

抗焦虑天然药物研究进展

宋长伟¹, 王淑美¹, 程永现^{1,2*}

(1. 河南中医学院, 河南 郑州 450008; 2. 中国科学院昆明植物研究所 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650204)

摘要: 焦虑症是一种由中枢神经系统功能紊乱引起的常见精神疾病, 由于近年来发病率不断增高, 引起社会的广泛关注。目前临床上常用的西药在治疗焦虑症时存在不良反应多、依赖性强、易复发等缺点; 而天然药物具有疗效明显、毒副作用小等优点, 能够很好地避免西药治疗焦虑症的诸多不足, 因此成为当前研发抗焦虑新药的热点。对近年来国内外抗焦虑天然药物, 尤其是单味药研究的最新进展进行了综述, 以便为进一步的研究工作提供理论依据。

关键词: 焦虑症; 抗焦虑; 天然药物; 单体; 研究进展

中图分类号: R971.4

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)02-0094-09

Review on anxiolytic effects of natural medicine

SONG Chang-wei¹, WANG Shu-mei¹, CHENG Yong-xian^{1,2}

(1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China; 2. State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China)

Abstract: Anxiety disorder is a common mental disease which has attracted great attention in recent years worldwide. The current therapy for anxiety disorder mainly depends on chemical drugs. However, side effects, drug dependency as well as recurrence have become the hindrance for its clinical applications. On the contrary, natural medicine has become a research focus for new anxiolytic drug because it could overcome the disadvantages of western medicine. This paper reviews the research progress of natural medicine with anxiolytic effects, so as to provide theoretical basis for further research.

Key words: anxiety disorders; anxiolytic; natural medicine; monomer; research progress

焦虑是人在应对环境刺激时产生的一种正常的应激性情绪行为, 常伴有紧张忧虑、烦躁不安、缺乏耐心、易冲动等亢奋性心理, 不过这些症状往往会在外界刺激消失后消除, 并不会对人的生理和心理健康产生不利影响。而焦虑症(anxiety disorders)则是一种功能性的心理障碍, 临床上主要表现为精神上出现与实际环境不相称的忧虑烦躁、紧张不安、惊慌恐惧等情绪, 而患者本身无法控制这种状态的发生和发展; 生理上伴随自主神经系统功能障碍, 表现为出汗、晕眩、呼吸急促、心跳过快、喉头有阻塞感等。焦虑症的发病机制现在尚未完全清楚, 但已有研究表明其本质上是一种中枢神经系统的功能紊乱, 涉及众多的神经递质系统, 并且与遗传、自身性

格、外界精神刺激等因素都有关。焦虑症的治疗以心理和药物治疗为主, 其中心理治疗受主客观因素影响较大, 且治疗周期较长, 而药物治疗虽显效快、效果明显, 但不良反应较多, 依赖性强且易成瘾, 愈后较差并易复发。因此, 通过研究寻找更好的替代药物就越来越迫切。天然药物以其疗效显著、不良反应较少而著称, 因此成为了研究的热点。

天然药物尤其是植物药的应用在世界范围都具有悠久的历史, 我国在天然药物的应用方面更是发展出一套独特的中医药理论体系, 十分值得整理、探索和研究, 目前国内外都在开展相关研究。当前, 相关研究的方法主要侧重于对已知具有抗焦虑作用的传统天然药物, 通过各种动物模型验证其效果, 然后

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20972165); 中国科学院知识创新工程重要方向性项目(KSCX2-YW-R-118 和 KSCX2-YW-R-211); 云南省中青年学术技术带头人后备人才项目(2007PY01-48)

* 通讯作者 程永现, E-mail: yxcheng@mail.kib.ac.cn

在此基础上探索其物质基础及作用机制,进而筛选出有潜力的进行新药开发。然而,目前的研究仍多停留在动物模型层次,只有少数对其有效成分和作用机制进行了探讨和推测,整体工作依然缺乏深度,亟待进一步推进。此前已有文章针对相关内容进行了概括总结,但其更侧重于国内传统天然药物^[1-2]。在此前基础上,笔者又对国外相关研究资料进行了搜集整理,并添加了一部分此前未涉及的国内传统药物,希望通过对这些天然药物尤其是单味植物药进行更全面的概括和总结,能够为进一步地研究提供帮助。

1 中国传统天然药物

梔子 *Gardenia jasminoides* Ellis 为传统中药,具有护肝、利胆、降压、镇静等作用,常用于治疗黄疸型肝炎、高血压、糖尿病等。之前对梔子的研究主要集中在其保肝作用上,日本学者在对一种治疗更年期综合征复方的研究过程中,发现在大鼠群体接触试验中,梔子水提物能增加鼠群体接触,进一步研究发现 ig 梔子水提物和 ig 梔子中主要成分京尼平苷一样,都出现群居互相接触时间的增加,并且呈量效关系,表明京尼苷是梔子的抗焦虑成分之一^[3]。

远志 *Polygala tenuifolia* Willd (或 *P. sibirica* L.) 是一种具有安神益智功效的中药,多用于心肾不交引起的失眠多梦、健忘惊悸、神志恍惚等。2006年,文莉^[4]用戊巴比妥钠作对照,通过观测受试小鼠的睡眠时间和小鼠爬梯实验,筛选其中对中枢神经系统有抑制作用的化学部位。结果发现其醋酸乙酯部位使入睡小鼠个数、入睡时间均有增加,爬梯数和站立数减少,其他部位的作用则不明显。证明远志醋酸乙酯部位有中枢性镇静催眠作用和抗焦虑作用,有必要从神经-内分泌-免疫网络调控角度深入探讨其抗焦虑作用。

红景天 *Rhodiola rosea* L. 是景天科多年生植物,生长于世界各地的高原地区,具有刺激神经系统、增加工作效率、消除疲劳等作用。此前其功效报道多见于抗缺氧、抗疲劳、提高免疫方面。2009年,朱伟等^[5]以地西洋为对照,通过小鼠开场试验研究发现其中央区活动时间和路程以及穿梭时间,地西洋组和红景天组与生理盐水组相比较均有显著差异 ($P < 0.01$);探究次数方面,地西洋组与生理盐水组有显著差异 ($P < 0.01$),红景天组虽差异略小但仍有显著差异 ($P < 0.05$),因此认为红景天具有抗焦虑作用。

香菜 *Coriandrum sativum* L. 目前多作为一种重要的食用蔬菜被广泛栽培。中医认为香菜具有发表透疹、消食开胃、止痛解毒的作用,主治麻疹、痘疹透发不畅等。作为伊朗的一种民族药,它还被用来缓解焦虑和失眠。高架十字迷宫和动物活动测试证实香菜种子水提物 (100 mg/kg) 能增加小鼠进入开放臂的次数及在开放臂的停留时间,在 50、100、500 mg/kg 时可显著减少小鼠的自主性运动和神经肌肉调节作用,表明其具有抗焦虑作用并可能具有潜在的镇静和肌松作用^[6]。

肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 在动物高架十字迷宫试验中也显示抗焦虑作用^[7]。此外含有肉桂的复方如交泰丸常用于治疗心肾不交导致的失眠等疾病。

延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 是常用的活血止痛药。其中所含的延胡索乙素可使小鼠进入高架十字迷宫开臂次数和停留时间明显增加,在四孔箱中探头和竖身次数比空白对照组减少,表明延胡索乙素具有抗焦虑作用。同时延胡索乙素可明显增强 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体功能结合位点与标记配体结合的活性,提示其药效作用与 GABA 受体结合活性有关^[2]。

酸枣仁是鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. 的种子,常用于滋补安神,作为传统中药材酸枣仁对中枢神经系统的作用一直是研究的热点。2000年,台湾学者已对其抗焦虑作用进行了研究,发现其醇提物在明暗箱和高架十字迷宫试验中都显示出抗焦虑作用,并且具有低剂量抗焦虑、高剂量镇静的作用特点^[8]。另有研究指出酸枣仁中的生物碱成分酸枣仁碱 (sanzonine) A 具有明显的抗焦虑作用,并推断该作用可能是通过 GABA 受体实现的^[9]。

中国林蛙 *Ranatemporaria chensinensis* David 是传统名贵滋补中药材,其性凉、味咸、入肺肾经,具有养肺滋肾的功效。通过高架十字迷宫和小鼠爬梯试验评价中国林蛙卵油的抗焦虑活性及其量效、时效关系,结果发现与对照组相比,林蛙卵油能显著延长小鼠在十字迷宫开放通路中的停留时间,增加其进入开放通路次数,而对封闭通路停留时间和进入次数则无明显影响。在小鼠爬梯试验中,小鼠站立数明显减少而爬楼数无显著差异。因此推断中国林蛙卵油有明显抗焦虑作用^[10]。

西洋参 *Panax quinquefolium* L. 是五加科多

年生植物,多用于免疫调节等方面。以地西洋为对照,对西洋参中皂苷类成分的抗焦虑活性进行评价,发现其和地西洋一样能够增加小鼠进入高架十字迷宫开放通路的时间和次数,在探究试验中显著增加动物探头次数和时间,并能减少隔离诱导进攻试验中动物的争斗时间。这些表明西洋参中皂苷可以作为治疗焦虑的候选药物^[11]。

黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 是常用的清热解毒药。对黄芩中分离到的汉黄芩素进行电生理学及高架十字迷宫等一系列试验,发现其可与 GABA 受体结合,能剂量相关地增加小鼠进入高架十字迷宫中开臂的次数及停留时间,并且该效果与地西洋相似,更重要的是若同时服用苯二氮草(BDZ)受体拮抗剂时该作用将被阻滞。在探究试验中不仅可以增加动物探头次数,而且可以增加动作的持续时间,显示其无镇静作用。此外,该化合物在平行线测试中也不显示氯化琥珀胆碱样作用。以上表明汉黄芩素通过 GABA 受体作用而具有抗焦虑作用且没有镇静和肌松作用^[12]。2004 年, Liao 等^[13]又通过 Vogel conflict 实验发现黄芩素及其 7 位葡萄糖醛酸苷都具有通过 GABA_A 相关靶点介导的抗焦虑作用。

贯叶金丝桃 *Hypericum perforatum* L. 的总提物能在开场实验和明暗箱穿梭试验中影响大鼠的探寻行为而显示出抗焦虑作用,而临床试验也证明其具有抗抑郁作用。贯叶金丝桃素(hyperforin)是贯叶金丝桃及其制剂抗抑郁的重要活性成分之一,其衍生物具有比其更强的抗抑郁、抗焦虑作用^[14]。此外需指出若给予氟马西尼则可以拮抗贯叶金丝桃提取物的抗焦虑作用,揭示其抗焦虑活性可能与 BDZ 类受体相关^[15]。

熟地黄是由玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch 的干燥块茎经炮制而成的中药,具有滋阴补血、益精填髓作用,用于治疗肝肾阴血亏虚证。小鼠 ip 其水提液 1.5、3.0 g/kg 40 min 后,自主活动次数明显下降。而同剂量的该水提液与阈下催眠剂量的戊巴比妥钠及硫喷妥钠有协同作用,同时可拮抗安钠咖对小鼠的兴奋作用,但不能对抗硝酸士的宁和戊四氮所致的惊厥。由此推断其与现有的抗焦虑中枢神经抑制剂一样具有抗焦虑作用^[16]。

银杏 *Ginkgo biloba* L. 为我国特有的一种落叶乔木。日本学者用小鼠对银杏提取物和它的 4 种萜类单体成分(银杏内酯 A、B、C 和白果内酯)进行了

试验,发现长期服用这些物质可以缩短小鼠在高架十字迷宫开放臂的活动时间,若与地西洋合用则会增强其抗焦虑作用。氟马西尼作为 BDZ 类拮抗剂可以阻断地西洋的作用,对银杏提取物则不会。同时只有银杏内酯 A 会产生抗焦虑作用,而其他 3 种萜类成分则无此作用。服用大剂量(>0.5 g/kg)银杏提取物后会出现镇静效果,而银杏内酯 A 却没有这种效果。表明银杏内酯 A 不会表现出太强的苯二氮草类药物副作用^[17]。

钩藤 *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Jacks. 是常用的祛风除湿药。用高架十字迷宫和孔板模型对钩藤水提物进行研究,以丁螺环酮为对照,发现 ig 7 d 后能够增加小鼠进入开臂的次数和活动时间($P < 0.05$),并减少其进入封闭臂的次数和活动时间。此外与丁螺环酮对比,无改变小鼠自主性运动的作用且无肌松效果。在孔板试验中,该水提物也能显著增加试验动物的低头次数。因此认为钩藤具有抗焦虑作用,并推断其可能是通过 5-羟色胺能神经系统发挥作用^[18]。

厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 是木兰科植物,中医多用其治疗湿阻中焦、脘腹胀满、食积气滞等。现代研究表明,厚朴具有抑菌、中枢性肌肉松弛、降压和消化道调节作用。厚朴酚与和厚朴酚是其发挥抗焦虑作用的有效成分^[19]。有文献报道厚朴酚 0.49 mg/kg 对小鼠可产生抗焦虑作用,而和厚朴酚在 0.19 mg/kg 时对小鼠即可产生显著的抗焦虑作用。另有研究也发现若摄入 0.2 mg/kg 或更高剂量的和厚朴酚有抗焦虑作用,并且没有安定样副作用^[20]。从日本厚朴中分离到的厚朴新酚(obovatol)在高架十字迷宫实验中显示出明显的抗焦虑作用,效果可与地西洋相比。此外,这种抗焦虑作用能够被 BDZ 受体阻滞剂氟马西尼逆转,故认为其作用机制与 GABA 受体有关^[21]。

中药百合为百合科植物卷丹 *Lilium lancifolium* Thunb.、百合 *L. brownii* F. E. Brown var. *viridulum* DC. 和细叶百合 *L. pumilum* DC. 的干燥肉质鳞叶,具有养阴清肺、清心安神之功,主要用于治疗阴虚久咳、虚烦、失眠等症。通过高架十字迷宫和明暗箱实验,对百合提取物进行抗焦虑作用研究,结果阳性对照组与模型组比较,穿箱次数明显增多,开臂滞留时间、开臂进入次数明显增加,显示出抗焦虑作用。但对其中的抗焦虑作用物质基础尚无进一步研究^[22]。

在天麻 *Gastrodia elata* Blume 的抗焦虑试验中,考察了其根茎水提取物(AEGE)以及所含的酚类化合物 4-羟基苕醇和 4-羟基苯甲醛对小鼠在高架十字迷宫试验中的抗焦虑作用,并观察了 AEGE 与氟马西尼或 5-HT_{1A}受体拮抗剂 WAY 100 635 同服对 AEGE 抗焦虑作用的影响。结果表明天麻是有效的抗焦虑药物,该作用可能是通过 5-HT_{1A}受体和 GABA 受体产生的^[23]。

刺五加 *Acanthopanax senticosus* Rupr. et Maxim.) Harms 有促性腺、抗疲劳和防止记忆衰退等活性,医学上称之为“适应原”样药物。特别是所含的多种糖类及刺五加苷是理想的干扰素促诱生剂,可提高机体内 IFN 水平,增强机体免疫力。有临床研究显示将 80 例焦虑症患者随机分为抗焦虑药合并刺五加治疗(合并组)和单用抗焦虑药治疗(对照组),疗程 4 周。用焦虑自评量表(SAS)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、睡眠效率、副反应量表(TESS)评定疗效及副反应。结果显示治疗结束时两组睡眠效率、SAS、HAMA、TESS 评分均显著降低,以合并治疗组明显。这些结果表明刺五加可辅助治疗焦虑症,且安全有效,副作用少,改善睡眠效果佳^[24]。

夜交藤为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的藤茎或带叶藤茎,具有养心安神、通络祛风之功效。夜交藤因其能“引阳入阴,调和阴阳”,故对缓解焦虑症发病时的出汗、心悸、忧虑、紧张、震颤、睡眠障碍等具有一定的作用。观察戊巴比妥钠阈下剂量与夜交藤各提取物合用的协同作用。结果夜交藤的石油醚和乙醚提取物使小鼠入睡个数、入睡时间均有增加,其他提取物不明显,由此推断夜交藤石油醚和乙醚提取物对小鼠中枢神经系统具有抑制作用^[25]。

褐藻多糖是从海洋生物褐藻门海带目的多种植物中提取并通过药理学实验初筛后所得的多糖成分。近期研究表明,不同组分的褐藻多糖具有抗凝血、调血脂和抗肿瘤等活性,在临床应用中对心脏病、肾血管病,特别是对改善肾功能有显著效果。孙莉莎等^[26]研究了褐藻多糖对大鼠在 VOGEL 饮水冲突试验和多种情况下对自主活动的影响。结果发现褐藻多糖有明显的镇静催眠、抗惊厥及抗焦虑作用,且呈一定的剂量相关,抗焦虑作用与地西洋类似。

朱砂是一种传统的矿物药,具有安神止痉作用。

通过高架十字迷宫试验发现朱砂具有抗焦虑作用,这种效果可能是通过对 5-HT 的作用产生的^[27]。

丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 对心脑血管疾病具有很好的治疗效果。台湾的林育昱采用高架十字迷宫和探洞实验等,以已有的抗焦虑药为对照,对丹参的乙醇提取物及其活性成分丹参酮 II A(TS II A)的抗焦虑作用进行研究。结果 ig 该醇提取物(100、500 mg/kg)及 ip TS II A(6、30 mg/kg)一次给药后,对小鼠在高架十字迷宫开放臂的停留时间及进入次数有增加作用,并能减少小鼠在封闭臂的滞留时间和停留次数。在探洞试验中,能增加探洞次数和持续时间。在自主运动试验中,该醇提取物(500 mg/kg)及 TS II A(30 mg/kg)能降低小鼠水平移动距离及增加休息时间。通过 HPLC 分析小鼠脑内单胺及代谢物浓度发现,TS II A(6 mg/kg)能减少小鼠脑中皮质与海马回组织中 5-HT、NE 及 DA 的浓度并增加代谢物 5-HIAA、MHPG 及 DOPAC 的浓度,对纹状体组织中 DA 和 OPAC 浓度则无影响。另外 TS II A(30 mg/kg)能减少小鼠脑中皮质、海马回与纹状体组织中 5-HT、NE 及 DA 的浓度及增加代谢物 5-HIAA、MHPG 及 DOPAC 的浓度,此外 TS II A 亦能增强地西洋和丁螺环酮等的抗焦虑作用。以上结果表明丹参醇提取物和 TS II A 对动物模型具有明显的抗焦虑作用,并且后者的抗焦虑作用与活性 GABA 受体和突触前 5-HT_{1A} 自身受体及降低突触后 5-HT₁ 和 5-HT₂ 受体的活性,并减少皮质、海马回与纹状体组织中 5-HT、NE 及 DA 的释放有关^[28]。

蜘蛛香是败酱科缬草属植物蜘蛛草 *Valeriana jatamansi* Jones 的根状茎及根,能理气止痛、消炎止泻、祛风除湿,用于脘腹胀痛、消化不良、腹泻、痢疾、风湿痹痛和腰膝酸软。现代研究发现其有镇静催眠、抗肿瘤等药理作用。闫智勇等^[29]对蜘蛛香乙醇提取物的抗焦虑作用进行了研究,同时与艾司唑仑进行对比,发现在高架十字迷宫试验中蜘蛛香乙醇提取物可明显提高大鼠进入开臂次数和增加在开臂停留时间。并且与模型组比较,蜘蛛香乙醇提取物还可显著降低脑组织 5-HT、NE 和 DA 的量。因此认为蜘蛛香乙醇提取物有明显抗焦虑作用,作用机制与调节脑组织神经递质的量有关。

药材巴戟天是植物巴戟天 *Morinda officinalis* How 的干燥根,为补肾壮阳、强筋骨、祛风湿的传统中药。现代临床研究及实验研究发现,巴戟天

提取物具有明显的抗焦虑和抗抑郁活性。经分离得到5个具有显著抗抑郁活性的单体成分。巴戟天的药理研究较少,但作用肯定,成分明确^[30]。

琥珀是一种传统中药材,自古以来就被用于治疗焦虑症样神志疾病。研究表明琥珀酸是其有效成分,质量分数高达7.8%且毒性较低。在小鼠高架十字迷宫、大鼠开场、大鼠孔板、小鼠明暗箱穿梭、大鼠群居接触等实验中,均表现出抗焦虑作用,且其作用机制不同于BDZ类药物,无镇静、肌松等副作用,可望成为一种较好的抗焦虑药^[31]。

当归 *Angelica sinensis* Bunge 其干燥根作为常用中药材有补血、活血、调经、润肠的作用。研究发现,当归挥发油主要成分为内酯,通过爬梯、高架十字迷宫、明暗箱、新型食物消耗、期待焦虑、开场、孔板、开场饮水、群居接触这一系列可以作为焦虑模型的相关实验,发现当归挥发油有明显的抗焦虑作用,并且与BDZ类药物相比,无镇静、肌松和认知损害作用^[32]。

人参 *Radix Ginseng* 应用历史悠久,作用广泛。资料表明人参皂苷是人参提取物抗焦虑作用的重要有效部位^[33]。与地西洋组对照,人参粗粉和人参皂苷粗提物均能显著增加高架十字迷宫中小鼠进入开臂和在开臂停留时间。此外人参皂苷 Rb1、Rg1 与 Ro(2.5、5、10 mg/kg, 分别 ip 给药)中只有 Rb1 可以显著增加小鼠进入开臂的次数和停留时间,因此人参皂苷 Rb1 是人参抗焦虑作用的有效成分之一^[34]。

罗布麻 *Apocynum venetum* L. 是夹竹桃科药用植物,具有清热平肝、强心利尿之功。Grundmann 等^[35]通过高架十字迷宫模型对罗布麻叶的水提物及其分离后的组分进行了研究,认为其水提物具有抗焦虑作用,且其所含黄酮中至少有一种即山柰酚具有该抗焦虑效果。

牛磺酸最早是在1827年从牛胆汁中分得并因此而得名,作为一种含硫氨基酸代谢物在1954年被发现其在脑和脊髓中也有存在。在高架十字迷宫、明暗箱穿梭、孔板及群居相互接触实验中,牛磺酸可以增加动物的探究行为和社会行为,抑制期待性焦虑实验中动物应激性体温升高,表现出明显的抗焦虑作用^[36]。

青风藤是防己科植物青藤 *Caulis sinomenii* Rehd. et Wils 及其同属植物毛青藤的干燥藤茎,具有通络、镇痛、祛风湿的作用,有效成分多为生物碱。

其中青藤碱可以镇痛、降压、消炎等。在高架十字迷宫、明暗箱穿梭、隔离诱导攻击、孔板和群居接触实验中,发现青藤碱具有显著的抗焦虑作用,各剂量对乙醇诱导的睡眠时间无影响。此外也无认知功能损害等副作用,但对肌肉协调能力有影响^[37]。

生姜 *Zingiber officinale* Rosc. 是一种常用的食材,也是常用的中药,多用于风寒发热感冒等。有研究表明生姜石油醚提取物中脂溶部分能降低实验动物在高架十字迷宫的封闭通路中占有行为,提示其具有抗焦虑作用^[2]。

芹菜素是一种分布广泛的黄酮类化合物,可增加小鼠对高架十字迷宫开臂的偏爱,表明其具有显著的抗焦虑作用。与传统的BDZ类抗焦虑药物相同,芹菜素可以通过增强GABA能神经传递来发挥抗焦虑作用。但是与BDZ类药物比较,芹菜素只有微弱的镇静催眠作用,并且不会产生肌肉松弛和抗惊厥作用,故不良反应大大降低^[2]。

2 国外天然产物

从胡椒属植物 *Piper tuberculatum* 中分到的一种酰胺基生物碱 piplartine 在高架十字迷宫、孔板试验、戊四氮诱导的癫痫模型和强迫游泳试验中,对实验动物显示出显著的抗焦虑和抗抑郁活性^[38]。

花菱草 *Eschscholzia californica* Cham. 又名金英花、人參花,是一种原产于北美的罂粟科多年生草本植物。花菱草的水提物具有镇静和抗焦虑作用,采用开场实验和明暗穿梭实验发现花菱草提取物对BDZ类受体具有亲和性,氟马西尼可抑制花菱草提取物的镇静和抗焦虑作用^[2]。

金英树 *Galphimia glauca* Cav 是一种银虎尾属植物,在北美洲墨西哥地区其浸出液作为一种传统药物被广泛用于治疗兴奋性神经疾病。通过神经药理学试验发现其甲醇提取物具有镇静作用,在高架十字迷宫试验中,若测试前24、1 h 给小鼠 ig 其甲醇提取物 125、250、500、1 000、2 000 mg/kg,能显著增加小鼠进入开放臂的次数和在其中的停留时间,表现出抗焦虑作用,而且从明暗箱穿梭试验中小鼠在照明区停留时间的增加也能看出其抗焦虑作用。该提取物不能改变小鼠在强迫游泳试验中的行为^[39]。

粉色西番莲 *Passiflora incarnata* Linneaus 在印度自古被用于治疗焦虑和失眠,但相关成分研究及机制研究一直较少。印度学者对该植物的醇提物进行了初步分离后,通过高架十字迷宫模型对其研

究,发现有一些部位表现出显著的抗焦虑作用,并推断该有效成分可能是苯并黄酮类成分^[40]。

研究椴树属植物 *Tilia americana* L. var. *mexicana* Hardin 水提取物对戊巴比妥钠(SP)诱导催眠的大鼠模型运动行为的影响,发现所有测试都显示出 SP 诱导作用时间的延长,并且其在十字迷宫实验中产生了类似地西洋的抗焦虑效果。通过 TLC 和 HPLC 检测推断其中的有效成分是黄酮类化合物^[41]。

薰衣草属植物 *Lavandula pedunculata* Odour 所含挥发油在开场试验中表现出抗焦虑作用,不过在大剂量使用时也会出现镇静作用^[42]。其他研究表明,并非只有一种而是多个种的薰衣草挥发油都具有抗焦虑作用^[43]。

缬草 *Valeriana officinalis* L. 是败酱科缬草属多年生草本植物,全世界有广泛的分布,是欧洲最古老的药用植物之一,具有安心神、祛风湿、行气血等功效,主治心神不安、心悸失眠等症。口服缬草制剂具有镇静、催眠和抗焦虑作用,能在主观上减少受试对象的焦虑感,用汉密尔顿焦虑量表评价,显示其在 4 周后与地西洋对照组相比有相似而明显的抗焦虑效果。2008 年德国学者通过高架十字迷宫实验发现缬草的醇提取物具有明显的抗焦虑作用^[44]。

卡瓦胡椒 *Piper methysticum* Forst 是一种多年生胡椒科灌木,目前被国际上普遍应用为抗焦虑剂。主要活性成分是 α -吡喃酮类化合物。卡瓦胡椒的药理活性可能不是由于卡瓦吡喃酮与 BDZ 结合部位或 GABA 受体的直接相互作用,脂溶性的卡瓦吡喃酮实质上是与脂质膜相结合,从而对 GABA 受体进行非特异性调控。Georg 等经过研究发现二氧烯醇酯(dienolide)的芥环甲氧基与 GABA 受体结合中起重要作用,而缺乏双键的烯醇酯(enolide)是其调节活性强弱的关键结构。但由于卡瓦胡椒的脂溶性复合物可以增强 GABA 受体与配体的结合力,因此不能排除卡瓦吡喃酮与 GABA 受体复合物以非特异方式相互作用的可能性。另外有研究证明卡瓦胡椒提取成分可非特异性阻断小鼠大脑皮层和海马部位突触小体上的去甲肾上腺素(NE)受体,但对 5-羟色胺受体无影响,表明卡瓦吡喃酮类对于单胺类物质的抑制作用与其抗焦虑活性有关^[42]。

大叶合欢 *Albizzia lebeck* (L.) Benth. 是一种大部分热带国家均有种植的高大落叶乔木。印度学者通过高架十字迷宫模型对该植物干燥叶的正丁

醇提取部位进行研究,发现其能使小鼠在开放臂的活动时间延长,并且该作用呈剂量相关。另外,虽然该醇提取物不能影响小鼠的运动协调作用,但能明显阻碍巴氯芬(GABA_B 激动剂)诱导的被动效果和降温作用。以上表明大叶合欢的益智和抗焦虑作用与 GABA 受体有关^[46]。

鼠尾草属植物 *Salvia elegans* Vahl 主要分布于北美的墨西哥,是当地广泛用于治疗各种中枢神经系统疾病尤其是焦虑的传统药物。该植物叶和花的醇提取物 ig 给药可增加高架十字迷宫实验中小鼠在开放臂的活动时间和次数,还能增加明暗箱穿梭试验中小鼠在照明区的停留时间并减少强迫游泳试验中小鼠的不动时间,但是该提取物并不能改变开场试验中小鼠的自主性运动,以上表明凤梨鼠尾草具有潜在的抗焦虑和抗抑郁作用^[47]。

刺桐属植物 *Erythrina velutina* Mart 在巴西作为一种天然的镇定剂而被广泛应用。用利眠宁和丙咪嗪作对照,在高架十字迷宫试验中其醇提取物 100 mg/kg 长期给药能增加小鼠进入开放臂的次数,而利眠宁 7.5 mg/kg 对照组无论长期或短期给药均具此作用;在强迫游泳实验中只有丙咪嗪 25 mg/kg 能减少动物的不动时间;此外只有在给以丙咪嗪及长期或短期服用刺桐提取物时才表现出动物习惯性行为的改变。这些结果提示其醇提取物具有慢性抗焦虑作用,可以作为治疗焦虑症的一种新途径,不过其在低剂量时会显示出致失忆作用^[48]。此外还有报道称从其同属植物 *E. mulungu* 中分到了具有抗焦虑作用的生物碱^[49]。

香肉果 *Casimiroa edulis* Lave et Lex. 又名白人心果,原产中美洲墨西哥等地,属亚热带果树。香肉果的鲜果一般作水果食用,药用具有安眠、镇痛功效。有研究表明在大鼠高架十字迷宫实验中,地西洋 1.30 mg/kg ($P < 0.05$) 和香肉果水提取物 25.0、35.0 mg/kg 均能显著增加大鼠在开放臂的探寻行为 ($P < 0.05$);在给药量为 45.0、55.0 mg/kg 时,香肉果水提取物能减少高架十字迷宫和开场行为实验中实验动物的运动行为 ($P < 0.05$);在强迫游泳实验中地昔帕明能减少大鼠的不动时间,但地西洋 (1.30 mg/kg) 和香肉果 (25.0 mg/kg) 都未能改善其不动时间,不过地西洋和香肉果复合用药时却能取消地西洋的抗不动性作用。由此可以确定香肉果水提取物能够对大鼠产生抗焦虑作用^[50]。

从樟科蔷薇木属植物 *Aniba riparia* Mez 中分

离到了一种 *N*-(2,6-二羟苯甲酰基)酪胺,在高架十字迷宫、孔板、开场、强迫游泳实验以及对巴比妥酸盐诱导的睡眠模型等实验中表现出抗抑郁和抗焦虑作用^[51]。

蓝蓟属 *Ehiumamoenum* Fisch. et Mey 植物是紫草科二年生草本植物,主要生长在伊朗北部和高加索地区。有资料表明其蓝紫色花瓣煎液有抗焦虑作用,在高架十字迷宫试验中,以安定为对照组,对该植物花的乙醇提取物进行研究,结果其能显著增加小鼠进入开臂的次数和停留时间,减少进入封闭臂的次数和停留时间。其剂量在 50 mg/kg 时的抗焦虑作用与安定相当。总的结果显示该植物乙醇提取物具有温和镇静作用,抗焦虑作用与安定相当^[52]。

积雪草 *Centella asiatica* (L.) Urban 在传统医学中治疗焦虑和抑郁已经有几百年历史。有学者对积雪草中的积雪草皂苷成分进行抗焦虑研究,以地西洋为对照,通过高架十字迷宫、明暗箱和孔板等试验证实积雪草皂苷具有抗焦虑作用^[53]。

阔叶乌檀 *Nauclea latifolia* Smith 根皮提取物在高架十字迷宫和开场实验中表现出对小鼠的镇静、抗惊厥、抗焦虑和解热作用^[54]。

苦苣菜 *Sonchus oleraceus* L. 作为巴西民间常用的滋补药,通过高架十字迷宫和开场试验,发现其提取物具有抗焦虑作用^[55]。

大麻二酚是花朱顶红 *Hippeastrum vittatum* (H'Her.) Herb. 中的主要成分,可以阻滞高剂量时 $\delta 9$ 四氢大麻酚的致焦虑作用,经 Vogel 饮水冲突实验,证实了其具有抗焦虑作用^[56]。

毛叶番荔枝 *Annona cherimolia* Mill. 叶的己烷提取物给小鼠 ig 后,经 2 种动物模型证明其具有抗焦虑作用,其抗焦虑作用可能涉及了 GABA/BDZ 受体^[57]。

多穗防臭木 *Aloysia polystachia* Moldenke 的地上部分经水和乙醇混合提取后,发现其对高架十字迷宫等多种动物模型具有抗焦虑作用并且未显示出镇静作用。认为该效果并不是通过 GABA 受体上的 BDZ-bs 介导的^[58]。

从花朱顶红中分到一种生物碱(山小星蒜碱),它可以减少戊巴比妥诱导的睡眠,结合高架十字迷宫和强迫游泳试验的结果,认为该生物碱以及其他从石蒜科中分离到的生物碱可能具有抗焦虑、抗抑郁和抗惊厥作用^[59]。

巴西学者报道称,从园蛛科蜘蛛 *Parawixia bistriata* Araneidae 毒液中分离到的一种 GABA 递质摄取的阻滞剂,具有抗癫痫和抗焦虑作用,具有潜在的药理学价值^[60]。

3 小结

综上所述,具有抗焦虑样作用的天然药物种类繁多,分布广泛,涉及众多属种的植物及少数的动物和矿物类天然药物,其中已知的抗焦虑有效成分涉及到黄酮类、生物碱类、有机酸和酚类等多种成分。虽然已经进行了许多相关研究,然而现有的研究尚存在一些不足,主要表现为:研究多偏向于提取物,而进一步研究其有效部位和化学单体的工作相对较少,对于提取物中的抗焦虑药效物质基础认识仍然不足;基础药理研究较多,但进一步开发形成上市药物,服务于焦虑患者的工作还远远不够;当前的研究手段多以动物模型为主,缺乏从分子水平上对有效物质进行更深层次的认识,即作用机制的研究相对匮乏。因此,笔者认为在今后研究中可以通过加强对抗焦虑天然药物近缘种的研究,寻找新的具有类似活性的天然药物,从而扩大新药研发的选择范围。

参考文献

- [1] 袁长春,袁花. 抗焦虑与抗抑郁的天然药物研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2009, 5(22): 22-25.
- [2] 周吉银,周世文,汤建林. 单味中药及其有效成分抗焦虑作用的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(12): 1029-1031.
- [3] Toriizuka K, Kamiki H, Ohmura N, et al. Anxiolytic effect of *Gardeniae Fructus*-extract containing active ingredient from Kamishoyosan (KSS), a Japanese traditional Kampo medicine [J]. Life Sci, 2005, 77(24): 3010-3020.
- [4] 文莉. 远志抗焦虑作用部位的筛选[J]. 中国中医药科技, 2006, 13(6): 401-402.
- [5] 朱伟,张慧,沈俊,等. 红景天等中药提取液对小鼠焦虑行为的影响[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(9): 73-75.
- [6] Emamghoreishi M, Khasaki M, Aazam M F, et al. *Coriandrum sativum*: evaluation of its anxiolytic effect in the elevated plus-maze [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 96(3): 365-370.
- [7] Yu H S, Lee S Y, Jang C G. Involvement of 5-HT_{1A} and GABA_A receptors in the anxiolytic-like effects of *Cinnamomum cassia* in mice [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2007, 87(1): 164-170.
- [8] Peng W H, Hsieh M T, Lee Y S, et al. Anxiolytic effect of seed of *Ziziphus jujuba* in mouse models of anxiety [J]. J Ethnopharmacol, 2000, 72(3): 435-441.
- [9] Han S H, Ma Y, Eun J S, et al. Anxiolytic-like effects of sanjoinine A isolated from *Zizyphi Spinosa* Semen: Possible

- involvement of GABA ergic transmission [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 92(2): 206-213.
- [10] 佟岩, 徐峰, 陈侠, 等. 中国林蛙卵油的抗焦虑作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2004, 21(1): 41-44.
- [11] Wei X Y, Yang J Y, Wang J H, *et al.* Anxiolytic effect of saponins from *Panax quinquefolium* in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111(3): 613-618.
- [12] Hui K M, Huen M S, Wan H Y, *et al.* Anxiolytic effect of wogonin, a benzodiazepine receptor ligand isoated from *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64(9): 1415-1424.
- [13] Liao J F, Hung W Y, Chen C F. Anxiolytic-like effects of baicalein and baicalin in the Vogel conflict test in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 464(2/3): 141-146.
- [14] 梁颖华, 王冬梅, 杨得坡, 等. 贯叶金丝桃素及其衍生物的合成与神经药理学研究进展[J]. 中草药, 2007, 38(5): 789-791.
- [15] Vandenbogaerde A, Zanoli P, Puia G, *et al.* Evidence that total extract of *Hypericum perforatum* affects exploratory behavior and exerts anxiolytic effects in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2000, 65(4): 627-633.
- [16] 冯静, 崔瑛. 论熟地黄抗焦虑作用及研究思路[J]. 河南中医学院学报, 2003, 11(6): 67-69.
- [17] Kuribara H. 银杏叶提取物和银杏内酯 A 对小鼠的抗焦虑作用[J]. 国外医药·植物药分册, 2004, 19(6): 1333-1337.
- [18] Jung J W, Ahn N Y, Oh H R, *et al.* Anxiolytic effects of the aqueous extract of *Uncaria rhynchophylla* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 108(2): 193-197.
- [19] 王立青, 江荣高, 陈惠芳. 厚朴酚与和厚朴酚药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2005, 36(10): 1591-1594.
- [20] Maruyama Y, Kuribara H, Morita M, *et al.* Identification of magnolol and honokiol as anxiolytic agents in extracts of saibokuto, an oriental herbal medicine [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(1): 135-138.
- [21] Seo J J, Lee S H, Lee Y S, *et al.* Anxiolytic-like effects of obovatol isolated from *Magnolia obovata*: Involvement of GABA/benzodiazepine receptors complex [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(7): 1363-1369.
- [22] 刘菊, 崔瑛, 何丽果, 等. 百合抗焦虑物质提取工艺研究[J]. 中药材, 2009, 32(1): 134-136.
- [23] Jung J W. 天麻及其酚类化合物对小鼠的抗焦虑作用[J]. 国外医药·植物药分册, 2007, 22(1): 35.
- [24] 吴黎明, 罗滨. 刺五加治疗焦虑症的临床观察[J]. 医学论坛, 2006, 12: 121-122.
- [25] 孙洲亮, 文莉. 夜交藤不同提取物对抗焦虑作用的比较[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(2): 164-166.
- [26] 孙莉莎, 李琳, 徐江平. 褐藻多糖的镇静催眠作用[J]. 中国临床康复, 2006, 10(3): 127-129.
- [27] Wang Q, Yang X D, Zhang B X, *et al.* The anxiolytic effect of cinnabar involves changes of serotonin levels [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 565(1/3): 132-137.
- [28] 林育昆. 丹参乙醇粗抽物及丹参酮 IIA 对小鼠抗焦虑作用之研究[D]. 中国医药大学硕士学位论文, 2008.
- [29] 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.
- [30] 吴洁. 从肾论治焦虑症[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(2): 67-68.
- [31] 辛勤. 琥珀酸的抗焦虑作用研究[D]. 沈阳药科大学硕士学位论文, 2003.
- [32] 闵莉. 当归精油的抗焦虑作用研究[D]. 沈阳药科大学硕士学位论文, 2004.
- [33] 倪小虎, 白洁, 孙喜春, 等. 高架十字迷路课题中人参根和茎叶皂苷抗焦虑效果的研究[J]. 中草药, 2001, 32(3): 238-241.
- [34] Carr M N, Bekku N, Yoshimura H. Identification of anxiolytic ingredients in ginseng root using the elevated plus-maze test in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 531(1/3): 160-165.
- [35] Grundmann O, Nakajima J I, Kamata K, *et al.* Kaempferol from the leaves of *Apocynum venetum* possesses anxiolytic activities in the elevated plus maze test in mice [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(4): 295-302.
- [36] 孔维西. 牛磺酸的抗焦虑作用研究[D]. 沈阳药科大学硕士学位论文, 2004.
- [37] 米晓娟. 青藤碱的抗焦虑作用研究[D]. 沈阳药科大学硕士学位论文, 2005.
- [38] Felipe F B, Filho J T S, Oliveira Souza L E, *et al.* Piplartine, an amide alkaloid from *Piper tuberculatum*, presents anxiolytic and antidepressant effects in mice [J]. *Phytomedicine*, 2007, 14(9): 605-612.
- [39] Herrera R M, Jimenez F J, Lima T D, *et al.* Anxiolytic and antidepressant-like activity of a standardized extract from *Galphimia glauca* [J]. *Phytomedicine*, 2006, 13(1/2): 23-28.
- [40] Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus [J]. *J Ethnopharmacol*, 2001, 78(2/3): 165-170.
- [41] Perez O G, Fefer P G, Chavez M, *et al.* Sedative and anxiolytic efficacy of *Tilia americana* var. *mexicana* inflorescences used traditionally by communities of State of Michoacan, Mexico [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 116(3): 461-468.
- [42] Annett D J, Doherty B, Leslie J C. Anxiolytic effects of lavender oil inhalation on open-field behaviour in rats [J]. *Phytomedicine*, 2007, 14(9): 613-620.
- [43] Bradley B F, Starkey N J, Brown S L, *et al.* Anxiolytic effects of *Lavandula angustifolia* odour on the Mongolian gerbil elevated plus maze [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111(3): 517-525.
- [44] Hattesoehl M, Feistel B, Sievers H, *et al.* Extracts of *Vale-riana officinalis* L. s. l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(1/2): 2-15.

- [45] 贾鑫明,黄 矛,李万亥.天然抗焦虑药卡瓦胡椒的研究进展[J].药学实践杂志,2001,19(4):233-241.
- [46] Une H D, Sarveija V P, Pal S C, et al. Nootropic and anxiolytic activity of saponins of *Albizia lebbeck* leaves [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2001, 69(3/4): 439-444.
- [47] Herrera R M, Beltran Y G, Mora S, et al. Antidepressant and anxiolytic effects of hydroalcoholic extract from *Salvia elegans* [J]. J Ethnopharmacol, 2006, 107(1): 53-58.
- [48] Raupp I M, Sereniki A, Virtuoso S, et al. Anxiolytic-like effect of chronic treatment with *Erythrina velutina* extract in the elevated plus-maze test [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 118(2): 295-299.
- [49] Flausino O, Santos L A, Verli H, et al. Anxiolytic effects of erythrinian alkaloids from *Erythrina mulungu* [J]. J Nat Prod, 2007, 70(1): 48-53.
- [50] Molina H M, Tellez A N, Garcia P J, et al. Anxiolytic-like actions of leaves of *Casimiroa edulis* (Rutaceae) in male Wistar rats [J]. J Ethnopharmacol, 2004, 93(1): 93-98.
- [51] Sousa F C, Melo C T, Monteiro A P, et al. Antianxiety and antidepressant effects of riparin III from *Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae) in mice [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2004, 78(1): 27-33.
- [52] Rabbani M. 美丽蓝蓟对小鼠的抗焦虑作用[J]. 国外医药·植物药分册, 2005, 20(5): 210.
- [53] Chen S W, Chen W J, Li W J, et al. Anxiolytic-like effect of asiaticoside in mice [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2006, 85(2): 339-344.
- [54] Ngo B E, Taiwe G S, Moto F C, et al. Anticonvulsant, anxiolytic, and sedative properties of the roots of *Nauclea latifolia* Smith in mice [J]. Epilepsy Behavior, 2009, 15(4): 434-440.
- [55] Vilela F C, Soncini R, Giusti P A. Anxiolytic-like effect of *Sonchus oleraceus* L. in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 124(2): 325-327.
- [56] Moreira F A, Aguiar D C, Guimaraes F S. Anxiolytic-like effect of cannabidiol in the rat Vogel conflict test [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006, 30(8): 1466-1471.
- [57] Rubalcava C L, Pina M B, Estrada R R, et al. Anxiolytic-like actions of the hexane extract from leaves of *Annona cheri-molia* in two anxiety paradigms: Possible involvement of the GABA/benzodiazepine receptor complex [J]. Life Sci, 2006, 78(7): 730-737.
- [58] Hellion I M, Ibarrola D A, Montalbetti Y, et al. The anxiolytic-like effects of *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2006, 105(3): 400-408.
- [59] Silva A F, Andrade J P, Bevilacqua L R, et al. Anxiolytic, antidepressant and anticonvulsant-like effects of the alkaloid montanine isolated from *Hippeastrum vittatum* [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2006, 85(1): 148-154.
- [60] Liberato J L, Cunha A O, Mortari M R, et al. Anticonvulsant and anxiolytic activity of FrPbAII, a novel GABA uptake inhibitor isolated from the venom of the social spider *Parawixia bistriata* (Araneidae: Araneae) [J]. Brain Res, 2006, 1124(1): 19-27.

(收稿日期 2009-12-30)

肿柄菊的化学成分及药理作用研究进展

赵贵钧^{1,2}, 郑友兰¹, 陆文铨³, 郑水庆², 孙连娜^{2*}

(1. 吉林农业大学中药材学院, 吉林 长春 130118; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433;
3. 第二军医大学附属长征医院 药学部, 上海 200003)

摘要:肿柄菊来源于菊科肿柄菊属植物, 主要化学成分是倍半萜内酯, 还含有黄酮、色原烯以及二萜、萜醌和神经酰胺等。肿柄菊的药理作用主要有抗炎、抗疟、抗肿瘤、降血糖以及其他一些活性。对近年来肿柄菊的倍半萜、色原烯等化学成分以及抗炎、抗疟、降血糖等药理活性做简要综述。

关键词:肿柄菊; 倍半萜; 色原烯; 抗炎; 降血糖; 抗疟

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)02-0102-08

基金项目 上海市科学技术委员会资助项目(08DZ1971503); 国家自然科学基金项目(20872177)

作者简介 赵贵钧(1984—), 男, 硕士研究生, 从事天然产物化学研究。Tel: 021-81871304, E-mail: zhao-guijun@163.com

***通讯作者** 孙连娜, 副教授, Tel: 021-81871308, E-mail: sssnmr@yahoo.com.cn