

DOI: 10.13376/j.cbls/2022084

文章编号: 1004-0374(2022)06-0742-07

习得性无助研究范式和神经机制研究进展

尧 丽*, 李 雪

(成都体育学院, 成都 610041)

摘 要: 习得性无助是指通过学习形成的对现实的无望和无可奈何的状态, 个体在可逃避厌恶情境中表现出逃避学习缺陷和情绪低落等。习得性无助研究范式贴切地模拟了人类习得性无助现象, 广泛应用于习得性无助现象及抑郁相关机制的研究。以实验动物和人类被试为对象的研究一致表明, 习得性无助行为与主动控制、动机相关的前额叶、纹状体等结构以及五羟色胺、多巴胺系统有关, 为习得性无助行为的神经环路机制研究及干预与治疗提供了新思路。

关键词: 习得性无助; 逃避缺陷; 研究范式; 神经机制

中图分类号: B842.3; R749.92 **文献标志码:** A

Research paradigms and neural mechanisms of learned helplessness

YAO Li*, LI Xue

(Chengdu Sport University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Learned helplessness is defined as the learning of independence between responding and outcome, and describes an escape or avoidance deficit in escapable situations following inescapable stress. Paradigms for a learned helplessness are established and widely applied in animals and human to explore the underlying neural mechanisms. Studies in experimental animals and human have consistently showed that active control and motivation-related structures, such as prefrontal cortex and striatum, as well as serotonin and dopamine systems, are involved in learned helplessness. These results may also have substantial implications for further exploring the neural circuit of learned helplessness, and its treatment.

Key words: learned helplessness; escape deficit; research paradigm; neural mechanism

习得性无助 (learned helplessness) 是指通过学习形成的对现实无望和无可奈何的状态^[1]。这一现象广泛存在于人类社会和动物中, 最早于 1965 年研究狗的恐惧行为时发现^[2]。研究表明, 狗在环境中遭受持续无法逃避且难以忍受的电刺激时, 不仅会产生恐惧情绪, 而且在随后可逃避的情境中也放弃逃避, 表现出逃避失败。1967 年, Seligman 团队设计了巧妙的实验, 构建了研究范式, 首次将个体通过学习表现出的逃避失败称为“习得性无助”^[3], 为深入研究习得性无助现象奠定了坚实的基础。习得性无助研究不仅推动了积极心理学领域的开创与蓬勃发展, 而且也为抑郁症的治疗提供了理论支撑和实验依据。因此, 本文综述了习得性无助的研究

范式和神经机制研究的最新重要进展。

1 习得性无助的研究范式

1.1 经典的习得性无助研究范式与主要结果

早期经典的习得性无助研究范式是基于对狗的行为研究构建的, 采用三组共轭实验设计: 可逃避组、不可逃避组、对照组。可逃避组动物通过撞击

收稿日期: 2022-02-20; 修回日期: 2022-04-24

基金项目: 四川省社会科学规划项目(SC21C009); 四川省自然科学基金项目(2022NSFSC1787); 四川省教育厅四川高校心理健康教育培训基地研究课题(2021SXJP030)

*通信作者: E-mail: psycho_yl@163.com

面板关闭足底厌恶的电击刺激;不可逃避组动物同时共轭地接受与可逃避组相同的电击,但其任何行为均不对电击的出现与终止产生影响;对照组动物则不接受任何电击。然后,所有组动物均在新的可逃避厌恶刺激情境中进行测试。结果显示,可逃避组和对照组动物一致表现出逃避行为,不可逃避组却表现出逃避失败,静静地等待电击结束^[4]。此研究范式中,可逃避组和不可逃避组接受相同强度、时间和模式的物理刺激,两组唯一的不同在于对刺激的控制(即某种结果的出现是否与某一行为有关)。因此,两者的行为差异可以解释为对电击控制的不同。不可逃避组动物习得了厌恶刺激的不可控性,从而在随后可逃避情境中表现出逃避缺陷(escape deficit),这种通过学习而形成的逃避缺陷即称为“习得性无助”。Maier 和 Seligman^[1]也基于对狗这一行为的研究概括了习得性无助理论,认为个体习得了环境事件的不可控性(事件出现与否和自己任何行为反应无关),建立了“事件的发生或终止与自己任何行为反应没有关联”的不可控预期,进而表现出习得性无助,包括动机、认知及情绪的缺陷。

随后,这一实验范式被广泛应用到大鼠、小鼠以及其他实验动物的研究中,结果一致表明,个体在经历持续不可逃避厌恶刺激后,在随后可逃避厌恶刺激情境中表现出逃避缺陷,即习得性无助行为^[5]。此三组设计同样也适用于以人为对象的研究:在研究中使用作用于人类被试的厌恶性刺激,如电击手指、手腕的热刺激、令人厌恶的噪音或者高难度的认知任务^[6],得到了类似于以实验动物为研究对象的结果。

在上述以狗为研究对象构建的经典范式中,狗在实验前对环境有丰富的主动控制经验(自己的某种行为反应会引起相应的结果出现),在经历持续不可逃避厌恶刺激处理后,原有对环境可控的认知遭到破坏,建立了环境不可控的预期,因此在随后表现出逃避缺陷,即习得性无助。这一过程关注的是环境刺激持续的应激作用,没有凸显个体主动努力然后放弃努力的过程。因此,经典范式用于研究习得性无助现象时,具有一定的适用范围和局限性,适用于有丰富控制经验的群体,比如自然状态下生长的狗、人类等,不适用于没有主动控制经验的群体。在以没有主动控制经验个体为研究对象时,需要突出个体主动努力应对然后挫败的过程,才能贴切地模拟人类习得性无助现象。因此,基于

经典范式改进的习得性无助范式重点关注个体主动应对然后挫败并表现出无助的过程。

1.2 改进的习得性无助研究范式与主要结果

基于经典习得性无助研究范式和理论研究,Yao 等^[7]改进了经典的习得性无助范式,称之为“LOC (loss of control) 范式”,以在实验室饲养的啮齿类动物中贴切地模拟人类习得性无助现象。LOC 范式仍然采用三组共轭设计,分为丧失控制组、共轭组和对照组,丧失控制组小鼠在条件操作箱中首先学习通过触碰鼻触关闭电击,习得对厌恶刺激的控制,然后其任何行为均不能关闭电击,直至完全丧失对厌恶刺激的控制;共轭组小鼠共轭地接受和丧失控制组完全相同的电击,但是始终无法控制电击;对照组仅放置相同的环境,不进行任何电击。最后,所有组小鼠均在新的可逃避厌恶刺激情境中进行测试,以评估其逃避行为。结果显示,对照组小鼠表现出正常的逃避行为,共轭组小鼠表现出显著的逃避缺陷,而丧失控制组小鼠比共轭组表现出更严重的逃避缺陷。在这一改进的范式中,丧失控制组和共轭组也接受了完全相同的物理刺激,两者唯一的不同仅在对电击的控制上。丧失控制组动物习得了环境中厌恶刺激从可控到不可控的转变,直至最终完全放弃努力尝试逃避,凸显了个体主动努力然后放弃努力的过程;而共轭组动物却持续被动接受慢性应激,未有类似的过程。因此,在实验室饲养的啮齿类动物中,丧失控制组表现出的逃避缺陷才被认为是个体通过学习而形成的无助,即真正的“习得性无助”;而共轭组表现出的逃避缺陷仅是持续慢性应激引起的,没有学习过程。两组之间的行为差异是由于丧失控制组个体学习了环境刺激从可控到不可控的转变,最终产生了环境不可控的认知与期望^[7-8]。因此,LOC 范式也被认为更为贴切地模拟了人类反复经历失败后产生的习得性无助现象,广泛适用于不同程度控制经验群体的习得性无助研究。

另一研究范式也延续了早期经典范式的思想,改进了强迫游泳范式,关注个体在不可逃避的水中的绝望行为,研究者将其称为“习得性绝望(learned despair)”^[9]。此范式也采用三组设计:强迫游泳组动物置于装满水的玻璃瓶中游泳 15 min,不可逃避水刺激;而可逃避组动物置于同样的玻璃瓶中游泳,但是水中有一个浮动平台,动物可以尝试爬上平台以逃避水刺激;以及空白对照组。然后,所有动物均在没有平台的水中进行游泳测试以评估其绝望行

为。结果显示,可逃避组和对照组动物在水中的不动时间没有显著差异,而强迫游泳组动物在水中的不动时间显著增加,说明了前期不可逃避水的经历导致个体随后表现出更多的绝望和无助行为。在这一范式中,动物在经历不可逃避的水刺激后表现出更多的绝望行为,类似于上述实验中动物经历不可逃避电击后表现出的无助行为。因此,此范式也可用于研究习得性无助现象。

2 习得性无助的神经基础

习得性无助行为范式为其神经机制研究奠定了基础。近年来,以实验动物和人为研究对象,习得性无助神经机制研究取得了重要进展,不仅探讨了参与的功能脑区,而且研究了其相互连接的神经回路调节习得性无助行为的过程。

2.1 动物习得性无助的相关神经基础

2.1.1 习得性无助调节相关功能脑区的活动

大量研究结合物理损毁、药理注射、在体微透析等生物学研究手段发现,习得性无助相关的功能脑区包括中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN)和腹内侧前额叶(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)等。

DRN脑区神经元释放的神经递质——5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)介导情绪过程、战斗/逃跑(fight/flight)行为。研究显示,正常动物经历不可逃避厌恶刺激后,在可逃避厌恶刺激情境中会表现出逃避缺陷,而DRN脑区损毁的动物却表现出正常的逃避行为^[10],说明DRN脑区参与个体无助行为形成过程。研究进一步观测了习得性无助个体DRN脑区c-Fos蛋白表达的变化,以评估DRN脑区神经元的活动水平,结果表明:相比于可逃避组,不可逃避组大鼠DRN脑区5-HT神经元的c-Fos蛋白表达显著升高,说明不可逃避厌恶刺激可以引起DRN脑区5-HT神经元活动增加^[11]。结合在体微透析技术,研究实时监测了动物无助行为形成过程中DRN脑区5-HT递质浓度的变化,结果显示:不可逃避厌恶刺激引起动物DRN脑区5-HT浓度显著升高;然而,在可逃避厌恶刺激情境中,动物在未学会逃避厌恶刺激时DRN脑区5-HT浓度显著升高,一旦动物学会逃避厌恶刺激后,DRN脑区5-HT浓度迅速降低,并快速恢复至正常水平^[12]。研究进一步揭示,个体的习得性无助行为与DRN脑区5-HT神经元钾离子通道功能变化有关^[13]。上述结果一致表明,个体在经历不可逃避厌恶刺激后表现出无助行为与DRN脑区5-HT神经元功能变化有关。

前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)接收和整合外界的感觉刺激,参与个体认知和执行等高级功能过程。研究表明,vmPFC作为前额叶皮层的亚区之一,有大量的谷氨酸能神经元投射到DRN脑区,调节个体情绪与行为反应^[14]。在大鼠接受可逃避或不可逃避厌恶刺激前,定位注射GABA_A受体的激动剂蝇蕈素(muscimol)以抑制vmPFC脑区的活动,结果发现两组大鼠在随后可逃避情境中一致表现出恐惧和逃避缺陷^[12,15],而且觅药行为增加^[16];然而,在大鼠接受可逃避或不可逃避厌恶刺激前,定位注射GABA_A受体的拮抗剂印防己毒素(picrotoxin)以激活vmPFC脑区,结果发现两组大鼠在随后可逃避厌恶刺激情境中均表现出逃避行为^[17]。进一步的研究揭示,不可控厌恶刺激导致个体产生的无助行为与PFC脑区星形胶质细胞ATP基础释放水平下降有关^[18]。在个体生长发育过程中,青春期PFC脑区的损伤会增加个体习得性无助行为发生的概率^[19],而且PFC脑区小清蛋白中间神经元功能缺陷也足以诱发个体无助行为的产生^[20]。这些结果直接证明,习得性无助行为的产生与PFC脑区功能变化有关。

中脑多巴胺(dopamine, DA)系统在个体奖赏、学习以及抑郁等方面发挥重要作用,参与调节个体习得性无助行为^[21-22]。基于改进的习得性无助实验范式研究表明,习得性无助动物在可逃避厌恶情境中表现出显著的逃避缺陷,与黑质致密部多巴胺神经元的基础活动增强、对自然奖赏刺激的反应性减弱有关^[21]。研究进一步结合光纤记录技术,直接观测了习得性无助过程中多巴胺神经元活动的变化,结果显示持续的不可控厌恶刺激改变了中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)多巴胺神经元的活动,重塑其对厌恶刺激的活动模式,并导致其对随后可逃避厌恶刺激的反应减弱,从而诱发习得性无助行为的产生^[23]。这些结果一致表明,习得性无助行为的产生与多巴胺神经元活动变化有关^[21,24]。综上,习得性无助行为的形成过程与主动控制相关的PFC脑区、DRN脑区5-HT神经系统及中脑多巴胺系统有关,这为习得性无助的神经回路机制研究奠定了基础。

2.1.2 习得性无助相关的神经回路机制

研究表明,PFC脑区的下行投射环路参与调节习得性无助行为,其投射的脑区包括DRN、中脑腹侧被盖区、纹状体(striatum)和杏仁核(amygdala)等^[15,17]。个体在经历不可逃避厌恶刺激后表现出的

逃避缺陷与 DRN 脑区激活有关, 而个体经历可逃避厌恶刺激后表现出正常的逃避行为, 与 vmPFC-DRN 回路激活有关^[5,14]。相关研究结合逆行示踪技术以标记脑区间功能连接, 在大鼠 DRN 脑区注射逆行追踪剂荧光金 (fluorogold) 后, 分别接受可逃避或不可逃避的厌恶刺激, 结果发现: 相比于不可逃避组, 可逃避组大鼠 vmPFC 脑区中荧光金标记的神经元 Fos 蛋白表达显著增加。这一结果直接证明, 可逃避厌恶刺激过程激活 vmPFC-DRN 脑区的投射回路, 从而避免无助行为产生^[14,25]。然而, 目前仍然缺乏通过光遗传技术特异性抑制 vmPFC 至 DRN 脑区投射回路的研究, 以验证 vmPFC-DRN 回路在习得性无助行为形成中的关键作用。

背侧纹状体 (dorsal striatum) 作为纹状体的一个亚区, 接受来自 vmPFC 脑区谷氨酸能神经元和黑质致密部 (substantia nigra compacta) 多巴胺能神经元的投射, 是个体在其行为与该行为的后果之间建立联结关系的重要脑区, 调控习得性无助行为^[26]。研究表明, 相比于经历不可逃避厌恶刺激的动物, 经历可逃避厌恶刺激的动物背侧纹状体脑区显著激活^[27]。Cabib 和 Puglisi-Allegra^[28] 回顾一系列的研究发现, 多巴胺神经元活动动态编码个体对应激的应对反应。个体初次面对不可逃避应激时, 总是会努力尝试控制或改变应激环境, 伏隔核 (nucleus accumbens) 脑区多巴胺神经递质浓度增加; 一旦个体知觉应激情境无法控制, 便会放弃努力, 同时多巴胺神经递质的浓度减少; 然而, 当个体学会控制应激环境时, 多巴胺神经递质浓度又会增加^[28-29]。这些结果说明, 多巴胺是参与 vmPFC、背侧纹状体、伏隔核以及黑质致密部等脑区往返功能连接介导习得性无助行为的重要神经递质。结合光纤记录和化学遗传技术研究发现, 氯胺酮 (katamine) 通过激活内侧 PFC 的多巴胺 1 型受体, 调节 VTA 脑区多巴胺神经元活动, 恢复其对厌恶刺激的反应, 从而改善不可控厌恶刺激引起的习得性无助行为^[23,30], 说明习得性无助行为与 PFC-VTA 通路的功能连接变化有关。

杏仁核是调节恐惧和条件性恐惧的关键脑区, 接收 vmPFC 的谷氨酸能神经元投射。1993 年, Maier 等^[10] 发现, 相比于可逃避组大鼠, 不可逃避组大鼠对可逃避厌恶刺激情境的恐惧反应显著增加。然而, 物理损毁大鼠杏仁核核团, 不可逃避组大鼠在经历不可逃避厌恶刺激后, 在可逃避厌恶刺激情景中仍然表现出逃避缺陷, 但恐惧反应消失。

进一步研究发现, 不可逃避组大鼠在经历不可逃避厌恶刺激后, 杏仁核脑区的胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic-AMP response binding protein, CREB) 表达显著上调^[10,31], 而且基底外侧杏仁核区的脑源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 基因表达也显著升高^[32]。这些结果说明, 杏仁核核团参与调节习得性无助行为相关的恐惧反应。杏仁核脑区同时也接收多巴胺神经元的投射。研究发现, 在经历不可逃避厌恶刺激后表现出习得性无助行为的大鼠, 其杏仁核脑区多巴胺代谢减少, 说明多巴胺递质的代谢紊乱可能是个体情绪和行为异常的重要机制之一^[33]。然而, 多巴胺神经递质参与杏仁核脑区调节习得性无助行为及恐惧情绪反应的机制有待进一步探讨。

海马结构作为调控学习记忆的关键脑区, 参与调节情绪相关的行为反应。研究表明, 反复经历不可逃避厌恶刺激后表现出无助行为的小鼠, 其海马树突棘密度显著降低, 小胶质细胞激活增加, 这与抗炎因子白细胞介素 (interleukin, IL)-10 减少有关^[34]。另外一项研究结合电生理技术, 探讨了习得性无助行为与海马 -PFC 脑区节律性振荡的关系。结果表明, 持续不可逃避厌恶刺激可以导致一部分大鼠产生习得性无助行为, 一部分大鼠却表现出耐受而不产生习得性无助行为; 厌恶刺激相关的条件刺激可引起习得性无助大鼠海马 θ 节律振荡的能量减少, 耐受型大鼠海马 θ 节律振荡的能量增加^[35]。 θ 节律振荡可以表征厌恶的信号, 与个体的恐惧和焦虑情绪有关; 其中 θ 节律振荡的能量与同步性增加, 在一定程度上预测了个体应对厌恶刺激的方式^[35-36]。因此, 无助动物表现出的逃避缺陷可能与海马 -PFC 脑区的 θ 节律振荡减弱有关。

然而, 目前的研究结果显示, 习得性无助行为的神经机制存在性别差异。上述结果主要在对雄性动物的研究中获得, 少数以雌性动物为对象的研究发现: 持续的不可逃避应激导致雌性动物表现出无助行为, 与接受相同处理的雄性动物的行为结果类似^[37-39]; 但是, 雌性动物在经历可逃避应激后, 其主动控制的过程没有减少或避免应激的负面影响, PFC 脑区也没有激活, 而应激暴露前药理激活 PFC 脑区却能够减少应激的负面影响^[37]。这些结果说明, 个体主动控制应激的神经机制存在性别差异, 但是持续不可控应激诱发雌性和雄性动物的无助行为与主动控制相关的 PFC 脑区活动有关。

综上, 5-HT 系统和多巴胺系统调控与动机、主动控制和情绪相关的 PFC、DRN、纹状体、海马和杏仁核等结构, 广泛参与习得性无助行为形成过程^[5,40]。个体主动努力遭到挫败, 动机、主动控制相关的 PFC 和纹状体等结构功能异常, 可能是习得性无助行为形成的关键。

2.2 人类习得性无助的相关神经机制

动物生活和实验环境单一, 而人类生活环境复杂多变, 因此基于实验动物取得的研究结果有必要在人类被试中进行验证。相较于实验动物, 人类习得性无助神经机制的研究更加复杂、困难。近几十年来, 为数较少的研究结合脑电 (EEG)、功能性磁共振成像 (fMRI) 等技术, 通过探讨人类控制环境事件相关的神经基础反映人类习得性无助行为发生的神经机制, 已证明人类控制环境事件的过程与前额叶、前扣带回 (anterior cingulate cortex)、次级躯体感觉皮层 (secondary somatosensory cortex) 等脑区的活动密切相关。

早期 EEG 研究发现, 个体控制厌恶刺激的过程与额叶活动相关。被试在面临可解决的计算任务时, 额叶皮层区域激活; 面临不可解决的计算任务时, 额叶皮层区域的激活减少^[41]。另一项研究设计了三个阶段的任务: 可控、控制缺失、控制恢复。可控和控制恢复阶段, 被试在提示音出现时进行按键反应, 以回避随后对食指的电击; 在控制缺失阶段, 被试有 50% 的概率按键也无法回避电击, 最后评定被试的控制感。结果表明, 当个体报告低控制感时, 控制缺失阶段的命令信号后负变化 (post imperative negative variation, PIVN) 显著增加, 表现出前扣带回皮层的激活^[42]。研究结合 fMRI 技术证明, 当个体知觉引起疼痛的电刺激不可控时, 次级躯体感觉皮层和前扣带回显著激活^[43]; 然而, 个体可以控制电刺激或者产生控制知觉后, 疼痛感显著降低, PFC 脑区显著激活^[44]。即使电刺激的强度不足以引起疼痛, 但个体一旦感受丧失对其的控制, 便足以引起个体前额叶与海马脑区之间的功能连接减弱^[45]。另外, 个体在强化学习过程中失去控制还能调节额叶 θ 波活动, 改变决策过程^[46]。这些研究一致表明, 个体对厌恶环境可控或不可控过程通过 PFC、前扣带回等脑区调控个体对环境的认知与行为反应。

个体对环境的控制过程不仅调控思维与认知过程, 同样也调节情绪相关过程。结合 fMRI 技术研究个体对恐怖的蛇视频控制过程的神经机制发现,

被试知觉可以控制蛇的出现时, 在蛇实际出现前的焦虑减少, 选择性激活 vmPFC 脑区^[47]。另一项对个体控制金钱奖赏的研究表明, 个体存在选择和控制在时, 纹状体脑区显著激活; 当个体有更强烈的控制愿望或者知觉控制有更多的主观价值时, vmPFC 更大程度地激活, 说明皮质-纹状体回路参与知觉控制和奖赏过程^[48]。这些证据和以实验动物为研究对象的结果一致, 表明皮层纹状体回路参与个体对环境事件控制的过程, 而这条连接回路的活动与奖赏学习、决策密切相关^[49], 表明个体成功控制环境事件在一定程度上可能是一种奖赏。因此, 丧失控制导致个体无助行为的产生, 可能与个体控制过程、奖赏学习以及决策系统损害有关。

3 小结与展望

个体对生活或环境应激事件的主动控制可调节 PFC、纹状体等结构以及 5-HT、多巴胺系统功能, 改善认知、动机和负性情绪反应, 提升个体幸福感和维持身心健康^[5]。然而, 现代社会中多重不可抗拒的压力破坏个体主动动机系统, 个体的主动努力遭到挫败, 导致个体心理和认知的改变, 表现出行为和精神障碍, 如习得性无助、抑郁等^[5,50]。因此, 个体主动动机反复遭到破坏是习得性无助行为形成的关键。习得性无助研究范式不仅贴切模拟了主动行为遭到挫败的过程, 而且还研究了个体主动应对应激的过程。以实验动物和人类为对象对习得性无助神经机制的研究一致表明, 习得性无助行为形成与主动控制相关的 PFC、纹状体等神经结构以及 5-HT、多巴胺系统功能异常有关。然而, 个体主动控制、应对应激过程的行为效应和神经机制存在性别差异, 男性获得对应激的主动控制, 能激活 PFC 脑区、减少应激反应^[25], 而女性却不能^[37]。这可能也为“女性在应激引起的相关疾病如抑郁中的发病率高于男性^[39]”提供了解释, 女性较少地从应激主动控制的过程中获益, 主动控制不会减少应激对女性个体的负面影响。研究显示, 药理激活 PFC 脑区也可以促进雌性个体的恢复, 减轻应激的负面影响^[37], 表明 PFC 脑区的活动对个体对应激、保持健康具有关键作用, 提示习得性无助神经机制的性别差异可能是研究情绪障碍发生表现出性别差异的突破口。

未来对习得性无助神经机制的研究, 不仅可以从无助行为发生的角度出发, 也可以探讨个体主动行为发生及主动行为遭到破坏的神经网络。纹状体

作为基底神经节接受输入信息, 不仅接收 PFC 脑区兴奋性谷氨酸能神经元的投射, 而且受中脑多巴胺系统的调控, 介导行为的发动与终止^[51-52], 因此有必要将习得性无助机制的研究聚焦于皮层 - 基底神经节 - 丘脑 - 皮层环路及其密切相关结构共同组成的情绪与行为的调节网络中, 这一网络的异常在习得性无助行为发生中居于核心地位, 也为习得性无助行为的干预与治疗提供了思路。

[参 考 文 献]

- [1] Maier SF, Seligman ME. Learned helplessness: theory and evidence. *J Exp Psychol Gen*, 1976, 105: 3-46
- [2] Overmier JB, Leaf RC. Effects of discriminative Pavlovian fear conditioning upon previously or subsequently acquired avoidance responding. *J Comp Physiol Psychol*, 1965, 60: 213-7
- [3] Overmier JB, Seligman ME. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *J Comp Physiol Psychol*, 1967, 63: 28-33
- [4] Seligman ME, Maier SF. Failure to escape traumatic shock. *J Exp Psychol*, 1967, 74: 1-9
- [5] Maier SF, Seligman ME. Learned helplessness at fifty: insights from neuroscience. *Psychol Rev*, 2016, 123: 349-67
- [6] Pryce CR, Azzinnari D, Spinelli S, et al. Helplessness: a systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression. *Pharmacol Ther*, 2011, 132: 242-67
- [7] Yao L, Li Y, Qian Z, et al. Loss of control over mild aversive events produces significant helplessness in mice. *Behav Brain Res*, 2019, 376: 112173
- [8] Huston JP, Silva MA, Komorowski M, et al. Animal models of extinction-induced depression: loss of reward and its consequences. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37: 2059-70
- [9] Jing L, Duan TT, Tian M, et al. Despair-associated memory requires a slow-onset CA1 long-term potentiation with unique underlying mechanisms. *Sci Rep*, 2015, 5: 15000
- [10] Maier SF, Grahn RE, Kalman BA, et al. The role of the amygdala and dorsal raphe nucleus in mediating the behavioral consequences of inescapable shock. *Behav Neurosci*, 1993, 107: 377-88
- [11] Grahn RE, Will MJ, Hammack SE, et al. Activation of serotonin-immunoreactive cells in the dorsal raphe nucleus in rats exposed to an uncontrollable stressor. *Brain Res*, 1999, 826: 35-43
- [12] Amat J, Paul E, Zarza C, et al. Previous experience with behavioral control over stress blocks the behavioral and dorsal raphe nucleus activating effects of later uncontrollable stress: role of the ventral medial prefrontal cortex. *J Neurosci*, 2006, 26: 13264-72
- [13] Hashimoto K, Yamawaki Y, Yamaoka K, et al. Spike firing attenuation of serotonin neurons in learned helplessness rats is reversed by ketamine. *Brain Commun*, 2021, 3: fcab285
- [14] Maier SF. Behavioral control blunts reactions to contemporaneous and future adverse events: medial prefrontal cortex plasticity and a corticostriatal network. *Neurobiol Stress*, 2015, 1: 12-22
- [15] Amat J, Baratta MV, Paul E, et al. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 365
- [16] Rozeske RR, Der-Avakian A, Watkins LR, et al. Activation of the medial prefrontal cortex by escapable stress is necessary for protection against subsequent inescapable stress-induced potentiation of morphine conditioned place preference. *Eur J Neurosci*, 2012, 35: 160-5
- [17] Amat J, Paul E, Watkins LR, et al. Activation of the ventral medial prefrontal cortex during an uncontrollable stressor reproduces both the immediate and long-term protective effects of behavioral control. *Neuroscience*, 2008, 154: 1178-86
- [18] Illes P, Rubini P, Yin HY, et al. Impaired ATP release from brain astrocytes may be a cause of major depression. *Neurosci Bull*, 2020, 36: 1281-4
- [19] Uliana D, Gomes F, Grace A. Prelimbic medial prefrontal cortex disruption during adolescence increases susceptibility to helpless behavior in adult rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019, 44: 98-9
- [20] Wang MH, Gallo NB, Tai YL, et al. Oligophrenin-1 moderates behavioral responses to stress by regulating parvalbumin interneuron activity in the medial prefrontal cortex. *Neuron*, 2021, 109: 1636-56
- [21] Yao L, Li Y, Diao Z, et al. Stress controllability modulates basal activity of dopamine neurons in the substantia nigra compacta. *eNeuro*, 2021, 8: ENEURO.0044-21
- [22] Diao Z, Yao L, Cheng Q, et al. Involvement of midbrain dopamine neuron activity in negative reinforcement learning in mice. *Mol Neurobiol*, 2021, 58: 5667-81
- [23] Wu MZ, Minkowicz S, Dumrongprechachan V, et al. Attenuated dopamine signaling after aversive learning is restored by ketamine to rescue escape actions. *Elife*, 2021, 10: e64041
- [24] Cai HW, Zhang P, Qi GJ, et al. Systematic input-output mapping reveals structural plasticity of VTA dopamine neurons-zona incerta loop underlying the social buffering effects in learned helplessness. *Mol Neurobiol*, 2021, 59: 856-71
- [25] Baratta MV, Zarza CM, Gomez DM, et al. Selective activation of dorsal raphe nucleus-projecting neurons in the ventral medial prefrontal cortex by controllable stress. *Eur J Neurosci*, 2009, 30: 1111-6
- [26] Balleine BW, O'Doherty JP. Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35: 48-69
- [27] Amat J, Christianson JP, Alekseyev RM, et al. Control over a stressor involves the posterior dorsal striatum and the act/outcome circuit. *Eur J Neurosci*, 2014, 40: 2352-8
- [28] Cabib S, Puglisi-Allegra S. The mesoaccumbens dopamine

- in coping with stress. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36: 79-89
- [29] Ly V, Wang KS, Bhanji J, et al. A reward-based framework of perceived control. *Front Neurosci*, 2019, 13: 65
- [30] Wu MZ, Minkowicz S, Dumrongprechachan V, et al. Ketamine rapidly enhances glutamate-evoked dendritic spinogenesis in medial prefrontal cortex through dopaminergic mechanisms. *Biol Psychiatry*, 2021, 89: 1096-105
- [31] Ilin Y, Richter-Levin G. ERK2 and CREB activation in the amygdala when an event is remembered as “Fearful” and not when it is remembered as “Instructive”. *J Neurosci Res*, 2009, 87: 1823-31
- [32] Storce A, Daniels S, Zhou Y, et al. A study of limbic brain derived neurotrophic factor gene expression in male Sprague-Dawley rats trained on a learned helplessness task. *Behav Brain Res*, 2019, 376: 112174
- [33] Muneoka K, Oda Y, Iwata M, et al. Monoaminergic balances predict non-depression-like phenotype in Learned Helplessness Paradigm. *Neuroscience*, 2020, 440: 290-8
- [34] Worthen RJ, Garzon Zigelboim SS, Torres Jaramillo CS, et al. Anti-inflammatory IL-10 administration rescues depression-associated learning and memory deficits in mice. *J Neuroinflammation*, 2020, 17: 246
- [35] Marques DB, Ruggiero RN, Bueno-Junior LS, et al. Prediction of learned resistance or helplessness by hippocampal-prefrontal cortical network activity during stress. *J Neurosci*, 2022, 42: 81-96
- [36] Hultman R, Ulrich K, Sachs BD, et al. Brain-wide electrical spatiotemporal dynamics encode depression vulnerability. *Cell*, 2018, 173: 166-80.e14
- [37] Baratta MV, Leslie NR, Fallon IP, et al. Behavioural and neural sequelae of stressor exposure are not modulated by controllability in females. *Eur J Neurosci*, 2018, 47: 959-67
- [38] Baratta MV, Gruene TM, Dolzani SD, et al. Controllable stress elicits circuit-specific patterns of prefrontal plasticity in males, but not females. *Brain Struct Funct*, 2019, 224: 1831-43
- [39] Bangasser DA, Cuarenta A. Sex differences in anxiety and depression: circuits and mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22: 674-84
- [40] Pizzagalli DA, Roberts AC. Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47: 225-46
- [41] Fretska E, Bauer H, Leodolter M, et al. Loss of control and negative emotions: a cortical slow potential topography study. *Int J Psychophysiol*, 1999, 33: 127-41
- [42] Diener C, Kuehner C, Flor H. Loss of control during instrumental learning: a source localization study. *NeuroImage*, 2010, 50: 717-26
- [43] Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, et al. Perceived controllability modulates the neural response to pain. *J Neurosci*, 2004, 24: 7199-203
- [44] Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, et al. Individual differences in the effects of perceived controllability on pain perception: critical role of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci*, 2007, 19: 993-1003
- [45] Wanke N, Schwabe L. Subjective uncontrollability over aversive events reduces working memory performance and related large-scale network interactions. *Cereb Cortex*, 2020, 30: 3116-29
- [46] Csifcsak G, Melsaeter E, Mittner M. Intermittent absence of control during reinforcement learning interferes with pavlovian bias in action selection. *J Cogn Neurosci*, 2020, 32: 646-63
- [47] Kerr DL, McLaren DG, Mathy RM, et al. Controllability modulates the anticipatory response in the human ventromedial prefrontal cortex. *Front Psychol*, 2012, 3: 557
- [48] Wang KS, Delgado MR. Corticostriatal circuits encode the subjective value of perceived control. *Cereb Cortex*, 2019, 29: 5049-60
- [49] Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 1458-63
- [50] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6: 211-24
- [51] Cui G, Jun SB, Jin X, et al. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*, 2013, 494: 238-42
- [52] Terra H, Bruinsma B, de Kloet SF, et al. Prefrontal cortical projection neurons targeting dorsomedial striatum control behavioral inhibition. *Curr Biol*, 2020, 30: 4188-200