

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.04.013

桂枝芍药知母汤治疗痹证的临床应用与研究进展

吴 丰¹ 付新利^{2△}

¹ 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250000

² 山东中医药大学附属医院风湿病科, 济南 250000

关键词 桂枝芍药知母汤; 痹证; 临床应用

中图分类号 R255.6 **文献标志码** A

中医对痹证的论述始见于《黄帝内经》,《素问·逆调论》篇提出了“骨痹”的病名。历代医家根据其病因、病位、病机、临床表现及病程长短对其进行分类,多将“风湿痹病”“历节病”“痛风病”“顽痹”等以关节疼痛为主要表现的疾病归属于“痹证”范畴^[1]。现多指因机体正气不足,致风、寒、湿、热等外邪侵袭,或内生痰湿、热毒、瘀血,痹阻肢体经脉,出现以肢体关节肌肉疼痛肿胀、重着麻木、屈伸不利甚至关节变形为特征的一类疾病,临床中多将“痹证”归属于风湿性疾病中。西医学中的风湿病是一大类以关节、骨、肌肉为主要症状,可累及内脏器官的异质性疾病^[2]。关节疼痛在风湿病中十分常见,常见于弥漫性结缔组织病、血清阴性脊柱关节病、退行性关节炎、伴风湿表现的代谢和内分泌疾病等。桂枝芍药知母汤方出自《金匮要略》,是历代医家常用于治疗痹证的方剂,其在临床中使用广泛,且均取得了良好的疗效。本文就其在痹证的临床应用进行论述,旨在探索其作用机制,并为本方合理应用于临床提供理论支持。

1 痹证的病因病机

关节疼痛在临床上十分常见,导致关节痛的病因较为复杂,西医诊治关节疼痛主要从关节炎症、免疫性疾病、代谢性疾病、关节退行性变和继发性骨质增生、外伤、肿瘤、先天畸形等多种病因考虑^[3]。《素问·痹证篇》提出:“风寒湿三气杂至,合而为痹”“所谓痹者,各以其时重感风寒湿之气也”,奠定了痹证的基本病理因素,历代医家又补充了“热、痰、瘀”等多种致病因素。多数医家认为,痹证总以本虚标实、虚实夹杂、痰瘀互结为主,实证多由风、寒、湿、热、痰、瘀等病理

因素导致,本虚则多因肝肾亏虚、营卫气血不足等致病^[1]。总的来说,因正气不足或外感六淫邪气或内生痰瘀,致经络痹阻,发生关节肌肉疼痛。

2 桂枝芍药知母汤组成及方义

桂枝芍药知母汤出自《金匮要略·中风历节病脉证并治第五》:“诸肢节疼痛,身魁羸,脚肿如脱,头眩,短气,温温欲吐,桂枝芍药知母汤主之”。本方组成为桂枝 4 两,芍药 3 两,甘草、麻黄、附子各 2 两,白术、知母、防风各 4 两,生姜 5 两。徐忠可^[4]在《金匮要略论注》中言:“桂枝行阳,知母、白芍养阴,方中药品颇多,独掣此三味以名方者,以此证阴阳俱痹也。桂枝去枣加麻黄以助其通阳,加白术防风以伸脾气,加知母附子以调其阴阳,谓欲制其寒则上之郁热已甚,欲治其热,则下之肝肾阳已痹,故桂、芍、知、附寒热辛苦并用而各当也”,共奏通阳行痹、祛风除湿、和营止痛之效。有学者^[5]研究发现,桂枝芍药知母汤对炎症细胞因子、破骨细胞活化均有抑制作用,可以通过降低核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路传导活性,减少骨保护素(osteoprotegerin, OPG)与 NF- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of the nuclear factor kappa B ligand, RANKL)表达,减少类风湿因子(rheumatoid factor, RF)合成从而达到抗炎与抗骨破坏作用。

3 临床应用

3.1 类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以滑膜炎、滑膜增生为主要特征的自身免疫性疾病。临床表现为对称性关节疼痛、肿胀,易导致骨破坏,晚期可

△通信作者, Corresponding author, E-mail: fxinli06@163.com

出现关节畸形、活动受限,甚者劳动能力丧失。中国 RA 的发病率为 0.28%~0.4%,男女罹患本病的比例约为 1:3^[6]。临床上,很多学者使用桂枝芍药知母汤加减治疗痹证,均收获了良好的疗效,如金实教授^[7]运用桂枝芍药知母汤治疗活动期的类风湿性关节炎。金教授认为,活动期类风湿性关节炎多表现为寒热并重,且多夹有阴虚,桂枝芍药知母汤有寒热并调、兼有养阴作用,临证处方多以桂枝芍药知母汤为主方,加减化裁,屡奏奇效。谢健等^[8]对桂枝芍药知母汤进行网络调控机制研究发现,桂枝芍药知母汤抗 RA 作用可能是通过逆转炎症-免疫系统的失衡、调节机体代谢、缓解骨破坏和抑制血管新生而实现。研究^[9]发现该方能减少炎症因子产生,诱导滑膜细胞凋亡,抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)生成,减轻关节滑膜炎及血管翳的产生,从而缓解 RA 病情进展。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是 RA 滑膜炎症反应的关键炎症因子,几乎参与 RA 炎症反应的所有环节。桂枝芍药知母汤能够减少胶原诱导性关节炎模型(collagen-induced arthritis, CIA)大鼠血清中 TNF- α 、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2 及 MMP-9 含量从而阻止关节软骨基质的降解和破坏,抑制 RA 滑膜炎^[10]。桂枝芍药知母汤通过抑制 RA 病变的滑膜组织中 VEGF 表达,抑制 VEGF 的产生,从而起到减轻病变部位炎症反应、减轻病理损伤、有效抑制关节骨质破坏的作用^[11]。张青等^[12]对桂枝芍药知母汤进行网络药理学分析后发现,桂枝芍药知母汤通过影响 p38 蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinases, p38 MAPK)、环氧化酶(cyclooxygenase, COX)2、醛酮还原酶 1 成员 C2(aldo-keto reductase 1 member C2, AKR1C2)等多个靶点蛋白从多条途径作用于炎症反应,从而改善 RA 关节症状。杨连玉等^[13]观察桂枝芍药知母汤治疗活动期类风湿性关节炎患者的临床疗效,对照组患者采用甲氨蝶呤联合雷公藤多苷片治疗,观察组患者采用桂枝芍药知母汤治疗,对比 2 组患者的临床症状改善情况、疼痛评分、实验室指标等;观察组总有效率 96.97%,显著高于对照组的 75.76%,表明桂枝芍药知母汤治疗活动期 RA 有一定的优势。李树岗等^[14]采用桂枝芍药知母汤联合西药与单用西药组(非甾体类消炎镇痛药及激素)对照治疗寒热错杂型 RA,结果显示桂枝芍药知母汤联合西药组不论在临床体征、中医证候评分、实验室指标还是在总有效率方面的改善情况均显著优于对照组。

3.2 痛风性关节炎

痛风性关节炎是由于嘌呤代谢紊乱,导致单钠尿酸盐析出,沉着于关节及其周围关节囊、滑膜囊、软骨中,从而引起病损及炎症反应的一种疾病。研究^[15]发现,痛风性关节炎患病率逐渐升高,与年龄增长呈正相关,且呈现低龄化趋势。痛风性关节炎的病理机制复杂,不仅有高水平尿酸的参与,而且还存在一定程度的炎症反应,虽然存在自限性,但在临床中因为关节症状的反复发作以及并发症的出现极大地影响了疾病的预后^[16]。目前西医一般从针对痛风性关节炎的病理机制展开治疗,多使用抑制尿酸生成药物、促进尿酸排泄药物、抗炎药物等,存在较多的不良反应。现代研究^[17]发现,桂枝芍药知母汤有抗炎、镇痛作用,可调节 T 细胞功能,从而抑制免疫,减轻炎症过程,改善循环,对痛风性关节炎高尿酸血症时期、急性发作期均有较好的防治作用。肖丽萍等^[18]采用桂枝芍药知母汤结合中医护理与口服秋水仙碱联合常规护理对照观察 40 例痛风性关节炎患者,结果显示观察组患者血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、血尿酸(uric acid, UA)水平、疼痛评分明显低于对照组。胡阳广等^[19]通过临床观察桂枝芍药知母汤对急性痛风性关节炎患者血浆炎症因子的影响,发现桂枝芍药知母汤加减联合西药(秋水仙碱)的治疗效果比单用秋水仙碱效果好,不论在改善临床症状方面,还是降低血浆白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、TNF- α 水平方面,桂枝芍药知母汤加减联合西药组均优于对照组。沈维增等^[20]在桂枝芍药知母汤原方基础上加豨莶草、桑枝、怀牛膝、土茯苓、川草薢加强祛风除湿、舒筋活络的作用,治疗风寒湿痹型急性痛风性关节炎,并与单纯西药组(秋水仙碱+塞来昔布)对比,治疗 7 d,观察总有效率、临床疗效、关节肿痛指数、UA、IL-6、ESR、CRP 和临床安全性等指标变化,结果显示治疗组在关节肿痛指数、炎症指标及 UA 下降水平均优于对照组,且在临床安全性评价上较对照组无胃肠道不良反应、血常规异常、肝肾损害等明显不良反应。王永辉等^[21]研究发现,桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的作用机制可能与降低 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)2、TLR4、及 Toll 髓性分化因子(myeloid differentiation factor, MyD)88 表达,增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)、抑制蛋白 κ B(inhibitor of kappa B, I κ B)- α 表达,抑制 NF- κ B 信号通路传导的活化,降低 Toll-MyD88 信号通路炎症因子

表达有关。

3.3 膝骨关节炎

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种进行性关节软骨的退行性病变,以膝关节疼痛为主要表现,伴有骨摩擦音、晨僵、关节肥大、出现骨赘等,多发生于中老年人,女性较男性多见^[22]。其发病率逐年增加,严重影响患者的生活质量,目前尚缺乏根治性疗法。单梅花^[23]临床观察发现桂枝芍药知母汤治疗 KOA 疗效确切,能显著改善患者临床症状,且无明显不良反应。夏敏聪等^[24]通过网络药理学技术研究发现桂枝芍药知母汤治疗骨关节炎的机制可能为促进关节软骨生长、修复和代谢,参与细胞增殖、分化、凋亡,抵抗氧化应激、抗炎,调节全身其他免疫系统来干预关节软骨-骨的动态平衡,从而发挥控制病情进展的作用。张付民等^[25]通过观察桂枝芍药知母汤治疗 KOA 模型大鼠,发现大鼠膝关节软骨中磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)、哺乳动物雷帕霉素蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的 mRNA 和蛋白表达水平显著升高,同时病理形态也有改善,表明桂枝芍药知母汤可通过上调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路改善模型大鼠 KOA。王兴凯等^[26]以桂枝芍药知母汤加独活、牛膝为基本方,配合电针治疗 KOA 患者 180 例,结果显示总有效率为 92.2%,表明加味桂枝芍药知母汤配合电针治疗 KOA 疗效可靠。李凤等^[27]将 70 例 KOA 患者随机等分入对照组与试验组,对照组采用口服布洛芬缓释胶囊,试验组则使用桂枝芍药知母汤和针刺,2 组均治疗 10 次后对比疗效,结果试验组在改善 Lysholm 评分及 WOMAC 评分方面均优于对照组。

3.4 脊柱关节病

脊柱关节病(spondyloarthropath, SPA),又称血清阴性脊柱关节病(seronegative spondyloarthropathy),表现为中轴关节和外周大关节及关节周围的炎症。强直性脊柱炎为其代表性疾病,常累及骶髂关节和脊柱,特征性病理表现为韧带附着端病。近年来该病发病率逐渐增多,患者以中青年男性为主。脊柱和关节强直是 SPA 患者的主要致残原因。临床上石印玉教授^[28]使用桂枝芍药知母汤为基础方分期论治强直性脊柱炎,对于急性期(热毒邪实)、缓解期(气血肝肾不足)及发病初期均有显著疗效。石教授认为本方寒热并用,对风寒湿热痹均有疗效;热象明显者可加用土茯苓、白花蛇舌草、半枝莲、连翘等清热解毒的中药;虚证表现可用杜仲、续断、熟地黄、山茱萸等补肝

肾强筋骨之品;或加用半夏、天南星、白芥子、三棱、莪术等以化瘀涤痰;亦加入土鳖虫、全蝎、蜈蚣等活血搜剔经络药以祛风除湿、通络除痹^[29]。陈倩倩等^[30]用桂枝芍药知母汤加減治疗强直性脊柱炎,中药组予基础方为芍药 20 g,知母、防风、白术、桂枝各 10 g,生姜、制附片、麻黄、甘草各 6 g,分偏寒、偏热、偏湿、偏痛加減治疗;对比西药组予以柳氮磺吡啶联合甲氨蝶呤,中药组疗效确切(好转+很好)占到 78.9%,显著高于西药组的 57.7%;表明桂枝芍药知母汤加減治疗强直性脊柱炎具有显著临床疗效。孙波等^[31]通过多单位联合收集病例观察桂枝芍药知母汤加減治疗脊柱关节病的临床疗效,设立中药组和西药组,并对中药组进行分期论治,分为急性期和缓解期,均采用桂枝芍药知母汤加減治疗,西药对照组予柳氮磺吡啶联合甲氨蝶呤,治疗观察 12 周;结果中药组在 VAS 的改善上显著优于西药对照组,桂枝芍药知母汤加減方治疗脊柱关节病在部分患者上能达到和西药同样的疗效,且对于疼痛明显或主观症状多的患者,采用中药治疗有一定的优势。

3.5 腰椎间盘突出症

腰椎间盘突出症(lumber disc herniation, LDH)是常见的腰部疾病之一,是因腰椎间盘突出、纤维环破裂、髓核组织突出,压迫刺激神经根及马尾神经,引起腰腿痛的一种疾病,好发部位为第 4/第 5 腰椎(L₄/L₅)或第 5 腰椎/第 1 骶椎(L₅/S₁)^[32]。西医将其分为凸起型、突出型和游离型 3 型,多认为其发病机理为:椎间盘病变机械压迫神经根;腰椎间盘突出出纤维环破裂后,髓核液对神经根的化学刺激;椎间盘损伤或病损后,髓核组织成为抗原,产生免疫反应^[33]。目前认为腰椎间盘突出主要因椎间盘退变导致,梁卫东等^[34]发现炎症因子在椎间盘退变中起着重要的作用,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 可能通过抑制 PI3K/AKT 细胞增殖通路来抑制髓核细胞 II 型胶原的表达,从而使椎间盘发生退变。黄守镔等^[35]也发现椎间盘退变患者血清 IL-18、IL-6、hs-CRP 水平均显著高于健康人群,且炎症因子水平与基质细胞衍生因子 1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)水平呈正相关。研究^[36]发现桂枝芍药知母汤有抗炎止痛、改善关节微循环、调节免疫等作用。张盖^[37]运用桂枝芍药知母汤加減配合骨盆牵引治疗腰椎间盘突出症 37 例,治疗 30 d,总有效率为 83.7%。边俊等^[38]通过观察经皮椎间孔镜技术联合桂枝芍药知母汤加味治疗腰椎间盘突出症疗效,设立手术治疗组和联合组,观察腰腿疼痛评分(视觉模拟评分)、腰椎功能评分(Oswestry 功能障碍指数)、

复发率,结果提示联合应用组均优于手术治疗组。

4 小结

桂枝芍药知母汤为《金匱要略》中的经典方剂,方中药味虽不多,但熔桂枝汤、桂枝附子汤、麻黄汤及麻黄加术汤等众方为一炉,具有通阳行痹、祛风除湿、和营止痛之效,除因痹证日久风湿之邪固着难去者,治疗痹症确有疗效。随着人们对经方的重视逐渐加强,对经方的研究不断深入,结合现代药理学研究,目前桂枝芍药知母汤在 RA、OA、SPA、痛风性关节炎等风湿性疾病中应用广泛;然而,如何创新复方现代药理研究技术,研究本方治病的理论基础与作用机制,更好地使本方服务于临床,仍是今后需努力的方向。

参 考 文 献

- [1] 谢育和. 痹证学术思想源流的探讨与分析[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [2] 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学[M]. 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 2594-2596.
- [3] 郭金婉, 张建中, 赵序利, 等. 关节痛的病因研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(12): 881-885.
- [4] 徐忠可. 四库医学丛书·金匱要略论注[M]. 上海: 上海古籍出版社, 1991: 667.
- [5] 石岩江, 申军. 桂枝芍药知母汤加味治疗对风寒湿痹型类风湿关节炎患者血清炎症因子和 OPG 及 RANKL 水平的影响[J]. 四川中医, 2018, 36(12): 106-109.
- [6] 赵夜雨, 高明利, 王恩隆, 等. 类风湿关节炎病证结合研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(5): 111-114.
- [7] 陈剑梅, 金实. 金实教授运用桂枝芍药知母汤治疗活动期类风湿关节炎经验. 中华中医药杂志, 2012, 27(12): 3138-3140.
- [8] 谢健, 谭丽雯, 江福能, 等. 桂枝芍药知母汤缓解类风湿关节炎的网络调控机制研究[J]. 广东药科大学学报, 2019, 35(4): 529-534.
- [9] 石慧, 王丹彤, 乌日嘎, 等. TNF- α 介导的 NF- κ B 信号通路在类风湿性关节炎血管形成中的作用[J]. 医学综述, 2012, 18(15): 2397-2400.
- [10] 姚仁敏, 张杰. 桂芍知母汤对胶原诱导类风湿性关节炎模型大鼠血清中 TNF- α 、MMP-2 及 MMP-9 的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(4): 52-54.
- [11] 孙乾. 桂芍知母汤对类风湿关节炎模型鼠滑膜组织血管内皮生长因子影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2012: 23-26.
- [12] 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.
- [13] 杨连玉. 桂枝芍药知母汤治疗类风湿性关节炎活动期临

- 床观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(10): 1150-1151.
- [14] 李树岗, 杨德富. 桂枝芍药知母汤治疗寒热错杂型类风湿性关节炎疗效观察[J]. 中医学报, 2018, 33(6): 1115-1119.
- [15] 杨小莉, 甘永勇, 陈慕芝. 痛风性关节炎患者临床特点分析[J]. 新疆中医药, 2019, 37(2): 9-10.
- [16] 舒建龙, 李凤珍, 覃裕旺. 痛风病理及临床中西医结合治疗的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 218-227.
- [17] 武士杰. 桂枝芍药知母汤治疗痛风的作用机制研究[D]. 太原: 山西省中医药研究院, 2014.
- [18] 肖丽萍, 曾伟刚, 程珍. 桂枝芍药知母汤与中医护理结合治疗痛风性关节炎临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(7): 114-116.
- [19] 胡阳广, 罗丽飞. 桂枝芍药知母汤对急性痛风性关节炎患者血浆炎症因子的影响[J]. 中国中医急症, 2013, 22(2): 286-287.
- [20] 沈维增, 谢峥伟, 陈晓峰, 等. 桂枝芍药知母汤加味治疗风寒湿痹型急性痛风性关节炎的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(1): 167-169.
- [21] 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.
- [22] 赵昌盛, 钟群杰, 林剑浩. 中国膝关节骨关节炎流行病学调查现状[J]. 广东医学, 2016, 37(13): 2050-2052.
- [23] 单梅花. 桂枝芍药知母汤治疗膝骨性关节炎临床观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(20): 79-80.
- [24] 夏聪敏, 许波, 李刚, 等. 基于网络药理学探讨桂枝芍药知母汤治疗骨性关节炎的分子机制[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2681-2684.
- [25] 张付民, 张岱阳. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗膝骨关节炎模型大鼠的作用机制[J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(6): 21-25.
- [26] 王兴凯, 谢宗宏, 王雷. 加味桂枝芍药知母汤配合电针治疗膝骨性关节炎 180 例[J]. 江西中医药, 2007, 38(8): 65.
- [27] 李凤, 林洁, 郑昌岳, 等. 针刺联合桂枝芍药知母汤治疗膝骨性关节炎 35 例[J]. 光明中医, 2017, 32(23): 3447-3449.
- [28] 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.
- [29] 孙波. 石印玉论治骨关节病经验[J]. 中医文献杂志, 2009, 27(1): 39-42.
- [30] 陈倩倩, 郭小龙. 桂枝芍药知母汤加味在强直性脊柱炎中的应用[J]. 陕西中医, 2017, 38(10): 1426-1427.
- [31] 孙波, 石印玉, 陈健华, 等. 桂枝芍药知母汤加味辨证分期治疗脊柱关节病的多中心研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(11): 14-17.

- [9] 戴梅. 药物流产后恶露不绝的病因病机及治法[J]. 山西中医学院学报, 2006, 7(2): 27-28.
- [10] 王锁杏. 大黄廑虫丸治疗妇科病举隅[J]. 现代中医药, 2007, 27(5): 61-62.
- [11] 孙永忠, 金方. 大黄牡丹汤妇科应用举隅[J]. 江西中医药, 2007, 38(6): 59.
- [12] 隋峰, 闫美娟, 李燕, 等. 不同炮制法对大黄活血化瘀作用影响的比对研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6): 90-93.
- [13] 朱诗塔, 李新中, 文晓丽, 等. 大黄不同炮制品活血化瘀作用的比较研究[J]. 药学实践杂志, 2010, 28(5): 354-355, 358.
- [14] 赵玲, 胡昌江, 耿媛媛, 等. 生、熟大黄及其在下瘀血汤中对热结血瘀模型大鼠血液流变学的影响[J]. 药物评价研究, 2014, 37(2): 113-116.
- [15] 韩永花, 刘欣, 刘俊达, 等. 酒大黄活血祛瘀药理作用部位的 HPLC 指纹图谱研究[J]. 科技创新导报, 2009, 5(5): 239-240.
- [16] 姚文兵, 陈琼华. 大黄的生化学研究 XXXIII. 波叶大黄多糖的降血脂和抗凝血作用[J]. 中国药科大学学报, 1990, 21(5): 283-286.
- [17] 张丽娟, 李瑾, 王梅, 等. 生地黄汤不同配伍组成多糖含量变化及止血作用的实验研究[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(11): 41-43.
- [18] 朱诗塔, 雷鹏, 李新中, 等. 掌叶大黄不同炮制品指纹图谱与其止血作用的灰关联度分析[J]. 中南药学, 2009, 7(1): 55-58.
- [19] 董伟, 杨爱东, 李小茜, 等. 大黄对脂多糖致 RAW264. 7 细胞炎症模型 mTOR/HIF-1 α /VEGF 信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(2): 38-42.
- [20] 石怡, 陈伟, 孟令鹏. 大黄-丹参通过 miRNA-155 对脓毒症大鼠血清炎症因子水平的影响[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(7): 66-69.
- [21] 林昱, 赖文芳, 苏燕青, 等. 大黄素抑制脂多糖诱导星形胶质细胞炎症反应的机制研究[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(11): 1528-1533.
- [22] 聂克. 大黄药理作用研究及思考[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(3): 239-240, 262.
- [23] 刘曦, 胡延春, 蒋忠荣, 等. 大黄酸对大鼠胎仔内脏发育毒性及致畸性试验[J]. 草学, 2017, 38(4): 31-37.
- [24] 闫丽伟. 大黄对大鼠胚胎发育影响的实验研究[D]. 唐山: 华北理工大学, 2015.

(收稿日期: 2021-04-14)

(上接第 263 页)

- [32] 杜江. 近 5 年腰椎间盘突出症流行病学调查研究概况[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(28): 5529-5530.
- [33] 聂勇. 腰椎间盘突出症的新认识及经方辨治的思考[J]. 中医临床研究, 2015, 7(30): 100-101.
- [34] 梁卫东, 任周梁, 盛军, 等. 抑制髓核细胞 II 型胶原表达的炎性因子白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子 α [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(21): 3410-3417.
- [35] 黄守斌, 钟浩博, 孙春汉. 腰椎间盘突出病人炎症因子水平变化及其临床意义[J]. 青岛大学学报(医学版) 2019, 55(2), 168-170.
- [36] 周腊梅, 陶娟. 桂枝芍药知母汤方药分析[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(6): 1100-1101.
- [37] 张盖. 桂枝芍药知母汤治疗腰椎间盘突出症 37 例[J]. 实用中医内科杂志, 2006, 20(3): 291-292.
- [38] 边俊, 颜夏卫, 胡松峰, 等. 经皮椎间孔镜技术合桂枝芍药知母汤治疗腰椎间盘突出症 25 例[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(4): 273.

(收稿日期: 2021-01-03)