

引发“战斗-逃跑”反应的神经环路机制*

曹 鹏** 王 倩

(中国科学院生物物理研究所, 脑与认知科学国家重点实验室, 北京 100101)

摘要 “战斗-逃跑”反应是人和动物面临生存威胁时, 产生的一系列应激行为和生理反应, 该反应有助于个体提高战斗或逃跑的能力, 以提高生存概率。过度或反复“战斗-逃跑”反应能诱发一类称为创伤后压力应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)的精神疾病。频繁的自然灾害和交通事故使我国人口受到 PTSD 的严重危害。要揭示 PTSD 的发病机理, 首先需要深入地了解引发“战斗-逃跑”反应的脑内神经环路和机制。本文综述了该研究领域的进展和亮点工作, 强调了该研究在国家相关领域中的重要性。

关键词 “战斗-逃跑”反应, 神经环路, 创伤后压力应激障碍

学科分类号 Q189

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0122

1 国内外研究现状和未来发展趋势

在长期的自然选择和进化过程中, 大脑可能逐渐形成了“专职神经元”, 用来监测环境中的威胁性感觉刺激。例如, 正对动物身体逐渐逼近的视觉运动目标往往意味着捕食者的逼近, 会被特定视觉神经元监测到并引发“战斗-逃跑”反应^[1]。在现代人类社会, 开车时迎面而来的逼近运动目标, 可能预示着交通事故即将发生, 同样引起司机的警觉反应。可见, “逼近运动目标(looming object)”是一种具有生物学意义的威胁性视觉刺激(图 1)。研究

者也普遍把“逼近运动目标”作为研究“战斗-逃跑”反应的经典视觉刺激^[2-6]。

基于损毁的早期实验结果暗示, 引发“战斗-逃跑”反应的视觉信息, 可能通过视觉皮层-视觉丘脑通路传入恐惧中枢杏仁核。这一传统观点在近年来不断受到挑战。越来越多的实验证据表明, 皮层下神经通路可能是引发“战斗-逃跑”反应的主要通路^[7-9]。“视网膜-上丘”属于典型的皮层下通路^[10], 可能是视觉系统监测威胁性视觉刺激的关键通路^[3-5]。例如, 在猫的上丘和家鸽及蛙的视顶盖(上丘的同源结构)中, 存在大量对逼近运动目标敏感的视觉单位^[3-5]。行为学实验也表明, 上丘参与动物的主动逃避^[11-12]和防御行为^[13-14]。然而, 这些研究并未揭示上丘中引发“战斗-逃跑”反应的关键神经元类型。

根据上丘神经元特异表达的蛋白质分子类型,

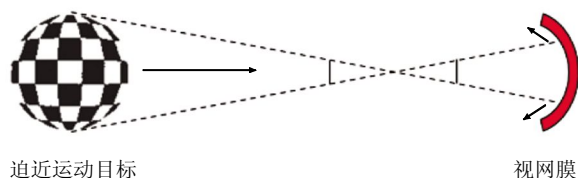


Fig. 1 Looming object is a biologically relevant visual stimulus of environmental threat

图 1 “逼近运动目标(looming object)”是一种具有生物学意义的威胁性视觉刺激

* 国家青年千人计划资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64888528, E-mail: pcao@ibp.ac.cn

收稿日期: 2016-04-08, 接受日期: 2016-04-11

上丘中存在小清蛋白(parvalbumin, PV)阳性、钙结合蛋白(calbindin, CB)阳性、钙视网膜蛋白(calretinin, CR)阳性、血管活性肠肽(vasoactive intestine peptide, VIP)阳性和生长激素抑制素(somatostatin, SST)阳性等多种神经元类型^[15-17]。上丘神经元类型众多, 究竟哪类神经元是引发“战斗-逃跑”反应的关键呢?

作为引发“战斗-逃跑”反应的关键神经元类型, 至少需要满足三个重要标准。第一, 该类神经元被激活后, 可以引发“战斗-逃跑”反应。第二, 该类神经元特异性地监测视野中的威胁性视觉刺激。第三, 该类神经元失活, 可大大削弱威胁性视觉刺激引发的“战斗-逃跑”反应。最近, 研究者^[18]在小鼠视觉中枢上丘中发现一类表达小清蛋白(parvalbumin, PV)的视觉神经元。此类神经元监测视野中的威胁性视觉刺激, 激活后引发小鼠的逃避和防御的行为反应, 而激活 SST+神经元, 不能引起这些行为反应。

这一研究有两个重要的科学意义: 第一, 揭示了上丘中对迫近运动目标特异性反应的视觉神经元的身份。自从 Frost 课题组^[9]在 1992 年首次发现视觉系统中存在对迫近运动目标视觉刺激敏感的神经元后, 此类神经元的存在性在不同动物的上丘中被不断验证^[3-5]。然而, 上丘中的视觉神经元有很多类型, 究竟是哪一类或几类上丘视觉神经元对迫近运动视觉目标特异地反应呢? 研究者使用光电极(optrode)技术记录了少量上丘 PV+神经元的视觉反应, 初步判断上丘 PV+神经元对迫近运动目标敏感^[18]。但是, 由于光电极记录到上丘 PV+神经元的概率较低, 限制了样本数量的增加。应使用脑内光纤钙成像技术对上丘中 PV+神经元群体进行记录, 可大大克服上述困难。第二, 这些结果暗示上丘 PV+神经元可能是引发“战斗-逃跑”反应的关键神经元类型。但是研究者依然需要对后两个标准进行细致的检验: 首先, 上丘 PV+神经元是否特异性地监测视野中的威胁性视觉刺激; 其次, 上丘 PV+神经元失活后是否可减弱威胁性视觉刺激引发的“战斗-逃跑”反应。

这一工作还发现, 上丘 PV+神经元通过中脑二叠体旁核(parabigeminal nucleus, PBGN)间接投射至杏仁核中心部; 激活这条通路可以引发强烈的逃避和防御行为反应^[18]。2015 年 4 月, 中国科学院深圳先进技术研究院王立平教授课题组报道: 一部分上丘神经元向外后侧丘脑核(lateral posterior

thalamic nucleus, LPTN)投射, 刺激这条神经通路可引发本能恐惧反应^[19]。结合这两个研究结果^[18-19]可以推测: 除了 PV+SC-PBGN 通路外, PV+SC-LPTN 通路也可能参与了“战斗-逃跑”反应。因此, 需要深入分析和对比 PV+SC-PBGN 和 PV+SC-LPTN 通路在引发“战斗-逃跑”反应中扮演的角色。

觉醒程度升高是“战斗-逃跑”反应的重要表现之一。这好比一把双刃剑, 一方面可以让人和动物在经历了威胁性刺激后进入警觉状态; 另一方面可能造成过度亢奋(hyperarousal), 而过度亢奋是创伤后压力应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)四个核心症状之一。而 PTSD 患者也常出现失眠和神经亢奋等病理症状。由于缺少切入点, 过度亢奋的形成机制尚不清楚。因此, 研究“战斗-逃跑”反应中觉醒程度提高的神经环路机制具有重要的意义。引起这些生理过程和病理表现的神经环路机制是什么? 这个研究将为揭示“战斗-逃跑”反应诱发过度亢奋这一病理现象迈出第一步。

综上所述, 国内外同行对“战斗-逃跑”反应神经环路机制的研究可归纳为: a. 皮层下“视网膜-上丘”通路被认为是加工处理威胁性视觉信息的重要视觉通路。b. 虽然已知上丘参与了威胁性视觉刺激引发逃避和防御行为, 但其中的关键神经元类型和神经编码机制还不清楚。c. 不清楚这些关键神经元类型如何通过下游神经通路引发逃避/防御行为和相关生理过程(例如觉醒程度增加)。建议针对这些关键科学问题, 以小鼠为模式动物, 结合光遗传学、在体光纤钙成像、离体脑片膜片钳记录、免疫组织化学等多种手段, 深入检验上丘视觉神经元在引发“战斗-逃跑”反应过程中扮演的角色, 并解析这些神经元下游神经通路的功能。

2 国家需求及重要意义

中国是一个自然灾害频繁发生的国家。自新中国建立以来, 以唐山大地震为代表的强地震发生过 6 次, 累计受灾人口超过 500 万人。中国道路交通每年发生超过 50 万起伤害性交通事故。幸免于难的灾民和伤者中约有 7%~23%会罹患 PTSD。无论是揭示 PTSD 的发病机理, 还是针对 PTSD 的治疗手段, “战斗-逃跑”反应的神经环路及其机制的阐明, 都是重要的突破口。深入研究“战斗-逃跑”反应与诱发 PTSD 之间的关系, 特别是揭示其关键神经环路, 将有望为 PTSD 的干预和治疗提

供重要的理论和新的思路。

致谢 感谢中国科学院生物物理研究所蛋白质科学研究平台赵旭东、滕岩、牛丽丽提供的帮助。

参 考 文 献

- [1] Fotowat H, Gabbiani F. Collision detection as a model for sensory-motor integration. *Annu Rev Neurosci*, 2011, **34**: 1–19
- [2] Wang Y, Frost B J. Time to collision is signalled by neurons in the nucleus rotundus of pigeons. *Nature*, 1992, **356**(6366): 236–238
- [3] Wu L Q, Niu Y Q, Yang J, *et al.* Tectal neurons signal impending collision of looming objects in the pigeon. *Eur J Neurosci*, 2005, **22**(9): 2325–2331
- [4] Nakagawa H, Hongjian K. Collision-sensitive neurons in the optic tectum of the bullfrog, *Rana catesbeiana*. *J Neurophysiol*, 2010, **104**(5): 2487–2499
- [5] Liu Y J, Wang Q, Li B. Neuronal responses to looming objects in the superior colliculus of the cat. *Brain Behav*, 2011, **77** (3): 193–205
- [6] Yilmaz M, Meister M. Rapid innate defensive responses of mice to looming visual stimuli. *Curr Biol*, 2013, **23**(20): 2011–2015
- [7] Morris J S, Ohman A, Dolan R J. A subcortical pathway to the right amygdala mediating "unseen" fear. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**(4): 1680–1685
- [8] Tamietto M, de Gelder B. Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals. *Nat Rev Neurosci*, 2010, **11**(10): 697–709
- [9] Hamm A O, Weike A I, Schupp H T, *et al.* Affective blindsight: intact fear conditioning to a visual cue in a cortically blind patient. *Brain*, 2003, **126**(Pt2): 267–275
- [10] Morin L P, Studholme K M. Retinofugal projections in the mouse. *J Comp Neurol*, 2014, **522**(16): 3733–3753
- [11] Sahibzada N, Dean P, Redgrave P. Movements resembling orientation or avoidance elicited by electrical stimulation of the superior colliculus in rats. *J Neurosci*, 1986, **6**(3): 723–733
- [12] Cohen J D, Castro-Alamancos M A. Neural correlates of active avoidance behavior in superior colliculus. *J Neurosci*, 2010, **30**(25): 8502–8511
- [13] Dean P, Redgrave P, Westerby G W. Event or emergency Two response systems in the mammalian superior colliculus. *Trends Neurosci*, 1989, **12**(4): 137–147
- [14] DesJardin J T. Defense-like behaviors evoked by pharmacological disinhibition of the superior colliculus in the primate. *J Neurosci*, 2013, **33**(1): 150–155
- [15] Cork R J, Baber S Z, Mize R R. CalbindinD28k- and parvalbumin-immunoreactive neurons form complementary sublaminae in the rat superior colliculus. *J Comp Neurol*, 1998, **394**(2): 205–217
- [16] Harvey A R, Heavens R P, Yellachich L A, *et al.* Expression of messenger RNAs for glutamic acid decarboxylase, preprotachykinin, cholecystokinin, somatostatin, proenkephalin and neuropeptide Y in the adult rat superior colliculus. *Neuroscience*, 2001, **103** (2): 443–455
- [17] Mize R R. Neurochemical microcircuitry underlying visual and oculomotor function in the cat superior colliculus. *Prog Brain Res*, 1996, **112**: 35–55
- [18] Shang C, Liu Z, Chen Z, *et al.* BRAIN CIRCUITS. A parvalbumin-positive excitatory visual pathway to trigger fear responses in mice. *Science*, 2015, **348**(6242): 1472–1477
- [19] Wei P, Liu N, Zhang Z, *et al.* Processing of visually evoked innate fear by a non-canonical thalamic pathway. *Nat Commun*, 2015, **6**: 6756

Neural Circuit Mechanism Underlying Fight-or-flight Response*

CAO Peng**, WANG Qian

(State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Fight-or-flight response is a series of behavioral and physiological reactions triggered by life-threatening stress. These reactions enable individuals to escape from or defend against environmental threats, thus increasing the survival rate in dangerous situations. Strong or repeated fight-or-flight response sometimes causes a type of mental disorder, namely post-traumatic stress disorder (PTSD). Frequent natural disasters and traffic accidents have endangered Chinese people with PTSD. PTSD treatment calls for understanding the fundamental neural circuit mechanisms underlying fight-or-flight response. In this review, we will summarize recent progress in this field, and emphasize the significance of this research field in China.

Key words fight-or-flight response, neural circuit, post-traumatic stress disorder (PTSD)

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0122

*This work was supported by a grant from Recruitment Program for Young Professionals

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64888528, E-mail: pcdo@ibp.ac.cn

Received: April 8, 2016 Accepted: April 11, 2016