

黄连解毒汤抗脑缺血作用研究进展

王磊 朱迪娜 张文生

【摘要】 黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏和栀子组成,是清热解毒的代表方。在临床及动物实验中对缺血性脑损伤具有良好的治疗效果,能够明显延长模型动物的生存时间,改善能量代谢和血流状况,抑制脂质过氧化及炎症反应,还能改善脑缺血所致的认知功能障碍。现将近几年的相关研究进行总结,分析黄连解毒汤的作用机制,以期为临床应用和药理研究提供指导。

【关键词】 黄连解毒汤; 脑缺血; 保护作用; 综述

【中图分类号】 R285 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.03.024

Advances in studies on the effects of Huanglian Jiedu Decoction in cerebral ischemia WANG Lei, ZHU Di-na, ZHANG Wen-sheng. Key Laboratory of Earth Surface Processes and Resource Ecology, Protection and Utilization of Chinese Medicine Resources of Beijing Key Laboratory, Center for Natural Medicine Engineering, The Ministry of Education of China, Beijing Normal University State, Beijing 100875, China
Corresponding author: ZHANG Wen-sheng, E-mail: cmzws@263.net

【Abstract】 Huanglian Jiedu Decoction, a traditional Chinese medicine, consists of Coptidis rhizoma, Scutellariae radix, Phellodendri cortex and Gardeniae fructus. There have been many reports on the pharmacological efficacy of Huanglian Jiedu Decoction with respect to Cerebral Ischemia, which may be carried out by its modulating activities on energy metabolism and local blood flow, and inhibiting oxidative stress and inflammation. We summarize the recent research on animal experiments and clinical application, for studying the effect of Huanglian Jiedu Decoction on brain ischemic injury and providing guidance for clinical application.

【Key words】 Huanglian Jiedu Decoction; Cerebral ischemia; Brain protection

缺血性脑卒中是由于脑动脉管腔出现狭窄或闭塞,脑组织供血障碍引起的缺血缺氧性损伤。病人表现出猝然昏倒,不省人事,伴发口角歪斜、语言不利等脑功能障碍,进而出现半身不遂等症状。其现代病理学基础是发病过程中的缺血级联反应,主要涉及自由基损伤、细胞内钙超载、兴奋性氨基酸毒性和炎症反应等对脑微血管内皮细胞和神经细胞的损伤,导致神经细胞发生变性或死亡,进而损

伤神经系统功能。“毒损脑络”病机假说认为该病是由于精气耗损,肝肾气虚导致脏腑功能失常,火热内生,痰浊瘀血交阻形成毒邪,毒邪败坏形体,损伤脑络。治疗上宜采用解毒通络、调和营卫的策略。解毒以祛除损害因素,通络以畅通气血的渗灌^[1]。黄连解毒汤是清热解毒方中的经典方剂,首载于葛洪《肘后备急方·卷十二·治伤寒时气温病门》,但未出方名。唐代《外台秘要·卷一》引《崔氏方》始冠名。本方由黄连、黄柏、黄芩和栀子组成,黄连清心火,兼泻中焦之热;黄芩清肺火;黄柏泻肾火;栀子通泻三焦邪热,镇静安神。诸药相配,共奏清热解毒之功效,主要用于治疗各种热毒火热之内、外科疾病^[2]。目前黄连解毒汤已被广泛用于急性脑卒中及脑血管障碍后遗症的临床治疗^[3-7],对其作用机制的基础研究也在逐步开展。本文综述了近年来黄连解毒汤治疗缺血性脑损伤的相关文献,对其抗脑缺血作用进行总结,以期更好地指导

基金项目:国家自然科学基金(81072723);北京市新医药学科群项目(XK100270569)

作者单位:100875 北京师范大学地表过程与资源生态国家重点实验室,中药资源保护与利用北京市重点实验室,教育部天然药物工程研究中心[王磊(博士研究生)、朱迪娜(硕士研究生)、张文生]

作者简介:王磊(1983-),女,2009级在读博士研究生。研究方向:神经退行性疾病分子机制及药理研究。E-mail: leileiwang@yahoo.cn

通讯作者:张文生(1966-),博士生导师,教授。研究方向:神经退行性疾病分子机制及药理研究。E-mail: cmzws@263.net

该方剂的临床应用。

1 黄连解毒汤改善物质和能量代谢障碍

脑组织对缺血性损伤十分敏感,脑部缺血导致细胞能量代谢迅速下降,神经细胞不可逆的损伤,甚至凋亡。在动物实验及临床研究中都发现黄连解毒汤具有活血化瘀的作用。长沢治夫等^[8]观察到黄连解毒汤能增加整个脑部,尤其是缺血区边缘组织的血流量,缩小缺血区域的范围。徐静华等^[9]利用脑血流测定仪进行记录,发现黄连解毒汤能显著增加大鼠大脑皮质及海马组织血流量,其中 $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 股静脉注射给药可使皮质和海马组织血流量增加 4~5 倍。张琦等^[10]研究发现黄连解毒汤可明显增加缺血侧海马 CA1 区、纹状体和皮层的神经元密度,从而降低脑梗死体积、减轻脑萎缩。付晓春等^[11]研究认为黄连解毒汤可通过下调神经细胞中凋亡相关蛋白 caspase-3 的表达,阻断细胞凋亡通路。因此黄连解毒汤有助于恢复脑缺血后的血液循环,保护学习记忆相关区域的神经细胞,对脑缺血所致的神经损伤和记忆功能障碍有良好的改善作用。

此外黄连解毒汤能明显提高机体的血氧利用率,增加小鼠血液中血红蛋白的含量,同时升高白细胞和淋巴细胞的数量,增强小鼠的耐缺氧能力,改善脑组织能量代谢障碍^[12,13]。黄连解毒汤还能提高 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性,提高能量代谢水平^[13]。同时黄连解毒汤还能显著降低脑缺血大鼠血脑屏障毛细血管通透性,减轻脑水肿^[14],对血栓的形成也有明显的抑制作用^[15],从而改善脑缺血后的物质和能量的代谢障碍。

2 黄连解毒汤抑制脂质过氧化反应

自由基连锁反应所造成的脂质过氧化是缺血性脑损伤的核心病理环节^[16,17]。脑缺血后,产生大量的氧自由基(O_2^- , $\text{OH} \cdot$ 和 H_2O_2)和氮自由基($\text{NO} \cdot$ 和 ONOO^-)。自由基能引发细胞膜的多价不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,影响神经细胞膜的结构和功能。体外实验表明,黄连解毒汤对 H_2O_2 及碱性邻苯三酚体系产生的 O_2^- 均有清除作用,且全方的效果明显优于单味药及交叉配伍,说明黄连解毒汤全方中的抗氧化有效成分具有协同增效作用^[18]。黄连解毒汤体外给药还能明显抑制红细胞自氧化或 H_2O_2 所致红细胞溶血,抑制小鼠肝匀浆

自发性或 $\text{Fe}^{2+} - \text{VitC}$ 诱发的脂质过氧化反应^[19],因此黄连解毒汤能够清除氧自由基,保护血细胞和组织细胞的细胞膜结构及功能。

生物体内主要通过超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽 S 转移酶(GSH-ST)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)等自由基清除酶系防止自由基损伤。脑缺血导致抗氧化酶的活性明显下降,造成自由基大量蓄积。动物实验证明黄连解毒汤提取物能显著提高脑缺血动物脑组织中上述多种自由基清除酶的活力,降低丙二醛(MDA)的含量,增加谷胱甘肽(GSH)的含量^[20,21]。在体外培养的细胞实验中也证实,黄连解毒汤对 H_2O_2 ^[22]、 NO ^[23] 和谷氨酸^[24] 所致大鼠皮层神经细胞损伤,都有明显的改善作用,与其抑制脂质过氧化作用有关。

因此黄连解毒汤抗氧化作用机制是多方面的,不但能够直接清除氧自由基,还能提高抗氧化酶的活力,增加体内低分子抗氧化剂的含量,从而减轻脑缺血后自由基及自由基诱发的毒性物质对神经细胞的损伤。

3 黄连解毒汤抑制炎症反应

动物实验及临床研究证明,呼吸道感染、病原菌侵害及血管性炎症等均能提高缺血性脑卒中的发病率,脑缺血又可激活大量的炎性细胞并释放多种炎性介质,引发炎症级联反应,构成缺血性损伤向炎症性损伤转变的基础,是造成神经细胞继发性损伤的重要因素,并介导脑损伤和脑保护双重作用^[25,26]。动物实验证明黄连解毒汤辅助治疗能够抑制脑缺血组织中炎性细胞(小胶质细胞)的活化,并能减少炎症浸润^[27]。在细胞实验中发现黄连解毒汤可以显著抑制核转录因子 κB 的表达和移位,减轻炎症介质(如 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6)的产生和释放,抑制了炎症反应的加剧^[28,29]。最新研究证明黄连解毒汤能够阻断脂氧合酶反应,减少花生四烯酸和 NO 的合成,阻断炎症通路^[30,31]。临床研究认为抗炎治疗能够延长缺血性脑卒中的治疗时间窗,为临床治疗赢得时机,因此黄连解毒汤具有良好的临床应用价值。

4 黄连解毒汤抑制钙离子超载

脑缺血损伤时,神经细胞中外钙内流及内钙释放导致细胞内 Ca^{2+} 浓度显著升高,产生钙超载现象。钙超载引起自由基过量产生,造成细胞过氧化

损伤。活性氧自由基可以抑制细胞膜上 NMDA 受体的功能,加剧胞外谷氨酸堆积,谷氨酸可造成 Ca^{2+} 大量内流,加剧钙超载,形成恶性循环^[32,33]。黄连解毒汤对低糖低氧引发的细胞内钙离子升高具有明显的抑制作用^[34]。一方面,黄连解毒汤对谷氨酸受体门控型 Ca^{2+} 通道开放、电压依赖性钙通道开放和钙离子载体负载等多途径诱发的外钙内流均有抑制作用;另一方面,黄连解毒汤对细胞内质网上的钙库蛋白具有抑制作用。因此黄连解毒汤拮抗脑缺血后神经细胞钙超载,恢复细胞内钙离子稳态,是通过多种途径综合作用的结果,体现了其复方的作用优势。

5 总结与展望

随着对缺血性脑卒中病机认识的不断加深,从“解毒通络”角度论治的可能性和合理性逐渐被认可。经过总结了近年来的临床研究及动物实验,证实黄连解毒汤具有促进脑组织能量代谢,抑制脑内脂质过氧化、炎症反应、钙离子超载和谷氨酸毒性等作用,能够对脑缺血脑卒中发挥综合的保护作用,体现了中药复方多环节多效能的特点。

血管性痴呆是缺血性脑卒中的主要后遗症,毒损脑络,络病神伤,髓减脑消,神机失用而致痴呆。近年来多位学者对黄连解毒汤防治老年痴呆的作用进行了研究报道。动物实验中发现黄连解毒汤能够显著改善脑缺血动物模型的记忆障碍和空间方向辨别障碍^[9]。临床研究也证实黄连解毒汤能够提高老年痴呆症患者脑部血流量^[35],对痴呆患者的认知功能有明显的改善作用^[36,37]。因此,对黄连解毒汤治疗机制的研究及如何将其应用于血管性痴呆等脑缺血后遗症的治疗将是后续研究的热点。

参 考 文 献

- [1] 李澎涛,王永炎,黄启福.“毒损脑络”病机假说的形成及其理论与实践意义[J]. 北京中医药大学学报, 2001,43(1):1-6.
- [2] 张晓杰,李伟宁. 难病奇方系列丛书之黄连解毒汤[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2009.
- [3] 蒋明方. 脑血管障碍的汉方治疗[J]. 国外医学中医中药分册, 1991,13(5):7-9.
- [4] 张建平. 黄连解毒汤为主治疗急性脑血管病 50 例[J]. 实用中医药杂志, 1998,14(9):10.
- [5] 温跃才. 加味黄连解毒汤治疗脑梗塞 100 例[J]. 吉林中医药, 1998,18(1):27.
- [6] 青发基. 加味黄连解毒汤治疗急性脑梗死 48 例临床观察[J]. 安徽中医临床杂志, 2001,13(5):329-330.
- [7] 史一峰,陈维泽. 黄连解毒汤治疗中风后遗症 34 例[J]. 中

- 国疗养医学, 1996,5(3):50-52.
- [8] 长沢治夫. 黄连解毒汤对大鼠脑缺血区血流量的影响[J]. 国外医学·中医中药分册, 1988,10(2):56.
- [9] 徐静华,于庆海,渡边裕司,等. 黄连解毒汤对脑缺血动物的促智作用及机制探讨[J]. 时珍国医国药, 2002,13(12):705-707.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 徐静华,于庆海,蔡爽,等. 黄连解毒汤对小鼠急性脑缺血、缺氧的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2003,20(2):132-134.
- [13] 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.
- [14] 吴彦,孙建宁,张爱林,等. 黄连解毒汤有效部位对实验性脑缺血的保护作用[J]. 中药材, 2004,27(5):357-360.
- [15] 付晓春,王敏伟. 黄连解毒汤的抗血栓作用研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2001,18(6):425-427.
- [16] 姜德波,章军建. 从自由基病理学探讨脑梗塞治疗的新进展[J]. 国外医学:神经病学. 神经外科学分册, 1991,18(2):60-63.
- [17] 王洁,张均田. 脑缺血、氧自由基清除剂与脑保护[J]. 中国药理学通报, 1998,14(1):8-10.
- [18] 谢云峰,龙盛京,刘露军,等. 黄连解毒汤交叉配伍对氧自由基清除作用的研究[J]. 中成药, 2000,22(10):677-681.
- [19] 王利津,徐强. 黄连解毒汤的抗氧化作用研究[J]. 中国药科大学学报, 2001,32(1):51-53.
- [20] 徐静华,于庆海,李立志. 黄连解毒汤对脑缺血小鼠的抗氧化作用研究[J]. 中药药理与临床, 2002,18(6):2-4.
- [21] 吴彦,孙建宁,石任兵. 黄连解毒汤有效部位对多发性脑梗塞大鼠脂质过氧化损伤的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2004,27(6):47-49.
- [22] 吴彦,孙建宁,于绍坤. 黄连解毒汤对过氧化氢诱导大鼠皮层神经元损伤的保护作用[J]. 中国医院药学杂志, 2005,25(2):142-144.
- [23] 吴彦,孙建宁,石任兵. 黄连解毒汤有效部位对一氧化氮诱导大鼠皮层神经元损伤的保护作用[J]. 中国药科大学学报, 2005,36(1):59-62.
- [24] 吴彦,孙建宁,于绍坤,等. 黄连解毒汤有效部位对培养大鼠皮层神经元谷氨酸损伤的保护作用[J]. 北京中医药大学学报, 2004,27(3):50-52.
- [25] 黄波. 炎症反应与缺血性脑卒中[J]. 华北煤炭医学院学报, 2009,11(4):501-502.
- [26] 张予阳,刘岩,付守廷. 脑缺血与炎症反应[J]. 中国药理学通报, 2006,22(1):5-9.
- [27] Cho KH, Oh JK, Jang YS, et al. Combination drug therapy using edaravone and Daio-Orengedoku-to after transient focal ischemia in rats[J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2008,30(6):443-450.
- [28] 袁拯忠,朱陵群,庞鹤,等. 黄连解毒汤有效成分对缺氧/复

- 氧时脑微血管内皮细胞核因子- κ B 的影响[J]. 中国中药杂志, 2008,33(6):660-664.
- [29] Lu J, Wang JS, Kong LY. Anti-inflammatory effects of Huang-Lian-Jie-Du decoction, its two fractions and four typical compounds[J]. J Ethnopharmacol, 2011,134(3):911-918.
- [30] Zeng H, Liu X, Dou S, et al. Huang-Lian-Jie-Du-Tang exerts anti-inflammatory effects in rats through inhibition of nitric oxide production and eicosanoid biosynthesis via the lipoxygenase pathway[J]. J Pharm Pharmacol, 2009,61(12):1699-1707.
- [31] Zeng H, Dou S, Zhao J, et al. The inhibitory activities of the components of Huang-Lian-Jie-Du-Tang (HLJDT) on eicosanoid generation via lipoxygenase pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2011,135(2):561-568.
- [32] Farooqui AA, Horrocks LA. Excitatory amino acid receptors, neural membrane phospholipid metabolism and neurological disorders[J]. Brain Res Brain Res Rev, 1991,16(2):171-191.
- [33] Lafon-Cazal M, Pietri S, Culcasi M, et al. NMDA-dependent superoxide production and neurotoxicity[J]. Nature, 1993,364(6437):535-537.
- [34] 吴彦, 孙建宁, 石任兵, 等. 黄连解毒汤有效部位对神经细胞内钙超载的作用及机制分析[J]. 中国中药杂志, 2010,35(16):2166-2170.
- [35] 小森薰, 怪坤. 黄连解毒汤、钩藤散对阿尔茨海默型痴呆患者脑血流量的影响[J]. 国外医学(中医中药分册), 2004,26(5):298.
- [36] 陈国华, 单萍, 邱昕. 黄连解毒汤治疗老年性痴呆(心肝火旺型)临床研究[J]. 中国中医急症, 2007,16(4):386-387.
- [37] 陈建鸿, 杜建. 益气解毒法治疗老年性痴呆的临床研究[J]. 福建中医学院学报, 2006,16(5):7-8.
- (收稿日期:2011-09-26)
(本文编辑:刘群)

干眼症中医临床研究概述

李平山

【摘要】 干眼症为目珠干燥之症。中医学认为其为五脏正常功能受“燥”所伤,肺、肝、肾津伤液耗,不能发挥其生理功能所致。病机以阴虚为本,尤以肝肾阴虚为主。中医药治疗干眼症疗效显著,无论是辨证论治还是针对特定证候的专方、验方,建立在经络学说基础上的针灸治疗以及中药熏蒸、按摩等方法。但中医药治疗干眼症的临床研究还存在缺乏统一的辨证论治标准、科学的疗效评定标准以及科研设计不够严谨等不足。以后应在在进行临床研究的同时,深入研究本病的发病机制、其病理生理状况、预防以及治疗。并将动物实验结果转化为临床可用的知识,为干眼症治疗拓展更为广阔的空间。

【关键词】 中医; 干眼症; 综述

【中图分类号】 R777.34 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.03.025

Overview of the clinical journal of TCM in xerophthalmia LI Ping-shan. *Ophthalmology, Yangyuan People's Hospital, Hebei Province, Yangyuan 075800, China*

Corresponding author: LI Ping-shan, E-mail: yylps1969@yahoo.com.cn

【Abstract】 Xerophthalmia is the disease of dry eyeball. Traditional Chinese medicine believes that if normal function of the five Zang is hurt by dryness, body fluid of lung, liver and kidney will be consumed and be injured, unable to play its physiological functions, then will result to xerophthalmia. Its pathogenesis is Yin-deficiency, especially Yin-deficiency of liver and kidney. There is a significant effect to treat xerophthalmia by traditional Chinese medicine, either syndrome differentiation and treatment, or using specific or experience prescription for specific syndromes, either acupuncture treatment based in the meridian theory or using traditional Chinese medicine fumigation method or massage. But there is a lack of unified standards of syndrome differentiation and treatment, scientific evaluation of clinical standards. Research design is not stringent enough. In the later days, while clinical studies, an in-depth study on the pathogenesis of this dis-

作者单位: 075800 河北省阳原县人民医院眼科

作者简介: 李平山(1969-), 本科, 主治中医师。研究方向: 中西医结合眼科。E-mail: yylps1969@yahoo.com.cn

文献标引格式:

王磊, 朱迪娜, 张文生. 黄连解毒汤抗脑缺血作用研究进展[J]. 环球中医药, 2012, 5(3): 234-237.