

HOÀNG LIÊN GIẢI ĐỘC THANG THÀNH PHẦN HOẠT TÍNH VÀ TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA BÀI THUỐC

Chu Anh Tuấn✉, Đoàn Chí Thanh
Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác

TÓM TẮT

Hoàng liên giải độc thang là bài thuốc cổ phương có tác dụng thanh nhiệt giải độc, được ứng dụng trong điều trị nhiều bệnh, trong đó có bồng, đặc biệt là trong việc chống lại bệnh do virus corona 2019 (COVID-19). Hoàng liên giải độc thang (HLGĐT) được phối hợp từ 4 vị thuốc gồm Hoàng liên, Hoàng cầm, Hoàng bá và Chi tử theo tỷ lệ 3 : 2 : 2 : 3, chủ trị các chứng nhất thiết thực nhiệt hỏa độc, tam tiêu nhiệt thịnh; có nhiều tác dụng dược lý như kháng vi sinh vật gây bệnh, kháng viêm, dị ứng, chống oxy hóa, can thiệp vào các khối u, bệnh lý ở gan, não, rối loạn chuyển hoá; trên lâm sàng được sử dụng rộng rãi để điều trị các bệnh như nhiễm khuẩn huyết, viêm loét đại tràng, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, đái tháo đường type 2, bệnh Alzheimer. Đã có nhiều nghiên cứu cơ bản cho thấy HLGĐT có thành phần, tác dụng điều trị và chỉ định lâm sàng rõ ràng.

Từ khóa: Hoàng liên giải độc thang, y học cổ truyền, thành phần hoạt tính, tác dụng dược lý, cơ chế tác dụng, kháng viêm, bảo vệ thần kinh, tự kết tủa

SUMMARY

Huanglian Jiedu Decoction (HLJDD) is an old traditional medicine with heat-clearing and detoxifying properties, used in the treatment of many diseases, including burns, and especially in combating the 2019 coronavirus (COVID-19). HLJDD is composed of four medicinal herbs - Coptidis Rhizoma, Scutellariae Radix, Phellodendri Cortex, and Gardeniae Fructus - in a ratio of 3:2:2:3, mainly indicated for conditions of severe heat and fire-toxin, as well as heat exuberance in the Triple Burner (San Jiao). It exhibits various pharmacological effects, including antimicrobial, anti-inflammatory, anti-allergic, antioxidant, antitumor, and protective effects against hepatic and cerebral disorders, as well as metabolic dysfunctions. Clinically, it is widely utilized in the treatment of diseases such as sepsis, ulcerative colitis, ischemic stroke, type 2 diabetes mellitus, and Alzheimer's disease. Numerous basic research studies have demonstrated that HLJDD possesses well-defined chemical constituents, therapeutic mechanisms, and clinical indications.

Keywords: Huanglian Jiedu Decoction (HLJDD), Traditional Chinese Medicine, active constituents, pharmacological effects, mechanism of action, anti-inflammatory, neuroprotection, self-precipitation

✉ Tác giả liên hệ: Chu Anh Tuấn, Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác

Email: drchuanhtuan@gmail.com

Ngày gửi bài: 10/6/2026; Ngày nhận xét: 25/6/2026; Ngày duyệt bài: 20/7/2026

<https://doi.org/10.54804/>

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, y học cổ truyền đã nhận được sự quan tâm sâu rộng bởi vì nhiều bài thuốc có nguồn gốc phong phú, ít tác dụng phụ và hiệu quả điều trị rõ ràng. Những bài thuốc này đã được sử dụng phổ biến nhằm tăng cường khả năng miễn dịch, phòng ngừa, điều trị các bệnh truyền nhiễm và mạn tính. Lịch sử ứng dụng lâm sàng lâu đời hàng nghìn năm đã chứng minh tính an toàn và hiệu quả của các bài thuốc này. Là một bài thuốc truyền thống của y học cổ truyền (YHCT) có tác dụng thanh nhiệt giải độc, Hoàng liên giải độc thang (HLGĐT) đã nhận được sự quan tâm đặc biệt nhờ khả năng chống nhiễm trùng hiệu quả, đặc biệt là trong việc chống lại bệnh do virus corona 2019 (COVID-19).

HLGĐT là bài thuốc y học cổ truyền nổi tiếng đại diện cho phương pháp thanh nhiệt tả hỏa giải độc của Trung Quốc, xuất hiện sớm nhất trong tác phẩm "Trừu Hậu Bị Cấp Phương" của Cát Hồng thời Đông Tấn, sau đó được đặt tên chính thức trong "Ngoại Đài Bí Yếu", đến hiện nay đã có lịch sử sử dụng hơn 1.700 năm và được ứng dụng rộng rãi tại Trung Quốc và nhiều nước như Nhật Bản (với tên gọi Orengedoku-to), Hàn Quốc (Hwangryun-Hae-Dok-Tang trong tiếng Hàn), Việt Nam... HLGĐT được phối hợp từ 4 vị thuốc gồm Hoàng liên, Hoàng cầm, Hoàng bá và Chi tử theo tỷ lệ 3 : 2 : 2 : 3, chủ trị các chứng nhất thiết thực nhiệt hỏa độc, tam tiêu nhiệt thịnh; có nhiều tác dụng dược lý như kháng vi sinh vật gây bệnh, kháng viêm, dị ứng, chống oxy hóa, can thiệp vào các khối u, bệnh lý ở gan, não, rối loạn chuyển hóa; trên lâm sàng được sử dụng rộng rãi để điều trị các bệnh như nhiễm khuẩn huyết [1], viêm loét đại tràng [2], đột quỵ do thiếu máu cục bộ [3], đái tháo đường type 2 [4], bệnh Alzheimer [5]. Đã

có nhiều nghiên cứu cơ bản cho thấy HLGĐT có thành phần, tác dụng điều trị và chỉ định lâm sàng rõ ràng. Thời gian gần đây, số lượng các nghiên cứu về HLGĐT và các bài thuốc biến phương của bài thuốc này ngày càng nhiều, có ý nghĩa quan trọng trong nghiên cứu khoa học và ứng dụng lâm sàng.

Bài viết này sẽ trình bày các nội dung về nguyên tắc điều trị theo y học cổ truyền, thành phần hóa học, tác dụng dược lý, những khó khăn cũng như tiến bộ đột phá trong nghiên cứu về bài thuốc HLGĐT, nhằm cung cấp tài liệu tham khảo cho các nghiên cứu chuyên sâu về HLGĐT trong tương lai.

2. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ BỆNH CỦA BÀI THUỐC HOÀNG LIÊN GIẢI ĐỘC THANG THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

Thanh nhiệt là biện pháp điều trị của y học cổ truyền nhằm khắc phục các chứng hậu nhiệt thịnh ở lý, phát sinh do ngoại tà xâm nhập vào trong, truyền nhập tạng phủ và hỏa nhiệt. Về lâm sàng, nhiệt tà biểu hiện bằng thân nhiệt tăng cao so với sinh lý bình thường hoặc cảm giác sốt nóng chủ quan. Giải độc là biện pháp trị liệu nhằm làm suy giảm độc tính và độc lực của tà khí, đồng thời trung hòa, loại trừ các yếu tố gây bệnh có tính độc, qua đó góp phần điều chỉnh trạng thái bệnh lý do nhiệt độc gây ra. Ở đây, nhiệt và độc là các dạng mầm bệnh trong y học cổ truyền. HLGĐT cho thấy khả năng xua tan nhiệt độc, làm giảm các hội chứng liên quan. Khả năng này có được là nhờ sự kết hợp của bốn loại thảo dược thô phổ biến: Hoàng liên (*Rhizoma Coptidis* - RC), Hoàng cầm (*Radix Scutellariae* - RS), Hoàng bá (*Cortex Phellodendri* - CP) và Chi tử (*Fructus Gardeniae* - FG) theo tỷ lệ 3:2:2:3. Bài thuốc này tuân thủ chặt chẽ theo nguyên tắc "Quân, Thần, Tá, Sứ" [6].

Được phát triển từ "Hoàng Đế Nội Kinh" nhằm tăng cường hiệu quả của các thảo dược và giảm độc tính hoặc tác dụng phụ bằng cách kết hợp các loại thảo dược khác nhau, Hoàng liên là vị thuốc Quân với tác dụng tả hỏa ở tâm và trung tiêu. Hoàng cầm đóng vai trò là vị thuốc Thần, loại bỏ nhiệt từ phổi, loại bỏ hỏa từ thượng tiêu. Hoàng bá tả hỏa ở hạ tiêu với vai trò là vị thuốc Tá. Chi tử tả hỏa ở tam tiêu, đưa nhiệt trở lại nguồn gốc của nó với vai trò là vị thuốc Sứ [6]. Toàn bộ công thức của bài thuốc được xây dựng một cách cẩn thận và chính xác. Dựa trên thực hành lâm sàng, kế thừa kinh nghiệm gần 1.000 năm, cùng với sự kết hợp giữa y học cổ truyền (YHCT) và phương Tây, việc sử dụng HLGĐT đã dần được mở rộng từ các bệnh, triệu chứng của YHCT sang các bệnh của Tây y, cũng như áp dụng tại các quốc gia khác ngoài Trung Quốc. Với hiệu quả điều trị đáng kể trong việc loại bỏ nhiệt dư thừa và độc hỏa, theo Ngoại Đài Bí Yếu, HLGĐT đóng một vai trò quan trọng trong việc điều trị mê sảng, cuồng nhiệt liên quan đến nội nhiệt, mất ngủ, khó chịu, khô miệng, họng, thổ huyết do nhiệt, các nốt trên da và mụn nhọt. Trong tóm tắt của Trừu Hậu Bị Cấp Phương, công thức này cũng được sử dụng để điều trị chảy máu cam, ung nhọt, vàng da do nhiệt tà gây ra [7].

Cùng với các nghiên cứu chuyên sâu và sự phát triển không ngừng của khoa học công nghệ, ngày càng có nhiều thành phần hóa học của HLGĐT được phát hiện. Hiệu quả của thuốc dựa trên thành phần hóa học của chúng. Quan điểm này cho rằng các tác dụng dược lý và ứng dụng lâm sàng khác nhau của thuốc phụ thuộc vào sự phân bố ở mô và nồng độ của các thành phần hoạt tính của chúng. Do đó, dược động học nên được áp dụng để giải thích cơ chế tác dụng của các hoạt chất trong bài thuốc HLGĐT. Dược động học có các đặc điểm

mang tính tổng thể, toàn diện và linh hoạt, tương tự như khái niệm tổng thể và biện chứng luận trị của thuốc y học cổ truyền. Mặc dù có nhiều nghiên cứu với kết quả khả quan về HLGĐT nhưng hầu hết chúng chỉ được thực hiện đối với một phần trong số các hợp chất có trong HLGĐT [6].

3. NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HOẠT TÍNH

Các thành phần trong bài thuốc YHCT rất phức tạp, nhưng không phải tất cả chúng đều có hoạt tính dược lý, đây cũng chính là khó khăn lớn nhất trong nghiên cứu Đông y. Do đó, việc tách và xác định các thành phần có dược lực học có ý nghĩa rất lớn. Hoạt tính dược lý và hiệu quả lâm sàng vốn bắt nguồn từ cơ sở vật chất của bài thuốc; việc xác định rõ các thành phần hoạt tính đóng vai trò cực kỳ quan trọng trong việc ứng dụng và phát triển thuốc Đông y. Hiện nay, có nhiều nghiên cứu chỉ ra các thành phần hoạt tính của HLGĐT, chủ yếu bao gồm các Flavonoid trong Hoàng cầm, các Alkaloid trong Hoàng liên và Hoàng bá, các Iridoid trong Chi tử, các Acid Phenolic trong Hoàng liên và Chi tử, cùng các hợp chất khác. Trong số các thành phần hoạt tính, Flavonoid và Alkaloid chiếm tỷ lệ cao hơn [8 - 9], trong đó Berberine, Baicalin và Geniposide có tác dụng dược lý nổi bật nhất. Do đó chúng được coi là các chất đánh dấu để kiểm soát chất lượng của HLGĐT [10].

Trong những năm gần đây, với sự tiến bộ của công nghệ phát hiện hiện đại, các nhà nghiên cứu đã tích cực tìm hiểu các thành phần hóa học trong HLGĐT, thiết lập các phương pháp phát hiện định tính và định lượng cho một số thành phần hoạt tính của bài thuốc. Bằng phương pháp HPLC-UV/MS, 11 đỉnh chính trong sắc ký đồ của HLGĐT chiết xuất bằng nước đã được xác định là Geniposide, Jatrorrhizine, Palmatine, Berberine, Baicalin, Wogonoside, Baicalein,

Wogonin, Coptisine, Oroxin A, Obaculactone. Trong số đó, Coptisine và Obaculactone là hai đỉnh đặc trưng có thể phân biệt Hoàng liên với Hoàng bá. Phân tích định lượng sau đó cho thấy Baicalin là dồi dào nhất, tiếp theo là Geniposide, kế tiếp lần lượt là Berberine và Wogonoside [11]. Một phương pháp định lượng hiệu quả dựa trên HPLC-DAD đa bước sóng đã được phát triển để xác định đồng thời 14 thành phần chính (7 Alkaloids, 4 Flavonoids, 3 Terpenes) trong HLGĐT. Tổng hàm lượng của 14 chất phân tích này đạt tới 70% [12]. Với phân tích HPLC-UV, thành phần hóa học của các mẫu HLGĐT đã được tạo ra, bao gồm bốn thành phần riêng biệt là Berberine, Palmatine, Baicalin và Geniposide theo tỷ lệ xấp xỉ 3:1:1:3 [7]. Hơn nữa, Q-Exactive đã được sử dụng để xác định một cách toàn diện các thành phần hóa học của HLGĐT. 69 hợp chất, bao gồm Alkaloids, Flavonoids, Iridoids, Triterpenoid, Monoterpene và các Acid phenolic đã được xác định, 17 thành phần đặc trưng chính được chọn làm các chất đánh dấu kiểm soát chất lượng của HLGĐT [13].

Thành phần của thuốc Đông y rất phức tạp, nhiều phương thuốc Đông y trong quá trình sắc chiết sẽ phát sinh tương tác giữa các thành phần hóa học dẫn đến hiện tượng kết tủa; loại kết tủa phát sinh tự nhiên này được gọi là "tự kết tủa". Trong quá trình sắc nước, tỷ lệ hình thành tự kết tủa của HLGĐT đạt mức $2,63\% \pm 0,21\%$ [14]. Qua nghiên cứu tách rời phương thuốc (chiết tách từng vị), người ta nhận thấy sự kết hợp giữa Hoàng cầm và Hoàng liên tạo ra hiện tượng kết tủa rõ rệt nhất, lượng kết tủa do hai vị này tạo ra chiếm khoảng 81,33% tổng lượng kết tủa của bài thuốc phức phương HLGĐT [15]. Khi ứng dụng lâm sàng, đa số bệnh nhân thường chỉ uống phần dịch trong phía trên của thuốc sắc, bỏ qua phần tự kết tủa, điều này

có thể dẫn đến việc mất đi một lượng lớn các hoạt chất, ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Hàm lượng Baicalin và Berberine trong phần tự kết tủa của HLGĐT cao hơn rõ rệt so với trong dịch trong [9], tổng hàm lượng của cả hai đạt mức 73,29%; nguyên nhân chủ yếu là do hai thành phần Baicalin và Berberine đã xảy ra phản ứng phức hợp axit-bazơ theo tỷ lệ 1:1, tạo ra kết tủa không tan [14]. Ngoài ra, trong phần tự kết tủa còn bao gồm Coptisine, Wogonoside và Palmatine, trong khi Geniposide không được phát hiện [16].

4. NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG DƯỢC LÝ VÀ CƠ CHẾ

Các thành phần phức tạp trong bài thuốc HLGĐT quyết định đặc điểm đa dạng về tác dụng dược lý và sự hiệp đồng giữa các bia phân tử (target) và con đường truyền tín hiệu. Nghiên cứu dược lý hiện đại cho thấy, HLGĐT có nhiều hoạt tính dược lý như kháng vi sinh vật gây bệnh, kháng viêm, điều hòa chuyển hóa, bảo vệ tế bào thần kinh, kháng khối u, v.v.

4.1. Kháng vi sinh vật gây bệnh

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, HLGĐT có tác dụng ức chế đối với nhiều loại nấm, vi khuẩn và virus như nấm *Candida albicans*, vi khuẩn *Porphyromonas gingivalis*, *Helicobacter pylori* và cúm A H1N1 [17]. Nghiên cứu phát hiện, chiết xuất ethyl acetate của HLGĐT có thể loại bỏ rõ rệt nấm *Candida albicans* ở thận và gan, giảm nồng độ các gốc oxy hóa tự do (ROS), thúc đẩy tổng hợp cytokine và nâng cao khả năng miễn dịch của cơ thể; đánh giá tổng hợp cho thấy hiệu quả của bài thuốc ưu việt hơn thuốc kháng nấm thông dụng fluconazole [16]; nghiên cứu in vitro phát hiện vị thuốc Hoàng liên có hiệu quả kháng khuẩn nổi bật nhất. Các loại Alkaloid như Coptisine, Palmatine, Berberine... trong

HLGĐT là chất phát huy hoạt tính kháng khuẩn. Hoạt tính kháng khuẩn của chúng đối với vi khuẩn Gram dương mạnh hơn rõ rệt so với vi khuẩn Gram âm [16]. Trong khi đó, các vị thuốc Hoàng liên, Hoàng cầm và Chi tử trong HLGĐT đều có hoạt tính ức chế enzyme neuraminidase của virus [18]; nghiên cứu sâu hơn phát hiện có 13 loại thành phần hoạt tính sinh học, trong đó Baicalin có hoạt tính ức chế mạnh đối với neuraminidase và virus cúm A H1N1 [17].

YHCT đang phát huy vai trò ngày càng lớn trong điều trị bệnh tật, việc phòng ngừa, điều trị nhiễm virus corona chủng mới bằng các thuốc Đông y như HLGĐT trong những năm gần đây là một ví dụ. Qua phân tích các phương pháp chẩn đoán và điều trị nhiễm virus corona chủng mới bằng Đông y tại 24 khu vực ở Trung Quốc, người ta thấy HLGĐT xuất hiện 9 lần [16], là một trong những bài thuốc Đông y dùng để điều trị bệnh lý này. Nghiên cứu gần đây phát hiện các hợp chất hoạt tính trong HLGĐT có thể tạo ra tác dụng điều trị nhiễm virus corona chủng mới thông qua việc tác động vào nhiều con đường tín hiệu như yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu A (VEGFA), mitogen-activated protein kinase 3 (MAPK3) [20], phát huy ưu thế đa mục tiêu, đa con đường độc đáo của YHCT.

4.2. Kháng viêm

HLGĐT đã được chứng minh là có khả năng kháng viêm mạnh mẽ. Nghiên cứu lâm sàng cho thấy, trong thời gian điều trị nền quy chuẩn chống nhiễm trùng, 40 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết được tiếp nhận đồng thời, điều trị bằng HLGĐT liên tục trong 14 ngày, điểm số triệu chứng YHCT đã được cải thiện đáng kể [19]. Đồng thời, HLGĐT còn có tác dụng ức chế hiệu quả phản ứng viêm toàn thân, giảm mức độ của các dấu hiệu tổn thương thận như Cystatin C huyết thanh, Lipocalin liên quan

đến gelatinase của bạch cầu trung tính [16]. Kết quả từ nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng, việc sử dụng HLGĐT có thể làm giảm đáng kể các cytokine tiền viêm do nội độc tố như IL-6, IL-1 β và yếu tố hoại tử u- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), các chemokine như phối tử chemokine 3, các chất trung gian gây viêm như prostaglandin E2, eicosanoids và NO, từ đó ức chế phản ứng miễn dịch và phản ứng viêm quá mức [20-22]. HLGĐT có thể điều trị viêm da cơ địa thông qua việc điều hòa chức năng trình diện kháng nguyên của tế bào dendritic, làm suy yếu sự hoạt hóa của lympho bào T, từ đó phát huy tác dụng kháng viêm và giảm ngứa [23]. HLGĐT cũng có thể cải thiện các tổn thương da do tia X gây ra bằng cách làm giảm biểu hiện của protein nhóm có tính di động cao B1 (HMGB1), ức chế sự tương tác viêm giữa tế bào biểu bì và đại thực bào ở chuột do protein này là trung gian [24].

Tóm lại, HLGĐT có thể phát huy tác dụng kháng viêm thông qua nhiều con đường như giảm biểu hiện của các chất trung gian gây viêm, ức chế sự hoạt hóa của các tế bào tiền viêm và điều hòa sự tương tác giữa các tế bào, giúp cải thiện trạng thái bệnh lý của nhiều bệnh viêm nhiễm khác nhau.

Các nghiên cứu chỉ ra rằng, các thành phần hoạt tính chính phát huy tác dụng kháng viêm trong HLGĐT là Berberine, Geniposide, v.v. [20-21]. Trong đó, các thành phần đơn lẻ như Palmatine, Berberine, Baicalin, Geniposide đều biểu hiện hoạt tính bảo vệ đối với các cơ quan khác nhau trong tình trạng nhiễm khuẩn huyết; chúng có thể liên kết với Lipid A - thành phần cấu tạo chính của lipopolysaccharide, từ đó làm giảm sự biểu hiện của các yếu tố viêm [25] và phát huy hoạt tính kháng viêm. Lu và cộng sự [26] phát hiện ra rằng các thành phần Iridoid và

Flavonoid Glycoside trong HLGĐT có hoạt tính chống oxy hóa mạnh hơn, trong khi các thành phần Alkaloid và Flavonoid Glycoside có tác dụng ức chế các chất trung gian gây viêm như IL-6 và NO mạnh hơn, các hiệu ứng sinh học của chúng bổ trợ lẫn nhau. Trần Quế Vinh và cộng sự [16] phát hiện sự tương tác giữa các thành phần Flavonoid (chủ yếu có trong Hoàng cầm) và các thành phần Alkaloid (chủ yếu có trong Hoàng liên và Hoàng bá) giúp cải thiện vấn đề sinh khả dụng đường uống thấp và tác dụng phụ của các Alkaloid; sau khi bổ sung thêm các thành phần Iridoid (chủ yếu có trong Chi tử), HLGĐT còn phát huy hiệu quả kháng viêm mạnh hơn dưới dạng hiệp đồng tổng thể. Những phát hiện này cung cấp lời giải thích hợp lý cho việc phối ngũ ứng dụng cũng như cơ sở vật chất kháng viêm của HLGĐT.

4.3. Tác dụng điều hòa chuyển hóa đường và lipid

Lý luận Đông y cho rằng nhiệt độc là một trong những nguyên nhân dẫn đến chuyển hóa đường và lipid bất thường; nhiệt độc làm tổn thương chính khí, khiến chức năng tạng phủ bị rối loạn. Dựa trên lý luận YHCT, HLGĐT có tác dụng thanh nhiệt giải độc; việc sử dụng bài thuốc này phù hợp với căn nguyên gây ra rối loạn chuyển hóa đường và lipid do nhiệt độc, giúp đối chứng lập phương, phát huy tác dụng tổng hợp. Nghiên cứu được lý hiện đại cho thấy, HLGĐT có khả năng làm tăng nồng độ insulin và glucagon-like peptide 1 (GLP-1), cải thiện chức năng tế bào β tuyến tụy và tế bào L ở hồi tràng [27], làm giảm đường huyết ở bệnh nhân tiểu đường type 2 [28]. HLGĐT khi sử dụng đơn lẻ để điều trị tiểu đường type 2 có hiệu quả tương đương với metformin - một loại thuốc hạ đường huyết lâm sàng thông dụng; khi kết hợp với thuốc điều trị hạ

đường huyết cơ bản, bài thuốc cho thấy hiệu quả cải thiện đường huyết của bệnh nhân tốt hơn [16].

Ngoài các tác dụng nêu trên, HLGĐT còn cho thấy hiệu quả cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu. HLGĐT có thể cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu thông qua nhiều quá trình liên quan như: ảnh hưởng đến phản ứng hoạt tính của các yếu tố phiên mã liên kết DNA, điều hòa sự định vị và lưu trữ lipid, tác động đến quá trình chuyển hóa các gốc oxy hóa tự do [29]. Các kết quả nghiên cứu cho thấy HLGĐT thông qua việc ức chế con đường tín hiệu của thụ thể kích hoạt tăng sinh peroxisome γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)/protein liên kết enhancer CCAAT α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α), từ đó ngăn chặn sự biệt hóa của các tiền tế bào mỡ và sự tích tụ lipid [30]; ức chế hoạt tính enzyme acyltransferase cholesterol, làm giảm sự hình thành cholesterol ester trong tế bào gan [31]; ức chế phức hợp nicotinamide adenine dinucleotide phosphate khử (NADPH) và adenosine diphosphate (ADP)/Fe $^{3+}$, giúp ức chế quá trình oxy hóa lipid [32]; tăng hoạt tính các enzyme chuyển hóa lipid ở gan (như lipoprotein lipase gan và hepatic lipase), ức chế hoạt tính của lipase tụy trong ruột, từ đó điều hòa chuyển hóa lipid của cơ thể từ nhiều khía cạnh [33]. Ngoài ra, nghiên cứu còn phát hiện Berberine là thành phần then chốt phát huy tác dụng của HLGĐT, giúp điều hòa chuyển hóa lipid máu bằng cách ức chế viêm, tổn thương nội mô mạch máu, thúc đẩy quá trình vận chuyển ngược, loại bỏ cholesterol; trong khi đó, Geniposide có khả năng thúc đẩy sự hấp thu Berberine, tối đa hóa tác dụng điều hòa này [16].

Vì tình trạng rối loạn chuyển hóa đường và lipid sẽ làm tăng nguy cơ mắc các bệnh như xơ vữa động mạch, phì đại cơ tim nên tác dụng điều trị này của HLGĐT có ý

nghĩa quan trọng trong việc phòng ngừa các bệnh lý nêu trên. Các nghiên cứu cụ thể còn chỉ ra rằng, HLGĐT có thể ức chế sự hình thành các tế bào cơ trơn mạch máu và tế bào bọt có nguồn gốc từ đại thực bào, giảm tích tụ lipid, từ đó làm chậm sự phát triển của xơ vữa động mạch [34]. Nghiên cứu trước đây của nhóm tác giả cũng cho thấy việc sử dụng HLGĐT đã làm giảm mức độ cholesterol ester, ceramide, glyceride, axit béo và phospholipid trong huyết thanh; thông qua việc điều hòa chuyển hóa lipid, bài thuốc đã cải thiện tình trạng phì đại và tái cấu trúc cơ tim bệnh lý ở chuột, giúp tăng cường chức năng tim [35].

4.4. Tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh

Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng HLGĐT có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh trong quá trình điều trị bệnh Alzheimer. Thử nghiệm lâm sàng với 100 bệnh nhân Alzheimer sau khi uống HLGĐT liên tục 12 tuần, mức độ protein β -amyloid (amyloid β -protein, A β), protein Tau phosphoryl hóa và các yếu tố viêm trong dịch não tủy đã giảm xuống [16]. Các nghiên cứu được lý chuyên sâu cho thấy, huyết thanh chứa thuốc của HLGĐT có thể ức chế con đường tín hiệu protein điều hòa glucose 78 (glucose regulated protein 78, GRP78) - protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)/protein đồng đẳng protein liên kết enhancer CCAAT (CCAAT enhancer binding protein-homologous protein, CHOP), làm giảm tỉ lệ chết tế bào thần kinh vùng hải mã do A β cảm ứng, ức chế stress oxy hóa, rối loạn chức năng ty thể, phát huy tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh [16]. HLGĐT thông qua việc ức chế biểu hiện của yếu tố cảm ứng thiếu oxy-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor, VEGF) để cải thiện rối loạn chức năng mạch máu não ở

chuột biến đổi gen kép APP/PS1, nâng cao khả năng miễn dịch, năng lực nhận thức của chuột Alzheimer [36].

Viêm thần kinh cũng là một trong những yếu tố then chốt trong quá trình thoái hóa thần kinh của bệnh Alzheimer [37], HLGĐT có thể thông qua việc điều chỉnh giảm con đường tín hiệu của thể viêm NLRP3 (nucleotide-binding-oligomerization domain-like receptor protein 3) tại vùng hải mã, ức chế sự hoạt hóa của tế bào vi ngác (microglia), giảm biểu hiện của các yếu tố viêm như IL-1 β , IL-6 và TNF- α , từ đó cải thiện tổn thương tế bào thần kinh [38]. Ngoài ra, Hoàng liên giải độc thang có khả năng làm giàu hệ vi sinh vật đường ruột sản sinh axit béo chuỗi ngắn [39], điều hòa chuyển hóa lipid và glutamate của cơ thể [16], như axit arachidonic, axit diaminopimelic và axit 1 aminocyclopropanecarboxylic, nhằm ức chế stress oxy hóa và viêm thần kinh, cải thiện rối loạn chức năng nhận thức ở chuột. HLGĐT còn có thể ức chế con đường kích hoạt tín hiệu trên thụ thể ở tế bào tủy 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, Trem2)/protein kích hoạt DNAX 12 (DNAX activation protein 12, Dap12) để phát huy tác dụng chống trầm cảm [40], cân bằng chuyển hóa năng lượng, axit amin và axit nucleic để cải thiện tổn thương tái tưới máu sau thiếu máu não [41], đồng thời phát huy tác dụng bảo vệ thần kinh trong nhiều bệnh lý khác như Parkinson, viêm não B [16], làm chậm tiến trình phát triển của bệnh.

Liao và cộng sự [42] đã sàng lọc và xác định được 15 loại thành phần hoạt tính tiềm năng có thể liên kết đặc hiệu với màng tế bào thần kinh vùng hải mã ở chuột, bao gồm Baicalin, Wogonoside, Berberubine, Palmatine và Dehydrocorydaline. Ngoài ra, nghiên cứu phát hiện trong dịch não tủy của chuột biến

đổi gen kép APP/PS1 có thể phát hiện được 9 thành phần hoạt tính của HLGĐT như Geniposide, Berberine, Berberrubine, Palmatine, Baicalin, gợi ý rằng các thành phần hoạt tính này có thể qua hàng rào máu não, thông qua việc điều hòa sự hoạt hóa của tế bào vi ngác, ức chế phản ứng viêm của hệ thống thần kinh trung ương để phát huy tác dụng bảo vệ thần kinh [43]; nghiên cứu cũng phát hiện rằng phần tự kết tủa của HLGĐT có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh tốt hơn so với phần dịch trong [15].

4.5. Chống khối u

Cùng với sự phát triển của y học, việc điều trị ung thư không còn chỉ dựa vào phẫu thuật, xạ trị và hóa trị mà đang phát triển theo hướng các phương án điều trị toàn diện, đa dạng hóa. Là một thành phần quan trọng của y học bổ sung và thay thế, YHCT ngày càng được ứng dụng nhiều hơn trong phòng ngừa và điều trị ung thư.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng HLGĐT có nhiều con đường chống khối u. Ngăn chặn chu kỳ tế bào nhờ gây ra sự phosphoryl hóa protein đồng đẳng C của chu kỳ phân bào 25 (cell division cyclin 25 homolog C, Cdc25C)/protein chu kỳ phân bào 2 (cell division cyclin 2, Cdc2); ức chế sự truyền tín hiệu sinh tồn của tế bào khối u bằng cách điều hòa con đường tín hiệu của yếu tố ức chế nhân $\kappa B\alpha$ (inhibitor of nuclear factor- κB alpha, I $\kappa B\alpha$)/yếu tố nhân κB (nuclear factor- κB , NF- κB)/protein lymphoma tế bào B XL (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-XL); gây ra chết tế bào khối u (apoptosis) thông qua việc điều hòa biểu hiện của yếu tố lymphoma tế bào B 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2)/Caspase-9; ức chế sự hình thành mạch máu của khối u thông qua con đường tín hiệu protein kinase hoạt hóa bởi AMP (AMPK)/protein đích rapamycin ở động vật có vú (mammalian target of rapamycin, mTOR)/yếu tố kéo dài

dịch mã tế bào nhân thực 2 (eukaryotic elongation factor 2, eEF2). Từ đó, bài thuốc ức chế có chọn lọc sự phát triển và di căn của ung thư tế bào gan [7 - 44], mà không gây độc tính rõ rệt cho tế bào gan bình thường. Ngoài ra, Tạ Vệ Hồng và cộng sự [16] còn phát hiện ra rằng, HLGĐT kết hợp với Thalidomide liều thấp có thể điều hòa hiệu quả sự cân bằng tế bào Th1/Th2, giảm bệnh lý thần kinh ngoại biên, cải thiện đáng kể các triệu chứng của đa u tủy xương bằng cách điều chỉnh môi trường phát triển của khối u. Lưu Thượng Cần và cộng sự [16] phát hiện ra, khi uống HLGĐT có thể làm giảm rõ rệt số lượng tế bào hạt nguyên thủy và tế bào tiền tủy bào trong tủy xương, máu ngoại vi, giảm biểu hiện gen heme oxygenase-1 (HO-1) của tế bào khối u, giúp bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính chuyển từ giai đoạn cấp tính trở lại giai đoạn mạn tính. Những nghiên cứu trên chứng minh HLGĐT có thể được sử dụng để can thiệp trực tiếp hoặc điều trị hỗ trợ cho nhiều loại ung thư như ung thư tế bào gan, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu, v.v., nhằm ức chế quá trình phát triển, di căn và tái phát của khối u.

Ngoài tác dụng chống khối u, HLGĐT còn được phát hiện có tác dụng cải thiện tình trạng kháng thuốc của các thuốc chống ung thư trên lâm sàng, cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân. Erlotinib là một chất ức chế tyrosine kinase đặc hiệu cho thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì, được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng để điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. Nghiên cứu cho thấy HLGĐT thúc đẩy đáng kể sự chết tế bào khối u do Erlotinib gây ra, ức chế con đường tín hiệu của protein chuyển đổi tín hiệu và kích hoạt phiên mã 3 (signal transducer and activator of transcription 3 STAT3)/Bcl-2, từ đó tăng cường độ nhạy cảm của ung thư phổi không tế bào nhỏ với Erlotinib [45], đồng thời giảm bớt các

tác dụng phụ do liệu pháp thuốc thông thường gây ra. HLGĐT cũng thông qua con đường tín hiệu cụm biệt hóa 44 (cluster of differentiation 44, CD44)/Wnt để làm giảm tổn thương đường ruột và tiêu chảy do hóa trị gây ra, cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng [46]. Với vai trò là một phương tiện điều trị hỗ trợ, HLGĐT cho thấy hiệu quả tốt trong điều trị khối u và có ít tác dụng phụ.

5. KHÓ KHĂN VÀ CÁC TIẾN BỘ ĐỘT PHÁ TRONG NGHIÊN CỨU BÀI THUỐC HLGĐT

Chứng hậu trong Đông y là sự phản ánh tổng hợp của các yếu tố gây bệnh và sự tương tác giữa môi trường bên trong và bên ngoài cơ thể khi bệnh phát triển đến một giai đoạn nhất định, biểu hiện lâm sàng là một nhóm các triệu chứng, dấu hiệu có mối liên hệ nội tại [16]. Nhiều căn bệnh do nhiều yếu tố nguy cơ cùng gây ra, biểu hiện các đặc điểm bệnh lý phức tạp, tạo ra nhiều thách thức cho việc điều trị và nghiên cứu. Trong tình huống này, việc chỉ nghiên cứu tập trung vào một đích tác động (target) đơn lẻ bộc lộ những hạn chế rõ rệt. Thuốc Đông y và các bài thuốc phức phương có ưu thế độc đáo là đa thành phần, đa mục tiêu, đa con đường tác động hiệp đồng, đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị và nghiên cứu các bệnh phức tạp này [47]. Do đó, việc phát triển và đánh giá hiệu quả lâm sàng của các bài thuốc Đông y mới thuộc nhóm "loại hình chứng hậu" luôn là điểm nóng và cũng là khó khăn trong nghiên cứu đối với YHCT.

Hoàng Liên Giải Độc Hoàn là thuốc Đông y mới thuộc nhóm "loại hình chứng hậu" (loại 6.1.2) đầu tiên tại Trung Quốc được phê duyệt nghiên cứu lâm sàng; thuốc lấy HLGĐT làm bài thuốc cơ bản, có tác dụng rộng rãi và hiện đã hoàn thành nghiên cứu lâm sàng giai đoạn II. Tôn Diễm Quân [16] đã chọn 229 bệnh nhân bị

loét miệng, viêm nướu và viêm họng cấp tính làm đối tượng nghiên cứu, triển khai nghiên cứu xoay quanh các yếu tố liên quan gây ra chứng "thực nhiệt hỏa độc" là "chuyển hóa năng lượng - viêm - stress oxy hóa", xác nhận rằng Hoàng Liên Giải Độc Hoàn có thể cải thiện đáng kể điểm số chứng hậu Đông y của bệnh nhân chứng thực nhiệt hỏa độc, như các triệu chứng: hơi thở nóng ở miệng, mũi, họng sưng đau, nước tiểu vàng đậm, đại tiện táo kết, lưỡi đỏ rêu khô; La Kha Kha và cộng sự [16] đã sàng lọc và xác định hơn 10 dấu ấn sinh học liên quan như succinate trong nước bọt, 4-hydroxynonenal và adenosine triphosphate trong huyết tương. Nghiên cứu sâu hơn phát hiện Hoàng Liên Giải Độc Hoàn thông qua việc ức chế chi *Prevotella* trong hệ vi sinh vật ở nước bọt, làm giảm mức độ succinate và ức chế sự liên kết của nó với protein thụ thể succinate receptor 1, từ đó ức chế con đường tín hiệu HIF-1 α /matrix metalloproteinase 9, ức chế quá trình chuyển hóa axit arachidonic, đặc biệt là 4-hydroxynonenal, giúp cải thiện tình trạng bùng phát viêm và rối loạn chuyển hóa năng lượng ở bệnh nhân chứng thực nhiệt hỏa độc [48]. Những nghiên cứu trên đã cung cấp bằng chứng khách quan cho hiệu quả lâm sàng "thanh nhiệt giải độc" của Hoàng Liên Giải Độc Hoàn, cung cấp tư duy, mục tiêu mới cho chẩn đoán, can thiệp lâm sàng, đây là một tiến bộ đột phá trong việc phát triển và đánh giá thuốc mới thuộc "loại hình chứng hậu".

Những năm gần đây, các nghiên cứu đã cho thấy chứng hậu trong Đông y có liên quan chặt chẽ với cơ chế sinh học phân tử hiện đại như chuyển hóa, vi sinh vật trong cơ thể, miễn dịch. Nghiên cứu về Hoàng Liên Giải Độc Hoàn kết hợp các bài thuốc kinh điển với kỹ thuật y dược hiện đại, khám phá ra con đường, cách thức chữa

từng có cho nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng thuốc Đông y mới thuộc "loại hình chứng hậu", đóng vai trò tiên phong trong việc xây dựng hệ thống tiêu chuẩn chẩn đoán, đánh giá thuốc Đông y mới.

6. TỔNG KẾT VÀ TRIỂN VỌNG

HLGĐT với tư cách là một bài thuốc phức phương truyền thống kinh điển, không chỉ có lịch sử ứng dụng lâm sàng lâu đời mà còn dựa trên tính an toàn ưu việt, hiệu quả xác thực, đã chứng minh dựa trên nhiều ca bệnh phong phú ở cả trong nghiên cứu và thực hành lâm sàng đối với nhiều loại bệnh tật. Thông qua hệ thống hóa các tài liệu có thể thấy, các phương pháp nghiên cứu và phương tiện kỹ thuật đối với bài thuốc này trong những năm gần đây đang thể hiện xu hướng đổi mới rõ rệt: Ví dụ, kỹ thuật nhận diện ái lực mô phỏng sinh học in vitro dựa trên sự liên kết màng tế bào đã được sử dụng để sàng lọc các thành phần hoạt tính của thuốc Đông y [49]; các kỹ thuật như dự đoán mục tiêu thông minh bằng cơ sở dữ liệu máy tính, tích hợp đa omics (multi-omics) để giải mã chứng hậu Đông y cũng dần được ứng dụng trong nghiên cứu - những phương pháp đổi mới này đã cung cấp sự hỗ trợ khoa học vững chắc hơn cho việc làm rõ cơ sở vật chất tạo ra hiệu quả dược lý, cũng như giải mã các đích tác động, cơ chế của HLGĐT. Đồng thời, việc khám phá các chỉ định của bài thuốc này cũng được mở rộng hơn, trọng tâm nghiên cứu không còn giới hạn ở việc điều trị chính căn bệnh đó, mà còn mở rộng sang các chiến lược kết hợp với các loại thuốc khác, cũng như can thiệp vào tác dụng phụ của thuốc, cải thiện tiên lượng bệnh. Tư duy điều trị tổng hợp đa dạng này có thể cung cấp cho bệnh nhân các phương án chẩn đoán và điều trị toàn diện hơn, vừa nâng cao hiệu quả điều

trị, vừa cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Tuy nhiên, các nghiên cứu liên quan đến HLGĐT hiện nay vẫn còn một số hạn chế cần cải thiện, tập trung chủ yếu vào 3 phương diện sau:

1) Các thành phần của bài thuốc này rất phức tạp và các con đường tác động rất nhiều, hiện nay nghiên cứu về cơ chế tác động đối với các quá trình sinh lý then chốt như điều hòa chuyển hóa lipid vẫn còn nhiều khoảng trống. Do đó, trong tương lai cần làm rõ hơn quy luật phối ngũ của phương thuốc, đồng thời tăng cường nghiên cứu về xác định chính xác các thành phần hoạt tính và chuyển hóa trong cơ thể.

2) Các nghiên cứu về hoạt tính dược lý và cơ chế tác động của hiện tượng tự kết tủa trong HLGĐT còn ít, việc khám phá sâu hơn lĩnh vực này có ý nghĩa quan trọng đối với việc hướng dẫn sử dụng thuốc khoa học trên lâm sàng, tránh thất thoát hiệu quả dược lý tiềm năng hoặc các phản ứng có hại.

3) Việc xây dựng tiêu chuẩn hóa hệ thống nghiên cứu phát triển thuốc Đông y mới, tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Đông y, hệ thống đánh giá hiệu quả điều trị vẫn cần được hoàn thiện; sự không thống nhất của các tiêu chuẩn liên quan đã trở thành nút thắt then chốt hạn chế các thuốc Đông y truyền thống như HLGĐT, đòi hỏi cần phải thông qua các nghiên cứu hệ thống để xây dựng hệ thống tiêu chuẩn.

Dựa trên hiện trạng nghiên cứu nêu trên, trong tương lai có thể triển khai các nghiên cứu trọng tâm xoay quanh những hạn chế này: một mặt, thông qua đổi mới công nghệ và tối ưu hóa phương pháp để lấp đầy các khoảng trống trong nghiên cứu cơ chế, làm rõ ý nghĩa dược lý của hiện tượng tự kết tủa; mặt khác, đẩy nhanh việc xây dựng hệ thống tiêu chuẩn hóa để thúc đẩy tiến trình hiện đại hóa và toàn cầu hóa

thuốc Đông y truyền thống, cuối cùng cung cấp sự hỗ trợ toàn diện hơn cho việc mở rộng ứng dụng lâm sàng và khai thác giá trị khoa học của HLGĐT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Chen G., Wang X., Liu C., Zhang M., Han X., Xu Y. (2022) The interaction of MD-2 with small molecules in huanglian jiedu decoction play a critical role in the treatment of sepsis. *Frontiers in Pharmacology*, 13:947095.
- Yuan Z., Yang L., Zhang X., Ji P., Hua Y., Wei Y. (2019) Huang-Lian-Jie-Du decoction ameliorates acute ulcerative colitis in mice via regulating NF- κ B and Nrf2 signaling pathways and enhancing intestinal barrier function. *Frontiers in Pharmacology*, 10:1354.
- Liu H., Chen X., Liu Y., Fang C., Chen S. (2021) Antithrombotic effects of Huanglian Jiedu decoction in a rat model of ischaemia-reperfusion-induced cerebral stroke. *Pharmaceutical Biology*, 59(1):821-825.
- Zhang X.-J., Deng Y.-X., Shi Q.-Z., He M.-Y., Chen B., Qiu X.-M. (2014) Hypolipidemic effect of the Chinese polyherbal Huanglian Jiedu decoction in type 2 diabetic rats and its possible mechanism. *Phytomedicine*, 21(5):615-623.
- Qi Y.-Y., Heng X., Yao Z.-Y., Qu S.-Y., Ge P.-Y., Zhao X., Ni S.-j., Guo R., Yang N.-Y., Zhang Q.-C. (2023) Involvement of Huanglian Jiedu decoction on microglia with abnormal sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*:931-950.
- Qi Y., Zhang Q., Zhu H. (2019) Huang-Lian Jie-Du decoction: a review on phytochemical, pharmacological and pharmacokinetic investigations. *Chinese medicine*, 14(1):57.
- Wang N., Feng Y., Tan H.-Y., Cheung F., Hong M., Lao L., Nagamatsu T. (2015) Inhibition of eukaryotic elongation factor-2 confers to tumor suppression by a herbal formulation Huanglian-Jiedu decoction in human hepatocellular carcinoma. *Journal of Ethnopharmacology*, 164:309-318.
- He D., Liao F., Wang P., Gan B., Yu L. (2022) Rapid separation and identification of 96 main constituents in Huanglian Jiedu decoction via ultra-high performance liquid chromatography-Orbitrap Fusion Tribrid mass spectrometer. *Journal of Mass Spectrometry*, 57(10):e4888.
- Chen M., Wang P., Li T., Li L., Li J., Bai H., Lei H., Ma Q. (2021) Comprehensive analysis of Huanglian Jiedu decoction: Revealing the presence of a self-assembled phytochemical complex in its naturally-occurring precipitate. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 195:113820.
- Zhu H., Qian Z., Li H., Guo L., Pan L., Zhang Q., Tang Y. (2012) Integrated pharmacokinetics of major bioactive components in MCAO rats after oral administration of Huang-Lian-Jie-Du-Tang. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1):158-169.
- Sun J., Ma J.S., Jin J., Wang H.S., Wen Q.H., Zhang H.G., Zhou Q.L. (2006) [Qualitative and quantitative determination of the main components of huanglianjiedu decoction by HPLC-UV/MS]. *Yao Xue Xue Bao*, 41(4):380-384.
- Kwok K.Y., Xu J., Ho H.M., Chen H.B., Li M., Lang Y., Han Q.B. (2013) Quality evaluation of commercial Huang-Lian-Jie-Du-Tang based on simultaneous determination of fourteen major chemical constituents using high performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal*, 85:239-244.
- Yang Y., Wang H.-J., Yang J., Brantner A.H., Lower-Nedza A.D., Si N., Song J.-F., Bai B., Zhao H.-Y., Bian B.-L. (2013) Chemical profiling and quantification of Chinese medicinal formula Huang-Lian-Jie-Du decoction, a systematic quality control strategy using ultra high performance liquid chromatography combined with hybrid quadrupole-orbitrap and triple quadrupole mass spectrometers. *Journal of Chromatography A*, 1321:88-99.
- Zhang C., Zhao R., Yan W., Wang H., Jia M., Zhu N., Zhu Y., Zhang Y., Wang P., Lei H. (2016) Compositions, formation mechanism, and neuroprotective effect of compound precipitation from the traditional chinese prescription huanglian-jie-du-tang. *Molecules*, 21(8):1094.
- Wang H., Li T., Xiang H., Zhang X., Fang K., Wu G., Yan M., Xue N., Chen M., Xie T. (2017) Origin and formation mechanism investigation of compound precipitation from the traditional Chinese prescription Huang-Lian-Jie-Du-Tang by isothermal titration calorimetry. *Molecules*, 22(9):1456.
- 武玉洁, 齐炼文, 张蕾 (2025) 黄连解毒汤活性成分与药理作用研究进展. *药理学进展*, 49(8):648-657.
- Zhou X., Li H., Shi Z., Gao S., Wei S., Li K., Wang J., Li J., Wang R., Gong M. (2017)

- 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. *Scientific Reports*, 7(1):15549.
18. Xue H., Zhang D.-K., Yu-Ming G., Wu-Wen F., Qin D., Zhang C.-E., Yong-Feng Z., Yan L., Jia-Bo W., Yan-Ling Z. (2016) Screening and evaluation of commonly-used anti-influenza Chinese herbal medicines based on anti-neuraminidase activity. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 14(10):794-800.
19. Xinyi X., Leping L., Xueshuai C., Xi L., Sujuan P., Guomin Z. (2022) Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanism prediction of Huanglian Jiedu Decoction in the treatment of COVID-19. *Digital Chinese Medicine*, 5(1):18-32.
20. Li X., Wei S., Ma X., Li H., Jing M., Liu H., Niu S., Tong Y., Chen L., Wei Y. (2021) Huanglian Jiedu decoction exerts antipyretic effect by inhibiting MAPK signaling pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021(1):2209574.
21. Chen Y., Peng M., Li W., Zhao M., Cao X., Li C., Zhang H., Yang M., Liang L., Yue Y., Xia T., Zhong R., Wang Y., Shu Z. (2022) Inhibition of inflammasome activation via sphingolipid pathway in acute lung injury by Huanglian Jiedu decoction: An integrative pharmacology approach. *Phytomedicine*, 107:154469.
22. Zeng H., Liu X., Dou S., Xu W., Li N., Liu X., Zhang W., Hu Z., Liu R. (2009) Huang-Lian-Jie-Du-Tang exerts anti-inflammatory effects in rats through inhibition of nitric oxide production and eicosanoid biosynthesis via the lipoxygenase pathway. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(12):1699-1707.
23. Xu Y., Chen S., Zhang L., Chen G., Chen J. (2021) The anti-inflammatory and anti-pruritus mechanisms of Huanglian Jiedu decoction in the treatment of atopic dermatitis. *Frontiers in Pharmacology*, 12:735295.
24. Wang J., Xie K.-h., Ren W., Han R.-y., Xiao L.-h., Yu J., Tan R.-z., Wang L., Liao D.-z. (2023) Huanglian Jiedu plaster ameliorated X-ray-induced radiation dermatitis injury by inhibiting HMGB1-mediated macrophage-inflammatory interaction. *Journal of Ethnopharmacology*, 302:115917.
25. Chen G.-R., Zhang G., Li M.-Y., Jing J., Wang J., Zhang X., Mackie B., Dou D.-Q. (2016) The effective components of Huanglian Jiedu Decoction against sepsis evaluated by a lipid A-based affinity biosensor. *Journal of Ethnopharmacology*, 186:369-376.
26. Lu J., Wang J.-S., Kong L.-Y. (2011) Anti-inflammatory effects of Huang-Lian-Jie-Du decoction, its two fractions and four typical compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 134(3):911-918.
27. Yu Y.-L., Lu S.-S., Yu S., Liu Y.-C., Wang P., Xie L., Wang G.-J., Liu X.-D. (2009) Huang-lian-jie-du-decoction modulates glucagon-like peptide-1 secretion in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 124(3):444-449.
28. Wang M., Wang T., Gu F. (2024) Efficacy of Huanglian Jiedu decoction for Type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Complementary Medicine Research*, 31(2):187-200.
29. Gong Z., Li R., Chen S., Wu H., Cai Y., Li J., Zhao X., Chu Q., Luo C., Qing L. (2022) Study on the mechanism of Huanglian Jiedu decoction in treating dyslipidemia based on network pharmacology. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022(1):2457706.
30. Ikarashi N., Tajima M., Suzuki K., Toda T., Ito K., Ochiai W., Sugiyama K. (2012) Inhibition of preadipocyte differentiation and lipid accumulation by orengedokuto treatment of 3T3-L1 cultures. *Phytotherapy research*, 26(1):91-100.
31. Yotsumoto H., Yanagita T., Yamamoto K., Ogawa Y., Cha J., Mori Y. (1997) Inhibitory effects of Oren-Gedoku-to and its components on cholesteryl ester synthesis in cultured human hepatocyte HepG2 cells: evidence from the cultured Hep2G cells and in vitro assay of ACAT. *Planta medica*, 63(02):141-145.
32. Hayashi T., Ohta Y., Inagaki S., HARADA N. (2001) Inhibitory action of Oren-gedoku-to extract on enzymatic lipid peroxidation in rat liver microsomes. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 24(10):1165-1170.
33. 金瑾, 张扬, 胡文祥, 张郑瑶, 徐楠楠, 周秋丽 (2010) 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. *Journal of Integrative Medicine*, 8(3):275-279.
34. Lin J., Gu M., Wang X., Chen Y., Chau N.V., Li J., Chu Q., Qing L., Wu W. (2024) Huanglian Jiedu decoction inhibits vascular smooth muscle cell-derived foam cell formation by activating autophagy via suppressing P2RY12. *Journal of Ethnopharmacology*, 328:118125.

35. Chen Q.-Q., Wang F.-X., Cai Y.-Y., Zhang Y.-K., Fang J.-K., Qi L.-W., Zhang L., Huang F.-Q. (2021) Untargeted metabolomics and lipidomics uncovering the cardioprotective effects of Huanglian Jiedu Decoction on pathological cardiac hypertrophy and remodeling. *Journal of Ethnopharmacology*, 270:113646.
36. 张英华, 吕翰林, 周建文, 樊丽, 李洋 (2024) 黄连解毒汤调节 HIF-1 α /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. *中国实验方剂学杂志*, 30(7):59-65.
37. Tejera D., Mercan D., Sanchez-Caro J.M., Hanan M., Greenberg D., Soreq H., Latz E., Golenbock D., Heneka M.T. (2019) Systemic inflammation impairs microglial A β clearance through NLRP 3 inflammasome. *The EMBO journal*, 38(17):e101064.
38. 谢舒慧, 梁健芬, 李紫萁, 胡嘉泓, 徐钰潇, 李甜甜 (2024) 阿尔兹海默病的中医病因病机研究进展. *Traditional Chinese Medicine*, 13:2056.
39. Gu X., Zhou J., Zhou Y., Wang H., Si N., Ren W., Zhao W., Fan X., Gao W., Wei X. (2021) Huanglian Jiedu decoction remodels the periphery microenvironment to inhibit Alzheimer's disease progression based on the "brain-gut" axis through multiple integrated omics. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1):44.
40. Zheng J.-Y., Li X.-X., Lin W.-Y., Su S., Wu H.-C., Hu R.-D., Pan H.-F., Ye J.-H., Cai Y.-F., Zhang S.-J. (2023) Huang-Lian-Jie-Du decoction alleviates depressive-like behaviors in dextran sulfate sodium-induced colitis mice via Trem2/Dap12 pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 315:116658.
41. Fu X., Wang J., Liao S., Lv Y., Xu D., Yang M., Kong L. (2019) 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. *Frontiers in Pharmacology*, 10:337.
42. Liao F., He D., Vong C.T., Wang L., Chen Z., Zhang T., Luo H., Wang Y. (2022) Screening of the active Ingredients in Huanglian Jiedu decoction through amide bond-Immobilized magnetic nanoparticle-assisted cell membrane chromatography. *Frontiers in Pharmacology*, 13:1087404.
43. Sun LiMin S.L., Zhu BaoJie Z.B., Cao HuiTing C.H., Zhang XinYi Z.X., Zhang QiChun Z.Q., Xin GuiZhong X.G., Pan LinMei P.L., Liu LiFang L.L., Zhu HuaXu Z.H. (2018) Explore the effects of Huang-Lian-Jie-Du-Tang on Alzheimer's disease by UPLC-QTOF/MS-based plasma metabolomics study.
44. Hsu Y.L., Kuo P.L., Tzeng T.F., Sung S.C., Yen M.H., Lin L.T., Lin C.C. (2008) 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. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23(7pt2):e290-e299.
45. Zhou X., Liu B., Ning Q., Xia Z., Zhong R., Zhang L., Wu L. (2021) 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. *Oncology Reports*, 45(1):217-229.
46. Chan Y.-T., Cheung F., Zhang C., Fu B., Tan H.-Y., Norimoto H., Wang N., Feng Y. (2020) Ancient Chinese medicine herbal formula Huanglian Jiedu Decoction as a neoadjuvant treatment of chemotherapy by improving diarrhea and tumor response. *Frontiers in Pharmacology*, 11:252.
47. 施繁莉, 吕慧侠, 张振海 (2021) 中药药效物质基础的相对动态性研究进展. *药理学进展*, 45(11):855-861.
48. Luo K., Zhao H., Wang M., Tian M., Si N., Xia W., Song J., Chen Y., Wang L., Zhang Y. (2024) Huanglian Jiedu Wan intervened with "Shi-Re Shanghuo" syndrome through regulating immune balance mediated by biomarker succinate. *Clinical Immunology*, 258:109861.
49. 胡琪, 解笑瑜, 王嗣岑 (2023) 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. *药理学进展*, 47(11):864-874.