

復旦大學

本科畢業論文



論文題目：海馬在恐懼和疼痛情緒中的作用

姓 名：金子琛 學 號：18307110540

院 系：生命科學學院

專 業：生物科學

指導教師： 肖曉 職 稱：青年研究員

單 位：復旦大學類腦智能科學與技術研究院

完成日期： 2022 年 5 月 25 日

论文撰写人承诺书

本毕业论文是本人在导师指导下独立完成的，内容真实、可靠。本人在撰写毕业论文过程中不存在请人代写、抄袭或者剽窃他人作品、伪造或者篡改数据以及其他学位论文作假行为。

本人清楚知道学位论文作假行为将会导致行为人受到不授予/撤销学位、开除学籍等处理（处分）决定。本人如果被查证在撰写本毕业论文过程中存在学位论文作假行为，愿意接受学校依法作出的处理（处分）决定。

承诺人签名：金子琛

日期： 2022 年 5 月 25 日

海马在恐惧和疼痛情绪中的作用

完成人

金子琛

指导小组成员

肖晓 青年研究员

目 录

摘 要.....	I
Abstract.....	II
一、海马的功能.....	1
1 与情绪无关的认知和记忆功能.....	1
2 情绪处理功能.....	2
3 背侧海马和腹侧海马的功能分化.....	3
二、对恐惧的定义及研究范式.....	5
1 对恐惧的定义.....	5
2 习得性恐惧.....	5
3 研究范式：巴普洛夫恐惧条件反射.....	8
4 海马在恐惧中的作用.....	8
5 背侧海马和腹侧海马在恐惧中的功能分化.....	10
三、海马在疼痛情绪中的作用.....	11
1 疼痛的定义和分类.....	11
2 研究疼痛情绪的实验范式.....	12
3 海马在疼痛情绪中的作用.....	14
四、总结.....	16
参考文献.....	17
致谢.....	21

摘要

海马是边缘系统的组成部分，与边缘系统内部和外部脑区有广泛连接，在学习、记忆、情绪等认知过程中发挥重要作用。海马内部根据基因表达模式、解剖连接和相关生理功能的不同，可以沿纵轴分为两个区域：背侧海马和腹侧海马。其中，背侧海马主要与空间辨识、空间记忆、环境线索整合等认知功能相关，腹侧海马主要参与压力、焦虑、恐惧、疼痛情绪等负面情绪的调节。恐惧和疼痛情绪是两种不同的负面情绪，恐惧是生物面对威胁产生的一种基本情绪，能够激活防御反应；而疼痛是与实际或潜在组织损伤相关或类似的不愉快的感觉和情绪体验，其中疼痛情绪是疼痛的重要组成部分之一，包括了不愉快感受和继发的厌恶学习等方面。杏仁核是处理恐惧情绪的关键脑区，前扣带皮层是处理疼痛情绪的关键脑区。海马与这两个脑区有广泛的连接，参与恐惧情绪和疼痛情绪的处理。本篇文章综述了对海马功能的研究、对恐惧的研究及海马在恐惧中的作用、对疼痛的研究及海马在疼痛中的作用。其中，巴甫洛夫条件反射是研究动物情绪的一种重要的范式，对巴甫洛夫恐惧条件反射的研究推动了情绪研究的进展。

关键词：海马，恐惧，疼痛情绪，巴甫洛夫条件反射

Abstract

As a part of the limbic system, the hippocampus has extensive connections with the inner and outer brain regions of the limbic system. The hippocampus plays an important role in cognitive processing, such as learning, memory and emotion. The hippocampus can be divided into dorsal and ventral regions along the longitudinal axis based on gene expression patterns, anatomical connections and function. The dorsal hippocampus is mainly related to spatial perception, spatial memory, contextual cue integration and other cognitive functions, while the ventral hippocampus is mainly involved in the regulation of stress, anxiety, fear, pain and its related negative emotions. Fear and pain related emotions are two aspects of negative emotions. Fear is a basic emotion produced in the face of threat and can activate defensive response. Pain has been defined as “An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage”. Therefore, pain related emotions include unpleasant feelings and aversive learning. The amygdala is a key brain region for processing fear, while the anterior cingulate cortex is crucial for processing pain. The hippocampus has extensive projections to these two brain regions, and may be involved in the processing of fear and pain related emotions. This paper reviewed the studies on hippocampal function and its role in fear and pain related emotions. Among them, Pavlovian conditioning is an important paradigm to study the emotions in experimental animals for supporting the progress of emotion research.

一、海马的功能

海马位于内侧颞叶，属于大脑中的边缘系统，由海马角（Cornu Ammonis , CA1-3）和齿状回（dentate gyrus , DG）组成。早期的研究中，关于海马的功能一般有两种说法。一种是海马参与没有情绪成分的冷认知过程，海马的损伤会导致遗忘症；另一种是海马参与有情绪成分的热认知过程，调节应激反应，海马的损伤会导致情感障碍（如抑郁症）。Fanselow 综述了支持海马具有这两种功能的证据。^[1]

1 与情绪无关的认知和记忆功能

H.M.是一个患有难治性癫痫的病人，为了治疗癫痫，医生切除了 H.M.的内侧颞叶，结果导致 H.M.的记忆部分丧失，疼痛感知功能也受到了影响。^[2] H.M.病例揭示了海马和记忆的关联，之后大量研究结果表明，海马在人类、灵长类动物、大鼠、小鼠的记忆中都发挥关键作用，海马支持情景记忆(episodic memory)、空间学习（ spatial learning）、环境恐惧（contextual fear）等认知和记忆功能。

啮齿动物的行为测试中一般会用刺激物使动物产生积极/消极情绪，从而诱导动物产生响应行为。在以音调为信号的环境恐惧条件反射（即音调恐惧条件反射）中，动物会将电击和环境、音调联系起来。^[3]音调与电击的配对、环境与电击的配对都与恐惧情绪相关。海马损伤后，动物不会丧失音调恐惧条件反射，但会丧失环境恐惧条件反射。这一实验结果暗示，海马损伤不会造成恐惧情绪的缺失，但会造成环境信息的缺失，海马支持与情绪无关的环境信息处理功能。

通过使用刺激物的行为测试研究与情绪无关的认知和记忆功能是相对困难的，但一些巧妙的实验分离开了行为测试中情绪参与/不参与的过程。

将动物放入实验箱中，给予一次或多次足部电击，动物将形成对环境的恐惧条件反射。电击之后可以立即测量动物的僵直反应，也可以过一段时间后将动物放回实验箱中进行测试，用以衡量动物获得的环境-电击关联。

在环境恐惧条件反射中，动物需要一段时间对环境进行探索，才能对视觉线索、声音、气味、材质、空间信息等线索进行整合并形成统一的环境表征。^[4] 实验箱中多模态线索整合而成的条件刺激与电击配对，形成条件反射。如果动物一旦被放置到盒子里就遭受电击，没有足够的时间探索环境，它们将很少或不能形成

环境条件反射，^[5]电击后僵直和排便的行为减少或消失，这一现象被称为“及时电击缺失”（immediate shock deficit）。这是因为动物还没有形成对环境的表征，没有与电击相关的条件刺激。及时电击缺失说明，环境条件反射中有两个可分离的重要过程，首先动物要整合线索形成环境表征（context representation），然后检索这些表征并将其与电击联系起来。

环境表征的形成（与情绪无关）和环境-电击配对（与情绪相关）的过程在时间上是可分离的：提前一天将动物预暴露在环境中，第二天将动物再次放入环境中给予及时电击，动物可以形成环境恐惧条件反射。^[6]环境预暴露前用 NMDA 拮抗剂和蛋白合成抑制剂处理海马会损害环境恐惧条件反射，而在环境预暴露后、环境-电击配对前用 NMDA 拮抗剂和蛋白合成抑制剂处理海马则不会损害环境恐惧条件反射。^[7]这一实验结果说明，海马参与的过程可能是与情绪无关的环境表征的形成和存储过程，而不是与情绪相关的环境-电击配对过程。另外，在没有明确情绪动机的情况下，动物在探索环境时海马中也会形成位置场。^[4]

这些实验结果说明，海马支持没有情绪/动机成分的记忆与认知功能。

2 情绪处理功能

James Papez 于 1937 年提出，情绪的解剖学基础存在于下丘脑、丘脑前核、扣带回、海马体以及它们之间的相互连接中^[8]。海马在具有情绪处理功能的帕佩兹回路中处于关键位置，因此海马很可能参与情绪处理功能。海马所属的边缘系统是大脑中最复杂的一个部分，边缘系统内部结构通过帕佩兹环（Papez circuit）相互联系，并与其它脑区广泛联系。帕佩兹回路包括海马、绒毛、穹窿、乳头体、丘脑前核、扣带回（图 1），其主要在情绪和记忆中发挥作用。

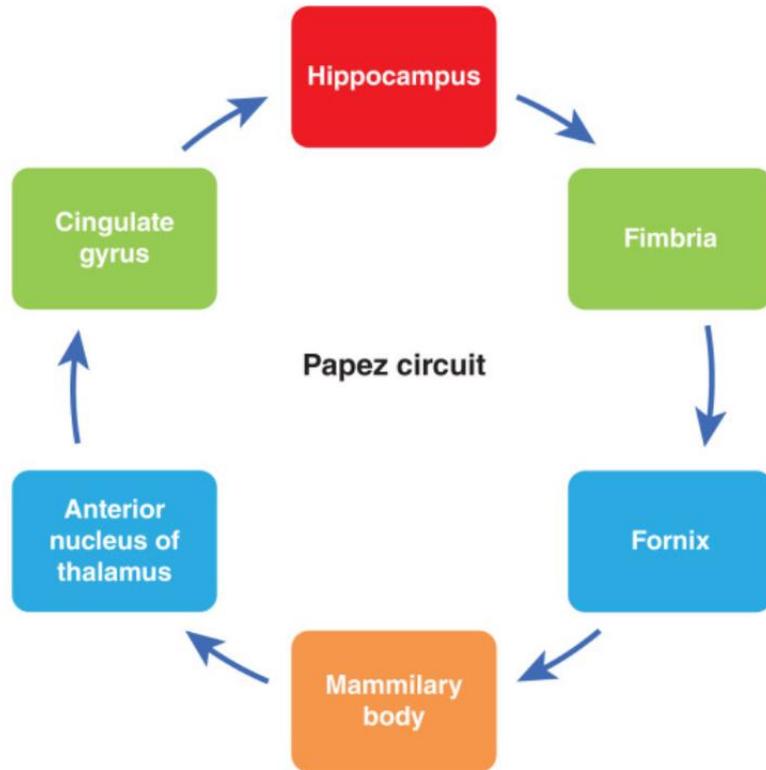


图1 帕佩兹回路^[9]

切除内侧颞叶会导致猴子产生情绪障碍（失去愤怒和恐惧相关的反应）^[10]，海马会对新事物和变化产生定向反应^[11]。基于相关的实验结果，Gray认为海马与情绪相关，特别是失望、沮丧等负面情绪。^[12]海马对下丘脑-垂体-肾上腺轴有很强的调节作用，能够调节动物的应激反应。在人类和啮齿动物中，海马损伤会损害动物激素应激反应的调节^[13]^[7]，应激激素的升高也会导致海马功能障碍^[7, 11]。海马体积减少及海马功能障碍与一些有强烈情感成分的精神障碍（如双相情感障碍^[14]、抑郁症、创伤后应激综合症^[14]等）相关，对这些疾病进行治疗时一般靶向海马。

因此，海马在情绪处理和应激反应中可能发挥关键作用。

3 背侧海马和腹侧海马的功能分化

海马与认知、情绪、记忆等大脑活动相关。根据海马内部不同局域的基因表达模式和解剖学投射模式沿纵轴的变化，可以把海马分为背侧、中间、腹侧三个相互独立的结构区域，不同的区域之间产生了功能分化。（图2）^[1]啮齿类动物的背侧海马（对应灵长类动物的后侧海马）主要与认知功能相关，腹侧海马（对

二、对恐惧的定义及研究范式

1 对恐惧的定义

恐惧反应是生物遇到危险时的一种适应性反应，生物形成的恐惧记忆会在生物再次遇到相似危险时产生警示作用。^[17]传统的观念认为，恐惧是会导致防御行为的一种心理状态，这种防御行为是固定的防御回路的表现，由灵活的认知回路进行控制和修改。目前关于如何定义恐惧这一问题的争议主要集中在：恐惧是否是一种没有固定的神经解剖学特征的情绪？是否是和防御生存环路相分离的一种有意识的、主观的感受？^[18]

Ralph Adolphs 认为恐惧可以和其它的认知变量相互独立，当我们失去其他认知功能，如感知、行动能力、记忆等，我们的恐惧并不会消失；但恐惧需要和其它认知变量联系起来，才能产生恐惧功能。将恐惧的感觉和恐惧的功能状态区分开可以帮助我们了解不同的认知变量之间是如何连接的，但目前很难做到。^[19]Michael Fanselow 认为恐惧、感受、知觉和行动的神经环路整合在一起构成了一个完整的回路，形成有效的防御模式。^[20]Lisa Feldman Barrett 认为大脑是一个复杂的动态系统，构成这一系统的神经元和神经胶质细胞并不构成一些相互独立的神经环路，因为细胞间的连接和组织在动态变化，神经元本身也在动态变化。这种观点认为，大脑作为一个动态系统，每一个状态对应一个状态空间（描述系统当前状态的一组特征的值），大脑通过预测和修正而不是通过刺激和反应工作。^[21]Joseph LeDoux 把恐惧定义为与防御行为区别开的一种感受，恐惧经验和防御行为是由不同的环路介导的。^[22]Kerry Ressler 认为我们可以在神经科学的水平区分恐惧的感觉成分，整合认知成分和反射行为成分。^[23]

虽然对恐惧的定义存在争议，但一般认为恐惧情绪的产生伴随着防御反应的激活，因此可以用防御行为反映动物恐惧的心理状态，广泛使用的巴甫洛夫恐惧条件反射可以研究恐惧与不同线索的配对及恐惧情绪的神经机制。

2 习得性恐惧

一些研究结果显示，许多我们认为先天存在的恐惧反应（比如恒河猴对蛇的恐惧）是后天习得的^[18]。自然界中生物的习得性恐惧产生的需要将刺激与防御反应配对，这和巴甫洛夫恐惧条件反射是一致的。Fanselow 提出，巴甫洛夫恐惧条

件反射是一种在自然界中广泛存在的快速学习系统，动物采取这种学习方式能够识别和学习威胁并产生防御反应。^[24]

自然界中，生物可以通过从错误中学习来避免不利于生存的负面刺激。试错学习（trial and error learning）能使生物的收益成本比最大化，因此进化选择出了适应试错学习的神经系统。但在一次错误就会导致死亡的情况下（比如面对捕食者的威胁），试错学习的策略是无效的。因此，生物需要进化出初次接触捕食者就能快速形成有效的防御行为的神经系统，通过巴甫洛夫条件恐惧反射迅速习得恐惧并做出反应。

Bolles 将恐惧定义为防御行为系统的激活，即恐惧会激活动物某种物种特异的防御行为（species-specific defense reactions, SSDRs）^[25]。自此，对恐惧的研究范式发生了转变，研究人员从研究试错学习转移到了研究防御行为。SSDRs 基于物种的系统发育历史，是预先编码的生物反应，能在第一次被唤起的时候执行而无需学习。

防御行为是天生的、固定的；但对危险的识别和判断需要后天的学习。动物通常需要在第一次面对危险时就识别出来并作出响应，所以人们普遍认为：大多数恐惧是先天形成的。^[26-28]先天认知假说主要有两种支持的证据。一种证据是，生物恐惧的产生不是完全随机的，生物倾向于对某些对象（如蛇、蜘蛛）产生恐惧，对另一些则不会（如花朵）^[29]。另一种证据是，在实验室研究中，大鼠在第一次暴露在潜在捕食者（如猫）前时会出现僵直反应（freezing）^[30, 31]。

能天生识别威胁对生物来说是一种很大的进化优势，但编码所有种类的威胁是一种巨大的遗传负担。与先天认知假说不同的另一种假说是巴甫洛夫条件恐惧反射，这种特殊的学习形式不仅可以解释支持先天认知假说的两种证据，而且学习的可塑性使得生物不需要编码所有种类的威胁，减少了生物的遗传负担。

通过研究恒河猴对蛇的恐惧，Mineka 发现，在第一次接触蛇和玩具蛇时，野外出生的恒河猴会表现出强烈的恐惧，而实验室出生的恒河猴则不会。并且，年幼的恒河猴看到成年恒河猴对蛇表现出恐惧后，会迅速获得对蛇的恐惧。^[32, 33]这种间接的条件反射实验学习比与捕食者面对面的学习风险更小，更容易通过自然选择被保留下来。

恒河猴可以通过在电视屏幕上看到另一只恒河猴对蛇的恐惧产生对蛇的恐

惧，不需要亲眼看到。因此，Mineka 剪辑出了恒河猴对蛇产生（或不产生）恐惧反应的视频和恒河猴对花产生（或不产生）恐惧反应的视频。Mineka 发现恒河猴很容易对蛇产生恐惧条件反射，但几乎不会对花产生恐惧条件反射。这说明，恒河猴对蛇的恐惧不是与生俱来的，但是这种学习是有偏好的，这种联系的偏好（如蛇和恐惧）在巴甫洛夫条件反射的一个普遍存在的特征。比如，大鼠更容易将电击与音调而不是灯光联系在一起，这种偏好是由于感觉系统与杏仁核之间神经连接不同造成的。^[34,35]恐惧学习的选择性可以解释生物恐惧对象的非随机性。研究证明，单次实验中存在显著的巴甫洛夫条件恐惧反射。^[6]因此，巴甫洛夫条件恐惧反射可以解释支持先天认知假说的两种证据。

在巴甫洛夫条件反射的术语中，天生的恐惧是对非条件刺激（US）的非条件反应（unconditional reaction，UR），习得性恐惧是对条件刺激（CS）的条件反应（conditional reaction, CR）。CR 和 UR 可以是不同的行为^[36]，比如，在对大鼠进行足底电击所形成的恐惧条件反射中，UR 是跳起（jumping）和发出叫声（vocalization），而 CR 是僵直（freezing）。虽然 UR 不一定会转移到 CS 上，但 CR 的形成有赖于 CS 和 US 之间的联结。^[37]

US 和 CS 可以是可分离的刺激，比如环境和电击；但 US 和 CS 也可以是同一个对象的不同方面，比如（捕食者的）运动和外形。Kim 进行了一系列具有创造性的实验，他设计了一个乐高机器人，乐高机器人会冲向正在觅食的大鼠。当大鼠第一次见到机器人时，表现出了防御反应。大鼠对乐高机器人的识别显然不是天生的，它必须迅速学习并识别出捕食者，做出防御反应。这一实验支持了巴甫洛夫恐惧条件反射模型，即生物能迅速识别威胁。

研究人员认为，进化选择了一种特殊的恐惧学习回路来进行危险识别，这种学习方式使得生物不需要预先编码所有种类的危险，减少了生物的遗传负担。^[37]恐惧引发的防御反应一般被限制在物种特异的防御行为中，大多数哺乳动物有几种不同的物种特异的防御行为，动物需要根据具体情况将危险与不同的物种特异的防御行为相匹配。根据捕食者迫近性理论（predatory imminence theory），动物会根据威胁的紧迫程度不同而采取不同防御行为。威胁的紧迫程度，主要取决于动物与捕食者的空间距离、遇见捕食者的概率、时间、捕食者的种类等因素。巴甫洛夫恐惧条件反射的特性能够支持生物进行这些因素的整合，比如整合与捕

食者之间的距离、捕食者接近所需的时间等信息，比如遇见捕食者的概率会影响反射的强度。防御行为一般是天生的，学习对防御行为几乎不起作用；但巴甫洛夫学习可能是动物将防御行为与刺激配对的核心。

3 研究范式：巴普洛夫恐惧条件反射

对恐惧的研究根据研究对象的不同，可以分为对人类的研究和对动物的研究。对于人类恐惧的研究一般采用口头报告的形式；针对动物恐惧的研究一般采用行为分析。

巴甫洛夫条件反射作为联想学习的研究范式，可以用于研究学习和记忆的的行为过程和神经学机制。因为在巴甫洛夫条件反射中，一般会刺激动物产生情绪，进而诱导动物产生响应行为，因此巴甫洛夫条件反射有助于情绪领域的研究。恐惧作为一种基本的情绪，在巴甫洛夫条件反射范式下得到了深入的研究。

生物有先天的恐惧反应，也有后天形成的恐惧反应^[38]，生物后天的恐惧反应一般为习得性反应。目前，对习得性恐惧反应的研究一般采用巴普洛夫恐惧条件性反射模型，即将不能引起恐惧反应的无害刺激（如视觉线索、听觉线索、空间环境等）——条件刺激（conditioned stimulus, CS），与能引起恐惧反应的有害性刺激（如电击）——非条件刺激（unconditioned stimulus, US）相结合，从而引起生物对单独条件刺激的恐惧反应。^[39]

用低强度电流（0.4-0.8mA）对啮齿类动物进行足底电击被广泛用于建立恐惧条件匹配，足底电击引起的条件位置回避（electric foot-shock conditioned place avoidance (S-CPA)）反映了实验动物与恐惧相关的负面情绪。恐惧引起的条件反射能被快速建立且维持很久，且足底电击所需的空间较小，可以在装置的多个腔体同时进行。在建立了条件反射后，CS 会引起实验动物的恐惧反应。

4 海马在恐惧中的作用

恐惧反应中，感觉信息传递到边缘回路中，在边缘回路中，情绪状态与危险胁迫结合^[40]，促使动物产生防御行为。信息流再从边缘回路中向下游脑区传递，传递到纹状体、基底神经节等。情绪信息从边缘回路传递回感觉系统，改变感知。^[41]

一个完整的回路通常有输入、输出、记忆系统，使得生物能够对刺激做出适应性反应。我们需要区分出海马具体在恐惧反应的哪一步中发挥作用，判断海马

是否参与情绪处理。

杏仁核是恐惧条件反射过程中的关键脑区，恐惧条件反射会引起杏仁核神经元的变化，抑制杏仁核神经元的活性和可塑性会损害一切条件刺激引起的恐惧条件反射^[42]。杏仁核和海马之间存在复杂的轴突投射，它们协同在恐惧反应的调控中发挥作用。

海马作为输入：早年的研究证明，海马接收多模态感觉信息。训练前或者训练后短期内的海马损伤均会损害恐惧条件反射^[43]。这可能是由于，训练前海马的损伤会破坏感觉信息的传递，而训练后海马的损伤会影响感觉信息的提取，它们都会破坏恐惧条件反射的神经环路，因此损害恐惧条件反射。

海马作为输出：恐惧条件反射的输出表现为动物行为的改变，即产生防御行为。海马的损伤或对海马的其他操作是否会导致大鼠在特定任务（如恐惧条件反射）或在旷场中运动行为的改变？海马是否参与防御行为的产生和调控？训练前的海马损伤会导致大鼠运动行为的增加，也会损害恐惧条件反射。但对海马的操作产生的对运动的影响和对记忆的影响没有明确的关联，没有证据证明海马是一个运动输出结构。

海马作为记忆：海马能否存储恐惧条件反射的关键信息？训练后损毁海马会对环境恐惧条件反射造成毁灭性损伤，但不会影响音调恐惧条件反射。这一实验结果与海马存储一些与环境相关信息的假设一致，与海马是运动输出结构的假设不一致（因为海马损伤后，仍能产生防御反应），与海马存储中性刺激与足部电击的关系不一致（因为海马损伤后，音调恐惧条件反射是完整的）。海马的作用可能是整合环境中的各种线索，形成环境表征。^[44]

海马的可塑性与记忆机制在恐惧条件反射中发挥重要作用：训练前损毁海马会部分损害环境恐惧条件反射的形成；在恐惧条件反应形成后的较短时间内，损毁海马会毁灭性地损害环境恐惧条件反射的形成；一段时间后，损毁海马不会损害环境恐惧条件反射的形成。^[45] O'Reilly 和 Rudy 提出了一个定量模型，认为环境记忆至少存储在两个解剖位点——海马和新皮质。^[46]通常海马形成并存储环境表征，并且阻止新皮质形成冗余表征；在海马功能受损时，新皮层也能形成并存储环境表征。但海马和新皮质行使这一功能的操作特性不一样，新皮质形成并存储环境表征的功能较弱。这能够解释之前的实验结果：功能正常的海马能在训

练时形成并存储环境表征，训练后一天损伤海马，动物失去了由海马形成并存储的记忆，因此环境恐惧条件反射完全丧失；训练前损伤海马，海马对新皮层的抑制作用消失，新皮层能形成并存储环境表征，因此环境恐惧条件反射不会完全丧失。

5 背侧海马和腹侧海马在恐惧中的功能分化

早年的研究利用损伤、电刺激、药理学方法来研究海马功能，但不能确定特定的海马亚区和细胞类型如何影响动物的行为。光遗传学技术使得研究人员能够精准地实时识别和操纵清醒动物大脑中的某一群神经元细胞的活动，观察神经元活动变化导致的动物行为的变化，从而研究两者之间的因果关系。使用亚区特异的启动子进行光遗传学实验，可以研究不同亚区的功能。

2013年 Kheirbek 利用光遗传学技术，证明了海马背侧齿状回（DG）的颗粒细胞编码环境恐惧的学习，而腹侧颗粒细胞调节焦虑行为。^[47]

啮齿类动物背侧海马（或灵长类动物后侧海马）与联想皮层和内皮层联系紧密，接收多模态信息，在空间学习和记忆中发挥重要作用。^[48]抑制背侧海马 CA1 脑区神经元的活动，可以阻断小鼠环境条件性恐惧记忆的形成和恢复，^[49]这些证据支持背侧海马 CA1 脑区参与条件恐惧反射中环境信息的处理。

腹侧海马的信息直接传导到杏仁核的恐惧细胞，破坏腹侧海马和杏仁核之间的突触投射会阻断小鼠恐惧记忆的恢复。实验证明，腹侧海马通过与杏仁核的多条平行通路介导环境条件恐惧记忆和线索条件恐惧记忆（线索引发的恐惧记忆，如视觉线索、听觉线索等）。^[50]

动物的感官感受和情绪与形成它们的环境紧密相关，动物会形成关于某种情绪的环境（contextual）记忆。环境在很大程度上影响着动物对于一个可能引发恐惧的刺激做出的反应，比如人会对在野外遇到的老虎产生恐惧，不会对在动物园看到的老虎产生恐惧。研究证明，腹侧海马与杏仁核之间不同的两条平行通路分别介导对不同环境记忆的提取。腹侧海马中的一群神经元到基底杏仁核的投射调节环境恐惧条件反射，而腹侧海马中另一群神经元到中央杏仁核（再投射到中脑）的投射介导了线索恐惧条件反射中环境信息的检索。^[50]腹侧海马对于环境信息的平行处理使得动物能保证环境记忆的可靠性和灵活性。

三、海马在疼痛情绪中的作用

1 疼痛的定义和分类

国际疼痛研究协会（The International Association for the Study of Pain , IASP）将疼痛定义为：一种与实际或潜在组织损伤相关或类似的不愉快的感觉和情绪体验。^[51]

从神经生物学的角度来讲，疼痛分为三种（图 3）。

一种是痛觉性疼痛（nociceptive pain），这是一种早期预警的生理防御系统。当我们接触太冷、太热或太尖锐的刺激时，会产生痛觉性疼痛，这种高阈值的疼痛能促使我们迅速做出反应，减少与有害刺激的接触。周围神经系统中存在检测有害刺激的感觉神经元，它们通过表达不同的蛋白质受体，检测强烈的冷、热、机械和化学刺激，并产生动作电位，传递到中枢神经系统，驱动病理性疼痛。

第二种疼痛是炎症性疼痛（inflammatory pain），这也是一种保护性的疼痛。当我们的组织受到损伤后，身体的免疫系统被激活，发生炎症反应并产生疼痛。炎症性疼痛会提高感觉的敏感性，使得受伤部位即使接受无害刺激也会产生疼痛。这种可适应的疼痛有助于减少身体的运动及与受伤部位的接触，从而促进受伤部位的恢复。

第三种疼痛是病理性疼痛（pathological pain），这是一种由神经系统功能异常导致的非保护性、非适应性的疼痛。由神经系统损伤而导致的病理性疼痛被称为神经性疼痛（neuropathic pain），在神经系统没有损伤或炎症的情况下产生的病理性疼痛被称为功能障碍性疼痛（dysfunctional pain）。疼痛涉及到中枢神经系统中兴奋性回路和抑制性回路的主动调节（主要由脑干核（nuclei in the brainstem）控制），可以根据情绪、认知成分、记忆等减缓或加剧疼痛。^[46]病理性疼痛是由于中枢神经系统错误的放大了感觉信号产生的疼痛，是一种低阈值的疼痛。

这三种疼痛产生的机制不同，但都会导致疼痛，在研究时需要注意区分三种疼痛机制上的差别，以便针对不同的机制治疗不同类型的疼痛。^[52]

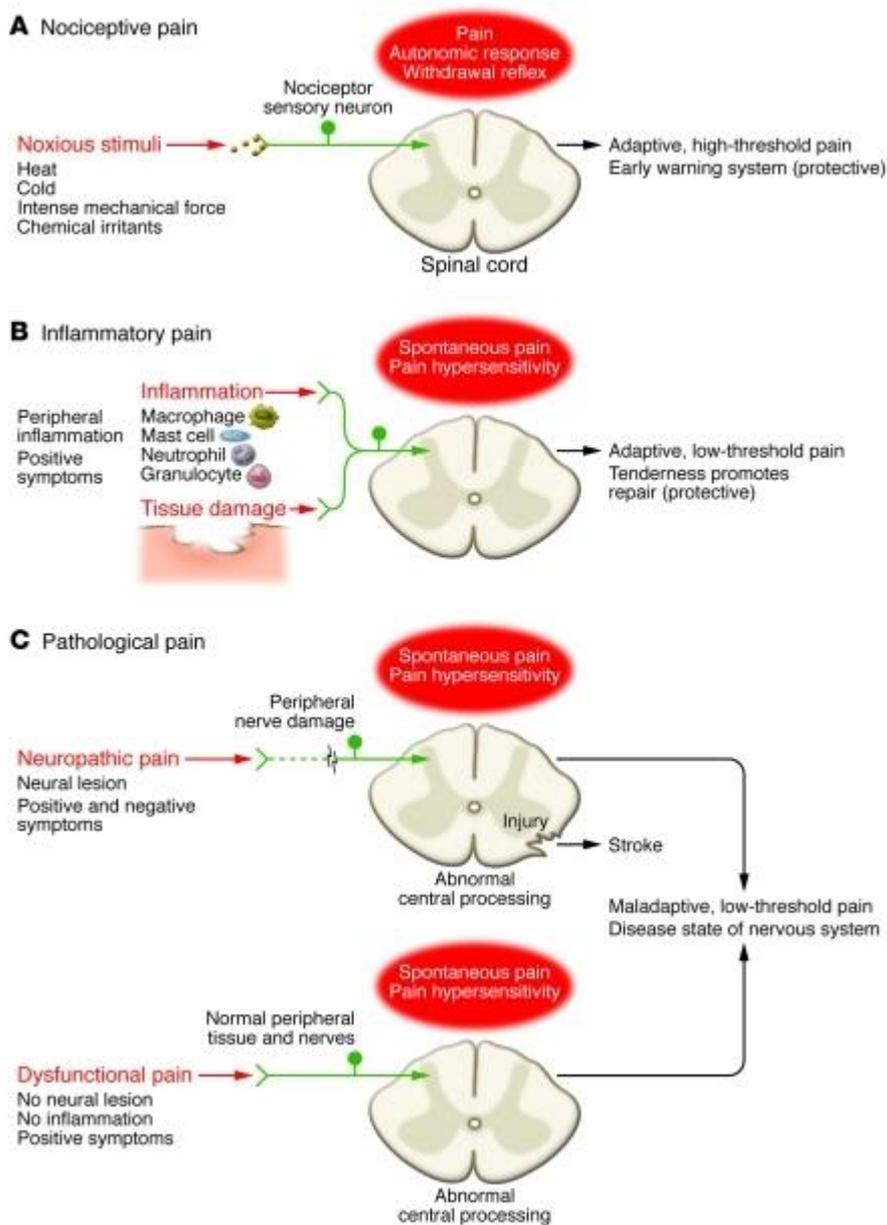


图3 疼痛分类

疼痛可以大致分为三类。(A)痛觉性疼痛代表着与检测到潜在的会导致组织损伤的有害刺激相关的感觉，其作用是保护性的。(B)炎症性疼痛与组织损伤和免疫细胞浸润有关，它会通过引起疼痛过敏来促进修复，直至伤口愈合。(C)病理性疼痛是一种由神经系统损伤(神经性)或其功能异常(功能障碍性)引起的疾病状态。

2 研究疼痛情绪的实验范式

人类对疼痛的体验包括三个维度——感觉、情感和认知。早年一般使用麻醉的动物的反射反应进行疼痛研究。充分麻醉的动物一般失去了疼痛行为，因此以

麻醉的动物作为实验对象时，研究的内容主要集中在感觉神经元和脊髓回路，而很难研究大脑如何处理疼痛信号。研究人员一直试图研究大脑中疼痛的主观感觉和情绪的处理和调节机制，从而解析疼痛的神经机制，为临床上疼痛的缓解和治疗提供方法。

以疼痛为动机的行为对生物的生存至关重要，这些行为在啮齿动物和人类中可能是由保守的神经回路编码的，因此啮齿类动物是研究疼痛情感（厌恶）神经机制的合适的模式生物。此外，脑成像技术的发展使得我们可以以非侵入方式研究疼痛及疼痛调控相关的脑网络，进而分析这些回路的功能和解剖学功能，以及疼痛带来的相关脑区的生化改变。

巴甫洛夫条件反射和操作条件反射行为与可以在去大脑动物中诱发的反射行为不同，需要中枢神经系统进行处理和学习。因此，测量巴甫洛夫条件反射和操作条件反射能帮助我们研究脊髓上回路，从而研究疼痛的情感和意识层面。

研究者们通过啮齿动物的巴甫洛夫条件反射和操作条件反射研究动物疼痛的情感维度，从而研究疼痛情感（厌恶）的神经机制。目前已经发展了多种研究范式，包括条件位置偏好（conditioned place preference）、回避（avoidance）、逃离有害刺激、镇痛药物的自我给药（analgesic drug self-administration）等。这些研究范式利用了动物避免疼痛和寻求缓解（或安全）的动机驱动来间接研究动物疼痛的情感维度。保持正常（非伤害）状态的动机促使动物学习可以避免导致伤害的行为，在条件反射中，这一原则构成了负强化的基础，因此我们可以根据实验室动物的学习情况间接评估其厌恶情绪。

比如，位置逃避/回避范式（place escape/avoidance paradigm, PEAP）中，我们通过测量动物从发生有害刺激的区域逃离的潜伏期和持续时间来衡量动物对有害刺激的厌恶程度。^[53]其中一种范式是利用位置逃避/回避范式来评估动物对机械有害刺激的厌恶程度。这种范式中，使用了单侧后爪产生了炎症性（或神经性）疼痛的动物模型。动物可以在箱体较暗的一边和较亮的一边进行选择（啮齿动物偏好黑暗），动物在箱体较暗的一边时痛觉过敏的爪子会受到机械性刺激；动物在箱体较亮的一边时正常的爪子会受到机械性刺激。该范式中，可以用动物在箱体较亮的一边待的时间来衡量动物对机械刺激的厌恶程度。

条件反射性位置偏好/回避测试（conditioned place preference/avoidance

testing) 可以基于动物对环境的偏好显示正在进行或自发(非诱发)的疼痛的存在。将疼痛与环境配对可以形成条件反射性位置回避(conditioned place avoidance, CPA), 将能缓解疼痛的治疗与环境配对可以形成条件反射性位置偏好(conditioned place preference, CPP)。条件反射性位置偏好/回避实验箱一般有两个条件反射箱体和一个用来连接的中间箱体组成, 动物可以根据箱体环境的不同(视觉、嗅觉线索等)区分两个条件反射箱体。

3 海马在疼痛情绪中的作用

脑成像技术促进了对疼痛回路的研究, 也帮助研究人员研究慢性疼痛造成的神经系统的改变。大脑中多个区域参与疼痛处理和调节, 海马是其中一个处理疼痛信号的关键脑区。

在正常的志愿者受到急性疼痛刺激时, 主要激活的皮层和皮层下脑区为: 初级和次级躯体感觉皮层(分别为 S1 和 S2)、前扣带皮层(ACC)、岛叶皮层(IC)、前额叶皮层(PFC)、丘脑、基底神经节和小脑。

大量实验结果证明, 前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)在疼痛情绪的处理过程中发挥重要作用。前扣带皮层的损毁会减少人类主观的疼痛情绪体验^[54], 会损害大鼠的条件反射性位置回避反应; 前扣带皮层的兴奋可以在不存在有害刺激的情况下, 诱导动物产生厌恶学习。^[55, 56]

通过事件相关的核磁功能成像技术, 研究人员观察到海马在对疼痛的焦虑情绪中的作用。对疼痛的焦虑会增加疼痛的程度。在相同的刺激强度下, 当对疼痛的焦虑程度不同时, 相同的疼痛刺激引起的疼痛感受程度不同, 海马的内嗅皮层在这一过程中的响应不同。根据核磁功能成像的结果, 海马中的内嗅皮层能够预测对编码情感的脑区(前扣带皮层)和编码强度的脑区(中岛叶)的活动。这一实验结果支持: 在焦虑状态下, 海马能够放大厌恶事件, 从而适应最坏的结果。^[57]

慢性疼痛是一个复杂的过程, 其常常与焦虑、抑郁、学习和记忆缺陷联系在一起, 而情绪、记忆、认知等活动与海马功能相关。研究表明, 海马在疼痛处理中发挥作用, 其结构和生化反应容易受疼痛影响。慢性疼痛的严重程度与海马体积的减少程度和 NAA 的下降程度相关^[58], 纤维肌痛患者的疼痛程度与海马 NAA

水平成反比^[59]，海马体积的减少也能预测动物焦虑行为的增加和对压力的敏感度的增加^[60]。目前有研究人员提出了慢性疼痛的应激模型，即慢性疼痛是由于机体面对不断出现的应激源产生的不适的生理反应维持的。在海马体积较小的个体中，存在持续的内分泌应激反应，这会导致海马功能异常，从而造成慢性疼痛。^[61]

海马齿状回是大脑中可以进行神经发生的特殊场所，成年动物海马中的神经干细胞可以分裂分化产生新的神经元。海马齿状回的神经发生与情绪、认知、模式分离、记忆等功能有关，也与对压力的适应有关。研究表明，慢性疼痛的患者和动物模型中，出现了海马功能异常和海马齿状回神经发生减少。在动物模型中，成人海马神经发生的上调会导致慢性疼痛的延长，成人海马神经发生的下调会减少或阻断慢性疼痛，且慢性疼痛与负面情绪可分离。^[62]

为了确定海马功能异常与慢性疼痛之间的关系，研究人员采用了光遗传学、化学遗传学、药理学等技术增强海马的活动，来确定海马活动对神经性疼痛行为的影响。在大鼠和小鼠身上构建的两种神经性疼痛模型（SNI, SNL）中，诱导背侧海马的兴奋会产生镇痛效果，而诱导腹侧海马的兴奋不会。^[63]

四、总结

研究人员一直在努力揭示情绪的神经机制。情绪障碍的病例以及动物模型帮助我们定位与情绪相关的脑区。通过将动物的情绪与外界线索配对的方式，人们开始能够通过情绪诱发的行为来研究动物的内在感受和情绪。通过设计不同的实验条件、实验范式来探究动物在不同情况下的学习、记忆、情绪反应，研究人员对动物的学习、记忆、情绪等大脑活动有了更加深入的理解和认识。对相关脑区的损毁实验、毒理学实验、解剖学研究等可以揭示大脑中各个脑区的作用及功能连接。结合新兴的生物信息、脑成像、光遗传、电生理等技术，研究人员可以更精确的研究某一群细胞的功能及作用模式，进而揭示海马脑区神经元活动在情绪调节中的作用。

目前对于情绪的定义和神经机制并没有一致的看法，对情绪的研究是一个不断更迭的过程，新的技术手段和研究方法能让我们从不同维度上研究情绪，新的实验结果可能与过去的实验结果相互补充、彼此支持或相互矛盾。目前的研究结果能证明海马在疼痛和恐惧情绪中发挥作用，但海马在情绪编码中具体的作用机制和海马与杏仁核、前扣带皮层之间信息流向还需要进一步的研究。

参考文献

- [1] FANSELOW M S, DONG H W. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? [J]. *Neuron*, 2010, 65(1): 7-19.
- [2] SCOVILLE W B, MILNER B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1957, 20(1): 11-21.
- [3] KIM J J, FANSELOW M S. Modality-specific retrograde amnesia of fear [J]. *Science*, 1992, 256(5057): 675-7.
- [4] O'KEEFE J, DOSTROVSKY J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat [J]. *Brain Res*, 1971, 34(1): 171-5.
- [5] FANSELOW M S. Associative vs topographical accounts of the immediate shock-freezing deficit in rats: Implications for the response selection rules governing species-specific defensive reactions ☆ [J]. *Learning & Motivation*, 1986, 17(1): 16-39.
- [6] FANSELOW M S. Factors governing one-trial contextual conditioning [J]. *Animal Learning & Behavior*, 1990, 18(3): 264-70.
- [7] HERMAN J P, OSTRANDER M M, MUELLER N K, et al. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis [J]. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2005, 29(8): 1201-13.
- [8] PAPEZ J. A PROPOSED MECHANISM OF EMOTION [J]. *Archneurolopsiychiat*, 1937, 38(1): 103-12.
- [9] CHAUHAN P, JETHWA K, RATHAWA A, et al. The Anatomy of the Hippocampus [M]//PLUTA R. *Cerebral Ischemia*. Brisbane (AU); Exon Publications, 2021.
- [10] KLÜVER H, BUCY P C. "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in Rhesus monkeys [J]. *The American journal of physiology*, 1936, 119(2): 352-3.
- [11] STERN, JOHN A. Neuronal mechanisms of the orienting reflex [J]. *Quarterly Review of Biology*, 1975, 163(5): 361.
- [12] GRAY J A, MCNAUGHTON N. The neuropsychology of anxiety : an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system [M]. *The neuropsychology of anxiety : an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*, 2000.
- [13] DEDOVIC K, DUCHESNE A, ANDREWS J, et al. The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress [J]. *Neuroimage*, 2009, 47(3): 864-71.
- [14] BONNE O, VYTHILINGAM M, INAGAKI M, et al. Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder [J]. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(7): 1087-91.
- [15] MOSER M B, MOSER E I. Functional differentiation in the hippocampus [J]. *Hippocampus*, 1998, 8(6): 608-19.
- [16] GRADY C L. Meta-analytic and functional connectivity evidence from functional magnetic resonance imaging for an anterior to posterior gradient of function along the hippocampal axis [J]. *Hippocampus*, 2020, 30(5): 456-71.
- [17] FLORES F, FULLANA M, SORIANO-MAS C, et al. Lost in translation: how to upgrade fear memory research [J]. *Molecular Psychiatry*, 2018.
- [18] MOBBS D, ADOLPHS R, FANSELOW M S, et al. Viewpoints: Approaches to defining and

- investigating fear [J]. *Nature Neuroscience*, 2019, 22(8): 1205-16.
- [19] SPUNT R P, ADOLPHS R. The neuroscience of understanding the emotions of others [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 693: 44-8.
- [20] PERUSINI J N, FANSELOW M S. Neurobehavioral perspectives on the distinction between fear and anxiety [J]. *Learn Mem*, 2015, 22(9): 417-25.
- [21] BARRETT L F, SIMMONS W K. Interoceptive predictions in the brain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(7): 419-29.
- [22] LEDOUX J E. Coming to terms with fear [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(8): 2871-8.
- [23] SELIGOWSKI A V, BONDY E, SINGLETON P, et al. Testing neurophysiological markers related to fear-potentiated startle [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 267: 195-200.
- [24] FANSELOW M S. The Role of Learning in Threat Imminence and Defensive Behaviors [J]. *Curr Opin Behav Sci*, 2018, 24: 44-9.
- [25] CRAWFORD M, MASTERSON F A. Species-specific defense reactions and avoidance learning. An evaluative review [J]. *Pavlov J Biol Sci*, 1982, 17(4): 204-14.
- [26] SOUCHET J, AUBRET F. Revisiting the fear of snakes in children: the role of aposematic signalling [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37619.
- [27] SILVA B A, GROSS C T, GRÄFF J. The neural circuits of innate fear: detection, integration, action, and memorization [J]. *Learn Mem*, 2016, 23(10): 544-55.
- [28] POLÁK J, SEDLÁČKOVÁ K, NÁCAR D, et al. Fear the serpent: A psychometric study of snake phobia [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 242: 163-8.
- [29] AGRAS S, SYLVESTER D, OLIVEAU D. The epidemiology of common fears and phobia [J]. *Compr Psychiatry*, 1969, 10(2): 151-6.
- [30] LESTER L S, FANSELOW M S. Exposure to a cat produces opioid analgesia in rats [J]. *Behav Neurosci*, 1985, 99(4): 756-9.
- [31] BLANCHARD D C, BLANCHARD R J. Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions [J]. *J Comp Physiol Psychol*, 1972, 81(2): 281-90.
- [32] COOK M, MINEKA S. Observational conditioning of fear to fear-relevant versus fear-irrelevant stimuli in rhesus monkeys [J]. *J Abnorm Psychol*, 1989, 98(4): 448-59.
- [33] MINEKA S, DAVIDSON M, COOK M, et al. Observational conditioning of snake fear in rhesus monkeys [J]. *J Abnorm Psychol*, 1984, 93(4): 355-72.
- [34] SIGMUNDI R A, BOUTON M E, BOLLES R C. Conditioned freezing in the rat as a function of shock intensity and CS modality [J]. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 1980.
- [35] WILLIAMS S R. Acceleration of visually cued conditioned fear through the auditory pathway [J]. *Nature Neuroscience*, 2004, 7(9): 968.
- [36] FANSELOW M S, WASSUM K M. The Origins and Organization of Vertebrate Pavlovian Conditioning [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016: a021717.
- [37] RESCORLA R A, FURROW D R. Stimulus similarity as a determinant of Pavlovian conditioning [J]. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 1977, 3(3): 203-15.
- [38] REN C, TAO Q. Neural Circuits Underlying Innate Fear [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1284: 1-7.
- [39] LIBERZON I, ABELSON J L. Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder [J]. *Neuron*, 2016, 92(1): 14-30.
- [40] FANSELOW M S, LESTER L S. A functional behavioristic approach to aversively motivated

- behavior: Predatory imminence as a determinant of the topography of defensive behavior [J]. Unknown, 1988: 185-212.
- [41] NIEH E H, KIM S Y, NAMBURI P, et al. Optogenetic dissection of neural circuits underlying emotional valence and motivated behaviors [J]. *Brain Res*, 2013, 1511: 73-92.
- [42] WILENSKY A, SCHAFE G E, LEDOUX J E. Functional Inactivation of the Amygdala before But Not after Auditory Fear Conditioning Prevents Memory Formation [J]. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19(24): RC48.
- [43] YOUNG S L, BOHENEK D L, FANSELOW M S. NMDA processes mediate anterograde amnesia of contextual fear conditioning induced by hippocampal damage: immunization against amnesia by context preexposure [J]. *Behavioral Neuroscience*, 1994, 108(1): 19-29.
- [44] FANSELOW M S. Fanselow MS. Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res* 110: 73-81 [J]. *Behavioural Brain Research*, 2000, 110(1-2): 73-81.
- [45] KIM J, FANSELOW M. Modality-specific retrograde amnesia of fear [J]. *Science*, 1992, 256(5057): 675-7.
- [46] O'REILLY R C, RUDY J W. Conjunctive representations in learning and memory: principles of cortical and hippocampal function [J]. *Psychological Review*, 2001, 108(2): 311-45.
- [47] KHEIRBEK MAZEN A, DREW LIAM J, BURGHARDT NESHA S, et al. Differential Control of Learning and Anxiety along the Dorsoventral Axis of the Dentate Gyrus [J]. *Neuron*, 2013, 77(5): 955-68.
- [48] MORRIS J D, MORRIS R G, MOSER W E, et al. Spatial learning with a minilab in the dorsal hippocampus [J]. 1995.
- [49] GOSHEN I, BRODSKY M, PRAKASH R, et al. Dynamics of retrieval strategies for remote memories [J]. *Cell*, 2011, 147(3): 678-89.
- [50] XU C, KRABBE S, GRÜNDEMANN J, et al. Distinct Hippocampal Pathways Mediate Dissociable Roles of Context in Memory Retrieval [J]. *Cell*, 2016, 167(4): 961-72.e16.
- [51] RAJA S N, CARR D B, COHEN M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises [J]. *Pain*, 2020, 161(9): 1976-82.
- [52] WOOLF C J. What is this thing called pain? [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(11): 3742-4.
- [53] FUCHS P N, MCNABB C T. The place escape/avoidance paradigm: a novel method to assess nociceptive processing [J]. *J Integr Neurosci*, 2012, 11(1): 61-72.
- [54] WAYNE H R, THOMAS B H. Stereotactic anterior cingulate lesions for persistent pain: a report on 68 cases [J]. *Clinical Neurosurgery*, 1974, (CN_suppl_1): 334-51.
- [55] JOHANSEN J P, FIELDS H L. Glutamatergic activation of anterior cingulate cortex produces an aversive teaching signal [J]. *Nature Neuroscience*, 2004, 7(4): 398.
- [56] BLISS T, COLLINGRIDGE G L, KAANG B K, et al. Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2016.
- [57] PLOGHAUS A, NARAIN C, BECKMANN C F, et al. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(24): 9896-903.
- [58] ZIMMERMAN M E, PAN J W, HETHERINGTON H P, et al. Hippocampal correlates of pain in healthy elderly adults: a pilot study [J]. *Neurology*, 2009, 73(19): 1567-70.
- [59] WOOD P B, LEDBETTER C R, GLABUS M F, et al. Hippocampal Metabolite Abnormalities in Fibromyalgia: Correlation With Clinical Features [J]. *Journal of Pain*, 2009, 10(1): 47-52.

- [60] TSE Y C, MONTOYA I, WONG A S, et al. A longitudinal study of stress-induced hippocampal volume changes in mice that are susceptible or resilient to chronic social defeat [J]. *Hippocampus*, 2015, 24(9): 1120-8.
- [61] ETIENNE V P, MATHIEU R, MARC-OLIVIER M, et al. The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans [J]. *Brain*, 2013, (3): 815-27.
- [62] APKARIAN A V, MUTSO A A, CENTENO M V, et al. Role of adult hippocampal neurogenesis in persistent pain [J]. *Pain*, 2016, 157(2): 418-28.
- [63] WEI X, CENTENO M V, REN W, et al. Activation of the dorsal, but not the ventral, hippocampus relieves neuropathic pain in rodents [J]. *Pain*, 2021, 162(12): 2865-80.

致谢

感谢肖晓老师对本篇综述的指导，以及一直以来肖晓老师在实验技能、科研思维等方面给予的指导，在生活和学习方面给予的帮助。

感谢蔡哲平师姐的指导、帮助和督促，感谢翁元峰老师为我们统筹、照顾实验动物，感谢刘子悦师姐、张雨清师兄在实验训练中给予的帮助。

这篇综述落成于一个特殊的学期。感谢疫情期间后勤人员的辛苦付出，感谢志愿者们的服务，感谢各个地区、企业、学校、校友会捐赠的物资，他们的努力保障了我们的生活质量。

感谢家人、朋友们的支持、关心与陪伴，让我能在封闭生活中专心学业。

感谢在这一研究领域中耕耘的研究人员们。科研过程或许是困难、艰苦的，但探索、追问、讨论、求真的科研精神永远吸引人。