

## 腹侧被盖区多巴胺能神经元对奖赏/厌恶刺激反应的异质性\*

杨晓娜<sup>1)</sup> 张红星<sup>1)</sup> 刘鹤<sup>1, 2)</sup> 曹君利<sup>1, 2)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup> 徐州医学院江苏省麻醉学重点实验室, 徐州 221004; (<sup>2)</sup> 徐州医学院附属医院麻醉科, 徐州 221004)

**摘要** 中脑多巴胺奖赏系统, 由腹侧被盖区及其投射靶区组成, 参与药物依赖、精神疾病等病理过程的调控。奖赏和厌恶刺激是衡量上述病理过程的重要手段。一直以来, 不同研究在该系统对奖赏和厌恶刺激的反应上存在分歧, 越来越多的研究倾向于认为该系统, 特别是腹侧被盖区多巴胺能神经元存在较大的异质性。本文从腹侧被盖区多巴胺能神经元判定标准、解剖定位和投射特异性等角度对其在奖赏和厌恶刺激中的功能异质性进行综述, 并对未来研究方向进行展望。

**关键词** 腹侧被盖区, 多巴胺, 奖赏, 厌恶, 异质性

**学科分类号** R395.3, R395.4

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2013.00511

中脑多巴胺奖赏系统由腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)及其投射靶区伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)、杏仁核(amygdala, Amg)、海马(hippocampus, Hippo)等组成。VTA是产生该系统核心神经递质多巴胺(dopamine, DA)的主要部位。VTA位于黑质内侧、红核腹侧, 由多巴胺能神经元(60%~65%)、 $\gamma$ 氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能神经元(30%~35%)和谷氨酸能神经元(2%~3%)构成<sup>[1-5]</sup>。VTA又分为多个亚区: 黑质旁核(paranigral nucleus, PN)、臂旁色素核(parabrachial pigmented area, PBP)、后屈束旁核(parafasciculus retroflexus area, PFR)、束间旁核(parainterfascicular nucleus, PIF)、腹侧被盖区尾(ventral tegmental tail, VTT or caudal VTA, VTAc)、视束内侧核(medial terminal nucleus of the accessory optical tract, MT)等。中脑多巴胺奖赏系统主要参与神经精神疾病及药物成瘾有关的奖赏效应<sup>[6-10]</sup>, 因此, 该系统常被称为奖赏环路(rewarding circuit)。近来, 有研究发现, 该系统也参与了机体对足底电刺激、足底注射福尔马林等厌恶刺激(aversive stimuli)的反应, 由此人们对多巴胺能神经元的功能也出现了不同的认识: 有的观点认为, 奖赏刺激可以激活所有的多巴胺能神经

元, 多巴胺能神经元具有同质性<sup>[11-12]</sup>; 有的研究则认为, 只有部分多巴胺能神经元对奖赏刺激有反应, 而厌恶刺激对所有多巴胺能神经元都产生抑制效应<sup>[13]</sup>; 还有的研究认为, 厌恶刺激也能激活多巴胺能神经元<sup>[14]</sup>。出现上述现象的原因可能是: a. 不同研究使用了不同标准定义多巴胺能神经元; b. VTA是一个广泛的脑区, 不同亚区的多巴胺能神经元可能具有不同的性质和功能。因此, 人们开始倾向于认为VTA多巴胺能神经元可能具有较大的异质性。

本文从VTA多巴胺能神经元判定标准的演变、不同分区方法下各亚区多巴胺能神经元在介导奖赏和厌恶刺激中的功能异质性、投射特异性多巴胺能神经元的功能异质性进行综述, 并对未来研究趋势进行展望。

\* 国家自然科学基金重点项目(81230025), 国家自然科学基金面上项目(81070888)和国家自然科学基金青年基金(81200862, 81300957)资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 15094344975, E-mail: caojl03100@yahoo.com

收稿日期: 2014-06-18, 接受日期: 2014-08-20

## 1 多巴胺能神经元判定标准的演变

多巴胺能神经元最初发现于黑质致密部 (substantia nigra compacta, SNc)<sup>[15]</sup>. 酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 是多巴胺合成的限速酶, 用于标记多巴胺能神经元, 研究发现酪氨酸羟化酶标记的黑质致密部内的多巴胺能神经元具有以下特点: 显著负相波的宽动作电位 (2~3 ms), 慢放电频率 (1~10 Hz), 伴有不规则或爆发式放电<sup>[16-17]</sup>. 后来在 VTA 内也发现有多巴胺能神经元<sup>[18]</sup>. 有学者提出超极化激活的阳离子电流 (hyperpolarization-activated cation current, Ih) 是 VTA 多巴胺能神经元的特性, 具备此电流的神经元为多巴胺能神经元, 但后来的研究发现, 位于中线附近的 VTA 多巴胺能神经元没有或只有较小的 Ih 电流, 致使这些研究忽略了这部分多巴胺能神经元<sup>[19]</sup>. 也有学者认为多巴胺能神经元从动作电位波形 (离体记录中呈现典型的正-负双向波) 的起始至波形谷底时程  $\geq 1$  ms<sup>[13]</sup>, 符合此标准的神经元约 90% 为多巴胺能神经元<sup>[13-14, 20-22]</sup>. 很多证据表明仅使用上述标准仍可能会发生误判<sup>[13]</sup>, 因此, 人们倾向于认为在离体记录条件下符合以下电生理标准的 VTA 神经元为多巴胺能神经元: 典型的负相波、动作电位时程  $\geq 2$  ms、放电频率  $\leq 10$  Hz、从波形的起始至波形谷底时程  $\geq 1.1$  ms<sup>[23]</sup>.

近些年, 人们认为在完成电生理记录后在细胞内注射生物素 (neurobiotin, NB) 并运用免疫组化方法标记表达 TH 的神经元, 二者共标即为多巴胺能神经元<sup>[24]</sup>, 或者直接使用转基因动物 (如 TH-GFP 小鼠) 亦可对多巴胺能神经元准确判定<sup>[25]</sup>.

## 2 不同分区方法下各个亚区多巴胺能神经元在奖赏/厌恶刺激中的功能异质性

VTA 是一个广泛的脑区, 由诸多亚区构成, 近年来研究者多将 VTA 分为内侧与外侧或头区与尾区进行研究.

### 2.1 内侧 VTA 与外侧 VTA 多巴胺能神经元的功能异质性

传统观念认为表达 Ih 电流的神经元才是多巴胺能神经元. 受此观点影响, 多数研究都集中在视束内侧核 (medial terminal nucleus of the accessory optical tract, MT), 而忽视了位于中线附近的黑质旁核及内侧臂旁色素核等核团. 近来, Lammel 等<sup>[22]</sup> 在小鼠离体脑片记录 Ih 电流后将 NB 注射到记录

细胞内, 之后进行免疫荧光染色标记 TH, 结果发现 VTA 内侧接近中线的位置有一部分不表达 Ih 电流的神经元也是多巴胺能神经元. 据此, VTA 被分为内侧 VTA 和外侧 VTA<sup>[10]</sup> (图 1): 内侧 VTA 主要是内侧黑质旁核、臂旁色素核中部及束间旁核, 这些多巴胺能神经元没有或只表达较小的 Ih 电流, 放电频率较外侧高, 动作电位较外侧宽且没有后除极现象; 外侧 VTA 主要是外侧臂旁色素核, 这部分多巴胺能神经元均表达 Ih 电流, 放电频率较低, 动作电位有后除极现象<sup>[12]</sup>.  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酮酸受体 ( $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) 与 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-Methyl-D-aspartic acid or N-Methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 介导的兴奋性突触后电流 (excitatory postsynaptic currents, EPSCs) 的比值可反映突触强度<sup>[26]</sup>, 比较此两类多巴胺能神经元, 发现内侧多巴胺能神经元的 AMPAR/NMDAR 基础比值明显较外侧的基础比值大<sup>[27]</sup>.

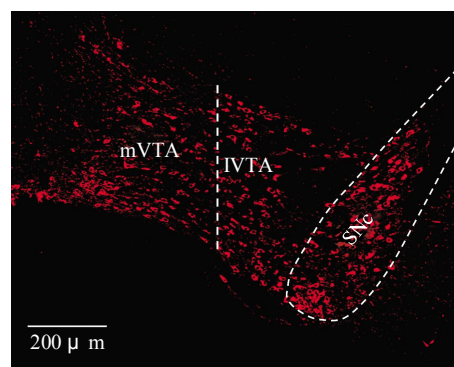


Fig. 1 Fluorescence microscope image (TH-immunocytochemistry in red) showing the location of DA neurons in lateral (lVTA) and medial (mVTA) VTA

图 1 内侧 VTA 与外侧 VTA 示意图 (TH 标记的多巴胺能神经元)

研究发现, 奖赏刺激, 如单次或连续多次腹腔注射可卡因, 可增大外侧 VTA 多巴胺能神经元 AMPAR/NMDAR 比值, 而连续 5 天持续注射可卡因对内侧 VTA 多巴胺能神经元的 AMPAR/NMDAR 比值却没有影响<sup>[27-28]</sup>, 上述研究说明内侧 VTA 多巴胺能神经元可能不参与奖赏过程. VTA 多巴胺能神经元对厌恶刺激的反应存在较大争议, 如 2004 年 Ungless 等发现足部夹捏可以抑制 VTA

所有的多巴胺能神经元, 而 2009 年 Brischoux 等发现, 足底电刺激能激活 VTA 多巴胺能神经元, 增加其爆发式放电, 从而增加多巴胺向下游靶区的释放<sup>[13-14, 29]</sup>. 出现上述争议的原因可能是两项研究采用了不同的厌恶刺激模式和多巴胺能神经元判定标准, Ugless 等<sup>[13]</sup>采用电生理标准, 即典型的三相动作电位波形(在体记录), 较长的动作电位时相(2 ms)及低放电频率(< 10 Hz), 而 Brischoux 等<sup>[14]</sup>则通过在具有多巴胺能神经元电生理特点的神经元内注射 NB, 并通过荧光标记 TH, 二者共标认为是多巴胺能神经元, 因此后者采用了更加保守的标准.

## 2.2 头区 VTA 与尾区 VTA 多巴胺能神经元的功能异质性

VTA 沿头尾轴分为头区和尾区. 在细胞水平, 电生理研究根据对奖赏刺激反应的不同把 VTA 神经元分为三类<sup>[30]</sup>: 第一类神经元受到刺激时放电频率逐渐增加, 第二类神经元受到刺激时放电频率急剧增加, 第三类神经元对奖赏刺激无反应. 细胞构成的差异提示头区和尾区多巴胺能神经元可能具有不同的功能. 头区第二类神经元较尾区多, 且头区 VTA 内对奖赏刺激无反应的神经元在奖赏强度发生改变时放电频率也会发生改变, 而尾区则无此现象, 因此, 头区 VTA 神经元可能对奖赏反应较敏感, 而尾区 VTA 可能更多地参与厌恶过程<sup>[30]</sup>.

在受体水平, 侧脑室注射选择性  $\mu$  受体拮抗剂 CTAP (D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Arg-Thr-Pen-Thr-NH<sub>2</sub>) 可降低可卡因介导的高反应性和条件奖赏的产生<sup>[31]</sup>. Soderman 等<sup>[32]</sup>在头区 VTA 注射 CTAP 预处理可降低可卡因引起的条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP), 在尾区 VTA 注射 CTAP 可减少可卡因产生的自主运动以及 c-Fos 的表达, 提示头区 VTA 与奖赏相关, 尾区 VTA 则与高反应性相关. AMPAR 含 4 个单独亚基 GluR1、GluR2、GluR3、GluR4, 它们的集聚产生谷氨酸门控离子渗透型通道, VTA 过表达 GluR1 可增强吗啡的奖赏效应<sup>[33]</sup>, 但是进一步将 VTA 分为头尾两部分研究时发现, 头区 VTA 过表达 GluR1 可增强吗啡引起的奖赏效应, 而尾区 VTA 过表达 GluR1 则引起厌恶反应<sup>[34]</sup>. 同样, Lee 等<sup>[35]</sup>在头区 VTA 注射蝇蕈醇(GABA-A 受体拮抗剂)可降低大鼠自身给药次数(药物奖赏), 而在尾区 VTA 注射该药, 则效果不明显.

在分子水平, 长期使用吗啡可增加 VTA 内磷脂酶 C $\gamma$ 1(PLC $\gamma$ 1)表达, Carlos 等<sup>[36]</sup>应用病毒转染

技术使头区 VTA 或尾区 VTA 过表达 PLC $\gamma$ 1, 结果发现: 头区 VTA 过表达 PLC $\gamma$ 1 可增强吗啡和糖水的奖赏效应, 对厌恶刺激几乎无改变, 而尾区 VTA 过表达 PLC $\gamma$ 1 出现相反的效应: 对吗啡产生条件性位置厌恶(conditioned place aversion, CPA), 糖水偏好略下降, 并且对足底电刺激等厌恶刺激更加敏感. 研究证实, VTA 内核转录因子环腺苷酸反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)参与吗啡、可卡因等药物成瘾过程<sup>[37-38]</sup>. 通过病毒转染的方法上调或下调头区 VTA 或尾区 VTA 中 CREB 的表达后评估可卡因或吗啡介导的 CPP, 发现上调头区 VTA CREB 可增强可卡因或吗啡介导的 CPP, 下调则产生 CPA, 而上调尾区 VTA CREB 则产生 CPA, 而下调则明显增强可卡因或吗啡的 CPP<sup>[37]</sup>.

综上所述, 头区 VTA 参与药物或自然奖赏, 而尾区 VTA 参与厌恶刺激敏化和对奖赏效应的抑制过程. 出现这一差异的原因可能是: a. 头尾区细胞构成不同, 头区多为多巴胺能神经元, 而尾区 GABA 能神经元较多<sup>[1]</sup>; b. 头尾区多巴胺能神经具有不同的功能, 如有研究报道, 尾区 VTA 参与了黑质致密部 - 背侧纹状体通路的调控, 是抑制黑质致密部内多巴胺能神经元的主要部位, 掌控着旋转行为(rotation behavior)、动作协调(motor coordination)和运动技能学习(motor skill learning)的调节<sup>[39]</sup>, 而头区 VTA 则无此功能. 因此, VTA 头尾功能的差异可能是不同细胞类型之间功能相互调节的结果, 也可能是参与调控的神经环路的不同造成的, 或者是两个因素共同作用的结果.

## 2.3 腹侧 VTA 与背侧 VTA 多巴胺能神经元的功能异质性

个别研究发现, VTA 背侧(臂旁色素核、后屈束旁核和腹侧被盖尾区)和腹侧(黑质旁核和束间旁核)多巴胺能神经元对足底电刺激反应不同: 电刺激抑制背侧 VTA 多巴胺能神经元而兴奋腹侧多巴胺能神经元, 并且腹侧 VTA 多巴胺能神经元较背侧爆发式放电多<sup>[4]</sup>. 因此, 在此分区方法下不同亚区多巴胺能神经元对奖赏或厌恶刺激的反应差异尚需更多的研究进一步证实.

## 3 特异性投射的 VTA 多巴胺能神经元的功能异质性

随着光遗传学和基因技术的发展, 运用转基因动物(如 TH-Cre 小鼠)或病毒转染技术结合光遗传

技术可研究特异性投射到不同靶区或接受不同脑区投射纤维的多巴胺能神经元,使得对多巴胺能神经元其功能异质性的研究更为深入<sup>[40-42]</sup>.运用转基因技术使 TH 启动子指导合成 Cre 重组酶<sup>[43]</sup>,之后用含光敏感通道蛋白基因的病毒进行转染<sup>[44]</sup>,光敏感通道蛋白即可特异性地表达于多巴胺能神经元,再通过不同波长的激光刺激,达到直接抑制或激活多巴胺能神经元活性的目的<sup>[40]</sup>.结果发现,投射到不同下游靶区的多巴胺能神经元具有不同的生理特征和功能(图 2):与投射至杏仁基底外侧核(basolateral amygdale, BLA)的多巴胺能神经元相比,投射至伏隔核的多巴胺能神经元具有较弱的 Ih 电流<sup>[45]</sup>.而投射至伏隔核不同部位的多巴胺能神经元也不尽相同:投射至内侧前额叶皮质、伏隔核核、伏隔核内侧壳和杏仁基底外侧核的多巴胺能神经元具有无 Ih 电流或仅有小 Ih 电流、高放电频率

及动作电位波形改变等特征,而伏隔核外侧壳和背外侧纹状体(dorsolateral striatum, DS)投射特异性多巴胺能神经元具有典型的 Ih 电流和放电模式、慢放电频率、宽大的动作电位波形、后超极化等特征<sup>[46]</sup>.投射到不同脑区的多巴胺能神经元的动作电位时程也不同(伏隔核 > 前额叶皮质 > 杏仁核)<sup>[47]</sup>.除上述投射靶区外,最近还发现, VTA 内还有部分多巴胺能神经元投射到外侧缰核(lateral habenula, LHb),且这些神经元与其他与奖赏相关脑区(内侧前额叶皮质、伏隔核、杏仁基底外侧核及终纹床核(bed nucleus of the stria terminalis, BNST))无纤维联系,并且具有与其他多巴胺能神经元不同的电生理特点:较向伏隔核投射的多巴胺能神经元具有更大的兴奋性,对自身 D2 受体(D2 autoreceptor)的激活反应迟钝,且无典型的 Ih 电流<sup>[48]</sup>.

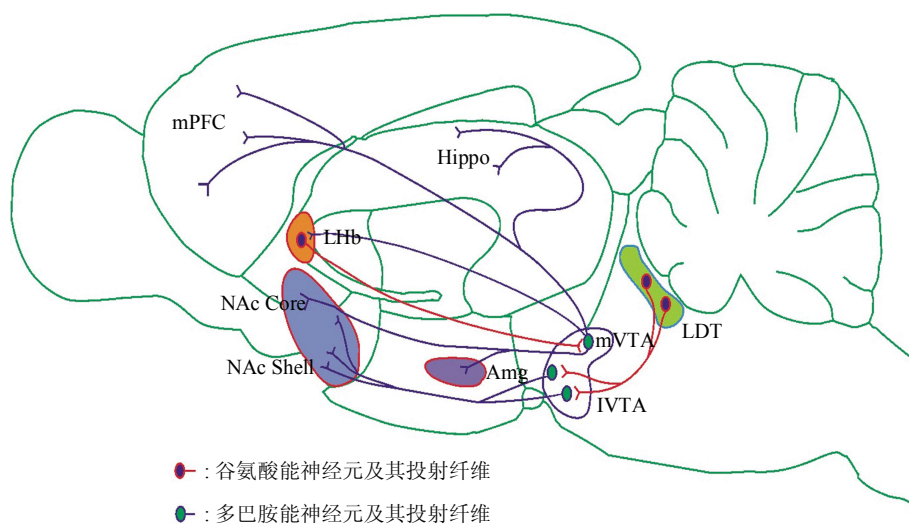


Fig. 2 Schematic of outputs from, and inputs to the VTA dopaminergic neurons  
图 2 VTA 多巴胺能神经元传出、传入投射模式图

VTA 多巴胺能神经元有低频单一放电和高频爆发式放电两种放电模式<sup>[18, 49-50]</sup>.研究发现,慢性社交挫败可使部分动物(易感动物, susceptible animal)VTA-伏隔核投射特异性的多巴胺能神经元放电频率增加、爆发式放电增加, VTA-内侧前额叶皮质投射特异性多巴胺能神经元放电频率降低、爆发式放电减少,而对另一部分动物没有影响(非易感动物, resilient animal)<sup>[50-52]</sup>.最近研究发现,在阈下挫败模型中(sub-threshold defeat)利用光遗传

学技术爆发式激活 VTA-伏隔核投射特异性多巴胺能神经元,可诱发社交挫败易感表型的形成,相反,抑制此投射则诱发非易感表型,但抑制投射至内侧前额叶皮质的投射则诱发易感表型<sup>[51]</sup>.

在 VTA,不同的阿片受体也参与了不同投射特异性多巴胺能神经元兴奋性的调控,如  $\kappa$  受体激动剂可抑制 VTA-内侧前额叶皮质投射特异性多巴胺能神经元,而对 VTA-伏隔核特异性投射多巴胺能神经元无影响<sup>[53]</sup>,  $\kappa$  受体激动剂对 VTA-伏隔核

投射的多巴胺能神经元的抑制作用较 VTA- 杏仁基底外侧核特异性投射的多巴胺能神经元大, 而  $\mu$  受体和  $\delta$  受体激动剂的作用则相反<sup>[45]</sup>. 另外, 投射到不同脑区的多巴胺能神经元具有不同的突触强度(如前所述, 用 AMPAR 和 NMDAR 介导的兴奋性突触后电流比表示<sup>[26]</sup>), 在可卡因与甲苯介导的突触强度改变中, VTA- 伏隔核投射特异性多巴胺能神经元的突触强度增强, 而 VTA- 内侧前额叶皮质投射特异性多巴胺能神经元突触强度不改变<sup>[46, 54]</sup>, 而对厌恶刺激(足底注射福尔马林), 投射至内侧前额叶皮质的多巴胺能神经元的突触强度增强, 但投射至伏隔核内侧壳的多巴胺能神经元突触强度不增强.

同时, VTA 也接受其他脑区的纤维投射(图 2), 包括内侧前额叶皮质、伏隔核、外侧下丘脑(lateral hypothalamus)、外侧缰核以及背外侧大脑脚盖(laterodorsal tegmentum, LDT)<sup>[3, 55-56]</sup>. 研究发现, 背外侧大脑脚盖、外侧缰核投射到不同 VTA 亚区, 调控投射至不同靶区不同多巴胺能神经元亚群, 从而调控不同的行为功能<sup>[46]</sup>. 运用光遗传技术, 分别激活背外侧大脑脚盖或外侧缰核到 VTA 的投射通路, 发现激活背外侧大脑脚盖 -VTA 通路, 能增加 VTA- 伏隔核外侧壳投射特异性多巴胺能神经元的 EPSC 和 c-Fos 蛋白表达, 动物产生强烈的 CPP, 而在伏隔核外侧壳注射 DA 受体拮抗剂可消除背外侧大脑脚盖激活产生的 CPP. 同样方法发现, 激活外侧缰核 -VTA 通路, 则增加 VTA- 内侧前额叶皮质投射特异性多巴胺能神经元的 EPSCs, 动物产生强烈的 CPA, 在内侧前额叶皮质注射 DA 受体拮抗剂可消除外侧缰核激活产生的 CPA<sup>[56]</sup>. 上述研究提示存在背外侧大脑脚盖 - 外侧 VTA- 伏隔核外侧壳的投射通路和外侧缰核 - 内侧 VTA- 内侧前额叶皮质的投射通路.

多巴胺能神经元投射到不同的脑区后, 通过释放神经递质作用于突触后的多巴胺受体调控下游神经元发挥作用, 往往因为在不同的病理或生理过程中其下游脑区的不同而发挥主要作用的受体类型不同<sup>[57-62]</sup>, 因此 VTA 多巴胺能神经元的功能可能受其下游脑区受体亚型分布的影响.

#### 4 结语与展望

本文从判定标准、神经解剖、投射特异性等角度总结了 VTA 多巴胺能神经元在奖赏与厌恶刺激过程中的功能异质性. 近年来, 特异性病毒转染和

光遗传学技术的开发与应用使与脑相关的疾病研究向着更加实时(毫秒级调控)、更加准确(特异性的细胞类型)的方向发展. 同样, 对 VTA 多巴胺能神经元的研究也越来越深入和细化, 越来越多的研究开始关注投射特异性的多巴胺能神经元在不同病理生理过程中的不同功能, 并逐渐成为 VTA 多巴胺能神经元研究的主导方向. 另外, VTA GABA 能神经元在奖赏和厌恶调控中的作用也需要进一步的研究<sup>[63]</sup>.

#### 参 考 文 献

- [1] Nair-Roberts R G, Chatelain-Badie S D, Benson E, *et al.* Stereological estimates of dopaminergic, gabaergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience*, 2008, **152**(4): 1024-1031
- [2] Wang H, Moreau F, Hirota C L, *et al.* Proteinase-activated receptors induce interleukin-8 expression by intestinal epithelial cells through erk/rsk90 activation and histone acetylation. *FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2010, **24**(6): 1971-1980
- [3] Sesack S R, Grace A A. Cortico-basal ganglia reward network: Microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*, 2010, **35**(1): 27-47
- [4] Swanson L W. The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Research Bulletin*, 1982, **9**(1-6): 321-353
- [5] Mazei-Robison M S, Nestler E J. Opiate-induced molecular and cellular plasticity of ventral tegmental area and locus coeruleus catecholamine neurons. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012, **2**(7): a012070
- [6] Sun N, Laviolette S R. Dopamine receptor blockade modulates the rewarding and aversive properties of nicotine *via* dissociable neuronal activity patterns in the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*, 2014, **4**(10): 130
- [7] Mahler S V, Vazey E M, Beckley J T, *et al.* Designer receptors show role for ventral pallidum input to ventral tegmental area in cocaine seeking. *Nat Neurosci*, 2014, **17**(4): 577-585
- [8] Zarepour L, Fatahi Z, Sarihi A, *et al.* Blockade of orexin-1 receptors in the ventral tegmental area could attenuate the lateral hypothalamic stimulation-induced potentiation of rewarding properties of morphine. *Neuropeptides*, 2014, **48**(3): 179-185
- [9] Hadley J A, Nenert R, Kraguljac N V, *et al.* Ventral tegmental area/midbrain functional connectivity and response to antipsychotic medication in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2014, **39**(4): 1020-1030
- [10] Lammel S, Lim B K, Malenka R C. Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology*, 2014, **76**: 351-359
- [11] Wise R A. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*,



- 2004, **5**(6): 483–494
- [12] Lammel S, Hetzel A, Hackel O, *et al.* Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. *Neuron*, 2008, **57**(5): 760–773
- [13] Ungless M A, Magill P J, Bolam M J. Uniform inhibition of dopamine neuron in the ventral tegmental area by aversive stimuli. *Science*, 2004, **303**(5666): 2040–2042
- [14] Brischox F, Chakraborty S, Brierley D I, *et al.* Phasic excitation of dopamine neurons in ventral vta by noxious stimuli. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(12): 4894–4899
- [15] Bunney B S, Walters J R, Roth R H, *et al.* Dopaminergic neurons: effect of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 1973, **185**(3): 560–571
- [16] Grace A A, Bunney B S. Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons-1. Identification and characterization. *Neuroscience*, 1983, **10**(2): 301–315
- [17] Matsumoto M, Hikosaka O. Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, 2009, **459**(7248): 837–841
- [18] Grace A A, Floresco S B, Goto Y, *et al.* Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in Neurosciences*, 2007, **30**(5): 220–227
- [19] Lammel S, Lim B K, Malenka R C. Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology*, 2014, **76**(Pt B): 351–359
- [20] Luo A H, Georges F E, Aston-Jones G S. Novel neurons in ventral tegmental area fire selectively during the active phase of the diurnal cycle. *Euro J Neurosci*, 2008, **27**(2): 408–422
- [21] Luo A H, Tahsili-Fahadan P, Wise R A, *et al.* Linking context with reward: a functional circuit from hippocampal ca3 to ventral tegmental area. *Science*, 2011, **333**(6040): 353–357
- [22] Takahashi Y K, Roesch M R, Wilson R C, *et al.* Expectancy-related changes in firing of dopamine neurons depend on orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*, 2011, **14**(12): 1590–1597
- [23] Ungless M A, Grace A A. Are you or aren't you? Challenges associated with physiologically identifying dopamine neurons. *Trends in Neurosciences*, 2012, **35**(7): 422–430
- [24] Volman S F, Lammel S, Margolis E B, *et al.* New insights into the specificity and plasticity of reward and aversion encoding in the mesolimbic system. *J Neurosci*, 2013, **33**(45): 17569–17576
- [25] Margolis E B, Coker A R, Driscoll J R, *et al.* Reliability in the identification of midbrain dopamine neurons. *PLoS ONE*, 2010, **5**(12): e15222
- [26] Kauer J A, Malenka R C. Synaptic plasticity and addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2007, **8**(11): 844–858
- [27] Chen B T, Bowers M S, Martin M, *et al.* Cocaine but not natural reward self-administration nor passive cocaine infusion produces persistent ltp in the VTA. *Neuron*, 2008, **59**(2): 288–297
- [28] Dong Y, Saal D, Thomas M, *et al.* Cocaine-induced potentiation of synaptic strength in dopamine neurons: Behavioral correlates in glura (-/-) mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101** (39): 14282–14287
- [29] Ungless M A, Argilli E, Bonci A. Effects of stress and aversion on dopamine neurons: Implications for addiction. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, **35**(2): 151–156
- [30] Egurrola A M. Electrophysiological responses of rostral versus caudal ventral tegmental neurons. 2010
- [31] Schroeder J A, Hummel M, Simpson A D, *et al.* A role for mu opioid receptors in cocaine-induced activity, sensitization, and reward in the rat. *Psychopharmacology*, 2007, **195**(2): 265–272
- [32] Soderman A R, Unterwald E M. Cocaine reward and hyperactivity in the rat: sites of mu opioid receptor modulation. *Neuroscience*, 2008, **154**(4): 1506–1516
- [33] Carlezon W A, Jr., Boundy V A, Haile C N, *et al.* Sensitization to morphine induced by viral-mediated gene transfer. *Science*, 1997, **277**(5327): 812–814
- [34] William A. Carlezon Jr, Colin N. Haile, Robert Coopersmith, *et al.* Distinct sites of opiate reward and aversion within the midbrain identified using a herpes simplex virus vector expressing glur1. *J Neurosci*, 2000, **20**(5): RC62
- [35] Lee D Y, Guttilla M, Fun K D, *et al.* Rostral-caudal differences in the effects of intra-vta muscimol on cocaine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007, **86**(3): 542–549
- [36] Carlos A. Bolanos, Linda I. Perrotti, Scott Edwards, *et al.* Phospholipase c in distinct regions of the ventral tegmental area differentially modulates mood-related behaviors. *J Neurosci*, 2003, **23**(20): 7569–7576
- [37] Olson V G, Zabetian C P, Bolanos C A, *et al.* Regulation of drug reward by camp response element-binding protein: Evidence for two functionally distinct subregions of the ventral tegmental area. *J Neurosci*, 2005, **25**(23): 5553–5562
- [38] Walters C L, Kuo Y C, Blendy J A. Differential distribution of creb in the mesolimbic dopamine reward pathway. *J Neurochem*, 2003, **87**(5): 1237–1244
- [39] Bourdy R, Sanchez-Catalan M J, Kaufling J, *et al.* Control of the nigrostriatal dopamine neuron activity and motor function by the tail of the ventral tegmental area. *Neuropsychopharmacology*, 2014, **4**(10): 129
- [40] Lammel S, Lim B K, Ran C, *et al.* Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature*, 2012, **491**(7423): 212–217
- [41] Roeper J. Dissecting the diversity of midbrain dopamine neurons. *Trends in Neurosciences*, 2013, **36**(6): 336–342
- [42] Friedman A K, Walsh J J, Juarez B, *et al.* Enhancing depression mechanisms in midbrain dopamine neurons achieves homeostatic resilience. *Science*, 2014, **344**(6181): 313–319
- [43] Lindeberg J, Usoskin D, Bengtsson H, *et al.* Transgenic expression of cre recombinase from the tyrosine hydroxylase locus. *Genesis*, 2004, **40**(2): 67–73
- [44] Zhang F, Gradinaru V, Adamantidis A R, *et al.* Optogenetic interrogation of neural circuits: technology for probing mammalian brain structures. *Nat Protoc*, 2010, **5**(3): 439–456
- [45] Ford C P, Mark G P, Williams J T. Properties and opioid inhibition of mesolimbic dopamine neurons vary according to target location.

- J Neurosci, 2006, **26**(10): 2788–2797
- [46] Lammel S, Ion D I, Roeper J, *et al.* Projection-specific modulation of dopamine neuron synapses by aversive and rewarding stimuli. *Neuron*, 2011, **70**(5): 855–862
- [47] Margolis E B, Mitchell J M, Ishikawa J, *et al.* Midbrain dopamine neurons: projection target determines action potential duration and dopamine d(2) receptor inhibition. *J Neurosci*, 2008, **28**(36): 8908–8913
- [48] Stamatakis A M, Jennings J H, Ung R L, *et al.* A unique population of ventral tegmental area neurons inhibits the lateral habenula to promote reward. *Neuron*, 2013, **80**(4): 1039–1053
- [49] Tsai H C, Zhang F, Adamantidis A, *et al.* Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science*, 2009, **324**(5930): 1080–1084
- [50] Cao J L, Covington H E, 3rd, Friedman A K, *et al.* Mesolimbic dopamine neurons in the brain reward circuit mediate susceptibility to social defeat and antidepressant action. *J Neurosci*, 2010, **30**(49): 16453–16458
- [51] Chaudhury D, Walsh J J, Friedman A K, *et al.* Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature*, 2013, **493**(7433): 532–536
- [52] Krishnan V, Han M H, Graham D L, *et al.* Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 2007, **131**(2): 391–404
- [53] Margolis E B, Lock H, Chefer V I, *et al.* Kappa opioids selectively control dopaminergic neurons projecting to the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(8): 2938–2942
- [54] Beckley J T, Evins C E, Fedarovich H, *et al.* Medial prefrontal cortex inversely regulates toluene-induced changes in markers of synaptic plasticity of mesolimbic dopamine neurons. *J Neurosci*, 2013, **33**(2): 804–813
- [55] Mahler S V, Aston-Jones G S. Fos activation of selective afferents to ventral tegmental area during cue-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *J Neurosci*, 2012, **32**(38): 13309–13325
- [56] Lammel S, Lim B K, Ran C, *et al.* Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature*, 2012, **491**(7423): 212–217
- [57] Danjo T, Yoshimi K, Funabiki K, *et al.* Aversive behavior induced by optogenetic inactivation of ventral tegmental area dopamine neurons is mediated by dopamine d2 receptors in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(17): 6455–6460
- [58] Laviolette S R, Lauzon N M, Bishop S F, *et al.* Dopamine signaling through d1-like versus d2-like receptors in the nucleus accumbens core versus shell differentially modulates nicotine reward sensitivity. *J Neurosci*, 2008, **28**(32): 8025–8033
- [59] Gugusheff J R, Ong Z Y, Muhlhauser B S. Naloxone treatment alters gene expression in the mesolimbic reward system in 'junk food' exposed offspring in a sex-specific manner but does not affect food preferences in adulthood. *Physiol Behav*, 2014, **12**: 14–21
- [60] Haghparast A, Esmaili M H, Taslimi Z, *et al.* Intrahippocampal administration of D2 but not D1 dopamine receptor antagonist suppresses the expression of conditioned place preference induced by morphine in the ventral tegmental area. *Neurosci Lett*, 2013, **541**: 138–143
- [61] Skibicka K P, Shirazi R H, Rabasa-Papio C, *et al.* Divergent circuitry underlying food reward and intake effects of ghrelin: Dopaminergic VTA-accumbens projection mediates ghrelin's effect on food reward but not food intake. *Neuropharmacology*, 2013, **73**: 274–283
- [62] Taslimi Z, Arezoomandan R, Omranifard A, *et al.* Orexin a in the ventral tegmental area induces conditioned place preference in a dose-dependent manner: Involvement of d1/d2 receptors in the nucleus accumbens. *Peptides*, 2012, **37**(2): 225–232
- [63] Margolis E B, Toy B, Himmels P, *et al.* Identification of rat ventral tegmental area gabaergic neurons. *PLoS ONE*, 2012, **7**(7): e42365

## Heterogenicity of Dopaminergic Neurons Within The Ventral Tegmental Area in Reward and Aversion\*

YANG Xiao-Na<sup>1)</sup>, ZHANG Hong-Xing<sup>1)</sup>, LIU He<sup>1,2)</sup>, CAO Jun-Li<sup>1,2)\*</sup>

<sup>1)</sup> Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, China;

<sup>2)</sup> Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, China)

**Abstract** The mesolimbic reward system, consisting, at its core, of the ventral tegmental area and its downstream targeting brain areas, has historically been investigated for its role in drug addiction and neuropsychological disorders. Award and aversion stimuli are two widely-used measurements in these pathological processes in animal studies. Huge divergence does exist in the responses of this system to award or aversive stimuli, and more and more studies tend to agree that the midbrain reward system, especially the dopaminergic neurons within the ventral tegmental area has great heterogenicity. Focusing on the identification criteria, anatomical location and projection-specification of dopaminergic neuron, this review summarized the heterogeneous responses to reward/aversion, and looked into the directions of future studies.

**Key words** ventral tegmental area, dopamine, reward, aversion, heterogenicity

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2013.00511

---

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81230025, 81070888, 81200862, 81300957).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-15094344975, E-mail: caojl03100@yahoo.com

Received: June 18, 2014 Accepted: August 20, 2014