



压力应激韧性的神经机制

严晶晶¹, 曹罡^{1,3}, 王崇元⁴, 孙毅^{1,3}, 韩明虎^{1,2*}

1. 中国科学院深圳先进技术研究院脑认知与脑疾病研究所, 深圳 518055;

2. 深圳理工大学生命健康学院精神健康与公共卫生系, 深圳 518055;

3. 深圳理工大学生命健康学院生物系, 深圳 518055;

4. 深圳理工大学药学院, 深圳 518055

* 联系人, E-mail: hanmh@siat.ac.cn

2023-08-06 收稿, 2023-11-13 修回, 2023-11-14 接受, 2023-11-15 网络版发表

科技创新2030-“脑科学与类脑研究”重大项目(2021ZD0202902)、国家自然科学基金外国学者研究基金(T2250710685)、深圳市基础研究专项(深圳市自然科学基金)重点项目(JCYJ20220818101600001)和深圳市抑郁障碍精准诊疗重点实验室(ZDSYS20220606100606014)资助

摘要 抑郁症是最常见的精神疾病之一, 其患病人群在不断增长. 并且, 抑郁症的终生患病率为15%~18%, 即大约每5人中就有一个人在其一生中经历过抑郁发作. 压力应激作为一种环境因素是抑郁症的主要成因之一. 经历了压力应激却没有发展至抑郁症的人群具有压力应激韧性(resilience). 探索压力应激韧性的神经机制, 对抑郁症在临床上预防和治疗将发挥至关重要的作用. 本文主要关注压力应激韧性的神经机制的研究进展, 首先简要介绍了压力应激韧性研究中常用的慢性社交挫败应激模型(chronic social defeat stress, CSDS), 其次重点对压力应激韧性相关的大脑区域在分子、细胞和神经环路水平上的研究进展进行总结, 接下来介绍压力应激韧性的临床前机制研究所带来的临床转化, 最后讨论和展望压力应激韧性在未来的研究方向.

关键词 抑郁症, 应激韧性, 慢性社交挫败应激模型, 中脑腹侧被盖区, 伏隔核, 蓝斑

抑郁症是在全球范围内较为流行的一种精神疾病. 全球抑郁症患者大约有2.8亿人, 且近年来新型冠状病毒感染的大流行进一步增加了抑郁症的患病率^[1,2]. 对来自18个国家的数据进行统计分析发现, 抑郁症终身患病风险高达15%~18%, 而我国成人抑郁障碍终生患病率也达6.8%^[3-5]. 抑郁症的病症多样, 主要表现为长期处于抑郁情绪的状态、排斥社交、快感缺失和无价值感. 重度抑郁症患者甚至会持续产生自杀的想法, 这严重影响了患者的日常生活质量甚至威胁生命, 并会为社会和家庭带来沉重的负担^[6-10]. 然而, 抑郁症的发病原因复杂, 其发病机制目前尚未被完全解析清楚.

压力应激被广泛地认为是导致抑郁症产生的重要原因之一, 然而人群中在长期经历压力刺激后患上抑

郁症的比例只有10%~20%. 相对于这些罹患抑郁症的压力应激易感(susceptible)个体, 更多的人可以很好地调节和适应压力, 保持精神健康, 具有压力应激韧性^[7]. 这一现象提示我们, 面对抑郁症严峻的患病情况和治疗形势, 除了从抑郁症的病理变化、发病机制入手探索潜在的有效治疗方案以外, 还可以从压力应激韧性的角度来探索, 即研究为什么有些人不容易得抑郁症. 近年来, 研究者对压力应激韧性的关注度逐渐升高, 相关研究的年论文数从2005年的100多篇增加到2022年的3360多篇, 有越来越多的研究集中在解析压力应激韧性的神经机制上, 希望从这个新的角度筛选出抑郁症的治疗靶点, 攻克抑郁症的治疗难题.

在人类压力应激韧性相关的研究中, 研究者对韧

引用格式: 严晶晶, 曹罡, 王崇元, 等. 压力应激韧性的神经机制. 科学通报, 2023, 68: 4807-4820

Yan J J, Cao G, Wang C Y, et al. The neural mechanisms of resilience (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 4807-4820, doi: [10.1360/TB-2023-0805](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0805)

性的概念有着不同的讨论。Connor和Davidson^[11]认为,韧性是一种特质,包括一系列的特征,使个体能够在逆境中茁壮成长;Luthar等人^[12]认为,韧性是个体与逆境的相互作用,强调会随时间动态变化,包括在重大逆境中的积极适应;Masten^[13]认为,韧性是经历逆境后的结果。不论从特质、过程还是结果的角度来定义韧性的概念,其中都包括两个元素——逆境和积极的适应^[14]。美国心理协会也将韧性定义为个体在面对逆境、创伤、悲剧甚至重大威胁时,能够良好适应该过程的能力^[15]。运用动物模型研究压力应激韧性的神经机制,将会从生理角度给予韧性新的定义。研究表明,压力应激韧性并非简单的缺失病理变化,而是一个主动的神经机制,韧性个体相比易感个体调动表达了更多的大脑基因^[16,17]。慢性社交挫败应激模型(chronic social defeat stress, CSDS)是目前临床前常用的探究压力应激韧性机制的动物模型,通过这一模型可以区分出压力应激韧性和易感的动物^[16,18,19]。借助该模型,结合药理学、光遗传学、化学遗传学、钙信号和电信号记录,研究者已经发现了众多和压力应激韧性相关的脑区,比如中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、蓝斑(locus coeruleus, LC)、内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)、海马(hippocampal)、外侧隔核(lateral septum, LS)和听皮层(primary auditory cortex, A1)等^[7,14,20-22],并且在分子、细胞和环路层面对压力应激韧性的机制进行了深入探索。本文将主要针对以上这些脑区及其相关的环路在压力应激韧性中的作用以及相应的转化研究进行总结。

1 CSDS模型

为了探索压力应激韧性的神经机制,临床前研究需要借助合适的动物模型以筛选出压力应激韧性和易感的个体。除慢性束缚应激模型和慢性不可预测应激模型(或慢性温和应激模型)外,CSDS模型也是被广泛用来探究压力应激韧性神经机制的模型^[18,23,24]。CSDS模型主要用于小鼠或大鼠中,是将实验动物反复处于被压制状态的一种模型。当实验动物是小鼠时,通常情况下,CSDS持续建模时间为10天,会将小鼠放入具有强攻击性的CD1小鼠的居住地一段时间后(5~10 min),再用隔板将小鼠和CD1隔开,使小鼠继续接受24 h来自CD1的感觉刺激,每天小鼠都将接触一只全新的CD1^[16,18]。CSDS建模结束后会进行社交接触测试(so-

cial interaction test, SI)和糖水偏好测试(sucrose preference test)。依据是否出现社交躲避将小鼠区分为压力应激韧性和易感小鼠。相应地,只有易感小鼠降低了对蔗糖糖水的偏好,表现出快感缺失^[16,18],并且易感小鼠的体重下降、代谢紊乱^[16,18,25],说明经历CSDS以后,部分小鼠可以有效地引起抑郁样行为,即应激易感。同时部分小鼠能够抵抗抑郁样行为的出现,即应激韧性。不仅如此,经过CSDS建模筛选出的压力应激易感小鼠,其社交躲避行为既可以被慢速起效的抗抑郁药物如氟西汀所恢复^[26],也可以被快速起效的抗抑郁药物氯胺酮所恢复^[27,28]。这进一步表明CSDS模型可以作为研究压力应激韧性机制的可靠模型。

2 压力应激韧性的分子、细胞和环路机制

2.1 中脑皮层边缘通路(mesocorticolimbic pathway)

中脑皮层边缘通路主要是指以VTA的多巴胺能(dopaminergic)神经元为起始,分别和NAc、mPFC、海马及杏仁核形成的环路连接所组成的多巴胺(dopamine, DA)通路^[29-31]。这些神经环路在奖赏、学习、动机行为和情绪调节中起着重要作用,同时也与精神疾病抑郁症、成瘾的发生和发展紧密相关^[32-36]。

2.1.1 VTA在压力应激韧性中的作用

VTA是中脑边缘通路中的关键枢纽核团,在解剖结构、功能性和神经化学层面上都具有高度异质性^[37]。VTA由释放DA的多巴胺能神经元、释放伽马氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的伽马氨基丁酸能(GABAergic)神经元,以及少量释放谷氨酸(glutamate)的谷氨酸能(glutamatergic)神经元组成^[38,39]。VTA的多巴胺能神经元不仅可以释放多巴胺神经递质,也可以释放伽马氨基丁酸、谷氨酸和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)^[16,40,41]。

压力应激和奖赏系统密切相关,急性压力刺激可以增强VTA中多巴胺能神经元的兴奋性。然而长期的慢性压力刺激则会使VTA的多巴胺能神经元及其相关环路的活动降低,从而导致功能的退化^[29]。但同时VTA的多巴胺能神经元在压力应激韧性中也起到关键作用,其神经活动的变化影响动物是否能抵抗压力应激的伤害。研究首先使用CSDS模型筛选出压力应激韧性和易感小鼠,随后使用胞外和在体电生理技术分别对韧性、易感小鼠和没经历过模型筛选的对照组小鼠的VTA进行记录,结果发现,相比于对照组小鼠,易感小

鼠的VTA中多巴胺能神经元的发放频率和簇状放电显著上升,而在韧性小鼠中则没有观察到这一现象^[16,26]。当使用光遗传学手段急性间歇式激活经历了阈下社交挫败应激小鼠的VTA中多巴胺能神经元时,发现激活之后的小鼠表现出更强的社交回避行为^[42]。深入解析易感小鼠在经历CSDS后VTA中多巴胺能神经元神经活动增强的离子通道机制发现,在易感小鼠中由超极化激活的阳离子通道所介导的兴奋性电流 I_h 显著增强。虽然在韧性小鼠中记录到比易感小鼠中更大的 I_h 电流,但同时也只有在韧性小鼠VTA的多巴胺能神经元中记录到了显著增大的钾离子(K^+)电流^[43]。相应地,通过基因表达的微阵列分析发现,韧性小鼠VTA中多巴胺能神经元上调表达了3种电压门控的 K^+ 通道,分别是KCNF1、KCNH3和KCNQ3^[16]。而且另有研究发现,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族中的酪氨酸激酶ErbP4在易感小鼠的VTA中被显著地激活,从而抑制了VTA中多巴胺能神经元的 K^+ 电流^[44]。韧性小鼠VTA多巴胺能神经元 I_h 电流和 K^+ 电流均显著增强,因此维持了VTA中多巴胺能神经元的正常发放状态,而易感小鼠VTA的多巴胺能神经元只增强了 I_h 电流,因此表现出兴奋性升高的现象。在易感小鼠的VTA中过表达 K^+ 通道,不仅可以显著降低多巴胺能神经元的发放频率,而且可以恢复易感小鼠的社交行为^[16,45]。另有研究表明,阻断VTA神经元的胞外信号调控激酶2(extracellular signal-regulated kinase 2, ERK2)也能够降低易感小鼠的VTA中多巴胺能神经元的发放频率,从而恢复小鼠的社交行为^[46]。长期对易感小鼠进行腹腔注射抗抑郁药物氟西汀不仅逆转了应激易感小鼠的抑郁样行为,而且显著性地降低了 I_h 电流^[26]。研究人员猜想,过度增大 I_h 电流可能会促进 K^+ 电流的增大,进而使小鼠具备韧性特征。通过在易感小鼠VTA多巴胺能神经元中过表达调控 I_h 电流的超极化激活和环核苷酸门控通道2(hyperpolarization activated and cyclic nucleotide gated channel 2, HCN2)或者连续5天每天20 min慢性光激活该群神经元的确可以显著性增加 K^+ 电流,并改善抑郁样行为^[43]。以上研究表明,VTA中多巴胺能神经元在经受压力应激刺激后,能够维持稳定的发放频率,将在应激韧性中起到关键作用,发放频率升高则容易引起抑郁样行为的发生。

然而也有研究表明,通过光遗传学直接激活VTA多巴胺能神经元可以改善抑郁样行为,而抑制该类神经元则增强了抑郁样行为^[47]。因为该研究采用的是慢

性温和应激模型,这可能是造成研究结果不一致的原因。但同时这也提示VTA中多巴胺能神经元在处理不同类型的压力应激时,其背后的神经机制可能有所不同。

2.1.2 VTA所在环路在压力应激韧性中的作用

VTA中多巴胺能神经元与NAc、mPFC和海马之间存在紧密的投射关系,VTA与这些脑区构成的神经环路也在压力应激韧性中起到重要作用。在易感小鼠中,VTA中多巴胺能神经元的神经活动发放频率增高,并在位于NAc的轴突末端释放更多的BDNF^[16,48]。向NAc中注射BDNF受体TrkB的拮抗剂以阻断BDNF-TrkB信号通路,在经历阈下社交挫败应激的小鼠中可有效地阻止急性光激活投向NAc的VTA神经元所引起的社交回避^[48]。同时,BDNF信号通路的下游分子Gadd45b(生长抑制和DNA损伤基因家族的成员之一,是DNA去甲基化的候选物)在NAc处的表达也显著上升,在NAc处下调Gadd45b的表达同样能够逆转易感小鼠的社交回避行为^[49]。

大脑正常执行功能需要不同脑区间形成结构性和功能性的连接,并且同一脑区和不同下游形成的环路在功能上也可能会不同^[50,51]。有研究发现,经历社交挫败以后,易感小鼠VTA中多巴胺能神经元向mPFC的投射强度减弱,而与NAc间的投射强度则没有受到影响^[52]。另外,在应激易感和应激韧性小鼠中,只有投射至NAc的VTA神经元出现 I_h 电流增加的现象,而投射至mPFC的VTA神经元 I_h 电流则保持不变^[43]。虽然连续5天进行慢性光遗传学激活投射至NAc的VTA神经元和投射至mPFC的VTA神经元均可以增加易感小鼠的社交接触时间,然而这两群神经元接受光刺激后在电生理层面上发生了不一样的变化。投射至NAc的VTA神经元的神经活动显著降低且 K^+ 电流明显增大,而投射至mPFC的VTA神经元则出现了相反的现象,神经活动显著上升且 K^+ 电流显著下降^[43]。这些结果提示,投射至NAc的VTA神经元和投射至mPFC的VTA神经元在对压力应激韧性的调节中具有不同的分子机制。而另外也有研究表明,当小鼠在经历社交挫败期间发起反击行为时,用光遗传学的方法激活VTA中多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)阳性神经元投射到NAc的末端,具有促应激韧性的作用^[53]。以上研究提示,压力应激韧性的神经机制存在环路特异性,并且环路在执行相应功能的背后有着不同的分子机制,同时也提示场景在对压力应激韧性的影响中起到一定作用。

2.2 NAc

NAc主要由中棘神经元(medium spiny neuron, MSN)和中间神经元构成,其中中棘神经元依据表达的分子标记物不同,主要分为表达D1多巴胺受体的神经元D1-MSN和表达D2多巴胺受体的神经元D2-MSN^[54]. NAc不仅接收来自VTA的神经输入,也接收来自基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)、mPFC、腹侧海马(ventral hippocampus, vHIP)和丘脑(thalamus)等核团的输入,在信息的整合中起到重要作用^[55,56].

2.2.1 Δ FosB的积累及其相关分子信号通路

研究显示,慢性刺激会引起转录因子 Δ FosB在多个脑区的表达^[57,58].在经历CSDS后,压力应激韧性小鼠NAc中 Δ FosB表达量显著上调,并且主要在D1-MSN神经元中表达.而易感小鼠的 Δ FosB主要在D2-MSN神经元中上调表达^[59,60].通过调节NAc中 Δ FosB的表达量可以明显影响压力应激韧性.在NAc中过表达 Δ FosB能够显著促进应激韧性,而在NAc中使用 Δ FosB的拮抗剂则产生了促压力应激易感的作用^[59].并且,氟西汀的抗抑郁作用也依赖于NAc中的 Δ FosB,使用氟西汀可以有效提升经历了社交挫败小鼠的社交接触时间,并且能增加NAc中的 Δ FosB表达量.当NAc中的 Δ FosB被拮抗时,氟西汀的抗抑郁作用就会被阻断^[59].

从 Δ FosB上游的相关通路来看,NAc的 Δ FosB表达量受活动依赖的转录因子——血清应答因子(serum response factor, SRF)影响.SRF在应激易感小鼠NAc中的表达量显著下调.特异性敲除NAc中的SRF,不仅可以阻止小鼠经历CSDS后 Δ FosB表达量的上调,也增强了小鼠的抑郁样行为^[61].代谢型谷氨酸受体1组中的亚型mGluR5也具有促应激韧性的作用.mGluR5在应激易感小鼠的NAc中的表达显著下降,其表达量和小鼠的社交接触时间呈显著的正相关性.在mGluR5敲除小鼠的NAc中恢复mGluR5的表达能够阻止社交回避行为,并可以促进SRF的磷酸化进而增加 Δ FosB在NAc的积累以发挥促韧性的功能^[62].

从 Δ FosB相关的下游通路来看,NAc中 Δ FosB的过量表达可以增加 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酮酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)GluR2亚基的表达^[63].相应的研究发现,应激韧性小鼠GluR2的表达量的确显著升高,并且通过染色质免疫共沉淀技术发现,在韧性小鼠中, Δ FosB与GluR2启动子的结合增加,提示GluR2的表达量升高是

由 Δ FosB直接作用导致的,同时在NAc中过表达GluR2具有促应激韧性作用^[59].

2.2.2 NAc及其上游输入

NAc与多个核团具有投射关系,除了上文中提到VTA的多巴胺能神经元与NAc形成的环路在压力应激韧性和易感中起作用以外,NAc与其他上游脑区形成的环路也被报道参与到压力应激韧性中.

腹侧海马下托(ventral subiculum, vSub)是海马的主要输出结构,在情绪和压力应激中发挥功能^[64,65].vSub的锥体神经元根据其发放模式分为常规发放、弱簇状发放和强簇状发放3种类型.CSDS建模以后,通过离体全细胞膜片钳记录投射至NAc的vSub神经元,发现应激易感小鼠中该群神经元中强簇状发放模式的神经元显著增加,而常规发放模式的神经元显著减少,同时这两种发放模式神经元的放电频率均增大^[66,67].但是该研究没有探索投射到NAc的vSub神经元神经活动对韧性的影响.NAc同时接受来自vHIP、mPFC和BLA的兴奋性输入.当采用光遗传学激活的方法,在不同小鼠中,分别选择向vHIP、mPFC和BLA三个脑区注射CaMKII α 启动子驱动表达的ChR2,并均在NAc埋置光纤.在SI测试中,以4 Hz的频率急性光激活vHIP、mPFC和BLA的NAc末端,发现vHIP到NAc的末端激活显著减少社交接触时间,起到促进应激易感的作用,而mPFC和BLA到NAc的末端激活都可以显著增加社交接触时间,起到促进应激韧性的作用^[68].然而,另外有研究报道,光激活NAc末端BLA兴奋性神经元的亚群胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)阳性神经元降低了小鼠的社交接触时间和蔗糖水偏好,具有促进应激易感的作用,并且这一过程受该环路突触前大麻素1型受体的介导^[69].

根据以上研究结果,激活不同上游到NAc的末端对应激韧性产生不同的影响再一次提示环路功能的特异性.而且,即使都是光激活BLA到NAc的末端,但可能会因为参与的细胞类型不同而导致功能的不同.这些环路的末端作用到同一个脑区,在影响韧性的过程中都是分别在什么样的场景下起作用,以及如何协同作用,这些问题还需要在日后继续探索.

2.3 LC

LC是位于脑干的一个小核团.啮齿类动物的LC大约有3000个神经元,是脑内去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的最主要来源.LC与前脑、小脑、脑干和脊髓

之间均存在着广泛的投射,在认知、记忆、警觉、疼痛和压力应激中起着重要作用^[70~72]。研究发现,LC-NE系统会被环境中的多种压力因素激活,比如来自天敌和社交相关的压力,并能介导压力引起的攻击或逃跑(fight or flight)行为^[73,74]。而长期的慢性压力将会引起LC中NE的合成、释放和再摄取出现异常^[75~77]。

LC是VTA的上游脑区,经过CSDS建模以后,获取VTA的组织进行高效液相色谱检测NE的含量,发现在压力应激易感小鼠中VTA处的NE含量显著性降低,而在应激韧性小鼠中显著升高;阻断NE的传递显著地降低了CSDS建模后韧性小鼠的比例,并增强了VTA中多巴胺能神经元的兴奋性,发放频率和簇状发放均明显地增加^[78]。这和上文提到VTA中多巴胺能神经元在应激易感小鼠中的兴奋性升高一致。另外有研究报道,通过离体脑片电生理记录发现,CSDS后韧性小鼠中投射到VTA的LC神经元的神经活动也明显上升^[15]。通过光遗传学的方法连续多天重复激活LC位于VTA的末端或者投射到VTA的LC神经元胞体都可以明显改善易感小鼠的社交回避行为,具备促应激韧性的作用^[15,78]。同时激活投射到VTA的LC神经元胞体可以引起投射至NAc的VTA神经元 I_h 电流和 K^+ 电流显著增大。考虑投射到NAc的VTA神经元主要表达 $\alpha 1$ 和 $\beta 3$ 肾上腺素受体,通过向VTA连续注射 $\alpha 1$ 和 $\beta 3$ 肾上腺素受体的激动剂,可以产生和光激活投射到VTA的LC神经元胞体一样的现象,恢复社交行为,升高投射到NAc的VTA神经元 I_h 电流和 K^+ 电流。而连续向VTA注射 $\alpha 1$ 和 $\beta 3$ 肾上腺素受体的拮抗剂则可以阻止光激活投射到VTA的LC神经元胞体所产生的效果^[15]。

以上研究揭示了一条从LC到VTA到NAc的环路在压力应激韧性中的作用,LC在韧性小鼠中的神经活动增强,向VTA释放更多的NE,经过作用表达在投射到NAc的VTA神经元上的 $\alpha 1$ 和 $\beta 3$ 肾上腺素受体,增强了投射到NAc的VTA神经元的 I_h 电流和 K^+ 电流,从而使小鼠具备了应激韧性的特征。

2.4 mPFC

大量脑影像学数据表明,抑郁症患者的mPFC结构和功能性连接出现异常,体积变小^[79]。利用慢性束缚应激模型或慢性不可预测温和应激模型研究发现,mPFC的神经元出现萎缩现象,体现在突触丧失、突触密度降低和神经元数量减少^[80]。运用CSDS模型发现,社交挫败压力应激过后 Δ FosB不仅在韧性小鼠的NAc中高

表达,也在易感小鼠的mPFC中高表达,且主要表达在前边缘(prelimbic, PrL)区域。接下来研究发现,PrL中 Δ FosB的高表达会上调CCK2的表达,进而促进了小鼠抑郁样行为的产生^[81]。

促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing factor, CRF)主要在位于下丘脑的室旁核(paraventricular nucleus, PVN)中表达和释放,是下丘脑-垂体-肾上腺轴的主要激活因子,以协调内分泌系统对压力应激的反应^[82,83]。CRF也在mPFC中有表达,且密集地分布在mPFC的背侧(dorsal mPFC, dmPFC)。采用hM3D_q化学遗传激活dmPFC的CRF阳性神经元能够明显降低小鼠在经历社交挫败后的社交回避。相反,通过hM4D_i化学遗传抑制该群神经元则能增强接受阈下社交挫败小鼠的社交回避^[84]。这些结果表明, dmPFC的CRF阳性神经元具有促进应激韧性的功能。

2.5 杏仁核

杏仁核是一个非常重要的与情绪、动机高度相关的脑区,与应激的生理和病理反应紧密相关^[85]。BLA是杏仁核里一个关键的处理情绪的亚区,主要由大约10%~20%的抑制性中间神经元和80%~90%的兴奋性投射神经元构成,并且投射神经元和mPFC、NAc、腹侧海马、终纹床核等和情绪相关的脑区形成紧密连接^[85,86]。

通过使用在体钙信号记录发现,CSDS建模期间,小鼠被CD1攻击时BLA的神经活动显著上升;建模结束后一天,小鼠进行社交接触测试,在近距离接触CD1时,应激韧性组小鼠和易感组小鼠BLA的神经活动均显著上升,并且这种现象在建模后20天依然存在。脑片电生理也表明,两组小鼠在经历CSDS后,BLA投射神经元的兴奋性均增强。另外,两组小鼠在CSDS后焦虑行为都显著上升,并且BLA神经活动和表征抑郁相关行为的指标,即社交接触比没有相关性,但与焦虑相关行为,即在十字高架开臂上的时间和在旷场中心区域的时间有显著的负相关性^[87],提示BLA在CSDS模型引起的焦虑行为中起作用。另外,在环路水平上发现,投射至BLA的VTA神经元神经活动在两组小鼠里均显著降低,同样该群神经元的神经活动和社交接触比没有相关性,而是和小鼠在十字高架开臂上的时间呈正相关性。光遗传抑制经历阈下社交挫败应激的小鼠中投射至BLA的VTA神经元显著减少小鼠去十字高架开臂上的时间,起到促焦虑的作用,而在建模完成的小鼠中光遗传激活该群神经元则可以显著增加小鼠去十字高

架开臂上的时间,起到抗焦虑的作用^[88].这些研究表明,BLA除了在上文中提到在压力应激韧性中起作用,也在压力应激引起的焦虑行为中起作用.

2.6 海马神经生成

以往的研究显示,海马会响应压力刺激,对下丘脑-垂体-肾上腺轴有负反馈作用,并且海马容易受到来自压力应激的伤害,从而引起功能的失常^[89-91].抑郁症患者中海马的体积减小,经历慢性或急性压力应激的啮齿类动物也出现了类似的现象^[92,93].

海马齿状回颗粒下区(subgranular zone, SGZ)在成年期依然具备不断地经神经干细胞分化产生新神经元的能力,对维持海马的功能具有重要的作用.大多数研究表明,压力应激会减少海马神经生成,也有研究显示压力应激对海马神经生成没有影响,其中的差异可能在于压力应激类型、实验动物品系和性别等^[94].并且,目前关于海马神经生成对压力应激韧性的影响的研究结果也不一致.通过5-溴脱氧尿嘧啶核苷(bromodeoxyuridine, BrdU)标记新生成的神经元发现,在CSDS建模完成后,相较于对照组和韧性小鼠,应激易感小鼠在SGZ处有更多的新生神经元.小鼠在接受社交挫败压力之前,用X射线消除SGZ处的神经生成,接着经历社交挫败后发现,神经生成的消除增加了小鼠的社交接触时间,表现出促进韧性的作用^[95].然而另外也有研究发现,神经生成可以促进应激韧性.在GFAP(glia fibrillary acidic protein, GFAP)-TK(thymidine kinase, TK)小鼠中用抗病毒药物缙更昔洛韦抑制海马神经生成会显著增加小鼠在经历束缚压力后的皮质酮水平,并且显著降低对蔗糖水的偏好^[96].而促进神经生成会减少小鼠在经历社交挫败应激后的社交躲避,并且该作用是通过降低腹侧齿状回成熟颗粒神经元的兴奋性所介导^[97].

2.7 LS

LS核团由多种细胞类型组成,比如催产素受体阳性神经元、促肾上腺皮质激素释放激素受体2阳性神经元、多巴胺受体阳性神经元和神经降压素(neurotensin, NT)阳性神经元等,在社交行为、情绪、动机、进食中起作用^[98-102].CSDS建模以后发现,易感小鼠中LS的NT神经元的c-Fos表达量增加,发放频率增高,并且NT神经元的发放频率和小鼠社交接触比呈负相关性.使用化学遗传学工具hM3D_q激活LS中的NT神经元可

以降低小鼠在经历CSDS后的社交接触比,而化学遗传hM4D_i抑制该群神经元则提升小鼠在经历CSDS后的社交接触比^[21].该研究说明,在CSDS后,降低LS中的NT神经元的神经活动具有促应激韧性的作用.

2.8 丘脑-A1

A1主要处理和听觉相关的刺激信息^[103,104].而近来的研究表明,A1也参与到了压力应激韧性的神经机制之中.CSDS建模后,压力应激韧性小鼠A1的小清蛋白(parvalbumin, PV)神经元被显著激活.直接用化学遗传的方法激活A1中PV神经元的胞体显著提升了压力应激易感小鼠的社交行为.结合环路特异性的操控方法发现,丘脑内侧膝状体(medial geniculate body, MG)中谷氨酸能神经元投射到A1中PV神经元的这条环路在压力应激韧性中起重要作用.化学遗传激活或抑制双向操控接受MG投射A1中PV神经元分别可以起到促应激韧性和抗应激韧性的作用^[22].该研究揭示了一个全新的与压力应激韧性相关的核团及其所在环路,推进了对压力应激韧性神经机制的理解.临床上也有报道强光治疗可以缓解抑郁症患者的抑郁症状,同时也有研究在探索抑郁症的音乐疗法^[105-107].结合A1在压力应激韧性中的功能,这也将促进我们继续深入思考和设计实验来探究感知觉,比如听觉、视觉、触觉等在压力应激韧性中可能起到的作用.

以上,根据已有的研究发现,我们主要总结了VTA、NAc、LC、mPFC、BLA、海马、LS和A1在压力应激韧性和易感中的分子、细胞和环路机制(图1).

3 压力应激韧性机制研究的临床转化

3.1 以KCNQ离子通道为靶点的临床转化研究

压力应激韧性机制研究为探索抑郁症的治疗方法提供了新的切入口.VTA中多巴胺能神经元在压力应激韧性中的神经机制揭示,韧性小鼠VTA中多巴胺能神经元K⁺通道的表达量上调,且增强的K⁺电流和增强的兴奋性I_h电流之间的稳态平衡维持了VTA中多巴胺能神经元神经活动的稳定性^[43].KCNQ是K⁺通道的一种亚型,其中KCNQ3在韧性小鼠VTA中多巴胺能神经元中的表达量上调^[16].VTA中多巴胺能神经元过表达KCNQ3可以降低应激易感小鼠的VTA中多巴胺能神经元的发放频率,增强其社交接触时间和蔗糖水偏好^[45].以上研究结果提示,增强易感小鼠中KCNQ3介导的K⁺电

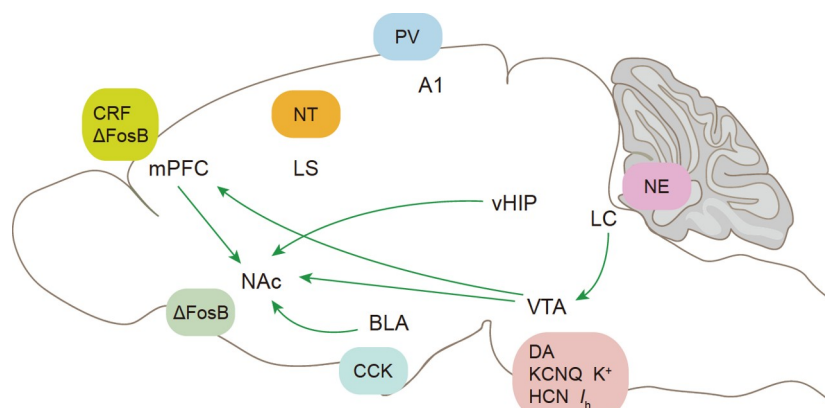


图1 与压力应激韧性和易感高度相关的分子、细胞和环路。主要脑区包括中脑腹侧被盖区、伏隔核、蓝斑、内侧前额叶皮层、基底外侧杏仁核、腹侧海马、外侧隔核和听皮层

Figure 1 The molecules, cells and circuits that are highly related to stress resilience and susceptibility. The main brain nuclei include VTA, NAc, LC, mPFC, BLA, vHIP, LS and A1

流可以起到恢复抑郁样行为的效果。依佐加滨(Ezogabine)是KCNQ通道的开放剂,已在2011年被美国食品药品监督管理局批准上市,用于辅助治疗成人癫痫。体外脑片电生理记录发现,使用Ezogabine孵育脑片降低了压力应激易感小鼠的VTA中DA神经元的神经活动,并且在体向VTA埋置双侧套管注射Ezogabine能够提升易感小鼠的社交接触时间和蔗糖水偏好^[45]。

这些临床前的研究提示KCNQ通道很可能是治疗抑郁症的一个很好的潜在靶点。据此,来自西奈山伊坎医学院的研究团队发起了2个临床试验以验证Ezogabine在治疗抑郁症中的效果。第一个临床试验(NCT02149836)招募了18人,实验不设置双盲,研究者和受试者均知道给药情况。受试者每天最多接受900 mg的Ezogabine,治疗时间持续10周。数据显示,治疗结束后,Ezogabine显著地改善了试验者的抑郁和快感缺失症状。静息态功能磁共振成像数据显示,受试者的腹侧尾状核和中扣带皮层、后扣带皮层内的神经元群组之间的功能性连接减少,并且该功能连接的减少和受试者抑郁症状的改善之间有显著的相关性^[108]。随后开展了第二个临床试验(NCT03043560)。该试验招募了45人,并随机分配了对照组。受试者依旧连续10周,每天接受最多900 mg的Ezogabine。实验结束后,接受Ezogabine组的试验者较安慰剂组显著地降低了抑郁和快感缺失的症状^[109]。这些研究结果不仅说明KCNQ通道作为治疗抑郁症的治疗靶点具有光明的前景,而且证明从解析压力应激韧性神经机制的角度来探索抑郁症的治疗方案是可行的。

3.2 HCN离子通道可作为潜在治疗靶点

HCN通道分布广泛,在大脑、心脏和视网膜中都有表达,并且有4种亚型,通过介导超极化激活的 I_h 电流来调节细胞活动^[110]。研究表明,选择性敲除HCN1、HCN2或参与HCN通道运输的TRIP8b,均可以降低 I_h 电流并改善抑郁样行为,体现在强迫游泳和悬尾实验中不动的时间变少以及不动的潜伏期变长^[110]。通过使用CSDS模型,研究也已经发现在易感小鼠VTA中的多巴胺能神经元的 I_h 电流显著升高^[43]。脑片电生理记录发现,HCN通道的抑制剂西洛雷定(cilobradine,也叫DK-AH 269)可以显著降低易感小鼠的 I_h 电流和VTA多巴胺能神经元的神经活动^[111]。相应地,在体向VTA中直接注射或腹腔注射DK-AH 269均可以显著增加易感小鼠的社交接触时间^[26,111]。以上研究结果表明,以HCN作为靶点探索抑郁症的新治疗药物具有很大的潜力。

4 讨论和展望

目前,全球抑郁症患病人数居高不下。虽然临床上已有一些治疗的药物,但这些药物并不是适用于所有患者,仍有近30%~50%的患病人群无法通过这些药物得到有效治疗^[9]。这很可能是因为人群中抑郁症发病机制的多样性导致目前的药物不具备治疗的普适性。因而,继续探索抑郁症发生发展的机制并制定出更有效的治疗方案是非常重要且急迫的,这不仅关乎抑郁症患者的生活质量,并且对社会的稳定也有重要的意义。

以往抑郁症的研究主要从病理的角度出发,通过

研究解析病理机制试图从中找出干预靶点以逆转病变达到治疗效果。不过近年来已经有越来越多的研究者转换了研究思路。他们将注意力集中在经历压力应激后,没有患上抑郁症的人群身上。这些人被称为具有压力应激韧性的人群。研究者们从应激韧性这个角度入手,试图解析压力应激后获得韧性的机制,从中探索出治疗抑郁症的新靶点和新策略。

压力应激韧性产生机制的研究离不开合适的研究策略。目前临床前的动物研究中较为常用的一种是以小鼠或大鼠为模式动物而建立起来的CSDS模型。动物在经历长期的社交挫败以后,会自然区分出应激韧性和应激易感的个体。应激韧性的动物在建模完成后进行的社交测试中没有出现社交躲避的现象,并且在糖水偏好测试中依然保持对糖水的偏好,说明它们没有出现快感缺失的现象^[18]。不过,目前这个广为使用的CSDS模型也有着自己的缺陷。由于领地雄鼠往往只会对雄性入侵者发起攻击,因此在使用CSDS模型时,研究者们一般会选择使用雄性动物建模。但在临床上,女性比男性更容易患上抑郁症。数据显示,目前女性抑郁症的患病率是男性的2倍^[112]。因此,性别差异也许是抑郁症研究中需要重视的一个因素。这种实验和临床不匹配的现象可能会导致后期治疗方案出现一定的局限性。所以,研究中应该考虑性别因素,在实验模型中引入雌鼠。令人欣慰的是,目前已有研究使用了雌鼠的社交挫败应激模型。为了使得雌鼠产生和雄鼠类似的社交挫败体验,研究者在雌鼠身体表面涂抹雄鼠尿液,以引起居住者对雌鼠的攻击行为;或者,通过使用化学遗传hM3Dq激活的方法,激活居住者的腹外侧下丘脑腹内侧核(ventrolateral subdivision of the ventromedial hypothalamus, VMHvl), VMHvl的激活可以极大地增强小鼠的攻击性,促使领地小鼠不区分性别对象地发起攻击行为^[19,113,114]。这样CSDS模型即可运用在2种性别上,辅助全面理解压力应激韧性的神经机制,以及筛选出更具普适性的治疗靶点。

除了CSDS模型以外,动物实验中常被用来研究压力应激的模型还有习得性无助模型、慢性束缚应激模型和慢性不可预测温和模型^[20,115]。然而为了探究压力应激韧性的机制,从压力应激韧性的角度探索抑郁症的新治疗策略,除了给予动物压力应激产生抑郁症表型以外,也需要有标准来区分出易感和韧性。习得性无助模型虽是最早被用来区分易感和韧性的动物模型之一,但是在建模完成以后抑郁样行为持续时间短^[20];使

用慢性束缚应激模型,动物在建模过程中容易对重复的束缚压力产生适应^[115],而慢性不可预测温和模型可以很好地模拟人类在日常生活长期经历低强度刺激所带来的反应,但缺少社交属性,不同实验中给予的压力类型不同,也会有重复性差的问题^[116]。另外,慢性束缚应激模型和慢性不可预测温和模型均没有系统性地探究过区分易感和韧性的标准。人类社会环境复杂,个体间经历的压力应激类型差异大,同样抑郁症的病因也复杂,发病机制不明确,新药研发速度缓慢,仍有近50%的患者对现有治疗方案没有响应。但为了能尽快找到合适的治疗方案,也许应该在基础研究中建立针对性更强的动物模型和实验范式,而非广谱性的探究,比如可以仅针对某一年纪段,或者临床上某一种特定抑郁症类型进行建模,以便减少研究变量,加快对机制的理解,促进具有针对性的药物出现。目前应激相关的动物模型主要在啮齿类动物上完成,而非人灵长类和人类在进化上更为接近,大脑的结构和功能也更为相似。若能利用非人灵长类模型探究压力应激,可以得到更接近人的研究结果,利于之后的转化应用。目前在非人灵长类的抑郁模型主要有母婴分离模型、社交隔离模型和自然抑郁模型,也有研究报道将慢性不可预测温和模型用在食蟹猴上成功造出具有抑郁样行为的动物^[117~120]。

为了解析压力应激韧性的神经机制,我们首先需要明确和压力应激韧性相关的核团。本文基于现有的研究,重点总结了一些在压力应激韧性中起作用的核团,以及这些核团在调控压力应激韧性中的分子、细胞和环路机制。这些研究显示,中脑皮层边缘通路在压力应激韧性中起到了重要的作用。经历压力应激之后,是否能维持投射至NAc的VTA中多巴胺能神经元的发放频率将决定其是否具备压力应激韧性,并且该发放频率受到 I_h 电流、 K^+ 电流、LC释放的NE、 $\alpha 1$ 和 $\beta 3$ 肾上腺素受体的影响。另外,解析中脑皮层边缘通路以及NAc和其上游输入在压力应激韧性中的神经机制也体现出应激韧性功能的环路特异性,即同一脑区和不同的上、下游形成的环路功能不一样,即使是两个相同脑区形成的环路,也会因为参与的细胞类型不同而导致功能的不同。海马的神经生成在压力应激韧性中的作用根据现有的报道还存在不一致的地方,海马生成是否具有促应激韧性的作用,还需要继续探究以确定其功能,以及理解造成现在结果不一致的原因。随着对压力应激韧性的关注度逐渐提高,不断地有新的核

团、神经元类型和环路被发现参与到压力应激韧性中,比如LS中的NT神经元、A1中的PV神经元、MG中谷氨酸能神经元与A1中PV神经元形成的环路。这些新发现促进了我们对压力应激韧性机制的理解。与此同时,我们仍需要继续深层次地探索已经发现的核团、神经元和环路在影响应激韧性中的关系,期望能从中筛选出潜在的抑郁症的治疗靶点进而发展出新的治疗

策略。而现有的针对KCNQ靶点的临床前和临床数据也为从应激韧性角度寻找治疗方法提供了可行的依据。

未来,我们不仅要在分子、细胞、环路层面继续深入探索压力应激韧性的神经机制,也应积极探索压力应激韧性的生物标记物,推动基础研究向临床转化,以寻求抑郁症的新疗法。

参考文献

- Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull*, 2022, 182: 44–56
- Santomauro D F, Mantilla Herrera A M, Shadid J, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 2021, 398: 1700–1712
- Malhi G S, Mann J J. Depression. *Lancet*, 2018, 392: 2299–2312
- Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6: 211–224
- Bromet E, Andrade L H, Hwang I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*, 2011, 9: 90
- Dudek K A, Dion-Albert L, Kaufmann F N, et al. Neurobiology of resilience in depression: Immune and vascular insights from human and animal studies. *Eur J Neurosci*, 2021, 53: 183–221
- Han M H, Nestler E J. Neural substrates of depression and resilience. *Neurotherapeutics*, 2017, 14: 677–686
- Zhang H, Cui M, Cao J L, et al. The role of beta-adrenergic receptors in depression and resilience. *Biomedicine*, 2022, 10: 2378
- Krishnan V, Nestler E J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008, 455: 894–902
- Akil H, Gordon J, Hen R, et al. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 84: 272–288
- Connor K M, Davidson J R T. Development of a new resilience scale: The Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety*, 2003, 18: 76–82
- Luthar S S, Cicchetti D, Becker B. The construct of resilience: A critical evaluation and guidelines for future work. *Child Dev*, 2000, 71: 543–562
- Masten A S. Ordinary magic: Resilience processes in development. *Am Psychol*, 2001, 56: 227–238
- Liu H, Zhang C, Ji Y, et al. Biological and psychological perspectives of resilience: Is it possible to improve stress resistance? *Front Hum Neurosci*, 2018, 12: 326
- Zhang H, Chaudhury D, Nectow A R, et al. $\alpha 1$ - and $\beta 3$ -adrenergic receptor-mediated mesolimbic homeostatic plasticity confers resilience to social stress in susceptible mice. *Biol Psychiatry*, 2019, 85: 226–236
- Krishnan V, Han M H, Graham D L, et al. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 2007, 131: 391–404
- Bagot R C, Cates H M, Purushothaman I, et al. Circuit-wide transcriptional profiling reveals brain region-specific gene networks regulating depression susceptibility. *Neuron*, 2016, 90: 969–983
- Golden S A, Covington Iii H E, Berton O, et al. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nat Protoc*, 2011, 6: 1183–1191
- Takahashi A, Chung J R, Zhang S, et al. Establishment of a repeated social defeat stress model in female mice. *Sci Rep*, 2017, 7: 12838
- Cathomas F, Murrough J W, Nestler E J, et al. Neurobiology of resilience: Interface between mind and body. *Biol Psychiatry*, 2019, 86: 410–420
- Li L, Durand-de Cuttoli R, Aubry A V, et al. Social trauma engages lateral septum circuitry to occlude social reward. *Nature*, 2023, 613: 696–703
- Li H Y, Zhu M Z, Yuan X R, et al. A thalamic-primary auditory cortex circuit mediates resilience to stress. *Cell*, 2023, 186: 1352–1368.e18
- Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiol Stress*, 2017, 6: 78–93
- Zhou W, Jin Y, Meng Q, et al. A neural circuit for comorbid depressive symptoms in chronic pain. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1649–1658
- Russo S J, Murrough J W, Han M H, et al. Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 1475–1484
- Cao J L, Covington Iii H E, Friedman A K, et al. Mesolimbic dopamine neurons in the brain reward circuit mediate susceptibility to social defeat and antidepressant action. *J Neurosci*, 2010, 30: 16453–16458
- Parise E M, Parise L F, Sial O K, et al. The resilient phenotype induced by prophylactic ketamine exposure during adolescence is mediated by the ventral tegmental area–nucleus accumbens pathway. *Biol Psychiatry*, 2021, 90: 482–493

- 28 Yao W, Cao Q, Luo S, et al. Microglial ERK-NRBP1-CREB-BDNF signaling in sustained antidepressant actions of (R)-ketamine. *Mol Psychiatry*, 2022, 27: 1618–1629
- 29 Douma E H, de Kloet E R. Stress-induced plasticity and functioning of ventral tegmental dopamine neurons. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 108: 48–77
- 30 Trainor B C. Stress responses and the mesolimbic dopamine system: Social contexts and sex differences. *Hormones Behav*, 2011, 60: 457–469
- 31 Thierry A M, Tassin J P, Blanc G, et al. Selective activation of the mesocortical DA system by stress. *Nature*, 1976, 263: 242–244
- 32 Fibiger H C, Phillips A G. Mesocorticolimbic dopamine systems and reward. *Ann New York Acad Sci*, 1988, 537: 206–215
- 33 Adcock R A, Thangavel A, Whitfield-Gabrieli S, et al. Reward-motivated learning: Mesolimbic activation precedes memory formation. *Neuron*, 2006, 50: 507–517
- 34 Berridge K C. From prediction error to incentive salience: Mesolimbic computation of reward motivation. *Eur J Neurosci*, 2012, 35: 1124–1143
- 35 Nestler E J, Carlezon Jr W A. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry*, 2006, 59: 1151–1159
- 36 Nestler E J. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 119–128
- 37 Holly E N, Miczek K A. Ventral tegmental area dopamine revisited: Effects of acute and repeated stress. *Psychopharmacology*, 2016, 233: 163–186
- 38 Swanson L W. The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: A combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull*, 1982, 9: 321–353
- 39 Nair-Roberts R G, Chatelain-Badie S D, Benson E, et al. Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience*, 2008, 152: 1024–1031
- 40 Hnasko T S, Hjelmstad G O, Fields H L, et al. Ventral tegmental area glutamate neurons: Electrophysiological properties and projections. *J Neurosci*, 2012, 32: 15076–15085
- 41 Morales M, Margolis E B. Ventral tegmental area: Cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 73–85
- 42 Chaudhury D, Walsh J J, Friedman A K, et al. Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature*, 2013, 493: 532–536
- 43 Friedman A K, Walsh J J, Juarez B, et al. Enhancing depression mechanisms in midbrain dopamine neurons achieves homeostatic resilience. *Science*, 2014, 344: 313–319
- 44 Wang H, Cui W, Chen W, et al. The laterodorsal tegmentum-ventral tegmental area circuit controls depression-like behaviors by activating ErbB4 in DA neurons. *Mol Psychiatry*, 2023, 28: 1027–1045
- 45 Friedman A K, Juarez B, Ku S M, et al. KCNQ channel openers reverse depressive symptoms via an active resilience mechanism. *Nat Commun*, 2016, 7: 11671
- 46 Iñiguez S D, Vialou V, Warren B L, et al. Extracellular signal-regulated kinase-2 within the ventral tegmental area regulates responses to stress. *J Neurosci*, 2010, 30: 7652–7663
- 47 Tye K M, Mirzabekov J J, Warden M R, et al. Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature*, 2013, 493: 537–541
- 48 Walsh J J, Friedman A K, Sun H, et al. Stress and CRF gate neural activation of BDNF in the mesolimbic reward pathway. *Nat Neurosci*, 2014, 17: 27–29
- 49 Labonté B, Jeong Y H, Parise E, et al. Gadd45b mediates depressive-like role through DNA demethylation. *Sci Rep*, 2019, 9: 4615
- 50 Shang C, Chen Z, Liu A, et al. Divergent midbrain circuits orchestrate escape and freezing responses to looming stimuli in mice. *Nat Commun*, 2018, 9: 1232
- 51 Kim S Y, Adhikari A, Lee S Y, et al. Diverging neural pathways assemble a behavioural state from separable features in anxiety. *Nature*, 2013, 496: 219–223
- 52 Quessy F, Bittar T, Blanchette L J, et al. Stress-induced alterations of mesocortical and mesolimbic dopaminergic pathways. *Sci Rep*, 2021, 11: 11000
- 53 Willmore L, Cameron C, Yang J, et al. Behavioural and dopaminergic signatures of resilience. *Nature*, 2022, 611: 124–132
- 54 Castro D C, Bruchas M R. A motivational and neuropeptidergic Hub: Anatomical and functional diversity within the nucleus accumbens shell. *Neuron*, 2019, 102: 529–552
- 55 Britt J P, Benalioad F, McDevitt R A, et al. Synaptic and behavioral profile of multiple glutamatergic inputs to the nucleus accumbens. *Neuron*, 2012, 76: 790–803
- 56 Zhu Y, Wienecke C F R, Nachtrab G, et al. A thalamic input to the nucleus accumbens mediates opiate dependence. *Nature*, 2016, 530: 219–222
- 57 Perrotti L I, Hadeishi Y, Ulery P G, et al. Induction of Δ FosB in reward-related brain structures after chronic stress. *J Neurosci*, 2004, 24: 10594–10602
- 58 Nikulina E M, Arrillaga-Romany I, Miczek K A, et al. Long-lasting alteration in mesocorticolimbic structures after repeated social defeat stress in

- rats: Time course of μ -opioid receptor mRNA and FosB/ Δ FosB immunoreactivity. *Eur J Neurosci*, 2008, 27: 2272–2284
- 59 Vialou V, Robison A J, LaPlant Q C, et al. Δ FosB in brain reward circuits mediates resilience to stress and antidepressant responses. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 745–752
- 60 Lobo M K, Zaman S, Damez-Werno D M, et al. Δ FosB induction in striatal medium spiny neuron subtypes in response to chronic pharmacological, emotional, and optogenetic stimuli. *J Neurosci*, 2013, 33: 18381–18395
- 61 Vialou V, Maze I, Renthal W, et al. Serum response factor promotes resilience to chronic social stress through the induction of Δ FosB. *J Neurosci*, 2010, 30: 14585–14592
- 62 Shin S, Kwon O, Kang J I, et al. mGluR5 in the nucleus accumbens is critical for promoting resilience to chronic stress. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 1017–1024
- 63 Kelz M B, Chen J, Carlezon Jr W A, et al. Expression of the transcription factor Δ FosB in the brain controls sensitivity to cocaine. *Nature*, 1999, 401: 272–276
- 64 Herman J, Mueller N. Role of the ventral subiculum in stress integration. *Behav Brain Res*, 2006, 174: 215–224
- 65 Yan J J, Ding X J, He T, et al. A circuit from the ventral subiculum to anterior hypothalamic nucleus GABAergic neurons essential for anxiety-like behavioral avoidance. *Nat Commun*, 2022, 13: 7464
- 66 Lee S, Lee C, Woo C, et al. Chronic social defeat stress-induced enhancement of T-type calcium channels increases burst-firing neurons in the ventral subiculum. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508: 1182–1187
- 67 Lee S, Lee C, Woo C, et al. Chronic social defeat stress increases burst firing of nucleus accumbens-projecting ventral subicular neurons in stress-susceptible mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515: 468–473
- 68 Bagot R C, Parise E M, Peña C J, et al. Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. *Nat Commun*, 2015, 6: 7062
- 69 Shen C J, Zheng D, Li K X, et al. Cannabinoid CB1 receptors in the amygdalar cholecystokinin glutamatergic afferents to nucleus accumbens modulate depressive-like behavior. *Nat Med*, 2019, 25: 337–349
- 70 Sara S J. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10: 211–223
- 71 Poe G R, Foote S, Eschenko O, et al. Locus coeruleus: A new look at the blue spot. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21: 644–659
- 72 Zhai X, Zhou D, Han Y, et al. Noradrenergic modulation of stress resilience. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106598
- 73 Curtis A L, Leiser S C, Snyder K, et al. Predator stress engages corticotropin-releasing factor and opioid systems to alter the operating mode of locus coeruleus norepinephrine neurons. *Neuropharmacology*, 2012, 62: 1737–1745
- 74 Valentino R J, Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583: 194–203
- 75 Rusnák M, Kvetňanský R, Jeloková J, et al. Effect of novel stressors on gene expression of tyrosine hydroxylase and monoamine transporters in brainstem noradrenergic neurons of long-term repeatedly immobilized rats. *Brain Res*, 2001, 899: 20–35
- 76 George S A, Knox D, Curtis A L, et al. Altered locus coeruleus–norepinephrine function following single prolonged stress. *Eur J Neurosci*, 2013, 37: 901–909
- 77 Fan Y, Chen P, Li Y, et al. Effects of chronic social defeat on expression of dopamine β -hydroxylase in rat brains. *Synapse*, 2013, 67: 300–312
- 78 Isingrini E, Perret L, Rainer Q, et al. Resilience to chronic stress is mediated by noradrenergic regulation of dopamine neurons. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 560–563
- 79 Pizzagalli D A, Roberts A C. Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47: 225–246
- 80 Zhou X T, Bao W D, Liu D, et al. Targeting the neuronal activity of prefrontal cortex: New directions for the therapy of depression. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2020, 18: 332–346
- 81 Vialou V, Bagot R C, Cahill M E, et al. Prefrontal cortical circuit for depression- and anxiety-related behaviors mediated by cholecystokinin: Role of Δ FosB. *J Neurosci*, 2014, 34: 3878–3887
- 82 Aguilera G, Liu Y. The molecular physiology of CRH neurons. *Front Neuroendocrinol*, 2012, 33: 67–84
- 83 Herman J P, McKlveen J M, Ghosal S, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol*, 2016, 6: 603–621
- 84 Chen P, Lou S, Huang Z H, et al. Prefrontal cortex corticotropin-releasing factor neurons control behavioral style selection under challenging situations. *Neuron*, 2020, 106: 301–315.e7
- 85 Janak P H, Tye K M. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 2015, 517: 284–292
- 86 Sah P, Faber E S L, Lopez De Armentia M, et al. The amygdaloid complex: Anatomy and physiology. *Physiol Rev*, 2003, 83: 803–834
- 87 Huang S H, Liu W Z, Qin X, et al. Association of increased amygdala activity with stress-induced anxiety but not social avoidance behavior in mice. *Neurosci Bull*, 2022, 38: 16–28
- 88 Morel C, Montgomery S E, Li L, et al. Midbrain projection to the basolateral amygdala encodes anxiety-like but not depression-like behaviors.

- Nat Commun, 2022, 13: 1532
- 89 Larosa A, Wong T P. The hippocampus in stress susceptibility and resilience: Reviewing molecular and functional markers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 119: 110601
- 90 Kim E J, Pellman B, Kim J J. Stress effects on the hippocampus: A critical review. *Learn Mem*, 2015, 22: 411–416
- 91 Jankord R, Herman J P. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann New York Acad Sci*, 2008, 1148: 64–73
- 92 Belleau E L, Treadway M T, Pizzagalli D A. The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology. *Biol Psychiatry*, 2019, 85: 443–453
- 93 Schoenfeld T J, McCausland H C, Morris H D, et al. Stress and loss of adult neurogenesis differentially reduce hippocampal volume. *Biol Psychiatry*, 2017, 82: 914–923
- 94 Levone B R, Cryan J F, O’Leary O F. Role of adult hippocampal neurogenesis in stress resilience. *Neurobiol Stress*, 2015, 1: 147–155
- 95 Lagace D C, Donovan M H, DeCarolis N A, et al. Adult hippocampal neurogenesis is functionally important for stress-induced social avoidance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 4436–4441
- 96 Snyder J S, Soumier A, Brewer M, et al. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*, 2011, 476: 458–461
- 97 Anacker C, Luna V M, Stevens G S, et al. Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus. *Nature*, 2018, 559: 98–102
- 98 Menon R, Grund T, Zoicas I, et al. Oxytocin signaling in the lateral septum prevents social fear during lactation. *Curr Biol*, 2018, 28: 1066–1078.e6
- 99 Oliveira V E M, Lukas M, Wolf H N, et al. Oxytocin and vasopressin within the ventral and dorsal lateral septum modulate aggression in female rats. *Nat Commun*, 2021, 12: 2900
- 100 Anthony T E, Dee N, Bernard A, et al. Control of stress-induced persistent anxiety by an extra-amygdala septohypothalamic circuit. *Cell*, 2014, 156: 522–536
- 101 Shin S, Pribiag H, Lilascharoen V, et al. Drd3 signaling in the lateral septum mediates early life stress-induced social dysfunction. *Neuron*, 2018, 97: 195–208.e6
- 102 Chen Z, Chen G, Zhong J, et al. A circuit from lateral septum neurotensin neurons to tuberal nucleus controls hedonic feeding. *Mol Psychiatry*, 2022, 27: 4843–4860
- 103 Lestang J H, Cai H, Averbeck B B, et al. Functional network properties of the auditory cortex. *Hearing Res*, 2023, 433: 108768
- 104 Chen L, Wang X, Ge S, et al. Medial geniculate body and primary auditory cortex differentially contribute to striatal sound representations. *Nat Commun*, 2019, 10: 418
- 105 Braun Janzen T, Al Shirawi M I, Rotzinger S, et al. A pilot study investigating the effect of music-based intervention on depression and anhedonia. *Front Psychol*, 2019, 10: 1038
- 106 Pjrek E, Friedrich M E, Cambioli L, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of seasonal affective disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom*, 2019, 89: 17–24
- 107 Canbeyli R. Sensory stimulation via the visual, auditory, olfactory and gustatory systems can modulate mood and depression. *Eur J Neurosci*, 2022, 55: 244–263
- 108 Tan A, Costi S, Morris L S, et al. Effects of the KCNQ channel opener ezogabine on functional connectivity of the ventral striatum and clinical symptoms in patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 2020, 25: 1323–1333
- 109 Costi S, Morris L S, Kirkwood K A, et al. Impact of the KCNQ2/3 channel opener ezogabine on reward circuit activity and clinical symptoms in depression: Results from a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2021, 178: 437–446
- 110 Ku S M, Han M H. HCN channel targets for novel antidepressant treatment. *Neurotherapeutics*, 2017, 14: 698–715
- 111 Cai M, Zhu Y, Shanley M R, et al. HCN channel inhibitor induces ketamine-like rapid and sustained antidepressant effects in chronic social defeat stress model. *Neurobiol Stress*, 2023, 26: 100565
- 112 Hodes G E, Pfau M L, Purushothaman I, et al. Sex differences in nucleus accumbens transcriptome profiles associated with susceptibility versus resilience to subchronic variable stress. *J Neurosci*, 2015, 35: 16362–16376
- 113 Harris A Z, Atsak P, Bretton Z H, et al. A novel method for chronic social defeat stress in female mice. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43: 1276–1283
- 114 Lin D, Boyle M P, Dollar P, et al. Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature*, 2011, 470: 221–226
- 115 Qiao H, Li M X, Xu C, et al. Dendritic spines in depression: What we learned from animal models. *Neural Plast*, 2016, 2016: 1–26
- 116 Markov D D, Novosadova E V. Chronic unpredictable mild stress model of depression: Possible sources of poor reproducibility and latent variables. *Biology*, 2022, 11: 1621

-
- 117 Teng T, Clarke G, Maes M, et al. Biogeography of the large intestinal mucosal and luminal microbiome in cynomolgus macaques with depressive-like behavior. [Mol Psychiatry](#), 2022, 27: 1059–1067
- 118 Teng T, Shively C A, Li X, et al. Chronic unpredictable mild stress produces depressive-like behavior, hypercortisolemia, and metabolic dysfunction in adolescent cynomolgus monkeys. [Transl Psychiatry](#), 2021, 11: 9
- 119 Wu J, Li Y, Huang Y, et al. Integrating spatial and single-nucleus transcriptomic data elucidates microglial-specific responses in female cynomolgus macaques with depressive-like behaviors. [Nat Neurosci](#), 2023, 26: 1352–1364
- 120 Xu F, Wu Q, Xie L, et al. Macaques exhibit a naturally-occurring depression similar to humans. [Sci Rep](#), 2015, 5: 9220

Summary for “压力应激韧性的神经机制”

The neural mechanisms of resilience

Jingjing Yan¹, Gang Cao^{1,3}, Chongyuan Wang⁴, Yi Eve Sun^{1,3} & Minghu Han^{1,2*}¹ Brain Cognition and Brain Disease Institute, Shenzhen Institute of Advanced Technology (SIAT), Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China;² Department of Mental Health and Public Health, Faculty of Life and Health Sciences, Shenzhen Institute of Advanced Technology (SIAT), Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China;³ Department of Biology, Faculty of Life and Health Sciences, Shenzhen Institutes of Advanced Technology (SIAT), Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China;⁴ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Science, Shenzhen 518055, China* Corresponding author, E-mail: hanmh@siat.ac.cn

Major depressive disorder (MDD) is one of the most common neuropsychiatric disorders, affecting approximately 280 million people worldwide. Furthermore, the lifetime prevalence of MDD is approximately 20%. Individuals suffering from MDD are unable to experience a normal life and often have suicide ideation, which becomes a major threat to themselves and significant burden to their families and society. Moreover, the development of new therapeutic drugs is lagging behind. Roughly 50% of patients with depression fail to respond to first-line antidepressant therapy. Thus, it is essential to identify innovative therapeutic targets based on research into the etiology and pathology of depression. Stress, as an environmental risk factor, is a major cause of depression. Compared to the individuals who are sensitive to stress and prone to develop depression (susceptible), most individuals are capable of adapting well and being resilient to avoid depression (resilient). As a result, studying the mechanism of resilience provides a new avenue for finding new treatment strategies. Indeed, resilience to depression has attracted an increasing number of researchers, leading to significant advances in understanding resilience mechanisms. The main purpose of this review article is to summarize the development of resilience investigations in four parts. The first is an introduction to the chronic social defeat stress (CSDS) model, which has been widely used in research on stress resilience in rodents. Depressive-like behaviors such as social avoidance and anhedonia can be induced by CSDS. And chronic treatment of typical antidepressants and acute treatment of ketamine normalize these aberrant behaviors seen in CSDS model. The model is also used to segregate the socially defeated animals into susceptible and resilient subgroups. Second, we show how the brain nuclei involved in stress resilience influence resilient phenotype at the molecular, cellular and circuit levels. These brain regions are mainly the ventral tegmental area (VTA), nucleus accumbens (NAc), locus coeruleus (LC), medial prefrontal cortex (mPFC), amygdala, hippocampus, lateral septum (LS) and primary auditory cortex (A1). Third, we present the clinical translation based on promising preclinical results concerning the KCNQ subtype of K^+ channels and HCN channels (mediating I_h current). KCNQ plays a critical role in stress resilience by maintaining the balanced excitability of dopaminergic neurons in the VTA. Ezogabine is a KCNQ opener approved by the FDA for the treatment of epilepsy. In clinical trials, ezogabine has shown significant efficacy in the treatment of depression. And HCN is another promising candidate target for new depression therapy. HCN inhibitor cilobradine (also called DK-AH 269) decreases the firing activity of VTA dopaminergic neurons and rescues depression-like behaviors in susceptible animals. Finally, we discuss the general animal models used in stress research, neural circuit mechanism of resilience and future research directions in the light of the information stated above.

depression, resilience, CSDS, VTA, NAc, LCdoi: [10.1360/TB-2023-0805](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0805)