

文章编号: 1004-0374(2011)05-0423-06

社会互动奖赏效应的多巴胺依赖机制

王建礼^{1,2*}, 邵发道², 赵清梅¹

(1 北方民族大学生物科学与工程学院, 银川 750021; 2 陕西师范大学生命科学学院, 脑与行为科学研究所, 西安 710062)

摘要: 社会性玩耍、配偶联系和母子联系等亲密社会互动会激活中脑-边缘-皮质多巴胺(DA)系统(mesocorticolimbic dopamine system, MCLDS), 促进DA传递。阿片肽、催产素(oxytocin, OT)和加压素(vasopressin, AVP)能够促进亲密的社会互动, 并通过调制DA的活动, 提高社会互动的奖赏价值。社会互动和滥用药物之间相互影响, 阿片肽、OT和AVP系统是两者交互作用的重要枢纽。揭示两者交互作用的神经机制, 对于开展精神疾病或成瘾戒断的治疗有重要指导意义。

关键词: 奖赏; 社会联系; 成瘾; 多巴胺; 神经肽

中图分类号: Q426; B845; R338.6 **文献标志码:** A

Involvement of dopamine-dependent mechanisms in the rewarding effects of social interactions

WANG Jian-Li^{1,2*}, TAI Fa-Dao², ZHAO Qing-Mei¹

(1 College of Life Sciences and Engineering, Beifang University of Nationalities, Yinchuan 750021, China;

2 Institute of Brain and Behavioral Sciences, College of Life Sciences, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract: The mesocorticolimbic dopamine (DA) system can be activated by close social interactions (e.g. social play, pair bonding and mother-offspring bonding), leading to DA neurotransmission. Opioids, oxytocin (OT) and vasopressin (AVP) can facilitate close social attachment and enhance the reward value by mediating DA activity. There are reciprocal interactions between social interactions and drug abuse, in which opioids, OT and AVP systems play a pivotal role. Elucidating the neural mechanisms underlying such interactions will help us to develop novel treatments for psychiatric disorders and addiction withdrawal.

Key words: reward; social interactions; addiction; dopamine; neuropeptide

能够正向地强化某种行为模式的频次和强度的刺激称为奖赏。食物、水、性刺激和成瘾性药物等称为初级奖赏(非条件性奖赏), 其强化的行为不需要学习。文化产品、金钱刺激等通过与初级奖赏联系获得的奖赏称为次级奖赏, 其强化的行为需要学习^[1]。相对于药物奖赏(drug reward), 食物、水、金钱、音乐以及积极的社会互动等称为天然奖赏(natural reward)。奖赏具有三方面的功能:(1)诱导学习记忆, 个体能够基于相关因素预测奖赏事件发生;(2)诱导动机行为(包括渴望和完成两个阶段);(3)引起愉悦的情感体验^[2-3]。因此, 奖赏在引导人类和动物行为中具有关键作用。在神经经济学(Neuroeconomics)研究中, 奖赏和社会互动是理解

人类行为动机的核心概念^[1]。奖赏是行为组织的基础, 社会互动会激活脑中的奖赏系统, 这些奖赏系统反过来又会促进行为的表达^[4]。亲密的社会互动能降低应激反应, 对情绪和生理健康产生积极效应, 并由此促进社会脑的发育。相反, 缺乏或中断社会互动则对身心健康有负面影响。孤独症、精神分裂症往往伴随有社会互动和交流的缺陷或伤害^[5]。调

收稿日期: 2010-11-01; 修回日期: 2011-01-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(30970370); 国家民委生态系统模型及应用重点实验室项目(2008SY007)

*通信作者: E-mail: wang_jianli@163.com; Tel: 029-85310286

查显示, 17岁以前, 尤其9岁以前, 由于失去双亲或与双亲长期分离, 抑郁症和双相精神分裂症患者明显增加^[6]。许多精神疾病或神经障碍与大脑奖赏系统的严重失调有关。因此, 研究社会互动奖赏效应的神经生物学机制不仅有助于我们理解大脑如何处理积极的社会信号, 还有助于一些精神疾病的治疗。此外, 滥用成瘾性药物会影响夫妻关系和母子联系等社会关系^[7-8]。那么, 亲密的社会互动是如何实现奖赏效应的? 成瘾性药物又是如何影响社会互动的? 为此, 本文以多巴胺 (dopamine, DA) 为中心, 就几种典型社会互动奖赏效应的神经机制进行分析。

1 奖赏通路

许多动物实验研究表明, 实现奖赏效应的神经结构主要是中脑-边缘-皮质 DA 系统 (mesocortico- limbic dopamine system, MCLDS), 人类也存在相似的系统。在此系统中, DA 能神经元的胞体主要位于中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA), VTA 直接或间接通过杏仁核 (amygdala)、终纹床核 (bed nucleus of the stria terminalis, BNST) 投射到伏核 (nucleus accumbens, NAc), 由此再投射至腹侧苍白球 (ventral pallidum, VP) 和丘脑 (thalamus), 丘脑投射于前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC) 和扣带回 (cingulate cortex), 在此激活了至 VTA 的反馈神经元^[9] (图 1)。该奖赏环路不仅适用于药物奖赏, 而且适用于调制社会互动的动机成分, 包括配偶关系的建立、配偶偏好、母子互动和其他形式的社会联系^[7,9-10]。因此, MCLDS 处于联系药物滥用和社会互动的关键位置。天然奖赏和药物奖赏主要通过激活 VTA-NAc (尤其是 NAc 壳) 的 DA 能神经通路, 促进 DA 在神经通路中的传递^[11-12], 两者激活奖赏

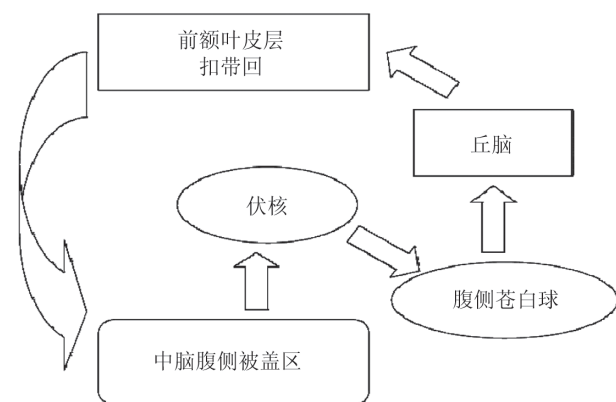


图1 中脑-边缘-皮质多巴胺奖赏环路^[9]

环路中 VTA-NAc 这一主轴是共同的, 差异主要在于传入通路不同, 递质变化的速度和幅度也有所不同^[13]。在奖赏行为中, MCLDS 和 VTA 的阿片肽 (opioid) 系统主要调制奖赏的动机 ('wanting') 成分, 而非愉悦或喜欢 ('liking') 成分^[1-2,5,14]。

2 几种社会互动奖赏效应的DA依赖机制

2.1 社会性玩耍

幼年时的社会互动以社会性玩耍为特征。社会性玩耍是指向同种同辈个体的玩耍, 是最早的非母亲指向的社会行为^[15]。社会性玩耍的一个重要特征在于它的奖赏价值。玩耍有益于身体、社会技能和认知技能的发育, 尤其使动物获得了灵活应对环境的能力^[16-17], 赋予动物成年生活的一些基本技巧和策略^[18]。幼鼠与同龄鼠在一起, 比与成年个体在一起更易获得奖赏价值^[19]。未成年人与同龄人的社会交流将为其提供一个获得正面经验的渠道, 这期间花费更多的时间进行交流将比其他任何阶段重要^[20]。相反, 玩耍期内长时间的社会隔离造成玩耍剥夺, 会减少社会动机, 成年后社会互动变少, 攻击性增加^[21]。因此, 从事社会性玩耍的能力已成为人类和动物健康发育的基本指标。

社会性玩耍伴随着前脑 DA 传递的增加^[22]。儿茶酚胺 (catecholamine) 合成酶抑制剂 *o*-methyltyrosine 和 DA 能传递的阻断剂, 如氯丙嗪 (chlorpromazine)、氟哌啶醇 (haloperidol) 会减少社会性玩耍^[23-24]。这说明 DA 能传递减少, 社会性玩耍减少; 但用 DA 受体激动剂后, 如阿朴吗啡 (apomorphine) 和喹洛雷 (quinelorane), 社会性玩耍有增加也有降低^[15,23,25]。这种双向效应的产生可能与结合 DA 受体的位置有关, 研究表明低剂量的阿朴吗啡 (apomorphine) 通过与突触前 DA 受体结合减少了 DA 的活动, 继而减少社会性玩耍; 高剂量的阿朴吗啡与突触后 DA 受体作用, 则会增加社会性玩耍^[23]。

阿片肽在奖赏机制的调节中具有突出作用, 它可通过 DA 依赖机制和非 DA 依赖机制调节社会性玩耍的奖赏效应^[5]。阿片肽 μ 受体激动剂吗啡 (morphine)、美沙酮 (methadone) 或芬太尼 (fentanyl) 能够提高社会性玩耍, μ 受体拮抗剂纳洛酮 (naloxone) 或纳曲酮 (naltrexone) 会抑制社会性玩耍。 κ 受体激动剂 U50、488H 则剂量依赖性地抑制社会性玩耍^[15,24,26]。因此, Vanderschuren 等^[26]认为社会性玩耍主要通过 μ 受体和 κ 受体调制; 但也有研究表明 δ 受体参与个体寻求社会接触、同辈的亲密

互动和社会性玩耍^[27]。激活 δ_1 受体亚型能够提高中脑边缘系统的 DA 传递, 产生 DA 依赖性的奖赏效应^[28]。阿片制剂通过与 VTA 内的 GABA 能中间神经元突触前膜的 μ 和 δ 受体结合, 减少了 GABA 释放, 间接兴奋了 VTA 的 DA 能神经元。GABA 是一种抑制性神经递质, 阿片制剂通过对 DA 能神经元的去抑制, 增加 DA 在 NAc 内的释放^[15], 实现奖赏效应。NAc 内 DA 能突触前膜的 κ 受体激活后则会引起突触前抑制, 使 NAc 内 DA 释放减少^[29]。因此, 在社会性玩耍中, 阿片肽调制的 DA 传递具有受体特异性, 投射至 NAc 的 DA 能神经元活动能被 μ 和 δ 受体增强, 被 κ 受体抑制, 前者与后者在功能上具有拮抗性。

大麻素 (endocannabinoids)、尼古丁 (nicotine) 和酒精 (ethanol) 等成瘾物质通过增加 DA 能神经传递诱导了社会性玩耍增加^[30-31]。安非他命 (amphetamine, AMPH) 和可卡因 (cocaine) 能够抑制 DA 的重摄取, 使胞外 DA 浓度升高, 注射 AMPH^[15,24] 和可卡因^[32] 会减少社会性玩耍。由于药物奖赏和天然奖赏分享共有的奖赏通路, 药物可以增强奖赏通路 DA 的传递, 短暂地强化天然奖赏效应, 但药物也可以“劫持”调制社会情感奖赏的中枢处理过程^[9,33], 抑制天然奖赏, 改变动物的行为。

2.2 配偶联系

配偶联系 (pair bonding) 具有重要的奖赏价值。对人类研究表明, 配偶间的积极互动会降低应激反应, 有益于健康^[34]。草原田鼠 (*Microtus ochrogaster*) 属于单配制, 具有社会性强、配偶联系紧密的特征, 是研究配偶联系奖赏机制的一个很好的模型。研究发现, 配偶联系中断后的草原田鼠在生理和情绪上都会受到伤害, 与配偶分离 5 d 后, 雄鼠外周糖皮质激素 (glucocorticoids) 及 BNST 的促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotropin releasing factor) 升高, 并有抑郁样行为^[35]。

在草原田鼠配偶关系形成中, 中枢奖赏环路 (如 PFC、NAc 和 VP) 的激活起了重要作用^[9]。交配诱导了雄性草原田鼠 NAc 内 DA 传递的增加, 激活了 DA 受体 D_1 和 D_2 , 继而影响了配偶关系的形成和维持。即使在没有交配的情况下, D_2 受体激动剂也能够诱导配偶偏好, 而 D_2 受体拮抗剂则会阻止已配对草原田鼠的配偶偏好^[36-37]。因此, D_2 受体的激活对于草原田鼠配偶偏好及配偶关系的形成充分且必要。 D_2 受体与抑制性 G 蛋白结合, 使 cAMP 减少, 抑制了 cAMP 对蛋白激酶 A (protein kinase A,

PKA) 的激活, 该机制与交配诱导的配偶关系的建立有关。NAc 内 cAMP 减少可能是提高初级奖赏活动的必要途径。 D_1 受体的激活则会阻断配偶关系的形成。 D_1 受体与兴奋性 G 蛋白结合, 使 cAMP 增加, 降低了交配诱导的配偶偏好^[36,38]。PKA 的增加与抑制交配诱导的配偶偏好有关, NAc 内 PKA 的激活减少了奖赏的愉悦价值^[38-39]。有趣的是, 草原田鼠配偶关系形成 2 周后, NAc 内上调的 D_1 受体能够增加雄性对陌生个体 (包括具有性接受的雌性) 的攻击, 维持已建立的配偶关系或抑制再次建立配偶关系^[40]。 D_1 和 D_2 受体对 DA 的亲合力不同, 低亲和力的 D_1 受体需要 DA 浓度大幅增加, 高亲和力的 D_2 受体只需要 DA 浓度轻度增加^[41]。与交配相比, 注射 AMPH 能够引起草原田鼠 DA 浓度大幅增加, 激活 NAc 内的 D_1 受体, 破坏配偶关系的形成; 阻断 NAc 内 D_1 受体能够逆转该效应^[42]。相较于没有性经历的雄鼠, 形成配偶关系的雄鼠需要更高浓度的 AMPH 才能形成条件位置偏好 (conditioned place preference, CPP)^[8], 这说明稳定而亲密的配偶联系能够降低对成瘾药物的敏感性。

催产素 (oxytocin, OT) 和加压素 (vasopressin, AVP) 是田鼠配偶关系形成的神经内分泌基础。交配诱导的 OT 释放对雌性草原田鼠形成紧密的配偶联系充分且必要^[9]。NAc 是 OT 和 DA 相互作用的重要区域, NAc 阻断 OT 受体能够抑制 D_2 受体激动剂诱导的配偶偏好; 同样, 阻断 D_2 受体也能抑制 OT 诱导的配偶偏好。因此, OT 受体和 D_2 受体同时激活是雌鼠配偶关系形成的基础^[43]。DA 受体激活能够促进 OT 的释放和轴突运输^[44], 反之, 外源性 OT 也能够增加中枢 DA 水平、调制 DA 的传递^[45-46]。因此, 在雌鼠配偶关系的形成中, OT 和 D_2 受体可能存在相互调节^[43]。OT 通过抑制防御行为促进个体间的信任, 这种防御抑制与 DA 奖赏路径的激活相关, 提高了社会交往的价值^[47]。最新研究表明, OT 能够促进非人灵长类和人类的配偶关系和社会联系^[48-49]。通过功能性的磁共振成像技术 (fMRI) 发现 DA 传递对人类的配偶选择和夫妻感情有积极作用^[50]。因此, 中枢 DA 和 OT 的功能对人类夫妻关系的稳定至关重要。AVP 对雄鼠的配偶偏好和配偶关系形成起关键作用^[51]。AVP 与 NAc 壳、外侧隔核 (lateral septal nucleus) 和背侧纹状体 (dorsal striatum) 的 DA 环路存在相互联系^[39], 它通过部分地激活奖赏环路, 促进亲密行为和社会情感, 导致配偶关系的形成^[52]。因此, 亲密的配偶关系与奖赏

环路的 DA 活动有关, 并受到 OT 和 AVP 的调制。

2.3 母子联系

对人和动物研究发现, 在妊娠期和哺乳期应激反应降低^[4]。通过 fMRI 发现, 幼仔吮吸刺激能够激活母鼠 PFC、NAc 和 VTA 等奖赏区域^[53]。相反, 母性剥夺的幼鼠成年后在神经内分泌系统、脑和行为方面与精神分裂症、抑郁症的症状有许多相似^[54]。这些说明母子互动具有重要的奖赏价值。当母鼠与幼仔互动时, 母鼠 NAc 与内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 有 DA 释放^[55-56]。D₁ 和 D₂ 受体对于大鼠产后早期母性行为的表达是必需的, 但只有 D₂ 受体参与母性行为的维持^[10]。DA 非特异性拮抗剂氟哌噻吨 (cis-flupenthixol) 或氟哌啶醇能够伤害母性行为^[57-58]。损坏 VTA 或 NAc 会破坏母性行为^[59]。这些实验充分说明, DA 对母性行为的发生与维持至关重要, 母子互动激活了母鼠脑的 DA 奖赏环路, 该奖赏路径能够促进母鼠对幼体的识别和抚育。

对可卡因和幼仔强化后的母鼠进行 CPP 实验发现, 产后 8 d 的母鼠偏好于幼仔而非可卡因, 但产后 16 d 的母鼠更多地选择可卡因^[60]。该实验提示我们, 可卡因能够改变母性行为, 母鼠对可卡因或幼仔的偏好与自身生理状态及幼仔大小有关, 早期母子互动带来的奖赏效应具有降低对药物依赖的可能。偏好可卡因的母鼠在 mPFC、Nac 和杏仁基底外侧核 (basolateral nucleus of amygdala) 比偏好幼仔的母鼠有更多的 fos 表达^[61], 这说明这些脑区对药物的奖赏效应更加敏感。母鼠偏好幼仔的动机依赖于内侧视前区 (medial preoptic area, mPOA) 与 MCLDS、VTA 与 Nac 的交互作用。其中 mPOA 在调制母鼠寻求幼仔的动机中起关键作用, 幼仔刺激超过药物奖赏依赖于 mPOA 整合幼仔的信息并提供给选择环路^[62]。因此, 对于孕前滥用药物的妇女, 产后早期母子联系最紧密时的戒断效果可能更明显。

OT 在母性行为 and 母性识别中具有突出作用。OT 与 Nac 壳及 VTA 内的 DA 环路互动, 参与奖赏相关的学习^[39,63], 如母性识别, 并可以调制涉及母性育幼的 DA 和阿片肽路径^[9,64]。幼仔吮吸和单独注射 OT 均能够激活母鼠的 PFC、NAc、VTA、下丘脑 (hypothalamus) 和皮质杏仁核 (cortical amygdala) 等脑区, 阻断 OT 受体能够减少这些脑区活动^[53], 说明 OT 有益于母子联系。可卡因、吗啡能够改变 mPOA、下丘脑及边缘结构 OT 和 AVP 的量, OT 通过与 DA 作用调制对药物的神经适应^[65-66]。因此,

我们推测分娩前后滥用药物有可能引起 OT 改变, 伤害母子联系, 这可能是导致药物依赖的一个因素。由于母性行为受到母体不同时期激素水平、母性经验及幼体大小等多种因素影响, 因此, 其奖赏机制的调节更为复杂。

3 结语

社会性玩耍、配偶联系和母子联系能够激活 MCLDS, 尤其是 VTA-NAc 奖赏环路, 促进 DA 传递, 实现奖赏效应。因此, 社会互动与 DA 的活动密切相关。阿片肽、OT 和 AVP 系统能够促进亲密的社会互动, 并通过调制 DA 的活动提高社会互动的奖赏效应。阿片肽受体调节 DA 传递具有受体特异性。社会互动中断或缺失会使应激反应增强, OT 和 AVP 参与奖赏反应并具有调节下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis) 的功能, 是联系奖赏系统和应激系统的重要中介。同时, OT、AVP 和阿片肽系统也是社会互动和滥用药物相互联系的重要枢纽, 通过改变 OT 和 AVP 的活动继而降低社会互动的奖赏价值, 可能是药物成瘾的一个重要神经化学机制。长期滥用药物会诱导天然奖赏通路 (如 VTA-NAC 环路) 的神经可塑性, 继而改变动物的行为或人的社会责任感^[8,67]。反之, 积极的社会互动会减少滥用药物, 降低药物的摄入和对药物的敏感性, 并有利于从药物滥用中恢复^[7-8]。社会互动和滥用药物之间的交互作用 (图 2) 启示我们在治疗精神疾病或成瘾戒断时, 一方面可以通过药理手段治疗, 另一方面可以通过强化积极的社会互动来干预。

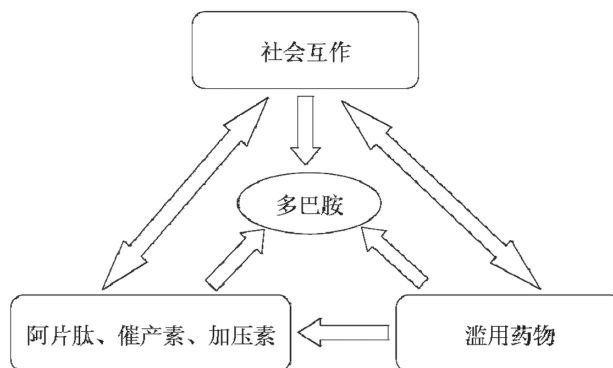


图2 社会互动与阿片肽、催产素、加压素及滥用药物的相互联系

[参 考 文 献]

- [1] Walter H, Abler B, Ciaramidaro A, et al. Brain motivating

- forces of human actions. *Neuroimaging reward and social interaction*. *Brain Res Bull*, 2005, 67(5): 368-81
- [2] Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*, 1998, 28(3): 309-69
- [3] Schultz W. Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Curr Opin Neurobiol*, 2004, 14(2): 139-47
- [4] Neumann ID. The advantage of social living: brain neuropeptides mediate the beneficial consequences of sex and motherhood. *Front Neuroendocrinol*, 2009, 30(4): 483-96
- [5] Van Ree JM, Niesink RJ, Van Wolfswinkel L, et al. Endogenous opioids and reward. *Eur J Pharmacol*, 2000, 405(1-3): 89-101
- [6] Agid O, Shapira B, Zislin J, et al. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 1999, 4(2): 163-72
- [7] Curtis JT, Wang Z. Amphetamine effects in microtine rodents: a comparative study using monogamous and promiscuous vole species. *Neuroscience*, 2007, 148(4): 857-66
- [8] Young KA, Gobrogge KL, Wang Z. The role of mesocorticolimbic dopamine in regulating interactions between drugs of abuse and social behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(3): 498-515
- [9] Insel TR. Is social attachment an addictive disorder? *Physiol Behav*, 2003, 79(3): 351-7
- [10] Byrnes EM, Rigerio BA, Bridges RS. Dopamine antagonists during parturition disrupt maternal care and the retention of maternal behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 73(4): 869-75
- [11] Koob GF, Moal ML. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 1997, 278(5335): 52-8
- [12] Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev*, 2007, 56(1): 27-78
- [13] 崔彩莲, 韩济生. 天然奖赏与药物奖赏. *生理科学进展*, 2005, 36(2): 103-8
- [14] Smith KS, Tindell AJ, Aldridge JW, et al. Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behav Brain Res*, 2009, 196(2): 155-67
- [15] Vanderschuren LMJJ, Niesink RJ, Van Ree JM. The neurobiology of social play behavior in rats. *Neurosci Biobehav Rev*, 1997, 21(3): 309-26
- [16] Pellis SM, Pellis V. *The playful brain: venturing to the limits of neuroscience* [M]. Oxford: One World Publications, 2009
- [17] Spinka M, Newberry RC, Bekoff M. Mammalian play: training for the unexpected. *Q Rev Biol*, 2001, 76(2): 141-68
- [18] Almeida SS, De Araújo M. Postnatal protein malnutrition affects play behavior and other social interactions in juvenile rats. *Physiol Behav*, 2001, 74(1-2): 45-51
- [19] Douglas LA, Varlinskaya EI, Spear LP. Rewarding properties of social interactions in adolescent and adult male and female rats: impact of social versus isolate housing of subjects and partners. *Dev Psychobiol*, 2004, 45(3): 153-62
- [20] LaGreca AM, Prinstein MJ, Fetter MD. Adolescent peer crowd affiliation: linkages with health-risk behaviors and close friendships. *J Pediatric Psychol*, 2001, 26(3): 131-43
- [21] Vanden Berg CL, Hol T, Van Ree JM, et al. Play is indispensable for an adequate development of coping with social challenges in the rat. *Dev Psychobiol*, 1999, 34(2): 129-38
- [22] Panksepp J. *Rough and tumble play: a fundamental brain process* [M]// MacDonald K. *Parent-child play*. Albany: SUNY Press, 1993: 147-84
- [23] Beatty WW, Costello KB, Berry SL. Suppression of play fighting by amphetamine: effects of catecholamine antagonists, agonists and synthesis inhibitors. *Pharmacol Biochem Behav*, 1984, 20(5): 747-55
- [24] Trezza V, Baarendse PJ, Vanderschuren LJ. The pleasures of play: pharmacological insights into social reward mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, 31(10): 463-9
- [25] Niesink RJM, Van Ree JM. Involvement of opioid and dopaminergic systems in isolation-induced pinning and social grooming of young rats. *Neuropharmacology*, 1989, 28(4): 411-8
- [26] Vanderschuren LJ, Niesink RJ, Spruijt BM, et al. μ - and κ -opioid receptor-mediated opioid effects on social play in juvenile rats. *Eur J Pharmacol*, 1995, 276(3): 257-66
- [27] Terranova ML, Laviola G. δ -opioid modulation of social interactions in juvenile mice weaned at different ages. *Physiol Behav*, 2001, 73(3): 393-400
- [28] Suzuki T, Tsuji M, Mori T, et al. Involvement of dopamine-dependent and -independent mechanisms in the rewarding effects mediated by δ opioid receptor subtypes in mice. *Brain Res*, 1997, 744(2): 327-34
- [29] Buijnzeel AW. κ -Opioid receptor signaling and brain reward function. *Brain Res Rev*, 2009, 62(1): 127-46
- [30] Trezza V, Vanderschuren LJ. Bidirectional cannabinoid modulation of social behavior in adolescent rats. *Psychopharmacology*, 2008, 197(2): 217-27
- [31] Trezza V, Baarendse PJ, Vanderschuren LJ. Prosocial effects of nicotine and ethanol in adolescent rats through partially dissociable neurobehavioral mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(12): 2560-73
- [32] Thiel KJ, Okun AC, Neisewander JL. Social reward-conditioned place preference: a model revealing an interaction between cocaine and social context rewards in rats. *Drug Alcohol Depend*, 2008, 96(3): 202-12
- [33] Panksepp J, Knutson B, Burgdorf J. The role of brain emotional systems in addictions: a neuro-evolutionary perspective and new "self-report" animal model. *Addiction*, 2002, 97(4): 459-69
- [34] Ditzen B, Neumann ID, Bodenmann G, et al. Effects of different kinds of couple interaction on cortisol and heart rate responses to stress in women. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32(5): 565-74
- [35] DeVries AC, Gupta T, Cardillo S, et al. Corticotropin-

- releasing factor induces social preferences in male prairie voles. *Psychoneuroendocrinology*, 2002, 27(6): 705-14
- [36] Curtis JT, Liu Y, Aragona BJ, et al. Dopamine and monogamy. *Brain Res*, 2006, 1126(1): 76-90
- [37] Wang Z, Yu GZ, Cascio C, et al. Dopamine D2 receptor-mediated regulation of partner preferences in female prairie voles: a mechanism for pair bonding. *Behav Neurosci*, 1999, 113(3): 602-11
- [38] Aragona BJ, Wang Z. Opposing regulation of pair bond formation by cAMP signaling within the nucleus accumbens shell. *J Neurosci*, 2007, 27(48): 13352-6
- [39] Skuse DH, Gallagher L. Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. *Trends Cogn Sci*, 2009, 13(1): 27-35
- [40] Aragona BJ, Liu Y, Yu YJ, et al. Nucleus accumbens dopamine differentially mediates the formation and maintenance of monogamous pair bonds. *Nat Neurosci*, 2006, 9(1): 133-9
- [41] Richfield EK, Penney JB, Young AB. Anatomical and affinity state comparisons between dopamine D1 and D2 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 1989, 30(3): 767-77
- [42] Liu Y, Aragona BJ, Young KA, et al. Nucleus accumbens dopamine mediates amphetamine-induced impairment of social bonding in a monogamous rodent species. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(3): 1217-22
- [43] Liu Y, Wang Z. Nucleus accumbens oxytocin and dopamine interact to regulate pair bond formation in female prairie voles. *Neuroscience*, 2003, 121(3): 537-44
- [44] Melis MR, Argiolas A, Stancampiano R, et al. Effects of apomorphine on oxytocin concentrations in different brain areas and plasma of male rats. *Eur J Pharmacol*, 1990, 182(1): 101-7
- [45] Kovacs GL, Faludi M, Falkay G, et al. Peripheral oxytocin treatment modulates central dopamine transmission in the mouse limbic structures. *Neurochem Int*, 1986, 9(4): 481-5
- [46] Pfister HP, Muir JL. Influence of exogenously administered oxytocin on central noradrenaline, dopamine and serotonin levels following psychological stress in nulliparous female rats (*Rattus norvegicus*). *Intern J Neurosci*, 1989, 45(3-4): 221-9
- [47] Campbell A. Attachment, aggression and affiliation: the role of oxytocin in female social behavior. *Biol Psychol*, 2008, 77(1): 1-10
- [48] Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, et al. Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biol Psychiat*, 2009, 65(9): 728-31
- [49] Smith AS, Ågmo A, Birnie AK, et al. Manipulation of the oxytocin system alters social behavior and attraction in pair-bonding primates, *Callithrix penicillata*. *Horm Behav*, 2010, 57(2): 255-62
- [50] Fisher H, Aron A, Brown LL. Romantic love: an fMRI study of a neural mechanism for mate choice. *J Comp Neurol*, 2005, 493(1): 58-62
- [51] Winslow JT, Hastings N, Carter CS, et al. A role for central vasopressin in pair bonding in monogamous prairie voles. *Nature*, 1993, 365(6446): 545-8
- [52] Ferguson JN, Young LJ, Hearn EF, et al. Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet*, 2000, 25(3): 284-8
- [53] Febo M, Numan M, Ferris CF. Functional magnetic resonance imaging shows oxytocin activates brain regions associated with mother-pup bonding during suckling. *J Neurosci*, 2005, 25(50): 11637-44
- [54] Husum H, Termeer E, Mathé AA, et al. Early maternal deprivation alters hippocampal levels of neuropeptide Y and calcitonin-gene related peptide in adult rats. *Neuropharmacology*, 2002, 42(6): 798-806
- [55] Hansen S, Bergvall AH, Nyiredi S. Interaction with pups enhances dopamine release in the ventral striatum of maternal rats: a microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behav*, 1993, 45(3): 673-6
- [56] Febo M, Ferris CF. Development of cocaine sensitization before pregnancy affects subsequent maternal retrieval of pups and prefrontal cortical activity during nursing. *Neuroscience*, 2007, 148(2): 400-12
- [57] Keer S, Stern J. Dopamine receptor blockade in the nucleus accumbens inhibits maternal retrieval and licking, but enhances nursing behavior in lactating rats. *Physiol Behav*, 1999, 67(5): 659-69
- [58] Fleming AS, Korsmit M, Deller M. Rats pups are potent reinforcers to the maternal animal: effects of experience, parity, hormones and dopamine function. *Psychobiology*, 1994, 22: 44-53
- [59] Pedersen CA, Caldwell JD, Walker C, et al. Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behavior in the ventral tegmental and medial preoptic areas. *Behav Neurosci*, 1994, 108(6): 1163-71
- [60] Mattson BJ, Williams S, Rosenblatt JS, et al. Comparison of two positive reinforcing stimuli: pups and cocaine throughout the postpartum period. *Behav Neurosci*, 2001, 115(3): 683-94
- [61] Mattson BJ, Morrell JI. Preference for cocaine- versus pup-associated cues differentially activates neurons expressing either Fos or cocaine-and amphetamine-regulated transcript in lactating, maternal rodents. *Neuroscience*, 2005, 135(2): 315-28
- [62] Pereira M, Morrell JI. The medial preoptic area is necessary for motivated choice of pup-over cocaine-associated environments by early postpartum rats. *Neuroscience*, 2010, 167(2): 216-31
- [63] Delgado MR. Reward-related responses in the human striatum. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1104: 70-88
- [64] Insel TR, Young LJ. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2(2): 129-36
- [65] Sarnyai Z. Oxytocin and neuroadaptation to cocaine. *Prog Brain Res*, 1998, 119: 449-66
- [66] You ZD, Li JH, Song CY, et al. Chronic morphine treatment inhibited the oxytocin synthesis in the rats. *Neuroreport*, 2000, 11(14): 3111-6
- [67] Noejar C, Panksepp J. Prior morphine experience induces long-term increases in social interest and in appetitive behavior for natural reward. *Behav Brain Res*, 2007, 181(2): 191-9