

中脑多巴胺神经元位相性兴奋与行为强化^{*}

鞠平^{1,2} 王冬梅^{1,2} 李勇辉^{1,2} 郑希耕¹ 杨晓燕¹ 隋南¹

(¹中国科学院心理研究所, 北京 100101; ²中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘要 生理状态下,突然呈现的奖赏刺激可以诱发机体中脑多巴胺能神经元产生位相性兴奋。近期有研究认为,这种位相性兴奋直接反映了机体对奖赏的预期与实际奖赏间的差异,而此兴奋所导致的多巴胺释放可显著改变多巴胺能神经支配区域多巴胺的浓度,影响纹状体及其它边缘皮层区神经元的兴奋性,并介导神经突触效能发生长时程改变。经此方式,奖赏相关的环境变化对机体的行为产生即时和长期影响,这一过程可能是自然奖赏物及成瘾药物产生行为强化效应的基础之一。

关键词 行为强化;多巴胺;中脑边缘系统

中图分类号 B84; Q42

强化(reinforcement)最初是指经典条件反射中,条件刺激与非条件刺激间联系的加强,后来也用来指刺激与操作性行为间联系的加强。早期大量实验证实了中脑边缘多巴胺系统(mesocorticolimbic dopaminergic system, MLDS)在行为强化中发挥重要作用,但其作用机制一直是个富有争议的问题。

而作为 MLDS 介导行为强化效应的基础——中脑多巴胺神经元兴奋及其兴奋产生的多巴胺(dopamine, DA)释放一直被研究者所关注。生理情况下,中脑 DA 神经元的兴奋方式有两种,一种以单个锋电位(single spiking)的形式,另一种是簇状、群集式地兴奋发放(bursts firing)。在安静条件下,中脑 DA 神经元主要以单个锋电位的形式,不规则地放电,其放电频率在 4Hz 左右,但当某些外界环境刺

激呈现时,则以簇状兴奋为主,放电频率可达 10Hz 以上。相对于安静期间的自发放电,这种由特定外界环境因素诱发的,DA 神经元在一段时间内爆发式的兴奋被称为中脑 DA 神经元的位相性兴奋(phasic bursting activation)。此位相性兴奋可直接导致 DA 末梢释放的 DA 量增加(是相等数量单个锋电位发放所释放 DA 量的三倍),使 MLDS 中多巴胺浓度明显升高^[1]。

近期,随着可移动微电极、微透析、功能性脑成像等技术的应用,对中脑多巴胺神经元位相性兴奋

^{*} 国家重点基础研究发展计划(973)项目(CB515404)、国家自然科学基金重点项目(30230130、30170324)、中科院知识创新工程项目(KSCX2-SW-204-02)资助课题
通讯作者

- 2 Bienvu T, Der-Sarkissian H, Billuart P, et al Mapping of the X-breakpoint involved in a balanced X; 12 translocation in a female with mild mental retardation *Eur J Hum Genet*, 1997, 5: 105 ~ 109.
- 3 Billuart P, Bienvu T, Ronce N, et al Oligophrenin-1 encodes a rhoGAP protein involved in X-linked mental retardation *Nature*, 1998, 392: 923 ~ 926.
- 4 Billuart P, Chelly J, Carrie A. Determination of the gene structure of human oligophrenin-1 and identification of three novel polymorphisms by screening of DNA from 164 patients with non-specific X-linked mental retardation *Annales de Genetique*, 2000, 43: 5 ~ 9.
- 5 Fauchereau F, Herbrand U, Chafey P, et al The RhoGAP activity of OPHN1, a new F-actin-binding protein, is negatively controlled by its amino-terminal domain *Mol Cell Neurosci*, 2003, 23: 574 ~ 586.
- 6 Xiao J, Neylon CB, Hunne B, et al Oligophrenin-1, a RhoGTPase-activating protein (RhoGAP) involved in X-linked mental retardation, is expressed in the enteric nervous system. *Anat Rec*, 2003, 273: 671 ~ 676.
- 7 Xiao J, Neylon CB, Nicholson GA, et al Evidence that a major site of expression of the RhoGTPase activating protein, oligophrenin-1, is peripheral myelin *Neuroscience*, 2004, 124: 781 ~ 787.
- 8 Tentler D, Gustavsson P, Leisti J, et al Deletion including the oligophrenin-1 gene associated with enlarged cerebral ventricles, cerebellar hypoplasia, seizures and ataxia *Eur J Hum Genet*, 1999, 7: 541 ~ 548.
- 9 Bergmann C, Zerres K, Senderek J, et al Oligophrenin 1 (OPHN1) gene mutation causes syndromic X-linked mental retardation with epilepsy, rostral ventricular enlargement and cerebellar hypoplasia *Brain*, 2003, 126: 1537 ~ 1544.
- 10 Govek EE, Newey SE, Akerman CJ, et al The X-linked mental retardation protein oligophrenin-1 is required for dendritic spine morphogenesis *Nat neurosci*, 2004, 7: 364 ~ 372.

的过程(包括产生条件、部位、时程)有了更具体的揭示,并深化了对行为强化机制的理解。

一、环境刺激诱发位相性 DA 神经元兴奋

MLDS参与行为强化过程的基础之一是中脑 DA 神经元能够特异性地对外部与奖赏相关的环境刺激起反应,Hyland等(2002)在活体上利用移动电极技术,直接观测外部环境刺激对中脑 DA 神经元兴奋性的影响,结果也证实奖赏相关的刺激可以显著增强中脑 DA 细胞的放电频率,引发其位相性兴奋。进一步的研究发现 DA 神经元对环境刺激的反应具有以下特点:(1)针对非条件刺激:动物对非条件刺激的探索行为发生时伴随着 DA 神经元位相性兴奋;不同类型的奖赏可引起相似的 DA 细胞兴奋反应,但奖赏刺激与非奖赏引发的 DA 细胞兴奋方式不同;与特定奖赏刺激引发位相性兴奋相反,吸引动物注意但缺乏奖赏的刺激抑制 DA 细胞的兴奋性,厌恶刺激仅激活少量 DA 细胞。(2)针对条件刺激:大部分 DA 细胞在经典条件反射或操作性任务中,可被条件性刺激所激活;其反应区分强化刺激和中性刺激,而对听觉、视觉刺激的反应无区别。(3)整个学习过程中,最初对非条件刺激起反应,继而对条件性刺激起反应,学习完成后,则仅对于未预见的奖赏物及预见性的条件刺激起反应。这些结果提示:奖赏相关环境作用下,中脑区 DA 细胞的反应直接体现预期奖赏与实际奖赏之间的差异(temporal difference or prediction error),其中,DA 神经元的位相性兴奋可能起到从外部众多刺激中提取出对奖赏有预见性的刺激的作用^[2,3]。

DA 位相性兴奋可直接导致 DA 神经支配区域 DA 浓度升高,利用微透析、伏安法等方法进行的研究发现,强化任务过程中,边缘系统局部出现 DA 浓度的改变,且此改变也部分表现出与 DA 位相性兴奋相类似的特点:如在以食物为强化物的任务过程中,伏隔核(nucleus accumbens, NAc)处 DA 浓度升高,而此浓度升高和食物是否新异,食物给予的时间是否规律,以及是否已经建立了针对食物的操作式行为反应有关。当强化物与中性刺激结合形成经典条件反射后,单独呈现条件刺激也可使 NAc 中 DA 升高^[4];Legault等(2001)的研究发现新颖环境也会引起大鼠 DA 的释放,而且新颖环境和强化物引起的 DA 释放均主要源于腹侧背盖(ventral tegmental area, VTA),并可被 VTA 处注射谷氨酸拮抗剂所抑制。人体实验中,Zald(2004)利用正离子成像技术进行的研究也显示,以金钱作为奖赏物,未经预期的

奖赏刺激可使脑部 DA 浓度显著升高。

环境刺激诱发 DA 神经元兴奋的神经基础尚未明确,电生理研究表明中脑 DA 神经元的兴奋性受多处神经结构的影响,Coizet等(2003)的研究表明上丘神经元的兴奋对中脑 DA 神经元短潜伏期兴奋起重要的调节作用,而上位结构中如海马、PFC、边缘结构中的纹状体等均可影响 DA 神经元的兴奋性。

二、DA 神经元位相性兴奋产生行为强化效应

已有大量实验证实多巴胺神经元兴奋参与行为强化,在早期的颅内刺激实验中,发现中脑 DA 神经束处(A9、A10)能以最低刺激阈值形成自我颅内刺激且反应最强,而中脑中可以形成自我颅内刺激的仅限于 DA 细胞层,且自我颅内刺激的阈值及其行为反应的强度同刺激电极周围的 DA 神经元的分布密度成比例,这些结果提示在多环节通路中,中脑 DA 神经元兴奋是产生行为强化效应的重要一环。在局部给药实验中,促进 DA 释放的安非他明(amphetamine)在形成自身给药的同时,NAc 局部注射可形成条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)。诺米芬新(nomifensine)、可卡因(cocaine)等 DA 重摄取抑制剂于 NAc(特别是壳部)注射也均可以形成自身给药。

阿片肽、GABA 以及谷氨酸等多种神经递质可通过对 DA 神经元兴奋性的影响参与行为强化。研究表明,阿片激动剂的强化效应部分由 DA 介导,Johnson等(1992)的研究表明 μ 和 κ 受体激动剂都可以在 VTA 区形成自身给药,其机制可能是通过抑制 VTA 区的 GABA 能抑制性突触,对 DA 细胞产生去抑制作用。与此相一致,Ikemoto 和 David 等(1997)的研究发现 GABA 能抑制剂木防己苦毒素(picrotoxin)及荷包牡丹碱(bicuculline)可在 VTA 前部形成自身给药,而在 VTA 后部 GABA 受体激动剂蝇蕈醇(muscimol)也可形成自身给药,并伴随有 NAc 处 DA 浓度的改变,使用木防己苦毒素拮抗蝇蕈醇行为强化效应的同时也降低蝇蕈醇导致的 NAc 处 DA 浓度升高,因此 GABA 相关的强化效应也被认为是 DA 依赖性的,而导致 VTA 前后部结果不一致的原因可能是 VTA 区中具有 GABA 受体的不仅有 DA 神经元,也有 GABA 能抑制神经元。You(1998)的实验还表明,谷氨酸能神经至 VTA 的连接(如 PFC 至 VTA 投射)也由 DA 介导参与产生行为强化效应,局部电刺激及谷氨酸激动剂苯环己哌啶(phencyclidine)均可使 NAc 中 DA 浓度升高,而使

用谷氨酸离子通道受体的阻滞剂,则可以减弱多巴胺浓度的升高,并降低其强化效应。

三、DA 神经元位相性兴奋产生行为强化效应的机制

(一) DA 神经元位相性兴奋参与行为强化效应的行为机制 DA 神经元位相性兴奋参与行为强化的行为机制一直是行为学研究的重点。早期发现耗竭或损毁多处(前脑、外侧下丘脑等)的 DA 能传入可对动物已习得的操作条件反射产生类似熄灭训练的作用,也可抑制强化物的 CPP 效应,因此认为奖赏物的奖赏效应由 DA 直接体现,DA 释放被阻断时,类似于动物执行操作性任务但没有获得(或获得较少)奖赏物(reward devalue)的情形^[5]。但越来越多的研究表明这一理论的局限性, Franklin (1979)发现由 DA 耗竭所导致的压杆任务表现降低可以在某些外界刺激作用下恢复, Nishino 等(1987)对 VTA 中 DA 放电的研究否认了 DA 神经元放电同压杆行为之间的直接关系, Salamone (1995)更具体地比较了 NAc DA 耗竭与熄灭对压杆任务的影响,发现两者表现存在明显差异,当前研究则更倾向于支持 Robinson 和 Berrige 等(1993、1998)提出的理论,认为奖赏刺激诱发的 DA 释放除可产生即时的行为调节作用外,主要参与形成奖赏物的动机激励效应(incentive motivation),而并不直接参与中性刺激与强化刺激间的连接过程(条件化过程)以及基于奖赏物欣快感建立的动机成分。近期利用基因敲除小鼠进行以食物为奖赏物的 T 迷宫实验更证明了这一假说——实验中缺乏酪氨酸羟化酶的小鼠(dopamine-deficient, DD 小鼠,自身不能合成 DA)在经历学习阶段后,仅在任务表达阶段给予左旋多巴,其选择食物侧的行为同于野生型小鼠,但趋近食物的速度要慢于野生型(即 DA 缺失影响了相关奖赏刺激动机激励作用的形成)^[6]。

(二) DA 神经元位相性兴奋参与行为强化效应的神经机制 当中脑 DA 神经元位相性兴奋时,由此兴奋所释放的 DA 作用于广泛的 DA 投射区域(非部位选择性,包括皮层线索呈现区域及运动支配区域的神经元),主要通过各处突触传递的长时程影响,来产生其行为强化效应。DA 投射区域中,纹状体、前额叶皮层(prefrontal cortex PFC)均参与强化过程,海马、杏仁核等区的突触可塑性也受 DA 的影响,但该影响在强化过程中的实际意义尚待进一步明确。下文主要介绍 DA 通过纹状体及 PFC 参与行为强化过程的可能神经机制。

纹状体是基底神经节中的重要结构,接受几乎所有皮层区域的传入投射(主要为谷氨酸能),其传出控制基底神经节的运动输出(通过纹状体-苍白球-丘脑-皮层环路),直接参与行为的发动和控制,可分为腹侧和背侧两部分,腹侧纹状体主要结构为 NAc,参与操作任务习得的过程。Hernandez 等(2002)发现在大鼠完成训练后立即 NAc 局部注射蛋白合成抑制剂可干扰短期内食物强化压杆任务的建立,背侧纹状体同 NAc 类似,也接受皮层、DA 神经(源自黑质致密部)投射,是影响习惯建立(habit learning)的关键结构。以纹状体解剖结构为基础, Reynolds 等(2002)的研究认为皮层传入对纹状体投射神经元的支配是影响纹状体行为控制功能的关键因素,而皮层-纹状体间突触传递效应受三种因素的影响:突触前皮层传入的兴奋性、突触后纹状体投射神经元的兴奋性以及局部 DA 浓度。一般情况下,纹状体 DA 浓度稳定在一个狭窄范围内,而如前所述,当未预期的奖赏呈现时,同奖赏相关的信息经由 DA 位相性兴奋导致的 DA 释放传递到 DA 支配区,一方面,影响皮层对感觉和记忆信息的处理,并对皮层至纹状体的神经支配起聚焦和增强效应(DA 的门控作用),影响即时的行为反应^[7];另一方面,因为 DA 位相性兴奋可持续较长时间(其锋间期间隔较长,而每次簇状放电可包含 15 个以上的锋电位),所致的 DA 浓度升高可持续 300ms 以上,在时程上要长于相应的行为反应,所以可引发持久的后续效应——包括对皮层及纹状体突触可塑性产生影响,这一后续效应是 DA 位相性兴奋生理功能中的重要部分,并被认为是产生行为强化的基础之一。

Schultz 等(1998)认为 DA 发挥强化效应的基础在于当 DA 神经元兴奋使纹状体处较大范围内 DA 浓度的一过性升高时,基于 DA 作用的特点,纹状体中只有那些同时也正被皮层传入所兴奋的神经元才对此 DA 浓度信号起反应,亦即位相性 DA 神经元兴奋引发的 DA 释放选择性地作用于那些在兴奋时程上同强化物行为反应相关的皮层-纹状体神经连接上,对这些连接的传递效率发生长期的影响。作为体现神经可塑性改变的两种电生理现象,长时程增强(long-term potentiation, LTP)及长时程抑制(long-term depression, LTD)直接与突触传递效率相关,而已有实验表明:NAc 上由刺激 PFC 及海马 CA1 的投射纤维所诱发的 LTP 均受 DA 的影响。Yong 等(2004)在脑片实验中发现 DA 可减弱 NAc 中谷氨酸突触的 LTP,其他 DA 受体激动剂及安非

他明也有此效应。Wolf等(2003)认为 DA调节 NAc 中 LTP的作用可能依赖 D1受体,该受体激活后可促进 AMPA受体 GluR1亚单位的磷酸化,并增加其在细胞表面的表达。

前额叶皮层也是中脑边缘皮层系统中的一部分,接受源于 VTA的 DA支配,同时也发出神经纤维投射于 NAc、VTA,前额叶皮层汇集和组织多种感觉信息(包括内部感觉信息),通过纹状体及 VTA的神经投射直接影响机体反应并参与行为强化,中脑 DA神经元的位相性兴奋,也可通过升高 PFC局部 DA浓度,改变 PFC局部的突触可塑性,影响 PFC对海马区及其他区域信息的储存和传递,并进而影响 PFC对纹状体的支配,发挥其行为强化效应。自身给药,自我颅内刺激及 CPP等多项实验均证实了 PFC在行为强化中的作用。针对 DA位相性兴奋及 DA浓度改变对 PFC突触可塑性的影响也已进行了大量研究,Gurden等(1999、2000)进行的一系列研究发现可增加 PFC DA浓度的一定频率(50Hz)电刺激 VTA时,可持续增强刺激海马在 PFC所导致的 LTP,而且此效应与皮层 DA浓度高度相关,当电损毁 VTA导致皮层 DA浓度下降时,可使此 LTP急剧下降。离体(脑片)实验中也发现 DA可易化谷氨酸所致 PFC中的 LTD,其具体机制可能为 DA作用于 DA(主要为 DA1)受体,影响谷氨酸 NMDA受体及非 NMDA受体活性,增加突触后去极水平,从而在受到强直刺激时突触后钙内流增多,PKA途径可能参与此调节过程,并可能通过 CREB途径巩固已形成的 LTP。

综上所述,DA神经元的位相性兴奋可影响多处神经突触传递的效率,作用于纹状体和皮层,除影响各处暂时的突触传递,DA升高所致突触传递效率的改变,还可能参与奖赏相关的学习过程,形成相关奖赏物的动机激励效应。在整个行为强化过程中,DA神经元的位相性兴奋作为强化信息的神经化学信号发挥其作用。

四、位相性 DA神经元兴奋及 DA释放与成瘾药物的强化效应

成瘾药物的一个基本特性是可以影响 MLDS的功能,直接(精神兴奋性药物)或间接(非精神兴奋性药物)作用于 NAc或 PFC等处的 DA突触前后,增加 DA的释放或抑制 DA的重摄取,从而升高特定区域 DA的浓度。自然强化物及条件强化物通过位相性 DA神经元兴奋引发 DA释放,而成瘾药物不同于前两者,它所致的 DA升高直接通过血液循

环到达脑部关键区域,作用直接,效应产生时间快,DA升高幅度大,而且无自然奖赏物的习惯化现象^[8]。这种 DA升高介导行为强化效应的途径与位相性 DA神经元兴奋的效应机制部分类似——机体将此强大的 DA信号不仅同外部环境刺激相联系也同内部感受药物浓度的化学感受器的兴奋传入相联系,从而形成新的强化刺激。在反复使用成瘾药物之后,神经突触前后结构也发生长时程改变,机体出现药物直接行为效应改变的同时,与药物相伴随的环境线索也具有了较强的动机激励效应,这一过程参与用药者觅药习惯的养成以及强迫性觅药行为的发生。

五、结语

与强化刺激相关的中脑 DA神经元位相性兴奋及所造成的边缘系统中(关键部位为 NAc)DA浓度的改变,被认为在自然强化物及药物的强化效应中起关键作用。近期神经生理和行为学实验的研究,倾向于认为这一过程主要由机体对奖赏的预期与实际奖赏之间的差异所诱发,该过程影响边缘区域不同神经结构的兴奋性,介导产生神经连接的长时程改变,发挥其瞬时和长期的行为效应,参与行为强化。类似过程也参与介导成瘾药物对觅药行为的强化效应,并在多方面促进强迫性觅药行为的发生。

参 考 文 献

- 1 Cooper DC. The significance of action potential bursting in the brain reward circuit. *Neurochem Int*, 2002, 41: 333 ~ 340.
- 2 Schultz W. Getting Formal with Dopamine and Reward. *Neuron*, 2002, 36: 241 ~ 263.
- 3 Schultz W. The reward signal of midbrain dopamine neurons. *News Physiol Sci*, 1999, 14: 249 ~ 255.
- 4 Joseph MH, Datla K, Young AM. The interpretation of the measurement of nucleus accumbens dopamine by in vivo dialysis: the kick, the craving or the cognition? *Neurosci Biobehav Rev*, 2003, 27: 527 ~ 541.
- 5 Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5: 483 ~ 494.
- 6 Robinson S, Sandstrom SM, Denenberg VH, et al. Distinguishing whether dopamine regulates liking, wanting, and/or learning about rewards. *Behav Neurosci*, 2005, 119: 5 ~ 15.
- 7 Horvitz JC. Dopamine gating of glutamatergic sensorimotor and incentive motivational input signals to the striatum. *Behav Brain Res*, 2002, 137: 65 ~ 74.
- 8 Di Chiara G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol*, 1999, 375: 13 ~ 30.