

DOI: 10.13376/j.cbls/2015039

文章编号: 1004-0374(2015)03-0289-05



胡海岚,中国科学院神经科学研究所研究员,博士生导师;毕业于北京大学和加州大学伯克利分校,于2009年择优入选中国科学院“百人计划”,2012年获国家杰出青年科学基金,2013年获明治科学杰出奖;作为研究骨干参与“973”项目“人类智力的神经基础”与中科院先导“脑功能连接图谱”等多项重大计划。实验室致力于研究情绪与社会行为的分子与神经环路机制。近六年来在情绪效价的神经编码、抑郁症发生的核心分子机制,以及社会等级的神经基础等方向,取得了既有理论意义又有潜在应用价值的系统性原创成果,先后以独立通讯作者发表在国际顶级杂志 *Science* 两篇和 *Nature Neuroscience* 一篇,并受邀在 *Cell* 子刊 *Trends in Neuroscience* 发表封面英文综述。多次受邀在国际会议及世界知名大学研究所报告工作。

崔一卉,博士,毕业于法国巴黎第六大学,现为胡海岚实验室博士后。硕士期间参与“973”课题研究工作,于2008年获得华东师范大学优秀硕士论文。同年获得欧洲精英神经生物学硕博连读(4年)全额最高奖学金(Ecole des Neurosciences Paris-ile-de-France)并赴法就读神经生物学博士学位。博士期间还获得法国帕金森协会奖学金。自2008年以来以第一作者身份发表SCI论文数篇,专长电生理、行为学以及动物造模。研究领域包括学习与记忆以及老年痴呆症的分子机制,帕金森症的分子机制,皮层纹状体通路的突触可塑性多样性机制等。目前主要方向为抑郁症的神经环路及分子机制。

外侧缰核: 抑郁症的异度空间

崔一卉, 胡海岚*

(中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所, 上海 200031)

摘要: 抑郁症是一种非常常见且严重的精神疾病,探索抑郁症的核心分子机制,寻找更有效、更关键、更直接的抗抑郁症药物靶点,成为现今抑郁症研究的新热点。现综述归纳总结抑郁症神经环路中的关键核心脑区外侧缰核的神经环路及在情绪调控中的生理功能,重点阐述其在抑郁症中的角色。

关键词: 外侧缰核; 抑郁症; 神经环路; 分子机制

中图分类号: Q426; R749.4

文献标志码: A

Hunting the “black dog” of depression: the functional implication of lateral habenula

CUI Yi-Hui, HU Hai-Lan*

(Institute of Neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

收稿日期: 2014-11-26

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2011CBA00400); 中国科学院战略性先导科技专项(B类)(XDB02000000); 国家杰出青年科学基金项目(31225010)

*通信作者: E-mail: hailan@ion.ac.cn

Abstract: Depression is among the most common and most burdensome mental disorders today and has been a major research topic in neurosciences. In recent years, habenula, a brain structure that has critical roles in regulating stress response, aversive emotions and reward behaviors, has emerged as a major player in depression pathogenesis. In this review, we will discuss systematically the role of lateral habenula in emotion regulation and depression pathogenesis at the circuitry and cellular levels.

Key words: lateral habenula (LHb); depression; neural circuit; pathogenesis

抑郁症是一种非常常见且严重的精神障碍疾病, 主要症状表现为兴趣快感缺失, 持久的心境低落, 严重的甚至有自杀倾向。《韩非子·解老》载: 欲利甚于忧, 忧则疾生, 疾生而智慧衰, 智慧衰则失度量, 失度量则妄举动, 妄举动则祸难生。可见抑郁症自古以来就受到人们的关注。英国前首相丘吉尔长期罹患忧郁症, 他称忧郁症叫做“黑狗”。张国荣的《异度空间》将精神疾病在电影艺术中唱成绝响。据世界卫生组织(WHO)、世界银行和哈佛大学的一项联合研究统计, 全球抑郁症的发病率约为11%, 共有3.4亿抑郁症患者。在中国, 抑郁症已经成为仅次于心脏病的第二大疾患, 几乎每7个成年人中就有1个抑郁症患者, 给社会和家庭造成了巨大的经济和精神心理负担。

抑郁症的产生主要是由遗传、环境以及心理等多种因素共同造成。抑郁症患者症状的多样性和复杂性, 为清楚阐释抑郁症的病理生理学分子机制造成困难。过去的理论认为, 抑郁症是由于大脑内某些重要的神经调质, 如多巴胺、五羟色胺以及去甲肾上腺素等单胺能递质在脑内水平的失衡所导致的。这一理论的形成主要来源于经典的抗抑郁药物的作用机理, 包括单胺氧化酶的抑制剂、三环类药物以及单胺递质重摄取抑制剂等。这些药物的抗抑郁效果最初由于偶然被发现, 它们都可以通过不同方式延长相关单胺类神经调质在脑内的作用时效。尽管如此, 这一理论也存在颇多异议。最主要的问题在于, 这类抗抑郁药物发生作用的时间很慢。虽然患者服药后大脑中单胺类神经调质的水平会在几小时内恢复到正常水平, 但情绪的改善往往要到几周之后才会发生。因此, 近年来人们逐渐开始接受另一种神经可塑性的假说, 该假说认为, 抑郁症是大脑内和奖赏及情绪相关的神经环路在长期的负面情绪刺激下发生了可塑性的变化, 并最终导致了抑郁症的产生。那么参与抑郁症核心机制的神经环路究竟包括哪些脑区, 它们又是如何调节抑郁相关情绪的, 以及这些脑区神经活动发生变化的分子机制是什么, 这些问题已成为当今神经科学研究的前沿

热点。

近几年来, 越来越多的研究开始关注外侧缰核(lateral habenula, LHb)在情绪调节、动机性行为以及精神疾病特别是抑郁症中的作用。缰核是一个进化上相对保守的脑区^[1], 几乎存在于所有的脊椎动物中。缰核位于丘脑的后部上方靠近中线的地方, 是一个左右对称的小核团, 每一边的缰核又可以分为内侧缰核与外侧缰核两部分, 它们与松果体共同组成上丘脑。

实验表明, 刺激外侧缰核抑制五羟色胺能中心中缝背核及中缝核(dorsal raphe nucleus, DRN)和多巴胺能中心腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)的神经元活动^[2-4], 因此, 缰核被认为是中枢神经系统中单胺类神经调节系统中占有重要战略地位的负调控中心。正因为如此, 越来越多的人认为, 缰核在精神类疾病, 如抑郁症中, 扮演着重要的角色。事实上, 近年来关于抑郁模型动物及抑郁症患者的实验证据表明, 抑郁症的一些核心症状, 如绝望行为、快感缺失、睡眠紊乱等都与外侧缰核的异常神经活动相关^[5-8]。

1 外侧缰核的神经环路

外侧缰核由多个亚核团构成, 根据这些亚核团在解剖学上的位置, 主要分为两部分: 外侧缰核的外侧部分(LHbL)及内侧部分(LHbM)^[9-10]。外侧缰核主要通过髓纹(stria medullaris, SM)接受其他脑区的输入投射。其中LHbM主要接受边缘前脑, 包括来自下丘脑、视前外侧区、杏仁核及终纹核, 以及包括腹侧苍白球、无名质和斜束核在内的基底前脑的投射^[9,11]; 而LHbL主要接受来自基底神经节, 主要是苍白球内侧段的投射^[9,12]。通过这些平行的输入环路, 大量来自大脑皮层的信息都最终汇集在外侧缰核, 使其成为边缘系统与基底神经节环路的一个信息汇合点。这些信息在缰核内被汇集整合之后, 通过后屈束(fasciculus retroflexus, FR)向外投射到下游的脑干^[10,13]。外侧缰核的输出投射主要是谷氨酸兴奋性的, 投射脑区主要是一些单胺能核团,

其中包括多巴胺能中心腹侧被盖区 (VTA) 及中脑黑质致密带 (SNc)、五羟色胺能中心缝背核及中缝核 (DRN)、胆碱能的背外侧被盖区 (laterodorsal tegmentum) 以及肾上腺素能的蓝斑核 (locus coeruleus)。最近的研究结果表明, 虽然外侧缰核可直接输出兴奋性投射到以上单胺能脑区, 但大部分输出都要通过一个叫作前中部被盖核 (rostral medial tegmental, RMTg) 的抑制性脑区发生中转^[14-15], 因此, 对下游核团折射出抑制效应^[2,4,13,16], 如电刺激 Lhb 能抑制下游多巴胺能神经元的放电^[4], 损毁 Lhb 能增加多巴胺在其下游投射脑区的释放量^[17]。

值得一提的是, VTA 的一部分多巴胺能神经元以及 DRN 的一些五羟色胺能神经元也会反向投射回外侧缰核, 从而形成一个回馈环路^[9,18]。对 VTA 给予不同强度的电刺激, 缰核会呈现不同程度的被激活或者被抑制的效应, 如单脉冲电刺激 VTA 可以抑制 90% 外侧缰核神经元的活性; 相反地, 强直刺激 VTA 却可以增强外侧缰核神经元的活性^[19]。这可能是由于不同类型的电刺激所能募集到的 VTA 的输出神经元纤维束是不同的。事实上, 从 VTA 投射到外侧缰核的神经元既有兴奋性, 也有抑制性^[20-21]。2014 年, Root 等^[22]的研究更表明, 有一部分 VTA-Lhb 输出神经元共释放兴奋性和抑制性递质。

由此, 缰核作为一个重要的桥梁脑区, 通过以上的输入输出神经环路, 将前脑边缘系统以及基底神经节与中脑参与情绪调节的相关脑区相互连接起来。这种解剖学与功能上的紧密联系, 提示外侧缰核在奖赏机制与厌恶情绪, 以及与它们相关的精神类疾病中可能起到很重要的作用。

2 外侧缰核的生理功能及病理意义

2.1 外侧缰核在厌恶情绪调控中的作用

外侧缰核的一个重要作用是对厌恶情绪的编码^[13]。在体电生理数据表明, 如果给予实验猴一个厌恶刺激或与厌恶刺激偶联的信号, 如意外地对其眼部吹气, 实验猴的外侧缰核神经元的兴奋性会大大升高^[23]。有趣的是, 并非只有厌恶事件才能增加外侧缰核的兴奋性, 当错过给予实验对象所期盼的奖赏时, 外侧缰核同样也会表现出高出正常的神经元兴奋度。这些信息提示, 外侧缰核在奖赏行为中扮演的角色是对“厌恶”和“失望”的神经编码^[23]。

厌恶和失望等负面情绪能够引起外侧缰核的神经元兴奋度增高, 反之, 外侧缰核神经元的兴奋性

增高也能激发厌恶情绪。实验证明, 单侧给予外侧缰核深部脑电刺激 (deep brain stimulation, DBS) 导致对当下所处位置的条件性厌恶情绪^[23]。在大鼠探索行为学实验中, 利用光遗传学技术, 在外侧缰核的上游脑区苍白球内侧段给予光刺激也可以诱导出对于新环境的回避情绪^[12]。此外, 研究表明, 刺激外侧缰核投射至中脑单胺能核团的输出端不仅能引起被动回避这样的行为学效应, 还可以让当下的条件性厌恶情绪被记忆, 甚至可以引起动物的学习, 如它们会尝试去用鼻子触碰按钮以停止这种引起厌恶情绪的刺激^[25-26]。2013 年, Nair 等^[27]的研究也表明, 通过药物阻断外侧缰核的神经元活性, 能有效地抑制动物在强迫游泳 (一种经典的检测实验动物是否有抑郁症状的行为学) 中产生的抑郁情绪。以上的实验表明, 外侧缰核在调控厌恶情绪, 以及厌恶性学习和记忆中起着至关重要的作用。

2.2 外侧缰核在奖赏行为调控中的作用

有研究表明, 给予实验动物未知的奖赏能抑制外侧缰核的活性^[7,28]。与此同时, 外侧缰核还能编码关于奖赏可能性、奖赏大小以及奖赏即将到来的信息^[23,29]。然而, 在给大鼠缰核 DBS 刺激的时候, 研究者们发现, 不同频段的刺激能增加 (10 Hz) 或者减少 (100 Hz) 大鼠通过按按钮取糖水奖赏的次数^[23]。在体激活 VTA-Lhb 抑制性通路能引起动物的位置偏好行为, 而这种偏好也能够被 GABAA 受体阻断剂所抑制^[21]。

2.3 外侧缰核在精神类疾病调控中的作用

外侧缰核不仅可以被负面的情绪信号, 如失望、恐惧等激活, 而且其活性在多种抑郁动物模型和抑郁症患者中也会明显增加。Caldecott-Hazard 等^[30]用 ¹⁴C 标记的脱氧葡萄糖来指示不同脑区的代谢速率, 发现在几种不同的抑郁动物中, 外侧缰核的神经元活性都显著增高。Shumake 和 Gonzalez-Lima^[31]在天生抑郁动物中发现其外侧缰核的细胞色素氧化酶活性显著上调。无独有偶, 通过对抑郁症患者进行 PET 显像研究, Morris 等^[32]发现, 当抑郁症患者病症发作时, 缰核活性也随之升高。有趣的是, 临床上当给予缰核 DBS 刺激以使缰核神经元活性降低之后, 一些难治性抑郁患者的抑郁症状得到很大程度的缓解^[33]。以上所有证据都表明, 在抑郁模型动物及抑郁症患者中, 缰核的活性都会显著增高; 反之, 抑制缰核活性能缓解抑郁症状。

基于这样的现象, 研究者们开始关注抑郁症的分子机制, 包括为何缰核在抑郁动物, 如天生抑郁

或者急性习得性抑郁大鼠中会表现出过度兴奋^[6-7]。研究表明,在抑郁大鼠中,外侧缰核至VTA投射神经元的微小兴奋性突触后电流(miniEPSC)的频率相对于野生型大鼠显著增高,提示在缰核中,这种抑郁相关的过度兴奋状态有可能是通过突触中的变化所介导的^[6]。与此同时,细胞贴附式记录模式下记录的自发放电在抑郁大鼠中也显著地增多^[6-7]。为了探索介导这些缰核神经元活动变化的分子机制,胡海岚实验室通过高通量定量质谱筛选的方法,对抑郁动物和正常动物的缰核蛋白质组分进行了比较,发现在多种抑郁动物模型(包括天生抑郁、慢性温和性应激模型、急性习得性无助模型)中,缰核膜蛋白中 β CaMKII表达水平显著上调,引起突触后神经元兴奋性递质受体GluR1上膜,而这一现象在海马等脑区并没有被发现^[7]。这项研究成果表明, β CaMKII在外侧缰核中的表达增加是抑郁症发生的普遍机制,并且具有外侧缰核组织特异性。通过分子操作在外侧缰核人为上调 β CaMKII表达水平,在实验动物中引起行为绝望和快感缺乏等核心抑郁症状;电生理记录也再次证实了 β CaMKII上调之后外侧缰核细胞的miniEPSC频率和幅度以及自发放电频率都显著增高^[7]。这些证据说明, β CaMKII可能通过促进突触传递效率,增加动作电位输出,从而增强对下游单胺能核团的抑制作用,进而导致抑郁症的发生^[7](图1)。更重要的是,在抑郁动物缰核中降低 β CaMKII的水平可以引起多种抑郁表现的改善^[7]。这一系列结果首次阐明了外侧缰核神经元在抑郁症中过度兴奋的分子机制。最

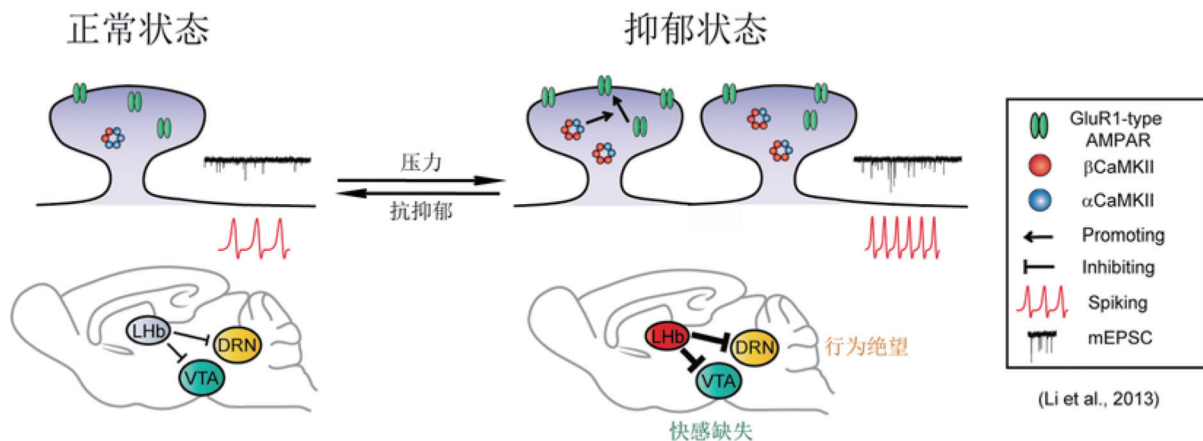
近, Malinow 实验室的实验结果表明,从苍白球(global pallidus)投向外侧缰核的神经末梢共释放GABA和Glutamate,而这种共释放的兴奋性/抑制性平衡在抑郁动物模型中则被打破,抑制性成分显著减少,从而导致缰核过度兴奋,引起抑郁样症状^[34]。这些工作不仅为抑郁症的发病机制提供了新的环路和分子机制,更为抗抑郁药物的筛选提供了新的靶点和策略。

3 总结与展望

抑郁症的成因及症状的多样性和复杂性,为阐释抑郁症的病理生理学分子机制提出了巨大的挑战。如何驯服抑郁的“黑狗”,拯救更多的抑郁症患者,如何将抑郁症扼杀在疾病的“摇篮”里,成为现如今的研究热点。探索抑郁症的核心分子机制,寻找更有效、更关键、更直接的抗抑郁药物靶点,将会成为当今抑郁症研究的新标杆。

[参 考 文 献]

- [1] Aizawa H, Amo R, Okamoto H. Phylogeny and ontogeny of the habenular structure. *Front Neurosci*, 2011, 5: 138
- [2] Wang RY, Aghajanian GK. Physiological evidence for habenula as major link between forebrain and midbrain raphe. *Science*, 1977, 197(4298): 89-91
- [3] Christoph G, Leonzio R, Wilcox K. Stimulation of the lateral habenula inhibits dopamine-containing neurons in the substantia nigra and ventral tegmental area of the rat. *J Neurosci*, 1986, 6(3): 613-9
- [4] Matsumoto M, Hikosaka O. Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature*, 2007, 447(7148): 1111-5



在正常情况下,外侧缰核对腹侧被盖区与背部中缝核有低水平的抑制作用。在抑郁症中,精神压力导致 β CaMKII表达量显著上升,导致外侧缰核神经元中兴奋性受体GluR1上膜,神经元兴奋性和突触传递效率均显著增强。外侧缰核的高度兴奋增强了对腹侧被盖区与中缝背核的抑制,进而导致快感缺失和行为绝望的抑郁表现。

图1 外侧缰核中 β CaMKII表达水平引发抑郁症的机制

- [5] Yang LM, Hu B, Xia YH, et al. Lateral habenula lesions improve the behavioral response in depressed rats via increasing the serotonin level in dorsal raphe nucleus. *Behav Brain Res*, 2008, 188(1): 84-90
- [6] Li B, Piriz J, Mirrione M, et al. Synaptic potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression. *Nature*, 2011, 470(7335): 535-9
- [7] Li K, Zhou T, Liao L, et al. β CaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression. *Science*, 2013, 341(6149): 1016-20
- [8] Aizawa H, Cui W, Tanaka K, et al. Hyperactivation of the habenula as a link between depression and sleep disturbance. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 826
- [9] Herkenham M, Nauta WJ. Afferent connections of the habenular nuclei in the rat. A horseradish peroxidase study, with a note on the fiber-of-passage problem. *J Comp Neurol*, 1977, 173(1): 123-46
- [10] Herkenham M, Nauta WJ. Efferent connections of the habenular nuclei in the rat. *J Comp Neurol*, 1979, 187(1): 19-47
- [11] Kowski AB, Geisler S, Krauss M, et al. Differential projections from subfields in the lateral preoptic area to the lateral habenular complex of the rat. *J Comp Neurol*, 2008, 507(4): 1465-78
- [12] Shabel SJ, Proulx CD, Trias A, et al. Input to the lateral habenula from the basal ganglia is excitatory, aversive, and suppressed by serotonin. *Neuron*, 2012, 74(3): 475-81
- [13] Hikosaka O. The habenula: from stress evasion to value-based decision-making. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(7): 503-13
- [14] Kauffling J, Veinante P, Pawlowski SA, et al. Afferents to the GABAergic tail of the ventral tegmental area in the rat. *J Comp Neuro*, 2009, 513(6): 597-621
- [15] Zhou TC, Fields HL, Baxter MG, et al. The rostromedial tegmental nucleus (RMTg), a GABAergic afferent to midbrain dopamine neurons, encodes aversive stimuli and inhibits motor responses. *Neuron*, 2009, 61(5): 786-800
- [16] Ji H, Shepard PD. Lateral habenula stimulation inhibits rat midbrain dopamine neurons through a GABA_A receptor-mediated mechanism. *J Neurosci*, 2007, 27(26): 6923-30
- [17] Lecourtier L, Defrancesco A, Moghaddam B. Differential tonic influence of lateral habenula on prefrontal cortex and nucleus accumbens dopamine release. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(7): 1755-62
- [18] Gruber C, Kahl A, Lebenheim L, et al. Dopaminergic projections from the VTA substantially contribute to the mesohabenular pathway in the rat. *Neurosci Lett*, 2007, 427(3): 165-70
- [19] Shen X, Ruan X, Zhao H. Stimulation of midbrain dopaminergic structures modifies firing rates of rat lateral habenula neurons. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34323
- [20] Hnasko TS, Hjelmstad GO, Fields HL, et al. Ventral tegmental area glutamate neurons: electrophysiological properties and projections. *J Neurosci*, 2012, 32(43): 15076-85
- [21] Stamatakis AM, Jennings JH, Ung RL, et al. A unique population of ventral tegmental area neurons inhibits the lateral habenula to promote reward. *Neuron*, 2013, 80(4): 1039-53
- [22] Root DH, Mejias-Aponte CA, Zhang S, et al. Single rodent mesohabenular axons release glutamate and GABA. *Nat Neurosci*, 2014, 17(11): 1543-51
- [23] Matsumoto M, Hikosaka O. Representation of negative motivational value in the primate lateral habenula. *Nat Neurosci*, 2009, 12(1): 77-84
- [24] Friedman A, Lax E, Dikshtein Y, et al. Electrical stimulation of the lateral habenula produces an inhibitory effect on sucrose self-administration. *Neuropharmacology*, 2011, 60(2-3): 381-7
- [25] Lammel S, Lim BK, Ran C, et al. Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature*, 2012, 491(7423): 212-7
- [26] Stamatakis AM, Stuber GD. Activation of lateral habenula inputs to the ventral midbrain promotes behavioral avoidance. *Nat Neurosci*, 2012, 15(8): 1105-7
- [27] Nair SG, Strand NS, Neumaier JF. DREADDing the lateral habenula: a review of methodological approaches for studying lateral habenula function. *Brain Res*, 2013, 1511: 93-101
- [28] Zhou TC, Good CH, Rowley CS, et al. Cocaine drives aversive conditioning via delayed activation of dopamine-responsive habenular and midbrain pathways. *J Neurosci*, 2013, 33(17): 7501-12
- [29] Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Nakahara H, et al. Multiple timescales of memory in lateral habenula and dopamine neurons. *Neuron*, 2010, 67(3): 499-510
- [30] Caldecott-Hazard S, Mazziotto J, Phelps M. Cerebral correlates of depressed behavior in rats, visualized using ¹⁴C-2-deoxyglucose autoradiography. *J Neurosci*, 1988, 8(6): 1951-61
- [31] Shumake J, Gonzalez-Lima F. Brain systems underlying susceptibility to helplessness and depression. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 2003, 2(3): 198-221
- [32] Morris JS, Smith KA, Cowen PJ, et al. Covariation of activity in habenula and dorsal raphe nuclei following tryptophan depletion. *Neuroimage*, 1999, 10(2): 163-72
- [33] Sartorius A, Kiening KL, Kirsch P, et al. Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(2): e9-11
- [34] Shabel SJ, Proulx CD, Piriz J, et al. Mood regulation. GABA/glutamate co-release controls habenula output and is modified by antidepressant treatment. *Science*, 2014, 345(6203): 1494-8