

DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2023.05.22

·综述·

六味地黄方对中枢神经系统疾病药理作用的研究进展*

田雨农, 陈晓鹏, 李越

(天津中医药大学中医药研究院, 组分中药国家重点实验室, 天津 301617)

摘要: 中枢神经系统疾病给患者和社会都造成了巨大痛苦, 但是依旧缺乏令人满意的治疗方法。中枢神经系统处于神经内分泌免疫网络(NIM)之中, 受到免疫系统以及内分泌系统的影响。中医“肾虚”的概念与NIM紊乱相关。六味地黄方常被用来治疗“肾阴虚”, 其作用机制与NIM密切相关。六味地黄方在临床上也可以被用来治疗中枢神经系统疾病, 不仅用于治疗阿尔兹海默症、帕金森症、脑卒中、围绝经期伴随的焦虑抑郁, 更被应用于精神分裂症的治疗。总结了六味地黄方如何从神经系统、内分泌系统、免疫系统3个层次发挥了对中枢神经系统疾病的治疗作用, 以期挖掘出六味地黄方在神经发育障碍疾病及其他中枢神经系统疾病的潜在治疗可能性。

关键词: 六味地黄方; 神经内分泌免疫网络; 中枢神经系统疾病

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1672-1519(2023)05-0668-07

中枢神经系统疾病一般包括神经退行性疾病、神经系统发育障碍疾病、颅脑损伤以及精神疾病等, 具有多样性、复杂性、难治性的特点, 给患者、家庭乃至社会都带来了巨大的痛苦。虽然对于中枢神经系统的研究越来越多, 但这些疾病发病机制复杂, 尚缺乏有效的治疗方法。中药复方具有多靶点、多途径的协同作用, 这种策略和现代多靶点治疗复杂疾病的原理不谋而合。因此, 近年来研究者把目光转向了传统中医药领域来寻找解决办法。

六味地黄方出自钱乙《小儿药证直诀》, 从金匱肾气丸化裁而来, 由熟地黄、酒山茱萸、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻构成, 治疗小儿肾怯失音、囟开不合、神气不足等证。经过明清两代运用与发展, 六味地黄方作为滋补肾阴的代表方剂被广泛使用^[1]。随着时代的发展, 六味地黄方的剂型也不再仅限于最原始的汤剂更包括后来的六味地黄丸(LW)、六味地黄方水提物(LW-WE)乃至六味地黄有效成分组合

(LW-AFC)。中医认为“肾通于脑”, 既肾藏精, 精生髓, 髓聚于脑, 中枢神经系统与“肾”的关系尤为密切, 故六味地黄方也被用于中枢神经系统疾病的治疗^[2]。

六味地黄方的部分有效成分可以顺利地通过血脑屏障进入大脑之中。给予六味地黄丸后, 对小鼠脑脊液进行测试发现其中含有莫诺苷、(-)-奎宁酸、阿魏酸、芍药苷、泛酸、5-羟甲基糠醛和尿苷等7种六味地黄方原型成分。结合网络药理学研究者发现(-)-奎宁酸、阿魏酸、芍药苷、泛酸、5-羟甲基糠醛和尿苷等成分均对中枢神经系统有一定的保护作用^[3]。在另一项六味地黄方治疗脑瘫的研究中, 研究人员对给药后脑瘫模型大鼠尿液进行分析, 并利用中医方证代谢组学得出6-O-甲基梓醇、莫诺苷、丹皮酚原苷、毛蕊花苷、獐牙菜苷脱水的代谢产物为六味地黄方发挥作用的有效成分^[4]。随着分析化学与代谢组学的进步, 六味地黄方作用于中枢神经系统疾病的物质基础愈发的清晰。

在临床上, 六味地黄方不仅用于阿尔兹海默症、帕金森症、脑卒中、围绝经期伴随的焦虑抑郁还被应用在精神分裂症的治疗。然而, 关于六味地黄方对中枢神经系统疾病作用机制的研究尚缺乏系统连贯性。因此, 研究对六味地黄方在中枢神经系统疾病上的作用以及如何通过内分泌系统和免疫系统发挥作用进行详尽阐述, 以期深入理解六味

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82073832)。

作者简介: 田雨农(1996-), 男, 硕士研究生在读, 从事中药药理及神经药理方向研究。

通讯作者: 李越, E-mail: liyue2018@tjutc.edu.cn; 陈晓鹏, E-mail: xpchen@tjutc.edu.cn。

引用格式: 田雨农, 陈晓鹏, 李越. 六味地黄方对中枢神经系统疾病药理作用的研究进展[J]. 天津中医药, 2023, 40(5): 668-674.

地黄方对中枢神经系统疾病的治疗作用提供思路,进一步推动挖掘其药用价值,扩大临床适用范围,为临床合理用药给予依据。

1 六味地黄方对于中枢神经疾病的作用机制

神经系统、内分泌系统与免疫系统三者之间通过神经递质、激素、炎症因子互相联系互相影响。就中枢神经系统而言,神经元上存在大量炎症因子以及激素的受体,免疫功能失调或者内分泌紊乱都会导致中枢神经系统疾病^[9]。现代研究表明中医“肾虚”的概念与神经内分泌免疫网络(NIM)紊乱有关^[6]。中医理论认为六味地黄方主治“肾阴虚”,现在研究表明其作用机制与神经系统、内分泌系统、免疫系统密切相关。六味地黄汤的有效成分提取物(LW-AFC)治疗 AD 模型小鼠的实验表明,其不仅改善了小鼠的认知能力,同时也降低了小鼠的激素水平还影响了炎症因子的表达和免疫细胞的数量^[7]。随着生物化学、分子生物学和免疫细胞化学技术等多学科的融合与发展,关注神经-内分泌-免疫系统之间相互作用的报道接踵而至,大量文献表明六味地黄方对于中枢系统疾病的治疗作用并非只涉及到神经系统更通过内分泌系统及免疫系统来发挥作用。故笔者从这 3 个层次阐述六味地黄方对于中枢神经系统疾病的作用机制。见表 1。

2 神经系统

六味地黄方具有改善认知功能以及神经保护的作用。临床研究发现六味地黄方可以有效改善阿尔兹海默病、精神分裂、血管性疾病等一系列原因

造成的中轻度认知功能障碍^[23-24]。药理研究表明这可能与六味地黄方及其含药血清(LWCS)具有调节或改善神经元和突触功能的作用有关。应用 LWCS 处理大鼠海马神经元后,延迟整流 K⁺电流(IK)和电压门控 Ca²⁺电流(ICa)的幅度降低。而自发兴奋性突触后电流(sEPSC)和微型兴奋性突触后电流(mEPSC)的频率显著增加^[19]。LW 通过抑制电压依赖性钙通道(VDCCs)和促进 NMDA 受体的功能来提高突触可塑性^[10]。此外,六味地黄汤还改善了大鼠齿状回空间记忆功能并增加了神经发生^[11]。

六味地黄方联合西药治疗可以明显改善中轻度阿尔兹海默症患者的认知功能^[25]。药理研究发现 LW-AFC 可以改善 AD 模型小鼠许多认知行为,如空间学习和记忆能力、被动和主动回避反应以及物体识别记忆能力。六味地黄汤增加了 bFGF 的表达,从而激活 Notch 信号通路,最终改善衰老小鼠认知功能障碍^[13]。六味地黄方也能改善帕金森模型小鼠的运动功能障碍^[14]。LWDH-WE 还可以通过上调 SMN 保护多巴胺能神经元改善帕金森病模型的运动能力^[16]。此外,LW-AFC 可以缓解动物模型中的 AD 样病理,例如神经元丢失^[12]。LWDH-WE 增加抗氧化防御酶(SOD、GSH)、减少 ROS 产生和下调 NADPH 氧化酶(Nox2 和 Nox4)的表达从而减少了 MPP⁺诱导的氧化损伤。同时,LWDH-WE 通过改善 MPP⁺处理的神经元中的线粒体膜电位、增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达和下调凋亡信号传导(Bax、细胞色素 c、cleaved-Caspase3)来抑制神经元凋亡^[15]。

表 1 六味地黄方作用机制表

Tab.1 Action mechanism table of Liuwei Dihuang Prescription

系统	疾病	作用机制	结果	参引
神经系统	健忘症	激活外周胆碱能神经元系统	改善认知和记忆能力	[8]
神经系统	/	改善神经元与突触功能	认知增强	[9]
神经系统	学习记忆衰退	改善突触可塑性	增强 LTP	[10]
神经系统	/	增强神经发生	增强空间记忆能力	[11]
神经系统	阿尔兹海默症	调节 NIM 能力	改善学习、记忆和认知	[12]
神经系统	衰老	增强 notch 信号通路	改善认知能力	[13]
神经系统	帕金森	抗氧化、保护多巴胺能神经元	改善运动能力	[14]
神经系统	帕金森	抗氧化	抑制神经损伤	[15]
神经系统	帕金森	上调 SMN 保护多巴胺神经元	改善运动能力	[16]
内分泌	糖尿病脑病	增加 IGF-1 和 BDNF 的表达	改善认知,减轻神经元凋亡	[17]
内分泌	抑郁	增加雌激素	改善抑郁	[18]
内分泌	围绝经期综合征	/	改善抑郁焦虑	[19]
内分泌	精神分裂	/	改善精神分裂症状	[20]
免疫系统	炎症	减轻海马小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,抑制炎症因子	增强 LTP	[21]
免疫系统	抑郁	改善氧化应激,促进髓鞘修复	改善抑郁样行为	[22]

3 内分泌系统

激素水平的异常也会影响中枢神经系统疾病的发生发展。2型糖尿病是由胰岛素分泌不足或作用缺陷引起的代谢异常疾病,糖尿病会引起大脑的认知功能障碍和生理结构改变^[26-27]。现代研究表明2型糖尿病与PI3K/AKT通路有关^[23]。PI3K/AKT是胰岛素信号的主要响应通路。当进食后,葡萄糖进入血液促进胰岛素的释放,胰岛素会激活PI3K/AKT信号通路来促进细胞吸收利用葡萄糖。2型糖尿病会出现PI3K/AKT通路对胰岛素的敏感性降低的现象,这被称为胰岛素抵抗。六味地黄方在临床上对2型糖尿病及其伴随的认知功能障碍有很好的疗效^[28]。六味地黄丸对糖尿病的作用可能与其通过激活PI3K/AKT通路来降低胰岛素抵抗有关^[29]。实验证明,其对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病脑病大鼠记忆和认知缺陷有改善作用,并增加了糖尿病脑病大鼠海马和大脑皮质中IGF-1和BDNF的表达,减少Caspase-3的表达和A β 沉积^[17]。PI3K/AKT通路在中枢神经系统中发挥着重要的作用,是治疗中枢神经系统疾病极具潜力的靶点。六味地黄汤改善糖尿病脑病大鼠抑郁样行为,可能是通过激活AMPK/AKT/GSK3 β /Nrf2通路,改变了腹侧海马的氧化应激状态,促进髓鞘修复^[22]。此外,六味地黄方通过调控PI3K/AKT通路相关mRNA的变化治疗抑郁的作用已被证实^[18]。

围绝经期综合征存在着剧烈的激素水平波动,往往也伴随着焦虑抑郁的产生。在围绝经期综合征的治疗中,患者表现出促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)水平升高及血清雌二醇水平下降,使用六味地黄丸联合小剂量雌孕激素替代疗法可以显著改善临床症状以及上述激素水平^[30]。在临床试验中,六味地黄方对于围绝经期综合征伴随的抑郁、焦虑有很好的治疗效果。六味地黄丸和帕罗西汀联合穴位按摩治疗女性肾阴虚型更年期失眠抑郁和焦虑的疗效显著^[19]。此外六味地黄丸配合八段锦对围绝经期抑郁焦虑也具有一定的治疗效果^[31]。六味地黄方能够起到很好的调节激素水平的作用。通过垂吊造成小鼠雌激素水平应激降低后,经六味地黄丸治疗,血清中雌二醇、垂体中黄体生成素和下丘脑中促性腺激素释放激素的浓度显著增加^[32]。六味地黄汤对慢性抑郁大鼠记忆障碍的改善作用,也与其能够增加血清中雌激素有关^[18]。六味地黄丸能刺激原代培养大鼠睾丸间质细胞分泌睾酮(T)^[33]。有临床报

道使用阿立哌唑和六味地黄方联用不仅改善了精神分裂男性患者的状态,同时也改善了其性功能^[34]。有趣的是六味地黄方对脑损伤造成的认知保护作用有性别依赖性差异,雌性的效果要优于雄性^[20]。这两者之间的联系尚不清楚,值得进一步探索。

4 免疫系统

炎症是介导各种中枢神经系统疾病症状的重要诱因,比例高达25%^[35]。神经系统和免疫系统存在双向通信机制^[36]。精神疾病患者体内的炎症和氧化应激水平显著增加^[37]。脑卒中、阿尔兹海默病、自闭症等疾病也都伴随着严重的炎症^[38-40],如缺血性或者出血性脑卒中存在炎症损伤^[41];阿尔兹海默病患者脑内细胞因子,趋化因子等炎症标志物明显上升^[40,42];神经炎症更是促进帕金森病的发生与发展^[43]。炎性介质会引发组织水肿,此外大量的中性粒细胞聚集后浸润到组织中,释放溶酶体酶,使组织发生蛋白水解性破坏并产生自由基,引起脂质过氧化反应,破坏膜的结构和功能,导致对脑细胞的损伤^[44]。各种炎症因子也会干扰神经元的正常功能,影响突触的形成以及新生神经元的发育^[45]。此外,怀孕期间发生感染或介导免疫细胞因子的释放也会造成退行性疾病以及神经发育障碍^[46]。通过调控免疫系统抑制炎症来治疗神经系统的症状是未来的重要研究方向之一。

六味地黄方发挥作用的机制也与其能够调控免疫系统改善炎症水平有关。红斑狼疮是一种典型的能够累及中枢神经系统的免疫系统疾病。使用六味地黄丸治疗系统性红斑狼疮患者后能够有效降低其血清中IL-4及MCP-4水平,同时能够有效恢复Th1和Th2细胞免疫平衡^[47]。药理研究也表明六味地黄方发挥作用与其能够抑制炎症调节免疫系统有关。LW-AFC是六味地黄方有效成分提取物,其主要为多糖。给小鼠注射LW-AFC后具有解热作用,并改善LPS诱导的受损LTP,减轻海马小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,调节癫痫和血源性脑出血中的正常淋巴细胞亚群,减少脑和血浆中细胞因子的分泌^[21]。另外,六味地黄丸通过调控PI3K/AKT/FoxO3a信号通路,下调自噬相关因子ATG5、Beclin-1、LC3B表达和减少凋亡有效改善了快速老化SAMP8 AD模型小鼠的学习记忆能力并保护了神经元^[48]。在一些中枢神经系统疾病的治疗和研究中,对于炎症的干预应该被人们重视起来,或许能有意想不到的结果。

5 讨论

六味地黄方对于中枢神经系统疾病治疗的研究体现了中药复方多系统多靶点治疗的优势。中枢神经系统疾病不只涉及到自身病变,更会受到内分泌系统和免疫系统的影响。激素水平的波动、炎症乃至氧化应激都会累及中枢神经系统。如前所述围绝经期综合症伴随的焦虑抑郁,单纯的抗抑郁药物治疗并不能起到很好的疗效,使用六味地黄方则能取得很好的作用。六味地黄方不仅改善认知功能缺陷,还能有效地治疗激素水平的波动、炎症造成的中枢神经系统疾病。正因为神经系统与内分泌系统、免疫系统存在密不可分的联系,对于一些中枢神经系统疾病的治疗就更需要整体化、系统化的治疗方法。六味地黄方便为应对这种情况提供了一种可行的治疗方案。不仅仅是神经内分泌免疫系统,人体中各系统的紧密联系普遍存在着,有些疾病单从局部出发往往不能取得很好的效果,而中医药对这种情况的应对早已走在了前面。

遗憾的是过去对于六味地黄方治疗中枢神经系统的研究更多地集中在神经退行性疾病,以及其在改善认知方面所具有的作用,忽略了其在神经发育障碍疾病上的潜力。六味地黄方最初是被用来治疗小儿发育不良,即小儿“先天不足”,其在治疗儿童发育疾病上有先天的优势。结合六味地黄方在多种神经系统疾病的研究中均表现出对认知具有优秀的改善作用,作者大胆地推测六味地黄方也可以用在自闭症等神经发育障碍疾病上。神经发育障碍疾病发病机制复杂往往也伴随着神经系统、内分泌系统以及免疫系统的问题,结合以上论述可看出六味地黄方对于治疗神经系统发育障碍疾病的巨大潜力。希望后来的研究者能够进行六味地黄方对于神经发育障碍疾病的临床实验以及相关药理作用的研究来填补六味地黄方在这一领域的空白。

参考文献:

- [1] 刘玉宁,黄一珊.六味地黄群方在肾脏病中的临床应用[J].中华肾病研究电子杂志,2019,8(5):193-196.
LIU Y N, HUANG Y S. Clinical application of Liuwei Dihuang group prescriptions in kidney diseases[J]. Chinese Journal of Kidney Disease Investigation (Electronic Edition), 2019, 8(5): 193-196.
- [2] 李青,王滢彬,于洋.从“肾、脑、络脉”论慢性肾性脑病的诊疗[J].天津中医药大学学报,2019,38(2):133-135.
LI Q, WANG Y B, YU Y. Diagnosis and treatment of chronic renal encephalopathy from “kidney, brain and collaterals”[J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2019, 38 (2): 133-135.
- [3] 邱琦,徐艳明,薛傲,等.基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术及网络药理学方法探讨六味地黄丸入脑成分改善 D-gal 模型大鼠学习记忆能力的作用机制[J].中国医院用药评价与分析,2022,22(11):1294-1301,1305.
QIU Q, XU Y M, XUE A, et al. Mechanism of brain-absorption components of Liuwei Dihuang Pills in improving learning and memory abilities of D-galactose model rats based on UPLC-Q-TOF-MS technology and network pharmacology[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2022, 22(11): 1294-1301, 1305.
- [4] 李秋菊,王萍,王美佳,等.基于中医方证代谢组学技术的六味地黄丸干预脑瘫大鼠模型研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2016,18(10):1684-1696.
LI Q J, WANG P, WANG M J, et al. Impacts of Liu Wei di Huang Wan on a rat model of cerebral palsy based on chinmedomics[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2016, 18(10): 1684-1696.
- [5] LIBERMAN A C, TRIAS E, DA SILVA CHAGAS L, et al. Neuroimmune and inflammatory signals in complex disorders of the central nervous system[J]. Neuroimmunomodulation, 2018, 25(6): 246-270.
- [6] ZHOU W X, CHENG X R, ZHANG Y X. Effect of Liuwei Dihuang Decoction, a traditional Chinese medicinal prescription, on the neuroendocrine immunomodulation network[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2016, 162: 170-178.
- [7] WANG J H, LEI X, CHENG X R, et al. LW-AFC, a new formula derived from Liuwei Dihuang Decoction, ameliorates behavioral and pathological deterioration via modulating the neuroendocrine-immune system in PrP-hA β PPswe/PS1^{ΔE9} transgenic mice[J]. Alzheimer's Research & Therapy, 2016, 8(1): 57.
- [8] WU C R, LIN L W, WANG W H, et al. The ameliorating effects of Liuwei Dihuang Wang on cycloheximide-induced impairment of passive avoidance performance in rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2007, 113(1): 79-84.
- [9] YANG S, ZHOU W X, ZHANG Y X, et al. Effects of Liuwei Dihuang Decoction on ion channels and synaptic transmission in cultured hippocampal neuron of rat[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2006, 106(2): 166-172.
- [10] HUANG Y, ZHANG H P, YANG S, et al. Liuwei Dihuang Decoction facilitates the induction of long-term potentiation (LTP) in senescence accelerated mouse/prone 8 (SAMP8) hippocampal slices by inhibiting voltage-dependent calcium channels (VDCCs) and promoting N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) receptors[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 140(2): 384-390.
- [11] LEE K S, LIM B V, CHANG H K, et al. Liuwei Dihuang Decoction improves spatial memory function and increases neurogenesis in the dentate gyrus in rats[J]. Fitoterapia, 2005, 76(6): 514-519.
- [12] CHENG X R, HUANG Y, ZHANG Y X, et al. LW-AFC, a new formula from the traditional Chinese medicine Liuwei Dihuang Decoction, as a promising therapy for Alzheimer's disease: pharmacological effects and mechanisms[J]. Advances in Pharmacology, 2020, 87: 159-177.
- [13] 吴琨鹏,易健,彭千元,等.六味地黄汤对快速衰老小鼠认知功能及碱性成纤维细胞生长因子/Notch 通路表达的影响[J].中国中

- 医药信息杂志, 2016, 23(8): 74–76.
- WU K P, YI J, PENG Q Y, et al. Study on effects of Liuwei Dihuang Decoction on cognitive function and expression of b FGF/Notch pathway in rapid aging mice[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2016, 23(8): 74–76.
- [14] 董梦久, 钱红雨, 周素方, 等. 六味地黄丸对帕金森小鼠氧化应激反应的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(6): 756–757.
- DONG M J, QIAN H Y, ZHOU S F, et al. Effect of Liuwei Dihuang Pill on oxidative stress in parkinson's mice[J]. Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 2009, 33(6): 756–757.
- [15] TSENG Y T, CHANG F R, LO Y C. The Chinese herbal formula Liuwei Dihuang protects dopaminergic neurons against Parkinson's toxin through enhancing antioxidative defense and preventing apoptotic death[J]. Phytomedicine, 2014, 21(5): 724–733.
- [16] TSENG Y T, JONG Y J, LIANG W F, et al. The water extract of Liuwei Dihuang possesses multi-protective properties on neurons and muscle tissue against deficiency of survival motor neuron protein[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2017, 34: 97–105.
- [17] LIU J P, FENG L, ZHANG M H, et al. Neuroprotective effect of Liuwei Dihuang Decoction on cognition deficits of diabetic encephalopathy in streptozotocin-induced diabetic rat[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2013, 150(1): 371–381.
- [18] 薛岱榆, 包文健, 梁幼雅, 等. 六味地黄汤干预抑郁大鼠学习记忆的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 8–14.
- XUE D Y, BAO W J, LIANG Y Y, et al. Mechanism of Liuwei Dihuang Decoction on learning and memory in depressive rats[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2020, 26(9): 8–14.
- [19] 徐玲梅, 蔡琳, 练维彬, 等. 帕罗西汀和六味地黄丸联合穴位按摩治疗女性肾阴虚型更年期失眠抑郁和焦虑的疗效及其对睡眠质量和生活质量的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(15): 3620–3623.
- XU L M, CAI L, LIAN W B, et al. Efficacy of paroxetine and Liuwei Dihuang Pill combined with acupoint massage in treating female insomnia, depression and anxiety in menopausal period with kidney *yin* deficiency and its influence on sleep quality and quality of life[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2021, 36(15): 3620–3623.
- [20] ZHANG W W, SUN Q X, LIU Y H, et al. Chronic administration of Liuwei Dihuang protects rat's brain against D-galactose-induced impairment of cholinergic system[J]. Acta Physiologica Sinica, 2011, 63(3): 245–255.
- [21] ZENG J, CHENG B, HUANG Y, et al. Active fraction combination from Liuwei Dihuang Decoction (LW-AFC) alleviated the LPS-induced long-term potentiation impairment and glial cells activation in Hippocampus of mice by modulating immune responses[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM, 2019, 2019: 3040972.
- [22] 黄芳, 谭子虎, 单楠, 等. 六味地黄汤通过调节 AMPK/Akt/GSK3 β /Nrf2 通路减轻糖尿病抑郁大鼠 vHIP 髓鞘损伤及抑郁样行为[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 38–46.
- HUANG F, TAN Z H, SHAN N, et al. Liuwei Dihuang Decoction alleviates myelin injury in vHIP and depression-like behavior of diabetes mellitus combined with comorbid depression rats *via* AMPK/Akt/GSK3 β /Nrf2 pathway[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2022, 28(2): 38–46.
- [23] 冯炯, 臧敏. 六味地黄丸治疗轻中度血管性认知障碍的临床研究[J]. 中医药临床杂志, 2010, 22(2): 131–132.
- FENG J, ZANG M. Clinical study on Liuwei Dihuang Pill in treating mild and moderate vascular cognitive impairment[J]. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 22(2): 131–132.
- [24] 黄磊, 田国强, 蒋海潮, 等. 利培酮联合六味地黄丸对老年精神分裂患者血清同型半胱氨酸、脑源性神经营养因子及认知功能影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(10): 2485–2488.
- HUANG L, TIAN G Q, JIANG H C, et al. Effect of risperidone combined with Liuwei Dihuang Pill on serum homocysteine, brain derived neurotrophic factor and cognitive function in elderly patients with schizophrenia[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2016, 34(10): 2485–2488.
- [25] 张力, 李方玲, 马丽. 六味地黄丸联合西药治疗轻、中度阿尔茨海默病的临床观察[J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2659–2661, 2665.
- ZHANG L, LI F L, MA L. Clinical observation on Liuwei Dihuang Pill combined with western medicine in the treatment of mild to moderate alzheimer's disease[J]. World Chinese Medicine, 2017, 12(11): 2659–2661, 2665.
- [26] 尹慧丝, 李品. 六味地黄丸联合二甲双胍治疗肾阴虚型 2 型糖尿病的临床观察[J]. 光明中医, 2018, 33(9): 1314–1315.
- YIN H S, LI P. Clinical observation on Liuwei Dihuang Pill combined with metformin in the treatment of kidney *yin* deficiency type 2 diabetes[J]. Guangming Journal of Chinese Medicine, 2018, 33(9): 1314–1315.
- [27] BIESSELS G J, DESPA F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2018, 14(10): 591–604.
- [28] 王军. 六味地黄丸联合罗格列酮治疗糖尿病伴轻度认知功能障碍临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(6): 75–78.
- WANG J. Observation of clinical effect on Liuwei Dihuang Decoction Pills combined with Rosiglitazone in the treatment of Diabetes with MCII[J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2018, 27(6): 75–78.
- [29] DAI B, WU Q X, ZENG C X, et al. The effect of Liuwei Dihuang Decoction on PI3K/Akt signaling pathway in liver of type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats with insulin resistance[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 192: 382–389.
- [30] 黄丽娜, 舒仪琼, 方朝晖, 等. 六味地黄丸联合小剂量雌孕激素替代疗法对围绝经期综合征患者性激素、骨密度和血脂的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(16): 3120–3124.
- HUANG L N, SHU Y Q, FANG Z H, et al. Effects of Liuwei Dihuang Pill combined with low-dose estrogen and progesterone replacement therapy on sex hormone, bone mineral density and blood lipid in patients with perimenopausal syndrome[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2021, 21(16): 3120–3124.
- [31] 王宁. 联合六味地黄丸配“八段锦”锻炼对妇女围绝经期焦虑、抑郁症状的效用探析[A]. 第六届中国中西医结合学会心身医学专

- 业委员会换届大会暨第十二次中国中西医结合心身医学学术交流会议论文集[C],2019:162-166.
- WANG N. Analysis on the effect of combining Liuwei Dihuang Pill with Baduanjin exercise on anxiety and depression symptoms of perimenopausal women[A]. Proceedings of the 6th General Meeting of Psychosomatic Medicine Professional Committee of Chinese Association of Integrated Traditional and Western Medicine and the 12th Academic Exchange Meeting of Psychosomatic Medicine of Integrated Traditional and Western Medicine[C],2019:162-166.
- [32] 马渊,周文霞,程军平,等.六味地黄汤对悬吊应激小鼠下丘脑-垂体-卵巢轴激素的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2002,8(6):18-21.
- MA Y,ZHOU W X,CHENG J P,et al. Effect of Liuwei Dihuang Decoction on hypothalamus-pituitary-ovary axis in hanging stress-loaded female mice[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae,2002,8(6):18-21.
- [33] 程军平,张永祥.六味地黄汤对快速老化小鼠睾丸间质细胞睾酮分泌功能的影响[J].军事医学科学院院刊,2001,25(1):42-44.
- CHENG J P,ZHANG Y X. Effect of Liuwei Dihuang Decoction on secretion of testosterone in the testis leydig cells of senescence accelerated mouse[J]. Bulletin of the Academy of Military Medical Sciences,2001,25(1):42-44.
- [34] 刘浔雄.六味地黄丸联合阿立哌唑治疗男性精神分裂症临床效果及对患者性功能的影响[J].中国当代医药,2017,24(33):72-74.
- LIU X X. Clinical effect of Liuwei Dihuang Pills combined with Aripiprazole in the treatment of male schizophrenia and its influence on sexual function of male patients[J]. China Modern Medicine,2017,24(33):72-74.
- [35] VITALE S,FOSS K. Immune-mediated central nervous system disease-current knowledge and recommendations[J]. Topics in Companion Animal Medicine,2019,34:22-29.
- [36] RAMOS-MARTÍNEZ I E,RODRÍGUEZ M C,CERBÓN M,et al. Role of the cholinergic anti-inflammatory reflex in central nervous system diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences,2021,22(24):13427.
- [37] FRAGUAS D,DÍAZ-CANEJA C M,AYORA M,et al. Oxidative stress and inflammation in first-episode psychosis:a systematic review and meta-analysis[J]. Schizophrenia Bulletin,2019,45(4):742-751.
- [38] THEOHARIDES T C,TSILIONI I,PATEL A B,et al. Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders[J]. Translational Psychiatry,2016,6(6):e844.
- [39] ANRATHER J,IADECOLA C. Inflammation and stroke:an overview[J]. Neurotherapeutics,2016,13(4):661-670.
- [40] NEWCOMBE E A,CAMATS-PERNA J,SILVA M L,et al. Inflammation:the link between comorbidities,genetics,and Alzheimer's disease[J]. Journal of Neuroinflammation,2018,15(1):276.
- [41] PARIKH N S,MERKLER A E,IADECOLA C. Inflammation, autoimmunity,infection,and stroke:epidemiology and lessons from therapeutic intervention[J]. Stroke,2020,51(3):711-718.
- [42] CAI M D,LEE J H,YANG E J. Electroacupuncture attenuates cognition impairment via anti-neuroinflammation in an Alzheimer's disease animal model[J]. Journal of Neuroinflammation,2019,16(1):264.
- [43] PAJARES M,IROJO A,MANDA G,et al. Inflammation in parkinson's disease:mechanisms and therapeutic implications[J]. Cells,2020,9(7):1687.
- [44] STEWART A G,BEART P M. Inflammation:Maladies,models, mechanisms and molecules[J]. British Journal of Pharmacology,2016,173(4):631-634.
- [45] NA K S,JUNG H Y,KIM Y K. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry,2014,48:277-286.
- [46] SAMUELSSON A M,JENNISCHE E,HANSSON H A,et al. Prenatal exposure to interleukin-6 results in inflammatory neurodegeneration in hippocampus with NMDA/GABA(A) dysregulation and impaired spatial learning[J]. American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology,2006,290(5):R1345-R1356.
- [47] 赵濛.六味地黄丸治疗红斑狼疮的临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2021,19(4):96-98.
- ZHAO M,Clinical observation on Liuwei Dihuang Pill in the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China,2021,19(4):96-98.
- [48] 宋军营,丁蕊,李俊霖,等.六味地黄丸通过 PI3K/Akt/FoxO3a 通路调控自噬对 SAMP8 小鼠记忆功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(17):1-8.
- SONG J Y,DING R,LI J L,et al. Effect of Liuwei Dihuang Pill on cognitive ability of SAMP8 mice by regulating autophagy through PI3K/Akt/FoxO3a pathway[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae,2022,28(17):1-8.

(收稿日期:2023-02-07)

(本文编辑:滕晓东,金鑫瑶)

Research progress on pharmacological effects of Liuwei Dihuang Prescription on central nervous system diseases

TIAN Yunong, CHEN Xiaopeng, LI Yue

(Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, State Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

Abstract: Central nervous system diseases have caused great pain to patients and society, but there is still a lack of satisfactory treatment. Liuwei Dihuang Prescription can be used to treat CNS diseases in clinic, not only for the treatment of alzheimer's disease, parkinson's disease, stroke, anxiety and depression associated with peri-menopause, but also for the treatment of schizophrenia. The CNS is in the

neuroendocrine immune network(NIM), which is affected by the immune system and endocrine system. The concept of “kidney deficiency” in traditional Chinese medicine is related to NIM disorder. Liuwei Dihuang Prescription is often used to treat “kidney deficiency”, and its mechanism is closely related to NIM. This review summarizes the crucial role of Liuwei Dihuang Prescription in the treatment of CNS disorders from three fields: nervous system, endocrine system and immune system. In order to explore the potential treatment of Liuwei Dihuang Prescription in neurodevelopmental disorders and other CNS diseases.

Keywords: Liuwei Dihuang Prescription; neuroendocrine immune network; central nervous system diseases

·消 息·

新时代中医药高质量发展高峰论坛暨第二届中医药高质量发展大会举行

推动中医药传承创新发展是健康中国建设的重要任务,也是质量强国建设的重要内容。2023年4月10—12日,新时代中医药高质量发展高峰论坛暨第二届中医药高质量发展大会在浙江乌镇举行。大会由中国工程院主办,中国工程院医药卫生学部、天津中医药大学、组分中药国家重点实验室和现代中医药海河实验室承办。会议围绕中医药高质量发展主题同步举行质量·标准·品牌高质量发展、中医药抗衰老、中医药交叉创新、中医药循证评价、脑心共病防治、感染性疾病防治、“讲好中医药科学故事”战略研讨会7场平行论坛,同时召开了工程院战略研究与咨询项目启动会。从重大疾病防治、循证医学、交叉创新、品牌建设、产业促进等方面进行深入交流,发挥创新驱动、智力驱动和学术引领作用,促进中医药传承创新发展。200余名中西医药知名专家学者和近3000名代表参加会议相关活动。

中国工程院副院长王辰,国家中医药管理局副局长秦怀金,国家药品监督管理局副局长赵军宁,国家药典委员会常务副主任委员邵明立,中国科学院院士裴钢、陈凯先、饶子和,中国工程院院士刘德培、张伯礼、李兰娟、陈香美、杨宝峰、丛斌、徐建国、韩雅玲、李松、顾晓松、李兆申、王锐、王琦、刘良、肖伟、田金洲,中国工程院三局局长高战军,浙江省卫生健康委员会副主任曹启峰,天津中医药大学党委书记刘革生、中华中医药学会副会长兼秘书长王国辰等领导和专家学者以线上和线下形式参会。张伯礼院士、田金洲院士、李松院士、杨宝峰院士主持开幕式和主旨报告。

党的二十大报告中提出“促进中医药传承创新发展”。推动中医药传承创新发展是健康中国建设的重要任务,也是质量强国建设的重要内容。实现新时代中医药事业和产业高质量发展,需要注重用现代科技解读中医药学原理,推动中医药现代化、产业化,并走向世界,需要“政-产-学-研-用”各界加强联动,开展有效行动。

中医药是中国重要的卫生、经济、科技、文化和生态资源,促进中医药高质量发展是提升国民福祉与助推民族复兴的大事。为促进中医药政策的落地试点,提升中医药服务水平与可及性、提高中医药科研水平、发挥中医药产业在乡村振兴中的作用,实现中医药事业和产业高质量发展。在张伯礼院士倡导下,在与会领导和院士专家的支持下,启动了“中国中医药高质量发展促进中国行”活动,该活动也得到中国人口福利基金会中医药高质量发展促进工程立项。

在大会开幕式上,举行了“以健康为中心的医学研究”方法学体系发布仪式。立足当前问题和需求,应对慢病挑战,面向未来医学场景转换,必须加快推进医学研究方向从“以疾病为中心”转向“以健康为中心”,构建新的研究范式和方法学体系。之后还举行了“国际中医药与传统医药高影响力成果”发布仪式。中医药不仅是中国的,也是世界的,中医药已经在全球190多个国家和地区得到应用。为促进国际中医药与传统医药领域学术交流,促进中医药科学研究成果转化应用,需要讲好中医药科学故事,提高中医药与传统医药领域在国际科学界的显示度和影响力。在中华中医药学会支持下,《针灸和草药(英文)》杂志开展了“国际中医药与传统医药高影响力成果”遴选活动。成果遴选从期刊影响力、文章影响力、作者影响力、公众影响力、研究影响力五个维度,通过检索国际权威索引数据库结合专家推荐和自荐,经网络公开投票、同行专家投票、行业专家审议共识等流程,最终形成“国际中医药与传统医药高影响力成果”50项。

张伯礼院士和刘德培院士分别聚焦中医药高质量发展作大会主旨报告。院士专家对话环节,张伯礼院士、李兰娟院士、陈香美院士、徐建国院士、饶子和院士、杨宝峰院士、丛斌院士、顾晓松院士、李兆申院士、王喜军教授、张卫东教授、高月教授、肖小河教授、刘保延教授、果德安教授、陈士林研究员、李萍教授、庾石山教授、孙晓波研究员、程翼宇教授、王拥军教授等专家学者进行了高端对话,专家们从中医药现代化、中医药产业化、中医药走向世界3个方面进行了高端对话,为推进中医药高质量发展提出了真知灼见,形成智力支持。

大会期间还召开了工程院战略研究与咨询项目启动会,与会专家代表重点围绕中医药基础理论、中医药服务能力、中医药走向国际、中药关键技术装备、中药材品质保障及质量评价、中医药高质量发展等研究方案进行了深入研讨。