

## 桂枝汤药理作用研究进展

叶铁林<sup>1</sup>, 刘雪妮<sup>1</sup>, 史传奎<sup>2</sup>

1. 山东省第二人民医院, 山东 济南 250022

2. 山东大学齐鲁儿童医院, 山东 济南 250022

**摘要:** 桂枝汤由桂枝、芍药、甘草、大枣和生姜5味药组成, 具有解肌发表、调和营卫的功效, 是中医常用治疗外感风寒表虚证之方。现代药理研究表明桂枝汤不仅对体温、汗腺分泌、血压、免疫功能及胃肠运动有调节作用, 还具有抗炎、抗菌、抗病毒、降低血糖和心血管保护等作用。就近年来国内外对桂枝汤药理作用的研究进展进行综述, 以期为进一步深入研究及综合开发利用桂枝汤奠定基础。

**关键词:** 桂枝汤; 药理作用; 双向调节; 抗炎; 抗菌; 抗病毒; 降低血糖; 心血管保护

**中图分类号:** R287.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 02-0390-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.027

## Research progress on pharmacological mechanism of Guizhi Decoction

YE Tielin<sup>1</sup>, LIU Xueni<sup>1</sup>, SHI Chuankui<sup>2</sup>

1. Shandong Second Provincial General Hospital, Jinan 250022, China

2. Qilu Children's Hospital of Shandong University, Jinan 250022, China

**Abstract:** Guizhi Decoction, which is composed of *Cinnamomum cassia*, *Paeoniae Radix Alba*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Ziziphus jujuba* and *Zingiber officinale*, shows the effects of "Jieji Fabiao, regulating Ying ang Wei". It is commonly used by traditional Chinese medicine physicians to treat exogenous wind-cold syndrome. Modern pharmacological studies have shown that Guizhi Decoction not only regulates body temperature, sweat gland secretion, blood pressure, immune function and gastrointestinal motility, but also has anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, hypoglycemic and cardiovascular protection effects. In this paper, the pharmacological mechanism of Guizhi Decoction was summarized to lay a foundation for further research.

**Key words:** Guizhi Decoction; pharmacological; dual-directional regulation; anti-inflammatory; antibacterial; antiviral; hypoglycemic; cardiovascular protection

桂枝汤是汉代医圣张仲景《伤寒论》中的方剂, 由桂枝、芍药、甘草、大枣和生姜5味药组成。君以桂枝, 能够发汗解肌, 温经散寒; 臣以芍药, 益阴敛营; 生姜、大枣同用为佐药, 其中生姜助桂枝以解表, 大枣佐芍药以和中; 甘草既为佐药也为使药, 能够调和表里及诸药, 方中所有药味组合有法、配伍严谨, 以达解肌发表, 调和营卫之功效<sup>[1]</sup>。桂枝汤被誉为“群方之冠”<sup>[2]</sup>, 清代名医尤怡认为:“桂枝汤外证得之能解肌祛邪气, 内证得之能补虚调阴阳”<sup>[3]</sup>。并且历代医家以桂枝汤为基础进行加减, 衍生出很多行之有效的方剂。如治疗外证, 辨证偏于阳的复方有桂枝去芍药加蜀漆龙骨牡蛎救逆汤、桂枝加桂

汤、桂枝甘草汤、桂枝甘草龙骨牡蛎汤、桂枝加附子汤、桂枝附子汤、桂枝去芍药汤, 偏于阴的复方有桂枝新加汤、芍药甘草汤、桂枝加芍药汤、桂枝去桂加白术茯苓汤, 偏于升的复方有桂枝加葛根汤, 偏于降的复方有桂枝加厚朴杏子汤、瓜蒌桂枝汤; 治疗内证时, 偏于守中调内脏的复方有小建中汤、四逆汤、黄芪建中汤, 偏于通行经络的复方黄芪桂枝五物汤等<sup>[3]</sup>。现代药理研究表明, 桂枝汤除了对体温有双向调节的作用外, 还有抗菌、抗炎、镇痛、降血糖、保护心血管等作用, 在临床上可用于治疗内、外、妇、儿等科的多种疾病<sup>[4]</sup>。已经有越来越多的学者对桂枝汤的药理作用进行了深入研究, 并取得了

收稿日期: 2021-10-24

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目(2017-315)

第一作者: 叶铁林, 男, 副主任医师, 研究方向为中医内科。Tel: 17605312366 E-mail: 657899918@qq.com

一定的成果。笔者综述桂枝汤外药理作用的研究进展,旨在为推进桂枝汤的深入研究与临床合理应用奠定文献基础,使其更好地应用于临床。

### 1 调节体温

桂枝汤作为解表剂,除了《伤寒杂病论》中记载具有降低体温、治疗发热的作用外,还能够升高体温,因此对体温具有双向调节作用。有研究表明,桂枝汤及其有效部位通过对3种重要的中枢发热介质[前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)、环磷酸腺苷(cAMP)、一氧化氮(NO)]及相关酶[包括环氧化酶(COX)、15-羟基前列腺素脱氢酶(15-PGDH)、腺苷酸环化酶(AC)、磷酸二酯酶(PDE)与一氧化氮合酶(NOS)]、神经递质[5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)]、神经调质[蛙皮素(BN)]、神经肽[精氨酸加压素(AVP)]、下丘脑热休克蛋白(HSP)、下丘脑三磷酸肌醇(IP3)、钙调蛋白(CaM)以及下丘脑组织中磷酸化cAMP反应元件结合蛋白(pCREB)的影响,从而发挥对体温的双向调节作用<sup>[5]</sup>,但是对桂枝汤解热的作用机制至今仍然不明确。中药复方成分复杂,作用靶点多,具有整体性和多样性的治疗作用,如何全面解释中药复方药理作用的物质基础和作用机制,是目前研究的热点与难点。

随着科技的发展,基础科学的技术手段也越来越先进,不仅拓展了研究领域,还提高了实验室结果的准确性,代谢组学就是其中之一。代谢组学技术不关注机体在受到外界各种干扰因素后的变化,而是通过分析代谢产物得出最终的、整体的结果,这种理念与中医理论体系中的“整体观念”与“辨证论治”非常吻合<sup>[6]</sup>。王春茜<sup>[7]</sup>采用干酵母发热模型进行实验,将模型大鼠分为8组(空白组、模型组、桂枝汤组、桂枝组、白芍组、生姜组、甘草组和大枣组),分别给予20 mL·kg<sup>-1</sup>桂枝汤或单味药,模型组和空白组给予同体积蒸馏水,结果显示桂枝汤的解热作用较单味药更优。在此实验结果的基础上,运用代谢组学技术探索桂枝汤及其单味药解热的配伍和分子作用机制,结果显示桂枝汤解热作用的机制主要与花生四烯酸代谢通路、淀粉和蔗糖代谢通路有关,主要作用靶点为细胞色素P450(CYP450);桂枝、白芍、甘草解热的作用机制与花生四烯酸代谢通路有关,作用靶点同样为CYP450,而且甘草和大枣的解热机制还与淀粉和蔗糖代谢通路有关。研究还发现桂枝汤与解热相关的主要通路和靶点包含了各单味药的,进一步佐证了桂枝汤与单味药相

比解热效果更佳,且桂枝汤方中各单味药有一定的协同作用,但是具体的作用机制仍然需要进一步研究。

与代谢组学技术类似的中医药研究方法还有网络药理学,这是一种融合了多向药理学、系统生物学、网络分析、计算生物学等多学科的技术。吴晓霞等<sup>[8]</sup>基于网络药理学对桂枝汤解热作用的机制以及药效物质基础进行了探索。首先利用ChemDraw绘制预测桂枝汤入血成分的分子结构,然后从Swiss Target Prediction数据库中查找以上化合物的相关靶点,接着使用Ingenuity Pathway Analysis(IPA)软件获得与发热相关的基因,再利用IPA软件分析桂枝汤的化学成分、解热相应靶点共同的通路,最后利用Cytoscape建立成分-靶点-通路网络,寻找主要药效成分。结果发现桂枝汤解热作用与以下6个通路有关:G蛋白偶联受体(GPCRs)信号、cAMP介导的信号传导、腺苷酸活化水蛋白激酶(AMPK)信号、褪黑激素降解通路、Gas信号以及Gai信号。桂枝汤中与解热作用相关的物质基础为芍药苷代谢物I和环磷酸腺苷。

### 2 调节汗腺分泌

汗腺分泌的状态在外感病的诊治中具有非常重要的意义。桂枝汤不仅能够发汗解肌,还可以止汗固表,其对于汗腺分泌双向调节作用的核心是调和营卫,现代药理研究也对此进行了验证。富杭育等<sup>[9]</sup>采用动物后肢足跖部位汗点着色实验,分别对桂枝汤对正常大鼠、感染流感病毒小鼠、安痛定诱发汗腺分泌亢进大鼠以及阿托品造成汗腺分泌抑制大鼠的汗液分泌情况进行研究,结果显示桂枝汤能够增加正常大鼠以及汗腺分泌受抑制的流感病毒感染小鼠和阿托品造模大鼠的汗液分泌,具有发汗的作用;而对于安痛定诱发汗腺分泌亢进大鼠有抑制发汗的作用,并且对汗腺异常分泌的调节在一定程度上趋于正常水平。此外,该研究认为桂枝汤对汗腺分泌的双向调节作用与其对中枢、外周和传入不同部位均有关,体现了多方面、多层次的调节作用。但是,通过比较桂枝与桂枝汤对大鼠发汗作用,发现桂枝汤对汗腺分泌作用不及桂枝单药<sup>[10]</sup>。

### 3 调节血压

现代药理研究表明桂枝汤及其有效部位A、有效部位E均具有降压作用<sup>[4]</sup>。然而,桂枝汤治疗高血压的作用机制和靶点尚不清楚,阻碍了其临床应用。Chen等<sup>[11]</sup>通过网络药理学与实验验证相结合的方法,探讨桂枝汤治疗高血压可能的作用机制及

疗效。首先,从中药系统药理学数据库和分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)中收集有效成分和相应靶标,然后从Comparative Toxicogenomics Database (CTD)、GeneCards、Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)和Drugbank数据库中确定与高血压相关的靶点,再构建多个网络以识别桂枝汤抗高血压的关键化合物、靶点和通路,继而利用Surflex-Dock软件验证关键靶标与相应活性化合物的结合亲和性,最后采用Dahl盐敏感性大鼠模型评价桂枝汤对高血压的治疗作用。结果表明,槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇、山柰酚等活性化合物通过多靶点、多途径的方式显示出对高血压的治疗作用。实验结果表明桂枝汤能够下调Dahl盐敏感大鼠白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$ 、趋化因子(C-C基元)配体2(CCL2)、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9的表达水平,从而抑制炎症和心肌纤维化,该研究从整体上阐明了桂枝汤抗高血压可能的作用机制,为进一步的药理研究和临床应用提供了依据。

#### 4 保护心血管

陈纪焯等<sup>[12]</sup>采用盐敏感高血压大鼠探究桂枝汤对大鼠心肌纤维化的作用,将40只雄性6周龄盐敏感大鼠随机平均分为5组,分别为正常组、模型组、桂枝汤桂枝-白芍1:1组、桂枝汤桂枝-白芍1:2组、桂枝汤桂枝-白芍2:1组。造模后,3个给药组分别按4.0、5.5、5.5 g·kg<sup>-1</sup>给予桂枝汤水溶液ig连续4周。结果发现桂枝汤对盐敏感高血压大鼠的血压有一定控制作用,显著降低左室收缩末期内径(LVESD)与左室舒张末期内径(LVEDD)水平、胶原容积分数、I或III型胶原蛋白的表达以及IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )mRNA、血管转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、Smad2、Smad3、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)蛋白的表达,显著升高左室射血分数(LVEF)与左室短轴缩短分数(LVFS)、IL-10 mRNA和Smad7蛋白的表达,表明桂枝汤能够改善盐敏感高血压大鼠的心肌纤维化程度,其机制可能与调节TGF- $\beta$ 1/Smads信号通路及减轻炎症反应有关,而且通过桂枝-白芍不同比例配伍发现桂枝汤桂枝-白芍1:1对减轻炎症反应的作用最强,改善心肌纤维化效果最好。

Wang等<sup>[13]</sup>将18只盐敏感大鼠(DS)与9只盐抵抗大鼠(SS)分成3组(每组9只):对照(SS-13<sup>BN</sup>)组、模型(DS)组和桂枝汤(GS)组,高盐饮食10周后,

GS组给予桂枝汤生药1.5 g·mL<sup>-1</sup>,其他2组给予等量生理盐水作为空白对照。结果发现,与SS-13<sup>BN</sup>组相比,DS组在心衰失代偿期时交感神经的结构和功能均出现退化。与DS组比较,GS组能够显著降低左室白血病抑制因子(LIF)mRNA/蛋白表达,增加神经生长因子(NGF)表达,提高TH<sup>+</sup>/GAP43<sup>+</sup>、TH<sup>+</sup>/CHAT<sup>+</sup>阳性纤维比例,改善酪氨酸羟化酶(TH)与生长相关蛋白-43(GAP43)在左心室的蛋白表达,但是对乙酰胆碱酯酶(CHAT)没有影响。与DS组相比,桂枝汤能够抑制心肌损伤的炎症浸润和胶原沉积,提高心肌NE含量,降低血浆NE水平,从而起到改善心功能的作用,并在一定程度上改善了体质量和血压。该研究表明桂枝汤通过抑制交感神经的胆碱能转化,延缓心力衰竭失代偿进程,其作用机制可能与修正NGF和LIF的失衡有关。此外,桂枝汤还能够升高6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的心脏去交感神经模型大鼠右心房及室间隔NE、GAP-43水平,降低室间隔NGF水平,表明桂枝汤对6-OHDA诱导的去交感神经模型大鼠心肌中神经递质及其限速酶和神经营养因子水平具有改善作用,可以减轻6-OHDA引起的交感神经损伤,从而维持心脏中交感-迷走神经平衡<sup>[14]</sup>。

李晓东等<sup>[15]</sup>报道桂枝汤苯丙烯类化合物通过改变人脑微血管内皮细胞(HBMEC)氧化应激状态,增加损伤细胞Nrf2 mRNA表达,减少细胞内丙二醛(MDA)产生与活性氧(ROS)含量,增加细胞一氧化氮的含量,改善细胞内抗氧化酶活性和调节细胞功能,从而对血管内皮细胞起到保护作用。范晓飞等<sup>[16]</sup>通过给心肌缺血模型家兔ig桂枝汤,发现桂枝汤能够减少TNF- $\alpha$ 和IL-6的释放,降低炎症反应的发生,改善心肌缺血,提高心脏射血分数,改善心脏的功能,并认为作用机制可能与Toll样受体-4(TLR4)/核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)介导的信号通路有关<sup>[17]</sup>。

袁晓雯等<sup>[18]</sup>将ApoE基因敲除(ApoE<sup>-/-</sup>)小鼠制成动脉粥样硬化模型,用0.67 g·mL<sup>-1</sup>桂枝汤进行治疗,观察短期(4周)干预和长期(18周)干预的疗效。短期干预下,桂枝汤能够显著降低动脉粥样硬化模型小鼠外周血单核细胞表面受体TLR4、CD36的表达以及Ly6C<sup>+</sup>单核细胞比例,升高Ly6C<sup>-</sup>单核细胞比例;显著抑制主动脉IL-6、IL-1 $\beta$ 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、TNF- $\alpha$ 等炎性细胞因子的表达,促进TGF- $\beta$ 、IL-10、精氨酸酶1(Arg-1)等抗炎细胞因子的表达。长期干预结果显示,桂枝汤除了抑制炎症细胞及细胞因子,还能够抑制动脉粥样硬化斑块的

形成与发展,减少动脉斑块的面积。由此可见,桂枝汤可以通过抗炎、调节离子通道及心脏自主神经、改善血管内皮功能等作用机制,发挥对心血管疾病的治疗作用。

## 5 降血糖

动物实验证明桂枝汤具有降血糖的作用,并且发挥降糖作用的主要活性成分为桂皮醛<sup>[1,4]</sup>。虽然桂枝汤降血糖的作用机制尚未清楚,但对其糖尿病相关并发症研究较多,临床研究显示桂枝汤能缓解糖尿病患者心脏自主神经病变(DCAN)的症状,提高临床整体的疗效<sup>[19-21]</sup>。

李晓等<sup>[22]</sup>研究发现桂枝汤能够显著升高乙酰胆碱酶转移酶(CHAT)、生长相关蛋白-43(GAP-43)、睫状生长因子(CNTF),降低TH、NGF及TH/CHAT比值,从而得出桂枝汤能有效改善迷走神经功能,减轻自主神经损伤的结论。此外,该研究团队还研究了桂枝汤桂枝白芍不同比例配伍对糖尿病模型大鼠心脏自主神经病变的影响,采用链脲佐菌素(STZ)建立1型糖尿病大鼠模型,分为空白组、模型组、甲钴胺片组以及不同桂枝白芍配比的桂枝汤组,结果发现桂枝汤能够抑制糖尿病心脏交感神经的亢进,保护心脏迷走神经功能,而且桂枝汤原方比例(桂枝-白芍1:1)配伍对调整心脏自主神经平衡的效果最好<sup>[23]</sup>。

此外,桂枝汤还能够减轻自主神经重塑<sup>[24]</sup>。然而目前桂枝汤对于糖尿病及其并发症治疗的作用机制研究仍不全面,还需进一步深入探讨。

## 6 调节免疫功能

桂枝汤作为中药来源的免疫抑制剂,具有作用广泛、不良反应小的优点,临床用来控制一些免疫异常的疾病,因此对其免疫系统的作用机制也进行了很多研究。曾俊芬等<sup>[25]</sup>研究发现桂枝汤石油醚萃取物和乙醇提取物为免疫抑制活性部位,能够显著抑制T、B淋巴细胞的增殖,对迟发型超敏反应小鼠模型的耳廓肿胀有抑制作用,从而发挥对变应性接触性皮炎的改善疗效。而吴鹏等<sup>[26]</sup>则认为这与桂枝汤可能抑制淋巴细胞向Th2细胞分化有关。张卫华等<sup>[27]</sup>采用变应性鼻炎大鼠模型进行研究,发现桂枝汤可以调控环磷腺苷-蛋白激酶A-环磷腺苷反应元件结合蛋白(cAMP-PKA-CREB)信号通路并增加水通道蛋白5(AQP5)蛋白及mRNA的表达,从而减轻变应性鼻炎大鼠鼻黏膜的炎症反应。

桂枝汤除了对特异性免疫有作用外,还对非特异性免疫有影响。战晓玲等<sup>[28]</sup>用聚肌胞苷酸

[Poly(I:C)]与脂多糖(LPS)混合刺激大鼠肺的巨噬细胞NR8383,研究桂枝汤对Toll样受体(TLRs)及其下游信号转导通路的影响,结果发现桂枝汤含药血清既可以促进大鼠巨噬细胞NR8383的免疫反应,又可抑制Poly(I:C)-LPS对刺激产生的效应,具有双向调节作用。此外,也有研究证明桂枝汤能够降低炎症性单核细胞比例以及单核细胞表面TLR4和CD36的表达,降低这些变化引发机体固有的免疫应答<sup>[29]</sup>。

## 7 调节胃肠机能

通过桂枝汤对胃肠道相关的药理实验,发现桂枝汤不仅能作用于中枢下丘脑,还能作用于局部中枢,从而改变胃泌素、胃动素的分泌,发挥调节胃肠运动机能的作用,并且对胃肠道运动的双向调节可能是通过影响下丘脑及胃肠局部组织中cAMP含量和蛋白激酶活性来实现的<sup>[30]</sup>。

Gao等<sup>[31]</sup>还对桂枝汤中甘草苷、肉桂酸、芍药苷、甘草酸在大鼠胃肠道的吸收及生物转化进行了研究,发现低极性肉桂酸比高极性糖苷更容易被胃肠道各部位吸收,且盲肠的吸收率高于其他部位。此外,肉桂酸、甘草苷、芍药苷和甘草酸4种化合物24h内在盲肠和结肠中完全转化,而在胃中除甘草酸外,几乎没有转化;各成分在小肠远端的生物转化率均高于近端。结果表明虽然桂枝汤中有一部分糖苷在胃肠道中作为原型形式直接吸收,但在被吸收之前,主要是在远端小肠附近的肠道菌群代谢转化为相应的代谢物。

## 8 其他作用

已有研究证实桂枝汤还具有较强的抗炎、抗菌、抗病毒、镇静、镇痛作用<sup>[1,4,32]</sup>。Yoo等<sup>[33]</sup>研究发现桂枝汤能够显著抑制LPS刺激的细胞中促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 和IL-6的产生、COX-2表达以及PGE<sub>2</sub>水平的降低。此外,还能够抑制细胞外信号调节激酶(ERK)的磷酸化和NF- $\kappa$ B核转位,从而发挥抗炎作用。桂枝汤除了能够抑制COX-2,还可以抑制PGE<sub>2</sub><sup>[34]</sup>。且白芍和桂枝配伍能够显著增强抗炎作用,两者具有协同作用<sup>[35]</sup>。有研究表明桂枝汤对金黄色葡萄球菌具有较好的抑制作用,从而发挥抗菌作用<sup>[36]</sup>,对表皮葡萄球菌、甲型链球菌、枯草杆菌、变形杆菌、绿脓杆菌也有抑制作用<sup>[4]</sup>。

刘忠华等<sup>[37]</sup>报道桂枝汤对H1N5禽流感病毒具有抑制作用。虽然桂枝汤、桂枝加桂汤及桂枝加芍药汤均有镇静、镇痛的作用<sup>[4,38-39]</sup>,但是桂枝汤的作用却相对较弱<sup>[4]</sup>,因此对该方面药理作用仍需进一

步研究。

## 9 结语

桂枝汤出自东汉医圣张仲景的《伤寒论》，虽然只有桂枝、芍药、生姜、大枣、甘草5味药材组方，但是至今在中医临床上应用非常广泛，这与其多种药理作用密不可分。现代药理研究表明桂枝汤对体温、汗腺分泌、血压、免疫功能以及肠胃运动均有调节作用，而且还具有抗炎、抗菌、抗病毒、降血糖和保护心血管的作用，以上药理作用与古代医家的应用相一致。如其促汗腺分泌、体温双向调节以及治疗发热、恶风寒表证时有抗炎、抗菌、抗病毒、镇静、镇痛等作用，则为“汗剂”；其双向调节体温、胃肠运动、降血糖血压等作用，则为“和剂”；其保护心脏的作用，则为“补剂”。由于中药具有多成分、多靶点的药理作用特点，目前对于桂枝汤的药理作用研究已经不仅从单一方面切入，越来越多的学者利用现代研究方法(如网络药理学、代谢组学等)对其药理作用进行更加全面、系统的研究，以期对还未阐述清楚的药理作用机制(如降糖、镇静、镇痛等)进一步探讨。

在桂枝汤的药理作用中，对心血管的保护作用、降血糖以及免疫功能调节作用的研究应优先考虑，因为心血管疾病、糖尿病以及自身免疫疾病这三大类疾病严重威胁人类健康，加重社会和家庭的经济负担。尽管医药工作者在应用桂枝汤及其类方治疗相关疾病方面取得一定成果，但仍存在以下3方面问题亟需解决：(1)桂枝汤及其类方治疗糖尿病、心血管疾病的药理机制研究不足，导致其在应用方面进展缓慢、缺乏创新；(2)桂枝汤及其类方在自身免疫系统疾病方面的临床研究存在临床试验样本量少、观察周期短、缺乏对远期疗效和不良反应的评估等问题；(3)桂枝汤中各个单味药是如何发挥协同作用来发挥心血管的保护作用、降血糖以及免疫功能调节作用尚未阐明。因此，未来的研究重点应放在如下3个方面：(1)加大对桂枝汤及其类方的基础研究，阐明其药理作用机制，为研发新药、提升传统经方的疗效以及中药(中成药)走向国际市场提供理论依据和实验基础；(2)对桂枝汤治疗自身免疫系统疾病应进行设计合理的大样本、长周期、多中心深入研究；(3)现代药理研究方法不断更新迭代，在中医理论指导下，以及深入研究经方的基础上，运用现代药理技术研究药物的相互作用，既做到与时俱进，又要避免出现偏差与遗漏，这将是医务工作者未来努力的方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 王宏蔚, 吴智兵, 杨敏, 等. 桂枝汤现代药理作用研究概况 [J]. 江苏中医药, 2020, 52(12): 89-93.  
Wang H W, Wu Z B, Yang M, et al. A survey of modern pharmacological effects of Guizhi Decoction [J]. Jiangsu Tradit Chin Med, 2020, 52(12): 89-93.
- [2] 李文文, 梁超. 从阴阳角度论述桂枝汤何以为“群方之冠” [J]. 光明中医, 2018, 33(8): 1081-1083.  
Li W W, Liang C. Why Guizhi Decoction is the "Crown of the Group" from the Angle of Yin and Yang [J]. Guangming J Chin Med, 2018, 33(8): 1081-1083.
- [3] 张伟杰, 刘松, 焦文渊, 等. 桂枝汤加减方应用 [J]. 河南中医, 2021, 41(12): 1786-1789.  
Zhang W J, Liu S, Jiao W Y. Application of modified cinnamon Twig Decoction [J]. Henan Tradit Chin Med, 2021, 41(12): 1786-1789.
- [4] 袁海建, 李卫, 金建明, 等. 桂枝汤化学成分、药理作用机制与临床应用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4556-4564  
Yuan H J, Li W, Jin J M, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological mechanism and clinical application of Guizhi decoction [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(23): 4556-4564
- [5] 王亭晔, 刘玥芸, 陈家旭. 桂枝汤对体温双向调节作用的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(20): 44-47.  
Wang T Y, Liu Y Y, Chen J X. Research progress of Guizhi Decoction on dual-directional thermoregulation [J]. China Med Herald, 2016, 13(20): 44-47.
- [6] 于兰, 刘心刚, 赵德喜. 代谢组学技术与中医“整体观念, 辨证论治” [J]. 中国保健营养, 2015, 25(11): 273.  
Yu L, Liu X G, Zhao D X. Metabolomics techniques and "Integral Concept, Syndrome Differentiation and Treatment" in traditional Chinese medicine [J]. China Health Care Nutr, 2015, 25(11): 273.
- [7] 王春茜. 基于差异代谢产物探索桂枝汤解热的配伍和分子作用机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.  
Wang C Q. Exploring the compatibility and molecular mechanism of antipyretic effect of Guizhi Decoction based on different metabolites [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2020.
- [8] 吴晓霞, 张立石, 高焕, 等. 基于网络药理学探讨桂枝汤解热作用机制及药效物质基础 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 190-197.  
Wu X X, Zhang L S, Gao H, et al. Antipyretic mechanism of Guizhitang and its effective components based on network pharmacology [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(15): 190-197.

- [9] 富杭育, 何玉琢, 李晓芹, 等. 桂枝汤对汗腺分泌作用的实验研究 [J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(1): 34.  
Fu H Y, He Y Z, Li X Q, et al. Experimental study of Guizhi Decoction on sweat gland secretion [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1991, 11(1): 34.
- [10] 李春香, 陈进成, 丁芳, 等. 桂枝与桂枝汤对大鼠发汗作用的比较研究 [J]. 中医杂志, 2011, 52(6): 515.  
Li C X, Chen J C, Ding F, et al. Comparative experiment of Guizhi and Guizhi Decoction on diaphoretic function in rats [J]. Chin Med J, 2011, 52(6): 515.
- [11] Chen J Y, Zhang Y, Wang Y, et al. Potential mechanisms of Guizhi Decoction against hypertension based on network pharmacology and Dahl salt-sensitive rat model [J]. Chin Med, 2021, 16(1): 34.
- [12] 陈纪焯, 周国锋, 王永成, 等. 桂枝汤桂枝-白芍不同比例配伍通过调节 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路及慢性炎症改善盐敏感高血压大鼠心肌纤维化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 50-58.  
Chen J Y, Zhou G F, Wang Y C, et al. Effect of Guizhi-tang with different proportions of *Cinnamomi Ramulus* and *Paeoniae Alba Radix* in regulating TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway and chronic inflammation and alleviating myocardial fibrosis in salt-sensitive hypertensive rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(1): 50-58.
- [13] Wang Y C, Du-Fang M A, Jiang P, et al. Guizhi Decoction inhibits cholinergic transdifferentiation by regulating imbalance of NGF and LIF in salt-sensitive hypertensive heart failure rats [J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(3): 188-196.
- [14] 姜萍, 马度芳, 姜月华, 等. 桂枝汤不同桂芍比例配伍对 6-OHDA 诱导的心脏去交感神经损伤模型大鼠心肌的保护作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(5): 608-613.  
Jiang P, Ma D F, Jiang Y H, et al. Preventive effect of different compatibilities of *Ramulus Cinnamomi* and *Radix Paeoniae alba* in Guizhi Decoction on cardiac sympathetic denervation induced by 6-OHDA [J]. Chin J Integr Tradit Westn Med, 2016, 36(5): 608-613.
- [15] 李晓东, 谷丽维, 冉庆森, 等. 3 种桂枝汤苯丙烯类化合物对 ox-LDL 诱导人脑微血管内皮细胞氧化应激损伤的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2315-2320.  
Li X D, Gu L Y, Ran Z S, et al. Protective effects of three phenylallyl compounds from Guizhi Decoction ox-LDL-induced oxidative stress injury of human brain microvascular endothelial cells [J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(12): 2315-2320.
- [16] 范晓飞, 刘贵京, 王颖颖. 桂枝汤预处理对急性心肌缺血兔血清 TNF- $\alpha$ , IL-6 含量的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016(23): 2754-2757.  
Fang X F, Liu G J, Wang Y Y. The influence of Guizhi Decoction pretreatment on serum TNF- $\alpha$  and IL-6 in rabbit with acute myocardial ischemia [J]. Chin Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2016(23): 2754-2757.
- [17] 范晓飞. 桂枝汤复合方剂抗心肌缺血作用及对 TLR4/NF- $\kappa$ B 表达影响的研究 [D]. 承德: 承德医学院, 2017.  
Fang X F. Study on the effect of Guizhi Decoction compound prescription against myocardial ischemia and the expression of TLR4/NF- $\kappa$ B [D]. Chengde: Chengde Medical College, 2017.
- [18] 袁晓雯. 基于免疫损伤探讨桂枝汤抗动脉粥样硬化的作用研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.  
Yuan X W. Study of anti-inflammatory effects of Guizhi Decoction on atherosclerosis [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2017.
- [19] 魏芹, 赵晓鹏, 李晓. 桂枝汤加减治疗糖尿病心脏自主神经病变 81 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2016, 57(9): 753-757.  
Wei Q, Zhao X P, Li X. Clinical observation on modified Guizhi Tang in treating 81 patients with diabetic cardiac autonomic neuropathy [J]. Tradit Chin Med, 2016, 57(9): 753-757.
- [20] 赵海艳. 桂枝汤加减治疗糖尿病心脏自主神经病变的临床疗效研究 [J]. 中国医药指南, 2019, 17: 174.  
Zhao H Y. Clinical effect of Guizhi decoction on diabetic cardiac autonomic neuropathy [J]. Guide China Med 2019, 17: 174.
- [21] 白琳. 桂枝汤加减治疗糖尿病心脏自主神经病变 78 例临床观察探讨 [J]. 内蒙古中医药, 2019, 38: 26.  
Bai L. Clinical observation on 78 cases of diabetic cardiac autonomic neuropathy treated with Guizhi Decoction [J]. Inner Mongolia J Tradit Chin Med, 2019, 38: 26.
- [22] Li X, Jiang Y H, Jiang P, et al. Effect of Guizhi Decoction on heart rate variability and regulation of cardiac autonomic nervous imbalance in diabetes mellitus rats [J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(7): 524-533.
- [23] 李晓, 杨金龙, 马度芳, 等. 桂枝汤桂芍不同比例配伍对糖尿病模型大鼠心脏自主神经病变的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(6): 741-745.  
Li X, Yang J L, Ma D F, et al. Effects of different compatibilities of *Ramulus Cinnamomi* and Peony in Guizhi Decoction on diabetic cardiac autonomic neuropathy [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2015, 35(6): 741-745.
- [24] 姜月华, 姜萍, 杨金龙, 等. 桂枝汤对糖尿病模型大鼠心脏自主神经重塑的影响 [J]. 中医杂志, 2016, 57(1): 62.  
Jiang Y H, Jiang P, Yang J L, et al. Effect of Guizhi Tang on cardiac autonomic nerve remodeling of diabetes

- model rats [J]. *Chin Med J*, 2016, 57(1): 62.
- [25] 曾俊芬, 王新桂, 鲁建武, 等. 桂枝汤方剂不同提取部位免疫抑制活性的考察 [J]. *安徽医药*, 2016, 20(9): 1629-1632.
- Zeng J F, Wang X G, Lu J W, et al. Screening for immunosuppressive function on different fraction of Guizhi decoction [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2016, 20(9): 1629-1632.
- [26] 吴鹏, 魏盼, 李恋曲, 等. 桂枝汤通过抑制淋巴细胞向Th2细胞分化抑制变应性接触性皮炎 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(10): 1461-1466.
- Wu P, Wei P, Li L Q, et al. Guizhi Decoction inhibits allergic contact dermatitis by inhibiting the differentiation of lymphocytes into Th2 cells [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2019, 35(10): 1461-1466.
- [27] 张卫华, 刘舟, 王俊壹, 等. 桂枝汤对AR大鼠鼻黏膜上皮细胞AQP5表达及cAMP/PKA-CREB信号通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(1): 283-287.
- Zhang W H, Liu Z, Wang J Y, et al. Effects of Guizhi Decoction on the expression of AQP5 and cAMP/PKA-CREB signaling pathway in the epithelial cells of nasal mucosa of allergic rhinitis rats [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 2016, 31(1): 283-287.
- [28] 战晓玲, 唐恬, 徐文慧, 等. 桂枝汤含药血清对不同比例Poly(I:C)-LPS组合刺激肺巨噬细胞的干预效应 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(14): 84-90.
- Zhan X L, Tang T, Xu W H, et al. Interference effect of Guizhitang drug serum on rat macrophages NR8383 cells provoked by different ratio of Poly (I:C)-LPS [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2018, 24(14): 84-90.
- [29] 袁晓雯, 姜楠, 柏冬, 等. 桂枝汤调控免疫和肠道菌群抗动脉粥样硬化的作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(4): 24-29.
- Yuan X W, Jiang N, Bai D, et al. Effect of Guizhitang on atherosclerosis by regulating immune and intestinal flora [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(4): 24-29.
- [30] 冯博, 房玉涛, 徐瑞山. 桂枝汤的现代临床应用及作用机制研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(12): 2442-2447.
- Feng B, Fang Y T, Xu R S. Research progress in modern clinical application and mechanism of Guizhi Decoction [J]. *China J Chin Mater Med*, 2018, 43(12): 2442-2447.
- [31] Gao H Zhang L S, Song J N, et al. Absorption and bio-transformation of four compounds in the Guizhi Decoction in the gastrointestinal tracts of rats [J]. *Chin Med J*, 2019, 39(3): 332-338.
- [32] 卢厚奎. 桂枝汤化学成分, 药理作用机制与临床应用探讨 [J]. *家庭医药*, 2018, 17(2): 15.
- Lu H K. The chemical composition, pharmacological mechanism and clinical application of Guizhi Decoction [J]. *Home Med*, 2018, 17(2): 15.
- [33] Yoo S R, Kim Y, Lee M Y, et al. Gyeji-tang water extract exerts anti-inflammatory activity through inhibition of ERK and NF- $\kappa$ B pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells [J]. *BMC Comp Altern Med*, 2016, 16(1): 390.
- [34] 张畅斌, 李沧海, 隋峰, 等. 桂枝汤苯丙烯类化合物对环氧合酶-2及前列腺素抑制的作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(9): 157-161.
- Zhang C B, Li C H, Sui F, et al. Comparative study on the effects of phenylallyl compounds from Guizhi Decoction on COX-2 and PGEs [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2012, 18(9): 157-161.
- [35] 朱华, 秦丽, 杜沛霖, 等. 桂枝药理活性及其临床应用研究进展 [J]. *中国民族民间医药*, 2017, 26(22): 61-65.
- Zhu H, Qin L, Du P L, et al. Research progress of pharmacological activity and clinical application of Guizhi [J]. *Chin J Ethnomed Ethnopharm*, 2017, 26(22): 61-65.
- [36] 程成, 张薇, 朱波, 等. 中药抗常见耐药菌的作用及其机制研究进展 [J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(2): 114-118.
- Cheng C, Zhang W, Zhu B, et al. Research progress on the effect of Chinese medicine against common drug-resistant bacteria and its mechanism [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2019, 35(2): 114-118.
- [37] 刘忠华, 张薇, 林培政, 等. 不同中药复方对禽流感病毒感染模型小鼠的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2010, 27(3): 208-213.
- Liu Z H, Zhang W, Lin P Z, et al. Effects of different Chinese herbal compound prescriptions on model mice infected by avian influenza virus [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2010, 27(3): 208-213.
- [38] 郑芳昊, 罗佳波. 桂枝对大鼠中枢神经系统作用的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2014(4): 76-79.
- Zheng F H, Luo J B. Anxiolytic and sedative activity of Gui Zhi (*Cinnamomi ramulus*) decoctions: behavioral analysis using rat model [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2014(4): 76-79.
- [39] 王小丽. 桂枝的药理作用分析及其临床应用研究 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 55(3): 11025-11026.
- Wang X L. Analysis of the pharmacological effects of Guizhi and its clinical application [J]. *Electr J Clin Med Liter*, 2016, 55(3): 11025-11026.

[责任编辑 李红珠]