

## 神经递质在中脑导水管周围灰质调节焦虑和抑郁中的作用机制研究

陶微微 综述 王玉 审校

安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽省合肥市 230000

**摘要:**中脑导水管周围灰质(PAG)是一个具有高度复杂的解剖和功能的脑干核团,参与很多病理生理学过程,包括心血管调控、生殖行为、发声、恐惧、焦虑、抑郁、防御行为以及痛觉调制等。越来越多的动物试验证实了 PAG 通过多种神经递质在焦虑、抑郁的调节中起重要作用。本文将对 PAG 参与调节焦虑、抑郁的机制作一综述,探讨其调节机制在人类焦虑和抑郁的治疗中的临床意义和价值。

**关键词:**中脑导水管周围灰质;神经递质;焦虑;抑郁

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.022

中脑导水管周围灰质(periaqueductal grey, PAG)是由一群小而致密的神经细胞围绕中脑导水管所构成,参与许多病理生理学过程,包括心血管调控、生殖行为、发声、恐惧、焦虑、抑郁、防御行为以及痛觉调制等。PAG 分为 4 个与导水管平行的纵向部分,分别是背内侧(dorsomedial)、背外侧(dorsolateral)、外侧(lateral)和腹外侧(ventrolateral)<sup>[1]</sup>。

PAG 的各部分在调节防御行为过程中有不同的作用。例如,在动物模型,背内侧和背外侧 PAG(此处统称为 dPAG)受到电刺激和化学刺激可引起战斗和逃跑反应,伴有心动过速和血压升高,而在 vl-PAG 则可导致行为上的抑制(例如低反应性的静止不动),伴有心动过缓和血压降低。基于一系列药理学研究,逃跑和战斗行为与恐惧相关,而行为抑制反应则与焦虑有关。因此,dPAG 参与恐惧相关防御行为,vl-PAG 参与广泛性焦虑。在人类,dPAG 的电刺激可引起一种极度不愉快的体验,表现为恐惧、濒死感或非特异性疼痛和一些与惊恐发作时相似的自主神经系统症状。PAG 内含有不同类型的神经元,可以利用谷氨酸、GABA、阿片类和其它神经递质,背外侧 PAG 还含有可以合成一氧化氮(NO)的神经元。许多神经递质调节 PAG 参与的防御相关的行为反应,包括谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)、胆囊收缩素(CCK)和神经肽(如阿片类、促肾上腺皮质激素释

放激素(CRF)和去甲肾上腺素)<sup>[2,3]</sup>。

## 1 谷氨酸

vl-PAG 对应激相关抑郁样行为来说是一个重要的解剖结构。vl-PAG 内谷氨酸传递的减少可导致慢性应激诱导的抑郁样行为的发生。Ho 等<sup>[4]</sup>研究了 vl-PAG 中 AMPA 受体与应激以及应激诱导的抑郁样行为中神经可塑性的改变之间的关系,他们用悬尾试验和糖水偏好试验建立抑郁模型,发现无法预测且无法逃脱的足底电击应激可引起 vl-PAG 突触前及突触后谷氨酸能传递的减少,这与慢性应激诱导的抑郁症中行为上的绝望以及快感缺失有关,表明抑郁样行为与 vl-PAG 谷氨酸能传递的显著减少有关。Chou 等<sup>[5]</sup>通过强迫游泳试验和糖水偏好试验建立大鼠抑郁样行为,发现无论是系统性注射还是 vl-PAG 内局部显微注射(2R, 6R)-去甲基氯胺酮[(2R, 6R)-HNK],用药后 1 h 内均可迅速缓解慢性应激诱导的抑郁样行为,且效应可持续 21 d。vl-PAG 内显微注射(2R, 6R)-HNK 可出现快速而持久的抗抑郁效应,而这种效应可被 vl-PAG 内注射 AMPA 受体拮抗剂 CNQX 阻断。所以结合起来看,(2R, 6R)-HNK 在 vl-PAG 内的抗抑郁效应是通过增加 AMPA 受体介导的谷氨酸传递实现的。氯胺酮代谢产物(2R, 6R)-HNK 既可增加突触前膜谷氨酸的释放,又能增加突触后膜 AMPA 受体的功能及表达,因而增加 vl-PAG 内谷氨酸的传递,快速而持续地逆转慢性应激诱导的抑郁样

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81671290)

**收稿日期:**2018-05-22; **修回日期:**2018-08-23

**作者简介:**陶微微,女,在读硕士,主要从事癫痫和偏头痛方向研究。

**通信作者:**王玉,男,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事癫痫和偏头痛方向研究。E-mail:wangyu18b@163.com。

行为。也有研究提出氯胺酮代谢产物(2R, 6R)-HNK可迅速逆转抑郁样行为,却没有任何氯胺酮相关的副作用,而且在治疗后疗效可持续3 d,提示(2R, 6R)-HNK可能是一个可以快速起效并且疗效持续的具有抗抑郁活性的潜力药物<sup>[6]</sup>。

## 2 甘丙肽

甘丙肽广泛分布于大鼠脑内,是一种由29种(在人类是30种)氨基酸组成的神经肽,它与5-HT共同表达于中缝背核,与去甲肾上腺素共同表达于蓝斑,且与抑郁有关。在动物试验中甘丙肽是一种高度动态变化的神经肽,当暴露于应激条件时其表达可显著上调。目前发现有3种甘丙肽受体,即Galr1、Galr2和Galr3,它们均属于G蛋白耦联受体家族。甘丙肽参与许多病理和生理过程,Juhász等<sup>[7]</sup>发现这3种受体均与重度抑郁有关。Wang等<sup>[8]</sup>通过研究发现在慢性轻度应激(CMS)大鼠模型Galr1 mRNA在vPAG神经元内选择性显著上调,通过显微注射以慢病毒为载体的Galr1 siRNA敲除Galr1可抵消抑郁样症状,支持该受体参与CMS模型的抑郁样行为。Soares等<sup>[9]</sup>通过高架十字迷宫(EPM)、高架T字迷宫(ETM)或饮水冲突试验(VCT)等焦虑模型,向大鼠dPAG显微注射甘丙肽,在EPM或VCT模型中均不会对大鼠的焦虑样行为产生影响,而在ETM可抑制焦虑样行为的获得,可破坏获得性焦虑。

## 3 神经激肽

大量研究提示速激肽如P物质、神经激肽A(NKA)在抑郁的病理生理学过程中起重要作用。因此,对可以拮抗NK1受体(对P物质亲和力高)和NK2受体(对NKA亲和力高)的抗抑郁药的研究兴趣一直在增长。对啮齿类动物的研究结果表明NK1和NK2受体拮抗剂在焦虑和抑郁动物模型中的治疗潜力。临床试验也证实抑制NK1受体是治疗重度抑郁患者抑郁和焦虑症状的一种可能有用的疗法<sup>[10]</sup>。

dPAG是防御行为调节的关键部位,P物质在其中发挥重要作用。dPAG是大脑厌恶系统的一个核心结构,许多神经递质的化学调节是其神经基础,P物质就是其中之一,有研究发现在高架十字迷宫模型的大鼠dPAG区显微注射P物质,可导致大鼠进入开臂次数及在开臂停留时间的减少。高架十字迷宫(EPM)是一个广泛应用的动物焦虑模型,啮齿类动物通常会避免进入这个装置的开臂因

为它们天生厌恶开放的环境和高处。进入开放臂次数及停留时间与大鼠的焦虑情绪成负相关,进入开放臂次数越少,停留时间越短,说明大鼠的焦虑越严重。NK-1受体为P物质的受体,P物质在dPAG的焦虑样效应是由NK-1受体调节的,临床上用NK-1受体拮抗剂治疗抑郁、焦虑有效;用NK-1受体拮抗剂预处理可阻断P物质的上述效应,而单独应用NK-1受体拮抗剂则无影响。dPAG的NK-1受体可能是控制病理性焦虑状态的新药的重要靶点<sup>[11]</sup>。

## 4 血管紧张素

应激是焦虑和抑郁发生的一个诱因,可影响大脑和外周组织AngII的释放和Ang受体的表达。氯沙坦和PD123319分别是AngII受体AT1和AT2的选择性拮抗剂。四肽Ang(5-8)是最小的Ang,可在vl-PAG内合成和灭活。在高架十字迷宫模型中,将其注入大鼠vl-PAG可以诱导出焦虑效应。Genaro等<sup>[12]</sup>发现在大鼠vl-PAG内注射Ang(5-8)可产生很强的、剂量相关的开臂进入次数和停留时间的减少,并减少直接探索行为和增加风险评估行为。他们在EPM模型中往雄性Wistar大鼠vl-PAG注射氯沙坦和PD123319来检验它们能否对抗同一部位注射Ang(5-8)所引起的焦虑效应,发现抗焦虑效应与vl-PAG内氯沙坦的剂量有关,vl-PAG内注射最高剂量的氯沙坦可增加大鼠进入开放臂的次数和在开放臂停留的时间,而PD123319不能改变Ang(5-8)注入vl-PAG所引起的焦虑效应。这提示Ang(5-8)注入vl-PAG的致焦虑效应可能依赖于局部AT1受体的启动而非AT2受体,vl-PAG内AT1受体的活化可能参与恐惧以及实验室焦虑<sup>[13]</sup>。

## 5 $\gamma$ -氨基丁酸

Lowery-Gionta等<sup>[14]</sup>用一些标准的焦虑试验评估vPAG GABA神经元在焦虑样行为中的作用,他们在vPAG GABA神经元表达Gi耦联的只由特定药物激活的受体(designer receptors exclusively activated by designer drugs, Gi-DREADDs),造成vPAG GABA神经元功能的抑制,发现vPAG GABA神经元的功能抑制可加强焦虑样行为,在明暗探索实验(light-dark exploration test, LDE)中观察到小鼠在明箱停留的时间以及进入明箱的次数均减少,在旷场实验(open-field test, OF)则观察到小鼠在旷场中心停留的时间减少而在角落里停留的时间增加,即

vPAG GABA 神经元的激活具有抗焦虑作用。这些发现结合起来为 vPAG GABA 神经元调节焦虑状态提供了强有力的证据。

## 6 5-羟色胺

PAG 中 5-HT<sub>1A</sub> 的调节与焦虑样行为密切相关,5-HT 的水平增加起抗焦虑作用。vl-PAG 的启动可诱导出焦虑样反应。在无法逃脱的情境如肌肉痛或内脏痛,vl-PAG 参与消极的情绪面对反应,可选择性的引起 vl-PAG c-Fos 的表达。许多研究提示抗焦虑药或致焦虑药的注射可改变 PAG 不同区域的 c-Fos 免疫反应性,c-Fos 是一种即刻早期基因,其启动和表达是神经元活化的标志。丁螺环酮是一种 5-HT<sub>1A</sub> 部分性激动剂,临床上治疗广泛性焦虑有效。用丁螺环酮处理后 PAG 不同区域 c-Fos 免疫反应性表达的不同模式提示在焦虑的病理生理学中 PAG 的不同区域对 5-HT<sub>1A</sub> 有着不同程度的敏感性<sup>[15]</sup>。

de Paula Soares 等<sup>[16]</sup>利用高架 T 字迷宫模型(由高架十字迷宫改造而来)向大鼠 vl-PAG 内注射内源性 5-HT 激动剂(5-HT<sub>2A/2C</sub> 激动剂 DOI 或 5-HT<sub>1A</sub> 激动剂 8-OH-DPAT),可破坏抑制性回避的获得,即有抗焦虑效应。局部注射苯二氮草类抗焦虑药咪达唑仑可观察到相同结果。尽管 vl-PAG 中 5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>2A</sub> 受体的活化导致相同的行为学变化,但在细胞水平,这些受体亚型的启动可诱导出相反的应答。激动剂与 5-HT<sub>1A</sub> 相互作用引起细胞膜对钾的通透性增加,导致超极化,而 5-HT<sub>2A</sub> 受体的活化可通过增加细胞内钙离子水平促进去极化。DOI、5-HT 与 5-HT<sub>2A</sub> 受体相互作用所致的抗焦虑效应是通过 GABA 能中间神经元的活化间接调节的。SPIACCI 等<sup>[17]</sup>向暴露于严重低氧环境(7% O<sub>2</sub>)的大鼠 dPAG 内显微注射 DOI 或 8-OH-DPAT,可减少大鼠试图逃离该环境的次数,这些效应与慢性腹腔内注射抗抑郁药氟西汀或急性全身应用苯二氮草类受体激动剂阿普唑仑的结果类似,这两种药在临床上都用于惊恐障碍的治疗。

## 7 促肾上腺皮质激素释放激素、NMDAR-NO 途径

下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPX)与多种脑功能紊乱如焦虑、抑郁、癫痫、药物成瘾有关,促肾上腺皮质激素释放激素(CRF)除了作用于 HPX,还可作用于其它脑区如杏仁核、终纹床核、蓝斑核、中缝背核和 PAG,在很多动物试验中产生焦虑样反应。CRF 可启动 Gs 蛋白耦联 CRF1 或 CRF2 受体,

并触发 cAMP-PKA 级联反应。两种受体在 PAG 都是高表达的。PAG 接受其它焦虑相关脑区如杏仁核、下丘脑和终纹床核等含 CRF 神经元的投射。Miguel 等<sup>[18]</sup>发现在高架十字迷宫模型中,向大鼠 dPAG 局部注射 CRF 可减少开臂探索,即引起焦虑效应。预先向 dPAG 局部注射 NBI 27914(一种 CRF1 受体拮抗剂)可完全阻断 CRF 诱发的焦虑效应,而预先局部注射 antisauvagine 30(ASV30,一种 CRF2 受体拮抗剂)则无此作用。尽管 PAG 同时存在 CRF1 和 CRF2 受体,但 CRF 注入 dPAG 引起的致焦虑作用与仅与 CRF1 的活化有关,而与 CRF2 无关。CRF 的致焦虑作用可能与 PAG 内 CRF 引起细胞膜去极化导致神经元放电有关<sup>[19]</sup>。cortagine 是一种新型的高选择性 CRF1 受体拮抗剂,有许多研究表明在 EPM 它可以增强焦虑反应,在强迫游泳试验(FST)中可增强抗抑郁行为<sup>[20]</sup>。

在大鼠和小鼠 dPAG 内有很多 NOS(NO 合成酶)免疫反应性神经元。NO 在与防御反应相关的不同脑区可干扰多种神经递质的释放,如乙酰胆碱、GABA、谷氨酸、多巴胺、5-羟色胺和 CRF。NO 的产生可促进 dPAG 内 CRF 的释放。NO 对 CRF 神经元有直接兴奋作用或间接作用于邻近的胶质细胞产生兴奋效应。NO 的增加可能反过来增加细胞间钙离子浓度,导致 CRF 的胞吐。dPAG 内谷氨酸 NMDA 受体启动所产生焦虑效应与 NO 生成有关,NMDAR 的启动导致钙离子内流,触发一系列细胞内级联反应,以 NADPH 和 Ca<sup>2+</sup> 作为辅酶,活化钙调蛋白依赖的 NOS,通过将 L-精氨酸转变为 L-瓜氨酸而产生 NO,NO 合酶(NOS)抑制剂可逆转 NMDAR 受体启动所产生的焦虑效应。尽管 CRF 也可导致钙离子内流,但其数目不足以启动 NOS,因为 NOS 抑制剂 NPLA 无法阻断 dPAG 内注射 CRF 所产生的焦虑效应,提示 NO 的产生与 CRF 受体触发的细胞内级联反应并无关联,即 NO 在其中并未起关键作用。换句话说,NMDAR 活化可增加细胞内钙离子浓度,而 CRF 受体的活化可启动 G 蛋白耦联通路,是两种不同机制<sup>[21, 22]</sup>。

## 8 胆囊收缩素

CCK 参与脑内很多病理或生理过程,包括焦虑、惊恐和抑郁。PAG 内存在 CCK-免疫反应性神经纤维并且有高浓度的 CCK。PAG 内存在 CCK2 受体,药理学研究提示 CCK2 调节焦虑反应。既往有报导提示在 EPM 模型中向 dPAG 局部注射 CCK-

8s(硫酸化的CCK-8)具有致焦虑作用。Netto等<sup>[23]</sup>通过EPM模型发现,dPAG内CCK-8s通过作用于CCK-2受体可调节焦虑样行为。CCK-8s可减少开臂停留时间,而不改变进入关臂的次数。用CCK-2受体拮抗剂PD135158预处理可完全阻断CCK-8s的致焦虑效应。而在EPM模型中单独应用PD135158并不会产生任何作用,这提示dPAG内CCK-2介导的神经传递在暴露于EPM所诱导的焦虑中并未起中重要作用。但这并不能除外这些受体参与严重应激条件下焦虑的调节。例如,拮抗CCK-2的作用可减弱EPM中暴露于猫的大鼠的焦虑反应。这与暴露于应激条件后脑内CCK的表达增加和CCK-2 mRNA的合成有关。在这些应激条件下,CCK可使PAG敏化,通过谷氨酸兴奋性传入促进PAG神经元去极化。

## 9 去甲肾上腺素

既往研究发现暴露于焦虑模型EPM和VCT的大鼠,其dPAG内去甲肾上腺素能神经传递参与焦虑样行为的调节,在EPM模型中表现为增加大鼠对开臂的探索,在VCT试验中则表现为增加舔水惩罚的次数。一些对焦虑障碍治疗有效的药物如三环类抗抑郁药、MAO抑制剂和五羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)在某种程度上是通过促进去甲肾上腺素的效应发挥作用的。由此而论,抗焦虑或抗抑郁药的长期治疗可导致中枢去甲肾上腺素能作用的改变,如受体脱敏,而促进这些药物的临床疗效。此外,在EPM模型,用瑞波西汀治疗应激雄性大鼠和用马普替林治疗雌性小鼠可引起抗焦虑作用,两者都是去甲肾上腺素再摄取抑制剂。对大鼠和人类的研究显示选择性突触后膜 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体拮抗剂育亨宾全身性用药可增加中枢去甲肾上腺素能活性,引起抗焦虑效应。这些结果都支持去甲肾上腺素能系统参与焦虑的调节。dPAG内去甲肾上腺素能传递参与焦虑样行为的调节不是主要触发机制,而是通过与其它结构如上丘、下丘、海马、杏仁核等联系而产生的一种间接作用<sup>[24,25]</sup>。

## 10 结语

PAG是一个具有高度复杂的解剖和功能的脑干核团,具有丰富的传入和传出纤维联系并且是各种上行和下行通路的重要组分,大量动物试验证实PAG中多种神经递质及其受体参与焦虑、抑郁样行为的调节,深入研究其调节机制将对人类焦虑和抑

郁的治疗有重大的临床意义和价值。

## 参 考 文 献

- [1] Mendesgomes J, Amaral VC, Nunesdesouza RL. Ventrolateral periaqueductal gray lesion attenuates nociception but does not change anxiety-like indices or fear-induced antinociception in mice[J]. Behav Brain Res, 2011, 219(2): 248-253.
- [2] Benarroch EE. Periaqueductal gray: an interface for behavioral control[J]. Neurology, 2012, 78(3): 210-217.
- [3] Back FP, Carobrez AP. Periaqueductal gray glutamatergic, cannabinoid and vanilloid receptor interplay in defensive behavior and aversive memory formation[J]. Neuropharmacology, 2018, 135: 399-411.
- [4] Ho YC, Lin TB, Hsieh MC, et al. Periaqueductal Gray Glutamatergic Transmission Governs Chronic Stress-Induced Depression[J]. Neuropsychopharmacology, 2018, 43(2): 302-312.
- [5] Chou D, Peng HY, Lin TB, et al. (2R,6R)-hydroxynorketamine rescues chronic stress-induced depression-like behavior through its actions in the midbrain periaqueductal gray[J]. Neuropharmacology, 2018, 139: 1-12.
- [6] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites[J]. Nature, 2016, 533(7604): 481-486.
- [7] Juhasz G, Hullam G, Eszlari N, et al. Brain galanin system genes interact with life stresses in depression-related phenotypes[J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 2014, 111(16): E1666-E1673.
- [8] Wang P, Li H, Barde S, et al. Depression-like behavior in rat: Involvement of galanin receptor subtype 1 in the ventral periaqueductal gray[J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 2016, 113(32): E4726-E4735.
- [9] Soares FR, Silote GP, Almeida-Santos AF, et al. Galanin microinjection into the dorsal periaqueductal gray matter produces paradigm-dependent anxiolytic effects[J]. Brain Res Bull, 2016, 121: 42-47.
- [10] Husum H, Wörtwein G, Andersson W, et al. Gene-environment interaction affects substance P and neurokinin A in the entorhinal cortex and periaqueductal grey in a genetic animal model of depression: implications for the pathophysiology of depression[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2008, 11(1): 93-101.
- [11] Brenes JC, Broiz AC, Bassi GS, et al. Involvement of mid-brain tectum neurokinin-mediated mechanisms in fear and anxiety[J]. Brazilian J Med Biol Res, 2012, 45(4): 349-356.
- [12] Genaro K, Juliano MA, Prado WA, et al. Effects of angiotensin (5-8) microinfusions into the ventrolateral periaque-

- ductal gray on defensive behaviors in rats [ J ]. Behav Brain Res, 2013, 256 ( 11 ) : 537-544.
- [ 13 ] Genaro K, Fabris D, Fachim HA, et al. Angiotensin AT1 receptors modulate the anxiogenic effects of angiotensin ( 5-8 ) injected into the rat ventrolateral periaqueductal gray [ J ]. Peptides, 2017, 96 : 8-14.
- [ 14 ] Lowery-Gionta EG, DiBerto J, Mazzone CM, et al. GABA neurons of the ventral periaqueductal gray area modulate behaviors associated with anxiety and conditioned fear [ J ]. Brain Struct Funct, 2018, 223 ( 8 ) : 3787-3799.
- [ 15 ] Lim LW, Temel Y, Sesia T, et al. Buspirone induced acute and chronic changes of neural activation in the periaqueductal gray of rats [ J ]. Neuroscience, 2008, 155 ( 1 ) : 164-173.
- [ 16 ] de Paula Soares V, Zangrossi H Jr. Stimulation of 5-HT1A or 5-HT2A receptors in the ventrolateral periaqueductal gray causes anxiolytic-, but not panicolytic-like effect in rats [ J ]. Behav Brain Res, 2009, 197 ( 1 ) : 178-185.
- [ 17 ] Spiacci A Jr, Sergio Tde O, da Silva GS, et al. Serotonin in the dorsal periaqueductal gray inhibits panic-like defensive behaviors in rats exposed to acute hypoxia [ J ]. Neuroscience, 2015, 307 : 191-198.
- [ 18 ] Miguel TT, Nunes-De-Souza RL. Anxiogenic and antinociceptive effects induced by corticotropin-releasing factor ( CRF ) injections into the periaqueductal gray are modulated by CRF1 receptor in mice [ J ]. Horm Behav, 2011, 60 ( 3 ) : 292-300.
- [ 19 ] Sergio Tde O, Spiacci A Jr, Zangrossi H Jr. Effects of dorsal periaqueductal gray CRF1-and CRF2-receptor stimulation in animal models of panic [ J ]. Psychoneuroendocrinology, 2014, 49 ( 1 ) : 321-330.
- [ 20 ] Litvin Y, Pentkowski NS, Blanchard DC, et al. CRF TYPE 1 RECEPTORS IN THE DORSAL PERIAQUEDUCTAL GRAY MODULATE ANXIETY-INDUCED DEFENSIVE BEHAVIORS [ J ]. Horm Behav, 2007, 52 ( 2 ) : 244-251.
- [ 21 ] Miguel TT, Gomes KS, Nunes-De-Souza RL. Contrasting effects of nitric oxide and corticotropin-releasing factor within the dorsal periaqueductal gray on defensive behavior and nociception in mice [ J ]. Brazilian J Med Biol Res, 2012, 45 ( 4 ) : 299-307.
- [ 22 ] Ping Z, Xu HS, Li MM, et al. Mechanism of nitric oxide and acid-sensing ion channel 1a modulation of panic-like behaviour in the dorsal periaqueductal grey of the mouse [ J ]. Behav Brain Res, 2018, 353 : 32-39.
- [ 23 ] Netto CF, Guimarães FS. Anxiogenic effect of cholecystokinin in the dorsal periaqueductal gray [ J ]. Neuropsychopharmacology, 2004, 29 ( 1 ) : 101-107.
- [ 24 ] Estrada VB, Matsubara NK, Gomes MV, et al. Noradrenaline microinjected into the dorsal periaqueductal gray matter causes anxiolytic-like effects in rats tested in the elevated T-maze [ J ]. Life Sci, 2016, 152 : 94-98.
- [ 25 ] Pelosi GG, Resstel LL, Soares VP, et al. Anxiolytic-like effect of noradrenaline microinjection into the dorsal periaqueductal gray of rats [ J ]. Behav Pharmacol, 2009, 20 ( 3 ) : 252-259.