

# 情绪的神神经机制研究进展

李翔 李易易 余杭 高峰 王嘉贝 王舰浩 秦冬冬  
李芳 刘松燕 陈洪玉 张茜 王雅梅 王志昊

【中图分类号】 R749 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)01-0106-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.01.020

精神障碍和心理障碍是当代社会突显的健康问题。流行病学研究显示,18岁以下人群精神或心理障碍的患病率达15.01%<sup>[1]</sup>。另一项世界范围流行病研究表明,精神或心理障碍的患病率达11.00%<sup>[2]</sup>。有研究提示我国精神或心理障碍的患病率逐年升高<sup>[3]</sup>。精神心理障碍疾病给家庭和社会带来沉重负担。情绪的失调在精神心理疾病的发生发展中扮演重要角色。了解情绪的神神经机制对于认识和治疗精神心理疾病至关重要。随着神经科学、病毒学、遗传学、生物化学和分子生物学的发展,光遗传学、化学遗传学、神经成像以及神经环路示踪等新技术逐渐成熟,将情绪的神神经机制研究向前推进<sup>[4]</sup>。本研究将从情绪的定义、情绪的神神经环路机制、情绪的分子递质/调质机制等方面对相关研究进行综述,以了解情绪的神神经机制,为精神心理疾病的诊疗提供线索。

## 1 情绪的定义

情绪的发生和调节一直是心理学和神经科学研究所关注的热点。作为神经科学的1个亚类,情感神经科学越来越受到当前大众的重视。从心理学角度,情绪可以看作情感感受即喜、怒、哀、乐等<sup>[5]</sup>;从神经科学的角度,情绪可以作为一类功能状态,即情绪状态<sup>[6]</sup>。通过观察和记录动物在不同场景的行为改变,查尔斯·达尔文(Charles Darwin)率先记录了情绪状态的清晰实例<sup>[7]</sup>。人和动物在对周围环境做出反应行为可能是情绪状态的属性之一,比如1只见到小孩龇牙的小狗,1个受小狗惊吓而哭泣的小孩,1个为了保护小孩而向小狗怒吼的成年人——他们表现出不同的情绪状态。神经科学研究者把情绪状态看作一种功能状态,情绪状态可以调节人和动物的复杂行为。事实上大脑的大部分功能区域都与情绪状态和情绪感觉有关联,情绪状态和情绪感觉在脑区定位存在重叠,二者存在错综复杂且尚未明确的关系<sup>[8]</sup>。在目前大部分情绪研究中科学家将情绪状态作为主要研究对

象,对情绪状态进行分析和描述。情绪状态具备一些主要特征,即(1)效价:情绪状态可以分为积极或消极的;(2)强度:情绪状态可以表现出强和弱;(3)优先级别:情绪状态优先于许多正在进行的过程,或者可以作为行为的基础;(4)泛化:情绪状态可能由初始的刺激或环境触发相关脑区活动引起;(5)持久性:情绪状态比初始的触发刺激时间更持久<sup>[9-12]</sup>。

情绪的行为较反射性动作更复杂:反射性动作刻板,不会被心理状态干扰,而情绪状态的表达则是半自动的,情绪状态的应答被控制于刻板反应和受意志控制的行为之间<sup>[9-10]</sup>。情绪状态的形成涉及皮层及皮层下多类核团,例如前脑基底(Basal forebrain, BF)、中央杏仁核(Central amygdaloid nucleus, CeA)、基底外侧杏仁核(Basolateral amygdalar complex, BLA)、终纹床核(Bed nucleus of the stria terminalis, BNST)、背侧海马(Dorsal hippocampus, dHPC)、腹侧海马(Ventral hippocampus, vHPC)、腹侧苍白球(Ventral pallidum, VP)、蓝斑(Locus coeruleus, LC)、导水管周围灰质(Periaqueductal gray, PAG)、侧隔核(Lateral septal nucleus, LS)等<sup>[13]</sup>。这些核团之间形成神经环路,依赖大量神经递质和调质进行功能联系。经典的神经递质包括乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach);单胺类神经递质:去甲肾上腺素(Noradrenaline, NE)、多巴胺(Dopamine, DA)、5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)等;氨基酸类神经递质: $\gamma$ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)、谷氨酸(Glutamic acid)等;其他类型神经递质:催产素(Oxytocin, OT)、P物质(Substance P)、阿片肽(Opioid peptides)等;气体:一氧化氮(Nitric oxide, NO)、一氧化碳(Carbon monoxide, CO)等<sup>[14]</sup>。在上述背景的基础上研究者以各种不同形式的情绪状态为基础,对各类情绪状态单独研究,探究其内在的神神经机制。

## 2 恐惧的机制研究

恐惧是典型的负面情绪状态,但也具有促进生存的正向保护作用。恐惧由真实威胁引起,而焦虑则是由潜在威胁引起<sup>[15]</sup>。大脑中存在分布着复杂的神经环路,神经环路在恐惧情绪中起决定性作用。恐惧刺激通常经由感官获取,然后通过丘脑以及初级和联合感觉皮层处理并作出应答,而焦虑的触发因素较难定位到特定的输入结构,它可能通过感觉、内在感受和/或认知路径产生<sup>[16]</sup>。BF, BNST, dHPC, vHPC、杏仁核(Amygdalar)和内侧前额叶皮层(Medial prefrontal cortex, mPFC)参与恐惧情绪学习<sup>[17]</sup>。探究恐惧情绪需考虑恐惧获得和恐惧消散学习两方面。恐惧消散也是一种记忆,

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82101479);国家重点研究计划项目(2021YFA1302400);湖北省实验动物研究领域项目(2022DFE021);武汉大学人民医院交叉创新人才项目(JCRCZN-2022-002)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科、武汉大学人民医院神经退行性疾病研究中心[李翔 李易易 余杭 高峰 王嘉贝 王舰浩 秦冬冬 李芳 刘松燕 陈洪玉 张茜 王雅梅 王志昊(通信作者)]

比如创伤后应激障碍(Posttraumatic stress disorder, PTSD)的治疗方法之一便是通过恐惧消散,逐渐获得新的记忆,从而缓解 PTSD<sup>[18]</sup>。ACh 是一种关键的中枢神经递质,参与多种生理功能包括觉醒节律、线索测定、工作记忆和空间记忆等<sup>[19]</sup>。前脑基底是支配大脑的重要区域,包含 ACh 能神经元。但是相对于 ACh 能神经元,前脑基底节拥有更多 GABA 能神经元和谷氨酸能神经元<sup>[20]</sup>。这三类细胞投射到参与恐惧获得和恐惧消散的区域包括 mPFC 和皮质下区域等<sup>[21-23]</sup>。在杏仁核内 ACh 可以提高恐惧线索的获取,其通过提升信噪比(整合抑制性和兴奋性电流)实现<sup>[24]</sup>。光遗传学激活 BF 的 ACh 能区域,激活该区域向 BLA 的投射,从而可以提高恐惧获得和记忆<sup>[25]</sup>。但 dHPC 的 M 型 ACh 能受体的失活可以损伤恐惧相关内容的记忆<sup>[26]</sup>。BF 向 dHPC 投射的 ACh 能信号参与恐惧消散的强化,抑制 BF 区 ACh 能细胞的 p75 神经营养因子受体可以改变 BF 与 dHPC 的联系,阻碍恐惧消散的强化,并抑制 dHPC 内与恐惧消失学习相关脑区<sup>[27]</sup>。

### 3 厌恶的机制研究

厌恶是一种强烈的功能性情绪状态,旨在避免外界的不利刺激。通过人类的进化,厌恶的刺激因素可能已经扩展到更抽象的概念如人类社会各种负面观念和和行为<sup>[28-29]</sup>。厌恶会引起以不同强度的典型行为模式。机器学习可以将小鼠面部表情分类,不同表情关联不同情绪状态。苦味或极咸的味道会触发哺乳动物(包括人类、大鼠和小鼠等)的口面部厌恶表情<sup>[30]</sup>。将面部表情与情绪状态关联有利于动物模型在情绪机制研究中运用。厌恶与恐惧有关联,也有明显的区别。有研究表明,当经历恐惧状态时人类受试者会增大视野范围,表现出更快的眼球运动,并在呼吸时增加鼻腔容积和呼吸速度,而厌恶则会引起相反的变化,提示不同情绪状态引起相应生理功能变化<sup>[31]</sup>。有研究表明,在经历厌恶体验时会出现多个脑区 NE 水平明显升高,在 NE 系统的介导下杏仁核也参与厌恶情绪的学习<sup>[32]</sup>。解剖学研究表明杏仁核受 LC 内 NE 能神经元支配<sup>[33]</sup>,而且光遗传学研究提示 LC 到 BLA 投射环路在厌恶学习和行为中扮演重要角色<sup>[34-35]</sup>。相较于杏仁核,NE 在边缘下区(Infralimbic cortex, IL)(mPFC 亚区)调节恐惧消失学习<sup>[36]</sup>。上述调节依赖于 NE 的水平和 NE 能受体的类型。LC、杏仁核、IL、海马参与恐惧/厌恶的学习、辨别、消失。NE 能神经元也涉及睡眠障碍、PTSD<sup>[37]</sup>。上述研究对理解和治疗临床疾病提供重要线索。

### 4 愤怒和攻击的机制研究

愤怒是一种由厌恶环境触发的消极功能性情绪状态,也可以认为是厌恶情绪强度的升级<sup>[38]</sup>。表达愤怒的一种方式攻击行为,做出攻击决策背后的机制尚不清楚,可能涉及生理病理、认知和环境等多方面因素。现有研究证明内侧杏仁核(Medial amygdalar nucleus, MEA)、BNST、下丘脑腹内侧(Ventromedial hypothalamus)和前乳头体核腹侧(Ventral premammillary nucleus)等核团涉及攻击行为的神经环

路<sup>[39-40]</sup>。有研究发现小鼠可以通过 DA 能信号介导的纹状体环路表现出增加的攻击行为<sup>[40-41]</sup>。啮齿动物和灵长类动物的威胁性呼叫涉及 PAG<sup>[42]</sup>;PAG 神经元向小鼠下颌肌肉的投射参与攻击性咬合<sup>[43]</sup>,提示 PAG 在攻击行为中起重要作用。有证据表明,mPFC 和 LS 抑制下丘脑能够阻止攻击。前脑有损伤病变的人表现出更高的攻击性,激活 PFC 可能会减少攻击性行为<sup>[44,13]</sup>。上述研究提示攻击行为是受前脑抑制的。

### 5 结束语

情绪是一个熟悉但又陌生的概念。研究者将情绪以情绪状态来描述,从功能状态的角度认识和理解情绪状态。焦虑、恐惧、厌恶、愤怒等情绪的形成也许是生存选择的结果。在物种的进化和人类社会的进展中情绪状态的衍生越发复杂。情绪状态在跨物种中具有保守性<sup>[10]</sup>,情绪背后的机制复杂且繁多。神经环路涉及皮层及皮层下核团,深入分子层面的各类神经递质包括 ACh, NE, DA, 5-HT 等。还有报道证明,尼古丁抑制腹侧背盖区(Ventral tegmental area, VTA)到杏仁核的 DA 通路,进而促进焦虑<sup>[45]</sup>。海马-杏仁核记忆环路调控经验性观察获得恐惧<sup>[46]</sup>。感觉(味觉、嗅觉、视觉、听觉、触觉等)参与情绪调节<sup>[47]</sup>。情绪的神经机制存在多样性和重叠性。在研究中情绪的神经环路和分子机制具有统一和高效性,还是兼容和节能性,可作为研究的考虑重点和方向。

### 参 考 文 献

- [1] Dalsgaard S, Thorsteinsson E, Trabjerg BB, et al. Incidence rates and cumulative incidences of the full spectrum of diagnosed mental disorders in childhood and adolescence[J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77(2): 155-164.
- [2] Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, et al. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2015, 56(3): 345-365.
- [3] Li FH, Cui YH, Li Y, et al. Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: diagnostic data from detailed clinical assessments of 17,524 individuals[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2022, 63(1): 34-46.
- [4] Watabe-Uchida M, Eshel N, Uchida N. Neural circuitry of reward prediction error[J]. Annu Rev Neurosci, 2017, 40: 373-394.
- [5] LeDoux JE, Hofmann SG. The subjective experience of emotion: a fearful view[J]. Current Opinion in Behavioral Sciences, 2018, 19: 67-72.
- [6] Adolphs R, Andler D. Investigating emotions as functional states distinct from feelings[J]. Emot Rev, 2018, 10(3): 191-201.
- [7] Charles C, The D, Appleton AD. The expression of the emotions in man and animals[J]. American Journal of Psychiatry, 1956, 123(1): 146.
- [8] Damasio A, Carvalho GB. The Nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(2): 143-152.

- [9] Adolphs R. How should neuroscience study emotions? by distinguishing emotion states, concepts, and experiences[J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2017, 12(1):24-31.
- [10] Anderson DJ, Adolphs R. A framework for studying emotions across species[J]. *Cell*, 2014, 157(1):187-200.
- [11] Berridge KC. Affective Valence in the brain: modules or modes? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(4):225-234.
- [12] Adolphs R, Anderson DJ. The neuroscience of emotion: a new synthesis[M]. 2018.
- [13] Malezieux M, Klein AS, Gogolla N. Neural circuits for emotion [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2023, 46:211-231.
- [14] Hyman SE. Neurotransmitters [J]. *Curr Biol*, 2005, 15 (5): R154-R158.
- [15] Grupe DW, Nitschke JB. Uncertainty and anticipation in anxiety; an integrated neurobiological and psychological perspective [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(7):488-501.
- [16] Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. Erratum: neuronal circuits for fear and anxiety[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(7):439-439.
- [17] Calhoun GG, Tye KM. Resolving the neural circuits of anxiety [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(10):1394-1404.
- [18] Zhang XY, Kim J, Tonegawa S. Amygdala reward neurons form and store fear extinction memory[J]. *Neuron*, 2020, 105 (6):1077-1093. e7.
- [19] Ballinger EC, Ananth M, Talmage DA, et al. Basal forebrain cholinergic circuits and signaling in cognition and cognitive decline[J]. *Neuron*, 2016, 91(6):1199-1218.
- [20] Gritti I, Henny P, Galloni F, et al. Stereological estimates of the basal forebrain cell population in the rat, including neurons containing choline acetyltransferase, glutamic acid decarboxylase or phosphate-activated glutaminase and colocalizing vesicular glutamate transporters [J]. *Neuroscience*, 2006, 143 (4): 1051-1064.
- [21] Gielow MR, Zaborszky L. The Input-Output relationship of the cholinergic basal forebrain [J]. *Cell Rep*, 2017, 18 (7): 1817-1830.
- [22] Lin SC, Brown RE, Hussain Shuler MG, et al. Optogenetic dissection of the basal forebrain neuromodulatory control of cortical activation, plasticity, and cognition[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(41):13896-13903.
- [23] Unal CT, Pare D, Zaborszky L. Impact of basal forebrain cholinergic inputs on basolateral amygdala neurons[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(2):853-863.
- [24] Kang JI, Huppé-Gourgues F, Vaucher E. Boosting visual cortex function and plasticity with acetylcholine to enhance visual perception[J]. *Front Syst Neurosci*, 2014, 8:172.
- [25] Jiang L, Kundu S, Lederman JD, et al. Cholinergic signaling controls conditioned fear behaviors and enhances plasticity of cortical-amygdala circuits[J]. *Neuron*, 2016, 90(5):1057-1070.
- [26] Gale GD, Anagnostaras SG, Fanselow MS. Cholinergic modulation of pavlovian fear conditioning: effects of intrahippocampal scopolamine infusion[J]. *Hippocampus*, 2001, 11(4):371-376.
- [27] Boskovic Z, Milne MR, Qian L, et al. Cholinergic basal forebrain neurons regulate fear extinction consolidation through p75 neurotrophin receptor signaling [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1):199.
- [28] Kavaliers M, Ossenkopp KP, Choleris E. Social neuroscience of disgust[J]. *Genes Brain Behav*, 2019, 18(1):e12508.
- [29] Chapman HA, Anderson AK. Understanding disgust[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1251:62-76.
- [30] Dolensek N, Gehrlach DA, Klein AS, et al. Facial expressions of emotion states and their neuronal correlates in mice[J]. *Science*, 2020, 368(6486):89-94.
- [31] Susskind JM, Lee DH, Cusi A, et al. Expressing fear enhances sensory acquisition[J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(7):843-850.
- [32] Quirarte GL, Galvez R, Roozendaal B, et al. Norepinephrine release in the amygdala in response to footshock and opioid peptidergic drugs[J]. *Brain Res*, 1998, 808(2):134-140.
- [33] Robertson SD, Plummer NW, de Marchena J, et al. Developmental origins of central norepinephrine neuron diversity[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(8):1016-1023.
- [34] McCall JG, Siuda ER, Bhatti DL, et al. Locus coeruleus to basolateral amygdala noradrenergic projections promote anxiety-like behavior[J]. *Elife*, 2017, 6:e18247.
- [35] Soya S, Takahashi TM, McHugh TJ, et al. Orexin modulates behavioral fear expression through the locus coeruleus[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1606.
- [36] Mueller D, Porter JT, Quirk GJ. Noradrenergic signaling in infralimbic cortex increases cell excitability and strengthens memory for fear extinction[J]. *J Neurosci*, 2008, 28 (2): 369-375.
- [37] Hendrickson RC, Raskind MA. Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD[J]. *Exp Neurol*, 2016, 284 (Pt B):181-195.
- [38] Richard Y, Tazi ND, Frydecka D, et al. A systematic review of neural, cognitive, and clinical studies of anger and aggression [J]. *Curr Psychol*, 2022;1-13.
- [39] Lischinsky JE, Lin DY. Neural mechanisms of aggression across species[J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(11):1317-1328.
- [40] Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(7):536-546.
- [41] Golden SA, Jin M, Shaham Y. Animal models of (or for) aggression reward, addiction, and relapse: behavior and circuits [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(21):3996-4008.
- [42] Tschida K, Michael V, Takatoh J, et al. A specialized neural circuit gates social vocalizations in the mouse [J]. *Neuron*, 2019, 103(3):459-472. e4.
- [43] Falkner AL, Wei DY, Song A, et al. Hierarchical representations of aggression in a hypothalamic-midbrain circuit[J]. *Neuron*, 2020, 106(4):637-648. e6.
- [44] Choy O, Raine A, Hamilton RH. Stimulation of the prefrontal cortex reduces intentions to commit aggression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, stratified, parallel-group trial[J]. *J Neurosci*, 2018;6505-6512.
- [45] Nguyen C, Mondoloni S, Le Borgne T, et al. Nicotine inhibits the VTA-to-amygdala dopamine pathway to promote anxiety [J]. *Neuron*, 2021, 109(16):2604-2615. e9.
- [46] Terranova JI, Yokose J, Osanai H, et al. Hippocampal-amygdala memory circuits govern experience-dependent observational fear[J]. *Neuron*, 2022, 110(8):1416-1431. e13.
- [47] Rodriguez M, Kross E. Sensory emotion regulation[J]. *Trends Cogn Sci*, 2023, 27(4):379-390.