

## 8-烷基小檗碱对焦虑模型小鼠行为学及脑组织神经递质的影响

庞 婕<sup>1</sup>, 邹宗尧<sup>1</sup>, 夏 爽<sup>1</sup>, 罗旭梅<sup>1</sup>, 吴 昊<sup>2</sup>, 王德珍<sup>1</sup>, 李学刚<sup>1\*</sup>

1. 西南大学药学院, 重庆 400716

2. 西南大学生命科学学院, 重庆 400716

**摘要:** 目的 研究 8-烷基小檗碱的抗焦虑作用, 初步探讨其作用机制。方法 通过明暗箱和高架十字迷宫实验, 观察 8-烷基小檗碱对焦虑模型小鼠行为学的影响; 采用高效液相-荧光检测器, 检测小鼠脑组织内神经递质去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA) 和 5-羟色胺 (5-HT) 的量。结果 明暗箱实验结果表明, 相对于对照组, 8-己基小檗碱、8-辛基小檗碱、8-十二烷基小檗碱和 8-十六烷基小檗碱给药后能显著延长小鼠在明箱内的停留时间 ( $P < 0.05$ ), 8-辛基小檗碱组的穿箱次数显著增多 ( $P < 0.05$ ); 高架十字迷宫实验结果显示, 8-辛基小檗碱组小鼠进入开臂次数百分比和开臂滞留时间百分比明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 小鼠脑内神经递质 NE、DA 和 5-HT 的量变化以 8-辛基小檗碱组最为明显。结论 8-烷基小檗碱具有一定的抗焦虑作用, 其作用机制可能与降低脑组织中 NE、DA 和 5-HT 的量有关。

**关键词:** 8-烷基小檗碱; 小檗碱; 明暗箱; 高架十字迷宫; 单胺类神经递质; 抗焦虑

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)20-2953-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.20.016

## Influence of 8-alkyl-berberine on ethology and neurotransmitter in brain tissue of anxiety model mice

PANG Jie<sup>1</sup>, ZOU Zong-yao<sup>1</sup>, XIA Shuang<sup>1</sup>, LUO Xu-mei<sup>1</sup>, WU Hao<sup>2</sup>, WANG De-zhen<sup>1</sup>, LI Xue-gang<sup>1</sup>

1. College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400716, China

2. School of Life Science, Southwest University, Chongqing 400716, China

**Abstract: Objective** To investigate the anti-anxiety effect of 8-alkyl-berberine in anxiety model mice and explore the mechanism. **Methods** The anti-anxiety effect of 8-alkyl-berberine was evaluated with light-dark box test and elevated plus-maze (EPM). The contents of norepinephrine (NE), dopamine (DA), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in brain tissue were detected by high performance liquid chromatography-fluorescence detector (HPLC-FLD). **Results** The light-dark box test indicated that 8-butyl-, 8-octyl-, 8-dodecyl-, and 8-hexadecyl-berberine could obviously increase the time spent in light box ( $P < 0.05$ ) compared with the control group. The number of transitions in 8-octyl-berberine group was significantly increased ( $P < 0.05$ ). The results of EPM showed that 8-octyl-berberine significantly increased the percentage of the times entering the open arms (OE%) and staying duration in the total period (OT%) ( $P < 0.05$ ). There was variation observed in the concentration of monoamine neurotransmitters of 8-octyl-berberine. **Conclusion** 8-Alkyl-berberine has a certain anxiolytic effect. The mechanism may be related to the regulation of the contents of NE, DA and 5-HT in the brain tissues.

**Key words:** 8-alkyl-berberine; berberine; light-dark box; elevated plus-maze; monoamine neurotransmitters; anti-anxiety

黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连 *Coptis deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 及云连 *Coptis teeta* Wall. 的干燥根茎<sup>[1]</sup>, 具有清热燥湿、泻火解毒的功效。其常为复方主药, 如交泰丸、安宫牛黄丸、朱砂安神丸、牛黄清心丸等, 用于治疗心悸、郁证、心神不安、心烦不寐等疾病。

黄连主要活性成分小檗碱除具有抗菌、抗炎、抗病毒、调血脂、降血糖、抗心律失常、抗高血压、免疫调节以及抗肿瘤等药理作用<sup>[2-11]</sup>, 还有镇静安神作用<sup>[12]</sup>, 但是小檗碱的生物利用度低<sup>[13]</sup>, 药理作用不能很好地发挥, 因此增加小檗碱的脂溶性, 以增强其生物利用度具有非常重要的意义。

收稿日期: 2013-11-12

基金项目: 科技部十二五科技支撑计划项目 (2011BAI13B02-1); 西南大学校地合作基金 (Sz201302); 2013 年重庆市“百名高端工程技术人才培养计划”; 教育部博士点基金 (20130182110023); 西南大学校地合作基金 (Sz201401); 重庆市教委重点项目 (KJZH14203)

作者简介: 庞 婕 (1987—), 女, 硕士研究生, 从事天然产物的分离纯化及药理活性研究。E-mail: 616409406@qq.com

\*通信作者 李学刚, 博士生导师, 从事天然产物活性成分分离纯化、结构修饰、药理功能研究。Tel: 13808310978 E-mail: xuegangli@swu.edu.cn

小檗碱衍生物在 8 位烷基取代后随着碳链的增长, 实验表明其增加了细胞膜的流动性, 至辛基取代时作用最明显, 后随着碳链增长效果降低<sup>[14]</sup>, 提示增长碳链后小檗碱衍生物的脂溶性增加, 有助于其更好地吸收; 8-烷基小檗碱的抗菌活性作用研究也提示 8 位烷基取代小檗碱具有重要意义, 且 8-辛基小檗碱的抗菌活性最强<sup>[15]</sup>。这些研究表明在构效关系上 8 位烷基取代小檗碱较小檗碱有所改善, 且 8-烷基小檗碱较小檗碱用量小而效果佳。但小檗碱衍生物的抗焦虑作用研究未见文献报道。因此, 本实验对 8-烷基小檗碱的抗焦虑作用及其机制进行了初步研究。

## 1 材料

### 1.1 仪器

PM—200 高架十字迷宫(成都泰盟科技有限责任公司); 明暗箱(自制); JA2003B 电子天平(上海精密电子仪器有限公司); F6/10—6G 超细匀浆器(弗鲁克流体机械制造有限公司); TG16—WS 台式高速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司); Auanti J—30I 高速冷冻离心机(美国贝克曼库尔特公司); LC—6AD 高效液相色谱仪(日本岛津公司); MDF—U53V 医用低温箱(三洋电机株式会社)。

### 1.2 药品与试剂

小檗碱(质量分数 97%)、8-丁基小檗碱(质量分数 91%)、8-己基小檗碱(质量分数 93%)、8-辛基小檗碱(质量分数 95%)、8-十二烷基小檗碱(质量分数 94%)、8-十六烷基小檗碱(质量分数 95%), 西南大学药学院提供; 地西洋(批号 20120601), 华中药业股份有限公司; 去甲肾上腺素(NE, 批号 1001423402)、多巴胺(DA, 批号 101171997)、5-羟色胺(5-HT, 批号 1001344074), 美国 Sigma 公司; 乙酸钠(色谱纯)、甲醇(色谱纯), 其他试剂均为分析纯。

### 1.3 动物

雌性 SPF 级昆明小鼠, 体质量 20~28 g, 购自重庆第三军医大学动物实验中心, 合格证号 SCXK(川) 2011-08。

## 2 方法

### 2.1 动物分组及处理

实验小鼠购进后适应性饲养 3 d, 自由饮食、饮水。光照节律为 12 h/12 h (7:00~19:00), 室温(25±1)℃, 湿度(55±10)%, 保持安静。随机分为 8 组, 每组 10 只, 分别为对照组、地西洋阳

性对照组、小檗碱组、8-丁基小檗碱组、8-己基小檗碱组、8-辛基小檗碱组、8-十二烷基小檗碱组、8-十六烷基小檗碱组。各组 ig 给药, 地西洋组给药剂量为 3 mg/kg, 小檗碱组给药剂量为 75 mg/kg (临床用量), 各衍生物组给药剂量为小檗碱剂量的五分之一, 即 15 mg/kg; 每日 1 次, 连续给药 6 d。第 7 天, 给药 30 min 后, 进行行为学测试, 所有动物均提前 1 h 进入测试实验室, 测试前将小鼠提前放入一个 35 cm×10 cm×5 cm 的塑料盒中, 自由探究 5 min。测试时间为 8:30~16:30, 实验过程中保持安静。

### 2.2 行为学实验

**2.2.1 小鼠明暗箱实验** 明暗箱由 45 cm×27 cm×27 cm 有机玻璃自制而成, 暗箱占 1/3, 内部涂黑, 顶部加盖; 明箱占 2/3, 亮光透明, 两箱中间的隔墙有一个 7.5 cm×7.5 cm 的门洞, 箱底划分有 15 个 9 cm×9 cm×9 cm 的方格<sup>[16]</sup>。实验分组及给药同“2.1”项, 测试时将小鼠迅速置于明箱中央, 面向暗箱, 释放后记录 5 min 内小鼠在明箱内的跨格数, 在明箱内的站立次数, 在明暗箱之间的穿箱次数以及在明箱内的停留时间。每只小鼠测试完后及时擦拭明暗箱, 排除气味以免影响后面的小鼠测试。

**2.2.2 小鼠高架十字迷宫实验** 实验分组及给药同“2.1”项, 测试时将小鼠置于 EPM 的中央平台, 头朝一开臂, 由跟踪分析系统自动记录 5 min 内小鼠的活动指标: ①进入开臂次数(OE); ②开臂滞留时间(OT); ③进入闭臂次数(CE); ④闭臂滞留时间(CT)。由上述指标分别计算出: ⑤进入开臂和闭臂的总次数(OE+CE); ⑥进入开臂次数比例[OE/(OE+CE)]; ⑦在开臂滞留时间比例[OT/(OT+CT)]。每只小鼠测试完后及时擦拭迷宫清除粪便, 以免影响后面小鼠的测试。

### 2.3 小鼠脑组织取材和脑匀浆样品的制备

高架十字迷宫实验结束后小鼠立即断头处死, 迅速在冰上剥离出脑组织, 液氮急冻, 备用。将脑组织置于 Ependet 离心管中, 按 1:1 的比例加入 0.4 mol/L 高氯酸溶液, 匀浆机充分匀浆, 匀浆液于 4℃冷冻离心机内以 10 000 r/min 高速离心 10 min, 取上清液得样品液待测。

### 2.4 神经递质水平的测定

根据文献报道<sup>[17]</sup>采用高效液相色谱-荧光检测法(HPLC-FLD)测定脑组织中的 3 种神经递质水平。色谱条件: 色谱柱为 Hypersil ODS2 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-0.1 mol/L 乙酸钠(内

含 0.1 mmol/L EDTA-Na<sub>2</sub>, 用乙酸调 pH 值至 5.1)1 : 9; 体积流量 1.0 mL/min; 进样量 40 μL/次; 柱温 25 °C; 发射波长 330 nm, 激发波长 290 nm。

### 2.5 数据处理

实验数据采用 SPSS 17.0 统计分析软件处理, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用单因素方差分析, 组间数据比较进行 *t* 检验。

## 3 结果

### 3.1 对小鼠明暗箱实验的影响

由表 1 可见, 小檗碱及其衍生物组与地西洋阳性对照组均较对照组增加了小鼠在明箱内的活动能力。与对照组比较, 地西洋阳性对照组显著增加了小鼠在明箱内的跨格数 ( $P < 0.05$ ); 8-辛基小檗碱组较对照组显著增多了小鼠的穿箱次数 ( $P < 0.05$ ); 阳性对照组和衍生物组在明箱内的停留时间

较对照组都有显著的延长 ( $P < 0.05$ ), 衍生物组的作用效果较小檗碱组要明显。

### 3.2 对小鼠高架十字迷宫实验的影响

由表 2 可见, 与对照组比较, 各给药组的开臂滞留时间比例和进入开臂次数比例都有所增加。且地西洋阳性对照组和 8-辛基小檗碱的 OT、开臂滞留时间比例、进入开臂次数比例较对照组有显著性增加 ( $P < 0.05$ )。其他各组的各项指标较对照组相比有增加的趋势。

### 3.3 对小鼠脑组织单胺类神经递质的影响

各组对小鼠脑组织单胺类神经递质 NE、DA、5-HT 的影响见表 3。结果显示, 相对于对照组, 给药组的神经递质量都有所降低。地西洋阳性对照组、8-辛基小檗碱组和 8-十二烷基小檗碱组的 NE 水平较对照组显著降低 ( $P < 0.05$ ); 8-辛基小檗碱

表 1 小檗碱及其衍生物对小鼠明暗箱行为的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Effect of berberine and its derivatives on light-dark box behavior of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 / (mg·kg <sup>-1</sup> )	跨格数	穿箱次数	明箱停留时间 / s
对照	—	44.333 ± 8.686	9.000 ± 2.978	85.333 ± 11.161
地西洋	3	69.833 ± 10.710*	15.833 ± 3.628	143.000 ± 13.551*
小檗碱	75	59.001 ± 11.832	12.200 ± 1.960	102.200 ± 10.970
8-丁基小檗碱	15	43.173 ± 9.543	9.343 ± 2.471	106.831 ± 10.262
8-己基小檗碱	15	56.332 ± 7.520	10.668 ± 3.132	127.833 ± 13.609*
8-辛基小檗碱	15	60.667 ± 8.328	16.167 ± 3.016*	139.832 ± 12.554*
8-十二烷基小檗碱	15	56.000 ± 5.027	9.667 ± 2.525	134.500 ± 11.614*
8-十六烷基小檗碱	15	57.667 ± 9.919	7.833 ± 3.027	130.674 ± 9.933*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ , 下同

\* $P < 0.05$  vs control group, same as below

表 2 小檗碱及其衍生物对小鼠高架十字迷宫行为的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effect of berberine and its derivatives on EPM behavior of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 / (mg·kg <sup>-1</sup> )	进入开臂次数比例 / %	开臂滞留时间比例 / %
对照	—	33.46 ± 2.94	34.64 ± 1.74
地西洋	3	58.00 ± 7.90*	51.98 ± 7.69*
小檗碱	75	39.61 ± 4.97	38.28 ± 4.93
8-丁基小檗碱	15	40.04 ± 7.47	36.54 ± 4.39
8-己基小檗碱	15	42.31 ± 6.43	38.77 ± 1.78
8-辛基小檗碱	15	50.20 ± 5.17*	53.17 ± 2.09*
8-十二烷基小檗碱	15	45.81 ± 6.03	43.54 ± 4.21
8-十六烷基小檗碱	15	45.46 ± 4.52	40.42 ± 7.15

组和小檗碱组的 DA 水平较对照组显著降低 ( $P < 0.05$ ); 地西洋阳性对照组和 8-辛基小檗碱组的 5-HT 水平较对照组降低趋势较明显 ( $P < 0.05$ ); 其他各组对神经递质的量变化则无明显影响。

## 4 讨论

高架十字迷宫是目前实验室抗焦虑研究中应用最广泛的模型之一, 也是国际抗焦虑研究中公认的非条件反射模型, 它以动物在新环境下的探究特性和对高悬空旷环境的恐惧特性之间形成的矛盾心理来模仿人类的焦虑状态。实验指标为进入开臂次数比例和开臂滞留时间比例, 其数值大小与焦虑程度相关, 以此来反映动物的焦虑状态。焦虑动物的进入开臂次数比例和开臂滞留时间比例明显降低, 通常抗焦虑药物可增加动物对开放臂的探索使

表 3 小檗碱及其衍生物对小鼠单胺类神经递质的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )Table 3 Effect of berberine and its derivatives on monoamine neurotransmitters of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 / (mg·kg <sup>-1</sup> )	NE / (ng·g <sup>-1</sup> )	DA / (ng·g <sup>-1</sup> )	5-HT / (ng·g <sup>-1</sup> )
对照	—	88.728 ± 8.425	93.879 ± 6.800	13.473 ± 3.358
地西洋	3	65.504 ± 2.771*	88.906 ± 2.976	8.201 ± 0.584*
小檗碱	75	75.436 ± 8.865	78.480 ± 6.446*	11.211 ± 0.388
8-丁基小檗碱	15	84.297 ± 2.313	90.893 ± 3.846	11.912 ± 1.930
8-己基小檗碱	15	79.029 ± 8.377	89.762 ± 2.907	10.201 ± 0.682
8-辛基小檗碱	15	61.867 ± 2.459*	78.413 ± 2.333*	8.179 ± 0.704*
8-十二烷基小檗碱	15	64.509 ± 5.118*	83.287 ± 6.914	9.873 ± 2.365
8-十六烷基小檗碱	15	69.752 ± 3.692	88.662 ± 0.335	10.531 ± 2.248

两者升高。明暗箱实验是建立在鼠类对强光的先天性厌恶和对新环境的自发性探究行为的基础之上的。实验以小鼠在明暗箱内的活动能力增强、穿箱次数增多以及在明箱内的停留时间增长作为抗焦虑的指标来评价药物的抗焦虑作用。本实验通过 2 个行为学实验的结果表明, 阳性对照组地西洋表现出了抗焦虑的作用, 8-烷基小檗碱组在给药剂量为 15 mg/kg, 小檗碱组为 75 mg/kg 的情况下均表现出了与地西洋一致的抗焦虑作用趋势, 其中 8-辛基小檗碱的作用效果较为明显, 提示有抗焦虑作用。

焦虑症又称焦虑性神经症, 以广泛和持续性焦虑或反复发作的惊恐不安为主要特征, 常伴有头晕、胸闷、心悸、呼吸急促、口干、尿频、尿急、出汗、震颤等植物神经症状和运动型紧张。其发病率女性高于男性, 故实验选用雌性小鼠。焦虑症发病机制主要有神经递质假说和神经内分泌功能紊乱假说, 前者主要与 5-HT、NE、DA 等系统功能的亢进,  $\gamma$ -氨基丁酸功能不足等有关, 降低 5-HT、NE 功能的药物则有抗焦虑作用<sup>[18-19]</sup>; 后者主要有下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴、下丘脑-垂体-性腺 (HPG) 轴活动异常<sup>[20]</sup>。本实验观察的单胺类神经递质包括 NE、DA、5-HT 均是焦虑发生有密切关系的神经递质<sup>[21]</sup>。实验结果表明, 各组均不同程度降低了 NE、DA、5-HT 的量, 阳性对照组地西洋和 8-辛基小檗碱组显著降低了 NE、DA 和 5-HT 的量; 8-十二烷基小檗碱组的 NE 量显著降低; 小檗碱组的 DA 量也有明显的降低。提示抑制脑组织内 NE、DA 和 5-HT 等神经递质与抗焦虑作用相关。

本实验对 8-烷基小檗碱衍生物的抗焦虑作用进行了初步研究, 观察到小檗碱衍生物在小鼠明暗箱、高架十字迷宫模型上均表现出一定的抗焦虑作

用, 且降低了神经递质 NE、DA、5-HT 的量, 其中 8-辛基小檗碱的作用较为明显。8-烷基小檗碱衍生物增加了碳链可以增加血脑屏障的穿透率, 8-辛基小檗碱表现出的较其他衍生物有效的抗焦虑活性, 与 8-辛基小檗碱在其他药理作用方面<sup>[14-15]</sup>表现出较强的活性相一致, 说明 8 位烷基取代小檗碱衍生物的药理活性在碳链增至 8 个碳时活性较佳后又降低。综上所述, 8-烷基小檗碱衍生物具有一定的抗焦虑作用, 对小鼠脑内 NE、DA、5-HT 等单胺类神经递质的调节作用, 可能是其抗焦虑作用的重要机制之一。由此为小檗碱衍生物的抗焦虑作用及其机制研究奠定了基础, 还可对其量效关系进行进一步的研究。

#### 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 蒋激扬, 耿东升, 吐尔逊江, 等. 黄连素的抗炎作用及其机制 [J]. 中国药理学通报, 1998, 14(5): 434-437.
- [3] 魏敬, 蒋建东, 吴锦丹, 等. 盐酸小檗碱的调脂作用的研究 [J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(1): 49-51.
- [4] Kong W, Wei J, Abidi P, *et al.* Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. *Nat Med*, 2004, 10: 1344-1351.
- [5] 谢琳, 王蓉蓉, 王文艳, 等. 小檗碱对 2 型糖尿病大鼠肝脏保护作用的实验性研究 [J]. 中华实用中西医杂志, 2006, 19(20): 2450-2453.
- [6] 黄伟民, 吴子达, 干以庆, 等. 黄连素抗缺血性室性心律失常的作用 [J]. 中华心血管病杂志, 1989, 17(5): 300-301.
- [7] 郑洪艳, 徐为人. 小檗碱药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2004, 35(6): 708-711.
- [8] 董德利, 孙建平, 罗大力, 等. 小檗碱对豚鼠心肌细胞胞浆内游离钙离子浓度的影响 [J]. 中国药理学与

- 毒理学杂志, 2000, 14(2): 128-130.
- [9] Ko W H, Yao X Q, Lau C W, *et al.* Vasorelaxant and antiproliferative effects of berberine [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 399(2/3): 187-196.
- [10] Anis K V, Rajeshkumar N V, Kuttan R. Inhibition of chemical carcinogenesis by berberine in rats and mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2001, 53(5): 763-768.
- [11] 来丽娜, 赵娜, 郭春花, 等. 小檗碱对 HeLa 细胞凋亡及其凋亡相关蛋白表达的影响 [J]. *中草药*, 2008, 39(2): 244-247.
- [12] Peng W H, Wu C R, Chen C S, *et al.* Anxiolytic effect of berberine on exploratory activity of the mouse in two experimental anxiety models: Interaction with drugs acting at 5-HT receptors [J]. *Life Sci*, 2004, 75: 2451-2462.
- [13] 盛美萍, 孙淇, 王宏. 盐酸小檗碱在 Beagle 狗静脉注射和口服药动学研究 [J]. *中国药理学通报*, 1993, 9(1): 64-67.
- [14] Yang Y, Ye X L, Zhang B S, *et al.* Effect of 8-alkylberberine homologues on erythrocyte membrane [J]. *Indian Exp Biol*, 2011, 49(5): 319-323.
- [15] Yang Y, Ye X L, Li X G, *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of 8-alkylberberine derivatives with a long aliphatic chain [J]. *Planta Med*, 2007, 73(6): 602-604.
- [16] 徐淑云, 卞如濂, 陈修. 药理学实验方法学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [17] 鲁燕侠, 崔佳, 蔺兴遥, 等. RP-HPLC-荧光检测法测定小鼠脑组织中5种神经递质的含量 [J]. *解放军药学报*, 2003, 19(4): 262-268.
- [18] Broderick P A. Alprazolam, diazepam, yohimbine: in vivo CAI hippocampal norepinehrine and serotonin release profiles under chloral hydrate anesthesia [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997, 21(7): 1117-1140.
- [19] Hegarty A A, Vogel W H. The effect of acute and chronic diazepam treatment on Stress-indeced changes in cortical dopamine in the rat [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 52(4): 771-778.
- [20] 崔瑛, 冯静, 王辉, 等. 熟地黄干预小鼠焦虑行为实验 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(43): 61-63.
- [21] 闫智勇, 张天娥, 彭佳, 等. 蜘蛛香对焦虑模型大鼠行为学及脑组织神经递质含量的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2008, 24(3): 67-69.