

CRF 受体对五羟色胺系统的调节作用及 早期环境因素的影响*

原三娜^{1,2} 王 琮³ 邵 枫³ 王玮文¹

(¹ 中国科学院心理健康重点实验室, 中国科学院心理研究所, 北京 100101)

(² 中国科学院大学, 北京 100039) (³ 北京大学心理学系, 北京 100871)

摘 要 早期环境因素持续影响脑与行为的发展, 增加个体成年后应激相关精神疾病患病的易感性。应激反应的中枢启动因子促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)通过两种受体 CRF1 和 CRF2 调节中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN)-五羟色胺(serotonin, 5-HT)系统, 后者已被证实在应激相关情绪疾患发病和治疗过程中发挥重要作用。已知 CRF 受体以相互影响相互拮抗的方式动态调节 DRN-5-HT 系统, 提示这两种受体相对作用的调节对于协调复杂环境中 DRN-5-HT 系统的应激反应过程起着关键性作用。早期环境因素和遗传因素交互作用导致 CRF 受体的分布和反应性持续改变并造成 DRN-5-HT 系统反应异常, 可能是导致应激反应和精神疾病易感性个体差异的重要神经基础。

关键词 促肾上腺皮质激素释放激素; 早期环境因素; 中缝背核; 五羟色胺

分类号 B845

临床和基础研究证据显示早期环境因素能够持续影响中枢应激环路活动, 增加个体成年后应激相关精神疾病患病的风险(Gilmer & McKinney, 2003; McEwen, 2006)。脑中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN)-五羟色胺(serotonin, 5-HT)系统活动异常已被证实在应激相关情绪疾患, 尤其是抑郁症和焦虑症发病和治疗过程中发挥重要作用(Manji, Drevets, & Charney, 2001; Pariante & Lightman, 2008; Ressler & Nemeroff, 2000)。促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, CRF)作为应激反应的中枢驱动因子, 参与行为, 神经内分泌, 神经生化等应激反应不同方面的调节(Bale & Vale, 2004)。CRF 通过两种受体 CRF1 和 CRF2 相互作用调节 DRN-5-HT 系统的应激反应过程(Valentino, Lucki, & van Bockstaele, 2010)。越来越多的研究证据显示, 早期环境因素

和遗传因素交互作用导致 CRF 受体系统分布和反应模式持续改变并造成 DRN-5-HT 系统反应异常, 可能是介导应激相关精神疾病易感性个体差异的生物学基础之一。

1 CRF 调节 DRN-5-HT 系统的结构基础和一般生理

CRF 是一种由 41 个氨基酸组成的小分子肽类。作为应激反应的中枢驱动因子, CRF 通过两种受体 CRF1 和 CRF2 发挥生物学效应(Bale & Vale, 2004)。在啮齿类动物脑内 CRF1 分布最为广泛, 约 70% 的 CRF 受体基因编码为 CRF1, 其余为 CRF2 (Hauger, Risbrough, Brauns, & Dautzenberg, 2006)。脑内 5-HT 能神经元主要分布在 DRN, 后者也是边缘脑区 5-HT 能神经投射的主要来源(Hensler, 2006; Mann, 1999)。DRN 同时存在 CRF1 和 CRF2 mRNA。与其他脑区 CRF1 优势表达不同, DRN 是唯一表达相对高水平 CRF2 的脑区(Chalmers, Lovenberg, & De Souza, 1995)。除了 5-HT 能神经元, DRN 还存在其他类型神经元, 如 GABA, SP 等。它们与 DRN 5-HT 能神经元间存在

收稿日期: 2013-01-12

* 国家自然科学基金项目(91132728), 中国科学院知识创新项目(KSCX2-EW-J-8)和中国科学院心理健康重点实验室、中国科学院心理研究所资助。

通讯作者: 王玮文, E-mail: wangww@psych.ac.cn

突触联系 (Waselus, Valentino, & van Bockstaele, 2005)。CRF1 和 CRF2 受体在 DRN 5-HT 能和非 5-HT 能神经细胞都有表达 (Day et al., 2004; Lukkes et al., 2011; Waselus et al., 2005), 提供了 CRF 受体通过直接或者间接途径调节 DRN-5-HT 系统的结构基础。

CRF 受体在神经细胞的分布模式和反应性随着环境改变而动态变化。在非应激(生理)条件下, 细胞膜上主要表达 CRF1 (约 50% 的 CRF1 分布在细胞膜上), 而 CRF2 主要存在于细胞质中(85% 的 CRF2 分布在细胞质中)。在应激条件下, 这两种受体的分布模式发生反向变化。通过内化和脱敏机制 CRF1 在细胞膜的表达和反应性降低, 而 CRF2 则向外迁移增加在细胞膜的表达 (Waselus, Nazzaro, Valentino, & van Bockstaele, 2009)。此外, CRF1 和 CRF2 对 CRF 刺激的敏感性存在明显差异。CRF 对 CRF1 的亲合力约为 CRF2 的 10 倍 (Bale & Vale, 2004)。因此生理或适度应激条件下低浓度 CRF 主要激活 CRF1, 而强烈应激条件下高浓度 CRF 同时激活这两种受体。总的来说, 随着环境改变 CRF 受体通过再分布机制动态调节 5-HT 系统的适应性变化过程。

2 CRF 对 DRN-5-HT 系统的调节作用

DRN-5-HT 系统包括 5-HT 能神经核团和向目标脑区的 5-HT 能神经投射两部分。应激研究发现侧脑室或者 DRN 微注射 CRF 均以类似的剂量依赖的方式调节 DRN-5-HT 系统活动, 提示 CRF 对脑内 5-HT 系统的调节作用主要通过 DRN 介导。其中低剂量 CRF 降低 DRN 5-HT 能神经元活动和目标脑区 5-HT 释放, 选择性 CRF1 拮抗剂阻断上述效应; 随着剂量增加, 上述效应减弱并逐渐转变为相反的兴奋性作用, 即高剂量 CRF 增加 DRN 5-HT 能神经元活动和 5-HT 释放, 选择性 CRF2 拮抗剂阻断上述效应 (Thomas, Parnar, Lucki, & Valentino, 2003; Valentino et al., 2010)。进一步的研究显示 CRF1 和 CRF2 在 DRN-5-HT 系统调节中发挥相反的作用。选择性 CRF1 激动剂抑制 DRN 5-HT 能神经元活动和目标脑区 5-HT 释放; 而选择性 CRF2 激动剂 (urocortin II, UII) 则增加 DRN 5-HT 能神经元活动 (c-fos 表达增加) 和目标脑区 5-HT 释放 (Amat et al., 2004; Kirby et al., 2008; Kirby, Rice, & Valentino, 2000; Lukkes,

Forster, Renner, & Summers, 2008; Staub, Evans, & Lowry, 2006)。

5-HT 系统的双阶段应激反应模式可能与 CRF1 和 CRF2 在神经细胞的分布和反应性差异有关。如前所述, CRF1 主要表达在细胞膜上而 CRF2 主要分布在细胞质内, 且 CRF1 对 CRF 刺激的反应敏感性明显高于 CRF2 (Bale & Vale, 2004), 因而低剂量 CRF 主要通过 CRF1 抑制 DRN-5-HT 系统活动; 随着 CRF 剂量增加, 诱导 CRF1 内化和 CRF2 向外迁移导致这两种受体在胞膜的分布模式反转 (Waselus et al., 2009), 因而高剂量 CRF 主要通过 CRF2 增强 DRN-5-HT 系统活动。相关研究也发现急性慢性游泳应激条件下 DRN-5-HT 系统活动产生类似的动态变化过程。例如急性游泳应激抑制 DRN 5-HT 能神经细胞活动, CRF1 拮抗剂阻断上述作用 (Kirby, Allen, & Lucki, 1995; Price, Kirby, Valentino, & Lucki, 2002)。急性应激诱导的上述改变在重复给与游泳应激时逐渐消退, 同时伴随 CRF1 和 CRF2 的分布模式改变, 即胞膜 CRF1 表达逐渐减少而 CRF2 的表达逐渐增加, 且这一变化与受体介导的神经细胞电生理活动从抑制向兴奋改变的过程一致 (Waselus et al., 2009)。上述研究证据表明 CRF 受体之间相互影响相互拮抗动态调节 DRN-5-HT 系统应激反应过程。

神经解剖学研究进一步显示 CRF 受体可以通过多种作用途径发挥上述影响。CRF1 和 CRF2 在 DRN 5-HT 能和 GABA 能神经元 (一种主要的抑制性神经元) 均有分布, 且 GABA 能神经元与 5-HT 能神经元存在突触联系 (Waselus et al., 2005), 提示 CRF 受体可以直接调节 5-HT 能神经元, 也可以通过影响 GABA 能通路间接调节。例如低剂量 CRF 和某些应激 (如急性游泳应激) 抑制 DRN 5-HT 能神经元活动和投射脑区如外侧隔区 5-HT 释放的作用由 CRF1 通过激活 GABA 能神经元介导, CRF1 拮抗剂阻断上述改变 (Roche, Commons, Peoples, & Valentino, 2003; Thomas et al., 2003)。与此一致, 采用膜片钳技术也发现 CRF1 激活 GABA 能神经元并增加其投射终端 5-HT 能神经细胞上的 GABA 释放 (Kirby et al., 2008)。与此相反 DRN 给与 CRF2 激动剂剂量依赖地抑制 GABA 能神经元活动伴随 5-HT 能神经元活动增强 (Amat et al., 2004; Staub et al., 2006), 提示 CRF2 通过 GABA 介导的脱抑制作用增强 5-HT 能神经元活

动。综上, CRF1 和 CRF2 可以分别通过抑制和增强 GABA 能神经元活动间接产生对 DRN-5-HT 能神经元相反的调节作用。

值得注意的是 CRF 受体在 DRN 5-HT 能和 GABA 能神经元的分布存地形差异。从嘴端向尾端方向 DRN 中间部位的 CRF 受体主要在 5-HT 能神经元表达, 而在 DRN 尾端 CRF 受体在 GABA 能和 5-HT 能神经元上均有表达且以前者为主 (Day et al., 2004; Lukkes et al., 2011; Staub et al., 2006; Waselus et al., 2005)。考虑到不同前脑目标脑区的 5-HT 能神经投射由 DRN 不同亚区的 5-HT 能核团发出。例如从嘴端向尾端方向自 DRN 腹侧中部到最尾端神经核团发出的 5-HT 能神经纤维依次投射到内侧前额叶 (medial prefrontal cortex, mPFC), 基底外侧杏仁核 (amygdale, AMG) 和海马 (hippocampus, HIP), 而自 DRN 背侧尾端和嘴端发出的 5-HT 能神经纤维分别投射到外侧隔区 (lateral septum, LS) 和纹状体 (striatum, ST) (Homberg & Contet, 2009; Waselus, Galvez, Valentino, & van Bockstaele, 2006)。上述分布的地形差异提示 CRF 受体可能直接调节 DRN 中间部位 5-HT 能神经核团, 但对向 DRN 尾端迁移的 5-HT 能神经核团的调节作用也可能通过 GABA 能神经通路介导, 从而造成不同应激情况下对目标脑区 5-HT 释放的复杂影响。不同类型应激可能造成 DRN 部位依赖的 5-HT 能神经核团激活。例如社会击败应激导致 DRN 背侧中部和尾端 5-HT 能神经核团以及 DRN 腹侧尾端 5-HT 能神经核团激活, 对其他部位则缺乏明显作用 (Gardner, Thiruvikraman, Lightman, Plotsky, & Lowry, 2005)。另一种类型的急性游泳应激可以增加 mPFC 5-HT 释放, 而降低 LS 5-HT 释放 (Kirby et al., 1995; Kirby, Chou-Green, Davis, & Lucki, 1997)。电生理结合微透析分析进一步证实上述应激诱发的 LS 5-HT 释放降低由 CRF1 通过激活 DRN 背侧尾端 GABA 能神经元介导, CRF1 受体拮抗剂阻断上述过程 (Kirby et al., 1995; Roche et al., 2003)。同时 DRN 中间部位损毁或者选择性 CRF2 拮抗剂取消应激诱导的 mPFC 5-HT 释放增加, 而 CRF1 拮抗剂则无此效应 (Forster et al., 2008)。急性应激增加基底外侧 AMG 和 HIP 5-HT 释放 (Peñalva et al., 2002), 应激诱导的 HIP 5-HT 释放增加在 CRF1 敲除小鼠或慢性给与 CRF1 拮抗剂 NBI 30775 后更加显著

(Peñalva et al., 2002)。另外, DRN 给与 CRF 剂量依赖地影响腹内侧 ST (伏隔核) 5-HT 释放。低剂量 CRF 抑制而高剂量 CRF 增加伏隔核 5-HT 释放。CRF1 选择性拮抗剂 antisauvagine-30 和 CRF2 选择性拮抗剂预处理分别取消上述 CRF 剂量依赖的伏隔核 5-HT 释放改变, 提示 DRNCRF 对伏隔核 5-HT 释放的影响依赖于 DRN 神经细胞 CRF1 和 CRF2 受体的不同激活 (Lukkes et al., 2008)。

综上所述, 在细胞分子水平 CRF1 和 CRF2 通过再分布过程构成了相互影响相互拮抗的动态调节网络。同时由于 CRF 受体在 DRN 5-HT 能和非 5-HT 能神经细胞分布的地形差异, 它们可以通过多种作用途径介导 DRN 不同部位 5-HT 能神经核团及其投射终端的活动, 以调节复杂环境条件下脑与行为的适应性改变。

3 早期环境因素对 CRF 受体及其 DRN-5-HT 系统调节作用的影响

一般来说, 个体发育通常包括孕期, 哺乳期, 儿童期, 青少年期和成年期等不同阶段。人类和动物研究显示发育早期应激事件与发育阶段相互作用对神经发育和相关行为产生持续影响 (Andersen & Teicher, 2008; Leussis & Andersen, 2008)。目前已建立多种拟人类早期应激动物模型, 其中哺乳期母婴分离和断乳后社会隔离是目前广泛使用的两类早期应激动物模型 (Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009)。

3.1 早期应激动物模型

对于啮齿类动物, 出生后 1~21 天 (postnatal day, PD 1~21) 为哺乳期。在这一阶段仔鼠与母鼠和同窝仔鼠的关系构成了影响其早期发展的主要环境因素 (Pryce et al., 2005; Weiss, Franklin, Vizi, & Mansuy, 2011)。母婴分离是目前最常用的扰乱正常母婴关系的应激范式。为了控制在母婴分离应激过程中躯体接触以及转移操作等因素的影响, 实验设计通常包括: 单纯控制组 (No Handling, NH): 正常饲养, 除了日常清洁工作, 不受其它因素干扰; 早期干预组 (Early Handling, EH): 短暂地分离母亲和仔鼠 (一般少于 15 min) 以保持与分离应激一致的操作过程; 分离应激组 (Maternal Separation, MS): 将仔鼠和母亲长时间地 (3~24 小时) 分离 (Levine, 2005)。

儿童期和青少年期是个体社会关系和社会行

为发展的重要阶段。对于啮齿类动物,这一发育阶段通常发生在断乳后(PD 21~28)至成年早期(PD 56~58) (Spear, 2000)。社会隔离 (social isolation, SI)是指断乳后将动物单独饲养,隔绝与其它同伴躯体和视觉接触以及丰富环境信息刺激 (Fone & Porkess, 2008)。大量研究已经证实社会隔离诱导成年动物复杂的行为、神经生理和神经解剖学改变 (Fone & Porkess, 2008; Makinodan, Rosen, Ito, & Corfas, 2012; Meng, Chen, Tong, & Zhou, 2011)。

3.2 早期环境因素的影响

早期环境因素对 CRF 受体及其 DRN-5-HT 系统调节作用的影响是比较新的研究领域。

仅有的几项研究显示母婴分离应激导致成年啮齿类动物 DRN 的 CRF mRNA 和 CRF1 mRNA 表达增加而 CRF2mRNA 表达降低 (Lemos et al., 2011), 中缝背核 CRF 结合率增加 (Plotsky et al., 2005), 提示母婴分离应激对 CRF1 和 CRF2 表达产生不同的影响, 一种潜在的 CRF1 介导增强而 CRF2 介导减弱的结构性变化。另外, 母婴分离应激导致大鼠 DRN-5-HT 能投射脑区相关分子发生改变 (Cirulli et al., 2009; Vázquez, Eskandari, Zimmer, Levine, & López, 2002)。例如, 与早期干预对照组相比, 母婴分离的大鼠在青春期之前(35天)表现出前额叶、纹状体、中脑和海马内 5-HT 含量的显著增加, 但这几个脑区内的 5-HT 代谢率不存在显著差异 (Llorente et al., 2010)。经历母婴分离应激的成年雌性大鼠与早期干预组大鼠相比, DRN, 伏隔核和杏仁核 5-HT 浓度显著增加 (Arborelius & Eklund, 2007)。上述 CRF 受体表达和反应性改变与母婴分离应激诱导的 5-HT 系统应激反应异常间的关系及其作用途径还需要进一步的研究证实。

有关断乳后社会隔离研究也显示早期应激对 5-HT 系统活动的持续影响。例如多数研究发现社会隔离(PD 21~63, PND 21~70, PD 21~110, PD 28~100)降低大鼠海马 5-HT 水平 (Lapiz et al., 2003; Muchimapura, Fulford, Mason, & Marsden, 2002), 减少海马的 5-HT 能神经投射 (Whitaker-Azmitia, Zhou, Hobin, & Borella, 2000), 但也有研究报道社会隔离(PD 49~77)增加 F344 大鼠海马 5-HT 水平 (Miura, Qiao, & Ohta, 2002), 提示社会隔离尤其当隔离在青少年早期(PD21~28)开始给与时

通常降低海马的 5-HT 释放。与海马不同, PND49-77 的社会隔离增加 F344 大鼠内侧前额叶皮质 5-HT 释放 (Lukkes, Watt, Lowry, & Forster, 2009; Miura et al., 2002), 以及内侧前额叶皮质的 5-HT 能神经投射 (Neddens et al., 2003); 而在更早期阶段给与的社会隔离(PD 28~56, PD 30~70)对 SD 大鼠和 Lister 大鼠内侧前额叶 5-HT 水平无影响 (Brenes, Rodríguez, & Fornaguera, 2008; Dalley, Theobald, Pereira, Li, & Robbins, 2002)。社会隔离对杏仁核 5-HT 释放的影响目前尚不清楚。一项研究显示社会隔离 (PND30-110)增加基底外侧杏仁核的 5-HT 能神经纤维投射 (Lehmann, Lesting, Polascheck, & Teuchert-Noodt, 2003)。上述证据提示社会隔离对不同 5-HT 能神经投射脑区的 5-HT 释放产生不同的影响, 其效应可能受不同研究采用的隔离时间长短, 隔离开始阶段, 检测目标脑区和种系等多种因素的影响。

近期的一项研究调查了社会隔离诱导的 DRN-5-HT 系统活动异常与 CRF 受体分布和反应性改变间的关系。青少年(PD21-42)社会隔离改变成年动物 DRN-5-HT 系统的双阶段反应模式。DRN 注射低剂量 CRF 降低群养动物伏隔核 5-HT 释放, 但对社会隔离动物缺乏上述影响。与此相反, 高剂量 CRF 同时增加群养对照动物和社会隔离动物伏隔核 5-HT 释放, 但后者的 5-HT 反应更加持久 (Lukkes, Summers, Scholl, Renner, & Forster, 2009), 提示隔离应激降低 CRF1 而增强 CRF2 介导的 DRN-5-HT 系统反应。与此一致, 与群养对照组相比社会隔离组动物 DRN 的 CRF2 受体表达水平明显增加, CRF2 激活所致胞内信号转导反应持续增强 (Lukkes, Vuong, Scholl, Oliver, & Forster, 2009)。上述断乳后社会隔离诱导的 CRF 受体改变模式与母婴分离应激的结果明显不同 (Fone & Porkess, 2008; Lukkes, & Watt et al., 2009), 提示以往报道的两种早期应激对 5-HT 系统活动的影响差异可能由其其对 CRF 受体的不同影响介导。

目前有关早期应激诱导的 CRF 受体及 5-HT 系统活动改变的行为表型特征研究十分匮乏。最近的一项研究显示社会隔离组动物 CRF2 介导的 DRN-5-HT 系统反应增强与高焦虑行为相关, CRF2 而非 CRF1 受体拮抗剂逆转社会隔离诱导的上述改变 (Bledsoe, Oliver, Scholl, & Forster,

2011)。一项早期研究也发现, 社会隔离(PD21-PD63)增强成年大鼠足电击和条件化电击诱导的伏隔核 5-HT 释放和恐惧焦虑行为(Fulford & Marsden, 1998)。总的来说, 尽管不同早期应激模式都能持续影响 CRF 受体分布和反应性并导致受其调节的 DRN-5-HT 系统活动异常, 但其影响特征和作用模式存在差异。研究上述差异的行为学后果可以为认识发育阶段相关的早期应激对脑与行为的影响提供新的证据。

3.3 早期环境因素和遗传因素交互作用的影响

CRF 受体的结构和功能受遗传因素的影响。例如 DRN 表达更高水平 CRF2 的 Wistar Kyoto (WKY)大鼠或者条件化诱导 CRF2 过表达小鼠 DRN-5-HT 能神经元的激活水平和放电率均增加(Neufeld-Cohen et al., 2012)。新近的一项研究发现, 早期环境因素对不同遗传背景大鼠(WKY 和 Wistar)应激反应的影响存在差异。母婴分离应激只增加 WKY 动物 DRN CRF mRNA, 同时经历分离应激的 WKY 鼠 DRN 的 CRF2 mRNA 与对照组相比降低(Bravo, Dinan, & Cryan, 2011), 提示早期环境因素对 WKY 遗传易感动物的影响更加显著, 反映了一种遗传和早期环境因素交互作用的影响。

4 小结

总的来说, CRF1 和 CRF2 以相互影响相互拮抗的方式动态调节 DRN-5-HT 系统应激反应过程, 提示这两种受体相对作用的调节对于协调复杂环境中 DRN-5-HT 系统的应激反应过程起着关键性作用。早期环境因素和遗传因素交互作用导致 CRF 受体的分布和反应性持续改变并造成 DRN-5-HT 系统反应异常, 可能是导致应激反应和精神疾病易感性个体差异的重要神经基础。深入研究 CRF 受体系统在脑与行为发展中的作用及其介导机制, 可以为精神疾病高风险个体的早期识别和早期干预药物的开发提供新的思路。

参考文献

- Amat, J., Tamblin, J. P., Paul, E. D., Bland, S. T., Amat, P., Foster, A. C., ... Maier, S. F. (2004). Microinjection of urocortin 2 into the dorsal raphe nucleus activates serotonergic neurons and increases extracellular serotonin in the basolateral amygdala. *Neuroscience*, 129(3), 509-519.
- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2008). Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends in Neurosciences*, 31(4), 183-191.
- Arborelius, L., & Eklund, M. B. (2007). Both long and brief maternal separation produces persistent changes in tissue levels of brain monoamines in middle-aged female rats. *Neuroscience*, 145(2), 738-750.
- Bale, T. L., & Vale, W. W. (2004). CRF and CRF receptors: Role in stress responsivity and other behaviors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44, 525-557.
- Bledsoe, A. C., Oliver, K. M., Scholl, J. L., & Forster, G. L. (2011). Anxiety states induced by post-weaning social isolation are mediated by CRF receptors in the dorsal raphe nucleus. *Brain Research Bulletin*, 85(3-4), 117-122.
- Bravo, J. A., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2011). Alterations in the central CRF system of two different rat models of comorbid depression and functional gastrointestinal disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(5), 666-683.
- Brenes, J. C., Rodríguez, O., & Fornaguera, J. (2008). Differential effect of environment enrichment and social isolation on depressive-like behavior, spontaneous activity and serotonin and norepinephrine concentration in prefrontal cortex and ventral striatum. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 89(1), 85-93.
- Chalmers, D., Lovenberg, T., & De Souza, E. (1995). Localization of novel corticotropin-releasing factor receptor (CRF2) mRNA expression to specific subcortical nuclei in rat brain: Comparison with CRF1 receptor mRNA expression. *The Journal of Neuroscience*, 15(10), 6340-6350.
- Cirulli, F., Francia, N., Berry, A., Aloe, L., Alleva, E., & Suomi, S. J. (2009). Early life stress as a risk factor for mental health: role of neurotrophins from rodents to non-human primates. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(4), 573-585.
- Dalley, J., Theobald, D., Pereira, E., Li, P., & Robbins, T. (2002). Specific abnormalities in serotonin release in the prefrontal cortex of isolation-reared rats measured during behavioural performance of a task assessing visuospatial attention and impulsivity. *Psychopharmacology*, 164(3), 329-340.
- Day, H. E. W., Greenwood, B. N., Hammack, S. E., Watkins, L. R., Fleshner, M., Maier, S. F., & Campeau, S. (2004). Differential expression of 5HT-1A, α_{1b} adrenergic, CRF-R1, and CRF-R2 receptor mRNA in serotonergic, γ -aminobutyric acidergic, and catecholaminergic cells of the rat dorsal raphe nucleus. *Journal of Comparative Neurology*, 474(3), 364-378.
- Fone, K. C. F., & Porkess, M. V. (2008). Behavioural and

- neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(6), 1087–1102.
- Forster, G. L., Pringle, R. B., Mouw, N. J., Vuong, S. M., Watt, M. J., Burke, A. R.,... Renner, K. J. (2008). Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe nucleus increases medial prefrontal cortical serotonin via type 2 receptors and median raphe nucleus activity. *European Journal of Neuroscience*, 28(2), 299–310.
- Fulford, A. J., & Marsden, C. A. (1998). Conditioned release of 5-hydroxytryptamine in vivo in the nucleus accumbens following isolation-rearing in the rat. *Neuroscience*, 83(2), 481–487.
- Gardner, K. L., Thiruvikraman, K. V., Lightman, S. L., Plotsky, P. M., & Lowry, C. A. (2005). Early life experience alters behavior during social defeat: Focus on serotonergic systems. *Neuroscience*, 136(1), 181–191.
- Gilmer, W. S., & McKinney, W. T. (2003). Early experience and depressive disorders: Human and non-human primate studies. *Journal of Affective Disorders*, 75(2), 97–113.
- Hauger, R. L., Risbrough, V., Brauns, O., & Dautzenberg, F. M. (2006). Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: New molecular targets. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 5(4), 453–479.
- Hensler, Julie G. (2006). Serotonergic modulation of the limbic system. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(2), 203–214.
- Homberg, J. R., & Contet, C. (2009). Deciphering the interaction of the CRF and serotonin brain systems in anxiety-related disorders. *Journal of Neuroscience*, 29(44), 13743–13745.
- Kirby, L. G., Allen, A. R., & Lucki, I. (1995). Regional differences in the effects of forced swimming on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid. *Brain Research*, 682(1-2), 189–196.
- Kirby, L. G., Chou-Green, J. M., Davis, K., & Lucki, I. (1997). The effects of different stressors on extracellular 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid. *Brain Research*, 760(1-2), 218–230.
- Kirby, L. G., Freeman-Daniels, E., Lemos, J. C., Nunan, J. D., Lamy, C., Akanwa, A., & Beck, S. G. (2008). Corticotropin-releasing factor increases GABA synaptic activity and induces inward current in 5-hydroxytryptamine dorsal raphe neurons. *Journal of Neuroscience*, 28(48), 12927–12937.
- Kirby, L. G., Rice, K. C., & Valentino, R. J. (2000). Effects of corticotropin-releasing factor on neuronal activity in the serotonergic dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology*, 22(2), 148–162.
- Lapiz, M. D. S., Fulford, A., Muchimapura, S., Mason, R., Parker, T., & Marsden, C. A. (2003). Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behavior, and neurotransmission. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 33(1), 13–29.
- Lehmann, K., Lesting, J., Polascheck, D., & Teuchert-Noodt, G. (2003). Serotonin fibre densities in subcortical areas: Differential effects of isolated rearing and methamphetamine. *Developmental Brain Research*, 147(1-2), 143–152.
- Lemos, J. C., Zhang, G. J., Walsh, T., Kirby, L. G., Akanwa, A., Brooks-Kayal, A., & Beck, S. G. (2011). Stress-hyperresponsive WKY rats demonstrate depressed dorsal raphe neuronal excitability and dysregulated CRF-Mediated responses. *Neuropsychopharmacology*, 36(4), 721–734.
- Leussis, M. P., & Andersen, S. L. (2008). Is adolescence a sensitive period for depression? Behavioral and neuroanatomical findings from a social stress model. *Synapse*, 62(1), 22–30.
- Levine, S. (2005). Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 939–946.
- Llorente, R., O'Shea, E., Gutierrez-Lopez, M. D., Llorente-Berzal, A., Colado, M. I., & Viveros, M. P. (2010). Sex-dependent maternal deprivation effects on brain monoamine content in adolescent rats. *Neuroscience Letters*, 479(2), 112–117.
- Lukkes, J., Vuong, S., Scholl, J., Oliver, H., & Forster, G. (2009). Corticotropin-releasing factor receptor antagonism within the dorsal raphe nucleus reduces social anxiety-like behavior after early-life social isolation. *The Journal of Neuroscience*, 29(32), 9955–9960.
- Lukkes, J. L., Forster, G. L., Renner, K. J., & Summers, C. H. (2008). Corticotropin-releasing factor 1 and 2 receptors in the dorsal raphe differentially affect serotonin release in the nucleus accumbens. *European Journal of Pharmacology*, 578(2-3), 185–193.
- Lukkes, J. L., Staub, D. R., Dietrich, A., Truitt, W., Neufeld-Cohen, A., Chen, A.,... Lowry, C. A. (2011). Topographical distribution of corticotropin-releasing factor type 2 receptor-like immunoreactivity in the rat dorsal raphe nucleus: co-localization with tryptophan hydroxylase. *Neuroscience*, 183, 47–63.
- Lukkes, J. L., Summers, C. H., Scholl, J. L., Renner, K. J., & Forster, G. L. (2009). Early life social isolation alters corticotropin-releasing factor responses in adult rats. *Neuroscience*, 158(2), 845–855.

- Lukkes, J. L., Watt, M. J., Lowry, C. A., & Forster, G. L. (2009). Consequences of post-weaning social isolation on anxiety behavior and related neural circuits in rodents. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3, 18.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434–445.
- Makinodan, M., Rosen, K. M., Ito, S., & Corfas, G. (2012). A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination. *Science*, 337(6100), 1357–1360.
- Manji, H. K., Drevets, W. C., & Charney, D. S. (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine*, 7(5), 541–547.
- Mann, J. John. (1999). Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology*, 21, 99S–105S.
- McEwen, B. S. (2006). From molecules to mind: Stress, individual differences, and the social environment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935, 8.
- Meng, Q. Y., Chen, X. N., Tong, D. L., & Zhou, J. N. (2011). Stress and glucocorticoids regulated corticotropin releasing factor in rat prefrontal cortex. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 342(1-2), 54–63.
- Miura, H., Qiao, H., & Ohta, T. (2002). Attenuating effects of the isolated rearing condition on increased brain serotonin and dopamine turnover elicited by novelty stress. *Brain Research*, 926(1-2), 10–17.
- Muchimapura, S., Fulford, A. J., Mason, R., & Marsden, C. A. (2002). Isolation rearing in the rat disrupts the hippocampal response to stress. *Neuroscience*, 112(3), 697–705.
- Neddens, J., Bagorda, F., Busche, A., Horstmann, S., Moll, G. H., Dawirs, R. R., & Teuchert-Noodt, G. (2003). Epigenetic factors differentially influence postnatal maturation of serotonin (5-HT) innervation in cerebral cortex of gerbils: Interaction of rearing conditions and early methamphetamine challenge. *Developmental Brain Research*, 146(1-2), 119–130.
- Neufeld-Cohen, A., Kelly, P. A. T., Paul, E. D., Carter, R. N., Skinner, E., Olverman, H. J.,... Jamieson, P. M. (2012). Chronic activation of corticotropin-releasing factor type 2 receptors reveals a key role for 5-HT_{1A} receptor responsiveness in mediating behavioral and serotonergic responses to stressful challenge. *Biological Psychiatry*, 72(6), 437–447.
- Pariente, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), 464–468.
- Peñalva, R. G., Flachskamm, C., Zimmermann, S., Wurst, W., Holsboer, F., Reul, J. M. H. M., & Linthorst, A. C. E. (2002). Corticotropin-releasing hormone receptor type 1-deficiency enhances hippocampal serotonergic neurotransmission: An *in vivo* microdialysis study in mutant mice. *Neuroscience*, 109(2), 253–266.
- Plotsky, P. M., Thrivikraman, K. V., Nemeroff, C. B., Caldji, C., Sharma, S., & Meaney, M. J. (2005). Long-term consequences of neonatal rearing on central corticotropin-releasing factor systems in adult male rat offspring. *Neuropsychopharmacology*, 30(12), 2192–2204.
- Price, M. L., Kirby, L. G., Valentino, R. J., & Lucki, I. (2002). Evidence for corticotropin-releasing factor regulation of serotonin in the lateral septum during acute swim stress: Adaptation produced by repeated swimming. *Psychopharmacology*, 162(4), 406–414.
- Pryce, C. R., Rüedi-Bettschen, D., Dettling, A. C., Weston, A., Russig, H., Ferger, B., & Feldon, J. (2005). Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates: Potential animal models in depression research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4-5), 649–674.
- Ressler, K. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 12(Suppl 1), 2–19.
- Roche, M., Commons, K. G., Peoples, A., & Valentino, R. J. (2003). Circuitry underlying regulation of the serotonergic system by swim stress. *Journal of Neuroscience*, 23(3), 970–977.
- Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(4), 417–463.
- Staub, D. R., Evans, A. K., & Lowry, C. A. (2006). Evidence supporting a role for corticotropin-releasing factor type 2 (CRF₂) receptors in the regulation of subpopulations of serotonergic neurons. *Brain Research*, 1070(1), 77–89.
- Thomas, E., Pernar, L., Lucki, I., & Valentino, R. J. (2003). Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe nucleus regulates activity of lateral septal neurons. *Brain Research*, 960(1-2), 201–208.
- Valentino, R. J., Lucki, I., & van Bockstaele, E. (2010). Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe nucleus: Linking stress coping and addiction. *Brain Research*, 1314, 29–37.
- Vázquez, D. M., Eskandari, R., Zimmer, C. A., Levine, S., & López, J. F. (2002). Brain 5-HT receptor system in the stressed infant rat: Implications for vulnerability to substance abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 27(1-2), 245–272.
- Waselus, M., Galvez, J. P., Valentino, R. J., & van

- Bockstaele, E. J. (2006). Differential projections of dorsal raphe nucleus neurons to the lateral septum and striatum. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 31(4), 233–242.
- Waselus, M., Nazzaro, C., Valentino, R. J., & van Bockstaele, E. J. (2009). Stress-induced redistribution of corticotropin-releasing factor receptor subtypes in the dorsal raphe nucleus. *Biological Psychiatry*, 66(1), 76–83.
- Waselus, M., Valentino, R. J., & van Bockstaele, E. J. (2005). Ultrastructural evidence for a role of γ -aminobutyric acid in mediating the effects of corticotropin-releasing factor on the rat dorsal raphe serotonin system. *Journal of Comparative Neurology*, 482(2), 155–165.
- Weiss, I. C., Franklin, T. B., Vizi, S., & Mansuy, I. M. (2011). Inheritable effect of unpredictable maternal separation on behavioral responses in mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 3.
- Whitaker-Azmitia, P., Zhou, F., Hobin, J., & Borella, A. (2000). Isolation-rearing of rats produces deficits as adults in the serotonergic innervation of hippocampus. *Peptides*, 21(11), 1755–1759.

The Roles of CRF Receptors in the Modulation of Serotonergic System and the Effects of Early Environmental Factors

YUAN Sanna^{1,2}; WANG Qiong³; SHAO Feng³; WANG Weiwen¹

(¹ Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

(² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)

(³ Department of Psychology, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract: Early environmental factors had long-term effects on the development of brain and behaviors, and led to a variety of psychopathological changes. It is well known that the dorsal raphe nucleus (DRN)-serotonin (5-HT) system is implicated in the onset and treatment of stress-related psychiatric disorders. Corticotropin-releasing factor (CRF) modulates activity of this system during stress via activation of two receptors: CRF1 and CRF2. CRF1 and CRF2 mediated inhibition and excitation of the DRN-5-HT system respectively. Therefore, the regulation of the relative contribution of the two CRF receptors to brain CRF pathways may be essential in coordinating 5-HTergic responses to stress. The early environmental factors (e.g. stress) induced long-term even lifetime changes in the distribution and reactivity of CRF receptors, and the DRN-5-HT system response to further stressful stimuli, which might be involved in the individual differences of susceptibility to stress-related psychiatric disorders.

Key words: corticotropin-releasing factor (CRF); early environmental factors; dorsal raphe nucleus (DRN); serotonin (5-HT)