

中药复方现代研究的理论和实践

六味地黄汤

现代药理学与化学研究

张永祥 赵毅民 主编



科学出版社

www.sciencep.com

中药复方现代研究的理论和实践

六味地黄汤

现代药理学与化学研究

张永祥 赵毅民 主编

科学出版社
北京

内 容 简 介

开展中药复方的现代研究,阐明其作用特点、作用机理和药效物质基础,对于从中药复方中创制新药、阐释中医理论的科学内涵等均具有重要意义。本书是一部研究专著,系统介绍了以中西医结合的学术思想为指导、运用现代药理学和化学密切合作的研究方法,对六味地黄汤药理作用、作用机理和药效物质基础进行研究的成果。该研究思路新颖、方法先进,取得了大量崭新的研究结果,探索了一种中药复方现代研究的新模式和路子,具有重要参考和借鉴价值。

本书可供从事中药药理和化学研究及教学的科研工作者、研究生、中药新药研究开发工作者阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

六味地黄汤现代药理学与化学研究/张永祥,赵毅民主编. —北京:科学出版社,2006.1

中药复方现代研究的理论和实践

ISBN 7-03-016257-9

I. 六… II. ①张… ②赵… III. 中草药—汤剂—研究 IV. R286

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 106073 号

责任编辑:曹丽英 / 责任校对:钟 洋

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

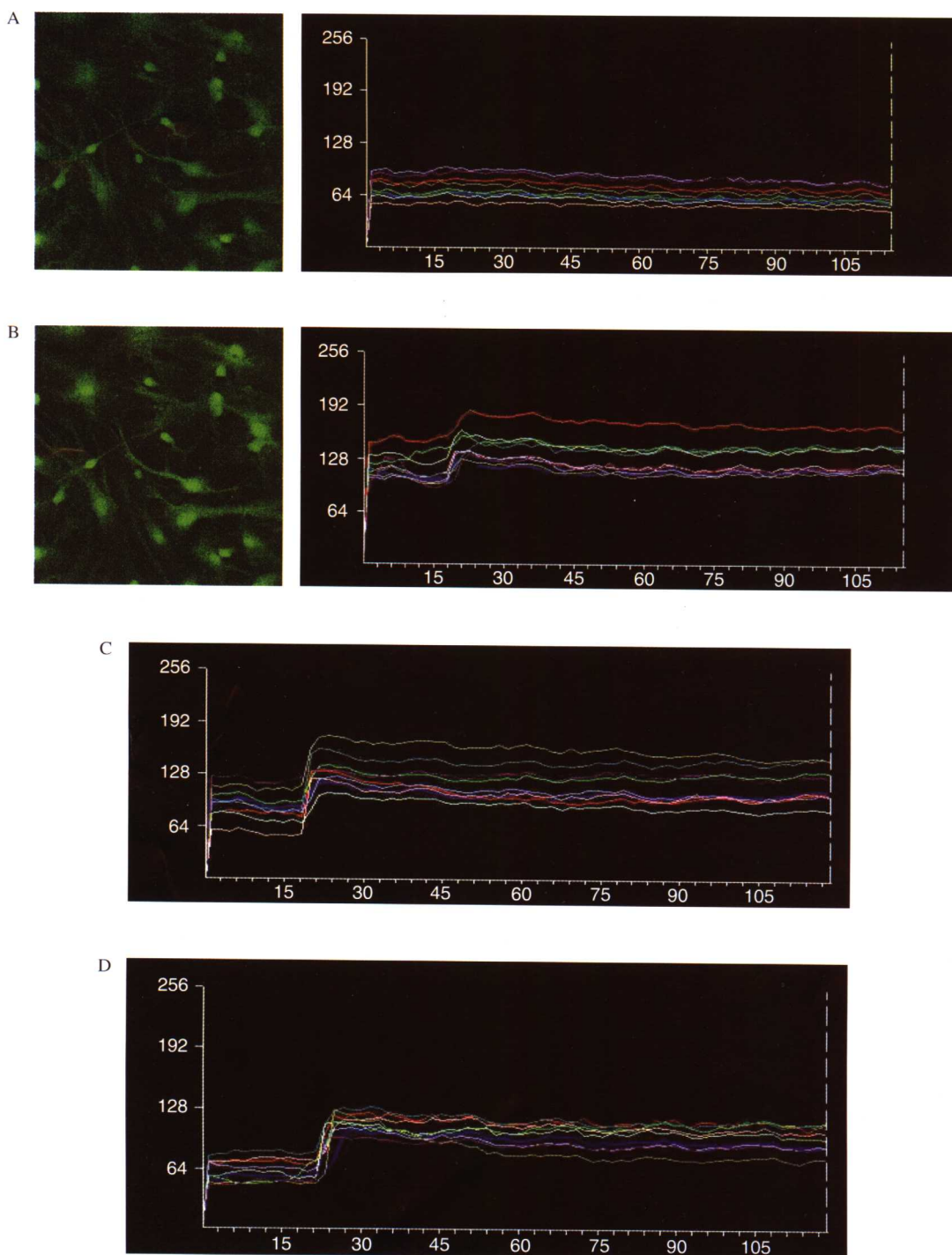
2006年1月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2006年1月第一次印刷 印张:18 1/4 插页:3

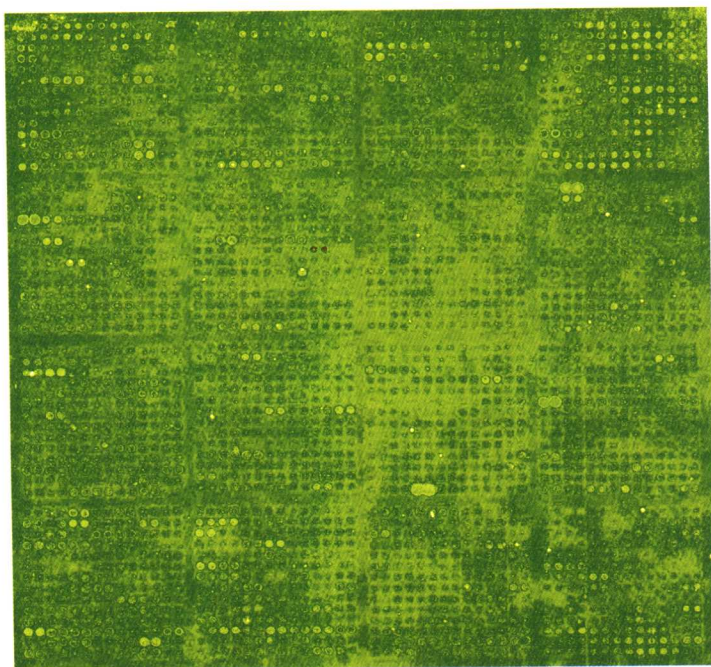
印数:1—1 000 字数:412 000

定价:98.00 元

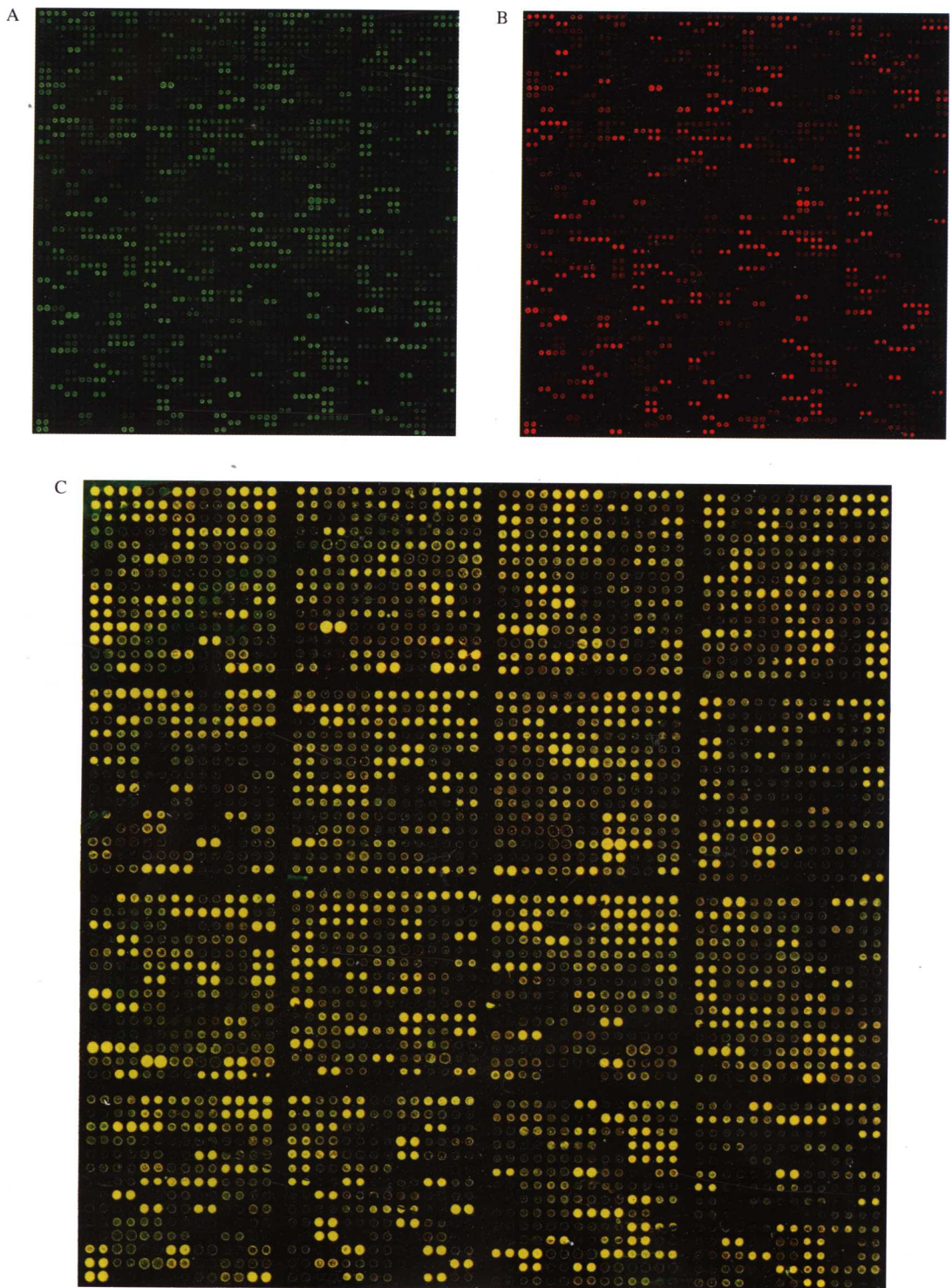
(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)



彩图 1 激光扫描共聚焦显微技术观察 LWCS 对海马神经元 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响
A. 无血清组; B. 空白血清对照组; C. LWCS(2.5%)处理组; D. LWCS(5%)处理组

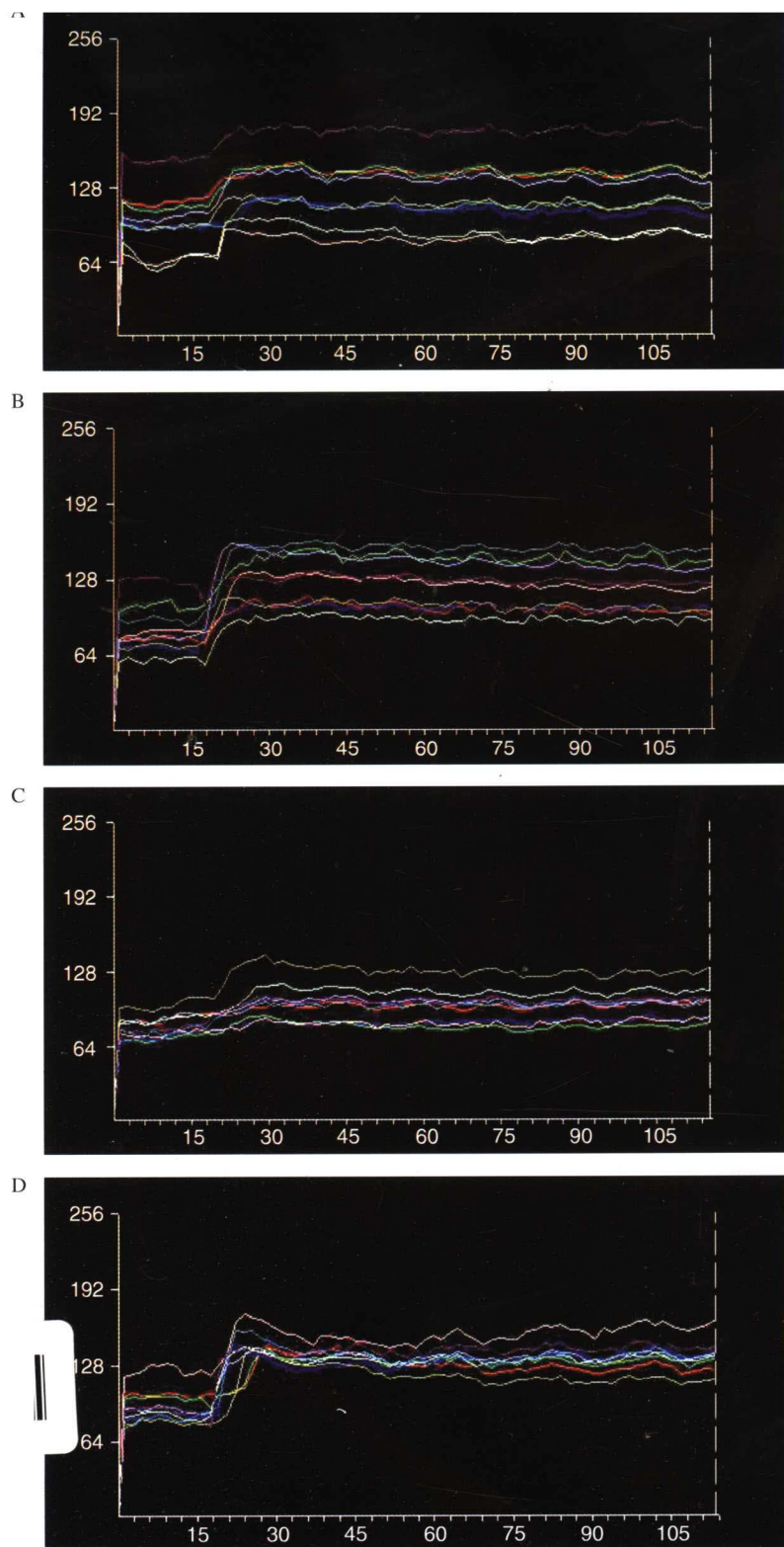


彩图 2 制作的 cDNA 芯片



彩图 3 六味地黄汤对 SAMP8 海马差异表达基因的影响

A. SAMP8- 对照组 -CY3 标记的荧光信号图；B. SAMP8- 六味地黄汤给药组 -CY5 标记的荧光信号图；
C. A 和 B 的荧光信号拟合图



彩图4 激光扫描共聚焦显微技术观察 SBCS 和 SXCS 对海马神经元 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响
A. SBCS(2.5%) ; B. SBCS(5%) ; C. SXCS(2.5%) ; D. SXCS(5%)

本书编委会

主 编 张永祥 赵毅民
副 主 编 乔善义 周文霞
委 员 茹祥斌 齐春会 杨 胜 马 渊
参加研究工作人员 (按姓氏拼音排序)

毕明刚	程军平	程 喜	程肖蕊	董剑英
方 鉴	付艳荣	郭继芬	郭淑杰	侯振富
李凤仙	蔺宏伟	刘春丽	吕晓东	聂 伟
任凤霞	阮金秀	王厚廷	王焕松	王 双
王 涛	王 艳	王 莹	魏昌华	魏小龙
吴 禾	谢跃生	邢善田	熊善丽	徐超斗
闫存玉	姚志伟	张和平	张理汉	张振清
赵修南	郑年新	周建政		

序

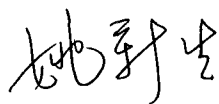
近二十几年来,随着科学技术的飞速发展和社会文明程度的提高,人们的生存方式和环境发生了巨大的变化,疾病的发病率和种类也随之发生了较大的变化。突出表现在三方面:一是感染性疾病的发病率下降,而非感染性疾病及慢性病的发病率升高,以心脑血管疾病、糖尿病和由精神、心理及环境因素导致的各种难以明确界定病种的疾病为代表的所谓“文明病”或“生活习惯病”的发病率明显升高;二是新的病种不断产生,有些是目前难以治愈的,如艾滋病;三是世界人口的老龄化日趋加速,老年性疾病成为研究和治疗的重点。这些变化直接导致了在全世界范围内对中医中药的关注,使人们认识到中医的“辨证论治”和中医治疗的整体观念对治疗疾病、尤其是现代疾病的指导意义。同时,使人们对从中药(包括中药复方)中发掘出治疗各种疾病的不同层次的制剂、化合物或先导化合物寄予了厚望。大力加强中医药的基础理论研究和应用研究,使中医药走向世界,造福人类已成为政府和各界有识之士的共识。

方剂学是中医学理论体系中的重要组成部分,它来源于长期的医疗实践,是经验和智慧的结晶。由于合成药的局限性,自20世纪60年代以来,人们从不同角度对中药单味药进行了不同程度的研究,以期获得药效较好的药物或前体药物,取得了一定的成绩。如青蒿素、长春碱、长春新碱、鬼臼毒素、紫杉醇、水飞蓟素、石杉碱甲等。这些研究的基本思路是:把中药当作多种化合物的混合物,以其主要药效为参考,采用西方医学体系的研究方法,从中分离纯化得到单体化合物。进而全面评价各单体化合物的药效,从中开发出新药。随着现代分离纯化和结构测定技术的发展及高通量筛选等先进快速的活性筛选体系的建立和普及,这种研究思路 and 对象仍会持续相当一个时期,因为它是认识中药单味药作用的有效方法之一。然而它有两方面的不足:一是基本脱离了中医药理论体系,无法阐明中医药理论;二是没有对中药的精华——中药复方,进行较为深入的研究。众所周知,中医习惯是组方用药,中药的药效确切地说应当是中药方剂的药效。中药复方最能体现中医用药的理论和特色,并为千百年的医疗实践所验证;同时,有记载的方剂数量(近10万首)远远大于单味中药(约1000余种),大约在10倍左右。因此,大力加强中药复方的研究是十分必要的。

中药复方是国家自“九五”以来确定的重点研究领域。从各部委基金、国家自然科学基金到国家重大基础研究规划项目基金等都给予了大力支持,其主要目的是阐明中药复方的组方原理、作用机理,以及与之相关的作用物质基础。中药复方研究难度很大,各种研究思路 and 不同学术思想也时有争论。仅就复方的化学研究而言,如果只是按照以往我们及国外对中药的研究模式,把复方中药当作多种化合物的混合物去对待,去分离单一化合物,也就很难对中药复方的组方原理、作用机理和药效物质基础做出合理的阐述。我本人在数十年中药和天然药物研究的实践中深深感到,中药复方研究必须在药理和化学等多学科的共同配合和努力下才可以获得突破。1995年春,我有幸与军事医学科学院的周金黄教授结识,我们都对中药复方研究有极大的兴趣,而且基本学术思想和研究思路相近,因此一拍即合,那

就是中药复方研究一定要在药理和化学工作者的密切合作下进行,必须把中医药理论及临床实践有机地、理性地与现代医学理论相关联、相结合。其中中药复方作用的现代药理学表达是至关重要的。只有在充分考虑了复方的功能主治和临床作用等因素的基础上,选择基本能代表这些作用的药理学指标,确认复方的主要药效的前提下,才可以在多种活性评价指标的导向之下进行化学成分的追踪分离。在这样的基本学术思想指导下,军事医学科学院毒物药物研究所与沈阳药科大学从 1995 年起开始了对中药经典方剂六味地黄汤的全面合作研究,历经 10 年,克服了种种困难,在实践中不断修正、完善科研思路,终于取得了可喜的研究成果。本书就是这项系统研究的精华汇集。它集中体现了中药复方现代研究的上述基本思路和基本方法,充分体现了药理与化学研究的相互配合,也体现了包括周金黄教授在内的老一辈科学家对我国中药复方研究的关注、指导、寄托和希望。他们的研究为中药复方的现代研究探索出了一条合理、有效并与中医药理论相适合和互为补充的路子,对于继承和发扬中医药理论具有极为重要的理论意义,同时对于加快从中药复方中创制符合国际规范的新中药,加速中药现代化的进程等也具有重要意义。

本书的主编和主要作者是一批从事复方药理和化学研究的年富力强的中青年科研人员。他们多年来一直致力于中药复方的现代研究,已经积累了丰富的经验,形成了一套比较成熟的研究模式,已经承担了国家和各部委多项重要课题的研究。衷心地期望他们在今后中药复方研究领域中继续做出更为出色的成绩!



2005 年 11 月

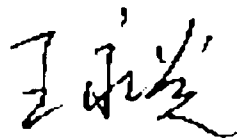
序 二

中医学是中华民族优秀传统文化的重要组成部分,是国之瑰宝,民生所依。中医药以中国系统思维为导向,经过长期的发展和积累,形成了比较系统的生命科学认知体系和医疗保健诊疗体系,蕴涵了深刻的科学内涵,是当今最具生命力的医学科学领域之一。为了充分发挥传统医药学的优势,推动中医学的发展,我国在“九五”期间做出了“中医药现代化”的重大战略部署,启动了一系列重大研究计划支持中医药的现代研究,使中医药现代研究得到了空前的发展。中药现代研究是中医现代研究的有力切入点和突破口,其核心是中药复方的研究。阐明中药复方药效的物质基础和作用原理是中药复方现代研究的关键环节,是当前该研究领域的重点和热点之一。

六味地黄方是中医滋补肾阴的经典名方,由宋朝名医钱乙在《小儿药证直诀》中首创,该方由熟地、山茱萸、山药、泽泻、茯苓、丹皮六味中药组成,构成了“三补三泻”,其原则是以补肾为主,兼补肝脾,使“三补三泻”合为一体,具有滋补而不留邪、降泻而不伤正,以补为主,泄中寓补的特点,体现了通过调节整体生理机能的平衡而发挥治疗作用的科学思想,蕴涵了深刻的科学内涵,是一个值得研究和探讨的名医名方。以张永祥教授牵头的专家群体选择了六味地黄汤为研究对象,遵循中医的“整体观”及现代医学的神经内分泌免疫调节网络平衡理论相结合的学术思想为指导,提出了研究六味地黄汤的系统思想和方案,运用了饮片汤剂、活性部位和活性成分相结合、宏观研究与微观研究相结合的方法,从神经内分泌免疫调节网络平衡的角度,深入研究了六味地黄汤的药理作用和作用机理。在物质基础研究方面,运用了药理学与化学密切合作、在活性评价的导向之下从汤剂出发追踪分离活性物质的方法,获得了大量活性部位和成分,较为系统地阐述了六味地黄汤主要药效的物质基础。在对大量研究结果系统总结与分析的基础上,从现代医学的角度对六味地黄汤“滋补肾阴”和“异病同治”的原理进行了科学地诠释。另一方面,本研究通过对六味地黄汤的研究,探索了一条中药复方研究的新路子。本书所报告的研究内容,是该课题组近 10 年来的研究成果,认真阅读,深感成就卓著,是一项十分出色的原创性研究工作,提高了中医药现代化在国内外的学术影响和地位。该研究是国家“973”项目支持的课题,作为首席科学家,我为本课题能够取得高水平的研究成果而感到由衷的高兴和鼓舞,相信本研究成果的推广将对我国中医药学科的进步与中药健康产业的发展产生重要的推动作用。

进入新世纪,科学和人文融合是时代的主题。中医学既是一门科学,又是一门文化。中医理论将人置于自然和社会环境之中,其对机体的影响呈非线性表达,因此中医中药的研究应是系统理论指导下的还原分析,考虑多因素所致复杂性疾病,需要通过中药复方的整体综合调节而发挥防治作用。这些理念与方法学,与既往西医学所追求的单一、清晰、明了的线性规律存在一定的差异。一个复方所含有的化学成分十分复杂多样,药效成分通过多途径和靶点、直接或间接地作用于人体不同的生理过程而产生综合效应,该作用可视为中药复方和人体两个复杂系统相互作用的结果,十分复杂。在生命科学飞速发展的新世纪,中医药

学正面临着崭新的发展机遇,中药复方的研究应不失时机地吸取和借鉴多学科的新成果、新技术和新方法,本着实体本体论与关系本体论相结合、宏观与微观相结合、综合与分析相结合的原则,循着混沌—复杂—有序的研究方法,不断探索与创新,可望最终阐明中药复方防治疾病的科学内涵,融入并丰富现代医学科学,为生命科学的发展做出应有的贡献。



2005 年 11 月

前 言

方剂学是祖国传统医学理论体系的重要组成部分,中药方剂和复方是依据中医辨证施治的理论由多种中药配伍组成,是中医防治疾病的主要形式,来源于长期医疗实践,是经验和智慧的结晶。数千年临床应用的结果充分证明,中药方剂的配伍理论具有高度的科学性,蕴涵了丰富而深刻的科学内涵。因此,科学地揭示中药复方发挥临床疗效的物质基础和作用原理,不仅对于阐明中药复方的作用特点和机理,从中药复方中创制符合国际规范的新中药具有重要意义,而且对于从现代医学的角度阐释中医理论的科学内涵亦具有重要意义。20 世纪 90 年代以来,生命科学和生物技术的迅猛发展给中药现代研究带来了跨越发展的难得机遇。为发扬祖国医药学的特色和优势,充分借鉴现代科学技术,从现代医学的角度揭示中药复方的科学内涵,并把中药推向国际社会,为全人类的健康做出贡献,我国在“九五”期间做出了中药现代研究的重要战略部署。国家先后启动了一系列针对中药复方的重大研究项目和课题,揭示其药效的物质基础和作用机制。虽然中药复方发挥药效的物质基础和作用原理十分复杂,是当今生命科学研究领域难度最大和最具挑战性的研究领域之一,但科学的飞速发展、国家的高度重视和对祖国传统医药学的热爱,极大地激励了我国医药工作者的奋斗热情和信念,促使他们奋力投入中药现代研究的科技攻关。当前,中药复方的现代研究已成为我国医药研究领域的热点之一,对国际医药研究领域产生了前所未有的影响,引起了高度的关注。

我们研究集体在周金黄教授的带领下,自 20 世纪 80 年代初开始从事中药药理学研究,先后对黄芪、淫羊藿、枸杞子、何首乌、地黄等补益中药及其活性多糖进行了研究。80 年代末,我们开始从事神经内分泌免疫调节(NIM)网络的研究,进而从 NIM 网络的角度研究补益中药多糖免疫调节作用的机理。历经 10 余年的研究和探索,我们在补益中药和 NIM 网络的研究方面取得了明显进展,积累了较为丰富的经验,为我们从事六味地黄汤的研究打下了良好的基础。1995 年,在周金黄教授和姚新生院士的积极倡导下,筹划开展中药复方的现代药理学和化学研究。经过反复讨论和酝酿,建立了由军事医学科学院毒物药物研究所中药和神经免疫药理研究室、天然药物化学研究室与沈阳药科大学天然药物化学研究室联合组成的课题组,开展中药复方的研究。我们选择方剂所遵循的基本原则主要包括:①疗效显著、可靠的经典方剂;②药效具有明显特色;③组成药味不是太多;④有较好的药理学、化学和临床研究基础。针对选择何种方剂进行了反复讨论和论证,充分认识到补益中药方剂是中医所独有的药物类别,补益疗法在中医临床防治疾病过程中广为应用,是中医独具特色的医疗手段之一。在众多“证型”当中,“虚证”最常见,因此“补虚”是重要的治则之一,“补虚扶正”的方法对多种疾病的防治均具有良好的疗效。这也是补益方剂之所以能够在中医药体系中形成一个独立的药物类别、并得到不断发展与完善的重要原因。基于上述思考和分析,并结合我们的研究基础,选择了补益中药方剂,提出了一系列的候选方剂,包括一贯煎、左归饮、右归饮等。最后,我们遵照周金黄教授的建议,选择六味地黄汤进行研究。六味地黄方是中

药“滋补肾阴”的代表名方,由宋朝名医钱乙取汉朝张仲景《金匱要略》中的肾气丸去桂附,变“温补肾阳”为“滋补肾阴”,在《小儿药证直诀》中首创。临床应用广泛,并在长期的医疗实践中得到不断发展,成为“滋补肾阴”的经典方剂。此后又在本方的基础上,衍化出许多补肾阴的方剂,如知柏地黄丸、枸菊地黄丸等,可见其影响之深远。

在周金黄教授和姚新生院士的支持和指导下,我们以中西医结合的学术思想为指导,运用药理和化学密切合作的研究方法,开始了六味地黄汤现代药理作用、作用机理和药效物质基础的研究。我们的研究计划得到了军事医学科学院毒物药物研究所的大力支持,同年申报了国家自然科学基金面上项目“六味地黄汤滋补肾阴现代药理学基础及化学研究”,获得资助,1996年1月开始执行,这是我们第一个关于六味地黄汤研究的基金课题。随着研究的不断进展,于1998年申请并获得“国家‘九五’攀登计划预选项目”和“军队杰出人才基金项目”的资助,1999年获得国家“973”项目的资助,使我们的研究得到了有力的支持,使六味地黄汤的研究不断深入。在课题组的共同努力下,历经近10年的研究和奋力攻关,克服了许多困难,取得了显著的研究进展。通过研究,我们对六味地黄汤的作用、作用机理和药效物质基础以及组方原理、六味地黄汤“滋补肾阴”和“异病同治”的现代药理学基础进行了系统阐述,使我们对中医“肾虚”的概念和“补益”理论等有了新的认识和理解,从现代医学的角度对上述有关中医理论进行了诠释。提出了肾虚的病理生理学基础反映了NIM网络平衡失调、六味地黄汤“滋补肾阴”和“异病同治”的现代药理学基础是调节NIM网络的学术观点。初步阐明了六味地黄汤药效物质基础,提出了能够反映六味地黄汤主要药效的活性物质组方,并进行了初步研究,为创制具有六味地黄汤药效特点、疗效稳定、质量可控、由活性物质组成的新型复方打下了基础,同时也为从中药复方中创制由活性成分群组成的复方新药提供了重要参考。通过本研究的实施,提出了一套从事六味地黄汤研究的系统方案并进行了尝试,实践证明,这是一条从事中药复方作用原理和药效物质基础现代研究行之有效的路子。

在近10年的研究当中,课题组药理和化学密切合作,科研人员发奋努力,出色地完成了研究计划,培养了一批从事中药复方药理学和化学研究的专门人才。在本课题实施过程中,共培养研究生32名,其中博士研究生10名,硕士研究生22名,培养博士后8名。通过六味地黄汤的研究,建立了药理与化学密切合作从事中药复方现代药理学和化学研究的体系和技术平台,积累了丰富的经验,为后续研究打下了良好的基础。近10年里,我们公开发表了与六味地黄汤有关的论文近百篇,其中SCI收录16篇,学术会议交流论文近50篇;参加国内外学术会议30余人次,其中做大会报告8人次,特邀报告11余人次,获优秀论文奖19人次,其中在国家级学术会议上获优秀论文奖9人次。我们的研究也受到了国际药理学界的关注,曾多次应邀参加国际学术会议,报告六味地黄汤药理学和化学研究的成果。2006年7月将在北京举行第十五届世界药理学大会,经中国药理学会推荐和国际药理学联合会(IU-PHAR)执委会批准,我们课题组有两位科研人员将在专题报告会(symposium)中报告六味地黄汤的药理学研究结果,反映出国际药理学届对中药药理研究的兴趣和关注。2004年9月,我们承担的国家“973”项目,“异病同治方剂的研究——六味地黄汤现代药理学和化学研究”通过结题验收,我们的研究受到了专家组的好评,使我们感到由衷的高兴和备受鼓舞,同时也有许多感慨。我们十分怀念敬爱的周金黄教授,他已经离开我们6年了。六味地黄

汤的研究凝聚了课题组全体同志辛勤的汗水和付出,寄托着周金黄教授发展中药事业的殷切期望。沈阳药科大学姚新生院士、军事医学科学院毒物药物研究所邢善田教授、茹祥斌教授、杨进生教授等老一辈专家一直关心着本研究的进展,经常参加课题组的学术研讨,给予了许多指导和帮助。国家“973”项目首席科学家王永炎院士、王一涛教授和张伯礼教授、专家组成员严永清教授等在本研究实施过程中提出了许多宝贵的意见和建议,王建华教授、刘干中教授、李连达院士、姜廷良教授、张均田教授、林志彬教授、陈可冀院士、肖培根院士、刘耕陶院士等老一辈专家和许多同仁都曾给本研究以热情的鼓励,提出过指导性意见和建议,使我们能够在研究过程中不断吸取专家和同行的智慧,博采各家之长。

编辑出版本研究专著的目的主要有两个:一是把我们在六味地黄汤研究中所采取的指导思想、研究思路、研究方法、研究结果和体会等提供给从事中药复方现代研究的同行和关心中药复方现代研究事业的各界人士,进行学术交流,听取意见和建议,期望能对我国中药复方的现代研究有所裨益;二是纪念我们敬爱的导师、本研究的积极倡导者和指导者周金黄教授。我们在研究过程中深刻地体会到,中药复方的作用机理和药效物质基础的研究是一项难度极大、十分艰巨的工作,尚无成熟的模式可循。曾有学者认为中药复方的研究是一个世纪难题,不无道理。我们深刻地认识到,我们的研究距全面揭示六味地黄汤的作用机理和物质基础还有一定距离,许多问题有待进一步深入研究。但我们相信,只要我们持之以恒,不断探索,我们的研究就会不断深入,最终阐明六味地黄汤药效的物质基础和作用原理,对中药复方的现代研究有所贡献。感谢课题组全体人员为本研究所做出的贡献,感谢给予本研究支持、鼓励和指导的专家和同仁,感谢国家自然科学基金、国家“九五”攀登计划预选项目、军队杰出人才基金和国家“973”计划给予本研究的立项支持,感谢课题组所在单位各级领导给予本研究的大力支持和关怀。由于水平所限,书中难免存在不足和缺陷,敬请读者给予批评、指正和帮助。

张永祥 赵毅民

2005年10月于北京

目 录

序一

序二

前言

第一篇 六味地黄方的历史与临床应用	1
第一章 六味地黄方的历史	1
第二章 六味地黄方的临床应用	2
第一节 六味地黄方的古代临床应用	2
第二节 六味地黄方的现代临床应用	2
第二篇 六味地黄汤现代研究的思路	11
第一章 六味地黄汤研究中拟重点解决的科学问题	12
第二章 六味地黄汤现代药理学与化学研究思路	12
第三章 主要研究内容	17
第三篇 六味地黄汤现代药理学研究	21
第一章 六味地黄汤对神经系统的作用研究	21
第一节 六味地黄汤对中枢学习记忆功能的作用研究	21
第二节 六味地黄汤益智作用机理研究	26
第三节 六味地黄汤益智作用基因靶标的研究	48
第二章 六味地黄汤对内分泌系统的作用研究	56
第一节 六味地黄汤对下丘脑-垂体-卵巢轴功能的调节作用	56
第二节 六味地黄汤对下丘脑-垂体-卵巢轴相关神经递质和受体调节作用的研究	63
第三节 六味地黄汤及其含药血清对培养睾丸间质细胞及卵巢组织的影响	71
第三章 六味地黄汤对免疫系统的作用研究	75
第一节 六味地黄汤免疫药理作用研究	75
第二节 六味地黄汤活性物质的免疫导向分离	95
第三节 六味地黄汤活性部位的免疫药理研究	105
第四节 六味地黄汤活性成分的免疫药理研究	115
第四篇 六味地黄汤化学研究	163
第一章 六味地黄汤有效部位及主要活性成分的追踪分离	163
第一节 Fr2 部位的活性成分追踪分离	164
第二节 Fr1 部位药效成分的追踪分离	165

第二章 六味地黄汤有效部位制备工艺及优化和定量分析方法研究	167
第一节 六味地黄汤有效部位制备工艺及优化	167
第二节 多糖有效部位的定量分析方法研究	168
第三节 糖苷类成分的定量分析方法研究	172
第四节 寡糖有效部位的定量分析方法研究	174
第三章 六味地黄水煎剂中醇溶部分化学成分的研究	176
第四章 六味地黄汤多糖组分的进一步分离、提纯和结构分析	197
第一节 Fr2-c 的分离、提纯	197
第二节 多糖组分 Fr2-c1 ~ Fr2-c8 的结构分析	198
第三节 多糖组分 Fr2-b 的分离和结构分析	203
第五章 六味地黄汤中小分子糖苷有效部位的化学指纹图谱	209
第一节 六味地黄汤中等极性小分子部位的 HPLC-UV 指纹图谱研究	210
第二节 指纹图谱作为六味地黄制剂质量检验方法的可行性考察	217
第六章 口服给药后动物血清中六味地黄化学成分的初步检测	224
第五篇 六味地黄汤的配伍研究	228
第一章 六味地黄汤对神经系统作用的拆方研究	228
第一节 三补和三泻对 SAMP8 海马片 CA1 区 LTP 的影响	229
第二节 三补和三泻对大鼠海马神经元 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响	231
第三节 三补和三泻对大鼠海马神经元 I_{Ca} 密度的影响	232
第四节 三补和三泻对大鼠海马神经元 NMDA 电流的影响	233
第二章 六味地黄汤对内分泌系统作用的拆方研究	236
第一节 三补和三泻对 CORT 处理小鼠 HPO 轴功能的影响	236
第二节 三补和三泻对 CORT 处理小鼠 HPO 轴相关神经递质含量和受体 表达水平的影响	237
第三章 六味地黄汤对免疫系统作用的拆方研究	241
第一节 三补和三泻对免疫功能的作用特点	241
第二节 三补和三泻的免疫调节作用与 T 细胞亚群	246
第三节 三补和三泻对胸腺细胞分化的影响及其作用机理	249
第四节 三补和三泻作用的比较蛋白质组学研究	255
第四章 六味地黄汤不同配伍的药代动力学研究	266
第六篇 讨论与分析	271