

攻击行为神经机制的研究进展^{*}

孔 雀 邵发道

(陕西师范大学生命科学学院 陕西 西安 710062)

摘要: 由于攻击行为与人类犯罪暴力行为密切相关, 对其神经生物学机制的研究日益受到广泛关注。本文综述了研究攻击行为所采用的一般模型、与攻击行为相关的脑区及神经递质和激素。尽管与攻击行为相关的化学物质种类很多, 但是五羟色胺 (serotonin, 5-HT) 是雄性之间攻击行为发生的决定因素, 其他化学物质通过 5-HT 起作用。

关键词: 攻击行为; 五羟色胺; 雄激素; 雌激素; 加压素

中图分类号: Q958.12 **文献标识码:** A

The neural mechanism of aggressive behavior

KONG Qu, TAI Fa-dao

(College of Life Sciences, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

ABSTRACT: Aggressive behavior has a close relationship with violence in human, which attracted attentions from many researchers. Now we review the behavioral model of aggressive behavior, the brain regions related to aggression and neurotransmitters associated with aggression among rodents. Although aggressive behavior is controlled by numbers of neurotransmitters, serotonin (5-HT) remains the primary molecular determinant of aggression, other molecules acting indirectly through 5-HT signaling.

Key words: Aggressive behavior; Serotonin (5-HT); Androgen; Estrogen; Arginine vasopressin

攻击行为是任何形式的有目的地伤害另一个体而该个体不愿意接受的行为, 它是脊椎动物中较为原始却又高度保守的行为。攻击行为的神经生物学机制相当复杂, 控制攻击行为的神经环路与调节情绪的环路基本相同, 影响攻击行为的因素主要是 5-HT, 其次还有雄激素、雌激素、一氧化氮、加压素、组胺、单胺氧化酶、P 物质、白介素等。因此, 本文对这一研究领域的有关工作进行综述, 并指出存在的问题和今后研究的方向。

1 攻击行为模型

对攻击行为的研究多数采用啮齿类动物。通常需要诱导出动物的攻击行为以进行研究。常用方法有独居和居住者-入侵者模型。独居即把动物单独饲养 21 天或更长时间, 之后将一只非攻击性的同种入侵者引入独居者笼中, 独居者便会对入侵者发出攻击。居住者-入侵者模型即首先去除居住者饲养笼中的雌性和幼体, 将一只群养的雄性同种个体或嗅球摘除个体放入居住者笼中, 仅需几秒, 居住者便会对入侵者发出攻击^[1,2]。

2 攻击相关脑区

调控攻击行为的神经环路非常复杂, 且与控制动物情绪的环路相似, 包括皮层额叶前部、杏仁核、海马、视前区中部、下丘脑、纹状体腹部等区域。其中任何一个脑区结构或功能异常都会增加冲动性攻击和暴力行为^[3]。尽管在哺乳动物中

调控攻击行为的神经环路比较稳定, 但是许多精细的调控途径具有种属特异性。例如, 在叙利亚仓鼠, 当居住鼠对入侵鼠进行冒犯性攻击之后, 其内侧杏仁核、终纹床核 (BST)、下丘脑腹外侧及中央灰质 (PAG) 都有 c-Fos 免疫反应发生^[4]。由于这些脑区都与下丘脑前区 (AH) 相互联系, 推测对冒犯性攻击的调控是以下丘脑前区为中心的一个神经环路。对猫的研究发现, 电刺激其内侧下丘脑的腹内侧区或前区, PAG 可使猫产生防御性愤怒行为。海马、杏仁核、BST、隔区、扣带回和前额皮层直接或间接地投射到内侧下丘脑和 PAG 可以调节攻击和愤怒的强度^[5]。电刺激大鼠下丘脑中间区和下丘脑腹内侧核可使其产生攻击行为, 这些脑区被统称为“攻击区域”^[6]。“攻击区域”的传入和传出纤维到达的脑区包括杏仁核、前额皮层、隔区、丘脑内背侧核、腹侧被盖区和 PAG^[7]。其他类型的攻击行为的神经机制仍然有待于进一步探讨。

3 与攻击行为相关的化学物质

3.1 五羟色胺 (Serotonin, 5-HT)

5-HT 的功能及它与攻击行为的关系在多种动物和人类中进行了研究。5-HT 通常是减弱动物的攻击行为和人类的暴力行为。Brown 等早于 1979 年就被军事法庭禁闭的 26 名男性进行了研究, 结果显示其脑脊液 (CSF) 中的 5-HIAA (5-HT 的代谢物) 与攻击行为成负相关关系。在实验动物中, 增加的冲动和攻击行为与其脑中下降的 5-HT 及 5-HT 代谢物水平有关^[8]。在啮齿类, 通过药理学手段提高 5-HT 水平, 例

* 基金项目: 国家自然科学基金资助课题 (No. 30200026)

作者简介: 孔雀, (1981-), 女, 陕西凤翔人, 硕士研究生, 从事行为神经生物学研究。

通过作者: E-mail: peacock7525@126.com

(收稿日期: 2006-04-05 接受日期: 2006-05-24)

如 5-HT 前体、5-HT 重吸收抑制剂及 5-HT_{1A}、5-HT_{1B} 受体激动剂的应用会减少动物的攻击行为^[9-12]。

5-HT 受体(5-HT₁~7)在攻击行为中具有不同的作用,中枢作用的机制也不尽相同,并且具有脑区差异。5-HT_{1A} 受体 mRNA 和蛋白质主要在齿状回、海马的 CA1 区、杏仁核、内嗅皮层、隔外侧区和缝核表达^[13]。5-HT_{1A} 受体主要存在于神经元的胞体和树突,它的激活通过 G 蛋白离子通道导致神经元放电的减弱^[14]。由于 5-HT_{1A} 受体部分是突触前受体,所以确定 5-HT 是通过突触前受体还是突触后受体发挥作用,从而介导攻击行为成为研究 5-HT_{1A} 受体与攻击相互关系的最大障碍。缺乏 5-HT_{1A} 受体的小鼠与野生型小鼠相比反应迟钝、攻击行为减少,出现更多的与焦虑相关的行为^[15],与这一研究结果相一致的是 Korte 等发现攻击行为出现较多的小鼠其边缘区和皮质区 5-HT_{1A} 受体增多^[16]。这两项研究与 5-HT_{1A} 受体激动剂在啮齿类中减少攻击行为的效应是不一致的。^[17] 5-HT_{1B} 受体一般被转运至轴突末端^[18],它的激活使递质的释放被抑制。5-HT_{1B} 受体细胞内的效应子已被证实是离子通道^[19]。5-HT_{1A} 受体和 5-HT_{1B} 受体分别在胞体-树突和轴突末端表达与这两种蛋白的基因编码序列密切相关^[20]。5-HT_{1B} 受体在许多脑区都有表达,包括基底神经节、PAG、海马、隔外侧区以及缝核,它对 5-HT 突触前释放产生抑制作用,或者调节其他递质的释放。5-HT_{1B} 受体基因敲除雄性小鼠比野生型小鼠表现出更多的攻击行为^[21]。哺乳的 5-HT_{1B} 受体基因敲除雌性小鼠对陌生雄性小鼠表现出更迅速、更暴力的攻击行为^[22]。注射非选择性 5-HT_{1B} 受体激动剂依托拉唑可显著减少 5-HT_{1B} 受体基因敲除小鼠和野生型小鼠的攻击行为,这一效应可能是通过影响 5-HT_{1A} 受体^[22]。依托拉唑也可作用于 5-HT_{1A} 受体,从而影响攻击行为。对于调节 5-HT 对攻击行为的突触后抑制作用,可能 5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体在特定的脑区有不同的效应。由于选择性配体无法获得,所以其他 5-HT 受体亚型在攻击行为中的作用研究一直收到限制。与 5-HT_{1C}、5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体特异性结合的药物研究表明它们对攻击行为无影响^[23]。5-HT₇ 受体敲除小鼠没有任何明显的行为表现^[24]。给大鼠注射苯丙酸诺龙可以显著上调大鼠伏核壳区 5-HT₂ 受体密度,推测 5-HT₂ 受体在 AAS(雄激素代谢物)导致的情绪状态改变(包括攻击行为增加)中起着重要作用^[25]。特异的 5-HT 受体敲除小鼠和组织特异性 5-HT 敲除小鼠对于系统地研究攻击行为、区分突触前受体还是突触后受体对攻击行为起作用是有很大指导作用的。随着更多 5-HT 受体亚型及其特异性结合药物的发现,要阐明不同受体在攻击行为中的作用及各受体之间的相互作用,仍需要进一步研究。

此外,遗传学对 5-HT 在攻击行为中的作用也提供了有力的证据。在人类,编码色氨酸羟化酶的等位基因有两种:U 和 L,基因型为 UU 和 UL 的个体具较高的情绪失控频次。氯苯丙胺可刺激下丘脑 5-HT 释放并抑制其重摄取,后者对垂体催乳素的分泌具有促进作用。经过氯苯丙胺注射后,LL 型个体血液中催乳素的变化幅度远大于 UU 和 UL 型个体,表明 U 型基因编码的色氨酸羟化酶活性比 L 型基因的低,所合成的 5-HT 也较少,因此带有 U 型基因的人容易情绪冲动,产生

攻击行为^[26]。

3.2 雄激素和雌激素(Androgen and Estrogen)

雄激素是一种性腺激素,它的主要形式为睾酮,多由睾丸间质细胞分泌,此外肾上腺皮质及卵巢也能少量分泌。在不同非灵长类哺乳动物的研究中发现,睾酮具有易化冒犯性攻击的作用。睾酮被 5 α -还原酶转化为二氢睾酮(DHT),被芳香化酶转化为雌二醇。为了研究睾酮代谢物在攻击行为中的作用,Frue 等用 5 α -还原酶 I 敲除小鼠进行了实验,由于缺乏 5 α -还原酶,不能代谢睾酮,从而减弱了睾酮增加攻击行为的能力^[2]。雄激素通过许多途径起作用。首先,在动物发育阶段,雄激素通过促进或抑制神经细胞的死亡,对脑的建成有指导作用,使其向着雄性化的类型发展。青春期后的睾酮刺激神经环路在围产期前后建成。在不同的大鼠和小鼠品系中,主要是雄激素和雌激素介导攻击行为的神经内分泌环路^[23]。例如,在 C57BL/6J 小鼠中,睾酮介导攻击行为,而在 CF-1 品系中,雌二醇介导攻击行为^[23]。在隔外侧区、内侧视前区、杏仁核以及中缝背核这些攻击行为相关脑区分布有很丰富的雄激素受体(AR)、雌激素受体(ER)、5-HT_{1A} 和 5-HT_{1B} 受体^[23]。雌激素是睾酮的芳香化代谢物,对雄雄攻击也具有易化作用。雌激素有雌激素 α 受体(ER α)和雌激素 β 受体(ER β)两种受体亚型。在许多研究中,敲除雌激素 α 受体(ER α KO),雄性小鼠攻击行为减少^[27]。相反,ER β KO 小鼠表现出正常或增加的攻击行为^[28]。ER α KO 雌性对其他与野生型雌鼠表现出增加的攻击行为^[27,29]。因此,对于发育阶段的哺乳类中枢神经系统(CNS)的正常性别差异来说,雌激素是一个关键的因素^[30]。但是由于我们还无法区分行为的遗传因素和个体发育因素,因此对 ERKO 成体的研究是一项相当复杂的工作。Z-jing Sheng 等最新研究表明 ER α 、ER β 及 AR 在大鼠和小鼠中缝背核 5-HT 能神经元的分布具有种间差异和性别差异。但雄激素受体、雌激素受体和 5-HT_{1A} 及 5-HT_{1B} 受体的相互作用目前还不清楚,有待于进一步研究。

3.3 加压素(Arginine Vasopressin, AVP)

AVP 能够影响包括攻击行为在内的多种社会行为。在仓鼠下丘脑前区(AH)注射 AVP V_{1A} 受体拮抗剂可以剂量依赖性地抑制冒犯性攻击^[31]。AVP V_{1B} 受体在脑中也有分布,但是由于一直以来缺乏特异性作用的药物,所以关注甚少。AVP V_{1B} 受体敲除小鼠表现出明显减少的攻击行为,并且其社会识别能力也收到一定的影响^[31]。与之相似的,在 AH 阻断 AVP 受体能够显著减少中立领域相遇的仓鼠的攻击行为^[31]。因此,AVP 对攻击行为起了易化的作用,但这种易化作用与 5-HT 密切相关。利用放射自显影技术检测到在 AH 分布有 5-HT_{1A}、5-HT_{1B} 和 AVP V_{1A} 受体,在 AH 注射 AVP 和 5-HT_{1A}、5-HT_{1B} 受体激动剂,结果显示仅仅 5-HT_{1A} 受体的激活抑制了 AVP 易化的攻击行为^[34]。5-HT 神经元投射至 AH,通过激活 5-HT_{1A} 受体对 AVP 易化的攻击行为产生抑制作用^[34]。

3.4 一氧化氮(Nitric Oxide, NO)

NO 首先被发现作为心血管系统的一种信息调节分子,后来人们陆续认识到它也是中枢和外周神经系统的一种重要的神经递质^[35]。由于 NO 及其不稳定,其半衰期小于 5s,因此许多研究以它的合成酶——一氧化氮合酶(NOS)作为指标。当雄

性NOS敲除的居住鼠与入侵鼠相遇时,它们表现出的攻击行为比野生型小鼠多三至四倍^[36]。将近90%的攻击战斗是由神经一氧化氮合酶(nNOS)敲除小鼠发起的。在这些测试中,雄性nNOS敲除的小鼠很少表现出顺从行为。NO对攻击行为的影响也与5-HT密切相关。nNOS敲除的小鼠表现出增多的攻击和冲动行为,这是由情绪调节相关脑区5-HT_{1A}、5-HT_{1B}受体不足所致。5-HT_{1A}、5-HT_{1B}受体功能在nNOS敲除的小鼠和野生型小鼠中进行了比较,尽管5-HT_{1A}激动剂8-OH-DPAT和5-HT_{1B}激动剂CP-94,253在这两种小鼠中剂量依赖性地减少攻击行为,但是在nNOS敲除小鼠中需要显著高浓度的激动剂才可以减少攻击行为,这说明nNOS敲除小鼠的脑中5-HT_{1A}、5-HT_{1B}受体功能减退,就把中枢NO和5-HT神经传递联系起来^[37]。

内皮组织的NO也可以影响攻击行为。甚至通过药理学方法使内皮NO合酶(eNOS)敲除小鼠血压正常,它仍然不会出现攻击行为^[38]。eNOS敲除小鼠在前额皮层5-HT转化加速^[39],这为NO、5-HT和攻击行为之间存在着密切的联系提供了有力的证据。缺少eNOS基因就无法改变任何脑区的乙酰胆碱或胆碱^[40]。因此,神经组织NO和内皮组织NO分别下调和上调5-HT系统,由此也导致对攻击行为产生相异的作用。

3.5 组胺(Histamine, HA)

组胺是由组氨酸经组氨酸脱羧酶(HCD)脱羧而产生,一般认为,它和其他神经递质一样,首先和靶细胞上特异性受体结合,从而改变细胞的兴奋性而发挥广泛的生理作用。组胺有H₁、H₂、H₃三种受体亚型,其中H₁受体与攻击行为密切相关。药理学和遗传学证据都表明中枢组胺通过H₁受体对攻击行为起易化作用^[41, 42]。HA对攻击行为的上调作用也是通过5-HT而起作用的,Chiavegatto等发现脑室注射HA可使大鼠下丘脑的5-HT水平下降。H₁受体敲除小鼠在许多脑区5-HT增多,与之相应地,表现出减少的攻击行为^[42]。

3.6 P物质(Substance P, SP)

SP是脑中重要的神经递质,属速激肽家族,近年来证实它与攻击行为密切相关。尽管药理学研究证实SP对攻击起抑制作用^[43, 44],但是从SP受体NK₁敲除小鼠身上得出的结论却是相反的。NK₁敲除小鼠很少出现攻击行为^[45]。经合成代谢雄性激素类固醇(anabolic-androgenic steroid, AAS)处理的大鼠攻击行为增多,放免检测其脑中SP和N-端片段SP₁₋₇水平,发现SP免疫反应在杏仁核、下丘脑、纹状体和导水管周围灰质(PAG)显著增多,N-端片段SP₁₋₇浓度在伏核和PAG升高^[46]。SP对攻击行为的影响也是通过5-HT起作用的。NK₁敲除小鼠5-HT系统功能加强^[47]。

结束语

此外,还有多种信号转导途径中的信号分子及神经细胞粘着因子通过与5-HT相互作用而影响攻击行为。但是我们必须清楚5-HT系统是攻击行为的主要决定因素。攻击行为的研究对不同动物和人类均有特别重要的意义,阐明攻击行为的产生机制,能够更加深入地了解动物的社群组织结构和婚配制度,而且能有效防止人类纵火、杀人等暴力事件的发生。

攻击行为具有多种类型,包括捕食攻击、反捕食攻击、防御性攻击、母性攻击、性相关攻击、领域攻击等,每种攻击行为具有不同的神经调节环路。因此,要对攻击行为的神经机制有一个更详尽、更全面的认识,大量的研究工作仍需开展。

参考文献

- [1] Klaus A. Miczek, Subuhee Hussain, Sara Faccidomo. Alcohol- heightened aggression in mice: attenuation by 5-HT_{1A} receptor agonists [J]. Psychopharmacology, 1998, 139: 160~ 168
- [2] Cheryl A. Frye, Madeline E. Rhodes, Alicia Wolf, et al. Testosterone enhances aggression of wild- type mice but not those deficient in type 15 (- reductase [J]. Brain research, 2002, 948: 165~ 170
- [3] Davidson R J. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation- a possible prelude to violence [J]. Science, 2000, 289: 591~ 594
- [4] Delville Y, De Vries G J, Ferris C F. Neural connections of the anterior hypothalamus and agonistic behavior in golden hamsters [J]. Brain Behav Evol, 2000, 55: 53~ 76
- [5] Gregg T R, Siegel A. Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression [J]. Prog Neuro- Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2001, 25: 91~ 140
- [6] Kruk M R. Ethology and pharmacology of hypothalamic aggression in the rat [J]. Neurosci Biobehav Rev, 1991, 15: 527~ 538
- [7] Siegel A, Roeling T A, Gregg T R, et al. Neuropharmacology of brain - stimulation- evoked aggression [J]. Neurosci Biobehav Rev, 1999, 23: 359~ 389
- [8] Lesch K P, Merschdorf U. Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective [J] Behav Sci Law, 2000, 18: 581~ 604
- [9] Miczek K A, Hussain S, Faccidomo S. Alcohol- heightened aggression in mice: attenuation by 5-HT_{1A} receptor agonists [J]. Psychopharmacology (Berl.), 1998, 139: 160~ 168
- [10] Fish E W, Faccidomo S, Miczek K A. Aggression heightened by alcohol or social instigation in mice: reduction by the 5-HT(1B) receptor agonist CP- 94, 253 [J]. Psychopharmacology (Berl.), 1999, 146: 391 ~ 399
- [11] Lyons W E, Mamounas L A, Ricaurte G A, et al. Brain- derived neurotrophic factor- deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96: 15239~ 15244
- [12] Chiavegatto S, Dawson V L, Mamounas L A, et al. Brain serotonin dysfunction accounts for aggression in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98: 1277~ 1281
- [13] Laporte A M, Lima L, Gozlan H, et al. Selective in vivo labeling of brain 5-HT_{1A} receptors by [3H] WAY 100635 in the mouse [J]. Eur J Pharmacol, 1994, 271: 505~ 514
- [14] McAllister- Williams R H, Kelly J S. The modulation of calcium channel currents recorded from adult rat dorsal raphe neurons by 5-HT_{1A} receptor or direct G - protein activation [J]. Neuropharmacology, 1995, 34: 1491~ 506
- [15] Zhuang X, Gross C, Santarelli L, et al. Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT_{1A} or 5-HT_{1B} receptors [J]. Neuropsychopharmacology, 1999, 21(2 Suppl): 52S~ 60S
- [16] Korte S M, Meijer O C, de Kloet E R, et al. Enhanced 5-HT_{1A} receptor expression in forebrain regions of aggressive house mice [J]. Brain Research, 1996, 736: 338~ 343

- [17] Olivier B, Mos J, van Oorschot R, et al. Serotonin receptors and animal models of aggressive behavior [J]. *Pharmacopsychiatry*, 1995, 28: 80~ 90
- [18] Boschert U, Amara D A, Segu L, et al. The mouse 5- hydroxytryptamine_{1B} receptor is localized predominantly on axon terminals [J]. *Neuroscience*, 1994, 58: 167~ 182
- [19] Ghavami A, Baruscotti M, Robinson R B, et al. Adenovirus- mediated expression of 5- HT_{1B} receptors in cardiac ventricle myocytes; coupling to inwardly rectifying K⁺ channel [J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 340: 259~ 266
- [20] Ghavami A, Stark K L, Jareb M, et al. Differential addressing of 5- HT_{1A} and 5- HT_{1B} receptors in epithelial cells and neurons. *J Cell Sci*, 1999, 112: 967~ 976
- [21] Saudou F, Amara D A, Dierich A, et al. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5- HT_{1B} receptor [J]. *Science*, 1994, 265: 1875 ~ 1878
- [22] Ramboz S, Saudou F, Amara D A, et al. 5- HT_{1B} receptor knockout - behavioral consequences [J]. *Behav Brain Res*, 1996, 73: 305~ 312
- [23] Simon N. G, Athena C, Shi- fang L, et al. Testosterone and its metabolites modulate 5- HT_{1A} and 5- HT_{1B} agonist effects on inter- male aggression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1998, 23: 325~ 336
- [24] Hedlund P B, Danielson P E, Thomas E A, et al. No hypothalamic response to serotonin in 5- HT₇ receptor knockout mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 1375~ 1380
- [25] Kindlundh A M S, Lindblom J, Bergström L, et al. The anabolic- androgenic steroid nandrolone induces alterations in the density of serotonergic 5- HT_{1B} and 5- HT₂ receptors in the male rat brain [J]. *Neuroscience*, 2003, 119: 113~ 120
- [26] Stephen B M, Janine D F, Robert E F, et al. Aggression and anger- related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene [J]. *Biological Psychiatry*, 1999, 45(5): 603~ 614
- [27] Ogawa S, Lubahn D B, Korach K S, et al. Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice [J]. *Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94: 1476~ 1481
- [28] Ogawa S, Chester A E, Hewitt S C, et al. Abolition of male sexual behaviors in mice lacking estrogen receptors α and β ($\alpha\beta$ ERKO) [J]. *Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97: 14737~ 14741
- [29] Ogawa S, Eng V, Taylor J, et al. Roles of estrogen receptor- α gene expression in reproduction- related behaviors in female mice [J]. *Endocrinology*, 1998, 139: 5070~ 5081
- [30] Arnold A P. Genetically triggered sexual differentiation of brain and behavior [J]. *Horm Behav*, 1996, 30: 495~ 505
- [31] Potegal M, Ferris C F. Intraspecific aggression in male hamsters is inhibited by intrahypothalamic vasopressin- receptor antagonist [J]. *Aggressive Behav*, 1990, 15: 311~ 320
- [32] Wersinger S R, Ginns E I, O' Carroll A M, et al. Vasopressin V_{1b} receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice [J]. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(9): 975~ 984
- [33] Ferris C F, Potegal M. Vasopressin receptor blockade in the anterior hypothalamus suppresses aggression in hamsters [J]. *Physiol Behav*, 1988, 44: 235~ 239
- [34] Ferris C F, Stolberg T, Delville Y. Serotonin regulation of aggressive behavior in male golden hamsters (*Mesocricetus auratus*) [J]. *Behav Neurosci*, 1999, 113: 804~ 815
- [35] Baranano D E, Snyder S H. Neural roles for heme oxygenase: contrasts to nitric oxide synthase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 10996~ 11002
- [36] Nelson R J, Demas G E, Huang P L, et al. Behavioural abnormalities in malenice lacking neuronal nitric oxide synthase [J]. *Nature*, 1995, 378: 383~ 386
- [37] Chiavegatto S, Nelson R J. Interaction of nitric oxide and serotonin in aggressive behavior [J]. *Horm Behav*, 2003, 44(3): 33~ 41
- [38] Demas G E, Kriegsfeld L J, Blackshaw S, et al. Elimination of aggressive behavior in male mice lacking endothelial nitric oxide synthase [J]. *J Neurosci*, 1999, 19: RC30
- [39] Frisch C, Dere E, Silva M A, et al. Superior water maze performance and increase in fear- related behavior in the endothelial nitric oxide synthase- deficient mouse together with monoamine changes in cerebellum and ventral striatum [J]. *J Neurosci*, 2000, 20: 6694~ 6700
- [40] Dere E, Frisch C, De Souza Silva M A, et al. Unaltered radial maze performance and brain acetylcholine of the endothelial nitric oxide synthase knockout mouse [J]. *Neuroscience*, 2001, 107: 561~ 570
- [41] Noguchi S, Inukai T, Kuno T, et al. The suppression of olfactory bulbectomy- induced muricide by antidepressants and antihistamines via histamine H₁ receptor blocking [J]. *Physiol Behav*, 1992, 51: 1123~ 1127
- [42] Yanai K, Son L Z, Endou M, et al. Behavioural characterization and amounts of brain monoamines and their metabolites in mice lacking histamine H₁ receptors [J]. *Neuroscience*, 1998, 87: 479~ 487
- [43] Hall M E, Stewart J M. Modulation of isolation- induced fighting by N- and C- terminal analogs of substance P: evidence for multiple recognition sites [J]. *Peptides*, 1984, 5: 85~ 89
- [44] File S E. NK₁609, an NK₁ receptor antagonist, has an anxiolytic action in the social interaction test in rats [J]. *Psychopharmacology*, 2000, 152: 105~ 109
- [45] De Felipe C, Herrero J F, O' Brien J A, et al. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P [J]. *Nature*, 1998, 392: 394~ 397
- [46] Mathias H, Pia J, Anna M S, et al. Anabolic- androgenic steroids affect the content of substance P and substance P₁₋₇ in the rat brain [J]. *Peptides*, 2000, 21: 845~ 852
- [47] Santarelli L, Gobbi G, Debs P C, et al. Genetic and pharmacological disruption of neurokinin 1 receptor function decreases anxiety- related behaviors and increases serotonergic function [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 1912~ 1917