

# 六味地黄丸(汤)的药理学研究进展

王高升

(湖北省黄石市中心医院药剂科,435000)

**[摘要]** 随着六味地黄丸(汤)临床应用范围的扩大,其药理学研究也不断深入。研究表明,六味地黄丸(汤)具有调节机体免疫功能、抗肿瘤、抗衰老作用,并在心血管系统和泌尿生殖系统疾病、糖代谢异常的防治中均有一定作用。

**[关键词]** 六味地黄丸(汤);药理作用

**[中图分类号]** R285

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2003)08-0561-02

六味地黄丸是中医滋补肾阴的代表方,最早见于《小儿药证直诀》,由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓按 8:4:3:3:3 的比例配伍而成。近年来,随着六味地黄丸(汤)临床应用范围的扩大,其药理学研究也不断深入,现综述如下。

## 1 对免疫系统的作用

大量研究表明,六味地黄丸(汤)对机体免疫系统具有明显的调节作用。马健等<sup>[1]</sup>报道六味地黄汤能够增强正常动物免疫器官清除自由基的能力,降低其受损伤的程度。由于内源性的自由基对免疫系统可能有抑制作用,因此提高免疫器官清除自由基的能力,保护免疫器官免受自由基的攻击可能是六味地黄汤调节免疫功能的作用机制之一。徐瑶等<sup>[2]</sup>报道六味地黄汤对烫伤引起的大鼠腹腔巨噬细胞吞噬活性、脾脏淋巴细胞转化增殖、分泌 IL-2、NK 细胞活性抑制有不同程度的拮抗作用,还能抑制烫伤后大鼠腹腔巨噬细胞 TNF 分泌和降低血清 IL-6 水平,对增强机体烫伤后免疫能力,预防伤后过度炎症反应有积极作用。傅万山等<sup>[3]</sup>发现六味地黄丸呈剂量依赖性延长肾阴虚小鼠游泳和耐缺氧时间,提高耐寒能力,增加炭粒廓清指数及抗体生成能力。杨胜等<sup>[4]</sup>报道六味地黄汤的活性部位 3A 对免疫功能的改善作用与调节 T、B 细胞的比例或改善其功能具有一定的关系。方鉴等<sup>[5]</sup>报道六味地黄汤能影响花生四烯酸(AA)大鼠脾脏 Th1 细胞表达细胞因子的水平,发挥纠正机体平衡紊乱的作用。这可能是六味地黄汤临床防治自身免疫性疾病疗效的重要机制之一。王力宁等<sup>[6]</sup>通过建立哮喘模型研究表明,六味地黄丸具有协同必可酮减轻气道炎症、降低气道反应性及外周血嗜酸性粒细胞的作用。

值得注意的是虽然六味地黄丸(汤)对机体常表现为促进免疫或抑制免疫作用,但并不是通过单方面发挥该方的促进免疫或抑制免疫功能实现的,而是强调对整个机体免疫系统的“整体性”调节,是对免疫系统异常的一种整体性改善。

## 2 抗肿瘤的作用

临床研究已证实,六味地黄丸(汤)具有防治肿瘤的作用。李惠等<sup>[7]</sup>在实验中通过氨基甲酸酯诱发小鼠肺腺瘤,其诱癌机制之一是 P53 基因表达下降,而六味地黄汤能够通过一定的途径维持 P53 基因的表达,从而降低氨基甲酸酯对小鼠肺腺瘤的诱发率。聂伟等<sup>[8]</sup>观察六味地黄汤活性部位 CA4 对

S180 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用,结果表明体内给药可显著提高荷瘤小鼠生存率,抑制肿瘤生长,改善荷瘤小鼠的抗体生成反应及淋巴细胞增殖反应能力。但体外实验表明 CA4 对 S180 和 P815 细胞的生长均无明显抑制作用,提示 CA4 的抗肿瘤作用是通过改善荷瘤机体的免疫功能,增强机体免疫防御系统的功能而间接发挥的。赵凤鸣等<sup>[9]</sup>研究发现六味地黄丸对环磷酰胺诱发的微核(MN)具有抑制作用,而且其抗突变作用具有浓度效应,其 MN 率随药物浓度降低而升高。

## 3 对心血管系统的作用

吴颂希等<sup>[10]</sup>报道,六味地黄丸有保护血管内皮和协同降血压作用,对动脉硬化的形成和发展有一定的延缓作用。卞慧敏等<sup>[11]</sup>报道六味地黄汤全方和三补、三泻方均能抑制腺嘌呤核苷二磷酸(ADP)诱导的体外血小板聚集,对 AA 诱导的血小板聚集也有抑制作用。其中以全方药效最强,三补方次之,三泻方最弱。表明六味地黄丸(汤)配伍的合理性,即是通过发挥该方的整体效应来达到治疗效果的。

## 4 对泌尿生殖系统的作用

据报道,六味地黄丸有助于提高肾病综合征患儿的血清糖皮质激素受体(GCR)水平<sup>[12]</sup>。六味地黄汤全方及三补、三泻方均能显著对抗雷公藤多苷引起的小鼠精子损伤及孕鼠胎仔数减少,其中全方和三泻方效果接近,三补方效果稍弱<sup>[13]</sup>。陈健安等<sup>[14]</sup>研究表明六味地黄汤能够升高血清黄体生成素(LH)、睾酮(T)的浓度,并能降低血清促卵泡生成素(FSH)的浓度,而对雌二醇(E2)浓度无影响。同时对大鼠垂体、精囊有增重作用,并能增加垂体 LH 细胞数量,改变其形态结构;对 FSH 细胞有减少作用;对睾丸无增重作用,但能改善睾丸间质细胞及曲细精管的结构。就对生殖系统的作用来看,六味地黄丸(汤)作为滋阴补肾的代表方,对改善生殖系统的机能具有明显作用,这与中医“肾主生殖”的观点相吻合。

## 5 对糖代谢的作用

袁咏等<sup>[15]</sup>报道六味地黄丸可以降低糖尿病大鼠的空腹血糖,同时降低肾组织中过氧化脂质(LPO)含量,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,对防治糖尿病血管并发症有一定作用。周芸岩等<sup>[16]</sup>研究表明:以六味地黄丸化裁的中药复方,能降低糖尿病大鼠空腹血糖,提高眼晶状体及血清中 SOD 活性,降低其 LPO 含量,可在一定程度上延迟糖尿病性白内障的发生发展。

## 6 抗衰老作用

**[收稿日期]** 2002-10-08

**[作者简介]** 王高升(1959-),男,湖北大冶人,副主任药师,学士,从事医院制剂工作。

六味地黄丸(汤)可通过改善体内自由基代谢达到抗氧化、抗衰老的目的。李献平等<sup>[17]</sup>观察六味地黄汤对小鼠血中 SOD、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性和 LPO 含量的影响,结果表明六味地黄汤可明显增强小鼠血中 SOD 活性和 GSH-Px 的活力,使 LPO 显著降低,有明显的延缓衰老作用。六味地黄丸(汤)还可通过抗 DNA 损伤来延缓衰老。周坤福等<sup>[18]</sup>以小鼠活体骨髓细胞 MN 和姐妹染色体单体互换(SCE)为指标,对六味地黄丸进行抗 DNA 损伤作用的实验研究。结果表明六味地黄丸良好的抗 DNA 损伤作用是其延缓衰老的主要机制之一。六味地黄丸(汤)可改善学习记忆能力。周建政等<sup>[19]</sup>对快速老化模型小鼠 SAMP8 长期给予六味地黄汤,结果显示,六味地黄汤可提高 SAMP8 记忆获得和记忆保持能力,改善其空间记忆能力并部分改善其条件性回避反应能力。刘能保等<sup>[20]</sup>报道生脉饮与六味地黄丸合用能改善 Wistar 大鼠因慢性应激所致学习记忆障碍。其机制可能与其对海马 CA1 区锥体神经元,尤其是 nNOS 阳性神经元的保护作用有关。

中医学认为机体的衰老主要是由于随着年龄增大,机体出现“肾虚”所引起的。上述研究表明,六味地黄丸(汤)通过滋阴补肾,可起到延缓衰老的作用。

综上所述,六味地黄丸(汤)具有广泛的药理作用。通过对六味地黄丸(汤)全方、三补方、三泻方的研究表明,该方是一个有机的整体,其药理作用的发挥是各方各组成部分协同作用的结果,突出体现了其方剂配伍的价值。尽管近年来对六味地黄丸(汤)的药理学研究有了很大进展,但很多药理作用的具体物质基础即活性成分或活性部位仍不十分清楚,有待深入研究。

【参考文献】

[1] 马 健,六慧敏,龚婕宁,等. 滋阴代表方对小鼠脑、免疫器官及其 SOD、MDA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2000,6(2):46-48.

[2] 徐 瑶,马 健,樊巧玲,等. 六味地黄汤对大鼠烫伤后免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2000,6(2):31-34.

[3] 傅万山,杨解人,丁伯平,等. 六味地黄丸对肾上腺皮质激素型阴虚小鼠的药效学研究[J]. 皖南医学院学报,2002,21(1):11-12.

[4] 杨 胜,张永祥,吕晓东,等. 六味地黄汤活性部位 3A 的免疫调节作用机制研究[J]. 中国中西医结合杂志,2001,21(2):119-122.

[5] 方 鉴,张永祥,茹祥斌,等. 六味地黄汤对佐剂性关节炎大鼠脾

脏细胞表达细胞因子的影响[J]. 中国中药杂志,2001,26(2):128-131.

[6] 王力宁,李伟伟,李伟芳,等. 六味地黄丸协同必可酮对致敏豚鼠气道反应性及血嗜酸性粒细胞的影响[J]. 广西中医药,2001,24(6):51-53.

[7] 李 惠,金正宏,姜延良,等. 六味地黄汤对小鼠诱发性肺腺瘤 P53 基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,1997,3(3):17-19.

[8] 聂 伟,张永祥,茹祥斌,等. 六味地黄汤活性部位 CA4 的抗肿瘤作用研究[J]. 中草药,1999,30(增刊):121-123.

[9] 赵凤鸣,王明艳,吴海涛,等. 两首滋阴方药对环磷酸腺苷诱发的微核的抑制作用[J]. 福建中医药,1998,29(4):23.

[10] 吴颂希,林夏生. 六味地黄丸影响高血压患者 vWF 水平的临床研究[J]. 福建中医药,2000,31(6):5-6.

[11] 卞慧敏,龚婕宁,马 健,等. 六味地黄汤对家兔体外血小板聚集率的影响[J]. 中成药,2000,22(11):789-791.

[12] 马以泉. 六味地黄丸对肾病综合征患儿外周血糖皮质激素受体水平的影响[J]. 浙江中医学院学报,2000,24(3):49.

[13] 禹志领,严永清,吕建锋,等. 六味地黄汤对雷公藤多苷损伤小鼠精子的影响[J]. 时珍国医国药,1999,10(2):81-82.

[14] 陈健安,高崎悦司,铃木辙,等. 六味地黄汤对小鼠下丘脑-垂体-性腺轴组织器官形态和性激素的影响[J]. 江苏中医,1999,20(3):46-47.

[15] 袁 咏,曲竹秋,周芸岩,等. 六味地黄汤对糖尿病大鼠肾脏抗脂质过氧化损伤的影响[J]. 新中医,1999,31(6):36-37.

[16] 周芸岩,曲竹秋,袁 永,等. 六味地黄汤加味抗脂质过氧化对延迟糖尿病性白内障形成与发展的作用[J]. 山东中医杂志,1998,17(10):454-456.

[17] 李献平,刘 敏,刘凯亚,等. 六味地黄汤及其类方对小鼠血中老化相关酶活力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,1999,5(2):29-30.

[18] 周坤福,王明艳,赵凤鸣,等. 六味地黄丸延缓衰老作用机制的实验研究[J]. 江苏中医,1999,20(1):44-45.

[19] 周建政,张永祥,周金黄,等. 六味地黄汤对快速老化模型小鼠(SAM)学习记忆能力的改善作用[J]. 中国实验方剂学杂志,1999,5(4):29-33.

[20] 刘能保,刘向前,刘少纯,等. 生脉饮与六味地黄丸改善慢性应激所致学习记忆障碍的作用研究[J]. 辽宁中医杂志,2002,29(1):1-3.

## N-甲基-D-天门冬氨酸受体与新型镇痛药的开发

李淑慧<sup>1,2</sup>,胡德耀<sup>1</sup>,李晓辉<sup>2</sup>,王正国<sup>1</sup>

(1. 第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所,重庆 400042;2. 第三军医大学药理教研室,重庆 400038)

【摘要】 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR)是兴奋性氨基酸受体亚型之一,是由 NMDAR<sub>1</sub> 与不同的 NMDAR<sub>2</sub> 亚基组成的异聚体。近年实验研究发现,许多 NMDAR 拮抗药均具有镇痛活性,表明 NMDAR 在痛觉传递中具有重要作用,这为新型镇痛药的研究开发提供了新的作用靶点。

【关键词】 N-甲基-D-天门冬氨酸受体;镇痛药;中枢敏化;信号传递