(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 8 月 22 日 (22.08.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/168474 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 49/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/075706

(22) 国际申请日: 2023 年 2 月 13 日 (13.02.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 深 圳 先 进 技 术 研 究 院 **(SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY)** [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。

(72) 发明人:景晓源**(JING, Xiaoyuan)**; 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。 刘欣安**(LIU, Xinan)**; 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。 王立平**(WANG, Liping)**; 中国广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, Guangdong 518055 (CN)。

(74) 代理人: 北 京 市 诚 辉 律 师 事 务 所 **(BEIJING CHENGHUI LAW FIRM)**; 中国北京市朝阳区朝阳北路99号楼2单元905, Beijing 100123 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE,

WO 2024/168474 A1

(54) **Title:** ANALYSIS METHOD AND APPARATUS FOR COMPARING ANTI-ANXIETY EFFECTS OF DIFFERENT DRUGS ACCORDING TO P VALUES

(54) 发明名称: 根据P值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法和装置

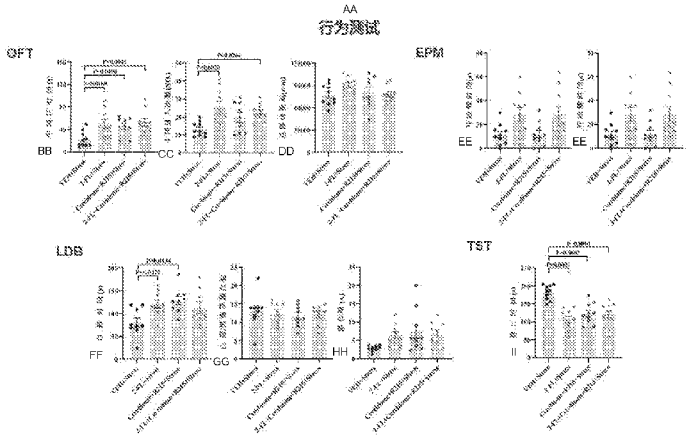

图 1

AA Behavior test
BB Intermediate zone time
CC The number of intermediate entries
DD Total movement distance
EE Open arm time
FF White box time
GG The number of times of passing through a white box/black box
HH Latent period
II Quiescent time

(57) **Abstract:** An analysis method and apparatus for comparing anti-anxiety effects of different drugs according to P values. The method comprises: S1, determining a pressure stress model; S2, dividing test samples into a control group and drug groups, and performing at least two types of behavior tests after being subjected to a pressure stress, so as to obtain control group test results and drug group test results, wherein there are at least three drug groups, and each test method comprises at least one behavior parameter; S3, performing single-factor variance analysis on the drug group test results and the control group test results, so as to obtain a P value of each drug group in each behavior parameter; S4, marking, with the number of * symbols in the same proportion, the probability degree

[见续页]

SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

of the P value of each drug group in each behavior parameter; and S5, compiling statistics on the total number of * symbols that are obtained by each drug to be tested, and ranking the anti-anxiety effects of the drugs to be tested.

(57) 摘要: 一种根据P值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法和装置，该方法包括：S1、确定压力应激模型；S2、将测试样本分为对照组和药物组，在接受压力应激后进行至少两种行为测试，得到对照组测试结果和药物组测试结果；其中，药物组的组数为至少三组；每个测试方法包括至少一个行为参数；S3、将药物组的测试结果与对照组测试结果进行单因素方差分析，获得每组药物组在每个行为参数中的P值；S4、对每组药物组在每个行为参数中的P值，以同比例的*号个数进行概率程度标记；S5、统计每种待测药物获得的*号总数，并对待测药物进行抗焦虑效果排序。

根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法和装置

技术领域

本发明涉及生物信息技术领域，具体涉及一种根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法和装置。

背景技术

现有对不同药物抗焦虑效果的评价多用于临床研究，研究对象为焦虑抑郁症患者，通过问卷调查的方式评估患者在服用药物后的效果，多为一种药物使用前后比较或两种药物之间药效的比较。对于研究对象是小鼠的实验，通常为一个是主要探究药物，另一个作为阳性对照存在，在使用单因素方差后，两两比较药物间是否存在显著差异。

但现有的研究通过单因素方差分析后，只得到了在某个具体的行为参数中，两种药物抗焦虑效果的比较，这种情况就可能存在不同行为中药物的效果表达存在差异，没有综合的分析不同药物的效果。

发明内容

为解决上述技术问题，本发明提供一种根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法和装置。

为实现上述目的，本发明采用的技术方案如下：

本发明第一方面提供一种根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法，该方法包括：S1、确定压力应激模型；S2、将测试样本分为对照组和药物组，并在所述对照组和药物组接受所述压力应激模型后进行至少两种行为学测试，得到对照组测试结果和药物组测试结果；其中，位于所述对照组的测试样本不给药，位于所述药物组的测试样本给药；所述待测药物的种类为至少三种，所述药物组的组数为至少三组；每个所述行为学测试包括至少一个行为参数；S3、将所述药物组的测试结果与对照组测试结果进行单因素方差分析，获得所述每组所述药物组在每个行为参数中的 P 值；S4、对所述每组所述药物组在每个行为参数中的 P 值，以同比例的*号个数进行概率程度标记；S5、统计每种待测药物获得的*号总数，并对所述待测药物进行抗焦虑效果排序。

进一步的，在 $P<0.05$ 的情况下，计为*；在 $P<0.01$ 的情况下，计为**；在 $P<0.001$ 的情况下，计为***。

进一步的，在所述确定压力应激模型中，所述压力应激模型包括将所述对照组和药物组中的测试样本悬尾 30 min、足底电击 0.5 mA×2 s，一共 10 个循环，每个循环间隔 10 s 和束缚 1 h，连续四天；所述行为学测试包括旷场实验、高架十字迷宫实验、黑白箱实验、悬尾实验。

进一步的，所述对照组测试结果和药物组测试结果包括在旷场实验的中间区时间、中间进入次数和总移动距离，在高架十字迷宫实验中的开放臂时间、总静止时间，在黑白箱实验中的白箱时间、白箱/黑箱穿越次数、潜伏时间以及在悬尾实验中的静止时间。

进一步的，所述药物组的数量与所述待测药物的种类数量一致。

进一步的，在所述确定压力应激模型之前，还包括：对所述对照组和药物组的测试样本进行连续四周灌胃；其中，所述对照组的测试样本灌胃所用的是生理盐水，所述药物组的测试样本灌胃所用的是待测药物。

本发明第二方面提供一种电子设备，包括：至少一个处理器；以及，与所述至少一个处理器通信连接的存储器；其中，所述存储器存储有可被所述至少一个处理器执行的指令，所述指令被所述至少一个处理器执行，以使所述至少一个处理器能够执行如上述的根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法。

本发明第三方面提供一种计算机可读存储介质，存储有计算机程序，所述计算机程序被处理器执行时实现上述的根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法。

相较于现有技术，本发明提供的技术方案至少具有以下优点：

本发明提供一种根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法和装置，主要针对研究对象为小鼠的抗焦虑效果进行评价，对要进行多种行为学测试的研究提供一种综合分析抗焦虑效果的方法，该方法可以综合分析 3 种及 3 种以上药物的抗焦虑效果，为开发和确定使用哪一种药物提供基础。

附图说明

图 1 为本发明实施例以行为学测试中对待测药物 2-FL、Cerebiome+R215 和 2-FL+Cerebiome+R215 的结果；

图 2 为本发明实施例以行为测试结果对待测药物 2-FL、Cerebiome+R215 和 2-FL+Cerebiome+R215 根据 P 值标注*号的汇总图；

图 3 为本发明提供的一种电子设备的结构示意图。

具体实施方式

发明人发现，目前的临床研究，由于研究对象是人类，采用的调查问卷的方式，所得的抗焦虑效果只能提供参考，因为我们大多数的实验还是主要围绕小鼠进行。而现有的动物实验研究中，由于小鼠无法像人类一样直接表达情绪，所以我们只能采取多种行为测试，反应小鼠的情绪。但现有的研究通过单因素方差分析后，只得到了在某个具体的行为参数中，两种药物抗焦虑效果的比较，这种情况就可能存在不同行为中药物的效果表达存在差异，没有综合的分析不同药物的效果。

本发明旨在综合评估三种及三种以上药物的抗焦虑效果，获得一个具体的药效排名，为需要的人提供参考。

本发明第一方面提供一种根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法，该方法包括：S1、确定压力应激模型；S2、将测试样本分为对照组和药物组，并在所述对照组和药物组接受所述压力应激模型后进行至少两种行为学测试，得到对照组测试结果和药物组测试结果；其中，位于所述对照组的测试样本不给药，位于所述药物组的测试样本给药；所述待测药物的种类为至少三种，所述药物组的组数为至少三组；每个所述行为学测试包括至少一个行为参数；S3、将所述药物组的测试结果与对照组测试结果进行单因素方差分析，获得所述每组所述药物组在每个行为参数中的 P 值；S4、对所述每组所述药物组在每个行为参数中的 P 值，以同比例的*号个数进行概率程度标记；S5、统计每种待测药物获得的*号总数，并对所述待测药物进行抗焦虑效果排序。

以下介绍本发明的优选实施例，使其技术内容更加清楚和便于理解。本发明可以通过许多不同形式的实施例来得以体现，本发明的保护范围并非仅限于文中提到的实施例。

在本发明中使用了很多术语，除非另有说明，否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。为了更清楚一致地理解本发明，下面提供相关术语的定义和解释。

如本文所使用的术语“灌胃”、“灌胃给药”是指一般给药前，实验动物禁食 12 h～16 h，之后将动物固定，使用注射器和灌胃针，将药液由动物口直接注入到动物胃中。

如本文所使用的术语“旷场实验”、“open field test”又称敞箱实验，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方法。以实验动物在新异环境之中某些行为的发生频率和持续时间等，反应实验动物在陌生环境中的自主行为与探究行为。旷场实验观察研究实验动物神经精神变化、进入开阔环境后的各种行为，例如动物对新开阔环境的恐惧而主要在周边区域活动，在中央区域活动较少，但动物的探究特性又促使其产生在中央区

域活动的动机，也可观察由此而产生的焦虑心理。中枢兴奋药物可以明显增加自主的活动而减少探究行为，一定剂量的抗精神病药物可以减少探究行为而不影响自主活动。

如本文所使用的术语“高架十字迷宫实验”、“elevated plus maze”是指利用动物对新异环境的探究特性和对高悬敞开臂的恐惧形成矛盾冲突行为来考察动物的焦虑状态。高架十字迷宫具有一对开放臂和一对闭合臂，啮齿类动物由于嗜暗性会倾向于在闭合臂中活动，但出于好奇心和探究性又会在开放臂中活动。在面对新奇刺激时,动物同时产生探究的冲动与恐惧，这就造成了探究与回避的冲突行为，从而产生焦虑心理。而抗焦虑药物能明显增加进入开臂的次数与时间。高架十字迷宫被广泛应用于新药开发/筛选/评价、药理学、毒理学、预防医学、神经生物学、动物心理学及行为生物学等多个学科的科学-研究和计算机辅助教学等领域，是开展行为学研究尤其是焦虑抑郁研究的经典实验。

如本文所使用的术语“黑白箱实验”、“light and dark box”是指在明暗箱中，小鼠或大鼠喜欢在暗箱（黑箱）活动，但动物的探究习性促使其试图去探究明箱（白箱）。然而，明箱的亮光刺激又抑制动物在明箱的探究活动。抗焦虑可解除这种抑制作用。

如本文所使用的术语“悬尾实验”，“Tail suspension test”是一种经典而又能快速评价抗抑郁药物、兴奋药物、镇静药物药效的方法。其原理是利用小鼠悬尾后企图逃脱但又无法逃脱，从而放弃挣扎，进入特有的抑郁不动状态，实验过程中记录动物不动时间来反映抑郁状态，抗抑郁药物、兴奋药物能明显地缩短改变其状态。

本发明使用的模式动物为小鼠，并将测试过程中指标异常小鼠剔除（即图 1 中标注为异常值的），以加强实验的完整性。

以下将通过具体实施例对本发明进行进一步阐述。

以 2-FL、Cerebiome+R215 和 2-FL+ Cerebiome+R215 为例。

通过旷场实验、高架十字迷宫实验、黑白箱实验和悬尾实验对待测药物 2-FL、Cerebiome+R215 和 2-FL+ Cerebiome+R215 进行测试，测试结果如图 1 和图 2 所示。

旷场实验：持续四天的压力应激造模结束后一天早 8:00 将小鼠放入旷场实验室适应 1 h，保持实验环境安静，其温度湿度与小鼠饲养房间相同。然后将小鼠置于 35 cm ×35 cm×30 cm 的透明箱底面中心位置，同时进行摄像和计时。摄像装备架设在反应箱正上方 2 m 处，其视野可覆盖整个旷场内部。用 visuTrack 软件对小鼠在旷场内移动的总距离与在中心区域停留时间进行记录，观察 10 min 后停止摄像与记录。将小鼠取出并清洁反应箱内壁及底面，喷 75% 酒精去除气味，以便下次实验继续使用。

高架十字迷宫实验：实验前将小鼠放入旷场中适应 15 min，然后把待测小鼠轻柔的放入十字中心，同时进行摄像和记录。每只鼠观察约 7 min，用 visuTrack 软件记录小鼠在开放臂

停留的时间。实验结束后将小鼠取出并用 75%酒精清洁开放臂及闭合臂，以便下次实验继续使用。

黑白箱实验：黑白箱（45 cm×27 cm×27 cm）中暗箱占二分之一，顶部加盖；明箱占二分之一，亮光照明，两箱之间的隔墙有一个 7.5 cm×7.5 cm 的门洞供动物穿过。明暗箱置于 Animex 活动计数仪上，可同时记录动物的运动活性。动物给药后一定时间置于明箱中央，记录 5 min 内穿箱次数及分布在明箱滞留时间和由明箱首次进入暗箱的潜伏期。

悬尾实验：使用专门的悬尾测试仪，通过固定动物尾部使其头向下悬挂，记录处于该环境的动物产生绝望的不动状态过程中的一系列参数。方法之一：将小鼠尾部后 1/3 处用胶带固定，悬挂于支架上，头部距离台面 15 cm，进行摄像，摄像背景与小鼠毛色呈明显反差，白色小鼠采用黑色背景。计时 6 min 后停止，利用小动物行为学分析软件：用 visuTrack 软件对小鼠后五分钟（1~6 min）的静止时间进行统计。

实验过程中我们先进行连续 4 周的灌胃，对照组灌胃的是生理盐水，小鼠分组：药物 A 组（A+Stress）、药物 B 组（B+Stress）、药物 C 组（C+Stress）和 Stress 组（VEH+Stress）。待 4 周灌胃结束后进行压力应激造模，之后进行旷场、高架十字迷宫、黑白箱和悬尾实验。使用 Graphpad prism8 软件进行单因素方差，Tukey 多重比较分析。根据在每一个行为参数中的 P 值，进行标记，*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001。统计不同药物获得*的总数，然后进行排序。

药物 A 组（A+Stress）的给药药物为 2-FL，药物 B 组（B+Stress）的给药药物为 Cerebiome+R215，药物 C 组（C+Stress）的给药药物为 2-FL+ Cerebiome+R215。如图 1 所示，对旷场、高架十字迷宫、黑白箱和悬尾测试结果使用 Graphpad prism8 软件进行单因素方差，Tukey 多重比较分析。在旷场测试中，2-FL+Stress 组和 2-FL+Cerebiome+R215+ Stress 组与 VEH+Stress 组相比，显著增加了中间区时间和中间区进入次数 ，Cerebiome+R215+ Stress 组与 VEH+Stress 组相比，显著增加了中间区时间。在黑白箱测试中，2-FL+Stress 组和 Cerebiome+R215+Stress 组与 VEH+Stress 组相比，显著增加了白箱时间。在悬尾测试中，2-FL+Stress 组、Cerebiome+R215+ Stress 组和 2-FL+Cerebiome+R215+ Stress 组与 VEH+Stress 组相比，显著降低了静止时间。

如图 2 所示，2-FL 组（即药物 A 组）在旷场实验中的中间区时间计为*、中间进入次数计为**，在黑白箱实验中的白箱时间计为*，在悬尾实验中的静止时间计为***，合计*总数为 7。

Cerebiome+R215 组（即药物 B 组）在旷场实验中的中间区时间计为*，在黑白箱实验中

的白箱时间计为*，在悬尾实验中的静止时间计为***，合计*总数为 5。

药物 2-FL+Cerebiome+R215 组（即药物 C 组）在旷场实验中的中间区时间计为**、中间进入次数计为*，在悬尾实验中的静止时间计为***，合计*总数为 6。

可以看出，上述待测药物的抗焦虑效果排序：2-FL>2-FL+Cerebiome+R215>Cerebiome+R215。

本发明经过了实验、模拟、使用，证明了分析方法的有效性。结果证明该发明可以综合分析得出不同药物药效的排名。

参考图 3，本发明另一实施例提供了一种电子设备，包括：至少一个处理器 110；以及，与至少一个处理器通信连接的存储器 111；其中，存储器 111 存储有可被至少一个处理器 110 执行的指令，指令被至少一个处理器 110 执行，以使至少一个处理器 110 能够执行上述任一方法实施例。

其中，存储器 111 和处理器 110 采用总线方式连接，总线可以包括任意数量的互联的总线和桥，总线将一个或多个处理器 110 和存储器 111 的各种电路连接在一起。总线还可以将诸如外围设备、稳压器和功率管理电路等之类的各种其他电路连接在一起，这些都是本领域所公知的，因此，本文不再对其进行进一步描述。总线接口在总线和收发机之间提供接口。收发机可以是一个元件，也可以是多个元件，比如多个接收器和发送器，提供用于在传输介质上与各种其他装置通信的单元。经处理器 110 处理的数据通过天线在无线介质上进行传输，进一步，天线还接收数据并将数据传送给处理器 110。

处理器 110 负责管理总线和通常的处理，还可以提供各种功能，包括定时，外围接口，电压调节、电源管理以及其他控制功能。而存储器 111 可以被用于存储处理器 110 在执行操作时所使用的数据。

本发明另一实施例涉及一种计算机可读存储介质，存储有计算机程序。计算机程序被处理器执行时实现上述方法实施例。

即，本领域技术人员可以理解，实现上述实施例方法中的全部或部分步骤是可以通过程序来指令相关的硬件来完成，该程序存储在一个存储介质中，包括若干指令用以使得一个设备（可以是单片机，芯片等）或处理器（processor）执行本申请各个实施例上述方法的全部或部分步骤。而前述的存储介质包括：U 盘、移动硬盘、只读存储器（ROM，Read-Only Memory）、随机存取存储器（RAM，Random Access Memory）、磁碟或者光盘等各种可以存储程序代码的介质。

本领域的普通技术人员可以理解，上述各实施方式是实现本申请的具体实施例，而在实际应用中，可以在形式上和细节上对其作各种改变，而不偏离本申请的精神和范围。任何本领域技术人员，在不脱离本申请的精神和范围内，均可作各自更动与修改，因此本申请的保护范围应当以权利要求限定的范围为准。

权 利 要 求 书

1、一种根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法，其特征在于，该方法包括：

S1、确定压力应激模型；

S2、将测试样本分为对照组和药物组，并在所述对照组和药物组接受所述压力应激模型后进行至少两种行为学测试，得到对照组测试结果和药物组测试结果；其中，位于所述对照组的测试样本不给药，位于所述药物组的测试样本给药；所述待测药物的种类为至少三种，所述药物组的组数为至少三组；每个所述行为学测试包括至少一个行为参数；

S3、将所述药物组的测试结果与对照组测试结果进行单因素方差分析，获得所述每组所述药物组在每个行为参数中的 P 值；

S4、对所述每组所述药物组在每个行为参数中的 P 值，以同比例的*号个数进行概率程度标记；

S5、统计每种待测药物获得的*号总数，并对所述待测药物进行抗焦虑效果排序。

2、根据权利要求 1 所述的根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法，其特征在于，在 $P<0.05$ 的情况下，计为*；

在 $P<0.01$ 的情况下，计为**；

在 $P<0.001$ 的情况下，计为***。

3、根据权利要求 1 所述的根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法，其特征在于，在所述确定压力应激模型中，所述压力应激模型包括将所述对照组和药物组中的测试样本悬尾 30 min、足底电击 0.5 mA×2 s，一共 10 个循环，每个循环间隔 10 s 和束缚 1 h，连续四天；

所述行为学测试包括旷场实验、高架十字迷宫实验、黑白箱实验、悬尾实验。

4、根据权利要求 3 所述的根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法，其特征在于，所述对照组测试结果和药物组测试结果包括在旷场实验的中间区时间、中间进入次数和总移动距离，在高架十字迷宫实验中的开放臂时间、总静止时间，在黑白箱实验中的白箱时间、白箱/黑箱穿越次数、潜伏时间以及在悬尾实验中的静止时间。

5、根据权利要求 1 所述的根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法，其特征在于，所述药物组的数量与所述待测药物的种类数量一致。

6、根据权利要求 1 所述的根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法，其特征在于，在所述确定压力应激模型之前，还包括：对位于所述对照组和药物组的测试样本进行四周灌胃；其中，所述对照组的测试样本灌胃所用的是生理盐水，所述药物组的测试样本灌胃所用

的是待测药物。

7、一种电子设备，其特征在于，包括：

至少一个处理器；以及，

与所述至少一个处理器通信连接的存储器；其中，所述存储器存储有可被所述至少一个处理器执行的指令，所述指令被所述至少一个处理器执行，以使所述至少一个处理器能够执行如权利要求 1 至 6 中任一所述的根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法。

8、一种计算机可读存储介质，存储有计算机程序，其特征在于，所述计算机程序被处理器执行时实现权利要求 1 至 6 中任一所述的根据 P 值比较不同药物对抗焦虑效果的分析方法。

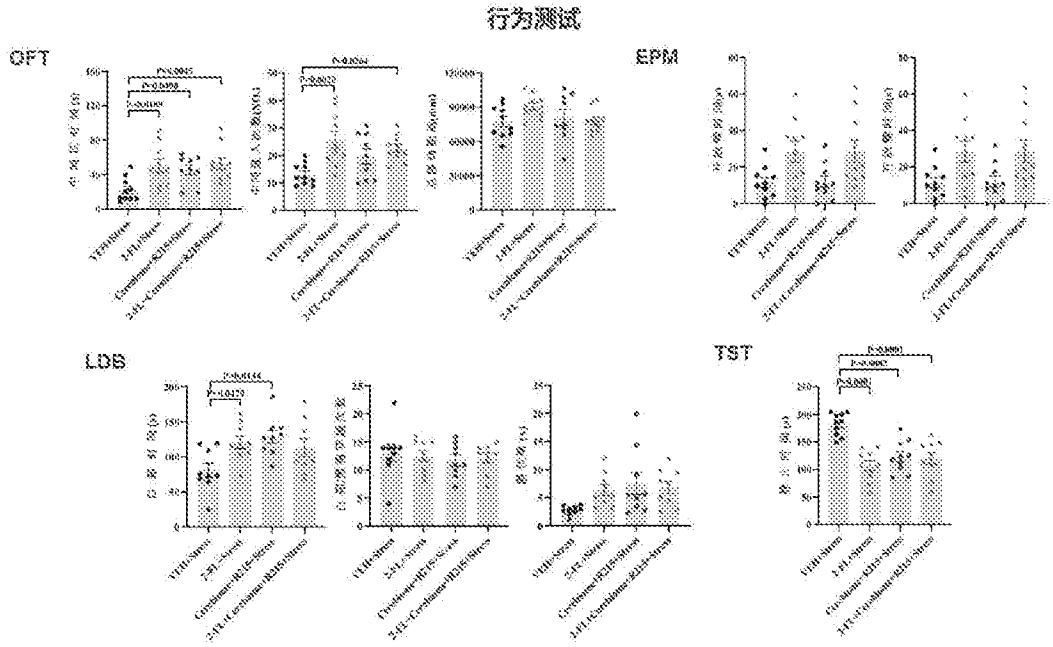

图 1

	旷场			高架十字迷宫		明暗箱			悬尾
	中间区时间 (s)	中间进入次数 (NO.)	总距离 (cm)	开放臂时间 (s)	总静止时间 (s)	白箱时间 (s)	白箱-黑箱穿越次数	潜伏期 (s)	静止时间 (s)	
2-FL	*	**				*			***	7
Cerebiome+R215	*					*			***	5
2-FL+Cerebiome+R215	**	*							***	6

图 2

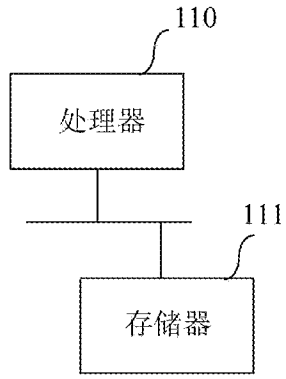

图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/075706

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K49/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K 49, A61K 36, G01N 33

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, ENTXTC, VEN, CNKI, 万方, WANFANG, ISI: 抗焦虑, 抑郁, 旷场, 高架十字迷宫, 黑白箱, 悬尾, 电击, 电子设备, 可读存储介质, Anxiolysis, depression, open field, elevated plus maze, black white box, tail suspension, electric shock, electronic device, readable storage medium

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 114557317 A (JIANGXI UNIVERSITY OF CHINESE MEDICINE) 31 May 2022 (2022-05-31) description, paragraphs 44-58 and 78, claims 7-10, and figures 1-3	1-6
Y	CN 114557317 A (JIANGXI UNIVERSITY OF CHINESE MEDICINE) 31 May 2022 (2022-05-31) description, paragraphs 44-58 and 78, claims 7-10, and figures 1-3	7-8
X	WO 2019072051 A1 (SHANXI UNIVERSITY) 18 April 2019 (2019-04-18) description, page 3, embodiment 4	1-6
Y	WO 2019072051 A1 (SHANXI UNIVERSITY) 18 April 2019 (2019-04-18) description, page 3, embodiment 4	7-8
X	CN 101244244 A (SICHUAN ACADEMY OF CHINESE MEDICINE SCIENCES) 20 August 2008 (2008-08-20) description, page 7, 8th-to-last line to page 10, 6th-to-last line	1-6

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 September 2023	**12 September 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 101244244 A (SICHUAN ACADEMY OF CHINESE MEDICINE SCIENCES) 20 August 2008 (2008-08-20) description, page 7, 8th-to-last line to page 10, 6th-to-last line	7-8
Y	CN 114121180 A (BEIJING BAIDU NETCOM SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.) 01 March 2022 (2022-03-01) claims 15 and 16	7-8
Y	CN 114822716 A (TENCENT TECHNOLOGY (SHENZHEN) CO., LTD.) 29 July 2022 (2022-07-29) claims 11-12	7-8
A	KR 20190097972 A (CHA UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 21 August 2019 (2019-08-21) entire document	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/075706

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 114557317 A	31 May 2022	None	
WO 2019072051 A1	18 April 2019	JP 2020518596 A	25 June 2020
		JP 6880236 B2	02 June 2021
CN 101244244 A	20 August 2008	None	
CN 114121180 A	01 March 2022	None	
CN 114822716 A	29 July 2022	None	
KR 20190097972 A	21 August 2019	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/075706

A. 主题的分类

A61K49/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC：A61K 49，A61K 36，G01N 33

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNTXT，ENTXTC，VEN，CNKI，万方，ISI 抗焦虑、抑郁、旷场、高架十字迷宫、黑白箱、悬尾、电击、电子设备、可读存储介质 Anxiolysis, depression, open field, elevated plus maze, black white box, tail suspension, electric shock, electronic device, readable storage medium

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 114557317 A (江西中医药大学) 2022年5月31日 (2022-05-31) 说明书第44-58，78段以及权利要求7-10以及附图1-3	1-6
Y	CN 114557317 A (江西中医药大学) 2022年5月31日 (2022-05-31) 说明书第44-58，78段以及权利要求7-10以及附图1-3	7-8
X	WO 2019072051 A1 (UNIV SHANXI) 2019年4月18日 (2019-04-18) 说明书第3页实施例4	1-6
Y	WO 2019072051 A1 (UNIV SHANXI) 2019年4月18日 (2019-04-18) 说明书第3页实施例4	7-8
X	CN 101244244 A (四川省中医药科学院) 2008年8月20日 (2008-08-20) 说明书第7页倒数第8行-说明书第10页倒数第6行	1-6
Y	CN 101244244 A (四川省中医药科学院) 2008年8月20日 (2008-08-20) 说明书第7页倒数第8行-说明书第10页倒数第6行	7-8
Y	CN 114121180 A (北京百度网讯科技有限公司) 2022年3月1日 (2022-03-01) 权利要求15-16	7-8

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。　　☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年9月8日	2023年9月12日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 赵晓宇 电话号码 (+86) 010-62084132

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 114822716 A (腾讯科技（深圳）有限公司) 2022年7月29日 (2022-07-29) 权利要求11-12	7-8
A	KR 20190097972 A (UNIV CHA IND ACAD COOP FOUND) 2019年8月21日 (2019-08-21) 全文	1-8

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/075706

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	114557317	A	2022年5月31日		无		
WO	2019072051	A1	2019年4月18日	JP	2020518596	A	2020年6月25日
				JP	6880236	B2	2021年6月2日
CN	101244244	A	2008年8月20日		无		
CN	114121180	A	2022年3月1日		无		
CN	114822716	A	2022年7月29日		无		
KR	20190097972	A	2019年8月21日		无		