桂枝-泽泻治疗外感疾病中医认识及现代药学研究进展

曹玉清[1]，郭旸[1]，尚希钰[1]，贾紫涵[2]，熊一白[1]，陈仁波[1]，张磊[3]，佟琳[3]，张华敏[4*]，马艳[1,2*]
（1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所，北京 100700；2. 中国中医科学院 中药研究所，北京 100700；3. 中国中医科学院 中医药信息研究所，北京 100700；
4. 中国中医科学院 中医基础理论研究所，北京 100700）

［摘要］ 桂枝及泽泻是治疗外感疾病的常用中药，桂枝性味辛、甘、温，宣肺散寒，开通腠理，温阳化气，助水液从太阳经而去，具祛湿之功；泽泻甘、寒，渗湿利水，通调水道而泻肺中水饮，且可利小便而除湿热。药对是从历代医家用药经验积累中提炼出来，针对特定病症经过临床应用被证明组成简单且行之有效的配伍。桂枝-泽泻药对是五苓散等古代经典名方的重要组成，二者配伍共奏利水渗湿，温阳化气之功，是治疗外感表证、水湿内停的代表方。通过梳理古代文献发现有数千年散寒除湿作用桂枝-泽泻药对配伍组成的复方方剂数量较多、临床使用广泛。现代药理学研究表明桂枝的有效成分桂皮醛、肉桂酸等，泽泻的有效成分泽泻醇A、23-乙酰泽泻醇B等具有抗炎、抗病毒及免疫调节等作用，且安全性较高，含有该药对配伍的清肺排毒汤在抗击新型冠状病毒感染中发挥了重要作用。尽管关于桂枝、泽泻的各自的相关药学研究较多，然而对该药对研究较少。笔者对桂枝和泽泻治疗外感疾病的中医认识，及二者配伍前后的化学成分、药理作用、毒理学等方面进行系统梳理总结，为进一步研究和拓宽临床应用提供参考。

［关键词］ 桂枝；泽泻；外感疾病；现代药学研究；药对
［中图分类号］ R2-0；R33；R511.6；G353.11 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903（2024）24-0279-10
［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.20240739 ［增强出版附件］ 内容详见http://www.syfjxzz.com或http://cnki.net
［网络出版地址］ https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240530.1154.001
［网络出版日期］ 2024-05-31 15:17:28

Cinnamomi Ramulus-Alismatis Rhizoma in Treatment of External-contraction Diseases from Traditional Chinese Medicine and Modern Pharmacy: A Review

CAO Yuqing[1], GUO Yang[1], SHANG Xiyu[1], JIA Zihan[2], XIONG Yibai[1], CHEN Renbo[1], ZHANG Lei[3], TONG Lin[3], ZHANG Huamin[4*], MA Yan[1,2*]
（1. *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700, *China*; 2. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700, *China*; 3. *Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700, *China*;
4. *Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700, *China*）

［**Abstract**］ Cinnamomi Ramulus and Alismatis Rhizoma are commonly used in the treatment of external-contraction diseases. Cinnamomi Ramulus is pungent, sweet, and warm, with the effects of ventilating lung and dispersing cold, warming Yang and transforming Qi, and promoting water and liquid flow from Taiyang

［收稿日期］ 2024-04-07
［基金项目］ 国家自然科学基金项目（82274350，82105055，82305440）；中国中医科学院科技创新工程中医临床基础学科创新团队项目（CI2021B003）；中国中医科学院科技创新工程项目（CI2021A00704，CI2021A01314）
［第一作者］ 曹玉清，在读硕士，从事中西医结合防治传染病（疫病）研究，E-mail：cyq2000224@163.com
［通信作者］ *马艳，研究员，从事疫病流行病学及防治，E-mail：mayan0825@sina.com；
*张华敏，研究员，从事中医理论基础研究，E-mail：hmzhang@icmm.ac.cn

meridian to remove dampness. Alismatis Rhizoma is sweet and cold, with the effects of draining dampness and promoting urination, regulating the waterway, removing water retention in lung, and promoting urination to remove dampness and heat. Herbal pairs are extracted from the accumulated experience of medical practitioners over the ages in the use of medicines and have been proved by clinical application to be composed of simple and effective combinations for specific diseases. The herb pair Cinnamomi Ramulus-Alismatis Rhizoma is an important part in ancient classic formulas such as Wulingsan. Both herbs play a role in draining dampness and promoting urination, warming Yang and transforming Qi, being a representative herb pair used for treating external-contraction exterior syndrome and water retention inside. The review of ancient medical publications revealed that there were a large number of compound formulas containing Cinnamomi Ramulus-Alismatis Rhizoma for dispersing cold and removing dampness, which were widely used for thousands of years in clinical practice. Modern pharmacological studies have shown that the active pharmacological components of Cinnamomi Ramulus (cinnamaldehyde and cinnamic acid) and Alismatis Rhizoma (alisol A and 23-acetate alisol B) have anti-inflammatory, antiviral, and immunoregulatory effects and high safety. Qingfei Paidu decoction containing this herbal pair played an important role in fighting against COVID-19. Despite the extensive pharmacological studies on Cinnamomi Ramulus and Alismatis Rhizoma, few studies have been carried out regarding this herb pair. This paper summarizes the traditional Chinese medicine knowledge about Cinnamomi Ramulus and Alismatis Rhizoma in the treatment of external-contraction diseases and summarizes the chemical composition, pharmacological effects, toxicology and other aspects of the two herbs before and after compatibility, aiming to provide a reference for further research and clinical application.

[**Keywords**] Cinnamomi Ramulus; Alismatis Rhizoma; external-contraction diseases; modern pharmacological research; herb pair

外感疾病是感受风、寒、暑、湿、燥、火六淫病邪，或时行疫毒、虫毒，导致人体气血阴阳失调、脏腑功能紊乱的一类疾病[1]。根据古代文献记载包括伤寒、温病、疫病等，相当于现代医学中的感染性或传染性疾病。其病因是指由外而入，从皮毛、口鼻侵入机体而引发。外感疾病的致病因素，包括六淫和疫疠，中医称为“病气”或者“疫毒”[2-5]。桂枝-泽泻药对是治疗外感疾病的中药，清朝名医医案专著《临证指南医案》中记载了桂枝和中药的配伍情况，其中桂枝-泽泻药对配伍的频数为47，位于桂枝和中药配伍排名中的第11位[6]，表明该药对配伍在历代医案中使用频率较高。现代药学关于桂枝或者泽泻的相关研究日新月异，然而关于此药对的研究较少。笔者将从桂枝-泽泻药对在中医方面的论述以及现代药理学研究深入探讨该药对治疗外感疾病机制，为深入研究和临床应用提供参考。

1 桂枝-泽泻药对配伍的中医理论基础

1.1 桂枝-泽泻古代文献记载 桂枝（Cinnamomi Ramulus）为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* 的干燥嫩枝，用药历史悠久，在本草学著作中被列为上品，其功效首见于《神农本草经》：“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[7]。”其与人体的十二经脉相通，主要归属于心、肺和膀胱经，具有解肌发表、温通经脉、助阳化气的功效，主治风寒表证、寒湿痹痛等病证。桂枝在《五十二病方》《黄帝内经》的应用均有记载。此外，桂枝作为《伤寒论》第一首方桂枝汤的君药，为历代医家广泛应用，其辛甘化阳，扶正气以抵御邪气，一药而表里同治。在历代医家的临床实践中，积累了大量以桂枝为君或臣药的方剂应用经验，药对也随之形成并发展。

泽泻（Alismatis Rhizoma）为泽泻科植物泽泻 *Alisma orientale* 的干燥块茎，具有数千年的药用历史，泽泻最早记载于《国风·魏风·汾沮洳》，内容记载：“言采其荬。”陆玑疏：“今泽泻也。”即荬为泽泻古称。泽泻首次被作为药材记载于《神农本草经》，并将其列为上品。历代医书古籍中均有记载，也是许多经典名方的主要组成部分。因泽泻主泻水而上行，故又名水泻，其功效“利水渗湿，泄热，化浊降脂[8-14]。”《名医别录》言泽泻功效“逐膀胱、三焦停水[15]。”《本草衍义》言泽泻“其功尤长于行水[16]。”《本草纲目》言泽泻：“气平，味甘而淡，淡能渗泄，气味俱薄，所以利水而泄下[17]。”综上，泽泻具有利水渗湿泄热之功，可泌别清浊，上行下济，利水不伤

阴，攻邪不碍正。

1.2 桂枝-泽泻药对配伍功效 药对是从历代医家用药经验中提炼出来，经过临床应用证明能够提高临床治疗效果，有一定理论基础和组合规律的针对特定病症的药味配伍[18-21]。桂枝、泽泻配伍应用首见于《伤寒杂病论》，此后历代医家多次使用该药对配伍方剂，其临床主治病症范围随时代发展而不断拓展，可治疗伤寒、水肿、泄泻等病症，疾病病因病机或是因寒、暑、湿、热等外邪侵入机体致病，导致机体脾胃虚弱、脏腑失和而致病，形成寒湿阻滞、湿热内蕴、痰湿瘀滞等证，该药对临床应用延续至今。

笔者通过检索中国中医科学院中医药信息研究所研制的古代经典名方数据库和已上市中成药数据库中包含桂枝-泽泻药对治疗外感疾病的古代方剂和中成药，研究共搜集79条古代方剂数据和25条现代中成药数据，其中主治外感疾病的包括16种古代方剂和8种现代中成药，见增强出版附加材料。总结发现最具代表性的方剂为五苓散，16首古代方剂中（除五苓散之外）和8种中成药中，绝大多数均是在五苓散主治基础之上衍生而来。其中古代方剂二宜丸、四胜饮、胃苓汤、香连术苓汤、柴苓汤、《伤寒六书》导赤散、薷苓汤、五苓散加附子苍术木瓜汤、天水五苓散、柴苓平胃汤共10首古代方剂药物组成包含了五苓散完整的5味药物。由此可见五苓散作为祛湿剂基础方，以桂枝-泽泻为核心，具有利水渗湿，温阳化气之功效[22]。外邪六淫及疠气侵袭人体，大多从太阳而入[23]。《伤寒杂病论》对五苓散治疗外感病证核心病机可概括为：太阳病发汗后，渴欲饮水，小便不利。人体感受外邪后，若表证未解，外邪进一步循经传腑，则津液不得正常输布，上不承于口而下不输于膀胱，导致三焦不利，水饮内停[24-25]。《本草求真》[26]言桂枝“能入肺而利气，入膀胱化气而利水”，一曰桂枝辛温发散以去表邪，二曰桂枝宣水中之阳，温阳化气利水；言泽泻“能入膀胱气分，功专利水除湿”，故用泽泻通利三焦水道。相关研究从水液输布的角度论述桂枝泽泻的配伍效果，桂枝宣发，可助脾运送精微物质，泽泻淡渗，助水气上归于肺，二者配伍又使得水液下行，输于下焦膀胱[27]。

五苓散的药用价值延续至今。新型冠状病毒感染（新冠感染）流行期间，在我国中医药的应用对控制新冠疫情发挥了重要作用[28-33]。其中，在中医药治疗新冠肺炎的临床有效方剂中，有数千年散寒除湿作用的高级别循证依据的“桂枝”“泽泻”出现的频次较高[34]。桂枝性味辛、甘、温，宣肺散寒，开通腠理，温阳化气，助水液从太阳经而去，具祛湿之功；泽泻甘、寒，渗湿利水，通调水道而泻肺中水饮，且可利小便而除湿热[35-36]。两药既可散寒，又可除湿，切中新冠感染的核心病机。新冠感染以发热、咳嗽、乏力、呼吸困难等症状为主[37-39]，作为抗击新冠感染的唯一的中医药通用方（即适于轻型、普通型、重型及危重型），清肺排毒汤由五苓散、麻杏石甘汤、射干麻黄汤及小柴胡汤加减化裁而成[40]，而以桂枝-泽泻为核心的五苓散，病位虽在肺，因肺能通调水道，下达膀胱[41]，疗效明确，成分清晰，二者1∶1配伍，既散表邪，又能利水渗湿，温阳化气[42-43]。清肺排毒汤治疗新冠感染的临床研究表明，其可显著改善新冠患者的临床症状、促进核酸转阴、减轻转重比例、缩短病程、降低死亡率等，并降低了不良反应的发生率[44-53]。

2 桂枝、泽泻及药对的现代药学研究

中药药物化学成分研究是中医药现代化研究基础之一。随着现代分离、提取、鉴定等科学技术的发展，中药在药效物质基础研究领域上取得了重大进展。目前临床上桂枝-泽泻配伍主要以温阳利水功效治疗六淫、疫毒为主，尤其是兼有湿邪的外感疾病、水液代谢障碍等疾病。因中药存在多成分、多途径、多靶点协同作用的特征，笔者就桂枝、泽泻及药对在治疗外感疾病的药理学方面的研究进展进行系统的梳理。

2.1 药物化学研究 目前关于桂枝及泽泻化学成分研究较多。桂枝不仅含有桂皮醇、桂皮醛等挥发油和以桂皮酸为主的有机酸类等有效化学成分，还包括香豆素类、鞣质类、糖类、甾体类等有效成分[54]。桂皮醛在挥发性油类中占70%~80%，王丹等[55]对中药桂枝70%乙醇提取物的乙酸乙酯等部位进行分离纯化，发现22个化合物，其中13个为苯丙素类，提示苯丙素类化合物是桂枝主要化学成分之一，其药理活性主要集中在肉桂醛。肉桂醛又称桂皮醛，在桂枝挥发油成分中发挥主要药理活性。相关研究发现桂枝含有7种有机酸[34]，桂皮酸为主要成分，蔡芷辰等[56]采用硅胶、凝胶等色谱方法从桂枝乙醇提取物中分离得到16个化合物，首次分离出3-羟基-4-甲氧基苯甲酸、香草酸等9种化合物。

从20世纪60年代起，截止到目前国内外学者从泽泻中分离鉴定的化学成分有近百种[57]。泽泻中的化学成分主要为萜类化合物，同时还包含糖类、含氮化合物、苯丙素等。然而，对于泽泻化学成分的研究主要集中在三萜、倍半萜、二萜，三萜类化

合物因其含量高、生物活性强，是泽泻最主要的药效活性物质，也是研究最多的成分之一[58]。三萜类的化学骨架绝大部分是alisolA~X及其衍生物和以alismanolA~Q为代表的原萜烷型四环三萜，均由23-乙酰泽泻醇B衍生而来[58]。倍半萜是泽泻的另一种化学物质，是泽泻中的次要成分，愈创木烷型是其主要的化学成分[59]。目前，泽泻中分离得到的二萜类化合物均为贝壳杉烷型二萜[60]。目前国内外相关学者对桂枝及泽泻化学研究的较为关注，为进一步的深入研究助力阐明其防病治病的作用机理提供了有利的条件。

2.2 药理学研究

2.2.1 抗炎作用 相关研究表明桂枝具有抗炎、抗病毒、解热、利尿、镇痛、抑菌、扩血管、抗氧化等作用[34,61]。桂枝中的肉桂酸、桂皮醛对新冠感染具有抗炎作用[62]，桂枝挥发性油类对体外新型冠状病毒、甲型流感病毒的增殖具有显著抑制和直接杀灭作用[63]，从而进一步降低病毒对人体细胞的攻击。桂枝挥发油对大肠杆菌内毒素（LPS）诱导的急性肺炎的抗炎作用机制可能为通过降低白细胞的聚集程度治疗风寒感冒伴发早、中、晚期的炎症，具有一定的抗炎作用[64]。有研究指出，桂枝挥发油可参与机体抗炎免疫反应，其抗炎作用机制研究主要和Toll样受体及核转录因子-κB（NF-κB）的信号通路有关[65]。桂皮酸及桂皮醛可通过抗炎和抗氧化减轻大鼠的急性心肌缺血损伤[66]。GUO等[67]研究发现肉桂醛能够降低大鼠脑微血管内皮细胞白细胞介素-1β（IL-1β）诱导环氧合酶-2（COX-2），张畅斌等[68]通过对桂枝汤中6种苯丙烯类化合物对COX-2及前列腺素合酶（PGES）研究，发现桂皮醛作用最强，在32 mg·L^{-1}时显著抑制COX-2和膜结合型前列腺素E_2合酶-1（mPGES-1）；而COX-2和mPGES-1由桂枝汤苯丙烯类化合物抑制前列腺素E_2（PGE_2）分泌，进而发挥抗炎解热作用的重要机制。此外，研究表明以桂枝为组成成分的方剂具有体温双向调节、抗炎、抗病毒等作用，是桂枝发挥其解肌发表功效治疗发热恶风等风寒表证的药理学机制[69]。

泽泻醇提物、水提物及多种单体成分均有抗炎作用[59,70-72]。研究表明泽泻中的泽泻醇对新冠肺炎具有抗炎作用[58]。泽泻能治疗肺炎，能够抑制中性粒细胞向肺部浸润[73]。对于A549细胞中的B2受体，泽泻醇A的化合物在一定浓度下可以阻断缓激肽反应，具有缓激肽受体B_2的拮抗活性，即泽泻醇A是抗新冠感染的有效成分[58]。网络药理学研究发现23-乙酰泽泻醇B通过抑制Toll样受体4（TLR4）-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶1（NOX1）/活性氧（ROS）信号通路表现出抗炎作用且效果显著[74]。泽泻总三萜能够通过下调白细胞介素-6（IL-6）发挥抗炎作用[75]，相关研究发现泽泻不仅显著降低一氧化氮的释放，可显著下调IL-1β、IL-6、COX-2、诱导型一氧化氮合酶（iNOS）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等炎症因子mRNA的表达，以减轻局部炎症反应[70,76-77]。泽泻的甲醇提取物泽泻醇A、泽泻醇B及其单醋酸酯和其他三萜类化合物能够抑制LPS激活巨噬细胞产生一氧化氮NO[71]。NO是一种自由基，与血管扩张、非特异性宿主防御、急慢性炎症等生理病理过程有关，可以在巨噬细胞等各种细胞中对白细胞介素、LPS等促炎剂反应时表达。黄小强等[78]研究表明泽泻总三萜能够有效抑制LPS刺激巨噬细胞所释放大量的TNF-α、IL-1β和IL-6炎症因子的分泌，对LSP诱导的急性肺损伤具有一定的保护作用，显示出较好的抗炎效果。BI等[79]研究发现泽泻醇F和25-脱水泽泻醇F能够抑制蛋白激酶磷酸化，从而抑制NF-κB通路。24-乙酰泽泻醇A能够使磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶（p-ERK1/2）的表达降低，以发挥抗炎作用[80]。此外，泽泻提取物能够提高腺嘌呤诱导的慢性肾脏病大鼠体内不饱和脂肪酸二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸的水平，而这两种不饱和脂肪酸水平的下降与p65、iNOS和COX-2的增加有关，提示泽泻醇提取物具有抗炎的作用[81]。MENG等[82]研究发现23-乙酰泽泻醇B治疗逆转了甲硫氨酸和胆碱缺乏（MCD）饮食引起的炎症基因表达的增加，显著降低了血清肝酶丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）的水平，以及炎症趋化因子单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）和小鼠角朊细胞衍生趋化因子（mKC）的水平，发挥抗炎作用。

五苓散可以通过多环节、多通路发挥抗炎作用。YANG等[83]通过不同浓度五苓散干预ICR小鼠高果糖所致高尿酸血症和肾功能障碍模型，发现五苓散能明显减轻肾小球炎症细胞的浸润，改善肾脏排泄功能和抑制炎症反应，从而发挥肾脏保护作用。其作用机制可能与抑制TLR4/髓样分化因子88（MyD88）信号传导和NOD样受体蛋白3（NLRP3）炎性体激活，从而减少体内IL-1β的产生有关。真武汤联合五苓散治疗肺系疾病，能够抑制TNF-α及IL-8的表达，从而减轻炎症反应，改善肺功能[84]。

桂枝和泽泻单味药在抗炎作用方面研究较为

深入，通过桂枝挥发油、桂皮醛、桂皮酸，以及泽泻醇A、23-乙酰泽泻醇B等多种活性物质发挥抗炎作用，且二者抗炎过程的共同点为均可以通过下调白细胞介素和COX-2来实现。但对二者配伍抗炎机制的研究基础较少，未来应进一步加强此药对配伍的研究，为指导临床应用提供数据支持。

2.2.2 免疫调节作用 研究发现桂枝及其活性成分具有免疫调节作用。桂枝浸膏对小鼠病毒性肺炎引起的单核巨噬细胞系统功能抑制有明显改善作用，然而对正常小鼠无明显影响，提示其有抗补体活性的作用[85]。刘蓉等[86-87]通过桂枝挥发性油类中的活性成分桂皮醛作用于感染流感病毒的犬肾小管上皮细胞（MDCK）为载体，发现该细胞上清液中干扰素-β（IFN-β）、白细胞介素-1受体相关激酶-4（IRAK-4）、Toll样受体7（TLR7）的基因表达水平均显著上调，IFN参与机体免疫调节，能够增强NK细胞、T淋巴细胞、巨噬细胞活性，提高流感病毒性肺炎小鼠的死亡保护率。研究报道桂枝汤对组胺所致豚鼠哮喘有一定抑制作用，能抑制小牛血清蛋内诱发的迟发型超敏反应，具有免疫功能的双向调节作用[88]。王俨如等[89]发现桂皮醛及肉桂酸具有明显的促进SPL增殖转化的作用，与对照组比较，差异有统计学意义，提示其具有一定的免疫活性。

泽泻的免疫活性物质是酸性多糖Alisman PⅡ和Alisman SⅠ[90-91]。张朝凤等[92]发现结果表明原烷类成分24-乙酰泽泻醇A、23-乙酰泽泻醇B和13B，17B-环氧泽泻醇A具有剂量依赖性免疫抑制趋势。作为人体重要的免疫系统之一，补体系统的正常激活可消灭外来微生物，维持机体平衡，而异常激活将引起人体免疫系统过度反应，SARS等呼吸系统传染病亦和补体系统过度激活相关[93]。MATSUDA等[94]研究显示泽泻中的泽泻醇A、泽泻醇B等共4种三萜类化合物可以抑制补体溶血的作用，提示泽泻具有抗补体活性。KUBO等[95]研究发现泽泻不仅能抑制抗体介导的过敏反应，还能影响细胞反应，应该被认为是治疗过敏反应的物质。尹春萍等[96]报道泽泻的有效成分具有免疫调节作用如增强网状内皮系统活性、抑制LPS激活的白细胞产生一氧化氮以及抗过敏等。LEE等[97]报道泽泻醇及其衍生物减轻NC/Nga小鼠特应性皮炎动物模型半抗原性皮炎症，提示其具有抑制速发型和迟发型超敏反应活性。

五苓散能显著改善T淋巴细胞功能，调节机体免疫功能。孙建民[98]对测定轮状病毒感染腹泻患儿外周T淋巴细胞亚群水平发现，加味五苓散治疗患儿的临床症状、各项指标等均有明显改善作用，其纠正免疫失衡机制与增强巨噬细胞、淋巴细胞等对靶细胞的特异细胞毒作用有关。

人体的免疫系统并非孤立存在，免疫系统的调节很可能是多途径的。笔者梳理发现桂枝及泽泻及其活性成分均能发挥免疫调节作用，然而桂枝的研究相对较少，而桂枝-泽泻药对的免疫调节相关研究更少。因此应深入研究桂枝、泽泻及其药对在细胞免疫、体液免疫、分子免疫及对免疫细胞等方面的研究，为指导临床应用提供有力的支撑。

2.2.3 抗病毒作用 桂枝中的有效成分挥发油和桂皮醛对流感病毒具有抑制作用。桂枝对人喉表皮样癌细胞（HEp-2）和肺腺癌A549细胞中的人类呼吸道合胞病毒（HRSV）感染具有很强的抗病毒活性。YEH等[99]在300 g·L^{-1}质量浓度下发现桂枝水提物对合胞体形成的抑制率高达99.7%，其机制可能为通过抑制F蛋白的翻译，降低其表达，有效抑制HRSV诱导的斑块形成，从而抑制病毒附着和传播。

泽泻的有效成分23-乙酰泽泻醇B对体外和体内对不同种类的新型冠状病毒具有广泛抑制作用。DU等[100]用Alpha、Delta、Omicron等变异感染的Caco-2细胞检测了泽泻醇A/B/C及其醋酸盐衍生物的抗病毒活性，结果发现23-乙酰泽泻醇B能显著减少CD4$^+$ T淋巴细胞和CD11b$^+$巨噬细胞浸润，改善肺损伤，并能有效减轻鼻甲中的病毒载量。

研究发现清肺排毒汤的主要靶点集中在病毒感染和肺部损伤的通路上，清肺排毒汤通过针对病毒复制所必需的核糖体蛋白从而抑制病毒mRNA的翻译，并阻止其相互作用以达到发挥抗病毒的效果[101]。有临床研究表明，五苓散加减联合西医治疗慢性乙型肝炎效果优于西医单独用药治疗，能够提高机体抗病毒功能和抑制病毒复制[102]。

综上所述，桂枝通过抑制F蛋白表达抑制病毒和人体细胞膜融合，从而阻断致病途径；泽泻的有效活性成分能够减少病毒复制。然而单味药及该药对治疗外感疾病抗病毒机制的研究较少，应结合已有研究对抗病毒机制进行进一步研究。

2.2.4 利尿作用 桂枝的有效活性成分具有利尿的药理作用。王琍文等[103]探究50%五苓散煎剂和五苓散中五味单药对不麻醉鼠利尿作用，结果发现，五苓散中主要发挥利尿作用的单药为桂枝、泽泻、白术，而桂枝（静脉注射剂量为0.029 g·kg^{-1}）的利尿作用比其他四味药物更强。陈少丽等[104]发现

金匮肾气丸、五苓散及去术五苓散均能明显增加小鼠尿量，三方中均配伍了桂枝；同时发现去桂五苓散的利尿作用显著减弱，故认为桂枝是五苓散的主要利尿成分之一。但目前关于具体有效活性成分研究较少，具体成分尚不明确。

泽泻利尿的活性有效成分研究较多，主要集中在泽泻醇A、24-乙酰泽泻醇A、泽泻醇B、23-乙酰泽泻醇B等药理成分上，已证实泽泻醇提物和水提物均具有良好的利尿作用[105]。黄小强等[106]研究表明泽泻乙酸乙酯和正丁醇提取部位低、中剂量可显著增加水负荷大鼠的排尿量，说明泽泻利尿活性物质基础集中在泽泻三萜类化合物里的乙酸乙酯和正丁醇，也说明泽泻对利尿具有双向调节作用。泽泻水提物可对正常大鼠尿量产生影响，在肾脏髓质组织中能检测到AQP2RT-PCR产物的表达[107]。

以上实验结果从中医角度解读，桂枝属解表药，泽泻属利水渗湿药，单用桂枝水饮难去，独行泽泻则表邪不解，用解表药搭配利水渗湿药对外感疾病的治疗可起到表里同治的作用。

2.2.5 其他作用 桂枝在治疗外感疾病方面还具有调节体温、促进血管扩张、促进发汗的作用。桂枝解热活性有效成分主要集中在挥发油上，有研究证实桂皮酸与解热作用具有相关性，是桂枝中有效成分之一，亦有文献报道桂皮醛虽不能直接解热，但可以在体内转化成桂皮酸后发挥解热作用[108]。韦静虹等[109]通过大鼠体内实验发现桂枝对酵母诱导的发热具有一定解热和维持体温作用，其机制与其减弱花生四烯酸（PGE_2）合成和分解途径中COX-1、COX-2等关键酶的活性，以及降低中枢和外周的炎症因子IL-1β、TNF-α、IL-6和PGE_2水平有关，并且具有一定的呈剂量依赖性。池明哲等[110]发现桂枝乙醇提取物对大鼠离体胸主动脉环的扩张作用，其机制可能与抑制血管平滑肌细胞内质网储存的钙释放有关。以上实验结果表明桂枝在治疗外感疾病尤其是发热的情况下具有良好的发展前景。

2.3 毒理学研究 2020年版《中华人民共和国药典》规定桂枝用量为3~10 g。肉桂酸的毒性较低，大鼠、小鼠、豚鼠的半数致死量LD_{50}均>5 g·kg^{-1}，且大鼠长期毒性对肝功能无影响[111]。徐世军[112]的研究结果显示，桂枝挥发油以0.02 mg·g^{-1}的标准分别给药，灌胃给药小鼠的LD_{50}是静脉注射给药小鼠LD_{50}的2倍。相关研究报道泽泻在一定剂量内的使用通常不会产生毒性，但大剂量或长期使用泽泻会导致水电解质失衡、血尿、酸中毒，甚至肝脏毒性或肾脏毒性[113]。祝建辉等[114]报道20、50 g·kg^{-1}·d^{-1}剂量的RA水提物对正常大鼠无明显肾毒性，但可致1/2肾切除大鼠残肾间质炎症细胞浸润和小管损害。乐智勇等[115]发现各实验组小鼠灌胃给药10周后，各给药组的小鼠肾脏系数肾脏重量/体质量×100%显著降低。说明各组小鼠连续高剂量给药10周后肾脏重量的减小，包括血清尿素氮（BUN）、肌酐（CR）、尿β-N-乙酰氨基葡萄糖苷酶（NAG）水平均显著升高，提示长期大量服用泽泻可能会引起慢性肾毒性。ZHANG等[59]进行了90 d的亚慢性毒性评价，4组大鼠接受提取物剂量分别为0、360、720、1 440 mg·kg^{-1}·d^{-1}。研究发现，在使用泽泻提取物的大鼠实验中，未观察到其对食量、体质量或器官相对重量的影响，亦没有观察到与治疗明显相关的临床症状或大鼠死亡的结果。且无论是哪种性别的大鼠，提取物都没有产生亚慢性口服毒性。即泽泻的使用在规定剂量内不会出现严重不良反应。但由于缺乏相对纯净化合物的临床试验，在长期过量使用该药物组合方面仍需要进一步的毒理学研究。关于二者配伍的五苓散毒理学研究，证明在一定浓度范围内五苓散对大鼠是安全的，从而证明了在人类试验中使用该药物的合理性[116]。综上所述，在一定浓度剂量范围内，桂枝、泽泻及二者配伍无显著毒性。但关于二者配伍的安全性在研究较少，仍需要对其安全性开展相关研究，为在临床上更加安全、合理的应用提供有力的数据基础支持。

3 结语与展望

综上所述，外感疾病作为一类常见疾病，其中医辨治理论内涵丰富。桂枝、泽泻及其药对作为常用药物在中医临床有较长的应用历史，对治疗外感表证，水湿内停证方面显示良好功效，而此类证型临床表现复杂多样，病变范围较广。目前，桂枝及泽泻单味药研究已经成为国内外研究的热点，并取得较大进展，尤其是在药理及毒理方面的研究，提示国内外相关学者对桂枝及泽泻的关注，为未来单味药及药对的深入研究提供了无限可能。桂枝、泽泻及该药对在治疗外感疾病方面的药理作用主要体现在抗炎、抗病毒、免疫调节等方面。二者在抗炎作用方面均可下调白细胞介素和COX-2水平；在免疫调节方面均可抗补体活性、抑制过敏反应；通过降低病毒表面蛋白表达，减轻病毒载量发挥抗病毒作用。但二者利尿作用药理研究主要集中在活性物质方面，具体机制仍需进一步探索。桂枝及泽泻单味药抗炎、抗病毒、免疫调节等相关机制初步

明确，桂枝-泽泻药对配伍的温阳利水作用在治疗外感疾病得到的相应印证。且课题组前期研究发现，通过转基因新冠肺炎模型小鼠发现，桂枝-泽泻药对能够降低小鼠肺部病毒载量、上调T细胞计数，发挥抗病毒及免疫调节作用。由此可见，该药对在治疗外感疾病具有较大的价值和应用前景。

尽管该药对作为临床广泛使用的药对之一，然而，目前桂枝、泽泻单味药的研究还不够深入，尤其是对桂枝-泽泻药对配伍在外感疾病方面的研究更少。因此应针对桂枝及泽泻单味药及该药对配伍治疗外感疾病方面，深入开展相应的体内外实验系列研究，加强整合跨学科、行业技术交叉合作，从多维度全景式进一步阐明解析其作用机制及毒理作用，进而在继承传统中医基础上实现“说明白、讲清楚中医药的疗效”，进一步推动其在临床的应用。

［参考文献］

［1］ 刘德培. 中华医学百科全书·中医药学，中医内科学［M］. 北京：中国协和医科大学出版社，2019：58.

［2］ 贾振华，李红蓉，常丽萍，等. 中医学应对疫病的历史回顾与思考[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(11)：1-7.

［3］ 李竹青，孙鹏程，秦静波，等. 以新型冠状病毒肺炎为例探讨中医体质与外感疾病的关系［J］. 安徽中医药大学学报，2020，39(4)：1-4.

［4］ 连建伟.《伤寒论》在外感疾病中的运用[J]. 中华中医药杂志，2012，27(7)：1763-1765.

［5］ 杨丽娜，朱邦贤. 刘完素外感疾病学术思想研究概况［J］. 上海中医药杂志，2007，41(8)：77-79.

［6］ 吴军营.《临证指南医案》桂枝运用的研究［D］. 广州：广州中医药大学，2011.

［7］ 吴普，述，孙星衍，辑，石学文，点校. 神农本草经［M］. 沈阳：辽宁科学技术出版社，1997：15.

［8］ 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部［M］. 北京：中国医药科技出版社，2020：239.

［9］ 向茜，赵文燕，王蝉，等. 基于UPLC-Q-TOF-MS的泽泻盐制前后萜类化学成分分析［J］. 中国实验方剂学杂志，2022，28(19)：154-161.

［10］ 吴嘉朔，常晓燕，李壮壮，等. 泽泻汤降脂及抗炎作用分子机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(2)：224-232.

［11］ TAI Y，ZOU F，ZHANG Q，et al. Quantitative analysis of eight triterpenoids and two sesquiterpenoids in Rhizoma Alismatis by using UPLC-ESI/APCI-MS/MS and its application to optimisation of best harvest time and crude processing temperature［J］. J Anal Methods Chem，2019，doi：10. 1155/2019/8320171.

［12］ XU W，LI X，LIN N，et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of five major triterpenoids after oral administration of Rhizoma Alismatis extract to rats using ultra high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry［J］. J Pharm Biomed Anal，2017，146：314-323.

［13］ CHU Y，JIANG H，JU J，et al. A metabolomic study using HPLC-TOF/MS coupled with ingenuity pathway analysis：Intervention effects of Rhizoma Alismatis on spontaneous hypertensive rats［J］. J Pharm Biomed Anal，2016，117：446-452.

［14］ 王艺涵，赵佳琛，翁倩倩，等. 经典名方中泽泻的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28(10)：229-237.

［15］ 佚名. 名医别录[M]. 北京：人民卫生出版社，1986：25.

［16］ 寇宗奭. 本草衍义[M]. 北京：中国医药科技出版社，2018：57.

［17］ 李时珍. 本草纲目·上[M]. 北京：人民卫生出版社，1957：836.

［18］ 赵聚峰，赵怀舟. 试论药对的概念及其配伍理论[J]. 山西中医学院学报，2006，7(3)：16-17.

［19］ 俞春林，杜正彩，郝二伟，等. 四类不同功效桂枝药对化学成分与药理作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(1)：226-234.

［20］ 王兆军，张志芳. 近十年来中药药对研究进展[J]. 内蒙古中医药，2023，42(9)：151-154.

［21］ LU L，LU J，CHEN J，et al. Biomarker identification and pathway analysis of *Astragalus membranaceus* and *Curcuma zedoaria* couplet medicines on adenine-induced chronic kidney disease in rats based on metabolomics［J］. Front Pharmacol，2023，doi：10. 3389/fphar. 2023. 1103527.

［22］ 王玉兰，龚李萍，郭超峰. 五苓散实验药理作用及临床应用研究进展[J]. 湖北中医药大学学报，2021，23(2)：118-120.

［23］ 马玉杰，程引，宋长恒，等. 解读太阳病的分类[J]. 北京中医药大学学报，2021，44(7)：597-604.

［24］ 邢加兴，周雨龙，司廷林. 从津液角度论治《伤寒论》太阳病[J]. 中国医药导报，2022，19(6)：139-142.

［25］ 严晓双，陆为民，郑浩. 陆为民教授基于“蓄水体质”运用五苓散经验拾萃[J]. 吉林中医药，2024，44(2)：178-181.

［26］ 黄宫绣. 本草求真[M]. 席与民，朱肇和，点校. 北京：人民卫生出版社，1987：83，139.

［27］ 杨海林，李欠，邱黛玉. 基于中药法象理论浅析五苓散的功效及配伍[J]. 河南中医，2021，41(2)：163-165.

［28］ 中华人民共和国国务院新闻办公室. 抗击新冠肺炎疫情的中国行动[EB/OL]. (2020-06-07)[2023-11-15]. https://www. gov. cn/zhengce/2020-06/07/content_5517737. html.

［29］ QIAO L，HUANG W，ZHANG X，et al. Evaluation of the immunomodulatory effects of anti-COVID-19 TCM formulae by multiple virus-related pathways[J]. Signal Transduct Target Ther，2021，6(1)：50.

[30] FU L, SHAO S, FENG Y, et al. Mechanism of microbial metabolite leupeptin in the treatment of COVID-19 by Traditional Chinese Medicine Herbs[J]. mBio, 2021, 12(5): e0222021.
[31] XIA K Y, ZHAO Z, SHAH T, et al. Composition, clinical efficiency, and mechanism of NHC-approved "Three Chinese Medicines and Three Chinese Recipes" for COVID-19 treatment[J]. Front Pharmacol, 2021, doi: 10. 3389/fphar. 2021. 781090.
[32] RUCHAWAPOL C, FU W W, XU H X. A review on computational approaches that support the researches on traditional Chinese medicines (TCM) against COVID-19[J]. Phytomedicine, 2022, 104: 154324.
[33] FU R, LI J, YU H, et al. The Yin and Yang of traditional Chinese and western medicine[J]. Med Res Rev, 2021, 41(6): 3182-3200.
[34] LIU J, ZHANG Q, LI R L, et al. The traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of Cinnamomi ramulus: A review [J]. J Pharm Pharmacol, 2020, 72(3): 319-342.
[35] 曹艳梅,张囡,史楠楠,等. 基于古代经方传承的清肺排毒汤组方配伍分析[J]. 世界中医药, 2022, 17(9): 1343-1349.
[36] 胡雯婷,戴红. 基于病证结合角度探析新型冠状病毒肺炎的中西医结合诊疗模式[J]. 中医学报, 2020, 35(3): 501-503.
[37] The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology T. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) -China, 2020[J]. China CDC Wkly, 2020, 2(8): 113-122.
[38] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. N Engl J Med, 2020, 382(18): 1708-1720.
[39] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 507-513.
[40] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 关于推荐在中西医结合救治新型冠状病毒感染的肺炎中使用"清肺排毒汤"的通知[EB/OL]. (2020-02-07)[2023-11-15]. http://www. natcm. gov. cn/yizhengsi/zhengcewenjian/2020-02-07/12876. html.
[41] 范逸品,王燕平,马艳,等. 从新型冠状病毒肺炎的寒疫病机探析清肺排毒汤的组方机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16): 1-5.
[42] REN W, MA Y, WANG R, et al. Research advance on qingfei paidu decoction in prescription principle, mechanism analysis and clinical application[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 589714.
[43] HUANG K, ZHANG P, ZHANG Z, et al. Traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: Efficacies and mechanisms[J]. Pharmacol Ther, 2021, 225: 107843.
[44] ZHANG L, ZHENG X, BAI X, et al. Association between use of Qingfei Paidu Tang and mortality in hospitalized patients with COVID-19: A national retrospective registry study[J]. Phytomedicine, 2021, 85: 153531.
[45] MA Y, ZHU D S, CHEN R B, et al. Association of overlapped and un-overlapped comorbidities with COVID-19 severity and treatment outcomes: A retrospective cohort study from nine provinces in China [J]. Biomed Environ Sci, 2020, 33(12): 893-905.
[46] ZONG X, LIANG N, WANG J, et al. Treatment effect of Qingfei Paidu decoction combined with conventional treatment on COVID-19 patients and other respiratory diseases: A multi-center retrospective case series[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 849598.
[47] World Health Organization. WHO expert meeting on evaluation of traditional Chinese medicine in the treatment of COVID-19 [EB/OL]. (2022-03-31) [2023-11-29]. https://www. who. int/publications/m/item/who-expert-meeting-on-evaluation-of-traditional-chinese-medicine-in-the-treatment-of-covid-19.
[48] SHI N, LIU B, LIANG N, et al. Association between early treatment with Qingfei Paidu decoction and favorable clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective multicenter cohort study [J]. Pharmacol Res, 2020, 161: 105290.
[49] JANG S, KIM D, YI E, et al. Telemedicine and the use of korean medicine for patients with COVID-19 in south korea: Observational study [J]. JMIR Public Health Surveill, 2021, 7(1): e20236.
[50] WANG Q, ZHU H, LI M, et al. Efficacy and safety of Qingfei Paidu decoction for treating COVID-19: A systematic review and Meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 688857.
[51] 孙易娜,吕文亮,李昊,等. 清肺排毒汤治疗轻型/普通型新型冠状病毒肺炎295例多中心临床研究[J]. 中医杂志, 2021, 62(7): 599-603.
[52] 葛又文,郑建,宗星煜,等. 新型冠状病毒肺炎奥密克戎变异毒株无症状感染者使用清肺排毒颗粒时间与核酸转阴时间的相关性分析[J]. 中医杂志, 2022, 63(20): 1952-1957.
[53] 余雪源, 张硕, 燕芳芳, 等. 采用清肺排毒汤联合西药43例与单用西药46例的新型冠状病毒肺炎临床疗效比较[J]. 山东大学学报:医学版, 2020, 58(12): 47-53.
[54] 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.
[55] 王丹, 吴喜民, 张东东, 等. 中药桂枝化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(1): 124-132.

[56] 蔡芷辰,李振麟,徐谦,等. 桂枝的化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(22):57-60.
[57] 肖飞艳,冯育林,杨世林,等. 泽泻化学成分的研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2009,20(5):491-495.
[58] 刘珊珊,郭杰,李宗艾,等. 泽泻化学成分及药理作用研究进展[J]. 国中药杂志,2020,45(7):1578-1595.
[59] ZHANG L L, XU W, XU Y L, et al. Therapeutic potential of Rhizoma Alismatis: A review on ethnomedicinal application, phytochemistry, pharmacology, and toxicology[J]. Ann N Y Acad Sci, 2017,1401(1):90-101.
[60] 戴梦翔,金姝娜,宋成武,等. 泽泻及其炮制品化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药,2023,54(5):1620-1635.
[61] FONG W F, WANG C, ZHU G Y, et al. Reversal of multidrug resistance in cancer cells by Rhizoma Alismatis extract[J]. Phytomedicine, 2007, 14(2/3): 160-165.
[62] XU F, HOU T, SHEN A, et al. Mechanism deconvolution of Qing Fei Pai Du decoction for treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) by label-free integrative pharmacology assays [J]. J Ethnopharmacol,2021,280:114488.
[63] 徐锋,王德健,王凤,等. 桂枝挥发油的药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志,2016,31(11):4653-4657.
[64] 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.
[65] 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, 2017.
[66] SONG F, LI H, SUN J, et al. Protective effects of cinnamic acid and cinnamic aldehyde on isoproterenol-induced acute myocardial ischemia in rats [J]. J Ethnopharmacol,2013,150(1):125-130.
[67] GUO J Y,HUO H R,ZHAO B S,et al. Cinnamaldehyde reduces IL-1β-induced cyclooxygenase-2 activity in rat cerebral microvascular endothelial cells [J]. Eur J Pharmacol,2006,537(1/3):174-180.
[68] 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.
[69] 李丽萍. 桂枝的药理作用分析及其临床应用研究[J]. 中国医药指南,2017,15(4):180-181.
[70] HAN C W, KWUN M J, KIM K H, et al. Ethanol extract of Alismatis Rhizoma reduces acute lung inflammation by suppressing NF-κB and activating Nrf2[J]. J Ethnopharmacol,2013,146(1):402-410.
[71] MATSUDA H, KAGEURA T, TOGUCHIDA I, et al. Effects of sesquiterpenes and triterpenes from the rhizome of Alisma orientale on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages: Absolute stereostructures of alismaketones-B 23-acetate and -C 23-acetate[J]. Bioorg Med Chem Lett, 1999, 9(21): 3081-3086.
[72] KIM K H, KWUN M J, CHOI J Y, et al. Therapeutic effect of the tuber of alisma orientale on lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, doi: 10.1155/2013/863892.
[73] KIM K H, SONG H H, AHN K S, et al. Ethanol extract of the tuber of Alisma orientale reduces the pathologic features in a chronic obstructive pulmonary disease mouse model [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 188:21-30.
[74] BAILLY C. Pharmacological properties and molecular targets of alisol triterpenoids from Alismatis Rhizoma [J]. Biomedicines,2022,10(8):1945.
[75] 林娜,黄锦芳,张雪,等. 泽泻总三萜的抗炎活性研究[J]. 福建中医药,2018,49(4):68-69,71.
[76] 谢治深, 黄小虹, 袁永, 等. 泽泻抑制脂多糖诱导的RAW264.7炎症及作用机制[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(7): 1586-1590.
[77] SHIN M H, PARK Y J, KIM K S. The anti-inflammatory effects of Alisma herb extract on allergic asthma mouse model[J]. Mol Cell Toxicol, 2014, 10(2): 197-206.
[78] 黄小强, 朱怀昌, 许文, 等. 泽泻总三萜对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 福建中医药, 2020, 51(6): 37-39.
[79] BI X, WANG P, MA Q, et al. Anti-inflammatory activities and liver protection of alisol f and 25-anhydroalisol F through the Inhibition of MAPK, STAT3, and NF-κB activation *in vitro* and *in vivo*[J]. Molecules, 2017, 22(6): 951.
[80] XUE X H, ZHOU X M, WEI W, et al. Alisol A 24-acetate, a triterpenoid derived from alisma orientale, inhibits Ox-LDL-induced phenotypic transformation and migration of rat vascular smooth muscle cells through suppressing ERK1/2 signaling [J]. J Vasc Res, 2016, 53(5/6): 291-300.
[81] DOU F, MIAO H, WANG J W, et al. An integrated lipidomics and phenotype study reveals protective effect and biochemical mechanism of traditionally used alisma orientale juzepzuk in chronic kidney disease [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 53.
[82] MENG Q,DUAN X P,WANG C Y,et al. Alisol B 23-acetate protects against non-alcoholic steatohepatitis in mice via farnesoid X receptor activation [J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(1):69-79.
[83] YANG Y, ZHANG D M, LIU J H, et al. Wuling San protects kidney dysfunction by inhibiting renal TLR4/MyD88 signaling and NLRP3 inflammasome activation in high fructose-induced hyperuricemic mice [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 169: 49-59.

[84] 沈梦玥,张密,唐志宇,等. 真武汤合五苓散联合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期阳虚水泛证的临床观察[J]. 中国民间疗法,2020,28(24): 88-91.
[85] 骆和生, 中药方剂的药理与临床研究进展[M]. 广州:华南理工大学出版社,1991: 49.
[86] 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.
[87] 刘蓉, 苟玲, 于柳, 等. 桂枝挥发油与桂皮醛对病毒性肺炎小鼠死亡保护作用及TLR/IFN信号机制研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 33-36.
[88] 卢长安. 桂枝汤的药理研究六[J]. 中药药理与临床, 1990, 6(1): 2.
[89] 王俨如, 李娜, 曹亮等. 应用高内涵技术研究桂枝茯苓胶囊抗炎及免疫调节活性成分[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1005-1011.
[90] TOMODA M, GONDA R, SHIMIZU N, et al. Characterization of anacidic polysaccharide having immunological activities from the tuber of *Alisma orientale*[J]. Biol Pharm Bull, 1994, 17(5): 572.
[91] SHIMIZU N, OHTSU S, TOMODA M, et al. A glucan with immuno-logical activities from the tuber of *Alisma orientalel*[J]. Biol Pharm Bull, 1994, 17(12): 1666.
[92] 张朝凤,周爱存,张勉. 泽泻的化学成分及其免疫抑制活性筛选[J]. 中国中药杂志,2009,34(8): 994-998.
[93] 徐晗, 章蕴毅, 张建文, 等. 天然产物中的抗补体活性成分[J]. 中国天然药物, 2007, 5: 322-332.
[94] MATSUDA H, TOMOHIRO N, YOSHIKAWA M, et al. Studies on Alismatis Rhizoma. Ⅱ. anti-complementary activities of methanol extract and terpene components from Alismatis Rhizoma (dried rhizome of *Alisma orientale*)[J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(12): 1317-1321.
[95] KUBO M, MATSUDA H, TOMOHIRO N, et al. Studies on Alismatis Rhizoma. I. anti-allergic effects of methanol extract and six terpene components from Alismatis Rhizoma (dried rhizome of Alisma Orientale)[J]. Biol Pharm Bull,1997, 20(5): 511-6.
[96] 尹春萍, 吴继洲. 泽泻及其活性成分免疫调节作用研究进展[J]. 中草药, 2001, 32(12): 79-80.
[97] LEE J H, KWON O S, JIN H G, et al. The rhizomes of Alisma orientale and alisol derivatives inhibit allergic response and experimental atopic dermatitis[J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(9): 1581-1587.
[98] 孙建民. 五苓散加味对轮状病毒腹泻患儿外周血T淋巴细胞亚群的影响[J]. 河南中医, 2016, 36(5): 766-767.
[99] YEH C F, CHANG J S, WANG K C, et al. Water extract of *Cinnamomum cassia* Blume inhibited human respiratory syncytial virus by preventing viral attachment, internalization, and syncytium formation[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 147(2): 321-326.
[100] DU Q, LIANG R, WU M, et al. Alisol B 23-acetate broadly inhibits coronavirus through blocking virus entry and suppresses proinflammatory T cells responses for the treatment of COVID-19[J]. J Adv Res,2024,62:273-290.
[101] 赵静, 田赛赛, 杨健, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨[J]. 中草药, 2020, 51(4): 829-835.
[102] 高乾峰. 茵陈五苓散加减联合阿德福韦酯对慢性乙型肝炎病毒复制及免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(6):597-600.
[103] 王琍文,苏成业. 泽泻、猪苓、茯苓、桂枝及其复方五苓散的利尿作用[J]. 大连医科大学学报,1965,5(1):40-46.
[104] 陈少丽,陈德兴,陈佳靓,等. 五苓散中桂枝的配伍对水负荷和阳虚模型小鼠利水作用的影响[J]. 上海中医药杂志,2014,48(1):78-80,84.
[105] ZHANG X, LI X Y, LIN N, et al. Diuretic activity of compatible triterpene components of Alismatis Rhizoma[J]. Molecules,2017,22(9):1459.
[106] 黄小强, 张雪, 李小艳, 等. 泽泻不同提取部位对大鼠的利尿作用[J]. 福建中医药, 2016, 47(5): 21-23.
[107] 王立新,吴启南,张桥,等. 泽泻中利尿活性物质的研究[J]. 华西药学杂志,2008,23(6):670-672.
[108] 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.
[109] 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.
[110] 池明哲, 金范学. 桂枝乙醇提取物对大鼠离体胸主动脉环的舒张作用[J]. 延边大学医学学报. 2010, 33(4): 256-258.
[111] 夏天卫,周国威,姚晨,等. 桂枝及肉桂治痹的中医认识与现代药学研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,25(6):218-226.
[112] 徐世军. 桂枝挥发油对TLR2、TLR4基因表达及其信号转导通路的影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
[113] TIAN T, CHEN H, ZHAO Y Y. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology and quality control of *Alisma orientale* (Sam.) Juzep: A review[J]. J Ethnopharmacol,2014,158 Pt A:373-387.
[114] 祝建辉,鲍晓荣,何华平,等. 泽泻肾毒性研究[J]. 中药药理与临床,2007,23(3):60-62.
[115] 乐智勇,宋成武,姜淋洁,等. 泽泻水提物对不同性别小鼠肾脏的慢性毒性研究[J]. 湖北中医杂志,2012, 34(7):22-23.
[116] AHMED S, UCHIDA R, HUSSAIN M, et al. Evaluation of the safety and adverse effects of goreisan/wulingsan, a traditional Japanese-chinese herbal formulation (kampo), in a rat model: A toxicological evaluation[J]. Trop Med Health, 2014, 42(3): 127-132.

[责任编辑 孙丛丛]