

斑马鱼能告诉我们哪些关于恐惧的道理？

Maryana Pereira Pyterson¹, Pedro de Tarcio Guedes², Saulo Rivera Ikeda², Tainá Dias², Wilker Nascimento², Monica Gomes Lima-Maximino² 和 Caio Maximino^{1*}

¹帕拉联邦大学（巴西马拉巴）健康与生物研究所弗雷德里克·威廉·格雷夫神经科学与行为学研究室

²帕拉州立大学马拉巴校区（巴西马拉巴）形态学与生理科学系神经药理学与生物物理学实验室

少年审稿人



DARREN

年龄: 12



JENAE

年龄: 12

恐惧有时会让我们无法动弹，有时又会让我们变得激动；对有些人来说，恐惧的危害非常之大，会严重影响他们的生活。而通过对动物脑部的研究，我们对人类在感到害怕时脑部会发生什么有了一些了解。近来，科学家们在对一种不起眼的小动物，斑马鱼的研究中，取得了惊人发现。斑马鱼本是一种观赏鱼，曾经帮助科学家们弄清了人类器官是如何发育的。斑马鱼很适合作为研究对象，因为它们发育迅速，容易繁殖，而大脑也与人类相似。斑马鱼受伤时，会释放一种“警报物质”，来提醒同伴保持警惕。附近的斑马鱼闻到水中的这种物质后，会表现得似乎非常恐惧。同时，它们的大脑中分泌一种叫做血清素的物质，这种物质就像电灯开关一样，使它们的恐惧感降低，但是变得更加谨慎——好像它们正在弄清附近是否有捕食者。通过研究斑马鱼的大脑如何处理这种血清素信号，科学家们也许能够发现更好的方法，治疗与恐惧有关的精神疾病。

恐惧

(Fear)

在经历很大威胁时，人和其它动物所感受到的心理和生理状态。

焦虑

(Anxiety)

当认为有糟糕的事情将会发生时，产生的极度神经紧张的感受。

为什么恐惧感很重要？

在日常生活中，我们常常会感到害怕：害怕危险的东西（比如蛇，或其它有毒的动物），害怕高处，害怕坏人等等。“恐惧”是一种所有动物都拥有的情绪。当动物察觉到有可能受到伤害时，就会产生恐惧，并进入一种短暂的警觉状态。动物对恐惧感的反应，能够帮助它们在危险情境中保护自己。恐惧感是由大脑中的一些区域产生的，例如杏仁体，扣带皮层，以及中脑中一个叫做导水管周围灰质的区域。它们与感官（视觉、听觉、嗅觉、触觉和味觉）协同起来产生对于危险的反应 [1]。我们的感官能够通过让我们害怕，来提醒我们潜在的危险。比如，我们都有被巨大的声响吓到的经历，或是突然瞥到一个影子，一瞬间以为是什么动物。尽管细想起来是不可能的，还是会被吓到。对动物来说，恐惧感在日常生活中十分重要。它是一种出于本能的保护，来帮助动物识别出潜在和真实的危险。

此外，恐惧感之所以重要，还因为它过度时，可能会导致“焦虑”障碍。尽管许多研究者认为恐惧和焦虑是两种不同的东西，但是两者都包含对于危险的负面感受。当我们认为糟糕的事情将要发生时，我们会感到焦虑；而当我们真正在经历糟糕的事情时，我们则会感到恐惧。焦虑障碍是当今世界上主要的健康问题之一，而目前无法很好地治疗。但现在关于恐惧的新发现，也许能帮助我们更好地医治焦虑障碍。

使用动物来研究恐惧

通过研究人类，我们对恐惧有了一点点了解——比如说，通过使用神经成像（这类技术能帮助科学家们看到大脑中正在发生什么）来探究人们感到害怕时，他们的脑中发生了些什么（见图 1）——但这并不是一项简单的任务。首先，当前的神经成像技术只能测量脑中一定深度以内的活动，所以更深处区域（包括中脑等对恐惧感的产生很重要的区域），很难用现有技术观测到。其次，在实验室中很难让人们感到害怕的同时确保安全，因为大多数能让我们感到非常害怕的事物，都或多或少对我们造成真实伤害，因此我们难以在实验室中研究人们对恐惧的反应。最后，找到自愿参与这类实验的人也是非常困难的。因此，我们目前对于恐惧的了解，以及大脑如何控制这种情绪的知识，大多来自于对动物的研究。

在科研中，研究动物能够帮助我们了解人类身上相同的行为。尽管一提到实验室我们往往会想到大鼠和小鼠，但其实许多物种都会被用于这类实验，包括苍蝇、兔子、狗和鱼。一些研究者认为只研究啮齿动物（大鼠和小鼠）会限制我们对人类大脑的探索 [2]。因此神经科学家（研究脑部结构和功能的科学家）找到了其它反应与人类相似的动物。斑马鱼，一种在遗传学、胚胎学和行为学研究中广泛使用的动物，现在逐渐走进神经科学研究中。斑马鱼在遗传（DNA）和躯体上都与人类有相似之

图 1

人类脑部中与恐惧相关的区域这些图片是通过多种神经成像工具得到的。与恐惧相关的脑区在图中显示为红色，并被圈了起来。D，顶部；V，底部；A，前侧；P，后侧；L，左侧；R，右侧。

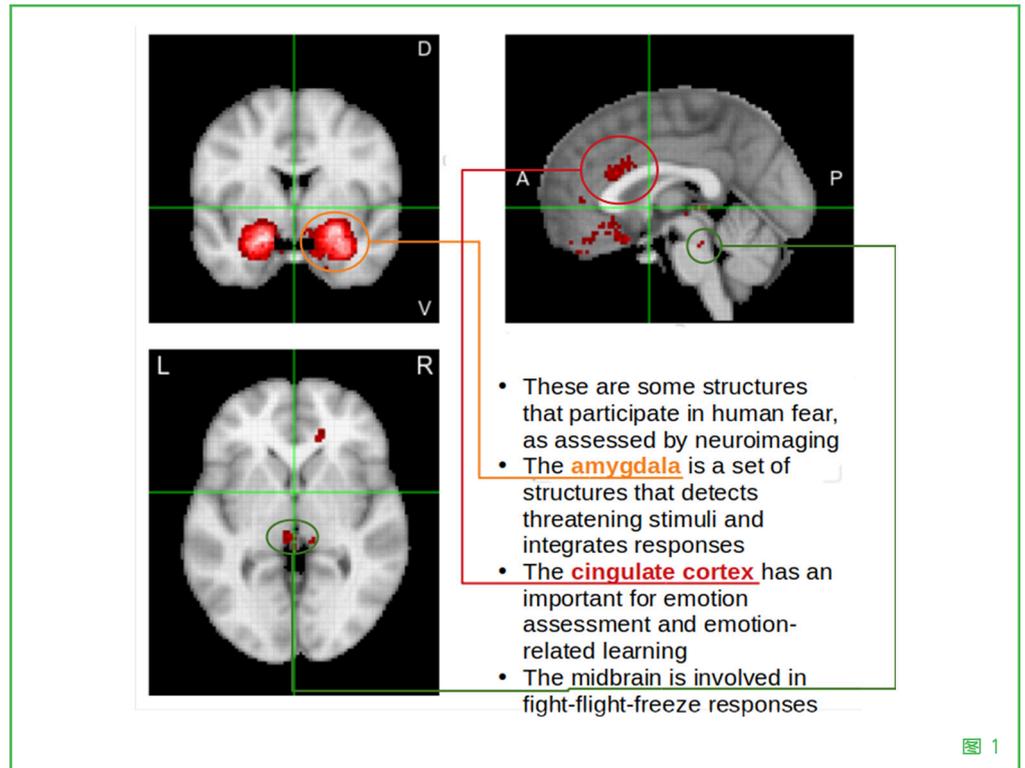


图 1

处（比如，相似的脑），这使得它们成为研究人类焦虑障碍时很好的研究对象（见图 2）。

图 2

斑马鱼由于较小的体型和较快的繁殖速度，这种小鱼在神经科学和药理学中正变得越来越重要。图中的这条鱼只有大约有 4 厘米（约 1.6 英寸）长！图片来源：<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=260841>



图 2

斑马鱼的警报物质

通过斑马鱼来研究恐惧有很多好处，其中之一是，它们像许多类似的鱼一样，受伤时皮肤中会产生一种特殊的警报物质。这种物质是由“俱乐部细胞”产生的，目的是告知鱼群中的其它成员有一条鱼受伤了。例如，当一条鱼的皮肤被捕食者弄伤时，警报物质就会被释放，其它鱼能闻到这种物质。这种“危险的气味”让其它鱼变得小心，行为表现得仿佛很害怕，并且聚拢在一起来增强保护。它们也会游得更加不规律（锯齿状线路），来减少被吃掉的可能性，同时搅起沉淀物（落叶、沙子或者海底的泥土）使水变得浑浊。有时斑马鱼也会僵在原地不动，降低

血清素 (Serotonin)

脑细胞释放的一种作用于其它脑细胞的神经递质。

受体 (Receptor)

我们细胞中的一种蛋白质，能与特定的物质（例如某种激素或神经递质）相结合，并使得细胞做出反应。

被捕食者发现的可能性 [3]。神经科学家和行为科学家可以通过监测这些行为，来判断这些鱼是否感到害怕，然后探索大脑在感到害怕时会如何反应。

其中一项研究聚焦一种叫做“血清素”的物质。血清素也称作“5-HT”，这是它的化学名字“5-羟色胺”（5-hydroxytryptamine）的英文缩写。它是一种被称作神经递质的化学物质。神经递质是神经元（神经细胞）和其它脑细胞在兴奋时释放的一种特殊化学物质。它使神经细胞之间，以及神经细胞和肌肉细胞、向血液中释放激素的细胞之间，能够进行交流。血清素最为人熟知的名字或许是“快乐激素”，常被用于治疗抑郁和焦虑。但事实却相差甚远：有证据表明，虽然血清素似乎会减轻恐惧感（我们不那么害怕真实发生的糟糕的事情了），但却会增加焦虑感（当我们感觉糟糕的事情即将发生时，会更加难受）。

研究者们现在相信，当斑马鱼闻到警报物质产生后，血清素参与了恐惧感产生的过程。2014年，研究者发现当斑马鱼不再能嗅到警报物质时，警报物质会促使斑马鱼脑中血清素的释放 [4]，这使得这些鱼更加小心谨慎，仿佛它们在判断身边是否有捕食者。但是血清素是如何产生这种效应的呢？

血清素要在脑中起作用，必须和一种叫做“受体”的分子结合。受体是细胞中一种特殊的蛋白质，当与特定神经递质结合时，会产生特定反应，就好像一把钥匙插进了一把锁中。血清素有多种不同的受体，能产生多种不同的效应。当斑马鱼最开始闻到警报物质时，它们会表现得似乎很害怕，疯狂地游动，有时甚至会僵在原地；而在这种物质消散之后，它们不再害怕，但是会表现得“格外谨慎”（焦虑），以确定危险的确已经不在周围。一些研究者发现 5-HT_{1A}，血清素的受体之一，似乎与这种“格外谨慎”的状态并无联系 [4]。但另一个研究发现 [5]，如果给斑马鱼注射一种能阻断 5-HT_{1A} 受体的药物——也就是说，让血清素无法发挥本来的作用——那么它们在闻到警报物质时会更加害怕，但是在警报物质消失之后则不会。这些研究者也发现，阻断血清素的其它受体也会出现类似的效果，这表明血清素能减轻恐惧感，但也会让对象在警报物质消失后变得更加谨慎（见图 3）。

结论

我们的脑（以及斑马鱼的脑）每天都会处理可怕的情境。你的脑和你的身体时刻准备着应对可怕的事情来保护你，但不会在威胁并不确定的情况下就让你高呼“狼来了”。在血清素的帮助下，我们能够在两种应对可怕情境的策略中切换：迅速逃离已知的危险，或者谨慎小心的探索——并且忧虑危险是否真的存在。通过更多对血清素以及斑马鱼脑中其他神经递质的研究，也许我们可以开发出新的用于治疗恐惧相关的疾病的药物。这些发现将会帮助我们找到治愈焦虑障碍的方法。

图 3

神经递质血清素(5-HT)表明警报物质不再存在。图中左上方的黑线代表时间顺序,警报物质“开启”表示水中的警报物质能被察觉到,警报物质“关闭”则表示不再能被察觉到。神经元中有一个叫做突触的特殊区域,在这里一个神经元与另一个神经元相接。当警报物质不再能被察觉到时,神经递质血清素在突触中被释放,而当警报物质能被察觉到时则不然。血清素接着会开启叫做受体的特殊蛋白质,以减轻恐惧感(在斑马鱼中,表现为不那么疯狂的游动或是僵住),但增加谨慎度(在斑马鱼中,表现为更谨慎小心路线和对水缸的探索)。

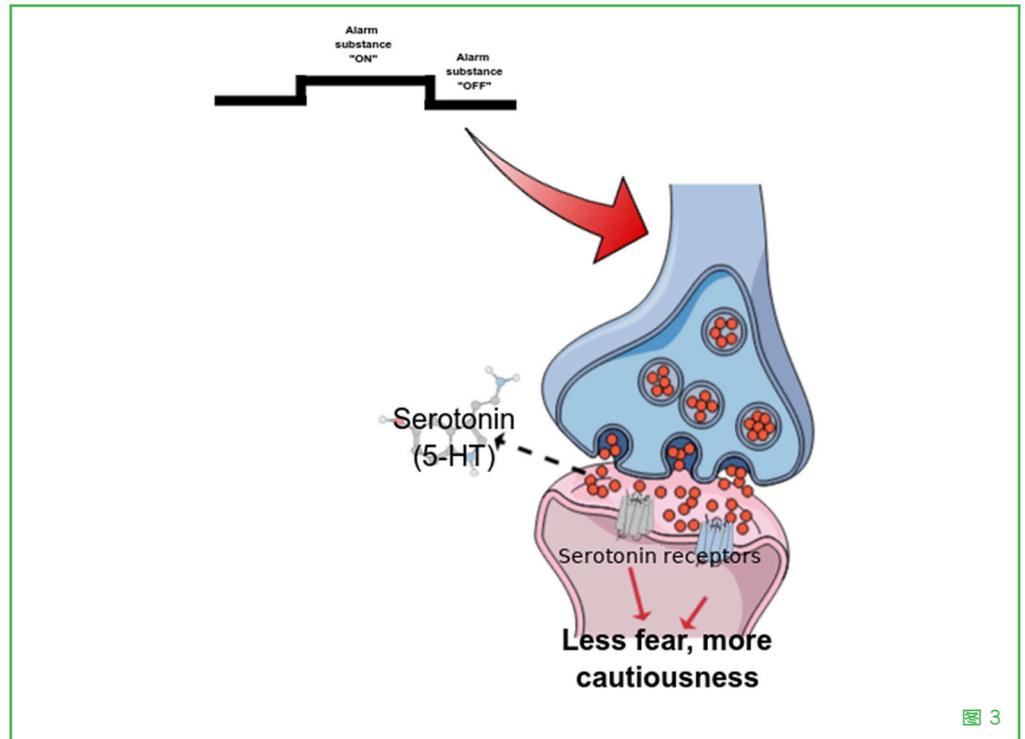


图 3

原文

Maximino, C., Lima, M. G., Costa, C. C., Guedes, I. M. L., and Herculano, A. M. 2014. Fluoxetine and WAY 100,635 dissociate increases in scototaxis and analgesia induced by conspecific alarm substance in zebrafish (*Danio rerio* Hamilton 1822). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 124:425–33. doi: 10.1016/j.pbb.2014.07.003

参考文献

1. Bezdek, K. G., and Telzer, E. H. 2017. Have no fear, the brain is here! How your brain responds to stress. *Front. Young Minds* 5:71. doi: 10.3389/frym.2017.00071
2. Gerlai, R. 2014. Fish in behavior research: unique tools with a great promise! *J. Neurosci. Methods* 234:54–8. doi: 10.1016/j.jneumeth.2014.04.015
3. Maximino, C., Silva, R. X. do C., Campos, K. dos S., Oliveira, J. S. de, Rocha, S. P., Pyterson, M. P., et al. 2018. Sensory ecology of Ostariophysan alarm substances. *J. Fish Biol.* doi: 10.1111/jfb.13844
4. Maximino, C., Lima, M. G., Costa, C. C., Guedes, I. M. L., and Herculano, A. M. 2014. Fluoxetine and WAY 100,635 dissociate increases in scototaxis and analgesia induced by conspecific alarm substance in zebrafish (*Danio rerio* Hamilton 1822). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 124:425–33. doi: 10.1016/j.pbb.2014.07.003
5. Nathan, F. M., Ogawa, S., and Parhar, I. S. 2015. Kisspeptin1 modulates odorant-evoked fear response via two serotonin receptor subtypes (5-HT_{1A} and 5-HT₂) in zebrafish. *J. Neurochem.* 133:870–8. doi: 10.1111/jnc.13105

线上发布: 2023 年 4 月 27 日

编辑: [Lauren Jantzie](#)

科学导师: [Tracylyn Yellowhair](#)

引用: Pyterson MP, Guedes PdT, Ikeda SR, Dias T, Nascimento W, Lima-Maximino MG 和 Maximino C (2023) 斑马鱼能告诉我们哪些关于恐惧的道理? *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2019.00012-zh

英文原文: Pyterson MP, Guedes PdT, Ikeda SR, Dias T, Nascimento W, Lima-Maximino MG and Maximino C (2019) What Can Zebrafish Teach Us About Fear? *Front. Young Minds* 7:12. doi: 10.3389/frym.2019.00012

利益冲突声明: 作者声明, 该研究是在没有任何可能被解释为潜在利益冲突的商业或财务关系的情况下进行的。

版权: © 2019 © 2023 Pyterson, Guedes, Ikeda, Dias, Nascimento, Lima-Maximino 和 Maximino. 这是一篇依据 [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#) 条款发布的开放获取文章。根据公认的学术惯例, 在注明原作者和版权所有, 及在标明本刊为原始出处的前提下, 允许使用、传播、复制至其他平台。如违反以上条款, 则不得使用、传播或复制文章内容。

少年审稿人



DARREN, 年龄:12

我的名字叫 Darren, 今年 12 岁。我在学校里最喜欢的科目是数学和科学。我喜欢棒球, 尤其是金州勇士队 (Golden State Warriors)。我还喜欢旅游, 和我的弟弟一起玩电子游戏, 以及和我的宠物狗 Mindy 一起玩耍。



JENAE, 年龄:12

我的名字叫 Jenae, 今年 12 岁。我在学校里最喜欢的科目是科学。在我的空闲时间我喜欢运动和跳舞。我最喜欢的颜色是蓝绿色和粉色。我喜欢披萨。我还喜欢和我的家人呆在一起, 和我的弟弟一起旅游和玩耍。

作者



MARYANA PEREIRA PYTERSON

我是巴西 Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará 大学的心理学专业本科生, 当前在神经科学和行为实验室 (LaNeC) 通过动物模型学习血清素在惊恐障碍中扮演的角色。我对神经科学, 尤其是神经心理学非常感兴趣, 想今后从事这个领域的职业。在业余时间, 我喜欢和我的猫玩耍, 阅读和看电影。



PEDRO DE TARCIO GUEDES

我是巴西 Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará 大学的生物医学本科生。我的研究领域是神经药理学, 致力于创伤后应激障碍的生物基础, 尤其是一氧化氮在这之中的作用。我参与了神经药理学与生物物理实验室 (LaNeF) 的研究组, 研究的课题

是“创伤后应激障碍的斑马鱼（*Danio rerio* Hamilton 1822）模型里，一氧化氮合酶 II 在提升端脑的亚硝酸盐水平中的作用”。



SAULO RIVERA IKEDA

我是巴西 Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará 大学的生物医学本科生。当前，我在学习创伤后应激障碍的生物基础，在神经药理学与生物物理实验室（LaNeF）使用斑马鱼作为动物模型，研究一氧化氮在巩固负面记忆中的作用。未来，我想研究睡眠和昼夜节律周期在形成记忆——尤其是那些让人感到恐惧的记忆——方面的作用。当我没在实验室工作时，我会看电影、电视剧或者滑冰。



TAINA DIAS

我是巴西 Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará 大学的生物医学本科生。目前，我在神经药理学与生物物理实验室（LaNeF）做研究，探究创伤后应激障碍（PTSD）的生物医学基础。我的主要兴趣点在神经科学及与之相关的一切东西，比如创伤后应激障碍和进行性核上性麻痹。



WILKER NASCIMENTO

我是巴西 Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará 大学的生物医学本科生。从小我就一直对科学充满着好奇。在我 2017 年进入大学时，我终于可以对我好奇的东西进行探究了。我当前是神经药理学与生物物理实验室（LaNeF）的本科研究者，研究创伤后应激障碍（PTSD）的生物医学基础。在我的空闲时间，我喜欢在校园里散步，了解我的同事们的研究方向。



MONICA GOMES LIMA - MAXIMINO

我是巴西 Universidade do Estado do Pará 大学的药理学副教授。我对研究大脑如何应对压力，以及大脑因应对压力产生的变化如何导致心理障碍，比如创伤后应激障碍。业余时间，我喜欢和我的孩子出去散步，或是进行手工艺创作。



CAIO MAXIMINO

我是巴西的 Universidade do Estado do Pará 大学的解剖学和生理学副教授。我想弄明白焦虑、恐惧和压力的神经机制是什么，以及它们与心理障碍是如何联系起来的。在我的空闲时间，我致力于让我的研究容易为公众所理解和使用，我还喜欢角色扮演游戏，与我的妻子、孩子散步，研究政治以及打橄榄球。

*cmaximino@unifesspa.edu.br