·生命科学与新药探索·

黄连解毒汤活性成分与药理作用研究进展

武玉洁，齐炼文*，张蕾**

（中国药科大学临床代谢组学中心，江苏 南京 211198）

[摘要] 近年来，中药因其来源丰富、副作用较少以及治疗效果显著等优势而备受关注，被广泛用于增强人体免疫力、预防并治疗传染病和慢性疾病等方面，其悠久的临床应用历史证明了其安全性和有效性。黄连解毒汤作为中国经典的清热解毒方剂，凭借显著的抗感染活性，在新型冠状病毒感染等重大疾病中受到高度重视。综述黄连解毒汤的化学成分和药理作用研究进展，并分析当前研究难点及突破性方向，旨在为黄连解毒汤的基础与临床研究提供参考。

[关键词] 黄连解毒汤；活性成分；药理作用

[中图分类号] R285.5 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）08-0648-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250021

Research Progress of Active Ingredients and Pharmacological Action of Huang-Lian Jie-Du Decoction

WU Yujie, QI Lianwen, ZHANG Lei

(Clinical Metabolomics Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] In recent years, traditional Chinese medicine has attracted wide attention due to its abundant sources, fewer side effects, and significant therapeutic effects. It has been widely used to enhance human immunity, and prevent and treat infectious and chronic diseases. Its long history of clinical application has proven its safety and efficacy. As a traditional Chinese prescription for clearing heat and detoxification, Huang-Lian Jie-Du decoction has gained great attention due to its good anti-infective activity, especially in combating corona virus disease 2019 (COVID-19). This article reviews the progress of research on the chemical components and pharmacological effects of Huang-Lian Jie-Du decoction, and analyzes the research difficulties and breakthroughs, aiming to provide some reference for the basic and clinical research of Huang-Lian Jie-Du decoction.

[Key words] Huang-Lian Jie-Du decoction; active ingredient; pharmacological action

黄连解毒汤是中国具有代表性的清热泻火解毒中药名方，最早出现在东晋葛洪的《肘后备急方》，后于《外台秘要》中开始冠名，距今已有 1 700 多年的应用历史。黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏和栀子 4 味中药以 3∶2∶2∶3 的比例配伍而成，主治一切实热火毒、三焦热盛之证，具有抗病原微生物、抗炎、抗氧化、降糖、降脂和抗肿瘤等多种药理作用，临床上广泛用于治疗脓毒症[1]、溃疡性结肠炎[2]、缺血性脑卒中[3]、2 型糖尿病[4]、阿尔茨海默病[5]等疾病。大量基础研究方面的文献表明，黄连解毒汤具有明确的有效成分、显著的作用效果和清晰的临床适应证。近年来，关于黄连解毒汤及其变方的研究日益增多，具有重要的科研和临床意义。因此，本综述将从化学成分、药理作用、研究难点及突破性进展等方面展开讨论，重点关注黄连解毒汤成分与活性的研究现状，以期为未来黄连解毒汤的深入研究提供参考。

接受日期：2024-05-21

基金项目：国家自然科学基金资助项目（No. 82174013）

* 通信作者：齐炼文，教授，博士生导师

研究方向：中药生命组学

E-mail：Qilw@cpu.edu.cn

** 通信作者：张蕾，研究员，博士生导师

研究方向：心血管靶标发现与药物干预

E-mail：Zhanglei@cpu.edu.cn

1 活性成分研究

中药研究最大的困难在于它是一个复杂体系，药理活性和临床疗效源于其物质基础，明确中药活性成分在中药的应用与开发中至关重要。目前已有多项研究证实了黄连解毒汤的活性成分（见表 1），主要包括黄芩中的黄酮类、黄连和黄柏中的生物碱类、栀子中的环烯醚萜类、黄连和栀子中的酚酸类以及其他化合物等。活性成分中以黄酮类和生物碱类占比较高[6-7]，其中小檗碱、黄芩苷和京尼平苷的药理作用最为显著，因此被定义为黄连解毒汤的质控标志物。

中药成分复杂，许多中药方剂在煎煮提取过程中因化学组分之间发生相互作用而产生沉淀，这类自然产生的沉淀，被称为“自沉淀”。研究发现，在水煎煮过程中，黄连解毒汤自沉淀形成率达 2.63% ± 0.21%[8]。经拆方研究发现，黄芩和黄连组合产生沉淀现象最为明显，两者组合产生的沉淀约占黄连解毒汤复方沉淀的 81.33%[9]。在临床应用中，

大多数患者通常仅服用中药煎剂的上清部分，忽略自沉淀，这可能导致大量活性物质的损失，进而影响其疗效。研究发现，黄连解毒汤自沉淀中黄芩苷和小檗碱的含量明显高于上清液[7]，并且两者含量之和达 73.29%，其中主要原因是黄芩苷和小檗碱 2 种成分以 1∶1 的比例发生了酸碱络合反应，产生了不溶性沉淀[8]。此外，自沉淀中还包括黄连碱、汉黄芩苷和巴马汀，未检测到中性成分栀子苷[10]。

表 1 黄连解毒汤的主要活性成分

Table 1 Main active ingredients of Huang-Lian Jie-Du decoction

类别	成分	分子式	来源
黄酮类	芹菜素-7-*O*-葡萄糖醛酸苷	$C_{21}H_{18}O_{11}$	黄芩
	黄芩苷	$C_{21}H_{18}O_{11}$	黄芩
	黄芩素	$C_{15}H_{10}O_5$	黄芩
	汉黄芩素	$C_{16}H_{12}O_5$	黄芩
	千层纸素 A	$C_{16}H_{12}O_5$	黄芩
	千层纸素 A-7-*O*-*β*-*D*-葡萄糖醛酸苷	$C_{22}H_{20}O_{11}$	黄芩
	芦丁	$C_{27}H_{30}O_{16}$	栀子
	去甲汉黄芩素	$C_{15}H_{10}O_5$	黄芩
	槲皮素	$C_{15}H_{10}O_7$	黄连、黄柏
	白杨素	$C_{15}H_{10}O_4$	黄芩、黄柏和栀子
	白杨素-7-*O*-*β*-*D*-葡萄糖醛酸苷	$C_{21}H_{18}O_{10}$	黄芩
生物碱类	巴马汀	$C_{21}H_{22}NO_4$	黄连、黄柏
	小檗碱	$C_{20}H_{18}NO_4$	黄连、黄柏
	N-甲基大麦芽碱	$C_{11}H_{18}NO$	黄柏
	黄柏碱	$C_{20}H_{24}NO_4$	黄连、黄柏
	去亚甲基小檗碱	$C_{19}H_{18}NO_4$	黄连
	四去氢碎叶紫堇碱	$C_{19}H_{16}NO_4$	黄连
	氧化小檗碱	$C_{20}H_{17}NO_5$	黄连
	药根碱	$C_{20}H_{20}NO_4$	黄连
	玉兰碱	$C_{20}H_{24}NO_4$	黄连
	表小檗碱	$C_{20}H_{18}NO_4$	黄连
	黄连碱	$C_{19}H_{14}NO_4$	黄连
	小檗红碱	$C_{19}H_{16}NO_4$	黄连、黄柏
	延胡索乙素	$C_{21}H_{25}NO_4$	黄连、黄柏
萜类	山栀苷	$C_{16}H_{24}O_{11}$	栀子
	栀子苷	$C_{17}H_{24}O_{11}$	栀子
	京尼平苷	$C_{17}H_{24}O_{10}$	栀子
	栀子新苷	$C_{16}H_{22}O_{10}$	栀子
	京尼平-1-*O*-*β*-*D*-龙胆二糖苷	$C_{23}H_{34}O_{15}$	栀子
有机酸类	奎尼酸	$C_7H_{12}O_6$	栀子
	丹参素	$C_9H_{10}O_5$	黄连
	新绿原酸	$C_{16}H_{18}O_9$	黄连、栀子
	阿魏酸	$C_{10}H_{10}O_4$	黄连
	绿原酸	$C_{16}H_{18}O_9$	黄连、栀子
其他	羟甲香豆素	$C_{10}H_8O_3$	黄芩

2 药理作用及机制研究

黄连解毒汤的复杂成分决定了其药理作用多样、靶点通路协同的特点，现代药理学研究表明，黄连解毒汤具有抗病原微生物、抗炎、调节代谢、保护神经元、抗肿瘤等多种药理活性。

2.1 抗病原微生物

多项研究表明，黄连解毒汤对白色念珠菌、牙龈卟啉单胞菌、幽门螺杆菌和甲型 H1N1 流感等多种真菌、细菌和病毒均具有抑制作用[11-14]。研究发现，黄连解毒汤乙酸乙酯提取物可明显清除肾脏和肝脏

的白色念珠菌，降低活性氧水平，促进细胞因子的合成并提高机体自身免疫，综合评价其效果优于常用抗真菌药物氟康唑[15]，体外研究发现黄连抑菌效果最为显著[16]。黄连解毒汤中的黄连碱、巴马汀、小檗碱等多种生物碱是发挥其抑菌活性的物质基础，并且其对革兰阳性菌的抑菌活性显著强于革兰阴性菌[17]；而黄连解毒汤中的黄连、黄芩和栀子均具有抑制病毒神经氨酸酶的活性[18]，进一步研究发现包括黄芩苷在内的13种生物活性成分具有较强的神经氨酸酶和甲型H1N1流感病毒抑制活性[14]。

中医药在疾病治疗中发挥的作用越来越大，近年来黄连解毒汤等中药对新型冠状病毒感染的防治就是一个例子。对我国24个地区防治新型冠状病毒感染的中医药诊疗方案进行分析发现，黄连解毒汤的应用频次为9次[19]，为治疗该病症的中药方剂之一。近期研究发现，黄连解毒汤中的活性化合物可能通过靶向血管内皮生长因子A、丝裂原活化蛋白激酶3等多条信号通路对新型冠状病毒感染产生治疗作用[20]，发挥出中医药独特的多靶点、多通路优势。

2.2 抗炎

黄连解毒汤在既往应用中已被证明具有强大的抗炎能力。临床研究表明，在抗感染常规基础治疗期间，40例脓毒症患者同时接受黄连解毒汤连续治疗14天后，其中医证候评分显著改善。同时，黄连解毒汤还表现出有效抑制全身炎症反应的作用，进一步降低了血清胱抑素C、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白等肾损伤标志物的水平[21]。多项研究结果表明，黄连解毒汤给药可显著降低内毒素诱导的白介素（interleukin，IL）-6，IL-1β和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等促炎细胞因子，趋化因子配体3等趋化因子和前列腺素E2、类花生酸和NO等炎性介质的水平，从而抑制过度的免疫反应和炎症反应[22-24]。黄连解毒汤可以通过调节树突状细胞的抗原呈递功能，削弱T淋巴细胞的活化，进而发挥抗炎和止痒作用来治疗特应性皮炎[25]。黄连解毒汤还可以通过下调高迁移率族蛋白B1的表达，抑制其介导的小鼠表皮细胞与巨噬细胞之间的炎症相互作用，改善X射线诱导的皮肤病变[26]。综上所述，黄连解毒汤可以通过降低炎症介质的表达、抑制促炎细胞的活化、调节细胞间的互作等多途径发挥抗炎作用，改善多种炎症性疾病的病理状态。

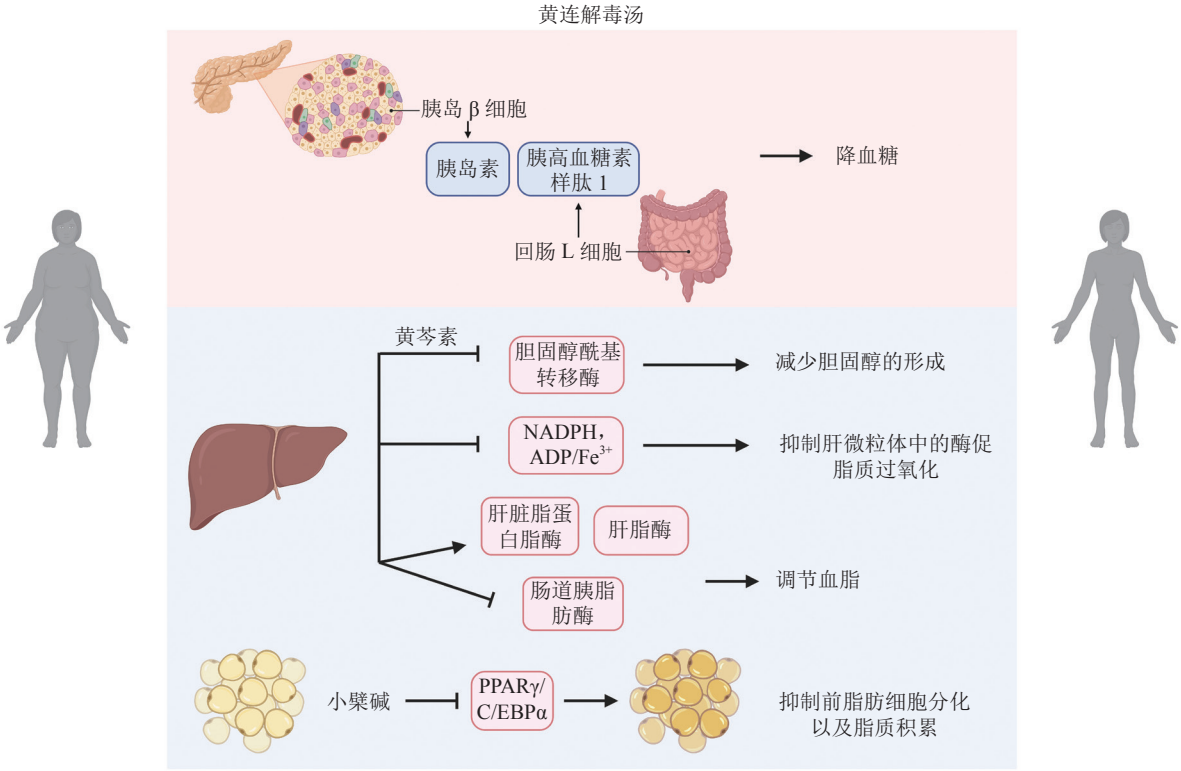
研究发现，黄连解毒汤中发挥抗炎作用的主要活性成分为小檗碱、京尼平苷等[22-23]。其中巴马汀、小檗碱、黄芩苷、京尼平苷等单体成分对脓毒症下不同器官均表现出保护活性，其可通过结合脂多糖的主要组成部分脂质A，进而减少炎症因子的表达[27]，发挥抗炎活性。Lu等[28]发现黄连解毒汤中环烯醚萜类和黄酮苷类组分具有更强的抗氧化活性，生物碱类和黄酮苷类组分抑制IL-6和NO等炎症介质的作用更强，其生物学效应相互补充。陈桂荣等[29]研究发现黄酮类成分（主要存在于黄芩中）与生物碱类成分（主要存在于黄连和黄柏中）之间的相互作用，有助于改善生物碱类成分口服生物利用度低及其副作用的问题，而增加环烯醚萜类成分（主要存在于栀子中）后，黄连解毒汤还以整体的形式协同发挥更强的抗炎效果。这些发现为黄连解毒汤的配伍应用以及抗炎活性物质基础提供了合理的解释。

2.3 糖脂代谢调节作用

中医理论认为热毒是导致糖脂代谢异常的病因之一，热毒损伤正气，脏腑功能失调；而依据中医药理论，黄连解毒汤具有清热解毒作用，使用黄连解毒汤这一药物与造成糖脂代谢紊乱的热毒性病因相契合，对症用药发挥其独特的综合作用。

现代药理学研究表明，黄连解毒汤能够增加胰岛素和胰高血糖素样肽1水平，改善胰岛β细胞和回肠L细胞功能[30]，降低2型糖尿病患者的血糖水平[31]（见图1）。多项Meta分析研究表明，黄连解毒汤单独使用治疗2型糖尿病与临床常用降糖药物二甲双胍疗效相当，联合基础降血糖治疗呈现出更好的改善患者血糖的作用[32-33]。

除上述作用外，黄连解毒汤还显示出对血脂异常的改善作用（见图1）。研究发现，黄连解毒汤能够通过影响DNA结合转录因子活性响应、调节脂质定位和储存、影响活性氧代谢等多个相关过程，来改善血脂异常[34]。具体而言，研究结果表明黄连解毒汤通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体γ（peroxisome proliferator-activated receptor γ，PPARγ）/CCAAT/增强子结合蛋白α（CCAAT/enhancer binding protein α，C/EBPα）信号通路，阻止前体脂肪细胞的分化和脂质的积累[35]；抑制胆固醇酰基转移酶活性，减少肝细胞内胆固醇酯的形成[36]；抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）和腺苷二磷酸（adenosine diphosphate，ADP）/Fe^{3+}复合物，抑制脂质过氧化[37]；增加肝脏脂代谢酶（如肝脏脂蛋白脂酶和肝酯酶）活性，抑制肠道胰脂肪酶活性，从多方面调节机体的脂质代谢[38]。此外，研究还发现小檗碱是黄连解毒汤发挥作用的关键成分，它通过抑制炎症和血管内皮损伤、促进胆固醇逆转运与清除等方式调节血脂代谢，栀子苷则能够促进小檗碱的吸收，使其调节作用发挥最大化[39]。



注：本图由 BioRender 创建（https://BioRender.com/z09n368）
NADPH：reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸）；ADP：adenosine diphosphate（腺苷二磷酸）；PPARγ：peroxisome proliferator-activated receptor γ（过氧化物酶体增殖物激活受体 γ）；C/EBPα：CCAAT/enhancer binding protein α（CCAAT/ 增强子结合蛋白 α）

图 1 黄连解毒汤调节糖脂代谢的作用机制

Figure 1 Mechanism of Huang-Lian Jie-Du decoction regulating glucose and lipid metabolism

由于糖脂代谢紊乱会增加患者发生动脉粥样硬化及心肌肥大等疾病的风险，黄连解毒汤的这种治疗作用对于预防这些疾病具有重要意义。具体研究还表明，黄连解毒汤可以抑制血管平滑肌细胞和巨噬细胞来源的泡沫细胞的形成，减少脂质蓄积，从而延缓动脉粥样硬化的发展[40-41]。笔者课题组之前的研究也表明黄连解毒汤给药降低了血清中胆固醇酯、神经酰胺、甘油酯、脂肪酸和磷脂等水平，通过调节脂质代谢，改善了小鼠的病理性心脏肥大和重塑，增强心脏功能[42]。

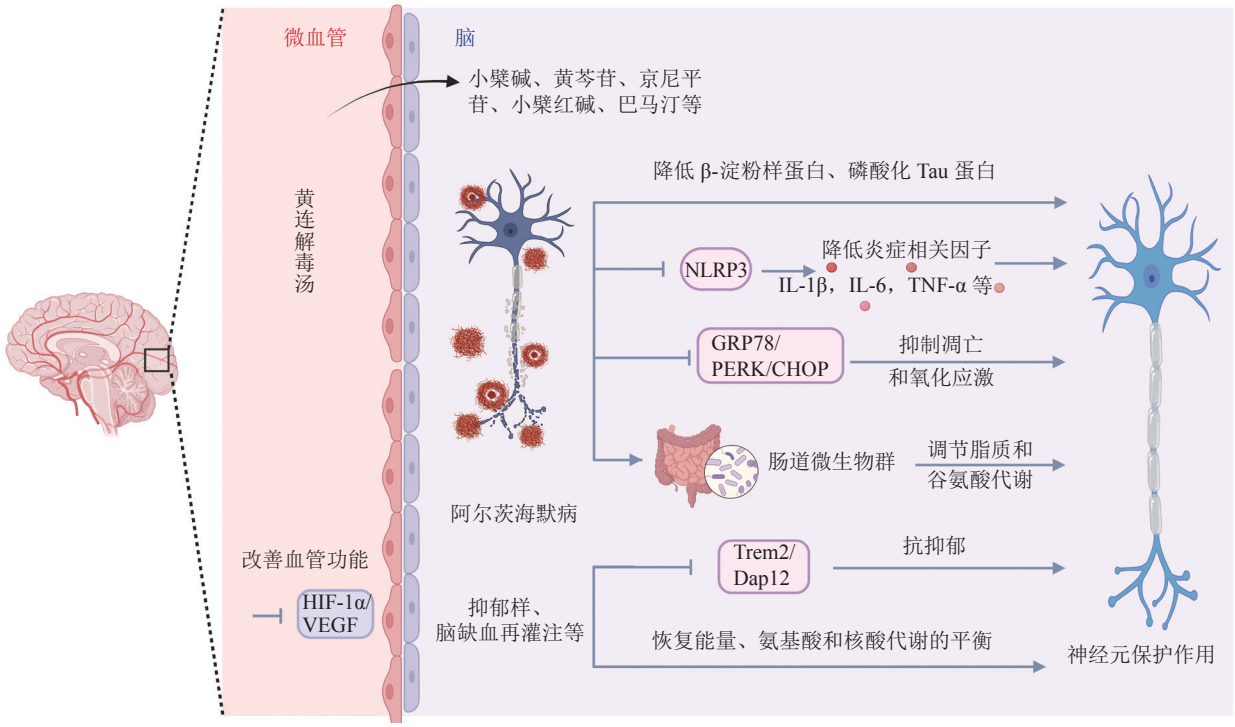
2.4 神经元保护作用

大量研究表明黄连解毒汤在阿尔茨海默病治疗过程中表现出显著的神经保护作用（见图 2）。临床试验发现，100 例阿尔茨海默病患者连续服用黄连解毒汤 12 周后，脑脊液中的 β-淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）、磷酸化 Tau 蛋白和炎症因子的水平降低[43]。进一步药理学研究表明，黄连解毒汤含药血清可抑制葡萄糖调节蛋白 78（glucose regulated protein 78，GRP78）-蛋白激酶 R 样内质网激酶（protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）/CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白（CCAAT enhancer binding protein-homologous protein，CHOP）信号通路，降低 Aβ 诱导的海马神经元细胞凋亡，抑制氧化应激和线粒体功能障碍，发挥对神经元细胞的保护作用[44-45]。黄连解毒汤通过抑制缺氧诱导因子-1α（hypoxia inducible factor-1α，HIF-1α）和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的表达改善 APP/PS1 双转基因小鼠脑组织的血管功能障碍，提高阿尔茨海默病小鼠的免疫能力和认知能力[46]。

神经炎症也是阿尔茨海默病神经退行性病变过程中的关键因素之一[47]，而黄连解毒汤可以通过下调海马区域核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3（nucleotidebinding oligomerization domain-like receptor protein 3，NLRP3）炎性小体信号通路，抑制小胶质细胞的活化，下调 IL-1β，IL-6 和 TNF-α 等炎症因子的表达，改善神经元损伤[48]。此外，黄连解毒汤能够通过富集产生短链脂肪酸的肠道微生物群[49]，调节机体的脂质和谷氨酸代谢[50]，如花生四烯酸、二氨基庚二酸和 1-氨基环丙烷羧酸等，来抑制氧化应激和神经炎症，改善小鼠认知功能障碍。黄连解毒汤还能够抑制 2 型髓细胞触

发受体（triggering receptor expressed on myeloid cells 2，Trem2）/DNAX 活化蛋白 12（DNAX activation protein 12，Dap12）信号通路发挥抗抑郁作用[51]，平衡能量、氨基酸和核酸代谢改善脑缺血再灌注损伤[52]，在帕金森病、乙型脑炎等其他多种疾病中也发挥神经保护作用[53-54]，延缓疾病发展进程。

Liao 等[55]筛选和鉴定了包括黄芩苷、汉黄芩苷、小檗红碱、巴马汀和脱氢紫堇碱等 15 种可以特异性结合小鼠海马神经元细胞膜的潜在活性成分。此外，研究发现在 APP/PS1 双转基因小鼠脑脊液中检测到京尼平苷、小檗碱、小檗红碱、巴马汀、黄芩苷等 9 种黄连解毒汤的活性成分，提示这些活性成分可以穿过血脑屏障，通过调节小胶质细胞活化，抑制中枢神经系统的炎症反应，发挥神经保护作用[5,56]；并且研究发现黄连解毒汤自沉淀比上清液具有更好的神经细胞保护作用[9]。



注：本图由 BioRender 创建（https://BioRender.com/k88n731）
NLRP3：nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3（核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3）；IL-1β：interleukin-1β（白介素-1β）；IL-6：interleukin-6（白介素-6）；TNF-α：tumor necrosis factor-α（肿瘤坏死因子-α）；GRP78：glucose regulated protein 78（葡萄糖调节蛋白 78）；PERK：protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase（蛋白激酶 R 样内质网激酶）；CHOP：CCAAT enhancer binding protein-homologous protein（CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白）；Trem2：triggering receptor expressed on myeloid cells 2（2 型髓细胞触发受体）；Dap12：DNAX activation protein 12（DNAX 活化蛋白 12）；HIF-1α：hypoxia inducible factor-1α（缺氧诱导因子-1α）；VEGF：vascular endothelial growth factor（血管内皮生长因子）

图 2 黄连解毒汤的神经保护作用机制

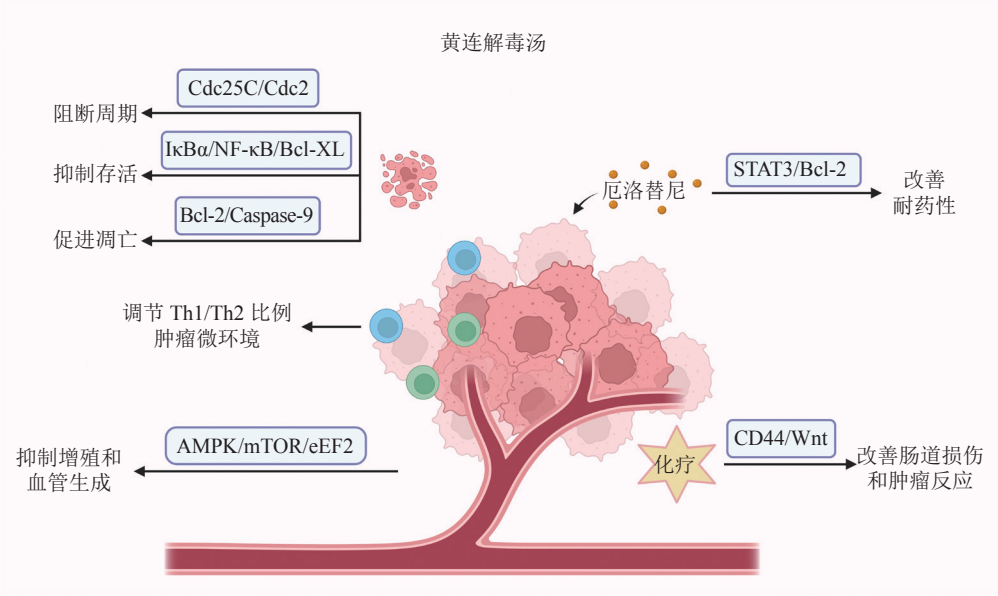
Figure 2 Neuroprotective mechanism of Huang-Lian Jie-Du decoction

2.5 抗肿瘤

随着医学的发展，癌症的治疗不再只依靠手术、放疗和化疗，而是向全面、多元化的治疗方案发展。中医药作为补充与替代医学的重要组成部分，在癌症的预防和治疗方面的应用越来越多。

多项研究表明黄连解毒汤抗肿瘤作用途径广泛，可通过诱导细胞分裂周期蛋白 25 同源蛋白 C（cell division cyclin 25 homolog C，Cdc25C）/细胞分裂周期蛋白 2（cell division cyclin 2，Cdc2）的磷酸化阻断细胞周期，调节核因子 κB 抑制因子 α（inhibitor of nuclear factor-κB alpha，IκBα）/核因子 κB（nuclear factor-κB，NF-κB）/B 淋巴细胞瘤 XL 蛋白（B-cell lymphoma-extra large，Bcl-XL）信号通路抑制肿瘤细胞存活信号的传导，调节 B 细胞淋巴瘤因子 2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）/含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 9（cysteinyl aspartate specific proteinase 9，Caspase-9）的表达诱导肿瘤细胞凋亡，通过 AMP 活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）/真核细胞翻译延长因子 2（eukaryotic elongation factor 2，eEF2）信号通路抑制肿瘤的血管生成，从而选择性地抑制肝细胞癌的生长和转移[57-58]，而对正常肝细胞没有明显毒性。此外，谢卫红等[59]还发现，黄

连解毒汤联合低剂量沙利度胺能有效调节机体 Th1/Th2 细胞平衡，减少周围神经病变，通过调节肿瘤生长环境显著改善多发性骨髓瘤症状。刘尚勤等 [60] 则发现，口服黄连解毒汤可明显减少骨髓和外周血原始粒细胞和早幼粒细胞数，降低肿瘤细胞血红素加氧酶-1 基因（heme oxygenase-1 gene，*HO-1*）的表达，使慢性粒细胞白血病由加速期重新恢复到慢性期。以上研究证明黄连解毒汤可用于直接干预或辅助治疗多种癌症，如肝细胞癌、多发性骨髓瘤、白血病等，抑制肿瘤的生长、转移和复发进程（见图 3）。



注：本图由 BioRender 创建（https://BioRender.com/q50m925）
Cdc25C：cell division cyclin 25 homolog C（细胞分裂周期蛋白 25 同源蛋白 C）；Cdc2：cell division cyclin 2（细胞分裂周期蛋白 2）；IκBα：inhibitor of nuclear factor-κB alpha（核因子 κB 抑制因子 α）；NF-κB：nuclear factor-κB（核因子 κB）；Bcl-XL：B-cell lymphoma-extra large（B 淋巴细胞瘤 XL 蛋白）；Bcl-2：B-cell lymphoma 2（B 细胞淋巴瘤因子 2）；Caspase-9：cysteinyl aspartate specific proteinase 9（含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 9）；STAT3：signal transducer and activator of transcription 3（信号转导及转录激活蛋白 3）；AMPK：AMP-activated protein kinase（AMP 活化蛋白激酶）；mTOR：mammalian target of rapamycin（哺乳动物雷帕霉素靶蛋白）；eEF2：eukaryotic elongation factor 2（真核细胞翻译延长因子 2）；CD44：cluster of differentiation 44（分化抗原 44）

图 3 黄连解毒汤的抗肿瘤作用机制

Figure 3 Anti-tumor mechanism of Huang-Lian Jie-Du decoction

除了抗肿瘤作用外，黄连解毒汤还被发现具有改善临床抗肿瘤药物耐药性、改善患者预后的作用。厄洛替尼是表皮生长因子受体特异性酪氨酸激酶抑制剂，被广泛应用于非小细胞肺癌的临床治疗。研究表明黄连解毒汤显著促进厄洛替尼诱导的肿瘤细胞的凋亡，抑制信号转导及转录激活蛋白 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）/Bcl-2 信号通路，增强了非小细胞肺癌对厄洛替尼的敏感性 [61]，减少常规药物疗法带来的副作用。黄连解毒汤通过分化抗原 44（cluster of differentiation 44，CD44）/Wnt 信号通路，减少化疗诱发的肠道损伤和腹泻，改善原位结直肠癌患者的生活质量 [62]。作为辅助治疗手段，黄连解毒汤在肿瘤治疗中显示出良好的疗效，且不良反应较少。

3 研究难点及突破性进展

中医证候是疾病发展到一定阶段时，致病因素和体内外环境相互作用的综合反映，临床表现为一组有内在联系的症状和体征 [63]。而研究发现许多疾病都是由多种风险因素共同导致的，表现出复杂的病理特征，给治疗和研究带来许多挑战。在这种情况下，仅仅针对单一靶点进行研究存在明显的局限性。中药及其复方具有多组分、多靶点、多途径协同作用的独特优势，在这些复杂疾病的治疗和研究中发挥着重要作用 [64]。因此“证候类”中药新药的开发与临床疗效评价一直是中药创新研究的热点与难点。

黄连解毒丸是国内首个获得临床研究批准的“证候类”中药新药（6.1.2 类），其以黄连解毒汤为基础方，作用广泛，目前已完成Ⅱ期临床研究。孙艳君 [65] 以 229 例口腔溃疡、牙龈炎和急性咽炎患者为研究对象，围绕引起实热火毒证的相关因素“能量代谢-炎症-氧化应激”展开研究，证实了黄连解毒丸能显著改善实热火毒证患者的中医证候评分，

如口鼻气热、咽喉肿痛、小便黄赤、红热肿痛、大便燥结、红舌燥苔等症状；罗珂珂等[66-67]筛选验证了10余个相关的生物标志物，如唾液中琥珀酸、血浆中4-羟基壬烯醛和腺苷三磷酸；进一步发现黄连解毒丸通过抑制口腔唾液微生物群中的普雷沃菌属，下调琥珀酸水平，并抑制其与受体蛋白琥珀酸受体1的结合，进而抑制HIF-1α/基质金属蛋白酶9信号通路，抑制下游花生四烯酸代谢，特别是4-羟基壬烯醛，改善实热火毒证患者的炎症爆发和能量代谢紊乱[68]。以上研究为黄连解毒丸“清热解毒”的临床疗效提供了客观证据，为疾病的临床诊断和干预提供了新的思路和靶点，是“证候类”新药开发和评价的突破性进展。

近年来，中医药证候的科学内涵与代谢、体内微生物、免疫等现代生物分子机制密切相关。黄连解毒丸的研究将经典名方与现代医药技术结合，为“证候类”中药新药的临床试验研究探索出了前所未有的路径和方式，对构建我国中药新药诊断和评价标准体系具有开创性作用。

4 总结与展望

黄连解毒汤作为经典传统复方，不仅拥有悠久的临床应用历史，更凭借其优良的安全性与确切疗效，在多种疾病的研究与临床实践中积累了丰富案例。通过文献梳理可见，近年来该复方的研究方法与技术手段呈现显著创新趋势：例如，基于细胞膜结合的体外仿生亲和识别技术已被用于中药活性成分筛选[69]，计算机数据库智能预测靶点、多组学整合解析中医证候等技术也逐步应用于研究中——这些创新方法为深入阐明黄连解毒汤的药效物质基础、解析其作用靶点与机制提供了更坚实的科学支撑。同时，该复方的适应证探索也进一步拓宽，研究重心不再局限于疾病本身的治疗，而是延伸至与其他药物的联合应用策略，以及对药物副作用的干预、疾病预后的改善等领域。这种多元化的综合治疗思路，能够为患者提供更全面的诊疗方案，在提升治疗效果的同时，进一步改善患者生活质量。

然而，当前黄连解毒汤的相关研究仍存在若干待突破的不足，主要集中于以下3个方面：1）该复方成分复杂且作用通路繁多，目前针对其调节脂质代谢等关键生理过程的作用机制仍存在较多研究空白。因此，未来需进一步深化组方配伍规律的解析，同时加强中药活性成分的精准筛选与体内代谢等方面的研究。2）关于黄连解毒汤自沉淀现象的药理活性与作用机制研究尚为薄弱，这一领域的深入探索对指导临床科学用药、避免潜在药效损失或不良反应具有重要意义，需重点推进。3）中药新药研发体系、中医疾病诊断标准及疗效评价体系的标准化建设仍有待完善，相关标准的不统一已成为制约黄连解毒汤等传统中药走向国际化的关键瓶颈，亟需通过系统性研究构建符合国际认可的标准体系。

基于上述研究现状，未来可围绕上述不足展开针对性研究：一方面，通过技术创新与方法优化填补机制研究空白、明确自沉淀的药理意义；另一方面，加快标准化体系建设以推动传统中药的现代化与全球化进程，最终为黄连解毒汤的临床应用拓展与科学价值挖掘提供更全面的支撑。

[参考文献]

[1] Chen G, Wang X, Liu C, *et al*. The interaction of MD-2 with small molecules in huanglian jiedu decoction play a critical role in the treatment of sepsis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 947095.

[2] Yuan Z, Yang L, Zhang X, *et al*. Huang-Lian-Jie-Du decoction ameliorates acute ulcerative colitis in mice via regulating NF-κB and Nrf2 signaling pathways and enhancing intestinal barrier function[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1354.

[3] Liu H, Chen X, Liu Y, *et al*. Antithrombotic effects of Huanglian Jiedu decoction in a rat model of ischaemia-reperfusion-induced cerebral stroke[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 823–827.

[4] Zhang X J, Deng Y X, Shi Q Z, *et al*. Hypolipidemic effect of the Chinese polyherbal Huanglian Jiedu decoction in type 2 diabetic rats and its possible mechanism[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(5): 615–623.

[5] Qi Y Y, Heng X, Yao Z Y, *et al*. Involvement of Huanglian Jiedu decoction on microglia with abnormal sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 931–950.

[6] He D, Liao F, Wang P, *et al*. Rapid separation and identification of 96 main constituents in Huanglian Jiedu decoction *via* ultra-high performance liquid chromatography-Orbitrap Fusion Tribrid mass spectrometer[J]. *J Mass Spectrom*, 2022, 57(10): e4888.

[7] Chen M, Wang P, Li T, *et al*. Comprehensive analysis of Huanglian Jiedu decoction: revealing the presence of a self-assembled phytochemical complex in its naturally-occurring precipitate[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 195: 113820.

[8] Zhang C, Zhao R, Yan W, *et al*. Compositions, formation mechanism, and neuroprotective effect of compound precipitation from the traditional Chinese prescription Huang-Lian-Jie-Du-Tang[J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 1094.

[9] Wang H, Li T, Xiang H, *et al*. Origin and formation mechanism investigation of compound precipitation from the traditional Chinese prescription Huang-Lian-Jie-Du-Tang by isothermal titration calorimetry[J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1456.

[10] 房康，吴高荣，王辉，等．黄连解毒汤自沉淀化学成分及其抗PC12细胞损伤研究 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3714-3719.

[11] 高晓慧，梁馨元，何舒平，等．黄连解毒汤联合氟康唑对白色念珠菌生物膜的体外影响的研究 [J]. 广东化工, 2022, 49(2): 29-30, 70.

[12] 刘林灏，刘凯菲，韦柳伊，等．基于网络药理学探究黄连解毒汤抑制牙龈卟啉单胞菌产生抗阿尔茨海默病效果的作用机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(S1): 21.

[13] 王晖，李菊英．黄连解毒汤联合铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌感染的效果分析 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9): 1241-1243.

[14] Zhou X, Li H, Shi Z, *et al*. Inhibition activity of a traditional Chinese herbal formula Huang-Lian-Jie-Du-Tang and its major components found in its plasma profile on neuraminidase-1[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 15549.

[15] 阎力君，吕欣彧，张多，等．黄连解毒汤有效成分的提取及其对体内白色念珠菌的清除作用 [J]. 中国畜牧兽医, 2019, 46(11): 3414-3421.

[16] 张新研．黄连解毒汤组方在体外对白念珠菌生物膜的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(19): 150-151.

[17] 杜巧辉，彭成，万峰，等．黄连解毒汤抑菌作用的物质基础研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(6): 1316-1318.

[18] Han X, Zhang D K, Guo Y M, *et al*. Screening and evaluation of commonly-used anti-influenza Chinese herbal medicines based on anti-neuraminidase activity[J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(10): 794-800.

[19] 郑文科，张俊华，杨丰文，等．中医药防治新型冠状病毒肺炎各地诊疗方案综合分析 [J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 277-280.

[20] Xu X, Liu L, Cao X, *et al*. Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanism prediction of Huanglian Jiedu Decoction in the treatment of COVID-19[J]. *DCM*, 2022, 5(1): 18-32.

[21] 董军，陈童，庄宁，等．黄连解毒汤辅治对脓毒症患者血清炎症瀑布效应相关因子和肾损伤标志物水平的影响 [J]. 四川中医, 2023, 41(12): 89-92.

[22] Li X, Wei S, Ma X, *et al*. Huanglian Jiedu Decoction exerts antipyretic effect by inhibiting MAPK signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 2209574.

[23] Chen Y, Peng M, Li W, *et al*. Inhibition of inflammasome activation *via* sphingolipid pathway in acute lung injury by Huanglian Jiedu decoction: an integrative pharmacology approach[J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154469.

[24] 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.

[25] Xu Y, Chen S, Zhang L, *et al*. The anti-inflammatory and anti-pruritus mechanisms of Huanglian Jiedu Decoction in the treatment of atopic dermatitis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 735295.

[26] Wang J, Xie K H, Ren W, *et al*. Huanglian Jiedu plaster ameliorated X-ray-induced radiation dermatitis injury by inhibiting HMGB1-mediated macrophage-inflammatory interaction[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(Pt B): 115917.

[27] Chen G R, Zhang G, Li M Y, *et al*. The effective components of Huanglian Jiedu Decoction against sepsis evaluated by a lipid A-based affinity biosensor[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 369-376.

[28] Lu J, Wang J S, Kong L Y. Anti-inflammatory effects of Huang-Lian-Jie-Du decoction, its two fractions and four typical compounds[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 911-918.

[29] 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.

[30] Yu Y L, Lu S S, Yu S, *et al*. Huang-lian-jie-du-decoction modulates glucagon-like peptide-1 secretion in diabetic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124(3): 444-449.

[31] Wang M, Wang T, Gu F. Efficacy of Huanglian Jiedu decoction for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Complement Med Res*, 2024, 31(2): 187-200.

[32] 陈一君，吴庆光，刘颖，等．黄连解毒汤单独用药及联合用药对2型糖尿病治疗效果的Meta分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10): 212-220.

[33] 郭婷婷．黄连解毒汤单独用药及联合用药对2型糖尿病治疗效果的Meta分析 [J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(19): 53-54.

[34] Gong Z, Li R, Chen S, *et al*. Study on the mechanism of Huanglian Jiedu Decoction in treating dyslipidemia based on network pharmacology[J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 2457706.

[35] Ikarashi N, Tajima M, Suzuki K, *et al*. Inhibition of preadipocyte differentiation and lipid accumulation by Orengedokuto treatment of 3T3-L1 cultures[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(1): 91-100.

[36] Yotsumoto H, Yanagita T, Yamamoto K, *et al*. Inhibitory effects of oren-gedoku-to and its components on cholesteryl ester synthesis in cultured human hepatocyte HepG2 cells: evidence from the cultured HepG2 cells and in vitro assay of ACAT[J]. *Planta Med*, 1997, 63(2): 141-145.

[37] Hayashi T, Ohta Y, Inagaki S, *et al*. Inhibitory action of Oren-gedoku-to extract on enzymatic lipid peroxidation in rat liver microsomes[J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(10): 1165-1170.

[38] 金瑾，张扬，胡文祥，等. 黄连解毒汤对高脂血症大鼠血脂代谢及其相关基因表达的影响 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(3): 275-279.

[39] 张连军，莫鸣，李博，等. 黄连解毒汤及其模拟组合调节高血脂症模型小鼠血脂代谢的初步研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(2): 23-27.

[40] 刘婷，于红红，王文佳，等. 基于 PPARγ/LXRα/ABCG1 通路探讨黄连解毒汤对泡沫细胞脂质蓄积的干预作用 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 838-842.

[41] Lin J, Gu M, Wang X, *et al*. Huanglian Jiedu decoction inhibits vascular smooth muscle cell-derived foam cell formation by activating autophagy *via* suppressing P2RY12[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118125.

[42] Chen Q Q, Wang F X, Cai Y Y, *et al*. Untargeted metabolomics and lipidomics uncovering the cardioprotective effects of Huanglian Jiedu Decoction on pathological cardiac hypertrophy and remodeling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270: 113646.

[43] 陈洪琳，关放. 黄连解毒汤促进匹伐他汀治疗阿尔兹海默症的机制研究 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(19): 2283-2286.

[44] 张茹兰，黄启辉，黄秀芳，等. 黄连解毒汤含药血清对 Aβ25-35 诱导 HT22 细胞损伤的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(5): 1017-1022.

[45] 龙春频，林泉峰，欧阳坚，等. 黄连解毒汤含药血清对 Aβ 诱导的海马神经元凋亡及 GRP78/PERK/CHOP 通路的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(3): 619-623.

[46] 张英华，吕翰林，周建文，等. 黄连解毒汤调节 HIF-1α/VEGF 信号通路改善 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆能力的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(7): 1-8.

[47] Tejera D, Mercan D, Sanchez-Caro J M, *et al*. Systemic inflammation impairs microglial Aβ clearance through NLRP3 inflammasome[J]. *EMBO J*, 2019, 38(17): e101064.

[48] 王俊力，张慧芳，徐鑫梓，等. 黄连解毒汤通过抑制 NLRP3 炎性小体改善 Tau/APP/PS1 转基因 AD 小鼠神经元损伤的机制研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(6): 1-12.

[49] Gu X, Zhou J, Zhou Y, *et al*. Huanglian Jiedu decoction remodels the periphery microenvironment to inhibit Alzheimer's disease progression based on the "brain-gut" axis through multiple integrated omics[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 44.

[50] Xu M, Yue Y, Huang J. Efficacy evaluation and metabolomics analysis of Huanglian Jiedu decoction in combination with donepezil for Alzheimer's disease treatment[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 235: 115610.

[51] Zheng J Y, Li X X, Lin W Y, *et al*. Huang-Lian-Jie-Du decoction alleviates depressive-like behaviors in dextran sulfate sodium-induced colitis mice *via* Trem2/Dap12 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315: 116658.

[52] Fu X, Wang J, Liao S, *et al*. 1H 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.

[53] 张忠文，陈国华，黄露麒，等. 黄连解毒汤活性成分保护帕金森症脑神经细胞损伤机制的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 17-23.

[54] 徐曦，陈双扣，谭小庆，等. 黄连解毒汤治疗乙型脑炎的作用机制研究 [J]. 河南中医, 2023, 43(11): 1672-1679.

[55] Liao F, He D, Vong C T, *et al*. Screening of the active ingredients in Huanglian Jiedu decoction through amide bond-Immobilized magnetic nanoparticle-assisted cell membrane chromatography[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1087404.

[56] Sun L M, Zhu B J, Cao H T, *et al*. Explore the effects of Huang-Lian-Jie-Du-Tang on Alzheimer's disease by UPLC-QTOF/MS-based plasma metabolomics study[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 151: 75-83.

[57] Hsu Y L, Kuo P L, Tzeng T F, *et al*. Huang-lian-jie-du-tang, a traditional Chinese medicine prescription, induces cell-cycle arrest and apoptosis in human liver cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(7pt2): e290-e299.

[58] Wang N, Feng Y, Tan H Y, *et al*. Inhibition of eukaryotic elongation factor-2 confers to tumor suppression by a herbal formulation Huanglian-Jiedu decoction in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 309-318.

[59] 谢卫红，安娜. 黄连解毒汤对多发性骨髓瘤患者外周血 Th1/Th2 平衡及周围神经病变的影响 [J]. 中医学报, 2020, 35(1): 194-198.

[60] 刘尚勤，谭细友，李倩，等. 黄连解毒汤通过抑制血红素加氧酶-1 发挥逆转慢性粒细胞白血病加速期的作用 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2009, 30(6): 705-709.

[61] Zhou X, Liu B, Ning Q, *et al*. Combination of Huanglian Jiedu Decoction and erlotinib delays growth and improves sensitivity of EGFR-mutated NSCLC cells *in vitro* and *in vivo via* STAT3/Bcl-2 signaling[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(1): 217-229.

[62] Chan Y T, Cheung F, Zhang C, *et al*. Ancient Chinese medicine herbal formula Huanglian Jiedu decoction as a neoadjuvant treatment of chemotherapy by improving diarrhea and tumor response[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 252.

[63] 杨忠奇, 何星灵, 刘东华, 等. 基于人用经验的证候类中药新药研发策略 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(3): 849-852.

[64] 施繁莉, 吕慧侠, 张振海. 中药药效物质基础的相对动态性研究进展 [J]. 药学进展, 2021, 45(11): 855-861.

[65] 孙艳君. 黄连解毒丸治疗实热火毒证的临床研究 [D]. 天津：天津中医药大学, 2022.

[66] 罗珂珂. 黄连解毒丸治疗实热火毒证临床生物标志物的探索与筛选 [D]. 北京：中国中医科学院, 2023.

[67] 罗珂珂, 赵海誉, 司南, 等. 基于Ⅱ期临床试验研究血浆中ATP、4-HNE、ACTH水平对黄连解毒丸改善实热火毒证的临床应用价值 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 1124-1131.

[68] Luo K, Zhao H, Wang M, *et al*. Huanglian Jiedu Wan intervened with "Shi-Re Shanghuo" syndrome through regulating immune balance mediated by biomarker succinate[J]. *Clin Immunol*, 2024, 258: 109861.

[69] 胡琪, 解笑瑜, 王嗣岑. 细胞膜仿生亲和识别技术在中药活性成分筛选中的应用研究进展 [J]. 药学进展, 2023, 47(11): 864-874.



[专家介绍] 齐炼文：中国药科大学教授、博士生导师，国家自然科学基金青年科学基金项目（A类）获得者（2018）。现任沈阳药科大学副校长、国家中医药管理局“中药生命组学”高水平交叉创新学科带头人。入选中组部“万人计划”，获得中国青年科技奖等奖项。从事“疾病靶标发现与中药干预”研究，形成了“源于临床-瞄准代谢-研发药物-回归临床”的转化研究模式。主持国家自然科学基金重点项目、重大研究计划、国家重点研发计划、国家重大新药创制等，以通信作者在 *Circulation*，*J Am Coll Cardiol*，*Eur Hear J*，*Gastroenterology*，*Nat Commun* 等发表论文100余篇；论文共被引用10 000次，H指数为62，入围全球前2%终身影响力学者；获中国发明专利授权20件、美国专利授权2件，部分实现转化。研发临床试验药物1个、中药候选新药1个。



[专家介绍] 张蕾：中国药科大学研究员、博士生导师，入选国家高层次青年人才项目。主持国家自然科学基金面上、青年项目，以及江苏省优秀青年基金等项目，研究方向为心血管病靶标发现与药物干预。以第一作者或通信作者在 *Eur Heart J*，*Circulation*，*Nat Commun* 等杂志发表多篇论文。近年来一直聚焦新靶点NEU1，采用药理学、分子生物学等方法，研究NEU1在心血管病发生发展中的作用及机制，并以NEU1为可干预靶点，筛选有效药物。