

DOI: 10.13376/j.cblls/2023084

文章编号: 1004-0374(2023)06-0743-07

青春期社会奖赏行为性别差异的催产素和多巴胺调控机制

何凤琴*, 田 贞, 王 波, 王子见

(西安文理学院生物与环境工程学院, 西安市秦岭天然产物开发与抗癌类创新药物研究重点实验室, 西安 710065)

摘 要: 社交互动的奖励特性对于社会行为的表达和适应性社会关系的发展至关重要。当个体受到应激时会导致奖赏系统异常而缺乏社会交往, 出现情绪障碍并具有性二态。青春期发育中社会奖赏行为存在显著的性别差异, 男性对社会奖赏敏感性大于女性; 相反, 女性对社会惩罚的敏感性高于男性。在青春期发育过程中, 催产素/加压素 (OT/AVP)、多巴胺 (DA) 系统在奖赏环路的性别差异及 OT/AVP 受体基因表达的多态性, 是奖赏行为及情绪障碍性二态的原因, 揭示 OT- 社会奖赏 - 情绪障碍性二态三者交互作用的神经机制, 对开展精神疾病治疗有重要指导意义。

关键词: 社会交往; 社会奖赏; 性二态; 催产素; 加压素; 多巴胺

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

The regulatory mechanism of sexual differences in social reward behaviors by oxytocin and dopamine systems during puberty

HE Feng-Qin*, TIAN Zhen, WANG Bo, WANG Zi-Jian

(Xi'an Key Laboratory of Natural Product Development and Anticancer Innovative Drug Research in Qinling, College of Biology and Environmental Sciences, Xi'an University, Xi'an 710065, China)

Abstract: The reward characteristic of social interaction is very important for the expression of social behavior and the development of adaptive social relations. Abnormal reward system resulted from stress caused by lack of social interaction, can lead to mood disorders and sexual dimorphism. There are significant sexual differences in social reward behavior during pubertal development. Men are more sensitive to social reward than women; on the contrary, women are more sensitive to social punishment than men. The sexual dimorphism of reward behavior and psychiatric disorders is associated with sex-specific changes in the reward circuit, the oxytocin (OT)/ vasopressin (AVP) system, and dopamine (DA) system, as well as expression of OT/AVP receptors gene during puberty. This article will not only shed light on neural mechanism of sexual dimorphism of social reward behavior and mood disorders mediated by oxytocin, but also offer new preventive and treatment options.

Key words: social interaction; social reward; sexual dimorphism; oxytocin (OT); vasopressin (AVP); dopamine (DA)

社会交往行为主要是种群内的个体相遇及相遇后的一系列相互作用, 有助于种群内信息交流和共享, 有利于逃离捕食者, 提高动物觅食效率, 是动物长期适应环境的结果^[1]。在社会交往或互动中寻

求或享受到他人的陪伴而获得一种愉悦感, 因此社会交往或互动行为具有奖赏特性, 如社会性玩耍、配偶联系和母子联系等亲密社会互动, 奖赏特性对于社会行为的适应性至关重要。在神经经济学

收稿日期: 2022-09-26; 修回日期: 2022-11-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(32270530, 32100389, 82202067); 西安文理学院“聚焦先进制造业, 助力秦创原创新驱动平台建设”三年行动计划项目(21XJZZ0001-09); 陕西省大学生创新创业项目(S202111080038)

*通信作者: E-mail: Hefengqin68220@xawl.edu.cn; Tel: 029-88241902

(Neuroeconomics) 研究中, 奖赏和社会互作是理解人类行为动机的核心概念^[2]。奖赏是行为组织的基础, 社会互作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^[3]。亲密的社会互作能降低应激反应, 对情绪和生理健康产生积极效应, 并由此促进脑的发育。相反, 缺乏或中断社会互作则对身心健康有负面影响^[4]。对叙利亚仓鼠 (*Syrian Hamster*) 的研究发现, 雌性同性社交互动比雄性更多^[5]; 对人类的研究也发现, 女性与同性伙伴进行积极的社交互动比男性更多, 更容易获得愉悦感^[6]。可见, 动物和人类社会奖赏行为有性别差异。社会奖赏缺陷是精神疾病的主要症状和原因之一, 例如自闭症谱系障碍、反社会人格障碍、抑郁和焦虑症等精神疾病。抑郁和焦虑的发病率和易感性有显著的性别差异, 可能部分基于社会奖赏的性别差异^[7]。此外, 外界环境或来自于生理和心理的应激影响社会奖赏行为, 尤其是青春期个体。青春期是男女双方社会行为、认知发育的重要时期。与成年相比, 青春期特点是社会探索水平提高, 参与同伴互动的增加^[8]。青春期也是对社会交往刺激高度敏感的时期, 对社会交往动机的性别差异也变得更加明显^[9]: 男性对社会奖赏 (例如他人的赞扬) 的敏感性大于女性; 相反, 女性对社会惩罚 (如别人的反对) 的敏感性高于男性, 这与女性青春期发育期间特有的对威胁敏感呈正相关性^[10]。青春期也是生殖和中枢神经系统发育和成熟的关键时期, 是对外界环境最敏感的时期, 环境变化对行为、生理和记忆认知方面的改变可以持续到成年。而催产素 (oxytocin, OT) 和多巴胺 (dopamine, DA) 对社会奖赏行为具有一定影响^[11-13], 如 OT 促进群体内偏好和对外群体的攻击行为^[14]。但 OT 也可能产生一些负性的作用, 如增加个体对他人的嫉妒^[15], 当合作伙伴的社会信息缺乏时, 降低对他人的信任并降低社会合作性^[16]。那么, 青春期雌雄间社会奖赏行为性别差异与 OT 及 DA 有何关系? 为此, 本文针对这一问题, 就社会奖赏行为、情绪障碍发生的性别差异的神经机制进行分析。

1 社会奖赏神经环路中神经核团的性别差异

社会奖赏行为神经环路的研究主要集中在经典的中脑边缘奖赏系统中, 包括中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 以及投射的伏隔核 (nucleus accumbens, NAc)、背侧纹状体 (dorsal striatum, STR)、前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC)、海马 (hippocampus,

Hippo)、杏仁核 (amygdala, AMYG) 等脑区 (图 1)。然而, 社会奖赏行为的形成需要识别和整合社会信息, 因此社会奖赏的调控可能需要经典奖赏环路之外的神经环路参与。2021 年, Hu 等^[17] 发现一条新颖的控制社会奖赏行为的神经环路: 由内侧杏仁核 (medial amygdala, MeA) 到内侧视前区 (medial preoptic area, MPOA) 的神经环路是介导社会奖赏行为所必需。受到慢性应激具有抑郁样行为的动物出现大脑结构的改变, 表现在 AMYG、Hippo 体积变小^[18], PFC 神经元密度降低, NAc 树突肥大和中棘神经元的突起密度增加, 大脑新皮质区域显著变薄, 灰质区域减少^[19], 由此推测抑郁改变的脑区是与社交奖赏环路相关的主要神经网络。可见, 参与调节情绪障碍和社交奖赏系统的脑区有一定的重合^[20], 是情绪障碍干扰社会交往行为表达的结构基础。动物情绪变化有性别差异, 如研究发现雌性大鼠显示更短的抑郁样行为潜伏期, 并且对药物促抑郁和焦虑样作用的敏感性高于雄性^[21]。

奖赏和惩罚敏感性在发育中的变化与参与奖赏过程的关键神经环路结构和功能性别差异有关。对人类的研究发现, 在青春期的同一阶段, 男性和女性左右两侧 AMYG 的体积发育不同步, 男性左侧 AMYG 增加, 女性左侧的 AMYG 减少, 因此, 男孩的左侧 AMYG 体积和灰质密度大于女孩左侧 AMYG^[22-23]。STR 的发育男孩落后于女孩, STR 体积分别在 14.7 岁和 12.1 岁达到峰值, 男性 STR 的面积和体积从青春期到成年都有所增加, 而女性则没有增加^[24]。女性 Hippo 体积较男性大, 且 Hippo 体积随年龄增长而增加^[25]。有性别差异的这些脑区在语言、记忆、交流、情绪控制及体内激素分泌的负反馈等过程中发挥着重要作用, 这些脑区的性二型变化是青春期奖赏行为性二型的原因之一。进一

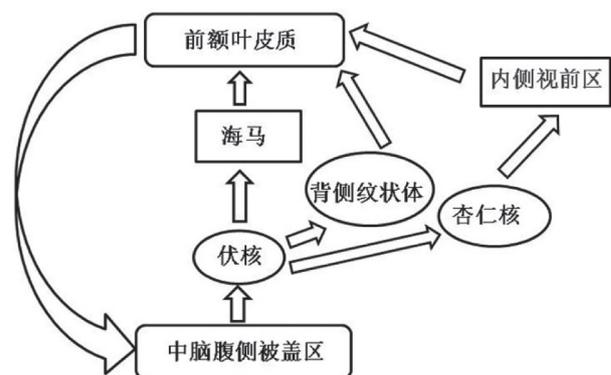


图1 社会奖赏环路

步研究得知: PFC 中的眶额皮层 (orbitofrontal cortex, OFC) 和 NAc 与人类获得社会奖赏和避免社会惩罚的动机有关^[26]。在男孩中, 青春期阶段奖赏的敏感性与 NAc 的体积呈正相关, 而在女孩中则呈负相关^[27], 表明青春期奖赏行为的性二型与神经发育的性别差异有关。另外, 连接 NAc 和 OFC 的神经环路, 由于青春期发育的影响, 自上而下 STR 神经纤维投射发生变化是整个青春期奖惩过程中改变 NAc 活化的基础^[28]。伴随着多个皮层区域的神经输入, 包括 OFC, 增加 NAc 的激活, 提高了奖赏的敏感性。而连接 OFC 和 NAc 的额 - 伏隔束, 男性比女性成熟得早, 且男性额 - 伏隔束纤维的横截面积高于女性^[29], 这一性别差异是导致男孩对惩罚敏感性较低的原因^[10]。

对大鼠的研究发现, 在青春期 PFC 重塑有性别差异, 相对于雄性, 在雌性内侧 PFC 的发育过程中, 其神经元数量、树突复杂性和突触数量降低或减少, 导致成年雄性的 PFC 体积比雌性大^[30]; 大鼠基底外侧杏仁核 (basolateral amygdala, BLA) 的神经元丢失的模式类似于 PFC 中的神经元丢失, 从青春期到成年, 雌性表现出更多的神经元丢失, 但成年期 BLA 神经元数量没有性别差异。在青春期, 雄性大鼠 MeA 的细胞比雌性大鼠增殖多、体积大, 导致成年时期雄性大鼠 MeA 的细胞数量和体积均比雌性大鼠 MeA 多而大。^[31] 鉴于 BLA 和 MeA 之间的差异, 性别对青春期啮齿动物 AMYG 的发育有脑区特异性影响。

在青春期, 纹状体参与动机行为表现, 而 AMYG 和 PFC 在控制和调节情绪行为方面的相互作用能力较弱^[32]。因此, 这些脑区发育中的性别差异可能会影响焦虑和抑郁问题易发的性别差异。AMYG 的发育对女性的情绪行为有更大的影响。在女性青少年中, AMYG 体积越大, 情绪控制越差, 而男性青少年则与此不同^[24]。虽然男性的 AMYG 体积较大, 但不太容易患抑郁症和焦虑症, 可能 AMYG 不是导致情绪障碍性别差异的唯一原因。

由此可见, 在青春期发育过程中, 奖赏相关神经环路中神经核团的性别差异是奖赏行为及情绪性二型变化的结构基础。

2 OT/AVP系统的性别差异对雄/雌个体社会奖赏行为的影响

哺乳动物大脑中性别差异研究的一个主要焦点是神经化学信号, 而神经肽 OT 系统是哺乳动物大

脑中具有性别差异的最普遍神经化学信号之一^[33]。OT 系统的功能不能完全脱离精氨酸加压素 (vasopressin, AVP) 及受体 (vasopressin receptor 1, V1aR) 系统的功能。AVP/OT 肽家族在进化上具有保守性, 它们的结构非常相似, 仅在两个氨基酸上有所不同。OT 和 AVP 主要在下丘脑室旁核和视上核合成。AVP 也在终纹床核 (bed nucleus of stria terminalis, BNST) 和 MeA 中合成, 合成的 OT 和 AVP 通过神经纤维投射到广泛的大脑区域^[34]。通过直接投射树突释放, OT 和 AVP 到达 OT 受体 (oxytocin receptor, OTR) 和 V1aR 分布广泛的脑区^[33]。通过激活受体, OT 和 AVP 系统调节发育过程中的社会行为包括奖赏行为。在大鼠中, AVP 免疫反应在成年时期高于青春期, 但青春期早期 (day:35) AVP 免疫反应大部分脑区没有性别差异, 仅在 BNST、MeA、MPOA, 雄性高于雌性, 而在青春期早期, OT 免疫反应缺乏年龄和性别差异^[35]。

大鼠许多脑区显示密集的 OTR 和 V1aR, 而没有年龄和性别差异。但在一些特定脑区, OTR 和 V1aR 在青春期早期大鼠和成年鼠之间以及在雌雄之间存在差异, 且青春期早期具有性别差异的脑区在成年时差异进一步增强, 表明这些脑区对性腺类固醇敏感, 因而随着年龄的增加, 性腺分泌的循环性激素水平也升高, OTR 和 V1aR 在脑区的增加与性别有关。在奖赏和社会空间记忆相关区域, 青春期早期大鼠的 OTR 和 V1aR 密度高于成年鼠, 在社会决策网络 (social decision-making network) 的关键区域和皮质区域, 成年鼠的 OTR 与 V1aR 密度高于青春期前期, 表明 OTR 和 V1aR 以年龄特异性方式影响社会奖赏行为的调节。OTR 和 V1aR 性别差异出现在出生后第 35 天。在 BNST 后部、下丘脑腹内侧、MPOA、后背内侧和后腹内侧 AMYG, 雄性 OTR 密度高于雌性, 但雌性 V1aR 密度在这些特定的脑区始终较高。OTR 和 V1aR 的性别差异性分布从青春期前期到青春期一直持续到成年期, 表明 OTR 和 V1aR 在青春期前期以及成年以性别特异性方式调节特定社会行为^[36], 如 OTR 和 V1aR 对青春期前期社交玩耍行为的性别特异性调节^[37]。然而, OTR 和 V1aR 在中央杏仁核 (central amygdala, CEA) 中的作用相反: OTR 在 CEA 中可以减少成年雄性和雌性大鼠的恐惧反应, V1aR 则反之^[38]。在 CEA 中, OTR 神经元的激活可抑制 V1aR 的神经元的激活^[39], 这一神经通路使 CEA 的 OTR 和 V1aR 对焦虑和恐惧产生相反的效应。但 CEA 中

OTR 密度没有年龄或性别差异, 而青春期早期大鼠 CEA 的 V1aR 密度高于成年鼠。这可导致青春期早期大鼠中 V1aR 相对于 OTR 的激活更多, V1aR 的功能作用大于 OTR, 并导致年龄特异性焦虑 / 恐惧反应, 这可能是青春期早期比成年个体更容易产生焦虑 / 恐惧的原因之一。

OTR 基因单核苷酸多态性 (SNP) 的遗传学研究认为 OTR 参与人类各种社会行为, 决定人的社交和情感能力, 而且对人类社会行为有性别特异性影响^[33]。在 OTR rs53576 DNA 片段的 SNP 位点, 携带 GG 基因型的男性和女性比 AG 或 AA 基因型男性和女性拥有更好的社交和情感能力^[40], 这是由于后者表达情感暗示发生了变化^[33]。虽然携带 AG 或 AA 基因型的男性和女性都表现出同情心减少、乐观情绪下降、社会情感支持寻求较少^[40-41], 但男性又表现出比女性更少积极的互动和奖赏动力^[42-43]。人类 V1aR 基因 (AVPR1A) 变异的遗传学研究认为 V1aR 参与人类各种社会行为包括社会奖赏行为。虽然大多数研究显示在男性和女性中都有 AVPR1A 基因变异, 且变异影响男性和女性的社会行为, 如 AVPR1A 中 RS3 多态性的长等位基因 (327~343 bp) 携带者比短等位基因 (308~325 bp) 携带者显示出更高水平的利他主义, 具长等位基因 (334 bp) 男性和女性左 AMYG 也显示出更高的活性, 但关于 V1aR 基因对社会奖赏行为性别差异的影响还未见报道^[33]。

由此可见, 在青春期发育过程中, OT/AVP 系统在奖赏相关神经环路的性别差异及决定 OT/AVP 受体基因表达的多态性是奖赏行为及情绪性二型变化神经生物学机制之一。

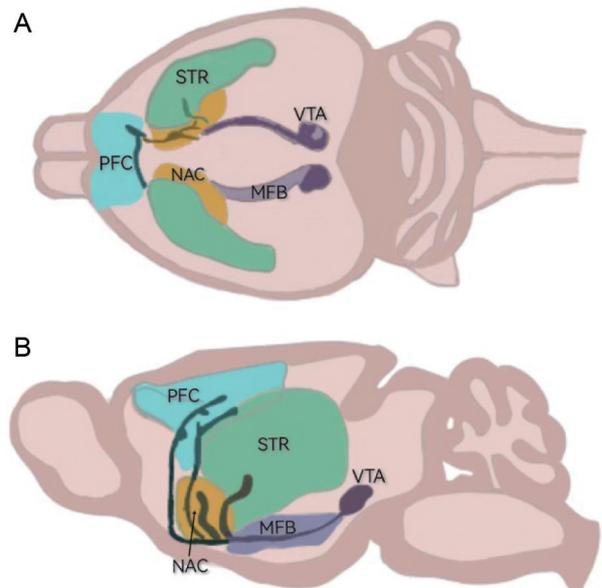
3 DA系统的性别差异对雄/雌个体社会奖赏行为的影响

青春期奖赏回路的重组是青少年发育和疾病易感性增加不可或缺的一个因素。这一过程是由神经通路、内分泌轴和环境刺激之间的复杂相互作用驱动, 在成年期产生一个功能性中脑皮质边缘奖赏系统^[44]。

在青春期, 与奖赏行为有关的主要神经递质之一 DA 在中脑边缘系统中的分布在性别上有差异^[45]。雌性大鼠比雄性大鼠含有 DA 的细胞体更多^[46], 含有 DA 的 VTA 神经元投射的更多^[47]。雌性大鼠除了在 NAc 中 DA 在神经元中水平更高外, 还表现出更快的 DA 摄取和释放速率, 当对内侧前脑束纤维 (medial forebrain bundle, MFB) 进行相同程度的电

刺激时, 雌性大鼠 NAc 中 DA 流出量比雄性大鼠更多, 当被阻断或逆转 DA 转运蛋白的药物刺激时, 雌性大鼠的细胞外 DA 水平高于雄性大鼠^[5, 48]。此外, 苯丙胺增加雄性大鼠的细胞外 DA, 而降低雌性大鼠细胞外 DA^[5]。在人类, 女性 STR 中 DA 的突触浓度高于男性, 而且 STR 对亲社会行为决定的反应更强^[49]。女性对精神刺激药物作用的敏感性增加也与 STR 中部和尾部的早期 DA 基因表达增加相关^[5]。中皮质边缘区 DA 通路在青春期经历了巨大的发育变化, 包括向 PFC 的纤维投射, 以及 NAc、STR 和 PFC 靶区通过受体表达改变对 DA 的敏感性。性激素对成人奖赏相关行为和中脑皮质边缘通路的影响^[50]表明, 在青春期, 尤其是在性别差异的出现方面, 至少起到了调节作用。这些性别差异中至少有一部分是由雌激素介导的, 因为对发情周期和月经周期大鼠研究表明, 当雌激素水平升高, DA 通路的激活增加, 卵巢切除则减弱了性别差异^[51], 而性腺切除术对雄性影响不大^[5](图 2)。

青春期除了 DA 投射的变化外, DA 受体 (dopamine receptor, DAR) 表达的变化在整个中脑层皮质边缘系统中普遍存在, 是奖赏刺激敏感性改变的基础。在 NAc 和 STR 中, DAR1 和 DAR2 的表达在青春



A: 中脑层皮质边缘 DA 通路 (黑色) 和水平面主要核的二维结构; B: 中脑层皮质边缘 DA 通路 (黑色) 和主要核的矢状图。PFC: prefrontal cortex, 前额叶皮质; NAc: nucleus accumbens, 伏隔核; STR: dorsal striatum, 背侧纹状体; MFB, medial forebrain bundle, 内侧前脑束; VTA: ventral tegmental area, 腹侧被盖区。

图2 中脑皮质边缘多巴胺系统^[58]

期达到高峰 (day: 40), 然后下降到成年水平 (day: 80)^[44, 52]。在大鼠的 PFC 中, 表达 DAR1 的细胞也选择性减少, 这些细胞在第 44 天和成年期投射到 NAc。然而, 这些受体在青春期的变化可能存在重要的物种差异^[44]。

在青春期 STR 中, DAR 的分布存在性别差异, 雌性大鼠的 DAR1 密度通常比雄性小约 10%, 并且雌性大鼠在发情周期中 DAR1 的密度不同。在 NAc 突触后, DAR1 和 DAR2 之间的平衡因性别和雌性发情周期而异。类似的性别差异延伸到人类^[5]。然而, 有研究发现青春前期性激素在建立性别特异性 DAR 模式中没有作用^[53]。纹状体 DAergic 结构和功能的性别差异最近被认为是应变依赖性的, 在 Sprague Dawley 大鼠中常见的一些性别差异性在 Long Evans 大鼠未观察到^[54], 提示需要更多的证据来确定成年 DA 环路中观察到的性别差异是由青春期依赖性发育过程引起的, 还是与青春期的发育过程无关。DA 与青春性别之间的关系还有待于进一步研究^[55-56]。

抑郁和焦虑在女性中比男性更常见, 与多巴胺 D1-D2 受体异构体的性别差异性表达有关。在大鼠中, 雌性比雄性表达更高密度的 D1-D2 受体异构体。多巴胺 D1-D2 受体异构体在脑区的性别差异性表达导致两种重要信号通路 BDNF/TrkB 和 Akt/GSK3/β-连环蛋白活性的差异, BDNF/TrkB 和 Akt/GSK3/β-连环蛋白信号转导对抑郁和焦虑有重要影响, 雌性大鼠中较高的 D1-D2 异构体表达可能是显著增加抑郁和焦虑易感性的原因^[20]

4 社会奖赏环路中 OT 系统和 DA 系统相互作用对社会奖赏行为的影响

OT 系统和 DA 系统都有利于社会奖赏行为^[57], 然而两个系统之间是否有上下游的关系? 有研究证明, 这两个系统都不能作为另一个行为活动方面的上游调节器^[58]。OT/DA 系统有明显的相互作用, 特别是影响社会奖赏行为。如在雌雄小鼠中, VTA 中 OT 促使 DA 释放, 增强了 DA 神经元的活性^[59-60]。Dolen 等^[61]通过 OXT 的光遗传操作进一步证实了这一发现, 即 VTA 中的 OT 释放增加了 DA 细胞的活性, 特别是投射到 NAc 的细胞, 并且 OT 释放和 DA 神经元活性的增加增强了雄性小鼠的亲社会行为。另外, 在 VTA 中, 投射到 NAc 以及其他结构上的 DA 神经元上发现了 OTR。这些纤维刺激 DA 活性, 注入尾部 VTA 的外源性 OT 会导致 NAc 中

的 DA 流出^[62]。综上所述, 这些研究表明, OT 能够使 DA 信号调节社会奖赏行为, 并支持这两个系统的相互作用, 但两者之间以及与性二态之间的关系有待深入研究。

5 结语

青春期发育中社会奖赏行为存在显著的性别差异, 男性对社会奖赏敏感性大于女性; 相反, 女性对社会惩罚的敏感性高于男性。参与奖惩过程的关键神经环路结构和功能的性别差异是社会奖赏差异的原因之一, 如与 AMYG 体积和灰质密度大小、STR 发育的早晚、Hippo 体积大小等结构性别差异有关外, 还与连接 OFC 和 NAc 的额-伏隔束横截面积大小以及由此引起的大脑投射激活 NAc 等脑区的程度不同有关。青春期发育过程中 OT/AVP 系统在奖赏相关神经环路的性别差异及决定 OT/AVP 受体基因表达的多态性是奖赏行为及与情绪性别特异性变化又一原因。参与奖赏过程的主要神经递质之一 DA 在青春期中脑边缘系统的分布在性别上有差异, 雌性比雄性含有 DA 的细胞体更多, 然而性别差异并不总是在同一方向上, 雌性 DAR1 密度通常比雄性小, 这可能是神经通路、内分泌轴和环境刺激之间的复杂相互作用所导致。OT 系统和 DA 系统都有利于社会奖赏行为, 然而研究证明这两个系统都不能作为另一个行为活动方面的上游调节器, 可能两个系统存在相互作用的关系, 但两者之间以及与性二态之间的关系有待深入研究。抑郁和焦虑发病率和易感性有显著的性别差异可能部分基于影响社会奖赏的主要神经网络及 OT/AVP 系统和 DA 系统的性别差异性。由此可见, OT 系统-社会奖赏系统-情绪变化性二态, 三者之间必然存在重大相关性(图 3)。了解和掌握社会奖赏行为性别差

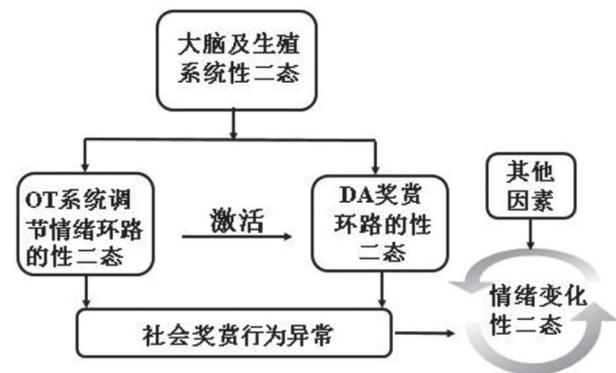


图3 青春期社会奖赏行为性别差异的催产素和多巴胺调控机制

异及 OT 和 DA 调控机制, 启发我们在治疗精神疾病时, 一方面通过强化积极的社会互动来干预, 另一方面为女性抑郁及相关研究提供借鉴。

[参 考 文 献]

- [1] 张韩, 王孝义, 兰国湘, 等. 动物社会行为及其在生产中的应用. 畜牧兽医杂志, 2016, 35: 66-69; 73
- [2] Walter H, Abler B, Ciaramidaro A, et al. Motivating forces of human actions. Neuroimaging reward and social interaction. Brain Res Bull, 2005, 67: 368-81
- [3] Neumann ID. The advantage of social living: brain neuropeptides mediate the beneficial consequences of sex and motherhood. Front Neuroendocrinol, 2009, 30: 483-96
- [4] 王建礼, 邵发道, 赵清梅. 社会互动奖赏效应的多巴胺依赖机制. 生命科学, 2011, 23: 423-8
- [5] Borland JM, Rilling JK, Frantz KJ, et al. Sex-dependent regulation of social reward by oxytocin: an inverted U hypothesis. Neuropsychopharmacology, 2019, 44: 97-110
- [6] Feng C, Hackett PD, DeMarco AC, et al. Oxytocin and vasopressin effects on the neural response to social cooperation are modulated by sex in humans. Brain Imaging Behav, 2015, 9: 754-64
- [7] Novacek DM, Gooding DC, Pflum MJ. Hedonic capacity in the broader autism phenotype: should social anhedonia be considered a characteristic feature? Front Psychol, 2016, 7: 666
- [8] Doremus-Fitzwater T, Varlinskaya E, Spear L. Motivational systems in adolescence: possible implications for age differences in substance abuse and other risk-taking behaviors. Bra in Cogn, 2010, 72: 114-23
- [9] Defoe IN, Dubas JS, Dalmaijer ES, et al. Is the peer presence effect on heightened adolescent risky decision-making only present in males? J Youth Adolesc, 2020, 49: 693-705
- [10] Chahal R, Delevich K, Kirshenbaum JS, et al. Sex differences in pubertal associations with fronto-accumbal white matter morphometry: implications for understanding sensitivity to reward and punishment. Neuroimage, 2021, 226: 11759
- [11] Bethlehem RA, van Honk J, Auyeung B, et al. Oxytocin, brain physiology, and functional connectivity: a review of intranasal oxytocin fMRI studies. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38: 962-74
- [12] Sasaki JY, Kim HS, Mojaverian T, et al. Religion priming differentially increases prosocial behavior among variants of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene. Soc Cogn Affect Neurosci, 2013, 8: 209-15
- [13] Smith ML, Asada N, Malenka RC. Anterior cingulate inputs to nucleus accumbens control the social transfer of pain and analgesia. Science, 2021, 371: 153-9
- [14] De Dreu CK, Greer LL, Handgraaf MJ, et al. The neuropeptide oxytocin regulates parochial altruism in intergroup conflict among humans. Science, 2010, 328: 1408-11
- [15] Shamay-Tsoory SG, Fischer M, Dvash J, et al. Intranasal administration of oxytocin increases envy and schadenfreude (gloating). Biol Psychiat, 2009, 66: 864-70
- [16] Radke S, De Bruijn ER. The other side of the coin: oxytocin decreases the adherence to fairness norms. Front Hum Neurosci, 2012, 6: 193
- [17] Hu RK, Zuo YN, Ly T, et al. An amygdala-to-hypothalamus circuit for social reward. Nat Neurosci, 2021, 24: 831-42
- [18] Roddy DW, Farrell C, Doolin K, et al. The hippocampus in depression: more than the sum of its parts? Advanced hippocampal substructure segmentation in depression. Biol Psychiatry, 2019, 85: 487-97
- [19] Zhang H, Li L, Wu M, et al. Brain gray matter alterations in first episodes of depression: a meta-analysis of whole-brain studies. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 60: 43-50
- [20] Roddy D, Kelly JR, Farrell C, et al. Amygdala substructure volumes in major depressive disorder. Neuroimage Clin, 2021, 31: 102781
- [21] Hasbi A, Nguyen T, Rahal H, et al. Sex difference in dopamine D1-D2 receptor complex expression and signaling affects depression- and anxiety-like behaviors. Biol Sex Differ, 2020, 11: 8
- [22] Blanton RE, Chaplin TM, Sinha R. Sex differences in the correlation of emotional control and amygdala volumes in adolescents. Neuroreport, 2010, 21: 953-7
- [23] Bramen JE, Hranilovich J, Dahl RE, et al. Puberty influences medial temporal lobe and cortical gray matter maturation differently in boys than girls matched for sexual maturity. Cereb Cortex, 2011, 21: 636-46
- [24] Raznahan A, Shaw PW, Lerch JP, et al. Longitudinal fourdimensional mapping of subcortical anatomy in human development. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111: 1592-7
- [25] 王熙, 陈尚徽, 高红琼, 等. 青春期抑郁症性别差异的可能脑机制. 中国妇幼保健, 2016, 31: 897-8
- [26] Kohls G, Perino MT, Taylor JM, et al. The nucleus accumbens is involved in both the pursuit of social reward and the avoidance of social punishment. Neuropsychologia, 2013, 51: 2062-9
- [27] Urošević S, Collins P, Muetzel R, et al. Pubertal status associations with reward and threat sensitivities and subcortical brain volumes during adolescence. Brain Cogn, 2014, 89: 15-26
- [28] Larsen B, Verstynen TD, Yeh FC, et al. Developmental changes in the integration of affective and cognitive corticostriatal pathways are associated with reward-driven behavior. Cereb Cortex, 2018, 28: 2834-45
- [29] Rigoard P, Buffenoir K, Jaafari N, et al. The accumbulo-frontal fasciculus in the human brain: a microsurgical anatomical study. Neurosurgery, 2011, 68: 1102-11
- [30] Juraska JM, Sisk CL, DonCarlos LL. Sexual differentiation of the adolescent rodent brain: hormonal influences and developmental mechanisms. HormBehav, 2013, 64: 203-10
- [31] Hammerslag LR, Gulley JM. Sex differences in behavior and neural development and their role in adolescent vulnerability to substance use. Behav Brain Res, 2016, 298: 15-26
- [32] Ernst M, Phillips AG, Hardin M. Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence.

- Psychol Med, 2006, 36: 299-312
- [33] Dumais KM, Veenema AH. Vasopressin and oxytocin receptor systems in the brain: sex differences and sex-specific regulation of social behavior. *Front Neuroendocrinol*, 2016, 40: 1-23
- [34] Rood BD, De Vries GJ. Vasopressin innervation of the mouse (*Mus musculus*) brain and spinal cord. *J Comp Neurol*, 2011, 519: 2434-74
- [35] DiBenedictis BT, Nussbaum ER, Cheung HK, et al. Quantitative mapping reveals age and sex differences in vasopressin, but not oxytocin, immunoreactivity in the rat social behavior neural network. *J Comp Neurol*, 2017, 525: 2549-70
- [36] Smith CJW, Poehlmann ML, Li S, et al. Age and sex differences in oxytocin and vasopressin V1a receptor binding densities in the rat brain: focus on the social decision-making network. *Brain Struct Funct*, 2017, 222: 981-1006
- [37] Bredewold R, Smith CJ, Dumais KM, et al. Sex-specific modulation of juvenile social play behavior by vasopressin and oxytocin depends on social context. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 1-11
- [38] Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, et al. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron*, 2012, 73: 553-66
- [39] Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science*, 2005, 308: 245-8
- [40] Monin JK, Goktas SO, Kershaw T, et al. Associations between spouses' oxytocin receptor gene polymorphism, attachment security, and marital satisfaction. *PLoS One*, 2019, 14: e0213083
- [41] Kim HS, Sherman DK, Sasaki JY, et al. Culture, distress, and oxytocin receptor polymorphism (OXTR) interact to influence emotional support seeking. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 15717-21
- [42] Lucht MJ, Barnow S, Sonnenfeld C, et al. Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33: 860-6
- [43] Tost H, Kolachana B, Hakimi S, et al. A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 13936-41
- [44] Walker DM, Bell MR, Flores C, et al. Adolescence and reward: making sense of neural and behavioral changes amid the chaos. *J Neurosci*, 2017, 37: 10855-66
- [45] Alarcón G, Cservenka A, Nagel BJ. Adolescent neural response to reward is related to participant sex and task motivation. *Brain Cogn*, 2017, 111: 51-6
- [46] McArthur S, McHale E, Gillies GE. The size and distribution of midbrain dopaminergic populations are permanently altered by perinatal glucocorticoid exposure in a sex- region- and time-specific manner. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32: 1462-76
- [47] Kritzer MF, Creutz LM. Region and sex differences in constituent dopamine neurons and immunoreactivity for intracellular estrogen and androgen receptors in mesocortical projections in rats. *J Neurosci*, 2008, 28: 9525-35
- [48] Walker QD, Ray R, Kuhn CM. Sex differences in neurochemical effects of dopaminergic drugs in rat striatum. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31: 1193-202
- [49] Soutschek A, Beharelle AR, Burke CJ, et al. The dopaminergic reward system underpins gender differences in social preferences. *Nat Human Behav*, 2017, 1: 819-27
- [50] Becker JB, Perry AN, Westenbroek C. Sex differences in the neural mechanisms mediating addiction: a new synthesis and hypothesis. *Biol Sex Differ*, 2012, 3: 14
- [51] White TL, Justice AJ, de Wit H. Differential subjective effects of D-amphetamine by gender, hormone levels and menstrual cycle phase. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 73: 729-41
- [52] Andersen SL, Thompson AT, Rutstein M, et al. Dopamine receptor pruning in prefrontal cortex during the periadolescent period in rats. *Synapse*, 2000, 37: 167-9
- [53] Andersen SL, Thompson AP, Krenzel E, et al. Pubertal changes in gonadal hormones do not underlie adolescent dopamine receptor overproduction. *Psychoneuroendocrinology*, 2002, 27: 683-91
- [54] Rivera-Garcia MT, McCane AM, Chowdhury TG, et al. Sex and strain differences in dynamic and static properties of the mesolimbic dopamine system. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45: 2079-86
- [55] Reynolds LM, Flores C. Mesocorticolimbic dopamine pathways across adolescence: diversity in development. *Front Neural Circuits*, 2021, 15: 735625
- [56] Shansky RM, Murphy AZ. Considering sex as a biological variable will require a global shift in science culture. *Nat Neurosci*, 2021, 24: 457-64
- [57] Kohli S, King MV, Williams S, et al. Oxytocin attenuates phencyclidine hyperactivity and increases social interaction and nucleus accumbens dopamine release in rats. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44: 295-305
- [58] Meredith KL, Donaldson ZR. Oxytocin, dopamine, and opioid interactions underlying pair bonding: highlighting a potential role for microglia. *Endocrinology*, 2021, 162: 223
- [59] Hung LW, Neuner S, Polepalli JS, et al. Gating of social reward by oxytocin in the ventral tegmental area. *Science*, 2017, 357: 1406-11
- [60] Xiao L, Priest MF, Nasenbeny J, et al. Biased oxytocinergic modulation of midbrain dopamine systems. *Neuron*, 2017, 95: 368-84.e5
- [61] Dolen G, Darvishzadeh A, Huang KW, et al. Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature*, 2013, 501: 179-84
- [62] Peris J, MacFadyen K, Smith JA, et al. Oxytocin receptors are expressed on dopamine and glutamate neurons in the mouse ventral tegmental area that project to nucleus accumbens and other mesolimbic targets. *J Comp Neurol*, 2017, 525: 1094-108