



• 国外医学动态 •

前扣带皮质向伏隔核的输入控制疼痛和镇痛的社交转移

编者按 长期以来,共情被认为是仅在人类存在的一种高级情感认知过程。但现在人们认识到,包括啮齿动物在内的许多物种都表现出共情行为。目前调节共情行为的神经机制尚不清楚。研究者通过优化小鼠疼痛行为的研究方案,结合光遗传学等多种方法对这一问题进行深入研究。该研究揭示了负责疼痛和镇痛行为的社交传递所需的 ACC 神经环路及其机制,为神经精神障碍相关共情缺陷的治疗提供了新的思路。

摘要 共情是体验他人的感觉和情感状态,是社交中的重要组成部分。该研究发现小鼠疼痛和吗啡镇痛可以通过短暂的社会接触转移到旁观者身上。光遗传学操控实验表明前扣带皮质 (ACC) 及其到伏隔核 (NAc) 的投射选择性地参与疼痛和镇痛的社会转移。相比之下,恐惧的社会转移则不需要 ACC 到 NAc 的输入,而是依赖于 ACC 至基底外侧杏仁核 (BLA) 的投射。这些发现表明 ACC 与人类共情反应密切相关,并通过不同的下游靶点介导不同形式的共情行为。

1. 研究背景

共情在社会交流中起着至关重要的作用,涉及综合行为、认知和情感等过程,这些过程有助于采用一些更适合他人而不是自己的感觉或情感状态。包括啮齿类动物在内的许多物种都表现出人类进化上保守的共情行为,例如情绪感染、社会转移性疼痛、观察性恐惧以及安慰和“帮助”等亲社会行为。

前扣带皮质 (ACC) 是神经环路中介导共情的一个重要节点。在人类和啮齿动物中,ACC 对直接观察到的以及社会转移的痛情感和动机性反应尤其重要。此外,ACC 与调节情绪状态和动机行为的丘脑、岛叶、杏仁核和伏隔核 (NAc) 等广泛脑区进行信息交流。但是,特异性的 ACC 环路机制在共情相关行为中的作用仍然是未知的。

2. 主要研究方法

该实验利用 FosCreER^{T2} (TRAP2) 小鼠与 Ai14-TdTomato 小鼠杂交,采用病毒示踪技术结合光遗传学技术探究 ACC 及其下游脑区 (NAc 和 BLA) 的功能;采用甲醛疼痛模型 (CFA)、疼痛社会转移实验、恐惧观察实验、热甩尾实验、条件位置偏好 (CPP)/厌恶 (CPA) 实验以及情绪辨别实验,探究小鼠的痛/恐惧相关行为学变化。

3. 主要研究结果

(1) 疼痛的社交转移: 同物种对疼痛的表现不

仅可以影响已经受到疼痛刺激的同伴痛行为表现,也可以导致没有受到任何疼痛刺激的“旁观者 (BY)”产生痛觉过敏,这种现象被称为“疼痛的社交转移”。研究者将雄性 BY 小鼠和足底注射 CFA 炎症痛的同笼小鼠进行为期 1 h 的社交互动,随后 BY 小鼠表现出与 CFA 小鼠相同的痛觉过敏反应。BY 小鼠较没有受到伤害性刺激对照小鼠的机械痛更敏感,且 BY 小鼠的痛觉过敏只持续 4 h 而不是 24 h。然而,无论是将社交互动时间延长至 2 h,还是把社交互动的开始时间延迟至注射 CFA 后的 24 h,均不会影响 BY 小鼠痛敏的持续时间。此外,使用辣椒素引起疼痛且社交互动被限制在 30 分钟内,BY 小鼠的痛觉过敏也仍然发生。

CFA 小鼠仅在同侧后足表现出痛敏,而 BY 小鼠两侧后足均表现出痛敏,这表明高级中枢可能参与了疼痛转移。同时,BY 小鼠在热甩尾实验中出现痛敏以及在热位置 (TPT) 实验中出现回避等行为。为了确定 BY 小鼠经历过社交转移疼痛后,是否会产生一种可以被同伴发现的情感变化,该研究进行了一个情绪辨别实验,结果表明与对照组相比,陌生小鼠会花费更多的时间去嗅探 CFA 和 BY 小鼠。

(2) 疼痛的社交转移激活 ACC 到 NAc 环路: 为了阐明大脑中有哪些区域可能参与了疼痛的社交转移,该研究利用 FosCreER^{T2} (TRAP2) 小鼠与



Ai14-TdTomato 小鼠杂交确定社交互动期间被激活的神经元。腹腔注射 4-羟基他莫昔芬 (4-OHT) 后, 发现 BY 小鼠中与共情和社交动机相关的大脑区域 (如 ACC 和 NAc), 以及与疼痛传递相关脑区 (如丘脑、中央杏仁核和导水管周围灰质) 的神经元被大量激活。因为 BY 小鼠的 ACC 和 NAc 中激活的神经元数量多于对照组小鼠和 CFA 小鼠, 且 ACC 和 NAc 对社会行为很重要, 所以该研究假设 ACC 神经元与 NAc 神经元间形成突触连接并介导疼痛的社交转移。

为了证实 ACC 向 NAc 的投射解剖结构, 向小鼠 ACC 脑区注射 AAV-CaMKIIa-YFP 病毒, 结果显示 ACC 锥体神经元向 NAc 脑区有投射, 且主要分布在 NAc 核心部。为了确定在社交转移过程中 ACC 神经元和激活的 NAc 神经元之间是否存在直接突触连接, 在 TRAP2-BY 和 TRAP2-CFA 小鼠中应用了单突触狂犬病毒追踪技术。将表达 Cre 依赖性狂犬病毒糖蛋白 (RG) 和禽肿瘤病毒受体 A (TVA) 的 AAV 注射到 NAc 核心区域, 然后注射表达绿色荧光蛋白 (GFP) 的外膜蛋白 (EnvA) 假型 RG 缺失狂犬病毒, 发现 CFA 和 BY 小鼠 ACC 中的 GFP 表达水平相似。

(3) ACC 到 NAc 环路双向调控疼痛的社会转移: 为证明 ACC → NAc 通路是否是疼痛的社会转移所必须的, 在 ACC 分别注射表达抑制性视紫红质 (NpHR; AAV-DJ-CaMKIIa-NpHR) 的病毒和对照病毒 (YFP; AAV-DJ-CaMKIIa-eYFP), 并将光纤埋置在 ACC 上方。在 BY 和 CFA 小鼠进行社交互动过程中, 抑制 ACC 神经元活动, 发现 BY 小鼠而不是 CFA 小鼠的痛觉过敏被减弱, 而注射对照病毒组的 BY 和 CFA 小鼠则表现出预期的机械痛敏。机械痛测试期间同一小鼠的急性光照刺激对机械阈值没有影响, 这表明急性抑制 ACC 神经元不会直接改变机械痛感觉。

接下来, 为了确定在初始社交互动期间激活的 ACC 神经元是否对随后的社交转移疼痛是必要的, 在 TRAP2:Ai14 小鼠的 ACC 脑区注射 AAV-DIO-NpHR 或 AAV-DIO-eYFP, 并在社交互动前, 给予 4-OHT。1 周后, 在第 2 次社交互动中, 光遗传学抑制 ACC 脑区的 TRAP 神经元, 阻止了 BY 小鼠发生机械性超敏反应, 而对照组 YFP-BY 小鼠则表达出强烈的痛觉过敏。

随后, 通过在双侧 ACC 中注射表达 NpHR 或 YFP 的 AAV 病毒, 并将光纤埋置在 NAc 上方验证 ACC → NAc 投射的必要性。与抑制 ACC 的作用类

似, 在 1 h 社交互动中抑制 ACC → NAc 的神经环路明显减弱了 BY 小鼠的机械痛敏, 但对 CFA 小鼠或表达 YFP 对照病毒的 BY 和 CFA 小鼠则没有影响。此外, 反复抑制同一小鼠 ACC → NAc 的投射, 其机械阈值没有明显改变。

进一步评估 ACC → NAc 通路在疼痛社会转移中的作用, 在 ACC 脑区注射表达通道视紫红质-2 (ChR2) 的兴奋性光遗传病毒, NAc 脑区埋置光纤。在 1 h 的社交互动期间激活 ACC → NAc 神经环路, 导致 BY 小鼠痛觉过敏的持续时间显著延长 (持续时间 > 72 h), 而表达 YFP 的 BY 小鼠疼痛只能持续 4~24 h。此外, 在任何伤害性刺激之前, 急性激活 ACC → NAc 神经环路对机械痛敏感和热厌恶没有显著影响。

(4) 不同的 ACC 投射环路控制疼痛和恐惧的社会转移: 为了探究 ACC → NAc 对社交转移行为调控的普遍性, 进一步研究了 ACC → NAc 环路在恐惧的社交转移中的作用。第 1 天在 A 箱中给予 BY 小鼠足底电击, 第 2 天 A 箱的 BY 小鼠观察 B 箱中反复给予电击的另一小鼠, 第 3 天 BY 小鼠再次放置 A 箱中。实验发现 BY 小鼠在观察反复受到电击小鼠时表现出显著的“僵持行为”, 且 24 h 后将 BY 小鼠再现于电击观察情景的 A 箱中其依旧表现出“僵持行为”。但是在 BY 小鼠恐惧状态下或是在其恐惧记忆提取期间, 抑制 ACC → NAc 神经环路均不会不影响其僵持行为。然而, 在 CFA 和 BY 小鼠进行 1 h 的社交互动过程中, 抑制 ACC → NAc 环路则损害了 BY 小鼠痛觉过敏的获得, 这表明光遗传学抑制 ACC → NAc 的输入对疼痛的社会转移是有效的。

ACC 向 BLA 的投射对于声音诱发的社交转移恐惧的提取是必要的, 为了评估 ACC → BLA 环路对于情境诱发的社交转移恐惧行为的提取是否也是必要的, 该研究分别在恐惧的社会转移期以及恐惧记忆提取期抑制 ACC → BLA 环路。结果显示, 抑制 ACC → BLA 环路对 BY 小鼠获得僵持行为没有影响, 但却在恐惧记忆提取期减弱了其僵持行为。相比之下, 当对相同小鼠进行疼痛的社会转移测试时, 抑制 ACC → BLA 环路对其机械痛阈值却没有影响。

ACC 到 NAc 的投射环路调节镇痛的社会转移: 尽管啮齿类动物疼痛和恐惧的社会转移已经证实, 但疼痛缓解 (即镇痛, Analg) 是否可以传递尚不清楚。为了验证这种可能性, 所有小鼠都被给予 CFA 以诱发疼痛后, 四分之一的小鼠注射镇痛剂量的吗啡 (Mor, 10 mg/kg), 再将小鼠配对进行 1 h 的社交互动。与 CFA-CFA 对照组 (CFA-Con) 相比, CFA-An-



alg-BY 小鼠和吗啡处理小鼠 (CFA-Mor) 的机械痛阈值升高, 且与 CFA-Mor 同伴分离后, CFA-Analg-BY 小鼠的疼痛缓解时间可持续 4 h 而不是 24 h。由于吗啡会导致运动过度, 从而不能测量 CFA-Mor 小鼠的机械痛阈值, 因此使用 TPT 直接比较 CFA-Analg-BY 和 CFA-Mor 小鼠的镇痛程度。与机械痛觉过敏相比, CFA 注射 1 h 后, 小鼠并不存在热位置回避, 却在 1 周后出现强烈的回避。此时 CFA-Mor 小鼠与 CFA-Analg-BY 小鼠进行 1 h 社交互动后, 在 CFA-Analg-BY 小鼠中, CFA 诱导的热回避 (CFA-Con) 降低到了与吗啡给药相同的程度 (CFA-Mor)。

接下来, 探究了 ACC 活动对于镇痛社会转移的必要性。在 1 h 的社交互动期间, 光遗传学抑制 ACC 神经元阻止了 CFA-Analg-BY 小鼠镇痛的社会转移, 但对 CFA-Con 和 CFA-Mor 小鼠的机械痛阈值、热位置回避或吗啡的镇痛作用均没有影响。特异性抑制 ACC → NAc 环路具有上述相同的效果, 在不直接影响机械敏感或热敏感性的情况下阻碍镇痛的社交转移。

4. 讨论

该研究引入一种实验方案来研究小鼠单一形式共情的神经机制, 实验方案涉及两种疼痛类型的快速社会转移: 痛觉过敏和镇痛。尽管“共情”的定义存在争议, 但这种双向行为模型中的 BY 小鼠似乎实现了共情的一个关键特征, 即表现出同伴的感觉和情感状态。只需要 1 h 的社交互动, BY 小鼠获得的社会转移疼痛即可持续 4~24 h。值得注意的是, 镇痛也可以转移到疼痛的小鼠身上, 并且持续至少 4 h。这些结果均证明社会环境对疼痛缓解的重要性, 且这种社会介导疼痛缓解的创新模型可以在人类受试者中进行试验。

小鼠的社交互动导致 ACC 及其几个下游靶点的活动增强, 例如 NAc, 这是涉及一系列情感和动机行为环路的关键节点。通过双向操控 ACC → NAc 环路, 影响社会转移疼痛的获得, 但不影响机械感受本身的表达, 从而确定 ACC 与 NAc 存在联系。具体来说, 在 1 h 的社交互动中, 抑制 ACC → NAc 环路会减弱 BY 小鼠的痛觉过敏, 而激活其环路会延长痛觉过敏的持续时间。ACC → NAc 输入活动对于镇痛的社交转移也是必要的, 但恐惧的社会转移则涉及 ACC 向 BLA 的投射活动。

这些结果表明, ACC 被认为是调控疼痛情绪

以及编码他人情感状态信息的关键大脑区域, 且通过不同的下游靶点产生特定且适当的共情行为。在疼痛和恐惧的社会转移期间, 其神经环路机制和特异性的行为反应可能是由多种感官方式所引起的。疼痛的社会转移需要嗅觉刺激而不是视觉或听觉刺激。相反, 恐惧的社会转移则需要视觉和/或听觉线索的刺激, 进一步阐明共情的神经和行为反应的特异性机制对于开发促进适合社会环境的共情反应的干预措施很重要。此外, 更好地了解特定共情反应的神经机制将极大地促进各种神经精神疾病中共情或缺乏共情的病理形式疗法的开发。

从历史角度看, 共情即体验和分享他人情绪的能力, 通常被认为是一种几乎由人类体验的高水平的情感认知过程。然而, 目前大多数研究人员认为, 共情可以被理解为特定的、进化上保守的成分, 其中许多成分可以在啮齿动物中进行研究, 以阐明其潜在的神经机制。该研究结果表明, 无论信息的效价如何 (疼痛、恐惧或疼痛缓解), 小鼠都可以准确地感受到社会同伴的感觉情感状态。虽然可以假设 BY 小鼠的行为反映的是“模拟”或“模仿”行为而不是“共情”行为, 但一些研究结果表明, 至少对于疼痛和镇痛的社会转移, BY 小鼠表现出行为的变化是其正在经历一种感官情感状态的改变, 即共情。因为在对 BY 小鼠不同的行为进行分析测试期间, 它们并不是总能直接看到社交伙伴。此外, 小鼠会花费更多时间与最近接触过 CFA 小鼠的 BY 小鼠进行互动, 这表明 BY 小鼠足以吸引正常小鼠的情感状态改变。如上所述, 疼痛的社会转移可以由带有其他小鼠气味的用具引发, 而它没有提供模拟或模仿行为的机会。

该研究建立的行为实验步骤相对容易实施, 并诱发小鼠多种形式的共情行为, 且小鼠在快速、直接和高度特异性操控神经环路方面提供了许多优势。研究动物模型中调节共情的特异性环路机制, 有助于使用非侵入性技术针对人类受试者开展相关研究。此外, 进一步理解进化上保守的共情大脑机制, 有望加速与神经精神障碍相关的共情缺陷的新疗法的开发。

(Smith ML, Asada N, Malenka RC. Anterior cingulate inputs to nucleus accumbens control the social transfer of pain and analgesia. *Science*, 2021, 371(6525):153-159. 同济大学医学院, 华肖肖 译, 张玲 校)