

· 综述 ·

神经行为学的发展历程、现状及展望

罗洪斌^{1,2,3}, 谌 勤¹

1.湖北民族大学医学部(湖北 恩施 445000)

2.湖北民族大学神经精神共患病研究所(湖北 恩施 445000)

3.湖北民族大学科技学院(湖北 恩施 445000)

【摘要】神经行为学作为行为神经科学的一门交叉学科分支,是通过演化与比较等方法对实验动物的行为及其中枢神经系统对该行为进行的反射作用机制进行研究的学科。该学科的目的是掌握中枢神经系统是如何将外界刺激转化为自然行为以期临床应用提供实验依据。本文通过对神经行为学的发展历史进行梳理和回顾,并展示其在中枢神经系统疾病、学习记忆、药理学以及药物毒品成瘾等毒理学系列研究中的发展历程、现状并进行展望。

【关键词】神经行为学;发展历程;现状;展望

【中图分类号】R-332 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1008-8164(2019)02-0052-05

DOI:10.13501/j.cnki.42-1590/r.2019.02.017

神经行为学是伴随着神经条件反射实验而建立起来的一门行为神经科学交叉分支学科。该学科研究目的是通过研究中枢神经系统如何将外界刺激转化为自然行为,以了解中枢神经系统疾病以及药物、毒物等作用于中枢神经系统对实验动物的行为学变化以及中枢神经系统如何发挥作用,达到掌握这些疾病发生机制及作用于中枢神经系统的药物、毒物对神经行为的影响,广泛应用于神经科学、药理学、毒理学等研究中。

1 神经行为学发展历史与现状

1908年俄罗斯生理学家伊凡·彼德罗维奇·巴甫洛夫开始研究狗的条件反射,同时测试了酒精、吗啡、可卡因和咖啡因对狗已建立的中枢神经系统延迟条件反射影响,结果发现这些物质对神经反射具有正性或负性影响^[1]。而在此以前的1873年,奥地利人西格蒙德·埃克纳发现受试者饮酒后反应时间会变慢。奥地利动物学家康拉德·劳伦兹于上世纪20~50年代在研究雁鹅时发现,刚出生的幼禽会在出生后很短一段时间内追逐自己的同类,若错过此段时间,则很难再学会此类行为。他认为此种无须强化、在一定时期容易形成的反应,叫做“印迹”,印迹发生的时期便是识别的关键期。后来发展心理学家将动物的关键期概念引入儿童行为学习的研究领域,认为儿童心理发展同样存在关键期。劳伦兹

著有《狗的家世》、《攻击与人性》、《雁语者》、《灰雁的四季》等一系列关于动物行为学的著作,也因其研究动物行为学的卓越成就获得1973年度诺贝尔生理学或医学奖。

伯胡斯·弗雷德里克·斯金纳是另一位行为主义心理学的奠基人之一,他对行为心理学或神经行为学的重要贡献是提出强化理论。通过大量实验他得出这个结论——奖励使某种行为趋于反复或习惯化,其过程即为正性强化;惩罚使人或动物回避或放弃某种行为,为负性强化。他专门设计了一种操作式条件反射箱,又称为斯金纳箱,其基本原理是:大(小)鼠在斯金纳箱中能自由活动,当鼠压杆时计算机作出反应,驱动电磁阀在食物槽中给鼠水或食物奖励。红外摄像系统可记录和观测动物在斯金纳箱中的行为变化。斯金纳是第一位真正意义上的动物行为学家和神经行为学家,他建立了模拟人类疾病和病理生理条件下的动物模型并探讨了这些疾病的发生机理。后来的研究广泛认为中脑多巴系统腹侧背盖核(Ventral Tegmental Area, VTA)和伏隔核(Nucleus Accumbens, NAc)在奖励与惩罚中起着关键性作用^[2-3]。而任何正性强化或负性强化作用都必须有中枢神经学习记忆系统的参与,其中工作记忆相关的前额叶皮质、情绪记忆有关的杏仁核、陈述性记忆和空间记忆相关的海马、程序性记忆相关的纹状体、尾核等记忆系统均与NAc有双向纤维投

收稿日期 2019-01-07

基金项目 国家自然科学基金(81260172; 81660223); 湖北省自然科学基金面上项目(2017CFB451); 湖北民族大学博士基金启动项目(MY2012B015); 2017年恩施州科技计划项目(29)。

作者简介 罗洪斌,男,博士,副教授,硕士生导师,主要从事神经退行性疾病的发病机制及防治研究。

射,神经环路研究发现海马-NAc(腹侧背盖区)环路是联结了学习记忆与奖励系统,并与永久性记忆形成密切相关^[2-3]。同时斯金纳还于1937年研究了咖啡因和苯丙胺对神经行为学中条件性反应和消退现象的影响。因此,斯金纳在神经行为学研究中发挥了非常重要的引领作用。

20世纪50年代美国哈佛大学药理学系的Peter Dews博士在研究斯金纳的实验时认为使用该实验设施时改进实验程序能客观记录和研究药物对神经行为学的影响。因此,他在斯金纳的帮助下开始使用斯金纳操作箱研究药物对鸽子行为的影响。1955年Peter Dews依据自己研究结果在《美国药理学与实验治疗学》发表了《Studies on behavior I: differential sensitivity to pentobarbital of pecking performance in pigeons depending on the schedule of reward》一文,同时Peter Dews和他的合作伙伴William Morse、Roger Kelleher还建立了精神生物学实验室并开始长期从事药物在神经行为学的影响研究。在研究中他们发现戊巴比妥对鸽子接受两种强化程序(分别为啄满50次反应键(FR50)和需啄反应键满足15min(FI15))刺激下小剂量戊巴比妥提高了鸽子的反应速度,而大剂量戊巴比妥则抑制了鸽子的反应速度,同时,两种程序下的鸽子其反应速度对于戊巴比妥的敏感性也不同。随着研究的深入,Peter Dews的《Studies on behavior》系列论文相继发表,奠定了Peter Dews在神经行为学与药理学的交叉学科——行为药理学学科创始人地位。后来这一领域研究不断发扬光大,广泛应用于研究辨别、消退、刺激控制等心理学问题以及药物作用机制及药物、毒物成瘾机制研究。

神经行为学研究在认知功能方面也得到了广泛应用,如八臂迷宫、Morris水迷宫等就是利用行为学数据来分析大(小)鼠等实验动物的学习记忆。1979年Olton和Papas提出利用八臂迷宫中固定四臂取食的程序可同时测定大鼠空间工作记忆和参考记忆,此后此方法得当广泛应用。Morris水迷宫实验(Morris Water Maze,MWM)是目前公认也较为客观地能对学习记忆功能进行检测和评价的实验方法。该实验装置是由英国心理学家Richard Morris在1981年设计成功并应用于学习记忆机制研究。该装置最初是应用于研究脑内结构对学习和记忆的调节作用,后来逐步发展为目的最为常用的评价动物学习记忆变化的设施。此外,Y迷宫(Y-Maze)、T迷宫(T-Maze)及Barnes迷宫(Barnes Maze,BM)等实验均能在不同程度反映动物的学习记忆能力,至

今这些实验方法都还在广泛运用。物体认知实验能有效反映人对物的遗忘现象。20世纪70年代中期,为在动物上反映人对物的认知障碍,Mishkin等使用猴子建立了延迟非匹配物体识别(Delayed Non-matching-to-sample,DNMS)和与此对应的延迟物体识别(Delayed Matching-to-sample,DMS)。该实验有效地利用了动物在DMS识别物体时给予物体下面的食物奖赏和在DNMS动物识别新物体时及时给予食物奖赏,从而间接地掌握人对物体的认知障碍。但该实验因使用猴子作为实验动物,因此成本较高且样品数量偏少。80年代中、后期,人们开始利用小鼠对新异物体(环境)喜欢探究的特点检测其对过去接触过的物体的记忆能力,从而建立小鼠物体认知模型。此方法明显适应了近年来发展起来的转基因动物以及基因敲除或敲减动物的学习记忆研究,已广泛应用于影响认知药物的筛选以及相关基因的神经行为学研究。

如何建立合适的精神疾病动物模型是神经行为学的巨大挑战,如构建抑郁症模型等情绪障碍模型应用最广泛和最主要的方法是强迫游泳实验(Force Swim Test,FST),该实验是1977年法国神经行为学家Porsolt首次运用于评价抗抑郁药物治疗效果研究。老鼠具有天生善于游泳但厌恶处于水中环境的天性,由于老鼠游泳是一件十分耗费体力的活动,因此它们会本能地寻找水中憩息场所。由于无法逃出水环境导致老鼠不再挣扎,经过一段时间后再观察老鼠在水中不动的时间长短,可定量测定其抑郁状态并鉴定抗抑郁药物的药效。当然,利用斯金纳箱进行奖励等实验也可广泛应用于筛选抗抑郁药物,这是斯金纳箱在抑郁症研究中的新应用,值得推广。创伤后应激综合征(Post-traumatic Stress Disorder,PTSD)是现代社会的常见的一种精神障碍,随着对该疾病深入认识,制作该疾病的动物模型是研究该病的重要步骤。情景恐惧条件反射(Situational Fear Conditioning,SFC)广泛应用于焦虑、抑郁和PTSD的研究,还可应用于学习记忆研究。该实验原理也是基于巴甫洛夫条件反射原理,给予恶性刺激使实验动物产生恐惧心理而逃避,最终产生抑郁症状,斯金纳箱也可应用于该实验研究。总之20世纪70~80年代是神经行为学研究大发展时期,各种实验设施和技术得到了极大发展和应用,时至今日,这些实验设施和方法都仍广泛应用于神经行为学研究中,为探索中枢神经系统认知功能障碍疾病、神经精神共患疾病、情绪障碍疾病及感觉运动、社会交互或交流障碍疾病、药物毒品成瘾发生机制及药物筛选、药理

评价等药理学、毒理学等机制及防治研究都起到了非常重要的作用。

2 神经行为学研究方法与应用范围

目前,神经行为学常用实验方法主要分为4大类:认知功能、情绪障碍、感觉运动、社会交互等评价方法^[4]。其中认知功能行为学实验包括MWM、Y-Maze、T-Maze、BM、八臂迷宫(Radial Arm Maze, RAM)、物体认知等;负性学习记忆包括穿梭实验(Shuttle Box, SB)、避暗实验(Passive Avoidance, PA)、条件性恐惧实验(Conditioned Fear, CF)、场景恐惧实验(Context Fear, CF);物质依赖实验有CPP(Conditioned Place Preference)、T-Maze;精神抑郁实验包括旷场实验(Open Field, OF)、高架十字迷宫系统(Elevated Plus Maze, EPM)、FST、悬尾实验(Tail Suspension Test, TST);应激模型包括FST、Test、不可逃避电击(Inescapable Footshock, IF)、束缚应激(Restraint Stress, RS)、捕食应激(Predator Stress, PS);疼痛检测实验包括热板实验(Hot Plate, HP)、甩尾实验(Tail Flick, TF)、机械性痛阈测定(Von Frey Test, VFT)、热缩足反射潜伏期(Thermal Withdrawal Latency, TWL);一般感觉运动实验有OF实验、滚轮实验、直棒实验、印迹实验、瞬眼反射。社会交互测试目前最常用的模型是Crawley发明的自动三房间社会交互行为测试及其改良型^[5-6]。社会交互测试是通过测试动物对同性或异性交往的渴求程度,也有测试受试鼠对另一只新的目标鼠(一般为攻击性强的鼠)这种应激刺激所表现出来的不同反应和精神状态,主要用于研究同性恋、自闭症、抑郁和侵略等社交行为。

情绪障碍研究方法包括焦虑性情绪和抑制性情绪两种研究方法。其中焦虑性情绪研究方法最常用OF实验、EPM以及明/暗箱探索,最常用的实验动物为啮齿类动物,主要是根据该类动物有倾向避开令其反感的区域而躲避的原理,而该行为可通过突变影响焦虑的基因或药物而发生改变。这种实验对年龄、遗传背景、测试条件、实验室环境变化以及测试条件的改变都特别敏感。抑制性情绪实验最常用的方法就是前述的FST、TST和糖水偏好实验,其原理是测试强迫游泳或尾部悬吊等应激条件下实验鼠不动时间,通过观察检测到该时间的增加即被认为是一种正向抑制表征,而不同作用机制的药物则会影响该时间变化。同时在TST中,实验鼠在悬尾过程中发生的摆动强度和幅度也可作为评价抑制性抑郁的有效指标。糖水偏好实验原理是利用啮齿类动

物在抑制性抑郁时对蔗糖水的偏好具有降低的现象来测试,拮抗抑郁的药物或影响抑郁的特殊基因发生突变均会改变该行为。

感觉运动行为学研究中的感觉主要分为基本感觉和痛觉;运动主要分为自主活动和协调平衡活动。基本感觉功能又分为听觉、嗅觉和视觉功能。听觉功能检测包括听觉惊吓反应和惊吓弱刺激实验。听觉惊吓反应主要是通过暴露实验动物在一定强度和间隔的声刺激下测评不同刺激强度的惊吓底线以及刺激后的适应性,达到测量实验动物机体对其他声刺激的反应以及药物对其影响这一实验目的。惊吓弱刺激实验中实验动物先接受低强度的前刺激,然后再接受高强度的声刺激,一般情况下前刺激能减少随后接受的强刺激引起的惊吓反应;当发生精神分裂症时该惊吓反应会出现相反的效应。

嗅觉功能检测主要是通过检测试验动物在熟悉气味环境下对所感受到的新鲜气味不同时间差异,进而掌握其嗅觉功能变化。而视觉功能检测主要是通过MWM、SFC、条件性位置偏爱等实验,其原理主要是通过实验动物对位置掌控情况的变化来了解其视觉功能。对于痛觉来说,由于与感觉功能密切相关,因此也可通过痛觉刺激来评判感觉功能变化。痛觉分为中枢性和周围性疼痛,在中枢性痛觉中主要通过热刺激和压力刺激来掌握实验动物逃避时间;周围性疼痛主要通过给实验小鼠腹部注射醋酸,进而观察其舔足反应中扭体实验进而评估其周围性痛觉反应。自主活动能力主要采用经典的OF实验来记录实验动物的自发活动情况;协调平衡能力主要用于评判药物的神经毒性反应,常用方法主要测评实验动物的步态、平衡木平衡功能及加速旋转杆分析等,其异常有助于观察毒性部位的确定,如小脑功能异常导致步态蹒跚和共济失调;僵硬和剪形步态主要为上运动神经元损伤表现;而跨越步态主要为下运动神经元损伤。

社会交互行为如前所述,但其改良型是在自动三房间社会交互行为测试后再向房间隔离区加入新的目标鼠,测试受测试老鼠对已熟悉的目标鼠和新的目标鼠之间行为的差异,掌握受测试老鼠好奇心;另一种改良型是在目标老鼠和受测试老鼠之间不加屏障,检测二者之间的顺从行为和攻击行为。这些采用电刺激和药理学刺激获得的神经元刺激等行为学研究方法在神经行为学研究中能基本满足实验所需,但缺乏受测试神经元的特异性和时间精确度,无法满足在更精细的神经区域或神经元的定位,还需相关技术方法的改良和进步。

3 神经行为学展望

为弥补传统神经行为学研究方法的缺陷,需要新的实验工具和方法,这些工具和方法仅仅只需精准刺激某些特定神经元活动就能获得所支配的效应器产生行为学变化,而不影响其他神经元的活动。光遗传学技术就是这一新的研究工具,也是近10年来神经行为学研究的重大突破。1979年诺贝尔奖获得者 Francis Crick 在《Scientific American》杂志上提出用光作为神经科学研究的重要刺激工具,其原理来源于人类视觉系统中视紫红质在光照刺激下可分解,进而产生构象变化,并使下游感受器电位发生变化,从而感受到外界光刺激。1971年 Oesterhelt 首次在细菌中发现存在能够感应外界光刺激的蛋白-细菌视紫红质^[1]。2003年 Nagel 等在单细胞绿藻中分离出能激活神经元的光敏七通道跨膜蛋白 Channerhodopsin2(ChR2),该蛋白在视黄醛辅因子(ATR)存在下能感应470nm的蓝光刺激并引起ATR发生构象变化,细胞去极化并打开Na⁺通道、释放Na⁺^[2];ChR另一个亚型VChR1蛋白能感受580nm的黄光刺激,这样就可通过混合使用这两种颜色的光,刺激特定神经元产生兴奋性,进而引出相应神经行为学变化。后来又相继发现了抑制神经元兴奋性的光敏蛋白HR、BR及控制细胞内G蛋白偶联受体信号通路光敏蛋白Opto XRs,抑制性光敏蛋白主要是通过刺激产生超极化,开放Cl⁻通道抑制神经元活动。2005年美国斯坦福大学的Karl Deisseroth研究小组Boyden等^[3]首次将ChR2转入体外培养的神经元中,然后利用光照成功诱导出神经元的动作电位,同时还利用基因工程技术将ChR2基因过表达在鼠脑海马CA1/CA3区,通过光照最终导致海马内神经元的兴奋,但不影响其他脑区的活动,也未导致神经元死亡。该实验首次将光敏通道蛋白应用于光控制的神经元活动实验中,标志着光遗传学技术的诞生。2009年研究小组通过该技术成功实现了对清醒小鼠脑内特定类型神经元活动的控制,从此以后该技术广泛应用于药物成瘾、学习记忆、神经环路等神经科学研究中。2011年该技术被《Nature Methods》及《Science》杂志评价为2010年度10大新技术和近10年重大技术突破。由于该技术主要是通过整合光学技术和基因克隆工程技术控制清醒动物的单个化学特异性神经元并直接通过激活神经元所表现出的行为学结果,使研究者获得相关神经回路的反馈信息,因此具有目的性强、精确度高等优点以及时空分辨率高和细胞类型特异性强等特

点,可弥补传统神经行为学研究方法的缺陷。

光遗传学技术主要工具和手段包括病毒载体(最常用的载体为慢病毒和腺相关病毒)、Cre-Loxp重组酶系统、各种转基因小鼠、在体和离体神经信号的记录系统(包括能植入的光电极、光刺激仪以及脑电图和功能性磁共振成像仪、脑片膜片钳等记录系统)。其基本实验过程为:首先根据基因工程原理和光敏感蛋白的不同特性,选择合适的光敏感蛋白,然后构建包含启动子、目的基因、荧光蛋白基因的质粒载体等光遗传学工具。然后通过病毒载体、Cre-依赖的表达体系等将目的基因转染并靶向定位于转基因动物的特定细胞、组织或器官中。基因表达是否成功还要通过荧光显微镜观察荧光情况,以判断和确定包含目的基因和光敏感蛋白基因的转染率及表达情况。第三步即通过使用光照刺激从空间和时间上精准调控神经元的生物学效应。该生物学效应主要通过不同波长(不同颜色)的光照激活光敏蛋白,使该蛋白被特征性波长的光收到刺激以达到最佳的光学控制效应,使其产生相应的离子流,最终使效应器产生相应的行为学变化,最终通过行为学评估掌握光遗传学对整个动物行为的影响,达到观察活体动物的在体研究^[4]。此外还可通过微电极阵列进行非损伤性细胞外记录膜电位变化,可广泛应用于脑片、神经网络研究^[1-12]。光遗传-功能性磁共振成像是功能性磁共振成像技术结合光遗传学技术形成的新型研究方法,可在动物清醒状态下观察其脑功能变化,进而间接掌握人脑内各特异性神经细胞活动对行为学的影响,常用于鉴定与疾病相关的神经回路活动,可为脑深部电刺激治疗相关疾病提供理论依据。

目前光遗传学技术在神经系统领域主要应用于阿尔兹海默病、亨廷顿综合征及抑郁症、焦虑症等神经精神共患病发病机制研究,除此还包括学习记忆、药物成瘾等领域研究。2016年Susumu Tonegawa研究小组^[11]通过光遗传学技术刺激阿尔兹海默病转基因小鼠的内嗅皮层细胞,然后通过与海马体之间形成新的神经环路连接,该长期激活可重新恢复因恐惧失去的记忆。抑郁症、焦虑症、恐惧症等患者其负性情绪可产生习得性无助现象,但部分需身处逆境却持正性情绪者则会影响其认知行为并产生习得性乐观,只是该现象发生机制不甚清楚。2016年Yang等^[13]通过光遗传学技研究发现,习得性乐观者可通过杏仁核-海马兴奋性单突触神经环路进行双向调控,以恢复其空间记忆并产生相应情绪及行为学变化。Haubensak等^[14]在研究恐惧记忆的学习

过程中发现,通过激活恐惧记忆模型小鼠脑外侧杏仁核中 γ -氨基丁酸神经元,促其 PKC- δ 过表达,可抑制内侧杏仁核神经输出,从而消除恐惧记忆中的不动行为。药物和毒品成瘾者可通过奖赏神经环路发生持续的神经适应性改变,该适应性改变与奖赏-觅药行为密切相关,最终导致药物和毒品的成瘾与复吸。Nestler 课题组在进行可卡因成瘾的条件性位置偏爱实验中发现^[13],NAc 脑区多巴胺中脑边缘奖赏系统中 D1 和 D2 两个不同亚型神经元在可卡因成瘾者中起到了相反作用。使用光敏蛋白 ChR2 激活 D1 神经元,可使小鼠形成可卡因的条件性位置偏爱,而激活 D2 神经元,则起到了相反的作用,而脑源性神经生长因子(BDNF)可明显调节 D1 和 D2 神经元的功能。其它一些研究也显示多巴胺中脑边缘奖赏系统在药物和毒品成瘾发生机制中起到了非常重要的作用。随着伪狂犬病毒、狂犬病毒、单纯疱疹病毒等病毒通过基因改造减弱了毒力并插入荧光蛋白基因,可实现逆向跨单突触和多突触、正向跨多突触传播示踪研究。今后随着光遗传技术与电生理、脑功能成像、光学成像等多种脑功能解析技术以及新型光学成像技术的整合,再结合传统神经行为学研究方法的应用,光遗传学研究应该会在神经行为学研究及临床应用方面中到更广泛的应用,也将成为 21 世纪神经生物学最有影响力的技术方法之一。

参考文献

- [1] Igor Zavadski. An application of the method of conditioned reflexes to pharmacology. Towards the problem of the effects of certain drugs (alcohol, morphine, cocaine, and caffeine) on the function of the higher regions of the central nervous system [J]. P Russ Med Soc in St. Petersburg, 1908, 75(2) : 269-287.
- [2] Kauffling J, Veinante P, Pawlowski SA, et al. Afferents to the GABAergic tail of the ventral tegmental area in the rat [J]. The Journal of Comparative Neurology, 2009, 513(6) : 597-621.
- [3] 吴静, 崔睿思, 孙翠翠, 等. 奖赏环路与阿片成瘾: 喙内侧被盖核的调节作用 [J]. 心理科学进展, 2019, 27(1) : 60-69.
- [4] 孙涛, 曾贵荣, 杨韬, 等. 神经行为学评价方法研究进展 [J]. 中国医师杂志, 2014, 16(10) : 1427-1429.
- [5] Yang M, Silverman JL, Crawley JN. Automated three-chambered social approach task for mice [J]. Curr Protoc Neurosci, 2011, 56(8) : 1-8.
- [6] Sam A Golden, et al. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice [J]. Nature Protocols, 2011, 6(8) : 1183-1191.
- [7] Oesterhelt D, Stoeckenius W. Rhodopsin-like protein from the purple membrane of Halobacterium halobium [J]. Nat New Biol, 1971, 233(39) : 149-152.
- [8] Nagel G, Szellas T, Huhn W, et al. Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(24) : 13940-13945.
- [9] Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, et al. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity [J]. Nat Neurosci, 2005, 8(9) : 1263-1268.
- [10] Flusberg BA, Nimmerjahn A, Cocker ED, et al. High-speed, miniaturized fluorescence microscopy in freely moving mice [J]. Nat Methods, 2008, 5(11) : 935-938.
- [11] Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, et al. Electrical coupling of cardiomyocyte sheets occurs rapidly via functional gap junction formation [J]. Biomaterials, 2006, 27(27) : 4765-4774.
- [12] Dheeraj S, Roy, Autumn Arons, Teryn I, et al. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease [J]. Nature, 2016, 531(7595) : 508-512.
- [13] Yang Y, Wang ZH, Jin S, et al. Opposite monosynaptic scaling of BLP-vCA1 inputs governs hopefulness- and helplessness- modulated spatial learning and memory [J]. Nat Commun, 2016, 14(7) : 11935. doi: 10.1038/ncomms11935.
- [14] Haubensak W, et al. Genetic dissection of an amygdala microcircuit that gates conditioned fear [J]. Nature, 2010, 468(7321) : 270-276.
- [15] Lobo MK, Covington HE, Chaudhury D, et al. Cell type-specific loss of BDNF signaling mimics optogenetic control of cocaine reward [J]. Science, 2010, 330(6002) : 385-390.

责任编辑: 牟冬生