

非成像视觉环路对生理活动和行为的调控作用

袁满¹ 综述 沈吟^{1,2} 审校

¹武汉大学人民医院眼科中心, 武汉 430060; ²武汉大学医学研究院, 武汉 430071

通信作者: 沈吟, Email: yinshen@whu.edu.cn

【摘要】 视网膜神经节细胞(RGCs)是视网膜视觉信号输出到大脑的终极神经元,可参与成像视觉(IFV)(图像形成)和非成像视觉(NIFV)(非图像形成)。视觉处理系统除了传递图像的视觉信息外,传入的光信号对人的生理活动和行为也会产生影响,称为NIFV。NIFV较少依赖于传统光感受器细胞产生的信号,而是由视网膜上一类特殊的视网膜感光神经节细胞(ipRGCs)来完成。ipRGCs是RGCs中一类能表达感光黑视蛋白的细胞,其轴突投射至特定核团,参与调控多种NIFV行为,从基础生理调节(如心率和瞳孔大小)到更复杂的行为调节(如昼夜节律),甚至更高层次的认知过程(如焦虑等情绪)。NIFV环路是对光的重要反应,ipRGCs在NIFV环路中起着至关重要的作用。本文就NIFV环路对生理活动和行为的调控作用进行综述,归纳ipRGCs投射核团与NIFV功能的关系,以期为临床医生提供更加全面的视觉认识。

【关键词】 视网膜神经节细胞; 视觉环路; 生理活动; 行为; 非成像视觉

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFE0103400)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201222-00859

Regulation of the non-image-forming visual circuit on physiological activity and behavior

Yuan Man¹, Shen Yin^{1,2}

¹Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; ²Medical Research Institute, Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Shen Yin, Email: yinshen@whu.edu.cn

【Abstract】 Retinal ganglion cells (RGCs) are final output neurons from the retina to the brain, which can transmit light signals and participate in image-forming vision (IFV) (image formation) and non-image-forming vision (NIFV) (non-image formation). Visual processing system not only transmits visual information of images, but also influences human physiological activities and behaviors by incoming optical signals, which is called NIFV. NIFV relies less on signals generated by conventional photoreceptor cells, but a special class of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs). ipRGCs are a subset of retinal ganglion cells that express melanopsin. The axons of the ipRGCs project to unique targets and modulate a broad range of NIFV behaviors, from basic physiological regulation (such as heart rate and pupil size) to more complex behavioral regulation (such as circadian rhythm) and even higher-level cognitive processes (such as anxiety and other emotions). NIFV circuit is an important response to light, and ipRGCs plays a vital role in NIFV circuit. This article reviewed the regulation of NIFV circuit in physiological activities and behaviors, summarized the relationship between the projections of ipRGCs to the NIFV function, and provided ophthalmologists with more knowledge of visual system.

【Key words】 Retinal ganglion cells; Visual circuit; Physiological activity; Behavior; Non-image-forming vision

Fund program: National Key R&D Program of China (2017YFE0103400)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201222-00859

视网膜是重要的感觉器官,由一级神经元,即视杆细胞和视锥细胞对光刺激产生电信号,经二级和三级神经元,即水平细胞、双极细胞、无长突细胞、视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)处理后,由三级神经元,即RGCs的轴突将视觉信号传递至大脑,从而可识别物体的颜色、对比敏感度,并

感知物体的动态变化。然而,视觉处理系统除了传递图像的视觉信息外,传入的光信号对人的生理活动和行为也会产生影响,称为非成像视觉(non-image-forming vision, NIFV)。NIFV较少依赖于传统光感受器细胞产生的信号,而是由视网膜上一类特殊的视网膜感光神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal

ganglion cells, ipRGCs)来完成,可参与调节机体昼夜节律和瞳孔对光反射(pupillary light reflex, PLR),对人的情绪、防御、学习、睡眠和体温等发挥调节作用。自 ipRGCs 被发现以来,其对 NIFV 的调控机制及相关功能受到广泛关注,越来越多的证据显示 NIFV 环路与许多疾病相关^[1]。本文就 NIFV 环路与生理活动和行为的调控作用进行综述,归纳 ipRGCs 投射核团与 NIFV 功能的关系,为临床医生提供更加全面的视觉认识。

1 ipRGCs 概述

视网膜上含有一类能够表达黑视蛋白的 RGCs,占 RGCs 总量的 3%~4%,这类特殊的感光细胞统称为 ipRGCs。ipRGCs 能够通过黑视蛋白产生对光反应,并与视杆细胞和视锥细胞传递的信号相整合,从而介导哺乳动物的成像视觉(image-forming vision, IFV)和 NIFV^[2]。ipRGCs 根据形态特征分为 6 种亚型,即 M1~M6,每种亚型通过不同方式传递光信号,投射至不同的脑区(表 1,图 1)^[3]。Brn3b 作为一种转录因子,在 ipRGCs 的亚型中表达,可调控 RGCs 的分化、轴突寻路和树突分层。几乎所有非 M1 型 ipRGCs 都表达 Brn3b,仅少部分 M1 型 ipRGCs 表达 Brn3b^[4]。M1 型 ipRGCs 是调控 NIFV 输出的神经元,依据是否表达 Brn3b 又分为不同的亚型。不同亚型的细胞,其投射的核团也不同。其中,Brn3b(+)的 M1 型 ipRGCs 投射到橄榄顶盖前核(olivary pretectal nucleus, OPN)、下丘脑腹外侧视前核(ventrolateral preoptic nucleus, VLPO)、外侧缰核(lateral habenula, LHB)等^[5];Brn3b(-)的 M1 型 ipRGCs 投射到视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)、膝状体间小叶(intergeniculate leaflet, IGL)和丘脑腹侧外膝体(ventral lateral geniculate nucleus, vLGN)^[6]。M2 型 ipRGCs 同时参与 NIFV 和 IFV,分别投射至上丘(superior colliculus, SC)、外侧膝状体背核(dorsal lateral geniculate nucleus, dLGN)、SCN 和 OPN^[7]。目前认为 M3 型 ipRGCs 投射至 SC。M4~M6 型 ipRGCs 投射的核团参与了 IFV 的视觉输出,如 dLGN 和 SC 等^[3]。随着 Cre 转基因小鼠结合新型病毒示踪工具技术的发展,研究人员可绘制出 ipRGCs 向脑区投射区域,研究 ipRGCs 在参与 NIFV 和 IFV 中的作用。

表 1 不同亚型的 ipRGCs 在大脑的投射核团

ipRGCs 类型	投射核团	IFV/NIFV
M1		
(Brn3b+)	OPN(shell)、VLPO、LHB、pHb、IGL、vLGN、VMH、pSON、dLGN、SC	NIFV
(Brn3b-)	SCN、IGL、vLGN	IFV/NIFV
M2	SC、dLGN、SCN、OPN(core)	NIFV
M3	SC	NIFV
M4/M5/M6	SC、dLGN、IGL、vLGN、OPN(core)	IFV/NIFV

注:ipRGCs:视网膜感光神经节细胞;OPN:橄榄顶盖前核;VLPO:下丘脑腹外侧视前核;LHB:外侧缰核;pHb:外侧缰核边缘区;IGL:膝状体间小叶;vLGN:丘脑腹侧外膝体;VMH:下丘脑腹内侧核;pSON:视上核;dLGN:外侧膝状体背核;SC:上丘;SCN:视交叉上核;IFV:成像视觉;NIFV:非成像视觉

尽管 ipRGCs 无需通过视杆细胞和视锥细胞传递光信号,ipRGCs 本身对光就有反应,但同时也可接受视网膜无长突细

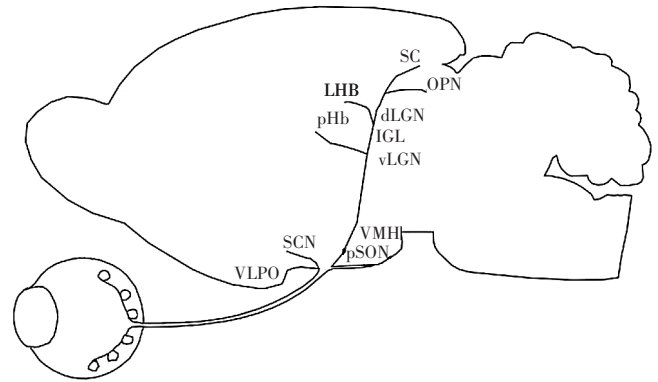


图 1 ipRGCs 在脑区的投射核团 VLPO:下丘脑腹外侧视前核;SCN:视交叉上核;pSON:视上核;VMH:下丘脑腹内侧核;vLGN:丘脑腹侧外膝体;IGL:膝状体间小叶;dLGN:外侧膝状体背核;pHb:外侧缰核边缘区;LHB:外侧缰核;OPN:橄榄顶盖前核;SC:上丘

胞对视杆细胞和视锥细胞所传递信号的整合^[8]。研究发现,在缺乏视锥细胞和视杆细胞的小鼠中,其 NIFV 相关的功能,如昼夜光调节、褪黑激素分泌、PLR 等行为仍然存在。而在黑视蛋白敲除的小鼠(*Opn4^{-/-}*)中,几乎所有的 NIFV 均受到影响,而视觉功能未见明显影响。但黑视蛋白敲除的小鼠仍存在非图像视觉功能,视杆细胞和视锥细胞可能与 ipRGCs 发挥协同作用提供 NIFV^[9-10]。ipRGCs 参与的视觉环路在 NIFV 中起着决定性作用,而传统感光细胞对 NIFV 影响较小。有研究表明,投射至 NIFV 功能区的 ipRGCs 主要来源于 M1 型 ipRGCs^[11]。

2 NIFV 参与的视觉环路

RGCs 可传递视觉信息到约 50 个大脑核团,每个核团处理不同的视觉信息,包括 NIFV 和 IFV。由内在光敏性 ipRGCs 参与的 NIFV 环路可投射至大脑特定核团,调节广泛的潜意识视觉行为,从基础生理调节(如心率和瞳孔大小)到更复杂的行为调节(如昼夜节律),甚至更高层次的认知过程(如焦虑等情绪)。

2.1 ipRGCs 与 PLR

PLR 属于 NIFV,是机体通过调节瞳孔大小从而控制进入眼内的光量,对维持正常视觉功能至关重要。瞳孔的收缩和扩张可控制在不同光照强度下进入眼内的光量。当光照较弱时,瞳孔扩张,促使更多的光量能够进入眼内。当光照增强时,瞳孔收缩,从而减少进光量。过去曾认为 PLR 仅由视杆细胞、视锥细胞信号驱动。Lucas 等^[12]研究发现,缺乏视杆细胞和视锥细胞的小鼠 PLR 的灵敏度仅降低,而视杆细胞、视锥细胞和黑视蛋白的同时缺失导致了 PLR 完全丧失,最终证实了无视杆细胞和视锥细胞的动物中,PLR 主要由 ipRGCs 介导。

表达黑视蛋白的 RGCs 作为主要的输出神经元,其轴突向 OPN 投射,在 PLR 中起主要作用^[13]。Hattar 等^[14]研究发现,

M1 型 ipRGCs 轴突投射至 OPN。随后, Bayer 等^[15]运用 *tau-lacZ*^{+/~} 小鼠结合示踪病毒工具技术表明, 投射至 OPN 的 ipRGCs 中, 55% 为 M2 型 ipRGCs, 45% 为 M1 型 ipRGCs。事实上, 这 2 种类型的 ipRGCs 也对应 OPN 中不同的投影区域, M1 型 ipRGCs 轴突投射于 OPN 壳区, M2 型 ipRGCs 投射于 OPN 核区。Li 等^[11]运用 *Opn4^{LacZ}* 和 *Brn3^{h2-dta}* 小鼠进行了进一步分类, 揭示了投射至 OPN 的 M1 型 ipRGCs 为 Brn3b(+). 最近, Beier 等^[16]研究发现, 过去传统的接受光感受器来源信号的 RGCs 的轴突也能投射到 OPN 区, 但传统的 RGCs 是否也能参与 PLR, 目前尚不清楚。

2.2 ipRGCs 与昼夜节律和睡眠

大多数生物, 从细菌到植物、昆虫到哺乳动物, 都是以内源性 24 h 的自由运行周期变动的, 称为昼夜节律。昼夜节律系统对于生物调节生理和行为活动必不可少, 主要通过光的调节与 24 h 昼夜节律保持同步。为了观察传统 RGCs 和 ipRGCs 对昼夜节律的调控, Beier 等^[16]采用 *Opn4^{Cre/+}; Rosa26^{CAG-tdTomato-eGFP/+}* 小鼠玻璃体腔内注射 AAV2-hSyn-Flpo, 发现 ipRGCs 作为主要的输出神经元, 其轴突投射至下丘脑的 SCN, 调节昼夜节律。SCN 由 2 个不同的区域组成, 其中位于腹外侧区(核区)的 SCN 接受了大多数光信号; 位于背内侧区(壳区)的 SCN 是主要的内在周期节律发生器, 也受光信号的支配。有研究表明, 调控昼夜节律的 ipRGCs 中 80% 为 M1 型 ipRGCs, 20% 为 M2 型 ipRGCs^[15]。而 ipRGCs 主要通过 2 种途径与 SCN 建立联系: (1) 光信号直接通过下丘脑束从视网膜直接到达 SCN, 释放谷氨酸和垂体腺苷酸环化酶激活肽; (2) 间接通过膝状下丘脑束释放神经肽 Y^[17]。SCN 产生的信号还可以对睡眠以及体温进行调节, 从而与整个身体的周期节律同步。

小鼠作为夜行动物, 夜间活跃, 白天睡觉。在野生型小鼠的夜晚早期(如环境时间为 14~17 h)给予光脉冲刺激时, 小鼠睡眠可增加。当实验组为黑视蛋白敲除的 *Opn4^{dTA}* 品系小鼠时, 昼夜节律调节和光诱导睡眠调节均消失^[18]。此外, ipRGCs-VLPO/SC 投射通路中 c-Fos 表达也减少^[19]。因此, 不管是在昼夜节律还是光诱导睡眠及体温的调节中, ipRGCs 都发挥着重要作用^[20]。

2.3 ipRGCs 与情绪和学习调节

异常光信号可影响昼夜节律和睡眠, 同时可致小鼠和人类情绪与学习功能的紊乱^[21-22]。LeGates 等^[23]将小鼠暴露于 T7 (3.5 h 光照和 3.5 h 黑暗) 循环周期中, 造成了小鼠抑郁行为和海马依赖性学习缺陷。然而在 M1 型 ipRGCs 敲除的 *Opn4^{dTA/aDTA}* 小鼠中, 暴露于 T7 光/暗周期时, 未出现类似缺陷, 证明 ipRGCs 参与对情绪和学习的介导。

SCN 在调控学习和记忆方面起着主导作用, 昼夜节律可能也通过 SCN 与情绪和学习调节建立联系, 从而影响情绪和学习^[24]。有研究显示, 这种对情绪的调节是由 ipRGCs (可能为 M1 型) 直接投射到外侧缰核边缘区(perihabenular nucleus, pHb) 和 LHb 而造成^[23, 25]。也有数据表明, M4 型 ipRGCs 可特异性激活 vLGN/IGL-LHb 通路的 LHb 从而降低小鼠的抑郁样行为, 这也为光治疗抑郁症提供了新的潜在靶点^[26]。此外, 研

究表明纹状核、室旁核和中脑导水管周围灰质等也与情绪调节相关^[22, 27]。

为模拟光信号的异常支配 ipRGCs-SCN 通路对学习记忆的影响, Fernandez 等^[22]使用 *Opn4^{Cre/+}; Brn3b^{dTA/+}* 品系小鼠证明了光信号通过 Brn3b(-) 的 ipRGCs 对学习的调控, 这也与先前研究 SCN 可调控海马相关的学习结果相一致^[28-29]。ipRGCs 除了可投射到 SCN 外, 也可投射到 IGL, 导致 T7 周期下的学习障碍。基于目前的研究, SCN 仍被作为光信号对学习影响的主要因素。

2.4 ipRGCs 与摄食、记忆、警觉行为

光信号会对人类或者夜间活动的啮齿动物的生理以及行为造成各种影响^[30-31]。Fernandez 等^[32]研究发现, ipRGCs 可接受光信号并传递至 SCN-中央昼夜节律起搏器-IGL, 释放神经肽 Y, 进而调控限时进食行为, 揭示 ipRGCs 可通过 SCN-IGL 通路调控饮食节律协同化过程。急性光暴露可激活涉及唤醒、注意力和记忆的皮层和皮层下网络。夜间活动的啮齿类动物中表现出对光厌恶。高亮光可以促进或破坏记忆功能, 提高警觉性^[33]。也有文献报道, 视上核参与多种生理功能(如麻醉、炎症性疼痛过程以及口渴等)^[33-34], 但是否由视觉环路输出信号目前尚不清楚。

3 小结

光信号对生理及行为产生诸多影响, 从调节昼夜节律到 PLR, 再到情绪、警觉性、学习、睡眠和记忆。光可对人体产生复杂多样的调控作用, ipRGCs 的发现已有近 20 年的历史, 但其在 NIFV 中的作用还有很多未知。如 ipRGCs 如何整合视杆细胞和视锥细胞的信号从而调控 NIFV? ipRGCs 的不同亚型如何调节生理和行为? 在 ipRGCs 投射的约 20 个脑区中, 其下游脑区神经元突触靶点分别是什么, 又如何传导至下游靶标以影响相应的生理功能? 这些未知尚待进一步研究。NIFV 是对光的重要反应, ipRGCs 在 NIFV 中起着至关重要的作用。随着研究者对 NIFV 认识的不断加深, NIFV 的临床意义也日益突显, NIFV 如何具体调控人类生理机能是视觉科学研究中值得关注的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ksendzovsky A, Pomeranec IJ, Zaghoul KA, et al. Clinical implications of the melanopsin-based non-image-forming visual system [J]. *Neurology*, 2017, 88 (13): 1282-1290. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003761.
- [2] Aranda ML, Schmidt TM. Diversity of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: circuits and functions [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(3): 889-907. DOI: 10.1007/s00018-020-03641-5.
- [3] Sondereker KB, Stabio ME, Renna JM. Crosstalk: the diversity of melanopsin ganglion cell types has begun to challenge the canonical divide between image-forming and non-image-forming vision [J]. *J Comp Neurol*, 2020, 528(12): 2044-2067. DOI: 10.1002/cne.24873.
- [4] Jain V, Ravindran E, Dhingra NK. Differential expression of Brn3 transcription factors in intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in mouse [J]. *J Comp Neurol*, 2012, 520(4): 742-755. DOI: 10.

- 1002/cne. 22765.
- [5] Ecker JL, Dumitrescu ON, Wong KY, et al. Melanopsin-expressing retinal ganglion-cell photoreceptors: cellular diversity and role in pattern vision [J]. *Neuron*, 2010, 67 (1) : 49–60. DOI: 10. 1016/j. neuron. 2010. 05. 023.
- [6] Chen SK, Badea TC, Hattar S. Photoentrainment and pupillary light reflex are mediated by distinct populations of ipRGCs [J]. *Nature*, 2011, 476 (7358) : 92–95. DOI: 10. 1038/nature10206.
- [7] Berson DM, Castrucci AM, Provencio I. Morphology and mosaics of melanopsin-expressing retinal ganglion cell types in mice [J]. *J Comp Neurol*, 2010, 518 (13) : 2405–2422. DOI: 10. 1002/cne. 22381.
- [8] Belenky MA, Smeraski CA, Provencio I, et al. Melanopsin retinal ganglion cells receive bipolar and amacrine cell synapses [J]. *J Comp Neurol*, 2003, 460 (3) : 380–393. DOI: 10. 1002/cne. 10652.
- [9] Duda M, Domagalik A, Orlowska-Feuer P, et al. Melanopsin: from a small molecule to brain functions [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 113 : 190–203. DOI: 10. 1016/j. neubiorev. 2020. 03. 012.
- [10] Tsai JW, Hannibal J, Hagiwara G, et al. Melanopsin as a sleep modulator: circadian gating of the direct effects of light on sleep and altered sleep homeostasis in *Opn4* (–/–) mice [J/OL]. *PLoS Biol*, 2009, 7 (6) : e1000125 [2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19513122/>. DOI: 10. 1371/journal. pbio. 1000125.
- [11] Li JY, Schmidt TM. Divergent projection patterns of M1 ipRGC subtypes [J]. *J Comp Neurol*, 2018, 526 (13) : 2010–2018. DOI: 10. 1002/cne. 24469.
- [12] Lucas RJ, Douglas RH, Foster RG. Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice [J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4 (6) : 621–626. DOI: 10. 1038/88443.
- [13] La Morgia C, Carelli V, Carbonelli M. Melanopsin retinal ganglion cells and pupil: clinical implications for neuro-ophthalmology [J/OL]. *Front Neurol*, 2018, 9 : 1047 [2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30581410/>. DOI: 10. 3389/fneur. 2018. 01047.
- [14] Hattar S, Kumar M, Park A, et al. Central projections of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in the mouse [J]. *J Comp Neurol*, 2006, 497 (3) : 326–349. DOI: 10. 1002/cne. 20970.
- [15] Bayer SB, Pickard GE, Sollars PJ, et al. Two types of melanopsin retinal ganglion cell differentially innervate the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the olivary pretectal nucleus [J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27 (7) : 1763–1770. DOI: 10. 1111/j. 1460-9568. 2008. 06149. x.
- [16] Beier C, Zhang Z, Yurgel M, et al. Projections of ipRGCs and conventional RGCs to retinorecipient brain nuclei [J]. *J Comp Neurol*, 2021, 529 (8) : 1863–1875. DOI: 10. 1002/cne. 25061.
- [17] Morin LP. Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system [J]. *Exp Neurol*, 2013, 243 : 4–20. DOI: 10. 1016/j. expneurol. 2012. 06. 026.
- [18] Altimus CM, Güler AD, Villa KL, et al. Rods-cones and melanopsin detect light and dark to modulate sleep independent of image formation [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (50) : 19998–20003 [2022-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19060203/>. DOI: 10. 1073/pnas. 0808312105.
- [19] Lupi D, Oster H, Thompson S, et al. The acute light-induction of sleep is mediated by OPN4-based photoreception [J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11 (9) : 1068–1073. DOI: 10. 1038/nn. 2179.
- [20] Rupp AC, Ren M, Altimus CM, et al. Distinct ipRGC subpopulations mediate light's acute and circadian effects on body temperature and sleep [J/OL]. *Elife*, 2019, 8 : e44358 [2022-05-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333190/>. DOI: 10. 7554/eLife. 44358.
- [21] Fonken LK, Finy MS, Walton JC, et al. Influence of light at night on murine anxiety- and depressive-like responses [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 205 (2) : 349–354. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2009. 07. 001.
- [22] Fernandez DC, Fogerson PM, Lazzarini Ospri L, et al. Light affects mood and learning through distinct retina-brain pathways [J]. *Cell*, 2018, 175 (1) : 71–84. DOI: 10. 1016/j. cell. 2018. 08. 004.
- [23] LeGates TA, Altimus CM, Wang H, et al. Aberrant light directly impairs mood and learning through melanopsin-expressing neurons [J]. *Nature*, 2012, 491 (7425) : 594–598. DOI: 10. 1038/nature11673.
- [24] Lazzarini Ospri L, Prusky G, Hattar S. Mood, the circadian system, and melanopsin retinal ganglion cells [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2017, 40 : 539–556. DOI: 10. 1146/annurev-neuro-072116-031324.
- [25] An K, Zhao H, Miao Y, et al. A circadian rhythm-gated subcortical pathway for nighttime-light-induced depressive-like behaviors in mice [J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23 (7) : 869–880. DOI: 10. 1038/s41593-020-0640-8.
- [26] Huang L, Xi Y, Peng Y, et al. A visual circuit related to habenula underlies the antidepressive effects of light therapy [J]. *Neuron*, 2019, 102 (1) : 128–142. DOI: 10. 1016/j. neuron. 2019. 01. 037.
- [27] Delwig A, Larsen DD, Yasumura D, et al. Retinofugal projections from melanopsin-expressing retinal ganglion cells revealed by intraocular injections of *cre*-dependent virus [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11 (2) : e0149501 [2022-05-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26895233/>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0149501.
- [28] Fernandez F, Lu D, Ha P, et al. Circadian rhythm. Dysrhythmia in the suprachiasmatic nucleus inhibits memory processing [J]. *Science*, 2014, 346 (6211) : 854–857. DOI: 10. 1126/science. 1259652.
- [29] Ruby NF, Hwang CE, Wessells C, et al. Hippocampal-dependent learning requires a functional circadian system [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (40) : 15593–15598 [2022-05-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18832172/>. DOI: 10. 1073/pnas. 0808259105.
- [30] Lok R, van Koningsveld MJ, Gordijn M, et al. Daytime melatonin and light independently affect human alertness and body temperature [J/OL]. *J Pineal Res*, 2019, 67 (1) : e12583 [2022-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31033013/>. DOI: 10. 1111/jpi. 12583.
- [31] Saito VM, Brandão ML. The light switch-off response as a putative rodent test of innate fear [J]. *Neuroscience*, 2016, 334 : 160–165. DOI: 10. 1016/j. neuroscience. 2016. 07. 044.
- [32] Fernandez DC, Komal R, Langel J, et al. Retinal innervation tunes circuits that drive nonphotic entrainment to food [J]. *Nature*, 2020, 581 (7807) : 194–198. DOI: 10. 1038/s41586-020-2204-1.
- [33] Correa Á, Barba A, Padilla F. Light effects on behavioural performance depend on the individual state of vigilance [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11 (11) : e0164945 [2022-05-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27820822/>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0164945.
- [34] Jiang-Xie LF, Yin L, Zhao S, et al. A common neuroendocrine substrate for diverse general anesthetics and sleep [J]. *Neuron*, 2019, 102 (5) : 1053–1065. DOI: 10. 1016/j. neuron. 2019. 03. 033.
- [35] Zimmerman CA, Leib DE, Knight ZA. Neural circuits underlying thirst and fluid homeostasis [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18 (8) : 459–469. DOI: 10. 1038/nrn. 2017. 71.

(收稿日期:2022-06-20 修回日期:2022-12-30)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)