DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.03.014

桂枝及其药对的药理研究进展

孙新雨[1],冷锦红[2],苗常鑫[1],刘爱华[1],刘子英[1],郭芷汐[1]
(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

摘要:桂枝,作为中医药学中一种使用历史悠久的辛温解表药材,具有发汗解表、温经通阳、散寒止痛等功效,其主要化学成分包括桂皮醛(Cinnamaldehyde,CA)、桂皮酸(Cinnamic acid,CD)及有机酸、多糖、香豆素和鞣质等化合物,在临床治疗领域中具有举足轻重的地位。综述依托于文献检索与分析,对桂枝单独应用及其与白芍、甘草、麻黄、茯苓、黄芪、附子等药材组成药对的使用规律和药理作用进行了系统的梳理与总结。桂枝及其药对在医学领域内均呈现出了显著且多样的药理作用。实验研究揭示,含有桂枝药对的方剂在解热、抗病毒、抗炎、镇痛、抗肿瘤、降糖降脂、抗动脉粥样硬化、心肌保护和神经功能改善等方面具有显著的药理效应。通过对比分析部分药对与单味药材的药效学,发现当桂枝与其他药材相互协同作用时,其药理效应往往能够得到显著增强,呈现出更为出色的治疗效果。研究不仅为深入理解桂枝及其药对的作用机制提供了重要的科学依据,也为系统研究桂枝药对配伍理论提供了宝贵的参考,更为进一步开发利用桂枝及其药对,探索其更广泛的临床应用前景,开辟了新的思路和方向。

关键词:桂枝;药对;药理作用;研究进展;应用
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)03-0075-06

Advances in Pharmacological Research on Guizhi(Cinnamomi Ramulus) and Its Medicinal Pairs

SUN Xinyu[1],LENG Jinhong[2],MIAO Changxin[1],LIU Aihua[1],LIU Ziying[1],GUO Zhixi[1]
(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China;
2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110032,Liaoning,China)

Abstract:Guizhi(Cinnamomi Ramulus),a traditional Chinese medicine herb with a long history,functions as a pungent-warm exterior-releasing agent,inducing sweating to releasing the exterior,warming meridians to dredge Yang,and dispersing cold to relieve pain. Its key components,including cinnamaldehyde,cinnamic acid,polysaccharides,coumarins and tannins,are crucial in clinical therapy. This review summarized the usage and pharmacological actions of Guizhi(Cinnamomi Ramulus) alone and in combinations with herbs like Baishao(Paeoniae Radix Alba),Gancao(Glycyrrhizae Radix et Rhizoma),Mahuang(Ephedrae Herba),Fuling(White Poria),Huangqi(Astragali Radix) and Fuzi(Aconiti Lateralis Radix Praeparata),based on literature analysis. Guizhi(Cinnamomi Ramulus) and its pairs show diverse pharmacological effects. Formulations containing these pairs exhibit significant effects in areas such as antipyresis,antiviral activity,anti-inflammation,analgesia,antitumor activity,hypoglycemia,hypolipidemia,anti-atherosclerosis,cardiomyoprotection and neurofunctional improvement. Comparative studies show the enhanced pharmacological effects when Guizhi(Cinnamomi Ramulus) is combined with other herbs. This research provided insights into the mechanisms of Guizhi(Cinnamomi Ramulus) and its pairs,contributed to the understanding of herbal compatibility,and opened new avenues for the development and clinical application of Guizhi(Cinnamomi Ramulus) and its herbal combinations.

Keywords:Guizhi(Cinnamomi Ramulus);medicinal pairs;pharmacological effects;research progress;application

桂枝为樟科植物肉桂(*Cinnamomum cassia* Presl)的干燥嫩枝,味辛、甘,性温,归心、肺、膀胱经,具有发汗解肌、温通经脉、助阳化气,平冲降气之效[1]。桂枝为我国传统中药,其作为药名,始载于《新修本草》,《神农本草经》虽载有牡桂和菌桂,但无"桂"或"桂枝"之名[2]。桂枝入药,首见于《伤寒杂病论》,在书中出现频率颇高,所载一百一十三方中,含桂枝之方剂达三十九个[3]。陈士铎有言"桂枝乃肉桂之稍也,其条如柳,故又曰柳桂。能治上焦头目,兼行于臂,调荣血,和肌表,止烦出汗,疏邪散风"[4]古医家对桂枝这一药材极为推崇,其临床应用极为广泛。

药对,又称对药,为临床常用的两味药物配伍模式,是构成复方的基础单元。其配伍简洁,却契合中医"七情和合"之理与组方法则,尽显中药四气五味、升降浮沉、归经及毒性之药性精髓,涵盖七情相协配伍要义。药对紧扣病机、功用明确、药简力宏、疗效确切,乃中医临床用药之精髓[5]。桂枝与诸药相

基金项目:国家中医药管理局全国名老中医张静生国医大师传承工作室项目(国中医药办人教函〔2022〕245号);辽宁省教育厅高等学校基本科研项目(LJKMZ20221332);沈阳市科技计划项目(22-321-33-39)
作者简介:孙新雨(1987-),女,黑龙江哈尔滨人,主治医师,博士在读,研究方向:中西医结合防治神经内分泌疾病。
通讯作者:冷锦红(1974-),女,辽宁锦州人,主任医师、教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合防治神经内分泌疾病。E-mail:1577292550@qq.com。

伍,可协同增效,拓宽其临床应用范畴,此研究意义深远。本文旨在系统梳理桂枝之药理效应,并深入归纳临床常用的桂枝药对之药理作用研究现状,以期为桂枝药对的科学配伍提供坚实的理论依据与参考,促进中医临床用药的精进与创新,进一步发扬中医药学的独特优势。

1 桂枝的药理作用

《本草疏证》言"桂枝辛温,能通血脉。"此言诠释了桂枝之主要功效,乃在于温煦经络,使气血流畅无阻。其性温而能助阳生发,促进气化,擅驱体内之寒邪,令汗液外泄,舒缓肌肉之拘急,扶阳以固本,平冲降气而安内。因此,桂枝于临床之上,广泛应用以治疗风寒感冒、胃脘寒痛、血寒经闭、痹痛关节、水肿之疾及心悸诸症,且其疗效卓著。现代研究表明,桂枝具有多种药理功效。它能解热降温,发挥镇痛效应;具有抗菌、抗炎、抗过敏及抗病毒特性;可促进血管舒张,产生利尿效果;还具有抗焦虑作用,以及抗肿瘤活性与降压作用等[6]。现代研究同样证实,桂枝中的关键活性成分归属于挥发油类,其中桂皮醛是其核心组成部分,同时它还包含有机酸、多糖、香豆素和鞣质等化合物[7]。

1.1 解热作用 韦静虹等[8]通过网络药理学和体内实验表明,桂枝能缓解酵母引发的发热,机制可能包括抑制花生四烯酸(arachidonic acid, AA)-前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE_2)途径中环氧化酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、15-羟基前列腺素脱氢酶(15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH)等关键酶活性,以及降低中枢和外周白细胞介素(interleukin, IL)-1β、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-6和PGE_2水平。刘新华等[9]通过大鼠解热实验,深入研究了桂枝提取物的解热效果,并明确指出桂皮酸是桂枝中发挥解热作用的关键有效成分之一,其存在与解热效应密切相关。

1.2 抗炎作用 孙传菊等[10]的实验表明,桂枝挥发油能有效减轻急性肺炎小鼠的炎症反应及肺组织损伤,这一保护作用可能是通过抑制转录激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)信号通路的活化来实现的。刘佳[11]构建了胶原诱导性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)大鼠模型,以评估桂枝提取物的抗炎效果。实验数据表明,桂枝提取物能显著降低CIA大鼠的关节炎指数及足容积,有效缓解关节炎症状。此外,该提取物还明显抑制了膝踝关节的骨质破坏,减轻了膝关节滑膜细胞的增生及炎症细胞的浸润。机制研究表明,桂枝提取物通过下调血清中IL-17A、TNF-α、IL-1β和IL-6等炎症因子的水平,发挥了显著的抗炎作用。徐峰[12]研究证实,桂枝挥发油及桂皮醛体内外均能降低活性氧(reactive oxygen species, ROS),抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、IL-1β表达及多蛋白活性,揭示其抗炎机制涉及阻断钾离子/嘌呤能离子通道型受体7/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(potassium ion/purinergic P2X7 receptor/NLRP3, K+/P2X7R/NLRP3);溶酶体、组织蛋白酶B(cathepsin B, CTSB)、NLRP3;线粒体、ROS、NLRP3三条炎症小体信号通路。ZABEL等[13]成功构建了大鼠结扎诱导的牙周炎模型,并通过桂皮醛的治疗干预,取得了显著效果。研究发现,桂皮醛治疗有效减缓了牙周骨的丢失情况,并且显著下降了多种关键的炎症介质水平。

1.3 抗病毒作用 刘蓉等[14]利用流感病毒感染的狗肾传代细胞(madin-darby canine kidney cells, MDCK)进行实验,发现桂枝挥发油和桂皮醛激活Toll样受体7(Toll-like receptor 7, TLR7)信号通路,提高白细胞介素1受体相关激酶4(interleukin-1 receptor associated kinase 4, IRAK4)水平,增强干扰素-β(interferon-β, IFN-β)表达,从而发挥抗甲型流感病毒的作用。汤琪等[15]采用鸡胚实验模型筛选评估药物抗病毒效果,特别研究了桂枝挥发油和桂皮醛对甲型流感病毒在鸡胚中生长的影响。结果表明,这两种成分均具有明显抗流感病毒活性,能有效抑制病毒增殖。

1.4 保护心肌作用 ZHAN等[16]体内外研究显示,桂皮醛呈现出作为心力衰竭潜在治疗药物的显著潜力,其关键作用机制在于靶向G蛋白偶联受体激酶2(G protein-coupled receptor kinase 2, GRK2)并促进其泛素化降解,进而激活腺苷酸活化蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α(AMP-activated protein kinase/peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α, AMPK/PGC-1α)信号通路。这一通路激活后,桂皮醛能显著改善心肌脂肪酸代谢和能量代谢紊乱,有效逆转心肌损伤,从而对心力衰竭发挥显著保护作用。LI等[17]的实验研究表明,桂皮醛对心肌细胞具有显著的保护作用,特别是在抵御心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)方面。其保护机制主要体现在两个方面:一是通过有效减轻脂质过氧化,防止细胞膜和细胞器受到氧化应激的破坏;二是促进脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)损伤的修复,确保心肌细胞的遗传物质完整无损。进一步的研究揭示,桂皮醛发挥这些保护作用的背后,可能与激活核因子E2相关因子2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)通路这一关键信号传导途径密切相关。ZHANG等[18]研究发现,桂皮醛可显著改善大鼠心肌缺血/再灌注损伤,表现为心电图和组织病理学改善,肌酸激酶和乳酸脱氢酶活性降低,氧化应激和细胞凋亡减少。CA通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(phosphotylinosital 3 kinase/Protein Kinase B, PI3K/AKT)信号通路,下调胱天蛋白酶(cysteine protease, Caspase)3和B细胞淋巴瘤-2基因相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax),上调B细胞淋巴瘤-2基因(B-cell lymphoma-2 gene, Bcl-2),提高细胞存活率和线粒体膜电位,发挥心脏保护作用。这表明桂皮醇可能是通过抑制氧化应激和细胞凋亡来保护心肌免受缺血/再灌注损伤。孟昭昀等[19]研究发现,桂皮醛对糖尿病心肌病大鼠具有显著保护作用。它能有效减轻心肌损伤和纤维化,显著降低心肌炎症反应,进而改善心功能障碍。桂皮醛的这些积极作用可能与其抑制高迁移率族蛋白B1/Toll样受体4/核因子-κB p65亚基(High mobility group box 1 protein/Toll-like receptor 4/Nuclear factor kappa B p65 subunit, HMGB1/TLR4/NF-κB p65)信号通路激活有关,该通路在糖尿病心肌病发病中起关键作用。

1.5 其他 桂枝除具备以上药理作用外,还具有抗动脉粥样硬化效应、抗肿瘤活性以及降压等作用。BASMAASMA等[20]研究表明,桂皮醛可有效保护Wistar大鼠免受高脂饮食(high-fat diet, HFD)诱导的动脉粥样硬化。通过10周实验,发现桂皮醛能显著降低血脂水平,改善心血管危险指数,增强心脏抗氧化活性,并下调炎症反应相关基因表达。因此,桂皮醛通过其降血脂、抗氧化和抗炎的多重作用机制,对HFD诱导的动脉粥样硬化具有显著治疗作用。紫若·塔里哈提等[21]的

研究揭示,桂皮醛能有效通过线粒体途径促使人子宫颈鳞癌细胞(siha cell line,Siha)细胞凋亡,并借助蛋白酶体途径降低人乳头瘤病毒 E6/E7 蛋白(human papillomavirus E6/E7 protein,HPV E6/E7)蛋白的表达水平,更为显著的是,桂皮醛与多种宫颈癌常规化疗药物在细胞层面展现出协同作用。吴凡等[22]通过构建高血压病小鼠模型,发现桂皮醛能显著减轻全身及血管炎症,有效改善由高血压病引起的血管结构异常。

2 常用药对配伍的药理作用探析

桂枝,作为中医药学中备受推崇的一味要药,其在《伤寒论》这部经典医著中的应用堪称典范,展现出了其独特而广泛的治疗价值。桂枝性味辛甘而温,其辛能发散,甘能缓急,温能助阳,故具有发汗解表以散风寒、温通经脉以除痹痛、助阳化气以治水饮等多重功效。在《伤寒论》中,张仲景巧妙地将桂枝与其他药物配伍使用,精心构建了一系列药对,这些配伍不仅增强了桂枝原有的药效,更在调和营卫以平衡阴阳、温补心阳以振奋心气、散寒逐瘀以通畅血脉等方面发挥了协同增效的作用,从而极大地拓宽了桂枝的治疗范围。

2.1 桂枝-白芍 桂枝与白芍之配伍,源自《伤寒杂病论》之桂枝汤,乃临床上调和营卫、温通止痛之常用药对。桂枝其性温热,善宣通卫分之阳,解肌祛风,驱邪外出;白芍则性凉而柔,能敛阴和营。犹一动一静、一刚一柔、一散一收之妙,使卫阳得以通畅而营阴不受其伤,营阴内敛而不阻卫阳之运行,实为调和阴阳、平衡营卫之良配。在张仲景之方中,桂枝与白芍以1∶1的比例配伍应用,以调和营卫,使阴阳和谐;若需平冲降气,则可重用桂枝,调整桂枝与白芍之比为5∶3,以增强其温阳降逆之力;而当需缓急止痛之时,则可重用白芍,使桂枝与白芍之用量变为1∶2借白芍之柔润以缓急止痛,此皆仲景用药之精妙所在也[23]。

现代药理学研究揭示,通过高效顶空固相微萃取-气相色谱-质谱联用技术(headspace solid-phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry,HS-SPME-GC-MS)的对比分析显示,桂枝与白芍配伍后,其挥发性成分的组成与单一药材中的挥发性成分存在显著差异,且各组分的相对含量亦发生显著变化。尤为重要的是,桂枝与白芍配伍后,药对中桉油烯醇的相对含量显著增加,该成分已知具有明确的抗炎及镇痛药理作用[24]。此发现表明,桂枝与白芍的配伍使用能够增强其整体药效。陈纪烨等[25]的研究发现,桂枝和白芍的不同配比能显著改善盐敏感性高血压大鼠的心肌纤维化,可能通过调节转化生长因子 β_1/Smad 蛋白家族(transforming growth factor β_1/Smad proteins,TGF-β_1/Smads)信号通路和减轻炎症实现。BIAN 等[26]采用高嘌呤饮食联合局部注射法成功构建了痛风关节炎(Gouty Arthritis,GA)大鼠模型,随后应用含有桂枝-芍药的方剂进行治疗,结果显示该方剂能显著缓解关节炎症状,改善骨侵蚀情况,并降低血清中炎症因子(包括脂多糖、肿瘤坏死因子-α及白细胞介素)及 GA 关键指标(尿酸)的水平。

2.2 桂枝-甘草 《伤寒论》中提到:“发汗过多,其人叉手自冒心,心下悸,欲得按者,桂枝甘草汤主之。”桂枝与甘草配伍,辛甘并济,温煦心阳而通达血脉,针对心阳亏虚所致之心悸怔忡、自汗出等证候有显著疗效[27]。药效学研究显示,桂枝甘草汤与桂枝水煎液均能明显抑制由腺苷二磷酸(adenosine diphosphate,ADP)诱导的血小板凝集现象,并能有效降低大鼠体外血栓的重量,尤其桂枝甘草汤效果更佳($P<0.05$),验证了桂枝温经通脉之效。桂枝与甘草配伍,辛甘化阳,温经通脉作用更强,符合中医配伍增效理论[28]。桂枝甘草汤临床常应用于心悸[29-30]、胸痹[31]等病症,在心血管疾病领域应用广泛[27],现代药理学已经证明其具有抗心肌肥大、抵抗心肌梗死及再灌注损伤的药理作用。

YANG 及其团队[32]运用网络药理学方法与实验验证相结合的手段,探究了桂枝甘草汤在由肾上腺素诱发的心肌肥厚大鼠模型中的抗心肌肥大效应。LI 等[33]运用网络药理学方法与实验验证手段,对桂枝甘草汤的药理作用机制进行了系统性研究,研究结果揭示,桂枝与甘草这两种关键组分可能通过协同作用,对心肌梗死及再灌注损伤展现出显著的抵抗作用。具体而言,这一作用可能与调节丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号转导通路密切相关。邢作英等[34]通过体外实验研究,深入探讨了桂枝甘草汤对心室肌细胞慢延迟整流钾电流及人胚胎肾细胞 293 快速延迟整流钾电流的影响,研究结果表明,桂枝甘草汤能够有效抑制上述两种钾电流,从而可能揭示了该方剂在治疗心律失常方面的部分作用机制,此外,研究还表明,方剂中桂枝与甘草的配伍使用具有协同作用,能够增强整体疗效。

2.3 桂枝-麻黄 中医经典中,含麻黄与桂枝的方剂包括麻黄汤、小青龙汤、大青龙汤和桂枝麻黄各半汤等,其配伍比例决定功效。麻黄量多于桂枝时,如麻黄汤,具有发汗解表作用,适用于感冒、支气管炎和哮喘等风寒表实证;麻黄量少于桂枝时,如桂枝去芍药加麻黄细辛附子汤,能温肺化饮,适用于咳嗽、月经不调和胸闷等寒饮阻肺症状。等量时,如小青龙汤,治寒饮郁肺兼伤寒,适用肺炎、哮喘等[35-36]。实验结果表明,麻黄与桂枝的配伍应用能够产生增效减毒的效果,这一发现有力地验证了中医理论中“相须为用”的配伍原则[37]。桂枝与麻黄的联用,在临床治疗多种呼吸系统疾患中具有广泛应用[35]。现代药理学研究表明,麻黄和桂枝组合具有显著的抗炎、镇痛和解热作用。其抗炎镇痛效果可能源于对组胺、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、前列腺素和缓激肽等炎症因子的调节;解热效果可能通过抑制脑内 PGE_2 和环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)生成来实现。

王晓明等[38]通过大鼠足跖肿胀和棉球肉芽肿模型验证了麻黄-桂枝组合对急性和慢性炎症的抑制作用,特别是在中高剂量时,该组合还具有镇痛效果,并且高剂量时更表现出了中枢性的镇痛效应,其抗炎镇痛效果可能与其调节组胺、5-HT、前列腺素和缓激肽等炎症因子的能力有关。徐文杰等[39]构建了干酵母诱导的大鼠发热模型,旨在探究麻黄与桂枝配伍水煎液对发热大鼠直肠体温的调节作用,实验结果显示,该水煎液具有显著的解热效应,推测麻黄桂枝药对的解热机制可能涉及抑制脑组织中 PGE_2 及 cAMP 的合成与释放过程。

2.4 桂枝-茯苓 苓桂剂是以茯苓、桂枝为核心的一类方剂,专治水气病证,具有温阳化气、行水消肿之效[40]。临床上苓桂剂应用广泛,如苓桂术甘汤治气上冲胸满,苓桂枣甘汤暖心阳、止水逆,五苓散解太阳蓄水及水痞,茯苓泽泻汤消胃中水饮[41]。另据《金匮要略》“血不利则为水”之理,仲景创桂枝茯苓丸,以活血化瘀、利水消肿,疗效显著。现代研究发现,含桂枝-茯苓药方具有广泛的药理作用:保护心肌、抗纤维化、缓解鼻炎、促神经传导、降血糖、抗卵巢癌、改善脑出血水肿等。

曾蕾等[42]通过左冠脉结扎构建大鼠心肌缺血模型，发现苓桂术甘汤可降低 MIRI 大鼠肌钙蛋白 T(Troponin T，Tn－T)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase－MB，CK－MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase，LDH)水平，改善心电图，缩小梗死区，减轻心肌炎症。指标显示其保护心肌，减轻缺血损伤，增强心脏功能。彭红艳等[43]融合网络药理学与体内外实验，探究苓桂术甘汤对高脂饮食致心肌纤维化的影响。结果显示，该药能明显改善大鼠心肌结构，减少纤维化，降低 TGF－β、SMAD3、基质金属蛋白酶－9(Matrix metalloproteinase－9，MMP9)表达及Ⅰ型胶原蛋白(Collagen type Ⅰ，COL1)，Ⅲ型胶原蛋白(Collagen type Ⅲ，COL3)含量，上调 SMAD7，并在细胞层面减轻棕榈酸(Palmitic acid，PA)诱导的大鼠心肌细胞凋亡，调控 TGF－β/SMAD 通路。杜启雪等[44]构建变应性鼻炎(allergic rhinitis，AR)模型，发现苓桂术甘汤中、高剂量与氯雷他定对 AR 大鼠症状缓解、鼻黏膜修复及黏蛋白 5AC(Mucin 5AC，MUC5AC)、黏蛋白 5B(Mucin 5 Subtype B，MUC5B)调节效果相似($P>0.05$)，优于低剂量($P<0.05$)。该方可通过下调 MUC5AC、MUC5B，促进鼻黏膜修复，发挥治疗作用。刘爱华等[45]实验结果表明，加味桂枝茯苓汤能有效改善大鼠病理状态，减轻坐骨神经损伤，提高痛阈，促进运动神经传导速度，增加体质量，降低血糖水平，效果与硫辛酸相近，尤其在神经传导、体质量和血糖改善方面表现更佳。该方剂可能通过调节 PTEN 诱导假定激酶 1/帕金蛋白(PTEN－induced putative kinase 1/Parkinson disease protein，PINK1/Parkin)信号通路，激活线粒体自噬，减轻神经损伤。赵磊等[46]通过实验发现，桂枝茯苓胶囊对卵巢癌细胞活性具有显著且浓度依赖性的抑制作用，验证了其抗卵巢癌的药理效果。该胶囊通过调控细胞焦亡相关的细胞周期机制，发挥治疗卵巢癌的作用，其核心机制在于抑制胱天蛋白酶－4/焦孔素 E(Caspase－4/Gasdermin E，Caspase－4/GSDME)信号通路的活化。陶大梅等[47]通过胶原酶注射尾状核构建脑出血(Intracerebral Hemorrhage，ICH)小鼠模型，研究发现五苓散或能降低水通道蛋白 4(aquaporin 4，AQP－4)表达以减轻脑水肿，同时上调紧密连接蛋白 5(claudin－5，CLDN5)、闭锁小带蛋白 1(Zonula Occludens－1，ZO－1)表达，修复血脑屏障完整性，降低通透性，从而促进神经功能恢复，有效治疗脑出血。

2.5 桂枝－黄芪 桂枝与黄芪，这一药对在经典方剂中多有应用，如《金匮要略》黄芪桂枝五物汤，集黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣五味，专治血痹，肌肤麻木、脉微涩紧皆可用之。桂枝辛温升散，通阳走表；黄芪甘温益气，固表驱邪。二药相合，一升一降，一辛一甘，温阳散寒，补气固表，调和营卫，阳气通，营卫和。临床应用上，桂枝－黄芪药对应用广泛，如黄芪桂枝五物汤，常治疗糖尿病周围神经病变、末梢神经炎、雷诺氏症等，针对肢体麻木疼痛、气虚血滞、微感风邪之症[48]。桂枝加黄芪汤则具有调和营卫、驱邪外出之功，主治黄汗之病，症见两胫自冷、身重汗出等[49]。现代研究发现，应用桂枝－黄芪药对的方剂具有多重药理作用：能调节免疫平衡，改善神经功能；抗氧化应激、抗炎，降低脂质；抑制细胞凋亡，促进血管新生；调节代谢与菌群等。

XU 等[50]发现，黄芪桂枝五物汤对实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis，EAE)模型小鼠有显著疗效，能明显改善神经功能障碍和组织损伤，可通过平衡 $CD4^+$ T 细胞(CD4－positive T cells，$CD4^+$ T)细胞亚群分化，影响 EAE 进程，其作用机制或与调控酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子通路(Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription，JAK/STAT)有关。ZHANG 等[51]研究发现，黄芪桂枝五物汤可逆转肥胖型糖尿病小鼠(db/db obese diabetic mouse，db/db)小鼠糖尿病周围神经病变，改善神经、降低脂质和神经生长因子水平、抗氧化、抗炎。代谢组学显示其调节 37 种代谢物，涉及鞘磷脂等。微生物组学关联 9 种细菌。整合分析提示，4 种细菌与 4 种代谢途径交互，或为治疗糖尿病周围神经病变的关键。LIAO 等[52]通过网络药理学结合体内实验证实了黄芪桂枝五物汤抑制炎症、抑制氧化应激、减少细胞凋亡、激活 PI3K/AKT 和低氧诱导因子－1(Hypoxia inducible factor－1，HIF－1)信号通路，从而在大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion，MCAO)大鼠中发挥脑神经保护作用。冉清智等[53]用网络药理学与分子对接法研究黄芪桂枝五物汤预防运动性疲劳机制，动物实验证实其能减轻骨骼肌缺氧损伤、炎症及细胞凋亡，调节多种指标如肌酸激酶(creatine kinase，CK)、基底外侧杏仁核(basolateral amygdala，BLA)等，促进炎症消退和肌肉恢复，增效血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)、促红细胞生成素(erythropoietin，EPO)等。张岩等[54]发现，黄芪桂枝五物汤加减对糖尿病大鼠坐骨神经具有保护与修复作用，此功效与抑制凋亡因子 Bax 及 Caspase－12 紧密相关。其团队进一步揭示，该方通过阻断肌醇需求激酶－1α/C/EBP 同源蛋白(Inositol requiring enzyme 1α/C/EBP homologous protein，IRE1α/CHOP)通路，降低相关蛋白及 mRNA 表达，减轻内质网应激所致凋亡，从而改善神经结构与功能，有效防治糖尿病周围神经病变[55]。王培宇等[56]研究发现，黄芪桂枝五物汤或能通过调控大鼠体内的缺氧诱导因子－α/血管内皮生长因子(Hypoxia inducible factor－α/VEGF，HIF－α/VEGF)信号通路，减轻局部炎症，增强内皮细胞功能，进而促进糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症大鼠的血管新生。王馨慧等[57]细胞实验发现，黄芪桂枝五物汤或通过 α7 烟碱型乙酰胆碱受体(α7 nicotinic acetylcholine receptor，α7nAChR)受体影响巨噬细胞极化。经含药血清干预后，M1 型巨噬细胞(M1 macrophages，M1)型减少，M2 型巨噬细胞(M2 macrophages，M2)型增多，同时 α7nAchR 表达及 M2 标志物精氨酸酶 1(arginase 1，Arg1)、人甘露糖受体(human mannose receptor，MR)和抗炎因子 IL－10、TGF－β 上升。沉默 α7nAchR 后再干预，则 M1 标志物及促炎因子增加，极化受抑。这表明黄芪桂枝五物汤可能通过激动 α7nAchR 促进 M1 向 M2 极化，减轻炎症反应。

2.6 桂枝－附子 桂枝与附子，二者性皆温，味辛甘，共奏温经散寒、回阳救逆之功。桂枝辛温通阳，发散通经，附子辛热助阳，散寒止痛，二者相须为用，辛热之性相投，温通内外，能温达脏腑、经络、四肢百骸。桂枝－附子药对，常用于阳气虚弱、风寒湿痹等证，如桂枝加附子汤、桂枝附子汤等方剂。其中桂枝附子汤，作为中医痹证治疗的瑰宝方剂，于现代临床领域大放异彩，广泛应用于类风湿关节炎、痛风性关节炎、坐骨神经痛、肩周炎及神经根型颈椎病等多种顽疾的治疗，且疗效卓著，其确切的治疗效果背后，可能蕴含着抗炎镇痛、免疫调节以及关节症状改善等多重现代药理学作用机制[58]。

尹谢添等[59]的研究发现，桂枝附子汤在类风湿性关节炎

(rheumatoid arthritis,RA)大鼠模型中呈现出了对软骨和滑膜的保护作用。其潜在机制在于能高效阻断晚期糖基化终末产物/晚期糖基化终末产物受体/核因子 - κB(advanced glycation end products/Receptor for advanced glycation endproducts/NF - κB,AGEs/RAGE/NF - κB)信号通路激活,进而削减炎性因子表达,缓和炎症反应。杨洋等[60]利用(假设的)氧剥夺/再灌注(oxygen deprivation/reperfusion,OD/R)法构建软骨细胞焦亡模型,以 10、20 mol/L 桂枝附子汤干预。经 LDH 释放及霍希斯特 33342/碘化丙啶(hoechst33342/Propidium iodide, Hoechst33342/PI)染色证实,桂枝附子汤能显著抑制软骨细胞焦亡。逆转录聚合酶链反应(reverse transcription - polymerase chain reaction,RT - PCR)与蛋白质印迹(western blotting,WB)分析揭示,其机制或涉及硫氧还蛋白相互作用蛋白/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3/胱天蛋白酶(thioredoxin interacting protein/NLRP3/Caspase - 1,TXNIP/NLRP3/Caspase - 1)通路。此外,有研究表明,桂枝 - 附子配伍,能显著促进骨保护素(osteoprotegerin,OPG)的分泌,进而 OPG 竞争性地与核因子 κB 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor - κ B ligand, RANKL)结合,有效减少 RANK 与 RANKL 的结合机会,从而抑制破骨细胞的分化过程,对骨侵蚀起到强有力的抑制作用[61]。这两味药材的协同作用,还能促使血浆中的 cAMP 水平提升,并增高 cAMP 与环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的比值,从而有效改善肾阳虚证的症状[62]。

3 总结和展望

桂枝以其辛甘温之性,具备发汗解肌、温通经脉、助阳化气等多重功效,广泛应用于中医临床实践中。现代药理研究揭示了桂枝在解热、抗炎、抗病毒、保护心肌等方面的显著作用,桂枝中的挥发油类成分(特别是桂皮醛)、有机酸类、多糖类、香豆素类及鞣质类等活性物质[63],共同构成了其药理作用的物质基础。桂枝与其他中药饮片的配伍,不仅增强了其原有药效,还拓宽了其临床应用范畴,体现了中医“七情和合”的配伍原则。本文总结归纳了桂枝及其药对的药理作用,同时发现当前对部分桂枝药对配伍相互作用机制的研究尚不充分。具体表现为对桂枝与他药配伍时药物活性成分是否改变、是否有新化合物形成等问题缺乏深入探究。此外,不同成分在不同人群中的代谢效率及途径存在差异,这进一步增加了研究的复杂性。加强桂枝药对配伍相互作用机制的研究,并结合代谢组学进行深入分析,是推动桂枝药理作用及机制研究深入发展的关键,对于提升桂枝药对的临床应用效果具有重要意义。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:288 - 290.
[2] 李文飞, 李家萱, 潘锋, 等. 知识史视角下桂枝药材构建与形塑的文献考察[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(11): 6167 - 6170.
[3] 王培珍, 潘子阳, 薛亚, 等.《伤寒杂病论》中桂枝的本草考证[J]. 中国民族民间医药, 2024, 33(5): 39 - 43.
[4] 陈士铎. 陈士铎医书全集(下)[M]. 北京:中国中医药出版社, 2022.
[5] 刘萍, 王平, 刘松林, 等. 基于药对探讨中药复方配伍规律的思考[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(9): 1833 - 1835.
[6] 李雪, 赵婧含, 吴文轩, 等. 桂枝的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(5): 111 - 114.
[7] 许源, 宿树兰, 王团结, 等. 桂枝的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(4): 674 - 678.
[8] 韦静虹, 杨柯, 朱海滨, 等. 基于网络药理学和体内实验研究桂枝解热的作用机制[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(1): 93 - 100.
[9] 刘新华, 张宁, 马越鸣, 等. 桂枝特征化学成分与解热效应相关性研究[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(1): 199 - 201.
[10] 孙传菊, 赵懿清, 张彩娣, 等. 桂枝挥发油对急性肺炎小鼠的抗炎作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(20): 2413 - 2416.
[11] 刘佳. 桂枝抗类风湿关节炎作用机制及其物质基础研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2022.
[12] 徐锋. 基于 NLRP3 炎症小体通路桂枝抗炎有效部位抗炎作用机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2018.
[13] DE OLIVEIRA I C V, GALVÃO - MOREIRA L V, VILELA J L, et al. Cinnamaldehyde modulates host immunoinflammatory responses in rat ligature - induced periodontitis and peripheral blood mononuclear cell models[J]. International Immunopharmacology, 2023, 115: 109669.
[14] 刘蓉, 何婷, 曾南, 等. 桂枝挥发油及桂皮醛抗流感病毒的机制研究[J]. 中草药, 2013, 44(11): 1460 - 1464.
[15] 汤奇, 刘蓉, 杨发龙, 等. 桂枝挥发油与桂皮醛抗流感病毒作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(7): 1622 - 1624.
[16] XU Z, LI M, LYU D, et al. Cinnamaldehyde activates AMPK/PGC - 1α pathway via targeting GRK2 to ameliorate heart failure [J]. Phytomedicine, 2024, 133: 155894.
[17] LI Y G, LI J H, WANG H Q, et al. Cinnamaldehyde protects cardiomyocytes from oxygen - glucose deprivation/reoxygenation - induced lipid peroxidation and DNA damage via activating the Nrf2 pathway [J]. Chemical Biology & Drug Design, 2024, 103 (2): e14489.
[18] ZHENG B, QI J, YANG Y, et al. Mechanisms of cinnamic aldehyde against myocardial ischemia/hypoxia injury in vivo and in vitro: Involvement of regulating PI3K/AKT signaling pathway[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022, 147: 112674.
[19] 孟昭昀, 张燕群, 王秀玲, 等. 桂皮醛调控 HMGB1/TLR4/NF - κB 通路对糖尿病心肌病大鼠的心肌保护作用研究[J]. 中药材, 2024(4): 989 - 992.
[20] ISMAIL B S, MAHMOUD B, ABDEL - REHEIM E S, et al. Cinnamaldehyde mitigates atherosclerosis induced by high - fat diet via modulation of hyperlipidemia, oxidative stress, and inflammation [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014 (22): 3957 - 3962.
[21] 塔里哈提紫若, 木拉提曙丽盼, 张伟怡, 等. 桂皮醛诱导人宫颈癌 Siha 细胞凋亡并下调 HPV E6/E7 蛋白表达[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(9): 1565 - 1572,1617.
[22] 吴凡, 金培印, 梁魏昉. 桂皮醛改善高血压小鼠血压和血管功能的机制研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(8): 994 - 996,1000.
[23] 陈永财, 王彬辉, 缪江, 等. 桂枝 - 白芍药对研究进展[J]. 河南中医, 2021, 41(5): 805 - 810.
[24] 戴全武, 刘毅, 曾格格, 等. 顶空固相微萃取与气相色谱 - 质谱联用分析桂枝、白芍及其药对的挥发性成分[J]. 湖北农业科学, 2023, 62(10): 178 - 184.
[25] 陈纪烨, 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 - β1/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.
[26] BIAN M, ZHU C, NIE A, et al. Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction ameliorates gouty arthritis in rats via altering gut microbiota and improving metabolic profile[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2024, 131: 155800.
[27] 王娥. 桂枝甘草汤加味治疗室性早搏心肾阳虚证患者的临床疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(9): 127 - 130.
[28] 吕英, 高洁. 桂枝甘草汤"辛甘化阳"配伍的实验研究[J]. 中药材, 2010, 33(8): 1296 - 1299.
[29] 王永霞, 原双兴. 桂枝甘草汤治疗心律失常现状探讨[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(2): 457 - 459.
[30] 史海蛟, 周宇石, 张明雪. 基于"损其心者,调其营卫"理论探讨心悸的辨证论治[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9): 5181 - 5184.
[31] 樊来应. 桂枝甘草汤治疗胸痹疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2005(3): 221.
[32] YANG K, SHAN X, SONGRU Y, et al. Network pharmacology integrated with experimental validation to elucidate the mechanisms of action of the Guizhi - Gancao Decoction in the treatment of phenylephrine - induced cardiac hypertrophy[J]. Pharmaceutical Biology, 2024, 62(1): 456 - 471.
[33] LI L Y, CHEN L L, LIU P. Mechanism of Guizhi Gancao Decoction against myocardial ischemia - reperfusion injury based on network pharmacology and experimental verification[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi = Zhongguo Zhongyao Zazhi = China Journal of Chinese Materia Medica, 2024, 49(3): 798 - 808.
[34] 邢作英, 王永霞, 朱明军, 等. 桂枝甘草汤对豚鼠心室肌细胞 IKs 及 HEK293 细胞 IKr 的影响[J]. 中医杂志, 2023, 64(7): 729 - 735.
[35] 谢素馨, 徐依婷, 汤杰. 麻黄 - 桂枝药对治疗呼吸系统疾病的临床应用[J]. 世界中医药, 2024, 19(14): 2191 - 2195,2202.
[36] 张秋萍, 朱慧志, 胡国俊. 胡国俊运用桂枝去芍药加麻黄细辛附子汤验案[J]. 山东中医杂志, 2016, 35(6): 561 - 562,568.
[37] 卫平. 麻黄类药对组成规律的基础研究[D]. 广州:南方医科大学, 2014.
[38] 王晓明, 许良葵, 罗佳波. 麻黄 - 桂枝药对抗炎、镇痛作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(2): 179 - 184.
[39] 徐文杰, 方芳, 余林中, 等. 麻黄桂枝药对解热作用及其机制的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1547 - 1549.
[40] 王町囡, 郑丰杰, 孙燕. 苓桂剂"方 - 证要素对应"解析[J]. 世界中医药, 2017, 12(3): 689 - 693.
[41] 张雅绮, 王佳柔, 孙燕, 等. 基于数据挖掘分析古今方剂中茯苓 - 桂枝药对配伍规律及临床延伸探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(9): 1560 - 1565.
[42] 曾蕾, 席晓荣, 孙承霞, 等. 基于氧化应激及其相关凋亡蛋白研究苓桂术甘汤预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6): 60 - 64, 267 - 270.
[43] 彭红艳, 张文龙, 郭露琴, 等. 苓桂术甘汤干预高脂诱导大鼠心肌纤维化的作用机制研究[J]. 海南医科大学学报,2025,31(16):1240 - 1253.
[44] 杜启雪,王肖肖,王惠. 苓桂术甘汤对变应性鼻炎大鼠分泌性黏蛋白表达的影响[J]. 辽宁中医杂志,2025,52(11):172 - 175,227.
[45] 刘爱华, 冷锦红, 刘子英, 等. 加味桂枝茯苓汤通过 PINK1/Parkin 信号通路调控线粒体自噬途径减轻 PDPN 大鼠坐骨神经损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(21): 42 - 51.
[46] 赵磊, 郭琦, 蔡萧君, 等. 基于 Caspase - 4/GSDME 通路介导的细胞焦亡探讨桂枝茯苓胶囊对卵巢癌细胞周期的作用机制[J]. 海南医科大学学报,2025,31(3):193 - 199.
[47] 陶大梅, 李惠红, 郑晓清, 等. 五苓散汤剂保护血脑屏障改善小鼠脑出血后脑水肿的作用和机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025,31(4):1 - 9.
[48] 张保国, 刘庆芳. 黄芪桂枝五物汤现代临床应用[J]. 中成药, 2010, 32(5): 837 - 840.
[49] 王一竹, 陈仁寿. 中医黄汗病源流考略[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1740 - 1743.
[50] XU N, HAN X, ZHANG X, et al. Huangqi - Guizhi - Wuwu decoction regulates differentiation of CD4 + T cell and prevents against experimental autoimmune encephalomyelitis progression in mice[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2024, 125: 155239.
[51] ZHANG K, PENG P, HUANG J, et al. Integrating plasma metabolomics and gut microbiome to reveal the mechanisms of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction intervene diabetic peripheral neuropathy[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 319(Pt 3): 117301.
[52] LIAO W, WANG M, WU Y, et al. The mechanisms of Huangqi Guizhi Wuwu decoction in treating ischaemic stroke based on network pharmacology and experiment verification[J]. Pharmaceutical Biology, 2023, 61(1): 1014 - 1029.
[53] 冉清智, 何汶洋, 李傲霜, 等. 基于网络药理学、分子对接和动物实验探究黄芪桂枝五物汤预防运动性疲劳的作用[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(6): 18 - 25.
[54] 张岩, 龙泓竹, 王曦鹏, 等. 黄芪桂枝五物汤加减对糖尿病大鼠坐骨神经细胞凋亡相关 Bax 和 Caspase - 12 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(16): 58 - 64.
[55] 张岩, 龙泓竹, 王曦鹏, 等. 黄芪桂枝五物汤加减对糖尿病大鼠坐骨神经内质网应激 IRE1α/CHOP 通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(16): 43 - 51.
[56] 王培宇,贾振,赵钢. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症大鼠动脉炎症的作用及其机制研究[J]. 中国中西医结合外科杂志,2025,31(1):117 - 122.
[57] 王馨慧, 王苏童, 吕穆杰, 等. 黄芪桂枝五物汤调节 M1/M2 巨噬细胞改善炎症反应的分子机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(6): 801 - 810.
[58] 姜玉华, 张冰晗, 雷晶晶, 等. 桂枝附子汤的临床应用和作用机制研究[J]. 世界中医药, 2024, 19(13): 1974 - 1978.
[59] 尹谢添, 赵诗超, 向楠, 等. 桂枝附子汤调控 AGEs/RAGE/NF - κB 信号通路对类风湿关节炎大鼠的影响[J]. 中成药, 2023, 45(6): 1809 - 1815.
[60] 杨洋, 梅胜, 辛龙. 桂枝附子汤调控 TXNIP/NLRP3/caspase - 1 通路抑制软骨细胞焦亡的机制研究[J]. 现代实用医学, 2021, 33(6): 709 - 712,696.
[61] 陈盼. 基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路探讨桂枝附子配伍治疗 RA 的骨保护机制[D]. 昆明:云南中医学院, 2018.
[62] 戴冰, 杨梦琳, 张嘉妮, 等. 从 HPT 轴角度探讨桂枝 - 附子在金匮肾气汤中温补肾阳的作用机理[J]. 中医药信息, 2018, 35(2): 43 - 46.
[63] 刘青, 刘珍伶, 易立涛. 桂枝水煎液的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(12): 3258 - 3262.