

# 科学家揭示性经验如何改变大脑内部状态

● 本报记者 田瑞颖

近日,《科学》发表了北京脑科学与类脑研究中心研究员李莹团队的最新进展。经过3年研究,该团队发现射精是驱动两性性饱足状态的关键事件,并首次在小鼠大脑边缘系统的终纹床核(BNST)中发现可以持续编码过往性经验的神经环路,阐明了性经验如何影响两性动物的交配动机。

李莹告诉记者,这项研究可以帮助人们理解社会经验在大脑中持久表征的神经机制,以及这种表征如何长期影响动物行为。

## 动物行为与神经元活动

大脑是身体最复杂的器官,它能够各种感觉信息转换为不同的神经信号,进而调控运动。这种感觉-运动转换与个体的内部状态密切相关,并受过往经验调节。而社会经验,尤其是性经验,可以引起社会行为相关神经回路的长期变化,并影响交配、打斗和照顾幼崽等本能行为。

在小鼠中,雄性和雌性成功交配后通常会失去交配兴趣,达到性饱足状态,而这种内部状态的改变不仅可以避免寻找新伴侣面临的风险和精力的浪费,对提高子代繁殖率也至关重要。然而关于两性大脑中是否存在特异的神经环路编

码性饱足状态,以及该编码如何长期影响个体行为抉择尚不清楚。

“啮齿类小鼠与人都是哺乳动物,具有一定的生物相似性。我们以交配行为为例,希望研究清楚社会经验是如何导致大脑内在状态发生长期改变的。这对了解人类社会行为的神经基础具有重要意义。”论文共同第一作者、北京脑科学与类脑研究中心和北京大学联合培养博士生李昂告诉记者。

通过对照实验,研究人员首先发现射精是驱动两性性饱足状态的关键事件,该事件可以选择性激活BNST中表达Esr2的神经元(BNSTEsr2神经元)。

通过在自由运动的小鼠中进行钙成像,研究人员发现,相比于该区域其他类型的神经元,BNSTEsr2神经元在雄性动物射精及雌性动物感受到射精时,均特异性地被强烈激活,而在交配的其他阶段没有明显反应。

有趣的是,射精结束后,雌雄小鼠中约有一半的BNSTEsr2神经元仍保持15至30分钟较长时间的自发活动增强。这提示此类神经元可能持续编码成功交配后动物内部状态的改变。

李昂告诉记者,微小显微镜钙成像技术是研究动物行为与神经元活动关系的前沿方法。在小鼠脑部植入透镜并通

过微小显微镜成像后,可以清晰地看到每个神经元的活动状态。“此外,我们通过实验室创新技术,克服了以往微小显微镜手术成功率很低的问题,极大提高了实验效率。”

## 全新的研究视角

为了进一步研究BNSTEsr2神经元是否持续编码个体性饱足状态,研究人员对两性小鼠的BNSTEsr2神经元钙活动进行了长时程追踪,全面比较了雌雄鼠在成功交配不同阶段及交配动机恢复前后的自发活动情况。

他们发现,两性小鼠仅在性饱足状态下表现出更大幅度和更高频率的自发钙活动,这种活动在个性饱足期可持续数天。

研究人员还发现,在达到性饱足的两性小鼠中,利用化学遗传学方法抑制BNSTEsr2神经元活动,能在30分钟以内恢复其交配能力;而通过Caspase3选择性杀掉雄性小鼠的BNSTEsr2神经元,小鼠会持续交配数天,即无法达到性饱足状态。相反,在嗅探阶段而不是交配开始以后激活BNSTEsr2神经元,可以抑制正常雄性小鼠交配起始。这些发现进一步表明BNSTEsr2神经元在抑制交配动机而不是交配动作方面发挥了重要作用。

为了解BNSTEsr2神经元活动持续变化的机制,研究人员使用全细胞膜片钳方法,分别在无性经验、性饱足和交配能力恢复的两性小鼠中,记录了BNSTEsr2神经元的电生理特性。实验发现,与无性经验和交配能力恢复的小鼠相比,处于性饱足状态小鼠的更多BNSTEsr2神经元表现出更高兴奋性。

进一步研究发现,处于性饱足状态下的雄性小鼠BNSTEsr2神经元会表达更多环状核苷酸门控通道(HCN),而该现象在雌性小鼠中并不显著。使用CRISPR/Cas9技术在BNSTEsr2神经元选择性敲除Hcn1基因,雄性小鼠表现出明显的性饱足状态缺失。

李莹说,这项研究涵盖了神经科学领域的许多前沿技术,在揭示性经验如何引起大脑内部状态改变这一重要科学问题方面取得了重要突破,也为人们了解性经验如何引起大脑持久改变提供了一个全新角度。

但李莹也表示,不同社会经验还会引起其他本能社会行为的长期改变,如母性行为、打斗行为等,“这些改变在雌雄鼠中很不一样,目前还不清楚这背后的神经机制是什么”。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.abl4038>

## 常服泻药增加患痴呆症风险

本报讯 中科院深圳先进技术研究院、深圳理工大学(筹)、香港中文大学的研究人员研究发现,经常服用泻药的人发生痴呆症的风险比不常服用泻药者高51%。常用的泻药包括容积性泻药、润滑性泻药、刺激性泻药和渗透性泻药,其中经常使用渗透性泻药的人患痴呆症风险最大。相关研究近日发表于《神经学》。

泻药一般为非处方药,在药店中随处可见,常用于治疗便秘。研究人员对英国生物样本库中502229人的数据进行了分析,其中18235人(3.6%)经常服用泻药。这些人平均年龄为57岁,在研究开始时均没有患痴呆症。在平均10年的追踪调查中,经常服用泻药

的人中有1.3%得了痴呆症,而不经常服用泻药者则只有0.4%得了痴呆症。

在调整了年龄、性别、教育程度、其他疾病、用药及家族痴呆史等混杂因素后,相较于不经常服用泻药的人,经常服用泻药者患痴呆症的总体风险增加了51%。而且,服用泻药类型越多,患痴呆症风险就越高。使用一种泻药的人患痴呆症风险增加了28%,而服用两种或更多种泻药的人患病风险增加了90%。在只服用一种泻药的人中,服用渗透性泻药者风险最高,增加了64%。

针对便秘患者,医生一般建议首先服用容积性泻药和润滑性泻药;如果效果不好,进一步增加或者替换为渗

透性泻药;如果效果仍然有限,则增加或者替换为刺激性泻药。该研究发现,渗透性泻药多用于中等便秘的病人,但其老年痴呆风险却最高,说明泻药增加的痴呆风险有可能不是便秘引起的。研究者认为,经常使用泻药可能会改变肠道微生物群,影响从肠道到大脑的神经信号或促进肠道毒素的产生,进而影响大脑的功能。

该研究首次用大规模人群数据揭示了经常服用泻药与痴呆之间的关联,但二者之间是否存在因果关系还需要



图片来源:摄图网

进一步验证。研究人员鼓励便秘患者首先通过改变生活方式改善症状,如多喝水、增加膳食纤维和增加日常活动量等。

(刁雯蕙)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1212/WNL.000000000207081>