

· 思路与方法 ·

清热解毒治法研究的思路与方法

陆付耳 李鸣真 叶望云

中医学的治疗法则学说是横跨并链接着中医学基础与临床、中医学和中药学的综合性学科,因而是中医药学理论体系重要组成部分。清热解毒是中医八大治法之一清法之中的一种具体治法,临床用于治疗属于中医热毒证的诸多感染性疾病效果满意。深入研究清热解毒治法的作用机理,不仅对中医学清热解毒理论赋予现代科学的解释,促进中西医在理论上的结合,还可藉此医理和药理的结合研究,探索并发掘出新的医药制剂,进而提高中医药的治疗水平。40 年来,清热解毒治法的研究一直是中西医结合甚为活跃的领域之一,取得了显著的成绩。为进一步推动清热解毒治法的研究跨入更高的层次,结合笔者在这一领域的工作体会,本文就清热解毒治法研究的思路与方法之历史沿革以及今后如何深入地开展这一研究的设想与同道商榷。

1 开启思路,从验证临床效果到探索作用机理

70 年代初期,我国普遍开展了采用清热解毒方药治疗相当于中医热毒证的多种感染性疾病的临床研究。华中科技大学同济医学院中西医结合研究所(原武汉医学院附属第二医院中医研究室)在反复学习和吸收古代先贤治疗温热病经验的基础上,通过课题组的临床实践与系列实验研究,筛选出以古方五味消毒饮加减的基本方,制成注射剂,即热毒清注射液(简称热毒清,原名抗炎 6 号注射液)。该课题组 1975 年报道^[1],以热毒清临床治疗急性胆系感染、急性阑尾炎、急性水肿性胰腺炎等 200 例急腹症,总有效率达 82.5%;1984 年经湖北省多家医院的合作研究表明,热毒清治疗包括急性上呼吸道感染、肺炎、急性泌尿系感染、急腹症等在内的多种细菌或病毒性急性感染性疾病共 282 例,总有效率达到 85%^[2]。热毒清的临床应用,不仅有效地缓解了那时抗生素匮乏的局面,而且由于其疗效确切,副反应小,无抗生素应用不当所致细菌耐药性和二重感染的问题,因而广受临床医师及患

者的欢迎。这期间的临床研究成效显著,积累了为日后深入开展清热解毒方药治疗机理的科学实验所必需的第一手材料。

全国各地大宗病例的临床试验均表明清热解毒方药治疗感染性疾病确有疗效,要深入研究就必须揭示其治疗机理。临床验证清热解毒方药治疗感染性疾病有效,只是科学研究的第一步,回答了“是什么”的问题;只有科学研究回答了“为什么”的问题,方能证明中医清热解毒理论的正确性。如何在现代科学意义上阐明清热解毒治法的作用机理,不仅是进一步提高感染性疾病的临床治疗水平的实践需要,更是清热解毒法实质的基础理论研究的重要内容。

2 改进方法,从抑菌到拮抗细菌毒素和炎性细胞因子

2.1 抗菌和抗病毒——最初的靶点

对清热解毒治法的实验研究,必须始终坚持在中医与西医理论的结合点上循序渐进、逐步深入的原则。感染性疾病的病因是病原微生物,很容易使人想到清热解毒方药是否具有抗菌、抗病毒的作用。实验表明,清热解毒制剂如热毒清等,在体外对多种细菌具一定的抑制作用,而体内实验以热毒清治疗家兔大肠杆菌腹膜炎则疗效显著^[3]。热毒清在临床治疗多种病毒性感染具良效,实验研究也表明,热毒清于离体、在体实验对呼吸道合胞病毒、流感病毒、腺病毒等多种病毒均具抑制作用^[4]。治病求本,寻找作用机理应追根求源,虽然研究提示直接抗菌、抗病毒并非热毒清抗感染的主要机制,但是实验研究的最初靶点定位在病原微生物,还是取得了长足的进展。

2.2 抗炎性反应——艰难的探索

体外实验表明热毒清的直接抗菌能力并不强,体外的抑菌浓度与体内抗感染的疗效不相符,提示热毒清可能主要不是通过直接拮抗细菌而实现其治疗作用。那么,热毒清是否通过抗炎而起作用呢?实验表明,热毒清能有效地减轻甲醛诱导的大鼠急性关节炎程度,还能减轻慢性炎症棉球肉芽肿重量^[3]。上述化学剂或物理因素诱导的炎症反应,能否与体内感染的炎症反应相比?对此,进一步实验以家兔大肠杆菌腹膜炎为模型,观察到热毒清能显著减轻腹腔的炎性损

基金项目:本文部分研究内容获国家自然科学基金课题资助(No. 3860569、39870925、30371816)

作者单位:华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合研究所(武汉 430030)

通讯作者:陆付耳, Tel:027-83662220, E-mail: felu@tjh. tjmu. edu.

cn

害程度^[3]。由此证明,热毒清确有抗炎作用(故名抗炎 6 号),但抗炎药并不是抗生素,抗炎作用并非抗感染的主要机制。

2.3 抗内毒素——柳暗花明

随着对重症感染如败血症、毒血症、脓毒血症和感染性休克等的认识不断深入,内毒素的生物活性、致病作用逐渐为人们所重视。联想到前期的退热实验,热毒清不仅可明显减轻伤寒杆菌死疫苗引起的发热程度,而且还可使其典型的双峰热型转成较低平的单峰状,由此而引发关于热毒清是否具有抗内毒素作用的思考;此外,以现代科学知识来解释中医清热解毒的涵义,顾名思义,“清热”者,退热作用可为代表;“解毒”者,是否包含解除细菌内毒素之毒?以此为研究假说,进而观察到热毒清在体外能使加入内毒素的鲎试验转阴,在电镜下能使内毒素的网状结构解聚或碎裂崩解;在体内能有效拮抗大肠杆菌内毒素诱导的 DIC 生物效应^[5-7]。正当课题组为如何深入探讨清热解毒治法的作用机制感到山穷水尽疑无路之时,热毒清抗内毒素作用的揭示,无疑是柳暗花明又一村,为后来系统研究清热解毒治法的科学内涵奠定了基础。

2.4 抗过氧化损伤——异病同治

氧自由基引起的过氧化损伤参与包括感染性疾病在内的多种疾病的发病机制和发病环节,可视为机体内生的一种“毒”。在证实热毒清能拮抗外源性毒素—内毒素之后,又推想到清热解毒方药亦可能解除内源性毒素—氧自由基的功效。为此,课题组就热毒清对氧自由基代谢的影响进行了系列研究^[8-10]。结果表明,热毒清能明显降低内毒素血症家兔血清脂质过氧化物(LPO)水平,增强超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化酶(GSH-Px)等氧自由基清除酶活性,抑制黄嘌呤氧化酶等氧自由基生成酶;体外实验表明,热毒清亦能有效地抑制线粒体自氧化生成 LPO。研究结果提示,清热解毒治法在多种疾病过程中的“解毒”—抗自由基作用,可能是其异病同治的机制之一。

2.5 抗炎性细胞因子——任重道远

对内毒素血症的深入研究表明,对机体造成严重损害的并非内毒素本身,而是其诱导的炎性细胞因子的失控性释放,形成过度的全身炎性反应综合征(SIRS),甚至多脏器功能失常综合征(MODS)而危及生命。因此,阻断过度的炎性反应,将有望有效地控制病情,降低病死率。系列研究表明,热毒清可以降低内毒素血症时增高的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β)、IL-6、IL-8、血小板活化因子(PAF)等炎性细胞因子的水平,减轻内毒素血症所致肺、肝、肾等

重要生命器官的组织损伤^[11-14]。研究提示,在重症感染性疾病中联合应用抗生素和清热解毒中药将可达到细菌—内毒素—炎症细胞因子兼治的效果,为改善重症感染性疾病的预后带来希望。任重道远,在动物实验中获得的结果还需要在临床试验中去检验、探索、修正和完善。

3 研讨对策,从单纯拮抗菌毒素到扶正与祛邪并举

清热解毒是在中医“扶正祛邪”治则指导下用于攻击热毒之邪的一种具体治法,属于进攻性的祛除致病因子的方法。上述提到的清热解毒方药抗菌、抗病毒、抗炎、抗内毒素、抗自由基及抗炎性细胞因子等研究即是在“祛邪”的指导思想下开展的。然而,中医治则既讲“扶正以祛邪”,“正足邪自去”,也讲“祛邪以扶正”,“邪去正自安”,由此想到“扶正”和“祛邪”关系的密切。虽然,扶正常用补益之品,而祛邪则予攻伐之剂,扶正与祛邪是两个不同的概念和范畴,但是扶正与祛邪无论在治疗对策上还是在治疗效果上都是统一的。补益之品可兼有祛邪之矛,攻伐之剂亦蕴涵扶正之盾;同一治法可能兼具扶正与祛邪之功。沿着这条思路,课题组开展了对清热解毒治法是否包含有扶正作用的探索。

3.1 增强免疫功能——顺理成章

鉴于抗感染与免疫的密切关系,围绕清热解毒方药对免疫功能的影响展开了一系列的研究。结果表明,热毒清能激活小鼠巨噬细胞,提高巨噬细胞的吞噬指数与吞噬率,增强血清补体和溶菌酶活性^[15];热毒清还能促进小鼠腹腔巨噬细胞的呼吸爆发,增强巨噬细胞的杀菌能力,从而提高机体非特异性免疫功能^[16,17]。以绵羊红细胞(SRBC)免疫小鼠,采用溶血空斑试验、特异性玫瑰花结形成试验和抗 SRBC 抗体测定等方法,进一步观察到热毒清能对机体特异性体液免疫应答具促进作用,且呈量效关系^[18]。

以抗生素治疗感染性疾病,固然在利用其杀菌或抑菌效应,但是某些抗生素本身对机体免疫系统的抑制作用不容忽视,这可能是某些抗生素在体外药敏试验表现杀菌能力很强,而在体内抗感染的疗效却不显著的原因所在。如链霉素和氯霉素均表现出对中性粒细胞趋化作用的抑制,联合用药则还抑制中性粒细胞的随机运动^[19]。体内外实验研究均表明,热毒清不仅能促进中性粒细胞的趋化运动,而且还能解除或部分抵消链霉素、氯霉素单用或合用所致对中性粒细胞和巨噬细胞的趋化和随机运动的抑制^[20,21]。清热解毒代表方热毒清增强机体免疫功能的揭示,不仅部分解释

了其抗感染的治疗作用机理,而且还为其与抗生素联合应用的合理性提供了新的理论依据。

以抗内毒素、抗炎性细胞因子的单克隆抗体及细胞因子拮抗剂等为代表的生物制剂在发达国家的巨额研究经费支持下也相继试用于临床,但这些生物制剂的疗效却令人不满意,其原因是后者象一柄双刃剑,在阻抑过度炎性反应的同时,亦极大地削弱了机体的抗感染免疫能力。寻求理想的抗内毒素制剂,阻断对自身造成损害的炎症因子的失控性释放,而同时又保护机体抗感染能力,将可望为降低重症感染性疾病的病死率带来希望。

3.2 保护细胞器——重中之重

前述重症感染性疾病所致 MODS,病死率居高不下,其病理机制在于组织细胞的不可逆损伤造成生命器官的功能衰竭。若能保护组织细胞的功能,减轻炎症造成的损害,将可显著降低病死率。近年来细胞损伤的机制研究获得较大进展,而细胞损伤的关键表现在重要细胞器的损伤和功能障碍。课题组在观察到热毒清能减轻器官组织炎性损害的基础上,便萌发出探索热毒清是否具有保护细胞器功效的设想,进而观察到热毒清对内毒素 DIC 家兔肝组织溶酶体膜的保护作用^[22]。体外实验亦表明,热毒清具有对溶酶体膜的直接稳定作用。进一步研究表明,热毒清能减轻内毒素血症对另一重要细胞器线粒体的损害,保护线粒体的结构完整,降低线粒体的非磷酸化耗氧呼吸态 4 (RS4),提高其磷酸化耗氧呼吸态 3 (RS3),从而使线粒体的呼吸控制率得以维护,保障内毒素血症病理修复过程必须的能量代谢^[23,24]。清热解毒的代表方热毒清对重要细胞器的保护作用,究竟是直接的,还是通过拮抗内毒素、炎性介质和氧自由基等毒性物质而间接起作用,或者兼而有之,诚如上述“扶正以祛邪”或“祛邪以扶正”之争,其确切机制难以肯定,无须去深入研究再确定,作者认为最重要的是阐明了其对细胞器的保护作用,从而预示其应用于重症感染性疾病中的良好前景。

3.3 维护钙稳态——精细的调节

钙离子内流在细胞损伤机制中具触发作用,启动细胞内病理性生化反应和机能障碍。在探索清热解毒方药保护组织细胞的同时,也观察到热毒清能减轻内毒素血症 DIC 家兔肝组织的钙负荷,并通过促进线粒体的钙泵作用维护胞浆 Ca^{2+} 的平衡,从而保护肝组织结构的完整,减轻内毒素诱导的炎性细胞因子及脂质过氧化物对肝细胞的损伤^[10,25]。

3.4 增强解毒活性——祛邪扶正相统一

微粒体是又一重要的细胞器,主司机体的生物转化与解毒功能。前述热毒清能拮抗内毒素、炎性细胞因子、氧自由基等毒性介质,可以认为是在整体水平的解毒作用,那么热毒清在细胞水平上是否有解毒作用呢?微粒体是一重要的解毒细胞器,而热毒清又具有保护细胞器的功效,那么热毒清是否在病理情况下通过促进微粒体的生物转化作用而参与机体的解毒功能呢?为了进一步探讨清热解毒的科学涵义,于是就热毒清对细胞内重要的解毒细胞器微粒体的影响进行了深入研究。研究表明,家兔内毒素 DIC 病理过程中微粒体的细胞色素 P-450 含量和苯胺羟化酶的活性均明显降低,而热毒清干预治疗后能显著提高微粒体细胞色素 P-450 含量,并增强苯胺羟化酶活性,从而有效地维护了机体在内毒素 DIC 病理过程中的解毒功能^[26]。清热解毒方药对解毒细胞器微粒体的保护作用,从细胞水平上再次说明了中医祛邪与扶正的统一性。

4 另辟新径,清热解毒治法在非感染性疾病中的应用及研究

清热解毒治法在临床主要用于温热病(相当于感染性疾病)之热毒证,但是中医对“热”和“毒”的概念较广泛,远非仅感染性疾病所能囊括。临床以清热解毒方药治疗其它急慢性疾病,如肿瘤、心血管疾病、肾脏疾病、血液病和老年病等,均显示出较好的疗效^[27-31]。研究表明,苦参及其生物碱成分不仅对动物体内实体瘤具有明显的抑制作用,而且还能在体外诱导人早幼粒白血病细胞向具有正常功能的单核细胞方向转化^[27];穿心莲对实验动物急性心肌缺血再灌注损伤有明显的防治作用^[28];五味消毒饮等清热解毒药治疗急性肾脏疾病取得了显著的疗效^[29];清热解毒药治疗再生障碍性贫血的部分机理被认为与其对造血干细胞的促进作用有关^[30];国内外均报道黄连解毒汤用于治疗老年性痴呆疗效满意^[31]。如此等等,清热解毒药已较广泛地用于非感染性疾病,那么其治疗的作用机理如何解释呢?前已述及,清热解毒方药的功效是多方面的,抗菌抗病毒仅为其治疗机制之一,更重要的药理活性在于其拮抗炎性细胞因子、抗氧自由基损伤和保护机体组织细胞。众所周知,在上述疾病发病过程中,炎性细胞因子及自由基引起的脂质过氧化均造成对机体组织细胞的损伤。藉此,不难理解清热解毒方药治疗上述非感染性疾病所显示的疗效。

我们曾提出“糖尿病从毒论治”的假说^[32],应用黄连解毒汤治疗 2 型糖尿病大鼠,观察到黄连解毒汤确能改善胰岛素抵抗状态,提高胰岛素敏感指数,降低空腹血浆葡萄糖、甘油三酯和游离脂肪酸,同时还能下调

TNF α 和 IL-1 β 等炎性细胞因子水平^[33]。传统上黄连解毒汤主要用于治疗相当于热毒证的感染性疾病;实验研究表明黄连解毒汤具有很强的抗菌、抗病毒活性。但是,随着国内外对黄连解毒汤研究的深入,发现黄连解毒汤在治疗心脑血管疾病如高血压、冠心病、糖尿病、缺血性脑血管病以及血管性痴呆等慢性退行性疾病方面更显示出良好的应用前景^[34]。从感染性疾病到上述非感染性慢性退行性疾病,从传统理论上看二者无论是在病因与发病机制还是在治疗措施方面都似乎是“风马牛不相及”。然而,如果我们仔细考察糖尿病和心脑血管病的临床表现如心烦失眠、急躁易怒、便秘溲黄、面赤体胖、舌红苔黄、脉弦细数等,分析其病因病机,就不难发现,虽然其病因病机复杂,虚实兼见,但是多数患者存在“热”、“毒”、“瘀”的证候和病机。根据最新的研究进展,包括高血压、冠心病、糖尿病、缺血性脑血管病等在内的慢性退行性疾病在病理上均存在一定程度的慢性炎症状态如促炎细胞因子的升高、黏附分子表达的增加、急相反应蛋白水平的升高、凝血因子的变化和氧化应激的表现等^[35-37],提示该类疾病在发病机制上确有炎症反应的参与。由此,我们似乎可以看出在发病机理方面,急性感染性疾病和慢性心脑血管退行性疾病之间难以逾越的鸿沟,可以通过其共同的病理过程——炎症反应这座桥梁给予链接。那么,由此我们推测清热解毒药治疗感染与非感染性疾病均有效的共同药理学基础很可能与其抗炎作用(如调控炎症分子网络和相关基因的表达)密切相关。

5 走向未来,对清热解毒治法进一步研究的展望

回顾自 70 年代至今有关中医清热解毒治法的研究历程,取得了令人欣慰的成绩^[38],其研究成果不仅在感染性疾病的治疗中应用清热解毒方药提供了理论依据,并在细胞、分子水平上阐明了中医清热解毒治法的部分现代科学涵义;而且还卓有成效地拓展了清热解毒药在非感染性疾病中的应用,极大地丰富和发展了中医学的内容。为了使清热解毒治法的研究跃上更高的层次,还需以新思路、新技术和新概念在深度和广度上开展基础与应用研究。

在基础研究方面,将清热解毒治法的研究融入理法方药相结合的综合研究之中。在探讨疾病过程中“热”与“毒”及其相互关系的同时,以清热解毒药对表现“热”与“毒”的相应环节进行干预,不仅可以进一步探索“热”与“毒”的理论内涵及相互关系,而且还有希望发现疾病的新的治疗方法和措施。就清热而言,清热解毒药对表现为“热”的过度炎症反应(如液体性炎性介质释放和炎性细胞增殖等过程)具抑制作用,可展

开清热的深入研究,以分子生物学技术为手段,探讨清热解毒药是否在下调炎症性疾病相关基因的表达方面有一定的影响^[39]。就解毒而言,不仅要拮抗具有“毒”性的物质(如体内毒性因子和肿瘤细胞等)进行研究,还要就清热解毒药对机体的解毒系统的影响进行研究。

在应用研究方面,按照循证医学的原则,认真组织前瞻性研究,开展对清热解毒治法治疗临床常见病(如感染性疾病)和重大疾病(如肿瘤、心血管疾病和老年病等)的探索和验证。在肯定和提高清热解毒治法疗效的同时,还要加强新药的研制与开发。对于新药的研制,应采取安全为重、疗效为先的原则。应当走出所谓理论困惑的误区,不要因为某药某方的功效主治与传统的理论不相吻合而被冠以不符合中医药理论的帽子而不予批准使用。在应用与开发研究中要注意减少和避免不必要的低水平重复,如同基础研究强调创新一样,应用研究应当采用新的治疗技术达到新的治疗水平。总之,无论是基础研究还是应用研究,都应在高起点高层次上开展高水平的中西医结合研究^[40]。

参 考 文 献

- 1 武汉医学院第二附属医院中西医结合治疗急腹症小组. 中药抗炎 6 号注射液治疗急腹症——治疗胆系感染、阑尾炎及胰腺炎等 200 例研究小结. 武汉医学院学报 1975;9(1): 83—88.
Group of Acute Abdominal Diseases, the Second Affiliated Hospital of Wuhan Medical College. Summary of Chinese medicine anti-inflammatory agent No. 6 injection in treating 200 patients with acute abdominal diseases including bile tract infection, appendicitis and pancreatitis. Acta Wuhan Med Coll 1975;9(1):83—88.
- 2 李鸣真. 抗炎 6 号注射液治疗 282 例急性感染性疾病. 湖北中医杂志 1984;10(5):14—17.
Li MZ, Ye WY. Chinese medicine anti-inflammatory agent No. 6 injection in the treatment of 282 patients with acute infectious diseases. J Hubei Tradit Chin Med 1984;10(5): 14—17.
- 3 武汉医学院第二附属医院中西医结合治疗急腹症小组. 中药抗炎 6 号注射液的实验研究. 武汉医学院学报 1977; (6):7—14.
Group of Acute Abdominal Diseases, the Second Affiliated Hospital of Wuhan Medical College. Experimental study on Chinese medicine anti-inflammatory agent No. 6 injection. Acta Wuhan Med Coll 1977;(6):7—14.
- 4 江汉珍,卢银平,董继华,等. 热毒清抗合胞病毒、流感病毒的实验研究. 同济医科大学学报 1996;25(增刊 1):5—7.

- Jiang HZ, Lu YP, Dong JH, et al. The experimental study of Reduqing against respiratory syncytial virus and influenza virus. *Acta Univ Med Tongji* 1996;25(Suppl 1):5—7.
- 5 Lin JS, Li MZ, Ye WY. Inhibitory action of Chinese medicinal preparation-anti-inflammatory agent No. 6 on DIC resulting from endotoxin: Experimental study. *Acta Acad Med Wuhan* 1985;5(1):23—29.
 - 6 林菊生,李鸣真,叶望云.热毒清注射液对家兔内毒素 DIC 生物效应的拮抗作用. *中西医结合杂志* 1986;6(7):425—427.
Lin JS, Li MZ, Ye WY. Antagonizing action of Reduqing injection on rabbits with endotoxic DIC. *Chin J Integr Tradit West Med* 1986;6(7):425—427.
 - 7 李鸣真,叶望云,林菊生,等.中医清法制剂热毒清抗内毒素的实验研究. *同济医科大学学报* 1989;18(2):87—91.
Li MZ, Ye WY, Lin JS, et al. Experimental study on the antiendotoxic effect of the traditional Chinese preparation—Reduqing. *Acta Univ Med Tongji* 1989;18(2):87—91.
 - 8 陆付耳,章菊花,李鸣真,等.热毒清抗自由基作用的实验研究. *中西医结合杂志* 1991;11(6):362—363.
Lu FE, Zhang JH, Li MZ, et al. The scavenging effect of Reduqing on free radicals. *Chin J Integr Tradit West Med* 1991;11(6):362—363.
 - 9 陆付耳,邓泽明,侯安继,等.热毒清对内毒素所致家兔 DIC 氧自由基代谢影响. *同济医科大学学报* 1993;22(增刊 1):52—54.
Lu FE, Deng ZM, Hou AJ, et al. Influence of Reduqing on the metabolism of oxygen free radicals in rabbits with endotoxic DIC. *Acta Univ Med Tongji* 1993;22(Suppl 1):52—54.
 - 10 侯安继,李鸣真,叶望云.热毒清对内毒素 DIC 家兔肝细胞损伤的防治作用. *中国中西医结合杂志* 1993;13(增刊):185—187.
Hou AJ, Li MZ, Ye WY. Preventive and therapeutic effects of Reduqing on hepatocytes damage in rabbits with endotoxic DIC. *Chin J Integr Tradit West Med* 1993;13 (Suppl):185—187.
 - 11 罗明,李鸣真,叶望云,等.热毒清对内毒素性播散性血管内凝血家兔血液肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 和血小板活化因子的影响. *中国危重病急救医学* 1995;7(4):193—195.
Luo M, Li MZ, Ye WY, et al. Effects of Reduqing on tumor necrosis factor, interleukin-1 and platelet-activating factor levels in rabbits with endotoxic disseminated intravascular coagulation. *Chin J Crit Care Med* 1995;7(4):193—195.
 - 12 吴朝栋,李鸣真,张艳萍,等.中药热毒清对内毒素 DIC 家兔血浆肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 水平影响的研究. *中国中西医结合杂志* 1995;15(6):356—358.
Wu CD, Li MZ, Zhang YP, et al. Effects of Reduqing infection on plasma TNF- α and IL-6 levels in rabbits with endotoxin-induced DIC. *Chin J Integr Tradit West Med* 1995;15 (6):356—358.
 - 13 杨光,李鸣真,张艳萍,等.中药热毒清对内毒素性 DIC 家兔血浆白细胞介素 8 和一氧化氮水平的影响. *中国中西医结合杂志* 1996;16(7):417—420.
Yang G, Li MZ, Zhang YP, et al. Effects of injection Reduqing on plasma IL-8 and nitric oxide levels in rabbits with endotoxin induced disseminated intravascular coagulation. *Chin J Integr Tradit West Med* 1996;16(7):417—420.
 - 14 王军,李鸣真,卢铁,等.热毒清对内毒素诱导的因子和组织因子的影响. *中国中西医结合杂志* 1998;4(1):43.
 - 15 薛昭华,刘延兵,张春英,等.中药抗炎 6 号注射液抗感染作用机理的实验研究. I. 对非特异性免疫功能的影响. *武汉医学院学报* 1984;13(4):286—289.
Xue ZH, Liu YB, Zhang CY, et al. Experimental studies of the anti-inflammatory mechanism of the injection antiphlogistic No. 6 I. Influence of injection antiphlogistic No. 6 on non-specific immunity. *Acta Wuhan Med Coll* 1984;13(4):286—289.
 - 16 陈 X, 冯 XW. 抗炎 6 号注射液对内毒素所致大鼠腹腔巨噬细胞氧化性 burst 的影响. *同济医科大学学报* 1987;7(2):65—69.
 - 17 陈 X, 冯 XW. 抗炎 6 号注射液对内毒素所致大鼠腹腔巨噬细胞 cAMP 含量的影响. *同济医科大学学报* 1987;7(2):70—73.
 - 18 薛昭华,刘延兵,蔡昌学,等.中药抗炎 6 号注射液抗感染作用机理的实验研究. II. 对特异性体液免疫应答功能的影响. *武汉医学院学报* 1984;13(5):344—347.
Xue ZH, Liu YB, Cai CX, et al. Experimental studies of the anti-inflammatory mechanism of the injection antiphlogistic No. 6 II. Influence of injection antiphlogistic No. 6 on specific humoral immunity. *Acta Wuhan Med Coll* 1984;13(5):344—347.
 - 19 冯新为,卢巧凤,龚非力.某些抗生素和中药对中性粒细胞和巨噬细胞功能的影响. *中国病理生理杂志* 1985;1(4):17—21.
Feng XW, Lu QF, Gong FL. Effects of some antibiotics and Chinese herbs on polymorphonuclear neutrophil and macrophages. *Chin J Pathophysiol* 1985;1(4):17—21.
 - 20 龚非力,冯新为,卢巧凤,等.抗炎 6 号、链霉素、氯霉素对大鼠中性粒细胞移动的影响. *中国病理生理杂志* 1987;3(3):164—167.
Gong FL, Feng XW, Lu QF, et al. Effect of anti-inflammation No. 6, streptomycin and chloromycetin on granulocyte migration in the rat. *Chin J Pathophysiol* 1987;3(3):164—167.

- 21 李卓娅,卢巧凤,冯新为,等. 中药抗炎 6 号和链霉素对巨噬细胞功能的影响. 中国病理生理杂志 1989;5(7):478—481.
Li ZY, Lu QF, Feng XW, et al. Effects of anti-inflammation No. 6 and streptomycin on macrophages. Chin J Pathophysiol 1989;5(7):478—481.
- 22 Deng YM, Li MZ, Ye WY. Studies on the stabilizing effect of traditional Chinese preparation-Reduqing on the membrane of lysosomes. J Tongji Med Univ 1988;8(2):122—127.
- 23 陆付耳,李鸣真,叶望云. 热毒清保护线粒体的实验研究. 危重病急救医学 1989;1(1):25—29.
Lu FE, Li MZ, Ye WY. Protective effect of Reduqing on mitochondrion. Chin J Crit Care Med 1989;1(1):25—29.
- 24 皇甫永穆,戴五星,陆付耳,等. 热毒清抗内毒素所致生物膜损伤的实验研究. 中华医学杂志 1991;71(11):641—642.
Huangfu YM, Dai WX, Lu FE, et al. Protective effects of Reduqing from the biomembranes damage induced by endotoxin. Chin J Med 1991;71(11):641—642.
- 25 Li MZ, Ye WY, Tu SH, et al. The preventive-therapeutic effects of Reduqing on endotoxin-induced DIC in rabbits (continued): Protection of hepatocytic microsomes, maintenance of calcium homeostasis and reduction of oxygen free radicals. Chin J Integr Med 1995;1(3):223—226.
- 26 涂胜豪,李鸣真,叶望云. 热毒清抗内毒素性 DIC 所致肝细胞微粒体损伤的实验研究. 中国中西医结合杂志 1992;12(4):226—227.
Tu SH, Li MZ, Ye WY. The antagonistic effect of Reduqing on damage of hepatocytic microsomes in rabbits with endotoxin-induced DIC. Chin J Integr Tradit West Med 1992;12(4):226—227.
- 27 Xu XR, Jiang JK. Recent progress in anticancer bioactivity study of *Sophora flavescens* ait and its alkaloids. Chin J Integr Med 1998;4(3):235—239.
- 28 Guo ZL, Zhao HY, Zhen XH. The effect of *Andrographis paniculata* Nees (APN) in alleviating the myocardial ischemic reperfusion injury. J Tongji Med Univ 1994;14(1):49—51.
- 29 朱锡南. 五味消毒饮加减治疗小儿急性肾小球肾炎 30 例疗效观察. 新中医 1995;27(12):18—19.
Zhu XN. Clinical observation of 30 cases of children patients with acute nephritis treating with modified *Schisandrae* Antiphlogistic Potion. New Tradit Chin Med 1995;27(12):18—19.
- 30 王冠军,高素君,刘大同,等. 清热解毒药对造血的促进作用. 中国中西医结合杂志 1993;13(增刊):110—112.
Wang GJ, Gao SJ, Liu DT, et al. Promoting effect of Heat-clearing and detoxifying herbs on hemopoietic system. Chin J Integr Tradit West Med 1993;13(Suppl):110—112.
- 31 邵 兰,于庆海,范晓良,等. 黄连解毒汤及其提取部位的益智作用. 沈阳药科大学学报 1998;15(1):35—37.
Shao L, Yu QH, Fan XL, et al. The improving effect of detoxicant decoction of coptis and its extract on intelligence. J Shenyang Pharm Univ 1998;15(1):35—37.
- 32 陆付耳,王智民,郭爱群. 糖尿病从毒论治探讨. 中国中医基础医学杂志 2002;8(5):15—17.
Lu FE, Wang ZM, Guo AQ. Exploration on the hypothesis of treating diabetes mellitus with the detoxification principle of traditional Chinese medicine. Chin J Basic Med Tradit Chin Med 2002;8(5):15—17.
- 33 冷三华,陆付耳,屠庆年,等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠血糖和血脂代谢的影响. 中国中医基础医学杂志 2003;9(4):283—285.
Leng SH, Lu FE, Tu QN, et al. Effects of Huanglian Jiedu decoction on blood glucose and lipids metabolisms in type 2 diabetic rats. Chin J Basic Med Tradit Chin Med 2003;9(4):283—285.
- 34 王 昀,何雅珍,张琦岩. 黄连解毒汤的日本研究概况. 中医药信息 1994;(1):38—39.
Wang Y, He YZ, Zhang QY. Current research survey of antidotal decoction of *Rhizoma coptidis*. Japan Inform Tradit Chin Med 1994;(1):38—39.
- 35 Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. New Engl J Med 1999;340(2):115—126.
- 36 Pradhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? Eur Heart J 2002;23(11):831—834.
- 37 Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor κ B—a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. New Engl J Med 1997;336(15):1066—1071.
- 38 王宝恩,赵淑颖. 中西医结合治疗急性感染性疾病的临床及基础研究. 中西医结合杂志 1988;8(增刊):37—39.
Wang BE, Zhao SY. Achievement in the study of therapeutic effect of acute infection with combined TCM and WM. Chin J Integr Tradit West Med 1988;8(Suppl):37—39.
- 39 沈自尹. 清热解毒药对感染性炎症作用原理的新认识. 中国中西医结合杂志 1997;17(10):628—629.
Shen ZY. New understanding on the therapeutic mechanism of Heat-clearing and detoxifying herbs on infectious inflammation. Chin J Integr Tradit West Med 1997;17(10):628—629.
- 40 Chen KJ. The principle and practice of integrated Chinese and western medicine. Chin J Integr Med 2002;8(2):82—84.

(收稿:2004-04-16 修回:2004-06-20)