

镇惊温胆汤药物指纹图谱研究及对 PTSD 大鼠行为学影响的实验观察

孙天石 高 妍 李卫红 于 雪 刘 燕 张 凡 张楚竣 董一昕 宋月晗

(北京中医药大学,北京,100029)

摘要 目的:通过 SPS 模型建立大鼠 PTSD 模型,研究镇惊温胆汤对 SPS 模型大鼠的影响。方法:将 40 只大鼠随机分为正常组、模型组、镇惊温胆汤组和帕罗西汀组,后 3 组给予 SPS 造模,之后连续灌胃 7 d。结束后检测旷场实验和僵立行为测试。结果:与模型组比较镇惊温胆汤、帕罗西汀组,在大鼠运动总距离,最大运动距离,穿格次数等多个指标上都出现了明显的区别,尤其是在僵立时间方面差异有统计学意义($P < 0.01$),其中镇惊温胆汤对大鼠产生了显著的作用,使得该组在最长运动距离,直立次数,单次最大运动距离等多个指标($P < 0.01$),作用优于帕罗西汀组,但在大鼠僵立时间方面与帕罗西汀组比较,差异无统计学意义。结论:本实验成功通过单次延长应激复了创伤后应激障碍大鼠模型,镇惊温胆汤使得 SPS 模型焦虑和恐惧状态得到改善。

关键词 镇惊温胆汤;创伤后应激障碍;单次延长应激;旷场试验;僵立行为;超高效液相色谱;帕罗西汀;气机

Study on Fingerprint of Zhenjing Wendan Decoction and Experimental Observation on Its Effects on the Behavior of Rats with Post-Traumatic Stress Disorder

Sun Tianshi, Gao Yan, Li Weihong, Yu Xue, Liu Yan, Zhang Fan, Zhang Chujun, Dong Yixin, Song Yuehan

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To establish a rat model of post-traumatic stress disorder (PTSD) through single-prolonged stress (SPS) and to observe the effect of Zhenjing Wendan Decoction on the behavior of the SPS model rats. **Methods:** A total of 40 rats were randomly divided into a normal group, a model group, a Zhenjing Wendan Decoction group and a Paroxetine group. The rats in the last 3 groups were modeled by SPS. And then the rats were receiving gavage for 7 days. After that, Open Field Test and Freezing Time Test were performed. **Results:** Compared with the model group, all groups except the normal group had significant differences in several indicators, such as the total distance of movement, maximum distance of movement and the number of grid penetration, especially in freezing time ($P < 0.05$). Among them, Zhenjing Wendan Decoction had significant difference, making the indicators of maximum distance of movement, erect times, and single movement distance better than the Paroxetine group, but there was no significant difference in freezing time. **Conclusion:** This study succeeded repairing PTSD model rats through SPS. Zhenjin Wendan improved the anxiety and fear state of SPS model.

Key Words Zhenjing Wendan Decoction; Post-traumatic stress disorder; Single-prolonged stress; Open Field Test; Freezing Time; Ultra Performance Liquid Chromatography; Paroxetine; Qi movement

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.10.015

近年来因为生活条件的改良人们越来越注意到心理疾病对人类的危害,而随着各种自然灾害和日常突发事件的频繁发生,幸存者常会出创伤后应激障碍(Post-traumatic Stress Disorder, PTSD),这也引起了人们对此疾病的关注^[1]。镇惊温胆汤是由主治“心胆虚怯,触事易惊”的温胆汤与《四圣心源》治“惊悸之证,土湿胃逆,相火不藏”之金鼎汤二方相

合而成。二者立方之意皆为从胆论治。镇惊温胆汤组方为清半夏 6 g、生牡蛎 9 g、竹茹 6 g、生龙骨 6 g、陈皮 9 g、白芍 9 g、枳实 6 g、炙甘草 3 g、茯苓 4.5 g、桂枝 9 g、生姜 5 片(8 g)、大枣 1 枚(3 g)。在临床使用中镇惊温胆汤对于 PTSD 等情志疾病取得了一定的疗效,但鲜有其对行为学影响的报道。本试验采用超高效液相色谱(Ultra-high Performance Liquid

基金项目:新奥奖励基金课题(2016XAJLJJ-008)

作者简介:孙天石(1992.04—),男,硕士研究生在读,研究方向:中西医结合脑病基础研究,E-mail:1004570780@qq.com

通信作者:宋月晗(1981.12—),女,博士,副教授,研究方向:中医证候病理基础研究,E-mail:songyuehan1981@126.com

Chromatography, UPLC) 法建立镇惊温胆汤指纹图谱, 为该方的稳定性提供科学依据。同时, 以西药帕罗西汀为对照, 探究镇惊温胆汤对应用单次延长应激造模后对大鼠在行为学方面的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF 级雄性大鼠 40 只, 平均体质量 (170 ± 10) g, 为确保实验结果的准确性, 本次参加实验的大鼠均选购于维通利华实验动物技术有限公司 [SYXK(京)2006-0012], 所有大鼠均饲养于清洁级动物房中, 生活环境温度为: $22.0 \sim 24.0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 W 日光灯照射, 光照节律 12L:12D(8:00-20:00), 相对湿度: $60\% \sim 70\%$ 。试验期内饲喂大鼠维持饲料, 自由饮水。

1.1.2 药物 帕罗西汀(浙江尖峰药业有限公司, 国药准字 H20040533); 镇惊温胆汤中药分为 3 次购买于北京中医药大学第二附属医院东方医院, 浸膏加工则委托北京创立科创医药技术开发有限公司完成。

1.1.3 试剂与仪器 超声仪(昆山市超声仪器有限公司, 型号 KQ250DB); 超高效液相色谱系统(美国 Waters 公司, 型号 LC-2030, 包含超高压溶剂系统和二极管阵列检测器、Empower 3 色谱工作站、自动进样恒温样本管理器); 电子天平(上海卓精电子科技有限公司, 型号 BSM 220.4); 甲酸(色谱纯、德国 CNW 公司, 批号 CAS 64-18-6); 大鼠固定装置(北京中医药大学方剂教研室自制); 大鼠运动行为分析系统(荷兰 Nodule 公司引进, 包含先进的数学计算软件, 电子设备, 监控系统等, 型号 Ethevision); 水箱(安徽省淮北正华生物仪器设备有限公司, 鉴于本实验的需要, 选择正方的水箱, 型号 ZH-CSC); 旷场箱(自制); 小型水泵(成都新为诚科技有限公司, 型号 CSP24120); 加热器(安徽省淮北正华生物仪器设备有限公司, 型号 ZH-CSC); 温度计(常州市希雅仪表有限公司, 型号 XY003); 娃哈哈纯净水(吉林娃哈哈食品有限公司, 生产许可证号 SC10621011400578)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 大鼠购买回来后先饲养 1 周, 按照随机数字表法随机分为 4 组。即正常组、模型组、镇惊温胆汤组和西药对照帕罗西汀组, 目前 PTSD 的造模方法有电击模型(Electric Shocks Model)、捕食场景应激模型(Predator Scent Stress, PSS)、连续单一应激(Single-prolonged Stress, SPS)等^[2], 本研究采用国际公认的 SPS 方法建立 PTSD 大鼠模

型^[3], 首先紧密束缚实验鼠 2 h, 随后强迫其在水中游泳 20 min(水深 45 cm 以上保证老鼠尾部不会接触到箱底), 之后将实验鼠捞出, 经过 15 min 休息后, 使用乙醚罐将大鼠进行乙醚麻醉, 使其进入昏迷状态, 造模至此结束。

1.2.2 给药方法 造模完成后, 各组大鼠每天早上 8:00 开始给药, 给药方式为灌胃, 持续 7 d。所有药物使用前以蒸馏水配成所需浓度的混溶液, 给药量则需经过精准的计算, 一般是按照人的用量的 6 倍进行换算。镇惊温胆汤组: 按照大鼠的实际重量计算给药量, 一般来说, 灌注 37.5 g/kg 的震惊温胆汤; 帕罗西汀组: 按照大鼠的实际体质量计算给药量, 一般来说, 灌注 20 mg/kg 的帕罗西汀; 正常组、模型组: 按照等同上述 2 组的蒸馏水灌胃处理。

1.2.3 检测指标与方法

1.2.3.1 镇惊温胆汤指纹图谱制备 1) 色谱条件的确定: 采用 Waters Cortecs UPLC C_{18} 柱($2.1\text{ mm} \times 100\text{ mm}$, $1.6\text{ }\mu\text{m}$)。常规流速 0.4 L/min , 柱温为 $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。着重选择流动相及测试波长。2) 流动相的选择: 比较了甲醇-水、乙腈-水和乙腈-0.5% 甲酸水 3 种梯度洗脱系统。结果表明乙腈-0.5% 甲酸水的梯度洗脱分离效果最好, 23 min 内出峰完全。见图 1。以乙腈(B)-0.5% 甲酸水(A)为流动相, 洗脱梯度(以 B 相浓度表示)。见表 1。3) 检测波长的选择: 首先针对镇惊温胆汤浸膏在 $190 \sim 330\text{ nm}$ 进行紫外波长测试, 着重观察出峰情况, 发现在 257 nm 、 283 nm 和 327 nm 时出峰较多, 分析后发现在 327 nm 下出峰较多, 各峰比例合适峰形良好, 分离度佳, 因此选择以 327 nm 作为检测波长进行后续检测。4) 提取溶剂的选择: 浸膏的有效成分包含了水溶性成分和脂溶性成分, 为了让其均能被有效的提出, 查询文献后采用 75% 甲醇对浸膏进行稀释, 并且为了避免产生偏移, 提取各单味药材时也同样选用 75% 甲醇作为提取溶剂。5) 稀释倍数的选择: 人工选择将浸膏稀释 5 倍、10 倍、20 倍和 50 倍后观察, 稀释 50 倍时浓度最为适宜, 各峰出峰良好, 波形佳, 所以在后续检测中将稀释倍数定为 50 倍。6) 供试药物溶液的配备: 在 50 mL 容量瓶中加入 1 mL 镇惊温胆汤浸膏后再用甲醇定容, 为确保镇惊温胆汤的检测效果, 本实验选择浓度为 75% 的甲醇溶液, 经过超声波处理后放在室内静置, 待容量瓶中析出沉淀, 再用吸管将上层清液吸出, 用 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 去除初始过滤液, 继续过滤液至液相进样瓶中即得。

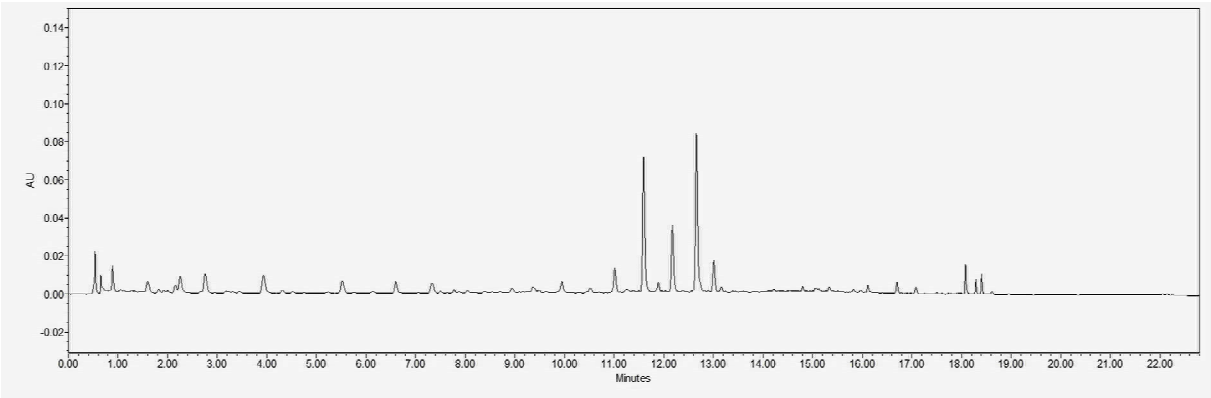


图 1 乙腈-0.5% 甲酸水洗脱梯度

表 1 乙腈-0.5% 甲酸水洗脱梯度

时间 (min)	乙腈 (%)	0.5% 甲酸水 (%)
0.0 ~ 5.0	7.0 ~ 9.3	93.0 ~ 90.7
5.0 ~ 7.0	9.3 ~ 11.2	90.7 ~ 88.8
7.0 ~ 8.0	11.2 ~ 13.6	88.8 ~ 86.4
8.0 ~ 10.0	13.6 ~ 15.8	86.4 ~ 84.2
10.0 ~ 13.0	15.8 ~ 21.6	84.2 ~ 78.4
13.0 ~ 17.0	21.6 ~ 38.5	78.4 ~ 61.5
17.0 ~ 17.8	38.5 ~ 60.8	61.5 ~ 39.2
17.8 ~ 20.8	60.8 ~ 73.9	39.2 ~ 26.1
20.8 ~ 21.8	73.9 ~ 100.0	26.1 ~ 0.0
21.8 ~ 22.8	100.0	0.0

1.2.3.2 指纹图谱稳定性根据 UPLC 图谱分析色谱峰的出峰时间及峰面积是否一致。

1.2.3.3 旷场试验 (Open Field Test, OFT) 于实验开始前,先对被测试大鼠进行 3 d 的行为学训练后进行正式实验。正式试验前将大鼠放入实验室中,让大鼠有一个过渡的适应期,15 min 后,启动大鼠行为分析系统,对箱内的大鼠进行摄像,工作人员需穿着深色衣服,进入实验室内抓住大鼠的尾部,并将其迅速放入旷场箱。整个过程中不应发出声音及随意运动,以减少声音和光线的影响,进行观察的同时要记下大鼠的运动数据,包括大鼠的直立次数,运动情况等,若大鼠出现长时间静止行为则应额外标注。5 min 后取出大鼠,并用乙醇清洁旷场箱擦除大鼠遗留的大小便,防止实验动物在旷场箱内留下自身的特征信息,以避免对之后的试验产生干扰,对大鼠穿梭次数进行详细的观察和记录。

1.2.3.4 僵立行为 (Freezing Time) 实验 开始前,首先把被测大鼠放入行为学室内适应 15 min 左右,随后调整灯光到水面反光状态消除。随后,工作人员需穿着深色衣服,抓住大鼠的尾部,迅速将其放置到水箱中,使大鼠尽快进入游泳状态,并观察大鼠在 5 min 内的行为,记录下大鼠进入静止状态的时间,

用行为分析系统分析大鼠的行为。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理,为了清楚描述数据间的关系,本文采用均值,方差,标准差等多个指标,正态分布的数据采用单因素方差分析的统计方法,非正态分布的数据则使用非参数检验的统计方法进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 指纹图谱稳定性 3 批次浸膏的 UPLC 图谱结果如下,共出现 33 个峰,可见 3 批次药物的所有色谱峰的出峰时间及峰面积基本一致,根据美国食品药品监督管理局 (FDA)、英国草药典和德国药用植物学会接受的色谱指纹图谱质控方法认为这 3 批次的镇惊温胆汤质量是具有稳定性的。见图 2。

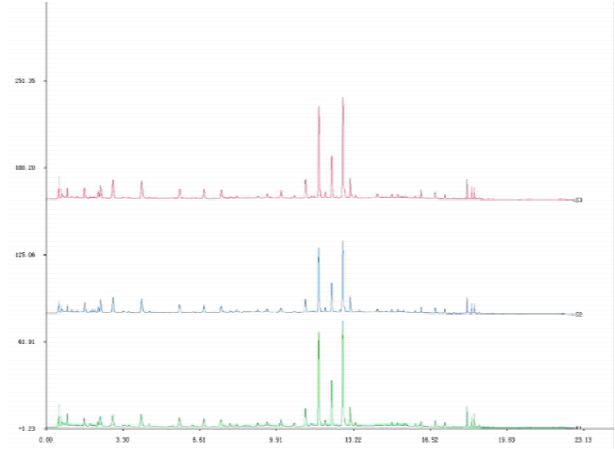


图 2 3 批次镇惊温胆汤 UPLC 图谱

2.2 旷场试验观察结果 对每一组大鼠的旷场行为进行分析,其得到的数据。见表 2。其中镇惊温胆汤组、帕罗西汀组与模型组和正常组比较,在各项指标上差异均有统计学意义,如运动总距离,单次最大运动距离,直立次数等。从数据比较结果可知,镇惊温胆汤和帕罗西汀对 SPS 造模大鼠均有治疗作用。镇惊温胆汤组与帕罗西汀组比较,在各项指标

表 2 大鼠旷场行为的测定 ($\bar{x} \pm s, n = 6 \sim 9$)

组别	直立次数(次)	总运动距离(cm)	穿格次数(次)	中央区停留时间(s)	单次最大运动距离(cm)
正常组	17.29 ± 3.25	2772.79 ± 554.59	133.29 ± 9.34	17.97 ± 7.60	13.42 ± 1.73
模型组	9.75 ± 4.37**	2048.12 ± 633.50*	91.83 ± 14.68**	3.90 ± 2.91**	9.73 ± 1.30**
镇惊温胆汤组	16.56 ± 4.80 ^{△△}	2697.88 ± 642.87 [△]	131.86 ± 22.95 ^{△△}	13.17 ± 5.90 ^{△△}	12.96 ± 1.80 ^{△△}
帕罗西汀组	15.29 ± 4.96 [△]	2619.38 ± 554.98 [△]	111.86 ± 12.28* [△]	7.53 ± 3.50* [△]	12.03 ± 1.22 [△]

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,与正常组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$,与模型组比较,^{△△} $P < 0.01$

上差异均有统计学意义,如运动总距离,单次最大运动距离,直立次数等。除此之外,镇惊温胆汤组与正常组,模型组的数据也存在显著差异,可以认为镇惊温胆汤的治疗作用略优于帕罗西汀。

2.3 各组大鼠僵立行为时间实验 大鼠经过 SPS 造模 7 d 后,对正常跟模型 2 组进行比较,其僵立时间显著增加,差异有统计学意义($P < 0.01$)。镇惊温胆汤组与帕罗西汀组差异无统计学意义。由此可见,服用镇惊温胆和服用帕罗西汀在大鼠僵立时间这一指标上差异不明显,可以认为二者治疗效果相差不多。见表 3。

表 3 各组大鼠僵立时间比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6 \sim 9$)

组别	僵立时间(s)
正常组	2.80 ± 0.41
模型组	7.48 ± 1.59*
镇惊温胆汤组	2.60 ± 0.21 [△]
帕罗西汀组	3.49 ± 0.88 [△]

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.01$

3 讨论

判断 PTSD 模型造模效果的直接依据是大鼠的表现^[4-5],大鼠经过单次延长应激刺激后,会出现各种行为学上的改变,如旷场实验、拒俘反应实验、水迷宫实验等均会出现明显改变^[6]。在上述实验中,充分展示大鼠焦虑程度的是旷场试验。对于大鼠来说,旷场是一个全新的环境,当大鼠置于其中,本能反应促使它主动探索周边环境。但是,创伤后的大鼠却不会对新环境产生同等兴趣^[7]。所以大鼠在中央区停留的时间的多少则可以用来表明大鼠有无焦虑样的行为。同时在旷场试验中,直立次数、单次最大运动距离等都在一定程度上反映了大鼠的精神状况^[8]。僵立,从本质上来说是大鼠对外界所表现的一种恐惧行为^[9],具体表现为僵化的蹲伏动作,表面上只有呼吸运动,没有其他的肌肉运动。其原理为大鼠在恐惧情况下保持的防御姿势,其保持的时间长短则代表其恐惧的时间长短。因此,大鼠僵立行为实验所表现出的恐惧行为,是作为 PTSD 的重要检测指标之一同时也是检测药物疗效的重要参考标准^[10]。所以在本文中,评估大鼠运动情况的指

标包括运动总距离,单次运动最长距离,直立次数等。

从实验数据可知,模型组的实验鼠在中央区停留的时间与正常组比较明显减少,说明 SPS 造模会使其产生焦虑样行为。在直立次数方面,模型组比正常组比较明显减少。造模前后大鼠的行为出现明显的变化,经过对上述 2 组进行比较,可以发现差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明 SPS 造模后大鼠的日常探索行为受到抑制,焦虑症状增加,对外界事物兴趣下降,求知欲下降,甚至产生反感的情绪。而僵立行为实验结果表明经 SPS 造模 7 d 后,我们将模型以及正常组比较,其僵立行为时间有了十分显著的延长,差异有统计学意义($P < 0.01$);说明 SPS 造模后会使得大鼠获得对恐惧场景的记忆,且在此接触到相似场景时会触发其恐惧的记忆,这也符合 PTSD 的核心症状“病理性恐惧记忆增强”。此次 SPS 造模后,成功地复制了 PTSD 样大鼠模型。与模型组比较,镇惊温胆汤组在旷场实验所有检测指标中有所不同,由此可见,经镇惊温胆汤治疗后确实能够在一定程度上改变大鼠本身的行为。说明镇惊温胆汤可以增强创伤后大鼠对环境的探究性行为,可以有效地改善 PTSD 所致的焦虑样行为。本研究的阳性对照药物帕罗西汀,是美利坚政府 FDA 审核通过的用于对抗 PTSD 的一线治疗药物^[11]。同时也是目前临床上最为常用的精神类药物,常见于 PTSD 治疗^[12]。2 组大鼠服用镇惊温胆汤和帕罗西汀产生了不同的反应,主要表现为各项运动指标的区别。分析大鼠强迫游泳实验的数据可知,模型组,正常组,镇惊温胆汤组和帕罗西汀组的僵立时间差异有统计学意义,镇惊温胆汤组的大鼠僵立时间更短,说明镇惊温胆汤能有效缓解 PTSD 核心症状即“病理性恐惧记忆增强”。此外这种效果与帕罗西汀组基本相同,服用帕罗西汀确实能够在一定程度上缓解大鼠的 PTSD 症状,而镇惊温胆汤同样能够减少大鼠经历应激环境后的僵立时间,可以有效地改善 PTSD 所致的恐惧行为,且与帕罗西汀效用相近。

综上所述,SPS 造模可以很好的复制了 PTSD 样

大鼠模型。同时镇惊温胆汤是一种有效缓解大鼠 PTSD 症状的药物,它能够在一定程度上缓解大鼠的焦虑。其在调节焦虑方面效力优于帕罗西汀,而在调节恐惧方面的疗效与帕罗西汀相似。中药温胆汤经实验证明对 PTSD 具有一定的治疗作用^[13-14]。本研究选用的温胆汤选于《三因极一病证方论》,因其既包含温胆汤原本的定惊抗抑配方,又加入了具有化饮止呕功能的小半夏,所以其与各版本温胆汤比较,药效更强,功能更加全面,不良反应更少,因此广泛应用于 PTSD 症状的治疗^[15]。而金鼎汤为《四圣心源》代表方之一主治神惊,神不交精,是生惊悸,其原由于胆胃之不平^[16]。温胆汤善于理气化痰、利胆和胃,但是其对于“心肾不交、神气浮越”的情况则力量较弱,而金鼎汤则可以“藏精聚神,以蛰阳根”,拟合二方形成的镇惊温胆汤无论是病位在胆还是在心皆可以改善患者出现的症状。而且通过本研究发现镇惊温胆汤可以在改善 SPS 模型大鼠的行为学方面具有较好的效果,所以可以认为在治疗 PTSD 时从胆、从心导致的痰和气机的变化入手不失为一种新的治疗方向。

参考文献

- [1] Feldner MT, Monson CM, Friedman MJ. A critical analysis of approaches to targeted PTSD prevention: current status and theoretically derived future directions[J]. Behav Modif, 2007, 31(1): 80-116.
- [2] 刘媛, 王莉, 伍亚民. 创伤后应激障碍的实验动物模型[J]. 中国临床神经科学, 2010, 18(4): 436-439.
- [3] E. Ronald, de Kloet. Cortisol and PTSD: Animal experiments and clinical perspective. 2005 年日本文部省 PTSD 科学研讨会纪要, 2005: 20.
- [4] 邓向涛, 郝海军, 贾幼智, 等. 葛根素磷脂复合物及其固体分散体的药代动力学及生物利用度研究[J]. 中药材, 2015, 38(9): 1974-1976.
- [5] 姜丽, 严小军, 李云, 等. 葛根素体内药代动力学研究进展[J]. 江西中医药, 2015, 46(8): 70-74.
- [6] 张伟, 李耀华, 梁臣艳. 中药药代动力学研究进展[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(14): 37-38.
- [7] 姜丽, 余兰彬, 徐国良, 等. 天麻素和葛根素在大鼠体内联合应用的药动学研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1179-1184.
- [8] 张丽娜, 雍小兰, 金伟华. 关注葛根素注射液的不良反应[J]. 西南军医, 2004, 6(2): 84-86.
- [9] 李丹. 葛根素注射液含量测定、体内代谢及其对 CYP2E1 活性的影响[D]. 开封: 河南大学, 2014.

- [4] Gupta MA. Review of somatic symptoms in post-traumatic stress disorder[J]. Int Rev Psychiatry, 2013, 25(1): 86-99.
- [5] 焦东亮, 高艳. PTSD 创伤性恐惧记忆与肾在志为恐的比较[J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(4): 309-311.
- [6] 刘凌云, 吴丽丽, 刘书考, 等. 龟鹿二仙胶对创伤后应激障碍模型大鼠行为学及海马 GR、5-HT 受体表达的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(3): 531-536.
- [7] Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 463(1-3): 3-33.
- [8] 王维刚, 刘震泽, 吴文婷, 等. 小鼠动物实验方法系列专题(七)旷场实验在小鼠行为分析中的应用[J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(11): 1191-1196.
- [9] Cryan JF, Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety[J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4(9): 775-90.
- [10] 陶嵘, 张亚林, 王芙蓉, 等. 创伤后应激障碍大鼠模型的情景恐惧记忆神经机制的研究[J]. 中国临床心理学杂志, 2007, 15(3): 314-317.
- [11] 位景香, 王永堂, 鲁秀敏. 创伤后应激障碍的中医治疗法及其机制研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(1): 54-58.
- [12] Sulejmanasic-Arslanagic G, Bise S. EPA-1611-Augmentation of paroxetine with mirtazapine in PTSD[J]. European Psychiatry, 2014, 29: 1.
- [13] 方锦颖, 陈光耀, 何亚林, 等. 不同中药方剂对创伤后应激障碍模型大鼠的行为学影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(3): 275-278.
- [14] 刘晓丽. 黄煌应用温胆汤治疗创伤后应激障碍验案[J]. 山西中医, 2007, 23(6): 33.
- [15] 毛萌, 宋月晗, 孙红梅, 等. 温胆汤在神志病治疗中的应用与思考[J]. 中医学报, 2013, 28(4): 517-519.
- [16] 李博文, 王聪, 杜娟, 等. 黄元御《四圣心源》代表方剂配伍分析[J]. 现代中医药, 2015, 35(5): 99-102.

(2018-05-16 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 2612 页)

- [8] 邓向涛, 郝海军, 贾幼智, 等. 葛根素磷脂复合物及其固体分散体的药代动力学及生物利用度研究[J]. 中药材, 2015, 38(9): 1974-1976.
- [9] 姜丽, 严小军, 李云, 等. 葛根素体内药代动力学研究进展[J]. 江西中医药, 2015, 46(8): 70-74.
- [10] 张伟, 李耀华, 梁臣艳. 中药药代动力学研究进展[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(14): 37-38.
- [11] 姜丽, 余兰彬, 徐国良, 等. 天麻素和葛根素在大鼠体内联合应用的药动学研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1179-1184.
- [12] 张丽娜, 雍小兰, 金伟华. 关注葛根素注射液的不良反应[J]. 西南军医, 2004, 6(2): 84-86.
- [13] 李丹. 葛根素注射液含量测定、体内代谢及其对 CYP2E1 活性的影响[D]. 开封: 河南大学, 2014.

- [14] 高红梅. PDD1 滴丸的药代动力学研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2015.
- [15] 王锦. UHPLC-MS/MS 法同时测定中药多种有效成分在大鼠体内的血药浓度及其药代动力学研究[D]. 南宁: 广西大学, 2015.
- [16] 姜丽, 余兰彬, 徐国良, 等. 天麻素和葛根素在大鼠体内联合应用的药动学研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1179-1184.
- [17] 梁艳, 邢蓉, 刘嘉莉, 等. 药代动力学新技术与新理论的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(6): 607-616.
- [18] 陈丽兰. 葛根素自微乳在大鼠体内的药代动力学分析[J]. 海峡药学, 2014, 26(12): 32-33.
- [19] 胥秀英, 郑一敏, 傅善权, 等. 小鼠血浆中葛根素的含量测定及其药代动力学研究[J]. 重庆中草药研究, 2004(1): 30-32.

(2018-11-30 收稿 责任编辑: 杨觉雄)