

· 药理 ·

## 六味地黄丸对肾虚型老年痴呆动物模型的改善作用

王红梅, 宋彩梅, 刘新民, 王立为\*

(中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193)

**[摘要]** **目的:**研究六味地黄丸对肾虚型老年痴呆动物模型的改善作用。**方法:**48 只小鼠随机分为对照组、模型组、六味地黄丸组、塞络通组;各试验组按照  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  连续 sc 氢化可的松 40 d, 第 20 天时侧脑室注射  $\beta$ -淀粉样蛋白<sub>(25-35)</sub> ( $A\beta_{25-35}$ )  $6 \mu\text{g}$  建立肾虚型老年痴呆动物模型, 对照组给予等量生理盐水。从第 21 天开始, 六味地黄丸组小鼠按  $8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  ig 六味地黄浓缩丸, 塞络通组小鼠按  $32 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ig 塞络通, 对照组和模型组以相同体积每日 ig 蒸馏水。从第 31 天开始观察、检测各组小鼠的体重及状态、学习记忆能力、自主活动、抗疲劳能力、血清皮质酮含量、免疫学指标及脑组织病理学变化。**结果:**与对照组相比, 模型组小鼠出现体重增长缓慢, 自主活动受到抑制, 水迷宫学习记忆能力受损, 跑步力竭时间缩短, 胸腺和脾指数降低, 脾细胞刺激指数降低, 血清皮质酮值降低。与模型组比较, 六味地黄丸组小鼠的体重增长、自主活动、水迷宫上台潜伏期及游出率、跑步力竭时间、胸腺和脾指数、脾细胞刺激指数、血清皮质酮值等得到明显改善 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 而塞络通组小鼠各项指标改善不明显。**结论:**六味地黄丸对肾虚型老年痴呆症状具有显著改善作用, 而塞络通不适合用于改善肾虚症状。

**[关键词]** 肾虚; 老年痴呆; 氢化可的松;  $\beta$ -淀粉样蛋白<sub>(25-35)</sub>; 六味地黄丸; 塞络通

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)05-0112-05

**[DOI]** CNKI:11-3495/R.20111226.1611.003 **[网络出版时间]** 2011-12-26 16:11

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20111226.1611.003.html>

## Effects of Liuwei Dihuang Wan on Animal Senile Dementia Models with Deficiency of the Kidney

WANG Hong-mei, SONG Cai-mei, LIU Xin-min, WANG Li-wei\*

(Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Institute of Medicinal Plant Development, Beijing 100193, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effects of Liuwei Dihuang Wan on the animal senile dementia models with Deficiency of the Kidney. **Method:** Forty eight mice were randomly divided into control group, model group, Liuwei Dihuang Wan group and sailuotong (SLT) group. To establish the senile dementia, the mice of the model group, Liuwei Dihuang Wan group and SLT group were treated by subcutaneous injection of hydrocortisone from first day to 40<sup>th</sup> days, and then intracerebroventricular injection of amyloid  $\beta$ -protein<sub>(25-35)</sub> ( $A\beta_{25-35}$ ) at 20<sup>th</sup> days, and the mice were given the same volume of normal saline in the control. From 21<sup>th</sup> day to 40<sup>th</sup> day, Liuwei Dihuang Wan-treated mice and SLT-treated mice were orally administered with Liuwei Dihuang Wan ( $8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) and SLT ( $32 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), respectively, animals in control group and model group were given an equivalent amount of distilled water. From 31<sup>th</sup> days, the following changes including body weight, locomotor activity, learning and memory, the fatigue resistance, serum corticosterone, immunological indexes and the histopathology factors of brain were observed. **Result:** Compared with the control group, the model group showed that weight grew slowly,

**[收稿日期]** 20110809(013)

**[基金项目]** 国家科技重大新药创制项目(2009ZX09502-017)

**[第一作者]** 王红梅, 硕士生, 从事中药神经药理研究, E-mail: wanghongmei2008100@163.com

**[通讯作者]** \* 王立为, 研究员, 硕士生导师, Tel: 010-62899741, E-mail: LWWang@implad.ac.cn

autonomic activity decreased, the ability of learning and memory impaired, exhaustive running time shortened, thymus index, spleen index and spleen cell stimulation index decreased, the level of serum corticosterone reduced. And after 20 days of administration of Liuwei Dihuang Wan, all such indexes of mice were significantly improved ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), while SLT-treated mice showed no significant effects compared with the model group.

**Conclusion:** Liuwei Dihuang Wan can significantly improve senile dementia with deficiency of the kidney, but SLT is not suitable.

[ **Key words** ] Kidney Deficiency; senile dementia; hydrocortisone;  $A\beta_{25-35}$ ; Liuwei Dihuang Wan; sailuotong

近年来老年性痴呆症 (Alzheimer' disease, AD) 的发病率逐年上升,已成为威胁人们晚年健康的一大隐患。在临床上主要表现为进行性记忆力减退和智力下降,病理特征主要以老年斑、神经细胞内的神经纤维缠结、淀粉样蛋白沉积以及神经元空泡变性和大量丧失为主<sup>[1-2]</sup>。祖国医学认为,肾藏精,精生髓,而脑为髓海,故肾与大脑的功能关系密切。肾虚是衰老的最主要原因,人至老年,肾精渐衰,肾虚导致脏腑功能失调,变生痰浊瘀血,阻滞胞络,神明蒙蔽,则是导致老年性痴呆的重要因素<sup>[3-5]</sup>。为了更好的服务于临床,笔者前期采用糖皮质激素复合  $A\beta$  建立了肾虚型老年痴呆动物模型<sup>[6]</sup>,本研究主要探讨传统补肾药六味地黄丸和非对症药塞络通对该模型的改善作用。

## 1 材料

**1.1 动物** 2月龄 SPF级昆明雄性小鼠60只,由中国医学科学院实验动物中心提供,合格证号 SCXK(京)2009-0007,于本所 SPF动物房中饲养,实验室温度 22~25℃,明暗周期 12 h/12 h。

**1.2 药品及试剂**  $\beta$ -淀粉样蛋白<sub>(25-35)</sub> ( $A\beta_{25-35}$ ): Sigma产品,批号 108K4794;氢化可的松注射液:山西晋新双鹤药业有限责任公司生产,批号 201002215;小鼠皮质酮酶联免疫试剂盒:Enzo 原装进口,lot06241003B;脂多糖(LPS):Sigma产品,批号 20100116225;刀豆蛋白 A(ConA):Sigma产品,批号 20100116235;四甲基偶氮唑盐(MTT):Amresco产品,批号 20100109418;六味地黄丸浓缩丸(北京同仁堂生产),生产批号 0073716;塞络通胶囊,中国中医科学院西苑医院研制,神威药业提供,生产批号 090914。

**1.3 仪器** 小鼠自主活动仪及 Morris 水迷宫测试仪由中国医学科学院药用植物研究所、中国航天员科研训练中心、北京三维拓盟数字影像技术有限公司联合研制;YLS-10B 小鼠转轮式疲劳仪:济南益延科技发展有限公司;MCO-1SAC型 CO<sub>2</sub>培养箱:日本

三洋电器有限公司;SpectraMax190 酶标仪:美国 Molecular Devices 公司产品。

## 2 方法

**2.1 动物分组及给药** 动物适应 1 周后,选择 48 只小鼠随机分为 4 组:对照组、模型组、六味地黄丸组、塞络通组。第 1~40 天,对照组每日 sc 生理盐水,其余各组均按照 15 mg·kg<sup>-1</sup> 体重 sc 氢化可的松,在第 20 天时,对照组侧脑室注射生理盐水,其余各组侧脑室注射  $A\beta_{25-35}$  6 μg/只,同时从第 21 天开始,对照组和模型组每日 ig 蒸馏水,六味地黄丸组按照 8 g·kg<sup>-1</sup> ig 六味地黄浓缩丸,塞络通组按照 32 mg·kg<sup>-1</sup> ig 塞络通。

**2.2 体重及一般状态观察** 从试验第 1 天开始,每 5 天测 1 次体重、观察动物一般状态并记录。

**2.3 自主活动** 试验第 30 天将小鼠放入自主活动测试箱,适应 5 min,测试 10 min,计算机自动记录动物的运动总路程、运动总时间、平均运动速度。

**2.4 水迷宫检测** 试验第 31 天开始进行水迷宫检测<sup>[7-8]</sup>。定位航行实验:将动物面向池壁置于水池内进行试验,历时 4 d,每天 3 次,每次 60 s,记录动物逃避潜伏期和游出率。空间探索实验:定航实验后将平台撤去,从目标象限的对角象限将动物面向池壁置于池内,使动物在池内游泳 60 s,记录动物在目标象限活动时间和路程比率及穿台次数。

**2.5 转轮式疲劳仪检测** 参数设置如下:转速 20 r·min<sup>-1</sup>,以 10 min 内连续休息 4 次为力竭标准,电击耐受时间为 3 s,中等难度,记录动物的力竭时间、距离。

**2.6 胸腺和脾指数检测** 试验第 40 天(行为学测试完后),处死动物取脾、胸腺,称质量,计算脾指数和胸腺指数。

**2.7 淋巴细胞增殖实验** 动物处死后无菌取脾,将脾脏剪碎,与超净台下进行淋巴细胞增殖实验<sup>[9]</sup>,检测 ConA 刺激指数和 LPS 刺激指数。

**2.8 血清皮质酮测定** 动物处死前,小鼠眼眶取

血,血样放置于 4 ℃ 过夜后 1 500 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,取上清按试剂盒说明进行检测。

**2.9 脑组织病理形态变化** 动物处死前,用 0.4% 戊巴比妥钠麻醉小鼠,多聚甲醛灌注固定后取脑、切片,进行 HE 染色。

**2.10 统计学方法** 使用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,水迷宫采用重复测量和多因素方差分析,其他各指标均采用单因素方差分析。 $P < 0.05$  有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 一般状态** 对照组小鼠在整个实验过程中体重增长较快,被毛光滑洁白、活动度较好;模型组在给药第 5 天时即出现活动度差、被毛发黄、竖毛、毛发光泽度差等症状,随着给药时间的延长,上述症状逐渐加重;六味地黄丸组体重增长缓慢,但一般状态

较好,被毛洁白,未发现明显的竖毛、蜷缩现象,塞络通组一般状态改善不明显。

**3.2 自主活动** 与对照组比较,模型组运动总路程减少,运动总时间和平均运动速度降低,其差异具有统计学意义;与模型组比较,六味地黄丸组的运动总路程、运动总时间和平均运动速度均有明显改善,塞络通组没有明显变化(表 1)。

**3.3 水迷宫** Morris 水迷宫定位航行实验中,随着训练时间的延长,各组游出率逐渐升高,潜伏期逐渐降低,但模型组游出率的上升幅度和潜伏期的下降幅度明显小于对照组,从训练第 2 天起,与模型组相比六味地黄丸组和塞络通组小鼠的游出率明显升高,逃避潜伏期明显缩短(表 2,3)。空间探索实验中,模型组小鼠与对照组相比空间探索能力明显减弱,而六味地黄丸和塞络通可改善小鼠空间探索能力(表 4)。

表 1 六味地黄丸给药 10 d 对各组动物自主活动的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	运动总路程/cm	运动总时间/s	平均运动速度/cm·s <sup>-1</sup>
对照	-	1309.45 ± 297.44 <sup>2)</sup>	109.40 ± 22.70 <sup>2)</sup>	1.45 ± 0.33 <sup>2)</sup>
模型	-	741.34 ± 334.52	64.61 ± 27.57	0.82 ± 0.37
六味地黄丸	8.0	1283.09 ± 496.99 <sup>2)</sup>	107.54 ± 37.78 <sup>2)</sup>	1.43 ± 0.55 <sup>2)</sup>
塞络通	0.032	915.50 ± 465.99	81.02 ± 38.49	1.02 ± 0.52

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 2~7 同)。

表 2 六味地黄丸给药 10 d 后对小鼠水迷宫定航实验潜伏期的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天
对照	-	41.29 ± 21.36	32.16 ± 21.53 <sup>2)</sup>	23.86 ± 17.94 <sup>1)</sup>	18.40 ± 14.05 <sup>1)</sup>
模型	-	43.96 ± 20.04	48.91 ± 18.29	33.91 ± 21.65	28.27 ± 20.25
六味地黄丸	8.0	47.20 ± 16.55	35.59 ± 20.05 <sup>1)</sup>	22.38 ± 15.52 <sup>1)</sup>	23.17 ± 16.53
塞络通	0.032	46.13 ± 20.41	38.74 ± 23.37	28.38 ± 17.05	23.53 ± 17.15

表 3 六味地黄丸给药 10 d 后对小鼠水迷宫定航实验游出率的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天
对照	-	0.56 ± 0.50	0.78 ± 0.42 <sup>2)</sup>	0.90 ± 0.31 <sup>2)</sup>	0.97 ± 0.17 <sup>1)</sup>
模型	-	0.47 ± 0.51	0.30 ± 0.47	0.67 ± 0.48	0.78 ± 0.42
六味地黄丸	8.0	0.47 ± 0.51	0.63 ± 0.49 <sup>2)</sup>	0.96 ± 0.19 <sup>2)</sup>	0.93 ± 0.27
塞络通	0.032	0.33 ± 0.48	0.58 ± 0.50 <sup>1)</sup>	0.90 ± 0.31 <sup>2)</sup>	0.89 ± 0.32

表 4 六味地黄丸给药 10 d 后对小鼠水迷宫空间探索的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	目标象限时间/s	目标象限游程/cm	目标象限穿台数/次
对照	-	22.38 ± 6.34 <sup>2)</sup>	417.41 ± 127.10 <sup>2)</sup>	2.60 ± 1.17
模型	-	14.72 ± 5.86	278.09 ± 86.47	1.43 ± 0.98
六味地黄丸	8.0	18.80 ± 6.28	377.06 ± 141.61	1.75 ± 1.83
塞络通	0.032	21.79 ± 4.76 <sup>1)</sup>	466.51 ± 110.26 <sup>1)</sup>	2.44 ± 0.88

**3.4 转轮式疲劳仪** 与对照组比较,模型组的力竭时间和力竭距离明显下降;与模型组比较,六味地

黄丸组的力竭时间和力竭距离明显延长,塞络通组的力竭时间和力竭距离变化不明显(表 5),表明六

味地黄丸能够逆转长期注射大量糖皮质激素引起的体力下降,而塞络通仅能轻微改善这种体力下降。

表5 六味地黄丸对动物抗疲劳能力的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	力竭时间/min	力竭距离/m
对照	-	244.08 ± 98.39 <sup>2)</sup>	29 362.25 ± 12 803.94 <sup>2)</sup>
模型	-	132.64 ± 100.34	15 931.45 ± 12 036.48
六味地黄丸	8.0	285.17 ± 64.82 <sup>2)</sup>	34 089.75 ± 7 901.26 <sup>2)</sup>
塞络通	0.032	173.00 ± 115.34	20 802.20 ± 13 805.96

表6 六味地黄丸给药对动物脾重、胸腺重、脾指数、胸腺指数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	脾重/mg	胸腺重/mg	脾指数/mg·g <sup>-1</sup>	胸腺指数/mg·g <sup>-1</sup>
对照	-	106.70 ± 22.36 <sup>2)</sup>	37.97 ± 9.81 <sup>2)</sup>	2.39 ± 0.41 <sup>2)</sup>	0.85 ± 0.19 <sup>2)</sup>
模型	-	70.33 ± 11.34	10.52 ± 7.39	1.82 ± 0.30	0.27 ± 0.18
六味地黄丸	8.0	85.30 ± 8.09 <sup>1)</sup>	26.02 ± 10.03 <sup>2)</sup>	2.12 ± 0.34	0.65 ± 0.29 <sup>2)</sup>
塞络通	0.032	62.88 ± 8.07	17.14 ± 6.88	1.55 ± 0.24	0.42 ± 0.17

**3.6 淋巴细胞增殖实验** 与对照组比较,模型组的ConA刺激指数、LPS刺激指数明显降低;与模型组比较,六味地黄丸组的ConA刺激指数和LPS刺激指数明显升高,塞络通组的ConA刺激指数和LPS刺激指数变化不明显(表7),表明六味地黄丸可改善糖皮质激素引起的脾细胞增殖能力的下降,而塞络通无此作用。

表7 六味地黄丸给药后动物ConA刺激指数、LPS刺激指数的比较( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

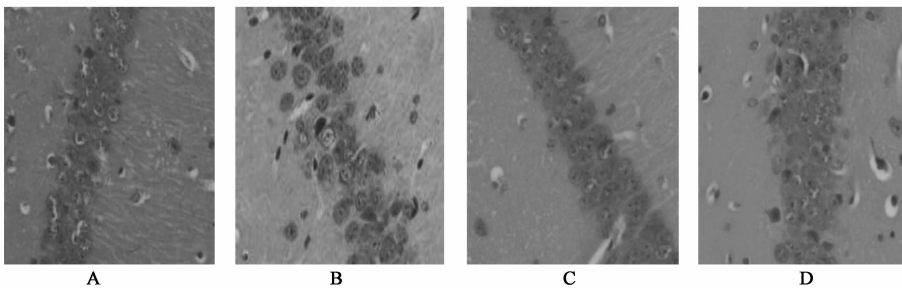
组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	conA刺激指数	LPS刺激指数
对照	-	2.23 ± 0.46 <sup>2)</sup>	1.91 ± 0.45 <sup>1)</sup>
模型	-	0.78 ± 0.29	1.08 ± 0.12
六味地黄丸	8.0	1.86 ± 0.54 <sup>2)</sup>	1.63 ± 0.19 <sup>2)</sup>
塞络通	0.032	1.48 ± 1.57	1.36 ± 0.64

**3.7 皮质酮含量变化** 动物血清皮质酮含量测定结果如下:与对照组(81 580.64 ± 33 933.78) μg·L<sup>-1</sup>相比,模型组小鼠血清皮质酮含量(2 767.82 ±

**3.5 胸腺和脾指数** 与对照组比较,模型组的脾质量、胸腺质量、脾指数、胸腺指数均明显降低;与模型组比较,六味地黄丸组的胸腺质量和胸腺指数明显升高( $P < 0.01$ ),塞络通组的脾质量、胸腺质量、脾指数、胸腺指数与模型组比较无显著差异(表6),表明六味地黄丸能在一定程度上改善糖皮质激素引起的免疫指标的下降,而塞络通没有这种作用。

1 474.26 μg·L<sup>-1</sup>明显降低( $P < 0.01$ );与模型组相比,六味地黄丸组小鼠皮质酮含量(14 686.86 ± 13 035.40) μg·L<sup>-1</sup>明显改善( $P < 0.05$ ),而塞络通组小鼠皮质酮含量(2 864.14 ± 803.93) μg·L<sup>-1</sup>没有明显变化。

**3.8 脑组织病理学变化** 常规大体解剖观察和组织切片苏木素-伊红染色光镜观察结果:对照组CA1区神经元细胞核呈圆形,结构清楚,大而规则,神经毡排列整齐,层次分明;模型组CA1区基本病变严重,细胞数量减少,核固缩明显,局部神经元大量缺失导致神经毡紊乱;六味地黄丸组海马病变较模型组明显改善,结构清晰,神经毡细胞排列较整齐;塞络通组海马神经毡内可见散在胶质细胞,但细胞核固缩不明显,其病变较模型组稍有减轻。病理检查结果显示,六味地黄丸可明显改善模型小鼠脑组织的病理变化,而塞络通对脑组织病理变化的改善作用较弱。



A. 正常组; B. 模型组; C. 六味地黄丸 8.0 g·kg<sup>-1</sup>组; D. 塞络通 0.032 g·kg<sup>-1</sup>组

图1 六味地黄丸给药后对海马CA1区病理变化的影响(HE, ×400)

#### 4 讨论

中医认为肾主藏精,主骨生髓通于脑,脑为髓海,有赖肾精充养。若肾精不足,气血亏虚至髓不充,神明失养,是导致痴呆的重要因素<sup>[10]</sup>。肾精亏

虚证临床上主要表现为善忘、表情呆板、腰膝酸软、倦怠思卧、体质虚弱、齿枯发焦、免疫力低下、内分泌失调、性功能减退。糖皮质激素所致肾虚模型的建立是基于肾上腺皮质功能亢进这一病理变化,应用

大剂量外源性糖皮质激素可导致实验动物的“耗竭”现象,出现一系列“虚弱”症状<sup>[11]</sup>。本研究应用氢化可的松复合  $\text{A}\beta_{25-35}$  造模后,动物出现活动度差、拱背、倦卧、被毛发黄、竖毛、毛发光泽度差、摄食和饮水量减少、体重下降等症状,随着给药时间的延长,上述症状逐渐加重,与临床肾虚症状相似。另外,本研究结果显示模型组动物自主活动度下降、水迷宫定航潜伏期相对延长、转轮式疲劳仪跑步力竭时间缩短、血清皮质酮含量下降、脑组织发生病理改变,表明动物中枢神经系统的功能状态受到抑制、学习记忆能力受损,体力及抗疲劳能力减弱、内分泌失调。胸腺是体内的主要免疫器官,检测胸腺指数可以反映机体的免疫水平,T-细胞和 B-细胞的免疫能力则可通过淋巴细胞增殖反应来体现,通常 ConA 刺激 T-细胞增殖,LPS 刺激 B-细胞增殖<sup>[12]</sup>,本实验结果显示模型组胸腺和脾指数、淋巴细胞增殖能力下降,说明免疫功能失调。以上结果显示所造模型确属肾虚型老年痴呆动物模型。

中医治疗学习记忆障碍多从补肾填精论治,六味地黄丸是传统滋补肾阴的经典名方,由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓按 8:4:4:3:3:3 比例配伍而成,已有研究表明,其可调节内分泌失调、增强机体免疫力,又能改善体内自由基代谢和大脑功能,使人体各组织器官处于正常状态协调运行,起到延缓衰老的作用<sup>[13-15]</sup>。大量实验证明,六味地黄丸对肾虚动物模型有明显的治疗作用。傅桂云等以六味地黄汤进行动物实验,显示六味地黄汤具有类似的抗低温、抗疲劳、耐缺氧及促进皮质激素样作用<sup>[16]</sup>。另外,杜标炎等人报道六味地黄丸具有一定的对抗糖皮质激素所致的小鼠胸腺、脾脏质量减轻的作用和提高淋巴细胞转化的功能,从而调节机体的免疫机能<sup>[17-19]</sup>。本实验中模型动物给予传统补肾中药六味地黄丸后,结果显示六味地黄丸可改善动物一般状态,并可逆转氢化可的松复合  $\text{A}\beta$  造成的动物自主活动度的减少、免疫功能低下、学习记忆损伤、抗疲劳能力低下及脑部病理损伤等症状,与文献报道基本一致,从而证明六味地黄丸对肾虚型老年痴呆症状具有明显改善作用。

塞络通为益气活血药,本实验中模型动物给予塞络通后,动物学习能力、跑步力竭时间有所改善,但其他指标与模型组相比无明显差异,虚证症状没有得到改善,说明塞络通不适合用于改善动物肾虚症状。

## [参考文献]

- [1] Newman M, Musgrave F I. Alzheimer disease: Amyloidogenesis, the presenilins and animal models [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2007 (1772):285.
- [2] Kaj Blennow, Mony J de Leon. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2006, 368: 387.
- [3] 王永雁,田清涛,马瑾瑜. 人类衰老学[M]. 上海:上海医科大学出版社,1995:81.
- [4] 傅仁杰,罗社文. 中医药治疗老年呆病的临床研究述评[J]. *北京中医药大学学报*, 1994, 17(3):2.
- [5] 傅陆,杜凯. 老年痴呆的辨证治疗[J]. *新中医*, 1992 (2):49.
- [6] 宋彩梅,王红梅,刘新民,等. 肾虚型老年痴呆动物模型的建立[J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20 (22):1.
- [7] 徐叔云,卞如濂,陈修. 实验药理方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:826.
- [8] 高冰冰,徐淑萍. 开心散与去茯苓开心散改善拟 AD 动物学习记忆作用比较[J]. *中国比较医学杂志*, 2010, 20 (7):57.
- [9] 许秋霞,杨艳艳. DS-1226 对环磷酰胺所致小鼠骨髓抑制的保护作用[J]. *世界科学技术. 中医药现代化*, 2010, 12(2):245.
- [10] 姜春华,陈泽霖. 祖国医学有关肾的历代文献综述. 见:姜春华,钟学礼,顾天爵,等. 祖国医学肾的研究[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社,1983:1.
- [11] 王喜军,张宁,孙晖,等. 六味地黄丸血中移行成分对氢化可的松致大鼠肾虚动物模型的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2008, 14(2):33.
- [12] Jue Tua, Hong-Xiang Suna, Yi-Ping Yeb, et al. Immunomodulatory and antitumor activity of triterpenoid fractions from the rhizomes of *Astilbe chinensis* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 119: 266.
- [13] 郑振辉,陈长清. 六味地黄汤对肾虚证型动物模型治疗作用的实验研究[J]. *北京实验动物科学与管理*, 1994, 11(2):4.
- [14] 周慧生. 六味地黄丸延缓衰老作用的理论探讨[J]. *光明中医*, 2006, 21(10):45.
- [15] 孙淑英. 六味地黄丸抗衰老作用机理探讨[J]. *北京中医药大学学报*, 1994, 17(4):48.
- [16] 傅桂云. 六味地黄汤的药理研究[J]. *中成药研究*, 1986(4):226.
- [17] 杜标炎,徐勤,罗惠,等. 六味地黄汤抗糖皮质激素所致小鼠胸腺萎缩的病理学研究[J]. *广州中医药大学学报*, 1999, 16(2):111.
- [18] 徐勤,杜标炎,罗惠,等. 六味地黄汤对糖皮质激素肾阴虚模型免疫器官淋巴细胞凋亡的抑制作用[J]. *广州中医药大学学报*, 2000, 17(3):207.
- [19] 李顺成,等. 六味地黄汤及杞菊地黄汤对老年小鼠免疫衰老的调整作用[J]. *中成药*, 1990, 12(10):28.

[责任编辑 聂淑琴]