

本文引用: 李宇翔, 王彪, 刘侃, 陈亚, 胡国恒. 基于气味厚薄理论探析黄连减轻神经炎症的中医机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(3): 499-503.

基于气味厚薄理论探析黄连减轻神经炎症的中医机制

李宇翔¹, 王彪¹, 刘侃², 陈亚^{2*}, 胡国恒^{2*}

1. 湖南中医药大学第一临床学院, 湖南长沙 410007; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007

[摘要] 神经炎症几乎发生在所有中枢神经系统疾病的进展过程中, 随着临床实践及科学研究的深入, 发现黄连及以黄连为主要组成的中药复方对减轻神经炎症、改善疾病预后均有较好效果。基于对“气味厚薄”理论内容的梳理, 阐明黄连具有“大苦大寒, 味厚气薄”的作用特点, 并论述黄连功效与神经炎症中医病机之间的关联, 以及黄连通过清心、厚肠、坚肾阴 3 个方面起到减轻神经炎症的作用机制。

[关键词] 神经炎症; 黄连; 气味厚薄; 中枢神经系统疾病; 心脑同治; 肠脑同治; 肾脑同治

[中图分类号] R285

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.03.024

Chinese medicine mechanism of Huanglian (Coptids Rhizoma) in alleviating neuroinflammation based on qi (yang) and flavor (yin) theory

LI Yuxiang¹, WANG Biao¹, LIU Kan², CHEN Ya^{2*}, HU Guoheng^{2*}

1. The First Clinical College of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

[Abstract] Neuroinflammation occurs in the progression of all central nervous system disease. With the deepening of clinical practice and scientific research, we found that Huanglian (Coptids Rhizoma) and the formulas mainly composed of Huanglian (Coptids Rhizoma) had good effects on relieving neuroinflammation and improving the prognosis of the disease. Based on qi (yang) and flavor (yin) theory, we clarified the characteristics of Huanglian (Coptids Rhizoma) as "extremely bitter and cold, strong flavor, and thin qi". We also identified its correlation with the pathogenesis of neuroinflammation in Chinese medicine, and its mechanism of relieving neuroinflammation through clearing the heart, nourishing intestines, and invigorating the kidney yin.

[Keywords] neuroinflammation; Huanglian (Coptids Rhizoma); qi (yang) and flavor (yin) theory; central nervous system disease; same treatment for heart and brain; same treatment for intestine and brain; same treatment for kidney and brain

神经炎症存在于众多中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 疾病中, 其过度反应是使神经元周围微环境改变并破坏、神经细胞损伤和丢失的重要原因, 最终可导致神经功能障碍^[1-2]。黄连为毛

茛科植物黄连 (*Coptis chinensis* Franch.)、三角叶黄连 (*Coptis deltoidea* C.Y.Cheng et Hsiao) 或云连 (*Coptis teeta* Wall.) 的干燥根茎, 具有清热泻火、解毒燥湿的功效, 常用于治疗心火亢盛、呕吐泻利及热伤肾阴等

[收稿日期] 2023-10-02

[基金项目] 国家中医药管理局“全国名老中医药专家传承工作室”建设项目 (国中医药人教函〔2022〕75号); 国家自然科学基金项目 (81573941); 湖南省自然科学基金项目 (2020JJ4476); 湖南省卫生健康委员会 2020 科研计划课题 (20201617); 湖南省教育厅科学研究项目 (20C1420); 湖南中医药大学校级研究生创新课题项目 (2022CX143)。

[通信作者] * 胡国恒, 男, 博士, 博士研究生导师, 二级教授, E-mail: huguoheng@hnuocm.edu.cn; 陈亚, 女, 硕士, 主治医师, E-mail: 876593813@qq.com。

病证,现代临床实践中发现其干预神经炎症效果良好^[3-5],但其疗效机制尚未在中医药理论中得以阐明。中药气味厚薄理论可对中药的功效进行凝练概括,尽管张元素等医家对此进行发微论述,但历代医家对于药物气味厚薄的理解和划分颇有差异,对其应用也较少。本文将初步梳理气味厚薄理论的相关内容,从气味厚薄角度进一步探究黄连在神经炎症中的药用价值,并冀助力气味厚薄理论在临床实践中的深入应用。

1 气味厚薄理论的内涵

1.1 描述药物的作用功效

《素问·阴阳应象大论篇》最早对药物气味厚薄进行记载,通过对原文分析可知,气味厚薄与其阴阳属性相关,而药物的功效作用是其划分的依据。药物之气是其阳的属性体现:气厚者为阳中之阳,功效上具有发散、发热的特性;而气薄者为阳中之阴,功效上有涌泄、发泄的特点。有医家将此总结为“温热气厚,寒凉气薄”^[6]。相应地,药物之味是其阴属性的体现:药味越浓厚,其阴的属性越重,为阴中之阴,具有清泄作用;而药味越薄,其阴的属性越轻,为阴中之阳,有通利的作用。

1.2 描述药物作用的升降浮沉趋势

金元时期张元素在“药类法象”的思维模式指导下,根据气味将药物分为5类^[7]。除了进一步概括药物功效特点以外,他将药物升降趋势纳入气味厚薄的划分之中,进一步丰富了气味厚薄的内涵。后世医家多有将气味厚薄用于阐发药物升降之性者。如张璐在《本经逢原·山草部》言:“黄芪甘温,气薄味厚,升少降多,阴中阳也。”一般认为,气属阳、主升,味属阴、主降,其气味越厚,对应属性越强,升降性质越明显。值得注意的是,药物的升降特性并非单一的,可以同时兼备升浮和沉降之性,表现为升重于降、降重于升、先升后降、先降后升等,并且与其用量、炮制和配伍等相关^[8-9]。如《本草发挥·草部》中描述黄芩:“气厚味薄,浮而降,阳中阴也……酒炒上行……”

1.3 描述药物作用人体病位的导向性

药物作用于人体之时,不仅只有升降浮沉简单的趋势,更可作用于某一具体病位。唐容川在《本草问答·卷上》云:“气本于天,味本于地,气厚者入气分,味厚者入血分。入气分者走清窍,入血分者走浊

窍。”药气和药味有分别作用于气分和血分的趋向,这是“同气相求”规律的外在表现形式之一。王冰曰:“气惟散布,故阳为之;味曰从形,故阴为之。”^[10]气属阳,调节脏腑气机功能;味属阴,调理精血津液之异常。临床用药中,麻黄、连翘常取其轻宣发泄之性用以解表,龟板、鹿胶则用其血肉阴沉之味取之填精。药物皆兼有气与味两种属性,利用药物配伍、炮制等方法则可突出其中一方。例如,川芎配以柴胡、枳壳等行气之品则重在疏肝行气,配伍熟地黄、芍药则重在理血行血。

1.4 强调药性的浓烈程度

气味厚薄可表示药物性质的强弱特点。《素问·阴阳应象大论篇》言:“壮火食气,气食少火,壮火散气,少火生气。”“壮火”可理解为药物气味峻烈者作用人体产生的效应强烈,“少火”则指药物气味淡薄者作用效果的温和之性。马蒨于《黄帝内经素问注证发微·阴阳应象大论》曰:“气味太厚者,火之壮也,用壮火之品,则吾人之气不能当之而反衰矣……气味之温者,火之少也。用少火之品,则吾人之气渐尔生旺。”“火”指程度而言,大寒大热、大苦大酸等皆为“壮火”,微温微凉、微甘微咸等为“少火”。如《素问·至真要大论篇》所言:“气味有厚薄,性用有燥静,治保有多少,力化有浅深。”

2 黄连属味厚气薄之药

关于黄连气味厚薄的记载,最早源于张元素之《医学启源·用药备旨》载“黄连性寒味苦,气味俱浓,可升可降,阴中阳也”。这里所说的“气味俱浓”,指其性质大苦大寒,清热功效明显,是辨药物性质的强弱。张元素在《医学启源·用药备旨》中将黄连归入“寒沉藏”药物,此类药物均为气薄味厚之品^[11]。这与众多历代古籍述黄连“味厚气薄”的记载一致。如《药鉴·卷之二》曰:“黄连,气寒,味苦,气薄味厚。”综上所述,黄连属味厚气薄之药。

3 神经炎症的中医病机

神经炎症涉及疾病众多,临床表现多样,证机复杂,从病位、临床表现及病理改变等方面探讨,火热为患是其重要病机之一^[12-13]。脑与脊髓组成CNS,是神经系统病变发生的主要场所,脊髓通过椎管上连脑体,与脑共居人体上位。火为阳邪,有燔灼炎上的趋势,容易侵袭头脑阳位。致病过程中患者常产生头

痛眩晕、心烦呕吐、谵妄狂躁、癫痫抽搐及脑膜刺激征等症状,与火扰心神及火热动风的特性相符。免疫细胞的过度活化往往造成神经元丢失与损伤,在神经炎症的推动下,瘢痕组织、异常蛋白等病理产物的生成与火热炼痰、炼瘀相关;病理产物的沉积,致使邪郁再次化火,最终使神经结构破坏、神经功能减退,为热邪致损致虚。神经炎症在火热病理特征的基础上,与心、肠、肾相关。

3.1 心脑同病,血热伤脑

与中医理论相一致,现代众多学者从炎症、灌注、代谢、自主神经系统、神经激素活动等多重角度阐述并验证心脑间的相互作用及关系^[14-15]。且研究发现,心脏和大脑之间存在前反馈环路,其中一者的初始病变可导致另一者的炎症反应发生^[16]。《素问·灵兰秘典论篇》言:“心者,君主之官也,神明出焉。”《本草纲目·木部》曰:“脑为元神之府。”目前,更多学者倾向于“心脑共主神明”的观点,认为脑中纳藏神明之体,心中发主神明之用^[17]。《素问·经脉别论篇》云:“浊气归心,淫精于脉。”营养之精最终上奉于心,在心脏中“化赤”而成血液,随后心气推动心血运行,输布上脑。心血不足或运行不畅,可直接引起大脑缺血缺氧。心与脑在生理上的相关性决定二者在病理方面的联系,心血热盛在扰神、炼痰、致瘀3个方面推动神经炎症的病理进展。《素问·至真要大论篇》言:“诸躁狂越,皆属于火。”神经炎症病理过程中,心血热盛,火性上炎,血热之邪上扰脑神,神机主司异常,脑络传导不利,则神志、心智失常,导致失眠、抑郁等大脑功能性病变;久而蒸灼脑津,凝聚成痰,使有形异常蛋白沉积,或热伤脑络,炼血为瘀,致脑体萎缩,结构破坏,产生神经组织器质性病理变化。

3.2 热伤肠道,肠脑相系

肠道菌群、肠道与CNS之间可通过多种途径形成信息互传网络。研究发现,腹泻导致肠道菌群失调或肠内过度激活的免疫反应,可通过神经内分泌及细胞免疫等途径窜扰CNS炎症反应,加速包括抑郁症、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、脑卒中等在内的中枢神经系统功能性或器质性疾病的进展^[18-20]。在中医理论中,头部与胃肠存在密切联系。足阳明胃经之脉“循发际,至额颅”,手太阳小肠经“至目内眦,斜络于颧”,经脉之气互通是信息传递的物质基础。心脑在功能上有相通之处,而心与小肠相表里;小肠泌

别清浊,大肠传道糟粕,与脾相协同,运化水谷精气上荣于脑。若下焦湿热,小肠泌别失常,大肠传导功能不用,则出现泻利。《素问·阴阳应象大论篇》言:“清气在下,则生飧泄。”本该上荣头脑之气沉降于下,故头脑失养,脑腑神机逆乱。

3.3 肾脑相关,伤髓动风

中医理论中的肾脏不能完全等同于解剖学意义上的肾脏,但他们在生理功能上有着相似与联系之处,且在临床研究中越来越多的证据表明肾脏与CNS存在密切联系^[21]。《素问·六节藏象论篇》中指出肾为“藏精之处”,而《素问·奇病论篇》论述了肾与脑之间的关系,肾藏精,精生髓,髓聚而成脑,肾精充盈,方可脑髓充足,故有“脑为髓海”之称。肾脑共同的物质基础决定二者功用的相似性及内在联系,肾精气化推动五脏六腑生理运行,脑奇恒之腑的神机气化主司生命整体活动及神志、醒寐、记忆、情感等高级神经功能。一方面,亢盛之热邪燔灼炎上,可直接损伤脑体,同时伤及肾精阴液,使髓海不充,日久则间接损伤脑体。髓海不充又使得神经在修复的过程中,无“髓”以为用,病理上表现为脑组织液化、坏死及纤维结缔组织填补脑体,有其形而失其用,最终导致神经功能失司。另一方面,热盛则生风,或日久耗伤肾阴,阴虚风动,如吴鞠通在《温病条辨·下焦》言:“热邪深入,或在少阴,或在厥阴。”颤证、痫证由此而现。

4 黄连治疗神经炎症的功效

在减轻神经炎症的过程中,黄连味厚气薄的性质特点主要体现在以下功效:味苦而厚入血分,发挥清心血热之功效,同时兼有“走浊窍”之性,清泄肠中湿热;味厚属阴“从形”,清热以顾护肾阴;气薄发泄,配伍得当则可清理头脑气机,其气薄清轻之功贯穿始终。综合而言,黄连通过清心、厚肠、坚肾阴3个方面起到安脑护髓的功效,以助神机气化,发挥调节神经炎症的作用。

4.1 味厚入心,清热护脑

心经是黄连最主要的归经,如《药性会元·草部》《汤液本草·草部》等众多本草古籍都明确记载黄连入心经。唐容川在《本草问答·卷上》中言:“味厚者入血分。”味厚则泄,苦味与心在五行中都属火,黄连大苦味厚而清心血之热。而心脑易同病。《本草述钩元·山草部》言:“能泻心火故本草言其宁神,治惊悸、安

神定惊等丸皆用之。”临床上,黄连可用作治疗惊悸、失眠、焦虑、抑郁或健忘属邪热扰神者,其泻心热以安神定惊的作用是味厚为阴、阴主沉降属性的体现。戴国梁等^[22]用左金丸中黄连清心泻肝,以降低小鼠海马区核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体及白细胞介素(interleukin, IL)水平,抑制神经炎症而发挥抗抑郁作用,使神机免扰。而单药黄连亦有类似效果,张优等^[23]证实,黄连能够调节 Toll 样受体 4/核因子 κ B 通路,降低前额皮质炎症因子的表达而改善大鼠抑郁样行为。痰浊蒙窍是痴呆的重要中医病机,这与 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)及AD神经炎性斑(neuritic plaque, NP)形成的病理改变一致。清泄火热毒邪,脑中津血免受煎熬,可延缓痰瘀形成的病机进展过程。刘欣^[24]研究发现,以黄连为君药治疗AD患者可减轻其火毒症状并改善记忆,其作用机制与减少脑组织中IL-6、IL-1 β 等炎症因子,以延缓A β 前体蛋白和NP的形成相关。血脉瘀阻是动脉粥样硬化与脑梗死的基本病机,黄连清心血热,以避免瘀血进一步形成。研究发现,黄连在抑制炎症反应的过程中,可改善动脉血流动力,达到延缓颈动脉粥样硬化防治脑梗死的效果^[25]。

4.2 味厚泄肠,气薄利窍

《本草问答·卷上》载:“入气分者走清窍,入血分者走浊窍。”故黄连味厚属阴,可走下焦浊窍,清泄肠中湿浊热邪。《神农本草经·上品》载:“黄连……肠澼腹痛下痢。”其味苦气寒,具有清热燥湿之功,治疗湿热腹泻效果显著。历代如《药性会元·草部》等不少本草著作将黄连主下利的功效概括为“厚肠胃”。然而,黄连同时具有气薄的特点,气者为阳,阳主升,气薄发泄,故多有古籍记载它可走上焦而清利头目。因其味苦而厚、气寒而薄的特性,在清泄肠中湿热的同时,通过配伍、炮制、提取后可有发泄头脑清窍的作用,张元素在《医学启源·用药备旨》中谓其“可升可降,阴中阳也”。《临证指南医案·眩晕门》言:“头为诸阳之首,耳目口鼻皆系清空之窍。”头脑清窍为致清致静之腑,极易受到邪气扰乱,黄连气薄发泄恰为适宜。

多项研究表明,黄连及其为君药配伍的方剂可从不同的机制调节肠脑轴达到清泄肠中湿热、减轻神经炎症的效果,治疗大脑功能性与实质性疾病。王慧等^[26]发现,黄连素能调节睡眠剥夺大鼠肠道菌

群紊乱,调节T细胞平衡,维持肠道免疫的动态平衡。在实质性病理变化上,顾欣如^[27]发现,黄连解毒汤能通过调节肠内源性信号分子在肠脑轴中的信息传递,增加脑中小胶质细胞和星形胶质细胞对A β 的吞噬作用,进而缓解AD小鼠脑神经炎症,改善情绪与认知。CUI等^[28]研究结果显示,黄连素能通过调节小鼠肠道微生物群而实现T调节细胞/T辅助细胞平衡,从而改善脑卒中预后。

4.3 味厚成形,坚阴息风

精、气、形互为依存,循环转化,黄连味厚为成形,有助于阴精收藏,具体表现为坚肾阴。《素问·藏气法时论篇》曰:“肾欲坚,急食苦以坚之。”《汤液本草·草部》曰:“黄连……疗下焦虚,坚肾。”黄连味苦,为肾之所欲,言其坚肾,实乃泻热存阴。肾脑相关,黄连气薄而寒性,配伍得当可轻清升浮于脑窍泻火,以治火毒腐蚀脑髓之标;味厚坚肾,肾阴得存,阴聚化为精,精固髓稳,脑体修复有源,以护脑体精髓之本。伴有神经炎症病理过程的疾病中,有部分表现为“风”的症状,一方面,黄连标本兼治保护肾阴精髓,另一方面,黄连使肾中阴精稳固,乙癸相济,肝肾不亏,风动自然平息。研究表明,黄连素不仅可以激活5'-单磷酸腺苷活化蛋白激酶,减轻炎症反应,保护多巴胺能神经元,从而对PD起到治疗作用;同时,可抵抗神经炎症带来的氧化作用,减缓大鼠的癫痫发作程度和频率,减轻神经炎症导致的“阴虚动风”“热极生风”等现象^[29]。有研究发现,运用调心补肾法配伍黄连处理早老素1/2条件性双转基因的AD模型小鼠,可减少其脑皮质小胶质细胞的活化,并降低肿瘤坏死因子- α 等促炎因子的表达水平^[30]。肾脑同治法组方可显著减轻脑梗死大鼠模型的神经炎症,减少神经元凋亡,并可诱导骨髓间充质干细胞增殖分化,减轻炎症反应,抑制其对“髓海”的破坏^[31-32]。

5 结语

“气味厚薄”理论与“四气五味”理论虽起源于同一时期,同样用于对中药作用特点及功效的描述,但四气五味理论可看作是前者的具体细化和应用,却又有其局限性。目前,“气味厚薄”在理论阐述与实践应用中,不如“四气五味”理论为医家所熟谙。本文借助“气味厚薄”理论阐述黄连在干预神经炎症中的机制,一方面论述了黄连大苦大寒、味厚气薄的特点,使其可以分别通过清心、厚肠、坚肾阴3个方面调节

神经炎症,发挥治疗 CNS 疾病的作用;另一方面,通过对黄连单味药物的具体论述,强调了“气味厚薄”理论的临床及科研实际指导意义,冀望该理论可深入发展,进一步提高中医药理论指导临床实践的效率。

参考文献

- [1] BAI Q, XUE M Z, YONG V W. Microglia and macrophage phenotypes in intracerebral haemorrhage injury: Therapeutic opportunities[J]. *Brain*, 2020, 143(5): 1297-1314.
- [2] PASCUAL M, CALVO-RODRIGUEZ M, NÚÑEZ L, et al. Toll-like receptors in neuroinflammation, neurodegeneration, and alcohol-induced brain damage[J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(7): 900-915.
- [3] 南亚楠, 李亚东, 吴 珺, 等. 小檗碱对流感病毒感染小鼠肺与结肠损伤的保护作用研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37 (9): 1069-1073, 1081.
- [4] DU L J. Effect of berberine against cerebral ischemia and reperfusion involving in the methylation of PPAR γ promote[J]. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2018, 27(3): 170-182.
- [5] 牛宪立, 张青峰, 姬可平, 等. 黄连浸出液对脑缺血大鼠海马区 BDNF mRNA 表达的影响[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38 (11): 5244-5249.
- [6] 王正山, 张其成. 经典中医气味阴阳理论相关问题初探[J]. *安徽中医药大学学报*, 2014, 33(5): 4-6.
- [7] 刘金涛, 翟双庆. 张元素对气味厚薄升降浮理论建构[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5): 2428-2431.
- [8] 杨曙光. 中药升降浮沉药性的理论源流及辨识规律研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [9] 时浩洋, 马铭泽, 孙肇阳, 等. 论中药剂量对药物升降作用的影响[J]. *天津中医药大学学报*, 2021, 40(3): 301-304.
- [10] 张登本, 孙理军. 王冰医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 37.
- [11] 高雅, 安 宏, 孙晨耀, 等. 张元素运用天人相应理论用药法象[J]. *环球中医药*, 2016, 9(8): 984-986.
- [12] 方林军. 息风通络方联合氯吡格雷对急性脑梗死(风火上扰证)患者神经功能、炎症因子及血浆 ET-1、GMP-140 水平的影响[J]. *中国中医急症*, 2018, 27(10): 1740-1743.
- [13] 王俊力. 基于“毒损脑络”病机探讨清热解毒法治疗阿尔茨海默病的临床及基础研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- [14] BARONI C, LIONETTI V. The impact of sex and gender on heart-brain axis dysfunction: Current concepts and novel perspectives[J]. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2021, 99(2): 151-160.
- [15] PEPINE C J, BAIREY MERZ C N. Heart and brain interactions: Is small vessel disease a link?[J]. *European Heart Journal*, 2023, 44(2): 126-128.
- [16] BENDEL F M, HERMANN N, THACKERAY J T. Radionuclide imaging of the molecular mechanisms linking heart and brain in ischemic syndromes[J]. *Circulation Cardiovascular Imaging*, 2020, 13(8): e011303.
- [17] 石文英, 章 薇, 罗 容, 等. 关于“心主神明”“脑为元神之府”“心脑共主神明”的思考[J]. *世界中医药*, 2023, 18(2): 221-223, 228.
- [18] ZHANG Y, HUANG R R, CHENG M J, et al. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 116.
- [19] SUN J, XU J X, LING Y, et al. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Translational Psychiatry*, 2019, 9(1): 189.
- [20] AGIRMAN G, YU K B, HSIAO E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.
- [21] AFSAR B, SAG A A, YALCIN C E, et al. Brain-kidney cross-talk: Definition and emerging evidence[J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2016, 36: 7-12.
- [22] 戴国梁, 杭华茜, 陈佩瑶, 等. UHPLC-TOF-MS 结合网络药理学与实验验证探讨左金丸治疗抑郁症作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(1): 183-192.
- [23] 张 优, 赵 权, 李 瑶, 等. 生地-黄连药对对 LPS 诱导大鼠抑郁样行为的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(7): 1883-1886.
- [24] 刘 欣. 黄连解毒汤在 AD 中的抗炎机制实验研究及其联合洗心汤治疗痰浊蒙窍型 AD 的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [25] 王姗姗. 黄连微粉干预颈动脉粥样硬化斑块的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2006.
- [26] 王 慧, 张艳鹤, 杨记康, 等. 小檗碱调节睡眠剥夺大鼠的肠道菌群结构以及 Th17/Treg 细胞平衡[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(6): 860-864.
- [27] 顾欣如. 肠源性信号分子调控阿尔茨海默病神经炎症及黄连解毒汤干预机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [28] CUI H T, CAI Y Z, WANG L, et al. Berberine regulates treg/Th17 balance to treat ulcerative colitis through modulating the gut microbiota in the colon[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 571.
- [29] MOJARAD T B, ROGHANI M. The anticonvulsant and antioxidant effects of berberine in kainate-induced temporal lobe epilepsy in rats[J]. *Basic and Clinical Neuroscience*, 2014, 5(2): 124-130.
- [30] 顾祎宇, 卢志园, 巴宗韬, 等. 调心补肾方对阿尔茨海默病小鼠前额皮质中小胶质细胞激活和神经炎症反应的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2022, 56(8): 84-89.
- [31] 胡秋华. 肾脑复元汤诱导 BMSCs 增殖、动员、分化的作用及机制的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
- [32] 李映辰, 周建大, 胡国恒. 肾脑复元汤联合人脐带间充质干细胞移植对大鼠动脉缺血再灌注模型大鼠炎症因子的影响[J]. *中医杂志*, 2017, 58(14): 1224-1228.