

动物信号追踪和目标追踪行为及其神经机制*

常逢锦^{1,2} 崔睿思¹ 李新旺¹

(¹首都师范大学心理学系, 北京 100048) (²淮阴师范学院教科院, 淮安 223300)

摘要 信号追踪和目标追踪的实质是条件刺激和非条件刺激结合诱导的条件性接近反应。条件刺激的预测作用和诱因作用是信号追踪和目标追踪的重要机制; 伏隔核、中央杏仁核和前扣带回在信号追踪和目标追踪过程中具有重要作用; 然而, 大脑皮层和海马损伤对两者影响较小。DA 功能降低可损害信号追踪获得和表达; 而脑内 DA 含量增加可提高目标追踪。未来的研究中, 应该规范条件刺激和非条件刺激的类型和设置方法, 针对不同的研究目的个别地或同时地测量信号追踪和目标追踪。

关键词 信号追踪; 目标追踪; 条件性接近反应; 诱因动机; 多巴胺

分类号 B845

对有利的刺激产生阳性情绪并出现与之接近的反应是人类和高等动物普遍存在的行为。接近反应有两种: 一种是无需任何训练, 便主动接近食物等奖赏源的非条件性接近反应; 另一种是经过训练, 出现积极接近与奖赏源相关的刺激的条件性接近反应。后一种接近反应存在不同的表现形式, 如信号追踪和目标追踪。这两类追踪反应对有机体既有积极意义, 如获得维持生存所必须的食物等; 也有消极影响, 如接近成瘾药物源, 维持成瘾和复吸等。探讨这两类追踪反应的机制, 有助于理解环境刺激影响个体行为的机制和神经系统加工奖赏刺激的原理, 为治疗以行为控制能力丧失为特征的精神疾病提供线索。

信号追踪和目标追踪存在于多个物种(如鱼、鸟和人类)中。本文主要阐述以动物为对象的研究成果。

1 信号追踪和目标追踪的概念及其测量

中性刺激短暂呈现并消失后, 奖赏刺激立即呈现, 如此多次匹配, 中性刺激便转化为条件刺激(conditioned stimulus, CS), 诱导出动物的信号追踪(sign-tracking, ST)或目标追踪(goal-tracking,

GT)。前者是指条件刺激呈现期间, 动物接近 CS 的反应(Brown & Jenkins, 1968); 后者是指条件刺激呈现期间, 动物接近呈现奖赏的装置的反应(Boakes, 1977)。在信号追踪和目标追踪反应过程中, 信号是奖赏的前奏。信号与奖赏在时间上是前后出现的, 而非同时存在; 目标为奖赏呈现装置, 是始终存在的。奖赏呈现时(此时信号已消失), 所有动物都接近奖赏。在接近反应训练过程中, 奖赏的出现由信号决定, 而非由动物的反应所决定。因此, 这两种行为的实质是 CS 和非条件刺激(unconditioned stimulus, US)之间进行匹配后产生的条件性接近反应(Brown & Jenkins, 1968; Flagel, Akil, & Robinson, 2009; Robinson & Flagel, 2009)。条件刺激与奖赏刺激多次匹配以诱导动物条件性接近反应的研究程序, 被称为 autoshaping (自行塑造)。

在条件性接近反应研究中, 存在着两种训练程序: autoshaping 程序和巴甫洛夫条件性食盒接近(magazine approach)程序。前者可诱导出信号追踪和目标追踪中的一种或两种; 而后者以弥散性 CS、复合性 CS 作信号, 诱导出的反应是信号追踪和目标追踪的混合。

在条件性接近反应训练中, 选择信号追踪动物和目标追踪动物的方法通常有两种。这两种方法都进行 5 天的 autoshaping 训练, 基于最后 2 天训练的平均成绩分组。其中, 较早出现并一直沿

收稿日期: 2012-04-25

* 教育部人文社会科学研究项目(10YJAXLX010)支持。

通讯作者: 李新旺, E-mail: pro_xwli@yahoo.com.cn

用至今的分类方法是将平均接触信号最多的前 1/3 或 1/4 动物分为信号追踪组, 平均接触信号最少的后 1/3 或 1/4 动物分为目标追踪组(Flagel, Watson, Robinson, & Akil, 2007; Flagel, Watson, Akil, & Robinson, 2008; Robinson & Flagel, 2009; Saunders & Robinson, 2010; Yager & Robinson, 2010)。最近出现的另一种新的分类方法, 需要计算接近分数, 其公式为(Lomanowska et al., 2011; Morrow, Maren, & Robinson, 2011):

$$\begin{aligned} \text{接近分数} &= \frac{\text{反应偏爱} + \text{可能性} + \text{接触潜伏期}}{3} \\ \text{反应偏爱} &= \frac{\text{信号接触次数} - \text{食盒接触次数}}{\text{信号接触次数} + \text{食盒接触次数}} \\ \text{接触可能性} &= \frac{\text{每session中动物接触信号或食盒的trial数}}{\text{每session所包含的trial数}} \\ \text{可能性} &= \text{信号接触可能性} - \text{食盒接触可能性} \\ \text{接触潜伏期} &= \frac{\text{信号接触潜伏期} - \text{食盒接触潜伏期}}{\text{信号出现时间}} \end{aligned}$$

接近分数小于-0.5 的动物分到目标追踪组, 接近分数大于+0.5 的动物分到信号追踪组。

一般情况下, 只能测量信号追踪或目标追踪中的一种反应, 有时甚至难以对两者加以有效区分。这主要涉及三种情况: 一是有些奖赏刺激直接作用于体内, 如注射成瘾药物或颅内电刺激, 奖赏没有固定的空间定位, 使动物难以表现出目标追踪; 二是有些研究以弥散性刺激、复合性刺激(如先出现声音再开箱内的灯)作为 CS, 这样的信号没有精确的空间定位, 使动物难以表现出信号追踪; 三是在以食盒呈现食物奖赏的研究中, 如果把信号-食盒上下垂直放置或者二者位置重叠(如照亮的食盒或饮管), 在这种情况下难以区分动物的信号追踪和目标追踪, 此时将动物的追踪行为统称为巴甫洛夫条件性接近反应。

2 信号/目标追踪过程中条件刺激作用的差异

第一, 信号追踪和目标追踪虽能在同样的训练条件下产生, 却是对不同环境刺激的反应。一般说来, 信号追踪是动物对短暂出现的 CS 的反应, 局限性 CS (如距离箱底较近的灯等信号, 局限于实验箱中一处)容易使其产生; 而目标追踪是对持续存在的背景条件刺激(如食盒)的反应, 弥

散性 CS (如距离箱底较远的箱灯等, 相对均匀地分布于整个实验箱中)更易诱导其形成(Holland, 1980)。即便在负性情境中, 如电击等, 信号追踪者和目标追踪者仍保持着对不同刺激的反应特点: 如信号追踪大鼠对预测电击的信号更恐惧, 而目标追踪大鼠则有较多的背景恐惧(Morrow et al., 2011)。

第二, 信号追踪者更易受条件刺激影响。如比起目标追踪者, CS+更容易恢复信号追踪者的觅食行为(Yager & Robinson, 2010)。以食物作奖赏时的信号追踪者, 在可卡因自我给药模型中, 与获得药物相关的刺激也容易激发其摄药动机; 而对目标追踪者, 这些相关刺激难以起到诱因作用(Saunders & Robinson, 2010)。

第三, 条件刺激对信号追踪者和目标追踪者的影响具有跨情境一致性。如以食物作为奖赏的信号追踪大鼠, 在条件性位置偏爱模型中偏爱伴药箱(即容易形成条件性位置偏爱), 而目标追踪大鼠则没有出现这种现象。由此可见, 倾向于把食物奖赏的诱因性归因于条件刺激的大鼠也易于将可卡因奖赏的诱因性归因于有关的条件刺激(条件性位置偏爱箱底部的触觉线索)(Meyer, Ma, & Robinson, 2012)。人类个体也是如此, 如刺激诱导出较强吸烟渴求的个体, 在 CS+诱导下, 也会出现较强的食物渴求(Mahler & de Wit, 2010)。对环境新颖性高反应的大鼠几乎都是信号追踪者, 而对环境新颖性低反应的大鼠几乎都是目标追踪者(Flagel et al., 2008)。基于大鼠对新颖环境反应性的高低进行选择繁殖, 并以食物或可卡因作奖赏进行 autoshaping 训练, 结果发现高反应大鼠繁殖的后代更容易接近信号, 而低反应大鼠繁殖的后代更容易接近食盒(Flagel et al., 2010)。

3 信号/目标追踪过程中条件刺激的预测作用和诱因作用

条件刺激的预测作用和诱因作用是诱导条件性接近反应的两种重要机制(Flagel et al., 2009; Robinson & Flagel, 2009)。

首先, 与奖赏有关的刺激具有预测性。巴甫洛夫学习是动物和人类衡量事件可预测性的一个手段。信号与奖赏间的出现顺序是事先确定的, 多次匹配后, 动物学会了信号与奖赏间的预测关系。信号追踪与目标追踪, 也是测量刺激和奖赏

之间关联强度的行为指标。

其次,中性刺激经过巴甫洛夫条件训练成为CS+后,除能够预测奖赏出现外,还获得了诱导积极动机状态的能力,从而使条件刺激获得了影响行为的能力(Flagel et al., 2009)。CS+所获得的诱因性大小主要由以往诱因学习过程决定(Wassum, Cely, Balleine, & Maidment, 2011);并且,CS+的诱因性动机影响在间隔一段时间后仍然存在。Flagel 等人(2011)的研究发现,只有信号追踪大鼠参与动机活动的脑区(眶额皮层、纹状体、丘脑和外侧系带)出现了与食物有关的CS+所诱导的c-fos mRNA表达。研究还发现,在隔区注射多巴胺(dopamine, DA)激动剂仅提高腹侧苍白球神经元对诱因线索的放电,而没有改变其对预测线索的放电(Smith, Berridge, & Aldridge, 2011)。

再次,环境刺激影响条件刺激的诱因性,而不影响其预测性。丰富化的饲养环境可减少信号追踪,而较单一的饲养环境则增加信号追踪。例如,出生后21~51天的大鼠饲养在丰富环境或隔离环境中,随后进行autoshaping训练,结果表明隔离饲养的大鼠有较多信号追踪,而丰富环境饲养的大鼠出现较多的目标追踪。这表明丰富环境可减少信号所获得的诱因性(Beckmann & Bardo, 2011)。同出生早期与母亲有社会交往的鼠仔相比,出生早期与母亲没有社会交往的鼠仔成年后有较多的信号追踪(Lomanowska et al., 2011)。

最后,条件刺激的预测作用和诱因作用对不同个体有不同的行为作用机制。研究发现,autoshaping训练后,仅部分动物出现了稳固的信号追踪或目标追踪(Flagel et al., 2009)。比起目标追踪者,信号追踪者难以抵制与奖赏有关的刺激,控制行为的能力较差,也更加冲动(Lovic, Saunders, Yager, & Robinson, 2011),容易形成较低剂量的可卡因自我给药(Beckmann, Marusich, Gipson, & Bardo, 2011)。信号追踪者的行为多受CS+控制,CS+同时具有预测性和诱因性(Flagel et al., 2009; Robinson & Flagel, 2009);而目标追踪者更偏爱奖赏,CS+只有预测性而没有诱因性,其行为更受认知过程控制(Flagel et al., 2009)。目标追踪反应很稳固,较少受其他因素的干扰。研究发现,在autoshaping训练前进行CS或US前暴露(正式实验前出现信号或奖赏)训练,都只干扰信号追踪的获得而没有影响目标追踪的发展

(Costa & Boakes, 2009)。

4 信号追踪和目标追踪的神经机制

4.1 信号追踪和目标追踪的神经机制不同于其他学习活动

大脑皮层和海马是调节学习和动机的重要脑区,但autoshaping训练中损伤这两个部位却很少影响信号追踪:去除新皮层的大鼠出现了更多的信号追踪反应(Oakley, Eames, Jacobs, Davey, & Cleland, 1981)。通过放射处理以阻止大鼠腹中鼠仔脑正常发育,事后证实放射使鼠仔前脑大小显著小于正常脑。鼠仔成年后进行autoshaping训练,结果出生前接受射线照射的鼠仔和对照组鼠仔的信号追踪没有差异;在反转学习中即CS+和CS-意义颠倒时,放射组鼠仔甚至比对照组鼠仔更容易重建信号追踪(Goldstein & Oakley, 1989)。以喹啉酸损伤大鼠内侧前额叶皮层后进行计算机触屏autoshaping训练,结果发现损伤组和控制组一样获得信号追踪反应,只是前者第一次接近信号的潜伏期长于后者(Bussey, Everitt, & Robbins, 1997)。神经毒素损伤边缘皮层,并没有损害信号追踪获得;而损伤眶额皮层却损害信号追踪获得,但经过训练没有影响信号追踪的表达(Chudasama & Robbins, 2003)。上述研究表明,大脑皮层的各种实验处理较少影响信号追踪反应。损毁大脑皮层是否影响目标追踪,尚未见到报道。

损伤海马甚至使动物更容易获得信号追踪,如海马损伤的大鼠信号追踪反应多于对照组(Ito, Everitt, & Robbins, 2005)。海马长时程增强是学习的电生理学基础,AMPA谷氨酸受体1(GluR1)在长时程增强中起关键作用,但GluR1基因亚单位敲除小鼠与野生型小鼠相比,信号追踪和目标追踪均没有差异(Mead & Stephens, 2003b)。敲除GluR2亚型虽然可提高长时程增强,却减少小鼠的信号追踪,而没有影响其目标追踪(Mead & Stephens, 2003a)。这说明autoshaping任务学习独立于海马(Tellez, Rocha, Castillo, & Meneses, 2010)。

4.2 与信号/目标追踪行为相关的脑区

伏隔核(nucleus accumbens, NAc)在巴甫洛夫条件性接近反应的获得和表达中起关键性作用。应用神经毒素损伤NAc核区不仅导致信号追踪获得减少(Parkinson, Willoughby, Robbins, & Everitt,

2000), 而且还会严重损害已学会的信号追踪的表达(Cardinal et al., 2002; Parkinson, Olmstead, Burns, Robbins, & Everitt, 1999)。NAc 失活也影响目标追踪表达, 如 autoshaping 训练后在 NAc 注射 GABA 受体激动剂使其失活, 发现 NAc 失活没有影响目标追踪, 但检测前使 NAc 失活则会损害目标追踪的表达(Blaiss & Janak, 2009)。

应用神经毒素损伤杏仁核的中央核后, 大鼠信号追踪的获得显著受损(Parkinson, Robbins, & Everitt, 2000), 却没有影响已学会的信号追踪的表达(Cardinal et al., 2002), 也没有损害大鼠的目标追踪获得(Hall, Parkinson, Connor, Dickinson, & Everitt, 2001)。然而, 更进一步的研究表明, 杏仁中央核失活对信号追踪者和目标追踪者有不同影响, 即抑制不同个体的优势反应(Mahler & Berridge, 2009)。

前扣带回发出的传出纤维投射到 NAc。切断单侧前扣带回和 NAc 核部的神经联系, 可显著损害信号追踪的获得(Parkinson, & Willoughby, et al., 2000)。损伤前扣带回(Bussey et al., 1997; Cardinal et al., 2003)而非后扣带回(Bussey et al., 1997)也能显著损害大鼠信号追踪的获得。条件性接近反应获得后损伤前扣带回, 能够严重损害信号追踪的表达, 但手术后经过训练大鼠的成绩有所恢复(Cardinal et al., 2002); 但是, 前扣带回损伤大鼠仍能正常地获得目标追踪(Cardinal et al., 2003)。丘脑底核参与动机活动, autoshaping 训练前或训练后损伤该脑区可增加大鼠以食物或可卡因作奖赏时的信号追踪(Usaner, Dell'Orco, Pevzner, & Robinson, 2008)。上述研究表明, 前扣带回和丘脑底核在信号追踪获得和表达中均有重要作用; 而在目标追踪获得中, 前扣带回作用不大, 丘脑底核的影响尚未见到报道。

4.3 参与信号/目标追踪行为的神经递质

4.3.1 多巴胺

DA 作为一种重要的中枢神经递质, 对信号追踪和目标追踪反应均有重要影响。

信号追踪的大鼠, 其 NAc 有较高水平的 DA (Tomie, Aguado, Pohorecky, & Benjamin, 2000); 应用 6-羟多巴胺损伤大鼠 NAc DA 系统可使信号追踪获得(Parkinson et al., 2002; Dalley et al., 2002)和表达产生障碍(Parkinson et al., 2002)。每次训练前在 NAc 核部注 D_1/D_2 混合拮抗剂(α -flupenthixol)

可阻断大鼠信号追踪获得和表达(Di Ciano, Cardinal, Cowell, Little, & Ekeritt, 2001), 训练后在 NAc 立即注射 D_1 拮抗剂 SCH 23390 可显著降低信号追踪的获得。训练前腹腔注射低剂量 ($3\sim 30\mu\text{g/kg}$) 氟哌啶醇或奥氮平(D_2 受体拮抗剂), 也能损害大鼠信号追踪的获得(Danna & Elmer, 2010)。这说明 NAc 参与信号追踪活动有可能是通过 DA 递质实现的。但是, 提高 DA 系统功能对信号追踪的影响, 研究结果并不一致: 有研究表明, DA 功能提高信号追踪反应增加。如对雌性大鼠注射安非他明(Doremus-Fitzwater & Spear, 2011)增加信号追踪行为; 然而, 同时测量信号追踪和目标追踪的研究则表明, 外周注射成瘾药物(能够强化 DA 功能)减少信号追踪而增加目标追踪。如大鼠进行苯丙胺(2.0mg/kg)慢性预处理可减少信号追踪而增加目标追踪(Simon, Mendez, & Setlow, 2009)。接近反应获得后, 应用组内拉丁方设计进行盐水和安非他明处理, 发现安非他明 ($0\sim 2.0\text{mg/kg}$)对信号追踪减少而对目标追踪增加存在剂量效应(Holden & Peoples, 2010)。

提高 NAc DA 功能使动物的目标追踪增加, 如每次训练后在 NAc 立即注射苯丙胺可以提高大鼠对食盒的接近行为(Phillips, Setzu, & Hitchcott, 2003)。autoshaping 训练后立即外周注射安非他明, 可显著增加大鼠的目标追踪(Simon & Setlow, 2006; Hall & Gulley, 2011; Blais & Janak, 2007)。这表明, 外周注射成瘾药物与在 NAc 内注射成瘾药物对目标追踪的影响研究间相互印证。但是, 急性和慢性成瘾药物处理的效应不同: 急性安非他明处理增加大鼠的目标追踪, 而慢性(重复)安非他明处理没有影响目标追踪; 慢性处理之后戒断 2 周, 再次给予安非他明(reexposure)也没有影响目标追踪(Wan & Peoples, 2008)。

有关 DA 功能降低对目标追踪的影响, 研究结果间不一致, 其原因可能与 DA 的不同受体亚型有关。如外周注射 D_1/D_2 拮抗剂(flupenthixol, 0.5mg/kg , i.p.)可有效阻断大鼠的目标追踪(Wassum, Ostlund, Balleine, & Maidment, 2011)。大鼠 autoshaping 训练前外周注射 D_1 受体拮抗剂 SCH23390, 24 小时后检验发现大鼠的目标追踪减少(Eyny & Horvitz, 2003)。另外 D_1 受体基因敲除(D_1R -KO)小鼠的目标追踪获得受损。野生型小鼠外周注射 D_1 受体拮抗剂阻断其目标追踪获得和

表达(Parker et al., 2010)。而 D₂ 受体阻断则不影响目标追踪。如大鼠 autoshaping 训练 16 天, 检验前注射 D₂ 受体拮抗剂(雷氯必利)没有影响目标追踪表达(Horvitz & Eyny, 2000)。每次 autoshaping 训练前注射低剂量(3~30 μ g/kg)氟哌啶醇或奥氮平(D₂ 受体拮抗剂)都没有扰乱大鼠目标追踪的获得(Danna & Elmer, 2010)。另外, DA 不同受体亚型在条件性接近反应中的作用还可能与训练程度有关。Phillips, Setzu, Vugler 和 Hitchcott (2003)认为与不同的训练程度相对应的 DA 作用机制不同。其研究中, 大鼠 autoshaping 训练 1、4 或 20 天对应于学习的最初、中间和渐近线(即成绩的稳定状态)3 阶段, 结果学习的中间阶段 NAc、前额皮层、杏仁核 DA 能反应最大, 最初阶段仅背内侧和背外侧纹状体区 DA 能神经元反应, 渐近线阶段则没有 DA 能反应。autoshaping 训练 1 天, 信号追踪大鼠 D₁ 受体 mRNA 有较高水平表达; autoshaping 训练 5 天, 目标追踪者脑内酪氨酸羟化酶、DA 转运体和 D₂ 受体的 mRNA 也出现了高表达(Flagel et al., 2007)。

4.3.2 5-羟色胺

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 作为一种重要的中枢神经递质, 参与学习记忆和动机调节等过程, 在巴甫洛夫条件性接近反应中也有重要作用。一些研究探讨了 5-HT 对信号追踪的影响, 而其对目标追踪的影响尚未见到报道。

一般说来, 提高脑 5-HT 活动改善信号追踪学习。例如, autoshaping 训练后立即注射 5-HT 重摄取抑制剂氟西汀(2.5、5 和 10mg/kg, IP)剂量依赖地提高信号追踪学习(Meneses & Hong, 1995), 而训练后只有较大剂量的氟西汀(10mg/kg)能够改善信号追踪短期记忆和长期记忆(Meneses, 2007b)。然而, 有关减少脑内 5-HT 活动对信号追踪的影响的各研究结果间则存在着不一致。有些研究表明, 减少 5-HT 活动没有影响信号追踪——训练后立即注射抑制 5-HT 合成的药物没有影响信号追踪短时记忆或长时记忆(Meneses, 2004, 2007a)。也有研究表明, 降低脑内 5-HT 功能可以增加信号追踪反应。例如, 应用 5,7-二羟色胺损伤前脑的 5-HT 神经元后, 大鼠产生了更多更快的信号追踪反应(Winstanley, Dalley, Theobald, & Robbins, 2004)。

上述研究表明, 5-HT 能够影响动物的信号追

踪反应, 但机制复杂。原因之一在于, 5-HT 受体有 14 个亚型, 其中的许多亚型都参与信号追踪反应, 但作用可能各不相同。另外, 从上述 Meneses 等人(Meneses & Hong, 1995; Meneses, 2007b)的研究结果中也可以看出, 给药时间和剂量在 5-HT 对信号追踪反应的影响中也起重要作用。

4.3.3 乙酰胆碱和去甲肾上腺素

中枢胆碱能递质系统与学习记忆功能密切相关。东莨菪碱是 M 胆碱能受体拮抗剂, 许多研究一致表明, 东莨菪碱干扰信号追踪反应(如 Meneses, 2004; Meneses, Manuel-Apolinar, Castillo, & Castillo, 2007; Huerta-Rivas, Pérez-García, González-Espinosa, & Meneses, 2010)。但目前尚未发现研究胆碱能系统影响目标追踪的文献报道。也有研究发现, 条件性接近反应可能与去甲肾上腺素有关——autoshaping 训练后大鼠前额皮层有较高水平的去甲肾上腺素(Tomie, Tirado, Yu, & Pohorecky, 2004)。

5 问题与展望

条件刺激的预测作用和诱因作用是诱导条件性接近反应的两种重要机制。偏爱信号追踪的动物, 条件刺激既有预测性又有诱因性; 而偏爱目标追踪的动物, 条件刺激只有预测性却没有诱因性。

DA 在条件性接近反应获得和表达中均有重要作用, 但对信号追踪和目标追踪有不同影响。DA 功能降低损害了动物的信号追踪获得和表达; 其对目标追踪的影响, 研究结果间不一致, 其原因可能与 DA 的不同受体亚型和训练程度有关。DA 功能提高如使用成瘾药物处理等增加目标追踪; 而其对信号追踪的影响, 研究结果间也存在差异。其原因可能与研究中采用的测量方式有关, 即同时测量信号追踪和目标追踪还是只测量二者之一。前面提到, 奖赏没有固定的空间定位时, 难以测量动物的目标追踪; 信号没有精确的空间定位时, 难以测量动物的信号追踪。这样的研究只能测量信号追踪或目标追踪之一。只有在以食物为奖赏、以局限性 CS 为信号的训练条件下, 条件刺激与食盒之间保持一定的空间距离时, 才可以同时测量信号追踪和目标追踪。然而此种情况下, 同时测量二者的研究也较少, 很多研究仍只测量两种接近反应之一。另外, 还有一些研究, CS 与

食盒在垂直空间上设置在同一位置。这样测得的条件性接近反应是信号追踪和目标追踪的混合, 因研究中测量的行为指标是动物的食盒接近, 因而归类为目标追踪。只测量信号追踪或目标追踪之一、同时测量两者或测量两者的混合反应的不同测量方式会产生不同的研究结果。如只测量信号追踪的研究表明, 成瘾药物处理增加动物的信号追踪反应; 而同时测量信号追踪和目标追踪两者的研究则表明, 外周注射成瘾药物减少信号追踪而增加目标追踪。这种情况也可能出现在雌激素处理对信号追踪和目标追踪的不同影响中: 雌激素损害抑制控制(Wang, Neese, Korol, & Schantz, 2011), 注射雌激素提高卵巢切除大鼠的信号追踪反应(Espinosa-Raya, Plata-Cruz, Neri-Gómez, Camacho-Arroyo, & Picazo, 2011), 但也有研究表明雌激素处理却损害小鼠的目标追踪反应获得或保持(Walker, Foley, Clark-Vetri, & Raffa, 2011)。这些研究也只测量信号/目标追踪两者之一, 而没有同时测量两者。

由上可知, 条件性接近反应研究中, 测量信号追踪和目标追踪的不同方式会影响相关的研究结果。因此, 未来研究中应该: (1)规范 CS、US 的使用及 CS-US 之间空间距离的设置, 以减少目前该领域研究中训练程序多样、测量方式多样的混乱局面, 也有助于相关研究的整合。(2)同时测量信号追踪和目标追踪, 以进一步明确 DA 含量增加和雌激素处理等对两者的不同影响是否由不同的测量方式所造成。(3)信号追踪和目标追踪更适合于测量基本的动机过程。不同于其他学习活动, 大脑皮层和海马的各种实验处理对两者影响较小, 而 NAc、杏仁中央核、前扣带回等脑区损伤对两者却有重要影响。这表明两者更适合测量信号和食盒所获得的诱因性的大小。(4)根据研究目的, 恰当地选择两者之一进行研究。目标追踪者偏爱奖赏, CS+只有预测性而没有诱因性, 这使目标追踪反应更适合于奖赏加工机制的研究。而对于信号追踪者, CS+既有预测性又有诱因性, 这使信号追踪反应更适合于环境刺激获得诱因性后影响个体行为的机制研究。研究也发现, 与食物有关的刺激仅诱导信号追踪大鼠动机通路上的眶额皮层、纹状体、丘脑和外侧系带表达 c-fos mRNA, 表明信号追踪大鼠和目标追踪大鼠动机通路上各脑区之间的联结模式明显不同(Flagel et

al., 2011)。

信号追踪和目标追踪是个体拥有的稳定特质, 存在个体间差异。与目标追踪相比, 信号追踪反应与一些病理性行为有更大的关联。CS+通过预测性影响目标追踪者的行为; 而对于信号追踪者, 则通过预测性和诱因性双重机制影响其行为。当CS+获得过量诱因性时会导致信号追踪动物的不可控制的病理性行为, 如强迫性行为障碍(Uslaner et al., 2008; Flagel et al., 2009)。信号追踪行为和药物滥用症状存在惊人的相似(Tomie, Grimes, & Pohorecky, 2008): 药物滥用伴随着个体加工奖赏有关刺激的能力缺陷, 行为日益受药物以及与药物有关刺激的驱动。环境刺激维持的反应能够解释动物模型的成瘾和复吸。信号追踪的个体对环境线索反应强烈, 更易于冲动控制障碍如过度饮食和成瘾(Flagel et al., 2011)。因此, 有关信号追踪反应成因和其行为及神经机制的研究, 可促进药物成瘾等强迫性行为障碍和以行为控制能力丧失为特征的精神病理现象的理解与治疗。未来研究应进一步探讨构成信号追踪反应的基因、心理和神经生物机制。

参考文献

- Beckmann, J. S., & Bardo, M. T. (2011). Environmental enrichment reduces attribution of incentive salience to a food-associated stimulus. *Behavioural Brain Research*, 226(1), 331–334.
- Beckmann, J. S., Marusich, J. A., Gipson, C. D., & Bardo, M. T. (2011). Novelty seeking, incentive salience and acquisition of cocaine self-administration in the rat. *Behavioural Brain Research*, 216, 159–165.
- Blaiss, C. A., & Janak, P. H. (2007). Post-training, but not post-reactivation, administration of amphetamine and anisomycin modulates Pavlovian conditioned approach. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87, 644–658.
- Blaiss, C. A., & Janak, P. H. (2009). The nucleus accumbens core and shell are critical for the expression, but not the consolidation, of Pavlovian conditioned approach. *Behavioural Brain Research*, 200, 22–32.
- Boakes, R. A. (1977). Performance on learning to associate a stimulus with positive reinforcement. In H. Davis & H. M. B. Hurwitz (Eds.), *Operant-Pavlovian interactions* (pp. 67–97). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Brown, P. L., & Jenkins, H. M. (1968). Auto-shaping of the pigeon's key-peck. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 11, 1–8.
- Bussey, T. J., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1997). Dissociable effects of cingulate and medial frontal cortex

- lesions on stimulus-reward learning using a novel Pavlovian autoshaping procedure for the rat: Implications for the neurobiology of emotion. *Behavioral Neuroscience*, 111, 908–919.
- Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Lachenal, G., Halkerston, K. M., Rudarakanchana, N., Hall, J., et al. (2002). Effects of selective excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core, anterior cingulate cortex, and central nucleus of the amygdala on autoshaping performance in rats. *Behavioral Neuroscience*, 116, 553–567.
- Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Marbini, H. D., Toner, A. J., Bussey, T. J., Robbins, T. W., et al. (2003). Role of the anterior cingulate cortex in the control over behavior by Pavlovian conditioned stimuli in rats. *Behavioral Neuroscience*, 117, 566–587.
- Chudasama, Y., & Robbins, T. W. (2003). Dissociable contributions of the orbitofrontal and infralimbic cortex to Pavlovian autoshaping and discrimination reversal learning: Further evidence for the functional heterogeneity of the rodent frontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 23, 8771–8780.
- Costa, D. S. J., & Boakes, R. A. (2009). Context blocking in rat autoshaping: Sign-tracking versus goal-tracking. *Learning and Motivation*, 40, 178–185.
- Dalley, J. W., Chudasama, Y., Theobald, D. E., Pettifer, C. L., Fletcher, C. M., & Robbins, T. W. (2002). Nucleus accumbens dopamine and discriminated approach learning: Interactive effects of 6-hydroxydopamine lesions and systemic apomorphine administration. *Psychopharmacology*, 161, 425–433.
- Danna, C. L., & Elmer, G. I. (2010). Disruption of conditioned reward association by typical and atypical antipsychotics. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 96, 40–47.
- Di Ciano, P., Cardinal, R. N., Cowell, R. A., Little, S. J., & Everitt, B. J. (2001). Differential involvement of NMDA, AMPA/kainate, and dopamine receptors in the nucleus accumbens core in the acquisition and performance of Pavlovian approach behavior. *The Journal of Neuroscience*, 21, 9471–9477.
- Doremus-Fitzwater, T. L., & Spear, L. P. (2011). Amphetamine-induced incentive sensitization of sign-tracking behavior in adolescent and adult female rats. *Behavioral Neuroscience*, 125(4), 661–667.
- Espinosa-Raya, J., Plata-Cruz, N., Neri-Gómez, T., Camacho-Arroyo, I., & Picazo, O. (2011). Effects of short-term hormonal replacement on learning and on basal forebrain ChAT and TrkA content in ovariectomized rats. *Brain Research*, 1375, 77–84.
- Eyny, Y. S., & Horvitz, J. C. (2003). Opposing roles of D₁ and D₂ receptors in appetitive conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 23, 1584–1587.
- Flagel, S. B., Akil, H., & Robinson, T. E. (2009). Individual differences in the attribution of incentive salience to reward-related cues: Implications for addiction. *Neuropharmacology*, 56, 139–148.
- Flagel, S. B., Cameron, C. M., Pickup, K. N., Watson, S. J., Akil, H., & Robinson, T. E. (2011). A food predictive cue must be attributed with incentive salience for it to induce c-FOS mRNA expression in cortico-striatal-thalamic brain regions. *Neuroscience*, 196, 80–96.
- Flagel, S. B., Robinson, T. E., Clark, J. J., Clinton, S. M., Watson, S. J., Seeman, P., et al. (2010). An animal model of genetic vulnerability to behavioral disinhibition and responsiveness to reward-related cues: Implications for addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(2), 388–400.
- Flagel, S. B., Watson, S. J., Akil, H., & Robinson, T. E. (2008). Individual differences in the attribution of incentive salience to a reward-related cue: Influence on cocaine sensitization. *Behavioural Brain Research*, 186, 48–56.
- Flagel, S. B., Watson, S. J., Robinson, T. E., & Akil, H. (2007). Individual differences in the propensity to approach signals vs. goals promote different adaptations in the dopamine system of rats. *Psychopharmacology*, 191, 599–607.
- Goldstein, L. H., & Oakley, D. A. (1989). Autoshaping in micrencephalic rats. *Behavioral Neuroscience*, 103, 566–573.
- Hall, D. A., & Gully, J. M. (2011). Disruptive effect of amphetamines on Pavlovian to instrumental transfer. *Behavioural Brain Research*, 216, 440–445.
- Hall, J., Parkinson, J. A., Connor, T. M., Dickinson, A., & Everitt, B. J. (2001). Involvement of the central nucleus of the amygdala and nucleus accumbens core in mediating Pavlovian influences on instrumental behaviour. *European Journal of Neuroscience*, 13, 1984–1992.
- Holden, J. M., & Peoples, L. L. (2010). Effects of acute amphetamine exposure on two kinds of Pavlovian approach behavior. *Behavioral Brain Research*, 208, 270–273.
- Holland, P. C. (1980). Influence of visual conditioned stimulus characteristics on the form of Pavlovian appetitive conditioned responding in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 6, 81–97.
- Horvitz, J. C., & Eyny, Y. S. (2000). Dopamine D₂ receptor blockade reduces response likelihood but does not affect latency to emit a learned sensory-motor response: Implications for Parkinson's disease. *Behavioral Neuroscience*, 114, 934–939.
- Huerta-Rivas, A., Pérez-García, G., González-Espinosa, C., & Meneses, A. (2010). Time-course of 5-HT₆ receptor mRNA expression during memory consolidation and amnesia. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93, 99–110.
- Ito, R., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). The hippocampus and appetitive Pavlovian conditioning:

- Effects of excitotoxic hippocampal lesions on conditioned locomotor activity and autoshaping. *Hippocampus*, 15(6), 713–721.
- Lomanowska, A. M., Lovic, V., Rankine, M. J., Mooney, S. J., Robinson, T. E., & Kraemer, G. W. (2011). Inadequate early social experience increases the incentive salience of reward-related cues in adulthood. *Behavioural Brain Research*, 220, 91–99.
- Lovic, V., Saunders, B. T., Yager, L. M., & Robinson, T. E. (2011). Rats prone to attribute incentive salience to reward cues are also prone to impulsive action. *Behavioural Brain Research*, 223(2), 255–261.
- Mahler, S. V., & Berridge, K. C. (2009). Which cue to "want?" central amygdala opioid activation enhances and focuses incentive salience on a prepotent reward cue. *Journal of Neuroscience*, 29, 6500–6513.
- Mahler, S. V., & de Wit, H. (2010). Cue-reactors: Individual differences in cue-induced craving after food or smoking abstinence. *PLoS ONE*, 5, e15475.
- Mead, A. N., & Stephens, D. N. (2003a). Involvement of AMPA receptor GluR2 subunits in stimulus-reward learning: Evidence from glutamate receptor *gria2* knock-out mice. *Journal of Neuroscience*, 23, 9500–9507.
- Mead, A. N., & Stephens, D. N. (2003b). Selective disruption of stimulus-reward learning in glutamate receptor *gria1* knock-out mice. *Journal of Neuroscience*, 23, 1041–1048.
- Meneses, A. (2004). Effects of the 5-HT₇ receptor antagonists SB-269970 and DR 4004 in autoshaping Pavlovian/instrumental learning task. *Behavioural Brain Research*, 155(2), 275–282.
- Meneses, A. (2007a). Do serotonin₁₋₇ receptors modulate short and long-term memory? *Neurobiology of Learning and Memory*, 87, 561–572.
- Meneses, A. (2007b). Stimulation of 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A/2A}, 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors or 5-HT uptake inhibition: Short- and long-term memory. *Behavioural Brain Research*, 184, 81–90.
- Meneses, A., & Hong, E. (1995). Effect of fluoxetine on learning and memory involves multiple 5-HT systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 52(2), 341–346.
- Meneses, A., Manuel-Apolinar, L., Castillo, C., & Castillo, E. (2007). Memory consolidation and amnesia modify 5-HT₆ receptors expression in rat brain: An autoradiographic study. *Behavioural Brain Research*, 178, 53–61.
- Meyer, P. J., Ma, S. T., & Robinson, T. E. (2012). A cocaine cue is more preferred and evokes more frequency-modulated 50-kHz ultrasonic vocalizations in rats prone to attribute incentive salience to a food cue. *Psychopharmacology*, 219, 999–1009.
- Morrow, J. D., Maren, S., & Robinson, T. E. (2011). Individual variation in the propensity to attribute incentive salience to an appetitive cue predicts the propensity to attribute motivational salience to an aversive cue. *Behavioural Brain Research*, 20, 238–243.
- Oakley, D. A., Eames, L. C., Jacobs, J. L., Davey, G. C. L., & Cleland, G. C. (1981). Signal-centered action patterns in rats without neocortex in a Pavlovian conditioning situation. *Physiological Psychology*, 9, 135–144.
- Parker, J. G., Zweifel, L. S., Clark, J. J., Evans, S. B., Phillips, P. E. M., & Palmiter, R. D. (2010). Absence of NMDA receptors in dopamine neurons attenuates dopamine release but not conditioned approach during Pavlovian conditioning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 13491–13496.
- Parkinson, J. A., Dalley, J. W., Cardinal, R. N., Bamford, A., Fehnert, B., Lachenal, G., et al. (2002). Nucleus accumbens dopamine depletion impairs both acquisition and performance of appetitive Pavlovian approach behaviour: Implications for mesoaccumbens dopamine function. *Behavioral Brain Research*, 137(1-2), 149–163.
- Parkinson, J. A., Olmstead, M. C., Burns, L. H., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1999). Dissociation effects of lesions of the nucleus accumbens core and shell on appetitive Pavlovian approach behavior and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by D-amphetamine. *Journal of Neuroscience*, 19, 2401–2411.
- Parkinson, J. A., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2000). Dissociable roles of the central and basolateral amygdala in appetitive emotional learning. *European Journal of Neuroscience*, 12, 405–413.
- Parkinson, J. A., Willoughby, P. J., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2000). Disconnection of the anterior cingulate cortex and nucleus accumbens core impairs Pavlovian approach behavior: Further evidence for limbic cortical-ventral striatopallidal systems. *Behavioral Neuroscience*, 114, 42–63.
- Phillips, G. D., Setzu, E., & Hitchcott, P. K. (2003). Facilitation of appetitive Pavlovian conditioning by d-amphetamine in the shell, but not the core, of the nucleus accumbens. *Behavioral Neuroscience*, 117, 675–684.
- Phillips, G. D., Setzu, E., Vugler, A., & Hitchcott, P. K. (2003). An immunohistochemical examination of the effects of sensitization on the mesotelencephalic dopaminergic response to d-amphetamine. *Neuroscience*, 117, 741–753.
- Robinson, T. E., & Flagel, S. B. (2009). Dissociating the predictive and incentive motivational properties of reward-related cues through the study of individual differences. *Biological Psychiatry*, 65, 869–873.
- Saunders, B. T., & Robinson, T. E. (2010). A cocaine cue acts as an incentive stimulus in some but not others: Implications for addiction. *Biological Psychiatry*, 67, 730–736.
- Simon, N. W., Mendez, I. A., & Setlow, B. (2009). Effects of

- prior amphetamine exposure on approach strategy in appetitive Pavlovian conditioning in rats. *Psychopharmacology*, 202, 699–709.
- Simon, N. W., & Setlow, B. (2006). Post-training amphetamine administration enhances memory consolidation in appetitive Pavlovian conditioning: Implications for drug addiction. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86, 305–310.
- Smith, K. S., Berridge, K. C., & Aldridge, J. W. (2011). Disentangling pleasure from incentive salience and learning signals in brain reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(27), E255–E264.
- Tellez, R., Rocha, L., Castillo, C., & Meneses, A. (2010). Autoradiographic study of serotonin transporter during memory formation. *Behavioural Brain Research*, 212, 12–26.
- Tomie, A., Aguado, A. S., Pohorecky, L. A., & Benjamin, D. (2000). Individual differences in Pavlovian autoshaping of lever pressing in rats predict stress-induced corticosterone release and mesolimbic levels of monoamines. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 65, 509–517.
- Tomie, A., Grimes, K. L., & Pohorecky, L. A. (2008). Behavioral characteristics and neurobiological substrates shared by Pavlovian sign-tracking and drug abuse. *Brain Research Reviews*, 58(1), 121–135.
- Tomie, A., Tirado, A. D., Yu, L., & Pohorecky, L. A. (2004). Pavlovian autoshaping procedures increase plasma corticosterone and levels of norepinephrine and serotonin in prefrontal cortex in rats. *Behavioural Brain Research*, 153(1), 97–105.
- Uslaner, J. M., Dell'Orco, J. M., Pevzner, A., & Robinson, T. E. (2008). The influence of subthalamic nucleus lesions on sign-tracking to stimuli paired with food and drug rewards: Facilitation of incentive salience attribution? *Neuropsychopharmacology*, 33, 2352–2361.
- Walker, E. A., Foley, J. J., Clark-Vetri, R., & Raffa, R. B. (2011). Effects of repeated administration of chemotherapeutic agents tamoxifen, methotrexate, and 5-fluorouracil on the acquisition and retention of a learned response in mice. *Psychopharmacology*, 217, 539–548.
- Wan, X., & Peoples, L. L. (2008). Amphetamine exposure enhances accumbal responses to reward-predictive stimuli in a Pavlovian conditioned approach task. *The Journal of Neuroscience*, 28, 7501–7512.
- Wang, V. C., Neese, S. L., Korol, D. L., & Schantz, S. L. (2011). Estradiol impairs response inhibition in young and middle-aged, but not old rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 33, 405–414.
- Wassum, K. M., Cely, I. C., Balleine, B. W., & Maidment, N. T. (2011). μ -opioid receptor activation in the basolateral amygdala mediates the learning of increases but not decreases in the incentive value of a food reward. *The Journal of Neuroscience*, 31(5), 1591–1599.
- Wassum, K. M., Ostlund, S. B., Balleine, B. W., & Maidment, N. T. (2011). Differential dependence of Pavlovian incentive motivation and instrumental incentive learning processes on dopamine signaling. *Learning and Memory*, 18, 475–483.
- Winstanley, C. A., Dalley, J. W., Theobald, D. E. H., & Robbins, T. W. (2004). Fractionating impulsivity: Contrasting effects of central 5-HT depletion on different measures of impulsive behavior. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1331–1343.
- Yager, L. M., & Robinson, T. E. (2010). Cue-induced reinstatement of food seeking in rats that differ in their propensity to attribute incentive salience to food cues. *Behavioural Brain Research*, 214(1), 30–34.

Behavioural and Neural Mechanisms of Sign-tracking and Goal-tracking in Animals

CHANG Fengjin^{1,2}; CUI Ruisi¹; LI Xinwang¹

(¹ Department of Psychology, Capital Normal University, Beijing 100048, China)

(² College of Educational Science, Huaiyin Teachers Academy, Huaian 223300, China)

Abstract: Sign-tracking and goal-tracking are essentially conditioned approach responses which are induced by pairings of conditioned stimulus (CS) and unconditioned stimulus (US). The predictive and incentive motivational properties of CS are important mechanisms of sign-tracking and goal-tracking. The nucleus accumbens, the central nucleus of the amygdala and the anterior cingulate cortex are required for sign-tracking and goal-tracking. But lesions of the cerebral cortex and hippocampus have little effect on sign and goal tracking. Reduced brain dopaminergic function impairs acquisition and expression of sign-tracking. Increased dopamine content in brain can promote goal-tracking. It will be important for future research to standardize categories and settings of CSs and USs, separately or simultaneously measuring sign-tracking and goal-tracking in terms of different research purposes.

Key words: sign-tracking; goal-tracking; conditioned approach responses; incentive motivation; dopamine