

综述

降钙素基因相关肽在突触可塑性调控和情绪记忆中的作用

武鑫, 王冬慧, 高剑峰*

河南中医药大学基础医学院, 郑州 450046

摘要: 降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是由降钙素基因表达的一种神经肽类物质, 分为 α 和 β 两种亚型。CGRP在人体内广泛分布, 在外周和中枢神经系统中高表达。研究表明CGRP参与多种生理和病理生理活动, 包括伤害性感觉信号的形成与传导、心血管功能的调节作用等。近年来越来越多的研究表明, 在中枢神经系统中CGRP参与突触可塑性调控, 并与认知和学习记忆功能密切相关。本文综述了CGRP在突触可塑性调控和情绪记忆中的作用研究进展, 以期为临床治疗相关神经系统疾病提供新的分子靶点和理论依据。

关键词: 降钙素基因相关肽; 认知; 情绪记忆; 突触可塑性; 谷氨酸受体

中图分类号: R338.64

Role of calcitonin gene-related peptide in regulation of synaptic plasticity and process of the emotional memory

WU Xin, WANG Dong-Hui, GAO Jian-Feng*

School of Basic Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a neuropeptide coded by the calcitonin gene and divided into α and β subtypes. CGRP is widely distributed throughout the human body and highly expressed in the peripheral and central nervous system. Studies have shown that CGRP plays a role in a variety of physiological and pathophysiological activities, such as the formation and transmission of nociceptive signal, as well as the regulation of cardiovascular function. Recently, more and more researches have shown that CGRP is involved in the regulation of synaptic plasticity, cognitive function and learning memory in the central nervous system. This paper reviews the role of CGRP in regulation of synaptic plasticity and process of emotional memory, hoping to provide a new molecular target and theoretical basis for clinical treatment of neurological diseases.

Key word: calcitonin gene-related peptide; cognition; emotional memory; synaptic plasticity; glutamate receptor

降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 是一种与降钙素基因同源的神经肽类物质, 在心血管系统、外周及中枢神经系统广泛表达, 参与多种生理活动及功能调节。早前有关 CGRP 的研究多集中于其在心血管系统以及在伤害性感觉信号传导过程中所发挥的作用, 而近些年来越来越多

的研究表明 CGRP 是一种与认知、学习记忆密切相关的肽类物质, 但相关分子机制尚需进一步的探索。本文旨在综述 CGRP 在突触可塑性调控和情绪记忆中的作用研究进展, 并展望 CGRP 作为新的治疗靶点在相关神经系统疾病治疗中的作用, 为这类疾病的治疗提供新的思路。

Received 2019-03-21 Accepted 2019-07-03

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81373852), the Key Scientific Research Project of Colleges and Universities in Henan Province, China (No. 15A310019) and PhD Research Fund of Henan University of Chinese Medicine, China (No. BSJJ-201510).

*Corresponding author. Tel: +86-371-65676898; E-mail: jc.gjfeng@hotmail.com

1 CGRP生物学特点和生理学作用

1.1 CGRP及其受体

在中枢神经系统中,神经肽类物质在神经元结构和功能中发挥重要的调节作用,但是我们对于这类物质的了解远不如经典的神经递质,如乙酰胆碱、谷氨酸、 γ -氨基丁酸等。CGRP是由降钙素基因编码的一种由37个氨基酸残基组成的神经多肽,分子量为3 800 Da。CGRP广泛分布于感觉、运动及自主神经细胞内,可通过与其他神经递质及肽类物质相互影响发挥不同的生理调节功能并参与多种疾病病理过程^[1, 2]。到目前为止, CGRP分为 α 和 β 两种亚型,也被称为CGRP I和CGRP II,其中 α 型主要表达在外周和中枢神经系统, β 型则主要分布在肠神经系统^[3]。CGRP通过与其特异性受体结合激活不同的蛋白信号转导通路,从而发挥复杂的生理学作用。CGRP受体可分为3个亚型: CGRPR 1、CGRPR 2和CGRPR 3。研究表明这些特异性受体包括以下3个部分:降钙素受体样受体(calcitonin receptor-like receptor, CRLR)、受体结构蛋白(receptor component protein, RCP)以及受体活性修饰蛋白(receptor activity-modifying protein, RAMP)^[4]。其中CRLR是一个含有七个跨膜 α 螺旋的G蛋白耦联受体,可通过与不同的RAMP相互作用表现出不同的CGRP受体表型。RCP是一种分子量为17 000 Da的小型亲水性膜蛋白。RAMP是一种具有单一跨膜结构域的蛋白家族,包括RAMP1、RAMP2和RAMP3三种。RAMP在细胞内主要存在于内质网和高尔基体,当其与CRLR共表达时,可以1:1的形式形成稳定的异二聚体,并从内质网转运至细胞膜表面。CRLR与RAMP相互作用,通过RCP与胞内不同的蛋白信号转导通路相耦联从而发挥生物学效应,具体作用分子机制尚不完全明了。但是可以肯定的是, CGRP与特异性受体结合需要RAMP的介导,而RAMP对于形成具有功能性的CGRP/RAMP/CRLR复合结构是必需的^[5]。RAMPs的跨膜结构具有维持RAMPs/CRLR异二聚体稳定性的生理作用。Steiner等^[6]研究表明,缩短RAMP1的跨膜结构域会导致RAMP1和CRLR的结合受损,二者形成的异二聚体稳定性降低,使CGRP生理学效应显著丧失。

1.2 CGRP的生理学作用

CGRP在人体内广泛分布并具有复杂的生理学作用,其生理学作用背后的分子机制比较复杂(图1)。

已有研究表明CGRP广泛分布于心血管系统,可通过提高钙离子水平加强心肌收缩能力,扩张血管,是目前发现的体内最强的血管扩张剂,其扩张血管的作用机制是通过与受体结合激活腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC),提高环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)表达水平,激活cAMP/PKA-NOS信号转导通路,上调NOS水平实现的^[7]。因此, CGRP对心肌缺血具有一定的保护作用。在骨组织中, CGRP可调节骨组织代谢并在骨折愈合中发挥作用^[8]。而在脊髓水平, CGRP可通过与疼痛调节因子如强啡肽(dynorphin)、P物质相互作用,改变神经元可塑性,降低疼痛阈值并增加阈值上刺激反应性,从而产生痛觉增敏作用^[9]。在三叉神经节, CGRP表达于约一半神经元,是偏头痛的主要介质,可通过激活cAMP信号通路引起血管扩张和疼痛,因此是临床治疗偏头痛的重要分子靶点^[10]。在神经-免疫方面, CGRP可通过调控cAMP/PKA/ERK信号转导通路调节炎症因子表达水平,上调白介素1(interleukin 1, IL-1)和IL-6表达水平,但对肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)的表达没有影响^[11]。

除了上述生理功能外,近些年的研究显示, CGRP及其受体在中枢神经系统的一些功能核团如皮质、杏仁核、伏隔核(nucleus accumbens, NAC)高密度表达,并对脑的高级功能具有调控作用^[12, 13]。在这些功能神经元上, CGRP可与多种神经递质、神经营养因子相互协调,实现调节功能。例如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)可促进CGRP的表达,两者共同在神经损伤修复过程中发挥营养作用^[14]。此外CGRP还可以舒张血管,减轻氧自由基损伤,抑制炎性介质分泌,促进神经再生,减轻认知功能损伤,成为治疗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)以及抑郁症的新靶点^[15, 16]。鉴于上述研究结果,越来越多的学者开始关注CGRP在神经结构和功能的基础——突触的功能调节以及在认知记忆过程中扮演的角色。2011年Sink等和Liu等先后发现在海马区给予CGRP可减小突触可塑性表现形式——长时程增强(long-term potentiation, LTP)的诱发幅度,而在终纹床核(bed nuclei of stria terminalis, BNST)给予CGRP则增强了神经元的活性及相关紧张性行为^[17, 18]。2018年Li等研究显示,在与慢性偏头痛密切相关的前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)给予CGRP可易化LTP的诱

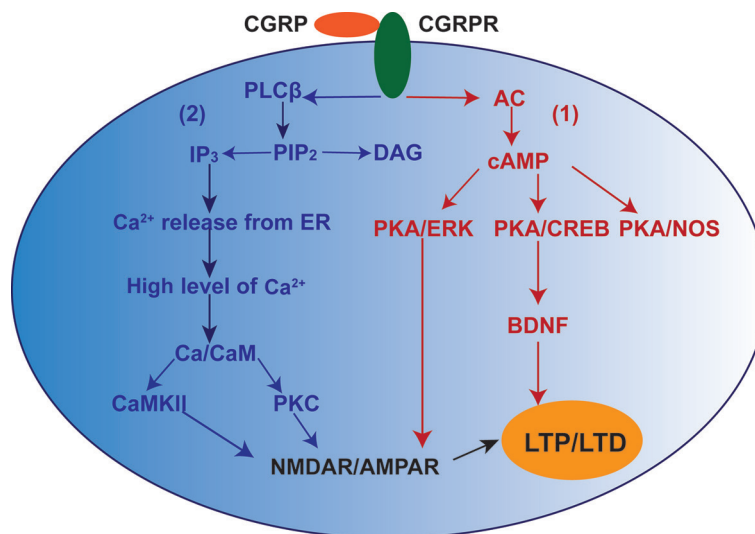


图 1. 降钙素基因相关肽(CGRP)作用的信号转导通路

Fig. 1. Signal transduction pathways of calcitonin gene-related peptide (CGRP). The binding of CGRP and CGRP receptor (CGRPR) can cause activation of several signaling pathways and recruitment of more downstream protein effectors. (1) The activation of AC provokes the elevation of cAMP and then activates PKA, resulting in the phosphorylation of several downstream targets. (2) CGRP activates PLC β to form IP $_3$, and IP $_3$ binds to Ca $^{2+}$ channel, thereby causing the release of Ca $^{2+}$ from ER. The high level of Ca $^{2+}$ binds to CaM, thus triggering downstream signal transduction pathway. Finally, CGRP/CGRPR enhances activity of NMDAR/AMPA and participates in the regulation of synaptic plasticity. CaM, calmodulin; CaMKII, Ca $^{2+}$ /Calmodulin-dependent protein kinase II; CREB, cAMP response element-binding protein; DAG, diacylglycerol; ER, endoplasmic reticulum; ERK, extracellular signal-regulated protein kinase; IP $_3$, inositol trisphosphate; PKA, protein kinase A; PKC, protein kinase C; PIP $_2$, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; LTD, long-term depression; LTP, long-term potentiation.

发, 并且这一易化作用可被 CGRP 阻断剂阻断^[19]。本研究组研究显示, 在海马区给予不同浓度的 CGRP 可浓度依赖性地提高 LTP 的幅度, 这一作用可被 CGRP 阻断剂 CGRP₈₋₃₇ 阻断, 而且 CGRP 的这一增强作用可能与突触后蛋白功能或是受体功能改变相关^[20]。这项研究结果与 Liu 等^[18]不一致, 可能与实验用动物种属、诱发 LTP 的刺激模式, 以及外源性给予 CGRP 的浓度不同相关。不过, 上述研究结果均表明 CGRP 在突触可塑性中发挥了重要的调节作用, 但是在不同脑区的作用效果是不一样的, 而上述调节作用的具体分子机制仍需要进一步的探明。

2 CGRP与情绪记忆

2.1 CGRP参与调控情绪记忆

情绪记忆是一种与情绪和情感密切相关的记忆, 与其他记忆相比, 情绪记忆更为牢固, 不易被遗忘。每当记忆再次被唤起, 这种相关情绪会被重新体验到。情绪记忆可以是正性的、积极的, 但也可以是负性的、消极的, 而负性情绪记忆的过度唤

起以及产生的认知偏差是临床相关精神疾病, 如重度抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 和创伤后应激 (posttraumatic stress disorder, PTSD) 的主要临床病理表现。临床研究显示, 上述疾病患者在负性情绪记忆——恐惧记忆的获得、表现、提取和消散等方面均受到不同程度的损伤^[21, 22]。恐惧是指个体在面对危险环境时所做出的生理性行为学反应, 是一种主观的情绪体验, 不仅可以从行为学表现进行检测, 也可以从神经系统内部探讨分子机制。边缘系统中的杏仁核在情绪记忆加工和危险评估等方面发挥了重要的作用, 可与海马区、前额皮层形成神经环路调节人类的恐惧、愤怒和焦虑感^[23, 24]。因此, 阐明杏仁核的神经生理功能具有十分重要的临床参考价值。

杏仁核复合体是一个复杂的结构, 主要分为基底外侧复合区 (basolateral nucleus of amygdala, BLA) 和中央核区 (central nucleus of amygdala, CeA)。BLA 又可分为三个亚区: lateral、basolateral 和 basomedial nuclei, 而 CeA 又分为两个亚区: CeL (lateral CeA) 和 CeM (medial CeA)^[25]。BLA 与 CeA 形成神经投

射环路调节恐惧记忆的获得、形成以及消散过程。研究表明定位损毁 BLA 可以消除恐惧记忆的获得, 而 BLA 接收的恐惧记忆信号可以通过直接或间接途径传递给 CeM, CeM 则通过投射到 BNST、腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 等区域参与恐惧记忆的消散过程^[26, 27]。Baldi 等研究显示, BLA-CeA 通路主要通过兴奋性氨基酸谷氨酸 (glutamate, Glu) 能神经元发挥作用, 但同时也受到抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA)

能神经元的影响^[28]。Fadok 等研究显示, CeA 内表达促肾上腺皮质激素释放因子和生长抑素的两类神经元可相互抑制, 这种竞争性相互作用决定动物面对危险时选择主动还是被动恐惧反应^[29]。

CGRP 及其受体在杏仁核区高密度表达, 并且对突触的可塑性具有调控作用, 那么 CGRP 是否对情绪记忆具有调节作用。2018 年, Campos 等发现臂旁核中 CGRP 能神经元与由痛觉引起的恐惧行为有关, CGRP 可抑制有害刺激所引起的条件恐惧

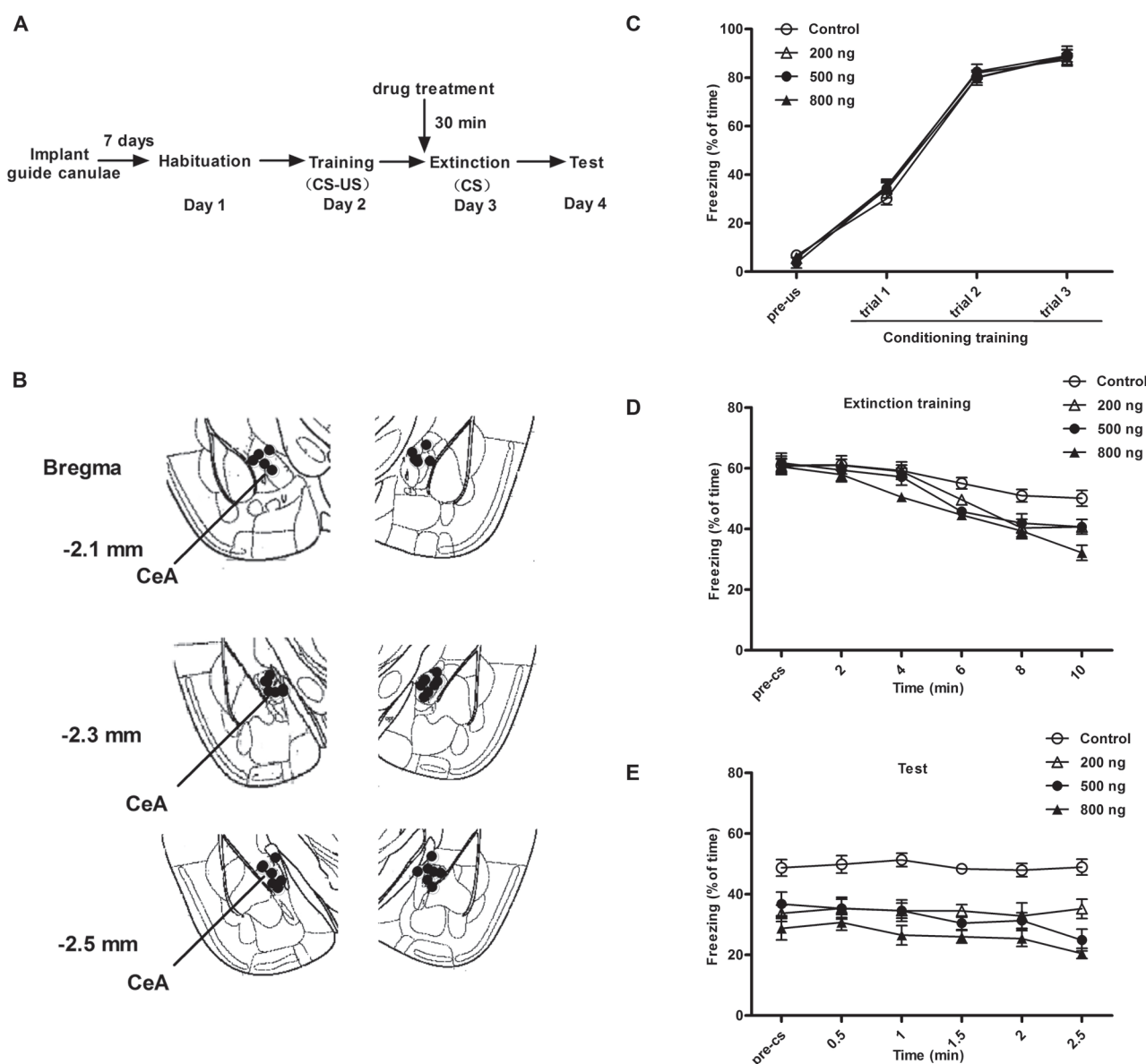


图 2. 降钙素基因相关肽(CGRP)浓度依赖性地促进恐惧记忆的消散

Fig. 2. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) dose-dependently erases the fear memory (reproduced from reference^[31]). A: The protocol of conditioned fear test. B: The histological verification of microinjection sites of CGRP. C: The percentage of freezing time in pre-unconditional stimulus (US) and conditioning training session. D: The percentage of freezing time in pre-conditional stimulus (CS) and extinction training session. E: The percentage of freezing time in pre-CS and fear extinction test after training.

反应^[30]。Hashikawa-Hobara 等研究显示, 抑郁症模型小鼠脑内 CGRP 表达下降, 外源性给予 CGRP 可通过提高脑内 NGF 的水平起到一定的抗抑郁作用^[16]。本研究组研究显示, 在整体行为水平, 杏仁核区给予 CGRP 可促进恐惧记忆的消散过程, 作用呈现浓度依赖性^[31](图 2)。此外, 杏仁核区给予 CGRP 可剂量依赖性地促进小鼠非空间学习记忆以及空间学习记忆功能, 主要表现为新物体认知指数提高, 在 Morris 水迷宫实验中寻找平台潜伏期缩短及穿越平台区域次数增加^[32]。上述研究结果充分表明 CGRP 与学习记忆功能尤其是情绪记忆密切相关, 并且在不同脑区所发挥的调控作用是不同的。

2.2 CGRP调控情绪记忆的分子机制

记忆是大脑所具有的一项高级功能, 其背后的分子机制一直是神经生物学家探讨的热点。到目前为止, 较为公认的理论认为突触可塑性是学习记忆的生物学基础, 即指记忆的编码和储存需要突触在数量和结构功能上发生一系列有序的变化。研究显

示, CGRP 与受体结合可上调神经元胞内 cAMP 水平, 提高胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated protein kinase, ERK) 和 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 的磷酸化水平, 调节效应蛋白的合成, 抑制神经元凋亡, 发挥突触可塑性调控及神经保护作用^[33]。此外, CGRP 可促进内质网释放钙离子, 调节胞内游离钙离子水平, 而钙离子作为第二信使可激活下游蛋白信号通路发挥生理功能^[34]。在神经元胞内, 钙离子及钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 通路在突触可塑性的形成过程中发挥着至关重要的作用, 胞内钙离子水平的高或低是诱发产生 LTP 或 LTD 的主要调节因素。Okutsu 等研究显示, CGRP 可增强杏仁核 CeA 区 NMDA 受体介导的兴奋性突触后电流^[35]。而本研究组研究显示, CGRP 对杏仁核区突触可塑性具有调控作用, 具体表现为可浓度依赖性地易化 BLA-CeA 通路 LTP 的诱发, 而对 LA-CeA 通路没有作用 (图 3), 上述调控作用可被谷氨酸受

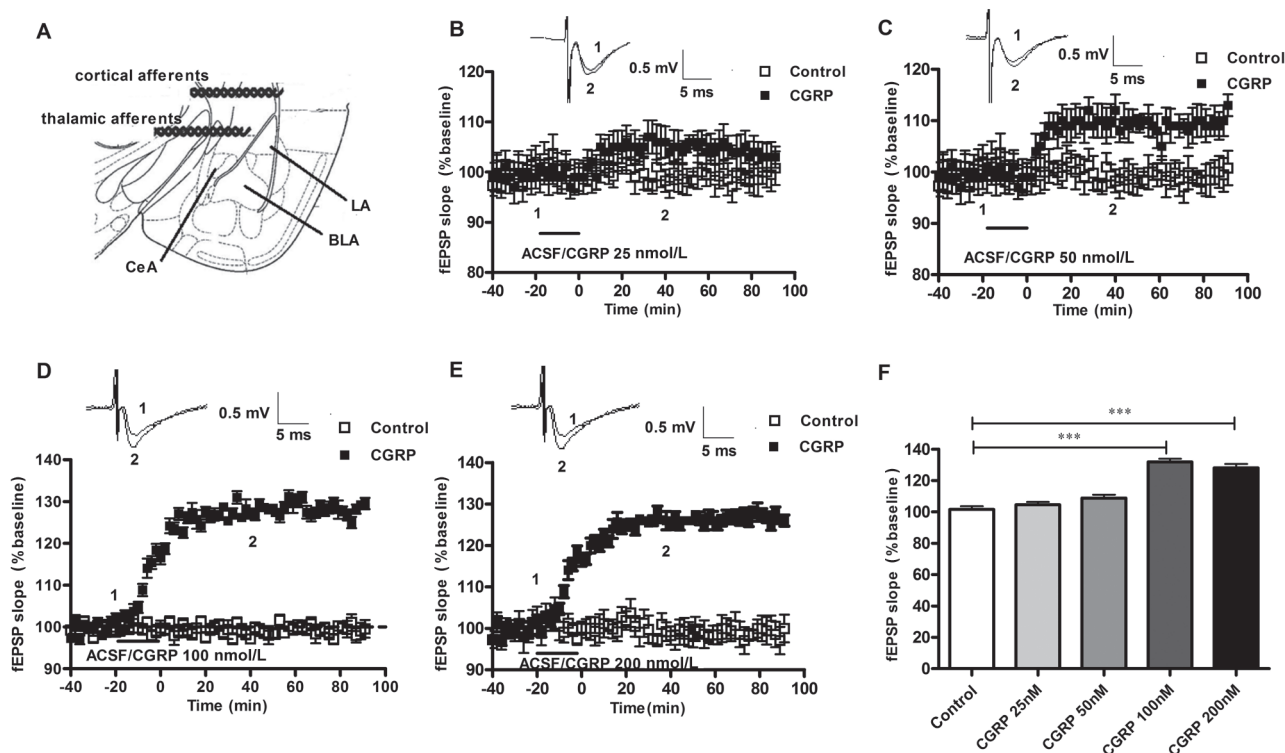


图 3. 降钙素基因相关肽(CGRP)浓度依赖性地易化BLA-CeA通路LTP的诱发

Fig. 3. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) facilitates the induction of LTP in BLA-CeA pathway (reproduced from reference^[31]). A: Coronal drawing with indicated BLA, LA and CeA. BLA: basolateral nucleus of amygdala; LA: lateral nucleus of amygdala; CeA: central nucleus of amygdala. B: 25 nmol/L CGRP did not induce LTP in BLA-CeA pathway. C: 50 nmol/L CGRP did not induce LTP in BLA-CeA pathway. D, E: 100 and 200 nmol/L CGRP induced a persistent LTP in BLA-CeA pathway. F: The bar diagram showed the average amplitudes of LTP in all groups (** $P < 0.001$).

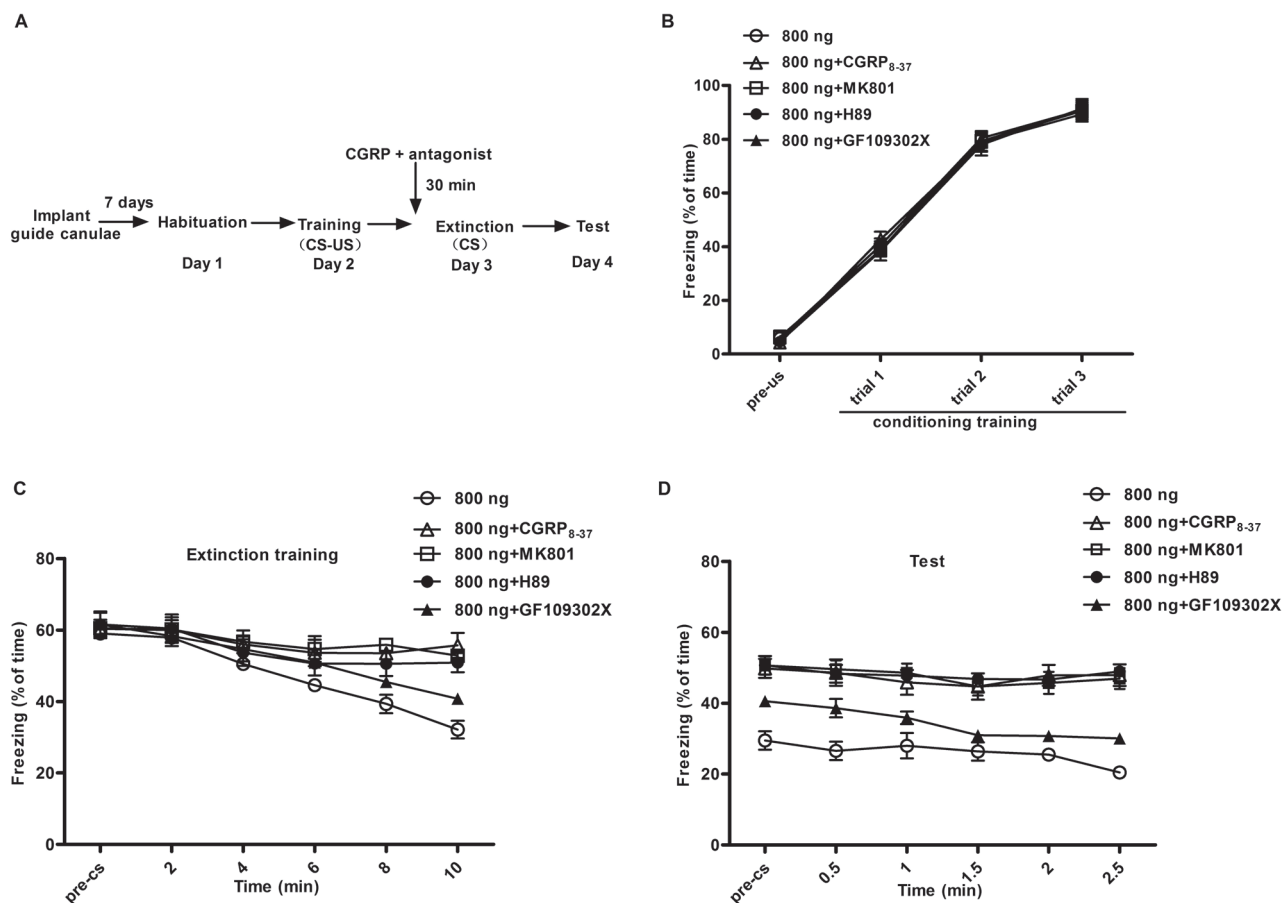


图 4. 降钙素基因相关肽(CGRP)作用于受体通过激活NMDA受体和PKA发挥促进恐惧消散的作用

Fig. 4. Calcitonin gene-related peptide (CGRP), interacting with CGRP receptor, erases the fear memory via activation of NMDA receptor and PKA in the amygdala (reproduced from reference^[31]). *A*: The protocol of conditioned fear test. *B*: The percentage of freezing time in pre-US and conditioning training session (CGRP antagonist: CGRP₈₋₃₇, NMDA receptor antagonist: MK801, PKA inhibitor: H89, PKA inhibitor: GF109302X). *C*: The percentage of freezing time in pre-CS and extinction training session. *D*: The percentage of freezing time in pre-CS and extinction test after training.

体拮抗剂 MK801 以及 PKA 受体拮抗剂 H89 所阻断；在整体水平上，CGRP 对恐惧记忆消散的促进作用也可以被这两种阻断剂所阻断^[31] (图 4)。以上研究结果提示，在中枢神经系统中，CGRP 可通过激活 PKA，增强 NMDA 受体的活性发挥突触可塑性调控及整体恐惧行为记忆的生理学作用。结合已经阐明的 CGRP 作用的信号转导通路，我们推测 CGRP 可能通过作用于受体激活杏仁核区相关信号转导通路，如 PKA/ERK、PKA/CREB、Ca²⁺/CaM/CaMKII 等通路，增强 NMDA 受体活性，促进脑区神经营养因子和神经递质的释放，从而参与突触可塑性调控的功能，在情绪记忆过程中发挥了重要的作用 (图 1)，具体的分子生物机制需进一步实验明确。

3 结语

CGRP 作为一种在 1983 年才通过基因重组技术发现的新型神经肽类物质，具有在人体内分布广泛，生理学作用复杂多样的显著特点。已有的研究结果已经证实 CGRP 在中枢神经系统参与调节认知功能和情绪记忆。因此，结合临床相关精神疾病的发病机制，全面阐明 CGRP 突触可塑性调控和在情绪记忆中作用的分子生物学机制具有重要的临床价值与指导意义，可能会为治疗此类疾病提供新的分子靶点。

参考文献

- 1 Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015; 55:

- 533–552.
- 2 Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2014; 94(4): 1099–1142.
 - 3 Brain SD, Cox HM. Neuropeptides and their receptors: innovative science providing novel therapeutic targets. *Br J Pharmacol* 2006; 147 Suppl: S202–S211.
 - 4 Aiyar N, Rand K, Elshoubagy NA, Zeng Z, Adamou JE, Bergsma DJ, Li Y. A cDNA encoding the calcitonin gene-related peptide type 1 receptor. *J Biol Chem* 1996; 271(1): 11325–11329.
 - 5 Doods H, Arndt K, Rudolf K, Just S. CGRP antagonist: unraveling the role of CGRP in migraine. *Trends Pharmacol* 2007; 28(11): 580–587.
 - 6 Steiner S, Muff R, Gujer R, Fischer JA, Born W. The transmembrane domain of receptor-activity-modifying protein 1 is essential for the functional expression of a calcitonin gene-related peptide receptor. *Biochemistry* 2002; 41(38): 11398–11404.
 - 7 Duan L, Lei H, Zhang Y, Wan B, Chang J, Feng Q, Huang W. Calcitonin gene-related peptide improves hypoxia-induced inflammation and apoptosis via nitric oxide in H9c2 cardiomyoblast cells. *Cardiology* 2016; 133(1): 44–53.
 - 8 Tian ZF (田振锋), Guo J, Wu JZ, Gao YB, Xu JJ, Yu WG. Experimental study of the effect of electrical nerve stimulation on the expression of CGRP in healing of bone fracture. *Mod J Integr Tradit Chin West Med (现代中西医结合杂志)* 2014; 23(2): 125–133 (in Chinese with English abstract).
 - 9 Hashikawa-Hobara N, Hashikawa N, Zamami Y, Takatori S, Kawasaki H. The mechanism of calcitonin gene-related peptide-containing nerve innervation. *J Pharmacol Sci* 2012; 119(2): 117–121.
 - 10 Schytz HW, Hargreaves R, Ashina M. Challenges in developing drugs for primary headaches. *Prog Neurobiol* 2017; 152: 70–88.
 - 11 Kannika P, James EP, Piyyarat G. Calcitonin gene-related peptide mediates an inflammatory response in Schwann cells via cAMP-dependent ERK signaling cascade. *Life Sci* 2015; 144: 19–25.
 - 12 Borbely E, Scheich B, Helyes Z. Neuropeptides in learning and memory. *Neuropeptides* 2013; 47(6): 439–450.
 - 13 Carter ME, Han S, Palmiter RD. Parabrachial calcitonin gene-related peptide neurons mediate conditioned taste aversion. *J Neurosci* 2015; 35(11): 4582–4586.
 - 14 Pittman SK, Gracisa NG, Fehrenbacher JC. Nerve growth factor alters microtubule targeting agent-induced neurotransmitter release but not MTA-induced neurite reaction in sensory neurons. *Exp Neurol* 2016; 279: 104–115.
 - 15 Singh Y, Gupta G, Shrivastava B, Dahiya R, Tiwari J, Ashwathanarayana M, Sharma RK, Agrawal M, Mishra A, Dua K. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): A novel target for Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2017; 23(6): 457–461.
 - 16 Hashikawa-Hobara N, Ogawa T, Sakamoto Y, Matsuo Y, Ogawa M, Zamami Y, Hashikawa N. Calcitonin gene-related peptide pre-administration acts as a novel antidepressant in stressed mice. *Sci Rep* 2015; 5: 12559.
 - 17 Sink KS, Walker DL, Yang Y, Davis M. Calcitonin gene-related peptide in the bed nucleus of the stria terminalis produces an anxiety-like pattern of behavior and increases neural activation in anxiety-related structures. *J Neurosci* 2011; 31(5): 1802–1810.
 - 18 Liu XD, Zhang JJ, Wang Y, Yu LC. Inhibitory effects of calcitonin gene-related peptide on long-term potentiation induced in hippocampal slices of rats. *Neurosci Lett* 2011; 494(1): 10–13.
 - 19 Li XH, Matsuura T, Liu RH, Xue M, Zhou M. Calcitonin gene-related peptide potentiated the excitatory transmission and network propagation in the anterior cingulate cortex of adult mice. *Mol Pain* 2018; 15: 1744806919832718.
 - 20 Wu X (武鑫), Zheng WJ, Lv MH, Su SH, Zhang SJ, Gao JF. Effect of different concentrations of calcitonin gene-related peptide on the long-term potentiation in hippocampus of mice. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2018; 70(1): 17–22 (in Chinese with English abstract).
 - 21 Acheson DT, Geyer MA, Baker DG, Nievergelt CM, Yurgil K, Risbrough VB; MRS-II Team. Conditioned fear and extinction learning performance and its association psychiatric symptoms in active duty Marines. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 51: 495–505.
 - 22 Kuhn M, Hoyer N, Feige B, Blechert J, Normann C, Nissen C. Fear extinction as a model for synaptic plasticity in major depression disorder. *PLoS One* 2014; 9(12): e115280.
 - 23 Alexander JM, David DM. Functional neuroanatomy of amygdalohippocampal interconnections and their role in learning and memory. *J Neurosci Res* 2017; 95(3): 797–820.
 - 24 Cristiane F, Jociane M, Ivan L. The learning of fear extinction. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 47: 670–683.
 - 25 Maren S. The amygdala, synaptic plasticity, and fear memory. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 985: 106–113.
 - 26 Pare D, Duvarci S. Amygdala microcircuits mediating fear expression and extinction. *Curr Opin Neurobiol* 2012; 22(4): 717–723.
 - 27 Duvarci S, Pare D. Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron* 2014; 82(5): 966–980.
 - 28 Baldi E, Bucherelli C. Brain sites involved in fear memory reconsolidation and extinction of rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 53: 160–190.

- 29 Fadok JP, Krabbe S, Markovic M, Courtin J, Xu C, Massi L, Botta P, Bylund K, Muller C, Kovacevic A, Tovote P, Luthi A. A competitive inhibitory circuit for selection of active and passive fear response. *Nature* 2017; 542(7639): 96–100.
- 30 Campos CA, Bowen AJ, Roman CW, Palmiter RD. Encoding of danger by parabrachial CGRP neurons. *Nature* 2018; 555(7698): 617–622.
- 31 Wu X, Zhang JT, Liu J, Yang S, Chen T, Chen JG, Wang F. Calcitonin gene-related peptide erases the fear memory and facilitates long-term potentiation in the central nucleus of the amygdala in rats. *J Neurochem* 2015; 135(4): 787–798.
- 32 Wu X (武鑫), Zheng WJ, Lv MH, Gao JF. Effect of bilateral injection of calcitonin gene-related peptide into amygdala on learning and memory of mice. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2017; 69(2): 167–171 (in Chinese with English abstract).
- 33 Yang SI, Yuan Y, Jiao S, Luo QI, Yu J. Calcitonin gene-related peptide protects rats from cerebral ischemia/reperfusion injury via a mechanism of action in the MAPK pathway. *Biomed Rep* 2016; 4(6): 699–703.
- 34 Erdling A, Sheykhzade M, Edvinsson L. Differential inhibitory response to telcagepant on α CGRP induced vasorelaxation and intracellular Ca^{2+} levels in the perfused and non-perfused isolated rat middle cerebral artery. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 61.
- 35 Okutsu Y, Takahashi Y, Nagase M, Shinohara K, Ikeda R, Kato F. Potentiation of NMDA receptor-mediated synaptic transmission at the parabrachial-central amygdala synapses by CGRP in mice. *Mol Pain* 2017; 13: 1744806917709201.