

## 绿萼梅总黄酮对小鼠抑郁的改善作用

陈明珠, 陈 静, 黄幼霞, 程 晶, 黄 刚

泉州医学高等专科学校 药理学教研室, 福建 泉州 362000

**摘要:**目的 研究绿萼梅总黄酮对小鼠的抗抑郁作用。方法 采用昆明种小鼠随机分为对照组、阿米替林或氟西汀(20 mg/kg)组、绿萼梅总黄酮(120、240、360 mg/kg)组, 每组各 12 只, 每天 ig 给药 1 次。通过小鼠强迫游泳实验、悬尾实验、利血平诱导眼睑下垂和体温降低模型、5-羟色氨酸(5-HTP)诱导小鼠甩头模型, 考察绿萼梅总黄酮的影响。结果 绿萼梅总黄酮各剂量均能显著缩短小鼠强迫游泳、悬尾不动时间( $P < 0.05, 0.01$ ); 绿萼梅总黄酮 240、360 mg/kg 能显著抑制利血平诱导的小鼠眼睑下垂和体温降低( $P < 0.05, 0.01$ ), 同时能显著增强 5-HTP 诱导的小鼠甩头次数( $P < 0.05, 0.01$ )。结论 绿萼梅总黄酮对小鼠各模型有抗抑郁的作用。

**关键词:** 绿萼梅总黄酮; 抗抑郁; 强迫游泳实验; 悬尾实验; 甩头模型

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)02-0170-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.02.002

## Improvement of total flavonoids from *Armeniaca mume* var. *mume* f. *viridicalyx* on depressive mice

CHEN Ming-zhu, CHEN Jing, HUANG You-xia, CHENG Jing, HUANG Gang

Department of Pharmacology, Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000, China

**Abstract: Objective** To study the antidepressant effect of total flavonoids from *Armeniaca mume* var. *mume* f. *viridicalyx* on mice.

**Methods** KM mice were randomly divided into control group, amitriptyline (20 mg/kg) or fluoxetine (20 mg/kg) group, and total flavonoids from *Armeniaca mume* var. *mume* f. *viridicalyx* (120, 240, and 360 mg/kg) groups. Each tem had 12 mice, and mice were ig administered with drugs, once daily. Depressive models by forced swimming test, tail suspension test, reserpine-induced ptosis and hypothermia, 5-HTP-induced head twitches were established to observe the antidepressive effects of total flavonoids from *A. mume* var. *mume* f. *viridicalyx*. **Results** Total flavonoids from *A. mume* var. *mume* f. *viridicalyx* (120, 240, and 360 mg/kg) could significantly decrease the time of immobility in the forced swimming test and tail suspension test ( $P < 0.05, 0.01$ ). Total flavonoids from *A. mume* var. *mume* f. *viridicalyx* (240, 360 mg/kg) could significantly antagonized the descent of reserpine-induced ptosis and hypothermia ( $P < 0.05, 0.01$ ), and also could significantly increase the numbers of 5-HTP-induced head twitches ( $P < 0.05, 0.01$ ).

**Conclusion** Total flavonoids from *A. mume* var. *mume* f. *viridicalyx* have obvious antidepressant effect on depressive mice model.

**Key words:** total flavonoids from *Armeniaca mume* var. *mume* f. *viridicalyx*; antidepressant; forced swimming test; tail suspension test; head twitch

抑郁症是一种情感精神障碍性疾病, 主要表现为情感低落、思维迟缓、缺乏主动性、悲观等。近年来, 抑郁症发病率逐年上升。世界卫生组织预计, 到 2020 年, 抑郁症可能成为仅次于心脏病的人类第 2 大疾病。国家卫生和计划生育委员会统计资料显示, 我国抑郁症患者已超过 3 000 万, 年龄趋于年轻化, 自杀和自杀未遂的患者中抑郁症患者占

50%~70%<sup>[1-2]</sup>。中药治疗抑郁症具有不良反应少、可长期服用、较为安全可靠等优点, 因此, 近年来从天然植物中开发和研制新型抗抑郁药受到人们的广泛关注。绿萼梅为蔷薇科杏属植物绿萼梅 *Armeniaca mume* Sieb. var. *mume* f. *viridicalyx* (Makino) T. Y. Chen 的干燥花蕾。《中药大辞典》记载其具有疏肝、和胃、化痰之功效, 用于治疗梅核

收稿日期: 2016-10-27

基金项目: 福建省中青年教育科研项目(JAT160848); 泉州医学高等专科学校科研项目(XJ1424A)

作者简介: 陈明珠(1983-), 女, 硕士, 讲师, 研究方向为药理学。Tel: (0595)22136033 Email: 61153795@qq.com

气、肝胃气痛、食欲不振、头晕、瘰疬<sup>[3]</sup>。本课题组前期研究发现绿萼梅醇提物对抑郁小鼠有一定治疗作用<sup>[4]</sup>。为了进一步验证该作用，本实验通过小鼠强迫游泳实验、悬尾实验、利血平诱导眼睑下垂和体温降低模型、5-羟基色氨酸(5-HTP)诱导小鼠甩头模型探讨绿萼梅总黄酮的抗抑郁作用，为其临床应用提供药效学资料。

## 1 材料

### 1.1 药物与试剂

绿萼梅由鑫森中药材公司批发，批号 150102，产地为浙江，由泉州医学高等专科学校黄秀珍副教授鉴定为蔷薇科植物绿萼型长梗梅 *Armeniaca mume* Sieb. var. *mume* f. *viridicalyx* (Makino) T. Y. Chen 的干燥花蕾。

AB-8 型大孔吸附树脂(上海摩速科学器材有限公司，批号 20150611)；盐酸氟西汀胶囊(礼来苏州制药有限公司分包装，规格 20 mg/粒，批号 5S41A)；利血平(上海圻明生物科技有限公司，质量分数≥98%，批号 151026)；5-HTP(上海源叶生物科技有限公司，质量分数≥99%，批号 YY10085)；盐酸阿米替林片(湖南洞庭药业股份有限公司，规格 25 mg/片，批号 B15031452011)。

### 1.2 仪器与设备

FA2004 电子天平(上海良平仪器仪表有限公司)；Hei-VAP 旋转蒸发仪(Heidolph Instruments GmbH & Co KG)；UV-1800PC-DS2 紫外-可见分光光度计(上海美谱达仪器有限公司)；BW-DTS203 悬尾仪(上海软隆科技发展有限公司)；ZIL-2 小动物自主活动自动控制仪(中国医学科学院)。

### 1.3 实验动物

清洁级昆明种小鼠，体质量 18~22g，雄性，由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供，动物生产合格证号 SCXK(沪)2012-0002，实验期间自由饮食和饮水。

## 2 方法

### 2.1 绿萼梅总黄酮的制备

称取 500 g 粉碎后的绿萼梅，置于装有回流装置的圆底烧瓶中，加入 6 倍量 70%乙醇，水浴回流提取 3 h，趁热抽滤，滤液浓缩。浓缩液过 AB-8 型大孔吸附树脂柱，蒸馏水洗脱，弃掉洗脱液，再用 95%乙醇洗脱，收集洗脱液，得总黄酮。在 500 nm 波长处采用紫外分光光度法测定总黄酮的质量分数为 88.3%。

### 2.2 绿萼梅总黄酮对小鼠行为绝望的影响

**2.2.1 动物分组及给药** 180 只昆明种小鼠分为 A、B、C 3 组，每组 60 只。每组再分别随机分为对照组、阿米替林(20 mg/kg)组、绿萼梅总黄酮(120、240、360 mg/kg)组，每小组各 12 只，每天 ig 给药 1 次。A、B、C 组小鼠分别连续给药 8、11、15 d。

阿米替林片的给药剂量依据说明书的临床用量并按小鼠体表面积折算所得；绿萼梅总黄酮的给药剂量依据课题组预实验结果所得。

**2.2.2 强迫游泳实验** 给药后 1 h，将小鼠放入长 40 cm、宽 30 cm，水深 10 cm 的水桶，水温(25±2)℃，实验共计 6 min，小鼠适应游泳 2 min 后，记录后 4 min 内累计不动时间。不动状态指小鼠在水中停止挣扎、呈漂浮状态、或为使其头部浮在水面仅有细小的肢体活动<sup>[5-6]</sup>。A、B、C 组小鼠在连续给药后第 7、10、14 天进行强迫游泳实验。

**2.2.3 悬尾实验** 给药后 1 h，将小鼠尾端 2 cm 处用黑色胶带固定在悬尾仪上，呈倒挂状态，四周以隔板隔离小鼠视线，头部离台面大于 15 cm，周围保持安静。实验共计 6 min，小鼠适应 2 min 后，记录后 4 min 内的累计不动时间。A、B、C 组小鼠在连续给药后第 8、11、15 天进行悬尾实验。

**2.2.4 自主活动及体质量测定** C 组小鼠末次给药后，称定质量，1 h 后放入自主活动仪内适应 5 min，记录后 5 min 的自主活动次数作为考察指标。

### 2.3 绿萼梅总黄酮对利血平诱导小鼠眼睑下垂和体温的影响

**2.3.1 分组与给药** 72 只昆明种小鼠随机分为对照组、模型组、氟西汀(20 mg/kg 组<sup>[7]</sup>、绿萼梅总黄酮(120、240、360 mg/kg)组，每组 12 只。每天 ig 给药 1 次，连续 14 d，除对照组和模型组给予生理盐水外，其余各组给予相应药物。绿萼梅总黄酮的给药剂量依据课题组预实验结果所得。

**2.3.2 眼睑下垂评分和体温测定** 末次给药 40 min 后，除对照组外，其余各组均 ip 利血平 4 mg/kg，4 h 后进行眼睑下垂评分和体温测定。

眼睑下垂评分<sup>[8]</sup>：0 分，眼睑未关闭；1 分，眼睑关闭 1/4；2 分，眼睑关闭 1/2；3 分，眼睑关闭 3/4；4 分，眼睑全部闭合。

体温测定：体温计用少量液体石蜡润滑后，轻轻插入小鼠肛门约 0.5 cm 处，保留 8 min，记录小鼠体温。

2.4 绿萼梅总黄酮对 5-HTP 诱导小鼠甩头的影响

2.4.1 分组与给药 72 只昆明种小鼠随机分为对照组、模型组、氟西汀 (20 mg/kg) 组<sup>[7]</sup>、绿萼梅总黄酮 (120、240、360 mg/kg) 组, 每组 12 只。每天 ig 给药 1 次, 连续 14 d, 除对照组和模型组给予生理盐水外, 其余各组给予相应药物。绿萼梅总黄酮的给药剂量依据课题组预实验结果所得。

2.4.2 总甩头次数的计算 末次给药 40 min 后, 除对照组外, 其余各组均 ip 5-HTP 200 mg/kg, 记录 20 min 内每只小鼠的总甩头次数<sup>[9-10]</sup>。

2.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件对实验数据进行统计学处理, 结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析和 Dunnett's 检验。

3 结果

3.1 绿萼梅总黄酮对小鼠行为绝望的影响

3.1.1 绿萼梅总黄酮对小鼠强迫游泳实验不动时间

的影响 阿米替林能显著缩短强迫游泳小鼠的不动时间 ( $P < 0.01$ ); 连续给药第 7 天, 绿萼梅总黄酮 120 mg/kg 组的小鼠不动时间有所减少, 但与对照组比较, 没有统计学差异; 240、360 mg/kg 组能显著缩短小鼠不动时间 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )。连续给药第 10、14 天, 绿萼梅总黄酮各剂量组均能显著缩短强迫游泳实验小鼠的不动时间 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ 、 $0.001$ )。提示绿萼梅总黄酮对强迫游泳小鼠不动时间的影响与给药时间、剂量呈相关性, 结果见表 1。

3.1.2 绿萼梅总黄酮对小鼠悬尾实验不动时间的影响 阿米替林能显著缩短悬尾小鼠的不动时间 ( $P < 0.01$ ); 给药第 8 天, 绿萼梅总黄酮 360 mg/kg 组能显著缩短悬尾小鼠的不动时间 ( $P < 0.05$ ); 给药第 11 天, 绿萼梅总黄酮各剂量组均能显著缩短悬尾小鼠的不动时间 ( $P < 0.05$ ); 给药第 15 天, 绿萼梅总黄酮 240、360 mg/kg 组缩短悬尾小鼠不动时间的作用更加明显 ( $P < 0.01$ ), 结果见表 2。

表 1 绿萼梅总黄酮对小鼠强迫游泳实验不动时间的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Table 1 Effect of total flavonoids from *Armeniaca mume* var. *mume* f. *viridicalyx* on immobility time in forced swimming test in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	强迫游泳不动时间/s		
		给药第 7 天	给药第 10 天	给药第 14 天
对照	—	82.75 ± 26.18	95.00 ± 33.77	100.75 ± 34.4
阿米替林	20	47.18 ± 32.5**	45.42 ± 31.71**	31.83 ± 24.3**
绿萼梅总黄酮	120	69.58 ± 27.38	59.25 ± 44.53*	69.83 ± 38.81*
	240	59.44 ± 20.32*	58.67 ± 35.55**	55.75 ± 40.6**
	360	48.33 ± 31.09**	48.00 ± 29.07**	42.67 ± 22.92**

与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$   
\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs control group

表 2 绿萼梅总黄酮对小鼠悬尾实验不动时间的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Table 2 Effect of total flavonoids from *A. mume* var. *mume* f. *viridicalyx* on immobility time in tail suspension test in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	悬尾不动时间/s		
		给药第 8 天	给药第 11 天	给药第 15 天
对照	—	135.57 ± 45.73	132.98 ± 38.48	125.06 ± 35.36
阿米替林	20	90.55 ± 45.84**	67.73 ± 39.15**	52.00 ± 26.66**
绿萼梅总黄酮	120	109.19 ± 48.8	101.64 ± 44.24*	93.40 ± 38.70*
	240	104.73 ± 45.22	95.27 ± 46.24*	79.37 ± 44.15**
	360	95.67 ± 39.59*	95.82 ± 36.36*	69.05 ± 38.44**

与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$   
\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs control group

**3.1.3 绿萼梅总黄酮对小鼠自主活动、体质量的影响** 给药 15 d 后,与对照组比较,绿萼梅总黄酮各剂量组对小鼠自主活动、体质量均无显著影响,提示绿萼梅总黄酮不产生神经兴奋性,结果见表 3。

**3.2 绿萼梅总黄酮对利血平诱导小鼠眼睑下垂、体温的影响**

注射利血平后,能显著诱发小鼠眼睑下垂和体温下降,即模型组与对照组比较有显著差异 ( $P < 0.01$ 、 $0.05$ )。氟西汀能显著抑制小鼠注射利血平后的眼睑下垂和体温降低 ( $P < 0.01$ );绿萼梅总黄酮 240、360 mg/kg 组可显著拮抗利血平诱发的小鼠眼睑下垂、体温降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ),结果见表 4。

表 3 绿萼梅总黄酮对小鼠体质量和自主活动的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Table 3 Effect of total flavonoids from *A. mume* var. *mume* f. *viridicalyx* on weight and locomotor activity of mice ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	体质量/g	自主活动/次
对照	—	36.78 ± 1.51	113.7 ± 22.04
阿米替林	20	35.80 ± 1.98	103.9 ± 22.71
绿萼梅总黄酮	120	35.46 ± 2.32	116.1 ± 22.60
	240	35.44 ± 2.13	120.1 ± 25.19
	360	37.92 ± 2.22	110.5 ± 22.52

表 4 绿萼梅总黄酮对利血平诱导小鼠眼睑下垂、体温降低的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Table 4 Effect of total flavonoids from *A. mume* var. *mume* f. *viridicalyx* on reserpine-induced ptosis and hypothermia in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	眼睑下垂评分/分	体温/°C
对照	—	0	37.78 ± 0.64
模型	—	2.92 ± 1.19 <sup>▲▲</sup>	36.93 ± 0.65 <sup>▲</sup>
氟西汀	20	0.92 ± 0.95 <sup>**</sup>	37.73 ± 0.40 <sup>**</sup>
绿萼梅总黄酮	120	2.08 ± 1.26	37.46 ± 0.55
	240	1.83 ± 1.34 <sup>*</sup>	37.64 ± 0.32 <sup>**</sup>
	360	1.58 ± 1.12 <sup>**</sup>	37.69 ± 0.33 <sup>**</sup>

与对照组比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$  <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

<sup>▲</sup> $P < 0.05$  <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group

**3.3 绿萼梅总黄酮对 5-HTP 诱导小鼠甩头的影响**

与对照组比较,注射 5-HTP 后,模型组能显著增加小鼠甩头次数 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,氟西汀显著增加 5-HTP 诱导的小鼠甩头次数 ( $P < 0.05$ ),绿萼梅总黄酮 240、360 mg/kg 能显著增加小鼠甩头次数 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ),结果见表 5。

**4 讨论**

强迫游泳实验、悬尾实验是用于筛选抗抑郁药物的经典动物行为绝望抑郁模型。但中枢兴奋药、抗阻按药、抗惊厥药也能减少实验动物的不动时间,这是通过影响脑内交感神经、增加实验动物的自主活动来实现的,而这种影响是非选择性的<sup>[11-12]</sup>。通过自主活动实验能排除该种假阳性结果。本实验中,绿萼梅总黄酮 120、240、360 mg/kg 组能显著缩短强迫游泳、悬尾小鼠不动时间,且该作用与时间呈正相关,连续给药时间越长,绿萼梅总黄酮的作用

越强。此外,小鼠自主活动实验显示绿萼梅总黄酮对小鼠自主活动次数没有显著影响,提示绿萼梅总

表 5 绿萼梅总黄酮对 5-羟基色氨酸诱导小鼠甩头的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Table 5 Effect of total flavonoids from *A. mume* var. *mume* f. *viridicalyx* on 5-HTP-induced head twitches in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	小鼠甩头/次
对照	—	0
模型	—	16.58 ± 5.77 <sup>▲▲</sup>
氟西汀	20	40.67 ± 9.54 <sup>**</sup>
绿萼梅总黄酮	120	20.17 ± 5.52
	240	22.42 ± 6.98 <sup>*</sup>
	360	31.75 ± 7.13 <sup>**</sup>

与对照组比较: <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

<sup>▲▲</sup> $P < 0.01$  vs control group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs model group

黄酮有一定的抗抑郁作用,但不产生神经兴奋性。

利血平通过降低脑内突触间隙的单胺类神经递质而产生降压作用,研究显示某些患者长期应用利血平后出现抑郁症状,该症状与利血平的作用机制相关<sup>[13]</sup>,所以利血平也常用于抑郁模型的建立。本实验通过注射利血平诱导小鼠眼睑下垂、体温降低来考察绿萼梅总黄酮抗抑郁的作用,结果表明,绿萼梅总黄酮能显著抑制利血平引起的小鼠眼睑下垂和体温降低,提示绿萼梅总黄酮抗抑郁作用的机制可能与影响脑内单胺类递质水平有关。

脑内 5-HT 水平低下一直被认为是抑郁症发病的主要机制之一,给予外源性 5-HT,可以有效缓解抑郁症状。5-HTP 是 5-HT 的前体,注射高剂量的 5-HTP 可以诱导小鼠出现甩头现象,增加 5-HT 的抗抑郁药物可以增强这种现象<sup>[14]</sup>。本实验通过小鼠腹腔注射 5-HTP,观察记录小鼠甩头次数,结果显示,绿萼梅总黄酮 240、360 mg/kg 组能显著增强 5-HTP 诱导的小鼠甩头次数,提示绿萼梅总黄酮抗抑郁的作用可能与增加脑内 5-HT 水平有关。

综上所述,绿萼梅总黄酮对小鼠行为绝望、利血平及 5-HTP 诱导的抑郁均有显著影响,说明绿萼梅总黄酮具有抗抑郁作用,其作用机制是否与 5-HT 水平有关仍有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] 樊 凌,符文彬. 抑郁症的文献及生存质量研究现状 [C]. 广东省针灸学会第十一次学术研讨会论文集汇编. 广州: 广东省针灸学会, 2010: 474-477
- [2] 苏光悦. 小柴胡汤抗抑郁作用及其调节脑内神经递质、神经营养因子和雌性激素的相关机制研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2014.
- [3] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上册. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 735.

- [4] 陈 静,陈明珠,黄玉香,等. 绿萼梅提取物对小鼠的抗抑郁作用 [J]. 海峡药学, 2016, 28(7): 20-22.
- [5] Porsolt R D, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments [J]. *Nature*, 1977, 266(5604): 730-732.
- [6] 匡胜男,罗 映,田小燕,等. 美洛昔康改善慢性应激大鼠抑郁行为的机制初探 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(2): 263-268.
- [7] 李成付,陈雪梅,陈少玫,等. 陈皮提取物改善慢性温和不可预知应激小鼠行为和海马BDNF的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 151-154.
- [8] 张均田. 现代药理实验方法 [M]. 上册. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1998: 1061-1062.
- [9] Corne S J, Pickering R W, Warne B T. A method for assessing the effect of drugs on the central action of 5-hydroxytryptamine [J]. *Brit J Pharmacol*, 1963, 209(1): 106.
- [10] Goodwin G M, Green A R, Johnson P. 5-HT<sub>2</sub> receptor characteristics in frontal cortex and 5-HT<sub>2</sub> receptor-mediated head-twitch behavior following antidepressant treatment to mice [J]. *Br J Pharm* 1984, 83(1): 235-242.
- [11] Betin C, Defeudis F V, Blavet N, et al. Further characterization of the behavioural despair in mice: Positive effects of convulsants [J]. *Physiol Behav*, 1982, 28(2): 307-311.
- [12] Kitada Y, Miyauchi T, Satoh A, et al. Effects of antidepressants in the rat forced swimming test [J]. *Eur J Pharmacol*, 1981, 72(2-3): 145-152.
- [13] Savegnago L, Jesse C R, Rocha J B T, et al. Monoaminergic agents modulate antidepressant-like effect caused by diphenyl diselenide in rats [J]. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(6): 1261-1269.
- [14] Su G Y, Yang J Y, Wang F, et al. Xiaochaihutang prevents depressive-like behaviour in rodents by enhancing the serotonergic system [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(6): 823-834.