

李晓媛,周星,武鹏,等. 大鼠恐惧应激模型的建立及视觉认知效果分析[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(1): 19-24.

Li XY,Zhou X,Wu P, et al. Establishment of a model of fear stress and its effects on visual cognition in rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(1): 19-24.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.01.004

大鼠恐惧应激模型的建立及其视觉 认知效果分析

李晓媛¹,周星¹,武鹏¹,刘强¹,王振龙^{2*}

(1. 郑州大学电气工程学院,郑州 450001; 2. 郑州大学生命科学学院,郑州 450001)

【摘要】 目的 构建不同程度恐惧应激大鼠模型,探究恐惧应激对 LE 大鼠视觉认知能力的影响。**方法** 采用足底电击作为应激刺激,设计认知抉择实验,采集杏仁核脑区神经响应信号进行功能网络分析,评价大鼠视觉认知效果。首先,将实验大鼠分成强(S+)、弱(S)恐惧应激组与对照组(N),分别设定不同强度的足底电击刺激;然后对其进行单一图形“△”的视觉认知强化训练;最后,采用双图(“△”和“十”图形)进行视觉抉择测试实验。另外结合复杂网络理论,构建恐惧应激大鼠杏仁核神经核团的视觉认知功能网络,通过平均路径长度和聚类系数表征脑功能网路的信息传递效率。**结果** 完成视觉认知强化训练所需时间,S+组显著高于S、N组,强化训练前期S组显著高于N组,后期两组无显著性差异;认知抉择实验中,S组与N组均形成视觉认知联结,而S+组未形成视觉认知联结;脑功能网络分析中,S组与N组杏仁核神经元之间形成有效的视觉信息传递,而S+组未形成。**结论** 恐惧应激对视觉认知造成消极影响,且随着恐惧程度的增强认知效果显著变差。

【关键词】 恐惧应激;恐惧记忆;视觉认知;脑功能网络;大鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 01-0019-06

Establishment of a model of fear stress and its effects on visual cognition in rats

LI Xiaoyuan¹, ZHOU Xing¹, WU Peng¹, LIU Qiang¹, WANG Zhenlong^{2*}

(1. School of Electrical Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China.

2. School of Life Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)

Corresponding author: WANG Zhenlong. E-mail: wzl@zzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To establish a model for different degrees of fear stress and explore the effect of fear stress on visual cognitive ability in Long-Evans rats. **Methods** Foot shock was used as a stress stimulus and a cognitive choice experiment was designed, and then the neural response of the amygdala was measured for functional network analysis to evaluate the effects of fear stress on visual cognition. First, the rats were divided into strong (S+) and weak (S) fear stress groups and a control group (N) and treated with different degrees of foot shock stimulation. Then, intensive visual cognitive training was conducted with a single image (“△”). Finally, a cognitive choice experiment was conducted with two images

【基金项目】国家自然科学基金(61673353);河南省科技攻关项目(162102310167);河南省高等学校重点项目(17A120004);河南省脑科学与脑机接口技术重点实验室项目(HNBBL17006)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (61673353), Science and Technology Research Project of Henan Province (162102310167), a Key Science and Technology Program of Henan Province (17A120004), Open Foundation of Henan Key Laboratory of Brain Science and Brain-Computer Interface Technology (HNBBL17006).

【作者简介】李晓媛(1972—),女,博士,副教授,研究方向:神经信号处理。Email: lixiaoyuan@zzu.edu.cn

【通信作者】王振龙(1971—),男,博士,教授,研究方向:动物学。Email: wzl@zzu.edu.cn

(“△”和“十”)。We combined our results with the complex network theory to construct a visual cognitive functional network of the amygdala in rats under fear stress, in which the information transfer efficiency was represented by the average path length and clustering coefficient. **Results** The time required to complete intensive visual cognitive training was significantly higher in the groups S+ than S and N, and was significantly higher in the groups S than N at the early stage of intensive training but showed no significant difference at the later stage. In the cognitive choice experiment, a visual cognitive connection was formed in the groups S and N, while no visual cognitive connection was formed in the group S+. In the brain functional network analysis, effective visual information transmission was observed in the groups S and N, while no visual information transmission was observed in the group S+. **Conclusions** Fear stress has negative effects on visual cognition, and the cognitive effects become significantly worse as the degree of fear increases.

【**Keywords**】 fear stress; fear memory; visual cognition; functional network; rat

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

恐惧记忆是一种防御性的情绪过程,对动物和人类认知学习具有重要的影响^[1]。正常范围内的恐惧刺激不会使人致病,但长时间或强烈恐惧刺激可能超出机体的适应能力和耐受程度,导致机体应激性损伤,严重影响学习认知能力^[2]。

目前的研究由于受到伦理限制,学者多采用动物行为学实验探究恐惧记忆对认知功能影响^[3]。2011 年,潘霄等^[4]采用条件性恐惧实验范式小鼠在恐惧记忆下进行学习探索,证明恐惧记忆对小鼠学习能力产生消极影响;2015 年,Schmidt 等^[5]的研究证明恐惧记忆会造成受试者反应迟钝;2016 年,Frankland 等^[6]的研究表明足底电击刺激能对正常鼠类大脑产生高频率神经刺激,形成快速有效的恐惧记忆;2017 年, Piao 等^[7]采用单次延长应激(single prolonged stress, SPS)模型构造应激型大鼠,结果发现一定程度应激能随着时间消退。此外,在恐惧记忆对认知的影响研究中,发现大脑中杏仁核(amygdala, AMG)是负责情绪调控与认知的重要脑区^[8]。2015 年, Amir 等^[9]运用条件反射原理,证明恐惧能激活大鼠 AMG 神经元核团;2016 年,师黎等^[10]在恐惧视觉建立中采用神经元集群熵编码,表明大鼠 AMG 神经核团是以神经元集群方法对恐惧信息进行编码。上述研究通过动物行为学和神经电生理学分析恐惧记忆对视觉认知能力的影响,但是缺乏量化分析不同恐惧强度对视觉认知的影响。

本文参考项目组前期实验范式设计经验,建立 Long-Evans (LE) 大鼠不同强弱程度的恐惧应激模型^[10],完成视觉认知训练^[11]。构建 AMG 神经核团的视觉认知功能网络,量化分析恐惧应激下视觉认知信息传递的效率。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物和分组

清洁级雄性 Long Evans (LE) 大鼠 12 只,体重 230 ~ 260 g, 10 ~ 13 周龄,由中国科学院上海生命科学研究院斯莱克实验动物有限责任公司引进【SCXK(沪)2012-0002】,由河南省实验动物中心进行饲养繁殖【SYXK(豫)2017-0001】,每个饲养箱 2 只大鼠,光周期为 12 L:12D, L=0800-2000,湿度维持在(60 ± 5)%,温度控制在(22 ± 1)℃,提供充足的大鼠颗粒饲料(河南省实验动物中心)和饮水,用锯末做巢垫物。

经自主研发的啮齿类动物视觉认知行为功能自动化测评系统【专利号:2013100376373】测试筛选,视力正常。将动物随机分为对照组 N($n=4$)、应激组(轻度恐惧应激组 S, $n=4$;重度恐惧应激组 S+, $n=4$)。实验期间大鼠体重维持在 80% ~ 85% 基线,训练前 6 h 停止给食及喂水^[12]。本研究涉及的动物饲养及训练过程均经过郑州大学生命科学伦理审查委员会审查合格,研究内容和过程遵循国际及国家颁布的有关生物医学研究的伦理要求。

1.1.2 实验设备

采用多功能动物行为分析系统(LabState, 安来软件科技有限公司,中国),该系统包括大鼠奖惩学习行为箱(33 cm × 30 cm × 33 cm),箱体由两面不锈钢墙壁、一面液晶显示屏、一面可开启的有机塑料门构成;顶部的有机塑料盖子四角分布通气孔,底部为等间距可通电的不锈钢栅栏。分析软件实现动物行为监控、分析和设计实验范式等功能。

1.2 方法

总体实验分为三个流程(图 1a)。Step 1:采用足底电击刺激构建恐惧应激大鼠模型;Step 2:通过强化学习方法实现图形认知;Step 3:采用视觉探索方法进行认知抉择,评价恐惧应激大鼠的视觉认知效果。

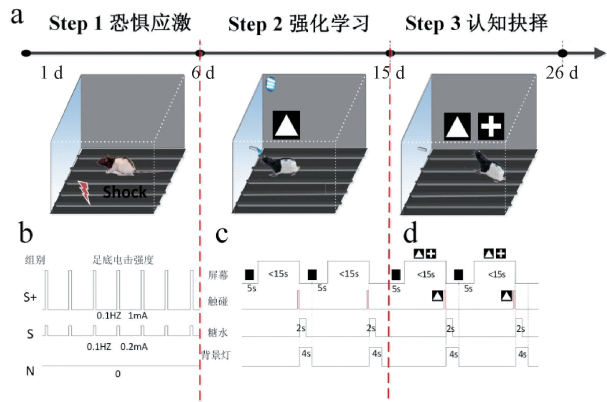


图 1 总体实验流程图

Figure 1 Overall flow chart of the experiment

1.2.1 采用足底电击刺激构建不同程度的恐惧应激大鼠模型

首先将大鼠放入训练箱自由探索 15 min,依据动物对足底电击的耐受特性^[13],设定两种强度的电流刺激(S:0.2 mA;S+:1 mA),单次电击时长限定为 3 min,分为 2 次刺激,中间休息 5 min,结束后放入饲养箱内正常喂养(图 1b)。连续 5 d 在固定时间段内对大鼠进行恐惧应激训练,采用配套的视频分析软件记录大鼠的僵立时间评价应激程度^[14]。每只大鼠训练后用 75%乙醇擦试箱体^[15],消除大鼠之间气味相互影响。

1.2.2 采用奖赏强化学习原理建立图形认知

选用 Lashley^[16]实验中大鼠可分辨的拓扑图形“△”,对大鼠进行奖赏强化学习^[17],建立特定图形认知。设计视觉认知实验范式(图 1c):黑屏 5 s 后在固定区域(8 cm×8 cm)显示“△”(400×400 像素),若大鼠在图形显示 15 s 内触碰图形区域,触发奖赏——吸水口出糖水 2 s(0.1 mL),同时提示灯亮 4 s,进入下个试次;反之,在 15 s 内无触碰,黑屏进入下个试次。每只大鼠连续训练 100 试次或累积完成触碰动作 20 次时结束训练。

1.2.3 通过认知抉择行为评价认知学习效果

为避免混淆位置记忆和图形记忆,设计双图(“十”和“△”)认知抉择实验范式,评价大鼠对“△”图形的认知学习效果(图 1 d)。黑屏 5 s 后同

时随机显示双图,大鼠在 15 s 内正确触碰“△”图形触发响应——提示灯亮 4 s 后进入下个试次;反之,15 s 内大鼠无正确触碰动作,黑屏进入下个试次。每只大鼠累计完成 50 试次或连续正确触碰 10 次结束训练。

1.3 数据采集与处理

1.3.1 行为学数据采集

LabState 软件记录大鼠恐惧应激模型建立阶段的僵立比,表征大鼠恐惧应激程度;奖赏强化学习阶段记录大鼠完成认知学习训练的时间,表征不同恐惧应激程度的大鼠认知学习效率;认知抉择阶段计算抉择正确率,评价大鼠认知学习效果。

1.3.2 神经脑电信号采集与处理

对大鼠 AMG 脑区进行微电极阵列慢性植入手术^[10],利用 Cerebus 神经信号采集系统(Blackrock^R, 美国)采集认知训练不同阶段的 Spike 信号。建立恐惧应激大鼠 AMG 神经元集群的视觉认知功能网络,用皮尔森(Pearson)相关系数表征神经网络的功能联结强度,提取功能网络的静态特征——平均路径长度 L 和聚类系数 C 。

构建网络的数学原理如下:

提取 m 个神经元在同一时间窗内 Spike 发放序列 $N = (n_1, n_2, \dots, n_m)$ ^[10],由皮尔森相关系数 ρ_{ij} 得到神经元 v_i 和 v_j 的功能连接强度,其值越大表明相关性越强。

$$\rho_{ij} = \text{corr}(n_i, n_j) = \frac{\text{cov}(n_i, n_j)}{\sigma_{n_i} \sigma_{n_j}} = \frac{E[(n_i - \mu_{n_i})(n_j - \mu_{n_j})]}{\sigma_{n_i} \sigma_{n_j}} \quad (1)$$

从而得到神经元集群网络的相关矩阵 $P_{m \times m}$,设阈值 $k=0.5$,经过二值化转换为稀疏矩阵。

平均路径长度:

$$L = \frac{1}{C_m^2} \sum_{1 \leq i \leq j \leq m} d_{ij} \quad (2)$$

式中 d_{ij} 为功能网络中两节点间的距离,距离的倒数为两个节点之间的传递效率, L 值越小表明信息在网络中的传递效率越高。

平均聚类系数:

$$C = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m C_i \quad (3)$$

式中 C_i 为节点 v_i 的聚类系数,即节点 v_i 的 k_i 个邻居节点之间实际存在的边数 E_i 和总的可能的边数 $C_{k_i}^2$ 之比。 C 值越大表明网络局部信息传输效率越高,鲁棒性越好。

1.4 统计学方法

统计数据采用 SPSS 20.0 与 MATLAB 2014a 软件处理。实验结果采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用方差分析(ANOVA), $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 建立不同程度的恐惧应激大鼠模型

记录 Step1(1-5 d)三组大鼠的僵立比,进行双因素方差分析(表 1)。三组僵立比变化范围不同(N: $<15\%$;S: $10\% \sim 30\%$;S+: $25\% \sim 50\%$)。每一天三组间僵立比差异均有显著性($P = 0.001$),表明不同电击强度训练效果不同;N 和 S 组连续 5 d 的僵立比差异无显著性(N: $P = 0.265$;S: $P = 0.876$),S+组 5 d 内僵立比差异存在显著性($P = 0.026$)。恐惧

应激程度同时受电击强度和训练时间的交互影响($P = 0.017$)。结果表明通过设定不同电击刺激强度能够形成大鼠强、弱恐惧应激。

2.2 不同程度的恐惧应激对大鼠强化学习训练的影响

记录 Step2(6 ~ 14 d)大鼠完成视觉认知任务训练的时间,采用单因素方差分析不同程度恐惧应激对大鼠认知学习能力的影响(表 2)。S 组在 6 ~ 11 d 完成训练的时间显著高于 N 组($P < 0.05$),12 ~ 14 d 两组差异无显著性;S+组整个阶段完成训练的时间均显著高于 N 组($P < 0.05$)。训练后期 12 ~ 14 d,S 与 S+组完成训练的时间差异具有显著性($P < 0.05$)。结果表明,恐惧应激对视觉认知效率存在消极影响,且重度恐惧应激能长时间影响机体视觉认知能力。

表 1 三组大鼠连续五天僵立比显著性分析($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Significance analysis of freezing ratio in the rats of three groups for five days ($\bar{x} \pm s$)								
组别 Groups	天数 Days					双因素方差分析 Two-way ANOVA		
	1	2	3	4	5	F	df	P
N	10.3 ± 2.2	8.7 ± 5.2	14.5 ± 6.6	9.3 ± 1.7	12.8 ± 2.2	1.453	(4,15)	0.265
S	19.6 ± 0.7	22.7 ± 5.3	19.8 ± 3.8	20.9 ± 5.7	18.7 ± 9.1	0.292	(4,15)	0.876
S+	42.6 ± 12.8	36.6 ± 8.8	27.5 ± 2.7	29.2 ± 2.8	26 ± 2.5	3.76	(4,15)	0.026
F	19.515	17.865	7.8	28	5.544			
df	(2,9)	(2,9)	(2,9)	(2,9)	(2,9)	89.630	(8,45)	0.017
P	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001			

表 2 三组大鼠完成视觉认知任务所需的训练时间($\bar{x} \pm s/\text{min}$)

Table 2 Time of visual cognition in the rats of three groups ($\bar{x} \pm s/\text{min}$)					
组别 Groups	6~7 d	8~9 d	10~11 d	12~13 d	14 d
N	10.9 ± 3.0	6.6 ± 1.6	6.4 ± 3.9	6.1 ± 2.0	6.2 ± 1.3
S	28.5 ± 1.3 *	15.3 ± 1.7 *	15.0 ± 3.5 *	6.4 ± 1.2	5.0 ± 0.1
S+	26.5 ± 3.2 *	18.7 ± 2.5 *#	14.5 ± 2.8 *	11.3 ± 2.6 *#	9.9 ± 1.1 **

注:与 N 组比较,* $P < 0.05$;与 S 组比较,# $P < 0.05$ 。
Note. Compared with the group N, * $P < 0.05$. Compared with the group S, # $P < 0.05$.

2.3 视觉认识抉择测试评估不同程度恐惧应激大鼠认知效果

计算 Step3(15 ~ 26 d)大鼠认知抉择正确率,以高于 75%作为视觉认知形成标准^[18],评估三组大鼠视觉认知效果(图 2)。N 组 19 d 后形成“△”图形认知联结;S 组在 21 d 后形成图形认知联结;S+组未达到视觉认知联结标准。结果表明恐惧应激对视觉认知带来消极影响,且随着恐惧程度的增强学习效果显著变差。

2.4 AMG 核团的视觉认知功能网络信息传递效率

在 Step2 强化学习完成前(6 ~ 11 d)、后(12 ~ 14 d),采集大鼠 AMG 脑区 Spike 信号,提取神经元

集群功能网络特征(平均路径长度,聚类系数),表征功能网络信息传递效率(图 3)。训练完成后,N、S、S+组平均路径长度减小,聚类系数增加。S+组大鼠的平均路径长度显著高于 S、N 组($P < 0.01$),聚类系数显著低于 S、N 组($P < 0.01$)。结果表明 N 与 S 组大鼠 AMG 神经元之间交互作用增强,形成有效视觉信息传递;S+组 AMG 神经元集群间未形成有效的视觉信息传递。

3 讨论

针对不同程度的恐惧应激对机体视觉认知学习能力的影响,本文采用了足底电击刺激的方式构建了大鼠恐惧应激模型。通过奖赏强化学习和认

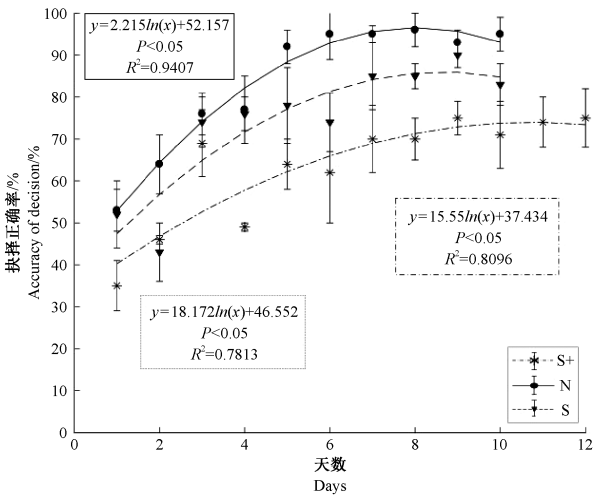


图 2 三组大鼠视觉认知抉择正确率拟合曲线

Figure 2 Fitting curves of correct rates of visual cognitive choice in the three groups of rats

知抉择实验,评价不同程度恐惧应激大鼠的视觉认知能力。Step 1,以足底电击为刺激形成恐惧应激,从行为学方面评价恐惧应激程度,构建不同程度的恐惧应激大鼠模型,符合严进^[19]提出的应激评价标准。实验结果表明;S 和 S+组大鼠的僵比显著高于 N 组,说明恐惧记忆导致大鼠探索行为和自发活动减少,与陈红霞等^[20]的慢性应激大鼠行为一致。Step 2,以完成强化学习所需时间为评价标准,S+组显著多于 S、N 组, S 组前期显著多于 N 组,后期则

无显著性差异。表明恐惧记忆对大鼠视觉认知存在消极影响,且能够随着恐惧强度的增强而增强。该结果对潘霄等^[4]研究恐惧对小鼠学习探索能力的影响进行了进一步的补充。Step 3,S 组大鼠在第 21–24 天形成对“△”图形的视觉认知联结,而 S+组未形成对“△”图形的认知联结,说明轻度恐惧应激对视觉认知效果影响较小,而重度恐惧应激长时间严重影响视觉认知能力。

接着本文构建了恐惧应激大鼠 AMG 神经核团的视觉认知功能网络,并通过平均路径长度和平均聚类系数衡量功能网络的信息传递效率。结果表明 N 组 AMG 神经元之间的交互作用增强,形成神经元集群有效的视觉信息传递;S 组大鼠认知效率与 N 组无显著性差异,同样形成有效的视觉信息传递;而 S+组认知后虽有一定程度的认知变化,但均与 N 组呈现显著性差异 ($P < 0.01$),未形成有效的视觉信息传递。

本文研究结果在恐惧诱发的应激性精神障碍动物模型评估和生理机制等方面的研究发挥重要作用,对进一步研究不同恐惧程度对视觉通路传递和接收外界信息的神经机制和表达方式等机理研究提供可靠的恐惧应激动物模型。不足之处,本文仅分析了恐惧应激大鼠对简单图形认知效果的影响,后续研究需要进一步分析相关的空间认知、复杂图形认知等。

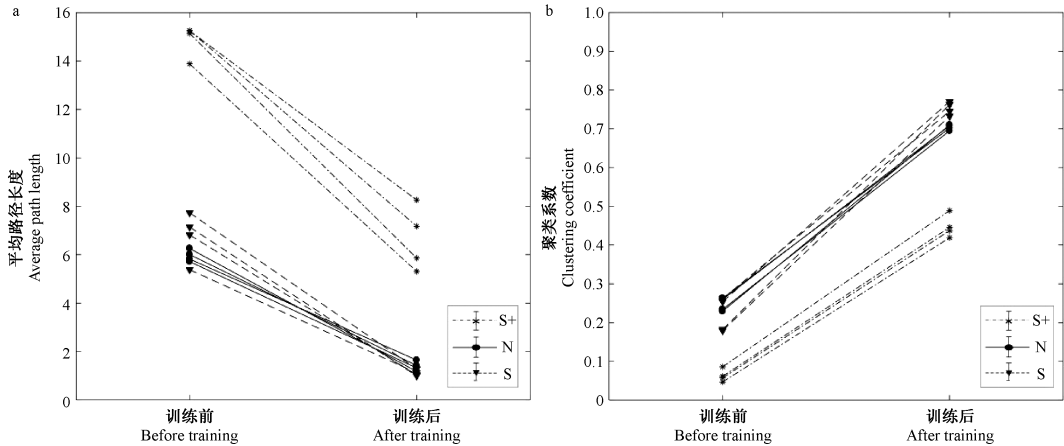


图 3 视觉认知训练前、后期,神经元集群功能网络的平均路径长度(a)与聚类系数(b)

Figure 3 Average path length (a) and clustering coefficient (b) of the functional network of neuron clusters before and after visual cognition training

参 考 文 献(References)

[1] 刘丽婷. 恐惧和愤怒对认知控制的影响[J]. 心理学探新, 2016, 36(1): 31–35.
Liu LT. The effects of fear and anger on cognitive control [J]. Psychol Explor, 2016, 36(1): 31–35.

[2] Bergstrom HC, Johnson LR. An organization of visual and auditory fear conditioning in the lateral amygdala[J]. Neurobiol Learn Mem, 2014, 116: 1–13.

[3] Bergstrom HC. The neurocircuitry of remote cued fear memory.

- [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 71: 409–417.
- [4] 潘霄, 蒋春雷, 严进. 大鼠恐惧应激模型的建立与评价指标筛选[M]. 2011: 第二军医大学.
- Pan X, Jiang CL, Yan J. Establishment of rats fear stress model and selection of evaluation index [M]. 2011: Second Military Medical University.
- [5] Schmidt LJ, Belopolsky AV, Theeuwes J. Attentional capture by signals of threat[J]. *Cogn Emot*, 2015, 29(4): 687–694.
- [6] Frankland PW, Josselyn SA. Neuroscience: In search of the memory molecule[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 41–42.
- [7] Piao C, Deng X, Wang X, et al. Altered function in medial prefrontal cortex and nucleus accumbens links to stress-induced behavioral inflexibility [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 317: 16–26.
- [8] 胡婷, 刘伟志. 创伤后应激障碍的认知异常及神经机制[J]. *解放军医学杂志*, 2017, (9): 826–832.
- Hu T, Liu ZW. Cognitive abnormalities and neural mechanisms of post-traumatic stress disorder [J]. *Med J Chin PLA*, 2017(9): 826–832.
- [9] Amir A, Lee SC, Headley DB, et al. Amygdala signaling during foraging in a hazardous environment [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(38): 12994–13005.
- [10] 师黎, 孙朝奎, 李晓媛. 大鼠杏仁核在条件性恐惧视觉建立过程中的集群编码研究[J]. *科学技术与工程*, 2016, 16(24): 121–126.
- Shi L, Sun CK, Li XY. Cluster coding of rat amygdaloid nucleus in the process of conditioned fear vision building[J]. *Sci Technol Eng*, 2016, 16(24): 121–126.
- [11] Li X, Sun C, Shi L. Comparison of visual receptive field properties of the superior colliculus and primary visual cortex in rats[J]. *Brain Res Bull*, 2015, 117(6): 69–80.
- [12] Dias-Ferreira E, Sousa JC, Melo I, et al. Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making [J]. *Science*, 2009, 325(5940): 621–626.
- [13] Ito W, Pan BX, Yang C, et al. Enhanced generalization of auditory conditioned fear in juvenile mice [J]. *Learn Mem*, 2009, 16(3): 187–192.
- [14] Blanchard RJ, Blanchard DC. Crouching as an index of fear[J]. *J Comp Physiol Psychol*, 1969, 67(3): 370–375.
- [15] 陈旺, 李陈成, 李森, 等. 复合刺激创伤后应激障碍模型大鼠重要脑区的病理变化[J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(1): 87–91.
- Chen W, Li CC, Li S, et al. Pathological changes in some important brain areas of rats with post-traumatic stress disorder induced by combined stress[J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2016, 24(1): 87–91.
- [16] Lashley KS. The mechanism of vision: XV, preliminary studies of the rat's capacity for detail vision [J]. *J Gen Psychol*, 1938, 18(1): 123–193.
- [17] Skinner, BF. The behavior of organisms: an experimental analysis[M]. 1991: Copley Publishing Group.
- [18] Cheng XR, Yang Y, Zhou WX, et al. Expression of VGLUTs contributes to degeneration and acquisition of learning and memory[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2011, 95(3): 361–375.
- [19] 严进. 现代应激理论概述[M]. 2008: 科学出版社.
- Yan J. An overview of modern stress theory[M]. 2008: Science Press.
- [20] 陈红霞, 张有志, 袁莉, 等. 在慢性应激小鼠模型上评价胍丁胺的抗抑郁作用及机制[J]. *解放军药学报*, 2008, 24(1): 10–14.
- Chen HX, Zhang YZ, Yuan L, et al. To evaluate the anti-depression effect and mechanism of guanadine in chronic stress mice [J]. *Pharm J Chin PLA*, 2008, 24(1): 10–14.

[收稿日期] 2018-07-16