

• 综 述 •

基于药效作用的龟龄集物质基础研究进展

赵晓喆¹, 赵思俊^{1,2}, 田俊生^{1*}, 高晓霞¹, 张 斌³, 王佩义^{3,4}, 秦雪梅^{1*}, 杜冠华^{1,5}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西省食品药品检验所, 山西 太原 030001

3. 广誉远中药股份有限公司, 北京 100010

4. 山西广誉远国药有限公司, 山西 太谷 030800

5. 中国医学科学院药物研究所, 北京 100050

摘 要: 通过整理龟龄集中主要药材的功效成分和现代药理学研究, 挖掘龟龄集在神经系统、生殖系统、消化系统疾病中发挥主要药效作用的功效成分, 并分析其相互之间的关系, 为阐释龟龄集的药效物质基础、制定龟龄集质量评价标准、深入开展龟龄集的二次开发提供研究思路和科学依据。

关键词: 龟龄集; 功效成分; 药效物质基础; 神经系统; 生殖系统; 消化系统

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)07-1424-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.07.028

Research progress on material basis of Guilingji based on pharmacodynamical effect

ZHAO Xiao-zhe¹, ZHAO Si-jun^{1,2}, TIAN Jun-sheng¹, GAO Xiao-xia¹, ZHANG Bin³, WANG Pei-yi^{3,4},
QIN Xue-mei¹, DU Guan-hua^{1,5}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Shanxi Institute for Food and Drug Control, Taiyuan 030001, China

3. Guangyuyuan Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Beijing 100010, China

4. Shanxi Guangyuyuan Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Taigu 030800, China

5. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China

Abstract: The functional components of Guilingji in nervous system diseases, reproductive system diseases, and digestive system diseases were found by the study of functional components and modern pharmacological of main medicinal materials in Guilingji. The relationship among them was analyzed, which provided scientific basis and research ideas for explaining pharmacodynamic material basis of Guilingji, formulating Guilingji quality evaluation criteria, and carrying out the second development.

Key words: Guilingji; functional component; pharmacodynamic material basis; nervous system; reproductive system; digestive system

龟龄集是国家中药保密品种, 是中华民族养生瑰宝。龟龄集方药组成源于道家, 凝集数千年中医药文化智慧之精髓。全方 28 味药组成, 涵盖植物药、动物药和矿物药, 具有强身补脑、固肾补气、增进食欲之功效, 临床用于肾亏阳弱、记忆减退、夜梦精溢、腰痠腿软、气虚咳嗽、五更溏泻、食欲不振

等症, 但基于龟龄集药效作用的物质基础研究未见报道。本文通过整理龟龄集中主要药材的功效成分和现代药理学研究, 挖掘龟龄集在神经系统、生殖系统、消化系统疾病中发挥主要药效作用的功效成分, 并分析其相互之间的关系, 为阐释龟龄集的药效物质基础、制定龟龄集质量评价标准、深入开

收稿日期: 2016-10-21

基金项目: 山西省实验动物专项资金项目 (2014k05); 山西省科技重点研发计划 (201603D3113006); 山西省科技创新重点团队 (201605D131045-18); 山西省重点实验室项目 (201605D111004)

作者简介: 赵晓喆 (1994—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药质量控制。Tel: 15735175983 E-mail: 541809313@qq.com

*通信作者 田俊生, 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药理与新药研发。Tel: (0351)7019297 E-mail: jstian@sxu.edu.cn
秦雪梅, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药质量控制与活性成分研究, 中医药代谢组学研究。

Tel: (0351)7018379 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

展龟龄集的二次开发提供研究思路和科学依据。

《中国药典》2015 年版(以下简称《中国药典》)记载的龟龄集处方中公开了 20 味药材,按来源划分,包括动物药:鹿茸 *Cervi Cornu Pantotrichum*、海马 *Hippocampus*、雀脑 *Linnaeus*、穿山甲 *Manis Squama*; 植物药:熟地黄 *Rehmanniae Radix Praeparata*、红参 *Ginseng Radix et Rhizoma Rubra*、肉苁蓉 *Cistanches Herba*、枸杞子 *Fructu Lyciis*、锁阳 *Cynomorii Herba*、淫羊藿 *Epimedii Folium*、丁香 *Caryophylli Flos*、牛膝 *Achyranthis Bidentatae Radix*、杜仲 *Eucommiae Cortex*、甘草 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*、补骨脂 *Psoraleae Fructus*、天冬 *Asparagi Radix*、菟丝子 *Cuscutae Semen*、砂仁 *Amomi Fructus*; 矿物药:大青盐 *Halitum*、石燕 *Graban*。按功效划分,可分为五大类:补虚药、活血化瘀药、温里药、芳香化湿药和清热药^[1]。不同功效物质作用于机体,共同发挥龟龄集在延缓衰老、改善认知功能障碍;改善性功能障碍、调节肾虚;治疗消化系统疾病等方面的药理作用。

龟龄集组方包含多种功效药物,作用于中枢神经、生殖、消化三大系统,行强身补脑、固肾补气、增进食欲之效,用于抗衰老药理研究效果显著^[2-3],用于临床治疗男科疾病药效作用明显^[4-5],且开发拓展出其他多种功能,能够用于治疗骨折延迟愈合和慢性呼吸道疾病^[6-7]。复方药物发挥疾病治疗作用的物质基础是中药材化学物质组成,明确中药起效化学成分结构,基于不同药效进行物质基础研究是阐述龟龄集多靶点、多层次的关键。龟龄集 20 多味药材中,皂苷类、黄酮类、甾体类、磷脂类、挥发油等多种物质成分发挥药效,产生疾病治疗的作用。

1 作用于中枢神经系统的功效物质基础

随着我国社会压力的增大,以及现阶段老龄化加剧的社会状态,导致神经性、器质性的认知功能障碍和衰老所致疾病增加,给家庭和社会带来极大的经济负担和劳动力压力。龟龄集有强身补脑作用,能够改善记忆减退,调节神经递质代谢,延缓脑内单胺类神经元衰老,起到保护中枢神经系统功能的作用^[8]。深入探究龟龄集药效物质基础有助于推动中医药科学研究进展;应用于临床,有利于实现中国“健康老龄化”目标。

1.1 延缓衰老方面

药理实验研究表明,龟龄集复方中,海马水提

物、醇提物均能够改善小鼠记忆力,抑制体内老化相关酶——单胺氧化酶 B(MAO-B)的活性,提高超氧化物歧化酶(SOD)水平,消除自由基,延缓衰老^[9-10];淫羊藿多糖和总黄酮复合物有提高老龄雄性大鼠下丘脑单胺类神经递质水平,改善记忆行为的作用,能够在一定程度上延缓衰老^[11];熟地黄水提物有明显改善 D-半乳糖衰老模型大鼠学习记忆行为的作用,可以提高脑组织抗氧化能力,减少大脑细胞衰老特异代谢产物 SA- β -gal 阳性表达,减缓衰老^[12];枸杞多糖有较强的细胞保护作用 and 免疫活性,能够通过抑制老年小鼠和 D-半乳糖致衰老小鼠骨髓原癌基因 c-myc 表达起到抗衰老作用^[13];天冬药材有效部位天冬水提液和天冬总多糖能够增加小鼠免疫器官质量,增加耐缺氧和冰水游泳时间,提高小鼠抗应激反应能力,延缓 D-半乳糖引起的小鼠衰老进程^[14]。

1.2 改善认知功能障碍方面

红参与认知功能相关作用研究较为广泛,其人参皂苷 Rb₁、Rg₁、Rg₂、Rd 能分别通过降低阿尔茨海默病模型大鼠海马细胞周期依赖性蛋白激酶活性,减少 tau 蛋白过度磷酸化;改善海马神经元形态结构,提高突触素表达量;抑制炎症反应、钙内流和氧化应激等途径,保护中枢神经系统。人参皂苷 Re 能够改善自然衰老大鼠记忆障碍,增强麻醉大鼠海马齿状回的基础传递,形成学习记忆进程中的生理活动。人参皂苷 Rh₁能够在体外提高神经元的活力,促进周围神经轴突生长;20(R)-人参皂苷 Rg₃、20(S)-人参皂苷 Rg₃ 和人参皂苷 Rg₅、Rk₁ 能改善乙醇所致记忆减退,提高小鼠的认知能力^[15-21]。罗浩铭等^[22]进一步研究发现,不仅是皂苷类成分,人参水提物中糖蛋白亦能明显改善记忆获得障碍、记忆巩固障碍,小鼠 Morris 水迷宫实验和跳台实验的行为学测试表明,其能增强小鼠学习能力。

甘草也表现出明显的改善认知功能的作用,甘草酸能减轻脑缺血再灌注损伤,提高脑组织酶活性,改善神经功能,促进脑功能恢复^[23];甘草黄酮类化合物对神经元有保护作用,其中异甘草素能够保护反复脑缺血再灌注小鼠的缺血神经元,减轻丙泊酚造模小鼠在跳台实验、避暗实验和 Y 迷宫实验中的记忆障碍,提高小鼠学习记忆能力;光甘草定则可以拮抗东莨菪碱引起的记忆缺失^[24-26]。

鹿茸神经节苷脂对小鼠脑内蛋白的合成有促进作用,能够对抗药物破坏作用,提高记忆力^[27]。

锁阳用于治疗慢性铝中毒致痴呆模型大鼠,能够在一定程度上恢复记忆相关脑区突触数量,逆转神经元退行性病理变化,改善脑区组织结构,提高大鼠学习记忆能力^[28]。补骨脂素是补骨脂中一类主要的呋喃香豆素类化合物,作用于体外培养海马神经元,可以提高乙酰胆碱量,增强胆碱乙酰基转移酶活性,保护胆碱能系统,改善 β 淀粉样蛋白对海马神经元的损伤^[29]。菟丝子水提物能够提高脑缺血大鼠脑内 SOD 活性,降低丙二醛(MDA)量,对脑缺血损伤起到一定保护作用,改善脑缺血所致的记忆障碍^[30]。杜仲能够抑制脑内海马和额叶皮层乙酰胆碱酯酶(AChE)活性,保护神经细胞^[31],杜仲总黄酮能降低小鼠脑组织内 MDA 量,升高谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、总体抗氧化酶(T-AOC)水平,提高机体免疫能力和抗氧化能力,改善铅中毒小鼠模型学习记忆障碍^[32]。肉苁蓉含有多种苯乙醇苷类成分,具有抗氧化、增强记忆能力的功能,可以提高小鼠脑组织内胆碱乙酰化酶(ChAT)和胆碱酯酶(AChE)的量、改善胆碱能神经系统功能,提高小鼠血清和脑组织中的 SOD 活性,降低血清和肝组织的 MDA 量,对东莨菪碱所致获得性学习记忆障碍起到明显的保护作用^[33]。肉苁蓉多糖能够调节脑内海马神经元 Bcl-2 和 caspase-3 表达量,抑制神经元凋亡,改善阿尔茨海默病模型大鼠的学习记忆能力^[34]。熟地黄水提

物能够调节学习记忆障碍模型鼠脑谷氨酸/ γ -氨基丁酸(Glu/GABA)系统递质与受体水平,明显改善学习记忆行为^[12]。穿山甲片中含有环二肽,这类化合物能恢复脑损伤小鼠运动和认知功能,在神经保护和脑功能改善方面有一定促进作用^[35-36]。牛膝蜕皮甾酮能抑制脑内乙酰胆碱酯酶活性,对中枢胆碱神经能系统产生积极影响,增强学习记忆能力,改善脑功能障碍^[37];牛膝多肽可以促进海马神经元生长,增强生长相关蛋白-43(GAP-43)和神经微丝蛋白(NF-H)表达量,保护神经系统^[38]。丁香酚通过吸嗅还能进行神经传导,更好地提高实验动物学习记忆能力,改善血管性痴呆模型大鼠学习记忆障碍^[39]。

对检索到的各药物中神经保护类物质,依据文献的方法^[40],采用 Cytoscape 软件构建基于神经保护药效作用的化学物质网络(图 1),其中涉及到 14 味中药材,对应 10 类化学物质,14 种化学成分。

2 作用于生殖系统的功效物质基础

龟龄集具有固肾补气的作用,可以用于肾亏阳弱、夜梦精溢、腰痠腿软等症。现代医学研究亦表明,龟龄集胶囊可以提高男性精子量和精子活力,治疗少弱精子症;对勃起功能障碍疾病有显著疗效,能够改善疲乏无力、精神萎靡、畏寒肢凉等症状;对于肾阳虚证的有效率则高达 90.48%,可以明显改善肾阳虚证,且无不良反应^[4-5,41]。

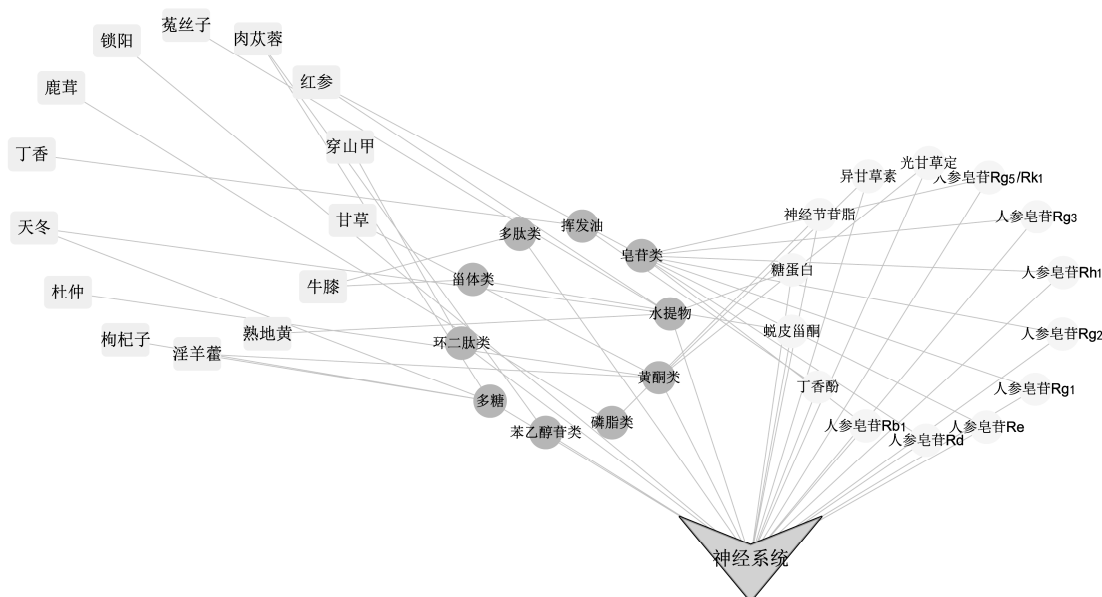


图 1 基于神经保护药效作用的龟龄集化学物质网络

Fig. 1 Chemical substances network based on neural protective effect of Guilingji

2.1 改善性功能障碍方面

龟龄集多味药材中, 鹿茸多肽、日本海马、菟丝子黄酮类成分、淫羊藿总黄酮和淫羊藿苷均能够作用于机体副性腺器官及垂体-性腺轴, 增强大鼠睾丸间质细胞睾酮基础分泌, 提高雌二醇和黄体生成素水平, 促进小鼠睾丸和附睾发育, 并且恢复性腺组织结构变化, 对雄性生殖系统有促进作用^[42-46]。补骨脂素用于前列腺增生大鼠模型, 可以有效改善组织增生, 减少前列腺质量, 缓解疾病症状^[47]。杜仲促进雄性激素合成或释放, 增强阴茎组织中神经元型一氧化氮合酶表达, 改善勃起功能, 提高大鼠血清和阴茎组织的睾酮水平^[48]。肉苁蓉粗提物所含甜菜碱和麦角甾苷有雄性激素样作用, 能增加副性腺器官质量, 改善性功能作用^[49]。枸杞多糖能降低生精细胞损伤, 促进生殖细胞正常发育, 保护生殖系统^[13]。

2.2 调节肾虚方面

鹿茸所含甾体化合物睾酮、雌二醇和孕酮, 可以提供天然性激素, 增强未成年雄性动物性腺器官的脏器指数, 与其补肾功能密切相关^[50-51]。海马多种提取物及海马生药具有明显激素样作用, 能显著提高小鼠睾丸、精囊腺脏器指数, 改善肾阳虚小鼠体征^[52]。杜仲可以兴奋垂体-肾上腺皮质系统、增强肾上腺皮质功能, 助阳补肾^[53]。肉苁蓉水煎液可以提高氢化可的松所致肾阳虚模型小鼠的抗疲劳能力, 延长耐寒时间, 改善肾阳虚体征^[54]。

对检索到的各药物中改善生殖功能作用的物质, 依据文献的方法^[40], 采用 Cytoscape 软件构建基于改善生殖功能药效作用的化学物质网络 (图 2), 其中涉及到 11 味中药材, 对应 11 类化学物质, 7 种化学成分。

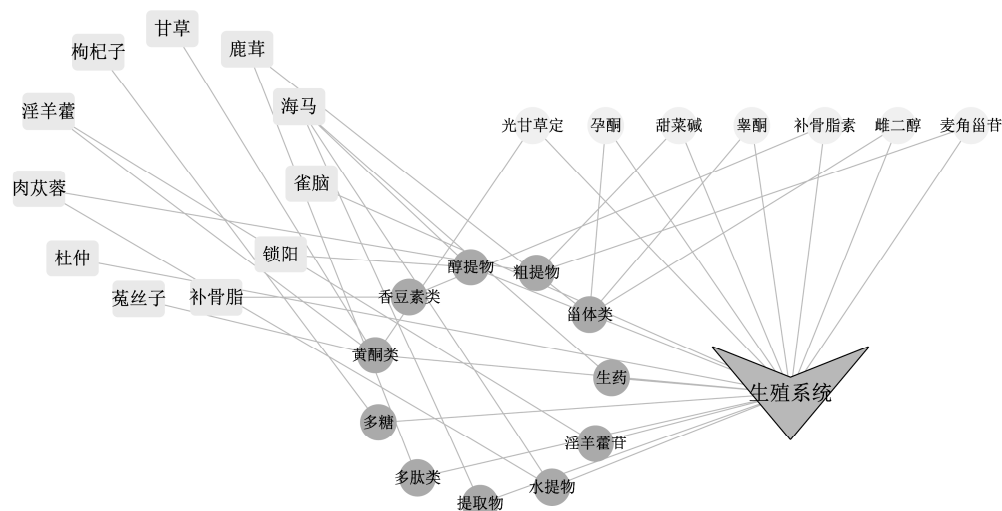


图 2 基于改善生殖功能药效作用的龟龄集化学物质网络

Fig. 2 Chemical substances network based on improvement of reproductive function of Guilingji

3 作用于消化系统的功效物质基础

龟龄集具有增进食欲的作用, 能够用于五更泄泻、食欲不振等症。但目前仍没有龟龄集有关消化系统的研究, 期待从单味药作用于消化系统的物质基础方面有所突破。

龟龄集中甘草浸膏、甘草提取物、甘草苷、异甘草苷、甘草素能抗溃疡、抑制胃酸分泌, 对消化系统起到保护作用^[55-56]。锁阳对胃溃疡有良好的抗性作用, 可以减少胃液分泌, 降低酸度, 使胃黏膜前列腺素 E_2 (PGE_2) 水平增加^[57], 其无机元素 K、Na、Ca 等以及大量阴离子还有促进肠道推进、缩

短排便时间、润肠通便的功效^[58]。肉苁蓉可以调节肠蠕动、缩短排便时间, 起到明显通便作用^[59]。天冬 75%醇提物可以通过抗炎, 减少小肠性和大肠性腹泻, 对消化系统疾病加以缓解^[60]。牛膝醇提物能够抗实验性胃溃疡, 调节胃肠道功能^[61]。丁香浸出液可以刺激胃液分泌, 促进消化, 并且能够抑制小鼠胃黏膜损伤和实验性溃疡, 丁香水、醇提取物能增加小鼠腹腔毛细血管通透性, 有效降低小鼠腹泻次数^[62]。砂仁对消化系统药理作用广泛, 实验研究表明, 砂仁醇提物有明显的利胆作用, 且效应持久, 能够促进清除水谷不化、治疗脘腹胀满, 砂仁挥发

油对实验性溃疡能够起到治疗作用,可以改善胃黏膜病理学组织结构变化,砂仁还具有明显的抗炎作用,对大肠性腹泻能够起到很好的作用效果,其中乙酸龙脑酯(挥发油)可能通过抑制小肠平滑肌运动起到显著止泻、镇痛作用^[63-65]。刘伟新等^[66]对大青盐的基原和民族药用考证显示,藏族用大青盐治

痞消化不良。

对检索到的各药物中具有改善消化功能作用的物质,依据文献的方法^[40],采用 Cytoscape 软件构建基于改善消化功能药效作用的化学物质网络(图 3),其中涉及到 8 味中药材,对应 10 类化学物质,8 种化学成分。

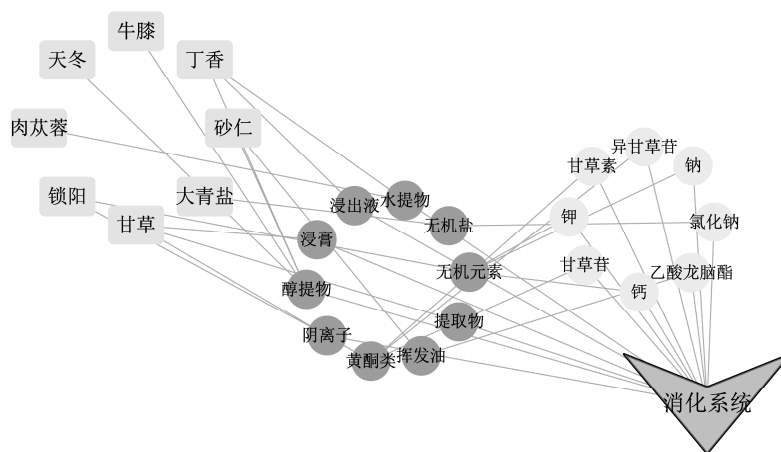


图 3 基于改善消化功能药效作用的龟龄集化学物质网络

Fig. 3 Chemical substances network based on improvement of digestive function of Guilingji

4 其他

龟龄集在临床上还用于治疗骨折延迟愈合和慢性呼吸道疾病等症,疗效确切^[6-7]。对应于单味药材发挥药效的物质基础,可以发现:在体外培育成骨细胞过程中,补骨脂素能促进其增殖,提高细胞内碱性磷酸酶的活性,加大细胞分化程度^[67]。杜仲总黄酮具有诱导骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞,调节骨代谢、促进骨形成的作用^[31,68]。

补骨脂总香豆素对过敏性和组胺性哮喘豚鼠有显著延长潜伏期的作用,并能明显降低过敏性哮喘动物死亡率,拮抗药源性哮喘^[69]。天冬水提物能减少药物诱发咳嗽次数,增加小鼠呼吸道酚红分泌量,减轻哮喘症状,维持 2 h 平喘作用,天冬酰胺是其发挥镇咳、祛痰、平喘作用的有效成分之一^[60,70]。

5 结语与展望

中药材所含有效成分就带有复杂性,龟龄集复方更是集多味中药材于一体,产生多重功效作用,深入剖析发现其主要表现在以下几个方面:(1)依据中药性味归经理论,龟龄集复方中每味药材可以作用于机体多个脏器,其药味之多、药源之广、药性之杂,为其发挥广泛的药理作用和临床应用奠定了物质基础;(2)复方中多味药材能够共同作用于

同一部位,药效成分可以在起效部位发生相关化学反应,产生增强药效或减弱毒性等作用,体现了中医理论药味配伍原则,保证药物疗效,确保用药安全;(3)《中国药典》2015 年版公开龟龄集 20 味药中含有 14 味补虚药,涵盖补气、补阳、补血、补阴四大类,其药性温和,配伍得当,起到扶正固本,增强免疫力的作用;(4)复方中多种单味药材的同一类化学物质能够作用于不同生理系统,发挥不同的药理功效,揭示了中药材药效成分的复杂性,同时也提示了中药药效物质基础研究所面临的困难。

龟龄集是传统道教文化融入中医药科学的集大成者,是复方中药处方配伍、炮制工艺研究的知识宝库,药效物质基础研究是开启这个宝库的钥匙。探讨龟龄集药效物质基础,是明确龟龄集现代药理作用、规范临床定位的基础,也是有效控制药品质量的关键。

中药复方的临床用药特点是从整体出发,多层次、多靶点发挥药效作用,但这并不表明一种药品可以治疗各种疾病。临床使用范围过广,一方面会淡化药品的特色、弱化其临床优势,另一方面会增大药品不良反应的发生率,埋下隐患。基于药理活性的功效物质基础研究,是二次开发龟龄集,形成定向龟龄集系列产品的基础。选取龟龄集对神经系

统、生殖系统和消化系统三大优势药效作用，定向研究每味单味药材的化学成分，组成新的化学单体复方，能够精准定位临床应用、深入研究作用机制、有效控制药品质量，同时解决龟龄集原料稀缺等一

系列问题。综合对龟龄集 20 味主要药材的现代药理研究，得到对神经系统、生殖系统和消化系统作用的化学物质基础，进行基于主要药效作用的龟龄集化学物质基础网络构建（图 4）。

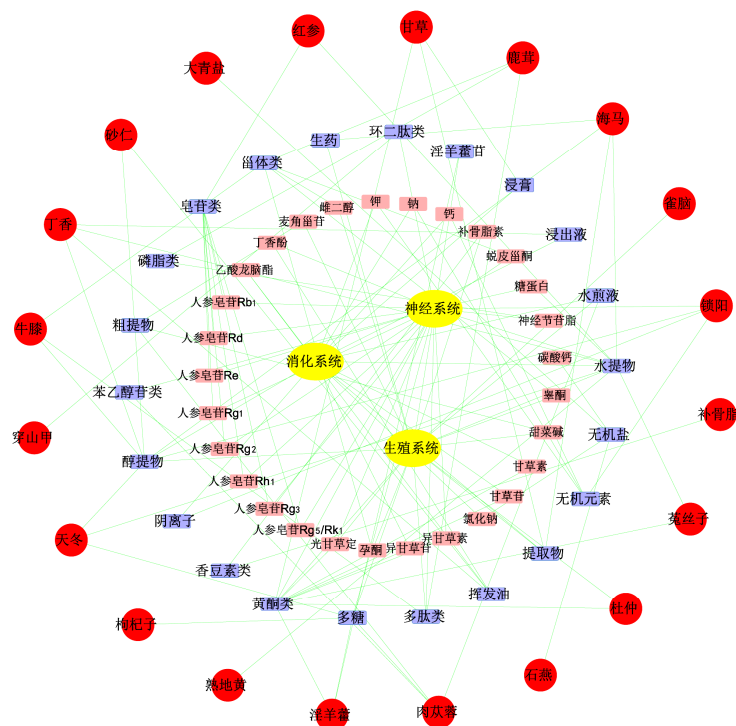


图 4 基于主要药效作用的龟龄集化学物质基础网络

Fig. 4 Chemical substances network of Guilingji based on main effects

尽管药效物质基础研究对龟龄集及其二次开发十分重要，但是该研究任务艰巨。一是龟龄集药味众多，全方 28 味药，涵盖了植物药、动物药和矿物药，每一味药材都是一个极其复杂的化合物混合体，全方混合更是将这种复杂程度呈几何倍放大；二是龟龄集中多数单味药基础研究严重不足，许多原药材缺乏系统的基础研究，尤其是大量的动物药材，如鹿茸、海马、穿山甲等药材的化学物质研究鲜见报道，更有雀脑等一些药味在现存的中成药中已不见踪影，更谈不上对其化学物质的研究；三是龟龄集加工工艺繁杂，每一味原药材均按传统工艺炮制，许多炮制方法已不是目前常用的方法，炮制过程中化学物质的变化可借鉴的研究有限，在单味药材炮制的基础上，独特的复方升炼工艺更是给药效物质基础研究提出了巨大的挑战。

面对龟龄集药效物质基础研究这一庞大的系统工程，应遵循先易后难、先简后繁的原则，逐步推进。一是将龟龄集作为一个整体，先进行大类测定，提取不同极性，采用不同检测手段，多方位、多层

次地表征，绘制龟龄集的化学物质谱；二是对龟龄集单味药材的化学物质进行研究，对其不同规格等级、炮制前后的化学物质变化进行阐述，在此基础上再探讨每一味药的化学物质对龟龄集化学物质谱的贡献；三是在化学物质研究的过程中，遵循以药效作用为研究导向的原则，将化学物质与药效物质区别开来。

龟龄集药效物质基础研究是龟龄集能否得以延续，能否成功进行二次开发，能否再现辉煌的关键一步，也是应用现代技术手段研究和阐述中医药科学问题的又一新的尝试。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 梁 宏, 郭连魁, 王树党, 等. 龟龄集对老年大鼠杏仁体超微结构的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 6(18): 213-215.
- [3] 任占川, 陈一勇, 郭连魁, 等. 龟龄集对大鼠大脑皮质和纹状体内神经丝蛋白表达的影响 [J]. 解剖学杂志, 2005, 28(6): 647-649.
- [4] 郭 军, 张春影. 龟龄集胶囊治疗少弱精子症的疗效

- 观察 [J]. 中国男科学杂志, 2009, 23(7): 48-50.
- [5] 郭军, 张春影, 王瑞. 龟龄集胶囊治疗勃起功能障碍的疗效观察 [J]. 中国性科学, 2010, 19(11): 14-16.
- [6] 郑跃进. 龟龄集治疗骨折延迟愈合 55 例临床观察 [J]. 中成药, 1991, 13(5): 21-22.
- [7] 韩铜. 龟龄集治疗慢性呼吸道疾病 12 例 [J]. 河南中医, 1994, 14(4): 239.
- [8] 张志伟, 秦雪梅, 朴晋华. 龟龄集的研究现状 [J]. 山西医药杂志, 2009, 38(2): 143-145.
- [9] 朱炎坤, 余幸嘉, 方飞. 海马提取物中氨基酸种类分析 [J]. 仪器仪表与分析检测, 2005(2): 30-39.
- [10] 余敏, 何耕兴, 陈辉, 等. 五种海洋生物抗衰老相关活性的实验研究 [J]. 中国海洋药物杂志, 1995, 14(2): 30-34.
- [11] 葛淑兰. 淫羊藿及其有效成分的药理研究进展 [J]. 中国药师, 2005, 8(6): 462-464.
- [12] 崔瑛, 颜正华, 侯士良, 等. 熟地黄对动物学习记忆障碍及中枢氨基酸递质、受体的影响 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(9): 862-865.
- [13] 陈庆伟, 陈志桃. 枸杞多糖药理作用研究进展 [J]. 海峡药学, 2005, 17(4): 4-7.
- [14] 李敏, 费曜, 王家葵. 天冬药材药理实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(7): 580-582.
- [15] 赵莹, 刘金平, 卢丹, 等. 人参皂苷 Re 促进自然衰老大鼠学习记忆作用及其机理的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(1): 20-22.
- [16] 杨迎, 张均田, 石成璋, 等. 人参皂甙 Rb₁ 和 Rg₁ 促智作用机制的探讨——对小鼠脑神经发育的影响 [J]. 药学报, 1994, 29(4): 241-245.
- [17] 李彦东, 李沫, 苏亚楠. 人参皂苷 Rg₁ 对阿尔茨海默病大鼠海马细胞周期依赖性蛋白激酶和 p-tau 的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(23): 6732-6734.
- [18] 武聪, 庄莹, 李艳茹, 等. 人参皂苷 Rg₂ 对阿尔茨海默病模型大鼠海马神经元结构及突触素表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(5): 989-992.
- [19] 张琛, 赵钢. 人参皂苷 Rd 的药理作用研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(11): 953-958.
- [20] 丁艳芬, 李江霞, 杨崇仁. 人参皂苷 Rh₁ 的药理作用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(4): 282-285.
- [21] 张晶, 王世荣, 陈全成, 等. 人参皂苷 Rg₃ (R), Rg₃ (S), Rg₅/Rk₁ 对乙醇致小鼠记忆阻碍改善作用的影响 [J]. 吉林农业大学学报, 2006, 28(3): 283-284.
- [22] 罗浩铭, 陈英红, 周婷婷, 等. 人参糖蛋白对小鼠学习和记忆能力的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2016, 42(3): 439-444.
- [23] 蔡宏伟, 谭秀娟. 甘草酸对缺血再灌注犬脑线粒体 ATP 酶活性的影响 [J]. 中国药理学通报, 1996, 12(6): 549-551.
- [24] 詹春, 杨静, 詹莉, 等. 异甘草素对脑缺血再灌注小鼠认知功能障碍及能量代谢的影响 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(2): 213-216.
- [25] 朱敏娟, 杨静. 异甘草素对丙泊酚致小鼠学习记忆障碍的影响 [J]. 数理医药学杂志, 2011, 24(2): 170-172.
- [26] Cui Y M, Ao M Z, Li W, et al. Effect of glabridin from *Glycyrrhiza glabra* on learning and memory in mice [J]. *Planta Med*, 2008, 74(4): 377-780.
- [27] 徐惠波, 王本祥, 张洁, 等. 鹿茸神经节甙酯对小鼠学习记忆功能的影响 [J]. 中国药理学通报, 1991, 7(5): 385-388.
- [28] 聂莉莎, 马丽杰, 爱民. 锁阳药性及功能的现代研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(16): 17-18.
- [29] 王少峡, 柴丽娟, 李晋, 等. 补骨脂素对淀粉样蛋白损伤海马神经元胆碱能系统的保护作用研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(10): 2083-2084.
- [30] 嵇志红, 张晓利, 董连峰, 等. 菟丝子水提取物对脑缺血大鼠记忆障碍的改善作用 [J]. 中国行为医学科学, 2006, 15(8): 681-682.
- [31] 彭红梅, 李小妹. 杜仲的药理研究现状及应用展望 [J]. 中医学报, 2013, 28(1): 72-73.
- [32] 刘梦姣, 袁带秀, 聂红, 等. 杜仲总黄酮对铅中毒小鼠学习记忆能力的影响 [J]. 广州化工, 2016, 44(1): 75-77.
- [33] 刘美虹, 赵国君, 陈哲. 肉苁蓉苯乙醇苷对东莨菪碱致记忆障碍小鼠保护作用的研究 [J]. 包头医学院学报, 2011, 27(6): 9-10.
- [34] 尹刚, 龚道恺, 刘帮会, 等. 肉苁蓉多糖对阿尔茨海默病模型大鼠的学习记忆能力及海马神经元 Bcl-2 和 caspase-3 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(5): 1091-1092.
- [35] 马雪梅, 秦永祺. 穿山甲化学成分的研究 [J]. 药学报, 1988, 23(8): 588-592.
- [36] 杨子娟, 向兰, 邢杰, 等. 环二肽的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(2): 73-81.
- [37] 孟大利, 李锐. 中药牛膝化学成分和药理活性的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2001, 11(2): 120-124.
- [38] 袁颖, 周松林, 顾晓松, 等. 牛膝多肽促大鼠海马神经元突起的生长 [J]. 解剖学报, 2009, 40(5): 696-701.
- [39] 宋娟, 高晓平, 李光武, 等. 丁香酚吸嗅对血管性痴呆模型大鼠学习记忆障碍改善的试验研究 [J]. 安徽医药, 2012, 16(3): 299-301.
- [40] 高耀, 高丽, 高晓霞, 等. 基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究 [J]. 药学报, 2015, 50(12): 1589-1595.
- [41] 李庭凯, 贾念民, 宋明锁, 等. 龟龄集胶囊治疗肾阳虚证的临床研究 [J]. 光明中医, 2003, 18(3): 27-28.

- [42] 何刚, 王本祥, 张伟, 等. 鹿茸多肽对雄鼠黄体生成素和睾丸酮分泌的影响 [J]. 中成药, 1994, 16(11): 33-34.
- [43] 张洪, 罗毅, 罗顺德. 日本海马对雄性大鼠附性器官及垂体-性腺轴的影响 [J]. 中国海洋药物, 2001, 20(2): 39-41.
- [44] 秦达念, 余白蓉, 余运初. 菟丝子黄酮对实验动物及人绒毛组织生殖功能的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(6): 349-351.
- [45] 余白蓉, 秦达念, 王晟, 等. 淫羊藿总黄酮对雄性大鼠生殖功能影响的初步研究 [J]. 中国男科学杂志, 2003, 17(5): 295.
- [46] 熊跃斌, 周楚华. 淫羊藿及菟丝子提取物对雄性生殖功能的影响 [J]. 中国药理学杂志, 1994, 29(2): 89-91.
- [47] 董能本, 詹炳炎, 夏焱森, 等. 补骨脂素抗良性前列腺增生的研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2003, 20(2): 109-110.
- [48] 侯惺, 吕文海. 近十年杜仲药理研究述要 [A] // 中华中医药学会中药炮制分会2008年学术研讨会论文集 [C]. 樟树: 中华中医药学会, 2008.
- [49] 何伟, 宗桂珍, 武桂兰, 等. 肉苁蓉中雄性激素样作用活性成分的初探 [J]. 中国中药杂志, 1996, 21(9): 564-565.
- [50] 吉静娴, 钱璟, 黄凤杰, 等. 鹿茸的活性物质及药理作用的研究进展 [J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(2): 141-143.
- [51] 钟英杰, 曲晓波. 梅花鹿茸的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 长春中医学院学报, 2005, 21(3): 61-63.
- [52] 陈素红, 吕圭源, 范景, 等. 海马不同提取物对雌二醇致肾阳虚小鼠的影响 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 258-262.
- [53] 管淑玉, 苏薇薇. 杜仲化学成分与药理研究进展 [J]. 中药材, 2003, 26(2): 124-129.
- [54] 龚梦鹃, 刘新民, 王立为. 肉苁蓉对阳虚小鼠抗疲劳作用的研究 [J]. 中医药导报, 2007, 13(11): 8-10.
- [55] 段志涛, 高英, 李卫民, 等. 甘草中黄酮类成分的研究 [J]. 北方药学, 2013, 10(7): 6-11.
- [56] 李茹柳, 陶玉珠, 温鹏, 等. 甘草黄酮提取物对小肠上皮细胞 IEC-6 迁移及多胺的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(19): 2722-2726.
- [57] 张百舜, 鲁学书, 张润珍, 等. 锁阳通便有效组分的研究 [J]. 中药材, 1990, 13(10): 36-38.
- [58] 陶晶, 屠鹏飞, 徐文豪. 锁阳茎的化学成分及其药理活性研究 [J]. 中国中药杂志, 1999, 24(5): 292-294.
- [59] 吴波, 顾少菊, 傅玉梅, 等. 肉苁蓉和管花肉苁蓉通便与补肾壮阳药理作用的研究 [J]. 中医药学刊, 2003, 21(4): 539-548.
- [60] 张明发, 沈雅琴. 天冬药理作用研究进展 [J]. 上海医药, 2007, 28(6): 266-269.
- [61] 聂淑琴, 梁爱华, 薛宝云, 等. 牛膝醇提物抗实验性胃溃疡作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 1997, 22(增刊): 236.
- [62] 郑虎占. 中药现代研究与应用 (第2卷) [M]. 北京: 学苑出版社, 1997.
- [63] 王红武, 张明发, 沈雅琴, 等. 砂仁对消化系统药理作用的试验研究 [J]. 中国中医药科技, 1997, 4(5): 284-285.
- [64] 吴晓松, 李晓光, 肖飞, 等. 砂仁挥发油中乙酸龙脑酯镇痛抗炎作用的研究 [J]. 中药材, 2004, 27(6): 438-439.
- [65] 胡玉兰, 张忠义, 王文婧, 等. 砂仁挥发油对大鼠乙酸性胃溃疡的影响及其机理探讨 [J]. 中药材, 2005, 28(11): 1022-1024.
- [66] 刘伟新, 周刚, 李革, 等. 矿物药大青盐基原和各民族药用状况的考证与探讨 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(17): 2445-2449.
- [67] 王建华, 王艳, 潘永梅. 补骨脂素对大鼠成骨细胞增殖与分化的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2007, 19(5): 844-846.
- [68] 邹宇云, 韩博, 王炼, 等. 杜仲水提液对大鼠成骨细胞增殖的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2010, 46(8): 75-76.
- [69] 邓时贵, 李爱群, 欧润妹, 等. 补骨脂总香豆素的平喘作用 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2001, 18(6): 439-440.
- [70] 罗俊, 龙庆德, 李诚秀, 等. 地冬与天冬的镇咳、祛痰及平喘作用比较 [J]. 贵阳医学院学报, 1998, 23(2): 132-134.