

情感与动机

黄龙文 研究员

生物物理研究所

huanglongwen@ibp.ac.cn

1. 情感的早期学说
2. 杏仁核与恐惧学习
3. 动机
4. 多巴胺与奖赏
5. 成瘾

1. 情感的早期学说
2. 杏仁核与恐惧学习
3. 动机
4. 多巴胺与奖赏
5. 成瘾

情感 (emotion)



Emotion: 对特定刺激的生理响应 (人或实验动物的研究)

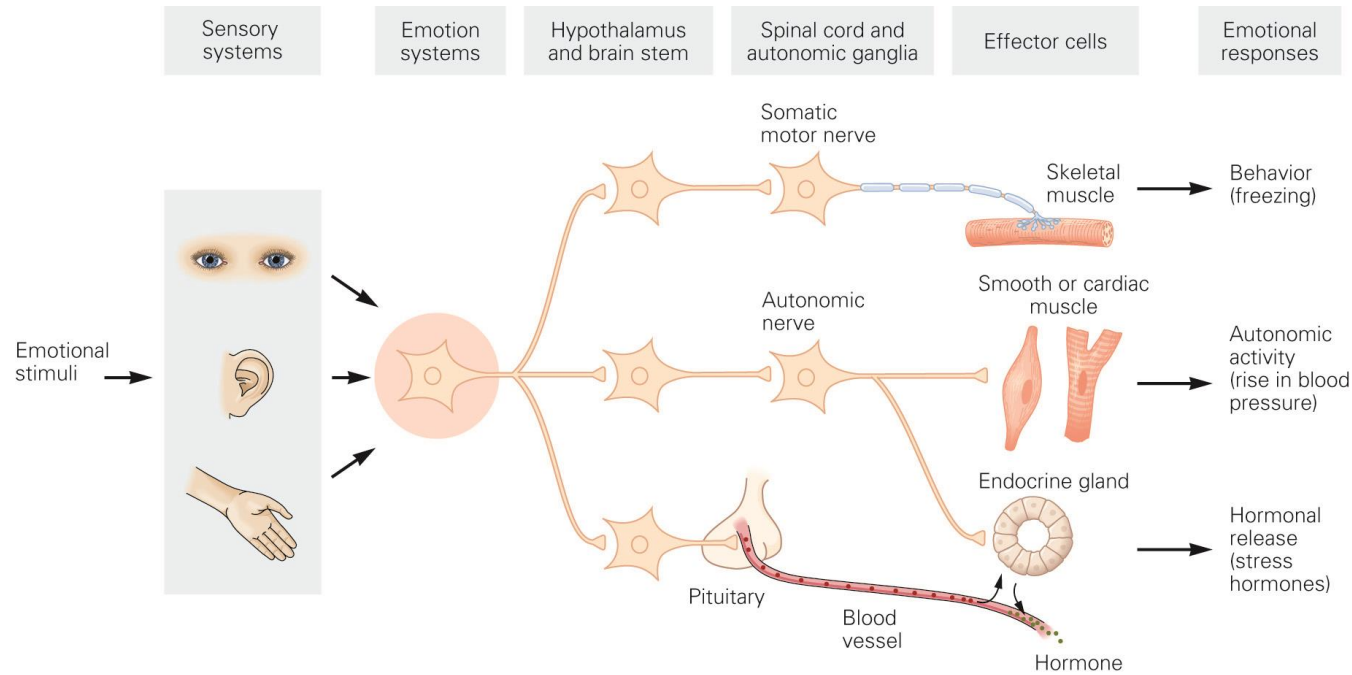
Feeling: 对特定刺激的意识体验 (人类对象的研究)

情感刺激 (Emotional stimuli): 引起情感的外界刺激

- 先天刺激: 不依赖于经验的、本能的
- 习得刺激: 通过经验和学习使得中性刺激转变为情感刺激

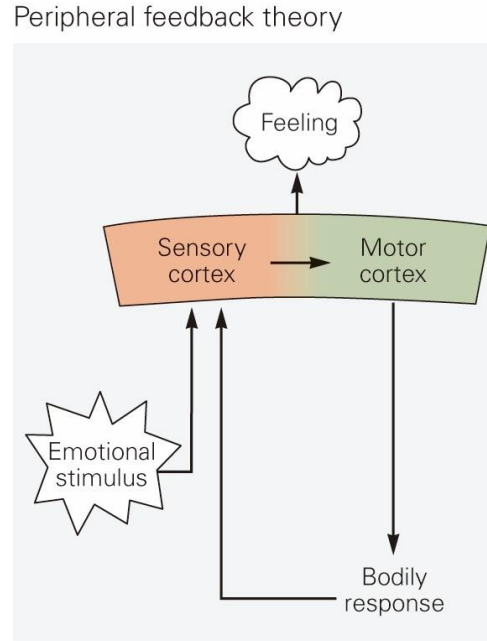
进化上的保守性: 对生物的生存繁衍至关重要

情感的表达



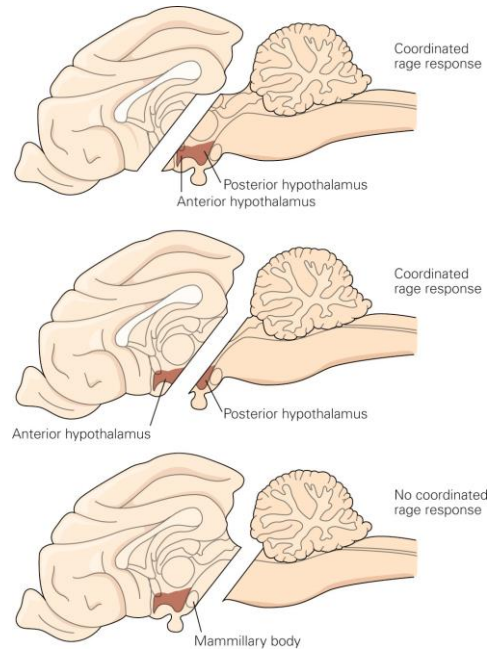
- 内分泌系统：分泌、调控激素
- 自主神经系统（交感/副交感）：调控生理功能（心跳、呼吸等）
- 运动系统：控制行动（冻结、逃跑、反击等）、面部表情等

情感的早期学说：心理体验与行为/生理表达的关系

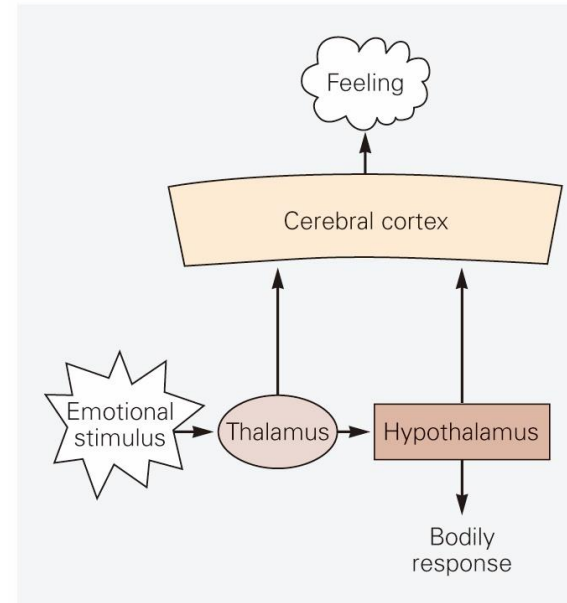


- Peripheral feedback theory: Conscious feeling of fear is a consequence of bodily changes (e.g. the act of running).
- “我们害怕是因为我们在逃跑”。

情感的早期学说：心理体验与行为/生理表达的关系



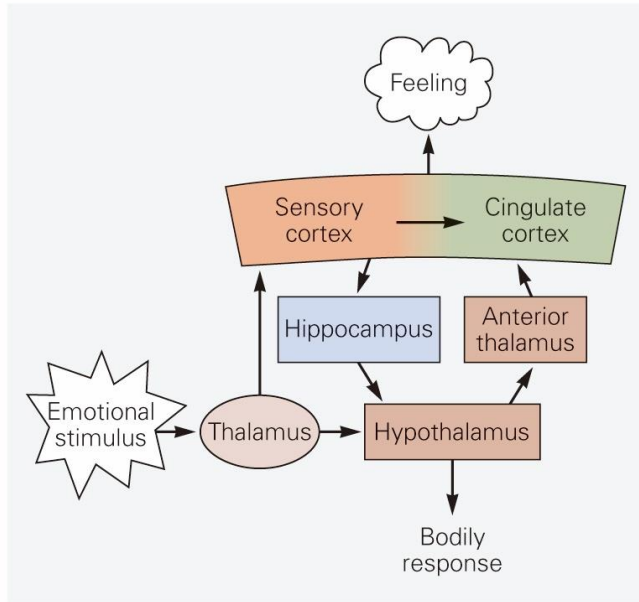
Central theory



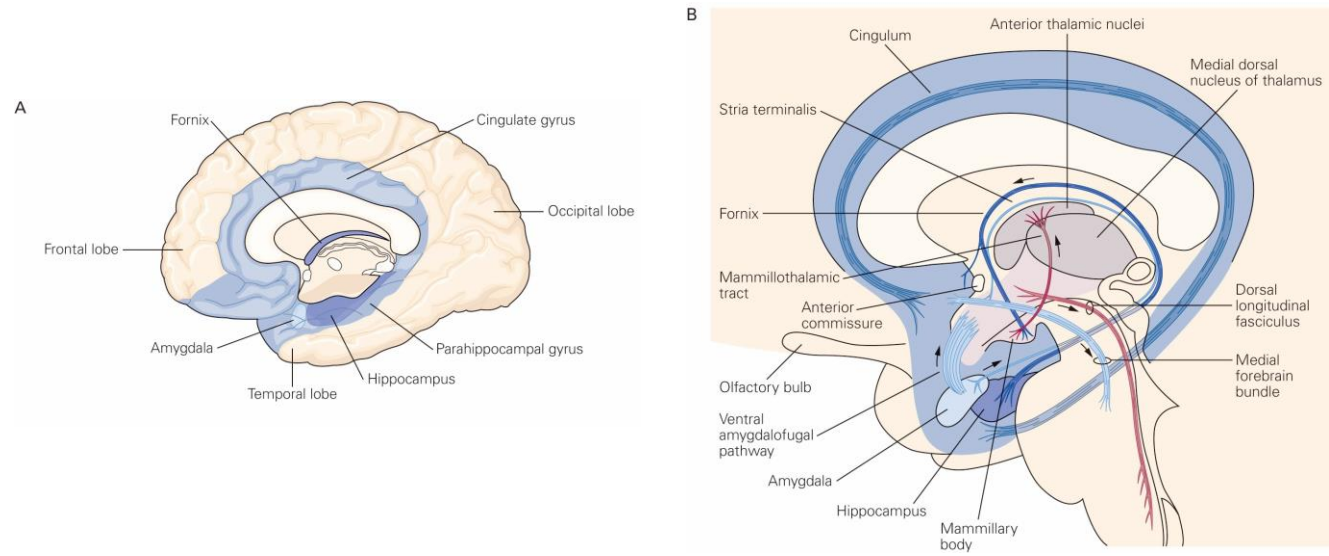
- 脑截断实验显示，下丘脑对愤怒表达是必需的。
- Central theory: 下丘脑和皮层分别控制情绪的行为表达和意识感觉。

情感的早期学说：心理体验与行为/生理表达的关系

Papez circuit



Limbic system

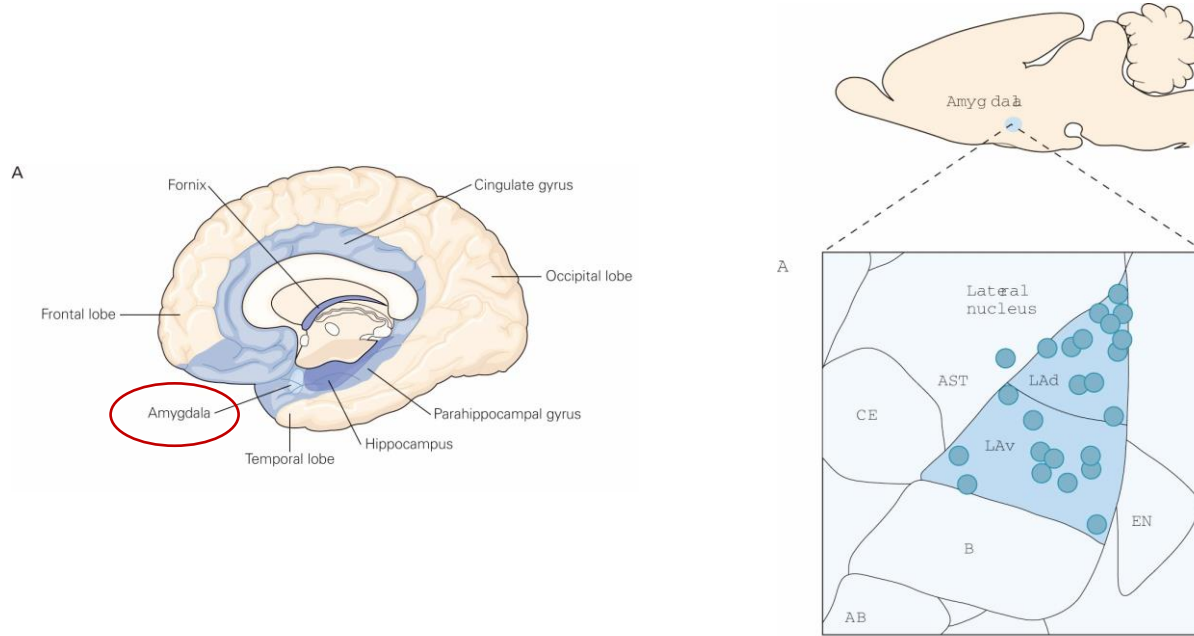


- Papez circuit: 提出了下丘脑-前丘脑-皮层-海马体-下丘脑的循环结构。
- Limbic system (边缘系统)：颞叶和额叶的部分皮层、杏仁核、下丘脑等的统称，被提出对于情感的表达是必须的。
- 然而，人们对边缘系统的损伤实验大多数并没有观察到情感行为的缺失。

1. 情感的早期学说
2. 杏仁核与恐惧学习
3. 动机
4. 多巴胺与奖赏
5. 成瘾

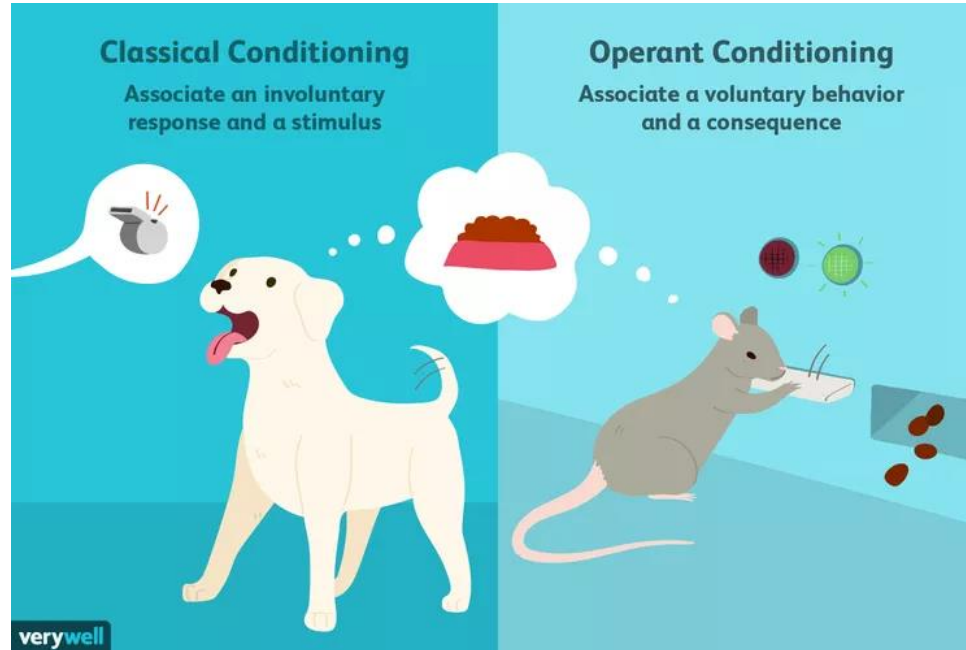
杏仁核对于情感的表达是必须的

杏仁核 (amygdala)



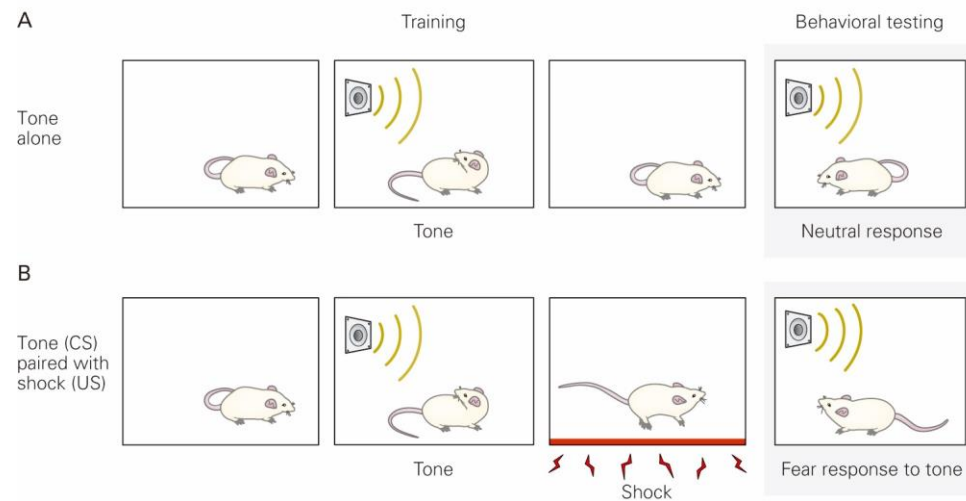
- 1950s: 躲避学习实验 (avoidance conditioning) 杏仁核损伤的猴子无法学会做出行动 (如按杠杆) 来躲避电击。
- 1980s至今: 大量巴甫洛夫条件反射实验 (Pavlovian conditioning) 揭示了杏仁核参与恐惧学习的机制。

条件反射的两种类型



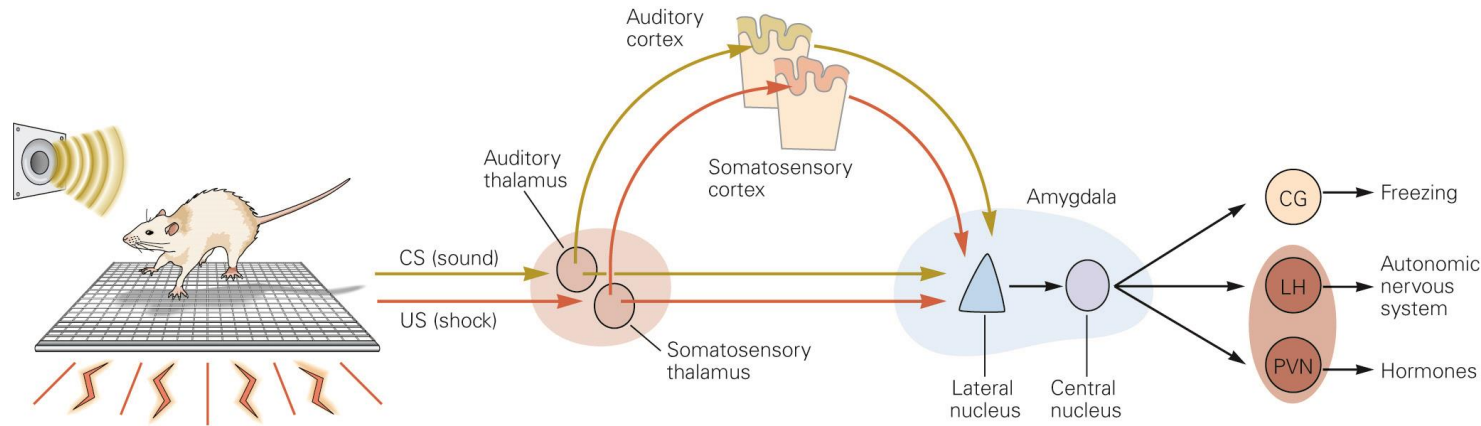
- 经典条件反射：Classical conditioning (Pavlovian conditioning)
- 操纵性条件反射：Instrumental conditioning (operant conditioning)

恐惧学习的经典条件反射研究



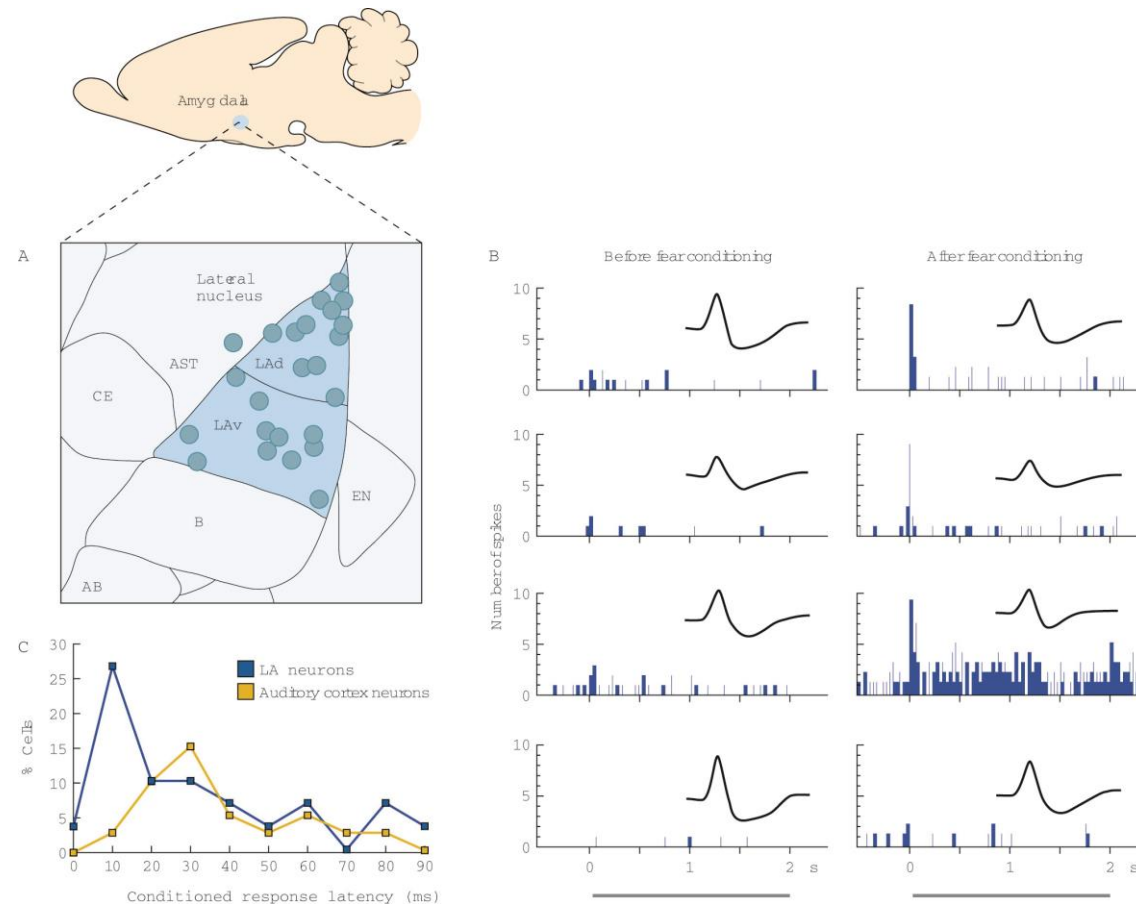
- 条件刺激 (CS, conditional stimuli) : 如中性的声音、气味等。
- 非条件刺激 (US, unconditional stimuli) : 如电击 (恐惧学习)、食物 (奖赏学习) 等。
- CS和US多次配对后, 动物会对CS本身做出恐惧反应。

杏仁核与恐惧学习



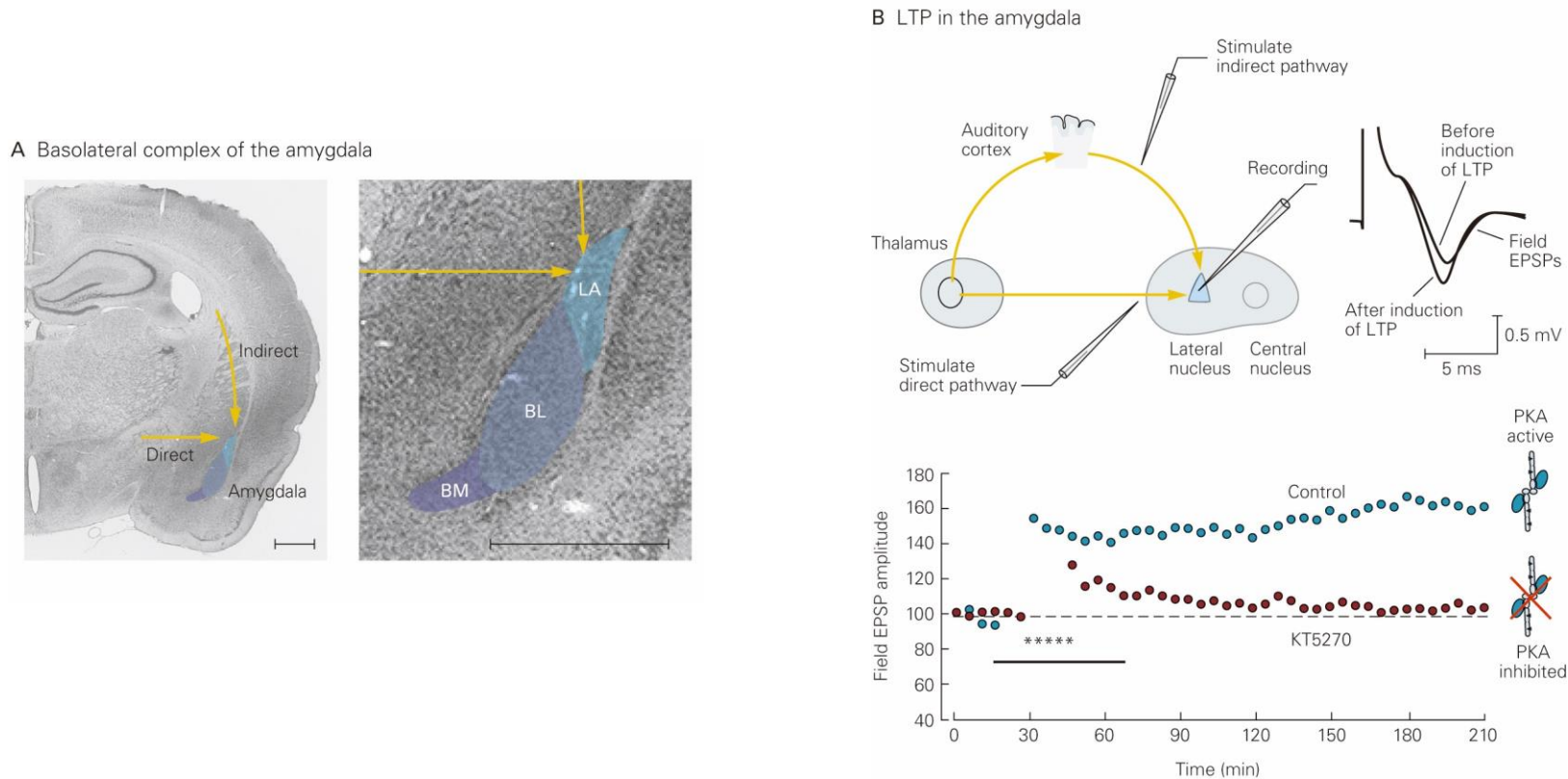
- 杏仁核中lateral nucleus和central nucleus的损伤阻断了对CS的恐惧反应
- Lateral nucleus位于central nucleus的上游，并接受听觉、触觉等感觉输入（如来自丘脑的输入）
- Central nucleus被认为是输出核团，投射到脑干中负责恐惧反应的区域

杏仁核环路在恐惧学习中呈现可塑性



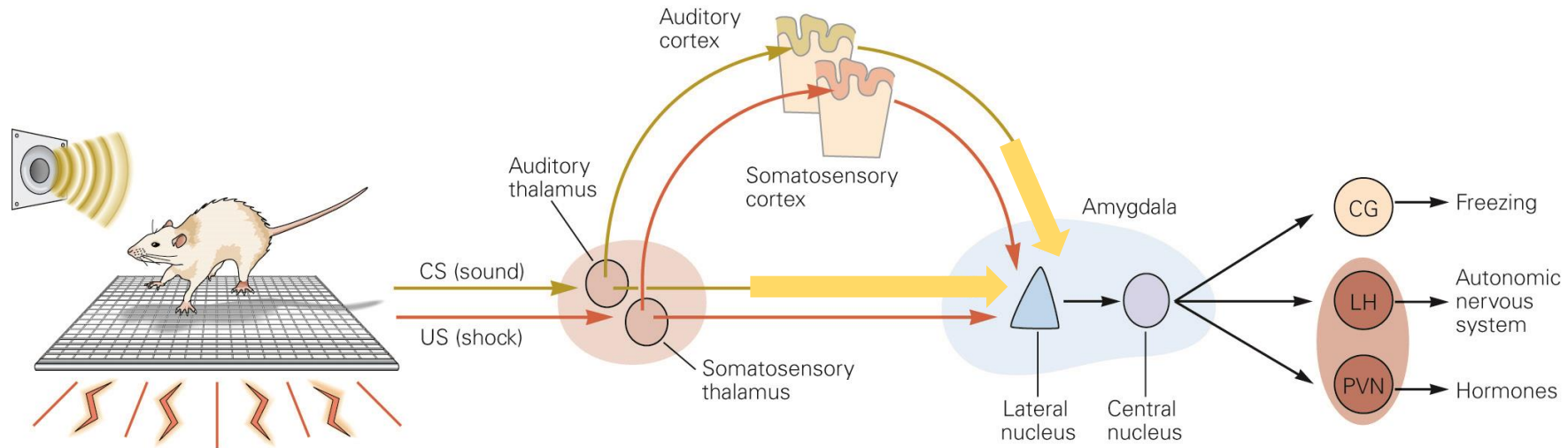
- 恐惧学习后，lateral nucleus呈现出对CS更强的反应。

高频率刺激可引起杏仁核对输入产生更强的反应



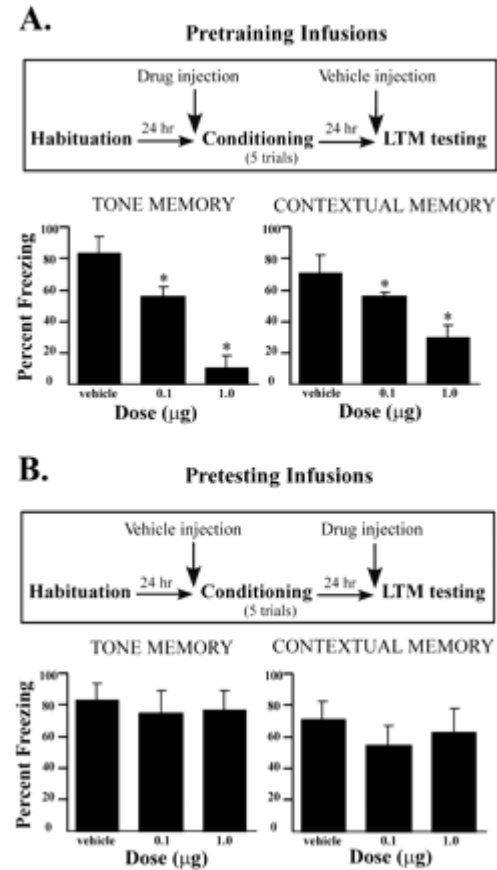
- 高频率刺激可引起lateral nucleus对输入更强的反应（Long-term potentiation, LTP）。
- 研究揭示，LTP依赖于突触后神经元NMDA受体和电压控钙离子通道的激活所引起的一系列信号转导与基因表达调控，并导致了突触后神经元AMPA受体的增加（下节课内容）。

杏仁核的恐惧学习模型



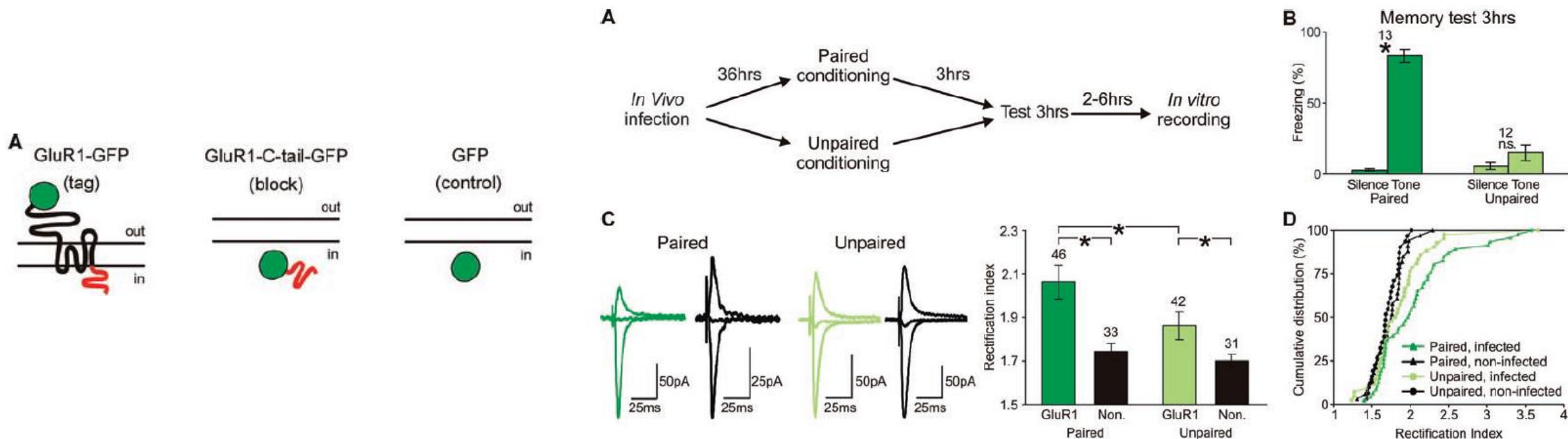
CS-US反复配对刺激引起杏仁核发生LTP → 杏仁核对CS的反应增强 → 动物对CS产生恐惧反应

证据1



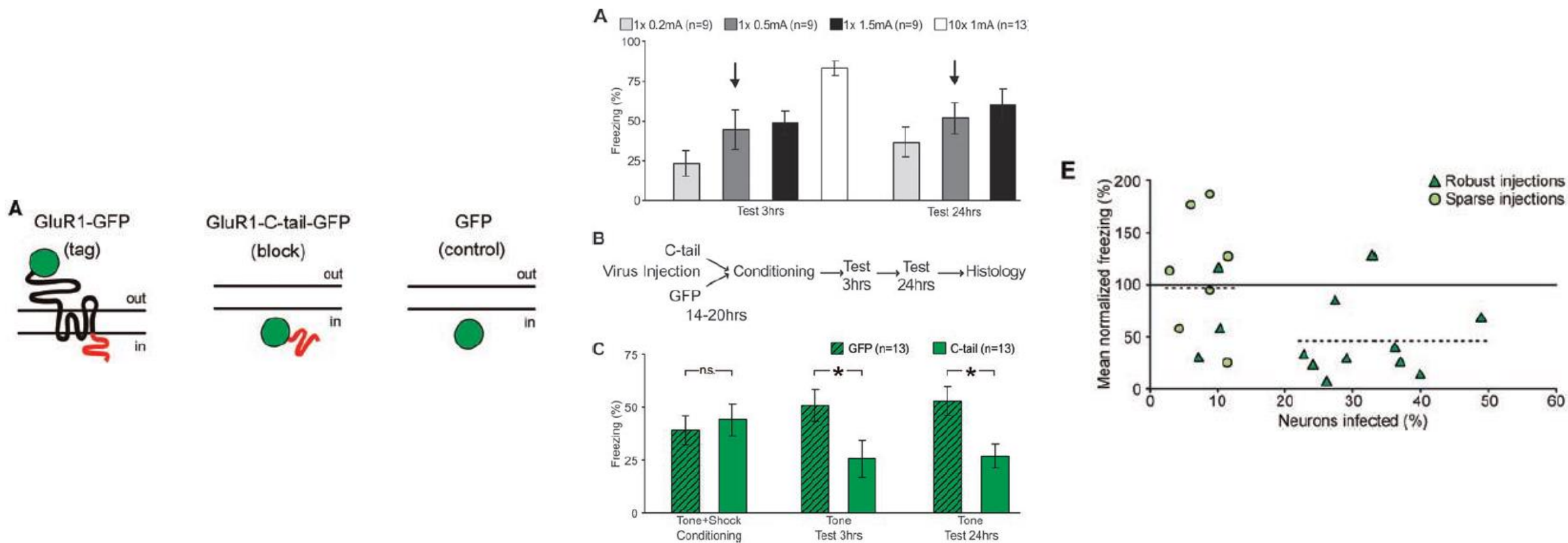
阻断杏仁核中NR2B（NMDA受体亚基）阻碍了恐惧记忆的获得，但不影响对已有恐惧记忆的表达

证据2



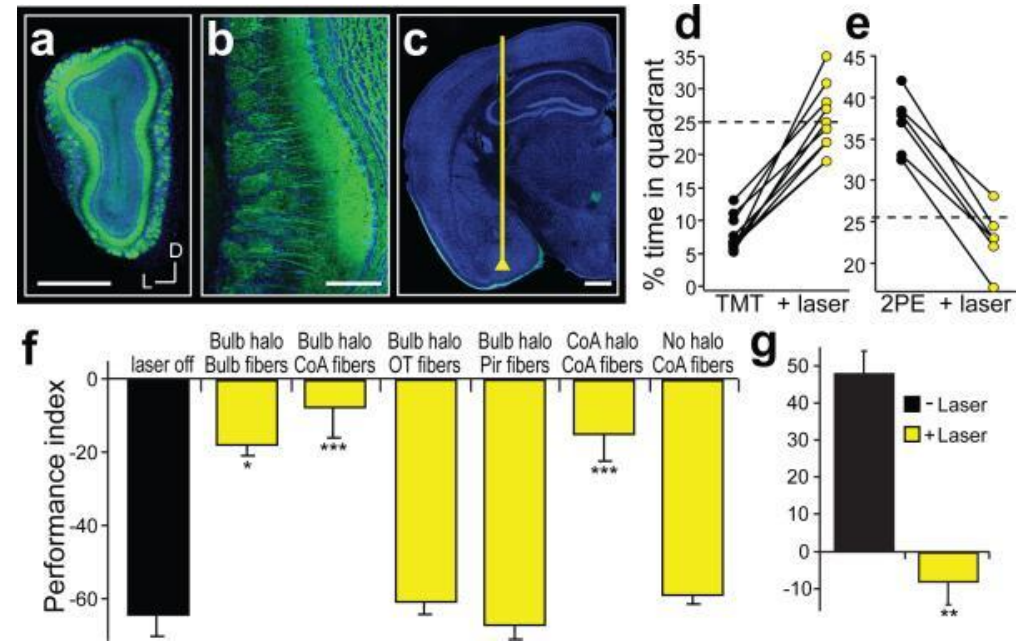
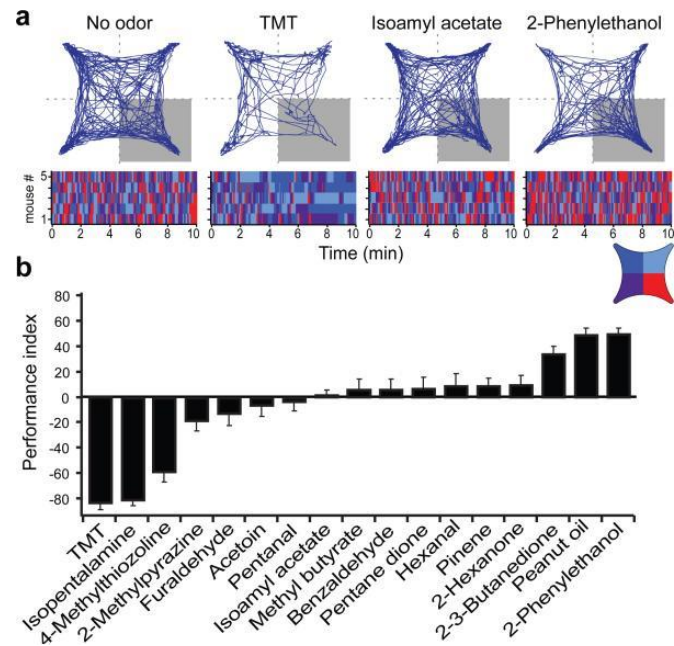
恐惧学习后，更多的AMPA受体被定位到突触后膜（利用了GluR1 homomeric AMPAR的整流性质）

证据3



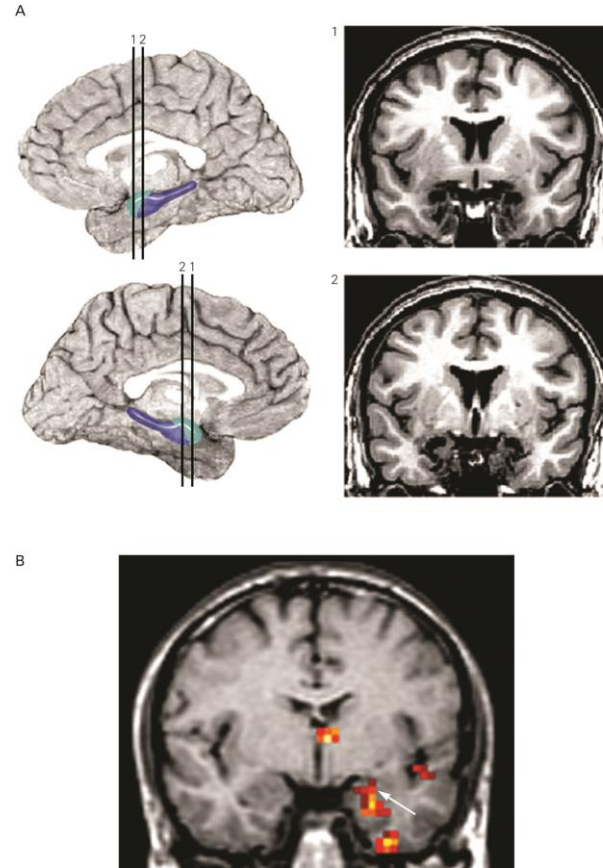
对AMPA受体突触转运 (synaptic incorporation) 的干扰影响了恐惧学习 (dominant negative)

杏仁核同样参与先天的恐惧反应



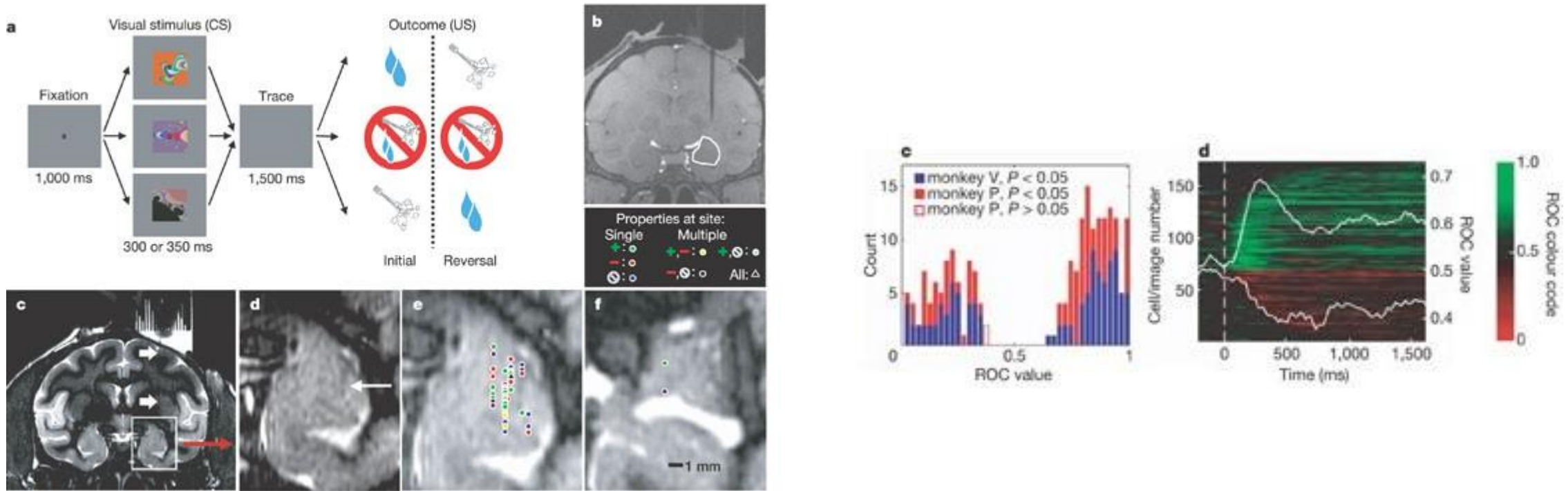
- 动物会对某些气味（如天敌粪便中的气味）产生先天的恐惧反应。
- 阻断嗅球（olfactory bulb）- 皮质杏仁核（cortical amygdala）可阻断动物的恐惧反应。

杏仁核与恐惧：人类研究



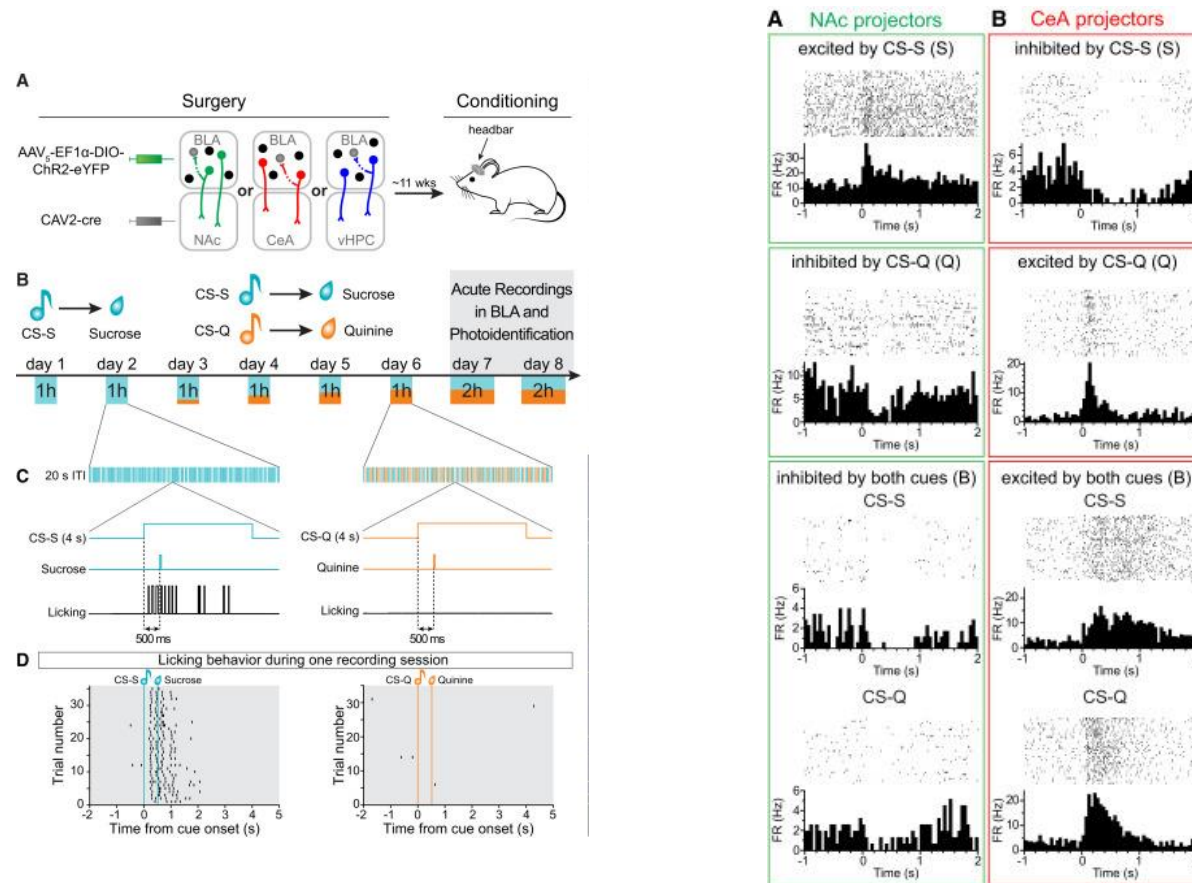
- 杏仁核受损的病人无法完成恐惧的巴甫洛夫条件反射，无法识别及对恐惧的面部表情作出反应
- 在正常被试中，CS-US配对及恐惧的面部表情可以激活杏仁核（意识下水平）
- 杏仁核与恐惧、焦虑等疾病密切相关

杏仁核不仅参与到负性情感的处理：灵长类



- 杏仁核中具有编码正性或负性情感刺激的细胞

杏仁核不仅参与负性情感的处理：啮齿类



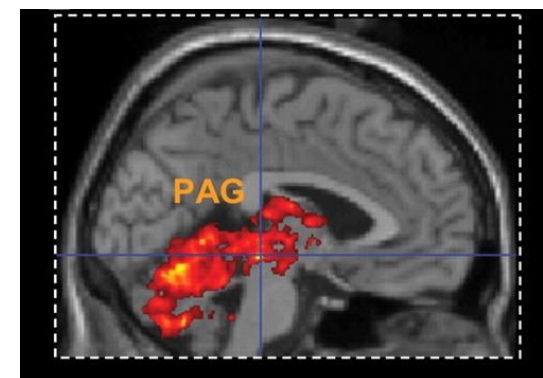
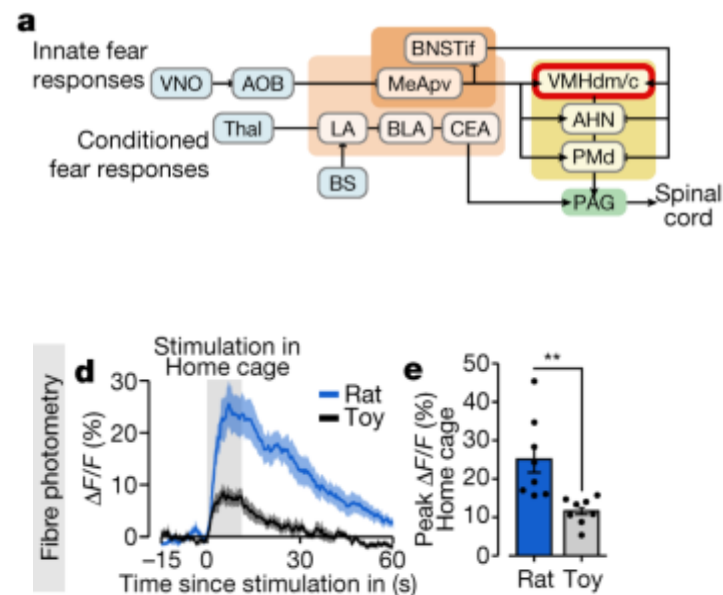
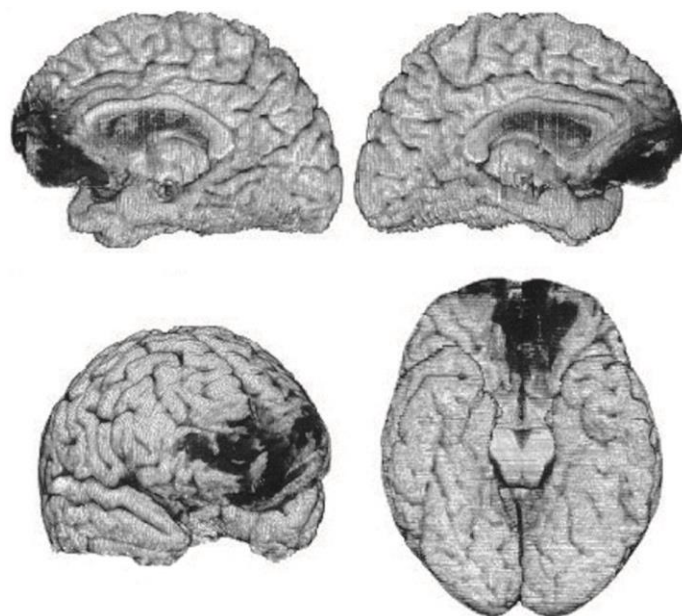
- 杏仁核中编码正性/负性情感信息的细胞呈现不同的投射偏好

情绪处理不仅局限于杏仁核

前额叶

下丘脑

导水管周围灰质

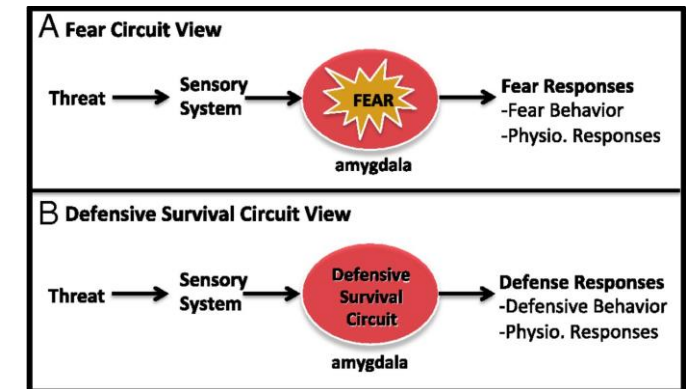
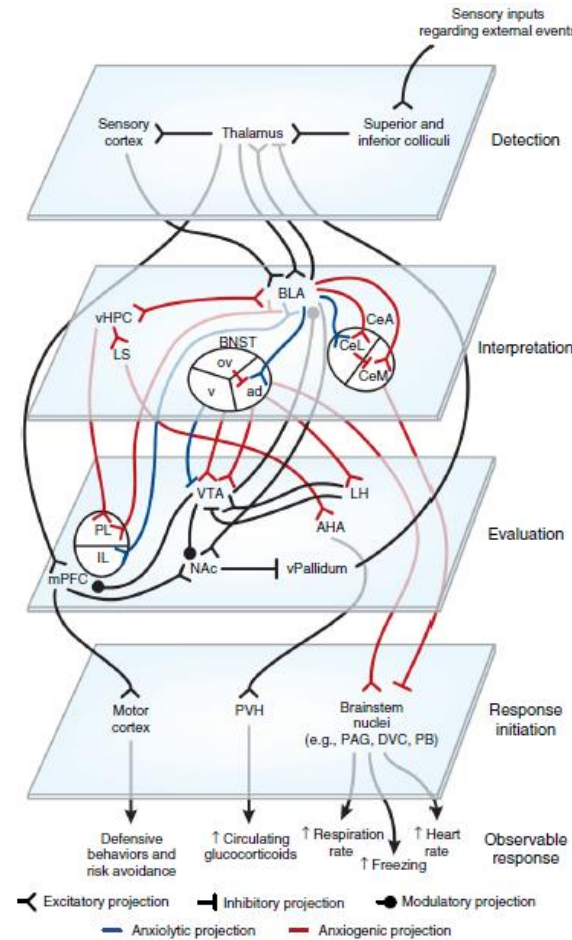
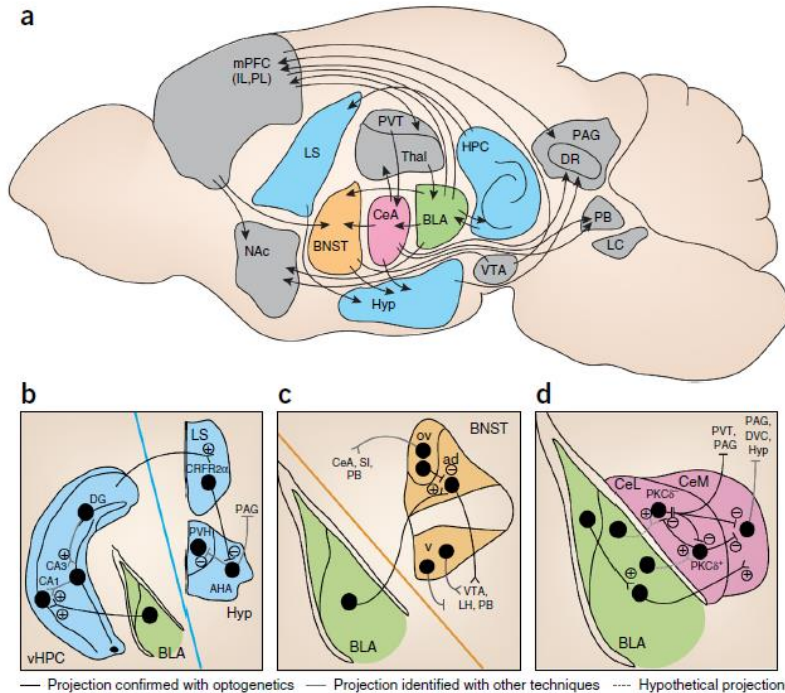


恐惧与焦虑的神经机制仍在不断深入

多种细胞亚型构成的神经环路

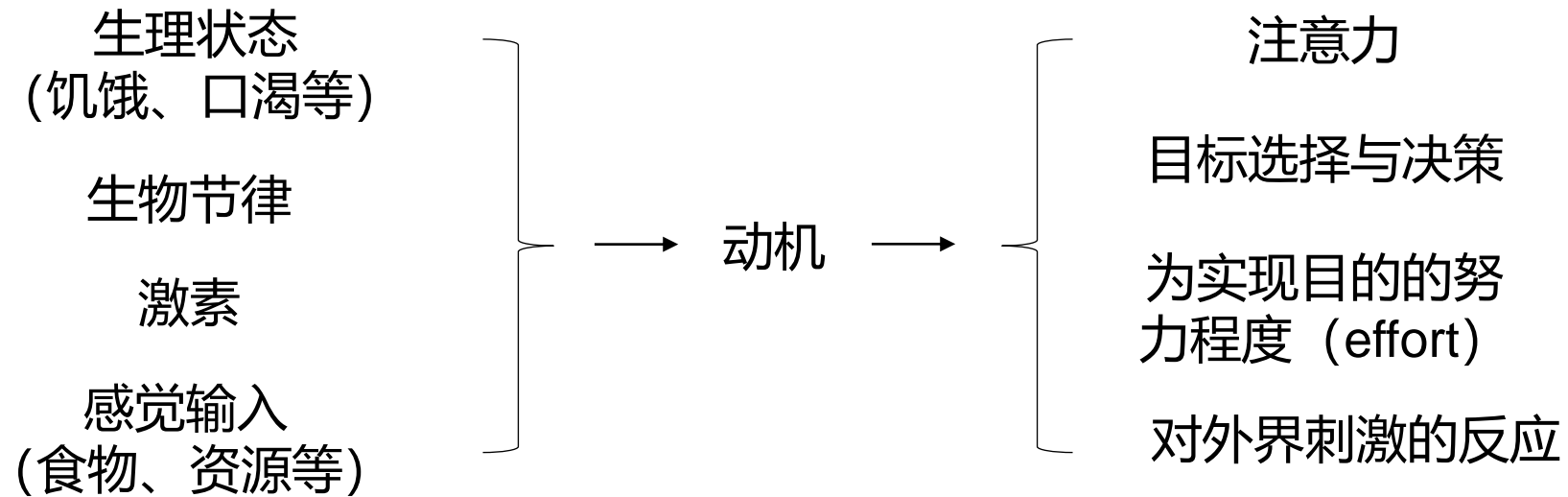
情绪信息的层级加工处理

是否可以区分主观感受与防御行为？

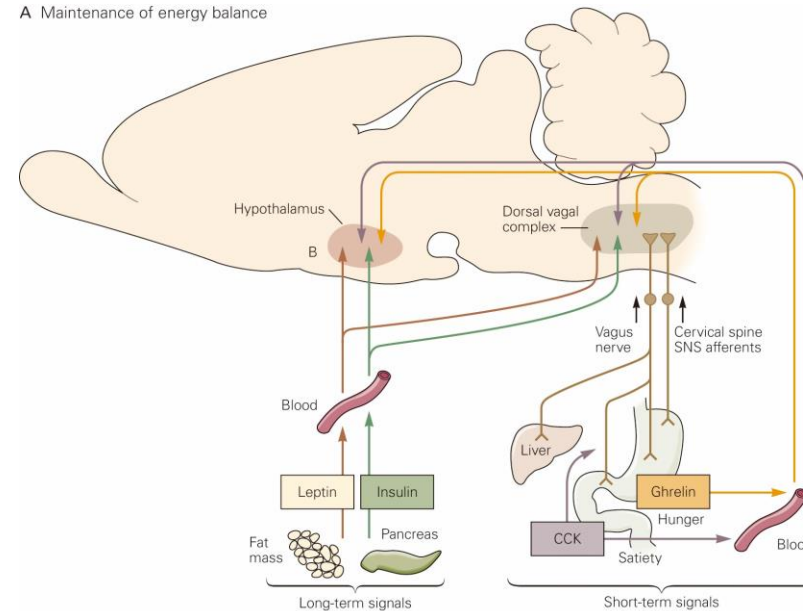


1. 情感的早期学说
2. 杏仁核与恐惧学习
3. 动机
4. 多巴胺与奖赏
5. 成瘾

动机整合动物体内外信息并调控行为

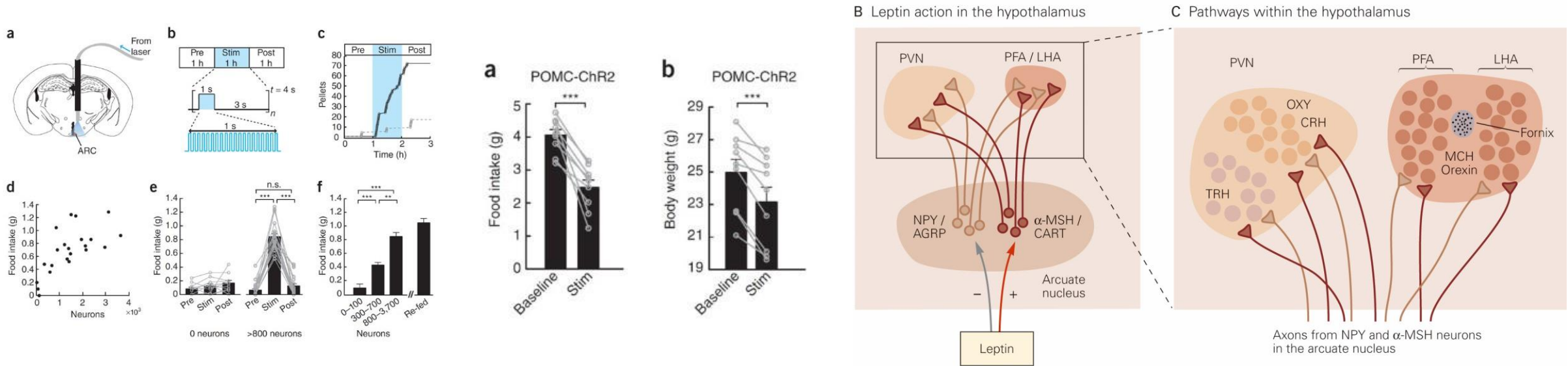


瘦蛋白 (leptin) 与胰岛素 (insulin)



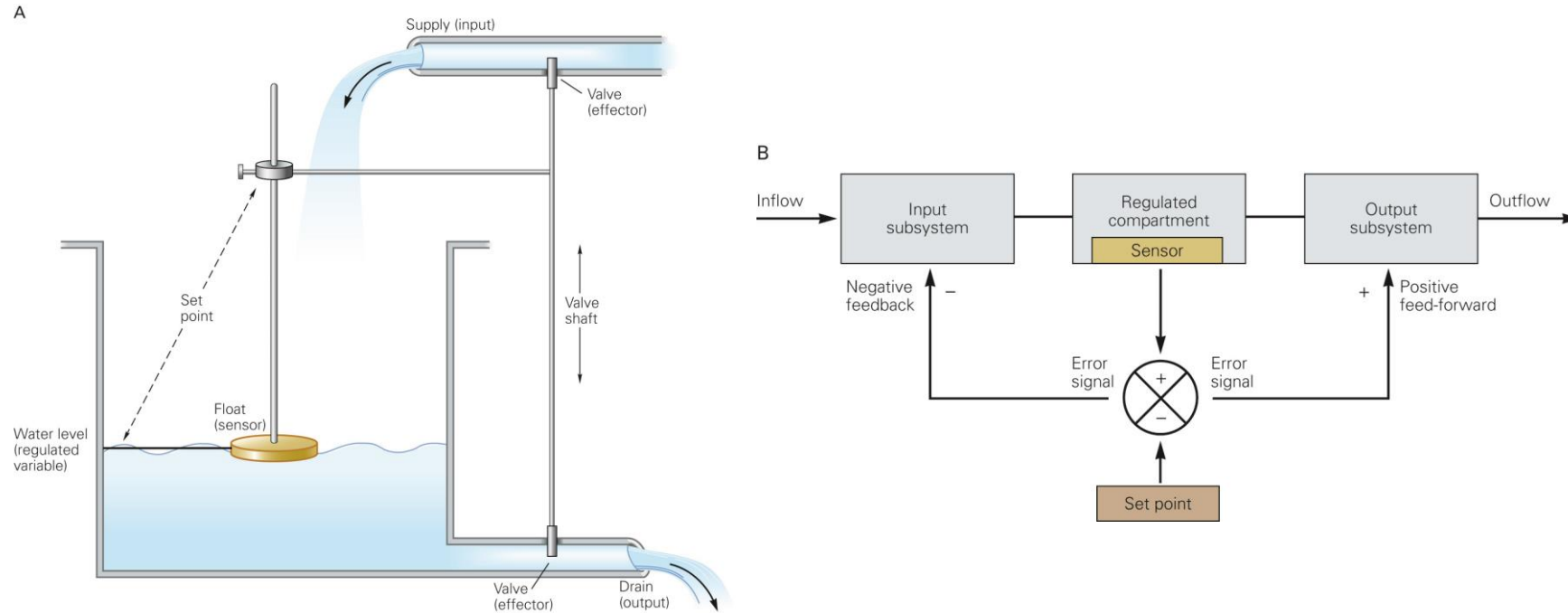
- 1940s-1960s: *ob*和*db*突变小鼠被发现；某种激素相关的突变引起肥胖（连体小鼠实验）
- 1990s：定位并鉴定了这两个基因：*ob*编码瘦蛋白，*db*编码瘦蛋白受体
- 瘦蛋白：由脂肪细胞产生，可影响中枢神经（跨血脑屏障）和外周系统，抑制进食并提升热量代谢
- 胰岛素：胰腺分泌，抑制进食并提升热量代谢

下丘脑与能量平衡



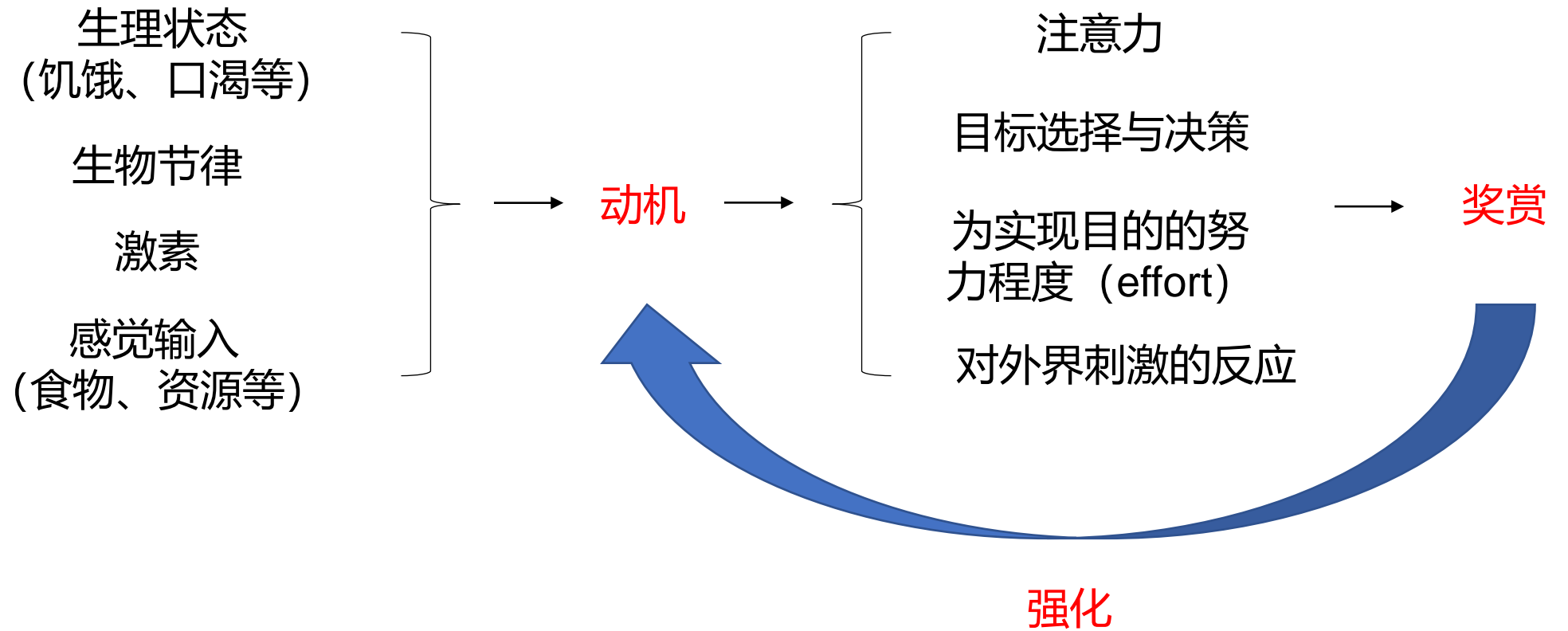
- 下丘脑中arcuate nucleus (ARC) 中存在互相拮抗的两类细胞：AGRP细胞（分泌NPY、AGRP等，促进进食）；POMC细胞（分泌 α -MSH、CART等，抑制进食）
- ARC下游脑区paraventricular hypothalamus (PVN) 与lateral hypothalamus (LHA) 也在能量平衡中起到重要作用
- 参与能量平衡调控的脑区广泛分布于脑中

维持内稳态是神经系统的重要功能之一



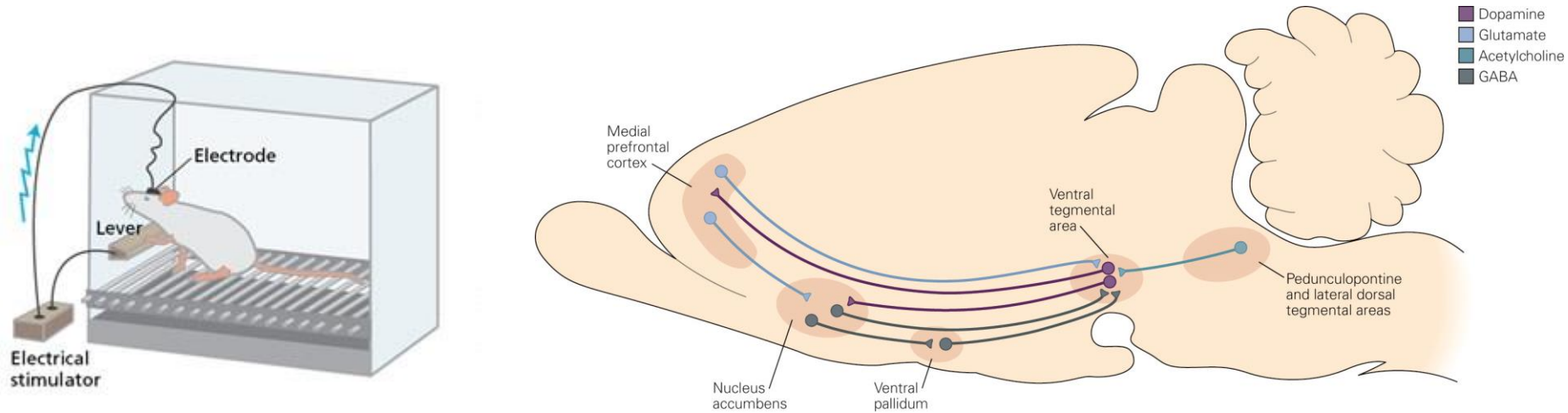
- 类似的，进水、睡眠等调控也遵从相近的规律

反馈对动机的强化至关重要



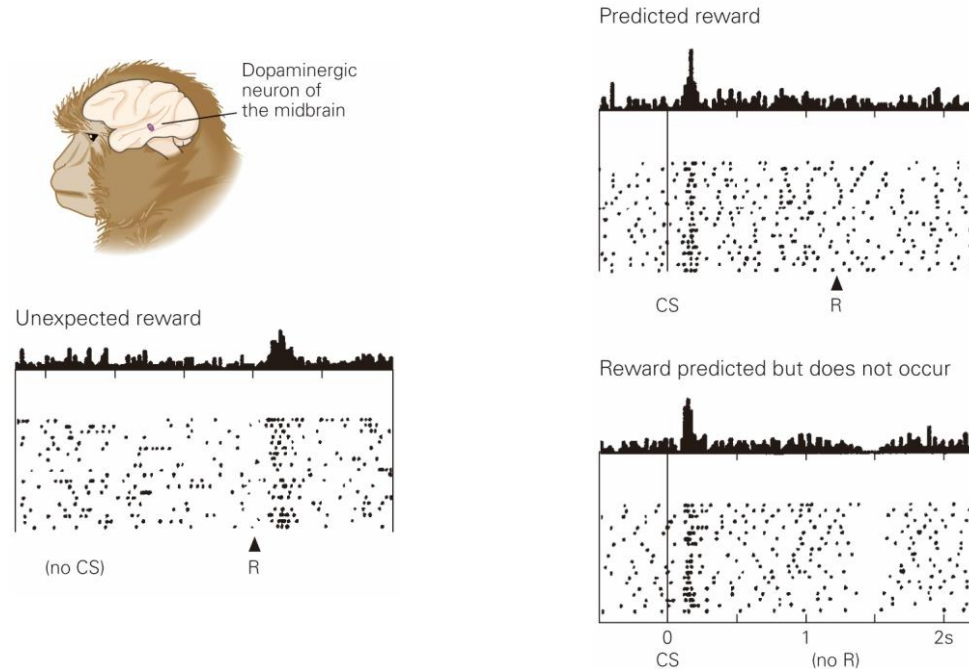
1. 情感的早期学说
2. 杏仁核与恐惧学习
3. 动机
4. 多巴胺与奖赏
5. 成瘾

奖赏脑区



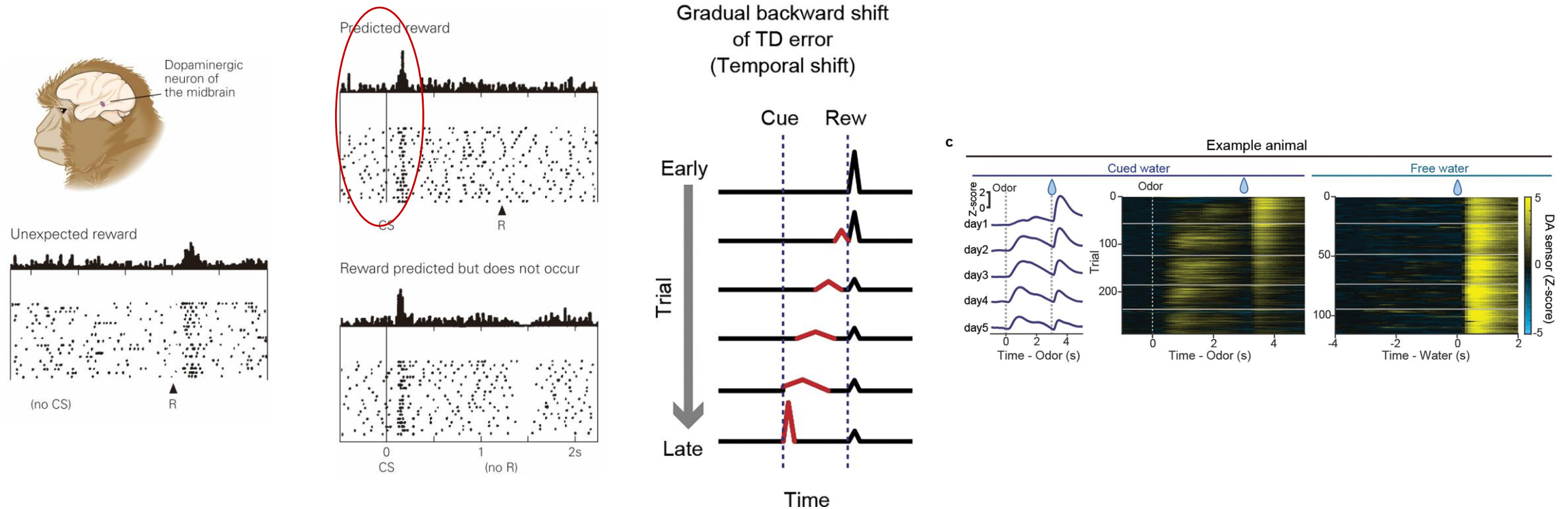
- 通过偶联某种中性行为（如按杠杆）与奖赏脑区的电刺激，可以使动物对该行为具有强烈动机（“成瘾”）。
- 光遗传工具的发明使奖赏脑区的研究实现了细胞类型的特异性。
- 奖赏脑区分布极为广泛：嗅球、基底前脑、下丘脑、腹侧被盖区、中缝被核、孤束核.....
- 腹侧被盖区（VTA, ventral tegmental area, 主要细胞类型为多巴胺能神经元）与这些核团广泛联系，在奖赏表征和强化学习中发挥重要作用。

多巴胺能神经元与奖赏预测误差



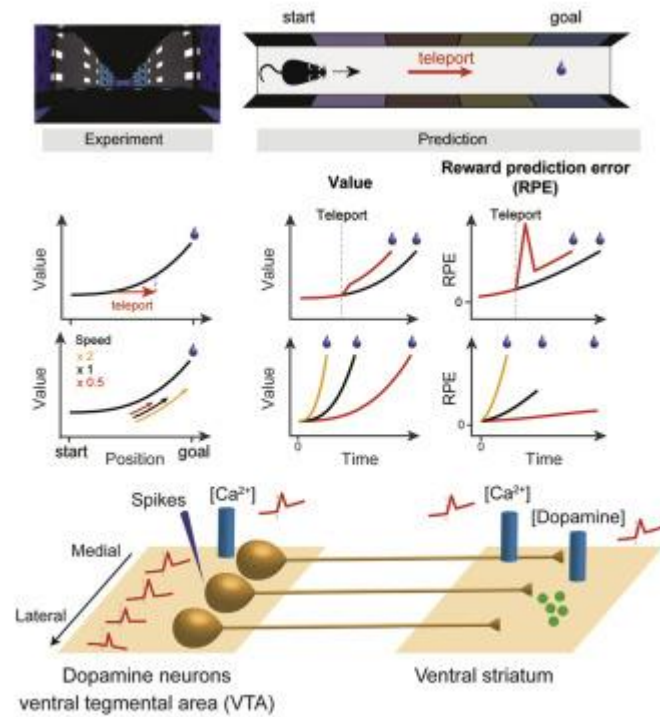
- (左下) 不可被预测的奖赏引起多巴胺能细胞的强烈发放
- (右上) 学习后, CS引起多巴胺能细胞的强烈发放
- (右下) 学习后, 预期但却未获得的奖赏 (catch trials) 抑制了多巴胺能细胞的发放
- 学习法则:
 - 奖赏预测误差 = 实际获得的奖赏 - 预期获得的奖赏
 - 学习后动机 = 学习前动机 + 奖赏预测误差
 - 学习的过程即奖赏预测逼近实际奖赏的过程

多巴胺能神经元与奖赏预测误差：TD学习理论

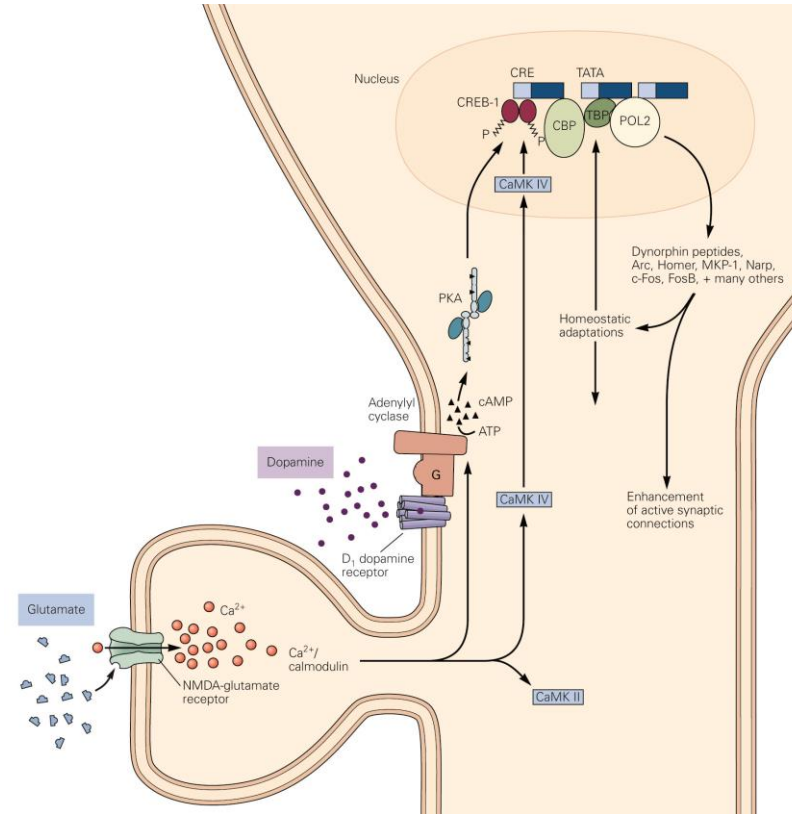
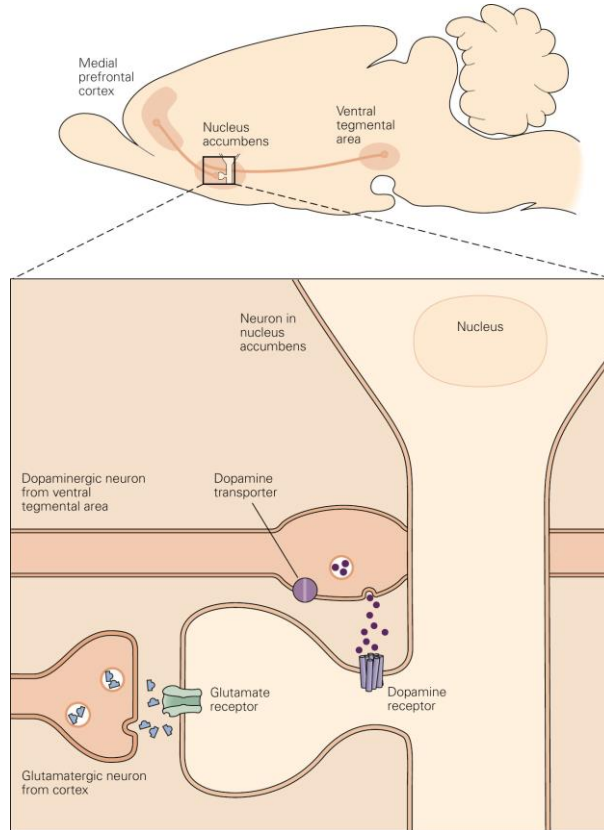


- (红圈) 学习后，CS引起多巴胺能细胞的强烈发放
- 时序差分学习理论 (temporal difference learning, TD learning)
 - 奖赏预测误差 = t 时刻实际获得的奖赏 + t 时刻预计今后获得的奖赏 - $(t-1)$ 时刻预测今后获得奖赏
 - 按照TD理论，学习过程中，多巴胺细胞的发放会从US前移到CS
 - TD理论提出20多年后，小鼠的光纤记录实验为其提供了直接证据

强化学习是神经科学与人工智能的前沿课题



多巴胺可引起突触可塑性



- VTA多巴胺能细胞的下游核团伏隔核 (NAc, Nucleus accumbens) 表达多巴胺受体D1和D2。
- VTA-NAc的多巴胺信号与皮层-NAc的谷氨酸信号共同作用并调控皮层-NAc通路的连接强度。

1. 情感的早期学说
2. 杏仁核与恐惧学习
3. 动机
4. 多巴胺与奖赏
5. 成瘾

成瘾药物篡夺了大脑的奖赏环路



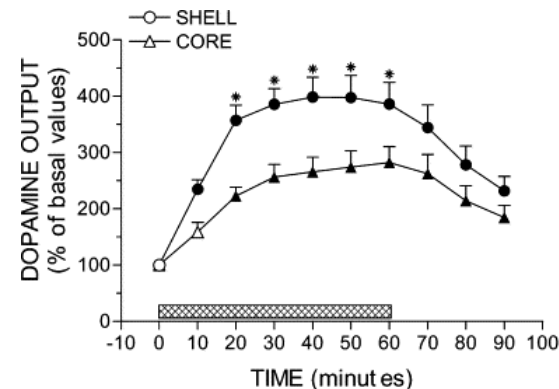
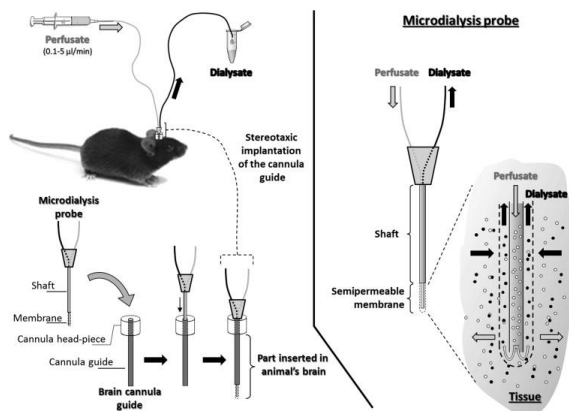
- 在奖赏脑区刺激实验中，成瘾的动物会放弃正常的进食，而是选择按杠杆
- 类似的，药物成瘾的动物具有强烈获取药物的动机

成癮药物的主要类型

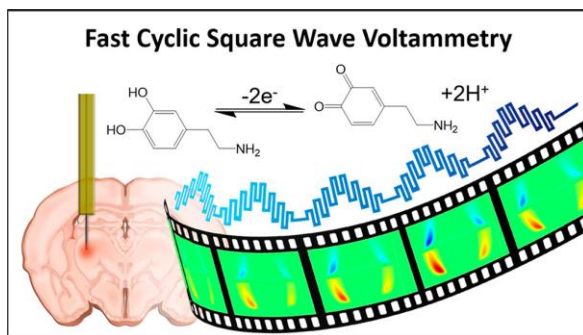
Class	Molecular target	Examples
Opiates	Mu opioid receptor (agonist)	Morphine, methadone, oxycodone, heroin
Sedative-hypnotics	GABA-A receptor (agonist)	Barbiturates, benzodiazepines
Psychomotor stimulants	Dopamine transporter (antagonist)	Cocaine, Amphetamines
Phencyclidine-like drugs	NMDA-type glutamate receptor (antagonist)	Phencyclidine
Cannabinoids	CB1 cannabinoid receptors (agonist)	Marijuana
Nicotine	Nicotinic acetylcholine receptor (agonist)	Tobacco
Ethyl alcohol	GABA-a receptor (agonist), NMDA-type glutamate receptor (antagonist), etc	Various beverage products

成瘾药物导致伏隔核中多巴胺释放量上升

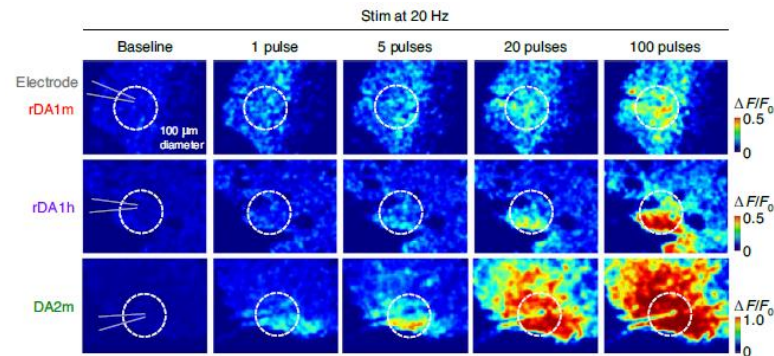
微层析技术 (microdialysis)



循环伏安法 (cyclic voltammetry)



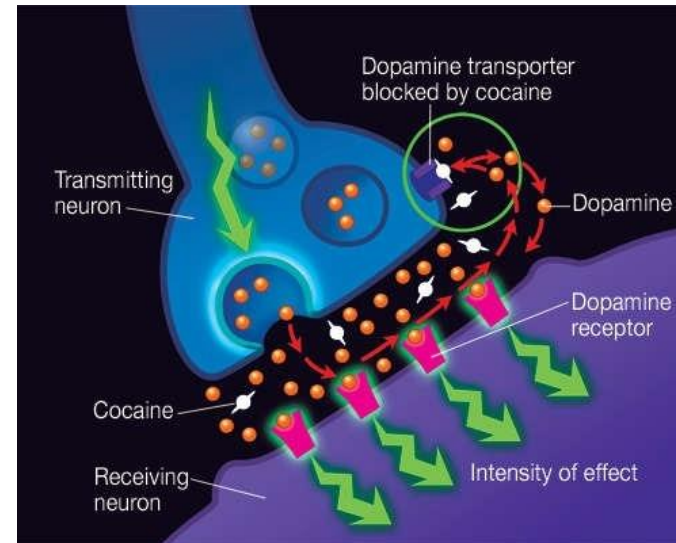
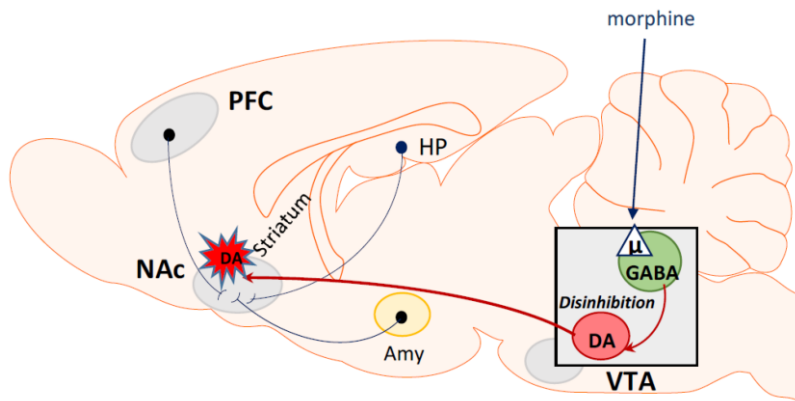
多巴胺荧光探针



- 动物实验显示，几乎所有成瘾药物会导致伏隔核中多巴胺释放量上升。
- 但VTA的多巴胺通路不一定是成瘾药物致瘾的唯一途径。

部分成瘾药物的分子机制

Drug	Mechanism
Cocaine	Block presynaptic dopamine transporter, and cause extracellular dopamine to accumulate
Amphetamine	Enter presynaptic terminals and cause reverse transport of dopamine into the synapse
Opiate	Bind to mu opioid receptors and disinhibit dopaminergic neurons in the VTA

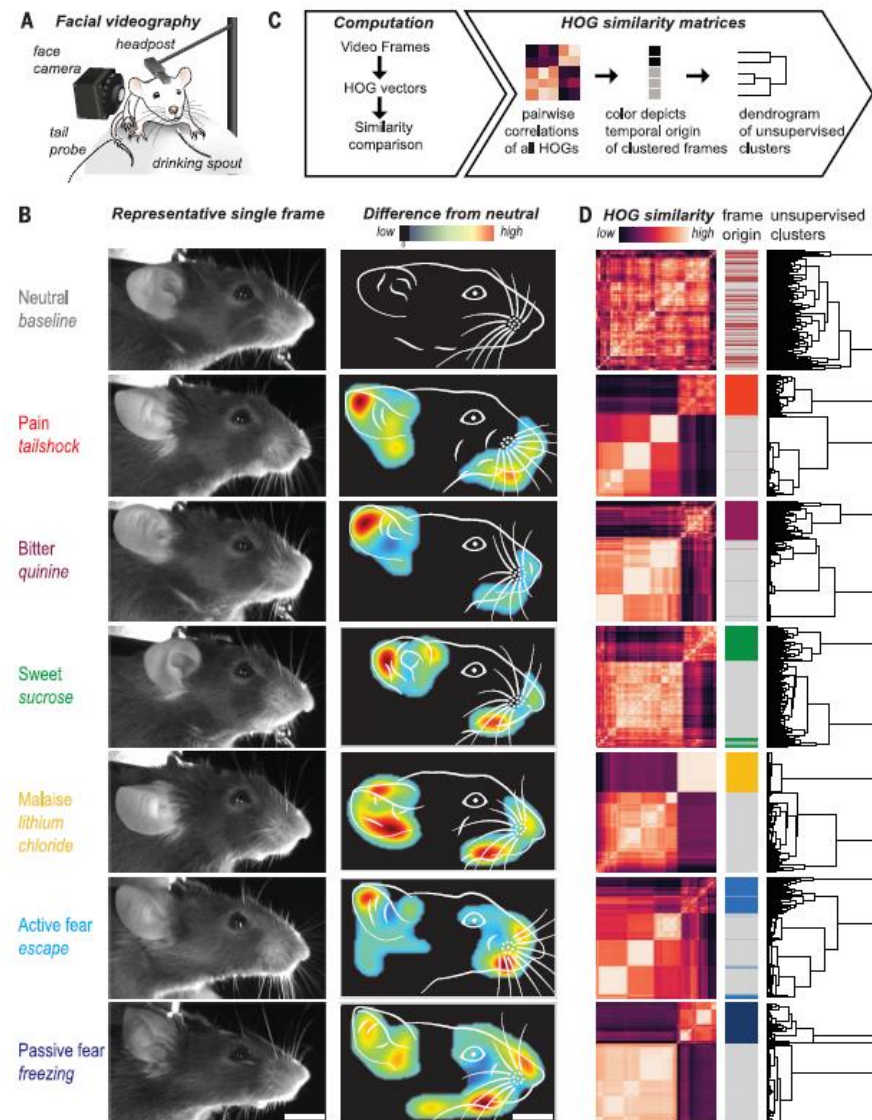


成瘾药物长期影响神经环路的功能

- Tolerance: 反复使用药物后效果减弱（更快被代谢或适应化；如酒精导致喝醉）
- Dependence: 药物停用后的戒断症状（分子、细胞和环路的基线状态发生长期改变，代偿效应；如阿片类药物的戒断症状）
- Sensitization: 反复使用药物后效果增强（如可卡因诱导的运动活性）
- Addiction: 一般认为与动机的强化学习有关，药物依赖性/戒断症状与成瘾既非充分也非必要（如长期戒断后的复吸行为）

前沿研究讨论

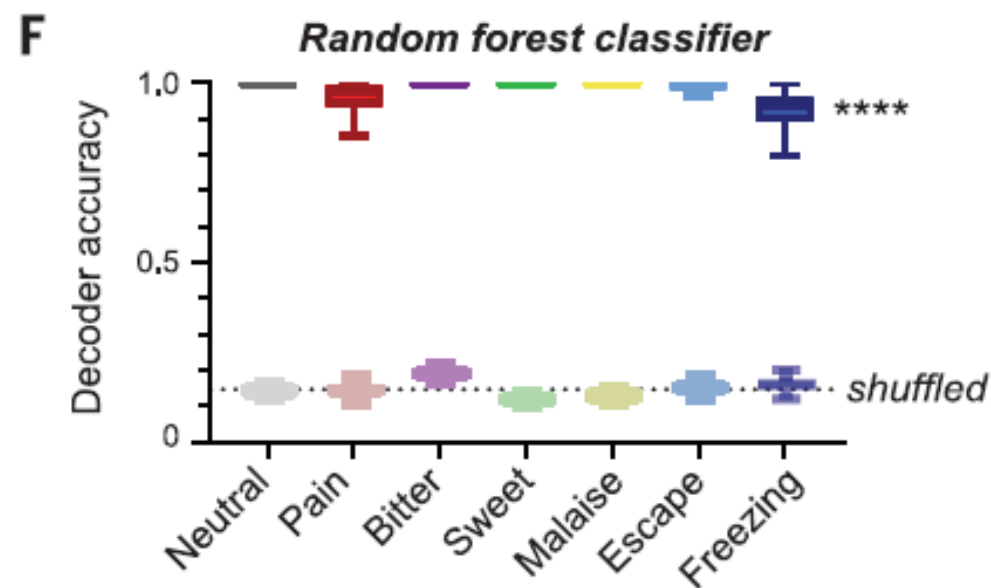
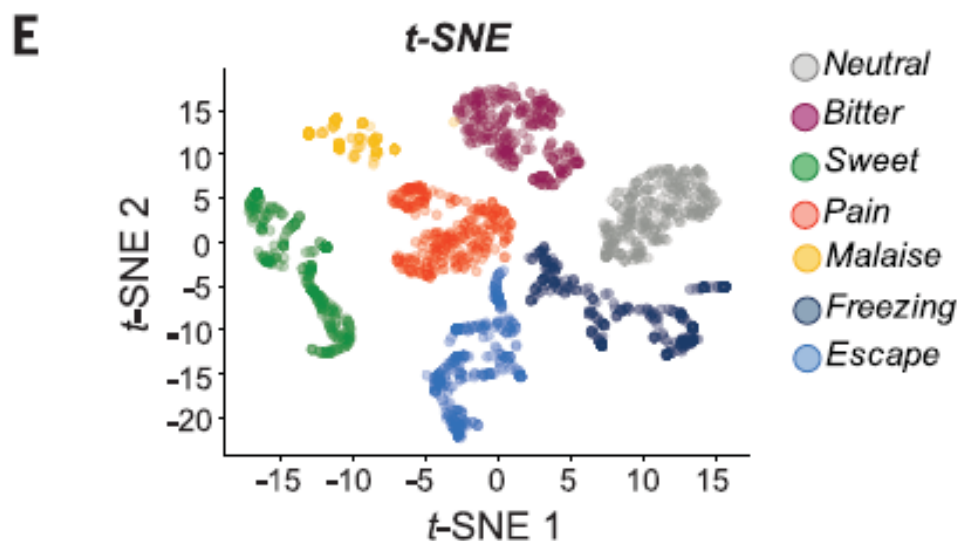
动物的情绪表达：面部表情



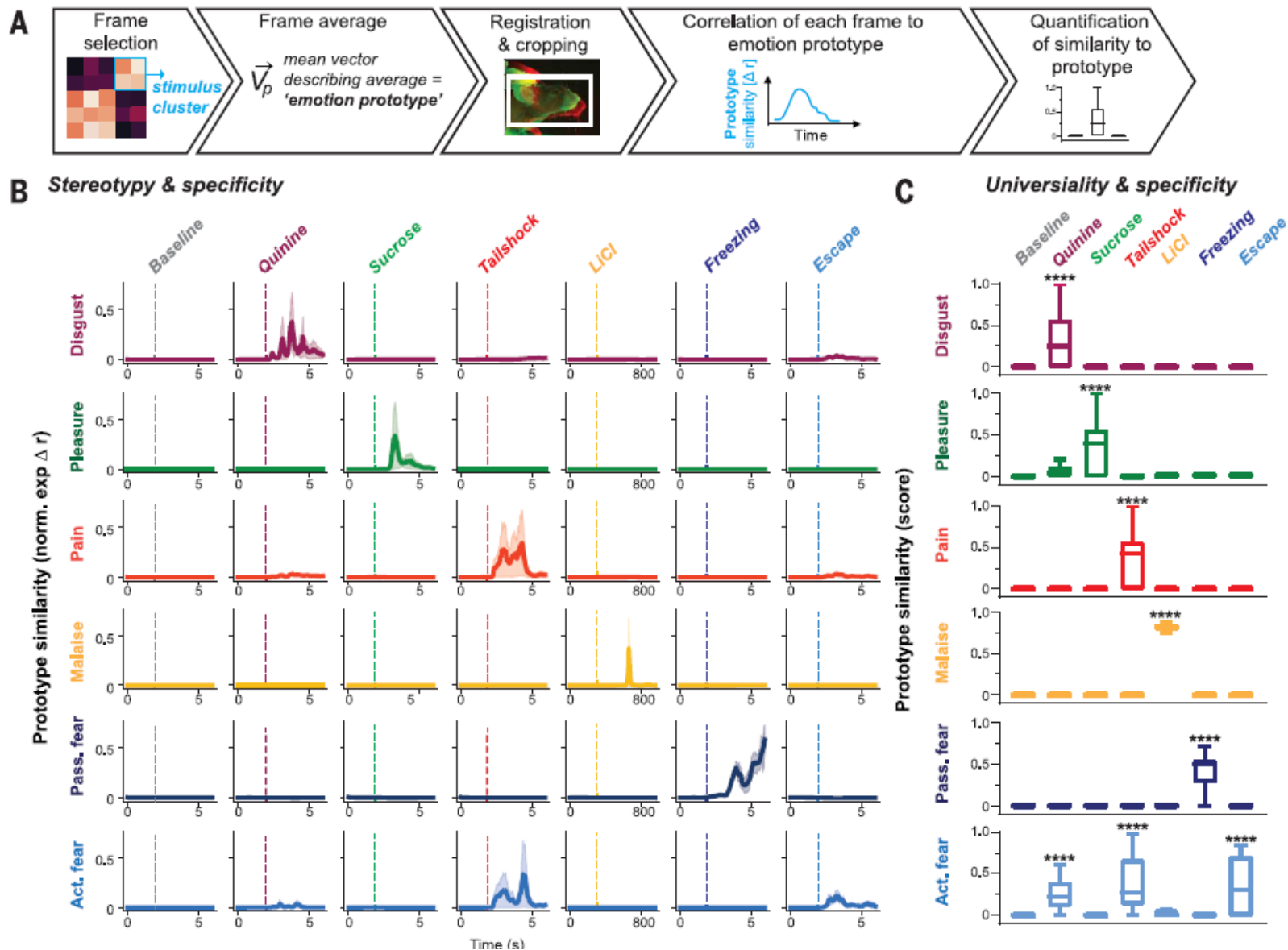
Facial expressions of emotion states and their neuronal correlates in mice

Nate Dolensek^{1,2}, Daniel A. Gehrlach^{1,3}, Alexandra S. Klein^{1,3}, Nadine Gogolla^{1*}

动物的情绪表达：面部表情

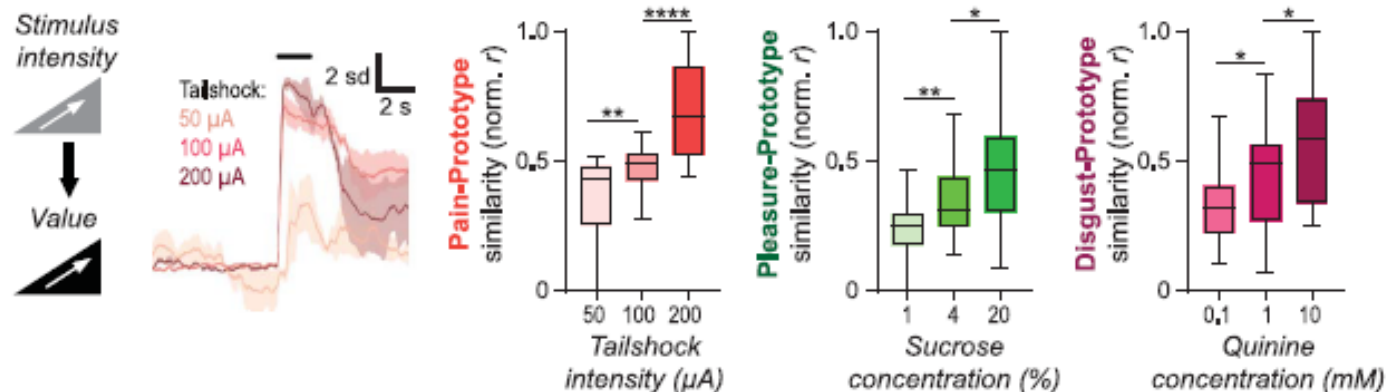


动物的情绪表达：面部表情

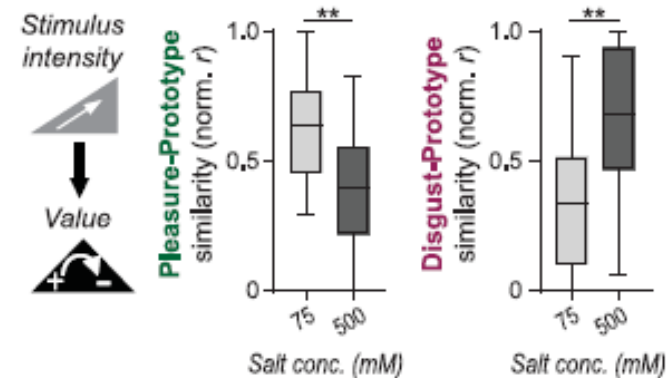


动物的情绪表达：面部表情

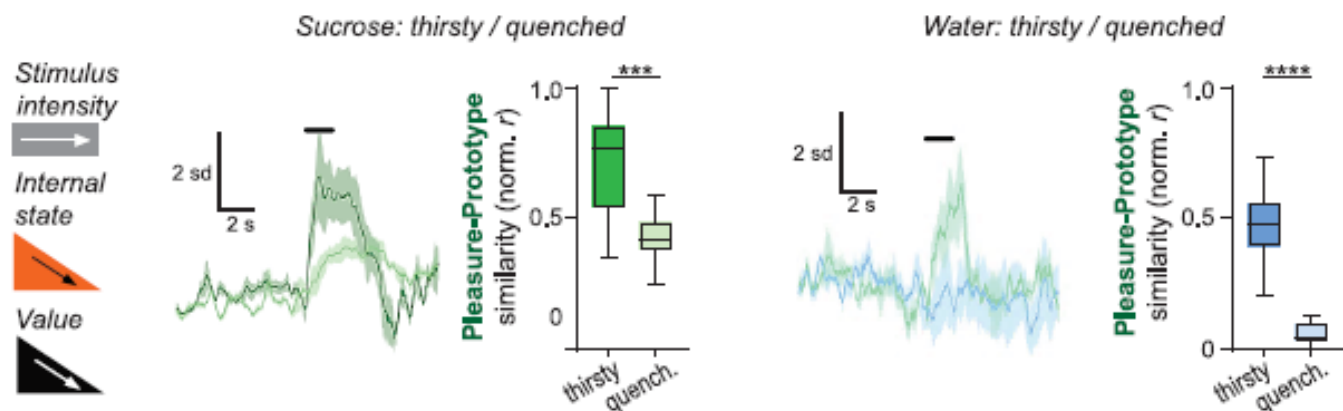
D Intensity



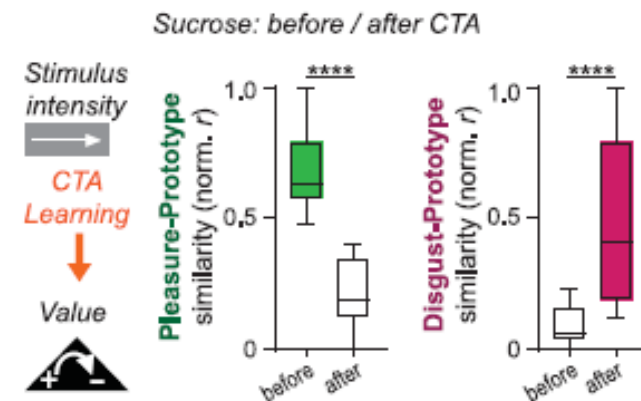
E Innate value



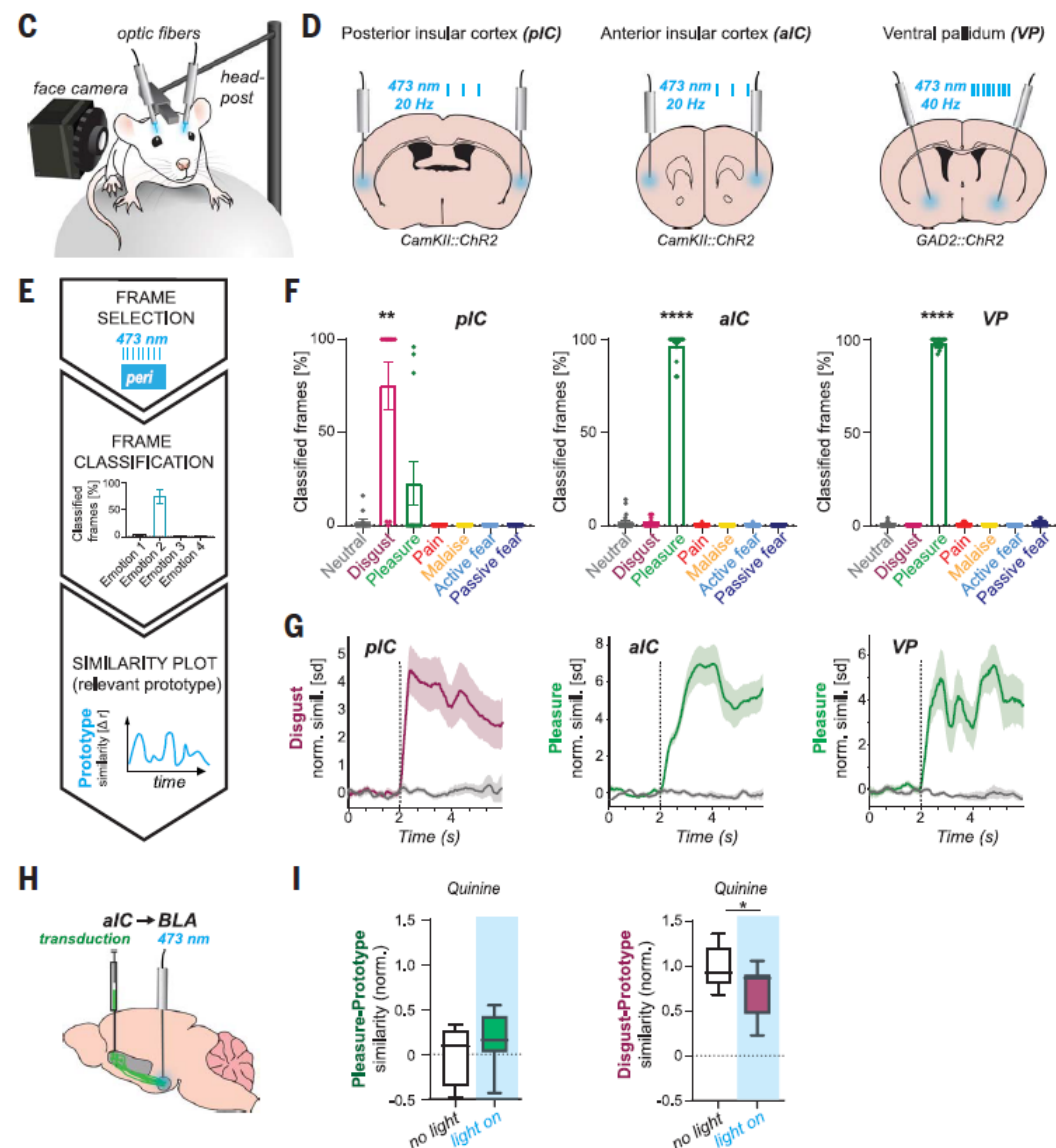
F State-dependent value



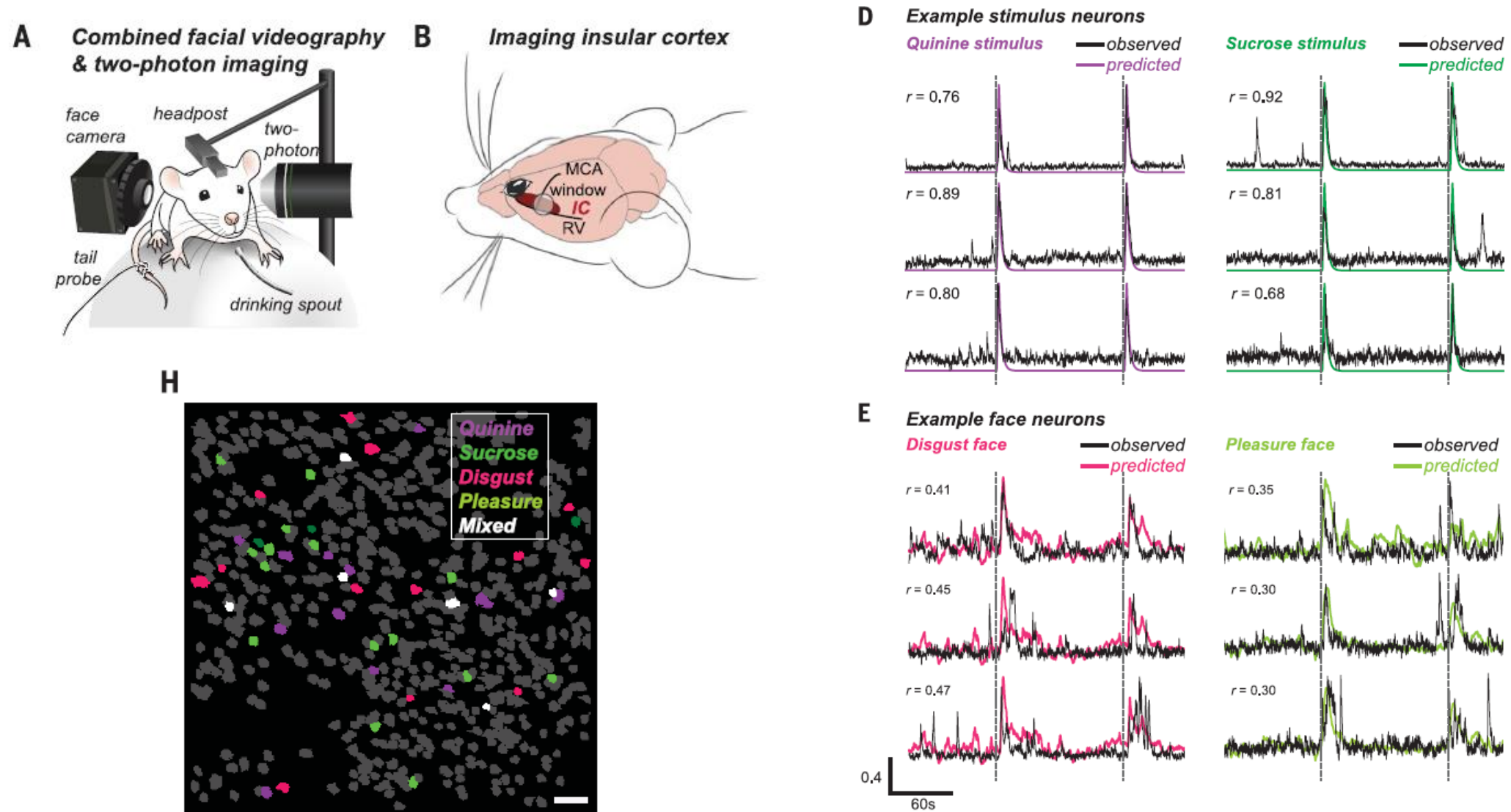
G Learned value



动物的情绪表达：面部表情



动物的情绪表达：面部表情



小结

1. 情感的早期学说

2. 杏仁核与恐惧学习

1. CS-US配对引起杏仁核的突触可塑性的变化对恐惧学习是必须的
2. 杏仁核调控本能的恐惧反应及正性情感的表达
3. 调控情感的区域广泛分布于脑中

3. 动机

1. 神经系统整合内外信息调控行为
2. 内稳态维持是神经系统的重要功能
3. 瘦蛋白与胰岛素参与能量平衡的调控

4. 多巴胺与奖赏

1. 反馈可以强化行为动机
2. 多巴胺编码的奖赏信号在强化学习中起到重要作用

5. 成瘾

1. 成瘾药物通过篡夺奖赏系统影响动物行为