科学家揭示优势地位下降导致抑郁的神经机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21692.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家揭示优势地位下降导致抑郁的神经机制。

抑郁症是影响人类最严重的精神疾病之一，全球大约有超过3.5亿的人被抑郁症困扰，但它背后的发病机制人们还知之甚少。浙江大学医学院脑科学与脑医学学院胡海岚教授团队历经6年实验，建立了优势等级下降导致抑郁样行为的动物模型，并揭示了这一过程中的关键神经机制。相关成果于1月24日在《细胞》杂志发表。

论文审稿人认为，该项研究建立了更接近于人类社会情况的抑郁症小鼠模型，并提供了令人信服的实验与证据。

王者的滑铁卢



胡海岚团队。(浙大供图)

优势等级在人类社会与动物世界中普遍存在。为了在实验室的场景中测试动物的优势等级地位，胡海岚团队早在2011年在《科学》杂志首次引入并标准化了钻管测试的方法，通过在管中的输赢判断小鼠的优势等级：让两只小鼠在只容一只小鼠通过的管道中相遇，狭路相逢优者胜，等级高的小鼠会在30秒内将对方逼退。

无论是人类还是动物，社会等级都对其身心健康有着重要影响。动物行为学家珍妮·古道尔通过对黑猩猩的细致观察，发现原本处于高等级的黑猩猩在退位后会出现绝食、停止社交等抑郁相关行为。

一项关于美国移民的研究表明，移民后社会地位往往会下降，他们患抑郁症的风险是正常人的近3倍。

对于这些现象背后的脑机制，论文通讯作者胡海岚十分好奇。人类抑郁症中的90%是由社会(社交)因素引发的，优势等级地位作为社会因素的重要方面，将是我们研究抑郁症的一个突破口。对于科学家来说，第一步是要在实验室构建能模拟这一过程的动物模型。于是，钻管测试中胜出的王者阿尔法成了天选之鼠。

在新的钻管测试中，研究人员悄悄堵住了鼠小弟身后的通道。很快，鼠小弟发现没有了退路，向前冲是它唯一的选择。它硬着头皮向阿尔法发起了推挤。来回多次推挤后，阿尔法出管。

经历连日的被迫失败，阿尔法失去了往日的霸气，即使在没有人为干涉的情况下，
王者也开始主动认怂为鼠小弟让道。

这说明了它丧失了原来的优势地位。论文第一作者范郑晓博士说。回到日常群居生活，阿尔法也更倾向于将昔日的宝座——相对温暖的位置让给鼠小弟。当然，这也是科学家测试其优势等级的一项实验。

随后进行的强迫游泳实验和糖水偏好行为实验显示，阿尔法出现了明显的抑郁样行为。范郑晓说，小鼠阿尔法的经历从某种程度上模拟了人类世界优势地位下降导致抑郁症的情况。在这个全新的动物模型上，研究人员得以进一步开展实验，研究其背后的神经机制。

被迫失败如何引发抑郁

阿尔法为何会有这些变化，科学家需要深入小鼠的大脑，观察其大脑层面究竟发生了什么，才能给出基于物质证据的科学回答。

范郑晓介绍，他们首先通过实验排除了单纯连续输的原因。原本等级较低的小鼠即使连连输给认识的比自己等级高的小鼠，也不会产生抑郁。抑郁样行为发生且只发生在优势地位速降的高等级小鼠身上，这一情况提示，原因可能与预期与现实之间的落差相关。

1997年，Wolfram Schultz和他的同事提出奖赏预测误差理论，当个体没有获得预期中的奖励时，大脑的负责让人愉悦的奖赏中心VTA会被抑制，从而产生一种厌恶情绪。

通过一系列实验，胡海岚团队认为奖赏预测误差正是外部经历转化为大脑变化的导火索，它介导了由社会地位下降而引发的抑郁样行为。在被迫失败情境中，高等级小鼠对获胜有较高的预期，意外失败后，心理落差会产生负性的奖赏预测误差。而低等级的小鼠对获胜的预期较低，失败并不带来心理落差。范郑晓说。

研究过程中，研究团队多次复盘皇冠掉落的局势，并通过光纤实时追踪小鼠特定脑区的钙活动与神经电活动信号。经过一系列实验，背后的神经机制逐渐清晰起来：小鼠大脑中海马体下方一处叫外侧缰核的核团是大脑的反奖赏中心，它会被很多负性刺激激活。

胡海岚团队在之前的研究指出，外侧缰核脑区过度活跃会诱发抑郁样行为。在这项最新研究中，这一脑区被证实是被迫失败触发大脑变化的关键脑区。

当高等级小鼠遭遇被迫失败时，奖赏预测误差效应会激活下丘脑外侧区，它的活跃将进一步激活下游的外侧缰核。屡次经历被迫失败的小鼠脑中的外侧缰核发生了显著激活和簇状放电频率升高，继而引发抑郁样行为。

与此同时，负责编码社会竞争的脑区——内侧前额叶皮层(mPFC)兴奋性神经元也降低了活性，这导致了小鼠表现出认怂和自我降级的行为。RPE介导的外侧缰核激活是竞争挫败引发抑郁状态的神经机制。范郑晓说。

有趣的是，如果通过光遗传学技术抑制小鼠外侧缰核的神经元活性，高段位小鼠在遭遇被迫失败后较少表现出抑郁行为。

社会等级与抑郁症，是胡海岚团队持续多年聚焦的两个研究领域。

通过操控鼠王阿尔法经历被动失败，研究团队成功建立了基于心理应激的抑郁症动物模型，并刻画了调控这一过程的神经机制。鼠王阿尔法，站在了社会等级与抑郁症两大研究领域的汇流处。

钻管测试是一种非暴力的社会竞争，小鼠阿尔法的经历模拟了人类社会中的竞争动态，有望帮助人们认识和干预这类社会因素导致的抑郁症。

以往的研究认为，抑郁状态在进化上具有一定的积极作用。代表性的观点是20世纪60年代提出的抑郁症的社会竞争假说，认为抑郁状态有利于社会结构稳定：竞争中挫败的抑郁个体规避竞争，可以避免更多竞争带来的伤害，减少社会内耗。

我们的工作在实验层面复现了这一现象。范郑晓说，激活小鼠的外侧缰核脑区可以显著抑制前额叶皮层兴奋性神经元的发放，从而稳定诱导小鼠社会等级下降，回避竞争。

研究过程中，团队首次注意到了社会脑与情绪脑之间的密切互动：激活内侧前额叶皮层脑区能重新激发起小鼠的斗志，在钻管测试中反败为胜，连续经历这样的胜利，小鼠的抑郁样行为逐渐缓解。

故事的结尾，那只经历了数轮被迫失败小鼠阿尔法，又在研究人员的帮助下重回巅峰，恢复了往日的荣光。这一发现为抑郁症的干预治疗提供了启示。范郑晓说。

该研究主要受科技创新2030重大项目，国家自然科学基金，广东省重点领域研发计划，国家重点研发计划等项目的资助。(来源：中国科学报 崔雪芹 周炜)

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.033

作者：胡海岚等 来源：《细胞》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发