

## 牡丹皮中丹皮酚的抗焦虑作用

孙世光<sup>\*</sup>, 刘健, 韩英华, 宋毅斐, 鹿岩

(山东中医药大学第二附属医院/山东省中西医结合医院药学部脑行为分析实验室, 济南 250001)

**[摘要]** **目的:**探讨中药牡丹皮抗焦虑作用物质基础。**方法:**80 只成年雄性昆明种小鼠随机分为空白组(Control), 阳性药组(地西洋, BZ, 1 mg·kg<sup>-1</sup>), 牡丹皮水蒸气蒸馏馏分低、中、高剂量组(Px, 50, 100, 200 mg·kg<sup>-1</sup>), 牡丹皮蒸馏剩余药渣水提物低、中、高剂量组(Wx, 100, 200, 400 mg·kg<sup>-1</sup>); 实验依次进行自由探索模型实验(FEP)、旷场实验(OFT)、高架十字迷宫实验(EPM)、高架○迷宫实验(EZM)和明暗箱实验(LDB); FEP 实验参数包括陌生区时间百分率(Ntime%)、陌生区水平运动百分率(Ncross%)、陌生区垂直运动百分率(Nrear%)、总水平运动(Cross)和总垂直运动(Rear); OFT 实验参数包括中央区时间百分率(Ctime%)、中央区水平运动百分率(Ccross%)、总水平运动(Cross)和总垂直运动(Rear); EPM 和 EZM 实验参数包括开臂时间百分率(Otime%)、开臂进入次数百分率(Oentries%)和两臂总进入次数(Entries); LDB 实验参数包括明区停留时间百分率(Ltime%)、明区水平运动百分率(Lcross%)、明区垂直运动百分率(Lrear%)、穿梭次数(Transition)、总水平运动(Cross)和总垂直运动(Rear)。**结果:**与 Control 组比较, BZ 及 Px 低、中、高剂量可显著增加 FEP\_Ntime%, FEP\_Ncross%, FEP\_Nrear%, OFT\_Ctime%, OFT\_Ccross%, EPM\_Otime%, EPM\_Oentries%, EZM\_Otime%, EZM\_Oentries%, LDB\_Ltime%, LDB\_Lcross%, LDB\_Lrear% ( $P < 0.05$ ); Wx 仅高剂量可显著增加 OFT\_Ccross%, EZM\_Otime%, LDB\_Lrear% ( $P < 0.05$ ); BZ 及 Px, Wx 低、中、高剂量对 FEP\_Cross, FEP\_Rear, OFT\_Cross, OFT\_Rear, EPM/EZM\_Entries, LDB\_Transition, LDB\_Cross, LDB\_Rear 实验参数影响均无统计学差异。**结论:**牡丹皮抗焦虑作用有效部位是水蒸气蒸馏馏分(Px), 即丹皮酚类成分, 其可能的作用靶点是  $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体(GABA<sub>A</sub>R)。

**[关键词]** 丹皮酚; 抗焦虑;  $\gamma$ -氨基丁酸 A 受体(GABA<sub>A</sub>R); 自由探索模型实验; 旷场实验; 高架十字迷宫实验; 高架○迷宫实验; 明暗箱实验

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0283-05

**[doi]** 10.11653/syfy2013170283

## Anxiolytic-like Effect of Active Phenolic Components from Moutan Cortex in Kunming Mice Animal Models

SUN Shi-guang<sup>\*</sup>, LIU Jian, HAN Ying-hua, SONG Yi-fei, LU Yan

(Behavioral Brain Analysis Laboratory, Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine/Shandong Provincial Hospital of Integrated Medicine, Ji'nan 250001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the anxiolytic-like effect of extracts from a Chinese traditional herb, Moutan Cortex. **Method:** Eighty male Kunming mice were divided into eight groups: the vehicle-treated group (Control), the diazepam-treated group (BZ, 1 mg·kg<sup>-1</sup>, ip), three phenolic component-treated groups (Px, 10, 20, 40 mg·kg<sup>-1</sup>, ig) and three aqueous extract-treated groups (Wx, 50, 100, 200 mg·kg<sup>-1</sup>, ig). Behavior of mice from each group in free exploratory paradigm (FEP), open field test (OFT), elevated plus maze (EPM), elevated zero maze (EZM) and light/dark box (LDB) was recorded by sequence, with a less-than twenty-second interval. The following parameters were evaluated: percentage of time spent in the FEP novel compartment (Ntime%); percentage of number of units visited in the FEP novel area (Ncross%); percentage of number of

**[收稿日期]** 20121107(014)

**[基金项目]** 山东省中医药科技发展计划项目(2011-107)

**[通讯作者]** \* 孙世光, 硕士, 中药师, 从事方剂配伍规律与实验动物模型构建及其评价研究, Tel: 0531-82436487, E-mail: S. G. Sun@hotmail.com

rears in the FEP novel area (Nrear%); the total number of units visited in FEP (Cross); the total number of rears in FEP (Rear); percentage of time spent in the OFT central area (Ctime%); percentage of number of squares visited in the OFT central area (Ccross%); the total number of horizontal squares in OFT (Cross); the total number of rears in OFT (Rear); percentage of time spent in the EPM or EZM open arms (Otime%); percentage of number of entries into the EPM or EZM open arms (Oentries%); the total number of entries into the EPM or EZM open and closed arms (Entries); percentage of time exploring in the LDB light area (Ltime%); percentage of number of squares crossing in the LDB light area (Lcross%); percentage of rears in the LDB light area (Lrear%); the total number of transition in LDB (Transition); the total number of horizontal squares in LDB (Cross); the total number of rears in LDB (Rear). **Result:** Compared with control group, both  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  BZ and various doses of Px treatment obviously increased the percentage of exploratory and locomotor activity in FEP novel area, such as Ntime%, Ncross%, Nrear%; in OFT central area, such as Ctime%, Ccross%; in EPM and EZM open arms, such as Otime%, Oentries%; in LDB light area, such as Ltime%, Lcross%, Lrear%. However, only  $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Wx made an enhancement in OFT Ccross%, EZM Otime% and LDB Lrear%. Meanwhile, both BZ and various doses of Px and Wx showed no effect on the total locomotor and exploratory activity, such as Cross, Rear, Entries and Transition parameters in FEP, OFT, EPM, EZM or LDB. **Conclusion:** The phenolic components, such as paeonol and its analogues and metabolism, from *Moutan Cortex*, are the major active ingredients for the anxiolytic-like effect, and they may exhibit positive allosteric effect by targeting on  $\text{GABA}_A$  receptor.

[**Key words**] paeonol; anxiolytic-like effect;  $\text{GABA}_A$  receptor; free exploratory paradigm; open field test; elevated plus maze; elevated zero maze; light/dark box

情绪,尤其是焦虑情绪研究,一直是精神神经药理学研究的前沿和热点之一。中药牡丹皮具有清热凉血、活血化瘀功效,常作为调肝方药的遣方用药,用于治疗与情绪相关的精神疾病。现代研究证实,牡丹皮主要成分是丹皮酚类,具有抑菌、镇痛及神经保护作用<sup>[1-4]</sup>,而有关牡丹皮抗焦虑作用的基础研究未见系统报道。本研究综合采用自由探索模型(FEP)<sup>[5-6]</sup>、旷场实验(OFT)<sup>[7-8]</sup>、高架十字迷宫实验(EPM)<sup>[9-10]</sup>、高架○迷宫实验(EZM)<sup>[11-12]</sup>和明暗箱实验(LDB)<sup>[13-14]</sup>多种动物模型,观察了丹皮酚的抗焦虑作用,初步探讨中药牡丹皮作为调肝方药治疗情志疾病的物质基础及其可能的中枢作用靶点。

## 1 材料

**1.1 动物** 昆明种小鼠,雄性,体重( $20 \pm 2$ )g,由山东中医药大学实验动物中心提供,许可证号 SCXK(鲁)20050015。

**1.2 药物** 地西洋注射液(BZ,天津金耀氨基酸有限公司,批号 1010181),牡丹皮(由山东中医药大学第二附属医院药学部中药房提供),经中药库主管药师李廷广鉴定为毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Ardr. 干燥根皮;称取适量牡丹皮,加 10 倍量水,超声 15 min,收集 4 倍量馏出液,加固体 NaCl 至质量浓度  $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,冷藏过夜析晶抽滤得丹

皮酚类成分(Px 得率 1.13%);剩余药渣加热回流 1 h,浓缩水浴蒸干得固体浸膏(Wx 得率 18.24%)。

**1.3 仪器** 自由探索箱:木质( $20 \text{ cm} \times 30 \text{ cm} \times 40 \text{ cm}$ ),等分成熟悉区和陌生区( $10 \text{ cm} \times 30 \text{ cm} \times 40 \text{ cm}$ ),每区等分成 3 格( $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ ),任意两格间有相互连通通道( $5 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ ),两区之间有一活动挡板;实验由 25 W 红灯泡离箱底 40 cm 高处照明。旷场箱:木质( $50 \text{ cm} \times 50 \text{ cm} \times 30 \text{ cm}$ ),底面用白线划分为面积相等的 25 个方格( $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ );沿墙壁 16 个方格称外周区,其余 9 个方格称中央区;实验由 25 W 红灯泡离箱底 40 cm 高处照明;高架十字迷宫:木质十字( $65 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ ),包括 3 部分:两相对开臂区( $30 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ ),两相对闭臂区附有立墙( $30 \text{ cm} \times 5 \text{ cm} \times 30 \text{ cm}$ ),中央区( $5 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ );十字迷宫离地面 50 cm,实验由 25 W 红灯泡离中央区 40 cm 高处照明;高架○迷宫:木质圆环(内径 40 cm,外径 50 cm),包括 2 部分:两相对开臂区和两相对闭臂区,分别占 1/4 圆周,闭臂区内外两侧附有木质立墙(高 30 cm);○迷宫离地面 50 cm,实验由 25 W 红灯泡离圆心 40 cm 高处照明。明暗穿梭箱:木质( $45 \text{ cm} \times 27 \text{ cm} \times 27 \text{ cm}$ ),包括 3 部分:较大部分明箱区( $27 \text{ cm} \times 27 \text{ cm} \times 27 \text{ cm}$ ),底部分成 9 个面积相等的方格( $9 \text{ cm} \times 9 \text{ cm}$ ),25 W 白灯泡离箱底

40 cm 高处照明;较小部分暗箱区(18 cm × 27 cm × 27 cm),底部分成 6 个面积相等的方格(9 cm × 9 cm),25 W 红灯泡离箱底 40 cm 高处照明;两箱体隔板之中央通道(7 cm × 7 cm)。

## 2 方法

**2.1 FEP<sup>[5-6]</sup>** 将小鼠放入自由穿梭箱熟悉区,预适应 24 h 后拉开挡板,用摄像系统记录动物 10 min 内行为变化,包括两区停留时间、水平运动、垂直运动;4 只爪子均进入一格方可记录水平运动 1 次,2 只前爪腾空或攀附墙壁方可记录垂直运动 1 次。

**2.2 OFT<sup>[7-8]</sup>** 将小鼠放入旷场箱正中格,用摄像系统记录动物 5 min 内行为变化,包括两区停留时间、水平运动、垂直运动;其中,4 只爪子均进入一格方可记录水平运动 1 次,2 只前爪腾空或攀附墙壁方可记录垂直运动 1 次。

**2.3 EPM<sup>[9-10]</sup>** 将小鼠放入高架十字迷宫中央区,头面对开臂区,用摄像系统记录动物 5 min 内的行为变化,包括两臂停留时间、进入次数;其中,4 只爪子经中央区均进入一臂方可开始记录实验参数。

**2.4 EZM<sup>[11-12]</sup>** 将小鼠放入高架 O 迷宫任一开臂区中间,头面对圆心,用摄像系统记录动物 5 min 的行为变化,包括两臂停留时间、进入次数;其中,4 只爪子均进入一臂方可开始记录实验参数。

**2.5 LDB<sup>[13-14]</sup>** 将小鼠放入明暗穿梭箱明区正中格,头背对中央通道,用摄像系统记录动物 5 min 内行为变化,包括两箱停留时间、水平运动、垂直运动;其中,4 只爪子均进入一格方可记录水平运动 1 次,2 只前爪腾空或攀附墙壁方可记录垂直运动 1 次。

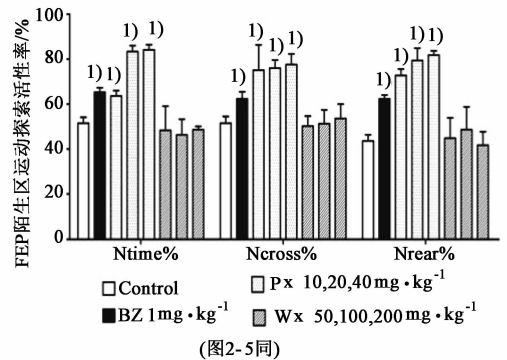
**2.6 实验操作** 实验动物分 8 组:空白组(Control,给予等体积蒸馏水);阳性药组(BZ,仅实验前 30 min 安定注射剂 1 mg · kg<sup>-1</sup> ip;Px 和 Wx 低、中、高剂量组(10,20,40 mg · kg<sup>-1</sup>;50,100,200 mg · kg<sup>-1</sup>),连续给药 7 d。实验末次给药 1 h 后依次进行 FEP, OFT, EPM, EZM, LDB, 两实验之间间隔 < 20 s;每只动物实验结束后清除粪便,用 70% 乙醇喷洒箱底并用洁净纱布抹干,以免前 1 只动物的残留气味造成对本次实验的影响;全部实验结束后由不熟悉实验设计人员进行数据提取录入。FEP 实验参数有陌生区时间百分率(Ntime%)、陌生区水平运动百分率(Ncross%)、陌生区垂直运动百分率(Nrear%)、总水平运动(Cross)和总垂直运动(Rear);OFT 实验参数有中央区时间百分率(Ctime%)、中央区水平运动百分率(Ccross%)、总水平运动(Cross)和总垂直运动(Rear);EPM/EZM 实验参数有开臂时间百分率

(Otime%)、开臂进入次数百分率(Oentries%)和两臂总进入次数(Entries);LDB 实验参数有明区停留时间百分率(Ltime%)、明区水平运动百分率(Lcross%)、明区垂直运动百分率(Lrear%)、穿梭次数(Transition)、总水平运动(Cross)和总垂直运动(Rear)。

**2.7 统计分析** 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,应用 GraphPad Prism 5.0 软件进行统计作图。实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析,组间差异采用 Dunnett's 后检验,  $P < 0.05$  表示有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 FEP 与 Control 组比较**, BZ 及 Px 低、中、高剂量可显著增加小鼠 FEP 参数 Ntime%, Ncross%, Nrear% ( $P < 0.05$ ); Wx 低、中、高剂量对 FEP 参数 Ntime%, Ncross%, Nrear% 影响无统计学意义; BZ 及 Px 和 Wx 低、中、高剂量对 FEP 参数 Cross, Rear 影响无统计学意义。见图 1。



与 Control 组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  (图 2 ~ 5 同)

图 1 牡丹皮有效部位(Px)对 FEP 实验参数影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

**3.2 OFT 与 Control 组比较**, BZ 及 Px 低、中、高剂量可显著增加小鼠 OFT 参数 Ctime%, Ccross% ( $P < 0.05$ ); 而 Wx 仅高剂量可显著增加 OFT 实验参数 Ccross% ( $P < 0.05$ ); BZ 及 Px 和 Wx 低、中、高剂量对 OFT 参数 Cross, Rear 影响无统计学意义。见图 2。

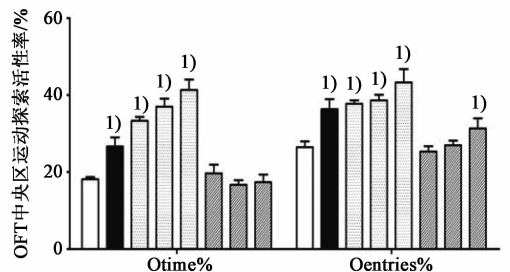


图 2 牡丹皮有效部位(Px)对 OFT 实验参数影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

**3.3 EPM 与 Control 组比较**, BZ 及 Px 低、中、高剂量可显著增加小鼠 EPM 参数 Otime% , Oentries% ( $P < 0.05$ ); Wx 低、中、高剂量对 EPM 参数 Otime% , Oentries% 影响无统计学意义; BZ 及 Px 和 Wx 低、中、高剂量对 EPM 参数 Entries 影响无统计学意义。见图 3。

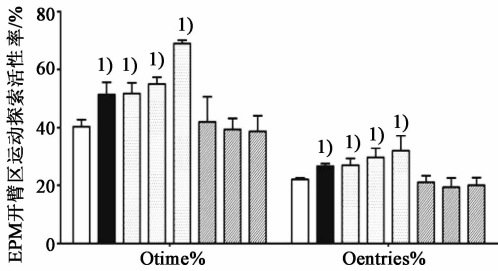


图 3 牡丹皮有效部位 (Px) 对 EPM 实验参数影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

**3.4 EZM 与 Control 组比较**, BZ 及 Px 低、中、高剂量可显著增加小鼠 EZM 参数 Otime% , Oentries% ( $P < 0.05$ ); 而 Wx 仅高剂量可显著增加 EZM 参数 Otime% ( $P < 0.05$ ); BZ 及 Px 和 Wx 低、中、高剂量对 EZM 参数 Entries 影响无统计学意义。见图 4。

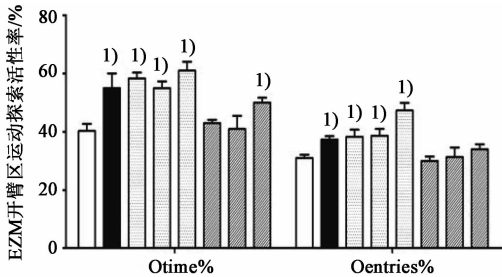


图 4 牡丹皮有效部位 (Px) 对 EZM 实验参数影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

**3.5 LDB 与 Control 组比较**, BZ 及 Px 低、中、高剂量可显著增加小鼠 LDB 参数 Ltime% , Lcross% , Lrear% ( $P < 0.05$ ); 而 Wx 仅高剂量可显著增加 LDB 参数 Lrear% ( $P < 0.05$ ); BZ 及 Px 和 Wx 低、中、高剂量对 LDB 参数 Transition, Cross, Rear 影响无统计学意义。见图 5。

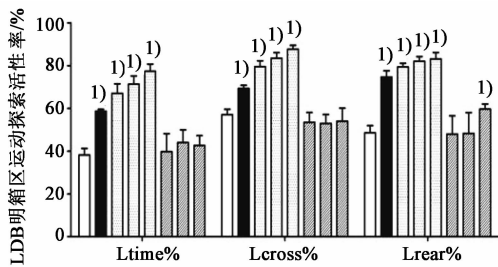


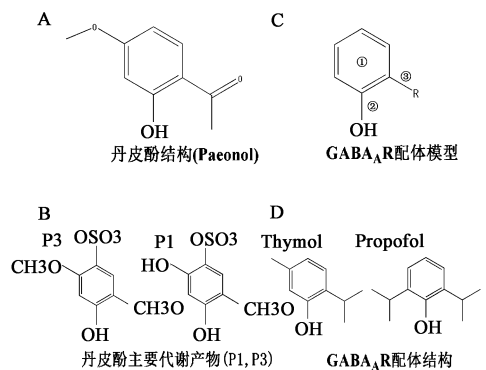
图 5 牡丹皮有效部位 (Px) 对 LDB 实验参数影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

#### 4 讨论

动物模型是研究疾病发生机制和评价药物效应

的有力工具,而有关焦虑情绪的基础研究是精神神经药理学研究的前沿和热点之一<sup>[15]</sup>。啮齿类实验动物的焦虑情绪主要基于其探索本性与外界环境的矛盾冲突,可分为状态焦虑和特质焦虑 2 类;其中 OFT, EPM, EZM, LDB 是评价啮齿类实验动物状态焦虑行为的经典方法,而 FEP 则是目前用于评价啮齿类实验动物特质焦虑行为的唯一方法<sup>[16-17]</sup>。通常,抗焦虑药物可明显增加 FEP 陌生区 (Ntime% , Ncross% , Nrear% )、OFT 中央区 (Ctime% , Ccross% )、EPM/EZM 开臂区 (Otime% , Oentries% ) 及 LDB 明箱区 (Ltime% , Lcross% , Lrear% ) 运动探索活性比例。

本研究结果提示, Px 低、中、高剂量均可显著增加 FEP 特质焦虑因子参数 Ntime% , Ncross% , Nrear% ,可显著增加 OFT 状态焦虑因子参数 Ctime% , Ccross% ,可显著增加 EPM/EZM 状态焦虑因子参数 Otime% , Oentries% ,可显著增加 LDB 状态焦虑因子参数 Ltime% , Lcross% , Lrear% ; Wx 仅高剂量可明显增加 OFT\_Ccross% , EZM\_Otime% , LDB\_Lrear% ; Px 和 Wx 低、中、高剂量对 FEP 运动探索活性因子参数 Cross, Rear, OFT 运动探索活性因子参数 Cross, Rear, EPM/EZM 运动探索活性因子参数 Entries, 以及 LDB 运动探索活性因子参数 Transition, Cross, Rear 影响无统计学意义。因此,牡丹皮抗焦虑作用有效部位主要是水蒸汽蒸馏分 (Px), 即丹皮酚类成分。丹皮酚及其主要代谢产物和 GABA<sub>A</sub>R 配体模型结构图, 见图 6。



A. 丹皮酚 (Paeonol) 结构; B. 丹皮酚主要代谢产物 P1, P3 结构; C. GABA<sub>A</sub>R 配体模型结构法则 (① 苯环结构, ② 酚羟基, ③ 邻位取代); D. GABA<sub>A</sub>R 经典配体麝香草酚 (Thymol) 与异丙酚 (Propofol) 结构

图 6 丹皮酚及其主要代谢产物和 GABA<sub>A</sub>R 配体模型结构

中医药理论认为,情志病的发病和治疗与肝藏象理论密切相关:肝主疏泄,调畅情志,具有调节情

绪反应、保持心情舒畅的作用<sup>[18-19]</sup>;而现代药理学研究证实:与焦虑相关的主要药物作用靶点是 $\gamma$ -氨基丁酸A受体(GABA<sub>A</sub>R)-苯二氮卓类(BZs)-氯离子通道复合物<sup>[20]</sup>。丹皮酚类及其主要代谢产物作为苯酚衍生物类<sup>[21]</sup>,均符合Mohammadi B等提出的GABA<sub>A</sub>R靶点结构法则:①苯环结构,②酚羟基,③邻位取代<sup>[22-23]</sup>(见图6);作者据此推测,丹皮酚类及其主要代谢产物抗焦虑作用的主要靶点可能是GABA<sub>A</sub>R。这仅仅是推测,尚缺乏受体药理学实验证实,后续研究工作将继续报道。

## [参考文献]

- [1] 宫毓静,刘红,冯淑怡,等. 牡丹皮等10种中药对白色念珠菌浮游菌和生物膜作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23):129.
- [2] 刘爱敏,武海军,杨玉梅. 丹皮酚的镇痛作用[J]. 包头医学院学报, 2004, 20(2):99.
- [3] 武继彪,隋在云,管华诗. 丹皮酚对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(9):1887.
- [4] 胡红宇,杨郁,于能江,等. 牡丹皮化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(21):1793.
- [5] Hughes R N. Food deprivation and locomotor exploration in the white rat[J]. Anim Behav, 1965, 13(1):30.
- [6] Teixeira-Silva F, Antunes F D, Santos Silva P R, et al. The free-exploratory paradigm as a model of trait anxiety in rats; test-retest reliability[J]. Physiol Behav, 2009, 96(4-5):729.
- [7] Hall C S. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality[J]. J Comp Psychol, 1934, 18(3):385.
- [8] 孙世光,王婧婧,李自发,等. 旷场实验:昆明小鼠行为学评价方法的重测信度检验[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19(12):1093.
- [9] Pellow S, Chopin P, File S E, et al. Validation of open;closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat[J]. J Neurosci Methods, 1985, 14(3):149.
- [10] Hogg S. A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1996, 54(1):21.
- [11] Shepherd J K, Grewal S S, Fletcher A, et al. Behavioural and pharmacological characterisation of the elevated "zero-maze" as an animal model of anxiety[J]. Psychopharmacology, 1994, 116(1):56.
- [12] Kulkarni S K, Singh K, Bishnoi M. Elevated zero maze: a paradigm to evaluate antianxiety effects of drugs[J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2007, 29(5):343.
- [13] Crawley J, Goodwin F K. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1980, 13(2):167.
- [14] 孙世光,张惠云,乔明琦. 昆明小鼠状态焦虑动物模型明暗箱实验的重测信度及参数相关性[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20(3):198.
- [15] 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.
- [16] Lister R G. Ethologically-based animal models of anxiety disorders [J]. Pharmacol Therapeut, 1990, 46(3):321.
- [17] Belzung C, Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review[J]. Behav Brain Res, 2001, 125(1/2):141.
- [18] 严灿,徐志伟. 肝主疏泄调畅情志功能的中枢神经生物学机制探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(5):459.
- [19] 乔明琦,王文燕,张惠云,等. 肝气逆肝气郁两证病因流行病学调查及情志致病方式研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(2):117.
- [20] Meyer-Lindenberg A. Behavioral neuroscience: genes and the anxious brain [J]. Nature, 2010, 466(7308):827.
- [21] Yasuda T, Kon R, Nakazawa T, et al. Metabolism of paeonol in rats[J]. J Nat Prod, 1999, 62(8):1142.
- [22] Mohammadi B, Haeseler G, Leuwer M, et al. Structural requirements of phenol derivatives for direct activation of chloride currents via GABA<sub>A</sub> receptors[J]. Eur J Pharmacol, 2001, 421(2):85.
- [23] Krasowski M D, Hong X, Hopfinger A J, et al. 4D-QSAR analysis of a set of propofol analogues: mapping binding sites for an anesthetic phenol on the GABA<sub>A</sub> receptor[J]. J Med Chem, 2002, 45(15):3210.

[责任编辑 李玉洁]