

犀角地黄汤“异病同治”和急性脑病潜在保护的分子机制

谷晨阳^{1,2} 龙军³ 蔺钰琪⁴ 庞吾华⁴ 陈美琪^{1,2} 刘佳乐⁵ 张建峰⁶ 陈旭义^{1,2}

¹天津大学融合医学中心,天津 300072; ²武警特色医学中心,天津 300162; ³东莞市康复医院,广东东莞 510280; ⁴天津中医药大学研究生院,天津 301617; ⁵哈尔滨医科大学,黑龙江哈尔滨 150081;

⁶南方医科大学中西医结合医院,广东广州 510310

通信作者:陈旭义, Email: chenxuyi1979@126.com

【摘要】 犀角地黄汤是以治疗多种热证尤其是血热证而闻名的中药古方,近年来因其临床应用范围广泛而受到关注,特别是对涉及多种疾病的“异病同治”理论和脑病的潜在保护作用。本综述探讨了犀角地黄汤调节免疫系统和抑制炎症反应的作用机制。在临床应用中,犀角地黄汤的作用主要涵盖了感染性疾病、黏膜及皮肤疾病和消化系统疾病,有改善血热症状、免疫状态及炎症反应方面的优势。在脑病方面,犀角地黄汤对卒中和中暑等急性脑病的潜在保护作用可能与其调节炎症因子和氧化应激反应相关。借助中医学辨证理论,基于循证医学,可以从其他中医处方中发现有相似病理生理机制或类似药理学的中药材或活性成分,充分发挥中药古方的“异病同治”机制,以更好地对组织和器官起到治疗作用。

【关键词】 中医; 犀角地黄汤; 感染性疾病; 急性脑病; 异病同治

基金项目: 广东省中医药局科研课题(202304191155257920)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.06.024

Molecular mechanisms and potential protection of Xijiao Dihuang decoction in "treating different diseases with the same therapy" on acute encephalopathy

Gu Chenyang^{1,2}, Long Jun³, Lin Yuqi⁴, Pang Wuhua⁴, Chen Meiqi^{1,2}, Liu Jiale⁵, Zhang Jianfeng⁶, Chen Xuyi^{1,2}

¹Integrative Medical Center, Tianjin University, Tianjin 300072, China; ²Characteristic Medical Center of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China; ³Dongguan Rehabilitation Hospital, Dongguan 510280, Guangdong, China; ⁴Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; ⁵Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang, China; ⁶Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510310, Guangdong, China

Corresponding author: Chen Xuyi, Email: chenxuyi1979@126.com

【Abstract】 Xijiao Dihuang decoction is an ancient traditional Chinese medicine (TCM) formula famous for treating various heat syndromes, especially blood-heat syndrome. In recent years, it has attracted widespread attention due to its diverse clinical applications, particularly the TCM theory of "treating different diseases with the same therapy" and its potential protective effects on encephalopathy. This review explores the therapeutic mechanisms of Xijiao Dihuang decoction, which mainly involve the regulation of the immune system and inhibition of inflammatory responses. In clinical practice, the applications of Xijiao Dihuang decoction mainly cover infectious diseases, mucosal and skin diseases, and digestive system diseases, with advantages in improving blood-heat symptoms, immune status, and inflammatory responses. Regarding encephalopathy, the potential protective effects of Xijiao Dihuang decoction on acute encephalopathies such as stroke and heatstroke may be associated with its regulation of inflammatory factors and oxidative stress responses. Based on TCM syndrome differentiation theory and evidence-based medicine, we can discover Chinese medicinal materials or active ingredients with similar pathophysiological mechanisms or pharmacological effects from other TCM formulas, giving full play to the "treating different diseases with the same therapy" mechanism of ancient TCM formulas to better protect the function of tissues and organs.

【Key words】 Traditional Chinese medicine; Xijiao Dihuang decoction; Infectious disease; Acute encephalopathy; Treating different diseases with the same therapy

Fund program: Research Project of Traditional Chinese Medicine Bureau of Guangdong Province (202304191155257920)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.06.024

犀角地黄汤由 4 种药物组成:犀牛角(现由水牛角替代)、生地黄、芍药、牡丹皮;最早见于南北朝时期的《小品方》,在《备急千金要方》中得以广泛应用并得名,是清热解毒、凉血止血的代表方剂之一。传统上,该方剂主要用于治疗外感温热病证,其表现症状繁杂,包括暑温脉虚、夜寐不安等。近年来,犀角地黄汤的适用范围持续扩大,不仅在传

统的热病领域显现疗效,还在多种内伤杂病以及急危重症治疗中获得显著成效^[1]。其“异病同治”的应用使得犀角地黄汤在中医药临床驾驭多个病证方面表现出独特的疗效,同时也提升了对其分子机制进行深入研究的迫切性。

犀角地黄汤主要用于治疗热病及出血性疾病,特别是在中医辨证为血热证的条件下。古籍记载,犀角地黄汤

被广泛应用于治疗诸如暑温脉虚、夜寐不安、烦渴舌赤等症,并且在现代医学研究中显示,其应用是通过不同的生物机制影响多个病理过程的^[2-3],这些机制包括抑制炎症因子^[4]、排除热邪及促进病理状态向健康状态的转变。犀角地黄汤还有改善血流动力学、消除病原体及通过细胞因子调节细胞内基因表达的能力,其整体药效特点不仅适用于外感温热病,近年来也在内伤杂病及急危重症的治疗中得到应用,并取得了显著的效果^[5-6]。

犀角地黄汤治疗感染性疾病的机制有较多研究,涉及多种因子和多个通路。由于犀角地黄汤多样化的药理活性,尤其是在改善循环系统与免疫功能方面的潜在作用,使其在中西医结合治疗中有独特价值。本综述基于现有动物实验和临床案例,简要总结了犀角地黄汤多靶点和多器官治疗作用。

1 犀角地黄汤治疗的基本机制

作为中医学经典方剂,犀角地黄汤以其独特的凉血散瘀、透热散邪及滋阴清热的功能,被广泛应用于治疗各类热病和出血性疾病^[7-8]。犀角地黄汤有效成分主要通过对免疫系统的多层次、多靶点调节来发挥作用,不仅限于临床症状的改善,还涉及复杂的分子机制调控。

1.1 对抗细菌感染时抗炎和免疫调理机制:犀角地黄汤在面对细菌感染时,发挥了显著的抗菌作用,其分子基础主要体现在激活机体的免疫反应和抑制病原体的生长繁殖。细胞因子信号转导抑制因子-1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS-1)是抗菌免疫反应中的一个关键调节因子,犀角地黄汤通过上调 SOCS-1 的表达,抑制 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)-信号转导和转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路的过度激活,从而减轻炎症反应。该机制对于防止细菌感染引发的全身性炎症反应尤其重要,能有效控制感染过程中不必要的免疫激活,避免组织损伤^[9]。

核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是一种普遍存在于真核生物中的核转录因子,与炎症、免疫反应有关,其调控包括炎症细胞因子、趋化因子和生长因子等基因表达。生理状态下, NF- κ B 处于细胞质内,与 NF- κ B 抑制因子(inhibitor of NF- κ B, I κ B)形成复合体而不具备活性,当受到细胞外信号等刺激后转移到细胞核,发挥促进基因转录的作用,从而增加了炎症细胞因子的表达,促进了疾病的发病进程。脓毒症是一种机体过度炎症反应性疾病,最终可导致感染性休克和多器官功能障碍。加味犀角地黄汤能抑制 NF- κ B 的活化,调节炎症因子的表达,缓解脓毒症导致的炎症和肺损伤^[7]。Li 等^[4]研究显示,犀角地黄汤通过调节 NF- κ B 和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)信号通路来改善脓毒症大鼠存活率。

脓毒症时,巨噬细胞的葡萄糖代谢会从三羧酸循环转变为有氧糖酵解^[8],通过激活 HIF-1 α 依赖性途径诱导炎症因子释放和乳酸生成^[10]。葡萄糖代谢重编程后,炎症介质如白细胞介素(interleukins, IL-1 β 、IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)释放,并加重全

身炎症反应^[11]。犀角地黄汤通过抑制有氧糖酵解发挥抗菌作用。Lu 等^[12]通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptors 4, TLR4)/HIF-1 α /丙酮酸激酶同工酶 M2(pyruvate kinase M2, PKM2)途径抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的巨噬细胞的有氧糖酵解,改善预后。

1.2 对抗病毒感染时的抗炎和免疫调理机制:人体在遭受病毒入侵后,病毒的繁殖会直接损伤机体,同时机体与病毒相互作用而产生大量炎症性免疫反应,导致病情加重^[13],以往临床经验中,犀角地黄汤对治疗病毒感染有显著的效果。

巨噬细胞是机体对外界刺激产生炎症反应的重要细胞,在清除病原微生物过程中起着重要的作用。人体感染病毒后,会引起强烈的氧化应激反应,形成线粒体活性氧簇,进而激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体,通过与凋亡相关斑点样蛋白结合激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1(caspase-1),活化的 caspase-1 促使 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 产生,介导巨噬细胞发生炎性坏死,并促使炎症因子和趋化因子水平升高,产生细胞因子风暴,导致细胞受到炎性损伤,并引发炎症反应^[14]。犀角地黄汤可以有效抑制 TNF- α 和 IL-6 表达和调控 NLRP3-caspase1 介导的细胞炎性坏死^[15],减轻巨噬细胞的活化,从而降低免疫细胞的趋化和吞噬作用^[16]。机体免疫功能与全身炎症反应息息相关,犀角地黄汤联合银翘散通过调节细胞外信号调节激酶/c-Jun 氨基末端激酶激活蛋白-1(extracellular signal-regulated kinase/c-Jun N-terminal kinase activating proteins-1, ERK/JNK-AP-1)和 β -干扰素(interferon- β , IFN- β)/STAT 信号通路中失调的微小 RNA(microRNA, miRNA)和信使 RNA(messenger RNA, mRNA)的表达来调节抗病毒免疫和改善过度的炎症反应^[17],其中犀角地黄汤是通过抑制细胞炎性坏死或抑制通路和表达起到抗炎作用,从而截断病毒或影响病毒复制,或是增强机体免疫功能,起到抗病毒的作用。

以上实验研究证实,犀角地黄汤通过调控多种通路和靶点抑制炎症反应,调节机体免疫,起到多组织和器官的“异病同治”作用。

2 犀角地黄汤的经典治疗作用

犀角地黄汤在中医学中最初被用于治疗外感热病,尤其是出现热入血分、出血倾向和心神不安等症状^[1]。随着现代医学研究的深入和临床应用的扩展,犀角地黄汤在一些顽固性和复杂性疾病中的应用逐渐被挖掘并取得了显著的疗效。

2.1 感染性疾病:脓毒症是指由于宿主对感染反应失衡,导致危及生命的器官功能障碍,就算是中等程度的器官功能障碍,也可能导致超过 10% 的院内病死率。犀角地黄汤可通过改善凝血功能指标^[18]、血栓弹力^[19]调节脓毒症大鼠凝血功能。需氧糖酵解对脓毒症的进展至关重要,犀角地黄汤通过抑制 TLR4/HIF-1 α /PKM2^[12]和激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)^[4]途径抑制 LPS 诱导的巨噬细胞的有氧糖酵解,改善预后,其中强调了 Warburg 样巨噬细胞代谢重编程的重

要作用。接下来,通过网络药理学分析并筛选了犀角地黄汤的关键组分及其抗脓毒症靶点,表明 NF- κ B/HIF-1 α 通路发挥了重要作用。犀角地黄汤能通过调节 NF- κ B/HIF-1 α 通路并减少 IL-6 来改善脓毒症,提高存活率^[20]。这为靶向代谢重编程以调节脓毒症中过度活跃的巨噬细胞炎症提供了一个有潜力的方向。胡佳敏等^[21]同样运用网络药理学分析得到犀角地黄汤有良好的抗炎作用,其中 p65 是组成 NF- κ B 的关键蛋白,槲皮素与 p65 和 IL-6 存在较强的结合率,提示犀角地黄汤发挥抗脓毒症与槲皮素作用,与 p65 和 IL-6 后降低炎症反应有关。

此外,犀角地黄汤被用于治疗流感病毒,通过调控 NLRP3-caspase1 介导的细胞焦亡抑制流感病毒性肺炎小鼠的炎症反应^[22]。犀角地黄汤还联合银翘粉治疗甲型流感病毒感染小鼠,其机制是通过 ERK/JNK-AP-1 和 IFN- β /STAT 通路的激活剂来调节 miRNA 和 mRNA,从而改善过度炎症和抗病毒免疫^[17]。通过网络药理学分析,作为丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径的常见靶点的表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR), MAPK1, MAP2K1 和 p65 被鉴定为未感染和流感病毒感染个体之间的差异表达基因(differential expressed gene, DEG)^[23],为治疗流感提供潜在的靶点。

从中医学角度来看,传染病属于流行性发热性疾病的范畴。病毒和细菌被称为“病原体”,入血引起发热。常见人类致病菌[如化脓性链球菌 A 群链球菌碳水化合物(group A carbohydrate, GAC)等]感染会引起炎症反应和肺损伤等,甚至引起严重的出血热症状。犀角地黄汤早期下调 SOCS-1 表达,防止化脓性链球菌感染反复迁移^[24]。Liu 等^[25]研究表明,犀角地黄汤治疗病毒性出血热患者,可抑制炎症反应,增强免疫系统功能,阻断病毒传播及通过腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、PI3K/Akt 和 NF- κ B 途径修复血管系统。张文选等^[26]研究显示,用改良犀角地黄汤治疗大肠杆菌内毒素诱导的流行性出血热模型兔,可改善凝血功能障碍,减少器官损伤。也有临床案例报告称犀角地黄汤可通过减轻炎症,改善凝血功能治疗五步蛇毒伤^[27]。流行性脑脊髓膜炎在中医经典著作中没有记录,但有类似临床症状的治疗记录,包括谵妄、头晕、斜视、抽搐等。犀角地黄汤可改善流行性脑脊髓膜炎的多种症状,包括镇静,解痉和降热等^[28]。

2.2 黏膜及皮肤病:银屑病是一种免疫介导的多基因遗传性皮肤病,临床主要表现为丘疹、红斑、脓疱、鳞屑等皮肤损害,同时可伴有瘙痒、灼痛、关节痛等特征。姜云平等^[29]报告了一项针对 30 例患者的临床研究,结果显示,与罗红霉素相比,犀角地黄汤在治疗点滴型银屑病方面疗效更显著,有 80% 的治愈率,总有效率为 93.33%。另一项研究显示,通过加减犀角地黄汤或联合西药治疗银屑病,可以减轻炎症反应,减少皮损面积和临床症状等^[30]。基于数据库和网络药理学分析显示,犀角地黄汤能通过抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)生成或血管内皮生长因子(vascular endothelial growth

factor, VEGF)和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平,促进血管舒张、血管生成等发挥治疗银屑病的作用,这与中医学认为银屑病与“血”密切相关的理论一致^[31]。其中,赤芍中的鞣花酸和牡丹皮中的栝精可共同作用于 CXC 趋化因子配体 8(CXC chemokine ligand 8, CXCL8),而栝精还可作用于特征炎症基因 F3 和 CXCL10,共同发挥抑制炎症的作用^[32]。分子对接结果表明,多种活性成分(黄芩素、芍药苷、谷甾醇、槲皮素、鞣花酸)与核心靶点[3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、肿瘤蛋白 P53(tumor protein P53, TP53)、Akt1、IL-6、TNF]有较好的结合活性,可改善银屑病小鼠皮损情况,证实犀角地黄汤通过 miR-491-5p 激活 PI3K/Akt 通路抑制银屑病炎症反应^[33]。此外,犀角地黄汤可降低银屑病小鼠肠系膜中 IL-23、IL-17 及 TNF- α 水平,通过肠-免疫-皮肤轴改善小鼠皮损的炎症反应及肠道菌群结构。

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP)也称免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)血管炎,常在儿童期发病,多以皮肤紫癜为首发症状,常伴有不同程度的消化道、关节症状及肾脏受累的表现^[34]。中医学则认为 HSP 以邪热为患居多,亦属热性疾病范畴。邪热依附有形之邪,深伏络脉,则紫癜缠绵难愈。周玉琴^[35]研究显示,犀角地黄汤联合常规西药治疗儿童 HSP 的总临床效率、临床治愈率、IgG 和 CD4⁺/CD8⁺ 均高于常规西药;与传统西医治疗相比,在降低复发率方面也有明显优势。另外,免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)属自身免疫性疾病,可有反复的皮肤黏膜出血如瘀点、紫癜、瘀斑及外伤后止血不易等表现,严重者可发生内脏出血。犀角地黄汤能通过调节 CD4⁺ T 细胞、TLR4/髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)/NF- κ B 和 MAPK 信号通路抑制炎症因子释放,调控免疫细胞动态平衡并改善 ITP 症状^[36-37]。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)也是常见的自身免疫性疾病,临床表现多样,且累及身体其他系统与器官,治疗难度大。犀角地黄汤能通过补体 C3 信号通路和辅助性 T 细胞(helper T cell, Th1/Th2)平衡改善其临床症状^[38]。

犀角地黄汤对过敏性皮炎小鼠模型有显著的抑制作用,能抑制血清和脾脏中细胞因子 IFN- γ 和 TNF- α 分泌,减轻皮肤损伤,其抗过敏性炎症的机制可能是通过抑制 IFN- γ 和 TNF- α ,从而降低血管内皮细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的分泌,抑制 T 淋巴细胞的免疫应答,从而实现抗免疫应答和抗炎^[39]。陈家利等^[40]报告了用犀角地黄汤联合知母、黄柏和熟地黄治疗月经期间结膜充血的病例,患者结膜呈鲜红色,被认为是血热、风邪入眼,用犀角地黄汤与知母、黄柏和熟地黄联合治疗可清除风邪,凉血散热而改善结膜充血。

2.3 消化系统疾病:急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)会引起肝细胞死亡和功能障碍,病因包括毒素、药物、病毒、自身免疫和遗传条件等^[41]。虽然肝移植是最有效地

挽救生命的治疗方法,但由于器官短缺和高昂的医疗费用,病死率仍然很高。因此,迫切需要更多的药物或策略来治疗或预防 ALF。Liu 等^[42]证明犀角地黄汤可以通过激活 NF- κ B 介导的抗凋亡基因来抑制 TNF- α 诱导的肝细胞凋亡过程,其中,地黄苷作为犀角地黄汤的有效药物成分,半乳糖作为保护 ALF 的生物活性成分。王醒等^[43]研究表明,当发生 ALF 时,肝脏中凝血因子的合成受损。由于内毒素,血小板释放大量的血栓素 B₂ (thromboxane B₂, TXB₂),刺激血管内皮细胞释放前列腺素 F₁ α (prostaglandin F₁ α , PGF₁ α)。PGF/TXB₂ 比例失衡导致微血栓形成、微循环障碍、出血,甚至弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)。犀角地黄汤联合毛蒿注射液可有效降低 TXB₂ 和 PGF₁ α 水平,改善 ALF 所致的凝血功能紊乱。

放射性肠炎是盆腔和腹部肿瘤放射治疗过程中最常见的并发症之一^[44]。犀角地黄汤加人参通过调节肠道菌群组成、多样性和丰富度,恢复 Th17/调节性 T 细胞 18 (regulatory T cell 18, Treg18) 平衡来改善放射性肠炎大鼠的生存状态^[45]。

3 犀角地黄汤对卒中和中暑的潜在脑保护作用

在卒中和中暑等脑病治疗领域,犀角地黄汤潜在的保护作用备受关注。犀角地黄汤有调节炎症反应、改善血液流变性、抑制细胞凋亡等多重分子机制,为其在脑病中的临床应用提供了理论基础^[46]。

卒中是导致神经功能障碍和死亡的主要原因,是一个日益重要的公共卫生问题,给家庭和社会带来沉重的负担。85% 的卒中是由血流中断引起缺血诱发,随后发生氧糖剥夺 (oxygen-glucose deprivation, OGD) 现象^[47]。脑缺血的发生涉及炎症、谷氨酸诱导的兴奋性毒性和血脑屏障破坏的复杂机制^[48]。体外实验中,犀角地黄汤保护 PC12 细胞免受 OGD 诱导的损伤,这与 TLR4/NF- κ B 通路的抑制有关^[49]。犀角地黄汤可能通过抑制 NF- κ B 介导的炎症细胞因子 IL-1、IL-6 和 TNF- α , 以及通过促进缺血性卒中血管生成相关因子和神经发生相关因子来改善脑缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤^[50]。在临床试验中,与一般西药相比,犀角地黄汤联合治疗可显著改善缺血性卒中患者的脑脂质代谢率、凝血功能^[51]、血流量、耗氧量和肢体运动功能^[6],早期治疗可显著改善脑出血急性期的神经功能^[52]。

现代医学已知的体温调节中枢位于视前区-下丘脑前部,对外周和深部温度信息起到整合作用。中暑是在高温环境下的热应激反应,伴随有多系统功能不全,其中以神经系统受累最为显著。犀角地黄汤以其清热凉血、滋阴降火的药性,为中暑时的脑保护提供了一种新的干预思路。有研究显示,犀角地黄汤通过抑制炎症反应和提高机体的抗氧化水平可有效预防小鼠中暑疾病的发生^[5]。表明犀角地黄汤可通过抑制全身炎症反应调控神经细胞并提高机体应激反应。

通过上述研究和应用实例人们可以看到,犀角地黄汤在脑病,尤其是卒中和中暑的治疗中展示出了丰富的临床潜力和广泛的应用前景,其在此领域的深入研究将有助于为患者提供更为全面有效的治疗方案。

4 结论

犀角地黄汤以其多病同治的独特属性广泛应用于临床治疗中,其复杂的成分和多系统的作用机制使其在多种疾病的治疗中展现出多样性和灵活性。鉴于其广泛的药理作用,整合犀角地黄汤在不同疾病治疗中的临床研究具有重要意义。

犀角地黄汤通过多种生物活性实现了对于细菌和病毒感染抑制,在银屑病、紫癜等皮肤疾病中的应用亦为其“异病同治”的理念提供了实证支持,展示了其在复杂疾病管理中的综合优势。“异病同治”作用源于其对炎症及免疫反应的广泛调控,通过影响多个信号通路,包括调控 AMPK、MAPK、NF- κ B 和 PI3K/Akt 等,实现对炎症因子的下调,进而达到减轻机体炎症负担的效果。犀角地黄汤在治疗 HSP 中的“异病同治”机制主要体现在对 IL-6 和 Akt1 等关键靶点的调控上,这些影响不仅对于血管内皮的保护作用显著,而且在控制系统性炎症反应中也显示出重要的潜力^[36]。此多重作用机制为其在复杂综合征的治疗中提供了广泛的应用平台。

在脑病的治疗中,犀角地黄汤的应用有探索价值。如在急性脑出血和脑梗死等神经系统急症中,犀角地黄汤通过抑制神经元凋亡、降低炎症反应及改善血液流变学状况,表现出显著的神经保护作用。该方剂通过调节细胞凋亡相关蛋白如 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 和 caspase-3,以减少急性期神经元损伤,同时对中枢神经系统微环境的改善提供了创新的治疗途径^[46]。这些发现为犀角地黄汤在脑病治疗中的潜在应用提供了理论与实践的依据。

犀角地黄汤通过多种途径对多个组织和器官发挥治疗作用,包括清除有毒物质,抑制炎症反应,调节血液循环、血流动力学 (耗氧、代谢) 和免疫系统,利用多途径发挥“异病同治”的功效。这为临床治疗提供了新的视角。借助中医学辨证理论,以循证医学为基础,从其他中药方剂中寻找有相似病理生理机制或药理作用的中药材和有效成分,以更好地发挥治疗作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李建杰. 犀角地黄汤临床应用体会 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19 (9): 89-90.
- [2] 鲁俊. 犀角地黄汤对脓毒症巨噬细胞糖代谢重编程影响的基础和临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [3] 蒋华, 周珉, 吕海, 等. 犀角地黄汤对脓毒症大鼠肝功能及肝组织病理的影响 [J]. 中医杂志, 2016, 57 (8): 696-700. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.08.017.
- [4] Li W, Lin MR, Li JP, et al. Xijiao Dihuang decoction protects against murine sepsis-induced cardiac inflammation and apoptosis via suppressing TLR4/NF- κ B and activating PI3K/AKT pathway [J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 853-863. DOI: 10.2147/JIR.S428305.
- [5] 刘红梅, 孙传伯. 犀角地黄汤预防小鼠中暑效果及血液指标的变化 [J]. 井冈山大学学报 (自然科学版), 2024, 45 (1): 61-67. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8085.2024.01.010.
- [6] 姜婧, 钱冰冰, 薛莲, 等. 犀角地黄汤联合阿加曲班治疗静脉溶栓时间窗内急性脑梗死 [J]. 中医学报, 2026, 41 (1): 1-10. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2026.01.030.
- [7] 周洁, 毕建朋. 犀角地黄汤加味通过 NF- κ B 信号通路对败血症导致的炎症和肺损伤的影响 [J]. 中草药, 2019, 50 (6): 1395-1399. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.06.020.
- [8] Rodríguez-Prados JC, Través PG, Cuenca J, et al. Substrate fate in activated macrophages: a comparison between innate, classic, and

- alternative activation [J]. *J Immunol*, 2010, 185 (1): 605–614. DOI: 10.4049/jimmunol.0901698.
- [9] 尹延重, 刘旻, 张慧琪, 等. 犀角地黄汤对 A 群链球菌感染小鼠 SOCS-1 表达影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25 (9): 43–47. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2023.09.010.
- [10] Arts RJ, Gresnigt MS, Joosten LA, et al. Cellular metabolism of myeloid cells in sepsis [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101 (1): 151–164. DOI: 10.1189/jlb.4MR0216-066R.
- [11] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496 (7444): 238–242. DOI: 10.1038/nature11986.
- [12] Lu J, Zhang LY, Cheng L, et al. Xijiao Dihuang decoction improves prognosis of sepsis via inhibition of aerobic glycolysis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110501. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110501.
- [13] Li ZT, Li L, Zhao S, et al. Re-understanding anti-influenza strategy: attach equal importance to antiviral and anti-inflammatory therapies [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (Suppl 19): S2248–S2259. DOI: 10.21037/jtd.2018.03.169.
- [14] Morales-García G, Falfán-Valencia R, García-Ramírez RA, et al. Pandemic influenza A/H1N1 virus infection and TNF, LTA, IL1B, IL6, IL8, and CCL polymorphisms in Mexican population: a case-control study [J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 299. DOI: 10.1186/1471-2334-12-299.
- [15] 刘红权, 黄厚才, 钟荣玲, 等. 犀角地黄汤对瘀热证 H 型高血压大鼠 TNF- α 、IL-6 及血液流变学的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2013, 29 (5): 452–454.
- [16] 郭松, 周兰波, 张智伟, 等. 犀角地黄汤多糖组份含药血清对巨噬细胞释放 TNF- α 的影响 [J]. *贵阳中医学院学报*, 2013, 35 (5): 9–10. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1108.2013.05.0005.
- [17] Li K, Chen XM, Zhong J, et al. The effects of the Xijiao Dihuang decoction combined with Yinqiao powder on miRNA-mRNA profiles in mice infected with influenza a virus [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20 (1): 286. DOI: 10.1186/s12906-020-03074-4.
- [18] 梁志奇, 邵丹, 陈宏杰, 等. 犀角地黄汤对脓毒症大鼠凝血功能的调节机制 [J]. *神经药理学报*, 2023, 13 (6): 16–20. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1396.2023.06.004.
- [19] 梁志奇, 叶妍婕, 王榕, 等. 犀角地黄汤对脓毒症大鼠血栓弹力图的影响 [J]. *北方药学*, 2023, 20 (11): 1–4. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2023.11.001.
- [20] Lu J, Yan JN, Yan J, et al. Network pharmacology based research into the effect and mechanism of Xijiao Dihuang decoction against sepsis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109777. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109777.
- [21] 胡佳敏, 翁婧, 江振洁, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨犀角地黄汤治疗脓毒症的分子作用机制 [J]. *福建医科大学学报*, 2024, 58 (3): 166–174. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4194.2024.03.005.
- [22] 马璐瑶, 杨明锐, 邓迪, 等. 基于 NLRP3 炎性体及细胞焦亡研究犀角地黄汤对流感病毒性肺炎小鼠炎症反应的抑制作用 [J]. *环球中医药*, 2023, 16 (4): 627–634. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2023.04.007.
- [23] Guo R, Zhao MF, Liu H, et al. Uncovering the pharmacological mechanisms of Xijiao Dihuang decoction combined with Yinqiao powder in treating influenza viral pneumonia by an integrative pharmacology strategy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111676. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111676.
- [24] 尹延重, 刘旻, 张慧琪, 等. 犀角地黄汤对 GAS 感染小鼠中 SOCS-1 表达的影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25 (9): 1–11. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2023.09.010.
- [25] Liu JL, Pei TL, Mu JX, et al. Systems pharmacology uncovers the multiple mechanisms of Xijiao Dihuang decoction for the treatment of viral hemorrhagic fever [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 9025036. DOI: 10.1155/2016/9025036.
- [26] 张文选, 孟澍江, 加味犀角地黄汤合生脉注射液对家兔温病邪入血分之热厥气脱证 [J]. *中华中医药杂志*, 1990, 5 (6): 26–32.
- [27] 张美吉, 张勇, 黄玮杰, 等. 犀角地黄汤治疗五步蛇咬伤的临床效果 [J]. *蛇志*, 2024, 36 (3): 273–276, 302. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2024.03.004.
- [28] 张钧衡. 加減“犀角地黄湯”治療“流行性腦脊髓膜炎”介紹 [J]. *中医杂志*, 1956, 5: 35–36. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.1956.05.013.
- [29] 姜云平, 王坤, 刘爱民. 犀角地黄解毒汤治疗点滴型银屑病 30 例临床观察 [J]. *中国民族民间医药*, 2019, 28 (17): 95–97. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8517.2019.17.zgmzmjyzz201917029.
- [30] 崔利莎, 尚智伟, 王为平, 等. 麻防犀角地黄汤对寻常性银屑病寒包火证患者皮损情况、炎症因子的影响 [J]. *中医药信息*, 2025, 42 (5): 67–70, 75. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20250512.
- [31] 郭宜城, 丁志军, 许时贵, 等. 基于 VEGFA、MMP9 表达调控的犀角地黄汤抑制血管生成治疗银屑病机制研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43 (18): 2037–2042, 2061. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2023.18.07.
- [32] 张冰, 李建伟, 刘学伟, 等. 基于生物信息学探讨犀角地黄汤治疗银屑病的作用机制 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30 (4): 680–686. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3250.2024.4.zgzyjcyx202404026.
- [33] 俞晨卉, 蓝宏荣, 吴燕瑜, 等. 基于网络药理学、分子对接和实验研究探讨犀角地黄汤治疗血热型银屑病的机制 [J]. *江西中医药大学学报*, 2024, 36 (3): 67–74. DOI: 10.20140/j.2095-7785.2024.03.19.
- [34] Breda L, Carbone I, Casciolo I, et al. Epidemiological and clinical aspects of immunoglobulin A vasculitis in childhood: a retrospective cohort study [J]. *Ital J Pediatr*, 2021, 47 (1): 237. DOI: 10.1186/s13052-021-01182-6.
- [35] 周玉琴. 犀角地黄汤联合西药治疗小儿过敏性紫癜随机平行对照研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2013, 27 (11): 95–96. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7813.2013.06(s).50.
- [36] 温国扬, 罗文. 基于网络药理学的犀角地黄汤治疗川崎病和过敏性紫癜“异病同治”研究 [J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2024, 48 (2): 101–107. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5707.202303065.
- [37] 李萌, 李润杰, 王爱迪, 等. 基于网络药理学探讨犀角地黄汤合方治疗原发免疫性血小板减少症的作用机制 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32 (23): 3285–3291, 3328. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2023.23.014.
- [38] 王伟, 付军燕, 郭凤霞, 等. 犀角地黄汤联合来氟米特对系统性红斑狼疮的改善作用 [J]. *西北药学杂志*, 2024, 39 (1): 162–166. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2024.01.028.
- [39] 张云璧. 犀角(水牛角)地黄汤对变态反应性皮炎动物模型的治疗及作用机理的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [40] 陈家利, 周华祥, 蒋怡. 犀角地黄汤联合知柏地黄丸加减治疗经期结膜反复充血 1 例 [J]. *浙江中医杂志*, 2020, 55 (2): 109. DOI: 10.3969/j.issn.0411-8421.2020.02.019.
- [41] Rajaram P, Subramanian R. Acute liver failure [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018, 39 (5): 513–522. DOI: 10.1055/s-0038-1673372.
- [42] Liu YM, Zhu LL, Li R, et al. Xijiao Dihuang decoction and rehmannia glutinosa Libosch. protect mice against lipopolysaccharide and tumor necrosis factor alpha-induced acute liver failure [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25 (6): 446–453. DOI: 10.1007/s11655-015-2141-2.
- [43] 王醒, 薛博瑜. 茵陈犀角地黄注射液对实验性急性肝衰竭大鼠 TXB2 和 PGF1 α 的影响 [J]. *江苏中医药*, 2001, 22 (11): 56. DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2001.11.046.
- [44] Wang YN, Kong WM, Lv NN, et al. Incidence of radiation enteritis in cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy versus adjuvant radiotherapy [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14 (Supplement): S120–S124. DOI: 10.4103/0973-1482.163762.
- [45] Wang YG, Gao Y, Feng J, et al. Effect of modified Xijiao Dihuang decoction on intestinal flora and Th17/Treg in rats with radiation enteritis [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27 (3): 198–205. DOI: 10.1007/s11655-020-3261-x.
- [46] 秦峰, 王长松, 晋光荣, 等. 犀角地黄汤对大鼠脑出血急性期 Bcl-2、caspase-3、TNF- α 、IL-6 表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34 (12): 1566–1569.
- [47] Donnan GA, Fisher M, Macleod M, et al. Stroke [J]. *Lancet*, 2008, 371 (9624): 1612–1623. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60694-7.
- [48] Grupke S, Hall J, Dobbs M, et al. Understanding history, and not repeating it. Neuroprotection for acute ischemic stroke: from review to preview [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 129: 1–9. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.11.013.
- [49] Zhang X, Fei XJ, Tao WW, et al. Neuroprotective effect of modified Xijiao Dihuang decoction against oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced injury in PC12 cells: involvement of TLR4-MYD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 3848595. DOI: 10.1155/2017/3848595.
- [50] Fei XJ, Zhang X, Wang Q, et al. Xijiao Dihuang decoction alleviates ischemic brain injury in MCAO rats by regulating inflammation, neurogenesis, and angiogenesis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 5945128. DOI: 10.1155/2018/5945128.
- [51] 姜婧, 李静波, 房铭铭, 等. 犀角地黄汤联合常规治疗对瘀热证急性脑梗死患者临床疗效及对血脂水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24 (8): 1495–1499. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.08.018.
- [52] 陆海芬. 犀角(水牛角)地黄汤加味治疗急性脑出血临床研究 [J]. *吉林中医药*, 2008, 28 (10): 718–719. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5699.2008.10.010.

(收稿日期: 2025-01-03)

(责任编辑: 邸美仙)