

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.053

五羟色胺在睡眠 - 觉醒中作用 *

杨 岑 冉明梓 欧阳鹏荣 王百忍 董海龙[△]

(第四军医大学第一附属医院西京医院麻醉科 陕西 西安 710032)

摘要: 五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)又称为血清素(serotonin)广泛存在于机体多种组织。神经系统内的五羟色胺属于单胺类神经递质,与很多生理功能有关,参与对摄食、性行为、神经内分泌、疼痛感知、学习记忆和情绪、睡眠 - 觉醒等生理过程的调控。新近基于电生理、神经化学、分子生物学和神经药理学研究方法发现,五羟色胺和睡眠觉醒过程特别是觉醒过程密切相关,在促进觉醒、抑制快动眼睡眠方面有重要作用。本文介绍了五羟色胺在睡眠 - 觉醒周期中作用研究的最新进展。

关键词: 五羟色胺;睡眠;快动眼睡眠;非快动眼睡眠

中图分类号: R338.63; R614 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)11-2191-04

The Function of 5-HT in Sleep-Awake Cycle*

YANG Cen, RAN Ming-zi, OUYANG Peng-rong, WANG Bai-ren, DONG Hai-long[△]

(The Fourth Military Medical University, XiJing Hospital, Department of Anesthesiology, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: 5-HT (5-hydroxytryptamine) also known as serotonin, is exists variety of organizations in the body. The 5-HT of nervous system is belong to single amine neurotransmitter, associated with many physiological functions, participation of ingestion, sex, neuroendocrine, pain perception, learning and memory, emotion and sleep-awake regulation. Now, the methods of electrophysiology, neural chemistry, molecular biology, and neuropharmacology demonstrated serotonin is especially closely related to the awake of sleep and sleep process, it has an important role in promotion of awake, inhibition of Rapid Eye Movement sleep quickly. This paper introduces the latest progress of 5-HT and sleep-wake cycle.

Key words: 5-HT; Sleep; Rapid Wave Sleep; Non Rapid Wave Sleep

Chinese Library Classification(CLC): R338.63; R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)11-2191-04

前言

五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)又称为血清素(serotonin),在生物演化过程中广泛存在于各个物种,比如线虫、人类等^[1],在多种组织中均有表达。人体中大约 95% 5-HT 产生于消化系统中特异性的肠嗜铬细胞,一开始被认为是一种缩血管物质。之后 Amin 等发现 5-HT 也存在于中枢神经系统^[2]。人体中脑组织的 5-HT 大约占其全身总量的 1-2%。因为 5-HT 不能通过血脑屏障,因而脑内的 5-HT 被认为都是在脑内合成的。神经元摄取必需氨基酸左旋色氨酸后在色氨酸羟化酶作用下合成五羟色氨酸,后者在芳香氨基酸脱羧酶作用下再脱羧基生成 5-HT,并存储在神经囊泡中。这一步骤只发生在脑中的五羟色胺神经元中。

1 5-HT 神经元的脑内分布、投射、受体分类和一般功能

脑内的 5-HT 的神经元主要分布于脑干中缝的中缝背核、中缝大核、中缝苍白核以及中缝疑核等。另外,在最后区(area postrema)、蓝斑、蓝斑下区也存在 5-HT 能神经元。脑干中缝

5-HT 神经元的纤维在中枢神经系统中的投射分布十分广泛,几乎遍及整个中枢神经系统,按其纤维走行的不同,可以分为三个部分:上行部、下行部和支配低位脑干的脑干内部,脑桥和中脑的 5-HT 神经元与来自蓝斑去甲肾上腺素能神经元的投射纤维一起,组成上行网状激活系统的一部分。大多数的五羟色胺能神经元投射到大脑皮质、杏仁核、基底前脑、丘脑、下丘脑和蓝斑核,脑桥的网状结构也有来自中缝背核的神经支配^[3,4]。

5-HT 受体至少可以分为 7 种:5-HT₁-7。5-HT_{1A}、5-HT_{1B} 受体亚型与抑制腺苷酸环化酶有关,它们的激活诱导细胞膜的超极化;而 5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 和 5-HT_{2C} 受体亚型被激活的磷脂酶 C 调节,导致细胞膜去极化;5-HT₃ 受体直接激活 5-HT 离子门控通道后,可以诱导单胺能神经元、氨基酸能神经元和胆碱能神经元的去极化;5-HT₆ 和 5-HT₇ 受体主要的信号转导通路是腺苷酸环化酶的刺激最终导致其支配神经元去极化^[5]。

五羟色胺属于单胺类神经递质,在中枢神经系统与很多生理功能的调控有关,包括摄食(Blundell, 1977; Nicolaidis, 1986)、性行为(Meston and Gorzalka, 1992)、攻击行为(Coccaro, 1992; Olivier and Mos, 1992)、体温调节(Myers, 1980)、内

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81371510)

作者简介:杨岑(1985-),女,硕士研究生,主要研究方向:全麻机制研究, E-mail: buozhicc5520@163.com

△ 通讯作者:董海龙,电话:029-84775343, E-mail: hldong6@hotmail.com

(收稿日期:2014-08-14 接受日期:2014-09-10)

分泌调节 (Montagne and Calas, 1988)、行为动机的发生 (Williams and Azmitia, 1981; Jacobs and Azmitia, 1992; Jacobs and Fornal, 1993)、疼痛调节 (Le, 1994) 以及学习记忆 (McEntee and Crook, 1991) 和情绪的调控等 (Soubrie, 1988; Maes and Meltzer, 1995)。现在大多数对五羟色胺的研究集中在抑郁症的治疗, 但五羟色胺也是最早发现与睡眠觉醒有关系的神经递质之一^[6]。

2 睡眠的分期和相关的调控脑区

睡眠是高等脊椎动物周期性出现的一种自发、可逆的机体静息状态, 表现为对外界刺激的反应性降低和意识的暂时中断^[7]。人类每天大约 2/3 的时间处于觉醒状态, 1/3 的时间处于睡眠状态。睡眠根据眼球运动状态不同分为两个时相, 分别称为慢波睡眠, 又称非快动眼睡眠 (nonrapid eye movement, NREM sleep) 和异相睡眠, 又称快动眼睡眠 (rapid eye movement sleep, REM sleep)。另外, 根据脑电波的特征, 将慢波睡眠分为 1-4 期, 相对应睡眠由浅到深的过程。人类为什么要睡眠至今在科学上还是个未解之谜, 但一般认为 NREM sleep 是睡眠过程中周期性出现的一种激动状态, 只在哺乳动物及人类中存在, 其时长似乎随脑进化程度的提高而增加, 因此认为 REM sleep 可能与神经系统的高度进化有关^[9]。睡眠与觉醒的发生与保持与许多神经核团和复杂的神经网络有关。促进睡眠有关的核团位于脑干、下丘脑和基底前脑。在脑干的核团包括与五羟色胺有关的中缝背核, 中缝大核等、与去甲肾上腺素的蓝斑及与多巴胺有关的中脑腹侧被盖区; 促进睡眠的核团主要为腹外侧视前区 (VLPO)。这些核团通过复杂的网络调控发挥作用, 使睡眠觉醒达到平衡, 但是这种平衡状态如何发生现在还不完全确定。其中 5-HT 被认为是睡眠 - 觉醒调节中重要的神经递质^[10-12]。

3 5-HT 与睡眠研究的历史回顾

从 20 世纪 50 年代中期首次提出 5-HT 与睡眠 - 觉醒相关, 随后的 60 年对 5-HT 与睡眠觉醒关系的争议至今未有决断, 有学者总结探索 5-HT 与睡眠关系的研究历史可以被形容为一部“爱情故事”, 过程可谓跌宕起伏, 非常精彩。首先 1958 年初 Bradley 首先发现注射微摩尔浓度的 5-HT 到猫的侧脑室可以导致猫困倦继而发生睡眠, 继而 1964 年 Dahlström 和 Fuxe's 发现五羟色胺神经元胞体主要存在于脑中缝核。后来, Jouve 等在 1967 年发现损坏猫的中缝核可以导致睡眠缺失, 损伤的范围与睡眠缺失程度成正比, 与大脑五羟色胺量成反比, 用氯苯丙氨酸 (色氨酸羟化酶抑制剂 PCPA) 阻断大脑 5-HT 合成, 可以减少猫的睡眠。Ursin 和 Sterman 在猫和鼠身上分别给予氯苯丙氨酸后深的慢波睡眠和慢的同步波的睡眠都会显著减少, 而给予小剂量的 5-HT 会修复睡眠。从以上结果可以得出结论: 五羟色胺是一种促进睡眠的物质, 脑内高水平的五羟色胺是睡眠发生所必需的。另一些数据支持五羟色胺在抑制觉醒方面的作用强于制造睡眠。Jouvet (Jouvet 1972) 在他的工作最后总结中指出, 五羟色胺是一种快动眼睡眠的先导者, 其证据就是生物化学结果显示五羟色胺可以翻转 REM 的数量。

但是后来其他实验数据的出现使得五羟色胺与睡眠关系的故事变得扑朔迷离。伴随慢性的 5-HT 抑制剂 PCPA 治疗, 猫再次出现了睡眠, 但其大脑中的 5-HT 含量依然很低 (Dement et al, 1972)。大鼠中缝核的损伤也不像损伤猫的中缝核一样会减少睡眠 (Bouhuys and van den Hoofdakker, 1977), 而且当猫的中缝核损伤时间延长到 10-14 天时, 睡眠也出现了 (Petitjean et al, 1978)^[13]。

在五羟色胺 - 睡眠关系中最令人费解的关于激活中缝核的矛盾数据。McGinty and Harper (1976), Trulson and Jacobs (1979), Puizillout et al (1979), Cespuglio et al (1981) 和 Lydic et al (1987) 都报道中缝背核神经元在觉醒期是激活的, 在慢波期是相对不活跃的, 在快动眼睡眠期基本是没有活动的, 而抑制中缝核诱导睡眠 (Cespuglio et al 1976 Cespuglio et al 1979), 至此, 中缝核的五羟色胺直接诱导睡眠的简单假设就站不住脚了^[14]。

4 5-HT 促进觉醒

用电生理、微透析等技术获得的结果都证明在觉醒期 5-HT 神经元放电增加, 细胞外 5-HT 含量增加, 阻断 5-HT 神经元可以诱导睡眠, 激活 5-HT 神经元诱导觉醒, 主要由 5-HT

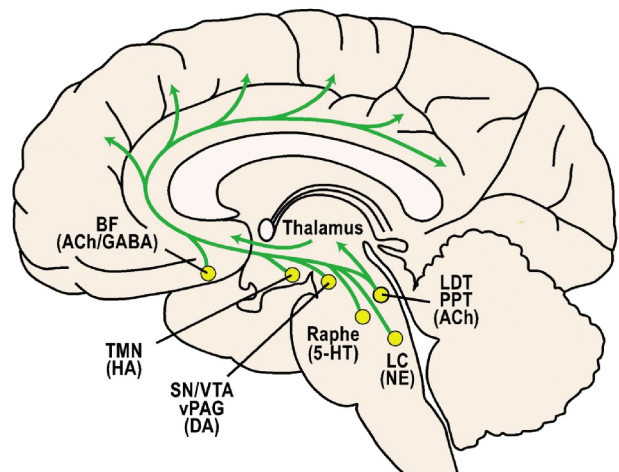


图 1 不同的神经化学系统通过投射到基底前脑 (BF 区) 促进觉醒。皮层和皮层下结构被单胺能神经递质 (去甲肾上腺素、五羟色胺、组胺和多巴胺) 兴奋, BF 区的神经元通过乙酰胆碱 (ACh) 和 γ -氨基丁酸 (GABA) 提高皮层兴奋性^[17]。(Sleep Neurobiology from a Clinical Perspective)

Fig. 1 A variety of neurochemical systems promote arousal via projections to the forebrain. Cortical and subcortical regions are excited by monoaminergic neurotransmitters including norepinephrine (NE) from the locus coeruleus (LC), serotonin (5-HT) from the dorsal and median raphe nuclei, histamine (HA) from the tuberomammillary nucleus (TMN); and dopamine (DA) from the substantia nigra. Neurons of the basal forebrain (BF) promote cortical activation using acetylcholine (ACh) and γ -aminobutyric acid (GABA)

神经元组成的中缝背核也被证明是与觉醒相关的重要核团^[15,16]。

5 5-HT 抑制 REM 睡眠

儿茶酚胺和类胆碱物质调节 REM 作用的重要性已经很明显,通过脑干注射儿茶酚胺类物质可以触发睡眠早在 1964 年已被证明。由 Hobson et al(1975)和 McCarley 和 Hobson(1975)提出的状态相互转化的睡眠周期震荡模型假设,在脑桥、脑干有一个 REM 睡眠激活区,在蓝斑和中缝背核有一个 REM 睡眠抑制区^[18]。

6 5-HT 各亚型受体在睡眠中的功能

对不同五羟色胺受体亚型的描述成为了解释五羟色胺在睡眠觉醒中不同作用的新假说。如前所述,5-HT 受体至少可以分为 7 种,5-HT₁-7^[19,20]。

激活突触后的 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体诱导 LDT/PPT 和前额叶内侧皮质的靶神经元超极化。^[21] 可信的实验证据表明 GABAB 受体与减少 REM 有关,而激活 5-HT_{1A}、5-HT_{1B} 受体可以调节 GABA 神经元的输入,间接增加皮层、皮层下区乙酰胆碱、谷氨酸的释放从而促进觉醒^[22,23]。

激活 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}^[24]受体增加前额叶内侧皮层和海马乙酰胆碱释放,增加前额叶中间皮层、腹侧被盖区的多巴胺释放。因此,继发于 5-HT_{2A/C} 受体活化导致的中枢部位多巴胺、乙酰胆碱释放,至少可以部分解释 5-HT 如何增加觉醒状态^[25,26]。

激活 5-HT₃^[27]和 5-HT₇^[28]受体对觉醒有促进作用,其是否存在减少 REM 机制现在还不清楚。激活 5-HT₃ 受体可以促进脑干、边缘系统、基底前脑、皮层部位 5-HT、去甲肾上腺素、多巴胺、谷氨酸和 GABA 的释放,这似乎可以解释其对睡眠的干扰,但是还需要进一步研究探索其深层机制。最近的研究证明 5-HT₆ 受体激动剂 WAY-208466 可以增加皮层细胞外 GABA 含量,而这就解释了 5-HT 可以影响睡眠觉醒周期^[29]。

利用 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 和 5-HT₇ 受体敲除小鼠^[30],以及在中枢神经系统(中缝背核、基底前脑、腹外侧视前区)局部微注射 5-HT 可以调节睡眠觉醒,已经被广泛认可。Steinbusch 等已经证明中缝背核的 5-HT 神经元的细胞亚种群在形态学特征、细胞成分、传入及传出连接方面都不同,因此每个 5-HT 细胞亚群传出投射仅仅与一类 5-HT 受体组成突触联系。这样就形成了 5-HT 子系统特异性,分别影响调节睡眠和快动眼睡眠,这也就解释了过去对 5-HT 既促进睡眠又促进觉醒的矛盾的实验结果^[15]。

7 总结

5-HT 作为上行激活系统的重要组成部分在维持觉醒和警觉状态中发挥重要作用,大量证据证明 5-HT 神经元在觉醒期放电活跃,非快速眼动期(NREM 期)活动减弱,快速动眼睡眠期(REM 期)停止放电,并在觉醒状态下通过 GABA 抑制腹外侧视前区(VLPO)睡眠中枢的活动。5-HT 可以提高觉醒,抑制快动眼睡眠的观点已经被广泛接受,然而在某些情况下,其也可以增加睡眠,因此认为 5-HT 既是促进觉醒又是促进慢波睡眠的物质,而 5-HT 究竟发挥哪方面的作用与哪种 5-HT-受体亚型系统被激活有关,与被激活发生的时间(白天-黑夜周期)也相关。睡眠-觉醒周期是大脑复杂的网络调控过程,了解 5-HT 是如何发挥促觉醒作用是有挑战性的,因为 5-HT 至少有 15 种不同受体亚型^[31],各有不同功能,而 5-HT 也会影响包括

情绪、食欲等在内的生理功能,这就为研究 5-HT 在睡眠-觉醒中作用机制造成难度,5-HT 与睡眠-觉醒关系作用的研究还将继续探索,相信随着转基因小鼠、光遗传技术、DREADD 技术的运用对 5-HT 与睡眠关系的探索也会更加深入,5-HT 与睡眠关系这个未完待续的故事也将进一步揭开其神秘面纱。

参考文献(References)

- [1] Marston OJ, Garfield AS, Heisler LK. Role of central serotonin and melanocortin systems in the control of energy balance [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 660(1): 70-79
- [2] Gershon MD. Serotonin receptors and transporters—roles in normal and abnormal gastrointestinal motility [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20(Suppl 7): 3-14
- [3] Jacobs B L, Azmitia E C. Structure and function of the brain serotonin system[J]. Physiol Rev, 1992, 72: 165-229
- [4] Jaime M. Monti .The structure of the dorsal raphe nucleus and its relevance to the regulation of sleep and wakefulness [J]. Sleep Medicine Reviews, 2010, 14: 307-317
- [5] Rhanor Gillette. Evolution and Function in Serotonergic Systems[J]. Integrative and Comparative Biology, 2006, 46(6): 838-846
- [6] Sara Fidalgo, Dobril K, Ivanov, et al. Serotonin: from top to bottom[J]. Biogerontology, 2013, 14: 21-45
- [7] Robert W. McCarley. Neurobiology of REM and NREM sleep [J]. Sleep Medicine, 2007, 8: 302-330
- [8] Nicholas P Franks, FMedSci ·Anna Y, Zecharia PhD. Sleep and general anesthesia[J]. Can J Anesth, 2011, 58: 139-148
- [9] 于爽. 大鼠睡眠不同时相与中缝核 5-HIAA 含量的相关性与四逆散改善睡眠的机制研究[D]. 黑龙江中医药大学, 2010: 6
Yu Shuang. Research on the relevance of the different phases in rat sleep and the 5-HIAA contents in nucleus paphe points and the mechanism of SNS in sleeping improving[D]. Heilongjiang university of Chinese medicine, 2010: 6
- [10] Christelle Anacleit, Loris Ferrari, Elda Arrigoni, et al. The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center[J]. Nat Neurosci, 2014, 17(9): 1217-1224
- [11] Bianco-Centurion CA, Salin-Pascual RJ. Extracellular serotonin levels in the medullary reticular formation during normal sleep and after REM sleep deprivation[J]. Brain Res, 2001, 923(1-2): 128-136
- [12] Lagos P, Tortorolo P, Jantos H, et al. Effects on sleep of melanin-concentrating hormone (MCH) microinjections into the dorsal raphe nucleus[J]. Brain Res, 2009, 1265:103-110
- [13] Jouvet M. Sleep and serotonin: an unfinished story [J]. Neuropsychopharmacology, 1999, 21(Suppl 2): 24S-27S
- [14] Reidun Ursin. Serotonin and sleep[J]. Sleep Medicine Reviews, 2002, 6(1):57-69
- [15] Jaime M, Monti. Serotonin control of sleep-wake behavior [J]. Sleep Medicine Reviews, 2011, 15: 269-281
- [16] Jian-Sheng, Lin·Christelle, Anacleit·Olga A, et al. The waking brain: an update[J]. Mol. Life Sci, 2011, 68:2499-2512
- [17] España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective[J]. SLEEP, 2011, 34(7): 845-858
- [18] Mallick BN, Pandi-Perumal SR, McCarley RW, et al. GABA modulation of REM sleep: Regulation and Function [J]. Cambridge: Cambridge University Press, 2011, 206-213

- [19] 陶明,施慎逊,顾牛范.5-羟色胺受体的研究现状[J].中国精神科杂志,1998,31(3):184-186
Tao Ming, Shi Shen-xun, Gu Niu-fan. The current research status of 5-HT receptors [J]. Chinese journal of psychiatry, 1998, 31 (3): 184-186
- [20] Guo JD, Hammack SE, Hazra R, et al. Bi-directional modulation of bed nucleus of stria terminalis neurons by 5-HT: molecular expression and functional properties of excitatory 5-HT receptor subtypes[J]. Neuroscience, 2009, 164: 177-193
- [21] Jaime M, Month, Daniel Monti. Role of dorsal raphe nucleus serotonin 5HT1A receptor in the regulation of REM Sleep [J]. Life Sciences, 2000, 66(21): 1999-2012
- [22] Jaime M, Monti, Héctor Jantos, et al. Activation of serotonin 5-HT1B receptor in the dorsal raphe nucleus affects REM sleep in the rat[J]. Behavioural Brain Research, 2010, 206: 8-16
- [23] Al-Shamma HA, Anderson C, Chuang E, et al. Nelotanserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine_{2A} inverse agonist for the treatment of insomnia [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 332: 281-290
- [24] Xiong Y, Ullman B, Choi JS. Synthesis and in vivo evaluation of phenethylpiperazine amides: selective 5-hydroxytryptamine (2A) receptor antagonists for the treatment of insomnia [J]. J Med Chem, 2010, 53(15): 5696-706
- [25] Kostyalik D, Katai Z, Vas S, et al. Chronic escitalopram treatment caused dissociative adaptation in serotonin (5-HT) 2C receptor antagonist-induced effects in REM sleep, wake and theta wave activity[J]. Exp Brain Res, 2014, 232(3): 935-946
- [26] Zhong YJ, Zhang C, Wang GF. Effects of 5-HT₂ agonist/antagonist on sleep apnea in Sprague-Dawley rats [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2010, 33(5): 350-353
- [27] Rothe B, Guldner J, Hohlfeldt E, et al. Effects of 5HT₃ receptor antagonism by tropisetron on the sleep EEG and on nocturnal hormone secretion [J]. Neuropsychopharmacology, 1994, 11 (2): 101-106
- [28] Monti JM, Jantos H. The role of serotonin 5-HT₇ receptor in regulating sleep and wakefulness [J]. Res Neurosci, 2014, 25 (3): 429-437
- [29] Monti JM, Jantos H, Schechter LE. The effects of systemic and local microinjection into the central nervous system of the selective serotonin 5-HT₆ receptor agonist WAY-208466 on sleep and wakefulness in the rat[J]. Behav Brain Res, 2013, 249: 65-74
- [30] Jaime M. Monti The role of dorsal raphe nucleus serotonergic and non-serotonergic neurons, and of their receptors, in regulating waking and rapid eye movement (REM) sleep [J]. Sleep Medicine Reviews, 2010, 14: 319-327
- [31] Patricia Gaspar, Christina Lillesaar .Probing the diversity of serotonin neurons Phil[J]. Trans R Soc B, 2012, 367: 2382-2394

(上接第 2190 页)

- [18] Lipinska S, Ebrowska-Badalla A, Lipinska J. Vasopressin and oxytocin release into CSF after sympathetic stimulation in rat [J]. Endocr Regul, 2008, 42(2-3): 77-78
- [19] De Winter, Remco FP. Anxious-retarded depression: Relation with plasma vasopressin and cortisol: Correction [J]. Neuropsychopharmacology, 2003, 28(3): 610
- [20] Goekoop J, de Winter R, Wolterbeek R, et al. Support for two increased vasopressinergic activities in depression at large and the differential effect of antidepressant treatment [J]. J Psychopharmacol, 2011, 25(10): 1304-1312
- [21] Goekoop JG, de Winter RP, de Rijk R, et al. Depression with above-normal plasma vasopressin: validation by relations with family history of depression and mixed anxiety and retardation[J]. Psychiatry Res, 2006, 141(2): 201-211
- [22] de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, et al. Elevated plasma arginine vasopressin levels in veterans with posttraumatic stress disorder [J]. J Psychiatr Res, 2008, 42(3): 192-198
- [23] Simon NG, Guillon C, Fabio K, et al. Vasopressin Antagonists as Anxiolytics and Antidepressants: Recent Developments [J]. Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2008, 3(2): 77-93
- [24] Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al. Vasopressin v1a and v1b receptors: from molecules to physiological systems [J]. Physiol Rev, 2012, 92(4): 1813-1864
- [25] Egashira N, Mishima K, Iwasaki K. New Topics in Vasopressin Receptors and Approach to Novel Drugs: Role of the Vasopressin Receptor in Psychological and Cognitive Functions [J]. J Pharm Sci, 2009, 109(1): 44-49
- [26] Simon NG, Guillon C, Fabio K, et al. Vasopressin antagonists as anxiolytics and antidepressants: recent developments [J]. Recent Pat CNS Drug Discov, 2008, 3(2): 77-93
- [27] Breuer ME, van Gaalen MM, Wernet W, et al. SSR149415, a non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, has long-lasting antidepressant effects in the olfactory bulbectomy-induced hyperactivity depression model [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2009, 379(1): 101-106
- [28] Chen J, Young S, Subburaju S, et al. Vasopressin does not mediate hypersensitivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1148: 349-359 (doi: 10.1196/annals.1410.037)
- [29] Fabio KM, Guillon CD, Lu SF, et al. Pharmacokinetics and metabolism of SRX246: A potent and selective vasopressin 1a antagonist[J]. J Pharm Sci, 2013, 102(6): 2033-2043