

# 桂枝汤及其类方的相关应用研究进展

宋泽茜<sup>1</sup>, 潘祥宾<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学研究生科, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第二医院肝脾胃科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年8月12日; 录用日期: 2024年9月5日; 发布日期: 2024年9月19日

## 摘要

近年来, 桂枝汤及其类方在临床上广泛应用于中医临床各科疾患, 治疗范围涉及消化、免疫、循环、神经等各个系统。目前桂枝汤及其类方的单味药物药理成分的微观研究较多, 而针对全方治疗某种疾病的作用机理、药效物质基础、分子机制、临床观察的研究较少, 一定程度上制约了桂枝汤及其类方全方对疾病系统性研究的深入和发展。本文针对桂枝汤及其类方的临床应用及实验研究创新点及热点等进行整理, 旨在为推进桂枝汤及其类方的深入研究与临床合理运用, 为探索方药现代研究思路及方法提供实践经验与理论支持。

## 关键词

桂枝汤, 小建中汤, 柴胡桂枝汤, 黄芪桂枝五物汤, 研究进展

# Research Progress on the Relevant Applications of Guizhi Decoction and Its Analogous Prescriptions

Zexi Song<sup>1</sup>, Xiangbin Pan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Graduate, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 12<sup>th</sup>, 2024; accepted: Sep. 5<sup>th</sup>, 2024; published: Sep. 19<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

In recent years, Guizhi decoction and its analogous prescriptions have been widely used clinically

\*通讯作者。

in Chinese medicine for a wide range of clinical disorders in various disciplines, and the treatment scope involves the digestive, immune, circulatory, and neurological systems, etc. At present, there are more microscopic researches on the pharmacological components of single drugs in Guizhi decoction and its analogous formulas, while there are fewer researches on the mechanism of action, the material basis of pharmacological effect, molecular mechanism, and clinical observation for the treatment of a certain disease by the whole formula, which restricts, to a certain extent, the in-depth and development of the systematic research of Guizhi decoction and its analogous prescriptions for the whole formula on the disease. This paper organizes the clinical application and experimental research innovations and hotspots of Guizhi decoction and its analogous prescriptions, aiming at promoting the in-depth research and rational clinical application of Guizhi decoction and its analogous prescriptions, and providing practical experience and theoretical support for exploring the ideas and methods of modern research on prescription medicines.

## Keywords

Guizhi Decoction, Xiaojianzhong Decoction, Chaihu Guizhi Decoction, Huangqi Guizhi Wuwu Decoction, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 桂枝汤

### (一) 治疗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是大中型动脉的慢性炎症性疾病,也是导致心脑血管病的病理基础,可引发严重的缺血性心脑血管疾病。西医认为 AS 的发生与发展主要与年龄、吸烟、饮酒、高血压病、糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、凝血功能亢进等相关。解释 AS 的发病机制有许多假说:如脂质浸润学说、氧化应激学说、血栓形成学说、内皮损伤-反应学说等。治疗方式主要是通过调节血脂、抗血小板黏附与聚集、抗凝和溶栓、扩血管、抗炎等[1]。同时,亦有研究表明,单核/巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞与多种炎症因子之间的相互作用在 AS 的发生、发展过程中发挥重要作用。由于 AS 及其相关性血管病变的临床表现各异,根据主要症状中医将其诊断为“眩晕”、“中风”、“头痛”、“胸痹”、“脉痹”等。营卫学说见于《黄帝内经》,认为营卫的生成和运行与血液和脉络息息相关。营卫以气血的形式存在,《伤寒论·辨脉法》中有“荣卫不通,血凝不流”,表明营卫相和则脉络中血液通畅,营卫不和致痰瘀阻络,与 AS 病理过程中的高脂血症及血液高凝有关,故营卫失和是 AS 形成的一个重要原因[2]-[4]。桂枝汤中桂枝可助卫阳,通经络;芍药敛阴,两者等量配伍,营卫同治,邪正兼顾。生姜助桂枝散除表邪;大枣配芍药滋补营阴;炙甘草合桂枝辛甘化阳以实卫,合芍药酸甘化阴以益阴。五药合用,共奏调和营卫、滋阴和阳之功[5]。

房慧琴等[4]运用网络药理学和分子对接研究桂枝汤治疗 AS 的分子机制,结果显示桂枝汤治疗 AS 主要是通过活性成分如:槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇、山柰酚等,作用于基质金属蛋白酶-9、前列腺素内过氧化物合成酶 2 等靶点调控脂质和 AS、流体剪切应力和 AS 等多条通路发挥作用,侧面反映桂枝汤对于治疗 AS 药理成分相关。袁晓雯等[6]使用桂枝汤对高脂饮食诱导的载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE<sup>-/-</sup>)小鼠进行实验,结果表明桂枝汤能够改善 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠单核细胞免疫异常以及肠道菌群失衡状态,还可抑制 AS 斑块的形成。同时,袁晓雯[7]发现桂枝汤短期干预及长期动态干预可以降低高脂饮食的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠全身炎症反应

和主动脉血管局部的炎症反应, 桂枝汤长期干预可抑制模型小鼠主动脉血管 AS 斑块的形成及发展。侯惠聪[8]通过实验发现在血脂指标方面, 经治疗两组血清总胆固醇、甘油三酯(TG)及 LDL-C 均降低, 高密度脂蛋白(HDL-C)升高; 炎症指标方面, 治疗后白细胞介素-6(IL-6)水平及超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)水平均有所降低。证明桂枝汤可以改善患者自汗、盗汗、神疲等营卫不和的临床症状, 使患者血脂水平及炎症指标降低, 能控制斑块的发展, 发挥抗动脉粥样硬化的作用。

## (二) 变应性鼻炎

变应性鼻炎(Allergic Rhinitis, AR)又称过敏性鼻炎、变态反应性鼻炎, 是特异性个体接触过敏原(变应原)后主要由免疫球蛋白 E(IgE)介导的 Th2 型鼻黏膜慢性非感染性炎症, 组织中大量 Th 亚群细胞因子的细胞浸润是其主要的免疫病理特征, Th2 亚群主要功能是介导体液的免疫反应[9]。临床表现主要有鼻塞、鼻痒、喷嚏、流涕等。当前治疗方式主要有避免接触过敏原、使用 H<sub>1</sub> 抗组胺药或鼻内糖皮质激素(INCS)等药物治疗以及过敏原特异性免疫治疗(AIT) [10] [11]。《素问·五藏别论篇》中认为“心肺有病, 而鼻为之不利也”, 即鼻病与心肺相关, 现代中医学将 AR 归于“鼻鼽”“鼻嚏”等范畴[12]。肺主气属卫, 心主血属营, 营卫有病, 其候在鼻。故本病的发生与营卫不和有关, 治疗关键是使失和之营卫重新处于相对平衡的状态, 营卫和则正气盛, 邪不可凑[13]。桂枝汤可调和营卫、解肌发表, 通过辨证论治, 对于 AR 尤其是由于外感风寒引起的 AR, 可从根本上治疗疾病[14]。

Yang S 等[15]对桂枝汤相关方治疗 AR 的疗效和安全性进行系统评价, 表明单独应用桂枝汤及相关方剂, 联合西药或联合穴位疗法治疗 AR 可能比单独使用西药更安全、更有效。董培良等[9] [16] [17]通过实验发现桂枝汤可能通过调节 CD4/CD8 平衡及血清 IL-4、IL-12 和 TNF- $\alpha$  水平, 从而降低 AR 豚鼠鼻分泌物的分泌, 保护鼻黏膜、抗过敏等作用。万树全等[14]使用桂枝汤加减治疗冷空气 AR, 总有效率 97.10%。吕斌等[13]使用加味桂枝汤治疗 AR, 结果提示治疗组总有效率高于对照组(83.33% > 70.00%, P < 0.05), 故认为桂枝汤加味可用于治疗 AR。有研究提出水通道蛋白可以使水分子快速通过细胞膜从而实现体内液体的转运和分泌, AR 的基本特征之一是过度分泌, 而水通道蛋白 5(aquaporin, AQP5)与气道内液体转运密切相关。同时特异性磷酸底物-环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)的 133 位丝氨酸残基(Ser133)对其转录活性有重要作用, 对于 AR 患者理论上应上调其 AQP5 和 p-CREB (ser133)的表达。张卫华等[18]通过建立 AR 大鼠的动物模型进行实验研究, 证实桂枝汤给药后可上调 AQP5 和 p-CREB (ser133)的表达, 可减轻 AR 大鼠鼻黏膜的炎症反应。

## 2. 小建中汤

### (一) 治疗消化性溃疡

消化性溃疡(PU)是食道、胃或十二指肠上皮黏膜保护屏障损伤为特征的胃酸/胃蛋白酶消化性疾病。幽门螺杆菌(Hp)感染、非甾体抗炎药(NSAIDs)的使用、胃旁路手术等均是导致消化性溃疡的危险因素[19], 且各种研究表明非甾体抗炎药的使用是胃黏膜损伤的主要原因[20]。目前西医多使用 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂(H<sub>2</sub>-RAs)或质子泵抑制剂(PPIs)抑制胃酸分泌, 以及抗生素清除 Hp 进行治疗[21]。虽有治疗效果, 但存在一定的副作用, 如: 胃肠道不良反应、肝功能损害、肾脏损害等, 且易产生抗药, 停药后极易复发, 中医通过辨证、组方、用药等能够针对性地治疗消化性溃疡所出现的症状, 并且在促进胃黏膜修复和溃疡愈合、提高幽门螺杆菌根除率、减少用药不良反应、调节胃泌素及内皮素水平等方面都能体现出中医的治疗优势[22]-[24]。

有研究表明, 胃黏膜上皮细胞氧化还原和铁动力学失衡引起的氧化应激和铁死亡贯穿于胃黏膜损伤的发生发展过程[25] [26]。Chen J 等人[27]通过建立大鼠胃黏膜损伤模型, 从而对小建中汤对胃黏膜的保护作用及潜在机制进行研究, 结果显示小建中汤对阿司匹林诱导的小鼠损伤胃黏膜有显著的修复能力,

并且能够抑制氧化应激以及铁死亡。Chen T 等[28]通过实验研究证明小建中汤能够减轻炎症反应, 降低细胞凋亡和坏死水平, 促进胃黏膜组织的增殖和修复, 并且还可以纠正代谢紊乱, 其作用机制可能与调节 TNF- $\alpha$  信号有关。张家祥等[29]认为在消化性溃疡形成时, 机体处于正气不足的状态, 而脾胃虚弱为这一状态的根本, 与之相关的肠道微生态受其影响, 可能被有害菌定植或加重侵害因素。小建中汤可振奋正气, 解决疾病的根本—脾胃虚弱, 加快溃疡面的愈合。而后在对小建中汤组方药物进行药理学分析得出小建中汤所含药理成分均可保护胃黏膜, 同时能够调节肠道菌群环境的结论。胡佳元等[30]将 146 名脾胃虚寒型消化性溃疡患者随机平分为对照组和研究组, 用药 4 周后, 与对照组相比, 研究组总有效率显著升高( $P < 0.05$ ), 且研究组中胃脘痛、大便溏稀、舌苔薄白等中医证候积分均明显低于对照组( $P < 0.05$ )。表明小建中汤治疗脾胃虚寒型消化道溃疡患者疗效显著, 有效改善了患者临床症状。

## (二) 抗运动性疲劳

“疲劳”最初见于《金匱要略》, 将因疲劳导致出现的症候与“虚劳病”同类论述[31]。《内经》言: “劳则气耗”, 即过度的体力劳动或运动可能会导致阳气不足的情况, 进而出现临床表现以以动则神疲、肢软无力等为主的体力型疲劳。同时由于汗出津泄, 亦可显阴虚之证[32]。古有“求中气之立者, 必以建中也”之言, 小建中汤是桂枝汤倍芍药加饴糖而成, 君药饴糖甘温入脾, 有“甘以润土, 土润则万物生”之说, 与桂枝辛甘益阳, 与芍药酸甘养阴, 共奏阴阳双补之效。生姜与大枣, 辛甘相合, 脾胃建而营卫通。诸药合用可使阴阳相生, 温补中焦而化气血, 为临床治疗虚劳常用方剂[33]。

机体中能量的消耗、代谢产物的堆积、内环境稳态破坏以及免疫功能下降等因素与疲劳的产生有密切关系。白细胞介素-1 (IL-1)和白细胞介素-6 (IL-6)在低浓度时参与机体的免疫调节功能, 而急性剧烈运动可导致体内 IL-1 和 IL-6 显著升高[34]。同时, 高强度运动会使体内补体蛋白 3 (C<sub>3</sub>)、C<sub>4</sub>、免疫球蛋白 A (IgA)、IgG、IgM 水平显著降低。潘亚磊等[35]通过 SD 大鼠进行小建中汤抗疲劳及其对免疫调节作用的实验研究, 发现小建中汤呈剂量相关性缓解大鼠疲劳同时伴 C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、IgA、IgG、IgM 的降低及血清 IL-1、IL-6 升高, 故认为小建中汤可抗疲劳, 并且其抗疲劳的作用机制可能包括调节免疫功能。林致辉等[36]通过对跑台力竭疲劳模型小鼠进行研究, 发现小建中汤能升高小鼠体质量, 延长其跑台力竭时间, 增加血清肌糖原(MG)和乳酸脱氢酶(LDH)含量, 提升骨骼肌相关酶活性, 显著提高小鼠 AMPK 和 PGC1- $\alpha$  含量的表达, 证明小建中汤具有抗运动性疲劳的能力。其机制可能是由于 AMPK/PGC1- $\alpha$  信号通路能促进线粒体生物生成, 线粒体氧化磷酸化增强减少糖原的消耗, 并且能为组织细胞提供能量, 即增加骨骼肌的能量合成。郝佳梦等[37]发现小建中汤通过激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路从而发挥抗氧化作用, 增强小鼠的抗疲劳能力。

## 3. 柴胡桂枝汤

### (一) 治疗慢性疲劳综合征

慢性疲劳综合征(Chronic Fatigue Syndrome, CFS)是一种病因不明的多系统疾病, 主要特征为持续或反复发作 6 个月以上的疲劳[38], 临床表现主要有肌肉及关节疼痛, 淋巴结压痛, 反复发作的喉咙痛, 明显的认知和注意力问题, 记忆和睡眠问题, 以及体力活动后的恶化[39]。根据本病临床症状等, 将其归为中医学中“虚劳”、“郁病”等范畴[40], 且本病的临床表现, 如肌肉酸痛、低热、失眠等与太阳、少阳合病所引起的症状相似, 故使用小柴胡汤治疗。柴胡桂枝汤是由小柴胡汤及桂枝汤各半合而成方, 其中小柴胡汤可清透少阳、疏泄气机; 桂枝汤可和解表里、调和营卫, 两方合用有疏肝解郁、健脾理气之功, 使机体气血阴阳平衡, 从慢性疲劳综合征的病因入手, 减轻患者的主要临床症状。

盛成和[41]将 48 名肝郁脾虚型 CFS 患者采取对照试验, 对照组给予逍遥丸, 观察组使用柴胡桂枝汤颗粒, 治疗后两组疲劳量表(FS-14)评分、患者肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、IL-6、IL-1 $\beta$  及干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )均较

治疗前有所改善, 但观察组整体变化优于对照组, 且总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。综上可知, 柴胡桂枝汤颗粒能有效改善患者机体炎症因子水平并缓解患者疲劳、乏力等症状, 临床用于治疗肝郁脾虚型 CFS 有效。刘杰等[42]临床试验结果显示治疗组总有效率显著高于对照组( $P < 0.01$ ), 且治疗组患者血清中 IgG、IgA、IgM 等较治疗前均有升高。故认为柴胡桂枝汤治疗肝郁脾虚型 CFS 治疗效果明显, 作用机制可能为通过提高细胞球蛋白水平, 改善神经免疫系统的功能, 从而使免疫功能得到加强, 对 CFS 起到治疗作用。同时刘杰等[40]还发现柴胡桂枝汤可以改善肝郁脾虚型 CFS 患者细胞因子水平, 减轻患者疲劳、低热、失眠等症状。

## 4. 黄芪桂枝五物汤

### (一) 治疗糖尿病周围神经病变

糖尿病周围神经病变(Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN)是指在排除其他原因前提下, 糖尿病患者出现周围神经功能障碍, 其中远端对称性多发性神经病变(DSPN)为最常见类型。临床主要表现为肢体麻木、疼痛、灼热或其他异常感觉[43]。临床常用降糖药、神经生长因子、肌醇等针对病因进行治疗。同时也会根据神经病变的发病机制进行治疗, 如: 使用醛糖还原酶抑制剂, 从而改善代谢紊乱。结合其临床表现, 可将其归为中医学消渴病范畴, 兼痹症、痿症。《金匱要略》云: “血痹阴阳俱微, ……”, 黄芪桂枝五物汤主之”。方中黄芪益气固表, 桂枝温经通痹, 生姜解表散邪, 芍药配大枣养血合营, 共奏益气温经, 和血通痹之功。故此方可用于治疗因气血不足, 风邪客于血脉, 血行不畅而肌肤麻木不仁之“血痹”, 其临床表现与糖尿病周围神经病变中的皮肤麻木不仁相符[5] [44]。

张敬一等[45]通过对黄芪桂枝五物汤相关文献内容总结并进行 Meta 分析, 结果显示此方可用于治疗 DPN, 且总有效率优于 B 族维生素及甲钴胺。任秋月等[46]将 98 名 DPN 患者随机分为两组, 对照组在常规治疗基础上加用甲钴胺片, 治疗组在对照组基础上加用黄芪桂枝五物汤。结果表明治疗组在改善临床症状、血脂、血糖、血液流变学和神经传导速度等方面均优于对照组( $P < 0.05$ ), 治疗组总有效率为明显高于对照组( $87.76\% > 69.38\%$ ,  $P < 0.05$ ), 说明对于治疗 DPN, 在常规疗法上加用黄芪桂枝五物汤有显著疗效。许晶晶等[47]应用加味黄芪桂枝五物汤治疗 DPN, 结果提示使用加味黄芪桂枝五物汤治疗效果显著, 并能提高神经传导速度, 且未见过敏、肝肾损害等不良反应。慢性炎症学说认为, DPN 可能与炎症因子表达水平相关, 亦有研究表明 TNF- $\alpha$  可能参与了 DPN 的发生、发展[48]。秦保峰等[49]研究结果表明加味黄芪桂枝五物汤能明显提高 DPN 患者腓总神经传导速度并改善血清 TNF- $\alpha$  水平。

### (二) 治疗神经根型颈椎病

颈椎病(cervical spondylosis)是指由于颈椎椎间盘退行性改变导致颈椎失稳, 累及周围组织结构(神经、血管等)进而产生的一系列症状和体征的疾病。根据颈椎病的病理改变、症状及体征, 可将其分为颈型、神经根型、脊髓型、椎动脉型和其他型[50]。其中神经根型颈椎病(CSR)居颈椎病发病率之首, 是因颈椎退变, 骨赘形成, 致颈神经根压迫性刺激而出现功能障碍的一类疾病。中医学将本病归于“痹证”“项强”等范畴, 认为其多是由于气血亏虚、气滞血瘀及风寒湿邪凝滞于关节, 不通而痛[51]。黄芪桂枝五物汤可益气温阳可畅通气虚而致的经络闭阻, 筋脉得以濡养故疼痛、麻木、乏力等症随之消除[52]。张强等[34]通过视觉模拟评分法(VAS)、颈椎残障功能量表(NDI)等方法评估使用黄芪桂枝五物汤加味治疗 CSR 后疼痛及功能情况, 结果显示治疗组的 VAS、NDI 及临床疗效明显优于对照组( $P < 0.05$ )。陈超云等[53]通过 Meta 分析得出黄芪桂枝五物汤能改善 CSR 症状, 降低 VAS 评分的结论。罗海强等[54]将研究对象随机分为两组, 对照组使用针灸推拿调治, 观察组在对照组基础上使用黄芪桂枝五物汤, 结果显示针灸推拿结合黄芪桂枝五物汤治疗 CSR 的临床效果最佳, 不仅可缓解眩晕, 还能减轻肩颈部疼痛及活动受限等症状, 提高了患者的生存质量, 且无明显临床不良反应。

## 5. 总结与展望

桂枝汤出自张仲景的《伤寒杂病论》，被后世医家誉为“天下第一方”，临床上主要治疗外感伤寒、营卫不和所导致的太阳中风等病症。随着现代医学对桂枝汤研究的深入与发展，被广泛应用于人体各系统疾病中，例如：消化、循环、免疫、内分泌、神经等。并且现代药理学研究和临床经验证明，桂枝汤具有抗菌、镇痛、抗过敏、解热以及调节肠蠕动、免疫功能、血压和心脏自主神经平衡等作用[55][56]。《伤寒杂病论》记载了许多桂枝汤类方，例如小建中汤、柴胡桂枝汤、黄芪桂枝五物汤等，都是建立在桂枝汤的基础上进行加减应用，临床所治疾病虽异，但万变不离其基本病机。本文在整理了相关的国内外文献及资料的基础上综述了桂枝汤及其类方的研究热点及创新点，旨在为推进桂枝汤及其类方的深入研究与临床合理运用，奠定基础并提供相应文献支持。

但就目前的深度及广度而言，对桂枝汤及其类方的研究方向较为分散，并且针对某种疾病形成系统性评价研究极少，研究方向也较为局限，临床观察缺乏大样本的数据支持，同时亦缺少丰富的实验研究为临床应用提供充分的理论支撑。应在总结整理以往的经验基础上拓宽研究思路，充分发挥中医学的自身优势，为临床各科疾病提供更安全有效的治疗方案。

## 参考文献

- [1] 安冬青, 吴宗贵. 动脉粥样硬化中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学, 2017, 20(5): 507-511.
- [2] 中国医师协会中西医结合分会心血管专业委员会, 中华中医药学会心血管病分会. 动脉粥样硬化中西医防治专家共识(2021年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(3): 287-293.
- [3] 华晓琼, 李彦杰, 秦合伟, 等. 桂枝汤抗动脉粥样硬化的分子机制研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(4): 1011-1015.
- [4] 房慧琴, 王佳宁, 刘永吉, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨桂枝汤治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 河南中医, 2023, 43(12): 1790-1799.
- [5] 贾波. 方剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [6] 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.
- [7] 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]: [硕士学位论文]. 苏州: 中国中医科学院, 2017.
- [8] 侯惠聪. 桂枝汤对营卫失和型患者颈动脉粥样硬化斑块结构及炎症因子的影响[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [9] 董培良, 曲娜, 张天宇, 等. 桂枝汤治疗过敏性鼻炎的实验研究(II)[J]. 中医药信息, 2013, 30(5): 49-51.
- [10] Bousquet, J., Anto, J.M., Bachert, C., Baiardini, I., Bosnic-Anticevich, S., Walter Canonica, G., et al. (2020) Allergic Rhinitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6, Article No. 95. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>
- [11] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年, 修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106-129.
- [12] 马春, 李淑玲, 郝如彬, 等. 中医药治疗变应性鼻炎的作用机制及研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10): 1473-1476.
- [13] 吕斌, 常克, 王海俊, 等. 调和营卫法治疗过敏性鼻炎 60 例疗效观察[J]. 山西中医, 2011, 27(3): 10-11.
- [14] 万树全, 李建廷. 加减桂枝汤治疗冷空气过敏性鼻炎 69 例临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(9): 24-25.
- [15] Yang, S., Fu, Q., Deng, H., Wu, J., Zhang, Q., Wang, L., et al. (2021) Efficacy and Safety of Guizhi Decoction Associated Formulas for Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, Article 3548740. <https://doi.org/10.1155/2021/3548740>
- [16] 董培良, 张天宇, 殷鑫, 等. 桂枝汤治疗过敏性鼻炎的实验研究(I)[J]. 中医药信息, 2013, 30(2): 70-72.
- [17] 董培良, 曲娜, 王旭, 等. 桂枝汤治疗过敏性鼻炎的实验研究(III)[J]. 中医药信息, 2013, 30(6): 77-79.
- [18] 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.
- [19] Sverdén, E., Agréus, L., Dunn, J.M. and Lagergren, J. (2019) Peptic Ulcer Disease. *BMJ*, **367**, Article 15495. <https://doi.org/10.1136/bmj.15495>
- [20] Goldstein, J. and Cryer, B. (2015) Gastrointestinal Injury Associated with NSAID Use: A Case Study and Review of Risk Factors and Preventative Strategies. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, **7**, 31-41. <https://doi.org/10.2147/dhps.s71976>
- [21] Saleh, M., Sohrabpour, A.A., Mehrabi, M.R., Seyhoun, I. and Vaezi, A.A. (2021) Therapeutic Approach of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Refractory Peptic Ulcer. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 515. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02584-3>
- [22] 郭静. 三联疗法联合柴胡舒肝丸对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者幽门螺杆菌根除率及疗效的影响[J]. 中成药, 2019, 41(4): 957-959.
- [23] 王开英, 陈柯婷, 毛炜, 等. 胃溃疡验方剂联合奥美拉唑治疗胃溃疡的疗效及对胃肠激素水平影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2526-2528.
- [24] 崇菲菲, 朱鹏飞, 赵开鹏, 等. 温针灸联合小建中汤治疗脾胃虚寒型消化性溃疡疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(1): 35-39.
- [25] Verma, S. and Kumar, V.L. (2018) Artesunate Affords Protection against Aspirin-Induced Gastric Injury by Targeting Oxidative Stress and Proinflammatory Signaling. *Pharmacological Reports*, **70**, 390-397. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.06.003>
- [26] Fang, Y.F., Xu, W.L., Wang, L., Lian, Q.W., Qiu, L.F., Zhou, H., et al. (2019) Effect of Hydrotalcite on Indometacin-Induced Gastric Injury in Rats. *BioMed Research International*, **2019**, Article 4605748. <https://doi.org/10.1155/2019/4605748>
- [27] Chen, J., Zhang, J., Chen, T., Bao, S., Li, J., Wei, H., et al. (2022) Xiaojianzhong Decoction Attenuates Gastric Mucosal Injury by Activating the p62/Keap1/Nrf2 Signaling Pathway to Inhibit Ferroptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **155**, Article 113631. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113631>
- [28] Chen, T., Chen, J., Bao, S., Zhang, J., Wei, H., Zhou, X., et al. (2024) Mechanism of Xiaojianzhong Decoction in Alleviating Aspirin-Induced Gastric Mucosal Injury Revealed by Transcriptomics and Metabolomics. *Journal of Ethnopharmacology*, **318**, Article 116910. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116910>
- [29] 张家祥, 周永学, 周小燕. 基于肠道微生态探讨小建中汤治疗消化性溃疡[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(3): 372-376.
- [30] 胡佳元, 汤蓓, 沈红卫, 等. 脾胃虚寒型消化性溃疡行小建中汤治疗的临床效果[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(S2): 64-67.
- [31] 张世明, 虞亚明, 马健, 蒋麟, 梁翼. 运动性疲劳的中医分型与诊断研究[J]. 体育科学, 1998, 18(6): 59-63.
- [32] 肖婷婷, 郭倩, 田成旺, 等. 抗运动性疲劳中药及其复方的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 446-451.
- [33] 孙大志, 魏品康. 小建中汤证治规律探讨[J]. 中医杂志, 2003, 44(11): 862-864.
- [34] Pedersen, B.K. and Hoffman-Goetz, L. (2000) Exercise and the Immune System: Regulation, Integration, and Adaptation. *Physiological Reviews*, **80**, 1055-1081. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1055>
- [35] 潘亚磊, 彭博, 白亚茹, 等. 小建中汤抗大鼠疲劳的作用机制初探[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(9): 917-919.
- [36] 林致辉, 周庆莹, 王梦妮, 等. 小建中汤对运动性疲劳小鼠骨骼肌 AMPK/PGC1- $\alpha$  信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 73-78.
- [37] 郝佳梦, 周庆莹, 陈章凤, 等. 小建中汤激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路抗小鼠运动性疲劳的作用[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(23): 5800-5803.
- [38] Clayton, E.W. (2015) Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An IOM Report on Redefining an Illness. *JAMA*, **313**, 1101-1102. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1346>
- [39] Bjørklund, G., Dadar, M., Pen, J.J., Chirumbolo, S. and Aaseth, J. (2019) Chronic Fatigue Syndrome (CFS): Suggestions for a Nutritional Treatment in the Therapeutic Approach. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **109**, 1000-1007. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.076>
- [40] 刘杰, 胡粤杭, 应汝炯, 等. 柴胡桂枝汤治疗肝郁脾虚型慢性疲劳综合征临床研究[J]. 河南中医, 2019, 39(6): 843-846.
- [41] 盛成和. 柴胡桂枝汤颗粒剂治疗肝郁脾虚型慢性疲劳综合征的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(35): 60-61.
- [42] 刘杰, 胡粤杭, 应汝炯, 等. 柴胡桂枝汤治疗肝郁脾虚型慢性疲劳综合征的临床疗效及对患者免疫功能的影响

- [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1414-1416.
- [43] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [44] 杨婉花, 张碧瑶, 黄菁菁. 糖尿病周围神经病变的中医辨证和治疗进展[J]. 世界中医药, 2015, 10(9): 1448-1452.
- [45] 张敬一, 史国兵, 徐博, 等. 黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的 Meta 分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2014, 31(8): 643-648.
- [46] 任秋月, 张硕, 闫田田, 等. 黄芪桂枝五物汤干预糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 天津中医药, 2017, 34(3): 155-158.
- [47] 许晶晶, 邹萍, 方庆霞. 加味黄芪桂枝五物汤治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(7): 950-952.
- [48] Lu, B., Yang, Z., Wang, M., Yang, Z., Gong, W., Yang, Y., *et al.* (2010) High Prevalence of Diabetic Neuropathy in Population-Based Patients Diagnosed with Type 2 Diabetes in the Shanghai Downtown. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **88**, 289-294. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.02.002>
- [49] 秦保锋, 翁伟力, 章丽琼, 等. 加味黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 57-60.
- [50] 中华外科杂志编辑部. 颈椎病的分型、诊断及非手术治疗专家共识(2018) [J]. 中华外科杂志, 2018, 56(6): 401-402.
- [51] 曾庆. 神经根型颈椎病的中医药治疗近况[J]. 中医临床研究, 2017, 9(16): 132-133.
- [52] 张强, 张艺, 张凡鲜. 加味黄芪桂枝五物汤治疗神经根型颈椎病临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(6): 535-536.
- [53] 陈超云, 陈培红, 陈斌, 等. 黄芪桂枝五物汤治疗神经根型颈椎病的系统评价[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(2): 37-42.
- [54] 罗海强, 冯仲成. 黄芪桂枝五物汤联合针灸推拿治疗神经根型颈椎病的效果分析[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(4): 138-139.
- [55] Xiang, H., Zhang, L., Song, J., Fan, B., Nie, Y., Bai, D., *et al.* (2016) The Profiling and Identification of the Absorbed Constituents and Metabolites of Guizhi Decoction in Rat Plasma and Urine by Rapid Resolution Liquid Chromatography Combined with Quadrupole-Time-of-Flight Mass Spectrometry. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 1409. <https://doi.org/10.3390/ijms17091409>
- [56] 林齐鸣, 虞学军, 莫屈. 桂枝汤的文献分析研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(5): 841-842.