DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.005

# 桂枝芍药知母汤抗风湿的作用机制及临床研究进展

周雪琴[1],赵志娜[2],王炳森[3],武上雯[2],李桓[1,2],李松伟[2]
(1.河南中医药大学第一临床医学院,河南 郑州 450046;2. 河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450099;
3. 河南省中医院,河南 郑州 450053)

**摘要**:桂枝芍药知母汤源自《金匮要略》,具有营卫同调行三焦之痹、寒热虚实兼顾预防疾病向脏腑发展之效,被广泛用于风湿病的治疗,尤其是关节炎性风湿病。研究整理近20年文献发现,桂枝芍药知母汤抗风湿机制主要涉及抑制炎症反应、调节免疫、影响骨代谢、调控细胞自噬、抑制细胞增殖及凋亡、干涉肠道微生物及血清代谢谱等方面,临床上可用于治疗类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis,RA)、痛风性关节炎(gouty arthritis,GA)、银屑病关节炎(psoriatic arthritis,PsA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)、干燥综合征(Sjogren's syndrome,SS)等多种风湿病,且能减轻风湿病相关心脑血管损害、肺部损害、血管翳等并发症,辅助西医可降低不良反应。目前机制研究存在药效成分不明、分子层面研究不足等问题,临床研究也面临证型单一、最佳剂量与疗程未明、单方及剂型研究较少、多为单中心小样本等情况,其在风湿病治疗中的价值与潜力有待深入挖掘。

**关键词**:桂枝芍药知母汤;风湿病;作用机制;临床研究;中医药
**中图分类号**:R255.6 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0025-07

## Mechanism of Action and Clinical Research Progress of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction (桂枝芍药知母汤) Against Rheumatic Disease

ZHOU Xueqin[1],ZHAO Zhina[2],WANG Bingsen[3],WU Shangwen[2],LI Huan[1,2],LI Songwei[2]
(1. First Clinical Medical College,Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
2. Department of Rheumatology,The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450099,Henan,China;
3. Department of Immunology,Henan Province Hospital of TCM,Zhengzhou 450053,Henan,China)

**Abstract**:Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction (桂枝芍药知母汤, GSZD), originating from *Jingui Yaolue* (*Synopsis of the Golden Chamber*), and has the effect of regulating the circulation of three Jiao in the body, balancing cold and heat as well as deficiency and excess, and preventing diseases from developing into the organs. It is widely used in the treatment of rheumatic diseases, especially arthritis related rheumatic diseases. It is widely utilized in the treatment of rheumatic diseases, particularly inflammatory arthritis. This review synthesized the literature from the past two decades, revealing that the anti-rheumatic mechanisms of GSZD primarily involved inhibiting inflammatory responses, modulating immune function, regulating bone metabolism, controlling cellular autophagy, suppressing cell proliferation/apoptosis and intervening in gut microbiota and serum metabolic profiles. Clinically, GSZD demonstrates therapeutic efficacy for multiple rheumatic disorders, including rheumatoid arthritis (RA), gouty arthritis (GA), psoriatic arthritis (PsA), systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjogren's syndrome (SS). Additionally, it alleviates rheumatic disease-associated complications such as cardiovascular and cerebrovascular damage, pulmonary complications and pannus formation. When combined with Western medicine, it may reduce adverse drug reactions. Current mechanistic studies face challenges including unidentified bioactive components and insufficient molecular-level investigations. Clinical research is constrained by limitations such as simplified syndrome differentiation patterns, undefined optimal dosage and treatment duration, scarce studies on single-formula preparations and predominance of single-center small-sample trials. Further exploration is warranted to fully elucidate its therapeutic value and potential in rheumatic disease management.

**Keywords**:Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction (桂枝芍药知母汤); rheumatism; mechanism of action; clinical research; traditional Chinese medicine

---

**基金项目**:国家自然科学基金项目(81874465);河南省中医药科学研究专项课题项目(2022ZY1015,2023ZY1010);河南省科技厅科技攻关项目(222102310392);河南省级科技研发计划联合基金项目(222301420089);河南省中医拔尖人才支持项目(2022ZYBJ10)
**作者简介**:周雪琴(1997-),女,河南正阳人,博士在读,研究方向:中医药防治风湿免疫疾病。
**通讯作者**:李松伟(1972-),男,河南郑州人,主任医师、教授,博士研究生导师,研究方向:中医药防治风湿免疫疾病。E-mail:ryanzzdx@yeah.net。

风湿病又称风湿免疫疾病包括类风湿关节炎(RA)、痛风性关节炎(GA)、系统性红斑狼疮(SLE)等,病程较长,病情复杂,起病缓慢,致残率高。据统计,全球风湿病患病率超6%,对人类生命健康构成严重威胁,已成为我国重大公共卫生问题之一[1-2]。虽然近年来糖皮质激素、抗风湿药物、新型抗免疫药物及靶向药物的更新换代在一定程度减少了并发症发生,阻止了病情进展,但难以安正以治本。中医学坚持"以人为本、辨证论治"原则,主张针药合用,多靶点调节平衡、调和阴阳从而安正以治本,在风湿病辅助治疗中发挥增效减毒作用。特别是经方、古方,配伍严谨,在风湿免疫性疾病的治疗中具有独特优势,探索其中所蕴含的作用机制,并将其广泛应用于临床实践,不仅是对中医经典智慧的有力传承与弘扬,更为风湿病的防治工作开辟了全新的思路与方向[3]。

桂枝芍药知母汤最早记载于《金匮要略》:"诸肢节疼痛,身体魁羸,脚肿如脱,头眩短气,温温欲吐,桂枝芍药知母汤主之",此方剂由桂枝、芍药、甘草、麻黄、生姜、白术、知母、防风、附子这9味药物配伍而成,其用药特色在于寒热并施,能够发挥祛风除湿、温经散寒、行气化瘀消肿的作用,是历代医家治疗历节病的经典名方之一,用药历史悠久。在现代医学的研究视野下,桂枝芍药知母汤在抗炎镇痛、调节免疫、抗骨损伤、调节细胞自噬等方面展现出显著功效,并扩大其传统的临床适用范围,发现其在风湿性关节炎、类风湿关节炎、痛风性关节炎、系统性红斑狼疮等风湿病的防治方面具有很好的药用价值和临床优势[4-5]。故本文借助中国知网(CNKI)、万方(Wangfang-Data)、维普(VIP)以及国际知名的PubMed等多个权威的学术数据库,对近20年桂枝芍药知母汤治疗风湿病的相关中英文文献展开全面且深入地检索工作,梳理桂枝芍药知母汤抗风湿的分子作用机制,总结该方在现代中的临床应用,以期其能够在风湿病治疗领域中发挥更大的应用价值。

## 1 桂枝芍药知母汤基础方证探析

### 1.1 清热与温经同用驱除风寒湿兼热

在中医理论体系里,风湿病被归类于"痹证"范畴,其发病根源在于人体正气亏虚,感受外界风寒湿邪,导致筋骨、关节、肌肉疼痛,表现出风胜以动、寒胜以痛、湿胜以肿、热胜以灼的病证特点,以"风、寒、湿三气兼热邪"为基本病因病机,而桂枝芍药知母汤契合此病因病机,方以桂枝治风,麻黄治寒,白术治湿,芍药、知母滋阴养荣及清热利湿。

### 1.2 营卫同调,行三焦之痹

人体营卫失调,感受风寒湿热之邪以致痹证。诸肢节疼痛,身体魁羸,乃寒湿痹其荣卫、筋骨所致,防风佐桂枝增强祛风之力;附子助力麻黄、白术强化温经散寒、祛湿健脾之效;芍药、生姜与甘草配伍调和营卫气血。此外知母对于脚肿症状有着针对性的治疗功效,并且能够引领诸药发挥祛除外邪、补益正气、增强体力的综合效能。附子则可推动药力的运行,促使药物更好地发挥开通痹阻的关键作用,使全方配伍精妙,共奏祛风除湿、温经散寒、调和气血、消肿开痹之良效。本病病位病性不离"脏腑三焦阴阳虚痹",头眩短气是上焦痹阻的特征,温温欲吐为中焦痹阻的状况,而脚肿如脱则是下焦痹证的表现形式。桂枝、麻黄、防风祛风化湿以通上焦阳气;白术、附子温化中下焦寒湿;芍药、知母滋阴清热利湿;甘草、生姜调和脾胃、降逆止呕,此方也被后世称为"三焦痹方"[6]。

### 1.3 寒热虚实兼顾,预防疾病向脏腑发展

人体经络气血是一个整体,风寒湿等外邪侵袭肢体关节,若久病不愈,邪气可以由经络深入脏腑。方中桂枝可以预防心痹发生,麻黄预防肺痹,白术可以预防脾胃痹,附子可以预防肾痹,芍药甘草可以预防肝痹,防风可以预防皮痹,知母防诸药之温热,还可以预防诸痹之化热。此疗法虚实兼顾,既补正气之损,化内生痰浊、瘀血与毒热,又疏正邪交争所致经络、肌肤、血脉、筋骨气血痹阻,既可改善肢体关节及肌肉失养的疼痛、肿胀等症,又能通化脏腑气血痹阻,整体调理气血运行,恢复机体健康。避免风湿病久则累及脏腑,出现肺间质病变、肾脏损害、肝功能异常等。

## 2 桂枝芍药知母汤抗风湿的作用机制研究

### 2.1 发挥抗炎作用,抑制炎症反应

长期慢性的炎症损伤是困扰风湿病患者的重要因素,在长期炎症浸润下,细胞因子、趋化因子、活性氧簇、一氧化氮合酶等炎症介质释放,进一步招募T细胞、B细胞等免疫细胞,激活免疫通路,创造促炎环境,导致关节、滑膜等组织被破坏而成风湿病[7-8]。研究表明桂枝芍药知母汤可以有效抑制血清中肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor-alpha,TNF-α)、白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)等炎症因子的释放,修复受损组织和缓解炎症反应[9]。此外用桂枝芍药知母汤辅助治疗痛风患者,发现IL-1β、IL-18、Dickkopf相关蛋白1、嘌呤能受体P2X7、IL-8炎症介质水平明显降低,而转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)水平增高,炎症渗出明显减少[10-11]。体内外实验表明桂枝芍药知母汤可上调骨保护素(Osteoprotegerin,OPG)-核因子κB受体活化因子配体(Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand,RANKL)-核因子κB受体活化因子(Receptor Activator of Nuclear Factor κB,RANK)、Janus激酶/信号转导和转录激活子(JAK/STAT)信号通路,调控相关指标及IL-17、IL-21、IL-22等炎症因子表达,改善炎症症状[12-13];还能通过负反馈机制对Toll样受体(Toll-like receptor,TLR)-髓样分化因子88(Myeloid differentiation primary response 88,MyD88)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLR family pyrin domain containing 3,NLRP3)炎性体信号通路中的炎性因子表达予以抑制,从而减轻炎症反应[14-15];可明显降低血清前列腺素E2和白三烯B4含量,从而表现出良好的治疗作用[16-17]。炎症反应是风湿病发病的关键触发因素,会导致组织损伤,释放出更多的自身抗原,进一步激活免疫系统,而风湿病患者的关节疼痛、活动受限等症状会导致身体的应激反应,进一步加重炎症反应,炎症与风湿病相互影响,形成恶性循环。

### 2.2 调节免疫

在人体免疫体系中,以T细胞为核心的细胞免疫承担着监视、识别以及破坏外来有害因素等重要职能,当辅助性T细胞1型(T helper cell 1,Th1)占主导的局部细胞免疫相对亢进,而辅助性T细胞2型(T helper cell 2,Th2)介导的周身体液免疫相对减弱,出现Th1/Th2向左漂移的趋势时会导致风湿病的发生[18]。γ干扰素(interferon-γ,IFN-γ)被广泛认定为典型的Th1型细胞因子,在Th1细胞介导的免疫反应过程中发挥关键

作用;而IL-4则是被普遍认可的Th2型细胞因子,而近些年发现T盒转录因子21是Th1特异性转录因子,GATA结合蛋白3是Th2特异性转录因子[19],正常情况维持一定平衡,若失调或紊乱可导致风湿免疫等多种疾病发生。桂枝芍药知母汤能够有效降低INF-γ/IL-4以及T盒转录因子21/GATA结合蛋白3的比值,从而对Th1/Th2向左漂移的失衡状态予以调整,进而发挥免疫抑制作用[20]。此外在免疫体系中,辅助性T细胞17(T helper 17 cell,Th17)可推动炎症反应,调节性T细胞(Regulatory T cell,Treg)能诱导免疫耐受,二者比例及生物学效应一旦失衡,便会成为引发炎症反应以及导致软骨和骨破坏的核心要素,桂枝芍药知母汤可以调控$CD4^+$ T细胞的Th17/Treg平衡,有效纠正RA免疫紊乱状态[13,21]。同时桂枝芍药知母汤可逆转炎症免疫系统的失衡状况,并且对组蛋白去乙酰化酶1-热休克蛋白90α家族A类成员1-NF-κB-NF-κB抑制因子激酶β亚基-TNF-α等免疫相关的信号通路起到调节作用[22-23]。

### 2.3 影响骨代谢,发挥骨保护作用

在关节炎性风湿病发病过程中,骨代谢常常受到显著影响,主要是成骨细胞与破骨细胞的更新代谢失衡。成骨细胞产生新的骨基质并促进其矿化;破骨细胞降解旧的骨质,正常情况下,两者相互协调,保持动态平衡,维持着骨量和骨结构的稳定。RANKL-RANK-NF-κB信号通路对破骨细胞生成至关重要,RANKL激活破骨前体细胞的RANK受体,触发细胞内NF-κB信号转导,在骨代谢平衡与骨骼疾病机制中有重要意义,桂枝芍药知母汤具有抑制RANKL诱导破骨细胞前体细胞分化的功效,能够降低破骨细胞的生成数量[24]。在细胞实验中,加入桂枝芍药知母汤提取物后,可观察到多核破骨细胞的形成明显减少,其能够以剂量依赖性的方式减轻CIA小鼠的关节肿胀程度,同时可有效抑制基质金属蛋白酶中的MMP-1、MMP-3、MMP-9以及MMP-13的表达,进而改善关节软骨的破坏情况[25]。在骨代谢过程中,组织蛋白酶K(Cathepsin K,CTSK)和抗酒石酸酸性磷酸酶5b(Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b,TRAP5b)的高水平表达多提示骨吸收的增强以及骨破坏的加剧,而碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase,ALP)反映成骨细胞活性及骨形成状态,OPG通过与RANK展开竞争性结合,进而抑制破骨细胞的生成以及活化,在维持骨代谢平衡中起着关键作用,而该方可以降低CTSK、TRAP5b的表达水平,从而有效抑制骨吸收过程,减少骨破坏的发生;同时还能够提升ALP的表达水平,增强成骨细胞的活性,促进骨形成;此外,它还可重塑RANKL/OPG平衡,增强骨保护作用,最终缓解或阻止关节的损伤破坏[26-27]。桂枝芍药知母汤促进PTEN诱导激酶1/帕金蛋白(E3泛素连接酶)途径介导的破骨细胞前体的有丝分裂,抑制破骨细胞前体的生成;起到减少破骨细胞过量产生的作用[28]。骨基质的矿化是骨形成的重要环节,成骨细胞通过分泌有机基质并促进其矿化来构建骨组织。桂枝芍药知母汤能够调节成骨细胞的矿化过程,使骨基质的矿化更加充分,从而增强骨的质量[29]。

### 2.4 调控细胞自噬

自噬通过降解病原体、衰老细胞器和蛋白质发挥细胞保护作用,对于细胞稳态、炎症反应以及免疫调节至关重要[30]。磷脂酰肌醇3激酶(Phosphatidylinositol 3-Kinase,PI3K)/蛋白激酶B(Protein Kinase B,AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian Target of Rapamycin,mTOR)通路可被生长因子激活,也可在营养物质充足以及能量充沛的条件下被触发启动,而其一旦被激活,就会对自噬过程产生负向调节作用,而桂枝芍药知母汤可以下调PI3K、AKT、mTORmRNA及蛋白表达,抑制该信号通路的活化,减轻CIA大鼠滑膜炎症、增生,证实了其对RA的治疗作用[31]。

### 2.5 抑制细胞增殖、凋亡

风湿病是一种以免疫损伤引起T细胞紊乱为特征的全身性疾病,活化的TLR能诱导T细胞共刺激分子介导的抗凋亡或凋亡作用,而桂枝芍药知母汤可显著抑制佐剂性关节炎大鼠脾脏的TLR2异常高表达,从而调节外周血T细胞亚群[32-33]。张琦用人类白细胞抗原DR4转基因CIA小鼠模型,深入探究了桂枝芍药知母汤对CIA小鼠T细胞增殖所产生的影响,结果显示桂枝芍药知母汤能够显著抑制T淋巴细胞的增殖($P<0.05$或$P<0.01$)[34]。在风湿病领域,关节软骨与骨组织遭受损害的状况与滑膜细胞的过度增殖、活化以及凋亡不足紧密相关。体内、体外实验研究初步证实桂枝芍药知母汤具备较强的诱导滑膜细胞凋亡效能[33,35-36]。在痛风性关节炎发展进程中,关节软骨常常会遭受破坏,这与关节软骨基质分泌减少导致的软骨细胞凋亡紧密相关,网络药理学分析结果提示桂枝芍药知母汤能调控软骨细胞增殖、分化,缓解痛风性关节炎患者的关节软骨破坏,还能减轻软骨细胞凋亡引发的内毒素脂多糖反应,进而在更大程度上抑制炎症反应,极大地优化患者的临床表征[37-38]。

### 2.6 其他

16SrRNA分析表明用桂枝芍药知母汤处理后,GA大鼠参与尿酸运输的菌群丰度,包括乳酸杆菌、瘤胃球菌科都有不同程度提高,而参与炎症反应的细菌的丰度明显减少;此外,血清代谢物谱分析显示27种不同的代谢物与GA的改善有关,主要包括脂肪酸、甘油磷脂、嘌呤代谢、氨基酸和胆汁酸,以及关键的代谢途径,如甘油磷脂代谢和丙氨酸代谢,也证明了炎症因子、肠道微生物类群和代谢参数之间密切相关[39]。研究表明中性粒细胞胞外陷阱(Neutrophil extracellular traps,NETs)在RA发病中起着至关重要的作用,靶向调控NETs已成为RA的潜在治疗策略,桂枝芍药知母汤能显著增加CIA小鼠肠道金斯坦副杆菌的丰度,其能分泌外膜囊泡并转运到关节,激活Cav-1-Nrf2轴导致NETs形成减少,缓解关节炎[29]。

## 3 桂枝芍药知母汤抗风湿的临床研究

### 3.1 直接治疗风湿病

**3.1.1 类风湿关节炎** 类风湿关节炎为临床常见风湿免疫疾病,会导致关节慢性炎性疼痛甚至畸形、关节外表现和过早死亡,正虚邪瘀被认为是其病因[40-41]。高磊等认为桂枝芍药知母汤温经散寒以扶正、祛湿通络以消瘀,联合常规西药治疗RA患者1个月后,总有效率更高($P<0.05$),关节压痛数、关节肿胀数、疼痛程度,血清指标C反应蛋白(C-Reactive Protein,CRP)水平等均降低,且比常规西药治疗降低更明显,还可改善患者血液循环障碍[9,42]。刘志宇等利用桂枝芍药知母汤泻郁火、除寒湿以散邪固正,治疗风寒湿痹型急性期老年RA患者,

以DAS28、HAQ评分变化来评价疗效，结果显示与常规西药相比，其能减轻炎症反应，改善关节状况与免疫功能；另外对寒热错杂型RA患者，使用本方联合甲氨蝶呤与依托考昔，显示总有效率达88.57%，达到临床缓解阈，维持低疾病活动度，展现出较高的安全水准[43-44]。绝经期女性由于激素水平的改变，患类风湿关节炎的风险更高，而桂枝芍药知母汤能改善细胞中抗氧化酶活性，间接调节体内激素水平，杨光采用桂枝芍药知母汤治疗30例绝经期RA患者，有效率为93.33%，未出现明显不良反应[45]。

3.1.2 痛风性关节炎 痛风性关节炎急性发作是由于尿酸在体内过量沉积，侵犯关节滑膜及周围组织，致使局部产生炎症反应，中医病机主要为正气亏虚，阳气不足，外感风寒湿邪导致血脉痹阻，关节疼痛且遇寒湿加重，李慧辉等用桂枝芍药知母汤祛风散寒、除湿止痛治疗本病，结果显示观察组总有效率、治疗后的各项症状体征及实验室指标均优于对照组[46-47]。戴政文等观察桂枝芍药知母汤联合非布司他、塞来昔布治疗55例痛风性关节炎急性期患者，发现总有效率为90.91%，治疗3、7 d后，两组皮色皮温、全身症状及关节积分、尿酸水平、红细胞沉降率(Erythrocyte Sedimentation Rate，ESR)等较治疗前均下降，且低于对照组，治疗7 d后改变更明显，不良反应发生率低，证实了本方联合西药不仅能改善临床症状、降低血尿酸，改善血管内皮功能，还可降低不良反应发生率[10,48-49]。

3.1.3 银屑病关节炎 银屑病关节炎属于一种炎性关节炎，主要表现为关节肿胀、僵痛与运动障碍，部分患者会产生难以控制的关节炎，甚至可能发展为残毁型关节炎，对患者生活质量造成极为严重的影响，可归属于“痹证”“白疕”的范畴，虚实夹杂的情况较为多见，其病情进展与异常细胞及细胞因子表达相关。本方秉持攻补兼施与寒温并用之则，具备凉血不恋病邪，温燥亦不伤阴液的特性，通过对多个靶点以及通路进行调控，实现对炎性细胞因子与趋化因子产生过程的抑制效应，从而发挥良好的治疗作用，使患者的关节肿痛得以减轻，皮疹逐渐消退，整体病情得到改善[50]。崔亚丽用此方进行加减治疗46例关节型银屑病患者，取得良好效果，尤其是针对伴远端性关节炎的病例[51]。

3.1.4 系统性红斑狼疮 系统性红斑狼疮发病与先天禀赋不足有关，并受后天六淫七情影响，终致机体阴阳失衡、气滞血瘀、经络不通，桂枝芍药知母汤调和阴阳、畅通气血、祛湿通络，对SLE患者的病情起到一定的调节作用[52]。何美荣等对SLE患者各证候方药规律开展了回顾性调查研究，发现风湿热痹证的核心方剂为桂枝芍药知母汤(OR=24.85)，从统计学角度有力地证明了桂枝芍药知母汤在治疗SLE患者风湿热痹证方面的重要地位和显著疗效[53]。董飞侠以桂枝芍药知母汤加用鹿衔草、六月雪、积雪草治疗尿蛋白阳性、血肌酐低下的系统性红斑狼疮患者，2月后患者复查结果显示尿蛋白转阴，血肌酐升至正常范围，且患者的其他身体情况良好，展示了桂枝芍药知母汤在治疗系统性红斑狼疮肾脏损害方面的显著效果[54]。

3.1.5 结节性红斑 结节性红斑作为一种炎症性疾病，从中医角度来看，人体气血亏虚时，卫气难以稳固地守护于体表，寒湿之邪乘虚而入，先是滞留于肌肤腠理之间，进而在经络之中蔓延开来。随着时间的推移，经络中的气血运行受到严重阻碍，最终导致气血瘀滞不畅，结节性红斑也由此发作。刘拥军在桂枝芍药知母汤基础上加入川牛膝与独活治疗寒湿入络型结节性红斑患者，治疗4周后患者的皮损评分为(2.83±2.66)分、治疗总有效率为94.3%，明显优于雷公藤多苷片治疗患者的皮损评分(5.94±3.83)分、治疗总有效率71.4%，均$P<0.05$，说明以桂枝芍药知母汤为基础加味的方剂能够有效促进结节性红斑的消退，帮助患者的皮损痊愈，相较于传统的雷公藤多苷片治疗，有着明显的优势[55]。此外蔡文墨等也对桂枝芍药知母汤的应用进行了探索，采用桂枝芍药知母汤加味的方法，通过水煎内服配合外洗的方式治疗阳虚伴寒湿入络之症，1个月后患者红斑开始变淡，疼痛程度明显减轻，结节也逐渐变小，患者继服15剂诸症消失，随访一年未复发[56]。

3.1.6 干燥综合征 干燥综合征以口干、眼干为主要表现，在中医范畴中根据其主要临床表现，将其归为“燥痹”“阴虚痹”等范畴，认为发病与津液代谢异常有关，注重从整体出发，强调辨证论治，通过调整人体的阴阳、气血、脏腑功能，达到缓解症状、改善病情等目的。高龙娟等以桂枝芍药知母汤联合羟氯喹治疗35例干燥综合征患者，以治疗前后中医证候积分和主症改善情况作为疗效判定标准，总有效率达88.57%，在降低ESR、CRP、免疫球蛋白G/M/A水平，增加泪液、唾液分泌量及降低口干、眼干积分方面明显优于单用羟氯喹组，说明桂枝芍药知母汤可提高单纯西药治疗SS的疗效，增强羟氯喹调节机体免疫和抑制炎症反应的功能[57]。王付认为干燥综合征病程演变过程中出现疼痛、畏寒、舌质淡红、苔黄白夹杂且符合桂枝芍药知母汤辨治要点，以此用之则能取得最佳治疗作用[58]。马玉琛认为阳虚是导致SS患者出现口干、眼干症状的重要原因之一，阳虚则阳不化气，津液不能上承于清窍，导致口干、眼干，提出用温阳化气法进行治疗，而桂枝芍药知母汤能够温阳散寒、滋阴清热，恰好可以作为基础方来进行加减运用，通过温阳化气，恢复机体阳气的正常功能，促进津液的运化和输布，从而改善患者的口干、眼干等不适症状[59]。

3.1.7 强直性脊柱炎 强直性脊柱炎作为一种慢性炎症性关节疾病，表现为中轴、外周关节疼痛及活动受限等。石印玉教授将强直性脊柱炎划分为急性期、缓解期、发病初期3个不同分期，并依据各分期的特点，以桂枝芍药知母汤为基础进行辨证加减，经过为期12周及24周的治疗，患者体内的CRP、ESR水平相较于治疗前有了显著改善，且无明显不良反应[60]。阎小萍教授则基于“寒热为纲”的独特视角治疗强直性脊柱炎，认为强直性脊柱炎这一痹证，多呈现出寒热错杂的状态，症状可见上热下寒或偏身寒热，病机可以是寒热错杂也可以是寒热真假，而桂枝芍药知母汤能够寒热调匀，促使人体阴阳平衡，常能收到良效[61]。

综上，桂枝芍药知母汤可用于类风湿关节炎、痛风性关节炎、银屑病关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征等风湿疾病的治疗，无论是单用本方维持治疗，还是联合甲氨蝶呤、艾拉莫德、羟氯喹等成药制剂，只要方证相应，在风湿病患者的维持治疗中，于控制病情、改善症状、提高生活质量以及减少不良反应等方面均可取得令人满意的疗效。

3.2 减轻风湿病相关并发症

3.2.1 心脑血管损害 高同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)血症是目前医学界公认的心血管病变独立危险因素,任宝娣等采用桂枝芍药知母汤加味方联合常规疗法治疗46例RA患者,治疗4周后,与对照组比较,两组Hcy水平差异有统计学意义,表明桂枝芍药知母汤加味方可有效改善Hcy血症,进而延缓类风湿关节炎引发的心血管损害进程[62]。动脉粥样硬化是风湿病患者多见的并发症[63],研究显示,使用桂枝芍药知母汤与降低RA患者动脉粥样硬化的发病风险之间,存在紧密联系[64]。风湿病患者,尤其是RA患者,面临更高的缺血性脑卒中(ischemic stroke,IS)风险。一项针对RA患者的回顾性队列研究,深入探讨了中草药产品联合西药的使用与IS风险之间的关系。结果显示,桂枝芍药知母汤联合西药可以降低RA患者发生IS的风险,特别是那些使用超过30 d的患者[65]。

3.2.2 肺部并发症 肺部受累是风湿病患者常见的关节外表现,在60%~80%的患者中均有出现,包括间质性肺疾病、纤维化、支气管扩张等,其中肺间质病变是导致风湿病患者死亡的重要因素之一[66]。研究发现桂枝芍药知母汤的主要有效成分槲皮素、木犀草素、山柰酚和汉黄芩素,具备独特的药理活性。这些成分能够作用于信号转导与转录激活因子3、蛋白激酶Bα、丝裂原活化蛋白激酶3等多个靶点,通过多途径调节机体免疫、抗炎、抗氧化等生理过程治疗RA肺间质病变[67]。

3.2.3 血管翳 在关节炎性风湿病中关节滑膜炎症持续发展,伴随异常的血管增生,最终形成具有特征性的血管翳,这一病理结构不仅侵袭关节软骨与骨组织,还极大地加速了关节的破坏进程,严重影响患者的关节功能与生活质量。滑膜血流信号阻力指数(RI)作为评估血管翳状态的重要指标,能够直观反映出病变部位的血流动力学变化。将桂枝芍药知母汤、甲氨蝶呤、来氟米特3种药物在改善血管翳方面的疗效进行了对比,结果清晰显示,桂枝芍药知母汤在降低滑膜血流信号RI值、改善血管翳异常增生方面,显著优于甲氨蝶呤与来氟米特[68]。

3.2.4 血清阴性对称性滑膜炎伴凹陷性水肿(Seronegative symmetrical synovitis with pitted edema,RS3PE)综合征 RS3PE综合征极为罕见,发病率仅0.09%,在临床诊断中,这一病症常与其他类型的风湿病相互重叠,易被误诊,延误最佳治疗时机,对患者的预后产生不利影响[69]。申子龙等采用桂枝芍药知母汤治疗手足肿胀、晨僵、关节疼痛、局部发热、胃胀的RS3PE患者,药用8剂,患者手足肿胀稍有减退,晨起时已能握拳,胃胀情况也有所减轻;继服2周,无手足肿胀、关节疼痛症状,饮食改善[70]。

3.2.5 骨质疏松症 诸多风湿病伴有骨质疏松症这一并发症。曹恒艳等学者认为风湿性骨质疏松症发生是与肝脾亏虚、肾虚血瘀,导致内环境免疫功能的失稳、营养物质摄取的异常以及与成骨相关的钙、磷等微量元素代谢失衡相关,而桂枝芍药知母汤滋阴养肝、清热益肾、温经散瘀、祛风健脾契合病机,能改变机体内环境的失衡,提高0PG表达,推动骨代谢趋向平衡状态,最终达到改善或治疗骨质疏松症的作用[26,71-72]。

3.2.6 巨噬细胞活化综合征(Macrophage Activation Syndrome,MAS) MAS作为继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症的一种,在儿童风湿性疾病中颇为常见,且具有极高的致命风险,调控巨噬细胞极化表型的稳态,对MAS的早期防治意义重大[73]。桂枝芍药知母汤可能抑制M1型巨噬细胞的过度活化,同时诱导M2型巨噬细胞的产生,减少促炎细胞因子的释放、增强机体的抗炎能力,以此抑制巨噬细胞的炎症极化,从而防治早期MAS[44]。

由此可见,针对风湿病常见并发症如心脑血管损害、肺间质纤维化、血管翳、骨质疏松症等的治疗,单用桂枝芍药知母汤可收效,再联合常规西医治疗效果更佳,可明显减轻患者临床不适症状,提升患者的依从程度,强化治疗所取得的效果,优化疾病的预后状况。

3.3 辅助西医,降低不良反应

采取抗风湿、非甾体类抗炎药物治疗风湿病可获得一定疗效,但易产生恶心呕吐、泛酸等胃肠不良反应,用桂枝芍药知母汤可以保护胃肠道[74]。CHEN等通过Meta分析发现桂枝芍药知母汤与甲氨蝶呤合用,患者的恶心发生率为2.3%,而单用甲氨蝶呤组为5.6%[75]。桂枝芍药知母汤在与来氟米特和甲氨蝶呤联合使用24周后显示出抗肝毒性的保护作用。此外本方还可减轻关节镜治疗后的疼痛,促进膝关节功能恢复[76]。

## 4 小结与展望

风湿病发病率高,致残率高,中西医结合治疗风湿病具有广阔的前景,经典古方蕴含着深厚的中医智慧和经验,为治疗风湿病提供了重要参考。本文通过对近20年文献的整理和研究,证实桂枝芍药知母汤可以用于治疗风湿病及其并发症,临床疗效确切、应用前景广阔。但关于机制研究中:①目前已明确桂枝芍药知母汤具有多靶点、多组分的特性,然而其具体的药效成分却尚未完全清晰,有必要进一步深入探索,以准确界定其药效成分,便于推广应用;②分子水平研究欠缺,未来需要进一步加强这些深层面分子领域的研究工作。临床研究中:①应用证型较为单一,其他类型风湿病研究资料较少,进一步拓展其在其他证型以及风湿病领域的研究具有重要意义,有助于更充分地发挥该方剂的临床价值,为更多患者提供有效地治疗选择;②最佳使用剂量和使用时间等需要进一步探究,以更好地发挥该方剂在风湿病治疗中的作用;③单方应用研究较少,多为联合用药研究,对于疗效的评估误差较大;④现存研究中,桂枝芍药知母汤多为汤剂,缺乏其他剂型的研究;⑤研究多是单中心、小样本,数据缺乏信服力,应积极开展多中心、大样本的随机对照试验,以便为本方临床应用提供科学的数据支撑。综上,桂枝芍药知母汤辅助治疗风湿病的疗效是肯定的,但在机制研究以及临床研究方面,均有待进一步的深入探索,以更全面、准确地揭示其药用价值和应用潜力,为风湿病的治疗提供更可靠的依据和更有效的方法。

## 参考文献

[1] FENG Y,LI B,LI X Y,et al. The role of autophagy in rheumatic disease[J]. Curr Drug Targets,2018,19(9):1009-1017.
[2] 王妍华,罗静,何岚. 医学伦理学视角下风湿免疫病慢病管理问题及对策探讨[J]. 中国医学伦理学,2021,34(9):1214-1217.
[3] 李达,姜泉,刘蔚翔,等. 基于“正邪理论”探讨风湿免疫病的特点与论治[J]. 北京中医药大学学报,2023,46(5):593-598.
[4] 黄伟峰,黄玉符,刘兴华,等. 经典名方桂枝芍药知母汤的古代文

献研究[J]. 北方药学,2024,21(7):193 - 196.
[5] 黄聪,彭伟,牟茂婷,等. 基于"肢节痹证"的桂枝芍药知母汤的现代药理作用探讨[J]. 时珍国医国药,2019,30(4):949 - 950.
[6] 张宝成,李雪萍,陈云慧,等. 基于三焦痹学说探讨桂枝芍药知母汤治疗类风湿性关节炎的中医理论机制[J]. 中华中医药杂志,2019,34(6):2535 - 2538.
[7] LOUCKS A, MAERZ T, HANKENSON K, et al. The multifaceted role of mast cells in joint inflammation and arthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage,2023,31(5):567 - 575.
[8] SCHLENNER S, PASCIUTO E, LAGOU V, et al. NFIL3 mutations alter immune homeostasis and sensitise for arthritis pathology[J]. Ann Rheum Dis,2019,78(3):342 - 349.
[9] 高磊,李波,陈成,等. 桂枝芍药知母汤加减联合常规治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2024,51(6):111 - 114.
[10] 戴政文,钟传棋,杨志新. 桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎急性期疗效及对患者可调节相关因子与嘌呤受体水平变化的影响[J]. 陕西中医,2024,45(1):67 - 70.
[11] 何露露,武媛,胡翊健,等. 桂枝芍药知母汤在痛风性关节炎的应用及对血清 IL - 8、TGF - β 的影响[J]. 中国中医药现代远程教育,2021,19(20):75 - 77.
[12] 刘亚伟,马俊福,孟庆良,等. 基于 OPG - RANKL - RANK 通路探讨桂枝芍药知母汤对 CIA 大鼠骨代谢的影响[J/OL]. 中医学报,2024:1 - 11.(2024 - 08 - 05). https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx? filename = HNZK20240804008&dbname = CJFD&dbcode = CJFQ.
[13] 李楠,杨海芯,曾珊,等. 桂枝芍药知母汤对类风湿关节炎 Th17/Treg 细胞失衡及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2023,38(6):2567 - 2571.
[14] 王永辉,房树标,李艳彦,等. 基于 Toll - MyD88 信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(21):121 - 126.
[15] 房树标,王永辉,李艳彦,等. 基于 NLRP3 炎性体信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(9):91 - 95.
[16] 武士杰,周然,王永辉. 桂枝芍药知母汤对急性痛风性关节炎大鼠抗炎作用机制的探讨[J]. 光明中医,2015,30(1):37 - 40.
[17] 张维钧. 桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎疗效及对生存质量影响的研究[D]. 广州:广州中医药大学,2009.
[18] ZHANG J Q, LIU H J, CHEN Y H, et al. Augmenting regulatory T cells: new therapeutic strategy for rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol,2024,15:1312919.
[19] CHEN L N, WANG C H, LENG N, et al. Combined treatment of etanercept and MTX reverses Th1/Th2, Th17/Treg imbalance in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Clin Immunol,2011,31(4):596 - 605.
[20] 曲道炜. 桂枝芍药知母汤对 AA 大鼠 COX 信号通路介导的免疫调控研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2016.
[21] TALIB M, GYEBROVSZKI B, BGÉR D, et al. Helper T cells are hyperactive and contribute to the dysregulation of antibody production in patients with rheumatoid arthritis[J]. Int J Mol Sci,2024,25(18):10190.
[22] 张青,徐月,彭伟,等. 分子对接结合网络药理学研究桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎的分子作用机制[J]. 中草药,2020,51(18):4673 - 4684.
[23] GUO Q Y, MAO X, ZHANG Y Q, et al. Guizhi - Shaoyao - Zhimu decoction attenuates rheumatoid arthritis partially by reversing inflammation - immune system imbalance[J]. J Transl Med,2016,14(1):165.
[24] ZHANG Q, DUAN H X, LI R L, et al. Inducing apoptosis and suppressing inflammatory reactions in synovial fibroblasts are two important ways for Guizhi - Shaoyao - Zhimu decoction against rheumatoid arthritis[J]. J Inflamm Res,2021,14:217 - 236.
[25] 李楠,杨海芯,曾珊,等. 桂枝芍药知母汤对胶原诱导性关节炎小鼠软骨破坏及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(2):52 - 58.
[26] 曹恒艳,史晓,蒋海弦. 基于中医脏腑理论的桂枝芍药知母汤对 SD 雌鼠骨质疏松症模型骨代谢指标和骨组织蛋白表达水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(24):2577 - 2581.
[27] 虞佳乐,张杰. 桂枝芍药知母汤对Ⅱ型胶原蛋白诱导关节炎大鼠 RANKL/OPG 水平的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(6):24 - 25.
[28] YAO H, XIANG L, HUANG Y C, et al. Guizhi Shaoyao Zhimu granules attenuate bone destruction in mice with collagen - induced arthritis by promoting mitophagy of osteoclast precursors to inhibit osteoclastogenesis[J]. Phytomedicine,2023,118:154967.
[29] YE H X, WANG H, HAN B Q, et al. Guizhi Shaoyao Zhimu decoction inhibits neutrophil extracellular traps formation to relieve rheumatoid arthritis *via* gut microbial outer membrane vesicles[J]. Phytomedicine,2025,136:156254.
[30] YANG J J, LIU J Y, LI J, et al. Celastrol inhibits rheumatoid arthritis by inducing autophagy *via* inhibition of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol,2022,112:109241.
[31] 徐经纬,郭克磊,孟庆良,等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号轴探讨桂枝芍药知母汤干预类风湿关节炎大鼠自噬的作用机制[J]. 中国医院药学杂志,2024,44(13):1502 - 1507.
[32] 徐世军,李磊,张文生,等. 基于"方证相关"理论的治"痹"经方调控 TLR/TRAF 信号通路的比较研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(8):1025 - 1029.
[33] 郑美思,江启煜,赵琦瑶,等. 基于生物信息学的桂枝芍药知母汤治疗 RA 的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(10):195 - 200.
[34] 张琦,吴轰,江泳,等. 桂枝芍药知母汤对转基因小鼠胶原诱导性关节炎 T 淋巴细胞增殖的影响[J]. 成都中医药大学学报,2006,29(3):24 - 26.
[35] 赵紫琴,徐瑾,王瑞琳,等. 类风湿性关节炎滑膜组织中 NLRP3 炎性小体及下游因子 IL - 1β/IL - 18 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2019,35(5):534 - 538.
[36] 余阗,卿茂盛,肖伟. 桂枝芍药知母汤对类风湿性关节炎滑膜细胞凋亡的基因调控的实验研究[J]. 当代医学,2010,16(2):18 - 20.
[37] SAKELLARIOU G, SCIRÈ C A, ADINOLFI A, et al. Differential diagnosis of inflammatory arthropathies by musculoskeletal ultrasonography: a systematic literature review[J]. Front Med,2020,7:141.
[38] 章晓云,李华南,陈锋,等. 网络药理学结合分子对接技术揭示桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的潜在分子机制[J]. 中国组织工程研究,2022,26(2):245 - 252.
[39] BIAN M, ZHU C S, NIE A Z, et al. Guizhi Shaoyao Zhimu Decoc-

tion ameliorates gouty arthritis in rats *via* altering gut microbiota and improving metabolic profile [J]. Phytomedicine, 2024, 131: 155800.

[40] GOUZE H, AEGERTER P, SAID - NAHAL R, et al. Rheumatoid arthritis, as a clinical disease, but not rheumatoid arthritis - associated autoimmunity, is linked to cardiovascular events [J]. Arthritis Res Ther, 2022, 24(1): 56.

[41] DAVIS J M. Rheumatoid arthritis: a severe disease that preventive approaches would greatly benefit [J]. Clin Ther, 2019, 41(7): 1240 - 1245.

[42] 嵇辉,杨增敏,陈其义. 桂枝芍药知母汤对类风湿性关节炎患者实验室指标和免疫功能的影响[J]. 世界中医药,2020,15(20): 3097 - 3100.

[43] 刘志宇,朱琳. 基于血清生化指标及 DAS28、HAQ 评分变化探究桂枝芍药知母汤联合西药在老年类风湿关节炎急性期治疗中的应用效果[J]. 陕西中医,2024,45(5): 638 - 641.

[44] 王妍琦. 桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎(寒热错杂型)的临床研究及其对巨噬细胞极化状态的影响[D]. 郑州: 河南中医药大学,2023.

[45] 杨光. 桂枝芍药知母汤治疗绝经期类风湿关节炎 30 例[J]. 光明中医,2013,28(9): 1853 - 1854.

[46] 李慧辉,鲁光钱,黄建华. 桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎急性发作的疗效观察[J]. 浙江临床医学,2023,25(11): 1614 - 1616.

[47] 石爱伟,肖碧跃,曾序求,等. 桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的疗效观察[J]. 中国医药指南,2010,8(34): 237 - 238.

[48] 杜少鹏,刘维,樊一桦,等. 桂枝芍药知母汤联合西药治疗急性痛风性关节炎的疗效和安全性 Meta 分析[J]. 世界中医药,2023,18(6): 796 - 802.

[49] YANG Q L, ZHANG J K, LI J W. Clinical effect of the Guizhi Shaoyao Zhimu decoction in the treatment of hyperuricemia[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 5186210.

[50] 周定华,周正球,吴炅,等. 桂枝芍药知母汤加减联合常规西药治疗寒热错杂型银屑病关节炎 28 例临床观察[J]. 风湿病与关节炎,2019,8(4): 16 - 19.

[51] 崔亚丽. 桂枝芍药知母汤治疗关节型银屑病 46 例[J]. 黑龙江科技信息,2011(29): 38.

[52] 刘真. 经方治疗系统性红斑狼疮的临床研究[D]. 武汉: 湖北中医学院,2008.

[53] 何美莹,陈新林,李先涛. 系统性红斑狼疮各证候方药规律临床回顾性调查研究[J]. 中华中医药杂志,2020,35(2): 873 - 876.

[54] 蒋昭昭,董飞侠. 董飞侠主任医师运用桂枝芍药知母汤治疗风湿免疫疾病经验[J]. 中国现代医生,2018,56(24): 132 - 135.

[55] 刘拥军,房树新,周婧. 加味桂枝芍药知母汤治疗寒湿入络型结节性红斑疗效观察[J]. 中国烧伤创疡杂志,2018,30(6): 418 - 421.

[56] 蔡文墨,许佩玲,许百轩. 经方治疗皮肤病举隅[C]//2016 年中华中医药学会外科分会学术年会论文集,2016: 450 - 453.

[57] 高龙娟,赵晶,辛昊洋,等. 桂枝芍药知母汤对干燥综合征治疗作用的研究[M]. 第十四届中国中西医结合风湿病学术会议论文集,2016: 14.

[58] 王付. 桂枝芍药知母汤方证探索与实践[J]. 中医药通报,2015,14(3): 18 - 19.

[59] 马玉琛. 阳虚型干燥综合征病机和治法方药探讨[M]. 中华中医药学会第二十次风湿病学术会议论文集,2016: 26.

[60] 李勃,梁肇星,金浪,等. 分期论治强直性脊柱炎临床观察[J]. 河南中医,2016,36(10): 1792 - 1794.

[61] 金笛儿. 阎小萍教授风湿病学术思想和基于"寒热为纲"治疗强直性脊柱炎的临床研究[D]. 北京: 中国中医科学院,2016.

[62] 任宝娣,徐鹏刚,王颖,等. 桂枝芍药知母加味汤对类风湿关节炎伴发心血管损害影响的随机对照临床研究[J]. 上海中医药杂志,2014,48(8): 46 - 48.

[63] OGDIE A, YU Y D, HAYNES K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population - based cohort study[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(2): 326 - 332.

[64] YU H H, HSIUNG N H, CHIANG J H, et al. The risk of coronary artery disease in patients with rheumatoid arthritis using Chinese herbal products and conventional medicine in parallel: a population - based cohort study[J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 100.

[65] SHEN H S, CHIANG J H, HSIUNG N H. Adjunctive Chinese herbal products therapy reduces the risk of ischemic stroke among patients with rheumatoid arthritis[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 169.

[66] ENGLAND B R, HERSHBERGER D. Management issues in rheumatoid arthritis - associated interstitial lung disease[J]. Curr Opin Rheumatol, 2020, 32(3): 255 - 263.

[67] 张宁,郭亚丽,刘建,等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎合并间质性肺疾病的作用机制[J]. 中国医院用药评价与分析,2022,22(10): 1157 - 1163.

[68] 王丹,杨月,胡建东,等. 桂枝芍药知母汤对类风湿关节炎临床增效的超声影像学研究[J]. 新中医,2012,44(12): 56 - 58.

[69] 田真,赵义. 50 例缓和性血清阴性对称性滑膜炎伴凹陷性水肿综合征的临床特点分析[J]. 临床内科杂志,2019,36(7): 472 - 475.

[70] 申子龙,郑桂敏,孟元,等. 桂枝芍药知母汤加减治疗 RS3PE 综合征一例[J]. 环球中医药,2021,14(11): 2074 - 2075.

[71] 陈青海,于海洋,李巧梅,等. 从中医学"肾、肝、脾"三脏论治骨质疏松症的 OPG/RANK/RANKL 信号通路表达机制[J]. 中医药临床杂志,2020,32(12): 2218 - 2221.

[72] 彭伟,张青,黄勤挽,等. 基于 RANKL/OPG 探讨桂枝芍药知母汤对骨质疏松症模型大鼠的治疗作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(23): 11 - 18.

[73] 孙利. 儿童风湿病国际相关诊治指南系列解读之四——儿童风湿病合并巨噬细胞活化综合征诊治指南解读[J]. 中国实用儿科杂志,2020,35(4): 259 - 262.

[74] 李晓丹. 桂枝芍药知母汤治疗活动期类风湿关节炎临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2022,20(3): 87 - 89.

[75] FENG C X, CHEN R R, WANG K E, et al. Chinese traditional medicine(GuiZhi - ShaoYao - ZhiMu decoction) as an add - on medication to methotrexate for rheumatoid arthritis: a meta - analysis of randomized clinical trials [J]. Ther Adv Chronic Dis, 2021, 12: 2040622321993438.

[76] 窦继元,郭娇. 桂枝芍药知母汤治疗对膝骨关节炎关节镜清理术患者术后疼痛、功能恢复及血清学指标的影响[J]. 罕少疾病杂志,2023,30(5): 81 - 82,98.