

四类不同功效桂枝药对化学成分与药理作用的研究进展

俞春林^{1,2}, 杜正彩^{1,2,3}, 郝二伟^{1,2,3}, 韦玮^{1,2,3}, 郭振旺^{1,2,3}, 侯小涛^{1,3,4*}, 邓家刚^{1,2,3*}

(1. 广西中医药大学 广西中药药效研究重点实验室, 南宁 530200;

2. 广西中医药大学 广西中医药科学实验中心, 南宁 530200;

3. 广西中医药大学 广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心, 南宁 530200;

4. 广西中医药大学 药学院, 南宁 530200)

[摘要] 桂枝为樟科植物肉桂的干燥嫩枝,为一味多功效中药。“药对”是临床上常用的、相对固定的两味药物的配伍形式,是中药配伍中的最小单位,桂枝在不同的配伍环境下,发挥不同的功效。桂枝常用的四类药对分别为辛温解表类桂枝-麻黄、桂枝-柴胡药对;活血通络类桂枝-茯苓、桂枝-桃仁药对;调和气血类桂枝-白芍药对;温达通阳类桂枝-附子、桂枝-黄芪、桂枝-甘草药对。配伍后,药对中的化学成分产生了一些变化,如桂枝-麻黄配伍后,两者有效成分含量均降低,且产生了单味药中没有的化学成分;桂枝-柴胡配伍后,有效成分溶出量与配伍比例有关;桂枝-茯苓药对、桂枝-白芍药对、桂枝-附子药对中的有效成分亦发生了一定程度的改变;而在一定的剂量范围内,桂枝-黄芪、桂枝-甘草配伍后,黄芪及甘草中有效成分含量均增加。不同药对具有不同的药理作用,其中桂枝-麻黄药对可发汗解热;桂枝-柴胡药对可镇痛;桂枝-茯苓药对具有利尿、改善心肌缺血等作用;桂枝-桃仁药对可抗凝血;桂枝-白芍药对可抗炎镇痛等;桂枝-附子药对具有镇痛抗炎作用;桂枝-黄芪药对具有抗炎抗氧化、抗心肌缺血等作用;桂枝-甘草药对具有抗心律失常、抗血栓等作用。本文对桂枝四类药对的化学成分及药理进行综述,为更好的开发利用桂枝药对提供参考。

[关键词] 药对; 桂枝; 化学成分; 药理作用

[中图分类号] G353.11;R2-0;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)01-0226-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200138

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190918.1009.004.html>

[网络出版时间] 2019-09-18 11:25

Research Process on Chemical Constituents and Pharmacological Effect of Four Kinds of Couplet Medicine of Cinnamomi Ramulus

YU Chun-lin^{1,2}, DU Zheng-cai^{1,2,3}, HAO Er-wei^{1,2,3}, WEI Wei^{1,2,3},

GUO Zhen-wang^{1,2,3}, HOU Xiao-tao^{1,3,4*}, DENG Jia-gang^{1,2,3*}

(1. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;

2. Guangxi Scientific Experimental Center of Traditional Chinese Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;

3. Guangxi Collaborative Innovation Center of Study on Functional Ingredients of Agricultural Residues, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;

4. School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

[收稿日期] 20190608(001)

[基金项目] 广西科技计划基地和人才专项重点实验室建设项目(17-259-20);农作物废弃物功能成分研究协同创新中心建设项目(CICAR2017-Y1);广西科学研究与技术开发计划项目(桂科 AD17195025)

[第一作者] 俞春林,在读硕士,从事中药理论与药效筛选研究,E-mail:1551393728@qq.com

[通信作者] * 邓家刚,教授,博士生导师,从事中药基础理论与药效筛选研究,E-mail:dengjg53@126.com;

* 侯小涛,博士,教授,从事中药活性成分与质量控制研究,E-mail:xthou@126.com

[Abstract] Cinnamomi Ramulus is a dry tender branch of *Cinnamomum cassia* Presl, which is a multifunctional traditional Chinese medicine (TCM). Cinnamomi Ramulus has different efficacy under different compatibility environment. Complet medicine is a commonly used and relatively fixed compatibility form of two drugs, and it is the smallest unit in the compatibility of TCM. The four kinds of complet medicine commonly used in Cinnamomi Ramulus were as follows: the diaphoretics pungent in flavour and warm in property pairs include Cinnamomi Ramulus Ephedrae Herba and Cinnamomi Ramulus Bupleuri Radix complet medicine. The stasis dredge collaterals pairs involve Cinnamomi Ramulus Poria and Cinnamomi Ramulus Persicae Semen complet medicine. The regulation Qi and Blood Cinnamomi Ramulus Paeoniae Radix Alba complet medicine. Wenda Tongyang pairs consist of Cinnamomi Ramulus Aconiti Lateralis Radix Praeparata, Cinnamomi Ramulus Astragali Radix, and Cinnamomi Ramulus Glycyrrhizae Radix et Rhizoma complet medicine. After compatibility, some changes have taken place in the chemical composition of complet medicines. For example, after compatibility of Cinnamomi Ramulus and Ephedrae Herba, the content of effective components of both herbs decreases, and the chemical constituents that are not found in single herbs are produced. After compatibility of Cinnamomi Ramulus and Bupleuri Radix, the dissolution of active ingredients is related to compatibility ratio. The active ingredients of Cinnamomi Ramulus Poria, Cinnamomi Ramulus Paeoniae Radix Alba pair and Cinnamomi Ramulus Aconiti Lateralis Radix Praeparata have also changed to some extent. The content of active ingredients in Astragali Radix and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma both increase after compatibility with Cinnamomi Ramulus. Different complet medicine have different pharmacological effects, Cinnamomi Ramulus Ephedrae Herba complet medicine have the effect of transpiration and antipyretic, Cinnamomi Ramulus Bupleuri Radix complet medicine can analgesia. Cinnamomi Ramulus Poria complet medicine have the effect of diuretic, improve myocardial ischemia and so on. Cinnamomi Ramulus Persicae Semen complet medicine have the anti-coagulation action. Cinnamomi Ramulus Paeoniae Radix Alba complet medicine have the anti-inflammatory and analgesic activities. Cinnamomi Ramulus Aconiti Lateralis Radix Praeparata complet medicine have the effect of dispelling cold to relieve pain. Cinnamomi Ramulus Astragali Radix complet medicine have the many effects in relieving anti-coagulation, antioxidation and anti-myocardial ischemia. Cinnamomi Ramulus Glycyrrhizae Radix et Rhizoma complet medicine displays diverse activities, including antiarrhythmic, antithrombosis. In this paper, the chemical constituents and pharmacology of four kinds of complet medicine of Cinnamomi Ramulus were reviewed, which provided a reference for the better open utilization of Cinnamomi Ramulus complet medicine.

[Key words] complet medicine; Cinnamomi Ramulus; chemical composition; pharmacological effect

桂枝 (Cinnamomi Ramulus) 为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* 的干燥嫩枝, 始载于《名医别录》。作为常用中药, 其具有发汗解肌, 温通经脉, 助阳化气等功效^[1]。《本草疏证》中谓桂枝“尽其用之道有六: 曰营和, 曰通阳, 曰利水, 曰下气, 曰行瘀, 曰补中”^[2], 表明桂枝为一味多功效中药, 而多功效单味中药的配伍环境, 主导其在方中的功效发挥方向^[3]。历代医家在长期的临床实践中, 积累了许多以桂枝为君药或臣药的方剂应用经验, 药对也随之形成, 不断发展。“药对”又称“对药”, 是临床上常用的、相对固定的两味药物的配伍形式, 是中药配伍中的最小单位, 具有中药配伍的基本特点^[4], 最早见于《黄帝内经》半夏秫米汤中^[5]。药对配伍多从中药四气五味、升降沉浮、归经、毒性方面出

发^[4], 遵循“同类相须、相辅相成、相反相成、相制为用”等原则^[6], 从而达到减毒增效的目的^[7]。《伤寒论》全书共 113 方, 使用桂枝与其他中药配伍组成的方剂就有 41 方, 可见桂枝及其药对的重要性^[8]。桂枝药对根据其功效可分为辛温解表类、活血通络类、调和气血类及温达通阳类等 4 大类^[4]。辛温解表类中的桂枝-麻黄、桂枝-柴胡药对; 活血通络类中的桂枝-茯苓、桂枝-桃仁药对; 调和气血类中的桂枝-白芍药对; 温达阳气类中的桂枝-附子、桂枝-黄芪及桂枝-甘草药对。本文对四类不同功效桂枝药对的化学成分、药理作用进行综述, 探讨不同药对发挥功效方向的差异, 为临床合理、有效应用桂枝药对提供依据。

1 桂枝药对配伍后对其主要化学成分的影响

1.1 辛温解表类——桂枝-麻黄药对 麻黄碱为

麻黄主要活性成分,可兴奋中枢神经系统^[9],同时也是麻黄产生中枢神经系统毒性的主要成分^[10]。与单煎液相比,桂枝-麻黄配伍后,两味药中的主要有效成分均出现了不同程度的降低^[11],且出现了单味药中没有的新化学成分^[12-13],具体见表 1。同时麻黄-桂枝配伍后,可提高桂皮酸和桂皮醇的生物利用度^[14],增加了麻黄类生物碱在肺组织的分布、加快了麻黄类生物碱(除 NMP 外)从心组织的消除,延缓了在其他组织中的消除^[15],加速了麻黄碱在体内的代谢^[16],说明麻黄-桂枝配伍可能起到减毒增效的作用。

表 1 桂枝-麻黄配伍后化学成分的变化

Table 1 Change of chemical constituents of Cinnamomi Ramulus and Ephedrae Herba after compatibility

化学成分	来源	变化情况
去甲基伪麻黄碱	麻黄	-
去甲基麻黄碱	麻黄	-
麻黄碱	麻黄	-
伪麻黄碱	麻黄	-
甲基麻黄碱	麻黄	-
香豆素	桂枝	-
桂皮醇	桂枝	-
桂皮醛	桂枝	-
1,6-dimethylhepta-1,3,5-triene	麻桂挥发油	+
(+)-4-carene	麻桂挥发油	+
tetracyclo[4.2.1.1(2,5).0(9,10)]deca-3,7-diene	麻桂挥发油	+
globulol	麻桂挥发油	+
5,9,13-pentadecatrien-2-one,6,10,14-trimethyl-,(E,E)	麻桂挥发油	+

注:“-”表示化学成分含量降低;“+”表示产生新的化学成分。

1.2 辛温解表类——桂枝-柴胡药对 柴胡皂苷为柴胡主要成分,具有解热、镇痛、抗炎等作用^[17],而柴胡-桂枝不同配伍比例对柴胡皂苷的溶出量具有影响,见表 2。可见,当柴胡-桂枝配伍比例为 8:3 时有利于柴胡皂苷的煎出^[18],具有增效作用。

1.3 活血通络类——桂枝-茯苓药对 桂枝-茯苓配伍后,药对大部分挥发油组分溶出率增加,少数略有下降^[19],见表 3。其中,肉桂醛为桂枝主要药效成分^[20],溶出率增加近 3 倍^[19],提示桂枝-茯苓配伍后,具有增强桂枝功效作用^[19]。

1.4 调和气血类——桂枝-白芍药对 据报道,桂枝-白芍药对主要的入血成分主要含有肉桂酸、没食

表 2 不同比例柴胡-桂枝配伍后化学成分的变化

Table 2 Changes of chemical constituents of different proportions of Cinnamomi Ramulus and Bupleuri Radix after compatibility

化学成分	来源	柴桂配伍比例	变化
柴胡皂苷 a	柴胡	1:1	-
柴胡皂苷 b ₁	柴胡	1:1	+
柴胡皂苷 b ₂	柴胡	1:1	-
柴胡皂苷 d	柴胡	1:1	+
柴胡皂苷 a	柴胡	8:3	+
柴胡皂苷 b ₁	柴胡	8:3	+
柴胡皂苷 b ₂	柴胡	8:3	+
柴胡皂苷 d	柴胡	8:3	+

注:“-”表示化学成分含量降低;“+”表示化学成分含量增加。

表 3 桂枝-茯苓配伍后化学成分的变化

Table 3 Change of chemical constituents of Cinnamomi Ramulus and Poria after compatibility

化学成分	来源	变化
3-phenyl-2-propenal	桂茯苓挥发油	+
cinnamaldehyde	桂茯苓挥发油	+
3-(2-methoxyphenyl)-2-propenal	桂茯苓挥发油	-
2-propenoic acid-3-phenylmethyl	桂茯苓挥发油	-

注:“-”表示化学成分煎出率降低;“+”表示化学成分煎出率增加(表 4 同)。

子酸等 4 种有机酸和芍药苷、芍药内酯苷等 6 种芍药总苷单萜类化合物及香豆素类成分^[21]。该药对共煎时,虽没有产生新的化学成分^[22-23],但与单味桂枝相比,配伍后桂枝中的香豆素与肉桂酸煎出率均发生了变化。而与单味药白芍相比,该药对对白芍各成分如芍药苷内脂、芍药苷等煎出率均具有明显提高^[24],见表 4。该药对配伍后有效成分的变化为药效学基础提供了依据。

表 4 桂枝-白芍配伍后化学成分的变化

Table 4 Change of chemical constituents of Cinnamomi Ramulus and Paeoniae Radix Alba after compatibility

化学成分	来源	桂芍配伍情况	变化
香豆素	桂枝	5:3,1:2,1:1	+
肉桂酸	桂枝	5:3,1:2	-
芍药苷内脂	白芍	5:3,1:2,1:1	+
芍药苷	白芍	5:3,1:2,1:1	+

1.5 温达通阳类——桂枝-附子药对 乌头类总生物碱是附子主要有效组分,而乌头类双酯型生物碱

是其毒性组分^[25]。附子-桂枝配伍后,附子各成分总体增加 4.01%,附子总生物碱与酯型生物碱均出现了降低。说明桂枝-附子配伍后可降低附子毒烈之性,可能能引导附子较好地发挥散寒止痛作用^[26]。

1.6 温达通阳类——桂枝-黄芪药对 黄酮类化合物及皂苷类化合物均为黄芪重要活性成分^[27]。而黄芪-桂枝配伍后,总黄酮与皂苷提取率均有所提高^[28-29]。说明配伍有助于黄芪有效成分的煎出。

1.7 温达通阳类——桂枝-甘草药对 甘草酸、甘草次酸为甘草有效成分,具有抗病毒抗癌等作用^[30]。桂枝-甘草配伍后,总体成分并未发生改变,但桂枝有效成分桂皮醛煎出率增加、肉桂酸煎出率则下降,同时甘草酸的煎出率并无明显变化^[31-32]。此外,桂枝-甘草共煎时,适当增加桂枝剂量,可促进单味药药效组分的溶出,见表 5。但当超过一定剂量时,药效组分含量均会降低^[33]。但两者相配伍后,肉桂酸、甘草酸和甘草次酸在体内的消除速度降低且含量升高^[34],可能该药对配伍后可促进有效成分在体内的吸收。

表 5 桂枝-甘草中各组分溶出量最大的配伍比例
Table 5 Compatibility proportion of Cinnamomi Ramulus and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma with highest component content

化学成分	来源	配伍比例
甘草酸	甘草	2:1,3:2
甘草素	甘草	2:1,3:2
甘草苷	甘草	1:1
异甘草苷	甘草	1:1
异甘草素	甘草	1:1
桂皮醛	桂枝	2:1
香豆素	桂枝	2:1
桂皮醇	桂枝	2:1
桂皮酸	桂枝	2:1
苯甲酸钠	桂枝	1:1

2 桂枝药对传统功效与药理作用

2.1 桂枝药对的发展 桂枝为一味多功效中药,据《神农本草经》记载“味辛,温,主上气咳逆,结气,喉痹吐吸。利关节,补中益气。久服通神、轻身、不老”。先秦两汉时期,主要医书《五十二病方》《黄帝内经》和《伤寒杂病论》对桂枝的应用均有记载,药对配伍已初见雏形^[5]。《五十二病方》中,桂枝-黄芪配伍用于治疗疽病^[35]。桂枝药对在《伤寒论》中

主要用于散寒解表、温经通脉^[36];如被誉为“仲景群方之冠”^[37]的桂枝汤,多用于治疗太阳中风证,方中桂枝为君,芍药为臣,以 1:1 相配,共同发挥调和营卫作用。又如桂枝附子汤,桂枝与附子均为方中主药,用于治疗风寒湿痹^[38]。魏晋至隋唐时期,对桂枝药对的应用以继承为主,悉遵《神农本草经》,但也有略微不同^[39]。如桂枝-茯苓相配,在温阳化气的基础上,亦用于治疗妊娠恶阻,如茯苓丸^[40];而在《千金翼方》中,桂枝-茯苓药对亦用于养生等^[41]。桂枝-甘草药对既可用于孕妇有病或保生、也可用于散寒止痛等;桂枝-附子药对配伍肃肺降气之品,可利肺气止咳^[42]。宋金元时期,桂枝-麻黄药对在治疗温病、时行疫疠、暑热中均有应用^[39];明清时期,据《普济方》记载,桂枝用量有所减少,如炙甘草汤中桂枝只用三钱、八味地黄丸中,桂枝配伍附子,只用半两^[43];另桂枝白芍相配用于平肝^[43]或治痢^[44];纵观《临证指南医案》,可发现叶天士使用桂枝主要以解表、通阳、和营卫为主,与仲景所用无差别,只是剂量较轻^[39]。至近现代,张锡纯常用桂枝配伍黄芪以升举大气逐肝风、桂枝配伍柴胡舒肝气等^[45]。通过数据挖掘可发现,当代国医大师使用频次较高的桂枝药对为桂枝-茯苓药对、桂枝-甘草药对与桂枝白芍药对。其中,桂枝-茯苓药对常用于治疗心悸、水肿、胃痛、胸痹等;桂枝-甘草药对常用于痹症、感冒、水肿、胃痛等;桂枝-白芍药对常用于痹症、月经病、感冒喘证等^[46]。从历史的长河中,可以看出桂枝的功效极其广泛,通过不同的配伍,可发挥不同功效,充分体现了桂枝多功效的特点。

2.2 辛温解表类——桂枝-麻黄药对 桂枝-麻黄药对出自《伤寒论》麻黄汤,在大小青龙汤中均有应用,为辛温解表常用药对^[47]。其中麻黄辛苦性温,善开腠发汗,祛在表之寒,可宣肺平喘,利水消肿。桂枝性辛味温,发汗解肌,温通助阳。两者伍用,可温散表寒,令汗出而解^[4]。因而两者相须使用,可辛温解表,治太阳中风。桂枝-麻黄药对可促进大鼠足跖部汗腺分泌^[48-49],降低干酵母所致的发热大鼠肛温^[48-50],进一步说明该药对可发汗解热;且桂枝-麻黄配伍后,桂枝可拮抗麻黄的中枢兴奋作用,还可缓解焦虑情绪延长大鼠的睡眠时间^[10]。此外,该药对银屑病有一定的治疗作用^[51-52],可能与抑制角质形成细胞分泌 GCL20^[51]或促进排汗有关^[52]。

2.3 辛温解表类——桂枝-柴胡药对 桂枝-柴胡配伍使用,见于《伤寒论》柴胡桂枝汤。桂枝甘温助阳,行达表里,为太阳中风之要药^[53]。柴胡苦辛微

寒,长于疏散少阳半表里之邪,为少阳证之要药^[53]。二者相须使用,太阳少阳并治,可和解散寒,生津敛阴^[54],共奏退热解表之功,可治往来寒热及寒疟^[55]。

该药对可明显延长热致痛小鼠的痛阈时间,拮抗醋酸所致的小鼠疼痛,且该药对醇提液的镇痛效果与颅定痛无明显差异^[56],由此可见,桂枝-柴胡药对除具有传统认为的解表退热之功,还具有一定的镇痛作用,可能与柴胡-桂枝配伍后,可通阳散寒,行痹止痛有关。

2.4 活血通络类——桂枝-茯苓药对 桂枝-茯苓配伍使用,见《伤寒论》茯苓桂枝甘草大枣汤、茯苓桂枝白术甘草汤、五苓散等。桂枝温通心阳,通血脉,止悸痛;茯苓健脾利水,宁心安神,主治气血不足之心悸。桂枝得茯苓不发表而专于化气行水,茯苓得桂枝温阳除湿,两者相使配对,可利水补阳,消痰化癥,具有较强的利尿除湿作用^[4],故可用于治疗蓄水症、漏下等。

该药对可增加小鼠尿量,且利尿作用比速尿更持久^[57],验证了桂枝-茯苓药对的利尿功效;此外桂枝得茯苓后,可治气冲心悸,对慢性心肌缺血大鼠产生治疗作用,还可通过调节能量代谢和脂类代谢改善心肌缺血^[58],亦可提高环磷酸胺所致免疫抑制小鼠的脾脏指数和胸腺指数,增加机体免疫功能^[59]。

2.5 活血通络类——桂枝-桃仁药对 桂枝-桃仁配伍使用,见于《伤寒论》桃核承气汤。桃仁味苦甘平,泄降导下祛瘀,和畅气血生新,为活血通经常用之药;桂枝甘温助阳,可行里达表,有温通一身之阳气、流畅血脉而和血散瘀之功^[8]。桂枝-桃仁配伍使用,可破血逐瘀、活血通络,传统常用于治疗经血凝滞闭结,如应用于桂枝桃仁汤、桂枝丹皮桃仁汤等^[60]。现代药理研究表明,桂枝-桃仁配伍后,具有抗凝血作用,且较单味药强^[61]。

2.6 调和气血类——桂枝-白芍药对 桂枝-白芍配伍使用,见于《伤寒论》桂枝汤、桂枝芍药汤。桂枝和营解肌,通阳气而入卫祛邪。白芍和营敛阴,性涩收敛,养营血而入营和里。两药相伍,可发汗解肌,调和营卫^[62],亦可通过与诸药配伍,通阳行痹,祛风除湿,和营止痛,如桂枝芍药知母汤。故基于传统功效上,该药对具有抗炎镇痛作用^[63-66],能降低腹腔血管通透性,减少醋酸所致小鼠的扭体次数^[63],对滑膜炎^[67]、胸膜炎^[65]及二甲苯所致小鼠耳肿程度^[64,68-69]及大气承气汤所致的大鼠肠胃痉挛^[70]具有抑制作用,还可减少大鼠肉芽肿增生^[69],促进汗腺分泌,具有一定的发汗作用^[70]。

2.7 温达通阳类——桂枝-附子药对 桂枝-附子相须使用,可见于《伤寒论》桂枝附子汤^[54]。其中桂枝扶卫通阳,祛在表风邪,温经利关节。附子辛热燥烈,可祛寒止痛^[1]。二者相伍,既可宣痹止痛以治标,又可扶阳固表以治本,而达温经通络除痹之效^[3],故桂枝附子药对传统上常用于温经散寒,祛湿止痛。因而桂枝-附子药对可升高大鼠痛阈^[71],下调血清肿瘤坏死因子(TNF)- α ,白细胞介素(IL)-6水平作用^[72],降低炎症时血清中的一氧化氮(NO),丙二醛(MDA)的产生与释放^[73],抑制胶原诱导性关节炎(CIA)大鼠,佐剂性关节炎(AA)大鼠炎症^[72-73],具有一定的抗炎镇痛作用^[72]。此外,该药对还可上调甲状腺滤泡分泌的三碘甲腺原氨酸(T₃),四碘甲腺原氨酸(T₄)水平,升高HPT轴中垂体分泌的促甲状腺激素(TSH)水平,改善肾阳虚证^[74]。

2.8 温达通阳类——桂枝-黄芪药对 桂枝-黄芪配伍,可见于《金匮要略》黄芪桂枝五物汤。桂枝辛散温通,透达营卫;黄芪甘温益气,实卫固表,二者相配可举陷升阳,通阳行痹,传统上可用于治疗血痹;故桂枝-黄芪药对具有一定的心肌缺血预适应保护作用,不同剂量的桂枝-黄芪配伍可抑制大鼠心肌再灌注损伤时血清缺血修饰白蛋白(IMA)的升高,提高大鼠心肌再灌注损伤时热休克蛋白70(HSP70)的含量^[75]。该药对AA大鼠的原发性关节炎及继发性关节炎具有显著的抑制作用^[76]。此外,桂枝-黄芪配伍后还具有抗氧化作用,可清除DPPH自由基^[77]。

2.9 温达通阳类——桂枝-甘草药对 桂枝-甘草配伍,可见《伤寒论》桂枝甘草汤,该方仅由桂枝甘草组成,主发汗过多,心下悸欲得按者。桂枝温阳化饮,平冲降逆。甘草补中益气,甘平健脾。桂枝-甘草配伍,既有桂枝之辛,亦有甘草之甘,二者辛甘化阳而补阳^[53],具温通心阳、益气升血之功,传统上常用于温达心阳、降泄逆气等。研究表明,桂枝甘草汤有复杂的抗心肌缺血再灌注损伤作用^[78],可能是通过提高ATP酶活性、增加NO的含量、减轻钙超载、抑制心肌超氧化物歧化酶(SOD)活力的下降以及减少MDA生成量对心肌缺血再灌注损伤产生保护作用。桂枝-甘草配伍,专行营分,益心气,通心阳,故可用于心悸。其中桂枝甘草汤及其提取物的水组分,30%醇提物能明显对抗多种实验性心律失常;其30%乙醇洗脱乙酸乙酯部位对氯仿致心律失常小鼠的保护作用可能是通过抑制钙离子通道产生不同程

度而发挥作用^[79-80]。桂枝甘草汤还可明显提高心阳虚心动过缓模型大鼠的心率^[81],抑制维拉帕米致大鼠心率减慢^[82];其治疗心动过缓的作用机制之一可能为提高 Gs α 蛋白含量、干预大鼠心肌组织能量代谢酶^[83]。桂枝-甘草两者同归心经,合用可补中益气,温心阳,通血脉,因而桂枝甘草汤还能抑制 ADP 诱导的血小板聚集、对抗大鼠血栓形成^[84],可能是通过调节血小板的释放功能以及凝血、纤溶系统,发挥抑制血小板聚集作用^[32];也可能通过改善内皮细胞分泌功能,调节凝血和纤溶系统发挥抗血栓的作用^[85]。桂枝甘草汤还能有效改善心衰大鼠

的冠脉血流量,明显降低心肌梗死面积、抗胶原纤维异常增生;其保护心肌功能可能与其抗脂质氧化,清除氧化基及下调转化生长因子(TGF)- β_1 ,细胞间黏附因子-1(ICAM-1)表达有关^[86]。又因甘草味甘,可补益,桂枝助阳,两者伍用可益生气血,所以桂枝甘草汤亦可通过缓解运动性贫血大鼠的血浆总 SOD 活血代偿性增高以及降低血清铁浓度,改善运动性贫血大鼠的健康状态^[87]。此外,该药对可明显拮抗环磷酰胺所致的小鼠骨髓细胞微核率的增高^[88]。四类不同功效桂枝药对常见配伍剂量及君臣关系见表 6。

表 6 四类不同功效桂枝药对常见配伍剂量及君臣关系

Table 6 Common dosage and relationship between monarch and minister of four kinds of Cinnamomi Ramulus complet medicine

配伍	桂枝是否为君药	出处	参考文献
桂枝(二两)-麻黄(三两)	否	《伤寒论》麻黄汤	[89]
桂枝(三两)-麻黄(三两)	是	《伤寒论》小青龙汤	[54,90]
桂枝(二两)-麻黄(三两)	否	《金匮要略》麻黄加术汤	[89]
桂枝(二两)-麻黄(六两)	否	《伤寒论》大青龙汤	[90]
桂枝(一两半)-柴胡(四两)	否	《伤寒论》柴胡桂枝汤	[91]
桂枝(三两)-柴胡(半斤)	否	《伤寒论》柴胡桂枝干姜汤	[89]
桂枝(四两)-茯苓(半斤)	否	《金匮要略》茯苓桂枝甘草大枣汤	[92]
桂枝(二分)-茯苓(三分)	否	《金匮要略》五苓散	[93]
桂枝(三两)-茯苓(四两)	否	《伤寒论》茯苓桂枝白术甘草汤	[94]
桂枝(二两)-桃仁(五十个)	否	《伤寒论》桃核承气汤	[89]
桂枝(二两)-桃仁(五十个)	是	《伤寒保命集》桂枝桃仁汤	[95]
桂枝(三两)-白芍(三两)	是	《伤寒论》桂枝汤	[89]
桂枝(三两)-白芍(三两)	否	《伤寒论》当归四逆汤	[89]
桂枝(三两)-白芍(六两)	是	《伤寒论》桂枝加芍药汤	[89]
桂枝(三两)-附子(一枚)	是	《伤寒论》桂枝加附子汤	[89]
桂枝(四两)-附子(三枚)	是	《金匮要略》桂枝附子汤	[89]
桂枝(三两)-黄芪(三两)	是	《金匮要略》黄芪桂枝五物汤	[89]
桂枝(三两)-甘草(二两)	是	《伤寒论》桂枝汤	[89]
桂枝(四两)-甘草(二两)	是	《伤寒论》桂枝甘草汤	[89]
桂枝(三两)-甘草(四两)	否	《伤寒论》炙甘草汤	[89]
桂枝(五两)-甘草(二两)	是	《金匮要略》桂枝加桂汤	[89]

3 结语

本文对桂枝四类不同功效药对配伍后对有效成分的影响及传统应用与药理作用进行了归纳总结。通过对药对配伍后对化学成分的影响规律进行总结后,发现药对配伍后有效成分发生了一定的变化,从而起到减毒或增效的作用。其中,桂枝-麻黄配伍后,可提高桂皮酸和桂皮醇的生物利用度,增加了麻

黄类生物碱在肺组织中的分布;桂枝-柴胡不同比例配伍对柴胡皂苷的溶出量具有一定的影响,但柴胡-桂枝 8:3 时,柴胡皂苷的含量均高于柴胡单煎。桂枝-茯苓配伍后,桂枝中的主要成分 3-苯基-2-丙烯醛、肉桂醛等溶出率增加了 3 倍。同时,桂枝-白芍配伍后,不仅桂枝的香豆素煎出率有所提高,而且白芍主要成分芍药苷内脂、芍药苷等煎出率皆具有

明显提高。相反,桂枝-附子配伍后,附子总生物碱与酯型生物碱的含量降低。桂枝-黄芪配伍后,黄芪中的总黄酮及皂苷类提取率均有提高。桂枝-甘草共煎时,适当增加桂枝剂量,甘草的药效组分溶出率也会随着增加;此外,桂枝与甘草配伍后,肉桂酸、甘草酸和甘草次酸在体内的含量升高且代谢速度降低了。桂枝不同药对在不同配伍环境中发挥不同的功效,具有不同的药理作用。其中,桂枝-麻黄药对可辛温解表,具有解热发汗、镇静等作用。桂枝-柴胡药对可和解少阳,具有镇痛作用。桂枝-茯苓药对可利水补阳、消痰化癥,具有利尿作用、可改善心肌缺血、增强免疫力。而桂枝-桃仁药对可破血逐瘀、活血通络,具有抗凝血作用。桂枝-白芍药对可解肌发汗、和营止痛,具有抗炎镇痛及发汗作用。桂枝-附子药对可温经通络、散寒止痛,具有抗炎镇痛作用。桂枝-黄芪药对可益气通阳、散寒行痹,具有抗炎抗氧化作用,还可对抗心肌缺血。桂枝-甘草药对可温通助阳、活血定悸,对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用,还可抗心律失常、抗血栓及心力衰竭及改善运动性贫血。

总体而言,现国内外对桂枝药对的研究较少且不够深入。尤其对桂枝-桃仁药对、桂枝-附子药对及桂枝-柴胡药对的研究较缺乏,且药对配伍后协同增效的作用机制研究亦有待加强。在桂枝药对化学成分部分,现对桂枝-桃仁配伍的物质基础并无研究;且对其他药对配伍后化学成分发现变化的机制尚不明确;化学成分变化所导致的药对药效学改变亦鲜有报道,亟待深入研究。

[参考文献]

[1] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2002:53.

[2] 清邹澍. 本经疏证[M]. 上海:上海卫生出版社, 1957:82.

[3] 李文佳,郭迪,王迪. 桂枝调气和血药对配伍浅析[J]. 亚太传统医药,2018,14(6):126-127.

[4] 胥庆华. 中药药对大全[M]. 北京:中国中医药出版社,1996:1-2.

[5] 王嘉俊,李双蕾,李梦瑶. 中药药对的现代认识与研究[J]. 中医杂志,2016,57(8):701-704.

[6] 龚健,王胜鹏,陈美婉,等. 中药药对的系统研究(Ⅲ)——药剂学理论和新制剂开发[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2012,14(2):1329-1333.

[7] 宋佳,高晓霞,田俊生,等. 中药药对配伍机制的现代研究[J]. 中草药,2017,48(21):4367-4374.

[8] 郭延东. 张仲景运用桂枝对药探析[J]. 中国中医基础医学杂志,2011,17(4):430-431.

[9] 李佳莲,方磊,张永清,等. 麻黄的化学成分和药理活性的研究进展[J]. 中国现代中药,2012,14(7):21-27.

[10] 郑芳昊. 麻黄-桂枝药对配伍对麻黄碱引起的大鼠中枢神经系统毒副作用的保护机制研究[D]. 广州:南方医科大学,2015.

[11] 徐文杰,陈飞龙,谢颖,等. 不同配伍对比对麻黄-桂枝药对有效成分含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(10):84-88.

[12] 李晓如,梁逸曾,李晓宁. 气相色谱-质谱和化学计量学解析法分析药对麻黄-桂枝挥发油成分[J]. 药理学学报,2007,42(2):187-191.

[13] 林文硕,郭绍忠,黄浩,等. 麻黄与桂枝混合汤剂的红外光谱[J]. 光谱学与光谱分析,2009,29(7):1847-1850.

[14] 卫平,陈飞龙,马钦海,等. 麻黄-桂枝配伍对麻黄类生物碱、桂皮酸及桂皮醇在大鼠体内药动学的影响[J]. 中国药理学通报,2016,32(6):873-880.

[15] 卫平,马钦海,郭坤坤,等. 麻黄及麻黄-桂枝药对中麻黄类生物碱在大鼠体内组织分布的对比研究[J]. 中药药理与临床,2015,31(6):80-84.

[16] 郑芳昊,罗佳波. 微透析采样考察麻黄-桂枝药对配伍对麻黄碱药代动力学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(16):80-83.

[17] 辛国,赵昕彤,黄晓巍. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. 吉林中医药,2018,38(10):1196-1198.

[18] 李娉婷. 柴胡药对配伍对皂苷类成分影响及调节 RCT 的实验研究[D]. 广州:广州中医药大学,2016.

[19] 蔡文选,王贤亲,于晓敏,等. 交互移动窗口因子方法在桂枝-茯苓配伍前后挥发油组分及溶出率变化研究中的应用[J]. 中国中药杂志,2008,33(18):2056-2060.

[20] 沈映君. 中药解表方药研究[M]. 北京:中国医药科技出版社,2004:13.

[21] 陈永财,钱江辉,王彬辉,等. “桂枝与白芍”药对入血成分 UPLC-Q/TOF-MS 分析[J]. 中国现代应用药学,2017,34(12):1707-1711.

[22] 王连芝,董静艳. 桂枝与白芍配伍的 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中医药信息,2010,27(4):32-34.

[23] 陈建华,高兴,毕欣宁,等. 不同配比白芍、桂枝多组分大鼠肠渗透特性及其相互影响[J]. 中国现代应用药学,2017,34(11):1507-1511.

[24] 陈永财,钱江辉,王彬辉,等. “桂枝与白芍”药对不同比例配伍的 HPLC 指纹图谱探讨[J]. 中国医药导报,2017,14(13):29-33,64.

[25] 罗一帆,吴伟康,陈学文,等. 正交试验优化附子生物碱提取条件的实验研究[J]. 中药材,2005,(12):

- 1109-1111.
- [26] 叶强,石媛慧,彭成,等. 附子配伍桂枝肉桂调控药性研究[J]. 成都中医药大学学报,2011,34(3):65-68.
- [27] 聂娟,谢丽华,马港圆,等. 中药黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 湖南中医杂志,2018,34(7):228-231.
- [28] 娄桂芹,边洪荣,李胜兵. 黄芪桂枝五物汤中黄芪不同配伍对黄芪皂苷含量变化的影响[J]. 时珍国医国药,2007,(8):1946-1947.
- [29] 娄桂芹,边洪荣,张艳. 黄芪桂枝五物汤中黄芪不同配伍对总黄酮含量的影响[J]. 中药材,2009,32(8):1298-1299.
- [30] 杨豆,张卫波. 甘草化学成分及药理作用研究[J]. 湖南饲料,2017,(3):21-23.
- [31] 高洁,王沛坚,李红辉. 桂枝甘草汤“辛甘化阳”配伍的化学研究[A]. 中华中医药学会方剂学分会. 中华中医药学会方剂学会 2007 年年会论文集[C]. 中华中医药学会方剂学会分会,2007:3.
- [32] 李红辉. 桂枝甘草汤“辛甘化阳”药效基础初步研究[D]. 广州:广州中医药大学,2008.
- [33] 王佳琳,张贵君,向丽,等. 桂枝、炙甘草剂量变化对桂枝甘草汤药效组分的影响[J]. 现代药物与临床,2018,33(4):728-733.
- [34] WANG S N,SUN L J,GU L Q, et al. The comparative pharmacokinetics of four bioactive ingredients after administration of *Ramulus Cinnamomi-Radix glycyrrhizae* herb pair extract, *Ramulus Cinnamomi* extract and *Radix glycyrrhizae* extract [J]. *Biomedical Chromatography Bmc*, 2016, 30(8): 1270-1277.
- [35] 马王堆汉墓帛书整理小组. 五十二病方[M]. 北京:文物出版社,1979:94.
- [36] 汉·张仲景. 伤寒论[M]. 北京:中国医药科技出版社,2013:4-7.
- [37] 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.
- [38] 王道瑞. 中医学用心得集伤寒温病讲稿[M]. 北京:中国中医药出版社,2016:61.
- [39] 汤小虎. 百病之主桂枝说[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:75.
- [40] 唐·孙思邈. 孙思邈医学全书[M]. 太原:山西科学技术出版社,2016:35.
- [41] 唐·孙思邈. 千金翼方[M]. 彭建中,魏嵩有,点校. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:123-124.
- [42] 唐·王焘. 外台秘要[M]. 北京:人民卫生出版社,1955:255.
- [43] 明·朱橚. 普济方:第 4 册[M]. 北京:人民卫生出版社,1959:2034.
- [44] 清·叶天士. 临证指南医案[M]. 华岫云,编订. 北京:华夏出版社,1995:365-366.
- [45] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 北京:化学工业出版社,2018.
- [46] 汪琼. 基于数据挖掘的国医大师应用解表类药物的剂量及相关研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2017.
- [47] 刘国清. 麻黄汤组成原理研究[D]. 广州:第一军医大学,2005.
- [48] 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.
- [49] 沈映君,王一涛,陈蓉,等. 麻黄桂枝协同发汗作用的实验研究[J]. 成都中医学院学报,1986,(1):31-32,64.
- [50] WANG X M,XU W J,XU L K, et al. Antipyretic effect of herba ephedrae-Ramulus Cinnamomi herb pair on yeast-induced pyrexia rats; a metabolomics study [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(9):676-682.
- [51] 邹悦,蒋燕,郭顺. 麻黄-桂枝药对对白介素-22 诱导的 HaCaT 细胞分泌 CCL20 的影响[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(1):93-96.
- [52] 郭顺,时乐,张璐璐,等. 麻黄桂枝组方对豚鼠银屑病样模型的影响[J]. 实用临床医药杂志,2014,18(21):5-7,11.
- [53] 唐俊峰,聂根利,卫培峰. 中药药对效用发微[M]. 西安:第四军医大学出版社,2008:8.
- [54] 来要水,来要良. 伤寒杂病论方歌及详解[M]. 北京:人民军医出版社,2015:89.
- [55] 范颖,姜开运,张红梅. 中药药对配方理论及应用[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2015:192.
- [56] 唐伟军,卢新华,周大现,等. 桂枝与柴胡联用镇痛效应的药理学研究[J]. 湖南中医杂志,2004,(1):64-67.
- [57] 刘新,马成,盛萍,等. 茯苓与桂枝配伍对小鼠利尿的实验研究[J]. 新疆中医药,2009,27(5):45-48.
- [58] 刘镏. 茯苓-桂枝对改善心肌缺血配伍机制的代谢组学研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2016.
- [59] 刘新. 茯苓与桂枝配伍对小鼠利尿及免疫的实验研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2005.
- [60] 胡献国,罗友香,简晓春. 桂枝[M]. 北京:人民军医出版社,2014:399.
- [61] 周蓓. 桂枝桃仁及其配伍对抗凝血作用影响的研究[J]. 云南中医中药杂志,2014,35(1):62-63.
- [62] 彭成. 中药药理学[M]. 9 版. 北京:中国中医药出版社,2012:103-104.
- [63] 刘慧兰,欧阳建军. 桂枝、柴胡与白芍分别配伍的相关药效学研究[J]. 湖南中医药大学学报,2007,27(3):31-33.
- [64] 陈丽平. 白芍配合桂枝抗炎作用分析[J]. 中国现代药物应用,2011,5(4):175-176.
- [65] 唐菲,於建鹏,张松. 白芍配伍桂枝抗炎的药理学作

- 用及机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(2): 5-6.
- [66] 王晓燕. 白芍配伍桂枝抗炎的药理学作用和机制解析[J]. 临床医药文献杂志: 电子版, 2015, 2(21): 4304, 4308.
- [67] 王欢, 王庆甫, 杨黎黎, 等. 《伤寒论》中不同比例的桂枝配伍对骨关节炎滑膜炎性反应的作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 2202-2205.
- [68] 李佰玲. 浅析白芍配伍桂枝抗炎的作用[J]. 光明中医, 2012, 27(9): 1747-1748.
- [69] 曾灶昌. 白芍配伍桂枝的抗炎作用研究[J]. 中国医药导刊, 2009, 11(4): 617-619.
- [70] 吴贝贝. 《伤寒杂病论》中桂芍用量变化对发汗、止痛作用影响研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [71] 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.
- [72] 彭代平, 汤小虎, 周瑞彬. 桂枝温通经脉配伍对胶原诱导性关节炎大鼠的免疫调节作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(7): 813-818.
- [73] 孙雪莲, 马成. 附子与桂枝配伍对大鼠佐剂性关节炎的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, (14): 2124-2127.
- [74] 戴冰, 杨梦琳, 张嘉妮, 等. 从 HPT 轴角度探讨桂枝-附子在金匱肾气汤中温补肾阳的作用机理[J]. 中医药信息, 2018, 35(2): 43-46.
- [75] 刘善伟. 芪桂益脉灵及配伍对大鼠急性心肌缺血再灌注血清 IMA 及心肌 HSP70 的影响[D]. 黑龙江中医药大学, 2012.
- [76] 施旭光, 朱伟, 黄兆胜. 黄芪桂枝五物汤及其配伍对佐剂性关节炎大鼠的抗炎、抗氧化作用研究[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(3): 3-5.
- [77] 王荣, 孙艳平, 杨宽, 等. DPPH 和 T-AOC 测定法评价黄芪桂枝配伍的抗氧化能力研究[J]. 中医药导报, 2018, 24(23): 63-64, 69.
- [78] 于海. 桂枝甘草汤及其提取物组分对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2007.
- [79] 李冀, 赵伟国, 李胜志, 等. 桂枝甘草汤提取物组分对大鼠心肌缺血再灌注心律失常的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 2052-2054.
- [80] 李冀, 于海, 李胜志, 等. 桂枝甘草汤及其提取物组分对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究[J]. 中医药信息, 2011, 28(1): 27-29.
- [81] 冯善涛, 李立煌, 任利. 桂枝甘草汤对心阳虚心动过缓大鼠窦房结 Gs α 蛋白含量的影响[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(1): 11-13.
- [82] 陈燕, 任利, 施文荣. 桂枝甘草汤对心动过缓大鼠的作用[J]. 福建中医药大学学报, 2013, 23(3): 28-29.
- [83] 姚风云, 刘成, 刘春花, 等. 《伤寒论》桂枝甘草配伍对心阳虚证大鼠心肌能量代谢酶活性的影响[J]. 中医研究, 2015, 28(1): 59-62.
- [84] 王秋, 王占石. 桂枝甘草汤温经通脉的药效学研究[J]. 中医药研究, 2002, (5): 41-42.
- [85] 罗丹冬, 张会平, 王沛坚, 等. 桂枝甘草汤提取物抗血栓形成的药效及机理的初步研究[J]. 新中医, 2010, 42(7): 109-111, 7.
- [86] 申冬冬. 桂枝甘草汤对心力衰竭大鼠心肌凋亡及心肌细胞 TGF- β_1 、ICAM-1 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4): 932-935.
- [87] 傅梦薇, 韩宜臻, 彭煜, 等. 桂枝甘草汤对运动性贫血大鼠血浆总超氧化物歧化酶和血清铁的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(3): 412-415.
- [88] 沈建伟, 王明艳, 赵凤鸣, 等. 两种中药复方拮抗环磷酰胺致突变作用的研究[J]. 癌变·畸变·突变, 1999, 11(1): 39-40.
- [89] 张建荣. 经方观止[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 1-501.
- [90] 史光伟, 王凯莉, 郭宏明, 等. 基于“太阳为开”图解大、小青龙汤[J]. 中医药导报, 2018, 24(16): 17-19.
- [91] 清·张璐. 伤寒缙论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 184.
- [92] 吕志杰. 张仲景方剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 260.
- [93] 刘献琳. 金匱要略语释[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2017: 148.
- [94] 苏世屏. 伤寒论原文真义[M]. 广州: 广东科技出版社, 2017: 88.
- [95] 郑全雄. 张仲景方方族[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 25.

[责任编辑 孙丛丛]