

· 综述 ·

经典名方清金化痰汤的研究进展

张琼玲¹, 李颖², 肖苏萍³, 游云^{1*}

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 中日友好医院, 北京 100029;
3. 中国中药公司, 北京 100195)

[摘要] 清金化痰汤来源于《医学统旨》,由黄芩、山栀、贝母、桑皮、瓜蒌仁(炒)、橘红、桔梗、麦门冬(去心)、知母、茯苓、甘草11味药物组成,是明代医家叶文龄所创,用于治疗痰浊不化、蕴而化热所致肺系疾病的经典名方。其清热润肺、化痰止咳功效显著,该方已经收录于国家中医药管理局2018年发布的《古代经典名方目录(第一批)》中。现代研究表明,清金化痰汤具有镇咳祛痰、抗炎、松弛支气管平滑肌、调节免疫等多重药理作用,临床应用则大多通过加减或联合西药用于慢性阻塞性肺病急性加重期、社区获得性肺炎、急慢性支气管炎、支气管扩张等感染性肺系疾病,与古代临床应用一致。通过查阅文献,本文从方剂的历史沿革、配伍分析、化学成分及质量控制、现代药理研究及临床应用方面总结归纳其研究进展,以期为经典名方清金化痰汤的研究开发提供理论和实验数据参考,并提出以清金化痰汤免疫调节等药理作用为基础,建立生物活性测定方法,补充完善其质量控制方法,为经典名方的质量控制提供参考。

[关键词] 清金化痰汤; 历史沿革; 配伍组成分析; 化学成分; 药理研究; 临床应用; 质量控制

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R289;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)03-0198-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202301

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201014.1639.002.html>

[网络出版日期] 2020-10-14 17:24

Advance in Study on Classic Prescription Qingjin Huatantang

ZHANG Qiong-ling¹, LI Ying², XIAO Su-ping³, YOU Yun^{1*}

(1. *Institute of Chinese Materia Media, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China*; 2. *China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China*; 3. *China National Traditional Chinese Medicine Co. Ltd, Beijing 100195, China*)

[Abstract] Qingjin Huatanpang, first contained in *Yixue Tongzhi*, was composed of eleven medicinal materials of *Scutellariae Radix*, *Gardeniae Fructus*, *Fritillariae Thunbergii Bulbus*, *Mori Cortex*, *Trichosanthis Semen Tostum*, *Citri Exocarpium Rubrum*, *Platycodonis Radix*, *Ophiopogonis Radix (core removed)*, *Anemarrhenae Rhizoma*, *Poria* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*. It is a classic prescription created by YE Wen-ling in Ming dynasty for treating pulmonary disease with phlegm-heat obstructing lung syndrome. With the significant functions of clearing heat and moistening lung, reducing phlegm and relieving cough, it has been included in the "Classic Catalogue of Ancient Classics (First Batch)". Modern pharmacological studies have shown that Qingjin Huatantang has multiple activities such as relieving cough and eliminating phlegm, anti-inflammatory, bronchodilation, and immunoregulatory, and now it is commonly used for treating infectious lung diseases, such as acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, community acquire pneumonia, bronchiectasis, acute and chronic bronchitis in a form of its modified prescription or its combined

[收稿日期] 20200725(002)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09721004-006-003)

[第一作者] 张琼玲,在读硕士,从事中药药理及中药质量控制研究,E-mail:2787447996@qq.com

[通信作者] *游云,博士,博士生导师,从事中药药理学研究,E-mail:youyunrice@126.com

use with western medicine, consistent with the clinical application in ancient times. According to the literatures on the study of Qingjin Huatantang published in recent years, this paper summed up the historical evolution, compatibility analysis, chemistry constituents, quality control, advances in pharmacology research, and clinical uses, which can provide theoretical and experimental data reference for further research and development, and proposed to establish a biological activity assay for quality control based on the pharmacological effect such as immunoregulatory activity, which can improve its quality control method and provide a reference for other famous classical formulas.

[Key words] Qingjin Huatantang; historical evolution; compatibility analysis; chemical constituents; pharmacology research; clinical uses; quality control

清金化痰汤是《古代经典名方目录(第一批)》100首经典名方之一,出自明代叶文龄所著的《医学统旨》,由黄芩、山栀、贝母、桑皮、瓜蒌仁、橘红、桔梗、麦门冬、知母、茯苓、甘草11味药物组成,其中黄芩为君药,贝母、瓜蒌仁、桑皮、橘红为臣药,桔梗、麦门冬、知母、茯苓为佐药,甘草为使药,全方具有清热润肺,化痰止咳的功效。中医临床上,清金化痰汤用于痰浊不化、蕴而化热所致肺系疾病的治疗,现代临床应用则对其进行加减或联合西药用于慢性阻塞性肺病急性加重期、社区获得性肺炎、急性慢性支气管炎、支气管扩张症等常见感染性肺系疾病的治疗,疗效显著。现代药理学研究表明,清金化痰汤具有镇咳祛痰、抗炎、舒张气管平滑肌、调节免疫功能等综合作用,充分体现了中医药多因、多效、多靶点的特点,具有较高的临床应用价值。清金化痰汤丰富的化学成分是其发挥药效的物质基础,通过文献检索发现,目前关于其原方药效物质基础及质量控制的研究报道鲜少,且尚无关于清金化痰汤的系统性综述,为使该经典名方更加安全有效地发挥临床作用,本文将从历史沿革、组方配伍分析、化学成分及质量控制、现代药理学研究、临床应用方面对其进行整理与分析,综述其历史沿革及现代研究进展,为该复方更深入的机制研究和质量控制提供理论依据和文献参考,并提出结合清金化痰汤镇咳祛痰、抗炎及免疫调节的药理作用,建立生物活性测定方法,为其质量控制提供补充,并为其其他经典名方制剂的质量控制提供参考。

1 历史沿革

清金化痰汤最早记载于明代叶文龄所著《医学统旨》,原方组成及用量记载为黄芩(一钱半)、山栀(一钱半)、桔梗(二钱)、麦门冬(去心,一钱)、桑皮(一钱)、贝母(一钱)、知母(一钱)、瓜蒌仁(炒,一钱)、橘红(一钱)、茯苓(一钱)、甘草(四分),后世医家或沿用此方,或在原方基础上进行加减应用,经

过查阅古籍和文献,检索了关于清金化痰汤的记载,对清金化痰汤的组成及用量、用法、功效主治进行整理,见表1。通过分析发现,清金化痰汤主要在方剂名称、药味组成及用量上有所变化,但处方功效仍以清肺化痰止咳为主,用于“痰热壅肺”所致肺系疾病的治疗。如吴元溟的《儿科方要》中记载的清金化痰汤是由《医学统旨》方中的栀子、麦门冬、贝母3味药,再加入理气化痰的陈皮(八分)和枳壳(一钱),养阴润肺的天冬(一钱),又取清热凉血的牡丹皮(八分)和活血祛瘀的苏木(二钱)组成,其中入血分的苏木及清肺热的栀子用量较多,因此除用于痰热壅肺外,还可用于血热吐血患者的治疗;《济世全书》在原方基础上去山栀、知母、瓜蒌仁、橘红4味,加入行气化痰的枳实和前胡,记载为清火宁嗽汤,功效仍以清肺化痰为主,关于其用药剂量无记载;《罗氏会约医镜》的清火宁肺汤则取原方中黄芩、栀子、麦冬、甘草4味,其中黄芩、栀子、甘草各一钱,麦冬二钱,与原方所用剂量有所差异,再加活血的当归(二钱)、白芍(二钱),清虚热的青蒿(一钱)、生地(二钱),增强其清虚热之功,用于血虚有热患者的治疗。

2 配伍组成分析

《古代经典名方目录(第一批)》中的清金化痰汤来源于明代叶文龄所著《医学统旨》,由黄芩、山栀、贝母、桑皮、瓜蒌仁、橘红、桔梗、麦门冬、知母、茯苓、甘草11味药物组成。其中黄芩性味苦寒,主入肺经,功能清热燥湿、泻火解毒,尤善清泻肺火及上焦实热,为方中君药;山栀,性味苦寒,能清泻三焦火邪,《本草经疏》认为栀子可以“泻一切有余之火”,本方中与黄芩合用,意在加强清肺中实热之功,两者共为君药。贝母,性寒味苦,为方中臣药,清泄肺热化痰止咳。瓜蒌仁,性味甘苦寒,主入肺与大肠经,具有清热化痰、宽胸散结的功效,《本草纲目》记载:“润肺燥,降火,治咳嗽,涤痰结”,本方

表1 清金化痰汤的历史沿革

Table 1 Historical evolution of Qingjin Huatan Tang

| 朝代 | 作者 | 书名 | 方名 | 原方组成及用量 | 用法 | 功效主治 |
|----|---------|-------------------------|-------|--|----------------------------------|--|
| 明 | 叶文龄 | 《医学统旨》 ^[1] | 清金化痰汤 | 黄芩(一钱半)、山梔(一钱半)、桔梗(二钱)、麦门冬(去心,一钱)、桑皮(一钱)、贝母(一钱)、知母(一钱)、瓜蒌仁(炒,一钱)、橘红(一钱)、茯苓(一钱)、甘草(四分) | 水二钟,煎八分,食后服 | 热痰壅肺,咳嗽,痰黄稠 |
| 明 | 武之望 | 《济阳纲目》 ^[2] | 清金化痰汤 | 黄芩(一钱半)、山梔(一钱半)、桔梗(二钱)、麦门冬(去心,一钱)、桑白皮(一钱)、贝母(一钱)、知母(一钱)、瓜蒌子(炒,一钱)、橘红(一钱)、茯苓(一钱)、甘草(四分) | 上水二盅,煎八分,食后服 | 积火炎上,咽喉干痛,面赤,鼻出热气,咳嗽而难出,色黄且浓,或带血丝,或出腥臭 |
| 明 | 吴元溟 | 《儿科方要》 ^[3] | 清金化痰汤 | 陈皮(八分)、牡丹皮(八分)、天冬(一钱)、麦冬(一钱)、贝母(一钱)、枳壳(麸炒,一钱)、百合(一钱)、梔子仁(一钱半)、地苏木(二钱半) | 水煎服 | 吐血,咳嗽气急 |
| 清 | 汪启贤,汪启圣 | 《济世全书》 ^[4] | 清火宁嗽汤 | 黄芩、桔梗、麦门冬(去心)、桑皮、贝母、茯苓、甘草、枳实、前胡(剂量无记载) | 生姜三片,水煎温服 | 咳嗽吐痰有热,胸中痞闷 |
| 清 | 罗国纲 | 《罗氏会约医镜》 ^[5] | 清火宁肺汤 | 黄芩(一钱)、梔子(炒,一钱)、当归(二钱)、血虚有热者用一钱)、白芍(二钱)、青蒿(一钱)、生地(二钱)、麦冬(二钱)、甘草(一钱) | 水煎服,如火盛烦躁,加真龟胶二钱,化服。如肾虚精涸,加熟地三五钱 | 水亏壬下,火烁肺金,喉痒咳嗽,尺脉滑数 |

中为臣药,取其清肺化痰、润而不燥之功。桑皮,性味辛甘寒,主入肺经,能清泻肺火兼泻肺中水气而平喘,在本方中为臣药。方中橘红为臣药,性味辛苦温,具有理气化痰之功,使气顺痰自消。贝母、瓜蒌仁、桑皮、橘红四药合用,在加强君药清泄肺热的同时,又起化痰止咳之效。知母,性味苦寒,善清除火热,又善于滋补火热所耗的阴亏,为方中佐药,取其清肺润燥,化痰止咳之功;麦门冬,味甘柔润,性偏苦寒,方中佐以本品,使其清肺热的同时,养肺阴;茯苓,方中佐药,性味甘淡平,是治痰湿的要药,使湿无所聚,痰无由生。佐药桔梗,性味苦辛平,性散上行,有“诸药舟楫”之称,能利肺气以排壅肺之脓痰;使药甘草,性味甘平,既能止咳祛痰平喘,还兼具调和诸药之功。

纵观全方,黄芩、山梔(梔子)清泻肺火;桑皮(桑白皮)、瓜蒌仁(瓜蒌子)、贝母(浙贝母)、桔梗则清热涤痰、宽胸开结;橘红、茯苓均具健脾化痰之功,以绝生痰之源;麦门冬(麦冬)、知母则养阴润肺除烦;甘草补土和中,并调和诸药,故全方具有清热润肺、化痰止咳的功效,适用于痰浊不化,蕴而化热之证。

3 化学成分及质量控制

中药化学成分分析是阐明中药药效物质基础及质量控制的关键,也是实现中药现代化的关键内容。清金化痰汤组方及化学成分复杂,目前关于其整方化学成分的研究较少,主要集中在对该复方中单味药的化学成分进行研究。黄芩具有清热燥湿、

泻火解毒的功效,是中医临床和中药中常用的中药之一,其所含化学成分主要包括黄酮及其苷类、萜类、挥发油类、多糖类、以及微量元素、氨基酸等,其中黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷是黄芩的特征性成分,也是发挥作用的主要活性成分^[6-12]。梔子泻火除烦、清热利湿、凉血解毒,化学成分丰富,目前已经从梔子中发现40多种活性成分,主要有环烯醚萜类、单萜苷类、二萜类、三萜类、有机酸酯类、黄酮类、挥发油类、多糖及各种微量元素等^[13-21],其中京尼平苷、山梔子苷、梔子酮苷等环烯醚萜类成分含量丰富,是梔子的特征性成分。浙贝母功效为清热化痰止咳、散结解毒消痈,所含化学成分种类繁多,生物碱及皂苷类成分是其主要的生物活性成分,2020年版《中华人民共和国药典》中将贝母素甲和贝母素乙作为控制浙贝母药材质量的指标性成分,此外还含有萜类、核苷类、脂肪酸等成分^[23-26]。桑白皮可泻肺平喘、利水消肿,其化学成分主要包括Diels-Alder型加合物、黄酮类、芪类、苯吡啶喃类香豆素类,其它还包括萜类、甾醇类、糖类及挥发油类等^[27-35],Diels-Alder型加合物是桑白皮中的特征性成分,是由查尔酮及其衍生物与异戊烯基衍生物发生[4+2]环加成反应得到的产物^[36],已有研究表明,桑白皮中Diels-Alder型加合物和黄酮类化学成分含量最高^[35]。瓜蒌子能清热化痰、宽胸散结、润肠通便,其化学成分主要包括萜类、黄酮及其苷类、甾醇类、苯丙素类、生物碱类、糖类、有机酸类,及蛋白质、微量元素等^[37-51],其栝楼仁二醇、异栝楼仁二醇

等萜类成分是葫芦科植物的特征性成分及主要活性成分,且含量丰富。橘红理气宽中,化痰止咳,其主要的化学成分为黄酮类、多糖类、挥发油类、香豆素类,此外还含有微量元素^[52-56],其中黄酮类化学成分是其主要有效成分,主要包括柚皮苷和漆树苷,研究表明,两者含量之和占化橘红黄酮类物质总量的84%以上。桔梗的功效为宣肺祛痰、利咽排脓,目前从桔梗中分离得到的化学成分主要包括三萜皂苷类、黄酮类、酚类、甾醇类、多糖类、聚炔类,此外还含有氨基酸、挥发油、微量元素等^[57-65],其主要药效成分是三萜皂苷类和多糖类化合物,目前关于三萜皂苷类成分研究最多,已经分离并鉴定的三萜皂苷类化合物有75种,主要包括桔梗皂苷A、B、C、D及其皂苷元等^[57]。麦冬养阴润肺、益胃生津、清心除烦,主要的化学成分包括甾体皂苷类、高异黄酮类、多糖类、有机酸类、环二肽类成分^[66-74],现代研究表明,甾体皂苷类成分和高异黄酮类成分是麦冬的主要药效活性成分。知母具有清热泻火、滋阴润燥、止渴除烦的功效,现代研究表明其主要的化学成分为皂苷类、双苯吡酮类、生物碱类、氨基酸类、挥发油类、多糖类等^[75-81],其中皂苷类成分是其主要的活性成分且种类繁多,含量约占根茎中总化学成分的6%^[82]。茯苓可利水渗湿、健脾宁心,其中富含多种化学成分,包括三萜类、多糖类、甾醇类、挥发油类、蛋白质、氨基酸及微量元素等^[83-92],其中多糖类和三萜类化学成分是主要的活性成分,多糖类成分约占菌核干质量的70%~90%。甘草具有补益脾气、祛痰止咳、清热解毒、调和诸药多重功效,是中医临床使用最广泛的药材,化学成分以三萜皂苷类、黄酮类、多糖类为主,还含有香豆素、生物碱类、氨基酸和挥发性成分等^[93-98],其中三萜皂苷类成分是甘草的特异性标志成分,也是其含量较高的和主要的活性成分,此外,黄酮类化学成分也是近年来关注的热点^[99]。

科学全面的质量控制是保证中药临床疗效的前提,为支持经典名方的研究和开发,《经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》中提出将“经典名方物质基准”作为保证经典名方制剂质量一致的“标准对照物质”^[100]。通过中国知网、万方等数据库检索关于清金化痰汤物质基础及质量控制研究发现,仅有刘静等^[101]分析了清金化痰汤中山栀子苷、新芒果苷、栀子苷、芒果苷、黄芩素、汉黄芩素、甘草酸7种成分作为其质量标志物,通过UHPLC测定含量,对清金化痰汤中多个指标成分的控制,为

其物质基准的全面质量控制提供了思路和方法。通过分析百合地黄汤、泻白散、桂枝芍药知母汤等经典名方物质基准质量控制的研究报道发现,在其物质基准质量控制方法中均建立了其指纹图谱^[102-104],此方法能较全面的展示物质基准中的主要物质群,且重复性好。“有效成分含量测定+指纹图谱”模式已经成为经典名方物质基准质量控制的重要手段^[105],提示可对清金化痰汤物质基准指纹图谱进行研究,并且可进一步深入阐明指纹图谱与药效之间的相关性,建立基于药效的质量控制方法。

4 现代药理研究

经典名方的药理作用研究对其制剂研究开发有重要意义,目前关于清金化痰汤药理作用主要集中在镇咳祛痰、抗炎、松弛支气管平滑肌、调节机体免疫功能方面。

4.1 镇咳祛痰 慢性阻塞性肺疾病(COPD),肺炎,急慢性支气管炎患者均不同程度表现出咳嗽、痰多的临床症状。在研究清金化痰汤的镇咳祛痰作用时发现,清金化痰汤对COPD气道黏液高分泌模型大鼠黏蛋白5AC(MUC5AC)分泌量表现出明显的改善作用,且肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-8(IL-8)表达量明显下降,肺组织中MUC5AC mRNA及蛋白水平明显下调,表明其作用机制可能是通过抑制TNF- α 或IL-8等炎症因子的产生下调MUC5AC mRNA,从而抑制MUC5AC的生成^[106]。陈英等^[107]发现清金化痰汤可明显降低COPD气道黏液高分泌大鼠模型的痰液分泌量,肺组织中心粒细胞弹性蛋白酶(NE),MUC5AC mRNA表达量也明显降低,表明其作用机制可能与调节NE/MUC5AC信号通路有关。杜建超等^[108]建立了慢性阻塞性肺病急性加重期(AECOPD)大鼠模型,并通过蛋白免疫印迹法发现其肺组织中叉头翼状螺旋转录因子P3/维甲酸相关孤核受体 γ t(Foxp3/ROR γ t)的蛋白表达量明显上调,这也是清金化痰汤发挥镇咳祛痰的作用机制之一。

4.2 抗炎 各类呼吸系统疾病均有不同程度的炎症并始终伴随整个疾病过程,因此抗炎是临床上治疗呼吸系统疾病的主要目标。清金化痰汤可明显改善气道炎症型动物模型的炎症介质水平,如赵媚等^[109]和许光兰等^[110]的实验研究均发现,清金化痰汤可明显改善AECOPD大鼠炎症状态,降低肺泡灌洗液中炎症因子白细胞介素- 1β (IL- 1β),TNF- α 的含量,且研究发现其作用机制可能是通过下调Janus

激酶/信号转导与转录激活子(JAK/STAT)信号通路。陈英等^[111]研究发现清金化痰汤可明显降低哮喘小鼠模型中标志炎症因子IL-1 β , TNF- α , IL-6的含量,这一作用可能与细胞外调节蛋白激酶/p38丝裂原活化蛋白激酶(ERK/p38 MAPK)信号通路有关。孟倩等^[112]采用大鼠急性气道炎症模型,发现清金化痰汤治疗后炎症因子IL-1 β , TNF- α , IL-6的含量显著降低,肺组织病理学炎症积分明显下降,且核转录因子- κ B(NF- κ B), p38 MAPK表达量也显著降低,表明其作用机制与调控p38 MAPK/NF- κ B信号通路有关。此外,近年来关于自噬与气道炎症反应的关系也成为新的研究热点^[113-114],研究表明,自噬会影响炎症介质的表达^[115]。有文献报道,清金化痰汤处理后,大鼠气道上皮细胞中自噬标志因子Beclin-1和II型LC3的表达减少,自噬蛋白p62表达增加,说明清金化痰汤还可通过抑制大鼠气道上皮细胞的自噬反应从而发挥抗炎作用^[116-117]。综上,清金化痰汤可通过降低气道炎症型动物模型的IL-1 β , TNF- α , IL-6等炎症介质的含量发挥抗炎作用,当前关于其作用机制研究主要集中在JAK/STAT, ERK/p38 MAPK, p38 MAPK/NF- κ B信号通路与自噬。

4.3 舒张气管平滑肌 研究表明哮喘, COPD等患者的气道上皮组织均呈现平滑肌肉层增厚的现象,这些组织形态上的改变会进一步导致其结构功能上的改变,增大患者呼吸阻力,从而出现胸闷气急,呼吸不畅等典型症状^[118-119]。因此扩张气管、缓解气流受限及改善肺通气功能是治疗此类疾病的有效手段^[120]。已有研究表明清金化痰汤中君药黄芩所含黄芩素对KCL或甲基胆碱诱发的大鼠气管平滑肌收缩具有显著的松弛作用,其机制与抑制组胺H1受体、激活 β_2 肾上腺素能受体和钾离子通道活性有关^[121],黄芩苷也可通过减少哮喘大鼠平滑肌细胞的增多从而抑制平滑肌肉层增厚,改善气道重塑^[122-123]。周颖等^[124]研究发现贝母甲素、贝母乙素、西贝素等成分可对气管M受体产生拮抗作用,从而对豚鼠离体气管平滑肌收缩呈现出显著的抑制作用。王珍珍等^[125]也通过西贝素及其衍生物作用于豚鼠离体气管条的实验证明了西贝素的舒张气管平滑肌作用。此外,韦媛媛等^[126]研究发现桑白皮总黄酮对钙内流引起的豚鼠离体气管平滑肌收缩也具有显著抑制作用,并推断其作用机制可能是通过非竞争性抑制钙通道的开放来拮抗钙内流引起的收缩。

4.4 免疫调节 肺炎,支气管扩张症, COPD等疾病

的发生发展多与机体的免疫功能紊乱有关,机体免疫调节功能失衡会导致疾病的进一步加重^[127]。因此,通过对免疫功能的调节从而改善肺系疾病的发生发展具有重要意义。免疫球蛋白A(IgA),免疫球蛋白M(IgM),免疫球蛋白G(IgG)是机体重要的免疫因子,不仅能激活补体系统,还可单独或协同吞噬细胞发挥免疫保护效应,从而起到保护机体的作用^[128]。研究表明,清金化痰汤具有免疫调节作用,如平秀琴等^[129]和姜芊竹等^[130]均通过临床实验发现,清金化痰汤可明显改善慢性支气管炎患者的临床症状,且患者血清中IgA, IgM, IgG水平均显著升高,表示其对机体的免疫功能具有增强作用。郭昉^[131]通过实验发现,清金化痰汤治疗后AECOPD患者临床症状得到明显改善,外周血中Th17水平明显下调,推测其作用机制可能与调节Th17水平有关。李丽琼等^[132]则发现清金化痰汤治疗后,患者的白细胞计数(WBC)和C反应蛋白(CRP)水平均降低,也达到改善机体免疫功能的目的。因此,清金化痰汤可通过免疫调节的药理作用改善患者临床症状,其作用机制主要与调节IgA, IgM, IgG水平, Th17水平及WBC, CRP水平有关。

5 现代临床应用

近年来,清金化痰汤及其加减方在临床中得到广泛应用。通过文献搜索发现,清金化痰汤的临床应用主要集中在痰热壅肺所致的肺系疾病,主要包括AECOPD,社区获得性肺炎,支气管扩张,急慢性支气管炎等疾病,现对清金化痰汤对肺系病的临床研究进行分析,①AECOPD,清金化痰汤是临床上治疗AECOPD的常用方,可显著改善AECOPD患者的临床症状及肺功能。梁如生^[133]对AECOPD患者在常规西医治疗基础上口服清金化痰汤,治疗后结果显示,两组血气与中医证候积分均明显改善,加服清金化痰汤组总有效率为97.44%,明显高于单纯西医治疗组的83.33%,表明加用清金化痰汤治疗可明显提高临床疗效。魏钢等^[134]选取60例AECOPD患者观察清金化痰汤临床疗效,分为对照组和治疗组,治疗组在对照组常规西医治疗基础上加用清金化痰汤,结果表明联用清金化痰汤的有效率为93.33%,明显高于单用西药的有效率76.67%。②社区获得性肺炎(CAP),韩利峰^[135]观察了清金化痰汤联合左氧氟沙星治疗社区获得性肺炎的效果,发现单用西药组总有效率为78.8%,加用清金化痰汤组总有效率为92.2%,有效率显著升高,其WBC, TNF- α ,超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平均低于单纯

西医治疗组,且差异具有统计学意义。宋德胤等^[136]选择已确诊的CAP痰热壅肺证患者80例观察常规用药联合清金化痰汤治疗社区获得性肺炎的临床疗效,研究结果显示加用清金化痰汤组临床控制率为52.5%,显著高于常规用药的30.0%,且咳嗽、痰量、黄痰积分及炎症指标hs-CRP,红细胞沉降率(ESR)均显著低于对照组。综上,清金化痰汤治疗CAP痰热壅肺证,可明显提高临床疗效,改善患者病情和症状,降低患者炎症水平。③支气管扩张,支气管扩张症是呼吸系统的常见病证,吴泓阳^[137]将60例支气管扩张症急性加重期患者随机分为试验组和对照组,对照组常规西医治疗,试验组加用清金化痰汤,治疗结果显示清金化痰汤可加快使中心粒细胞百分比恢复正常,对炎性指标的改善作用亦优于纯西药治疗组,且可缩短患者住院天数。王晶波等^[138]采用加味清金化痰汤配合西医常规治疗支气管扩张症患者60例,结果发现治疗组总有效率为90.00%,对照组总有效率为83.33%,且可明显降低患者血清中CRP,IL-8水平。以上数据表明,清金化痰汤可明显提高支气管扩张症临床总有效率,且明显改善患者炎症水平。④急慢性支气管炎,急慢性支气管炎是由多种因素引起的呼吸系统的常见病证,李永仪等^[139]观察清金化痰汤治疗小儿痰热型急性支气管炎的临床疗效时发现,给予清金化痰汤治疗后总有效率为91.7%,对比单纯西医治疗组的83.3%显著升高,且无明显毒副作用,疗效明确。周永红^[140]选取80例慢性支气管炎患者研究清金化痰汤对慢性支气管炎的临床疗效时发现,清金化痰汤组的治疗总有效率为97.5%,西药治疗组的有效率为82.5%,且具有显著性差异。说明将清金化痰汤用于急慢性支气管炎的治疗,可明显改善患者临床症状,提高临床总有效率。

6 结语与展望

近年来,由于气候环境的变化,全球呼吸道疾病高发,已经成为全球性的公共卫生问题。清金化痰汤具有清热润肺、化痰止咳的功效,在肺系疾病中广泛应用且疗效显著,是治疗肺系病的经典名方。清金化痰汤古代临床用于痰热壅肺所致肺系疾病的治疗,现代临床则广泛用于慢性阻塞性肺病急性加重期、社区获得性肺炎、急慢性支气管炎、支气管扩张症等常见感染性肺系疾病的治疗,其传统应用与现代应用有良好的对应关系。近年来,关于其作用机制和临床应用报道呈逐渐增多的趋势,然而,关于原方的质量检测、药效物质基础研究鲜少,

且由于现代制备工艺及原料药与古代存在差异,尤其是原料药容易受到自然环境和人为因素的影响,使药味组成复杂的清金化痰汤质量一致性难以保障^[141],从而使得临床疗效的一致性难以保障。因此,科学全面的质量标准的研究和制订是清金化痰汤研究开发中的关键问题。

根据国家和相关部门出台的针对经典名方的开发策略及近年来中药质量控制方法研究进展,一方面可以加大其物质基准的研究,包括建立指纹图谱和测定多个指标成分的含量,不仅反应其药效物质基础,也更好地评价其处方质量。另一方面,近年来发展的生物活性测定因其专属性强、与中药有效性及安全性密切相关、量效关系明确及简单快速等优点,已经有不少研究报道了将其应用于对中药生物效应评价的研究^[142],水蛭生物活性测定已作为质量控制方法之一被药典收载^[22]。2010年版《中国药典》一部中也已经增加了中药生物活性测定研究指导原则,该方法应用于中药质量控制领域已经成为趋势,因此可结合清金化痰汤清热化痰、润肺止咳的功效以及镇咳祛痰、抗炎、舒张气管平滑肌、免疫调节的药理作用,寻找合适的生物活性测定方法,不仅可为其质量控制方法提供有效补充,也可为其其他经典名方制剂的质量控制提供参考。

[参考文献]

- [1] 明·叶文龄撰. 医学统旨六卷[M]. 1534.
- [2] 明·武之望辑. 济阳纲目[M]. 江苏广陵古籍刻印社, 1982.
- [3] 明·吴元溟. 儿科方要[M]. 1638.
- [4] 清·汪启贤,汪启圣. 济世全书上[M]. 北京:中医古籍出版社,1996.
- [5] 清·罗国纲编. 罗氏会约医镜[M]. 北京:人民卫生出版社,1965.
- [6] 黄雪雪,陈莉,余丽双. 黄芩成分分析及药理作用研究进展[J]. 贵州中医药大学学报, 2020, 42(2): 79-82, 90.
- [7] 果秋婷,张小飞. 关于黄芩的化学成分与药理作用研究进展[J]. 科学技术创新, 2019(27): 45-46.
- [8] 郑勇凤,王佳婧,傅超美,等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中成药, 2016, 38(1): 141-147.
- [9] 舒云波,张峻松,张建荣,等. 超临界提取黄芩挥发油及在卷烟中的应用[J]. 郑州轻工业学院学报:自然科学版, 2009, 24(2): 5-7.
- [10] 戴培慧,马瑞莲,高佳丽,等. 基于HPLC分析柴胡黄芩配伍的主要化学成分研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(7): 1660-1663.

- [11] 巩江,倪士峰,刘阳子,等. 黄芩地上部分挥发性物质气相色谱-质谱研究[J]. 安徽农业科学, 2009, 37(32):15844-15845.
- [12] 张峰. 黄芩中黄酮类化合物药理学作用分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(84):106.
- [13] ZHOU X, CHEN C, YE X, et al. Study of separation and identification of the active ingredients in *Gardenia jasminoides* Ellis based on a two-dimensional liquid chromatography by coupling reversed phase liquid chromatography and hydrophilic interaction liquid chromatography [J]. J Chromatogr Sci, 2017, 55(1): 75-81.
- [14] CHANG W L, WANG H Y, SHI L S, et al. Immunosuppressive iridoids from the fruits of *Gardenia jasminoides* [J]. J Nat Prod, 2005, 68(11): 1683-1685.
- [15] 蔡财军,张忠立,左月明,等. 梔子环烯醚萜类化学成分研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2):342-343.
- [16] 张忠立,左月明,罗光明,等. 梔子化学成分研究(II) [J]. 中药材, 2013, 36(3):401-403.
- [17] CARMONA M, ZALACAIN A, SANCHEZ A M, et al. Crocetin esters, picrocrocine and its related compounds present in *Crocus sativus* stigmas and *Gardenia jasminoides* fruits Tentative identification of seven new compounds by LC-ESI-MS [J]. J Agric Food Chem, 2006, 54(3):973-979.
- [18] 张忠立,左月明,罗光明,等. 梔子三萜类化学成分研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2):338-339.
- [19] HE W H, LIU X, XU H G. On-line HPLC-ABTS screening and HPLC-DAD-MS/MS identification of free radical scavengers in *Gardenia (Gardenia jasminoides* Ellis) fruit extracts[J]. Food Chem, 2010, 123(2):521-528.
- [20] 吉力,徐植灵,潘炯光. 梔子果实挥发油的GC-MS分析[J]. 中国药理学杂志, 1993, 28(7):398-400.
- [21] 王月英,刘海丰,谢海波. 梔子中挥发油的提取和化学成分分析[J]. 内蒙古民族大学学报:自然科学版, 2014, 29(1):19-20,109.
- [22] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:医药科技出版社, 2015:36-38.
- [23] 薛燕,王峰. 不同产地浙贝母药材中3种活性成分的分析研究[J]. 中国中药杂志, 2007(16):1628-1630.
- [24] CAO X W, LI J, CHEN S B, et al. Simultaneous determination of nine nucleosides and nucleobases in different *Fritillaria* species by HPLC-diode array detector[J]. J Sep Sci, 2010, 33(11):1587-1594.
- [25] 曹新伟. 川贝母的化学成分研究与贝母属药用植物质量评价[D]. 北京:中国协和医科大学, 2008.
- [26] 周冠炜. 不同产地贝母化学成分分析及川贝母在保健食品中的应用研究[D]. 成都:西华大学, 2019.
- [27] 戴向军,吕子明,陈若云,等. 桑属植物中 Diels-Alder 型加合物的结构-光谱特征及生理作用[J]. 药学学报, 2005, 40(10):876-881.
- [28] 南京中医药大学. 中药大辞典(下册)[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社, 2006.
- [29] 朴淑娟. 桑白皮化学成分及不同来源桑白皮中二苯乙烯苷类化合物含量测定的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2005.
- [30] SHI Y Q, NOMURA T, FUKAI T. A new 2-arylbenzofuran from the root bark of Chinese *Morus cathayana*[J]. Fitoterapia, 2007, 78(7/8):617-618.
- [31] HAKIM E H, ULINNUHA U Z, SYAH Y M, et al. Artoindonesianins N and O, new prenylated stilbene and prenylated arylbenzofuran derivatives from *Artocarpus gomezianus* [J]. Fitoterapia, 2002, 73(7): 597-603.
- [32] 江苏新医学院. 中药大辞典(下册)[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2003.
- [33] 肖培根. 新编中药志(第三卷)[M]. 北京:化学工业出版社, 2002, 655.
- [34] 朴淑娟,曲戈霞,邱峰. 桑白皮水提物中化学成分的研究[J]. 中国药物化学杂志, 2006, 16(1):40-45.
- [35] 候宝林,施洋,赵俊芳,吴胜利,陈晓黎,樊登峰. 桑白皮化学成分及药理作用研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8):212-214.
- [36] 谭永霞. 长穗桑化学成分和生物活性研究[D]. 北京:北京协和医学院药物研究所, 2009.
- [37] WU T, CHENG X M, CHOU G X, et al. Multiflorane triterpene esters from the seeds of *Trichosanthes kirilowii* [J]. Helvetica Chimica Acta, 2005, 88(10): 2617-2623.
- [38] 程雪梅,吴骏,俞桂新,等. RP-HPLC法测定瓜蒌子中3,29-二苯甲酰基栝楼仁三醇含量[J]. 药物分析杂志, 2005, 25(4):377-380.
- [39] 唐春风. 瓜蒌子的化学成分和定性定量研究[D]. 北京:中国协和医科大学, 2005
- [40] 李欣,唐力英,许静,等. 基于UPLC-LTQ-Orbitrap高分辨质谱的中药瓜蒌化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(1):201-210.
- [41] 李爱峰,孙爱玲,柳仁民,等. 栝楼果皮化学成分研究[J]. 中药材, 2014, 37(3):428-431.
- [42] 徐美霞. 瓜蒌皮化学成分分离与鉴定[D]. 泰安:山东农业大学, 2013.
- [43] 孙晓业,吴红华,付爱珍,等. 瓜蒌的化学成分研究[J]. 药学学报, 2012, 47(7):922-925.
- [44] 李爱峰,孙爱玲,柳仁民,等. 栝楼果皮化学成分研究[J]. 中药材, 2014, 37(3):428-431.
- [45] 巢志茂,刘静明,王伏华,等. 五种瓜蒌皮挥发性有机

- 酸的分析[J]. 中国中药杂志, 1992, 17(11): 673-674.
- [46] 赵小云, 管中华, 李齐激, 等. 瓜蒌籽中脂肪酸组成形态及抗氧化活性[J]. 食品工业科技, 2014, 35(10): 177-180.
- [47] 于京平, 张永清, 林海燕, 等. 栝楼果皮中腺嘌呤、鸟苷、瓜氨酸动态积累规律研究[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(6): 1032-1036.
- [48] LI A F, SUN A L, LIU R M, et al. Chemical constituents from the water-soluble fraction of the peels of *Trichosanthis Fructus* [J]. *Chin J Trad Chin Med Pharm*, 2014, 29(11): 3420-3423.
- [49] 郝变, 潘丽丽, 袁少雄, 等. 不同品种、产地瓜蒌皮中游离氨基酸类成分指纹图谱研究[J]. 中医学报, 2015, 43(2): 14-18.
- [50] 邵宁文, 李丰, 李臻, 等. 栝楼种子中一种新型小分子核糖体失活蛋白-Strichokirin 的纯化和部分性质[J]. 生物化学与生物物理学报, 2000, 32(5): 495-452.
- [51] 范雪梅, 陈刚, 苏姗姗, 等. 瓜蒌化学成分分离与鉴定[J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(12): 947-948, 954.
- [52] 周新华. 化橘红中黄酮类化合物提取及测定方法的研究进展[J]. 价值工程, 2016, 35(20): 191-192.
- [53] 刘群娣, 谢春燕, 闫李丽, 等. 化橘红化学成分 HPLC-DAD-MS/MS 分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(5): 864-867.
- [54] 王艳慧. 化橘红研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(6): 1076-1082.
- [55] 伍虹, 沈勇根. 化橘红挥发油化学成分 GC-MS 分析[J]. 农产品加工学刊, 2011, 8(5): 90-91.
- [56] 牛艳, 王磊, 黄晓君, 等. 化橘红香豆素类的化学成分[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2012, 33(5): 501-505.
- [57] 邓亚玲, 任洪民, 叶先文, 等. 栝楼的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 190-202.
- [58] MA X Q, LI S M, CHAN C L, et al. Influence of sulfurfumigation on glycoside profile in *Platycodonis Radix* (Jiegeng) [J]. *Chin Med*, 2016, 11(1): 32.
- [59] ZHAN Q, ZHANG F, SUN L N, et al. Two new oleanane-type triterpenoids from *Platycodi Radix* and anti-proliferative activity in HSC-T6 cells [J]. *Molecules*, 2012, 17(12): 14899-14907.
- [60] 金在久. 栝楼的化学成分及药理和临床研究进展[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(2): 506-509.
- [61] 郭丽, 张村, 李丽, 等. 中药栝楼的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(3): 181-186.
- [62] 刘振华. 栝楼的化学成分研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2006.
- [63] LEE J Y, YOON J W, KIM C T, et al. Antioxidant activity of phenylpropanoid esters isolated and identified from *Platycodon grandiflorum* A. DC. [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(22): 3033-3039.
- [64] WANG C Z, ZHANG N Q, WANG Z Z, et al. Rapid characterization of chemical constituents of *Platycodon grandiflorum* and its adulterant *Adenophora stricta* by UPLC-QTOF-MS/MS [J]. *J Mass Spectrom*, 2017, 52(10): 643-656.
- [65] 陈宝, 李新培, 霍晓慧, 等. HPLC 法同时测定不同产地桔梗中 3 种聚炔类成分[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(9): 1484-1489.
- [66] WANG Y, XU J, ZHANG L, et al. A new steroidal glycoside from the *Ophiopogon japonicus* Ker-Gawler (Liliaceae) [J]. *Nat Prod Res*, 2011, 25(1): 31-35.
- [67] GUAN J, LI S P. Discrimination of polysaccharides from traditional Chinese medicines using saccharide mapping *Enzymatic digestion* followed by chromatographic analysis [J]. *J Pharm Biomed*, 2010, 51(3): 590-598.
- [68] WANG Y, LIU F, LIANG Z, et al. Homoisoflavonoids and the antioxidant activity of *Ophiopogon japonicus* Root [J]. *Iran J Pharm Res*, 2017, 16(1): 357-365.
- [69] LAN S, YI F, SHUANG L, et al. Chemical constituents from the fibrous root of *Ophiopogon japonicus*, and their effect on tube formation in human myocardial microvascular endothelial cells [J]. *Fitoterapia*, 2013, 85(1): 57-63.
- [70] 折改梅, 石阶平. 麦冬多糖 Md-1、Md-2 化学结构的研究[J]. 中药材, 2003, 26(2): 100-101.
- [71] WANG S, ZHANG Z, LIN X, et al. A polysaccharide, MDG-1, induces S1P1 and bFGF expression and augments survival and angiogenesis in the ischemic heart [J]. *Glycobiology*, 2010, 20(4): 473-484.
- [72] DAI H F, MEI W L. Ophiopojaponin D, a new phenylpropanoid glycoside from *Ophiopogon japonicus* Ker-Gawl [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(11): 1236-1238.
- [73] CHENG Z H, WU T, YU B Y, Chemical constituents in the tubers of *Ophiopogon japonicus* [J]. *Nat Prod Res*, 2005, 17(1): 1-3.
- [74] 沈宏林, 向能军, 许永, 等. GC-MS 分析麦冬中脂溶性成分[J]. 光谱实验室, 2008, 25(4): 669-672.
- [75] 康利平, 马百平, 史天军, 等. 知母中的两种新呋甙皂苷[J]. 药学学报, 2006, 41(6): 527-532.
- [76] PENG Y, ZHANG Y J, M A Z Q, et al. Two new saponins from *Anemarrhena asphodeloides* Bge [J]. *Chin Chem Lett*, 2007, 18(2): 171-174.
- [77] 杨军衡, 曾雷, 易诚. 中药知母新皂苷成分的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2001, 13(5): 18-21.

- [78] 王颖异,郭宝林,张立军. 知母化学成分的药理研究进展[J]. 科技导报, 2010, 28(12): 110-115.
- [79] 沈莉,戴胜军,刘珂. 知母中的生物碱[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(1): 289-292.
- [80] 杨炳友,高云龙,张晶,等. 知母水层化学成分研究[J]. 中医学报, 2016, 44(3): 10-11.
- [81] 陈千良,马长华,王文全,等. 知母药材中挥发性成分的气相色谱-质谱分析[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(21): 17-19.
- [82] 翁丽丽,陈丽,宿莹,等. 知母化学成分和药理作用[J]. 吉林中医药, 2018, 38(1): 90-92.
- [83] 韩小娟,罗建光,陆园园,等. HPLC-DAD-ESI-MSn法鉴定茯苓中的三萜成分[J]. 药学与临床研究, 2009, 17(4): 290-293.
- [84] 王帅,姜艳艳,朱乃亮,等. 茯苓化学成分分离与结构鉴定[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(12): 841-844.
- [85] 李慧,黄帅,单连海,等. 茯苓皮中三萜酸类成分的研究[J]. 华西药理学杂志, 2016, 31(1): 6-10.
- [86] 邹叶廷,徐金娣,龙芳,等. 整合UPLC-QTOFMS/MS全扫描和模拟MRM方法综合评价茯苓乙醇提取物与后续乙酸乙酯萃取物三萜酸类组分化学一致性[J]. 药学学报, 2019, 54(1): 130-137.
- [87] 王坤凤. 茯苓化学成分及质量控制方法研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.
- [88] 丁琼,张俐娜,张志强. 茯苓菌丝体多糖的分离及结构分析[J]. 高分子学报, 2000, 31(2): 224-227.
- [89] 李云桥,侯晓华,王艺峰,等. 化学修饰的茯苓 β -D-葡聚糖结构与抗胃腺癌活性的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(15): 1277-1283.
- [90] 廖川,杨迺嘉,霍昕,等. 茯苓普通粉挥发性成分研究[J]. 生物技术, 2008, 18(4): 54-56.
- [91] 廖川,杨迺嘉,刘建华,等. 茯苓超微粉挥发性成分研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(10): 2365-2367.
- [92] 陈蓉,张超,顾倩,等. 柱前衍生-HPLC法同时测定不同产地茯苓中18种氨基酸含量[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(2): 297-303.
- [93] 方诗琦,瞿其扬,仲欢欢,等. 甘草中5种三萜皂苷的同时测定及主成分分析[J]. 中成药, 2016, 38(2): 336-341.
- [94] 魏炜. 甘草药用成分的萃取、分离、纯化方法研究[D]. 大连:大连理工大学, 2005.
- [95] 芮春兰. 国内对甘草化学成分的研究进展[J]. 中国校医, 2006, 20(1): 105.
- [96] 冯薇. 不同来源甘草组分比较研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2007.
- [97] 孙润广,张静. 甘草多糖螺旋结构的原子力显微镜研究[J]. 化学学报, 2006, 64(24): 2467-2472.
- [98] 艾则孜,马小春. HPLC-ELSD法分析甘草多糖中单糖的组成[C]//中国植物学会药用植物及植物药专业委员会、新疆植物学会. 第七届全国药用植物和植物药学术研讨会暨新疆第二届药用植物学国际学术研讨会论文集. 乌鲁木齐:中国植物学会药用植物及植物药专业委员会、新疆植物学会:中国植物学会, 2007: 241-243, 254.
- [99] 高雪岩,王文全,魏胜利,等. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(21): 2695-2700.
- [100] 陈畅,程锦堂,刘安. 经典名方研发策略[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1814-1818.
- [101] 刘静,刘然,李丹丹,等. UHPLC法测定经典名方清金化痰汤物质基准中多指标成分的含量[J]. 药学学报, 2020, 55(8): 1872-1876.
- [102] 方妍. 经典名方泻白散标准汤剂的研究[J]. 长春:长春中医药大学, 2020.
- [103] 覃艺,曾海蓉,王琳,等. 经方桂枝芍药知母汤物质基准的HPLC指纹图谱及清除DPPH谱效关系的研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 3042-3048.
- [104] 姜晓娜,陈聪,王欣,等. 百合地黄汤研究述要[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(5): 987-990.
- [105] 陈蒙,林龙飞,刘宇灵,等. 经典名方苓桂术甘汤HPLC指纹图谱的建立及3种成分含量测定[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4152-4157.
- [106] 毛娅,李丹,蒋伟. 清金化痰汤对慢阻肺模型大鼠气道炎症及气道粘液高分泌影响[J]. 四川中医, 2019, 37(1): 44-47.
- [107] 陈英,冯淬灵,李根茂,等. 清金化痰汤对COPD模型大鼠肺组织中性粒细胞弹性蛋白酶及黏蛋白5AC表达的影响[J]. 吉林中医药, 2016, 36(1): 65-71.
- [108] 杜建超,冯淬灵,葛东宇,等. 清金化痰汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期模型大鼠肺组织Foxp3和ROR γ t表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(12): 1006-1012.
- [109] 赵媚,许光兰,李娇,等. 清金化痰颗粒对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热郁肺型大鼠肺组织JAK/STAT信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(8): 696-700.
- [110] 许光兰,赵媚,钟云青,等. 清金化痰颗粒对COPD急性期(痰热郁肺型)大鼠肺组织STAT1, STAT3的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 91-97.
- [111] 陈英,冯淬灵,李根茂,等. 清金化痰汤对慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌模型大鼠表皮生长因子受体/MAPK信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(10): 56-62.
- [112] 孟倩,宋春梅,陈丽军. 清金化痰汤调节ERK/p38MAPK信号通路改善哮喘大鼠模型气道炎症的研究[J]. 四川中医, 2019, 37(10): 51-55.
- [113] RUSSELL K E, CHUNG K F, CLARKE C J, et al.

- The MIF antagonist ISO-1 attenuates corticosteroid-insensitive inflammation and airways hyperresponsiveness in an ozone-induced model of COPD[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0146102.
- [114] HUSEBO G R, BAKKE P S, GRONSETH R, et al. Macrophage migration inhibitory factor, a role in COPD[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(1):L1-L7.
- [115] SAITOH T, FUJITA N, JANG M H, et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production [J]. *Nature*, 2008, 456(7219):264-268.
- [116] 吴林娜,赵媚,许光兰. 清金化痰汤通过调节自噬对COPD大鼠炎症反应的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(18):30-35.
- [117] 潘瑾,赵媚,王光耀,等. 清金化痰汤通过调节p62对AECOPD炎症因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(12):64-70.
- [118] 姜秋菊. 黄柏正丁醇部舒张气管平滑肌作用机制的研究[D]. 武汉:中南民族大学, 2016.
- [119] 边旭青. 多索茶碱联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺病患者肺功能、气道重塑及抗氧化功能的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(35):44-46.
- [120] 阳志华,莫碧文. 气道平滑肌细胞在哮喘中的作用研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(6):70-80, 83.
- [121] SAADAT S, BOSKABADI J, BOSKABADI M H. Contribution of potassium channels, beta2-adrenergic and histamine H1 receptors in the relaxant effect of baicalein on rat tracheal smooth muscle [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(11):1347-1352.
- [122] 韩超,杨柳,张秋玲,等. 黄芩苷对哮喘大鼠气道重塑作用的实验研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(7):749-754.
- [123] 邢嵘,郭凤,田佳鑫,等. 黄芩对大鼠支气管哮喘发病机制影响的研究[J]. *中医药学刊*, 2003, 21(12):2097-2098.
- [124] 周颖,季晖,李萍,等. 五种贝母甾体生物碱对豚鼠离体气管条M受体的拮抗作用[J]. *中国药科大学学报*, 2003, 34(1):60-62.
- [125] 王珍珍,陈茜,包旭,等. 西贝素衍生物的合成及其舒张平滑肌的作用[J]. *华西药理学杂志*, 2007, 22(4):387-390.
- [126] 韦媛媛,徐峰,陈侠,等. 桑白皮总黄酮对豚鼠离体气管平滑肌收缩功能的影响[J]. *食品科技*, 2009, 34(4):185-187.
- [127] 洪燕燕,杨芝红,李莉. 支气管肺炎患儿免疫功能的
- 变化[J]. *宁夏医科大学学报*, 2017, 39(3):306-308.
- [128] 梁燕,李丽春,周玮,等. 针刺肺俞及四花穴对慢性支气管炎迁延期老年患者免疫球蛋白的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2014, 33(1):38-39.
- [129] 平秀琴,杨红,吴晓萍,等. 清金化痰汤联合异丙托溴铵对痰热壅肺型慢性支气管炎患者免疫功能及血气分析指标的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2007, 22(4):387-390.
- [130] 姜芊竹,曲阳,杨善军. 清金化痰汤加减对慢性支气管炎患者免疫功能及血清炎性细胞因子的影响[J]. *中医药导报*, 2017, 23(24):77-79.
- [131] 郭昉. 清金化痰汤治疗慢阻肺急性加重期痰热壅肺证的调节性免疫机制探讨[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
- [132] 李丽琼,江程澄. 清金化痰汤与左氧氟沙星联合治疗对克雷伯杆菌肺炎患者白细胞计数、C反应蛋白水平及免疫功能的影响[J]. *中国中医急症*, 2018, 27(3):429-431, 438.
- [133] 梁如生. 清金化痰汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)痰热阻肺型的临床效果观察[J]. *北方药学*, 2020, 17(1):119-120.
- [134] 魏钢,牛永亮. 清金化痰汤联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究[J]. *陕西中医*, 2017, 38(12):1662-1663, 1702.
- [135] 韩利峰. 清金化痰汤联合西药治疗社区获得性肺炎临床研究[J]. *新中医*, 2019, 51(10):60-63.
- [136] 宋德胤,韦蓉. 清金化痰汤治疗社区获得性肺炎痰热壅肺证的疗效观察[J]. *解放军药理学学报*, 2018, 34(6):561-563.
- [137] 吴泓阳. 清金化痰汤治疗支气管扩张症急性加重期(痰热郁肺证)的临床观察[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- [138] 王晶波,姚金彤,张超,等. 加味清金化痰汤治疗急性支气管扩张症的临床研究[J]. *中医药导报*, 2019, 25(4):98-100.
- [139] 李永仪,莫玲岚. 清金化痰汤加减治疗小儿痰热型急性支气管炎60例总结[J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(9):83-84.
- [140] 周永红. 清金化痰汤治疗慢性支气管炎急性发作40例[J]. *浙江中医学院学报*, 2005, 29(4):31.
- [141] 徐妍,杨华蕊,杨永寿,等. 中药指纹图谱研究现状及展望[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(76):91-94.
- [142] 宋雨泽,曾滨阳,任历,等. 生物效价法测定大黄炮制品活血化瘀功效[J]. *中成药*, 2014, 36(9):1921-1924.

[责任编辑 周冰冰]