质组分析,结果发现ICH大鼠海马存在神经退行性病变而大承气汤治疗能逆转这种损伤<sup>[17]</sup>。目前大承气汤治疗脑卒中的药效物质与作用机制缺乏系统的综述。为大承气汤抗脑卒中的临床应用与脑卒中的药物研发提供了理论依据,本文以“大承气汤”“Da Chengqitang”“脑卒中”等为关键词在中国知网、PubMed、Web of Science等数据库检索大承气汤相关文献,进一步进行人工文本挖掘,将大承气汤治疗脑卒中的临床研究进展、药效物质基础与作用机制研究进展综述如下。

### 1 大承气汤治疗脑卒中临床研究进展

约2/3的卒中患者会出现各种后遗症,包括肢体活动障碍、吞咽障碍、言语不清、认知和心理障碍等。大承气汤在治疗脑卒中<sup>[22]</sup>及其不良表现如昏迷<sup>[23]</sup>、发热<sup>[24]</sup>、呃逆<sup>[25]</sup>、胃肠道异常<sup>[26-27]</sup>、相关性肺炎<sup>[28]</sup>等均有疗效,临床应用时常进行加减处理,有时也会合用不同的西药、中药复方乃至其他治疗手段进行干预,提高疗效。例如,针对出血性脑卒中可合用甘露

醇<sup>[22]</sup>、天麻钩藤饮<sup>[29-30]</sup>、人参白虎汤<sup>[31]</sup>等药物和微创穿刺碎吸术<sup>[32]</sup>、颅内血肿清除术<sup>[14]</sup>等治疗手段;针对卒中后胃肠道异常不同情况常合用乳果糖口服液<sup>[33]</sup>、莫沙必利<sup>[34]</sup>、西沙必利<sup>[35]</sup>等西药,小柴胡汤<sup>[36]</sup>等治疗手段。虽然脑卒中的症状和后遗症十分多样,但大承气汤的临床治疗方案仍呈现多元化的特征,中西医结合治疗脑卒中及其后遗症潜力巨大。总的来说,大承气汤治疗脑卒中的临床试验的数量与质量都有待提高。

## 2 大承气汤的药效物质与性能评价

**2.1 大承气汤的药效物质基础与性能评价** 中药复方的药效物质基础是多组分复杂的整体,并非配伍中药所含化学成分在数、量上的简单相加。基于超高效液相色谱四极杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS)技术,大承气汤的药效物质基础已被定性鉴别,同时利用高效液相色谱法(HPLC)建立了大承气汤的指纹图谱<sup>[17, 37-48]</sup>。基于此,本文在此基础上采用文本挖掘方法汇总了大承气汤的45种主要植物化学成分,其中大黄素、芦荟大黄素、大黄酚、大黄酸、大黄素甲醚(来源于大黄)、橙皮素、橙皮苷、柚皮素、柚皮苷(来源于枳实)、厚朴酚、和厚朴酚(来源于厚朴)为大承气汤入血成分,见增强出版附加材料。李袁袁等<sup>[49]</sup>基于大量文献筛选了大承气汤的活性成分,结果显示入血成分大黄素、芦荟大黄素、大黄酚、大黄酸、大黄素甲醚、橙皮苷、柚皮素、柚皮苷、厚朴酚、和厚朴酚也为入肠成分。辛弗林是枳实的主要有效成分与中药质量标志物(Q-Marker),2020年版《中华人民共和国药典》规定按干燥品计算HPLC测定辛弗林不得少于0.30%。张潇等<sup>[50]</sup>结合Q-Marker“五原则”与大承气汤化学成分、药理作用对大承气汤的Q-Marker进行预测分析,结果显示大黄素、大黄酸、大黄酚、芦荟大黄素、辛弗林、橙皮苷、柚皮苷、厚朴酚、和厚朴酚可作为大承气汤的Q-Marker。

里宾斯基五规则(RO5)是口服药物筛选的经验规则,符合RO5的化合物具有更好的药代动力学性质、更高的口服生物利用度。本文基于SwissADME数据库<sup>[51]</sup>评估大承气汤主要成分的RO5参数包括分子量(MW)、可旋转键数(Rbon)、氢键受体数(Hacc)、氢键供体数(Hdon)和脂水分配系数(lgP)。若满足 $MW < 500$ 道尔顿,  $Rbon \leq 10$ 个,  $Hacc \leq 10$ 个,  $Hdon \leq 5$ 个,  $-2 \leq lgP \leq 5$ ,则该成分药代动力学性质较好,有成为口服药物的潜力。结果表明,除橙皮苷、柚皮苷、油酸、和厚朴新酚外,其余41个大承气汤植物化学成分均符合RO5,提示这些成分具备较好的口服生物利用度,见增强出版附加材料。这些大承气汤的药效物质基础并为后续的脑卒中的药物研发提供了一系列有潜力的先导化合物,后续可对这些成分进行结构修饰,提高药物血脑屏障(BBB)透过率、增加脑内暴露量和延长代谢半衰期等。

**2.2 大承气汤药效物质基础的安全性评价** 中药复方的安全性和有效性是药物研发和临床应用的基础,本文进一步综述了大承气汤临床应用的安全性。对于阳明确实证慢性功能性便秘患者,大承气汤连续治疗4周(分早晚服用)不良反应发生率显著低于对照组(莫沙必利治疗),提示大承气汤安全性较高<sup>[52]</sup>。相比单纯西药乌司他丁来说,采用乌司他丁联合复方大承气汤治疗重症急性胰腺炎具有更好的效果,且不

良反应少<sup>[53-54]</sup>。此外,改良大承气汤对躁狂症疗效良好且与西药互补,明显减轻不良反应<sup>[55]</sup>。大承气汤方中芒硝具有清热通便、解毒消肿等功效,有学者认为芒硝在大承气汤脑保护作用中存在减毒增效机制。综上,大承气汤对多种疾病疗效显著,不良反应较少,应用前景广泛。

虽然大承气汤临床应用安全性高、不良反应少,但其药效物质基础的安全性尚无报道。笔者进一步利用ProTox-II数据库<sup>[56-57]</sup>对大承气汤的45个主要化学成分进行安全性评价,分析参数包括各成分的肝损伤性、致癌性、免疫毒性、致突变性、细胞增殖抑制作用与综合毒性等级(毒性由大到小依次分为1~6级)。毒性等级>3级,同时具有3个以下的阳性毒性终点的化合物被认为无毒<sup>[58]</sup>。基于上述规则,除柠檬苦素、鹅掌楸宁碱、N-去甲荷叶碱、柠檬酸、油酸、腺苷、4-异丙基甲苯外剩余38个大承气汤植物化学成分均为无毒,进一步印证大承气汤不良反应小、安全性高。值得注意的是,本次毒性预测是针对大承气汤所含成分的逐一分析,尚未考虑各成分之间相互作用以及与机体相互作用所产生的综合结果。见增强出版附加材料。

## 3 大承气汤入血成分治疗脑卒中的机制

大承气汤的45种主要植物化学成分是其药效物质基础,这些植物化学成分通过复杂的相互作用与协同作用机制治疗脑卒中,笔者重点关注了大承气汤11个入血成分治疗脑卒中的研究机制进展。

**3.1 炎症反应** 炎症参与IS的发生、发展与转归<sup>[59]</sup>,降低患者体内炎症因子水平是大承气汤治疗IS的机制之一<sup>[60]</sup>。大承气汤可通过Nrf2介导的信号通路改善ICH后神经功能缺损、减少脑组织铁沉积、促进抗炎性因子精氨酸酶1(Arg1)释放和抑制促炎性因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )释放,从而促进脑出血后脑组织恢复而发挥神经保护作用<sup>[19]</sup>。在ICH大鼠模型中,厚朴酚通过减少神经胶质细胞的活化、减少中性粒细胞的浸润和减少促炎细胞因子[白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、TNF- $\alpha$ 和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)]的产生减轻神经功能缺损<sup>[61]</sup>。核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路在调控炎症反应中起着关键作用,大承气汤发挥抗炎作用的关键分子是NF- $\kappa$ B。柚皮素预防性治疗可通过抑制NF- $\kappa$ B介导的神经炎症,改善缺血性脑损伤的功能预后并减轻缺血性脑损伤<sup>[62-63]</sup>。柚皮素抗炎作用强大,但低溶解度和低效递送是柚皮素作为治疗药物的挑战。负载柚皮素的明胶包被的聚己内酯纳米颗粒可降低促炎细胞因子[TNF- $\alpha$ 、干扰素(IFN)- $\gamma$ 和IL-1 $\beta$ ]和其他炎症生物标志物[环氧合酶2(COX2)、诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)和髓过氧化物酶(MPO)活性]的水平,保护人类间充质干细胞(临床常用于脑组织移植治疗IS)免受氧-糖剥夺(OGD)诱导的炎症影响<sup>[59]</sup>。在大脑中动脉闭塞(MCAO)IS模型与基于BV2细胞(鼠源小胶质细胞系)构建的IS模型中,橙皮苷干预显著抑制Toll样受体4(TLR4)和磷酸化(p)-NF- $\kappa$ B的表达,降低促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平、增加抗炎细胞因子转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、白细胞介素-10(IL-10)水平<sup>[64-65]</sup>。脂多糖(LPS)作为经典的促炎剂可以促进炎症发生。在LPS诱导原代小胶

质细胞损伤模型中,厚朴酚可抑制LPS诱导的一氧化氮(NO)释放、TNF- $\alpha$ 分泌,其机制与NF- $\kappa$ B p65核转位有关<sup>[66-67]</sup>。大黄酚通过降低神经元中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和NF- $\kappa$ B p65的水平减轻局灶性缺血/再灌注(I/R)后的脑损伤<sup>[68]</sup>。此外,芦荟大黄素可能通过磷脂酰基醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和NF- $\kappa$ B信号通路在脑I/R过程中发挥保护作用<sup>[69]</sup>。

除调控NF- $\kappa$ B通路外,细胞凋亡和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎性小体也参与大承气汤的抗炎作用。大黄素以剂量依赖的方式促进胱天蛋白酶(Caspase)介导的BV2细胞凋亡,降低LPS诱导的小胶质细胞激活与炎症反应<sup>[70]</sup>。芦荟大黄素与大黄酚通过抑制NLRP3炎性小体的激活、调节小胶质细胞的极化发挥神经保护作用<sup>[71-72]</sup>。白细胞介素-6(IL-6)可作为重度抑郁症的生物标志物<sup>[73]</sup>,大黄酚可改善神经可塑性的微环境,并通过阻止小胶质细胞向促炎表型发展和下调促炎细胞因子(尤其是IL-6)的表达,表现出神经保护作用<sup>[74]</sup>。

**3.2 神经元损伤** IS后神经元死亡是造成神经功能损伤的最主要原因。抗凋亡因子B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)与凋亡因子Bcl-2相关X蛋白(Bax)的比例是决定对细胞凋亡抑制作用强弱的关键因素<sup>[75]</sup>。大黄素可诱导Bcl-2和谷氨酸转运体-1(GLT-1)的表达抑制神经元凋亡,也可通过激活PI3K/Akt信号通路对谷氨酸诱导的细胞凋亡产生显著的神经保护作用<sup>[76]</sup>。在谷氨酸处理的小鼠海马神经元细胞系HT22中,大黄素上调Bcl-2水平、降低Bax和活性Caspase-3水平<sup>[77]</sup>。在IS动物模型中,大黄素与厚朴酚治疗可以降低Bax水平、抑制神经元凋亡,改善IS诱导的脑损伤<sup>[78-79]</sup>。和厚朴酚可通过Sirt3改善ICH诱导的细胞凋亡和线粒体分裂,提高神经细胞株PC12细胞的存活率<sup>[80]</sup>。

在ICH小鼠中,橙皮苷可通过抑制哺乳动物ste20样激酶4(MST4)/Akt信号通路为ICH提供神经保护,降低ICH后MST4的表达,增加p-Akt的表达<sup>[81]</sup>。和厚朴酚微乳剂可显著减轻脑I/R大鼠的神经功能缺损、脑梗死体积和脑水含量,减轻氧-葡萄糖剥夺或谷氨酸诱导的胎鼠皮质神经元损伤<sup>[82]</sup>。此外,脑缺血神经元损伤可能是由缺血应激发生后出现的葡萄糖不耐受(即缺血后葡萄糖不耐受)引发的。而和厚朴酚可通过AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)依赖性方式防止缺血后葡萄糖不耐受,表现出对脑缺血的神经保护作用<sup>[83]</sup>。

**3.3 氧化应激** 氧化应激与IS的发生发展密切相关<sup>[84]</sup>,活性氧(ROS)、过氧化亚硝酸盐(ONOO $\cdot$ )等氧化剂会导致或加剧包括IS在内的多种病证<sup>[85]</sup>。大承气汤入血成分如橙皮苷、柚皮苷、柚皮素、厚朴酚、和厚朴酚、大黄酚、大黄素、大黄酸等均可靶向氧化应激,减小脑梗死体积<sup>[62,79,86-92]</sup>。枳实中的橙皮苷具有很强的抗氧化性,可以通过NO机制,保护机体免受活ROS等氧化剂的侵害,明显减轻氧化损伤<sup>[93-94]</sup>。橙皮素是一种强大的ONOO $\cdot$ 清除剂,对ONOO $\cdot$ 和ROS引起的细胞损伤具有保护作用<sup>[95]</sup>。厚朴的有效成分厚朴酚能显著减少梗死边缘区超氧阴离子的积累,减轻缺血性脑部的氧化损伤<sup>[89]</sup>。和厚朴酚可以保护大脑免受I/R损伤,保护脑组织

免受脂质过氧化并保护线粒体功能免受氧化应激<sup>[90,96]</sup>。大黄中的大黄酚可以逆转总超氧化物歧化酶(SOD)和锰依赖性SOD(MnSOD)的活性下降,并抑制IS中ROS的生成<sup>[91]</sup>。在缺血/缺氧条件下,大黄素可恢复PC12细胞的活力,减少ROS的产生和谷氨酸的释放<sup>[76]</sup>。大黄素可降低丙二醛含量,显著提高超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶活性<sup>[79]</sup>。Nrf2是调控细胞氧化应激反应的重要转录因子,同时也是维持细胞内氧化还原稳态的中枢调节者。柚皮素可调节Nrf2核转位促进大脑皮层神经元细胞增殖,抑制细胞凋亡和氧化应激<sup>[84]</sup>。

**3.4 BBB与血管生成** BBB构成了大脑实质与外周循环系统间的一道天然防线,对脑血管稳态与正常脑功能的维持至关重要,任何以中枢神经系统为靶点或避开中枢神经系统的药物发现或输送计划都需要考虑BBB的特殊性<sup>[97]</sup>。星形胶质细胞是中枢神经系统数量最多的神经胶质细胞,起支持和分隔神经细胞的作用、参与神经炎症,并参与了BBB的形成。大承气汤的君药大黄(20 g $\cdot$ kg $^{-1}$ 持续灌胃5 d)通过增加闭锁小带蛋白-1(ZO-1)蛋白水平,有效减轻ICH诱导的大鼠BBB损伤<sup>[98]</sup>。大黄3.60 g $\cdot$ kg $^{-1}$ 灌肠(1次/d)持续7 d可通过抗炎和抗氧化作用保护ICH模型大鼠的BBB完整性<sup>[99]</sup>。定量蛋白质组学研究也发现,大黄(3或12 g $\cdot$ kg $^{-1}$ ,2 d)治疗ICH的机制主要涉及血管生成调节和能量代谢<sup>[100]</sup>。

星形胶质细胞也可将细胞外的功能线粒体转移到神经元中,以挽救IS后受伤的神经元。大黄酚可以增强星形胶质细胞的神经保护作用,改善神经元线粒体功能,恢复缺血半暗带的细胞形态<sup>[101]</sup>。同时,大黄酚可通过NIP3样蛋白X(NIX)蛋白调节线粒体自噬,并通过降低线粒体自噬水平减轻海马体的损伤<sup>[102]</sup>。当大黄酚与人参皂苷Rh $_2$ 联合使用时对ICH脑损伤具有协同作用,这主要归功于其对血管生成的促进作用<sup>[103]</sup>。在ICH大鼠模型中,厚朴酚能显著降低脑水含量,恢复BBB,改善神经功能预后<sup>[61]</sup>。此外,在星形胶质细胞中特异性表达的水通道蛋白4(AQP4)在大黄素抑制星形胶质细胞肿胀、体内和体外神经炎症性BBB破坏及一般脑水肿的机制中起着关键作用,可作为治疗IS的关键靶点<sup>[104]</sup>。此外,大黄素和人参皂苷Rb $_1$ 联合使用可在脑缺血-再灌注损伤后通过调节AQP4和缝隙连接蛋白43(Cx43)发挥协同的神经保护功能<sup>[105]</sup>。以上结果提示,大黄是大承气汤中靶向BBB与血管生成的主要中药。

**3.5 脑源性神经营养因子(BDNF)** BDNF具有神经营养作用,主要在中枢神经系统表达,其中海马和皮质的含量最高。IS后海马和额叶皮层双肾上腺皮质激素(DCX)、神经元核(NeuN,成熟神经元标志物)和BDNF水平显著下降<sup>[106]</sup>。在HT22细胞和光化学脑血栓动物模型中,大黄素增加Akt和cAMP反应元件结合蛋白(CREB)Ser133位点的磷酸化,促进了BDNF的表达<sup>[49]</sup>。在厚朴酚治疗后,BDNF的mRNA和蛋白水平显著上调<sup>[78]</sup>。此外,大鼠脑缺血和再灌注后,补充柚皮苷可上调BDNF水平发挥神经保护作用<sup>[106]</sup>。

**3.6 抗血小板聚集** 抗血小板治疗可降低IS的早期复发率、早期死亡率,并能改善患者长期预后。在局灶性脑缺血

大鼠中,和厚朴酚显著减少大鼠脑梗死总体积,其机制与抗氧化和抗血小板聚集活性有关<sup>[107]</sup>。和厚朴酚特异性抑制胶原或惊厥素[一种糖蛋白(GP)VI激动剂]刺激的血小板聚集和Ca<sup>2+</sup>离子动员,降低抗GP VI(FITC-JAQ 1)mAb与人血小板的结合,显著延长人全血中的闭合时间<sup>[108]</sup>。大黄活性成分大黄酸、大黄的活血效价显著高于芦荟大黄素、大黄酚、大黄素甲醚的活血效价<sup>[109]</sup>,因取代基的不同或位置差异而表现出不同的活血生物活性强度。拮抗血小板聚集能力较弱的芦荟大黄素、大黄酚和大黄素甲醚在引入糖基形成相应的结合型葱醌糖苷后,其活血效价分别增加。橙皮素单硫酸酯钠盐通过抑制全血血小板聚集抑制血栓形成<sup>[110]</sup>。黄酮类化合物对血小板聚集有明显抑制作用,包括橙皮素、柚皮素、橙皮苷、柚皮苷等<sup>[111]</sup>。黄酮类化合物可能通过抑制血小板活化、5-羟色胺释放、血栓素A<sub>2</sub>(TxA<sub>2</sub>)形成、磷酸激酶C活化、Ca<sup>2+</sup>内流和释放及阻断TxA<sub>2</sub>受体等来抑制血小板聚集<sup>[112-113]</sup>。

**3.7 铁死亡** 铁死亡是一种新的程序性细胞死亡,以铁依赖性脂质过氧化为特征。芦荟大黄素是一种新型铁死亡抑制剂,可减轻阿霉素诱导的H9C2大鼠心肌细胞的细胞毒性<sup>[114]</sup>。在体内、体外模型中,大黄酸都能抑制氧化应激、细胞内ROS生成和铁蛋白相关蛋白的表达。在OGD/R处理的HT22细胞模型中,大黄酸可通过Nrf2/SLC7A11/GPX4轴抑制铁死亡,对脑I/R损伤产生神经保护作用,为IS提供了一种潜在的治疗途径<sup>[115]</sup>。

#### 4 结语

大承气汤出自《伤寒论》,是传统中药经典复方,具有峻下热结的功效,主治阳明腑实证,广泛用于治疗消化系统疾病,其安全性高、不良反应较少,应用前景广泛。大承气汤治疗脑卒中及其后遗症的研究相对较少,本文围绕大承气汤的药效物质基础及其抗脑卒中机制研究,综述了大承气汤治疗脑卒中的临床研究进展、物质基础与安全性及入血成分治疗脑卒中的机制研究进展等,为脑卒中药物研发提供了一系列有潜力的先导化合物,同时也为大承气汤的临床应用提供了理论依据。但目前大承气汤治疗脑卒中的研究也存在一些亟待解决的问题。首先,大承气汤治疗脑卒中的临床试验与基础研究的数量与质量都有待提高,需要加强临床研究,以进一步验证其疗效和安全性。此外大承气汤常与西药联合使用,后续需重视开展中西医协同的复杂干预临床研究,进一步建立相关方法学。第二,大承气汤的药效物质基础还有待加强,后续需使用血清药物化学-药代(效)动力学-系统生物学明确大承气汤的功效物质。第三,当前大承气汤治疗脑卒中的临床前研究主要基于细胞模型或动物实验,体外及动物实验研究结果与人类临床试验结果并不完全匹配。动物模型重在模拟人类疾病的表型,并不能充分模拟人类疾病病理生理学过程。人工智能作为新质生产力中的“璀璨明珠”,可赋能医药产业高质量发展。未来的复方研究应融合人工智能,创新中医药研究新范式,探索现代科技背景下中医药现代化、国际化发展之路。

#### [参考文献]

[1] REN Y, YANG J, YIN P, et al. Urban-rural disparities in

mortality due to stroke subtypes in China and its provinces, 2015-2020 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, doi: 10.1097/CM9.0000000000003135.

[2] Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10):795-820.

[3] MA Q, LI R, WANG L, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990-2019: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12):e897-e906.

[4] 王晓娅,刘昊飞,刘向哲.基于PI3K/Akt信号通路探讨中药促进缺血性脑卒中后血管新生的作用机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20242029.

WANG X Y, LIU H F, LIU X Z. Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine promoting angiogenesis after ischemic stroke based on the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20242029.

[5] WU S, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: Advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4):394-405.

[6] KEEP R F, HUA Y, XI G. Intracerebral haemorrhage: Mechanisms of injury and therapeutic targets [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8):720-731.

[7] MAGID-BERNSTEIN J, GIRARD R, POLSTER S, et al. Cerebral hemorrhage: Pathophysiology, treatment, and future directions [J]. *Circ Res*, 2022, 130(8):1204-1229.

[8] ROST N S, BRODTMANN A, PASE M P, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia [J]. *Circ Res*, 2022, 130(8):1252-1271.

[9] HOSTETTLER I C, SEIFFGE D J, WERRING D J. Intracerebral hemorrhage: An update on diagnosis and treatment [J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(7):679-694.

[10] MACDONALD R L, SCHWEIZER T A. Spontaneous subarachnoid haemorrhage [J]. *Lancet*, 2017, 389(10069):655-666.

[11] 袁晶,朱以诚,姚明,等.急性脑卒中患者中药服用情况横断面调查[C]//中华医学会第十七次全国神经病学学术会议,中国福建厦门,2014.

YUAN J, ZHU Y C, YAO M, et al. Cross-sectional survey on the use of traditional Chinese medicine in patients with acute stroke [C]//The 17<sup>th</sup> National Neurology Academic Conference of the Chinese Medical Association, Xiamen, Fujian, China, 2014.

[12] 王永炎,谢颖桢.化痰通腑法治疗中风病痰热腑实证的源流及发展(一)——历史源流、证候病机及临床应用[J]. *北京中医药大学学报:中医临床版*, 2013, 20(1):1-6.

WANG Y Y, XIE Y Z. Origin and development of therapy of resolving phlegm and relaxing bowels for treating syndrome of phlegm heat and bowel excess of stroke (I): History, origin, syndromes, pathogenesis and clinical application [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2013, 20(1):1-6.

[13] 明康文,洪创雄.大承气汤治疗急性脑出血的临床研究[J]. *新中医*, 2011, 43(6):10-11.

MING K W, HONG C X. Clinical study on Dachengqi

- decoction in treating acute cerebral hemorrhage [J]. *J New Chin Med*, 2011, 43(6):10-11.
- [14] 马善军. 改良-立体定向软通道颅内血肿清除术加大承气汤加味治疗脑出血80例临床分析[J]. *中医临床研究*, 2016, 8(29):74-75.
- MA S J. Treating 80 cases of cerebral hemorrhage by improved-stereotactic soft passageway removal of intracranial hematoma plus the Dachengqi decoction [J]. *Clin J Chin Med*, 2016, 8(29):74-75.
- [15] 王爽, 吴丹, 张敬博, 等. 星蒞承气汤治疗中风痰热腑实证的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(10):213-221.
- WANG S, WU D, ZHANG J B, et al. Research progress of Xinglou Chengqi decoction in treatment of stroke with heat-phlegm and sthenic-Fu syndrome [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(10):213-221.
- [16] 陶凌辉, 陈明显, 傅睿, 等. 大承气汤的源流及历代应用探究[J]. *中医文献杂志*, 2022, 40(6):39-42.
- CHEN L H, CHEN M X, FU R, et al. A study on the origin and application of Dachengqi decoction in the past dynasties [J]. *J Tradit Chin Med Lit*, 2022, 40(6):39-42.
- [17] ZENG P, WANG X M, SU H F, et al. Protective effects of Da-Cheng-Qi decoction in rats with intracerebral hemorrhage [J]. *Phytomedicine*, 2021, 90:153630.
- [18] 杨树升, 林丽. 大承气汤对脑出血模型大鼠小胶质细胞的作用及机制探讨[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2021, 50(6):728-733.
- YANG S S, LIN L. Effect and mechanisms of Dachengqi decoction on microglia of rats with intracerebral hemorrhage [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol (Med Sci)*, 2021, 50(6):728-733.
- [19] 杨树升, 林丽, 邱明义, 等. 大承气汤对脑出血模型大鼠mNSS评分及Nrf2信号通路的影响[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2016, 45(2):164-169.
- YANG S S, LIN L, QIU M Y, et al. Effect of Da Cheng Qi Tang on mNSS and Nrf2 signal pathway in effect of Da Cheng Qi Tang on mNSS and Nrf2 signal pathway in an intracerebral hemorrhage model of rat [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol (Med Sci)*, 2016, 45(2):164-169.
- [20] 刘亚娟, 张思超, 王晓君, 等. 通腑泄热法对脑膜炎发热大鼠退热及免疫调控作用研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(2):152-155.
- LIU Y J, ZHANG S C, WANG X J, et al. Antipyretic effects and immune regulation function of Tongfu Xiere therapy in fever rats with meningitis [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2015, 31(2):152-155.
- [21] 王松鹤, 周笑非, 张亚丽. 千金苇茎汤加大承气汤加味治疗脑卒中合并肺部感染临床研究[J]. *新中医*, 2024, 56(8):51-56.
- WANG S H, ZHOU X F, ZHANG Y L. Clinical study on modified "Qianjin Weijing decoction combined with Dachengqi decoction" for stroke complicated with pulmonary infection [J]. *J New Chin Med*, 2024, 56(8):51-56.
- [22] 董梅德, 郭慧荣, 赵彦莲. 大承气汤加减保留灌肠治疗脑卒中临床观察[J]. *新疆中医药*, 2010, 28(5):9-11.
- DONG M D, GUO H R, ZHAO Y L. Clinical observation on the treatment of stroke with Dachengqi decoction and retention enema [J]. *Xinjiang J Tradit Chin Med*, 2010, 28(5):9-11.
- [23] 宋丛生. 大承气汤加减灌肠治疗缺血中风昏迷疗效观察[J]. *内蒙古中医药*, 2015, 34(5):102-103.
- SONG C S. Observation on the efficacy of Dachengqi decoction and subtracted enema in the treatment of ischemic stroke and coma [J]. *Nei Mongol J Tradit Chin Med*, 2015, 34(5):102-103.
- [24] 韩叶萍. 中药大承气汤灌肠治疗急性脑出血后发热的护理观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(10):18-19.
- HAN Y P. Nursing observation on treating fever after acute cerebral hemorrhage with traditional Chinese medicine Dachengqi decoction enema [J]. *World Latest Med Inf*, 2016, 16(10):18-19.
- [25] 朝力根, 王颖, 王敏. 大承气汤加减灌肠治疗中风后顽固性呃逆验案1则[J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(8):75.
- HAN L G, WANG Y, WANG M. An experimental case of treating intractable hiccups after stroke with Dachengqi decoction and enema [J]. *Hunan J Tradit Chin Med*, 2019, 35(8):75.
- [26] 张雪. 大承气汤加减辅助中风脑水肿对患者胃肠道的动力和神经功能的影响[J]. *江西中医药*, 2022, 53(8):46-48.
- ZHANG X. Effects of Dachengqi decoction in the treatment of stroke cerebral edema on gastrointestinal motility and cranial nerve function in patients [J]. *Jiangxi J Tradit Chin Med*, 2022, 53(8):46-48.
- [27] 张童. 大承气汤加减治疗脑卒中后功能性便秘的疗效观察[J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2021, 38(3):338-339.
- ZHANG T. Observation on the efficacy of modified Dachengqi decoction in treating functional constipation after stroke [J]. *Chin Med J Metall Ind*, 2021, 38(3):338-339.
- [28] 张诗元, 李桂伟. "清肺通腑"法治疗卒中相关性肺炎疗效观察[J]. *中国城乡企业卫生*, 2016, 31(6):108-110.
- ZHANG S Y, LI G W. Observation on the efficacy of "Qingfei and Tongfu" method in treating stroke-related pneumonia [J]. *Chin J Urban Rural Enterprise Hygiene*, 2016, 31(6):108-110.
- [29] 朱新年, 周桂智, 贾金花. 中西医结合治疗脑出血急性期40例[J]. *内蒙古中医药*, 2009, 28(6):20-21.
- ZHU X N, ZHOU G Z, JIA J H. 40 cases of acute cerebral hemorrhage treated with integrated traditional Chinese and Western medicine [J]. *Inner Mongolia J Tradit Chin Med*, 2009, 28(6):20-21.
- [30] 杨倩宇. 中西医结合治疗急性脑出血30例[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2009, 7(12):45.
- YANG Q Y. 30 cases of acute cerebral hemorrhage treated with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. *Chin Med Mod Dis Edu China*, 2009, 7(12):45.
- [31] 何玉清, 魏立平, 李文波. 中西医结合治疗脑出血急性期脑损伤疗效分析[J]. *实用中医药杂志*, 2017, 33(5):525-526.
- HE Y Q, WEI L P, LI W B. Analysis of the efficacy of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of brain injury in the acute phase of cerebral hemorrhage [J]. *J Practical Tradit Chin Med*, 2017, 33(5):525-526.
- [32] 王俊卿, 王伯良, 杨文清. 微创穿刺碎吸术配合大承气汤治疗急性脑出血临床观察[J]. *中国中医急症*, 2005, 14(12):

- 1152-1153.  
WANG J Q, WANG B L, YANG W Q. Clinical observation on minimally invasive puncture and aspiration combined with Dachengqi decoction in the treatment of acute cerebral hemorrhage[J]. *J Emerg Trad Chin Med*, 2005(12): 1152-1153.
- [33] 江黎,冯方俊. 大承气汤加减治疗脑卒中后功能性便秘临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2017,33(9):1007-1008.  
JIANG L, FENG F J. Clinical observation on the treatment of post-stroke functional constipation with modified Dachengqi decoction[J]. *J Practical Tradit Chin Med*, 2017,33(9):1007-1008.
- [34] 王兰恩,付敏杰. 大承气汤治疗出血性脑卒中后胃动力缺乏的临床效果[J]. *中国处方药*, 2015,13(11):93-94.  
WANG L E, FU M J. Clinical effect of Dachengqi decoction in treating gastric motility deficiency after hemorrhagic stroke [J]. *J China Prescription Drug*, 2015,13(11):93-94.
- [35] 陈潮钦,卢桂兰. 中西药结合治疗脑中风胃肠动力障碍性便秘的临床研究[J]. *中国热带医学*, 2002,2(3):333-335.  
CHEN C Q, LU G L. Clinical study on the treatment of constipation caused by cerebral apoplexy and gastrointestinal motility disorder using a combination of traditional Chinese and western medicine [J]. *China Tropic Med*, 2002(3): 333-335.
- [36] 王钰. 小柴胡汤联合大承气汤治疗卒中后胃肠功能障碍临床观察[J]. *继续医学教育*, 2019,33(7):153-155.  
WANG Y. Clinical observation on treating gastrointestinal dysfunction after stroke with Xiaochaihu decoction combined with Dachengqi decoction[J]. *Continuing Med Edu*, 2019,33(7):153-155.
- [37] TANG W F, YU Q, WAN M H, et al. Simultaneous determination and pharmacokinetic studies of aloe emodin and chrysophanol in rats after oral administration of Da-Cheng-Qi decoction by high-performance liquid chromatography [J]. *Biomed Chromatogr*, 2007,21(7):701-707.
- [38] LIU Y, XU F, ZHANG Z, et al. Simultaneous determination of naringenin and hesperetin in rats after oral administration of Da-Cheng-Qi decoction by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2008,22(7):736-745.
- [39] TANG W F, HUANG X, YU Q, et al. Determination and pharmacokinetic comparison of rhein in rats after oral dosed with Da-Cheng-Qi decoction and Xiao-Cheng-Qi decoction [J]. *Biomed Chromatogr*, 2007,21(11):1186-1190.
- [40] YU Q, XIANG J, TANG W, et al. Simultaneous determination of the 10 major components of Da-Cheng-Qi decoction in dog plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2009,877(22):2025-2031.
- [41] XU F, LIU Y, ZHANG Z, et al. Rapid simultaneous quantification of five active constituents in rat plasma by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry after oral administration of Da-Cheng-Qi decoction[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008,47(3):586-595.
- [42] ZHAO J, TANG W, WANG J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of four major phytochemical components of Da-Cheng-Qi decoction to treat acute pancreatitis[J]. *J Pharmacol Sci*, 2013,122(2):118-127.
- [43] GONG H, TANG W, WANG H, et al. Effects of food and gender on the pharmacokinetics of rhein and emodin in rats after oral dosing with Da-Cheng-Qi decoction [J]. *Phytother Res*, 2011,25(1):74-80.
- [44] ZHANG Y M, REN H Y, ZHAO X L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Da-Cheng-Qi decoction in the liver of rats with severe acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2017,23(8):1367-1374.
- [45] GONG H L, TANG W F, YU Q, et al. Effect of severe acute pancreatitis on pharmacokinetics of Da-Cheng-Qi decoction components[J]. *World J Gastroenterol*, 2009,15(47):5992-5999.
- [46] CAO G, CHEN X, WU X, et al. Rapid identification and comparative analysis of chemical constituents in herbal medicine Fufang decoction by ultra-high-pressure liquid chromatography coupled with a hybrid linear ion trap-high-resolution mass spectrometry[J]. *Biomed Chromatogr*, 2015,29(5):698-708.
- [47] WANG M, LI Y, HUANG Y, et al. Chemomic and chemometric approach based on ultra-fast liquid chromatography with ion trap time-of-flight mass spectrometry to reveal the difference in the chemical composition between Da-Cheng-Qi decoction and its three constitutional herbal medicines [J]. *J Sep Sci*, 2014,37(9/10):1148-1154.
- [48] WAN J B, BAI X, CAI X J, et al. Chemical differentiation of Da-Cheng-Qi-Tang, a Chinese medicine formula, prepared by traditional and modern decoction methods using UPLC/Q-TOFMS-based metabolomics approach [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013,83:34-42.
- [49] 李袁袁,钟旋,刘磊,等. 大承气汤通过内源性抗菌肽 mCRAMP 对脓毒症小鼠肠屏障的保护作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024,30(6):20-28.  
LI Y Y, ZHONG X, LIU L, et al. Da Chengqitang protects intestinal barrier in septic mice via endogenous antimicrobial peptide mCRAMP [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024,30(6):20-28.
- [50] 张潇,肖克源,侯春霞,等. 大承气汤化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. *国际中医中药杂志*, 2024,46(4):541-544.  
ZHANG X, XIAO K Y, HOU C X, et al. Research progress in chemical compositions and pharmacological effects of Dachengqi decoction and predictive analysis on its quality marker [J]. *Int J Tradit Chin Med*, 2024,46(4):541-544.
- [51] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules [J]. *Sci Rep*, 2017,7:42717.
- [52] 孙路影,苏芳,马艳梅,等. 大承气汤治疗阳明腑实证慢性功能性便秘临床疗效及安全性研究[J]. *新中医*, 2023,55(16):42-46.  
SUN L Y, SU F, MA Y M, et al. Study on clinical effect and safety of Dachengqi decoction for chronic functional constipation with Yangming and bowel excess syndrome [J]. *New Chin Med*, 2023,55(16):42-46.
- [53] 冯永航,高川. 评价与分析复方大承气汤联合西药治疗重症

- 急性胰腺炎疗效与安全性[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(2): 331-333.
- FENG Y H, GAO C. Evaluation and analysis on compound Dachengqi decoction combined with western medicine therapy for severe acute pancreatitis [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2015, 42(2): 331-333.
- [54] 肖钟林. 中西医结合治疗急性重症胰腺炎疗效及安全性的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 482-483.
- XIAO Z L. Clinical observation on the efficacy and safety of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of acute severe pancreatitis [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2013, 24(2): 482-483.
- [55] 杨祺昕. 改良大承气汤治疗躁狂症的临床疗效[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(8): 19.
- YANG Q X. Clinical efficacy of modified Dachengqi decoction in the treatment of mania [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2015, 34(8): 19.
- [56] 曾鹏, 叶朝媛, 苏泓妃, 等. 补肾益智方治疗阿尔兹海默病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1): 270-282.
- ZENG P, YE C Y, SU H F, et al. Bushen Yizhi formula in treatment of Alzheimer's disease: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(1): 270-282.
- [57] 林洁筠, 段阳, 龙森青, 等. 柴胡疏肝散在抗抑郁治疗中的药效物质与作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 246-257.
- LIN J Y, DUAN Y, LONG M Q, et al. Pharmacodynamic substances and action mechanisms of Chaihu Shugansan in antidepressant treatment: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(10): 246-257.
- [58] WEI Z, GAO Y, MENG F, et al. iDMer: An integrative and mechanism-driven response system for identifying compound interventions for sudden virus outbreak [J]. Brief Bioinform, 2021, 22(2): 976-987.
- [59] AHMAD A, FAUZIA E, KUMAR M, et al. Gelatin-coated polycaprolactone nanoparticle-mediated naringenin delivery rescue human mesenchymal stem cells from oxygen glucose deprivation-induced inflammatory stress [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2019, 5(2): 683-695.
- [60] 张敏. 大承气汤灌肠通腑法对急性脑梗死患者炎症因子的影响[J]. 包头医学院学报, 2018, 34(11): 98-99.
- ZHANG M. Effect of Dachengqi decoction enema Tongfu method on inflammatory factors in patients with acute cerebral infarction [J]. J Baotou Med Coll, 2018, 34(11): 98-99.
- [61] ZHOU F, JIANG Z, YANG B, et al. Magnolol exhibits anti-inflammatory and neuroprotective effects in a rat model of intracerebral haemorrhage [J]. Brain Behav Immun, 2019, 77: 161-167.
- [62] RAZA S S, KHAN M M, AHMAD A, et al. Neuroprotective effect of naringenin is mediated through suppression of NF- $\kappa$ B signaling pathway in experimental stroke [J]. Neuroscience, 2013, 230: 157-171.
- [63] BAI X, ZHANG X, CHEN L, et al. Protective effect of naringenin in experimental ischemic stroke: Down-regulated NOD2, RIP2, NF- $\kappa$ B, MMP-9 and up-regulated claudin-5 expression [J]. Neurochem Res, 2014, 39(8): 1405-1415.
- [64] 王婧, 张勉之. 肾衰灌肠液辅助治疗慢性肾脏病3~4期的临床疗效及对血清IS、PCS、TMAO的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(6): 164-170.
- WANG J, ZHANG M Z. Clinical efficacy of renal failure enema as an adjuvant therapy for chronic kidney disease stages 3-4 and its effect on blood IS, PCS, and TMAO [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(6): 164-170.
- [65] ZHANG J, JIANG H, WU F, et al. Neuroprotective effects of hesperetin in regulating microglia polarization after ischemic stroke by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. J Healthc Eng, 2021, 2021: 9938874.
- [66] LIU X, CHEN X, ZHU Y, et al. Effect of magnolol on cerebral injury and blood brain barrier dysfunction induced by ischemia-reperfusion *in vivo* and *in vitro* [J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(4): 1109-1118.
- [67] ZHANG P, LIU X, ZHU Y, et al. Honokiol inhibits the inflammatory reaction during cerebral ischemia reperfusion by suppressing NF- $\kappa$ B activation and cytokine production of glial cells [J]. Neurosci Lett, 2013, 534: 123-127.
- [68] ZHAO Y, FANG Y, LI J, et al. Neuroprotective effects of chrysophanol against inflammation in middle cerebral artery occlusion mice [J]. Neurosci Lett, 2016, 630: 16-22.
- [69] XIAN M, CAI J, ZHENG K, et al. Aloe-emodin prevents nerve injury and neuroinflammation caused by ischemic stroke via the PI3K/Akt/mTOR and NF- $\kappa$ B pathway [J]. Food Funct, 2021, 12(17): 8056-8067.
- [70] ZHOU X, WANG L, WANG M, et al. Emodin-induced microglial apoptosis is associated with TRB3 induction [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2011, 33(4): 594-602.
- [71] LI X, YAO M, LI L, et al. Aloe-emodin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating microglial polarization and pyroptosis through inhibition of NLRP3 inflammasome activation [J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155578.
- [72] ZHANG N, ZHANG X, LIU X, et al. Chrysophanol inhibits NALP3 inflammasome activation and ameliorates cerebral ischemia/reperfusion in mice [J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 370530.
- [73] YAMASAKI K, HASEGAWA T, TAKEDA M. Serum level of soluble interleukin 6 receptor is a useful biomarker for identification of treatment-resistant major depressive disorder [J]. Neuropsychopharmacol Rep, 2020, 40(2): 130-137.
- [74] LIU X, ZHANG X, CHEN J, et al. Chrysophanol facilitates long-term neurological recovery through limiting microglia-mediated neuroinflammation after ischemic stroke in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 112: 109220.
- [75] LOPEZ J, TAIT S W. Mitochondrial apoptosis: Killing cancer using the enemy within [J]. Br J Cancer, 2015, 112(6): 957-962.
- [76] LEUNG S W, LAI J H, WU J C, et al. Neuroprotective effects of emodin against ischemia/reperfusion injury through activating ERK-1/2 signaling pathway [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2899.
- [77] AHN S M, KIM H N, KIM Y R, et al. Emodin from *Polygonum multiflorum* ameliorates oxidative toxicity in HT22 cells and deficits in photothrombotic ischemia [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 188: 13-20.
- [78] LIU Z, XIE J, LIN K, et al. Influencing mechanism of magnolol on expression of BDNF and Bax in rats with

- cerebral ischemic stroke [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4423-4428.
- [79] ZHAO Q, WANG X, CHEN A, et al. Rhein protects against cerebral ischemic/reperfusion-induced oxidative stress and apoptosis in rats [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5):2802-2812.
- [80] ZHENG X, GAO J, ZHAO M, et al. Honokiol attenuates mitochondrial fission and cell apoptosis by activating Sirt3 in intracerebral hemorrhage [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(6):719-731.
- [81] WU X, WU J, HU W, et al. MST4 kinase inhibitor hesperadin attenuates autophagy and behavioral disorder via the MST4/Akt pathway in intracerebral hemorrhage mice [J]. *Behav Neurol*, 2020, 2020:2476861.
- [82] HU Z, BIAN X, LIU X, et al. Honokiol protects brain against ischemia-reperfusion injury in rats through disrupting PSD95-nNOS interaction [J]. *Brain Res*, 2013, 1491:204-212.
- [83] HARADA S, KISHIMOTO M, KOBAYASHI M, et al. Honokiol suppresses the development of post-ischemic glucose intolerance and neuronal damage in mice [J]. *J Nat Med*, 2012, 66(4):591-599.
- [84] WANG K, CHEN Z, HUANG J, et al. Naringenin prevents ischaemic stroke damage via anti-apoptotic and anti-oxidant effects [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(8): 862-871.
- [85] FIRUZI O, MIRI R, TAVAKKOLI M, et al. Antioxidant therapy: Current status and future prospects [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(25):3871-3888.
- [86] RAZA S S, KHAN M M, AHMAD A, et al. Hesperidin ameliorates functional and histological outcome and reduces neuroinflammation in experimental stroke [J]. *Brain Res*, 2011, 1420:93-105.
- [87] SINGH N, BANSAL Y, BHANDARI R, et al. Naringin reverses neurobehavioral and biochemical alterations in intracerebroventricular collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Pharmacology*, 2017, 100(3/4): 172-187.
- [88] YANG J, YUAN L, WEN Y, et al. Protective effects of naringin in cerebral infarction and its molecular mechanism [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e918772.
- [89] HUANG S Y, TAI S H, CHANG C C, et al. Magnolol protects against ischemic-reperfusion brain damage following oxygen-glucose deprivation and transient focal cerebral ischemia [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4):2252-2262.
- [90] CHEN C M, LIU S H, LIN-SHIAU S Y. Honokiol, a neuroprotectant against mouse cerebral ischaemia, mediated by preserving  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase activity and mitochondrial functions [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 101(2): 108-116.
- [91] ZHAO Y, HUANG Y, FANG Y, et al. Chrysophanol attenuates nitrosative/oxidative stress injury in a mouse model of focal cerebral ischemia/reperfusion [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 138(1):16-22.
- [92] CAO W, FENG S J, KAN M C. Naringin targets NFKB1 to alleviate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury in PC12 cells via modulating HIF-1 $\alpha$ /Akt/mTOR-signaling pathway [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(1):101-111.
- [93] IKEMURA M, SASAKI Y, GIDDINGS J C, et al. Preventive effects of hesperidin, glucosyl hesperidin and naringin on hypertension and cerebral thrombosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(9):1272-1277.
- [94] GAUR V, AGGARWAL A, KUMAR A. Possible nitric oxide mechanism in the protective effect of hesperidin against ischemic reperfusion cerebral injury in rats [J]. *Indian J Exp Biol*, 2011, 49(8):609-618.
- [95] KIM J Y, JUNG K J, CHOI J S, et al. Hesperetin: A potent antioxidant against peroxynitrite [J]. *Free Radic Res*, 2004, 38(7):761-769.
- [96] LIOU K T, SHEN Y C, CHEN C F, et al. Honokiol protects rat brain from focal cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting neutrophil infiltration and reactive oxygen species production [J]. *Brain Res*, 2003, 992(2): 159-166.
- [97] BENZ F, LIEBNER S. Structure and function of the blood-brain barrier (BBB) [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 273: 3-31.
- [98] WANG Y, PENG F, XIE G, et al. Rhubarb attenuates blood-brain barrier disruption via increased zonula occludens-1 expression in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(1):250-256.
- [99] 吴冬梅, 赵旭, 汪坤, 等. 大黄对脑出血大鼠的脑保护作用 [J]. *郑州大学学报:医学版*, 2021, 56(2):258-265.
- WU D M, ZHAO X, WANG K, et al. Brain protective effects of Rhubarb on intracerebral hemorrhage in rats [J]. *J Zhengzhou Univ (Med Sci)*, 2021, 56(2):258-265.
- [100] LIU T, ZHOU J, CUI H, et al. iTRAQ-based quantitative proteomics reveals the neuroprotection of rhubarb in experimental intracerebral hemorrhage [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 232:244-254.
- [101] SU X M, ZHANG D S, ZHANG N. Chrysophanol accelerates astrocytic mitochondria transfer to neurons and attenuates the cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 704:149712.
- [102] CUI W H, ZHANG H H, QU Z M, et al. Effects of chrysophanol on hippocampal damage and mitochondrial autophagy in mice with cerebral ischemia reperfusion [J]. *Int J Neurosci*, 2022, 132(6):613-620.
- [103] LI M, ZHOU H, PAN Z, et al. Synergistic promotion of angiogenesis after intracerebral hemorrhage by ginsenoside  $\text{Rh}_2$  and chrysophanol in rats [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 147: 107416.
- [104] CHEN Y Y, GONG Z C, ZHANG M M, et al. Brain-targeting emodin mitigates ischemic stroke via inhibiting AQP4-mediated swelling and neuroinflammation [J]. *Transl Stroke Res*, 2024, 15(4):818-830.
- [105] LI Y, XU Q Q, SHAN C S, et al. Combined use of emodin and ginsenoside  $\text{Rb}_1$  exerts synergistic neuroprotection in cerebral ischemia/reperfusion rats [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:943.
- [106] YILMAZ E, ACAR G, ONAL U, et al. Effect of 2-week naringin supplementation on neurogenesis and BDNF levels in ischemia-reperfusion model of rats [J]. *Neuromolecular Med*, 2024, 26(1):4.
- [107] LIOU K T, LIN S M, HUANG S S, et al. Honokiol ameliorates cerebral infarction from ischemia-reperfusion

- injury in rats[J]. *Planta Med*, 2003, 69(2): 130-134.
- [108] LEE T Y, CHANG C C, LU W J, et al. Honokiol as a specific collagen receptor glycoprotein IV antagonist on human platelets: Functional *ex vivo* and *in vivo* studies[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40002.
- [109] 谭鹏, 张海珠, 李洋, 等. 基于活血生物效价检测大黄中10个蒽醌类成分抗血小板聚集作用初步研究[J]. *中草药*, 2018, 49(4): 859-865.
- TAN P, ZHANG H Z, LI Y, et al. Preliminary study on antiplatelet aggregation of 10 anthraquinones in *Rhei Radix et Rhizoma* based on bioassay [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2018, 49(4): 859-865.
- [110] 刘慧明, 刘文, 梁念慈. 橙皮素单硫酸酯钠盐对血栓形成和血小板聚集的影响[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(8): 1898-1899.
- LIU H M, LIU W, LIANG N C, et al. Effects of hesperetin monosulfate sodium salt on thrombosis and platelet aggregation[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2011, 22(8): 1898-1899.
- [111] 郭一萌, 郭春梅, 刘淑清, 等. 黄酮抑制血小板聚集及其构效的研究[J]. *大连医科大学学报*, 2012, 34(5): 424-427.
- GUO Y M, GUO C M, LIU S Q, et al. Structure-function study of flavonoid phytochemicals on platelet aggregation[J]. *J Dalian Med Univ*, 2012, 34(5): 424-427.
- [112] GUERRERO J A, LOZANO M L, CASTILLO J, et al. Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A2 receptor[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(2): 369-376.
- [113] WRIGHT B, MORAES L A, KEMP C F, et al. A structural basis for the inhibition of collagen-stimulated platelet function by quercetin and structurally related flavonoids [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159(6): 1312-1325.
- [114] HE Y, XI J, FANG J, et al. Aloe-emodin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via inhibition of ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 206: 13-21.
- [115] LIU H, ZHANG T A, ZHANG W Y, et al. Rhein attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibition of ferroptosis through Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway [J]. *Exp Neurol*, 2023, 369: 114541.

[责任编辑 顾雪竹]

· 书讯 ·

## 医院门诊服务质量评估与改进策略 ——评《现代综合医院门诊管理》

《现代综合医院门诊管理》由牟雁东、王钧慷、何述萍主编, 化学工业出版社出版。该书分别从门诊文化及品牌建设、门诊空间设计及构成要素及职责、门诊管理、门诊精细化服务、智慧门诊出发, 从不同层面阐述了如何做好门诊服务管理工作, 旨在注重门诊管理实效性的提升, 力争将门诊质量管理落到实处。

国家三级公立医院绩效考核工作是深化医药卫生体制改革、推进公立医院高质量发展的重要举措。如何理解好、运用好、贯彻落实好国家三级公立医院绩效考核“指挥棒”作用, 推动医院门诊高质量发展, 是医院门诊管理者关注的重点。通过分析门诊相关的核心指标变化情况, 从而对门诊服务质量进行评估, 发现门诊建设和管理的着力点, 为医院门诊高质量发展提供依据。门诊是医院最大的服务窗口, 是患者来院就诊的第一站, 是医院人流量最大, 疾病种类最多、需求最复杂的一环, 门诊服务质量直接关系患者的就医安全和就医感受。不论医院级别如何, 门诊都肩负着向公众提供医疗服务和保健服务的职责, 在预防疾病和提升公众健康水平方面发挥着关键作用。同时, 医院门诊在科研和教学领域亦发挥着关键作用。门诊服务体现在门诊工作的各个方面, 门诊服务质量是一个不好量化衡量的指标, 评估门诊服务质量可一定程度上通过分析门诊相关的核心指标的变化去评估和衡量。改进门诊服务质量可以从以下几个方面入手。①保障门诊患者就医安全。门诊患者就医安全是门诊服务最基础的要求。门诊患者就医安全涉及门诊的各个方面, 如门诊首诊负责制的落实、门诊临床危急值管理、门诊突发事件的管理、门诊医院感染的防控、门诊用药管理等, 《国家卫生健康委办公厅关于印发医疗机构门诊质量管理暂行规定的通知》国卫办医发〔2022〕8号中对门诊诊疗工作中涉及的各个方面提出了具体的要求, 保障门诊患者就医安全。②提高医院医疗技术水平。医院的服务水平关键是医疗技术水平。医院应该加强医护人员的培训和学习, 引进先进的医疗设备和新技术, 以提高医院的医疗技术水平, 为患者提供更加精准、高效的医疗服务。③医院的人文关怀。医院人文关怀是医院门诊服务的一个重要方面, 可以帮助医疗机构提高患者满意度、信任感, 也能够一定程度上提高医疗机构的声誉。“以患者为中心、关注患者感受”是门诊服务的核心和基本原则, 加强对病人的人文关怀是提高医院门诊服务质量和水平的重要方面。医院配备门诊导诊人员, 为老弱病残孕及行动不便的患者提供就医辅助服务。鼓励医疗机构在门诊提供社工及志愿者服务, 让病人感受到医院的关怀和温暖。④科学合理的门诊就医环境布局。科学合理的门诊就医环境布局能使患者在最短时间、最短距离到达检查治疗科室, 避免往返迂回; 门诊量大的科室及急危重症患者的急诊科应设置在明显易找的位置; 为使患者不在一个区域过于集中, 门诊量较大的科室不要设置太近。功能互有联系的科室就近设置, 避免科室分散增加患者的就诊路线。⑤智慧门诊建设。建立运行良好的信息共享系统可以简化门诊流程, 实现挂号系统、医技检查、药房等辅助科室与医生工作站医疗数据互联互通, 可有效节省医患双方的时间, 优化门诊就诊流程, 提高门诊服务的质量和水平。很多医院推出了手机端院内导航系统, 患者可通过手机查看各检查治疗科室、挂号收费、药房等各类设施的具体位置信息, 系统支持搜索并自动规划最优路线, 避免患者因寻路问路浪费时间与精力。智能路线规划将为患者提供智能推荐路线、不走楼梯、无障碍通道等多种路线引导, 充分考虑特殊患者的不同需求。

《现代综合医院门诊管理》一书具有广泛的实用性和指导价值。首先, 其为医院管理人员提供了有效的管理思路和方法, 有助于提高门诊管理水平。其次, 其为从事门诊工作的医护人员提供了实用的服务技巧和工作规范, 有助于提升门诊服务质量。

(作者徐乐, 内蒙古医科大学附属医院, 呼和浩特 010000)