

基于数据挖掘与动物实验探究中药治疗记忆障碍配伍特点及用药规律

刘仕琦¹, 张庆玲², 付强¹, 李冀^{1*}

1. 黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: **目的** 探究中药治疗记忆障碍的配伍特点及用药规律, 为中医药临床治疗记忆障碍类疾病及药物研发提供理论支持和参考。**方法** 以“呆病”“痴呆”“呆证”“健忘”及“喜忘”为关键词检索华栖方剂大数据 2.0 (数据挖掘版)、药智数据库、中国知网、维普、万方等数据库, 收集治疗记忆障碍的相关方剂。对目标方剂的中药性味归经、用药频次等进行统计分析, 并通过关联规则分析探究中药复方治疗记忆障碍的配伍特点。对得出的核心方剂七福饮拆方为五福饮、远志-酸枣仁, 并采用网络药理学与动物实验相结合方法进行配伍分析。**结果** 共收集到 425 首治疗记忆障碍的目标方剂, 涉及中药 220 味, 使用频次排名前 10 的中药为远志、茯苓、当归、石菖蒲、人参、黄芪、熟地黄、酸枣仁、川芎、白术, 除人参外, 这些中药的主要用量均在《中国药典》2020 年版范围内。药物的药性以温性为主, 占 46.58%; 药味以甘味居多, 占 39.66%; 药物归经以肝、心、脾经为主, 分别占比 18.22%、18.00%和 16.47%; 补虚类中药占比 37.05%。“远志-石菖蒲”和“远志-茯苓”为高频药对, 在治疗记忆障碍中药方剂的关联药物中, 其核心药物组成为七福饮。网络药理学分析筛选得到 81 种活性成分, 其中五福饮中的成分有 62 种, 远志-酸枣仁中的成分有 19 种, 主要为黄酮、皂苷、环烯醚萜和挥发油类成分, 成分涉及作用靶点 634 个, 筛选得到疾病靶点 1 471 个。成分和疾病交集靶点 68 个, 主要核心靶点为信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 等。京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析主要涉及 Calcium 信号通路等。Morris 水迷宫行为学实验表明, 七福饮、五福饮和远志-酸枣仁均能够显著增加模型小鼠进入目标象限平台的次数、运动距离、停留时间。免疫组化实验结果表明, 七福饮、五福饮与酸枣仁-远志可以明显降低脑组织中钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 的水平。**结论** 记忆障碍的病机本虚标实, 本虚多为肝、心、脾、肾之亏虚, 用药以补虚药居多, 重在补其本。常用七福饮等经典方加减治疗记忆障碍。治疗记忆障碍的方剂组方配伍强调疾病和辨证相结合, 并根据其不同病因采取不同的治疗方法。

关键词: 记忆障碍; 补虚药; 远志-石菖蒲; 远志-酸枣仁; 七福饮; 五福饮

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)19-6666-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.19.020

Exploration on compatibility characteristics and medication rules of traditional Chinese medicine in treatment of memory disorders based on data mining and animal experiment

LIU Shiqi¹, ZHANG Qingling², FU Qiang¹, LI Ji¹

1. School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. The First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: **Objective** To explore the compatibility characteristics and medication rules of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of memory disorders, and provide theoretical support and reference for the clinical treatment of memory disorders and drug research and development. **Methods** Using “dementia”, “dementia syndrome”, “forgetfulness” and “happiness forgetting” as keywords, the Huabing prescription Big Data 2.0 (data mining version) and Yaozhi database, China National Knowledge Network,

收稿日期: 2024-03-11

基金项目: 国家中医药管理局李冀名老中医药专家传承工作室项目 (2014); 山西中医药大学科技创新能力培育计划“太行本草”项目 (2022PY-TH-15)

作者简介: 刘仕琦 (1994—), 男, 博士研究生, 研究方向为方剂的临床与疗效客观化研究。

Tel: 18435167087 E-mail: liushiqitcm@163.com

***通信作者:** 李冀 (1960—), 男, 博士, 博士生导师, 教授, 研究方向为方剂的临床与疗效客观化研究。

VIP, Wanfang and other databases were searched to collect the relevant TCM prescriptions in the treatment of memory disorders. Statistical analysis was made on the TCM nature, flavor, channel and the frequency of administration of the target prescription, and the compatibility characteristics of TCM compound in the treatment of memory disorders were explored through association rule analysis. The core prescription Qifu Yin (七福饮) was obtained, and the disassembled prescriptions were Wufu Yin (五福饮) and Yuanzhi (*Polygalae Radix*)-Suanzaoren (*Ziziphi Spinosae Semen*), and the compatibility analysis was carried out by combining network pharmacology with animal experimental. **Results** A total of 425 target prescriptions for memory disorders were collected, involving 220 TCMs. The top 10 most frequently used TCMs were *Polygalae Radix*, Fuling (*Poria*), Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*), Shichangpu (*Acori Tatarinowii Rhizoma*), Renshen (*Ginseng Radix et Rhizoma*), Huangqi (*Astragali Radix*), Shudihuang (*Rehmanniae Radix Praeparata*), *Ziziphi Spinosae Semen*, Chuangxiong (*Chuanxiong Rhizoma*), Baizhu (*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*). In addition to *Ginseng Radix et Rhizoma*, the main dosage of these Chinese medicines is within the scope of the 2020 edition of the Chinese Pharmacopoeia. The medicinal properties of drugs are mainly warm, accounting for 46.58%. The medicinal taste is mainly sweet, accounting for 39.66%. The main meridians for drugs are liver, heart, and spleen, accounting for 18.22%, 18.00%, and 16.47%, respectively. TCM for tonifying deficiency accounts for 37.05%. Analysis shows that “*Polygalae Radix-Acori Tatarinowii Rhizoma*” and “*Polygalae Radix-Poria*” are high-frequency drug pairs. Among the associated drugs in TCM formulas for treating memory disorders, the core drug composition is Qifu Yin. A total of 81 active components were screened by network pharmacology analysis, including 62 components in Wufu Yin, 19 components in *Polygalae Radix-Ziziphi Spinosae Semen*, mainly components of flavonoids, saponins, iridoids and volatile oil. The components involved 634 action targets, and 1 471 disease targets were screened. There were 68 intersection targets of components and diseases, and the main core targets were signal transducer and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), amyloid precursor protein (APP), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), etc. Pathway enrichment analysis of Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) mainly involved calcium signaling pathways. Morris water maze behavioral experiments showed that the number of times, distance and residence time of mice entering the target quadrant platform were significantly increased after administration of Qifu Yin, Wufu Yin and *Polygalae Radix-Ziziphi Spinosae Semen*. The results of immunohistochemistry showed that the administration of Qifu Yin, Wufu Yin and *Polygalae Radix-Ziziphi Spinosae Semen* could reduce the level of calmodulin (CaM) in brain tissue. **Conclusion** The pathological nature of memory impairment is characterized by deficiency of the liver, heart, spleen, and kidney. The main focus of medication is to supplement the deficiency of the liver, heart, spleen, and kidney. Commonly used classic formulas such as Qifu Yin are modified to treat memory disorders. The prescription for treating memory impairment is flexible, with exquisite compatibility, emphasizing the combination of disease and syndrome differentiation and adopting different treatment methods according to their causes.

Key words: memory disorders; deficiency tonifying medicine; *Polygalae Radix-Acori Tatarinowii Rhizoma*; *Polygalae Radix-Ziziphi Spinosae Semen*; Qifu Yin; Wufu Yin

记忆是人类从外界获取信息并将其储存在大脑中的过程,是人类认知功能的重要组成部分,属于中医“神”的范畴^[1]。记忆障碍相关疾病属中医学“痴呆”“呆病”等范畴。记忆障碍是一种常见的认知功能障碍,其主要表现为记忆减弱、遗忘、错构、虚构以及潜隐记忆等。涉及疾病众多如阿尔茨海默病、脑梗死、血管性痴呆、创伤后应激障碍、神经退行性疾病等。神经系统疾病与高死亡率相关,并且可能导致不可逆转的残疾。随着人口老龄化,记忆障碍已经成为危害全球老年人的一大杀手,随着年龄的增加其患病率也在逐年递增,严重影响患者及家属的正常生活。

历代医家和学者对记忆障碍相关疾病的认识、病因病机及治疗方面积累了宝贵的经验。《华佗神医秘传》中最早提及此类疾病,提出以“郁怒”为此

类疾病的发病机制,为后世医家治疗此类疾病提供了思路^[2]。张介宾在《景岳全书》中指出,痴呆的病因多为抑郁、思虑过度、恐惧^[3]。明代医师陈士铎在“呆病”篇章阐述了该病的发病机制:“呆病成于郁”和“呆病成于痰”,认为这一疾病与心肾功能异常有关。当代诸多中医名家结合临床经验,总结出对本病病因病机的独特见解。张伯礼院士认为,该病以肾虚为因,以髓海失养为机,以痰瘀化浊成毒为病理产物,损伤脑髓及脑部经络以致呆状^[4]。田金洲教授提出“虚”为本病发病特点,其中以肾虚为最,故补肾为重中之重,该病还以痰浊、火热、血瘀、毒浊为因^[5]。常诚教授从肾虚骨髓亏虚的角度认识记忆障碍相关疾病,以血瘀与浊毒相结合为其致病因素^[6]。可见,记忆障碍相关疾病的病因病机可归纳为“肾虚”“髓海失养”“痰”“瘀”

等, 且相兼为病。

中医药在治疗记忆障碍方面积累了丰富的经验, 具有疗效确切、成本低廉、易于被患者接受等特点, 是临床治疗该病的重要手段之一。因此, 通过数据总结分析中医药治疗记忆障碍的方法及归纳其用药特点, 具有重要的临床指导意义。本研究收集具有预防和治疗记忆障碍的中医古今方剂, 对方剂数据进行挖掘, 探析中药在防治记忆障碍疾病方面的配伍特点及用药规律, 为临床用药和创新配方提供参考。

1 资料与方法

1.1 处方收集与筛选

以“呆病”“痴呆”“呆证”“健忘”“喜忘”作为关键词检索华柄方剂大数据 2.0(数据挖掘版)(<http://www.huabeing.com/>)、药智数据库(<https://www.yaozh.com/>)、中国知网、维普、万方数据库, 收集中医药治疗记忆障碍类疾病的方剂, 合并检索结果, 排除重复处方, 获得有关治疗记忆障碍的中药方剂 425 首。

1.2 中药名称规范

根据《中国药典》2020 年版和《中药学》第 10 版教材, 对目标方剂中的中药名称进行规范。将具有相同药效但不同加工方法的中药, 如“制附子”改为“附子”; 同药不同名的中药, 如“大云”和“肉苁蓉”统一为“肉苁蓉”等。

1.3 数据录入与统计分析

将收集的方剂信息建立标准化数据库, 并进行统计分析。运用 WPS Office Excel 2021 进行药物频数统计。基于 SPSS Modeler 18.0 的 Apriori 算法进行关联规则分析, 获得高频药物组合并进行组方规律分析, 运用 Cytoscape 3.9.2 构建经典方剂关联网络图。

2 网络药理学与实验验证

2.1 网络药理学方法

2.1.1 活性成分作用靶点与疾病靶点的获取 基于对具有防治记忆障碍的中医古今方剂的数据分析, 获得以七福饮为代表的方剂, 七福饮乃五福饮“加枣仁二钱, 远志三五分”组成。因此, 以五福饮组成中药人参、熟地、当归、白术、甘草, 以及远志-酸枣仁药对为关键词, 运用 TCMSP 数据库、《中国药典》和文献检索以上 7 味中药的化学成分, 并根据口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 筛选出药

物的活性成分。以 PubChem ID 查找活性成分的 Canonical SMILES 结构导入 Swiss Target Prediction 数据库获得成分靶点。利用 GeneCards 数据库以“memory disorder”为关键词进行检索, 获取疾病相关靶点。

2.1.2 核心靶点筛选和“药物-成分-靶点”网络构建 采用 Venny 2.1 将五福饮、远志-酸枣仁药对成分靶点与疾病靶点取交集。将交集靶点上传至 STRING 数据库, 得到蛋白间交互作用信息并导入 Cytoscape 3.9.2 软件, 绘制蛋白间相互作用网络(protein-protein interaction, PPI)。并使用 Cytoscape 3.9.2 软件绘制“药物-成分-疾病-靶点”网络。

2.1.3 KEGG 通路富集分析 将“2.1.2”项下筛选得到的交集靶点导入 DAVID 数据库中, 进行 KEGG 通路富集分析, 并利用微生信在线数据分析平台对结果进行可视化处理。

2.2 实验验证

2.2.1 主要试药与仪器 人参(批号 220701, 吉林白山)、当归(批号 220926004, 甘肃)、熟地黄(批号 220722001, 河南)、炒白术(批号 230801, 安徽亳州)、酸枣仁(批号 221102, 河北邢台)、制远志(批号 220511005, 山西)、炙甘草(批号 221102, 蒙古阿拉善左旗)均购自北京同仁堂药店, 以上药材经山西中医药大学谭金燕博士鉴定为正品, 符合《中国药典》2020 年版标准。氢溴酸东莨菪碱盐(批号 C15676242, 质量分数 98%, 上海麦克林生化科技股份有限公司)。抗-钙调蛋白(anti-calmodulin, anti-CaM)一抗(批号 1002151-27, 艾博抗贸易有限公司), 二抗(批号 BC10268988, 北京博奥森生物技术有限公司), DAB 显色剂(批号 20230825, 江苏凯基生物科技股份有限公司), 内源性过氧化酶阻断剂(批号 DU04Z4FR6025, 武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司), 正常山羊血清(批号 MPC2302068, 武汉塞维尔科技有限公司), 免疫组化笔(批号 23185642, 广州翔博生物科技有限公司)。

WMT-100 Morris 水迷宫(成都泰盟软件有限公司), Donatello 脱水机(DIAPATH)、JB-P5 包埋机、JB-L5 冷冻台(武汉俊杰电子有限公司), RM2016 病理切片机(上海徠卡仪器有限公司), Axioscope5 显微镜(卡尔蔡司上海管理有限公司)。

2.2.2 动物分组与给药 SPF 级昆明种(KM)雌性小鼠, 体质量(20 $\pm$ 2) g, 购自斯贝福(北京)生物技术有限公司, 合格证号 110324220101487541,

许可证号 SCXK（京）2019-0010。本实验获得山西中医药大学实验动物伦理委员会批准（批准号 2022LL051）。将小鼠适应性喂养 1 周后随机分为空白组、模型组、七福饮组（8.6 g/kg）、五福饮组（6.4 g/kg）和远志-酸枣仁组（2.2 g/kg）。

七福饮、五福饮、远志-酸枣仁用量根据临床用药剂量，按照成人（60 kg）和小鼠（20 g）体表面积等效剂量比（1：12）计算得到。以 10 μL/g 联系 ig 给药 28 d，空白组和模型组 ig 蒸馏水，各给药组 ig 相应浓度药物。给药第 22 d 开始，除空白组 ip 生理盐水外，各给药组及模型组 ip 氢溴酸东莨菪碱 3 mg/kg，连续造模 7 d，同时给予相应的治疗药物，给药结束 30 min 后，进行行为学实验。

2.2.3 Morris 水迷宫行为学实验 给药第 24 天开始 Morris 水迷宫行为学实验。给药第 24~27 天进行定位航行实验，记录小鼠从 3 个象限中找到平台的潜伏期。给药第 28 天进行空间探索实验，将固定好位置的平台撤出，记录小鼠在原平台的运动轨迹，穿越之前平台位置的次数、停留时间，平台区域的运动距离、目标象限的停留时间、进入次数和运动距离。通过分析定位航行和空间探索实验来综合分析和评价小鼠的空间学习和记忆能力。

2.2.4 免疫组织化学法检测小鼠脑组织海马区 CaM 表达水平 行为学实验后处死动物，迅速取出脑组织，放入 4%多聚甲醛溶液中固定。将小鼠脑组织石蜡切片进行脱蜡与水化，采用微波进行抗原修复，滴加正常山羊血清封闭 30 min，滴加一抗稀释液 anti-CaM（1：2 000），4 ℃冷藏过夜，滴加二抗稀释液（1：200）室温孵育 3 h，滴加配制好的 DAB 染液显色，苏木精复染，1%盐酸乙醇分色，脱水，中性树胶封片。在显微镜下观察并使用 Image J 软

件分析平均光密度值。
2.2.5 统计分析 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析，使用 Origin 2021 软件进行绘图。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析（ANOVA），以 $P < 0.05$ 作为差异具有统计学意义的判定标准。

3 结果

3.1 数据挖掘结果

3.1.1 治疗记忆障碍方剂信息 纳入分析的治疗记忆障碍的中药方剂共 425 首。对筛选所得代表性方剂信息进行展示，包括处方化裁方剂出处及其朝代，见表 1。对 425 首方剂的药味数进行统计，得到方剂药味数分布图，见图 1。

《景岳全书》^[3]卷五十一中提到七福饮可治“气血俱虚，心脾为甚者”，具有补益气血、健脾安神之功效。归脾汤为补益剂，具有益气补血、健脾养心之功效。《济生方》^[7]描述归脾汤：“治思虑过度，劳伤心脾，健忘怔忡。”养荣汤出自宋代陈言所著《三因极一病证方论》^[8]卷十三，具有益气养血、补心安神之功效。

所含药味数介于 2~38，主要集中于 17 味以下，其中以 10~12 味较为常见，占比 34.59%。频数较高的是 12 味（56 首），占比 13.18%。6 味以下（13.88%）和 17 味以上（8.47%）的方剂数目较少，该结果与常用中药方剂所含药味数大致相当。

3.1.2 治疗记忆障碍常用中药频数与用量统计 以目标方剂为研究对象，对所用中药进行统计。治疗记忆障碍中药使用频数大于 30 次的中药有 35 味，使用频次排序前 10 位的中药有远志、茯苓、当归、石菖蒲、人参、黄芪、熟地黄、川芎、酸枣仁、白术，见表 2。其中远志、当归、人参、

表 1 历代医籍记载的治疗记忆障碍代表方剂

Table 1 Represent prescriptions in treatment of memory disorders in medical books of past dynasties		
朝代	出处	代表性方剂
唐	《外台秘要》《备急千金要方》	内托安神散、镇心汤等
宋	《严氏济生方》《三因极一病证方论》《太平惠民和剂局方》《洪氏集验方》	归脾汤、养荣汤、扶老丸、海马保肾丸等
金、元	《宣明论方》、《世医得效方》	健忘丹等
明	《景岳全书》《万病回春》《正体类要》《普济方》《寿世保元》《医便》《活人心统》《济阳纲目》《墨宝斋集验方》《准绳类方》《扶寿精方》	七福饮、益气安神汤、参附汤、补心汤、加减补心汤、养心汤、八珍汤、益气安神汤、安神定志丸、参桂养荣丸、琥珀养心丹、加味宁志丸等
清	《石室秘录》《观聚方要补》《何氏济生论》《惠直堂经验方》《不居集》	救呆至神汤、怔忡汤、健脾汤、天王补心丹、膈膈补天丸等

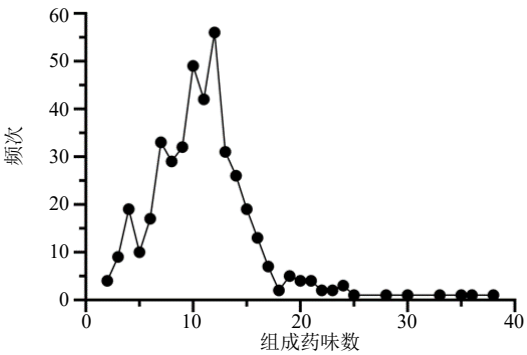


图 1 治疗记忆障碍中药方剂的中药味数分布
Fig. 1 Distribution of flavour number of traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions in treatment of memory disorders

熟地黄、酸枣仁、白术为七福饮的组成药味。上述 10 味中药用量频率统计结果见图 2。远志的常用量为 10 g，茯苓 15 g，当归 10 g，石菖蒲 10 g，人参 50 g，黄芪 30 g，熟地黄 15 g，酸枣仁 15 g，川芎 10 g，白术 10 g。除人参外，其余中药用量均在《中国药典》2020 年版规定的范围之内。文献报道人参在益智方中的用量约为 45 g^[9]，本研究结果与此用量一致。

3.1.3 治疗记忆障碍常用中药性味与归经统计 对治疗记忆障碍方剂的进行药性与归经统计，结果见表 3、4。药物以温性药为主（46.58%），其次是平性（25.07%）、寒性（24.03%）、凉性（2.56%）、热

表 2 治疗记忆障碍方剂的中药频数统计

Table 2 Frequency statistics of TCMs in treatment of memory disorder prescriptions

序号	中药名称	频数	序号	中药名称	频数
1	远志	158	19	山药	58
2	茯苓	153	20	五味子	56
3	当归	146	21	何首乌	50
4	石菖蒲	137	22	陈皮	47
5	人参	126	23	党参	47
6	黄芪	124	24	柏子仁	44
7	熟地黄	122	25	赤芍	41
8	川芎	110	26	炙甘草	41
9	酸枣仁	99	27	半夏	39
10	白术	98	28	天麻	39
11	丹参	87	29	肉苁蓉	37
12	白芍	84	30	郁金	36
13	甘草	81	31	牡蛎	33
14	枸杞子	76	32	菟丝子	33
15	生地黄	72	33	黄连	32
16	山茱萸	72	34	益智	31
17	麦冬	66	35	淫羊藿	31
18	茯神	65			

性（1.76%）。甘味药居首，占 39.66%，其次为苦味（28.65%）、辛味（20.59%）、酸味（6.40%）、咸味（4.70%）。药物归经以肝、心、脾经为主，分别占 18.22%、18.00%和 16.47%。

3.1.4 治疗记忆障碍常用中药功效统计 从筛选到的 425 首方剂中统计得到 220 味中药，覆盖涉及功效共计 19 类，高频药物功效类别依次为补虚药（37.05%）、活血化瘀药（9.96%）、安神药（8.68%）、

清热药（7.57%）。结果见表 5。

3.1.5 药物组合统计分析 对方剂药味配伍规律进行分析，置信度设为 0.9，频数大于 60 的药对组合有“远志-石菖蒲”“远志-茯苓”等。聚类分析得到的 3 个核心组合中，多次出现七福饮中核心药物，见表 6。在治疗记忆障碍中药方剂的关联药物图中，其核心药物组成为七福饮。见表 7 和图 3。

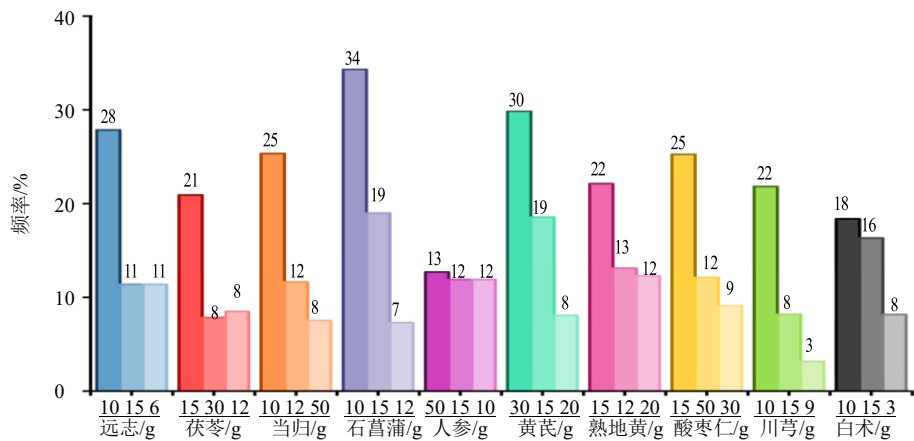


图 2 治疗记忆障碍方剂高频中药用量统计

Fig. 2 Dosage statistical of high frequency TCMs in treatment of memory disorders

表 3 治疗记忆障碍中药方剂性味频数统计

Table 3 Frequency statistics of drug properties and flavours of TCM prescriptions in treatment of memory disorders

序号	药性	频数	占比/%	药味	频数	占比/%
1	温	1 964	46.68	甘	2 533	39.66
2	平	1 057	25.07	苦	1 830	28.65
3	寒	1 013	24.03	辛	1 315	20.59
4	凉	108	2.56	酸	409	6.40
5	热	74	1.76	咸	300	4.70

表 4 治疗记忆障碍中药方剂药物归经频数统计

Table 4 Frequency statistics of meridian distribution of TCM prescriptions in treatment of memory disorders

序号	药性	频数	占比/%	序号	药味	频数	占比/%
1	肝	2 034	18.22	7	胆	390	3.49
2	心	2 009	18.00	8	大肠	300	2.69
3	脾	1 839	16.47	9	膀胱	130	1.16
4	肾	1 777	15.92	10	心包	55	0.49
5	肺	1 561	13.98	11	三焦	51	0.46
6	胃	971	8.70	12	小肠	46	0.41

表 5 治疗记忆障碍中药方剂药物功效频数统计

Table 5 Frequency statistics of efficacy of TCM prescriptions in treatment of memory disorders

序号	功效	频数	占比/%	序号	功效	频数	占比/%
1	补虚类	1 562	37.05	11	理气类	142	3.37
2	活血化瘀类	420	9.96	12	温里类	89	2.11
3	安神类	366	8.68	13	消食类	46	1.09
4	清热类	319	7.57	14	止血类	37	0.87
5	利水渗湿类	254	6.02	15	祛风湿类	35	0.83
6	平肝息风类	212	5.03	16	化湿类	24	0.57
7	收涩类	206	4.89	17	泻下类	18	0.43
8	解表类	165	3.91	18	攻毒杀虫止痒类	10	0.24
9	化痰止咳平喘类	164	3.88	19	驱虫类	1	0.02
10	开窍类	146	3.46				

表 6 治疗记忆障碍中药方剂的核心组合聚类分析
Table 6 Cluster analysis of core combination of TCM prescriptions in treatment of memory disorders

序号	核心组合	频次
1	茯苓、当归、远志、石菖蒲、人参	240
2	茯神、远志、熟地黄、人参、当归	96
3	何首乌、丹参、川芎、黄芪、枸杞子	89

表 7 治疗记忆障碍中药方剂使用频数大于 60 的药对组合
Table 7 Statistics of herb pair with usage frequency greater than 60 from TCM prescriptions in treatment of memory disorders

序号	药对组合	频数	序号	药对组合	频数
1	远志-石菖蒲	84	6	茯苓-人参	61
2	远志-茯苓	77	7	远志-酸枣仁	60
3	茯苓-当归	73	8	当归-白术	60
4	远志-当归	72	9	当归-黄芪	60
5	远志-人参	62			

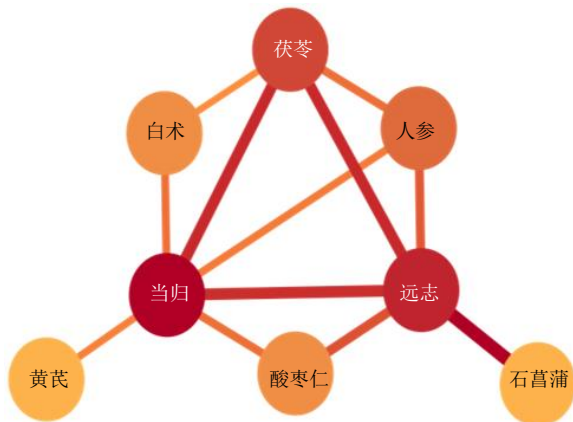


图 3 治疗记忆障碍中药方剂关联药物网络
Fig. 3 Association drug network of TCM prescriptions in treatment of memory disorders

3.2 网络药理学结果

3.2.1 核心靶点和“药物-成分-靶点”网络 共得到活性成分 79 种，五福饮中的成分 60 种，其中人参 12 种，熟地 25 种，当归 2 种，白术 1 种，甘草 22 种，删除 2 个重复成分；远志-酸枣仁对药 19 种，其中远志 10 种，酸枣仁 9 种。主要为黄酮、皂苷、环烯醚萜和挥发油类成分，如表 8 所示。筛选得到成分作用靶点 634 个。在 GeenCards 数据库共筛选得到疾病靶点 1 471 个。

五福饮和疾病得到交集靶点 127 个，酸枣仁-远志药对和疾病得到交集靶点 113 个，如图 4-A、B 所

表 8 五福饮与远志-酸枣仁筛选得到的活性成分
Table 8 Active ingredients screened from Wufu Yin and Polygalae Radix-Ziziphi Spinosae Semen

中药名称	活性成分数	成分主要类型
人参	12	皂苷
熟地	25	环烯醚萜
当归	2	挥发油
白术	1	黄酮
甘草	22	黄酮
远志	10	皂苷
酸枣仁	9	皂苷

示。五福饮、远志-酸枣仁药对和疾病得到交集靶点 68 个，如图 5-A 所示。运用 STRING 在线平台对交集靶点进行 PPI 分析，通过 Cytoscape 3.9.1 对 PPI 数据进行可视化分析，见图 5-B，根据度值 (degree) 选择排名前 10 的核心靶点，依次为信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription3, STAT3)、雌激素受体 1 (estrogen receptoralpha, ESR1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPARG)、前列腺素内过氧化物酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)、单胺氧化酶 (monoamine oxidase A, MAOA)、糖原合成酶激酶 3B (glycogen synthase kinase-3B, GSK3B)、多巴胺受体 D2 (dopamine receptor D2, DRD2)、核受体亚家族 3 (nuclear receptor subfamily 3, NR3C1)。

运用上述得到的 68 个交集靶点，在 Cytoscape 3.9.2 中构建“药物-成分-靶点”网络。如图 6 所示，绿色代表药物，黄色代表药物的化学成分，橙色代表交集靶点。在化合物方面，度值排名靠前的活性成分有豆甾醇、 β -谷甾醇、脱氧三尖杉酯碱、酸李碱、咪唑类生物碱等，主要来源于人参、酸枣仁和甘草，其中熟地黄和当归中各有 2 个成分，白术和远志中各有 1 个成分。

3.2.2 KEGG 富集通路分析 将 68 个交集靶点导入 David 平台，进行 KEGG 通路富集分析，并采用微生信进行可视化分析，如图 7 所示，治疗记忆障碍的相关通路包括钙离子信号通路、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase,

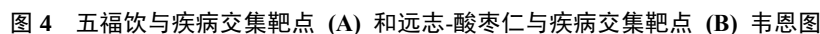
[illegible]

图5 五福饮、酸枣仁-远志与疾病交集靶点韦恩图 (A) 和 PPI 网络图 (B)

图6 “药物-活性成分-靶点”可视化网络

Fig. 6 Visualization network of “drug-active ingredient-target”

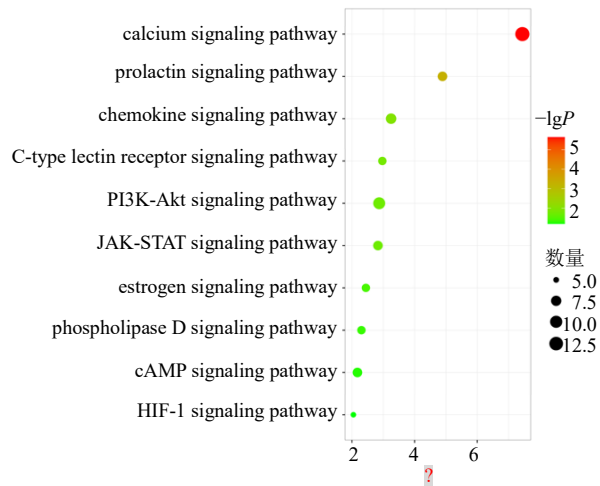


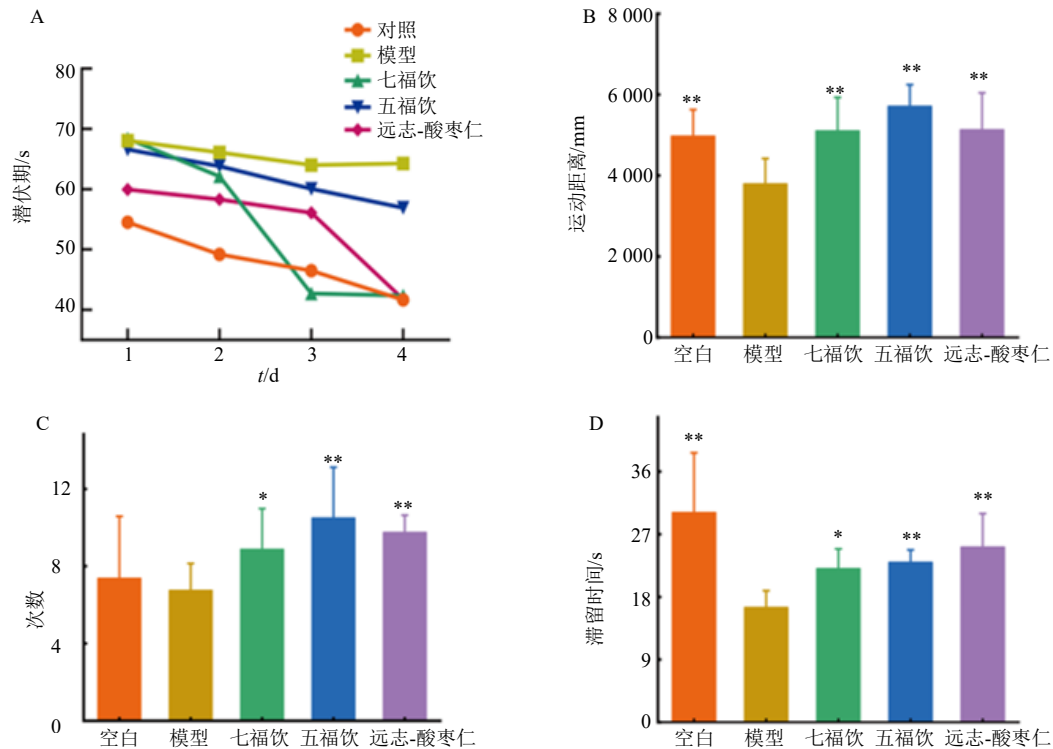
图 7 KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 7 Bubble diagram of KEGG pathway enrichment analysis

PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)-信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 信号通路、缺氧反应因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 信号通路等。

3.3 实验验证结果

定位航行实验中, 连续 4 d 的训练各给药组小鼠逃避潜伏期均明显缩短, 而模型组逃避潜伏期最长, 如图 8-A 所示。空间探索实验如图 8-B、D 所示, 与空白组相比, 模型组小鼠在原平台所在象限运动距离、滞留时间明显缩短 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 七福饮组小鼠在平台运动距离、进入平台次数、滞留时间显著增加 ($P < 0.05$ 、 0.01), 五福饮



与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group.

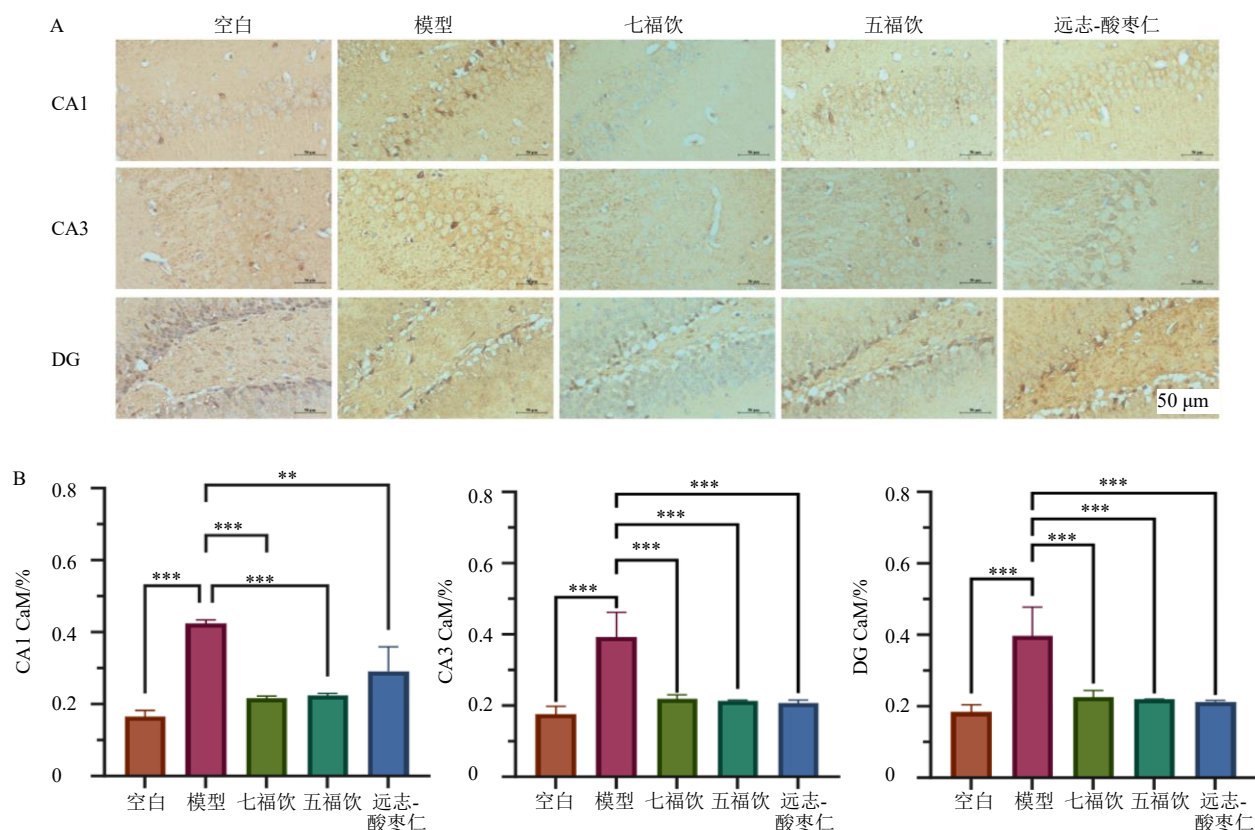
图 8 七福饮、五福饮和远志-酸枣仁对记忆障碍小鼠行为学 (A) 及探索目标象限运动距离 (B)、进入平台次数 (C)、滞留时间 (D) 的影响

Fig. 8 Effects of Qifu Yin, Wufu Yin and *Polygalae Radix-Ziziphi Spinosae Semen* on behavior (A), movement distance (B), number of entering platform (C) and retention time (D) of mice with memory disorders

组和远志-酸枣仁组小鼠在平台运动距离、进入平台次数、滞留时间极显著增加 ($P < 0.01$)。

如图 9-A、B 所示, CaM 阳性表达在细胞中呈

棕黄色, 与空白组相比, 模型组小鼠海马 CA1、CA3 和 DG 区 CaM 阳性细胞的表达水平显著增加。与模型组相比, 七福饮、五福饮及远志-酸枣仁组上述各



A-免疫组化图 (×400); B-CaM 在 CA1、CA3 和 DG 区中的阳性率; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

A-immunohistochemical map (×400); B-CaM positive rate in CA1, CA3 and DG regions; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

图 9 七福饮、五福饮和远志-酸枣仁对记忆障碍小鼠海马组织 CA1、CA3 和 DG 区 CaM 水平的影响

Fig. 9 Effects of Qifu Yin, Wufu Yin and *Polygalae Radix-Ziziphi Spinosae Semen* on CaM levels in CA1, CA3 and DG regions of hippocampus of mice with memory disorders

区域 CaM 阳性细胞的表达水平显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001)。表明七福饮、五福饮和远志-酸枣仁对 CaM 具有显著的回调作用。

4 讨论

4.1 治疗记忆障碍方剂的药物性味分析

《神农本草经·序录》^[10]云：“药有酸、咸、甘、苦、辛五味，又有寒、热、温、凉四气”。本研究分析表明，治疗记忆障碍方剂的药性以温为主，其次为寒、平。药味以甘居多，其次为苦、辛。肾是阴阳之家，是藏精之所。因此，用药要慎之又慎，避免伤阴损阳，“微调阴阳”是主要的方法。《本草从新·药性总义》^[11]曰：“苦者，能泻，能燥，能坚；甘者能补，能和，能缓；辛者，能散，能润，能横行”。

记忆障碍常常主要因虚弱而起，甘味中药具有濡养机体的功效，苦味中药则具有燥泻功效。甘补、燥泻相配伍能够发挥标本兼治的作用。瘀是脏腑不和的表现，辛味可以促进气血运行。

4.2 治疗记忆障碍方剂的药物归经与治则治法

归经是中药作用的定位概念^[12]。神、魂、意、魄、志，谓之五神，“心藏神，肺藏魄，肝藏魂，脾藏意，肾藏志”即五神分别藏于五脏。本研究得出治疗记忆障碍方剂的中药归经涉及频数较多的有肝、心、脾、肾、肺经。“人的精神活动源于五脏”^[13]，五神作为一个动态的整体，其运行与五脏的功能正常密切相关。五脏所藏精气是中医中“神”的物质基础，五脏功能正常对“神”的作用发挥至关重要的作用^[14]。肝、心、脾、肺和肾分别支配着人的情感活动，每个脏器都履行着自己的职责并相互协调。因此，保持五脏各自的健康工作状态，对于维持“神”的健康功能极为重要。

心主五脏。《灵枢·五色》^[15]云：“积神于心，以知往今”。说明人的记忆等精神情志活动与心神密切相关。“神生于五脏，舍于五脏，主导于心”，从心的角度来看，心藏神，为君主之官，可统率全身器官、经络等生理活动；心主神明，可控制意识、

思维、情绪和其他精神活动^[16]。《类经·疾病类》^[17]曰：“心总五脏六腑，为精神之主，故耳目肺肝脾肾，皆听命于心”。心为君主之官，心在脏腑中的主导作用表现在主宰精神活动。“主明则下安，以此养生则寿，殁世不殆以为天下则昌”“主不明则十二官危，使道闭塞而不通。形乃大伤，以此养生则殃”，即当机体处于记忆障碍状态时，心藏神不稳，难主神明，心脑血管相关主导下的思维意识亦会受损，出现心主神志的统御功能及机体气机升降失常，致使其他脏腑功能紊乱，并进一步诱发其他疾病。正如《灵枢·口问》^[15]云：“心动则五脏六腑皆摇”。心之功能不佳，致神不守舍，气血精津因失去神之统摄，神魂失养，运行失常；五脏六腑无神之统率，无气血津精濡养，则致生理功能紊乱；脏腑生理功能紊乱，则无意识反馈于神，循环反复，年老更甚，形神相离，发为呆证。

肾主精，“受五脏六腑之精而藏之”。肾精旺盛是机体生殖发育等生理机能正常运转的前提。

“肾主骨，生髓上通于脑”与“脑为髓海”的论述进一步明确了肾与脑的关系^[16]。《医学心悟》^[18]中“肾主智，肾虚则智不足”的论述，强调了肾精充足是人类智慧的前提基础。对衰老本质的认识，《素问·上古天真论篇》^[19]早有“女子七岁，肾气盛，齿更发长……七八，肝气衰，筋不能动，天癸竭，精少，肾藏衰，形体皆极”的记载，表明了衰老与肾精兴衰的直接关系。《素问·五藏生成篇》^[19]中亦指出“诸髓者，皆属于脑”。因此，肾精充足、髓海旺盛是脑发挥元神之府作用的先决条件，脑主智能活动的功能才能充分发挥。反之，因衰老、疾病等所致肾精亏虚、髓海失养，则多现智力或记忆减退等痴呆症状。

从肝论，肝体阴而用阳，肝藏之血与精同源，故治呆时不可忽略治血，补肝血亦可滋肾精。治疗记忆障碍的中药频数统计分析表明，在用枸杞子、山茱萸、五味子等药物补肾益精的同时，还使用当归、熟地黄、酸枣仁、白芍等药养肝柔肝以充肝血，体现了众医家先贤在治呆时重视肝肾同治。

从脾论，肾为先天之根，而脾主后天之本，培补后天之气能够濡养先天之根。脾气健运功能旺盛，则能促进气血的生化，有助肾精的生成和脑髓的濡养。《傅青主女科·女科下卷·妊娠少腹痛》^[20]曰：“脾非先天之气不能化，肾非后天之气不能生，补肾而不补脾，则肾之精何以还生也”。

《类经》^[17]曰：“心为五脏六腑之大主，乃精神之所居”。任何对肝、心、脾或肾等脏腑的损伤都可能导致心神的异常。故而，临床治疗记忆障碍注重心、肾，兼顾肝、脾，临床治疗记忆障碍可根据其病因不同分别采取心肾同治、肝肾同治、脾肾并调等。

4.3 治疗记忆障碍方剂的药物功效与组方

治疗记忆障碍的药物功效以补虚类药为最多，其次为活血化瘀类、安神类等。此病本虚，虚则补之，所以补虚之药最为常用。志是记忆的保存，《灵枢·本神》^[15]曰：“肾藏精，精舍志”。这一论述说明迷惑善忘等记忆障碍的表现与肾精不足相关。治疗记忆障碍在使用补虚药时又多用熟地黄、山茱萸、山药、枸杞子等滋肝肾、益肾精之品。《灵枢·海论》^[15]云：“髓海有余，则轻劲多力，自有其度；髓海不足，则脑转耳鸣，胫酸眩冒，目无所见，懈怠安卧。”治疗记忆障碍在使用补虚药中常用枸杞子、肉苁蓉、山药等滋肾填精之品。

《医学入门》^[21]中“怔忡久则健忘，三证虽有浅深，然皆心脾血少神亏”。说明血是神志活动正常进行的营养物质，血虚则会影响神志，导致健忘。治疗记忆障碍在补虚药中又常用当归、熟地等补血药。

唐容川《血证论》提出血虚、血瘀都会导致精神不稳定、心悸怔忡。血液充足则精神饱满，心理认知正常，而血虚、血瘀状态常伴随言语蹇涩或神识失常，临床常配伍川芎、当归、丹参、赤芍等活血化瘀类中药进行施治。且补血的同时活血可使之“补而不滞”。临床及实验研究表明多种活血化瘀类中药对治疗记忆障碍具有积极作用^[22-23]。

治疗记忆障碍时常需要配伍安神类药物。《灵枢·邪客》^[14]云：“心动则五脏六腑皆摇”。因此，心神失养则难以助推血脉运行，以调节气血津液之运动，从而影响五脏六腑的生理功能。若脏腑的生理功能失常，则必然影响人体的正常精神活动。如此形神分离发为呆病。所以常用远志、茯苓、酸枣仁等宁心安神类药物。同时现代研究表明多种安神类中药对改善记忆障碍具有积极作用^[24]。

总之，治疗记忆障碍组方灵活，强调疾病和辨证相结合，并根据不同病因引起的记忆障碍采取不同的治疗方法。

4.4 治疗记忆障碍方剂所用药物的外延分析

治疗记忆障碍方剂中高频使用的中药、方剂关联药物均涉及远志、当归、人参、熟地黄、酸枣仁、白术等，且涉及“远志-当归”“远志-酸枣

仁”“远志-人参”“当归-白术”及“当归-酸枣仁”等常用药对。“远志-酸枣仁”是中药方剂中的常见药对，在历代传统经典方及近代经验方中应用频数较高。如归脾汤、七福饮等经典方剂，且此分析结果与《景岳全书·卷之五十一》^[3]中七福饮高度相关。七福饮乃五福饮“加枣仁二钱，远志三五分”，主治气血俱虚，而心脾为甚者。五福饮的组方、服法及加减法为“人参（心）随宜，熟地（肾）随宜，当归（肝）二三钱，炒白术（肺）一钱半，炙甘草（脾）一钱。水二点，煎七分，食远温服。或加生姜三五片……或宜温者，加姜、附；宜散者，加升麻、柴、葛”。关于此方，张景岳谓：“凡五脏气血亏损者，此能兼治之，足称王道之最”。临床用之“左右逢源，无不可也”^[3]。

记忆是一切智力活动的基础。七福饮由五福饮和远志-酸枣仁组成。网络药理学筛选得出中药主要成分是黄酮、皂苷、环烯醚萜和挥发油类。皂苷是人参中的主要活性成分，具有神经保护、改善认知功能和改善学习记忆等作用^[25]。地黄的现代研究表明，其主要成分为环烯醚萜，具有改善学习记忆的功効^[26]。甘草醇提物主要含有黄酮类成分，对东莨菪碱造成的学习记忆障碍大鼠的学习记忆能力有明显改善作用^[27]。远志与酸枣仁的主要成分为皂苷类，对学习记忆损伤均有保护作用^[28-29]，当归挥发油能有效改善记忆损伤大鼠的学习记忆能力^[30]。网络药理学分析得出与记忆障碍相关的通路有钙离子信号通路。 Ca^{2+} 是重要的第 2 信使，能调节细胞存活、增殖等，且 Ca^{2+} 稳态的破坏与诸多神经退行性疾病相关^[31]。 Ca^{2+} 可通过特异性结合下游 CaM 来激活其他信号通路，进一步加重记忆障碍。氢溴酸东莨菪碱记忆障碍动物模型是目前短期记忆障碍动物模型的经典方法之一，Morris 水迷宫实验是经典的评价学习记忆、痴呆、衰老的行为学实验^[32-33]，对短期记忆障碍小鼠进行行为学测试是最直接且重要的观测指标。通过 Morris 水迷宫实验可知，模型组小鼠进入目标象限运动距离、停留时间均显著降低。给药后能够显著地增加小鼠进入目标象限和平台的次数、运动距离和停留时间，表明七福饮、五福饮和远志-酸枣仁后能够改善记忆障碍小鼠的空间记忆状态。CaM 在哺乳动物的中枢神经系统中含量较高，其含量与长时程增强的发生和维持有关^[34]。结果表明记忆障碍小鼠脑组织中 CaM 的水平显著增加，经过七福饮、五福饮和远志-酸枣仁治疗后，海

马 CA1、CA3 和 DG 区 CaM 的表达显著降低。这也进一步验证了网络药理学研究结果。

综上所述，本研究收集具有防治记忆障碍的中药方剂，并运用系统挖掘的方法来探索防治记忆障碍的中药配伍特点。通过统计分析揭示了治疗记忆障碍常用药物的药性、药味、归经和功效。通过网络药理学与实验验证，揭示了以七福饮为代表方剂的配伍之间的相互作用，客观地揭示了记忆障碍治疗方案的总体趋势和模式，为临床遣药组方和新药创制提供了依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高素荣. 失语症 [M]. 第 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 528.
- [2] 姜德友, 张宇, 袁颖超. 痴呆病源流考 [J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(2): 1-3.
- [3] 明·张介宾原著. 余瀛鳌, 林菁, 田思胜等编选. 景岳全书集要 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2007: 565.
- [4] 崔远武, 江丰, 马妍, 等. 张伯礼教授治疗老年期痴呆经验 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2783-2786.
- [5] 袁玉娇, 时晶. 田金洲分期治疗痴呆经验 [J]. 北京中医药, 2019, 38(8): 770-773.
- [6] 丁颖颖, 常诚. 常诚教授应用通瘀泄毒益肾法治疗痴呆经验 [J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(11): 1247-1249.
- [7] 南宋·严用和著. 刘阳校注. 严氏济生方 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 40.
- [8] 宋·陈无择著. 侯如艳校注. 三因极一病证方论 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 233.
- [9] 王超杰, 刘甜甜, 曹明明, 等. 基于古方数据挖掘珍稀中药人参的用药特点与配伍规律 [J]. 世界中医药, 2022, 17(14): 2066-2070.
- [10] 张瑞贤, 张卫, 刘更生. 神农本草经译释 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2018: 10.
- [11] 李艳丽, 徐长卿点校. 本草从新 [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017: 4.
- [12] 曹灿, 董肖, 田颐, 等. 中药归经理论的历史沿革、研究现状与思考 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(1): 38-45.
- [13] 张雯, 王素梅, 于文静, 等. 从脑神与五脏神辨治小儿多发性抽动症共患病 [J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(2): 203-206.
- [14] 任海燕. 《内经》中“神”的内涵及应用研究 [D]. 济南: 山东中医药大学.
- [15] 周鸿飞, 李丹点校. 灵枢经 [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017: 20, 56, 64, 89.
- [16] 王键, 张光霁. 中医基础理论 [M]. 第 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2018: 46-49, 85.

- [17] 明·张介宾编著. 郭洪耀, 吴少祯校注. 类经 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 248, 313.
- [18] 清·程国彭. 医学心悟 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 205.
- [19] 周鸿飞, 范涛点校. 黄帝内经素问 [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017: 2, 19.
- [20] 清·傅山著. 图娅点校. 傅青主女科 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 14.
- [21] 明·李梴著. 金嫣莉等校注. 医学入门 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 396.
- [22] 刘尚志, 顾昀帆, 包雨琦, 等. 从“活血化瘀”理论论治阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(8): 1342-1344.
- [23] 靳贺超, 于文涛, 刘晓, 等. 补肾活血方对血管性痴呆大鼠脑海马细胞凋亡及 ERK2, CREB 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 129-135.
- [24] 徐飞飞, 管雅琪, 崔恺, 等. 党参-茯苓-甘草水提物通过激活胆碱能信号通路改善痴呆小鼠的学习记忆功能 [J]. 现代食品科技, 2021, 37(10): 19-29.
- [25] 万茜淋, 吴新民, 刘淑莹, 等. 人参皂苷参与调控神经系统功能的研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6): 230-235.
- [26] 张丽娜, 金国琴. 熟地及有效成分对老年学习记忆减退的信号转导分子变化的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(3): 836-838.
- [27] 崔永明, 余龙江, 丁巧, 等. 甘草醇提物对大鼠学习记忆障碍的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(12): 1055-1057.
- [28] 王哲, 崔小川, 周高峰, 等. 远志皂苷改善 APP/PS1 转基因小鼠认知功能损伤的机制研究 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(4): 398-404.
- [29] 衡依然, 段慧竹, 杜鹤, 等. 酸枣仁总皂苷改善对氯苯丙氨酸诱导失眠大鼠模型学习记忆损伤机制的研究 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6759-6770.
- [30] 王虎平. 当归挥发油改善阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆机制初探 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(5): 836-841.
- [31] Pchitskaya E, Popugayeva E, Bezprozvanny I. Calcium signaling and molecular mechanisms underlying neurodegenerative diseases [J]. *Cell Calcium*, 2018, 70: 87-94.
- [32] Ban J Y, Park H K, Kim S K. Effect of glycyrrhizic acid on scopolamine-induced cognitive impairment in mice [J]. *Int Neurol J*, 2020, 24(Suppl 1): S48-S55.
- [33] Lissner L J, Wartchow K M, Toniazio A P, et al. Object recognition and Morris water maze to detect cognitive impairment from mild hippocampal damage in rats: A reflection based on the literature and experience [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2021, 210: 173273.
- [34] 赵岩. 慢性染铅对 CaM-CaMKII-CREB 通路的影响进而引起的学习记忆障碍 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2009.

[责任编辑 潘明佳]