



不同时间点不同应激方法致大鼠焦虑样行为的研究

赵洪庆¹, 韩远山², 杜青¹, 杨琴², 王宇红^{1*}, 杨蕙², 孟盼¹

(1. 湖南中医药大学, 湖南省中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地, 长沙 410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

【摘要】 目的 从不同时间点比较几种不同的应激方法建立焦虑大鼠模型的生物学特点, 为寻找最合适的造模方法提供实验依据。**方法** 70 只大鼠随机分为正常组、空瓶应激组、慢性情绪应激(chronic emotional stress, CES)组、束缚应激 3 h 组、束缚应激 6 h 组, 分别进行造模, 于实验第 7 d、14 d、21 d 分别采用高架十字迷宫和场景恐惧测试测定大鼠的焦虑样行为, 旷场测试考察大鼠的焦虑或抑郁样行为, 强迫游泳实验测定大鼠的抑郁样行为, 采用 Elisa 试剂盒检测大鼠海马组织中 5-HT、DA 含量。**结果** 焦虑样行为学测试结果表明, 第 14 天起, 空瓶应激组、CES 组、束缚应激 6 h 组大鼠开始产生焦虑样行为, 此后焦虑样行为愈发明显, 强迫游泳实验结果表明, 束缚 6 h 组大鼠的不动时间于第 7 d 起即显著增加($P < 0.05$)。同时, 与正常大鼠比较, 空瓶应激组和 CES 组大鼠海马 5-HT、DA 含量于第 14 天开始显著上升($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 在上述几种焦虑模型中, 束缚应激 3 h 焦虑样行为不明显; 束缚应激 6 h 可能由于应激时间过长, 表现出抑郁样行为。空瓶应激和 CES 能成功建立焦虑大鼠模型, 且其焦虑行为表征有一定差异, 可根据不同的实验目的选择对应的模型方法。

【关键词】 焦虑模型; 空瓶应激; 慢性情绪应激; 慢性束缚应激

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 01-0022-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.01.005

Research of different methods of stress-induced anxiety-like behavior in rats at different time points

ZHAO Hong-qing¹, HAN Yuan-shan², DU Qing¹, YANG Qin², WANG Yu-hong^{1*}, YANG Hui², MENG Pan¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Training Bases, Hunan Key Laboratory of Chinese Materia Medica

Powder and Innovative Drugs Established by Provincial and Ministry, Changsha 410208, China;

2. First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

【Abstract】 Objective To compare the biological characteristics of several different anxiety rat models established by different methods of stress at different time points and provide experimental basis for the most appropriate modeling methods. **Methods** 60 rats were randomly divided into normal, empty bottle stress, chronic emotional stress (CES) group, restraint stress for 3h, 6h, and modeling respectively. In the experimental 7 d, 14 d, 21 d, elevated plus maze and fear condition system was used to test anxiety-like behavior in rats, open field test to study anxiety or depression-like behavior, forced swimming test was used to detect depression-like behavior in rats, and using the Elisa test kit to detect the contents of 5-HT, DA in the hippocampus in rats. **Results** Anxiety-like behavioral test results showed that rats in empty bottle stress, CES, 6 h restraint stress group started to have anxiety-like behavior since 14 d, then anxiety-like behavior

【基金项目】 湖南省科技厅重点项目(2015DK3003); 湖南省研究生创新课题(CX2016B371, 2016CX14)。

【作者简介】 赵洪庆(1992-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中药神经药理。E-mail: 516005398@qq.com

【通讯作者】 王宇红(1965-), 女, 博士生导师, 研究方向: 中药神经药理。E-mail: wyh107@126.com

was becoming increasingly apparent. Forced swimming test results showed that immobility time in 6 h restraint rats was significantly increased in the first 7 d ($P < 0.05$). Meanwhile, compared with control group, hippocampal 5-HT, DA contents in empty bottle stress and CES rats increased significantly since 14 d. **Conclusions** Among several stress methods established anxiety model, anxiety-like behavior in 3 h restraint stress was not obvious; 6 h restraint stress exhibited a depression-like behavior in the forced swimming test might be due to prolonged stress. Empty bottle stress and CES can successfully establish the anxiety rat model, and the anxiety behavior of the rats have some differences. Corresponding model methods can be selected according to different experimental purposes.

【Key words】 Anxiety model; Empty bottle stress; Chronic emotional stress; Chronic restraint stress

焦虑症是以焦虑为主要特征的神经症,临床表现为没有事实根据也无明确客观对象的紧张担心、恐惧不安等情绪。随着人们工作和生活节奏的加快,焦虑症的发病率呈明显上升趋势,已成为世界性的公共卫生问题。流行病学调查显示,焦虑症的终生患病率为 5%,而用于该病的费用约占精神类疾病支出总费用的 30%^[1]。对焦虑症发病机制的研究已成为目前医学关注的热点,而寻找一种客观、规范、重复性好的动物模型,是研究疾病的重要基础。目前,建立焦虑动物模型多采用慢性心理应激的方法,主要包括不确定性空瓶饮水应激、慢性情绪应激(chronic emotional stress, CES)、慢性束缚应激三大类^[2]。本研究旨在建立上述三类焦虑动物模型,并基于不同时间点,从动物行为学到脑内单胺递质含量进行比较研究,寻找最合适的焦虑动物应激模型。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠 70 只,雄性,200~220 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[SCXK(湘)2013-0004],饲养于湖南中医药大学第一附属医院 SPF 级实验动物中心[SYXK(湘)2015-0003]。大鼠购入后先适应性饲养 5 d,实验期间大鼠均在室温(24 ± 2)℃、相对湿度(50 ± 5)% 环境下喂养。并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 试剂与仪器

大鼠 5-HT、DA 酶联免疫分析(Elisa)试剂盒购自 Sigma 公司;DL-1 高架十字迷宫购自长沙肯基科技发展有限公司;5417R 低温高速离心机购自 Eppendorf 公司;MultiskanMK3 型酶标仪购自 Thermo 公司;斯金纳箱购自 Panlab 公司;大鼠束缚器购自安徽正华生物仪器公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组与造模

70 只 SD 大鼠共分为 5 个组,包括正常组、空瓶应激组、CES 组、束缚应激 3 h 组、束缚应激 6 h 组,每组 14 只。除正常组外,各模型组均按各自造模方法进行造模(具体造模方法如下),分别于实验第 7 d、14 d、21 d 进行行为学测试,并于行为学测试完成后麻醉部分大鼠,断头取脑,在冰盘上迅速剥离双侧海马,液氮中速冻保存,待测单胺类递质 5-HT、DA 含量。

空瓶应激组:采用不确定性空瓶饮水应激模型,进行定时喂水训练 7 d。定时喂水训练为每日 2 次,时间分别为 8:00~8:10 和 18:00~18:10,此两个时间段内给动物饮水,其他时间不再给水。7 d 后开始进行应激实验,在上述两个时间段内随机选取一个作为空瓶应激时间点,给动物以空水瓶诱发其情绪应激,另一个时间段给动物饮水^[3]。

CES 组:采用慢性应激的方法,动物每笼 4 只,应激方法包括光照或黑暗 24 h,拥挤 24 h,孤养 24 h,每天下午 3:00~6:00 禁食或禁水 1 h,电击(20 次,持续 5 s,10 mA,间隔 30 s),45°倾笼 24 h,每天采用 1 种应激,同种应激不连续出现^[4]。

慢性束缚应激 3 h 组:将动物束缚于特制的束缚器上,每日上午束缚 1 次,每次 3 h^[5]。

慢性束缚应激 6 h 组:将动物束缚于特制的束缚器上,每天 9:00~15:00 进行束缚,共 6 h^[6]。

1.3.2 高架十字迷宫实验

将大鼠放入迷宫的中央平台处,使其头部正对封闭臂,释放后记录以下指标:① 进入开放臂次数(OE);② 进入封闭臂次数(CE)③ 进入开放臂时间(OT);④ 进入封闭臂时间(CT)。由上述指标计算出:① 进入开放臂的比例(OE%): $OE/(OE+CE) \times 100\%$;② 开放臂停留时间比例(OT%): $OT/(OT+CT) \times 100\%$ 。每只大鼠测试 5 min。

1.3.3 旷场测试

将大鼠放入到一个长宽高为 80 cm×80 cm×40 cm 的黑色敞箱中,敞箱底面平均划分为 25 个小方

格。实验前 30 min 将待测大鼠放入测试房间,大鼠从敞箱中央放入,观察记录大鼠 4 min 内水平运动格数以及垂直竖立次数,计算水平和垂直得分的总和。

1.3.4 场景恐惧测试

测试前 1 d 对大鼠进行训练,大鼠在斯金纳箱适应 2 min 后,给予 30 s 的噪音(5 kHz, 75 dB),在噪音结束最后 2 s 同时给予电击(50 V),大鼠继续呆在箱内 30 s,然后取出放回笼内,24 h 后进行测试,将大鼠放入斯金纳箱,2 min 后给予 60 s 的噪音,记录 60 s 内大鼠的不动(freezing)时间百分比^[7]。

1.3.5 强迫游泳实验

将大鼠放入高、直径为 50 cm × 20 cm 的圆柱形水缸中,水深约 40 cm,水温保持在(25 ± 2)℃。实验开始后 1 min 为适应时间,适应结束后记录 5 min 内大鼠的不动时间(大鼠两前爪停止游动,身体呈漂浮状态记为不动)。

1.3.6 Elisa 检测

试剂盒采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验。往预先包被 5-HT、DA 抗体的微孔中,依次加入标本、标准品、HRP 标记的检测抗体,经过温育并彻底洗涤。用底物 TMB 显色,TMB 在过氧化物酶的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成最终的

黄色。颜色的深浅与脑内单胺递质含量呈正相关。用酶标仪在 450 nm 波长下测定光密度值。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计,实验数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间差异比较采用单因素方差分析,两两比较方差齐时采用 LSD 检验法,方差不齐时采用 Dunnett's T3 进行两两比较, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 高架十字迷宫实验结果

结果见表 1。从第 14 天开始,空瓶应激组、CES 组、束缚应激 6 h 组大鼠的 OE% 值、OT% 值均显著下降,差异都统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。其中,CES 组大鼠在开臂中的次数及停留时间均明显比其他组少,大鼠爬到封闭臂后即进入不动状态。

2.2 旷场测试结果

结果见表 2。与正常组比较,空瓶应激组、CES 组、束缚应激 6 h 组大鼠的自主活动次数均在 14 d 开始显著下降,其中,CES 组下降的最为显著,其活动次数类似于抑郁模型大鼠。此外,束缚应激 3 h 组大鼠活动次数有所下降,但结果无统计学意义。

表 1 各组大鼠高架十字迷宫结果比较($\bar{x} \pm s, n = 8, \%$)
Tab. 1 Comparison of the elevated plus maze results in each group

组别 Groups	7 d		14 d		21 d	
	OE	OT	OE	OT	OE	OT
正常组 Control group	40.0 ± 7.6	17.5 ± 4.0	42.1 ± 11.7	16.7 ± 4.3	37.8 ± 6.5	17.7 ± 4.8
空瓶组 Empty bottle group	43.2 ± 9.4	17.9 ± 9.3	27.8 ± 7.6 *	10.7 ± 3.5	22.5 ± 3.2 *	8.1 ± 3.8 **
CES 组 CES group	32.5 ± 9.9	11.4 ± 5.3	4.5 ± 3.2 **	4.8 ± 2.7 **	4.9 ± 2.8 **	3.3 ± 1.7 **
束缚 3 h 组 3 h restraint group	39.6 ± 6.5	19.7 ± 4.6	34.6 ± 12.2	13.0 ± 4.2	26.7 ± 7.8	13.1 ± 5.4
束缚 6 h 组 6 h restraint group	29.1 ± 9.1	10.4 ± 5.6	17.5 ± 8.3 **	6.3 ± 3.4 **	16.6 ± 7.5 *	9.9 ± 2.1 *

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note. Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 2 各组大鼠自主活动情况($\bar{x} \pm s, n = 8, \text{num}$)
Tab. 2 Comparison of the locomotor activity results in each group

组别 Groups	7 d	14 d	21 d
正常组 Control group	81.7 ± 16.2	57.3 ± 26.7	52.0 ± 16.3
空瓶组 Empty bottle group	47.5 ± 15.6	26.5 ± 12.1 *	24.6 ± 9.3 *
CES 组 CES group	82.0 ± 21.8	3.4 ± 1.5 **	3.1 ± 0.8 **
束缚 3 h 组 3 h restraint group	84.8 ± 18.0	44.7 ± 22.8	46.0 ± 15.7
束缚 6 h 组 6 h restraint group	77.5 ± 23.8	37.8 ± 19.8 *	17.7 ± 10.8 *

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note. Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 3 各组大鼠场景恐惧 freezing 时间比($\bar{x} \pm s, n = 8, \%$)
Tab.3 Comparison of freezing time in fear condition test in each group

组别 Groups	7 d	14 d	21 d
正常组 Control group	11.7 ± 4.2	39.3 ± 20.0	38.1 ± 17.7
空瓶组 Empty bottle group	8.5 ± 3.6	79.9 ± 20.9 **	81.7 ± 9.3 **
CES 组 CES group	12.1 ± 3.8	89.3 ± 20.1 **	84.0 ± 21.1 *
束缚 3 h 组 3 h restraint group	9.5 ± 5.0	78.2 ± 14.9 **	76.6 ± 15.7 *
束缚 6 h 组 6 h restraint group	19.5 ± 7.8	76.9 ± 11.7 *	75.2 ± 21.3 *

注:与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。
Note. Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 4 各组大鼠强迫游泳不动时间比较($\bar{x} \pm s, n = 8, s$)
Tab.4 Comparison of immobile time in forced swimming test in each group

组别 Groups	7 d	14 d	21 d
正常组 Control group	5.3 ± 2.5	10.5 ± 2.1	18.5 ± 7.8
空瓶组 Empty bottle group	10.0 ± 2.1	8.5 ± 3.4	19.7 ± 13.4
CES 组 CES group	9.5 ± 2.5	17.7 ± 6.6	21.6 ± 9.3
束缚 3 h 组 3 h restraint group	8.1 ± 3.0	18.3 ± 7.7	19.0 ± 13.5
束缚 6 h 组 6 h restraint group	14.7 ± 7.5 *	41.6 ± 11.9 **	62.0 ± 25.6 **

注:与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。
Note. Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 5 各组大鼠脑海马组织 5-HT、DA 含量($\bar{x} \pm s, n = 6, \text{pg/mg}$)
Tab.5 Comparison of the contents of 5-HT、DA in rats brain in each group

组别 Groups	5-HT			DAT		
	7 d	14 d	21 d	7 d	14 d	21 d
正常组 Control group	288.4 ± 76.3	287.3 ± 41.4	292.1 ± 48.4	147.5 ± 31.3	150.7 ± 25.3	145.1 ± 18.7
空瓶组 Empty bottle group	290.1 ± 44.3	297.8 ± 89.5	317.0 ± 38.3 *	149.3 ± 43.3	156.5 ± 22.8	157.7 ± 12.8 *
CES 组 CES group	285.4 ± 62.1	337.8 ± 55.7 *	359.4 ± 57.9 **	151.3 ± 37.8	159.0 ± 21.5	165.0 ± 17.4 *
束缚 3 h 组 3 h restraint group	291.2 ± 78.3	289.0 ± 31.2	282.5 ± 57.2	150.4 ± 12.2	152.5 ± 42.9	147.8 ± 27.3
束缚 6 h 组 6 h restraint group	293.4 ± 32.2	284.5 ± 42.3	279.5 ± 31.5	142.4 ± 21.7	146.3 ± 61.0	142.4 ± 47.8

注:与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。
Note. Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

2.3 场景恐惧测试结果

结果见表 3。与正常组比较,各模型组大鼠从第 14 天开始 freezing 时间显著增加,并且趋于稳定。各模型组之间 freezing 时间差别不大,无统计意义。

2.4 强迫游泳实验结果

结果见表 4。与正常组比较,束缚应激 6 h 组大鼠从第 7 天开始不动时间显著增加,并随着造模时间的增加,不动时间增加。其余组与正常组比较均无统计学意义,表明该组大鼠无明显的抑郁样行为。

2.5 Elisa 检测结果

结果见表 5。与正常组比较,21 d 时空瓶应激组和 CES 组大鼠脑海马组织 5-HT、DA 含量明显上升,其中 CES 组上升最为显著。同时,与正常组比较,束缚应激 3 h 和 6 h 组大鼠脑内的 5-HT、DA 含量与正常组差别不大,其中束缚应激 6 h 组 5-HT、DA 含量均有逐渐下降趋势。

3 讨论

慢性应激是焦虑抑郁等情绪疾病的重要发病因素之一,也是建立情绪类疾病动物模型的常用方法。本实验通过对比分析三类不同的焦虑动物模型应激方法,通过不同时间点摸索各应激模型的特点,从动物行为学及脑内神经递质改变两方面,寻找一种模拟临床疾病特征的焦虑动物模型。

高架十字迷宫是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,是经典的动物焦虑行为测试仪器。本实验研究发现,除束缚 3 h 组外,各模型组自 14 d 开始 OE%、OT% 值显著下降,显示各动物均表现出明显的焦虑行为。场景恐惧测试是用于研究啮齿类动物环境相关条件性恐惧的实验。啮齿类动物在恐惧时会表现出特有的不动状态(freezing),保持静止不动的防御姿势,常用于研究

焦虑样行为^[8]。本实验研究发现,与正常组比较,各焦虑模型组的 freezing 时间均显著上升。巧合的是,和高架十字迷宫测试结果类似,CES 组大鼠的 freezing 时间也是各模型组中最长的,说明此两种焦虑样行为测试结果可能具有一定的关联性。

旷场实验是评价实验动物在新异环境中自主行为、探究行为与紧张度的一种常用行为学方法,常用于检测实验动物的焦虑或抑郁样行为^[9]。本实验研究发现,相比于正常组,空瓶应激组、CES 组、束缚应激 3 h 和 6 h 组大鼠的自主活动次数均下降,与文献报道相符合^[10]。然而,令人惊奇的发现是 CES 组大鼠在第 14、21 天的测试中都是直接躲到敞箱角落不动,与以往课题组研究的抑郁大鼠表现相类似,而该组大鼠在笼内时十分活泼,强迫游泳实验结果也表明,在绝望状态下该组大鼠的不动时间很短,与正常组无差异,说明无明显抑郁样行为。为了探索大鼠的这一行为,将笼内其余大鼠放入敞箱,发现原来躲在角落的大鼠开始有探索行为,并最终四只大鼠各占据敞箱一角。经查阅书籍文献并联系其他行为学结果,本课题组确定该行为也属于焦虑障碍的一种,急性焦虑或者称之为惊恐障碍,表现出反复强烈的惊恐状态。

强迫游泳实验是使动物处于绝望状态,是最常用的研究动物抑郁样行为的测试方法,广泛用于抗抑郁药物的研究^[11]。根据本实验结果,除慢性束缚应激 6 h 外,其余组与正常组比较,无统计学意义,说明其余模型组动物并不表现出抑郁样行为。综合行为学结果发现,束缚应激 6 h 能同时诱导出焦虑和抑郁样行为,而焦虑和抑郁是关联性很强的两种疾病,因此应激造模过程中可能由焦虑逐渐向抑郁行为过渡,两种疾病伴随着发生。然而,由于表现出抑郁行为,因此束缚应激 6 h 不能作为焦虑动物模型的最优选择。

单胺神经递质假说是关于焦虑症发病机制的一种经典假说,假说认为,单胺类神经递质的改变在焦虑症的发病过程中起着关键作用^[12]。研究表明,焦虑症患者及焦虑模型大鼠都存在脑内单胺递质含量升高的现象^[13-14]。本实验观察的单胺类神经递质 5-HT、DA 均是与焦虑发生有密切关系的神经递质。实验结果表明,与正常组比较,21 d 时空瓶应激组大鼠海马 5-HT、DA 含量显著升高,CES 组则从第 14 天起即显著上升,而慢性束缚 3 h 和 6 h 组并未有明显的改变,甚至还有下降的趋势。此外,

本实验发现在各模型组中,CES 组单胺递质含量上升最为显著,表明在惊恐状态下脑内单胺递质可能会有明显的上升,该结论需要进一步的研究验证。

综上所述,本实验研究发现,在几种常用的慢性应激焦虑模型方法中,空瓶应激和 CES 均能成功建立焦虑模型,其中空瓶应激建立焦虑模型时程以 21 d 最佳,CES 模型则以 14 d 为最佳。

参考文献:

- [1] Weisberg RB. Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation, and course [J]. J Clin Psychiatry, 2009,70 (6):4-10.
- [2] 杨超, 丰广魁. 焦虑动物模型造模方法述评 [J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(11):1135-1138.
- [3] 董宁, 唐启盛, 赵瑞珍, 等. 疏肝清热健脾法对广泛性焦虑大鼠脑内 bax、bcl-2 表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(6):383-387.
- [4] Golkar, Armital, Johansson, *et al.* The Influence of Work-Related Chronic Stress on the Regulation of Emotion and on Functional Connectivity in the Brain [J]. PLoS ONE, 2014, 9(9):1-11.
- [5] 赵宏波, 白晓晖, 李晓娟. 逍遥散治疗慢性束缚应激焦虑模型大鼠行为学评价 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5):1669-1673.
- [6] 张俊芳, 张忠敏, 赵鑫, 等. 磷酸二酯酶 4 抑制剂咯利普兰逆转慢性束缚应激诱导的大鼠抑郁和焦虑样行为 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(10):1729-1739.
- [7] Catherine S John, Elizabeth I Sypek, William A, *et al.* Blockade of the GLT-1 Transporter in the Central Nucleus of the Amygdala Induces Both Anxiety and Depressive-Like Symptoms [J]. Neuropsychopharmacology, 2015, 40(7):1700-1708.
- [8] 陈伟海, 乔婧, 杨瑜. 情景变换诱发已消退恐惧记忆重现的神经环路 [J]. 心理科学进展, 2014, 22(10):1585-1596.
- [9] Valentina Gigliucci, Shane Gormley, Sinead Gibney, *et al.* Characterisation of the antidepressant properties of nitric oxide synthase inhibitors in the olfactory bulbectomised rat model of depression [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2014, 24(8):1349-1361.
- [10] 孙世光, 李子峰, 刘健, 等. 昆明小鼠焦虑与抑郁动物模型相关性研究:明暗箱实验与悬尾实验 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(2):289-293.
- [11] 孙秀萍, 李腾飞, 石哲, 等. 人参总皂苷和远志总苷配伍对小鼠抗抑郁作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(6):30-36.
- [12] 胡秦, 刘新民. 神经递质与焦虑动物模型 [J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(10):635-638.
- [13] 和昱辰, 张波, 瞿玮, 等. 血清单胺类神经递质及其代谢产物在重度抑郁症及抑郁共病焦虑障碍诊断中的应用 [J]. 中药材, 2014, 36(8):806-810.
- [14] 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.

[收稿日期]2016-06-15