



前额叶皮层在社交行为中的作用*

魏赣江^{1)**} 王玲^{1,2)**} 朱菁楠¹⁾ 王笑¹⁾ 臧禹然¹⁾ 郑晨光^{1,2)}杨佳佳^{1,2)***} 明东^{1,2)}⁽¹⁾ 天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072; ⁽²⁾ 天津市脑科学与神经工程重点实验室, 天津 300072)

摘要 社交行为对于个体身心健康和社会发展都极其重要。社交行为障碍已成为多种精神类疾病的典型临床表征, 对个体的发展有严重不良影响。前额叶皮层作为调节社交行为的关键脑区之一, 参与了社交、情绪、决策等高级功能, 其内部神经元、神经胶质细胞的活动变化及相互作用对调节社交行为有着重要影响, 而且前额叶皮层与其他脑区之间的协作也会影响不同的社会行为。本文回顾了前额叶皮层中神经元、神经胶质细胞以及脑区投射与社交行为关系的最新研究, 系统综述了前额叶皮层在社交行为调节中的作用, 以期对社交障碍的神经机制和有效诊疗提供参考。

关键词 前额叶皮层, 社交行为, 神经元, 神经胶质细胞

中图分类号 R338, R749

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0509

社交行为是指个体在社交环境中进行直接的言语、动作、感官、心理、情绪等方面的交流, 或因前期社交环境映射所导致的在非社交环境中产生的联想反应^[1-2], 对于包括人类在内的所有具有自主行为的动物而言都极其重要。人们每时每刻都处于不同的复杂社交环境中, 必然会进行一系列的社交行为。社交行为涉及多个方面, 典型的社交行为可大致分为攻击性行为、性相关行为、感官-决策行为、情绪行为^[3] (表1)。其中攻击性行为所关联的包括社交支配地位、社交等级、防御等, 性相关行为所关联的包括求偶、交配、哺乳、护婴等, 感

官-决策行为所关联的包括对外界威慑、应激等环境的感知、记忆, 采取行动所引发的社交探索、社交-空间偏好、奖赏驱动的位置和物体偏好等, 情绪行为所关联的包括焦虑、抑郁、回避、双相情感障碍、创伤后应激障碍等。但包括攻击性行为、情绪行为在内的有些社交行为没有明确界限, 如动物为争夺配偶或抢占资源所产生的斗争便将攻击性行为与性相关行为联系起来。结合可观性和易分析等因素, 本文将着重探讨社交记忆、社交探索、社交偏好等为主的感官-决策行为和焦虑、抑郁、回避、恐惧等为主的情绪行为。

Table 1 Classification of social behavior^[3]

表1 社交行为的分类^[3]

主要类型	内容
攻击性	挑衅、社交支配地位、社交等级、防御、抵抗、恐吓、竞争 (食物、空间)
性相关	求偶、交配、哺乳、护婴、竞争 (伴侣)
感官-决策	感知、记忆、探索、偏好、辨识、好奇*、学习、动机
情绪	焦虑、抑郁、回避、双相情感障碍、创伤后应激障碍、畏惧、绝望

*好奇: Novelty, 研究中通常译作“新异”或“新奇”。

* 国家自然科学基金 (82202797, 82271218, 81925020), 中国博士后科学基金 (2022M712365) 和北京大学神经科学教育部重点实验室、国家卫生健康委员会神经科学重点实验室开放基金资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 13002239369, E-mail: jiajia.yang@tju.edu.cn

收稿日期: 2022-10-27, 接受日期: 2023-04-14

社交行为表现与多个脑区的调控密切相关, 其中前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC) 参与调节社交认知、情绪、决策等高级功能^[4], 它往往与其他脑区协作以调控不同高级功能的实现。如PFC与“恐惧中心”相关脑区杏仁核协作调节个体的恐惧情绪, 而恐惧记忆的短期处理和长期储存与PFC和海马 (hippocampus, HPC) 脑区均密切相关^[5-8]。同样, 社交偏好、社会记忆等社交行为也会牵涉多个脑区的协作, 后文也将对PFC与其他脑区协作调节社交行为的研究进行讨论。

基于PFC在调节大脑高级功能中的关键作用, 众多学者对PFC开展了大量研究。按解剖学位置, PFC可分为背外侧、背内侧、腹内侧和眶额皮层4部分。不同部分含有不同亚区, 如背内侧前额叶皮层 (dorsal medial prefrontal cortex, dmPFC) 主要包含内侧颗粒和前扣带回两个部分, 腹内侧前额叶皮层 (ventromedial prefrontal cortex, vmPFC) 主要包含前边缘皮层 (prelimbic cortex, PrL) 和下边缘皮层 (infralimbic cortex, IL) 两个部分^[9]。有研究发现, dmPFC与各种运动行为有关, vmPFC则与各种情绪、认知和记忆过程有关^[10]。按细胞组成, PFC主要包括神经元和神经胶质细胞。就神经元而言, PFC主要由锥体神经元 (pyramidal neuron, PYR) 和中间神经元 (interneurons, INs) 组成, 其中INs主要为血管活性肠肽神经元 (vasoactive intestinal peptide neuron, VIP)、小清蛋白神经元 (parvalbumin neuron, PV) 和生长素抑素神经元 (somatostatin neuron, SOM/SST)^[11]。有研究表明, PFC对社交功能的调节取决于PYR和INs之间的精细平衡^[12-13]。就胶质细胞而言, PFC中主要有星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞。PFC对社交功能的调节离不开神经元和神经胶质细胞发挥作用^[14-15]。

因此, 本文聚焦于PFC与社交行为之间的关系, 从PFC的神经元、胶质细胞以及PFC与其他脑区的神经投射等不同水平展开综述和讨论, 希望为后续研究的进一步开展提供一定参考。

1 前额叶皮层神经元及其微环路参与社交行为的调控

PFC不同类型神经元以及同类型神经元的不同亚群在特定社交行为下的活性变化表现出异质性^[3, 16-17], 因此本文首先从单类神经元和不同类型神经元组成的微环路两个角度总结PFC神经活动与

社交行为之间的关系。

1.1 前额叶皮层单类神经元活性变化对社交行为的调节

神经元活动变化对社交行为的影响属于长期研究热点, PFC神经元的活性变化则被广泛认为会对生物体的社交行为造成影响, 而其中变化最为显著的是PYR。研究者发现内侧前额叶皮层 (mPFC) 存在一簇PYR激活会减少小鼠的社交探索时间^[16], 另有研究进一步根据钙信号响应不同将mPFC中的PYR集群分为两类, 一类在社交开始时钙活性上升、社交结束时活性下降, 另一类与之相反, 其协同作用可以编码行为信息以调节动物的探索行为^[3]。除此之外, mPFC中存在一类与社交探索相关的PYR亚群, 选择性抑制该类亚群会损害小鼠的社交认知能力, 而通过遗传手段发现其社交认知能力的损害主要是由于社交记忆相应受损^[18]。进一步有学者在分子水平研究发现, PYR上的P2X2受体与社交应激敏感性有关, 敲低时会对社交击败应激更加抗易感^[19]。以上研究表明, PFC中PYR不同亚群参与了对不同社交行为的调节, 但其活性上升或下降并不能归一成同一种促进行为改善或导致行为损伤的作用。或许正如Xing等^[18]、Liang等^[3]研究所示, 在PFC中的PYR存在着不同的亚群参与调节不同的社交行为, 而具体还存在着哪些亚群以及它们是如何发挥作用的有待进一步探究。

除了PYR, PFC中存在多种INs, 其活动的异质性变化对个体的不同社交行为产生特定的影响。如McGarry等^[8]发现, PFC中存在一簇PV神经元和一簇SST神经元, 其活性变化对个体情绪有较大影响; Bicks等^[20]发现, PFC存在一簇PV神经元活性变化对社交偏好至关重要; Yang等^[21]在PFC中发现, 一簇PV神经元活性变化对条件刺激诱导的恐惧更新至关重要。对于上述INs, 是否为同一簇神经元有待进一步研究。近期一项研究表明, 相较于与陌生小鼠互动, 野生型小鼠在与熟悉小鼠的互动过程中, PFC中PV神经元活动增加, 而具有社交行为缺陷的转基因模型小鼠在与两类小鼠互动过程中PV神经元的活动未发现差异, 进一步通过遗传手段调节PFC中PV神经元活性, 改善了转基因模型小鼠的社交行为缺陷^[22]。与另一研究得到的结论一致, 研究者发现对dmPFC的PV神经元进行瞬时激活可以促进小鼠社交探索^[20-22]。并且dmPFC的PV神经元活性的激活可减轻因青少年孤立诱导的社交行为缺陷^[20]。而对于另一类INs——

SST神经元,正如前文讲述的其活性变化对个体情绪有较大影响, Scheggia等^[23]也发现,小鼠在进行社会探索期间,基于同种情感状态, mPFC不同神经元的活性变化具有异质性,进一步发现抑制SST神经元可以消除这种基于情感状态的差异。恐惧作为一种典型的负面情绪状态,也受到PFC的SST神经元的影响。有研究显示,联想恐惧学习使mPFC中SST神经元特异性激活,增强了突触传递,并且这些SST神经元的激活可以控制恐惧记忆的编码和表达^[24]。除此之外,抑郁症患者PFC中,SST神经元会减少,临床研究显示抑郁症患者暴露于慢性应激后,PFC的SST神经元失调,而这种失调在女性中会更加普遍^[25]。由此可见,PFC中INs的不同亚群的活性变化与生物体的特定社交行为密切相关,如与熟悉个体进行社交互动、对社交个体进行探索等伴随着PV神经元的激活,恐惧记忆的学习、编码和表达伴随着SST神经元的激活。

PFC中神经递质系统对于调节神经元活性变化并进一步调节社交行为有重要作用。在PFC中存在谷氨酸能、 γ -氨基丁酸能、多巴胺能、5-羟色胺能等神经递质系统,如PYR主要通过谷氨酸能系统完成对突触后神经元活性的调节。研究表明,在应激条件下,PFC中多巴胺2型受体二聚体的表达增加将诱导个体产生焦虑样行为^[26-28]、多巴胺4型受体缺失将诱导个体产生精神分裂症,进而影响社交能力^[29]。多项研究显示,PFC中多巴胺1型受体表达的降低将使得个体社交互动减少^[30]、攻击性行为增加^[31]。也有多项研究表明,激活PFC中PYR突触后5-羟色胺2型受体和5-羟色胺4型受体将分别抑制和增强GABA-A型受体电流,进一步不同程度导致或改善抑郁样行为和焦虑样行为^[32-35]。除此之外,相关研究显示,应激诱导PFC中去甲肾上腺素通过抑制神经元放电活动来促进创伤后应激障碍等行为的产生^[36]。

PFC中不同类型的神经元都为社交行为做出了一定贡献,PYR作为PFC的主要神经元,在社交探索、社交认知等社会行为中扮演着重要角色,PV神经元在社交偏好、恐惧更新、社交探索和社交行为缺陷等方面发挥着重要作用,SST神经元则在情绪、抑郁症等方面有着显著作用。从上述研究中发现,不同类型神经元可以分别作为非常关键的一环来“主要”调节某种社交行为,同一类型神经元也会有不同亚群来参与不同的任务。而这些神经元活性变化参与对社交行为的调节同时也离不开神

经递质系统的作用。

1.2 前额叶皮层神经元微环路动态变化参与调节社交行为

除了同一类型神经元参与社交行为的调节,不同类型神经元之间也存在生理连接和信息传递,探讨神经元之间的联系对于理解社交行为的神经机制也很重要。正如骆利群院士^[37]在综述文章中所言,如果把神经元比喻为字母,大脑比喻为整篇文章,那么微环路就是字母组成的单词,神经环路则是单词组成的句子。在理解神经元之间相互作用的机制上,学界提出了去抑制微环路这一概念,最早可以追溯到1990年的一项听觉研究^[38]。在去抑制微环路这一概念形成之后,研究者对不同神经元之间的相互作用产生了极高的兴趣。

在一项决策任务实验中,研究者发现,小鼠的dmPFC有强烈的延迟响应活动,PFC中不同PYR在不同决策条件中发出不同信号,而激活皮层内SST或PV神经元来抑制皮层内PYR会损害行为表现^[12]。另有研究发现,抑制mPFC的SST神经元可以削弱甚至消除小鼠的情感状态识别能力,但抑制PV神经元没有这种影响,研究者也发现同步激活mPFC的SST神经元将诱导对PYR的抑制作用,进而选择性地调节小鼠的社交识别能力^[23]。以上研究基本上都关注“INs-PYR”组成的微环路,证实INs的活性变化影响了对周围PYR的抑制程度,进而调节小鼠的社交行为。另已有研究证实,HPC的CA1区“PYR-INs”微环路活动调节大鼠的联想学习记忆能力^[39],但在PFC中是否有“PYR-INs”组成的微环路参与调节社交行为有待进一步研究。

目前对PFC中三类神经元构成的微环路的研究以去抑制微环路为主,该类微环路多为“INs-INs-PYR”结构,第一级INs通过抑制第二级INs以解除第二级INs对PYR的抑制,即实现去抑制的作用。Kepecs等^[40]在回顾INs相关研究时提到“去抑制微环路”,他们发现在大部分情况下,VIP神经元对微环路的影响取决于其输出信号的下游,接收其输出信号的主要是SST神经元,也有少量PV神经元,通过对二者不同程度的影响进而诱导对PYR某功能亚群的去抑制。正如前文提到的决策任务实验,研究者发现激活VIP神经元可提升行为表现^[12],笔者认为这暗示激活VIP神经元后通过抑制SST或PV神经元进而去抑制PYR来提升小鼠的行为表现。浙江大学徐晗教授团队通过遗传学手段分别对VIP、SST、PV三类INs进行调控,探

索PV和PYR活性变化以及在不同情况下小鼠的条件社交恐惧行为表现的变化,发现在条件社交恐惧行为中,VIP神经元不是主要参与的一类INs,而“SST-PV-PYR”组成的去抑制微环路主要调节小鼠的恐惧行为表现^[41]。此外,浙江大学胡海岚教授团队^[42]以管道实验探究小鼠的社交竞争行为和等级地位,同样利用遗传学技术,证实dmPFC中“VIP-PV-PYR”去抑制微环路在社交竞争行为中扮演关键角色,且激活VIP神经元或抑制PV神经元可诱导小鼠在竞争中获胜并提升其社交等级,反之则诱导小鼠在竞争中失败并降低其社交等级。现行研究所涉及的去抑制微环路多为“INs-INs-PYR”结构,且笔者发现PV神经元在其中多为“中介”作用,即在上一级INs的作用下,PV神经活动降低进而减少了对PYR的抑制,达到去抑制效果。这种“中介”作用可能与mPFC中PV神经元在皮层回路的成熟和同步中起着关键作用有关,相关研究显示对于不同精神类疾病而言,PV神经元的周围网络的存在对于PV神经元所构成突触的可塑性和连通性至关重要^[43]。同时PV神经元具有广泛的靶向性和独特的形态学和电生理特征,可以与大量的细胞连接,从而实现更多的前馈和反馈抑制^[44-45]。

2 前额叶皮层的胶质细胞参与社交行为的调控

除了神经元,PFC中含有的大量神经胶质细胞也影响着PFC的功能。对于胶质细胞的影响,我们重点关注了抑郁症、慢性应激诱导的社交行为缺陷等社交行为表型中PFC中胶质细胞所产生的变化。现有研究发现,在抑郁患者的PFC中,神经胶质细胞密度降低^[46-48]。无独有偶,在之后的研究中,研究者发现,慢性应激导致大鼠表现出抑郁样行为,并且其PFC不同区域神经胶质细胞代谢异常、数量减少^[14]。以上研究均说明,在抑郁症和慢性应激中,PFC除了胶质细胞的密度会降低,同时存在着增生等情况诱导中枢神经系统炎症反应或通过影响神经元活性,进而影响生物的行为学表现。

据统计,星形胶质细胞约占人脑细胞的40%,并且在PFC中数量众多^[49]。而对于很多与社交行为相关的中枢神经系统疾病而言,星形胶质细胞和星形胶质细胞增生的潜在功能障碍可能是致病的主要原因。有研究显示,重度抑郁症患者血清中星形胶质细胞标志物S100- β 的水平升高^[50],星形胶质

细胞终足的血管覆盖率降低^[51]。南方医科大学高天明院士团队^[52-53]发现,PFC中星形胶质细胞的糖皮质激素受体水平降低将诱导抑郁样行为,并影响着星形胶质细胞的钙活动和ATP释放。另外该团队还发现,星形胶质细胞的ATP水平变化通过调节PFC细胞外的乳酸水平影响着小鼠的被动应对反应^[54],限制卡路里摄入可以提升PFC中ATP水平以达到抗抑郁的作用。

除了星形胶质细胞,PFC中的小胶质细胞也在社交行为中发挥着重要作用。通过调研发现,有很大一部分研究在应激模型下对PFC中小胶质细胞的功能展开探讨,典型的应激包括社交击败应激、慢性束缚应激等,这些应激手段都会对个体正常社交行为造成重要的影响。有研究发现,应激可以激活小胶质细胞,从而使小胶质细胞对免疫原性刺激的促炎反应变得敏感^[55]。进一步研究发现,应激导致PFC中小胶质细胞和神经元长期激活,表明小胶质细胞在介导应激对PFC神经元功能和PFC调节行为的影响中发挥作用^[15]。而重复社交击败应激作为小鼠的一种应激源,也会增加PFC小胶质细胞的存在,增加白介素的水平,降低糖皮质激素应答基因的水平,诱导焦虑样行为,导致小胶质细胞和巨噬细胞表面的多种炎症标志物增加^[56-57]。也有研究得出相似结论:重复社交击败应激增加了mPFC小胶质细胞中Iba-1信号的强度,小胶质细胞在社交击败后会激活^[58]。后续研究则进一步探究了重复社交击败应激诱导mPFC小胶质细胞激活的分子机制,显示重复社交击败应激通过先天免疫受体TLR2/4激活mPFC小胶质细胞,激活的小胶质细胞诱导mPFC神经元反应衰减和萎缩,最终导致小鼠产生社交回避行为(抑郁症、自闭症的典型临床行为表征)^[59]。后续有研究发现,健康小鼠在社交击败应激建模后PFC中的小胶质细胞被激活,进而产生抑郁样行为,小胶质细胞减少可以挽救抑郁样行为;建模小鼠在小胶质细胞减少但星形胶质细胞被激活时,小胶质细胞减少所挽救的抑郁样行为再次重现,结合其他实验显示,对mPFC的星形胶质细胞进行抑制可以挽救小胶质细胞激活所介导的抑郁样行为^[60]。

以上研究主要从数量相对较多的胶质细胞入手,阐释了在抑郁症、社交行为缺陷等社交行为表型中,PFC中总体胶质细胞密度减少,而小胶质细胞和星形胶质细胞被激活所引起的过度神经炎症反应在以上社交行为表型中的作用不可忽视。现有研

究中也不乏对少突胶质细胞展开的探讨,在本文中不予讨论。另外在其他研究的离体实验中也发现,在胶质细胞和神经元中也可能存在着一种微环路,通过不同类型细胞间的合作分工来完成对社会行为和其他行为的一些调整^[52, 60-61]。正如 Hinwood 等^[15]、Wohleb 等^[56-57]、Nie 等^[59]对于小胶质细胞激活影响神经元功能的研究所示,小胶质细胞与神经元所构成的微环路表现出应激诱导小胶质细胞激活、增加白介素水平等进而使得神经元响应降低,最终导致社交回避行为;而本文所关注的相关研究中,星形胶质细胞与神经元所构成的微环路表现出应激诱导星形胶质细胞活性降低,导致 ATP 的释放减少,进而使得神经元突触传递功能降低,最终导致抑郁样行为^[52, 62]。对于胶质细胞-神经元微环路在社交行为中是否发挥着其他的作用有待进一步探究。

3 前额叶皮层与其他脑区协作参与社交行为的调控

前文聚焦在 PFC 中神经元、神经胶质细胞和神经微环路,与社交行为的关系。作为社交、情绪、决策等高级功能的关键脑区,PFC 对信息的整合处理需要与其他脑区进行分工协作。从投射关系上来看,vmPFC 中 PrL、IL 接收的信息主要来自眶额皮层、海马、基底外侧杏仁核、丘脑中线核团等。另有研究证实,从下丘脑到 dmPFC/vmPFC 的投射很少^[10]。如常见的攻击性行为,据研究发现,眶额皮层的损伤增加了雄性大鼠的攻击性,表明更高的皮层网络对社交行为网络有抑制作用^[63]。此处主要关注丘脑、杏仁核、伏隔核等脑区与 vmPFC 之间的投射与社交行为之间的联系(表2)。

Table 2 The prefrontal cortex cooperates with other brain regions to participate in the regulation of social behavior

表2 前额叶皮层与其他脑区协作参与社交行为的调控

协作脑区	技术手段	实验对象	影响的社交行为	主要结果
丘脑中背侧核 (MDT)	光/化学遗传	C57BL/6J小鼠	社交支配地位	社交支配地位提升与MDT-PFC突触强度增强正相关 ^[64-65]
	化学遗传	Sprague-Dawley大鼠	社交偏好	抑制MDT驱动MDT-PFC变化导致社交偏好降低 ^[21, 66]
基底外侧杏仁核 (BLA)	同心双极电刺激、单细胞记录、 氟脱氧葡萄糖放射自显影法 /	Sprague-Dawley大鼠 CBA/J小鼠 多物种	恐惧情绪	IL活动增强与恐惧抑制相关 ^[7, 67-69]
	光遗传	C57BL/6J小鼠 Oxtr-Cre (C57BL/6J小鼠)	社交辨识能力	BLA-PFC通路激活降低辨识能力,抑制则提高辨识能力 ^[21, 71-73]
	光遗传	C57BL/6J小鼠	社交探索行为	BLA-PFC通路激活减少探索行为,抑制则增加探索行为;PFC-BLA通路激活减少探索行为,抑制则增加探索行为 ^[21, 71-72]
	光遗传	C57BL/6J小鼠	社交探索行为	PL-NAc通路的激活减少社交偏好 ^[16]
伏隔核 (NAc)	光/化学遗传	C57BL/6J小鼠	社交偏好	PL-NAc通路的激活减少社交偏好 ^[16]
	光/化学遗传	C57BL/6J小鼠	社交学习能力	PL-NAc通路的激活加强了对社交-空间偏好的学习能力,而抑制则减弱了学习能力 ^[16]
	光/化学遗传	FosCreER; Drd1a-Cre; Drd2-Cre; Ai14 (C57BL/6J小鼠)	社交记忆	PL-NAc通路的激活改善社交记忆 ^[18]
	光/化学遗传	C57BL/6J小鼠	社交新奇性	NAc-PL通路失活损害社交新奇性 ^[18]
中脑腹侧被盖区 (VTA) *	光/化学遗传	C57BL/6J小鼠	社交认知	在进行社交调查期间,PFC-NAc通路放电活动增加;PL-NAc通路激活减少社交调查 ^[18, 71]
	光/化学遗传	C57BL/6J小鼠	社交探索行为	PL-VTA通路的激活大幅提升探索速度 ^[16]
	光/化学遗传	C57BL/6J小鼠	社交探索行为	PL-VTA通路的激活大幅提升探索速度 ^[16]

续表2

协作脑区	技术手段	实验对象	影响的社交行为	主要结果
海马 (HPC) *	光遗传、基因编辑	Pogz ^{+/−} (C57BL/6J小鼠)	焦虑情绪	vHPC-mPFC缺乏θ节律同步导致焦虑相关的回避行为减少 ^[74]
	光/化学遗传	PV/VIP-Cre (C57BL/6J小鼠)	社交记忆	抑制vHPC-mPFC直接投射损伤社交记忆的表达; mPFC中PV ⁺ 神经元的激活和VIP ⁺ 神经元的抑制可以挽救直接投射抑制造成的社交记忆损伤 ^[75]
/		去卵巢 (OVX) 雌性Long-Evans大鼠	焦虑障碍下的广泛性恐惧	谷氨酸受体拮抗剂注入dCA1或ACC特异性阻断GluN2B受体消除了广泛性恐惧, 暗示dCA1和ACC共同参与了恐惧泛化过程 ^[76]
/		/	创伤后应激障碍 (PTSD)	rACC/vmPFC/OFC的体积减少以及降低HPC-vmPFC投射强度导致PTSD易感 ^[77]

*本文未对中脑腹侧被盖区和海马进行专门的探讨, 且中脑腹侧被盖区影响行为主要影响的是进行探索时的速度。

3.1 前额叶皮层和丘脑之间的投射与社交行为的联系

丘脑是感觉的高级中枢, 是最重要的感觉传导接替站。来自全身大部分感觉的传导通路, 均在丘脑内更换神经元, 然后投射到大脑皮层。解剖研究证实丘脑中背侧核 (mediodorsal thalamus, MDT) 至少有三种不同的亚群: 内侧、中央和外侧, 每一种都与PFC有差异的连接。以往研究认为MDT的这些亚群也从包括基底神经节在内的其他大脑结构接收不同的输入, 因此MDT的亚群在相互连接的额叶-纹状体-丘脑神经环路中形成关键节点, 并将接收的关键信息传入PFC进行整合^[78]。如MDT将关键信息投射至mPFC的背侧前扣带回形成非突触前馈抑制。研究显示背侧前扣带回的这种前馈抑制限制了PYR整合兴奋性突触输入和放电动作电位的时间窗口, 但在某种程度上比感觉皮层的灵活性更大^[79]。而从社交行为角度来看, 可以发现这一投射关系牵涉的社交行为并不是唯一的。有研究发现, MDT-dmPFC投射介导了社交支配地位的长期变化, 并表示这一变化受获胜经历的影响——获胜的经历重塑了丘脑-PFC投射, 加强社交优势, 提升了个体对社交支配地位的自我认知^[64]。也有研究发现, 重复社交击败应激会削弱MDT-dmPFC投射的突触效能。相关研究显示, 在使用100 Hz光刺激激活dmPFC后, 观察到之前的输者持续获胜, 其MDT-dmPFC投射的突触效能在接下来的2 d观察期间加强^[65]。除此之外, 有研究发现MDT-PFC投射对社交偏好至关重要^[21]。另有研究发现, PFC-丘脑投射在层级更多的环路中发挥着重要作

用, 该研究指出一条从小脑皮质区右小腿和后蚓部穿过小脑核和丘脑腹内侧并最终到达mPFC的环路, 该环路的调节导致了个体的社交偏好障碍和重复刻板行为, 并且该研究证实激活右小腿和后蚓部中的浦肯野细胞可以分别改善社交偏好障碍和重复刻板行为^[80]。以上研究揭示了PFC和丘脑之间的投射与社交支配地位、社交偏好之间的联系, 但不免也让人怀疑PFC和丘脑之间的投射所牵涉的社交支配和社交偏好之间隐约存在着重合性关联。至于该投射关系还可能与哪些社交行为有联系依旧有待探索。

3.2 前额叶皮层和杏仁核之间的投射与社交行为的联系

杏仁核 (amygdala, Amyg) 作为边缘系统的一部分, 是产生、识别、调节情绪, 控制学习和记忆的重要脑区核团, 被认为是“恐惧中心”。解剖研究证实, 腹侧Amyg传出通路主要起自其基底外侧核, 有些向内侧止于终纹床核的内侧部, 有些向前止于视前区、下丘脑腹内侧核、MDT, 继而到PFC及其他皮层联络区。人类研究和啮齿类动物研究一致证实mPFC-Amyg投射在创伤后应激障碍和恐惧记忆表达的调节中发挥作用。以往研究认为, 啮齿动物mPFC的PrL和IL有差异地与Amyg内神经元形成投射关系以双向调节恐惧表达^[7]。mPFC-基底外侧杏仁核 (basolateral amygdala, BLA) 投射缺损的相互作用可导致恐惧和焦虑的机制被广泛地讨论研究。有研究发现, mPFC-BLA投射在恐惧与焦虑形成时以BLA-mPFC方向为主, 在后期再次经历恐惧情景或进行社交时, 以mPFC-BLA方

向为主。表明该投射失调会导致不适应的学习和恐惧泛化,并诱导个体产生焦虑样行为^[70]。进一步研究证实,PFC和BLA之间的相互作用确实调节情绪行为。研究显示,BLA-PFC投射大部分属于谷氨酸能投射,但这些输入的总体作用是抑制性的。然而BLA-PFC投射又诱发了IL中第二层神经元的直接兴奋和前馈抑制^[8]。除此之外,也有研究发现mPFC-BLA投射在社交认知中发挥重要作用,如小鼠的社交辨识能力需要PFC-BLA投射的参与,而这与PFC-BLA投射在学习和记忆中的作用是直接相关的。mPFC-BLA投射神经元也可以双向调节同种动物的社交探索行为,激活这些神经元会减少对同种个体的社交探索行为,而抑制这些神经元会增加其探索行为^[21, 71]。

以上研究揭示了PFC和Amyg之间的投射在恐惧行为、情绪行为、社交探索、社交辨识等社交行为之中扮演的重要角色,大部分研究均认为该投射关系的缺损对于恐惧、焦虑的产生至关重要,但也有研究认为该投射中的抑制性投射通路的激活会减少社交探索行为,考虑到大部分研究并未对投射关系的性质作出细致划分,以上研究或许并未有冲突,但是需要注意的是,现行研究对其具体分子机制的研究依旧是启蒙状态。

3.3 前额叶皮层和伏隔核之间的投射与社交行为的联系

伏隔核(nucleus accumbens, NAc)位于基底核与边缘系统交界处,被认为是大脑的快乐中枢,对诸如食物、性、毒品等刺激有反应。解剖研究证实,NAc输出投射到苍白球的腹侧对应部分,再投射到MDT,再投射到前额皮质和纹状体,输入投射包括PFC, BLA和腹侧被盖区等^[9]。因此,NAc经常被描述为皮层-纹状体-丘脑-皮层环路的一部分。

PFC的PrL区不同神经元亚群可以投射到NAc、Amyg和腹侧被盖区。研究发现,持续激活PrL-NAc投射会降低社交偏好,而持续激活或抑制PrL-Amyg投射或PrL-腹侧被盖区投射对于社交偏好没有影响^[16],这或许表明PFC-Amyg投射确实更多的与恐惧、情绪、社交探索与辨识更加相关^[7-8, 21, 70-71]。该研究也发现PrL-腹侧被盖区投射的突触效能影响个体社交探索的速度。该研究证实了PrL-NAc投射编码着社交和空间信息,并双向调节社交空间学习^[16]。也有研究发现,该投射与个体的社交记忆有关,对PrL-NAc投射神经元进行化

学遗传失活会损害小鼠的社交新颖性而不影响社交偏好^[18],这一结论与前文^[16]结论“PYR的激活将减少社交探索时间”并无明显冲突,笔者认为可能原因在于PYR投射神经元也存在不同亚群参与调节不同的社交行为。同时,该研究发现,对PrL-NAc投射神经元末梢进行光遗传和化学遗传激活可实现小鼠的社交记忆检索,改善小鼠的社交记忆障碍。早期文献证实哺乳动物的社交奖励和社交动机是通过腹侧背盖区和NAc的活动来调节的,并由脑室旁下丘脑释放的催产素来调节。正如前文^[16]所示,mPFC-NAc投射的激活通过干扰空间-社交联想来扰乱社交行为,有研究也发现mPFC-NAc投射促进了社交认知,这些功能可以与NAc在分配社交奖励价值方面的作用联系起来^[71]。以上研究阐释了PFC-NAc投射在社会偏好、社会记忆、社交认知、空间-社交联想学习等社交行为的基本作用,在结论解释时或许存在一些观点冲突,但是也为后续研究铺开了一条路。

从本文所关注的这些投射关系可以看出脑区协作在社交行为功能的正常发挥中是非常重要的,社交行为失能会影响投射关系,投射关系变化也会影响社交行为,至于其间的分子机制、还存在着怎样的投射方向性,以及包括丘脑、杏仁核、伏隔核、腹侧被盖区等在内的脑区是否存在更复杂的神经网络来调节社交行为有待进一步探究和阐明。

4 总结与展望

本文从单类神经细胞、神经微环路到神经投射多个水平入手,系统回顾了前额叶皮层活动参与社交行为的神经机制,指出社交行为障碍可能对应着多种神经活动的病理变化,为后续病理机制研究的进一步开展以及临床治疗研究提供了潜在的作用靶点。

本文总结了包括星形胶质细胞和小胶质细胞在内的PFC神经胶质细胞在社交行为表征中发挥着重要的作用,但仍需深入探究神经胶质细胞在不同脑区中发挥调节作用的异同,以及胶质细胞与神经元构成的局部微环路在社交行为的作用机制,如有研究发现,在超声刺激下,离体培养的星形胶质细胞上的离子通道将响应超声刺激并对共养神经元完成进一步的活性调控^[61]。在跨脑区水平,扮演关键角色的PFC通过与其他脑区协作共同完成对社交行为的调节,但是也正如前文所述,这种调节可以是正向也可以是反向的,即尽管很多研究有“应

激条件下, 小胶质细胞激活”等表述, 但尚未明确脑区内环境变化与外界应激诱导的因果关系。

除了行为表征和病理机制等因素有待进一步探究之外, 探讨对社交行为障碍的有效干预治疗手段也是紧要任务。作为抑郁症、自闭症、狂躁症等精神类疾病的典型临床表征, 社交行为障碍在临床上现行治疗方案多为药物治疗佐以一定的心理干预。随着神经科学技术的发展, 且基于前额叶皮层在社交行为中的关键调节作用, 已有团队着手探究无创物理调控刺激前额叶皮层对社交障碍的改善作用^[81-82], 围绕无创物理调控中的超声技术, 本课题组就其在多种疾病诊疗中的研究与应用进行了综述^[83-85]。同时, 在前期研究中, 通过应用低强度聚焦超声靶向刺激前额叶皮层发现, 社交击败应激模型小鼠前额叶皮层的兴奋性神经元活动得到恢复, 其社交回避行为也得到相应改善^[82], 近期正在围绕低强度聚焦超声调控兴奋性神经元活动的神经机制开展进一步研究。未来, 期待进一步明确社交障碍的神经机制, 并探索安全、高效的物理调控方案, 为广大患者增添治愈福音。

参 考 文 献

- [1] 范进. 马克思的社会交往理论. 社会科学战线, 1994, 6: 35-42
Fan J. Social Science Front, 2019, 6: 35-42
- [2] 付雨鑫, 丁峰. 当代社会交往的特点及其对人的全面发展的促进作用. 牡丹江大学学报, 2009, 18(2): 94-95
Fu Y X, Ding F. Journal of Mudanjiang University, 2009, 18(2): 94-95
- [3] Liang B, Zhang L, Barbera G, *et al.* Distinct and dynamic ON and OFF neural ensembles in the prefrontal cortex code social exploration. *Neuron*, 2018, 100(3): 700-714.e709
- [4] Hiser J, Koenigs M. The multifaceted role of the ventromedial prefrontal cortex in emotion, decision making, social cognition, and psychopathology. *Biol Psychiat*, 2018, 83(8): 638-647
- [5] Gallagher M, Chiba A A. The amygdala and emotion. *Curr Opin Neurobiol*, 1996, 6(2): 221-227
- [6] Ledoux J. The amygdala. *Curr Biol*, 2007, 17(20): R868-R874
- [7] Arruda-Carvalho M, Clem R L. Prefrontal-amygdala fear networks come into focus. *Front Syst Neurosci*, 2015, 9: 145
- [8] McGarry L M, Carter A G. Inhibitory gating of basolateral amygdala inputs to the prefrontal cortex. *J Neurosci*, 2016, 36(36): 9391-9406
- [9] Felten D L, O'Banion M K, Maida M E. Netter's Atlas of Neuroscience. 3rd Ed. Philadelphia: Elsevier, 2015: 33-52
- [10] Hoover W B, Vertes R P. Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Struct Funct*, 2007, 212(2): 149-179
- [11] Rudy B, Fishell G, Lee S, *et al.* Three groups of interneurons account for nearly 100% of neocortical GABAergic neurons. *Dev Neurobiol*, 2011, 71(1): 45-61
- [12] Kamigaki T, Dan Y. Delay activity of specific prefrontal interneuron subtypes modulates memory-guided behavior. *Nat Neurosci*, 2017, 20(6): 854-863
- [13] Pi H J, Hangya B, Kvitsiani D, *et al.* Cortical interneurons that specialize in disinhibitory control. *Nature*, 2013, 503(7477): 521-524
- [14] Czeh B, Di Benedetto B. Antidepressants act directly on astrocytes: evidences and functional consequences. *Eur Neuropsychopharm*, 2013, 23(3): 171-185
- [15] Hinwood M, Morandini J, Day T A, *et al.* Evidence that microglia mediate the neurobiological effects of chronic psychological stress on the medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, 2012, 22(6): 1442-1454
- [16] Murugan M, Jang H J, Park M, *et al.* Combined social and spatial coding in a descending projection from the prefrontal cortex. *Cell*, 2017, 171(7): 1663-1677.e1616
- [17] Kim D, Jeong H, Lee J, *et al.* Distinct roles of parvalbumin- and somatostatin-expressing interneurons in working memory. *Neuron*, 2016, 92(4): 902-915
- [18] Xing B, Mack N R, Guo K M, *et al.* A subpopulation of prefrontal cortical neurons is required for social memory. *Biol Psychiatry*, 2021, 89(5): 521-531
- [19] Kuang X J, Zhang C Y, Yan B Y, *et al.* P2X2 receptors in pyramidal neurons are critical for regulating vulnerability to chronic stress. *Theranostics*, 2022, 12(8): 3703-3718
- [20] Bicks L K, Yamamuro K, Flanigan M E, *et al.* Prefrontal parvalbumin interneurons require juvenile social experience to establish adult social behavior. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1003
- [21] Yang S S, Mack N R, Shu Y, *et al.* Prefrontal GABAergic interneurons gate long-range afferents to regulate prefrontal cortex-associated complex behaviors. *Front Neural Circuit*, 2021, 15: 716408
- [22] Selimbeyoglu A, Kim C K, Inoue M, *et al.* Modulation of prefrontal cortex excitation/inhibition balance rescues social behavior in CNTNAP2-deficient mice. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaah6733
- [23] Scheggia D, Manago F, Maltese F, *et al.* Somatostatin interneurons in the prefrontal cortex control affective state discrimination in mice. *Nat Neurosci*, 2020, 23(1): 47-60
- [24] Cummings K A, Clem R L. Prefrontal somatostatin interneurons encode fear memory. *Nat Neurosci*, 2020, 23(1): 61-74
- [25] Girgenti M J, Wohleb E S, Mehta S, *et al.* Prefrontal cortex interneurons display dynamic sex-specific stress-induced transcriptomes. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 292
- [26] Bagalkot T R, Jin H M, Prabhu V V, *et al.* Chronic social defeat stress increases dopamine D2 receptor dimerization in the prefrontal cortex of adult mice. *Neuroscience*, 2015, 311: 444-452
- [27] Vassilev P, Pantoja-Urban A H, Giroux M, *et al.* Unique effects of social defeat stress in adolescent male mice on the Netrin-1/DCC pathway, prefrontal cortex dopamine and cognition (social stress

- in adolescent vs. adult male mice). *eNeuro*, 2021, **8**(2): ENEURO.0045-21.2021
- [28] Ali E F, Mackay J C, Graitson S, *et al.* Palatable food dampens the long-term behavioral and endocrine effects of juvenile stressor exposure but may also provoke metabolic syndrome in rats. *Front Behav Neurosci*, 2018, **12**: 216
- [29] Tan T, Wang W, Williams J, *et al.* Stress exposure in dopamine D4 receptor knockout mice induces schizophrenia-like behaviors via disruption of GABAergic transmission. *Schizophrenia Bull*, 2019, **45**(5): 1012-1023
- [30] Huang G B, Zhao T, Gao X L, *et al.* Effect of chronic social defeat stress on behaviors and dopamine receptor in adult mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, **66**: 73-79
- [31] Felipe R M, Oliveira G M, Barbosa R S, *et al.* Experimental social stress: dopaminergic receptors, oxidative stress, and c-Fos protein are involved in highly aggressive behavior. *Front Cell Neurosci*, 2021, **15**: 696834
- [32] Yan Z. Regulation of GABAergic inhibition by serotonin signaling in prefrontal cortex. *Mol Neurobiol*, 2002, **26**(2-3): 203-216
- [33] Cai X, Flores-Hernandez J, Feng J, *et al.* Activity-dependent bidirectional regulation of GABA(A) receptor channels by the 5-HT(4) receptor-mediated signalling in rat prefrontal cortical pyramidal neurons. *J Physiol*, 2002, **540**(Pt 3): 743-759
- [34] Yuen E Y, Jiang Q, Chen P, *et al.* Serotonin 5-HT1A receptors regulate NMDA receptor channels through a microtubule-dependent mechanism. *J Neurosci*, 2005, **25**(23): 5488-5501
- [35] Zhong P, Yan Z. Chronic antidepressant treatment alters serotonergic regulation of GABA transmission in prefrontal cortical pyramidal neurons. *Neuroscience*, 2004, **129**(1): 65-73
- [36] Datta D, Yang S T, Galvin V C, *et al.* Noradrenergic alpha1-adrenoceptor actions in the primate dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurosci*, 2019, **39**(14): 2722-2734
- [37] Luo L. Architectures of neuronal circuits. *Science*, 2021, **373**(6559): eabg7285
- [38] Adams J C, Mugnaini E. Immunocytochemical evidence for inhibitory and disinhibitory circuits in the superior olive. *Hearing Res*, 1990, **49**(1-3): 281-298
- [39] Gridchyn I, Schoenberger P, O'Neill J, *et al.* Optogenetic inhibition-mediated activity-dependent modification of CA1 pyramidal-interneuron connections during behavior. *Elife*, 2020, **9**: e61106
- [40] Kepecs A, Fishell G. Interneuron cell types are fit to function. *Nature*, 2014, **505**(7483): 318-326
- [41] Xu H, Liu L, Tian Y, *et al.* A disinhibitory microcircuit mediates conditioned social fear in the prefrontal cortex. *Neuron*, 2019, **102**(3): 668-682.e665
- [42] Zhang C, Zhu H, Ni Z, *et al.* Dynamics of a disinhibitory prefrontal microcircuit in controlling social competition. *Neuron*, 2021, **110**(3): 516-531.e6
- [43] Carceller H, Guirado R, Ripolles-Campos E, *et al.* Perineuronal nets regulate the inhibitory perisomatic input onto parvalbumin interneurons and gamma activity in the prefrontal cortex. *J Neurosci*, 2020, **40**(26): 5008-5018
- [44] Packer A M, Yuste R. Dense, unspecific connectivity of neocortical parvalbumin-positive interneurons: a canonical microcircuit for inhibition?. *J Neurosci*, 2011, **31**(37): 13260-13271
- [45] Hu H, Gan J, Jonas P. Interneurons. Fast-spiking, parvalbumin(+) GABAergic interneurons: from cellular design to microcircuit function. *Science*, 2014, **345**(6196): 1255-1263
- [46] Rajkowska G, J J, Miguel-Hidalgo, *et al.* Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiat*, 1999, **45**: 1085-1098
- [47] Cotter D, Mackay D, Chana G, *et al.* Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsoateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex*, 2002, **12**(4): 386-394
- [48] Paradise M B, Naismith S L, Norrie L M, *et al.* The role of glia in late-life depression. *Int Psychogeriatr*, 2012, **24**(12): 1878-1890
- [49] Verkhratsky A, Zorec R, Parpura V. Stratification of astrocytes in healthy and diseased brain. *Brain Pathol*, 2017, **27**(5): 629-644
- [50] Schroeter M L, Abdul-Khaliq H, Diefenbacher A, *et al.* S100B is increased in mood disorders and may be reduced by antidepressive treatment. *Neuroreport*, 2002, **13**(13): 1675-1678
- [51] Rajkowska G, Hughes J, Stockmeier C A, *et al.* Coverage of blood vessels by astrocytic endfeet is reduced in major depressive disorder. *Biol Psychiat*, 2013, **73**(7): 613-621
- [52] Lu C L, Ren J, Mo J W, *et al.* Glucocorticoid receptor-dependent astrocytes mediate stress vulnerability. *Biol Psychiat*, 2021, **92**(3): 204-215
- [53] Wang Q, Kong Y, Wu D Y, *et al.* Impaired calcium signaling in astrocytes modulates autism spectrum disorder-like behaviors in mice. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 3321
- [54] Yin Y N, Hu J, Wei Y L, *et al.* Astrocyte-derived lactate modulates the passive coping response to behavioral challenge in male mice. *Neurosci Bull*, 2021, **37**(1): 1-14
- [55] Frank M G, Baratta M V, Sprunger D B, *et al.* Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun*, 2007, **21**(1): 47-59
- [56] Wohleb E S, Hanke M L, Corona A W, *et al.* beta-Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat. *J Neurosci*, 2011, **31**(17): 6277-6288
- [57] Wohleb E S, Powell N D, Godbout J P, *et al.* Stress-induced recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior. *J Neurosci*, 2013, **33**(34): 13820-13833
- [58] Tanaka K, Furuyashiki T, Kitaoka S, *et al.* Prostaglandin E2-mediated attenuation of mesocortical dopaminergic pathway is critical for susceptibility to repeated social defeat stress in mice. *J Neurosci*, 2012, **32**(12): 4319-4329
- [59] Nie X, Kitaoka S, Tanaka K, *et al.* The innate immune receptors TLR2/4 mediate repeated social defeat stress-induced social

- avoidance through prefrontal microglial activation. *Neuron*, 2018, **99**(3): 464-479.e467
- [60] Hao T, Du X, Yang S, *et al.* Astrocytes-induced neuronal inhibition contributes to depressive-like behaviors during chronic stress. *Life Sci*, 2020, **258**: 118099
- [61] Oh S J, Lee J M, Kim H B, *et al.* Ultrasonic neuromodulation via astrocytic TRPA1. *Curr Biol*, 2019, **29**(20): 3386-3401. e3388
- [62] Cao X, Li L P, Wang Q, *et al.* Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nat Med*, 2013, **19**(6): 773-777
- [63] Nelson R J, Trainor B C. Neural mechanisms of aggression. *Nat Rev Neurosci*, 2007, **8**(7): 536-546
- [64] Zhou T, Zhu H, Fan Z, *et al.* History of winning remodels thalamo-PFC circuit to reinforce social dominance. *Science*, 2017, **357**: 162-168
- [65] Zhu H, Hu H. Brain's neural switch for social dominance in animals. *Sci China Life Sci*, 2018, **61**(1): 113-114
- [66] Ferguson B R, Gao W J. Thalamic control of cognition and social behavior via regulation of gamma-aminobutyric acidergic signaling and excitation/inhibition balance in the medial prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*, 2018, **83**(8): 657-669
- [67] Milad M R, Quirk G J. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 2002, **420**(6911): 70-74
- [68] Barrett D, Shumake J, Jones D, *et al.* Metabolic mapping of mouse brain activity after extinction of a conditioned emotional response. *J Neurosci*, 2003, **23**(13): 5740-5749
- [69] Burgos-Robles A, Vidal-Gonzalez I, Santini E, *et al.* Consolidation of fear extinction requires NMDA receptor-dependent bursting in the ventromedial prefrontal cortex. *Neuron*, 2007, **53**(6): 871-880
- [70] Likhtik E, Paz R. Amygdala-prefrontal interactions in (mal) adaptive learning. *Trends Neurosci*, 2015, **38**(3): 158-166
- [71] Yizhar O, Levy D R. The social dilemma: prefrontal control of mammalian sociability. *Curr Opin Neurobiol*, 2021, **68**: 67-75
- [72] Felix-Ortiz A C, Burgos-Robles A, Bhagat N D, *et al.* Bidirectional modulation of anxiety-related and social behaviors by amygdala projections to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 2016, **321**: 197-209
- [73] Tan Y, Singhal S M, Harden S W, *et al.* Oxytocin receptors are expressed by glutamatergic prefrontal cortical neurons that selectively modulate social recognition. *J Neurosci*, 2019, **39**(17): 3249-3263
- [74] Cunniff M M, Markenscoff-Papadimitriou E, Ostrowski J, *et al.* Altered hippocampal-prefrontal communication during anxiety-related avoidance in mice deficient for the autism-associated gene *Pogz*. *Elife*, 2020, **9**: e54835
- [75] Sun Q, Li X, Li A, *et al.* Ventral hippocampal-prefrontal interaction affects social behavior via parvalbumin positive neurons in the medial prefrontal cortex. *iScience*, 2020, **23**(3): 100894
- [76] Adkins J M, Lynch J F, 3rd, Hagerdorn P, *et al.* Anterior cingulate cortex and dorsal hippocampal glutamate receptors mediate generalized fear in female rats. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, **107**: 109-118
- [77] Admon R, Milad M R, Hendler T. A causal model of post-traumatic stress disorder: disentangling predisposed from acquired neural abnormalities. *Trends Cogn Sci*, 2013, **17**(7): 337-347
- [78] Mitchell A S, Chakraborty S. What does the mediodorsal thalamus do?. *Front Syst Neurosci*, 2013, **7**: 37
- [79] Delevich K, Tucciarone J, Huang Z J, *et al.* The mediodorsal thalamus drives feedforward inhibition in the anterior cingulate cortex via parvalbumin interneurons. *J Neurosci*, 2015, **35**(14): 5743-5753
- [80] Kelly E, Meng F, Fujita H, *et al.* Regulation of autism-relevant behaviors by cerebellar-prefrontal cortical circuits. *Nat Neurosci*, 2020, **23**(9): 1102-1110
- [81] Zhang J, Zhou H, Yang J, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates depression-like behaviors in a rat model of chronic unpredictable stress. *CNS Neurosci Ther*, 2021, **27**(2): 233-243
- [82] Wang Y, Bai Y, Xiao X, *et al.* Low-intensity focused ultrasound stimulation reverses social avoidance behavior in mice experiencing social defeat stress. *Cereb Cortex*, 2022, **32**(24): 5580-5596
- [83] 杨雪宁, 杨佳佳, 万柏坤, 等. 低强度聚焦超声对中枢神经调控作用研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2018, **45**(4): 422-431
- Yang X N, Yang J J, Wan B K, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2018, **45**(4): 422-431
- [84] 杨佳佳, 巨荣芳, 王发颀, 等. 超声技术在抑郁症诊疗中的作用研究及应用进展. *生物化学与生物物理进展*, 2020, **47**(1): 24-32
- Yang J J, Ju R F, Wang F Q, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2020, **47**(1): 24-32
- [85] 李春婵, 杨佳佳, 刘近贞, 等. 经颅超声在帕金森病治疗中的应用. *生物化学与生物物理进展*, 2023, **50**(1): 25-37.
- Li C C, Yang J J, Liu J Z, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2023, **50**(1): 25-37

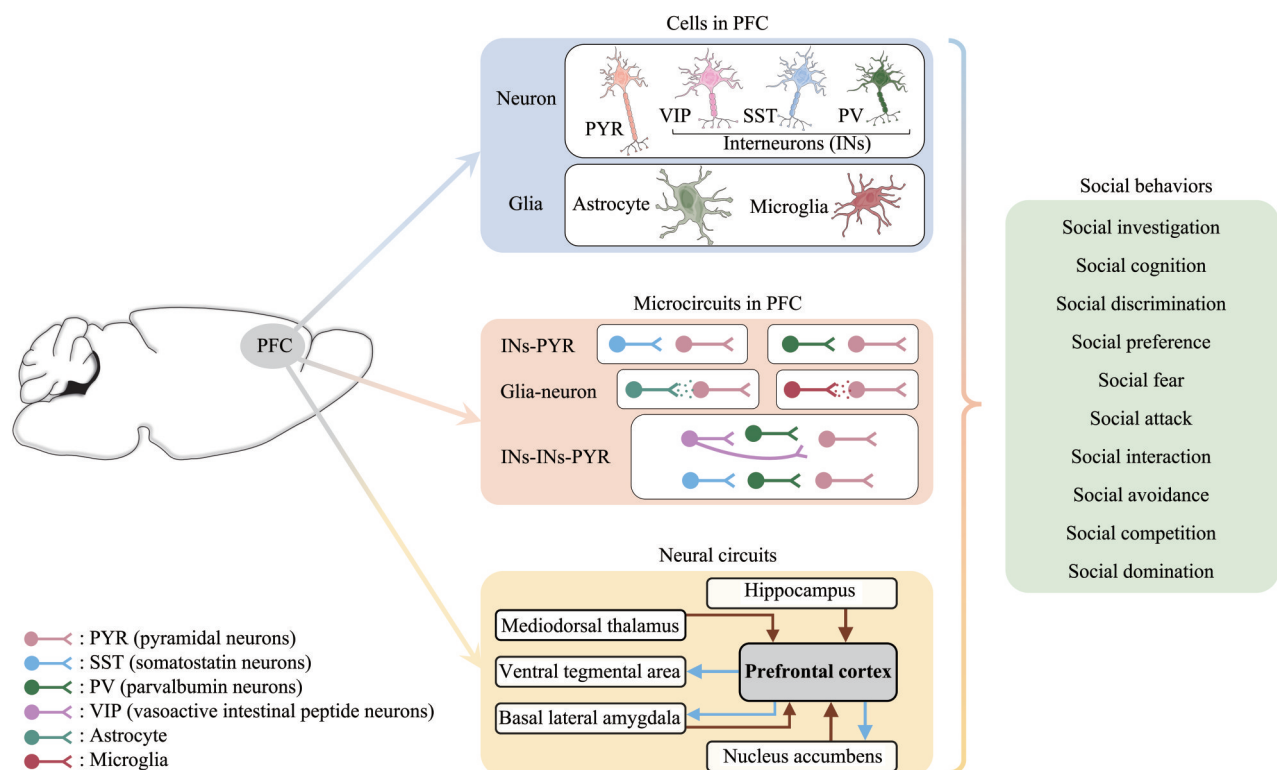
The Role of Prefrontal Cortex in Social Behavior*

WEI Gan-Jiang^{1)**}, WANG Ling^{1,2)**}, ZHU Jing-Nan¹⁾, WANG Xiao¹⁾, ZANG Yu-Ran¹⁾,
ZHENG Chen-Guang^{1,2)}, YANG Jia-Jia^{1,2)***}, MING Dong^{1,2)}

⁽¹⁾Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

⁽²⁾Tianjin Key Laboratory of Brain Science and Neuroengineering, Tianjin 300072, China)

Graphical abstract



Abstract Social behavior is extremely important for the physical and mental health of individuals, their growth and development, and for social development. Social behavioral disorders have become a typical clinical representation of a variety of psychiatric disorders and have serious adverse effects on the development of individuals. The prefrontal cortex, as one of the key areas responsible for social behavior, involves in many

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82202797, 82271218, 81925020), the China Post-doctoral Science Foundation (2022M712365), Key Lab for Neuroscience, Ministry of Education of China, and Key Lab for Neuroscience, National Health Commission of China, Peking University.

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-13002239369, E-mail: jiajia.yang@tju.edu.cn

Received: October 27, 2022 Accepted: April 14, 2023

advanced brain functions such as social behavior, emotion, and decision-making. The neural activity of prefrontal cortex has a major impact on the performance of social behavior. Numerous studies demonstrate that neurons and glial cells can regulate certain social behaviors by themselves or the interaction which we called neural microcircuits; and the collaboration with other brain regions also regulates different types of social behaviors. The prefrontal cortex (PFC)-thalamus projections mainly influence social dominance and social preference; the PFC-amygdala projections play a key role in fear behavior, emotional behavior, social exploration, and social identification; and the PFC-nucleus accumbens projections mainly involve social preference, social memory, social cognition, and spatial-social associative learning. Based on the above neural mechanism, many studies have focused on applying the non-invasive neurostimulation to social deficit-related symptoms, including transcranial magnetic stimulation (TMS), transcranial electrical stimulation (TES) and focused ultrasound stimulation (FUS). Our previous study also investigated that repetitive transcranial magnetic stimulation can improve the social behavior of mice and low-intensity focused ultrasound ameliorated the social avoidance behavior of mice by enhancing neuronal activity in the prefrontal cortex. In this review, we summarize the relationship between neurons, glial cells, brain projection and social behavior in the prefrontal cortex, and systematically show the role of the prefrontal cortex in the regulation of social behavior. We hope our summarization will provide a reference for the neural mechanism and effective treatment of social disorders.

Key words prefrontal cortex, social behavior, neuron, glial cells

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0509