

· 综述 ·

外侧隔核参与调控焦虑样行为的研究进展

郭雅妮 魏超君

730000 兰州, 甘肃中医药大学公共卫生学院(郭雅妮); 730000 兰州, 甘肃省人民医院临床研究与转化医学研究所(魏超君)

通信作者: 魏超君, Email: weichaojun-GSPH@Hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.08.009

【摘要】 焦虑障碍是全球范围内最常见的精神障碍之一, 其发病机制尚未完全明确, 可能与遗传、神经生物学变化、环境以及心理社会等因素的相互作用密切相关。外侧隔核作为边缘系统的重要部分, 整合了与情绪、动机和奖赏相关的多种信息, 在调控焦虑样行为中的作用一直以来备受关注。现就外侧隔核参与调控焦虑样行为的机制进行综述, 旨在阐明焦虑障碍的相关神经机制及其潜在作用靶点, 并为预防和治疗焦虑障碍提供理论依据。

【关键词】 焦虑障碍; 外侧隔核; 神经机制; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(82360236); 甘肃省自然科学基金(23JRRA1299); 甘肃省人民医院科研项目(22GSSYD-57); 甘肃省科技重点研发项目(24YFFA031)

Research progress on the involvement of the lateral septum in regulation of anxiety-like behaviors

Guo Yan, Wei Chaojun

School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China (Guo YN); the Institute of Clinical Research and Translational Medicine, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China (Wei CJ)

Corresponding author: Wei Chaojun, Email: weichaojun-GSPH@Hotmail.com

【Abstract】 Anxiety disorders are among the most prevalent mental health conditions globally, and their underlying mechanisms remain incompletely understood. The general consensus is that the etiology of anxiety

- Yang XL, Zhang QF, Wang HQ, et al. The relationship between self-regulatory failure and depression, anxiety symptoms: a longitudinal follow-up study[J]. Studies of Psychology and Behavior, 2023, 21(1): 116-122.
- [48] 曾灿, 廖素群, 蒲唯丹. 单相抑郁与双相抑郁的临床及神经影像差异[J]. 中国临床心理学杂志, 2023, 31(2): 310-314. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2023.02.010.
- Zeng C, Liao SQ, Pu WD. Clinical and neuroimaging distinction between unipolar depression and bipolar depression[J]. Chinese Journal of Clinical Psychology, 2023, 31(2): 310-314.
- [49] 王送, 宋志华, 魏琳琳. 知信行健康教育模式干预在甲状腺癌术后患者中的应用效果[J]. 癌症进展, 2023, 21(14): 1575-1578, 1613. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2023.21.14.17.
- Wang S, Song ZH, Wei LL. Application effect of knowledge, attitude, and performance health education model intervention in postoperative patients with thyroid cancer[J]. Oncology Progress, 2023, 21(14): 1575-1578.
- [50] 冯婉婷, 戚以勤. 知信行模式在 2 型糖尿病患者健康教育中的应用效果[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2017, 4(11): 53-54. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7882.2017.11.032.
- Feng WT, Qi YQ. The effect of the communication model in the health of education in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. General Journal of Stomatology, 2017, 4(11): 53-54.
- [51] 于康英, 陈哲. 健康教育知信行模式对大学生抑郁症防治的应用研究[J]. 智慧健康, 2018, 4(27): 27-28. DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2018.27.014.
- Yu KY, Chen Z. Study on the application of education to prevention and treatment of depression in college students[J]. Smart Healthcare, 2018, 4(27): 27-28.
- [52] 苏慧, 张华东. 知信行模式干预对首发抑郁症患者的效果对照研究[J]. 护理实践与研究, 2018, 15(9): 7-9. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2018.09.003.
- Su H, Zhang HD. A comparative study of the effect of knowledge-attitude-belief-practice mode intervention on patients with first-episode depression[J]. Nurs Prac Res, 2018, 15(9): 7-9.
- [53] 沈妃, 何国琪, 严焕然, 等. 知识-信念-行为模式训练对抑郁症药物治疗患者服药依从性、抑郁程度、生活质量影响研究[J]. 中国现代医生, 2021, 59(35): 91-94. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2021.35.zwkjzml-yysw.202135023.
- Shen F, He GQ, Yan HR, et al. Study on the effects of knowledge-belief-behavior pattern training on medication compliance, depression degree and quality of life in the patients with depression taking medication[J]. China Modern Doctor, 2021, 59(35): 91-94.

(收稿日期: 2024-08-01)

(本文编辑: 王影)

disorders is strongly related to the interaction of genetic variables, neurobiological alterations, environmental impacts, and psychosocial factors. The lateral septum, which is an important component of the limbic system, integrates diverse information related to emotion, motivation, and reward. Its role in the regulation of anxiety-like behaviors has long been a focus of research. This paper reviews the mechanisms of the lateral septum in the regulation of anxiety-like behaviors. The goal is to elucidate the neural mechanisms underlying anxiety disorders and identify potential therapeutic targets, thereby providing a theoretical basis for the prevention and treatment of anxiety disorders.

【Key words】 Anxiety disorders; Lateral septum; Neural mechanisms; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82360236); Natural Science Foundation of Gansu Province (23JRRA1299); Gansu Provincial Hospital Scientific Research Project (22GSSYD-57); Key R&D Program of Science and Technology of Gansu Province (24YFFA031)

焦虑是一种情绪状态,通常表现为对未来不确定性或潜在威胁的担忧与紧张^[1]。适度的焦虑可以视为一种正常反应,有助于个体在面对挑战时保持警觉。然而,当焦虑过于强烈或持续存在时,可能会对患者的心理健康、生活质量、工作和人际关系处理方面产生负面影响。近年来,焦虑情绪的负面影响在年轻人和有基础疾病的人群中日益加剧^[2],其背后的神经机制一直备受研究者关注,这一领域的探索有助于深入理解焦虑障碍的发生、发展,并有望为预防、治疗焦虑障碍提供新的视角与策略。

隔核是一组位于大脑边缘系统内的核团,主要包括外侧隔核和内侧隔核,参与情绪调节、学习和记忆等多种功能^[3]。在情绪调节方面,外侧隔核系统主要参与焦虑样行为的调控^[4]。然而,目前关于外侧隔核在调控焦虑样行为中究竟是起促进作用还是缓解作用尚未达成一致结论。本文对外侧隔核的结构特点、神经元类型、纤维联系以及功能进行系统性概述,并综述外侧隔核参与调控焦虑样行为的研究进展,旨在为焦虑相关神经机制的研究提供理论基础与参考依据。

一、外侧隔核的概述

1. 外侧隔核的结构特点和神经元类型: 外侧隔核是位于边缘系统的一个重要脑区,根据其解剖特征可分为3个部分,分别为外侧隔核腹侧部(ventral lateral septum, LSV)、背侧部(dorsal lateral septum, LSD)以及中间部^[5-6]。外侧隔核内大多数神经元为GABA能神经元^[7],仅有一小部分谷氨酸能神经元位于最腹侧区域^[8]。外侧隔核中含有多种神经化学物质,包括催产素受体(oxytocin receptor, OXTR)、促肾上腺皮质激素释放激素2型受体(type 2 corticotropin-releasing factor receptor, CRFR2)、精氨酸加压素1a受体(arginine vasopressin 1a receptor, V1aR)、胰高血糖素样肽1型受体、多巴胺3型受体及P物质受体^[9]。此外,外侧隔核还包含小清蛋白、

生长抑素、神经降压素(neurotensin, NTS)、雌激素、雄激素和脑啡肽等物质^[10-11]。最新的利用单细胞RNA测序技术发现,GABA合成基因谷氨酸脱羧酶1在大多数神经元簇中表达,这与先前的报道一致,显示出GABA能神经元在外侧隔核中的主导地位。此外,研究还发现了表达盘状蛋白结构域受体酪氨酸激酶2、一氧化氮合酶1、神经营养因子3及视黄酸诱导基因14等若干新的神经元亚群^[12]。这些标记基因的鉴定凸显了外侧隔核神经元类型的复杂性和多样性,同时为今后通过分子手段定义和研究特定类型的神经元提供了新方向。

2. 外侧隔核的纤维联系和功能: 外侧隔核直接投射到多个脑区,例如海马、伏隔核、斜角带垂直支、斜角带水平支(horizontal limb of the diagonal band, HDB)、下丘脑前区(anterior hypothalamic area, AHA)、外侧下丘脑(lateral hypothalamus, LH)、腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、中脑导水管灰质(periaqueductal gray, PAG)和终纹床核等区域^[13-15]。外侧隔核与一些脑区存在双向投射关系,能够接收来自海马、伏隔核、VTA、PAG以及终纹床核的投射,另外也接受来自杏仁核、蓝斑、下丘脑室旁核(paraventricular hypothalamus, PVH)、丘脑连接核(thalamic nucleus reuniens, Re)和下边缘皮质(infralimbic cortex, IL)等核团的输入。总体而言,多个脑区与外侧隔核之间存在结构上的突触连接,这为神经环路的多样性和复杂性提供了重要的解剖学依据。作为一个多功能的整合性核团,外侧隔核不仅负责调节运动、动机、社交记忆、攻击、进食、睡眠以及疼痛等多种生理功能,还参与了焦虑样行为的调控^[16-17]。

二、外侧隔核在焦虑样行为调节中的双向作用

1. 外侧隔核诱导焦虑样行为: 催产素是一种由9个氨基酸组成的肽类激素,广泛表达于哺乳动物大脑中的外侧隔核、伏隔核和VTA等区域^[18],其作为神经递质在神经系统中被认为具有显著的抗焦

虑作用^[19-20]。目前证据表明,催产素也具有促焦虑作用^[21]。催产素在焦虑调控中的双向调节作用进一步说明 OXTR 在哺乳动物中枢神经系统的多个区域广泛表达^[22]。为了评估外侧隔核表达 OXTR 的神经元激活对小鼠行为的影响,研究人员对 OXTR-cre 雌性和雄性小鼠进行了旷场试验(open field test, OFT)和高架十字迷宫试验(elevated plus maze, EPM)。实验结果表明,激活外侧隔核表达 OXTR 的神经元后,小鼠表现出明显的焦虑样行为^[23]。此外,局部表达在外侧隔核中的 CRFR2 在调控焦虑样行为方面具有重要作用,通过在外侧隔核注射 CRFR2 激动剂会导致焦虑样行为的增加^[24]。使用光遗传学方法激活外侧隔核中的 CRFR2 阳性神经元后,焦虑样行为同样显著加剧^[25]。除了 OXTR 和 CRFR2 阳性神经元外,外侧隔核中的其他神经元群体也可以诱导焦虑样行为。研究发现,LSV 中的谷氨酸脱羧酶 2(glutamic acid decarboxylase 2, GAD2) 神经元对焦虑样行为的调节至关重要。通过化学遗传学激活 LSV 中的 GAD2 神经元,焦虑样表型在糖水组的慢性不可预见性应激模型小鼠中进一步加剧,这一发现提示 LSV GAD2 神经元的活性与焦虑样行为的恶化密切相关^[26]。此外,外侧隔核的 NTS 神经元也在焦虑样行为的调节中具有重要作用,激活外侧隔核中的 NTS 阳性神经元可加剧慢性束缚应激(chronic restraint stress, CRS)模型小鼠的焦虑样行为^[27]。

2. 外侧隔核缓解焦虑样行为: 外侧隔核在缓解焦虑样行为中的作用也得到了越来越多的关注。研究表明,外侧隔核的 GABA 能神经元在缓解焦虑样行为中起到了关键作用。外侧隔核通过 GABA 能神经元调控与慢性瘙痒相关的焦虑样行为,光纤钙成像技术记录显示,在涂抹二苯基环丙烯酮的小鼠中,外侧隔核 GABA 能神经元活性在 EPM 的开放臂中显著增强;而化学遗传学抑制外侧隔核 GABA 神经元则可以阻断由慢性瘙痒诱发的焦虑样行为^[28]。其次,选择性抑制外侧隔核中的 GABA 能神经元也可以减少 CRS 模型小鼠焦虑样行为的发生^[29]。在条件性位置偏好实验中,光遗传学激活大鼠 LSV GABA 能神经元能够引导大鼠产生对激活区域的明显偏好,表明大鼠在实验过程中自发选择了与激活相关的位置,反映出其主动寻求减轻焦虑的行为倾向^[30]。此外,研究者发现光遗传学刺激 LSD 中的小清蛋白阳性神经元对 OFT 和新奇抑制摄食实验均无影响,但在 EPM 中诱导了强烈的抗焦虑作用^[11]。另有研究表明,激活外侧隔核中的生长抑素阳性神

经元可在 EPM 中有效缓解动物的焦虑样行为^[31]。

综上所述,外侧隔核的不同神经元群体在特定条件下对焦虑样行为发挥双向调节作用。OXTR、CRFR2、NTS 阳性神经元以及 GABA 能神经元等均参与这一复杂的调控过程,反映出外侧隔核复杂的功能特性。目前,外侧隔核中占据主导地位 GABA 能神经元是否通过调控其他神经元参与焦虑障碍的发生仍不清楚。未来研究应重点探索外侧隔核不同神经元群体的精确调控机制,以深入理解其在焦虑样行为中的作用,并阐明上述结果差异性机制的潜在原因。

三、外侧隔核相关环路在焦虑样行为调节中的双向作用

外侧隔核通过与多个脑区的复杂突触连接,并通过影响特定神经递质或受体,在双向调节焦虑样行为的过程中发挥了关键作用。

1. 腹侧海马-外侧隔核环路: 海马位于大脑颞叶内侧,在认知功能中起着核心作用,影响记忆、学习能力和空间认知。海马与多个脑区协同作用,共同调节焦虑样行为^[32]。其中,腹侧海马被视为焦虑样行为调节背后的复杂神经环路核心^[33],激活投射到外侧隔核的腹侧海马神经元后可显著缓解焦虑样行为;相反,抑制这些神经元会诱导小鼠的焦虑样行为^[34]。此外,LSV 的 GABA 能神经元接收来自腹侧海马 CA3 区的凝血因子 C 同源物(coagulation factor C homolog, COCH) 阳性神经元的直接投射,从而形成 COCH-LSV 抑制性环路,这一机制介导了社交挫败应激模型小鼠的焦虑样行为^[35]。然而,研究进一步阐明了钙离子通透性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(calcium-permeable α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, Ca^{2+} -permeable AMPAR) 拮抗剂可缓解由社会压力引起的焦虑样行为^[35],这表明该抑制性环路依赖于 Ca^{2+} -permeable AMPAR。

2. VTA-外侧隔核环路: VTA 是大脑中一个重要的奖赏脑区,主要由多巴胺能神经元构成,不仅在动机、奖赏反应、学习记忆、进食、觉醒等行为中发挥着关键作用^[36],还参与调节焦虑样行为^[37]。研究者通过荧光原位杂交技术,明确多巴胺 1 型受体(dopamine receptor 1, D1R) 在 VTA 不同神经元中的表达水平及其分布情况,而后发现激活或抑制 VTA 中表达 D1R 的神经元能够双向调节小鼠的焦虑样行为。进一步研究表明, VTA 中表达 D1R 的神经元通过释放谷氨酸激活外侧隔核,从而缓解小鼠

的焦虑样行为^[38]。

3. IL-外侧隔核环路: IL位于大脑的前额叶区域,参与情绪调节和认知功能。目前研究表明,从光遗传学角度增强IL的兴奋性会导致焦虑样行为的出现,而降低IL的兴奋性则可缓解焦虑样行为。此外,光遗传学激活IL向外侧隔核谷氨酸能神经元的投射可介导小鼠的焦虑样行为,而抑制该环路则可减少焦虑样行为^[39]。然而,何种神经递质或受体参与调控该环路有待进一步明确。

4. 终纹床核-外侧隔核环路: 终纹床核位于边缘前脑,在焦虑样行为的调控中发挥重要作用^[40]。终纹床核的精氨酸加压素神经元向外侧隔核发出投射,光遗传学激活该环路后,发现雄性小鼠在EPM开放臂的时间显著减少,促进了焦虑样行为。然而,在雌性小鼠中则未见此效应,显示出这种调控存在性别差异。研究进一步发现,在外侧隔核注射V1aR阻断剂可拮抗这种焦虑样行为的增加^[41],表明该环路对焦虑样行为的调节依赖于V1aR。

5. PVH-外侧隔核环路: PVH位于下丘脑的中部,是紧邻第三脑室的神经内分泌核团^[42],参与调控社交认知记忆、应激反应、觉醒和代谢等多种生理功能^[42-43]。在实时位置偏好实验中,通过光遗传学激活小鼠PVH至LSV的谷氨酸能神经元投射,发现小鼠表现出对激活区域的回避行为,提示该环路的激活介导了焦虑样行为。研究人员进一步通过向LSV微量注射谷氨酸受体拮抗剂,证实了LSV中谷氨酸受体的激活对于观察到的行为反应是必需的^[44]。

6. 外侧隔核-HDB环路: HDB位于大脑的前部,连接海马和其他边缘系统结构,主要功能包括调节认知、学习、记忆、情绪以及注意力控制^[45]。化学遗传学激活外侧隔核中GABA能神经元向HDB的投射,在EPM和OFT中均能促进完全弗氏佐剂诱导的慢性炎症痛模型小鼠产生的焦虑样行为^[29]。此外,光遗传学激活外侧隔核中OXTR阳性神经元向HDB的投射可抑制HDB的神经元活性。结合药理学进行行为学测试发现激活该环路同样引起焦虑样行为,这种效应可能依赖于外侧隔核中的催产素^[23]。

7. 外侧隔核-AHA环路: AHA位于下丘脑的前内侧部分。根据该区域的功能及其突触连接, AHA被视为自主神经、内分泌及行为反应的重要整合和中继结构^[46]。近年来的研究发现, AHA接收外侧隔核CRFR2阳性神经元的抑制性突触投射,而激活这种投射能够促进小鼠产生焦虑样行为^[25]。上述

环路可能通过影响内分泌调节(如糖皮质激素的释放)或其他平行神经环路从而调控焦虑样行为,但具体的调控机制还有待进一步研究。

8. Re-外侧隔核-LH环路: Re作为丘脑中线核的关键部分,不仅是疼痛从中枢到外周传递的重要枢纽,还在焦虑、恐惧、抑郁和炎症等方面发挥重要作用^[47-48]。文献报道,抑制Re向外侧隔核的GABA能神经元投射后,可缓解由慢性瘙痒诱发的焦虑样行为^[28]。LH作为下丘脑的核心区域之一,主要通过整合来自大脑和外周的控制进食、代谢、动机、睡眠觉醒等行为^[49-50]。已有研究表明, LH在慢性疼痛引起的焦虑中也发挥作用^[51-52]。外侧隔核与LH之间存在投射关系,激活外侧隔核GABA能神经元向LH的投射后,发现慢性炎症痛模型小鼠的焦虑样行为显著增加^[29]。此外,研究人员通过多重病毒示踪实验表明, Re-外侧隔核-LH之间存在功能连接,化学遗传学抑制该三级环路可减少由慢性瘙痒引发的焦虑样行为^[28]。然而,具体是哪种神经递质或受体在调控该三级环路中发挥作用,仍需进一步明确。

四、总结与展望

综上所述,外侧隔核在焦虑样行为的形成和调控过程中扮演着至关重要的角色。外侧隔核对其调控机制可能涉及多个神经环路,不同的亚区通过特定神经元类型的投射与特定脑区相互作用,进而影响个体在面对焦虑情境时的行为选择和情绪反应。本文重点总结了外侧隔核及其相关环路对焦虑样行为的双向调控作用,表明这些环路在调节焦虑样行为方面具有高度的灵活性和可塑性,为焦虑障碍的治疗提供了理论基础。

近年来,虽然外侧隔核在调控焦虑样行为方面取得了进展,但其在焦虑障碍中的机制尚不明确,特别是与其连接的上下游核团和相关的神经递质及受体在信号转导通路方面存在诸多未知,这将是未来研究中值得深入探究的方向。此外,外侧隔核的不同亚区是否存在局部微环路仍是亟待解决的难题。在焦虑治疗方面,深部脑刺激和经颅磁刺激等神经调控技术已显示出良好的临床效果。然而,这些治疗方法目前仍然存在适应证不明确、个体差异较大和疗效是否持久尚不确切等问题,仍需更精确的治疗定位和更具个性化的治疗策略。此外,针灸因其低不良反应和疗效显著的优势成为一种潜在的补充或替代治疗方案。针灸可能通过神门穴和内关穴调节脑内神经递质(如5-HT、多巴胺、内啡肽等)

的释放缓解焦虑。但目前更多的研究主要是通过动物模型对疗效进行评价,未来还需要更多的基础研究和临床试验进一步探索其潜在的作用机制以及临床治疗效果。因此,未来若能将高度特异性的新型神经调控技术以及传统疗法应用于全脑范围内的整体连接,可能会开辟新的治疗路径,取得更加个性化和高效的焦虑治疗效果。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思与设计、文献收集与整理、论文撰写、论文修订为郭雅妮,论文指导及审校为魏超君

参 考 文 献

- [1] Bangasser DA, Cuarenta A. Sex differences in anxiety and depression: circuits and mechanisms[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(11): 674-684. DOI: 10.1038/s41583-021-00513-0.
- [2] Zhu C, Zhang T, Li Q, et al. Depression and anxiety during the COVID-19 pandemic: epidemiology, mechanism, and treatment[J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(4): 675-684. DOI: 10.1007/s12264-022-00970-2.
- [3] Tsanov M. Differential and complementary roles of medial and lateral septum in the orchestration of limbic oscillations and signal integration[J]. *Eur J Neurosci*, 2018, 48(8): 2783-2794. DOI: 10.1111/ejn.13746.
- [4] Patel H. The role of the lateral septum in neuropsychiatric disease[J]. *J Neurosci Res*, 2022, 100(7): 1422-1437. DOI: 10.1002/jnr.25052.
- [5] Wang D, Guo Q, Zhou Y, et al. GABAergic neurons in the dorsal-intermediate lateral septum regulate sleep-wakefulness and anesthesia in mice[J]. *Anesthesiology*, 2021, 135(3): 463-481. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003868.
- [6] Wirtshafter HS, Wilson MA. Lateral septum as a nexus for mood, motivation, and movement[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 126: 544-559. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.03.029.
- [7] Zhao C, Eisinger B, Gammie SC. Characterization of GABAergic neurons in the mouse lateral septum: a double fluorescence in situ hybridization and immunohistochemical study using tyramide signal amplification[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e73750. DOI: 10.1371/journal.pone.0073750.
- [8] Lin W, McKinney K, Liu L, et al. Distribution of vesicular glutamate transporter-2 messenger ribonucleic acid and protein in the septum-hypothalamus of the rat[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(2): 662-670. DOI: 10.1210/en.2002-220908.
- [9] Azevedo EP, Tan B, Pomeranz LE, et al. A limbic circuit selectively links active escape to food suppression[J]. *Elife*, 2020, 9: e58894. DOI: 10.7554/eLife.58894.
- [10] Oliveira VEM, Lukas M, Wolf HN, et al. Oxytocin and vasopressin within the ventral and dorsal lateral septum modulate aggression in female rats[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2900. DOI: 10.1038/s41467-021-23064-5.
- [11] Besnard A, Miller SM, Sahay A. Distinct dorsal and ventral hippocampal CA3 outputs govern contextual Fear discrimination[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(7): 2360-2373.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.01.055.
- [12] Chen G, Lai S, Jiang S, et al. Cellular and circuit architecture of the lateral septum for reward processing[J]. *Neuron*, 2024, 112(16): 2783-2798.e9. DOI: 10.1016/j.neuron.2024.06.004.
- [13] Deng K, Yang L, Xie J, et al. Whole-brain mapping of projection from mouse lateral septal nucleus[J]. *Biol Open*, 2019, 8(7): bio.043554. DOI: 10.1242/bio.043554.
- [14] Besnard A, Leroy F. Top-down regulation of motivated behaviors via lateral septum sub-circuits[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(8): 3119-3128. DOI: 10.1038/s41380-022-01599-3.
- [15] Borie AM, Dromard Y, Guillon G, et al. Correction of vasopressin deficit in the lateral septum ameliorates social deficits of mouse autism model[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2): e144450. DOI: 10.1172/JCI144450.
- [16] Lu Y, Wang L, Luo F, et al. Dorsolateral septum GLP-1R neurons regulate feeding via lateral hypothalamic projections[J]. *Mol Metab*, 2024, 85: 101960. DOI: 10.1016/j.molmet.2024.101960.
- [17] Mahadevia D, Saha R, Manganaro A, et al. Dopamine promotes aggression in mice via ventral tegmental area to lateral septum projections[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6796. DOI: 10.1038/s41467-021-27092-z.
- [18] Grinevich V, Desarménien MG, Chini B, et al. Ontogenesis of oxytocin pathways in the mammalian brain: late maturation and psychosocial disorders[J]. *Front Neuroanat*, 2014, 8: 164. DOI: 10.3389/fnana.2014.00164.
- [19] Avgana H, Toledano RS, Akirav I. Examining the role of oxytocinergic signaling and neuroinflammatory markers in the therapeutic effects of MDMA in a rat model for PTSD[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(7): 846. DOI: 10.3390/ph17070846.
- [20] Singewald N, Sartori SB, Reif A, et al. Alleviating anxiety and taming trauma: novel pharmacotherapeutics for anxiety disorders and posttraumatic stress disorder[J]. *Neuropharmacology*, 2023, 226: 109418. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2023.109418.
- [21] Zhang S, Zhang YD, Shi DD, et al. Therapeutic uses of oxytocin in stress-related neuropsychiatric disorders[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 216. DOI: 10.1186/s13578-023-01173-6.
- [22] Jurek B, Neumann ID. The oxytocin receptor: from intracellular signaling to behavior[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3): 1805-1908. DOI: 10.1152/physrev.00031.2017.
- [23] Huang T, Guan F, Licinio J, et al. Activation of septal OXTr neurons induces anxiety- but not depressive-like behaviors[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(12): 7270-7279. DOI: 10.1038/s41380-021-01283-y.
- [24] Bakshi VP, Newman SM, Smith-Roe S, et al. Stimulation of lateral septum CRF2 receptors promotes anorexia and stress-like behaviors: functional homology to CRF1 receptors in basolateral amygdala[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(39): 10568-10577. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3044-06.2007.
- [25] Anthony TE, Dee N, Bernard A, et al. Control of stress-induced persistent anxiety by an extra-amygdala septohypothalamic circuit[J]. *Cell*, 2014, 156(3): 522-536. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.040.
- [26] Liu D, Hu H, Hong Y, et al. Sugar beverage habitation relieves chronic stress-induced anxiety-like behavior but elicits compulsive eating phenotype via vLS(GAD2) neurons[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 661. DOI: 10.3390/ijms24010661.

- [27] Li L, Durand-de Cuttoli R, Aubry AV, et al. Social trauma engages lateral septum circuitry to occlude social reward[J]. *Nature*, 2023, 613(7945): 696-703. DOI: 10.1038/s41586-022-05484-5.
- [28] Guo SS, Gong Y, Zhang TT, et al. A thalamic nucleus reuniens-lateral septum-lateral hypothalamus circuit for comorbid anxiety-like behaviors in chronic itch[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(33): eadn6272. DOI: 10.1126/sciadv.adn6272.
- [29] Wang D, Pan X, Zhou Y, et al. Lateral septum-lateral hypothalamus circuit dysfunction in comorbid pain and anxiety[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(3): 1090-1100. DOI: 10.1038/s41380-022-01922-y.
- [30] Mu MD, Geng HY, Rong KL, et al. A limbic circuitry involved in emotional stress-induced grooming[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2261. DOI: 10.1038/s41467-020-16203-x.
- [31] Besnard A, Gao Y, TaeWoo Kim M, et al. Dorsolateral septum somatostatin interneurons gate mobility to calibrate context-specific behavioral fear responses[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 436-446. DOI: 10.1038/s41593-018-0330-y.
- [32] Shi HJ, Wang S, Wang XP, et al. Hippocampus: molecular, cellular, and circuit features in anxiety[J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(6): 1009-1026. DOI: 10.1007/s12264-023-01020-1.
- [33] Xia F, Kheirbek MA. Circuit-based biomarkers for mood and anxiety disorders[J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(11): 902-915. DOI: 10.1016/j.tins.2020.08.004.
- [34] Parfitt GM, Nguyen R, Bang JY, et al. Bidirectional control of anxiety-related behaviors in mice: role of inputs arising from the ventral hippocampus to the lateral septum and medial prefrontal cortex[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(8): 1715-1728. DOI: 10.1038/npp.2017.56.
- [35] Jing W, Zhang T, Liu J, et al. A circuit of COCH neurons encodes social-stress-induced anxiety via MTF1 activation of *Cacna1h*[J]. *Cell Rep*, 2021, 37(13): 110177. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110177.
- [36] Root DH, Barker DJ, Estrin DJ, et al. Distinct signaling by ventral tegmental area glutamate, GABA, and combinatorial glutamate-GABA neurons in motivated behavior[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(9): 108094. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108094.
- [37] Qi G, Zhang P, Li T, et al. NAc-VTA circuit underlies emotional stress-induced anxiety-like behavior in the three-chamber vicarious social defeat stress mouse model[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 577. DOI: 10.1038/s41467-022-28190-2.
- [38] Tong Q, Cui X, Xu H, et al. D1 receptor-expressing neurons in ventral tegmental area alleviate mouse anxiety-like behaviors via glutamatergic projection to lateral septum[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(2): 625-638. DOI: 10.1038/s41380-022-01809-y.
- [39] Chen YH, Wu JL, Hu NY, et al. Distinct projections from the infralimbic cortex exert opposing effects in modulating anxiety and fear[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(14): e145692. DOI: 10.1172/JCI145692.
- [40] Ding SL. A novel subdivision of the bed nucleus of stria terminalis in monkey, rat, and mouse brains[J]. *J Comp Neurol*, 2023, 531(18): 2121-2145. DOI: 10.1002/cne.25446.
- [41] Rigney N, Campos-Lira E, Kirchner MK, et al. A vasopressin circuit that modulates mouse social investigation and anxiety-like behavior in a sex-specific manner[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(20): e2319641121. DOI: 10.1073/pnas.2319641121.
- [42] Chen CR, Zhong YH, Jiang S, et al. Dysfunctions of the paraventricular hypothalamic nucleus induce hypersomnia in mice[J]. *Elife*, 2021, 10: e69909. DOI: 10.7554/eLife.69909.
- [43] Thirtamara Rajamani K, Barbier M, Lefevre A, et al. Oxytocin activity in the paraventricular and supramammillary nuclei of the hypothalamus is essential for social recognition memory in rats[J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(2): 412-424. DOI: 10.1038/s41380-023-02336-0.
- [44] Xu Y, Lu Y, Cassidy RM, et al. Identification of a neurocircuit underlying regulation of feeding by stress-related emotional responses[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3446. DOI: 10.1038/s41467-019-11399-z.
- [45] Chen L, Ke Y, Ma H, et al. Fluoxetine and ketamine reverse the depressive but not anxiety behavior induced by lesion of cholinergic neurons in the horizontal limb of the diagonal band of broca in male rat[J]. *Front Behav Neurosci*, 2021, 15: 602708. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.602708.
- [46] Mitra A, Guèvremont G, Timofeeva E. Stress and sucrose intake modulate neuronal activity in the anterior hypothalamic area in rats[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0156563. DOI: 10.1371/journal.pone.0156563.
- [47] Li D, Du H, Qu ST, et al. Thalamic nucleus reuniens glutamatergic neurons mediate colorectal visceral pain in mice via 5-HT2B receptors[J]. *Neurosci Bull*, 2024, 40(10): 1421-1433. DOI: 10.1007/s12264-024-01207-0.
- [48] Ramanathan KR, Jin J, Giustino TF, et al. Prefrontal projections to the thalamic nucleus reuniens mediate fear extinction[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4527. DOI: 10.1038/s41467-018-06970-z.
- [49] Barbano MF, Zhang S, Chen E, et al. Lateral hypothalamic glutamatergic inputs to VTA glutamatergic neurons mediate prioritization of innate defensive behavior over feeding[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 403. DOI: 10.1038/s41467-023-44633-w.
- [50] Braga A, Chiacchiaretta M, Pellerin L, et al. Astrocytic metabolic control of orexinergic activity in the lateral hypothalamus regulates sleep and wake architecture[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5979. DOI: 10.1038/s41467-024-50166-7.
- [51] Jimenez JC, Su K, Goldberg AR, et al. Anxiety cells in a hippocampal-hypothalamic circuit[J]. *Neuron*, 2018, 97(3): 670-683.e6. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.01.016.
- [52] Gu HW, Zhang GF, Liu PM, et al. Contribution of activating lateral hypothalamus-lateral habenula circuit to nerve trauma-induced neuropathic pain in mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 182: 106155. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106155.

(收稿日期: 2024-09-30)

(本文编辑: 王影)