

王氏连朴饮对脾胃湿热证大鼠行为、肾上腺指数及血清 Cort 的影响*

谭永振¹ 武凯歌² 张竞之¹ 李云鹏³ 文小敏^{3△}

(1 广州医学院第二附属医院 广东 广州 510260 2 中南大学湘雅医院 湖南 长沙 410008;

3 南方医科大学中医药学院 广东 广州 510515)

摘要 目的 观察王氏连朴饮对脾胃湿热证大鼠的行为学、肾上腺指数及血清皮质醇(Cort)的调控作用。方法 将 45 只雄性 Wistar 大鼠随机分为正常对照组、模型组、王氏连朴饮(高、中、低剂量)组。利用复合因素复制脾胃湿热证动物模型。通过旷场实验观察大鼠行为学改变,称量法计算肾上腺指数,采用放射免疫法检测大鼠血清 Cort 的水平。结果 造模成功后大鼠行为发生改变,王氏连朴饮各剂量组对大鼠行为均有恢复作用,但各剂量组间无显著性差异。大鼠肾上腺指数增高,血清 Cort 升高($P<0.05$),王氏连朴饮各剂量组对其均有降低作用,以中剂量组效果最好且有显著性差异($P<0.05$)。结论 王氏连朴饮对脾胃湿热证大鼠行为、肾上腺指数和血清 Cort 有干预作用,这可能是王氏连朴饮清热祛湿的机制之一。

关键词 王氏连朴饮 脾胃湿热证 旷场实验 肾上腺指数 Cort

中图分类号 Q95-3, R593.21 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)14-2623-03

Regulation of Wangshi-Lianpu-Yin Decoction on Behavior, Adrenal Index and Serum Cortisol of Rats with Spleen and Stomach Damp-Heat Syndrome*

TAN Yong-zhen¹, WU Kai-ge², ZHANG Jing-zhi¹, LI Yun-peng³, WEN Xiao-min^{3△}

(1 The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangdong Guangzhou 510260;

2 Xiangya Hospital, Central South University, Hunan Changsha 410008;

3 College of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangdong Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the regulation effect of Wangshi-Lianpu-Yin (WLY) decoction on behavior, adrenal index and serum Cort (cortisol) of rats with spleen and stomach damp-heat syndrome (SSDHS). **Methods:** Forty-five male Wistar rats were randomly divided into five groups: normal control group (NCG), model group (MG), WLY high (HWG), moderate (MWG) and low dosage groups (LWG). The behavior of rats was monitored with open-field test. Adrenal index were calculated by quantified method. The levels of serum Cort were detected by RIA method. **Results:** Experiments showed that there were changes in the behavior of rats with SSDHS. WLY decoction with various doses all had effect on the behavior of the rats, but no statistical differences could be seen between groups treated with different doses ($P>0.05$). Compared with normal control group, the adrenal index and serum Cort of the model group increased significantly ($P<0.05$). WLY decoction of different doses all reduced the adrenal index and serum Cort ($P>0.05$ or $P<0.05$), and especially the MWG had best outcome. **Conclusions:** WLY decoction can control the behavior, the adrenal index and serum Cort of the rats with SSDHS. This may be one of the functions of the WLY.

Key words: Wangshi-Lianpu-Yin; Damp-heat syndrome of spleen-stomach; Open field test; Adrenal index; Cortisol

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R593.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)14-2623-03

前言

脾胃湿热证是以脾胃功能失调为主要病机的一类湿热病证,而湿热证候是岭南地区常见和多发的类型^[1]。脾胃湿热证的发生和外部湿热环境、内部脾胃损伤以及病原微生物的感染等密切相关,而这些致病因素作用于机体,自身免疫监控系统会立即做出应激反应,此时,作为应激的枢纽下丘脑-垂体-肾上

腺皮质(HPA)轴,会做出神经与内分泌的改变,而过度的应激最终导致湿热的发生^[2-3]。王氏连朴饮是治疗湿热证的经典方剂,其基本功效是清热化湿,理气和中。我们依据文献造模方法^[4-5],探讨王氏连朴饮对脾胃湿热证对大鼠的行为学、肾上腺指数及血清皮质醇(Cort)的调控作用。

1 材料与方法

* 基金项目 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项(06-07JP33) 广东省中医药局科研基金(2008195)

作者简介 谭永振,男,医师,硕士

△通讯作者 文小敏,男,教授,医学博士,硕士研究生导师。主要从事脾胃湿热病证的临床与基础研究

Tel:020-61650055, E-mail: wxm@fimmu.com

(收稿日期 2012-02-22 接受日期 2012-03-18)

1.1 材料

王氏连朴饮药物组成参照《霍乱论》原方组成比例与制备方法:制厚朴 6g,黄连、石菖蒲、制半夏各 3g、豆豉、焦栀子各 9g,芦根 60g。药物使用剂量参照公式计算 $d_B = d_A \times R_B / R_A \times (W_A / W_B)^{1/3}$ 其中 d 为剂量, R 为体型系数, W 为体质量, 其中 $R_{大鼠} = 0.09$, $R_{成人} = 0.11$, $W_{大鼠} = 0.2\text{kg}$, $W_{成人} = 60\text{kg}$, $d_{成人} = 1.55\text{g 生药/kg}$ 得到大鼠给药剂量为 8.49g 生药/kg 。将以上所得药液浓缩配制成 0.43g/ml , 0.85g/ml , 1.70g/ml 浓度药液, 4°C 冰箱保存备用。

饲料分为:普通饲料、高糖高脂饲料 (80%基础饲料 + 12% 猪油 + 8% 蜂蜜) 均购自南方医科大学实验动物中心。

从南方医科大学实验动物中心购买 SPF 级成年健康雄性 SD 大鼠 40 只, 大鼠的平均重量为 $180\sim 220\text{g}$, 动物合格证号 (SCXK (粤) 2006-0015)。

浓度为 10^9ml 的侵袭性大肠杆菌由南方医科大学微生物实验室提供。SN-695 型放射免疫 γ 计数测量系统与人工热气候模拟舱等仪器设备游南方医科大学提供, 所用相关试剂均从公司购买。

1.2 方法

实验前后观察各组动物的精神状态、饮水量与大小便色泽等, 测量其摄食量, 体质量, 体温, 动物的行为学表现采用旷场试验, 参考文献进行^[6]。

实验分组 45 只待实验的 SD 大鼠随机分为: 高剂量王氏连朴饮、中等剂量王氏连朴饮组、低剂量王氏连朴饮组、脾胃湿热证组与正常对照组, 每组 9 只动物数相等。其中, 正常对照组在湿度为 $50\sim 60\%$ 的室温环境中, 每天定时给予普通混合饲料喂养; 脾胃湿热证大鼠模型组, 先用高糖高脂饲料持续喂养 10 天, 后置于仿真模拟气候仓中喂养 8 天, 自 19 天开始用 $2\text{ml}/200\text{g}$ 给予大肠杆菌 1 次, 24 小时后再重复一次, 在室温下喂养 7 天后处死动物。③王氏连朴饮高、中、低剂量组是在

脾胃湿热证大鼠模型组的基础上分别每天给予浓度为 1.70g/ml 、 0.85g/ml 、 0.43g/ml 剂量为 $2\text{ml}/200\text{g}$ 的王氏连朴饮煎剂, 持续喂养 7 天后处死动物做相关检测。

1.3 标本采集及检测

SD 大鼠处死前禁食 12h, 麻醉后开腹取材。经腹主动脉采血检测 Cort 变化, 取肾上腺称量其重量与体质量之比计算肾上腺指数 (mg/g)。

1.4 统计学方法

组间比较采用单因素方差分析, 统计数据采用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 记录, 统计处理采用 SPSS17.0 统计软件进行处理, 以 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组动物基本情况比较

所有动物实验前均表现成年健康 SD 大鼠特征, 之间无明显差异。实验后, 除正常对照组动物状态表征无差异之外, 其它各组均呈现不同的差异变化, 建模后动物逐渐呈现活动能力下降、反应迟钝、状态萎靡、毛发干枯蓬松、饮食与饮水明显减少、粪便变黏腻与水样, 用侵袭性大肠杆菌处理后 SD 大鼠体温明显升高, 而采用不同剂量的王氏连朴饮处理后状态呈现不同程度的好转。

2.2 各组动物行为学检测比较

从表 1 可以获知: 与正常对照组相比, 模型组、高、中与低剂量组王氏连朴饮组之间在中央格停留的时间明显延长, $P < 0.05$, 而运动格数、直立次数与修饰次数明显减少, $P < 0.05$ 。与模型组相比, 高、中与低剂量组王氏连朴饮组的中央各停留时间减少, $P < 0.05$; 而运动格数、直立次数与修饰次数明显增加, $P < 0.05$ 。高、中与低剂量组王氏连朴饮组中, 动物的各项指标以中等剂量处理的效果相对最好。

表 1 五组大鼠行为学指标的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Changes of behavior indicators of rats in each group

分组 Groups	中央格停留时间 Time of staying in center (s)	运动格数 Movement	直立次数 Rearing times	修饰次数 Decorating times
正常对照组 Normal Control Group	4.22 $\pm$ 2.16 [▲]	48.50 $\pm$ 9.27 [▲]	9.30 $\pm$ 3.00 [▲]	4.10 $\pm$ 1.51 [*]
模型组 Model group	8.70 $\pm$ 2.49	33.20 $\pm$ 9.1	5.60 $\pm$ 2.08	2.30 $\pm$ 0.52
王氏连朴饮高剂量组 HWG	5.99 $\pm$ 1.89 [*]	42.40 $\pm$ 8.10 [*]	8.80 $\pm$ 2.30 [*]	3.80 $\pm$ 1.54 [*]
王氏连朴饮中剂量组 MWG	5.71 $\pm$ 2.25 [▲]	46.30 $\pm$ 9.00 [▲]	9.30 $\pm$ 2.01 [▲]	3.80 $\pm$ 1.23 [▲]
王氏连朴饮低剂量组 LWG	6.15 $\pm$ 2.39 [*]	41.70 $\pm$ 7.60 [*]	8.60 $\pm$ 2.28 [*]	3.10 $\pm$ 1.20 [*]

注: 与模型组比较: [▲] $P < 0.01$, ^{*} $P < 0.05$. Note: Compared with model group: [▲] $P < 0.01$, ^{*} $P < 0.05$

2.3 各组大鼠血清 Cort 含量与肾上腺指数的比较

从表 2 可以获知: 模型组、高、低剂量王氏连朴饮组的肾上腺指数与血清 Cort 含量比正常对照组增高, $P < 0.05$, 而与模型组相比, 高、中、低剂量王氏连朴饮组的肾上腺指数与血清 Cort 含量明显下降, 其中以中等剂量王氏连朴饮处理的动物下降最

为明显基本恢复到正常组水平, $P < 0.05$ 。

3 讨论

脾胃湿热证是一种常见的临床疾病, 其发生受外感病邪、内伤情志、饮食失宜、体质因素等多种因素的影响。目前, 可以

表 2 五组大鼠肾上腺指数与血清 Cort 含量($\bar{x} \pm s, n=8$)
Table 2 The adrenal index and serum Cort levels of rats in each group

分组 Groups	Adrenal index (mg/g)	Cort (ng/ml)
正常对照组 Normal control group	1.62± 0.04 [▲]	38.57± 5.17 [▲]
模型组 Model group	1.74± 0.05	44.50± 4.11
王氏连朴饮高剂量组 HWG	1.70± 0.03 [*]	44.35± 3.38 [*]
王氏连朴饮中剂量组 MWG	1.66± 0.05 ^{▲#}	39.67± 3.01 ^{▲#}
王氏连朴饮低剂量组 LWG	1.71± 0.06 [*]	42.14± 2.0 [*]

注:与模型组比较 [▲]P<0.05, ^{*}P>0.05; 与正常组比较 [#]P>0.05;

Note: Compared with model group, [▲]P<0.05, ^{*}P>0.05; Compared with normal group, [#]P>0.05

通过模拟环境充分模拟其发病过程即环境因素 + 饮食因素 + 生物因素等复合因素造模的方法^[6]。实验动物在经历肥甘饮食、湿热环境、大肠杆菌灌胃模拟湿热病邪,成功复制脾胃湿热证。一般情况下,外界的各种致病刺激作用于机体后,机体均会做出相应的应激反应,即出现神经内分泌的兴奋,HPA 轴调控功能快速启动,导致机体内环境发生系列变化^[7-9]。

目前,旷场行为检测一般用于测试动物在新环境中探究行为和情绪的变化,反应动物中枢神经系统的“兴奋”或“抑郁”状态^[8]。中央格停留时间表示启动活动的潜伏期,反应了认知能力,穿格数及直立次数表示大鼠的兴奋性,反应了探究行为能力,理毛时间反映了大鼠对环境警觉性的高低,反应了对环境的满意程度^[9,10]。

本实验结果显示,模型组的中央格停留时间与对照组比较显著延长,说明模型组大鼠空间认知能力降低,运动格数、直立次数、修饰次数明显少于对照组,表明模型组大鼠兴奋性降低,对新环境的适应能力减弱,表明大鼠在陌生环境中的自主活动和探究行为减少。同时实验结果发现王氏连朴饮可以改善大鼠的行为表现,说明王氏连朴饮可能有调节大鼠的中枢神经系统的作用。

HPA 轴是神经内分泌网络的枢纽,在应激反应中起到关键性作用,其中肾上腺在垂体分泌促肾上腺皮质激素增加时功能活动增强,并出现组织肥大和重量增加,而在功能降低时则减轻,激活状态下 HPA 轴表现为功能亢奋状态,肾上腺重量的变化,可反映肾上腺皮质功能的情况^[11-13]。与肾上腺肥大相对应的生化指标的变化是血清 Cort, ACTH 浓度的增高^[14]。肾上腺皮质中束状带分泌的甾体激素,包括皮质醇、可的松和皮质酮,主要为皮质醇(cortisol),具有调节糖、脂肪和蛋白质的生物合成和代谢的作用,还具有抑制免疫应答、抗炎、抗毒、抗休克作用。其抗炎作用主要是诱导抗炎因子的合成;抑制炎症因子的合成:抑制 ILs(IL-1, IL-3, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8)及 TNF α 、GM-CSF 的合成分泌^[15]。

SD 大鼠经过人工热气候模拟舱处理并灌注侵袭性大肠杆菌后,均会出现明显应激反应,HPA 轴活动显著增多,其相关的神经内分泌激素分泌升高,本研究中发现肾上腺指数的增加和 Cort 上升。经过王氏连朴饮治疗后,大鼠肾上腺指数和血清 Cort 水平均得到明显的改善,其改善程度以中等剂量王氏连朴饮处理组的效果最佳,这表明 1) 王氏连朴饮对脾胃湿热证大鼠神经内分泌系统兴奋有改善作用,此作用包括减轻肾上腺指

数和降低血清 Cort。这可能是王氏连朴饮清热化湿,理气和中的功效在神经内分泌系统的部分体现。2) 高、低剂量的王氏连朴饮对调节脾胃湿热证大鼠肾上腺指数和血清 Cort 的作用不及中剂量组,就此角度而言,临床上治疗脾胃湿热证时以中剂量为佳。

参考文献(References)

- [1] Tang Yun, Wang Hong-qi. Causal Analysis on the Susceptivity of Damp-heat Syndrome in Guangdong Area[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology, 2009, 15(3):14-16
- [2] Zhao Xin, Chen Jia-xu, Yang Jian-xin, et al. Study on the Mechanism of the Regulation of HPA on Chronic Restrained Stress Rat by Compound Prescription of Smoothing the Liver of Traditional Chinese Medicine[J]. Laboratory Animal Science and Administration, 2003, 20(2): 6-12
- [3] Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis[J]. Endocrinology, 1991, 12: 118
- [4] Wu Shi-jiu, Yang Yun-gao, Tong Li, et al. Study on Application of Damp-heat Syndrome Model of TCM [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2001, 42(9):553-555
- [5] Wu Shi-jiu, Yang Yun-gao, Yang Qin-he, et al. Preparation on the wetness-heat animal model of seasonal febrile disease and discussion on the mechanism of clearing heatness and removing wetness method [J]. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology, 1999, 6(02):65-67
- [6] Li Yun-peng, Wen Xiao-min, Wu Kai-ge, et al. Effects of Sanren Decoction on Adrenal Index and Serum Cort, Plasma ACTH, and Plasma β -EP in Rats with Spleen and Stomach Damp-Heat Syndrome[J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2010, 16(11):1006-1007, 1012
- [7] 金惠铭, 王建枝. 病理生理学[M]. 人民卫生出版社, 2003. 146-147
- [8] Jin Hui-ming, Wang Jian-zhi. Pathophysiology [M]. People's Medical Publishing Press, 2003, 146-147
- [9] Zhao Xin, Chen Jia xu, Yang Jian-xin, et al. The effect of moist heat and wound stress on plasma glucagons of rabbits [J]. Nanfang Journal of Nursing, 2002, 9(3):62-63
- [10] Zhai Hui-min, Li Ya-jie, Chen Guang-zhong, et al. The Effect of Compound Moist Heat and Wound Stress on Plasma Motilin of Rabbits[J]. Nursing Journal of Chinese People's Liberation Army, 2005, 22(7): 1-3

(下转第 2622 页)

导的 CFS 中胶原生成作用,且这种作用通过抑制 TGF- β_1 水平、抑制 MAPK 通路实现。本课题为糖尿病心肌病心肌纤维化的治疗提供新的思路。

参考文献(References)

- [1] Bu-Chin Yu, Chen-Kuei Chang, Hong-Yih Ou, et al. Decrease of peroxisome proliferator-activated receptor delta expression in cardiomyopathy of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Cardiovascular Research, 2008, 80(1): 78-87
- [2] Chrisan S.Samuel, Tim D. Hewitson, Yuan Zhang, et al. Relaxin Ameliorates Fibrosis in Experimental Diabetic Cardiomyopathy[J]. Endocrinology, 2008, 149(7): 3268-3293
- [3] Lu Cai, Wei Li, Guangwu Wang, et al. Hyperglycemia-Induced Apoptosis in Mouse Myocardium Mitochondrial Cytochrome C-Mediated Caspase-3 Activation Pathway[J]. Diabetes, 2002, 51(6): 1938-1948
- [4] Carsten Tschöpe, Thomas Walther, Jens Koniger, et al. Prevention of cardiac fibrosis and left ventricular dysfunction in diabetic cardiomyopathy in rats by transgenic expression of the human tissue kallikrein gene[J]. FASEB, 2004, 18(7):828-835
- [5] Adeghate E, Kalsaz H, Veress G, et al. Medicinal Chemistry of Drugs used in Diabetic Cardiomyopathy[J]. Curr Med Chem, 2009, 17(6):517-551
- [6] G.K. Rajanikant, Daniel Zemke, Marie-Claude Senut, et al. Camosine Is Neuroprotective Against Permanent Focal Cerebral Ischemia in Mice[J]. Stroke, 2007, 38(11):3023-3031
- [7] L.Michele, Maynard, Gilbert A, Boissoneault, Ching K. Chow, et al. High Levels of Dietary Camosine Are Associated with Increased Concentrations of Camosine and Histidine in Rat Soleus Muscle[J]. J Nutr, 2001, 131(2):287-290
- [8] Gualano B, Lugaesi R, Painelli de Salles V, et al. Creatine supplementation does not augment muscle camosine content in type 2 diabetic patients[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2011, 36(5):764-767
- [9] 罗有文, 郑丹, 扶国才. 肌肽的生物学功能研究进展[J]. 江西农业学报, 2008, 24(5): 75-77
Luo You-wen, Zheng Dan, Fu Guo-cai. Advance in studies on Biological Function of Camosine[J]. Acta Agriculturae Jiangxi, 2008, 24(5): 75-77
- [10] Nagai K, Niuiima A, Yamano T, et al. Possible role of L-camosine in the regulation of blood glucose through controlling autonomic nerves[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2003, 228:1138-1145
- [11] Lee Yt, Hsh Cc, Lin Mh, et al. Histidine and camosine delay diabetic deterioration in mice and protect human low density lipoprotein against oxidation and glycation[J]. Eur J Pharmacol, 2005, 513:145-150
- [12] Bart Janssen, Daniela Hohenadel, Paul Brinkkoetter, et al. Camosine as a Protective Factor in Diabetic Nephropathy[J]. Diabetes, 2005, 54(8):2320-2327
- [13] 张琳, 周丽诺, 沈稚舟, 等. 成纤维细胞在糖尿病心肌纤维化病变中的作用[J]. 复旦学报, 2002, 29(5): 399-402
Zhang Lin, Zhou Li-nuo, Shen Zhi-zhou, et al. Effects of Myocardial Fibroblasts on Fibrosis in Diabetic Cardiomyopathy[J]. Fudan Univ J Med Sci, 2002, 29(5):399-402
- [14] 张梓楠, 吴伟. 大鼠糖尿病心肌病心肌纤维化病理改变[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(6): 437-439
Zhang Zi-nan, Wu Wei. The pathologic changes of myocardial fibrosis in diabetes mellitus cardiomyopathy[J]. Chinese journal of practical internal medicine, 2006, 26(6):437-439
- [15] Mengxiong Tang, Wei Zhang, Huili Lin, et al. High glucose promotes the production of collagen type I and III by cardiac fibroblasts through a pathway dependent on extracellular-signal-regulated kinase 1/2 [J]. Mol Cell Biochem, 2007, 301:109-114
- [16] Suzanne Lam, Reinier N.van der Geest, Nicole A.M.Verhagen, et al. Secretion of collagen type IV by human renal fibroblasts is increased by high glucose via a TGF- β -independent pathway [J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19:1694-1701
- [17] Hannes Koppel, Eva Riedl, Margarita Braunagel, et al. L-camosine inhibits high-glucose-mediated matrix accumulation in human mesangial cells by interfering with TGF- β production and signalling[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 0:1-7
- [18] Ge B, Ram H, Dipe, et al. MAPK-independent activation of p38 alpha mediated by TAB1-dependent autophosphorylation of p38 alpha [J]. Science, 2002, 295:1291-1294
- [19] Nicole Gellings Lowe, Janes S.Swaney, Kelli M, Moreno, et al. Sphingosine-1-phosphate and sphingosine kinase are critical for transforming growth factor- β -stimulated collagen production by cardiac fibroblasts[J]. Cardiovascular Research, 2009, 82:303-312
- [20] Laura Castello, Teresa Froio, Marco Maina, et al. Alternate-day fasting protects the rat heart against age-induced inflammation and fibrosis by inhibiting oxidative damage and NF- κ B activation [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2010, 48:47-54
- [13] Jeff Emack, Stephen G. Matthews. Effects of chronic maternal stress on hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) function and behavior: No reversal by environmental enrichment [J]. Hormones and Behavior, 2011, 60(5): 589-598
- [14] Shi Gui-lan, Ku Bao-shan, Yao Hai-yan. Effects of Jieyuwan on HPA axis and immune system in chronic stress models in rats [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2007, 32 (15):1551-1554
- [15] Wu Kai-ge, Wen Xiao-min, Hong Bing, et al. Effect of Wang's Lianbu Liquid on Serum IL-2 and IL-6 of Rats with Damp Heat In Spleen and Stomach [J]. Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 42(5): 71-72

(上接第 2625 页)

- [10] Bian Xiu-lan, Qu Guo-li, Liu Sheng, et al. Effect of Cyanogen Chloride to mice's nerve behavior [J]. Modern Preventive Medicine, 2008, 35(17): 3379-3380
- [11] Song Shu-ming, Wang Jun-ming. Experimental research about the effect of monosodium glutamate on the ability of learning and memory and the behavior in open field in rats[J]. Guangzhou Medical Journal, 2008, 39(1): 1-3
- [12] S Maccari, S Morley-Fletcher. Effects of prenatal restraint stress on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and related behavioural and neurobiological alterations[J]. Psychoneuroendocrinology, 2007, 32: 10-15