

习得性无助行为研究进展*

杨郑鸿** 刘 力

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要 近年来, 习得性无助行为(learned helplessness)作为抑郁症的动物模型之一, 得到越来越广泛并深入的研究. 通过利用多种动物模型, 包括狗、啮齿类和果蝇等建立的行为范式, 对习得性无助的行为表现和神经回路等方面的理解也更加深入和全面. 本文通过回顾习得性无助行为的发现, 总结了其在啮齿类动物模型和果蝇模型中的研究成果, 并对未来的研究方向进行了展望, 便于读者把握相关领域的全貌.

关键词 习得性无助, 啮齿类, 果蝇, 脑科学, 抑郁症

学科分类号 Q189

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0198

1 习得性无助的发现

在人类和多种动物中, 习得性无助行为(learned helplessness)被描述为一种特定的行为缺陷: 人类或动物因之前经历过无法控制的厌恶性刺激, 而对随后面临的厌恶性刺激产生的行为变化. 或者说, 习得性无助行为是当人类或动物通过之前的经历, 意识到自己无法控制周围的环境或可能发生在自己身上的事, 开始以一种消极无助的方式去思考、感受或行动的状态.

美国宾夕法尼亚大学心理学教授马丁·塞利格曼(Martin Seligman)和史蒂文·梅尔(Steven Maier)在上世纪 60 年代末期至 70 年代早期进行了形成该理论基础的一系列实验. 1967 年, 他们合作用狗做了一项经典实验^[1]. 塞利格曼把狗分为两组: 其中一组中的狗被放进一个设有电击装置但又无法逃脱的架子上, 然后给狗施加电击. 实验狗可以通过按压其前面的踏板来终止电击. 同时, 另一组的狗也被固定于相同的架子上, 被迫接受与第一组的狗相同的电击. 然而第二组狗前面的踏板没有任何作用, 也不能终止其正在承受的电击惩罚. 因为第二组的狗所接受电击惩罚的时间和数量与第一组的狗是完全相同的, 所以该电击对它来说是随机的、不可避免的惩罚性刺激. 在实验中研究者发现, 第二

组狗最初被电击时拼命挣扎并尝试逃脱, 但发现经过再三努力仍无法逃离后, 它们挣扎的程度逐渐降低. 随后, 两组实验动物分别被放进另一个用隔板隔开的梭箱中(shuttle box), 隔板的高度是狗可以轻易跳过去的. 当在梭箱中的狗被施加足部电击的时候, 它们可以通过越过中间的隔板来逃离该惩罚. 塞利格曼的实验结果显示, 在第一部分实验中能够通过按压踏板终止电击的第一组狗, 在第二部分实验中通过跳跃而逃避惩罚的概率显著高于之前经历过不可逃避电击的第二组狗; 后者在第二部分实验中, 不仅成功越过障碍逃避惩罚的概率更低, 而且它们表现的也更加消极, 更多是待在原地, 默默接受惩罚. 塞利格曼认为, 在第一部分实验中施加的不可逃避的惩罚刺激, 对第二组狗的行为产生了影响, 它们把学习到的刺激不可逃避的经验, 应用于之后的实验中, 即使在有机会与其他狗一样逃离电击的情况下, 也选择了放弃. 塞利格曼把这种行为称为习得性无助行为.

习得性无助行为在狗身上得到确认后, 塞利格

* 国家自然科学基金资助项目(31600858).

** 通讯联系人.

Tel: 010-64888527, E-mail: yangzh@moon.ibp.ac.cn

收稿日期: 2018-07-16, 接受日期: 2018-08-08

曼又对小鼠进行了相似的实验^[2]。与 1967 年的实验相似, 小鼠被分为三组进行训练: 第一组小鼠接受电击惩罚并可以通过按压笼子内的杠杆躲避电击; 第二组小鼠接受电击但无法通过按压杠杆躲避电击, 第三组对照组小鼠不接受电击。之后, 三组小鼠依次被放在另一个笼子里, 接受电击。笼子里有一个杠杆, 当小鼠按压杠杆时就可终止电击。实验结果再一次证明了电击狗实验的结论: 在第一部分实验中“无法躲避电击”组小鼠在后来的实验中躲避电击的概率, 远远低于其他两组小鼠——它们表现出典型的习得性无助行为。

2 习得性无助与抑郁症

在随后的几十年中, 习得性无助行为不仅在狗、啮齿类动物中被发现, 其他物种如斑马鱼^[3]、果蝇^[4-5]和蜜蜂^[6]同样可以表现出习得性无助。在行为表现方面, 除了上文提到的不躲避厌恶性刺激外, 习得性无助还有许多其他方面的特征, 如快感缺失、对糖水趋向性降低^[7-9]、摄食和体重变化^[10-11]、睡眠和周期节律紊乱^[12-13]、活跃度降低^[14-15]、社会行为减少^[16-17]、免疫系统紊乱^[18]、认知能力和注意力下降^[19-20]。

习得性无助的实验动物模型所表现出的许多特征与抑郁症症状有许多相似之处。根据《精神障碍诊断与统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5)对抑郁症的分类, 重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)是一种复杂的精神类疾病, 随着社会发展它的发病率也越来越高——世界范围内大概有 1.2 亿人患有 MDD^[21]。重度抑郁障碍的症状有 9 项: a. 抑郁的心境或悲伤; b. 对于曾经喜欢的活动失去兴趣或愉悦; c. 体重变化、食欲改变; d. 睡眠障碍; e. 感到不安或烦躁; f. 疲倦或失去能量; g. 内疚或感到无价值; h. 无法集中注意力或做决定; i. 自杀倾向。可见, 习得性无助行为和抑郁症有非常相似的症状表现。而且, 作用于神经递质系统的多种抗抑郁药物也被证明对改善实验动物的习得性无助行为有显著作用, 也证明二者之间的相似性^[22-23]。正因为如此, 习得性无助成为广泛应用的抑郁症动物模型和抑郁症药物筛选模型之一。

3 习得性无助在啮齿类动物中的研究进展

塞利格曼及其同事用狗发现习得性无助后, 越来越多的研究开始利用啮齿类动物作为动物模型。

一部分研究依然采用传统的“三元设计”方式进行: 小鼠或大鼠被分为可逃避组、不可逃避组和对照组。在另一部分研究中“可逃避组”被省略, 研究者直接利用随机的不可逃避的电击, 对动物进行不可预测、不可逃避的足部或尾部电击, 达到其表现习得性无助行为的目的。

5-羟色胺被证明在习得性无助行为中起到重要作用。小鼠的中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN)结构中存在大量的 5-羟色胺能神经元, 它们可以通过表达在轴突上的 5-HT1A 受体相互抑制。研究发现, 不可逃避的刺激可以激活 DRN 中的 5-羟色胺能神经元, 并使其中的 5-羟色胺浓度升高。与此不同的是, 可逃避的刺激虽也可激活这些神经元, 但持续时间比不可逃避组更短, 5-羟色胺递质的释放量也更低^[24-25]。经历不可逃避的刺激时在 DRN 中过量释放的 5-羟色胺能够使相邻神经元的 5-HT1A 受体脱敏, 这将导致这些神经元的相互抑制程度减弱而变得持续活跃, 脱敏状态通常持续 3 天左右^[26]。这被认为是经历不可逃避刺激的动物会较长时间表现习得性无助行为的原因。

除 5-羟色胺外, 其他神经递质也被发现在习得性无助行为中扮演着重要角色。较早的研究已经证明, 无法控制的刺激会导致蓝斑(locus coeruleus, LC)中去甲肾上腺素的释放减少, 而这会阻断 LC 中 α_2 受体并导致习得性无助动物的运动活动减少^[27]。另外一种神经递质多巴胺, 对厌恶性刺激的预测、逃离与避免起到重要作用。表现习得性无助行为小鼠的多巴胺浓度在大脑皮质边缘系统(mesocorticolimbic system)中有显著降低, 同时缰核(habenula)结构的兴奋水平升高^[28]。此外, 通过激活侧缰核而抑制其中多巴胺能神经元的活性后, 沙鼠可表现出习得性无助行为; 而激活腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)则可以提升 VTA 区多巴胺水平并且抑制习得性无助行为^[29]。

不可逃避的刺激也会引起动物脑神经回路广泛的变化, 包括下丘脑、腹侧被盖、伏隔核、海马、杏仁核、新皮质以及上文提到的中缝背核、蓝斑和缰核等^[30-31]。激活前额叶皮质对表现习得性无助的小鼠具有与抗抑郁症药物相同的作用, 能够消除或降低习得性无助行为表现^[32]。后基底外侧杏仁核(posterior basolateral amygdale, BLP)-腹侧海马体 CA1 通路(ventral hippocampal CA1, vCA1)也被证实对习得性无助行为有影响。BLP-vCA1 通路中 AMPA 受体的减少, 抑制了海马体神经元的信号

传递, 进而造成空间学习障碍^[33]. 此外, 近期研究还发现 β -CaMK II 在习得性无助小鼠的侧缰核中的浓度有显著升高, 而这可能是导致侧缰核神经发放提高的原因, 进而引起动物在不可逃避刺激下的行为变化. 注射抗抑郁药物和氯胺酮, 以及阻断侧缰核中 NMDA 受体都能够起到反转作用^[34].

4 果蝇习得性无助行为的研究进展

近几年, 果蝇也成为研究习得性无助的动物模型之一. 早在 1996 年, Brown 等^[35]就第一次对果蝇的习得性无助行为进行了探索. 两个 Y 型迷宫被分别放置在漩涡混匀器上, 两组果蝇在 Y 型迷宫中分别经历过持续 3 天的、间断的可逃避与不可逃避的震动刺激. 其中一组可以通过爬入 Y 型迷宫中正确的一侧终止震动, 而另一组的震动和第一组相同. 之后在第 4 天它们被移至 shuttle box 中, 可逃避组与不可逃避组在此均可以通过选择正确的一端来终止振动刺激, 然而后者的逃避行为表现指数低于前者. 但这项研究并没有被继续深入进行. 直到 10 几年后果蝇的习得性无助行为才得到了较为系统的研究^[4]. 在被称作 Heatbox 的实验仪器中, 单只果蝇处于一条狭长而黑暗的通道内爬行 (29 mm×4 mm×2 mm), 上下两个半导体制冷片可以迅速地使通道升温或降温. 果蝇在通道内的位置信息被实时记录下来. 与传统三元设计相同, 果蝇被分为三组: 可以通过自身的运动而逃避高温惩罚的“可逃避组”(Master)、对温度没有控制、经历与第一组相同惩罚的“不可逃避组”(Yoked)和没有经历任何刺激的对照组. 与小鼠的研究不同, 研究者采用高温作为惩罚的原因是已知果蝇天性趋向 25℃ 并对实验中使用的 37℃ 高温有非常强的先天躲避性. 行为学的实验结果显示, 在经历过 10 min 的不可逃避刺激之后, Yoked 果蝇的运动方式发生了改变. 它们的爬行时间和爬行速度相较可逃避组与对照组都有显著性下降. 同时, 当高温出现时, 这些果蝇的逃逸潜伏期更长, 并且改变运动方向和试图反向逃离高温的行为次数减少. 总结起来就是, 经历过不可逃避高温刺激果蝇的先天逃避行为被抑制, 它们更“愿意”忍受危险的高温而不再尝试逃离. 值得注意的是, 同时发现了雌性果蝇比雄性果蝇更容易表现出习得性无助行为. 有趣的是, 果蝇的习得性无助表现在行为上是可逆的^[9]. 用电击代替高温作为给 Yoked 果蝇的不可逃避刺激, 它们依然会表现出相同的习得性无助行为. 之后,

如果再用可逃避的电击来训练 Yoked 果蝇, 它们的活跃度和运动模式会在短时间内恢复到 Master 状态. 此外, Yoked 果蝇不仅在“动机”方面受到影响, 它们的“认知能力”同样降低: 被不可逃避的电击训练后的 Yoked 果蝇的空间位置学习能力低于 Master 果蝇. 然而如果在其他实验仪器中检验果蝇的交配行为或旷场实验中检验其活跃度, 是观察不到 Master 和 Yoked 果蝇之间有显著性差异的, 可见习得性无助行为可能具有较强的环境依赖性.

在果蝇习得性无助行为中, 果蝇脑中蕈状体起重要作用. 蕈状体是位于果蝇前脑左右两侧的对称结构, 主要由凯尼恩细胞(Kenyon cell)组成, 分为冠部、柄部和 α 、 β 、 γ 以及 α' 、 β' 、 γ' 组成的叶部. 它被认为是多种感觉信息整合的高级中心. 如果抑制蕈状体 α 和 β 叶中 5-HT1A 受体神经元, 接受过不可逃避振动刺激的实验组果蝇表现出的习得性无助行为, 比接受过同样刺激的对照组更加显著; 然而如果抑制蕈状体 γ 叶中 5-HT1B 受体神经元, 那么即使经历过持续刺激的果蝇行为表现也与没有经历过任何刺激的果蝇没有显著性差异. 相反的, 分别激活 α 和 β 叶中 5-HT1A 和 γ 叶中 5-HT1B 受体神经元可以分别阻止或加重果蝇在此模型中的习得性无助行为表现. 与从小鼠得到的研究结果相似, 5-羟色胺在果蝇的习得性无助行为中也至关重要. 果蝇在 Heatbox 中的空间位置训练之前, 如果先经历 3 次各 1 min 长的无法预测、不可逃避的高温刺激, 那么野生型果蝇的从 Heatbox 中惩罚一侧逃离的潜伏期会变得滞后. 阻断果蝇的 5-羟色胺能神经元的神经递质传递后, 果蝇的逃逸时间与对照组相比有显著性的降低. 相反, 激活部分 5-羟色胺能神经元能够显著延长果蝇在不可逃避刺激后从高温一侧的逃离潜伏期. 与对啮齿类动物的研究相似, 果蝇的习得性无助行为也可以通过喂食抗抑郁药物而得到消除. 包括 LiCl 和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)在内的药物能够降低经过不可逃避震动的果蝇的习得性无助表现.

5 总结与展望

综上所述, 利用啮齿类动物和果蝇作为动物模型对习得性无助的研究, 均已取得许多进展. 通过小鼠模型我们较深入地了解了 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质对习得性无助行为的影

响,也掌握了如中缝背核、侧缰核等脑区在此现象中存在重要作用,最近的研究也证明过量的肠道菌代谢物吲哚能够引起小鼠习得性无助行为^[36]。虽然果蝇中的相关研究还不丰富,但依然有一些重要的发现。在已建立的 Heatbox、Shock Box、持续震动以及空间位置学习等行为范式中,经历过不同种类的不可逃避刺激(热击、电击、震动)后,果蝇均能表现出相似的无助行为,它们在能动性和认知力上均有变化。而且在此领域的研究也证明,5-羟色胺与蕈状体在其中起到至关重要的作用。然而,我们对习得性无助以及抑郁症的认知依然非常有限,也缺乏能够快速而有效治疗重度抑郁障碍的药物,并且至今对相关基因网络知之甚少。相信在日后的工作中,对习得性无助可能产生机制的理解将变得更加重要,对相关神经回路更加深入地探索、新的抑郁症治疗药物和方法的发现以及相关基因的筛选,将成为重要的研究课题和研究方向。

如在神经生物学的其他领域一样,果蝇在习得性无助的研究中同样具有诸多优势。果蝇基因组小、神经元少、神经系统相对简单。更重要的是,果蝇具有众多而强大的转基因工具,方便研究者对其进行遗传筛选和神经元、脑结构操控,这对习得性无助这种高级行为所涉及的基因及神经系统的研究,有着极大的帮助。相信随着多种行为范式的建立和对相关神经回路、神经递质的初步发现并结合多种遗传工具的使用,果蝇将在未来成为寻找与习得性无助甚至抑郁症相关基因和相关神经回路研究中重要的模式生物。

参 考 文 献

- [1] Seligman M E, Maier S F. Failure to escape traumatic shock. *J Exp Psychol*, 1967, **74**(1): 1-9
- [2] Seligman M E, Beagley G. Learned helplessness in the rat. *J Comp Physiol Psychol*, 1975, **88**(2): 534-541
- [3] Okamoto H, Agetsuma M, Aizawa H. Genetic dissection of the zebrafish habenula, a possible switching board for selection of behavioral strategy to cope with fear and anxiety. *Dev Neurobiol*, 2012, **72**(3): 386-394
- [4] Yang Z, Bertolucci F, Wolf R, *et al.* Flies cope with uncontrollable stress by learned helplessness. *Curr Biol*, 2013, **23**(9): 799-803
- [5] Batsching S, Wolf R, Heisenberg M. Inescapable stress changes walking behavior in flies - learned helplessness revisited. *Plos One*, 2016, **11**(11): e0167066
- [6] Dinges C W, Varmon C A, Cota L D, *et al.* Studies of learned helplessness in honey bees (*Apis mellifera ligustica*). *J Exp Psychol Anim Learn Cogn*, 2017, **43**(2): 147-158
- [7] Gilliss B, Malanga C J, Pieper J O, *et al.* Cocaine and SKF-82958 potentiate brain stimulation reward in Swiss-Webster mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002, **163**(2): 238-248
- [8] El-Ghundi M, O'dowd B F, Erclik M, *et al.* Attenuation of sucrose reinforcement in dopamine D1 receptor deficient mice. *Eur J Neurosci*, 2003, **17**(4): 851-862
- [9] Cryan J F, Hoyer D, Markou A. Withdrawal from chronic amphetamine induces depressive-like behavioral effects in rodents. *Biol Psychiatry*, 2003, **54**(1): 49-58
- [10] Karolyi I J, Burrows H L, Ramesh T M, *et al.* Altered anxiety and weight gain in corticotropin-releasing hormone-binding protein-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**(20): 11595-11600
- [11] Alcaro A, Cabib S, Ventura R, *et al.* Genotype- and experience-dependent susceptibility to depressive-like responses in the forced-swimming test. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002, **164**(2): 138-143
- [12] El Yacoubi M, Bouali S, Popa D, *et al.* Behavioral, neurochemical, and electrophysiological characterization of a genetic mouse model of depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(10): 6227-6232
- [13] Solberg L C, Horton T H, Turek F W. Circadian rhythms and depression: effects of exercise in an animal model. *Am J Physiol*, 1999, **276**(1 Pt 2): R152-161
- [14] Kafkafi N, Pagis M, Lipkind D, *et al.* Darting behavior: a quantitative movement pattern designed for discrimination and replicability in mouse locomotor behavior. *Behav Brain Res*, 2003, **142**(1-2): 193-205
- [15] Mizoguchi K, Yuzurihara M, Ishige A, *et al.* Chronic stress impairs rotarod performance in rats: implications for depressive state. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, **71**(1-2): 79-84
- [16] Grippo A J, Beltz T G, Johnson A K. Behavioral and cardiovascular changes in the chronic mild stress model of depression. *Physiol Behav*, 2003, **78**(4-5): 703-710
- [17] Cheeta S, Ruigt G, Van Proosdij J, *et al.* Changes in sleep architecture following chronic mild stress. *Biol Psychiatry*, 1997, **41**(4): 419-427
- [18] Overstreet D H, Wegener G. The flinders sensitive line rat model of depression—25 years and still producing. *Pharmacol Rev*, 2013, **65**(1): 143-155
- [19] Contarino A, Dellu F, Koob G F, *et al.* Reduced anxiety-like and cognitive performance in mice lacking the corticotropin-releasing factor receptor 1. *Brain Res*, 1999, **835**(1): 1-9
- [20] Van Gaalen M M, Stenzel-Poore M P, Holsboer F, *et al.* Effects of transgenic overproduction of CRH on anxiety-like behaviour. *Eur J Neurosci*, 2002, **15**(12): 2007-2015
- [21] Kessler R C, Bromet E J. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*, 2013, **34**(1): 119-138
- [22] Joca S R, Padovan C M, Guimaraes F S. Activation of post-synaptic 5-HT (1A) receptors in the dorsal hippocampus prevents learned helplessness development. *Brain Res*, 2003, **978**(1-2): 177-184
- [23] Reed A L, Anderson J C, Bylund D B, *et al.* Treatment with escitalopram but not desipramine decreases escape latency times in a learned helplessness model using juvenile rats.

- Psychopharmacology (Berl), 2009, **205**(2): 249–259
- [24] Amat J, Baratta M V, Paul E, *et al.* Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci*, 2005, **8**(3): 365–371
- [25] Grahn R E, Will M J, Hammack S E, *et al.* Activation of serotonin-immunoreactive cells in the dorsal raphe nucleus in rats exposed to an uncontrollable stressor. *Brain Res*, 1999, **826** (1): 35–43
- [26] Rozeske R R, Evans A K, Frank M G, *et al.* Uncontrollable, but not controllable, stress desensitizes 5-HT_{1A} receptors in the dorsal raphe nucleus. *J Neurosci*, 2011, **31**(40): 14107–14115
- [27] Weiss J M, Simson P G. Depression in an animal model: focus on the locus ceruleus. *Ciba Found Symp*, 1986, **123**: 191–215
- [28] Shumake J, Edwards E, Gonzalez-Lima F. Opposite metabolic changes in the habenula and ventral tegmental area of a genetic model of helpless behavior. *Brain Res*, 2003, **963**(1–2): 274–281
- [29] Shumake J, Ilango A, Scheich H, *et al.* Differential neuromodulation of acquisition and retrieval of avoidance learning by the lateral habenula and ventral tegmental area. *J Neurosci*, 2010, **30**(17): 5876–5883
- [30] Amat J, Sparks P D, Matus-Amat P, *et al.* The role of the habenular complex in the elevation of dorsal raphe nucleus serotonin and the changes in the behavioral responses produced by uncontrollable stress. *Brain Research*, 2001, **917**(1): 118–126
- [31] McEwen B S. The ever-changing brain: cellular and molecular mechanisms for the effects of stressful experiences. *Developmental Neurobiology*, 2012, **72**(6): 878–890
- [32] Hamani C, Diwan M, Macedo C E, *et al.* Antidepressant-like effects of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats. *Biol Psychiat*, 2010, **67**(2): 117–124
- [33] Yang Y, Wang Z H, Jin S, *et al.* Opposite monosynaptic scaling of BLP-vCA1 inputs governs hopefulness- and helplessness-modulated spatial learning and memory. *Nat Commun*, 2016, **7**: 11935
- [34] Yang Y, Cui Y H, Sang K N, *et al.* Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*, 2018, **554**(7692): 317–322
- [35] Brown G E, Mitchell A L, Peercy A M, *et al.* Learned helplessness in *Drosophila melanogaster*?. *Psychol Rep*, 1996, **78**(3 Pt 1): 962
- [36] Jaglin M, Rhimi M, Philippe C, *et al.* Indole, a signaling molecule produced by the gut microbiota, negatively impacts emotional behaviors in rats. *Front Neurosci-Switz*, 2018, **12**: 216

Research Progress of Learned Helplessness*

YANG Zheng-Hong**, LIU Li

(Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract As one of the animal models of depression learned helplessness (LH) has been studied more widely and intensively in recent decades. After establishing research models using different species, including dogs, rodents and also *Drosophila*, findings in behaviors and neural circuitry provide many new insights in the phenomenon LH. By reviewing the findings of LH and important research results in rodents and *Drosophila*, also prospecting research directions in the future, this article could give readers a whole picture of field LH.

Key words learned helplessness, rodents, *Drosophila*, brain research, depression

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0198

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China(31600858).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64888527, E-mail: yangzh@moon.ibp.ac.cn

Received: July 16, 2018 Accepted: August 8, 2018