



编者按

情感和记忆是人生中的两件大事，也是神经科学家关注的焦点。最新研究表明，情感和记忆在神经环路水平上密切相关。为了打

开情感与记忆的“黑箱”，2012年，国家自然科学基金委员会启动重大研究计划“情感和记忆的神经环路基础”，旨在通过对情感和记

忆神经环路的结构和功能进行定量化描述，提高情感和记忆相关的神经精神疾病的诊断和治疗水平。

打开情感与记忆的“黑箱”

——记国家自然科学基金重大研究计划“情感和记忆的神经环路基础”

学习时看过就忘的你，十多年前看过的恐怖片经典桥段却在脑海里播放。在学习和记忆时，大脑到底发生了什么？事实上，科学家们早就注意到，人的记忆过程和情绪似乎有很大的关系，原理和在U盘里存一个文档应该大不相同。

为了弄清楚情感和记忆的神经环路的结构和功能以及二者关系，2012年，国家自然科学基金委员会启动了重大研究计划“情感和记忆的神经环路基础”(以下简称重大研究计划)。近日，重大研究计划完成评估。

重大研究计划指导专家组组长、中国科学院院士段树民告诉《中国科学报》：“中国科学家经过8年的努力，围绕情感和记忆的神经环路的形成、修饰和维持的规律和调控途径等关键科学问题开展了深入研究，推进了人们对大脑认知功能的理解，也为相关神经精神疾病的治疗提供了科学支撑。”

站在科学最前沿

脑科学被称为人类理解自然现象和认识人类本身的终极疆域。从医学角度来看，认识脑的发育形成和工作原理对于维护脑健康、治疗众多复杂的大脑疾病具有关键的意义。

2008年3月，段树民作为全国政协委员带着一份有关推动我国脑科学发展的提案上了会。同年，全国人大代表、复旦大学教授马兰不约而同地在议案中提出了类似的观点。

“当时，光遗传学等几项关键技术的发展，令神经科学家都感觉到，脑科学的发展可能到了一个重要的转折点。”段树民表示。

过去100多年来，科学家微观上对于大脑如何进行信息处理已经有了比较深入的了解，例如单个神经细胞的信息产生和传递的机制，宏观上对于感觉、运动等各种脑功能对应的脑区也有了大致了解。但是，大脑如何能够完成这些功能仍然是未知的问题。在科学家们看来，原

因在于我们对大脑工作的中间环节——神经环路的工作机制还缺乏基本了解。

大脑由上千亿个神经元组成，每一个神经元都与成百上千个其他神经元形成复杂的连接，任何一种脑功能的完成都是在大量不同特性神经元构成的复杂神经环路上进行的。长期以来，由于缺乏对复杂神经环路解析的手段，人们往往把神经环路当作“黑箱”来看待。

2003年开始，光敏通道蛋白ChR1和ChR2发现后，光遗传学逐渐成为神经科学家从功能上认识神经工作机理的重要工具。在光的刺激下，这类蛋白能够进行细胞内外的离子转运，而实现对神经活动的操控，甚至可以直接或间接控制动物的行为。

与此同时，不同类型的神经元特异性荧光标记技术、神经环路的追踪技术与高通量、高清晰度的脑成像技术则使从形态上解析特定行为的神经环路基础成为可能。

“我们敏感地意识到，中国不能错过这一重要的历史机遇期。”段树民强调。

经过仔细筹划，国家自然科学基金委员会组织科学家们反复研讨后，将研究方向聚焦到情感与记忆的神经环路基础上，并于2012年获国家自然科学基金委员会重大研究计划立项，这是国内首次系统、集成和规模化地开展情感与记忆的神经环路基础与应用研究。

“在历史上，情感或学习记忆曾被认为是两个独立的、分割的系统，各有其传统的神经环路。而最新研究表明，传统上被认为是情感相关的神经环路上实际上与学习记忆功能亦相关。反之，被认为是与学习记忆相关的神经环路也参与调控情感的处理过程。”段树民解释。

按照计划，重大研究计划以情感和记忆障碍为主要研究对象，围绕其神经环路的整合机制这一核心科学问题开展研究。

重大研究计划结束时，段树民和参与其中的科学家在回忆立项过程中感到欣慰的是，早在欧美等国家实施国家层面脑计划的前夜，中国科学家



新技术学习交流会上，青年科技骨干正在实验台旁讨论学习。

便及时准确抓住了神经科学前沿问题，“这证明我们的眼光具有前瞻性”。

面向人民生命健康

高速发展的现代社会中，神经精神疾病已成为影响人类生活最严重的疾病之一。然而，和神经变性疾病等不同，精神疾病很长时期内找不到脑实质病理变化的基础。在该重大研究计划支持下，科学家面向人民生命健康，围绕抑郁症、焦虑症和社交障碍等情感障碍相关疾病的神经环路病理变化基础开展深入研究，为这些疾病的治疗提供了新的思路。

例如，在社会关注度最高的抑郁症方面，2018年，浙江大学胡海岚团队在抑郁症的动物模型基于大脑“反奖赏中心”提出抑郁症发生的新机制。而新型快速抗抑郁药物氯胺酮正是通过阻断这种环路实现快速抗抑郁效果。

2019年，中国科学技术大学薛天研究团队在夜间异常光诱发抑郁样表现的研究中证实，外侧缰核在抑郁中的重要作用。这项研究对于人们正确认识夜间过度照明的潜在危害并探索防治手段具有重要意义。

2019年，浙江大学李晓明研究团队发现一条参与抑郁症发病的新神经

环路，并揭示大麻治疗抑郁症的新机制。这一发现为抑郁症的临床诊断和治疗提供了新分子靶点。

在焦虑症方面，2014年，南京医科大学朱东亚研究团队发现，海马组织的神经型一氧化氮合酶(nNOS)与其羧基端配体蛋白(CAPON)耦联在焦虑行为中有重要调控作用，可以作为抗焦虑的新治疗靶点。他们进一步设计出小分子药物ZLc-002，为抗焦虑药的研发现提供了新方向。

在行为调控的神经环路解析方面，浙江大学的段树民、汪浩、虞燕琴团队、北京大学的陆林团队、复旦大学的马兰团队等揭示了大脑控制睡眠、恐惧、攻击和成瘾等重要行为的环路机制。

在创伤性应激综合征方面，2016年，复旦大学脑科学研究院禹永春研究团队提出胚胎不成熟中间神经元移植至杏仁核可促进成年宿恐记忆消退神经环路“年轻化”，增强宿恐杏仁核的可塑性，并且促进恐惧记忆的消除。业内专家评价，这项工作为恐惧记忆的可塑性提供了重要的新思路，并为创伤性应激综合征的治疗提供了全新策略。

其中，学科交叉是该重大研究计划的一大特色。“脑科学是目前国际上生命科学的最前沿学科之一，也是最难研究的学科。”段树民表示，“揭示

情感与记忆的神经环路基础，这一重要命题本身就需要充分发挥医学科学、生命科学、化学、影像学和信息技术等多学科交叉合作的优势。”

例如，中国科学院深圳先进技术研究院研究员王立平充分利用其在光遗传学和电生理技术等方面的优势，与中国科学院武汉数学与物理研究所研究员徐富强在病毒追踪技术上的优势强强联合，通过一系列的研究工作，全面解析了小鼠在视觉诱导的先天性恐惧反应的神经网络图谱。

探索中国“脑计划”

段树民指出，重大研究计划的实施，在国际脑科学研究发展关键期凝聚了一支情感记忆等脑功能研究和神经环路解析的主力军，在若干领域抢占了国际前沿，建立和发展了当今脑科学研究的关键技术平台及技术并进行了普及，支撑了我国脑科学整个领域的后续发展。

“重大研究计划实施过程中形成的模式动物研究体系、研究平台和技术、科研人才队伍及组织交流机制，为中国‘脑计划’的实施及脑科学研究的腾飞打下了坚实的基础。”重大研究计划指导专家组组长李晓明表示。

实际上，指导专家组早在计划启动之初就注意到，光遗传学等新技术刚刚兴起，而中国在新技术方面有所欠缺，这可能成为神经科学前沿研究进一步深入的制约因素之一。因此，重大研究计划在前两年就重点部署了新方法与新技术研究。

8年里，诸多新平台、新技术逐渐发展起来，包括在分子、细胞、活体水平的生物活性分子取样和检测方法、实时、原位观测分子变化的新光学体系，可用于磁共振成像的新型造影剂等，成为揭示情感和记忆环路分子基础、信号传输和作用机理的有力工具。特别是建立了4个服务于全国的脑科学相关的平台，包括浙江大学建

成中国第一所“中国人脑库(国家级平台)”，华中科技大学骆清铭研究团队建立了(细胞、血管、神经形态)亚微米分辨的脑回路解析平台，徐富强研究团队建立了用于大脑追踪的病毒库，王立平研究团队建立了用于神经环路调控的光遗传学工具包和光感基因病毒库等。

同时，在组织方面，重大研究计划指导专家组创新了“四位一体”的项目年度交流会模式。其中包括新技术学习交流会、项目进展报告会、国际学术论坛及专家组总结会议。

新技术学习交流会在国际神经科学领域已形成良好的口碑。其中，2016年至2019年，以神经环路追踪技术为主题的专题研讨会和全国培训班连续举办四届，出席人数超过2000人。

“依托重大研究计划，我们每年组织国际前沿技术的交流，全国感兴趣的科研人员都可以报名参加，无论他是不是参与了重大研究计划的项目。”段树民表示，“一年一度的新技术交流会，已经成为神经科学领域的一项传统。”

许多科研人员希望，重大研究计划结束后，这项传统能够延续下去，促进交流、拓展视野。

而项目进展报告会由全体项目负责人参加，目的是尽量让更多的项目负责人有机会展示自己的学术进展，并有机会听从专家组的建议与意见，提高科研水平。同期举办的国际学术论坛则邀请本领域国内外著名的科学家作特邀报告和开展讨论，实施对整个项目前沿思路和先进技术应用的引领。

回望过去，在科研成果取得的过程中，一大批优秀的青年科学家成长起来，引领中国神经科学前沿研究，聚焦国际上“情感与行为的神经环路机制”这一研究领域前沿热点，极大推动了中国神经科学的发展。

面向未来，科学家们期待能在新的药物靶点、神经调控方面下功夫，将基础研究成果尽快转化为临床应用，造福人类。

阐明「反奖赏中心」抑郁症新机制

抑郁症作为最严重影响人类生活的精神疾病之一，给社会和家庭带来了巨大负担。传统抗抑郁药物通过提高大脑中单胺递质浓度改善抑郁，但起效缓慢、效率低。目前，快速抗抑郁药物的研发是该研究领域的重要任务。

在重大研究计划的支持下，多个研究团队围绕外侧缰核在抑郁症中的作用取得了一系列重要研究进展。这些成果有望为疗效好而副作用低的快速抗抑郁药物开发奠定坚实基础和开拓新的思路。

浙江大学胡海岚研究团队发现了大脑中神经元和星形胶质细胞全新的交互方式及其在调节抑郁症中的作用，提出基于大脑“反奖赏中心”的抑郁症新机制，为抗抑郁治疗提供了新的分子靶标。

据了解，研究人员首先发现外侧缰核星形胶质细胞中的Kir4.1以包绕神经元胞体的方式表达，并调控神经元的膜电位和放电模式，进而调控抑郁表型。外侧缰核星形胶质细胞中Kir4.1的功能增强或下调，双向调控神经元簇状放电和抑郁表型。

此后，相关实验进一步阐明了快速抗抑郁药物氯胺酮通过阻断外侧缰核中NMDAR和T-VSCC依赖的簇状放电，

进而释放对下游单胺类递质脑区的过度抑制，最终产生快速抗抑郁效果。

研究阐明了氯胺酮快速抗抑郁的全新机制，发现了多个全新的药物靶点，为设计更为安全有效的抗抑郁药物提供理论基础。这些研究作为背靠背长文于2018年发表在同期《自然》上。

对此，美国纽约西奈山医学院神经生物学教授Paul Kenny评价：这一发现可能有助于我们理解一种抗抑郁药物的机制并开发更多抗抑郁药物，为抑郁症相关的大脑外侧缰核细胞簇状放电模式以及氯胺酮对这种放电方式的调节提供了关键的作用，提供了一个令人激动的可能性，即T-VSCC抑制剂或其他抑制外侧缰核簇状放电的化合物将有潜力成为有效的抗抑郁药物。

该研究成果入选2018年度“中国科学十大进展”。

此外，该研究团队利用光遗传学方法在社交行为的神经环路机制方面也取得了重要进展。发表在《科学》上的一篇论文指出，大脑中存在一条介导社会等级“胜利者效应”的神经环路，它决定着“先前的胜利经历，会让之后的胜利变得更加容易”。

提出可卡因奖赏记忆「储存」新假说

记忆是脑认知功能的基础，近年来，人们对记忆机制的研究取得了重要的进展。但是在细胞水平上，记忆究竟存储在哪儿、记忆是以什么方式存在等问题，仍然是脑科学研究的热点和难点。

围绕这些问题，在重大研究计划的支持下，复旦大学脑科学研究院/医学神经生物学国家重点实验室马兰研究团队基于可卡因奖赏记忆的研究，提出特意神经环路储存的新假说。

记忆痕迹假说和近年来对恐惧记忆的研究提示，在记忆形成过程中只有一部分神经元被激活并发生了持续的物理和/或化学改变，在记忆被提取时，这些细胞会再次激活，这些神经元被称为“记忆痕迹神经元”。

据介绍，研究团队采用即早基因c-fos驱动的细胞标记和小鼠条件位置偏爱模型，特异性地标记了可卡因相关记忆的痕迹神经元。同时，研究人员采用光遗传学和化学遗传学手段，选择性地操控痕迹神经元及其神经投射的活性，并观察对记忆的影响。

研究发现，海马vCA1和伏隔核中央核脑区的记忆痕迹神经元被抑制后，可卡因奖赏相关记忆便不能被提取，可卡

因奖赏记忆的提取依赖于海马vCA1痕迹神经元与伏隔核多巴胺D1受体阳性记忆痕迹区突触联系选择性增强，而去除此脑区的对照神经元不影响可卡因奖赏相关记忆，说明痕迹神经元特异性地存储可卡因记忆。

围绕可卡因等成瘾类药物记忆消除的神经机制研究中，该团队发现神经毒素蛋白家族成员NPTX2在成瘾记忆的消退中发挥重要作用。

实验中，研究人员让已形成的可卡因和环境关联记忆的小鼠，重新回到原来给与可卡因的环境，在唤起可卡因关联记忆后的不同时间点采集小鼠背侧海马脑区的锥体神经元，采用Rib-Tag技术分离与核糖体结合的mRNA。通过测序和生物信息学分析发现，在记忆唤起后1小时，多巴胺能奖赏及突触可塑性相关信号通路蛋白翻译活化程度最高，而神经毒素家族成员NPTX2是突触重塑的枢纽分子。进一步研究发现，NPTX2通过其PTX结构域结合AMPA受体的GluA1亚基，将其锚定在细胞膜上，介导记忆唤起后的兴奋性突触传递，进而促进记忆的消退。

一系列实验结果提示，NPTX2可能是擦除成瘾相关记忆的一个潜在靶标。

发展与光遗传技术匹配的新技术

神经环路机制研究得益于光遗传技术的兴起和发展，进一步开展科学研究则需要发展合适和先进的方法与技术。

在重大研究计划的支持下，科学家们在分子、细胞、活体水平建立和发展生物活性分子的取样、示踪、检测和成像方法，不断发展和应用光遗传学技术。

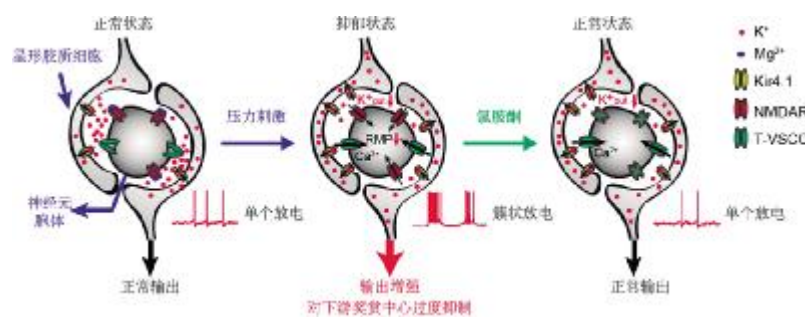
中国科学院深圳先进技术研究院教授王立平团队通过整合光遗传学技术、神经环路示踪技术、动物在体多通道电生理记录和行为学等手段，发展出与光遗传技术匹配的多脑区多通道电极记录技术，并实现了特定环路功能记录与调控。

据了解，研究团队以小鼠为研究对象，找到了起源于皮层下感知觉整合中心——上丘，经过丘脑外侧核快速到达杏仁核的皮层下神经通路，通过丘脑的快速中继通路将信号传输至外侧杏仁核。同时，他们利用光遗传学技术特异性

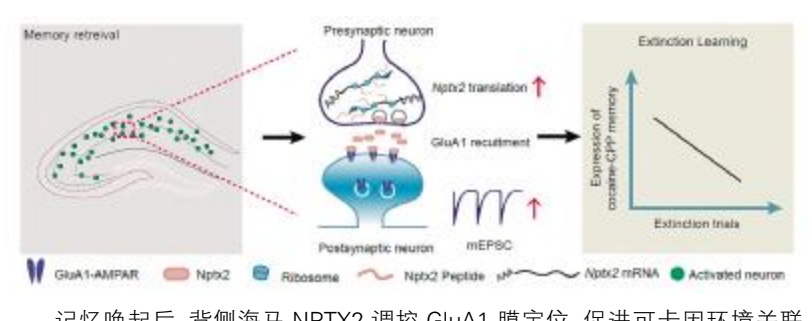
“关闭”或者“打开”这条通路可以调控动物本能恐惧反应。进一步研究发现，腹侧被盖区GABA能神经元介导了上视野危险信息的检测以及本能的防御反应的发生，而腹侧被盖区多巴胺能神经元的抑制对于小鼠“逃离”的状态的维持是必要的。上丘的CaMKII α 到腹侧被盖区的通路介导了视觉本能防御反应，投射到CeA的长投射的腹侧被盖区GABA能神经元参与了视觉本能防御反应。

上述系列研究发表了多篇论文。在研究人员看来，这些成果将为人们深入理解物种生存、防御策略的大脑机制以及探寻与恐惧、焦虑等负面情绪有关的认知障碍的治疗靶点和干预手段，提供新的实验依据。

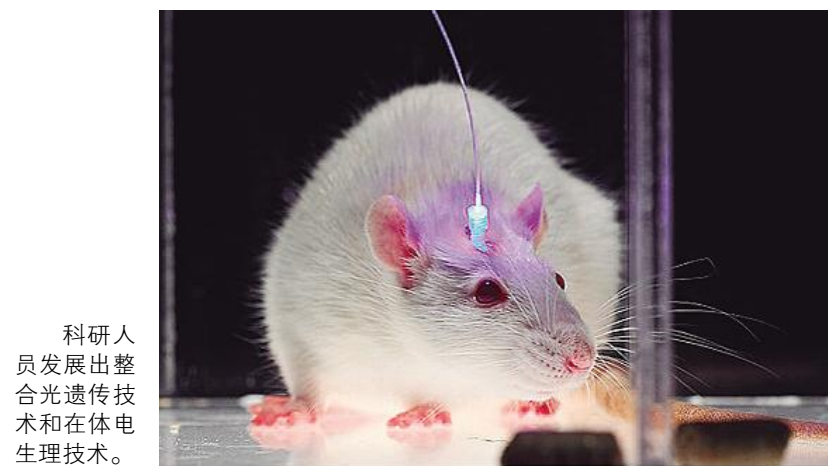
不仅如此，在研究过程中，该团队开发出柔性可拉伸的水凝胶光纤，在动物活体水平实现了对目标神经元的选择性调控。“在体柔性光遗传技术”的建立有望为神经精神疾病的治疗提供新的工具。



胡海岚团队发现新的抑郁模型。



记忆唤起后，背侧海马NPTX2调控GluA1膜定位，促进可卡因环境关联记忆的消退。



科研人员发展出整合光遗传技术和在体电生理技术。

(本版文字由本报记者甘晓撰写，图片均由研究团队提供)