



# 情感与社会行为的神经机制研究进展

胡海岚\*

浙江大学医学院脑科学与脑医学系, 教育部脑与脑机融合前沿科学中心, 卫生部医学神经生物学重点实验室, 杭州 310058

\* 联系人, E-mail: [huhailan@zju.edu.cn](mailto:huhailan@zju.edu.cn)

收稿日期: 2020-10-16; 接受日期: 2020-12-29; 网络版发表日期: 2021-01-18

国家自然科学基金(批准号: 31830032, 81527901)、国家重点研发计划(批准号: 2016YFA0501000)、中国医学科学院情感和情绪障碍的脑机制创新单元(批准号: 2019RU049)和高等学校学科创新引智计划(111计划)资助

**摘要** 人类对大脑机制的研究首先在对外在的感知系统中取得了长足的进展, 继而在学习与记忆的脑机制上获得了突破, 目前已经迈进到精神领域. 情绪不仅使生活多姿多彩, 而且也深刻地影响着人们的行为和抉择. 同时作为社会动物, 人的情绪又受到在社会结构中与他人关系及在群体中的行为的调节. 情绪与行为的障碍都可能导致精神疾病, 如抑郁症的发生. 近十年来, 随着动物活体影像技术及光遗传、化学遗传等神经操纵技术的广泛应用, 脑科学家们有了在空间和时间上更精准操纵行为的实验方法, 人类对情绪情感、社会行为及精神疾病的脑机制及其相互作用的探索正从相关性分析走向因果性理论. 本综述以情感效价、社会竞争和抑郁症的神经机制为例, 结合本团队的研究工作, 讨论了近年来神经生物学领域在这几个方向上的研究进展.

**关键词** 情感效价, 社会等级, 社会竞争, 胜利者效应, 抑郁症, 氯胺酮, 簇状放电, 前额叶皮层, 外侧缰核

大脑是人类认识自然的终极疆域之一. 近十年来, 探索的前沿转入内在精神层面, 开始拷问情绪在大脑中如何被编码. 情绪的分子、细胞及环路基础是脑机制中最神秘最迷人的科学问题之一, 也是驱动人类日常行为的内在程序. 同时, 人的行为、经历及在社会结构中与他人关系又对情绪产生深刻影响, 在脑机制中打下烙印. 理解情绪与社会行为的脑机制既是当代神经生物学、社会行为学的前沿课题, 也是迈向机器的类脑智能过程中必须了解的机制. 在这些脑机制中出现的环路结构与功能异常, 就是情绪及行为障碍的物质基础, 也是精神类疾病的病因. 精神类疾病已经成为社会疾病负担的主要来源, 解析情绪障碍的环

路机制将为新一代诊疗技术方法提供科学依据及新靶点. 近年来, 超高分辨影像、基因蛋白组学、基因编辑及环路操纵等新兴技术的发展为深入研究情绪和社会行为的神经机制提供了新的契机. 本综述将结合本团队的研究工作, 以情感效价、社会竞争和抑郁症的神经机制为例, 讨论近年来神经生物学领域在这几个方向上的研究进展.

## 1 情感效价的神经编码

在进化过程中, 外界刺激影响情绪, 情绪驱动行为, 构成了生物体适应环境的基本过程. 因此, “趋利

引用格式: 胡海岚. 情感与社会行为的神经机制研究进展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 105–115

Hu H L. Advances in understanding neural mechanisms of social and emotional behavior (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 105–115, doi: [10.1360/SSV-2020-0350](https://doi.org/10.1360/SSV-2020-0350)

避害”这一最根本的适应行为背后的脑机制在领域中率先成为研究热点<sup>[1,2]</sup>。趋利(approach)与避害(aversion)的行为由奖赏(reward)和惩罚(punishment)两种刺激引起,与之对应的,是正与负两极的情感效价(valence)。与研究对外界的感知相似,对情感效价脑机制的研究从确定其解剖学基础开始。能同时检测全脑多个脑区活动的核磁共振、正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)等脑功能成像实验发现,奖赏与惩罚两极的刺激和与之相对应的正负两极的情绪效价,在许多脑区都有相似的激活效果,但因为这些方法能够达到的分辨率有限,无法将刺激与相应的效价准确定位到核团内的细胞单元,无法得知在同一个核团内是否有不同类群的细胞分别被正负情绪所激活。经典的生理电信号记录可以实现单细胞分辨率,但在一次实验中能够测试的脑区单一、细胞有限,因而对了解全脑的编码结构的帮助也有限。

面对这一挑战,研究人员把定位的方法学转向组织化学与分子生物学。*c-fos*是神经细胞接受刺激时被迅速并短暂激活的基因<sup>[3,4]</sup>,而*c-fos*的mRNA转录和蛋白翻译间有明显的时间差。通过在一定时间间隔内对动物给予引起相反情绪效价的序贯刺激,就可以利用*c-fos* mRNA(先)与蛋白(后)的差异来对应奖赏与惩罚两极刺激的先后顺序,从而实现在全脑范围内标记与对应的承载正负情绪效价的神经细胞<sup>[5,6]</sup>。通过这一称之为TAI-FISH(酪胺放大的免疫组织化学与荧光原位杂交偶联双标)的技术,本团队成功地以单细胞分辨率绘制了大脑边缘系统中,对自然奖赏(natural reward,如巧克力)和成瘾药物(drug of abuse,如吗啡)及来自于不同感觉输入的惩罚(如束缚、电击)相对应的正负效价的神经地图。应用TAI-FISH技术,陆林团队<sup>[7]</sup>揭示了基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)存在两群不同的神经元,分别编码尼古丁偶联的奖赏相关记忆和自给药的行为记忆,为理解尼古丁驱使复吸等成瘾行为的神经机制提供了基础。

本团队通过绘制奖赏与惩罚的情绪效价地图,为神经核团的异质性提供了直接证据,在单细胞水平上展示了同一核团中存在针对某一情绪效价的相互拮抗的神经元。这一现象随后在其他脑区中得到了印证:Salzman和Axel团队以及Tonegawa团队在BLA<sup>[8,9]</sup>、Sacchetti团队在高级听觉皮层Te2<sup>[10]</sup>、Deisseroth团队在内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)<sup>[11]</sup>

都相继发现了存在两群交错分布的神经元分别编码正面和负面情绪。在环路水平,Namburi等人<sup>[12]</sup>利用光遗传操纵工具揭示出BLA投往伏隔核(nucleus accumbens, NAc)和中央杏仁核(central amygdala, CeA)的两类投射环路具有相反的情绪效价。在情绪控制机制上,拮抗性神经元毗邻集中的组织学分布,很可能为正负两种情绪的动态变化及交互影响提供便利的空间基础,从而增加复杂情绪调控的精细度,其具体机制还亟待深入研究。

除应用经典的组织化学与分子生物学方法解析情绪与行为的神经编码外,近年来迅速发展的基于神经元实时钙信号变化的光纤记录(photometry)技术<sup>[13]</sup>、显微内窥镜(endoscope)技术<sup>[14]</sup>、微型化双光子钙成像技术<sup>[15]</sup>以及基于神经元实时电活动的neuropixel<sup>[16]</sup>等记录技术,进一步为实时、大规模解析神经元活动开辟了道路,因此在社交<sup>[17-19]</sup>、情绪编码<sup>[20]</sup>、本能行为<sup>[21,22]</sup>等的解析上取得了一系列重要发现。此外,哈佛大学的庄小威团队与Dulac团队<sup>[23]</sup>合作,将MER-FISH(multiplexed error-robust fluorescence *in-situ* hybridization)单分子成像与单细胞测序技术(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)相结合,解析了下丘脑视前区编码抚育子代等社会行为相关分子的空间图谱。Sternson团队<sup>[24]</sup>结合scRNA-seq、在体双光子钙成像和原位杂交所开发的CaRNA(calcium and RNA multiplexed activity)技术则解析了下丘脑室旁核与恐惧、进食等本能行为相关的神经编码的分子基础<sup>[24]</sup>。将神经元电活动/化学活动的大规模记录与基于经典分子生物学标签的活性依赖工具干预策略相结合将是全面解析神经活动相关性与因果性的一个激动人心的新方向<sup>[25]</sup>。

## 2 社会竞争的神经调控

随着新技术的研发,将情绪效价研究中的外界刺激赋予个体间互动及社会化行为的背景,现代神经生物学研究也完成了从基本的情绪效价编码研究向社会行为的编码研究的过渡。由于人类的社会性,社会人的情绪无疑会受到他人与社会的全方位影响,在社会结构中与他人的关系也构成了行为规范的重要组成部分。20世纪20年代,研究人员就发现,鸡群在进食时有严格的顺序,违反顺序的个体将被啄咬警告,体现了严

格的线性等级关系(pecking order)<sup>[26]</sup>. 后续的研究确认, 从昆虫到鱼类, 从鼠类到灵长类, 优势等级秩序(dominance hierarchy), 即在群体结构中会建立一个地位从高到低的顺序(rank), 占据高位的个体对资源有更多的支配权力, 是一个稳定群体结构的基本方式.

缺乏实验范式一直是社会等级研究的瓶颈问题. 传统的实验范式主要有田野法和入侵者测试两种. 前者通过观察动物在近自然生境中的行为来推断动物之间的支配关系; 后者在简化的环境中, 通过统计动物两两之间的打斗行为来判定等级的高下. 然而田野法要求长时间、高强度的行为标注; 入侵者测试等基于攻击行为的测试则会导致身体受伤, 影响后续的实验.

建立于1961年的钻管测试也是量化个体间等级关系的一种行为学测试<sup>[27]</sup>. 钻管测试模拟了小鼠在洞穴环境生存中社会竞争的场景: 在一个仅容一只小鼠通过的狭窄管道两侧同时放入一只小鼠, 使得它们在管道的中央狭路相逢; 经过一番推挤较量之后, 优势方将弱势方推出管道. 该方法被用于检测小鼠转基因品系的行为表型, 但由于缺乏深入的研究, 这种方法是否真正体现小鼠的等级地位在很长时间内一直存在争议.

本团队提出, 一个可靠的社会等级行为范式需要满足三个条件: 可传递性(如果 $A > B$ ,  $B > C$ , 那么 $A > C$ ); 稳定性(不同时间测量时社会等级关系一致); 一致性(即与其他测量社会等级关系的行为学结果一致)(图1). 本团队<sup>[28,29]</sup>将钻管测试运用于测试同笼鼠群中的等级关系, 系统性地验证了钻管测试满足这三个要求, 从而将钻管测试确立为测量社会等级关系的可定量行为范式. 之后这一范式在行为神经生物学研究中得到了广泛的运用<sup>[30-35]</sup>. 通过钻管测试, 本团队鉴定出背内侧前额叶皮层(dorsomedial prefrontal cortex, dmPFC)<sup>[28]</sup>, 其他团队鉴定出下丘脑腹侧前乳核(hypothalamic ventral premammillary nucleus, PMv)<sup>[36]</sup>、腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)<sup>[37]</sup>、Nac<sup>[34]</sup>等与调控社会等级密切相关的脑区. 最近, 中国科学院上海营养与健康研究所的李海鹏团队<sup>[38]</sup>从演化的角度, 以钻管测试为范式, 以分子遗传学和进化基因组学为研究手段, 发现PAS1序列控制Lhx2基因的表达, 从而决定动物在群体中的社会等级, 而PAS1缺陷小鼠在钻管测试中明显地丧失了社会等级的稳定性. 这一发现为社会等级的先天遗传基础提供了少有的确切证据.

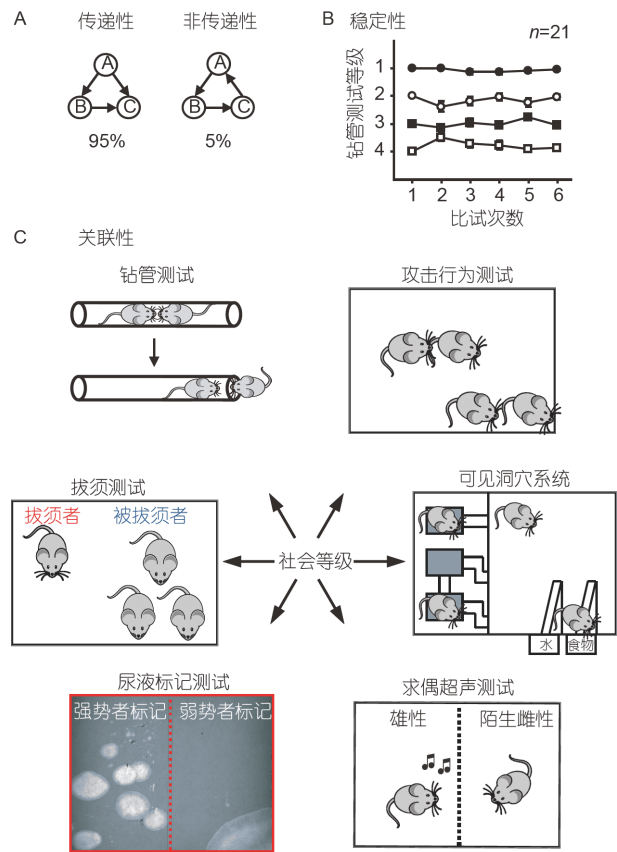


图1 钻管测试具有传递性(A)、稳定性(B)和与其他等级测试的一致性(C), 摘自文献<sup>[28]</sup>

Figure 1 Tube test results are transitive (A), stable (B), and consistent with several other dominance measures (C). Adapted from Ref. <sup>[28]</sup>

优势等级建立在一系列个体间冲突的胜负结果上, 而意志力(grit), 包括毅力与勇气, 会对冲突的胜负产生决定性影响. 如何获取优势等级, 早先认为动物的整体荷尔蒙水平, 如雄激素<sup>[39]</sup>, 是主要决定因素. 虽然个体雄激素的高低与其等级地位的高低有一定的统计学相关性, 而且去势的雄性动物的等级地位在长时程实验中也观察到了下降的趋势, 但雄激素是否能对神经环路产生直接影响, 其作用到底在意志力还是体力(physical strength)都还是未解之谜.

近十年来, 由于神经环路研究工具的一系列突破<sup>[40,41]</sup>, 也出于对大脑运作更精细的理解的需要, 更多的研究开始聚焦在特定的神经环路上. 前期的研究将对社会竞争的成败起作用的相关脑区定位在大脑前额叶皮层PFC. 一系列大脑影像学实验建立了竞争行为与这一脑区激活的相关性, 脑区损毁实验也提供了



一定的因果关系的证明。然而这一结论及更深入的研究,都受到方法学本身的限制。损毁这一功能缺失(loss-of-function)的操作虽可提示因果关系,但在脑区中损毁的可能不仅有局部的神经元还有通往其他脑区的细胞轴突,其不可逆的特点也限制了机制研究的精确性。

利用光遗传学等神经调控技术和钻管测试,本团队<sup>[28,42]</sup>将在竞争中控制对抗进取行为的脑区定位到dmPFC。通过光遗传的双向操作激活或抑制dmPFC,可以在不改变动物肌肉力量的情况下即时改变已确认等级结构的动物在对抗中进取与退让的选择,从而确立了dmPFC区域的激活是动物采取优势等级行为的充分条件,很可能是竞争中调节意志力的物质基础。

此后, dmPFC对于社会等级的调控作用在分子层面不断深化。华中科技大学朱铃强、刘丹团队<sup>[43]</sup>发现, mPFC中一种名为AtLAS的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)能够通过调节突触蛋白IIB的表达水平从而调控突触后AMPA受体的膜转运过程,影响mPFC神经元的兴奋性传递最终决定小鼠的社会等级。此外,新加坡国立大学Shawn团队、诺华研究所Saxe团队和葡萄牙科英布拉大学Peça团队的研究分别发现一系列调控mPFC中抑制性中间神经元电活动的分子,如原肌球蛋白受体激酶B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)<sup>[44]</sup>、钾-氯协同转运蛋白KCC2<sup>[45]</sup>、Npy1r受体<sup>[46]</sup>等,均可以通过影响mPFC的兴奋性/抑制性(E/I)的平衡来改变社会等级:与改变mPFC兴奋性的操纵结果一致,当增加mPFC中抑制性神经元的电活动时,动物的社会等级降低;而减弱抑制性神经元的发放时,动物的社会等级升高。

dmPFC在社会等级调控中的复杂性也不断显现。本团队发现,处于高等级的小鼠在社会竞争过程中,其dmPFC的第5层锥体神经元表现为高兴奋性;而Tada等人<sup>[47]</sup>发现,对出生一周后的大鼠进行社交隔离,会使它们在钻管测试中等级更高,而其mPFC第2/3层细胞的电活动显著低于处于弱势地位的个体。在控制感觉与运动的脑区中,以往的研究发现不同亚层的神经元在信息处理中有不同的功能,而在mPFC中发现的亚层功能分化在社会行为研究中是首例,这两个mPFC亚层间的相互作用在未来研究中是一个值得探索的方向。

在进一步的研究中,本团队<sup>[42]</sup>发现,中缝背侧丘脑

到dmPFC的投射会被过往的胜利经历重塑,产生长期程的增强,从而强化动物采取优势等级行为的趋势,而在某一特定冲突中形成的强势地位可以在后续不同的竞争范式中得到体现,提示了丘脑向dmPFC投射的长期程增强很可能是“胜利者效应”(获胜经历带来更多胜利)这一重要社会心理学现象的基础。哈佛大学Dulac团队<sup>[48]</sup>近期的研究首先肯定了中缝背侧丘脑向dmPFC的投射与强势支配行为的因果关系,并进一步发现处于不同社会等级的小鼠其丘脑兴奋性/抑制性向dmPFC的输入存在基础水平的差异,通过单细胞转录组研究发现这些行为和神经生理的差异是由丘脑神经元的基因表达差异引起的。这一系列的研究都提示神经环路的可塑性成为过往社会行为经历的物质载体,同时又对今后的行为和意志力产生深刻的影响。

动物间的社会等级关系作为影响社会性动物在群体中行为的重要力量,同时也极大地影响着动物的健康状态、认知与情绪<sup>[49,50]</sup>。瑞士洛桑联邦理工大学的Sandi团队<sup>[34]</sup>发现,社会等级能预测小鼠对压力的易感性。在钻管测试中表现出强势地位的小鼠,也表现出较高基础水平的“焦虑样”情绪,在社交挫败之后表现出更严重的社交回避。事实上,绝大部分人类抑郁症的成因中包含了社会因素<sup>[51]</sup>。社会等级行为与抑郁症等精神疾病的相互作用,包括社会等级动态变化过程中个体高级认知和情绪的变化,对社会竞争引发的心理压力的易感性,以及它们潜在的神经基础,是当前社会等级脑机制研究的热点问题。这些问题的探究将为社会因素导致的抑郁症的预防及治疗提供新的理论基础。

### 3 抑郁症和抗抑郁药物的神经机制

据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)定量评价显示,抑郁症已成为全球疾病负担的榜首病种,超过了心血管疾病及癌症在内的各大疾病。抑郁症严重损害人类身心健康和生活质量,每年有近80万人因抑郁症自杀身亡(WHO, 2017)。基于抑郁症巨大的社会影响,对其成因的研究一直是神经生物学在精神疾病领域的显学。1965年, Schildkraut<sup>[52]</sup>提出了著名的“单胺递质假说”,将抑郁症归因于大脑中的单胺类神经递质的匮乏。目前广泛使用的抗抑郁药血清素重吸收抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor,

SSRI)的主要机制是通过阻滞药物提高患者脑内五羟色胺水平实现抗抑郁。然而,一方面SSRI虽然能够在几小时内改善脑内单胺类递质的水平,病人抑郁情绪的改善却往往要等到几周甚至数月之后,另一方面SSRI疗效有限,仅在~30%的病人中起效。这些不确定性对单胺类递质能否即时作用于抑郁症环路构成了挑战,提示这些传统抗抑郁药物可能并未直接作用在抑郁症发生的核心机制。

2000年,临床上的一个意外发现带来了突破。麻醉剂氯胺酮在低剂量单次给药的情况下即可产生快速(1 h内)、高效(在70%难治型病人中起效),且持久(1周以上)的抗抑郁作用,和传统抗抑郁药物形成鲜明对比<sup>[53]</sup>。这一发现被认为是精神疾病领域半个世纪内最重要的发现<sup>[53,54]</sup>。研究氯胺酮的作用机制为探索抑郁症形成的核心机制提供了一条可行路径<sup>[55]</sup>。

理解抑郁症的机制首先需要明确在抑郁症中发挥关键作用的大脑区域。之前在单胺递质假说的驱动下,抑郁症的研究曾涉及到很多脑区,包括海马、前额叶皮层、伏隔核等<sup>[56-63]</sup>。但是近年来,一个叫作外侧缰核(lateral habenular nucleus, LHb)的进化保守脑区在抑郁症的相关研究中受到了越来越多的关注<sup>[1,64-68]</sup>,因为在多种抑郁症动物模型的全脑成像检测中都发现,在抑郁状态下活动增强的唯一脑区是LHb<sup>[69,70]</sup>。LHb是联系边缘系统中前脑与各单胺能核团的枢纽核团,作为一个抑制中心以一对多的形式箝制下游分泌多巴胺和五羟色胺的“奖赏中心”各核团的活化<sup>[64,65]</sup>。一系列的研究表明,LHb编码了失望、恐惧、紧张等负面情绪,被界定为大脑的“反奖赏中心”<sup>[71-77]</sup>。这些前期的研究结果提示,LHb对于抑郁症的发生很可能具有关键的统合作用。

在明确以LHb为主要研究对象后,本团队决定系统地寻找在抑郁状态下表达水平发生变化的核蛋白分子:利用基于稳定同位素标记的高通量定量质谱蛋白组学技术对先天抑郁大鼠(congenitally learned helplessness, cLH)和正常SD大鼠的核蛋白进行了系统分析,共鉴定出8个显著上调和4个显著下调的蛋白<sup>[76,78]</sup>,并首先针对其中两个表达上调的分子,钙调蛋白激酶家族成员 $\beta$ CaMKII和内向整流钾离子通道Kir4.1,展开了研究。

本团队<sup>[76]</sup>对 $\beta$ CaMKII的研究显示,该分子表达的增加会增强LHb突触强度;特异性地在LHb过表达

$\beta$ CaMKII和抑制 $\beta$ CaMKII的功能可分别产生致抑郁和抗抑郁效应。领域内后续的研究表明,LHb  $\beta$ CaMKII在抑郁状况下的差异性表达不依赖于诱导模式:在多巴胺神经元损伤导致<sup>[79]</sup>和酒精成瘾戒断导致的抑郁大鼠模型<sup>[80]</sup>中都发现, $\beta$ CaMKII水平在LHb中上调。更深入的研究表明, $\beta$ CaMKII在抑郁状态下的表达调控由表观遗传机制加以固化,抑郁动物LHb神经元的去甲基化致使 $\beta$ CaMKII在转录水平上稳定上调<sup>[81]</sup>。这一系列结果在分子水平上确立了LHb活动与抑郁情绪分子联系。

在对另一个表达上调的分子Kir4.1进行研究的过程中,本团队<sup>[82]</sup>首先发现了抑郁症的特征放电方式:“簇状放电”,即在短时间内(平均长度100 ms)高频发放(频率>20 Hz)的模式。在普通状态下,LHb神经元存在三种电生理活动模式:静息(silent)、强直放电(tonic)和间歇性短促性的簇状放电(burst)<sup>[83,84]</sup>。本团队发现,在cLH大鼠和慢性束缚应激抑郁小鼠(chronic restraint stress, CRS)中,LHb神经元的簇状放电比例有200%以上的增高,提示簇状放电和抑郁症之间存在相关性。利用光遗传技术在LHb人为诱导簇状放电可直接引发小鼠的类抑郁表型,表明LHb的簇状放电是抑郁症发生的原因而非结果<sup>[82]</sup>。之后,LHb簇状放电与抑郁表型的相关性被多个实验室在多种抑郁模型中都得到验证,包括长期慢性应激抑郁小鼠<sup>[85,86]</sup>、社交挫败抑郁小鼠<sup>[85]</sup>以及母婴分离诱导的抑郁大鼠<sup>[87]</sup>模型。在针对LHb的上游研究中,2019年匈牙利的Nyiri团队<sup>[88]</sup>发现,激活中缝中核(median raphe nucleus, MRN)投射到LHb的兴奋性输入能够诱导出LHb的簇状放电,并产生强烈的厌恶行为。相应的,暨南大学任超然和苏国辉团队<sup>[85]</sup>研究发现,改善抑郁症状的强光疗法降低了LHb神经元的簇状放电。这一系列的研究有力地证明了LHb的簇状放电是介导抑郁症发生的特征性和因果性的放电方式。

本团队后续的研究揭示了LHb簇状放电形成是基于一个复杂的分子、细胞、及组织学的机制。

(1) 本团队<sup>[82]</sup>发现,NMDA受体的拮抗剂能直接阻断LHb的簇状放电,并产生抗抑郁的效果。这一结果让我们联想到新型抗抑郁药物氯胺酮,因为氯胺酮正是NMDA受体的高亲和拮抗剂<sup>[89]</sup>。本团队<sup>[82]</sup>的离体和在体电生理实验都证明了氯胺酮可以迅速、高效地抑制LHb的簇状放电,同时通过套管在LHb局部给予氯胺

酮足以实现快速抗抑郁。这一LHb特异性给药改变抑郁行为学的结果很快得到了重复验证, LHb局部给予氯胺酮可显著反转LHb上游谷氨酸能投射激活所诱发的抑郁样行为<sup>[90]</sup>。同时, 除氯胺酮以外, 吉林大学赵华团队<sup>[91]</sup>发现, LHb局部注射针对NMDA受体GluN2B亚基的拮抗剂也有效地缓解了CRS诱导的大鼠抑郁表型。联系到LHb的簇状放电在抑郁产生中的关键作用, 这些结果进一步表明, LHb中的NMDA受体是引起抑郁表型的关键分子。

(2) 除NMDA受体外, 本团队<sup>[82]</sup>发现, LHb的簇状放电还同时依赖于低电压敏感的T-型钙离子通道T-VSCC。T-VSCC的抑制剂乙琥胺能有效抑制簇状放电, 并在给药1 h后产生和氯胺酮相似的快速抗抑郁效果。不久之后, 赵华团队<sup>[92]</sup>报道雌激素能抑制LHb中T-VSCC的表达和电流, 并减弱簇状放电。后期工作确认了乙琥胺在1 h的时间点上对WAG/Rij癫痫模型、慢性束缚模型及慢性痛模型中的抑郁表型都具有显著抑制效果<sup>[93]</sup>。然而, 日本Hashimoto团队<sup>[94]</sup>后续曾尝试用乙琥胺进行抗抑郁效果测试, 在给药后4 h, 24 h, 48 h都未监测到行为学效果, 提示乙琥胺在小鼠中的抗抑郁效应和氯胺酮不同, 难以产生持续效应。这一现象很可能是受乙琥胺的药物代谢特性影响: 乙琥胺虽然在人体内有长达50 h的半衰存留<sup>[95]</sup>, 在小鼠中却只有1 h<sup>[96]</sup>。因此, 维持乙琥胺的体内有效浓度对其抗抑郁应用至关重要。

(3) 电生理特性上, LHb的簇状放电的发生需要一个合适的膜电位区间, 一个较低的膜电位才能激活低电压敏感的T-VSCC。本团队在蛋白质谱筛选中鉴定的在胶质细胞上表达的Kir4.1正好为这一要求提供了

分子基础。我们观察到LHb中的星型胶质细胞对神经元细胞形成致密包绕。在这一狭小空间内, Kir4.1通过对钾离子的转运能快速高效地改变神经元胞外环境的钾离子浓度。情绪压力刺激下, Kir4.1的过表达导致神经元胞外的钾离子浓度降低, 诱发神经元膜电位的超极化, 导致T-VSCC和NMDA受体共同介导的簇状放电, 造成LHb的过度兴奋, 引发对下游奖赏中心更为强烈的抑制, 进而导致抑郁样表型(图2)<sup>[78]</sup>。包绕结构中Kir4.1对神经元高频发放的调节作用并不局限于LHb, 剑桥大学Rowitch团队<sup>[97]</sup>证明了小鼠脊髓大型快速运动神经元的高频发放也采取了同样的调控方式。Hashimoto团队<sup>[98]</sup>在抑郁小鼠中除LHb以外的多个脑区中未观察到Kir4.1表达水平的变化, 提示抑郁状态下Kir4.1的上调很可能是一个脑区特异的现象。这也与抑郁状态下全脑只有LHb活动特异上调的现象吻合, 提示Kir4.1的上调有可能依赖神经元的活动。寻找Kir4.1表达上调的机制将是未来的一个重要方向。

至此, 本团队以蛋白质组学筛选为依托, 以氯胺酮的快速抗抑郁机制研究为切入点, 从分子、细胞、环路层面上解析了LHb中神经元和胶质细胞相互作用在抑郁症的发生以及氯胺酮的快速抗抑郁中的核心地位, 提出了一个全新的、基于大脑反奖赏中心的特征放电方式的抑郁症发生机制。这一系列工作也为未来临床抗抑郁药物的研发提供了NMDA受体以外的多个新分子靶点(T-VSCC, Kir4.1,  $\beta$ CaMKII)。值得一提的是, 氯胺酮作为药物并不完美, 它会引发幻觉、认知障碍, 长期使用导致成瘾。因此, 针对上述靶点更为特异的药物的研发, 以及对药物药代动力学、药效动力学、给药方式的合理优化将是未来抗抑郁治疗研究的

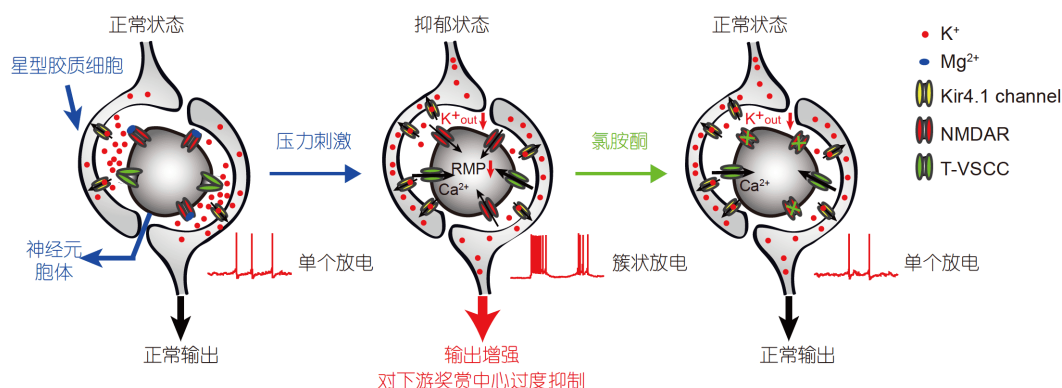


图2 LHb簇状放电与抑郁状态调控的新模型, 摘自文献<sup>[78]</sup>

Figure 2 A new model of depression mechanism based on LHb burst firing, adapted from Ref. <sup>[78]</sup>



重要方向. 以上文提到的T-VSCC阻断剂乙琥胺和氯胺酮在持久抗抑郁效果上的差别为例, 同样能快速阻断簇状放电, 为什么代谢更迅速的氯胺酮能产生更持久的抗抑郁效果? 虽然其他的一系列NMDA受体阻断剂

在动物模型中都有显著的抗抑郁效果<sup>[99,100]</sup>, 但临床试验结果都不尽理想<sup>[101~104]</sup>. 氯胺酮的哪些药化特性使它具备了独特、优越的抗抑郁疗效? 针对这些问题后续的研究将有助于未来新型抗抑郁药物的研发.

## 参考文献

- Hu H. Reward and aversion. *Annu Rev Neurosci*, 2016, 39: 297–324
- Seymour B, Singer T, Dolan R. The neurobiology of punishment. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 300–311
- Morgan J I, Cohen D R, Hempstead J L, et al. Mapping patterns of *c-fos* expression in the central nervous system after seizure. *Science*, 1987, 237: 192–197
- He Q, Wang J, Hu H. Illuminating the activated brain: emerging activity-dependent tools to capture and control functional neural circuits. *Neurosci Bull*, 2019, 35: 369–377
- Zhang Q, He Q, Wang J, et al. Use of TAI-FISH to visualize neural ensembles activated by multiple stimuli. *Nat Protoc*, 2018, 13: 118–133
- Xiu J, Zhang Q, Zhou T, et al. Visualizing an emotional valence map in the limbic forebrain by TAI-FISH. *Nat Neurosci*, 2014, 17: 1552–1559
- Xue Y X, Chen Y Y, Zhang L B, et al. Selective inhibition of amygdala neuronal ensembles encoding nicotine-associated memories inhibits nicotine preference and relapse. *Biol Psychiatry*, 2017, 82: 781–793
- Gore F, Schwartz E C, Brangers B C, et al. Neural representations of unconditioned stimuli in basolateral amygdala mediate innate and learned responses. *Cell*, 2015, 162: 134–145
- Kim J, Pignatelli M, Xu S, et al. Antagonistic negative and positive neurons of the basolateral amygdala. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 1636–1646
- Grosso A, Cambiaghi M, Renna A, et al. The higher order auditory cortex is involved in the assignment of affective value to sensory stimuli. *Nat Commun*, 2015, 6: 8886
- Ye L, Allen W E, Thompson K R, et al. Wiring and molecular features of prefrontal ensembles representing distinct experiences. *Cell*, 2016, 165: 1776–1788
- Namburi P, Beyeler A, Yorozu S, et al. A circuit mechanism for differentiating positive and negative associations. *Nature*, 2015, 520: 675–678
- Adelsberger H, Garaschuk O, Konnerth A. Cortical calcium waves in resting newborn mice. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 988–990
- Flusberg B A, Nimmerjahn A, Cocker E D, et al. High-speed, miniaturized fluorescence microscopy in freely moving mice. *Nat Methods*, 2008, 5: 935–938
- Zong W, Wu R, Li M, et al. Fast high-resolution miniature two-photon microscopy for brain imaging in freely behaving mice. *Nat Methods*, 2017, 14: 713–719
- Jun J J, Steinmetz N A, Siegle J H, et al. Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity. *Nature*, 2017, 551: 232–236
- Li Y, Mathis A, Grewe B F, et al. Neuronal representation of social information in the medial amygdala of awake behaving mice. *Cell*, 2017, 171: 1176–1190.e17
- Remedios R, Kennedy A, Zelikowsky M, et al. Social behaviour shapes hypothalamic neural ensemble representations of conspecific sex. *Nature*, 2017, 550: 388–392
- Gunaydin L A, Grosenick L, Finkelstein J C, et al. Natural neural projection dynamics underlying social behavior. *Cell*, 2014, 157: 1535–1551
- Gründemann J, Bitterman Y, Lu T, et al. Amygdala ensembles encode behavioral states. *Science*, 2019, 364: eaav8736
- Rossi M A, Basiri M L, McHenry J A, et al. Obesity remodels activity and transcriptional state of a lateral hypothalamic brake on feeding. *Science*, 2019, 364: 1271–1274
- Allen W E, Chen M Z, Pichamoorthy N, et al. Thirst regulates motivated behavior through modulation of brainwide neural population dynamics. *Science*, 2019, 364: 253
- Moffitt J R, Bambah-Mukku D, Eichhorn S W, et al. Molecular, spatial, and functional single-cell profiling of the hypothalamic preoptic region. *Science*, 2018, 362: eaau5324
- Xu S, Yang H, Menon V, et al. Behavioral state coding by molecularly defined paraventricular hypothalamic cell type ensembles. *Science*, 2020, 370: eabb2494

- 25 Wang J H, Hu H L. Research progress and prospect of neural activity-dependent tools (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2019, 49: 202–219 [王继华, 胡海岚. 神经元活动依赖工具开发应用的研究进展与展望. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 202–219]
- 26 Schjelderup-ebbe T. Beitrage zur sozialpsychologie des haushuns. *Zeitschrift fur Psychol*, 1922, 88: 225-252
- 27 Lindzey G, Winston H, Manosevitz M. Social dominance in inbred mouse strains. *Nature*, 1961, 191: 474–476
- 28 Wang F, Zhu J, Zhu H, et al. Bidirectional control of social hierarchy by synaptic efficacy in medial prefrontal cortex. *Science*, 2011, 334: 693–697
- 29 Fan Z, Zhu H, Zhou T, et al. Using the tube test to measure social hierarchy in mice. *Nat Protoc*, 2019, 14: 819–831
- 30 Hou X H, Hyun M, Taranda J, et al. Central control circuit for context-dependent micturition. *Cell*, 2016, 167: 73–86.e12
- 31 Matthews G A, Nieh E H, Vander Weele C M, et al. Dorsal raphe dopamine neurons represent the experience of social isolation. *Cell*, 2016, 164: 617–631
- 32 Saxena K, Webster J, Hallas-Potts A, et al. Experiential contributions to social dominance in a rat model of fragile-X syndrome. *Proc R Soc B*, 2018, 285: 20180294
- 33 Zhou Y, Kaiser T, Monteiro P, et al. Mice with *Shank3* mutations associated with ASD and schizophrenia display both shared and distinct defects. *Neuron*, 2016, 89: 147–162
- 34 Larrieu T, Cherix A, Duque A, et al. Hierarchical status predicts behavioral vulnerability and nucleus accumbens metabolic profile following chronic social defeat stress. *Curr Biol*, 2017, 27: 2202–2210.e4
- 35 Bicks L K, Koike H, Akbarian S, et al. Prefrontal cortex and social cognition in mouse and man. *Front Psychol*, 2015, 6: 1805
- 36 Stagkourakis S, Spigolon G, Williams P, et al. A neural network for intermale aggression to establish social hierarchy. *Nat Neurosci*, 2018, 21: 834–842
- 37 van der Kooij M A, Hollis F, Lozano L, et al. Diazepam actions in the VTA enhance social dominance and mitochondrial function in the nucleus accumbens by activation of dopamine D1 receptors. *Mol Psychiatry*, 2018, 23: 569–578
- 38 Wang Y, Dai G, Gu Z, et al. Accelerated evolution of an *Lhx2* enhancer shapes mammalian social hierarchies. *Cell Res*, 2020, 30: 408–420
- 39 Mazur A, Booth A. Testosterone and dominance in men. *Behav Brain Sci*, 1998, 21: 353–363; discussion 63-97
- 40 Pei Y, Dong S, Roth B L. Generation of designer receptors exclusively activated by designer drugs (DREADDs) using directed molecular evolution. *Curr Protoc Neurosci*, 2010, 50: 4.33.1–4.33.25
- 41 Boyden E S, Zhang F, Bamberg E, et al. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 1263–1268
- 42 Zhou T, Zhu H, Fan Z, et al. History of winning remodels thalamo-PFC circuit to reinforce social dominance. *Science*, 2017, 357: 162–168
- 43 Ma M, Xiong W, Hu F, et al. A novel pathway regulates social hierarchy via lncRNA AtLAS and postsynaptic synapsin IIb. *Cell Res*, 2020, 30: 105–118
- 44 Tan S, Xiao Y, Yin H H, et al. Postnatal TrkB ablation in corticolimbic interneurons induces social dominance in male mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E9909–E9915
- 45 Anacker A M J, Moran J T, Santarelli S, et al. Enhanced social dominance and altered neuronal excitability in the prefrontal cortex of male KCC2b mutant mice. *Autism Res*, 2019, 12: 732–743
- 46 Franco L O, Carvalho M J, Costa J, et al. Social subordination induced by early life adversity rewires inhibitory control of the prefrontal cortex via enhanced Npy1r signaling. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45: 1438–1447
- 47 Tada H, Miyazaki T, Takemoto K, et al. Neonatal isolation augments social dominance by altering actin dynamics in the medial prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E7097–E7105
- 48 Nelson A C, Kapoor V, Vaughn E, et al. Molecular and circuit architecture of social hierarchy. *bioRxiv*, 2019, 838664
- 49 Sapolsky R M. The influence of social hierarchy on primate health. *Science*, 2005, 308: 648–652
- 50 Marmot M G, Stansfeld S, Patel C, et al. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet*, 1991, 337: 1387–1393
- 51 Brown G W, Prudo R. Psychiatric disorder in a rural and an urban population: 1. Aetiology of depression. *Psychol Med*, 1981, 11: 581–599
- 52 Schildkraut J J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 1965, 122: 509–522
- 53 Berman R M, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 2000, 47: 351–354
- 54 Zarate C A, Singh J B, Carlson P J, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63: 856



- 55 Cui Y, Hu S, Hu H. Lateral habenular burst firing as a target of the rapid antidepressant effects of ketamine. *Trends Neurosci*, 2019, 42: 179–191
- 56 Li N, Lee B, Liu R J, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*, 2010, 329: 959–964
- 57 Autry A E, Adachi M, Nosyreva E, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*, 2011, 475: 91–95
- 58 Muir J, Lorsch Z S, Ramakrishnan C, et al. *In vivo* fiber photometry reveals signature of future stress susceptibility in nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43: 255–263
- 59 Biselli T, Lange S S, Sablotny L, et al. Optogenetic and chemogenetic insights into the neurocircuitry of depression-like behaviour: A systematic review. *Eur J Neurosci*, 2019, doi: 10.1111/ejn.14603
- 60 Krishnan V, Nestler E J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008, 455: 894–902
- 61 Kosten T A, Galloway M P, Duman R S, et al. Repeated unpredictable stress and antidepressants differentially regulate expression of the Bcl-2 family of apoptotic genes in rat cortical, hippocampal, and limbic brain structures. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 1545–1558
- 62 Nestler E J, McMahon A, Sabban E L, et al. Chronic antidepressant administration decreases the expression of tyrosine hydroxylase in the rat locus coeruleus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 7522–7526
- 63 Duman R S, Aghajanian G K. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*, 2012, 338: 68–72
- 64 Hikosaka O, Sesack S R, Lecourtier L, et al. Habenula: Crossroad between the basal ganglia and the limbic system. *J Neurosci*, 2008, 28: 11825–11829
- 65 Hikosaka O. The habenula: from stress evasion to value-based decision-making. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11: 503–513
- 66 Proulx C D, Hikosaka O, Malinow R. Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors. *Nat Neurosci*, 2014, 17: 1146–1152
- 67 Nuno-Perez A, Tchenio A, Mameli M, et al. Lateral habenula gone awry in depression: bridging cellular adaptations with therapeutics. *Front Neurosci*, 2018, 12
- 68 Yang Y, Wang H, Hu J, et al. Lateral habenula in the pathophysiology of depression. *Curr Opin Neurobiol*, 2018, 48: 90–96
- 69 Caldecott-Hazard S, Mazziotta J, Phelps M. Cerebral correlates of depressed behavior in rats, visualized using 14C-2-deoxyglucose autoradiography. *J Neurosci*, 1988, 8: 1951–1961
- 70 Andalman A S, Burns V M, Lovett-Barron M, et al. Neuronal dynamics regulating brain and behavioral state transitions. *Cell*, 2019, 177: 970–985.e20
- 71 Matsumoto M, Hikosaka O. Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature*, 2007, 447: 1111–1115
- 72 Li B, Piriz J, Mirrione M, et al. Synaptic potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression. *Nature*, 2011, 470: 535–539
- 73 Lammel S, Lim B K, Ran C, et al. Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature*, 2012, 491: 212–217
- 74 Stamatakis A M, Stuber G D. Activation of lateral habenula inputs to the ventral midbrain promotes behavioral avoidance. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 1105–1107
- 75 Shabel S J, Proulx C D, Trias A, et al. Input to the lateral habenula from the basal ganglia is excitatory, aversive, and suppressed by serotonin. *Neuron*, 2012, 74: 475–481
- 76 Li K, Zhou T, Liao L, et al.  $\beta$ CaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression. *Science*, 2013, 341: 1016–1020
- 77 Lecca S, Pelosi A, Tchenio A, et al. Rescue of GABAB and GIRK function in the lateral habenula by protein phosphatase 2A inhibition ameliorates depression-like phenotypes in mice. *Nat Med*, 2016, 22: 254–261
- 78 Cui Y, Yang Y, Ni Z, et al. Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression. *Nature*, 2018, 554: 323–327
- 79 Zhang J, Wang Y, Sun Y N, et al. Blockade of calcium-permeable AMPA receptors in the lateral habenula produces increased antidepressant-like effects in unilateral 6-hydroxydopamine-lesioned rats compared to sham-lesioned rats. *Neuropharmacology*, 2019, 157: 107687
- 80 Zuo W, Wu L, Mei Q, et al. Adaptation in 5-HT<sub>2</sub> receptors-CaMKII signaling in lateral habenula underlies increased nociceptive-sensitivity in ethanol-withdrawn rats. *Neuropharmacology*, 2019, 158: 107747
- 81 Shen X F, Yuan H B, Wang G Q, et al. Role of DNA hypomethylation in lateral habenular nucleus in the development of depressive-like behavior in rats. *J Affect Disord*, 2019, 252: 373–381
- 82 Yang Y, Cui Y, Sang K, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*, 2018, 554: 317–322

- 83 Chang S, Kim U. Ionic mechanism of long-lasting discharges of action potentials triggered by membrane hyperpolarization in the medial lateral habenula. *J Neurosci*, 2004, 24: 2172–2181
- 84 Weiss T, Veh R W. Morphological and electrophysiological characteristics of neurons within identified subnuclei of the lateral habenula in rat brain slices. *Neuroscience*, 2011, 172: 74–93
- 85 Huang L, Xi Y, Peng Y, et al. A visual circuit related to habenula underlies the antidepressive effects of light therapy. *Neuron*, 2019, 102: 128–142.e8
- 86 Cerniauskas I, Winterer J, de Jong J W, et al. Chronic stress induces activity, synaptic, and transcriptional remodeling of the lateral habenula associated with deficits in motivated behaviors. *Neuron*, 2019, 104: 899–915.e8
- 87 Shepard R D, Langlois L D, Browne C A, et al. Ketamine reverses lateral habenula neuronal dysfunction and behavioral immobility in the forced swim test following maternal deprivation in late adolescent Rats. *Front Synaptic Neurosci*, 2018, 10: 39
- 88 Szőnyi A, Zichó K, Barth A M, et al. Median raphe controls acquisition of negative experience in the mouse. *Science*, 2019, 366: eaay8746
- 89 MacDonald J F, Bartlett M C, Mody I, et al. Actions of ketamine, phencyclidine and MK-801 on NMDA receptor currents in cultured mouse hippocampal neurones. *J Physiol*, 1991, 432: 483–508
- 90 Liu B, Cao Y, Wang J, et al. Excitatory transmission from ventral pallidum to lateral habenula mediates depression. *World J Biol Psychiatry*, 2020, 21: 627–633
- 91 Lei T, Dong D, Song M, et al. Risperidone treatment in the lateral habenula improves despair-like behavior in mice. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45: 1717–1724
- 92 Song M Y, Li C Y, Liu X F, et al. Effect of 17 $\beta$ -oestradiol on T-type calcium channels in the lateral habenula. *J Neuroendocrinol*, 2018, 30: e12629
- 93 Kerckhove N, Boudieu L, Ourties G, et al. Ethosuximide improves chronic pain-induced anxiety- and depression-like behaviors. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019, 29: 1419–1432
- 94 Tian Z, Dong C, Zhang K, et al. Lack of antidepressant effects of low-voltage-sensitive T-type calcium channel blocker ethosuximide in a chronic social defeat stress model: Comparison with (R)-ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21: 1031–1036
- 95 Warren J W, Benmaman J D, Wannamaker B B, et al. Kinetics of a carbamazepine-ethosuximide interaction. *Clin Pharmacol Ther*, 1980, 28: 646–651
- 96 El Sayed M A, Loscher W, Frey H H. Pharmacokinetics of ethosuximide in the dog. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1978, 234: 180–192
- 97 Kelley K W, Ben Haim L, Schirmer L, et al. Kir4.1-dependent astrocyte-fast motor neuron interactions are required for peak strength. *Neuron*, 2018, 98: 306–319.e7
- 98 Xiong Z, Zhang K, Ren Q, et al. Increased expression of inwardly rectifying Kir4.1 channel in the parietal cortex from patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2019, 245: 265–269
- 99 Kos T, Popik P. A comparison of the predictive therapeutic and undesired side-effects of the NMDA receptor antagonist, memantine, in mice. *Behav Pharmacol*, 2005, 16: 155–161
- 100 Skolnick P, Kos T, Czekaj J, et al. Effect of NMDAR antagonists in the tetraabenazine test for antidepressants: comparison with the tail suspension test. *Acta Neuropsychiatr*, 2015, 27: 228–234
- 101 Zarate Jr C A, Singh J B, Quiroz J A, et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry*, 2006, 163: 153–155
- 102 Smith E G, Deligiannidis K M, Ulbricht C M, et al. Antidepressant augmentation using the *N*-methyl-D-aspartate antagonist memantine. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74: 966–973
- 103 Anand A, Gunn A D, Barkay G, et al. Early antidepressant effect of memantine during augmentation of lamotrigine inadequate response in bipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord*, 2012, 14: 64–70
- 104 Sanacora G, Johnson M R, Khan A, et al. Adjunctive lanicemine (AZD6765) in patients with major depressive disorder and history of inadequate response to antidepressants: a randomized, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42: 844–853

## Advances in understanding neural mechanisms of social and emotional behavior

HU HaiLan

*School of Brain Science and Brain Medicine, Frontier Center of Brain Science and Brain-machine Integration, Key Laboratory of Medical Neurobiology of Ministry of Health, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China*

Emotions color our lives and drive our behaviors. The emotion-behavior connection is one of the most fundamental approaches through which animals get selected in evolution. For humans, the complex impact of interpersonal interactions, social experiences, and hierarchical structure further convolute our primitive emotion. Emotional disorder leads to the number one disease-related societal burden, the mental diseases. The brain mechanisms coding emotions and social behaviors are not only the boundary of human knowledge, but also the inevitable pathway leading to treatments of emotional disorders. In the last decade, revolutionary tools such as optogenetics, chemogenetics and miniature microscope, have permitted brain manipulations and imaging with unprecedented temporal and spatial resolution. These technological advances have enabled more direct causality studies of the brain mechanisms of emotion, social behaviors and etiology of mental diseases. To illustrate these advances, this review summarized research progress from the author's team on three directions—the neural mechanisms of emotional valence coding, social hierarchy and depression, and discuss future directions.

**emotional valence, social hierarchy, social competition, winner effect, depression, ketamine, burst, mPFC, lateral habenula**

doi: [10.1360/SSV-2020-0350](https://doi.org/10.1360/SSV-2020-0350)