

DOI: 10.58490/ctjump.2026i102.4987

TÁC DỤNG CHỐNG TRẦM CẢM CỦA CAO CHIẾT TOÀN PHẦN TỪ TÂM SEN TRÊN MÔ HÌNH CHUỘT NHẮT TRẮNG GÂY STRESS BẰNG METHYLPREDNISOLON

Lý Ngọc Yến Linh, Nguyễn Trần Anh Thu, Nguyễn Trần Huỳnh Như, Nguyễn Lan Thùy Ty*

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: nltty@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 22/5/2026

Ngày phản biện: 29/7/2026

Ngày duyệt đăng: 25/8/2026

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sự tăng corticosterone mạn gây rối loạn trục hạ đồi – tuyến yên – thượng thận (HPA) có thể tác động tiêu cực lên điều hòa thần kinh và gây biểu hiện trầm cảm. Tâm sen (*Nelumbinis Semen*) là dược liệu được sử dụng lâu đời nhờ công dụng an thần, giải lo âu và đã được chứng minh tiềm năng bảo vệ thần kinh trên một số mô hình trầm cảm thực nghiệm. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xây dựng mô hình mô phỏng trầm cảm trên chuột nhắt trắng bằng methylprednisolon và đánh giá tác dụng chống trầm cảm của cao chiết toàn phần từ tâm sen. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô hình mô phỏng trầm cảm được thực hiện bằng tiêm dưới da methylprednisolon 20 mg/kg/ngày x 21 ngày trên chuột Swiss albino, 5–6 tuần tuổi, trọng lượng 22 ± 2 g. Tác dụng chống trầm cảm được đánh giá qua các thử nghiệm hành vi trong và sau 14 ngày điều trị. **Kết quả:** Can thiệp bằng methylprednisolon kéo dài đã gây biểu hiện giống trầm cảm qua sự tăng thời gian bất động của chuột trong thử nghiệm bơi gắng sức (FST) và treo đuôi (TST) so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Điều trị với cao chiết tâm sen liều 200 mg/kg hoặc chứng dương fluoxetine 10 mg/kg đã cải thiện đáng kể thời gian bất động của chuột trong hai thử nghiệm FST và TST. Hơn nữa, tác dụng chống trầm cảm còn thể hiện qua sự tăng thời gian chuột lưu ở nhánh mở (mê cung chữ thập nâng cao) và ở ngăn sáng (thử nghiệm ngăn sáng/tối) so với nhóm bệnh lý. **Kết luận:** Mô hình tiêm dưới da methylprednisolon kéo dài đã thành công gây biểu hiện giống trầm cảm trên chuột nhắt trắng. Đồng thời, tác dụng chống trầm cảm của cao chiết toàn phần từ tâm sen liều 200 mg/kg đã được chứng minh qua mô hình này.

Từ khóa: Trầm cảm, methylprednisolon, *Nelumbinis Semen* (NS), thử nghiệm hành vi, chuột nhắt trắng.

ABSTRACT

ANTIDEPRESSANT EFFECT OF TOTAL EXTRACT FROM LOTUS PLUMULE (*NELUMBINIS SEMEN*) IN A METHYLPREDNISOLONE-INDUCED STRESS MODEL IN MICE

Lý Ngọc Yến Linh, Nguyễn Trần Anh Thu, Nguyễn Trần Huỳnh Như, Nguyễn Lan Thùy Ty*

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Chronic elevation of corticosterone leading to dysregulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis may negatively affect neuroregulation and contribute to depressive-like behaviors. *Nelumbinis Semen* (lotus plumule) is a traditional medicinal herb widely used for its sedative and anxiolytic properties and has demonstrated neuroprotective potential in several experimental depression models. **Objectives:** This study aimed to establish a methylprednisolone-induced depressive-like mouse model and investigate the antidepressant effects of the total extract of *Nelumbinis Semen*. **Materials and methods:** Male Swiss albino mice (22 ± 2 g)

received subcutaneous methylprednisolone (20 mg/kg/day) for 21 days to induce depressive-like behaviors. Animals were subsequently treated for 14 days with fluoxetine (10 mg/kg) or Nelumbinis Semen extract (200 mg/kg, oral administration). Behavioral assessments included the forced swimming test (FST), tail suspension test (TST), elevated plus maze (EPM), and light–dark test (L/D). **Results:** Prolonged methylprednisolone administration significantly increased immobility time in both FST and TST compared with the control group ($p < 0.05$), indicating successful induction of depressive-like behavior. Treatment with Nelumbinis Semen extract at 200 mg/kg or fluoxetine (10 mg/kg) significantly reduced immobility time in FST and TST. Additionally, antidepressant-like effects were evidenced by increased time spent in the open arms of the EPM and in the light compartment of the light–dark test compared with the disease model group. **Conclusion:** Chronic subcutaneous administration of methylprednisolone successfully induced depressive-like behaviors in mice. Concurrently, the antidepressant effect of Nelumbo nucifera embryo total extract at a dose of 200 mg/kg was demonstrated using this model.

Keywords: Depression, methylprednisolone, Nelumbinis Semen (NS), behavior test, animal model.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn trầm cảm là bệnh lý tâm thần phổ biến toàn cầu, tác động tiêu cực đến mọi mặt đời sống của người bệnh [1]. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO, 2025) khoảng 4% dân số thế giới mắc trầm cảm, trong đó tự tử là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 3 ở nhóm tuổi từ 15-29 [2]. Điều trị trầm cảm đòi hỏi sự kết hợp nhiều yếu tố từ trị liệu nhận thức-hành vi đến việc kiểm soát bằng thuốc, tuy nhiên các nhóm thuốc hóa dược thường kèm theo nhiều tác dụng phụ, nguy cơ gây lệ thuộc hoặc dung nạp, gây khó khăn trong việc điều trị lâu dài [3]. Từ đó dẫn đến xu hướng phát triển các nghiên cứu tìm kiếm các biện pháp điều trị an toàn hơn có nguồn gốc từ thiên nhiên, dược liệu hoặc từ các bài thuốc cổ truyền. Về mặt cơ chế bệnh sinh, sự rối loạn điều hòa trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận (HPA) do stress mạn tính là giả thuyết bệnh sinh được đồng thuận rộng rãi. Quá trình này kích thích tăng tiết cortisol (ở người) hoặc corticosterone (ở loài gặm nhấm), làm sụt giảm độ nhạy của các thụ thể glucocorticoid (GR), dẫn đến mất cơ chế điều hòa ngược âm tính của trục HPA [1]. Trên thực nghiệm, mô hình tiêm lặp lại corticosterone (CORT) ở loài gặm nhấm mô phỏng trạng thái stress mạn tính, gây ra các biểu hiện hành vi và chỉ số sinh học tương tự trầm cảm trên động vật thí nghiệm [4], [5].

Trong y học cổ truyền, tâm sen là vị thuốc giúp an thần, trị mất ngủ và giảm lo âu. Nghiên cứu thực nghiệm cho thấy, Tâm sen có tác dụng tương tự thuốc chống trầm cảm nhờ khả năng điều hòa hệ monoamine, làm tăng nồng độ serotonin và tối ưu hóa chức năng thụ thể 5-HT_{1A} tại thùy trước trán [6]. Tuy nhiên, các bằng chứng khoa học về khả năng cải thiện hành vi do stress mạn tính thông qua trục HPA của Tâm sen vẫn cần được làm rõ. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm triển khai mô hình mô phỏng trầm cảm trên chuột nhắt thông qua cơ chế làm tăng nồng độ corticosterone, đồng thời đánh giá tác dụng chống trầm cảm của cao chiết toàn phần tâm sen trên mô hình này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Động vật thí nghiệm

Chuột nhắt trắng, giống đực, chủng *Swiss Albino*, 5 – 6 tuần tuổi, trọng lượng trung bình 20 ± 2 g, cung cấp bởi Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh.

2.1.2. Thuốc và hóa chất thí nghiệm

Methylprednisolon bột pha tiêm có kèm dung môi, tên biệt dược Solu Medrol (của công ty Pfizer, Mỹ, số đăng ký: VN-15107-12). Cách pha: dung dịch gốc nồng độ 125 mg/2 mL được pha loãng với 10,5 mL nước cất pha tiêm, thu được dung dịch methylprednisolon 10 mg/mL.

Fluoxetin viên nang cứng 20 mg, tên biệt dược Fluotin 20 (của công ty TNHH Liên doanh Stellapharm, Việt Nam, số đăng ký: 893110253200,). Cách pha: lấy 1 viên Fluotin 20, tháo nang cho cốm vào cối, nghiền mịn rồi hòa trộn cốm trong 10 mL CMC 0,1%, hòa trộn đều tạo hỗn dịch fluoxetin nồng độ 2 mg/mL.

Cao chiết toàn phần tâm sen được thực hiện bằng phương pháp chiết ngấm kiệt với dung môi cồn 96% (Ethanol 96%), được liệu tâm sen đã được định danh, độ ẩm cao: 6,88%, nồng độ cao 1g/mL. Cách pha: cao chiết tâm sen có nồng độ 1g/mL được pha loãng bằng nước cất thành các dung dịch có nồng độ 80mg/mL (tương ứng liều 400 mg/kg) và 40mg/mL (tương ứng liều 200 mg/kg), với thể tích đường uống là 0,05 mL cho mỗi 10g thể trọng chuột.

2.1.3. Thiết bị thí nghiệm: Thiết bị đo vận động trực quay Rotarod 7650 (hãng Ugo-Basile, Ý). Máy đo hoạt tính vận động tự nhiên Activity Cage 47420 (hãng Ugo-Basile, Ý). Dụng cụ bơi gắng sức, treo đuôi, chữ thập nâng cao, hộp sáng/tối.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp thực hiện gây mô hình

- **Điều kiện tiến hành:** Chuột nhắt trắng đực khỏe mạnh, không có biểu hiện bất thường, được nuôi thích nghi trong 01 tuần trước khi tiến hành thí nghiệm. Chuột được cung cấp thức ăn tiêu chuẩn và nước uống tự do. Điều kiện nuôi được duy trì ổn định ở nhiệt độ $25 \pm 1^\circ\text{C}$, chu kỳ sáng – tối tự nhiên trong suốt thời gian nghiên cứu.

- **Xây dựng mô hình:** Nghiên cứu được chia làm 2 giai đoạn:

Giai đoạn 1: Mô hình trầm cảm triển khai dựa theo Iijima và cộng sự có thay đổi [5]. Từ ngày 1 đến ngày thứ 21, triển khai mô hình trầm cảm trên chuột nhắt bằng tiêm lặp lại methylprednisolon (tiêm dưới da, 0,01 mL/10 g)

+ Nhóm sinh lý (n = 10): Tiêm nước muối sinh lý.

+ Nhóm methylprednisolon (n = 40): Tiêm methylprednisolon (20 mg/kg/ngày).

Tại thời điểm bắt đầu và sau mỗi 7 ngày tương ứng với T0, T1, T2, T3 đánh giá qua các thử nghiệm theo thứ tự: đo hoạt tính vận động tự nhiên, Rota-rod, treo đuôi, bơi gắng sức.

Giai đoạn 2: Từ ngày 22 đến ngày 35, đánh giá tác dụng cải thiện biểu hiện giống trầm cảm của cao chiết toàn phần từ tâm sen trên mô hình chuột nhắt tiêm lặp lại methylprednisolon (đường uống, 0,1 mL/10 g)

+ Nhóm sinh lý (n=10): nước muối sinh lý.

+ Nhóm chứng âm (n=10): nước muối sinh lý.

+ Nhóm chứng dương (n=10): Fluoxetine liều 10 mg/kg.

+ Nhóm tâm sen 200 (n=10): cao toàn phần tâm sen liều 200 mg/kg.

+ Nhóm tâm sen 400 (n=10): cao toàn phần tâm sen liều 400 mg/kg.

Mỗi 7 ngày tương ứng với T4, T5 đánh giá qua các thử nghiệm theo thứ tự: treo đuôi, bơi gắng sức, hộp sáng tối, chữ thập nâng cao.

- **Thử nghiệm hành vi đánh giá biểu hiện trầm cảm:**

+ Thử nghiệm treo đuôi (TST): Chuột được treo ngược lên bằng đuôi trên thanh ngang bằng băng dính, ghi nhận lại thời gian bất động trong thời gian 6 phút.

+ Thử nghiệm bơi gắng sức (FST): Chuột được thả vào trong bình hình trụ trong suốt có chứa nước, mực nước cách đáy bình 20 cm, ghi nhận lại thời gian bất động trong 6 phút.

+ Thử nghiệm chữ thập nâng cao (EPM): Chuột được đặt tại trung tâm mê cung, đầu hướng về tay mở, theo dõi trong 5 phút, ghi nhận số lần vào tay mở, tay kín và thời gian ở mỗi tay.

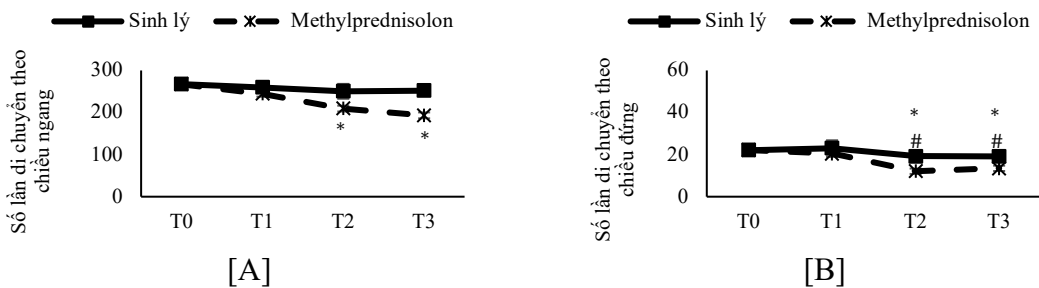
+ Thử nghiệm hộp sáng tối: Chuột được đặt vào giữa ngăn sáng, theo dõi trong 5 phút, ghi nhận thời gian ở mỗi ngăn, số lần di chuyển và số lần lưỡng lự khi chuyển ngăn.

2.2.2. Phương pháp xử lý số liệu: Kết quả trình bày dạng trung bình cộng $\pm$ sai số chuẩn (Mean $\pm$ SE). Dùng phép kiểm Two-way repeated ANOVA với phần mềm SPSS 26. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả triển khai mô hình trầm cảm trên chuột nhất bằng tiêm lặp lại methylprednisolon

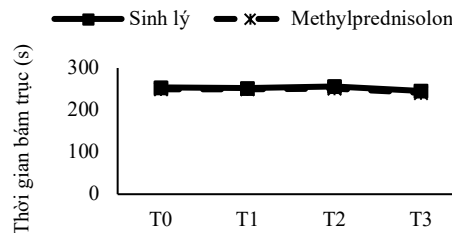
3.1.1. Thử nghiệm đo hoạt tính vận động tự nhiên



Hình 1. [A] Ảnh hưởng của methylprednisolon lên vận động theo chiều ngang của chuột; [B] Ảnh hưởng của methylprednisolon lên vận động theo chiều đứng của chuột.

Nhận xét: Tại T3 nhóm methylprednisolon giảm di chuyển chiều ngang và chiều đứng của chuột khi so sánh với T0 ($p^* < 0,05$), với nhóm sinh lý trong cùng thời điểm ($p^\# < 0,05$).

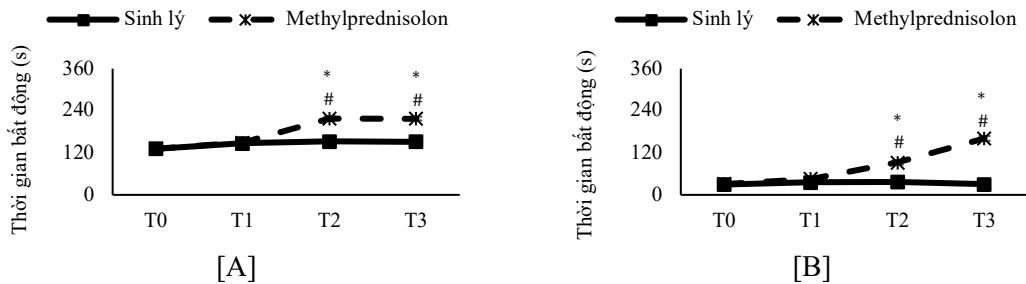
3.1.2. Thử nghiệm vận động trên trục quay (Rota-rod test)



Hình 2. Ảnh hưởng của methylprednisolon lên sự vận động của chuột trên trục quay.

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa ở hai nhóm tại các thời điểm T0, T1, T2 và T3.

3.1.3. Thử nghiệm treo đuôi (Tail suspension test – TST) và thử nghiệm bơi gắng sức (Forced swim test – FST)



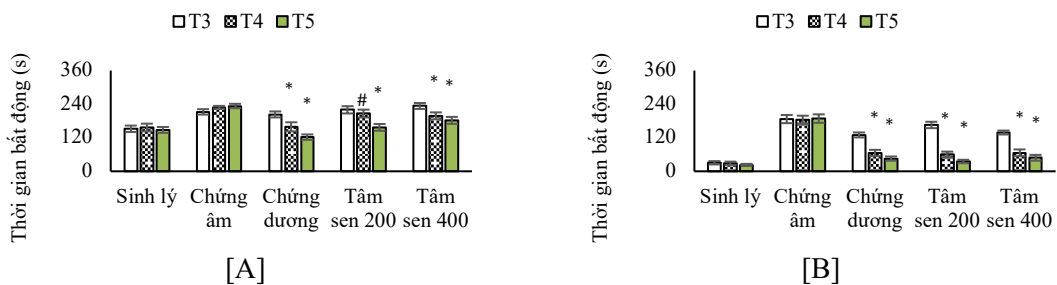
Hình 3. [A] Ảnh hưởng của methylprednisolon lên chuột trong thử nghiệm treo đuôi;

[B] Ảnh hưởng của methylprednisolon lên chuột trong thử nghiệm bơi gắng sức

Nhận xét: Tại T3, ở thử nghiệm TST và FST, thời gian bất động ở nhóm methylprednisolon tăng khi so sánh với thời điểm T0 ($p^* < 0,001$) và tăng khi so sánh với nhóm sinh lý ($p\# < 0,001$).

3.2. Đánh giá tác dụng chống trầm cảm của cao toàn phần tâm sen

3.2.1. Thử nghiệm treo đuôi (Tail suspension test – TST) và thử nghiệm bơi gắng sức (Forced swim test – FST)

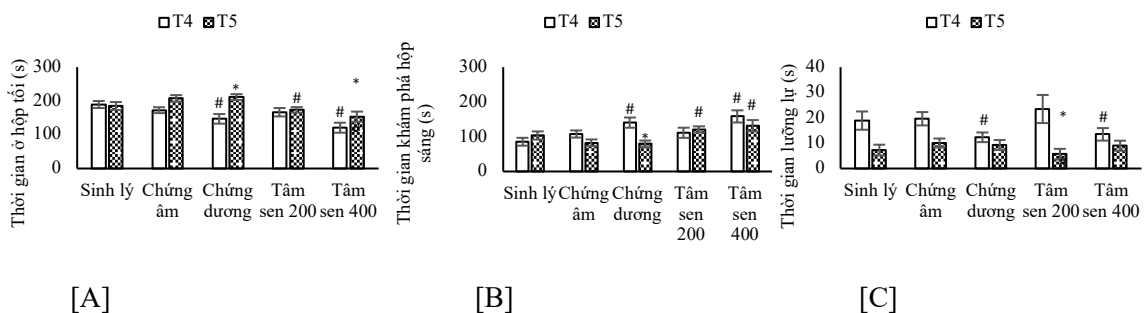


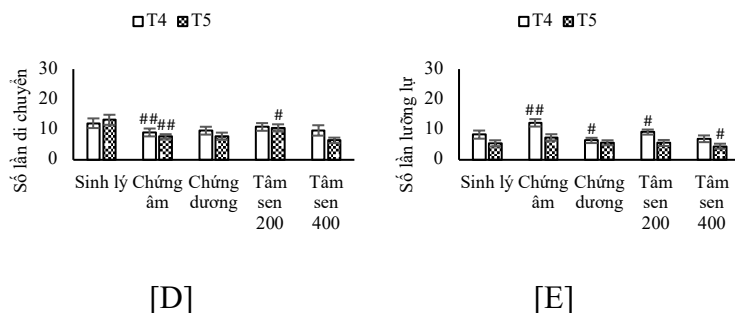
Hình 4. [A] Thời gian bất động của chuột trong thử nghiệm treo đuôi sau 2 tuần điều trị;

[B] Thời gian bất động của chuột trong thử nghiệm bơi gắng sức sau 2 tuần điều trị.

Nhận xét: Tại T5 ở thử nghiệm TST và FST, thời gian bất động giảm so với thời điểm T3 ($p^* < 0,001$), giảm khi so với nhóm chứng âm ($p\# < 0,001$).

3.2.2. Thử nghiệm hộp sáng tối (Dark/Light test)

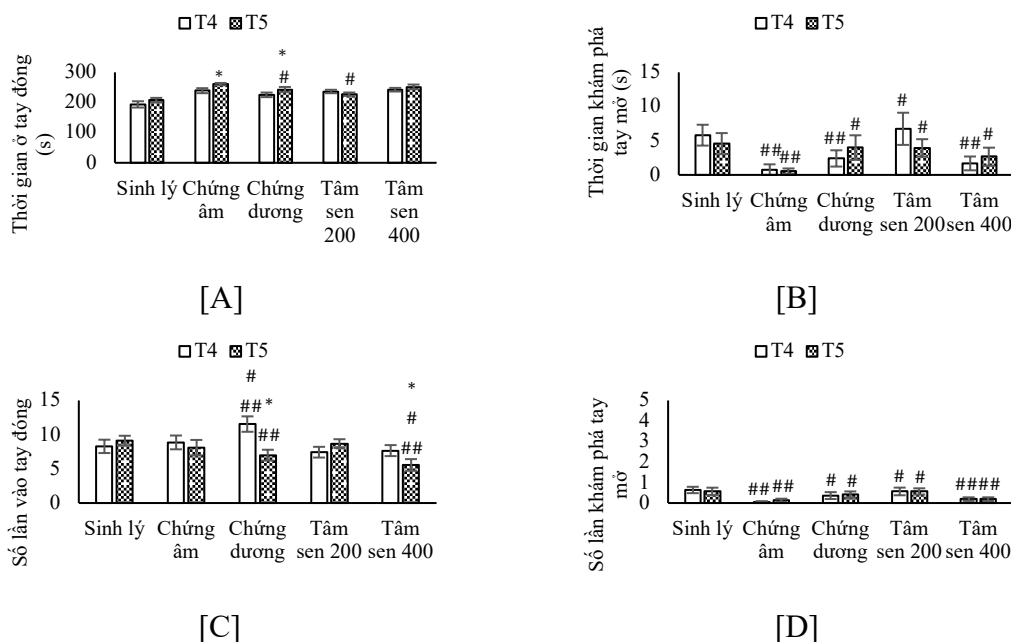




Hình 5. [A] Thời gian lưu tại hộp tối; [B] Thời gian khám phá hộp sáng; [C] Thời gian lưỡng lự; [D] Số lần di chuyển của chuột giữa hộp sáng và hộp tối; [E] Số lần lưỡng lự.

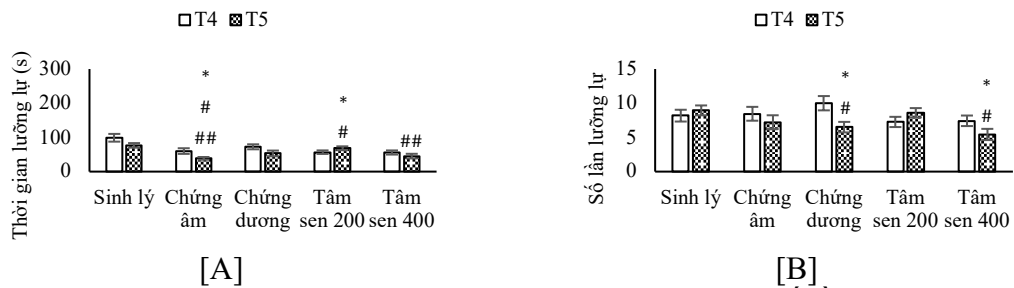
Nhận xét: Tại T5, hai nhóm điều trị cao chiết tâm sen thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa trong thời gian lưu lại hộp tối và thời gian khám phá hộp sáng ($p^{\#} < 0,05$) khi so sánh với nhóm chứng âm. Nhóm tâm sen 200 tăng thời gian lưỡng lự và số lần di chuyển giữa hai hộp sáng tối khi so sánh với nhóm chứng âm ($p^{\#} < 0,05$). Trong khi đó, nhóm tâm sen 400 giảm số lần lưỡng lự khi so với nhóm chứng âm ($p^{\#} < 0,05$).

3.2.3. Thử nghiệm chữ thập nâng cao (Elevated plus-maze – EPM)



Hình 6. [A] Thời gian chuột ở tay đóng; [B] Thời gian chuột ở tay mở; [C] Số lần chuột vào tay đóng; [D] Số lần chuột vào tay mở.

Nhận xét: Tại T5, thời gian lưu lại tay đóng của nhóm chứng dương và nhóm tâm sen 200 thấp hơn khi so sánh với nhóm chứng âm cùng thời điểm ($p^{\#} < 0,05$). Thời gian khám phá tay mở của các nhóm điều trị cao hơn khi so sánh với nhóm chứng âm ($p^{\#} < 0,05$). Nhóm chứng dương và nhóm tâm sen 200 có số lần khám phá tay mở nhiều hơn khi so sánh với nhóm chứng âm ($p^{\#} < 0,05$).



Hình 7. [A] Thời gian lưu tại khu vực trung tâm của chuột; [B] Số lần lưỡng lự ở vị trí trung tâm của chuột

Nhận xét: Tại T5, thời gian lưỡng lự của nhóm chứng dương và nhóm tâm sen 200 lâu hơn khi so sánh với nhóm chứng âm ($p^{\#} < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu đã triển khai thành công mô hình trầm cảm thực nghiệm trên chuột nhắt bằng methylprednisolon dựa trên cơ chế gây rối loạn điều hòa trục HPA [5]. Với ái lực và độ nhạy đối với GR, methylprednisolon là một tác nhân gây rối loạn điều hòa trục HPA hiệu quả, cũng như sự sẵn có trên thị trường trong nước với chi phí thấp, giúp giảm áp lực ngân sách nghiên cứu so với việc sử dụng corticosteron.

Sau 3 tuần gây mô hình, chuột nhóm methylprednisolon biểu hiện hành vi tuyệt vọng (thông qua sự tăng thời gian bất động trong FST và TST so với thời điểm trước gây mô hình và so với nhóm chứng sinh lý cùng thời điểm) và hành vi lo âu (thông qua sự suy giảm vận động trong môi trường mở quan sát được). Đồng thời, khả năng vận động trên rota-rod không thay đổi, giúp loại trừ yếu tố suy giảm chức năng cơ học và củng cố giá trị hành vi của mô hình.

So với các mô hình gây stress do môi trường như mô hình gây căng thẳng nhẹ mạn tính (CMS) [7] hoặc nuôi cô lập [8], mô hình này thể hiện ưu điểm bao gồm: thời gian gây mô hình ngắn (3 tuần), quy trình thực hiện đơn giản và không yêu cầu điều kiện nuôi đặc biệt. Tuy nhiên, hạn chế của mô hình là sự khác biệt trong đáp ứng giữa các cá thể, đòi hỏi kiểm soát chặt chẽ liều thuốc. Sự khác biệt của từng cá thể này có thể phản ánh tính không đồng nhất trong đáp ứng stress, vốn cũng là đặc điểm quan sát được ở bệnh nhân trầm cảm. Nghiên cứu đánh giá tác dụng của cao chiết Tâm sen ở hai mức liều 200 mg/kg và 400 mg/kg. Kết quả cho thấy cả hai liều đều làm giảm đáng kể thời gian bất động trong FST và TST so với nhóm chứng âm. Đặc biệt, liều 200 mg/kg thể hiện xu hướng cải thiện rõ hơn so với liều 400 mg/kg. Quan sát này tương đồng với kết quả trong nghiên cứu lâm sàng của Minsook Ye và cộng sự (2022) [9], nhưng lại khác biệt với một số báo cáo tiền lâm sàng trước đó vốn ưu tiên liều 400 mg/kg [10]. Sự mâu thuẫn này gợi ý về một mối quan hệ liều – đáp ứng không tuyến tính hoặc phụ thuộc đặc thù vào từng loại mô hình gây bệnh.

Bên cạnh hiệu quả chống trầm cảm, cao chiết tâm sen còn cải thiện đáng kể hành vi lo âu. Trong thử nghiệm EPM và hộp sáng – tối, chuột điều trị tăng thời gian ở tay mở và ngăn sáng, cho thấy sự phục hồi động lực khám phá. Đặc biệt ở liều 200 mg/kg, việc tăng thời gian và số lần lưỡng lự tại vùng trung tâm mê cung trong thử nghiệm EPM và sự tăng thời gian khám phá hộp sáng trong thử nghiệm hộp sáng tối sau 14 ngày là một điểm đáng lưu ý, phản ánh trạng thái chuyển tiếp từ sợ hãi sang tò mò, minh chứng cho khả năng phục hồi tâm lý tích cực thay vì chỉ giảm né tránh đơn thuần.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã triển khai thành công mô hình mô phỏng trầm cảm bằng methylprednisolon và chứng minh được tác dụng chống trầm cảm và giải lo âu của cao chiết tâm sen thể hiện trong mô hình này, đặc biệt ở liều 200 mg/kg.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Quang Huy. Rối loạn trầm cảm. Nhà xuất bản Y Học. 2016.
 2. World Health Organization. Depressive disorder (depression). 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
 3. Zhou, Qi, *et al.* A comprehensive review and meta-analysis of neurological side effects related to second-generation antidepressants in individuals with major depressive disorder. *Behavioural Brain Research*. 2023. 447, 114431, doi: 10.1016/j.bbr.2023.114431.
 4. Zhao, Yunan, *et al.* A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections. *European journal of pharmacology*. 2008. 581(1-2), 113-120, doi: 10.1016/j.ejphar.2007.12.005.
 5. Iijima, Michihiko, *et al.* Pharmacological characterization of repeated corticosterone injection-induced depression model in rats. *Brain research*. 2010. 1359, 75-80, doi: 10.1016/j.brainres.2010.08.078.
 6. Shim, Insop, *et al.* Development of better antidepressant using Nelumbinis semen in an animal model of depression. *International Congress Series*. 2006. 1287, 345-349, doi: 10.1016/j.ics.2005.11.116.
 7. Willner, P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of stress*. 2017. 6, 78-93, doi: 10.1016/j.ynstr.2016.08.002
 8. Võ Thuý An, Nguyễn Lan Thuý Ty, và Nguyễn Thị Linh Tuyền. Xây dựng mô hình mô phỏng lo âu, trầm cảm trên chuột nhắt trắng bằng phương pháp nuôi cô lập. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2024. 77, 412-418, doi: 10.58490/ctump.2024i77.2806
 9. Ye M, Bae H, Park S, Lew J, Kim KS, Shim I. A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study on Anti-Stress Effects of Nelumbinis Semen. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. 19(13), 7963, doi: 10.3390/ijerph19137963
 10. Chung, HS., Lee, H.J., Shim, I. *et al.* Assessment of anti-depressant effect of nelumbinis semen on rats under chronic mild stress and its subchronic oral toxicity in rats and beagle dogs. *BMC Complement Altern Med*. 2012. 12, 68, doi: 10.1186/1472-6882-12-68.
-