

五羟色胺系统对母性行为的调控及其机制*

陈磊磊 聂莉娜 李 钰 程 鹏 李 鸣 高 军

(西南大学心理学部, 重庆 400715)

摘 要 母性行为是一种复杂的本能社会行为, 对子代的生存和发展具有重要意义。近几十年来, 啮齿类动物母性行为的神经生物学机制研究方面取得了很大进展, 但对母性行为的五羟色胺系统调控机制却缺乏足够重视。因此本文重点围绕五羟色胺系统展开论述。首先简要介绍了母性行为及其研究范式和基本神经环路机制, 随后我们重点阐述了五羟色胺系统调控母性行为的生理心理学、神经环路、神经受体、神经内分泌和分子调节机制方面的研究进展。最后指出未来的研究需要加强对五羟色胺系统调控母性行为的神经环路机制、五羟色胺系统和其他神经递质(比如多巴胺和催产素)系统的交互作用调控机制的研究。

关键词 五羟色胺; 母性行为; 神经环路; 激素

分类号 B845

1 引言

母性行为是雌性哺乳动物在繁殖期表现出来的一系列以子代为导向的行为, 其中包括母亲对子代的照顾行为和母性攻击行为(Angoa-Pérez et al., 2014)。正常的母性行为对子代的发育成长具有重要的促进作用, 异常的母性行为则不利于子代的生存和身心健康发展。

动物的母性行为是一种具有生态效应的复杂行为体系, 而人类和动物的母性行为具有很多相似的特征(Fleming & Corter, 1988)。因此, 对动物母性行为的研究不仅有利于我们加深对人类母性行为调控机制的理解, 也有利于我们进一步探索与母亲生产经历有关的心理疾病, 如产后抑郁、产后焦虑等的发病机制以及治疗手段。

以往的研究关注较多的是早期母爱关怀对子代认知、情绪情感、行为和社会功能的发展, 以及它们对生理和心理疾病的易感性的影响(Champagne et al., 2008; Claessens et al., 2011), 但却较少关注到母性行为本身及其调控机制。本文将在以往母

性行为产生发展过程、神经调控环路等已有研究的基础上, 重点阐述五羟色胺系统对母性行为的调控机制。

2 母性行为及其研究方法和基本调控机制

2.1 母性行为的发生和发展过程

以往的母性行为研究大多以啮齿类动物, 例如大鼠和小鼠为研究对象。大鼠的母性行为主要表现为筑巢、哺乳、舔舐、衔回幼鼠等一系列保护和照顾幼鼠的行为(Pfaff, Waters, Khan, Zhang, & Numan, 2011)。按其意愿可以将大鼠的母性行为分为两类: 主动母性行为, 例如筑巢, 衔回幼鼠并且将幼鼠聚集在一起, 舔舐幼鼠并且给幼鼠理毛等; 被动母性行为, 主要是指哺乳, 幼鼠会主动吸吮母鼠的乳头来获得母乳, 母鼠只需要根据幼鼠吮吸的情况来调整自己哺乳的姿势即可, 二者均受到母性动机的影响(Keer & Stern, 1999; Numan & Insel, 2003; Stern & Lonstein, 1996)。

大鼠的母性行为伴随着第一只幼鼠的出生而自然出现, 并且维持相当长的一段时间。随着幼鼠的成长和成熟, 母性行为表达的频率逐渐下降, 某些成分也逐渐消失(Galef, 1981)。产后初期, 母鼠产下幼鼠后会吃掉包裹幼鼠的羊水囊和胎盘并且将幼鼠舔舐干净(Hudson, Cruz, Lucio, Ninomiya,

收稿日期: 2017-04-01

* 国家自然科学基金(No. 31500891); 中央高校基本科研业务费(SWU1609131, SWU115030, SWU116014)。

通讯作者: 李鸣, E-mail: mli@unl.edu;

高军, E-mail: gaojunsience@126.com

& Martínez-Gómez, 1999)。产后30分钟之内,母鼠就会将幼鼠全部衔回到事先准备好的巢穴中,然后将幼鼠舔舐干净,并且在幼鼠上方摆出哺乳的姿势(A. S. Fleming & Rosenblatt, 1974)。幼鼠12-15天大的时候,便可以自主活动,母鼠逐渐开始离开幼鼠,衔回行为随之减少,并且不再维护巢穴(Fleming & Blass, 1994)。产后大约20-25天的时候,哺乳行为就会结束,母鼠开始躲避子代的吮吸,哺乳时间缩短,间隔延长,远离幼鼠,对子代的照料行为锐减(Cramer, Thiels, & Alberts, 1990; Reisbick, Rosenblatt, & Mayer, 1975),母性行为由此开始衰减,直至消失。

不同的感觉系统参与到产后不同时期的母性行为的表达发展过程。母性行为的发生主要与母鼠接收到的嗅觉刺激有关,切除母鼠的嗅球会破坏母鼠的衔回行为和哺乳行为,其中主嗅球(main olfactory bulb, MOB)还与动物识别自己的幼崽有关(Corona & Lévy, 2015; Lonstein, Lévy, & Fleming, 2015)。而母性行为的维持则主要依靠母鼠的触觉系统,子代出生后,母鼠立即就能接收到幼儿的触觉信息,衔回、哺乳和舔舐行为均需要通过母鼠与幼鼠的触觉交流来完成(Stern, 1996),也有研究表明在产后第一周增加给幼鼠理毛和舔舐的频率,子代成年后的这些行为的特征和相关基因的表达也会发生改变(Kaffman & Meaney, 2007)。母鼠主要通过听觉来确定幼鼠的位置,研究表明母鼠可以通过幼鼠发出的超声波在一米之外确定幼鼠的位置,低频的声音甚至可以促使母鼠舔舐幼鼠或者改变哺乳的姿势(Ehret, 2005; Gaub & Ehret, 2005)。

2.2 母性行为的研究方法

2.2.1 经典的母性行为研究范式

母鼠产后表现出一系列照顾后代的行为,在实验情境中可以直接观察和测量这些行为。最为经典的研究方法就是将幼鼠从母鼠身边拿走,分离一段时间后再将幼鼠放回饲养箱中远离巢穴的位置,母鼠首先会找到幼鼠,然后将它们衔回巢穴,安置好幼鼠后就舔舐它们,并且调整姿势进行哺乳(Chen et al., 2014; Stern & Johnson, 1990)。实验者就可以通过记录这些行为出现的频率和持续的时间来对母性行为进行量化分析。这种方法操作简单,观察到的母性行为也接近于动物在自然情况下的表现,但是实验结果容易受到观察者

主观判断的影响,而且在仅有幼鼠这一种刺激存在的情况下,相比改变原有环境或者增加其它刺激的情况来说,母鼠对幼鼠的反应通常不够敏感(Agrati et al., 2016)。

母性动机对母性行为的表达至关重要,对母性动机的测试方法可以分为两类:非条件性偏好测试和条件性偏好测试。非条件偏好测试范式中,在观察箱内同时给母鼠呈现幼鼠(或带有幼鼠的感觉线索)和中性刺激物(如物体),然后对比母鼠探索幼鼠或幼鼠线索与中性刺激物的时间,用以探究母性行为所需的生理刺激,以及生产经验对母性行为的影响(Agrati, Fernández-Guasti, & Ferreira, 2008; Pereira & Ferreira, 2006)。条件偏好测试范式中,使用最广泛的是基于巴甫洛夫的联合学习原理建立的条件位置偏好测试(conditioned place preference, CPP),幼鼠(作为具有正强化效应的非条件刺激)多次与中性测试环境(条件刺激)同时呈现,母鼠就会形成对该环境的条件性偏好,测试时将非条件刺激移除,即可观察母幼交流对产后母鼠造成的影响(Pereira & Morrell, 2010; Wansaw, Pereira, & Morrell, 2008)。这两种测试方法均能较好的反映母鼠的母性动机,由于增加了新的刺激(中性刺激或者中性环境),母鼠对幼鼠反应的敏感性也会随之提升。

2.2.2 新型的母性行为研究范式

近年来,研究者在上述母性行为研究范式的基础上,开发了一些新的研究范式。有研究者使用Y迷宫,将成年雄鼠和幼鼠分别置于Y迷宫的两个臂端,另外一个臂端空置作为中性刺激,测试时将母鼠置于中心区域观察母鼠在各个臂逗留的时间以及试图接触雄鼠或者幼鼠的次数,来探索母性动机和性动机同时存在的情况,产后母鼠的行为表现(Agrati et al., 2016)。我们在研究中开发了焦虑情境下的母性行为测试范式,测试中将幼鼠置于高架十字迷宫开放臂的两端,测试时将母鼠置于中心区域,观察母鼠在开放臂和闭合臂逗留的时间以及将幼鼠衔回闭合臂的情况,观察母鼠在躲避恐惧(恐高)的动机和母性动机的同时存在时的行为表现(Yang et al., 2015)。母鼠在这两种范式中均有两种动机,并且两种动机是相互竞争的关系,这种情况下的母性反应会更加敏感。

同样,也有一些新的母幼交流的研究范式被用于研究早期经验对子代发展的影响。例如,研

研究者借助 T 迷宫, 将未生育的雌鼠和产后母鼠分别置于 T 迷宫的左右两臂, 将幼鼠(产后 10~13 天)置于主臂, 训练幼鼠找寻母鼠, 然后以与母鼠接触作为奖赏, 通过控制能否与母鼠接触, 来探究早期经验对幼鼠心理功能, 例如学习记忆和攻击行为等发展的影响(Diamantopoulou et al., 2012; Stamatakis, Diamantopoulou, Panagiotaropoulos, Raftogianni, & Stylianopoulou, 2014)。这也从另外一个角度说明母性行为的研究不仅有利于理解母性行为本身, 也有助于探索早期经验对子代成长和发展的影响。

2.3 调控母性行为的神经环路机制

以往的研究发现按神经环路的作用可以将其划分为两种类型: 兴奋性神经环路和抑制性神经环路, 两者共同作用, 参与调控母性行为(Dulac, O'Connell, & Wu, 2014)。

兴奋性神经环路主要激发母鼠对于幼鼠的反应, 包括舔舐、衔回幼鼠等行为, 负责激活和维持母性行为。内侧视前区(medial preoptic area, mPOA)和腹终纹床核(ventral bed nucleus of the stria terminalis, vBNST)的神经元以及它们输出到脑干等其他脑区的投射参与控制这类环路(Numan, 1988)。损毁 mPOA/vBNST 的神经元胞体或者切断它们到邻近区域的投射, 母性行为便会完全消失, 而刺激这些区域却能促进母鼠对幼鼠的反应(Fleming & Li, 2002)。分娩结束后催产素等激素的变化以及幼鼠带来的感官刺激可以激活 mPOA 和 vBNST, 并且直接或者间接的通过 mPOA 到腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)的输出来影响伏隔核(nucleus accumbens, NAc)的功能, 进而提高母鼠对幼鼠相关的刺激信息的感知并且做出相应的反应(Numan, 2006)。Numan 提出了一个激活母性行为的神经环路模型, mPOA 刺激 VTA 释放多巴胺至 NAc, 抑制 NAc 的 GABA 能神经元对腹侧苍白球(ventral pallidum, VP)的抑制作用, 进而通过 VP 的输出刺激来激活母性反应(Numan & Stolzenberg, 2009)。内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)与 mPOA、VTA 和 NAc 是相互连接的, 参与调控认知和执行功能, 在复杂的行为中负责注意对象的选择、信息的加工以及决策与计划, 在母性行为的调控中发挥着重要的作用(Pereira & Morrell, 2011)。而基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)和内侧杏仁核(medial

amygdala, MeA), 也可以通过处理情绪方面的信息来影响大鼠的母性行为(Numan et al., 2010; Olazábal et al., 2013)。

抑制性神经系统调节对幼鼠或与幼鼠有关的刺激的本能的躲避和厌恶反应, 没有生育过的大鼠通常会躲避幼鼠甚至是攻击幼鼠。抑制性神经环路主要包括杏仁核(amygdala)和下丘脑腹内侧核(ventromedial hypothalamic nucleus, VMH) (Numan, 2007)。幼鼠引起的嗅觉刺激会通过母鼠的 MOB 和附嗅球(accessory olfactory bulb, AOB)将信息传递至 MeA, 产生厌恶的情绪, 然后这些信息会传递到 VMH 和中脑导水管周围灰质(medial periaqueductal gray, mPAG), 让母鼠产生逃避甚至是攻击幼鼠的行为(Lonstein & Stern, 1998; Sheehan, Paul, Amaral, Numan, & Numan, 2001)。在抑制性环路中, VMH 主要参与控制母鼠对幼鼠的厌恶反应(Bridges, Mann, & Coppeta, 1999; Sheehan & Numan, 1997), PAG 则被发现与母鼠的哺乳行为是否发生有关(Lonstein, Simmons, & Stern, 1998; Lonstein & Stern, 1997)。现有的研究表明 MeA 可以抑制母性行为的发生, 加压素是调控母性攻击行为的主要神经递质, 加压素在 MeA 区水平的升高会促进母性攻击行为的发生(Bosch & Neumann, 2010)。

兴奋性神经环路和抑制性神经环路之间存在相互竞争的关系, 两者共同参与调控母性行为(Numan, 2007; Numan & Insel, 2003)。

3 五羟色胺系统调控母性行为的机制

3.1 五羟色胺系统调控母性行为的生理心理学机制

有研究发现五羟色胺系统参与调控抑郁、焦虑、冲动、攻击和性行为等心理功能。例如, 提高五羟色胺的水平可以起到抗抑郁的效果(Olivier, 2015); 五羟色胺也可以通过杏仁核参与恐惧和焦虑情绪的表达(Marcinkiewicz et al., 2016); 五羟色胺合成量高的情况下母性攻击行为会下降(Heiming et al., 2013); 激活 5-HT_{1A} 受体可以增强雄鼠和雌鼠的性行为等(Snoeren, Veening, Olivier, & Oosting, 2014; Uphouse, 2014)。

就目前的研究结果来看五羟色胺可以通过降低焦虑水平来影响母性行为。五羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)可以提高突触间隙的五羟色胺水平, 产前反复暴露于 SSRI 会导致母鼠攻击行为增加,

延迟母性行为出现,但并不影响社会探索和记忆功能(Svirsky, Levy, & Avitsur, 2016)。我们前期研究也表明氟西汀抑制母性反应并非通过抑制母性动机,而是通过影响产后母鼠的焦虑水平实现的(Yang et al., 2015)。人类母性行为的研究也表明五羟色胺系统参与调控产妇的紧张和焦虑情绪(Sekiyama et al., 2013)。

另外也有研究表明,五羟色胺系统可以降低母亲的性动机。孕期和哺乳期反复暴露五羟色胺重摄取抑制剂氟西汀的母鼠,对其进行性动机测试,发现母鼠的性动机被破坏了(Gouvêa, Morimoto, de Faria, Moreira, & Gerardin, 2008)。

3.2 五羟色胺系统调控母性行为的神经环路机制

在解剖学上,五羟色胺能神经元起源于中脑、脑桥和延脑的中缝核群,它们广泛的投射到大脑皮层和前脑等结构(Carlson, 2007),包括:前额叶皮层、颞叶、枕叶、海马、小脑、丘脑、杏仁核、纹状体等(Cools, Roberts, & Robbins, 2008)。中缝核的五羟色胺能神经元可以接受来自前额叶皮层、外侧缰核、外侧下丘脑、视前区、黑质和杏仁核等脑区的直接投射,它们之间通过形成直接的功能性突触连接,对五羟色胺能神经元的活动发挥调控作用(Zhou et al., 2017)。

调控母性行为的脑区主要包括 mPOA, vBNST, MOB 和 MeA,而这些脑区均接受起源于中脑中缝核的五羟色胺能神经元的投射支配(Angoa-Pérez & Kuhn, 2015)。研究发现损毁中脑中缝的五羟色胺能神经元会导致母鼠对幼鼠反应的缺失,损毁背侧中缝也会破坏哺乳行为以及由吮吸引起的催乳素分泌(Barofsky, Taylor, & Massari, 1983; Barofsky, Taylor, Tizabi, Kumar, & Jones-Quartey, 1983)。研究者利用免疫组织化学的方法发现皮下注射 5-HT_{2A/2C} 受体的激动剂 DOI (2,5-dimethoxy-4-iodo-amphetamine)不仅可以破坏母性行为,还可以导致 mPFC、NAc、mPOA 和 vBNST 等区域 c-Fos 的表达增加,说明五羟色胺系统有可能通过这些脑区对母性行为进行调控(Zhao & Li, 2010)。另外,微注射特异性 5-HT_{2A/2C} 受体激动剂至 MeA 也可以增强母性攻击行为(De Almeida, Giovenardi, Silva, Oliveira, & Stein, 2006)。

由此可见,五羟色胺系统调控母性行为的神经环路可能包括 mPFC、NAc、mPOA、vBNST 和 MeA 这几个脑区,但是具体的神经环路机制还

有待于进一步的研究来证实。

3.3 五羟色胺神经系统调控母性行为的神经受体机制

大脑中五羟色胺的水平与母性行为的表达是息息相关的。研究者分析了灵长类动物恒河猴脑脊液中五羟色胺代谢物(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)的水平与母性行为之间的关系。研究发现脑脊液中 5-HIAA 水平越低,母猴对其子女的保护就越全面,母幼之间的交流也会越多,在产后 15 天至 20 天,这一现象尤为明显(Cleveland, Westergaard, Trenkle, & Higley, 2004)。但是这一结论仍然存在争议,一个研究团队发现在产后的 30 天内,母猴脑脊液中 5-HIAA 水平与母猴对其子女的排斥行为呈正相关,而在这个团队的另外一个研究中却发现第一次生产的母猴脑脊液中 5-HIAA 水平与其子女的排斥行为呈负相关(Saltzman & Maestripieri, 2011)。由此可见,五羟色胺与母性行为之间必定存在某种关联,这些研究主要探讨的是两者之间的相关关系,两者之间是否存在因果关系还需要进一步的验证。

拮抗或激动某些五羟色胺受体也可以直接对母性行为产生影响。借助神经药理学的方法,研究者们发现 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体对母性行为的调控起主要作用。在对抗精神病药物的研究中就发现氯氮平、奥氮平、利培酮和喹硫平都可以破坏母性行为中的动机成分(Li, Budin, Fleming, & Kapur, 2005; Li, Davidson, Budin, Kapur, & Fleming, 2004),其中第一代抗精神病药破坏母性行为主要是通过多巴胺 D₂ 受体实现的,而第二代抗精神病药对母性行为破坏作用则主要是通过 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体实现的(Li, 2015),这便说明 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体是可以对母性行为产生影响的。注射 MK212 (5-HT_{2C} 受体激动剂)可以破坏大鼠的母性行为,而注射 MDL00907 (5-HT_{2A} 受体拮抗剂)却没有对大鼠的母性行为产生影响(Chen et al., 2014; Wu, Gao, Chou, Davis, & Li, 2016)。此外,我们先前的研究也发现,注射 TCB-2 (5-HT_{2A} 受体激动剂)可以对大鼠的母性行为造成严重破坏。另外,也有研究发现 5-HT_{1A} 受体也与母性行为有关(Stamatakis et al., 2015)。

3.4 五羟色胺系统调控母性行为的神经内分泌机制

人类与大鼠的母性行为之间存在很多不同之

处,但是在产后初期人类和大鼠的母性行为都受到多种激素的调控(Olazábal et al., 2013)。妊娠期激素的变化对于孕鼠的生理和神经内分泌系统都有着重要的作用,目的就是使孕鼠做好成为一个母亲的准备,这些激素的影响也会持续到产后,对母鼠的大脑和母性行为产生一系列影响,而生理学和遗传学的研究都表明这些激素会参与母性行为的产生(Stolzenberg & Champagne, 2016)。

动物研究发现雌激素、孕酮、催产素、催乳素以及加压素均参与对大鼠母性行为的调控。雌激素的主要作用是激活母性行为,而孕酮的主要作用是确保妊娠和泌乳,对产后母鼠母性行为的表达有主要影响(Bridges, 2015)。此外,雌激素和孕酮可以增强母鼠对幼崽气味的偏好,减少母鼠对幼崽的恐惧情绪,促进母鼠照顾幼鼠行为(Fleming, 1986; Fleming & Corter, 1988)。

产后初期催乳素的分泌会参与到调控母性行为的神经系统的发育过程中,并且参与到母性行为的维持过程中,而催产素则可以直接通过提高听觉皮质对幼鼠叫声的回应来增强母鼠对幼鼠的衔回行为(González-Mariscal & Gallegos, 2014; Marlin, Mitre, D'amour, Chao, & Froemke, 2015; Melo et al., 2009)。加压素可以促进母性攻击和保护幼崽的行为(Avinun, Ebstein, & Knafo, 2012; Bosch & Neumann, 2010)。

而五羟色胺系统可以促进与母性行为有关的激素,例如雌激素、催产素、催乳素和加压素等的分泌(Barofsky et al., 1983; Hyde, 1992; Jørgensen, Riis, Knigge, Kjær, & Warberg, 2003)。例如,大脑中的 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体是参与调节下丘脑-脑垂体-肾上腺皮质的功能的,激活 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体可以直接刺激催产素、催乳素和促肾上腺皮质激素的释放(Bagdy, 1995; Jørgensen et al., 2003)。此外,五羟色胺也可以调控雌激素的表达,破坏中脑中缝的五羟色胺神经元会增加视前区腹侧旁核雌激素受体的密度(Ito, Shimogawa, Kohagura, Moriizumi, & Yamanouchi, 2014; Jørgensen et al., 2003)。五羟色胺系统调控加压素的分泌主要是通过 5-HT_{2C}、5-HT₄ 和 5-HT₇ 受体来实现的(Jørgensen et al., 2003)。

3.5 五羟色胺系统调控母性行为的分子机制

基因敲除的手段是研究五羟色胺系统对母性行为调控机制使用较多的一种手段,研究者在基

因敲除的动物研究中发现了五羟色胺系统调控母性行为的分子机制。

对过度表达 Rail 基因的小鼠的研究就证明了五羟色胺系统对母性行为的调控。这种基因型的小鼠生长缓慢,生殖适量,但其母性行为的表现却是异常的,对这种小鼠进行全脑分析发现它们的五羟色胺代谢明显受到了损伤(Girirajan & Elsea, 2009)。

TH (tryptophan hydroxylase)是催化五羟色胺合成的一种重要的酶,敲除 TH 基因的产后母鼠的幼鼠衔回行为会缺失(Alenina et al., 2009)。TPH2 (tryptophan hydroxylase-2)是大脑中负责五羟色胺合成的一种酶,隐性纯合子 TPH2 基因型的母鼠生的幼鼠成活率和体重增长率都会下降(Alenina et al., 2009; Angoa-Pérez et al., 2014)。另外,TPH2 基因敲除增加了母鼠杀死幼鼠的可能性,这种母鼠的幼鼠衔回、筑巢和哺乳等行为被严重破坏,但是不表现出母性攻击行为(Angoa-Pérez et al., 2014)。显然,大部分用于评估母性表现的行为都会被大脑中的五羟色胺系统影响。由此可见,五羟色胺递质的缺失会对母性行为造成破坏。

Pet-1 基因敲除可以特异性地破坏五羟色胺神经元的发育,研究者发现这种基因敲除的母鼠其幼鼠的成活率很明显降低了,并且表现出对幼鼠的忽视,幼鼠衔回和筑巢行为被破坏。但是,这种破坏却可以通过人类同源性 Pet-1 基因获得代偿。TPH2 和 Pet-1 敲除的母鼠都表现出对幼鼠的忽视,在笼子里推垫料、攀爬、或者到处走动。这些表现均与大脑中五羟色胺的缺失有关(Lerch-Haner, Frierson, Crawford, Beck, & Deneris, 2008)。

五羟色胺转运体基因(serotonin transporter gene, 5-HTTLPR)负责五羟色胺转运体的编码,被认为可以与人类母亲童年的成长环境相互作用,进而决定人类母亲对其子代的态度。在一个缺乏母亲照顾或者父母过度保护的家中长大的短等位基因纯合子基因型的母亲,会减少对子代的正性态度,与之相反,携带长等位基因的母亲则不会发生这种情况(Sawano, Doi, Nagai, Ikeda, & Shinohara, 2017)。由此可见,5-HTTLPR 可以调节成长环境对人类母亲母性行为的影响。

综上所述,五羟色胺系统对母性行为的调控有着十分重要的作用。但是这些结论大多源于母性行为动物模型的研究,缺乏人类研究的支持,

这些结果可否推广到对人类母性行为的研究中仍然需要进一步验证。动物母性行为的研究为人类母性行为的研究提供了一些基础的理论和观点,无法在人类身上进行的研究也可以借助实验动物来进行。而且从进化的角度来说,人类与实验动物在身体结构、机能、代谢和病理特点上存在着相似性,但是若要将实验动物的结论推广到人类身上还需要研究者充分了解各种动物的生物学特点,与人类比较,充分利用人类与实验动物的相似性来做出恰当的推断。

4 意义与展望

虽然在以往的研究中,五羟色胺系统并不被认为是参与调控母性行为的主要神经递质系统,但是近年来越来越多的研究者开始注意到五羟色胺系统在母性行为调控中的作用。多巴胺系统一直以来都被认为是通过调控母性动机来影响母性行为的,考虑到五羟色胺系统对于母鼠焦虑水平的调节(Sekiyama et al., 2013; Yang et al., 2015),我们可以初步推断五羟色胺系统主要是通过影响情绪来调控母性行为。

众所周知,婴儿早期与父母的互动对婴儿的存活和发育以及成年后的身心健康和良好发展来说是至关重要的。流行病学调查结果显示,大约有40%的女性会患产后抑郁或产后焦虑等精神疾病,而大约有10%~15%的女性会患产后抑郁,患病的产妇不仅不能正常照顾婴儿,更有甚者会虐杀婴儿(Brummelte & Galea, 2016; Lawson, Murphy, Sloan, Uleryk, & Dalfen, 2015)。因此,母性行为的动物模型不仅有利于我们间接研究人类产后母性行为的神经生物学和行为学机制,也有利于我们理解产后抑郁等产后情绪障碍或者产后精神障碍的发病机制,为治疗这些精神疾病以及开发治疗产后精神疾病的药物提供理论支持。

五羟色胺系统调控母性行为的研究已经取得了一些进展,但是仍然存在一些问题,主要分为两大方面:一是五羟色胺系统调控母性行为的特异性问题,主要是指五羟色胺影响母性行为的机制与其他系统调控母性行为的区别;二是五羟色胺系统影响母性行为的中枢神经机制,五羟色胺系统调控母性行为作用的脑区,以及每个脑区发挥的作用。

未来研究可以从以下几个方面来拓展:(1)五

羟色胺系统影响母性行为的心理学机制;(2)五羟色胺系统与其他系统交互作用对母性行为产生的影响;(3)五羟色胺调控母性行为的神经环路涉及到的脑区,以及在每个脑区发挥的具体作用机制等;(4)从五羟色胺系统对于母性行为调控机制入手,开发治疗人类产后情绪障碍的药物,改善现阶段产后精神疾病的治疗效果等。

然而,受到伦理学和技术手段的限制,现阶段对于母性行为神经生理机制的研究大部分都集中在动物模型上,缺少对人类母性行为的研究,而动物模型的研究结果是否能够完全推广到对人类母性行为的研究中去,也有待进一步的思考和验证。

参考文献

- Agrati, D., Fernández-Guasti, A., & Ferreira, A. (2008). The reproductive stage and experience of sexually receptive mothers alter their preference for pups or males. *Behavioral Neuroscience*, 122, 998–1004.
- Agrati, D., Ferreño, M., Marin, G., Uriarte, N., Zuluaga, M. J., Fernández-Guasti, A., & Ferreira, A. (2016). Previous and recent maternal experiences modulate pups' incentive value relative to a male without affecting maternal behavior in postpartum estrous rats. *Journal of Physiology-Paris*, 110, 140–148.
- Alenina, N., Kikic, D., Todiras, M., Mosienko, V., Qadri, F., Plehm, R., ... Bader, M. (2009). Growth retardation and altered autonomic control in mice lacking brain serotonin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 10332–10337.
- Alenina, N., Kikic, D., Todiras, M., Mosienko, V., Qadri, F., Plehm, R., ... Bader, M. (2009). Growth retardation and altered autonomic control in mice lacking brain serotonin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 10332–10337.
- Angoa-Pérez, M., Kane, M. J., Sykes, C. E., Perrine, S. A., Church, M. W., & Kuhn, D. M. (2014). Brain serotonin determines maternal behavior and offspring survival. *Genes, Brain and Behavior*, 13, 579–591.
- Angoa-Pérez, M., & Kuhn, D. M. (2015). Neuronal serotonin in the regulation of maternal behavior in rodents. *Neurotransmitter (Houst)*, 2, e615.
- Avinun, R., Ebstein, R. P., & Knafo, A. (2012). Human maternal behaviour is associated with arginine vasopressin receptor 1A gene. *Biology Letters*, 8, 894–896.
- Bagdy, G. (1995). Role of the hypothalamic paraventricular nucleus in 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor-mediated

- oxytocin, prolactin and ACTH/corticosterone responses. *Behavioural Brain Research*, 73, 277–280.
- Barofsky, A. L., Taylor, J., & Massari, V. J. (1983). Dorsal raphe-hypothalamic projections provide the stimulatory serotonergic input to suckling-induced prolactin release. *Endocrinology*, 113, 1894–1903.
- Barofsky, A. L., Taylor, J., Tizabi, Y., Kumar, R., & Jones-Quartey, K. (1983). Specific neurotoxin lesions of median raphe serotonergic neurons disrupt maternal behavior in the lactating rat. *Endocrinology*, 113, 1884–1893.
- Bosch, O. J., & Neumann, I. D. (2010). Vasopressin released within the central amygdala promotes maternal aggression. *European Journal of Neuroscience*, 31, 883–891.
- Bridges, R. S. (2015). Neuroendocrine regulation of maternal behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 36, 178–196.
- Bridges, R. S., Mann, P. E., & Coppeta, J. S. (1999). Hypothalamic involvement in the regulation of maternal behaviour in the rat: Inhibitory roles for the ventromedial hypothalamus and the dorsal/anterior hypothalamic areas. *Journal of Neuroendocrinology*, 11, 259–266.
- Brummelte, S., & Galea, L. A. M. (2016). Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Hormones and Behavior*, 77, 153–166.
- Carlson, N. R. (2005). *Foundations of physiological psychology (sixth edition)*. Boston: Allyn and Bacon.
- Champagne, D. L., Bagot, R. C., van Hasselt, F., Ramakers, G., Meaney, M. J., de Kloet, E. R.,... Krugers, H. (2008). Maternal care and hippocampal plasticity: Evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. *Journal of Neuroscience*, 28, 6037–6045.
- Chen, W. J., Zhang, Q., Su, W. X., Zhang, H. R., Yang, Y., Qiao, J.,... Li, M. (2014). Effects of 5-hydroxytryptamine 2C receptor agonist MK212 and 2A receptor antagonist MDL100907 on maternal behavior in postpartum female rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 117, 25–33.
- Claessens, S. E. F., Daskalakis, N. P., van der Veen, R., Oitzl, M. S., de Kloet, E. R., & Champagne, D. L. (2011). Development of individual differences in stress responsiveness: An overview of factors mediating the outcome of early life experiences. *Psychopharmacology*, 214, 141–154.
- Cleveland, A., Westergaard, G. C., Trenkle, M. K., & Higley, J. D. (2004). Physiological predictors of reproductive outcome and mother-infant behaviors in captive rhesus macaque females (*Macaca mulatta*). *Neuropsychopharmacology*, 29, 901–910.
- Cools, R., Roberts, A. C., & Robbins, T. W. (2008). Serotonergic regulation of emotional and behavioural control processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 12, 31–40.
- Corona, R., & Lévy, F. (2015). Chemical olfactory signals and parenthood in mammals. *Hormones and Behavior*, 68, 77–90.
- Cramer, C. P., Thiels, E., & Alberts, J. R. (1990). Weaning in rats: I. Maternal behavior. *Developmental Psychobiology*, 23, 479–493.
- De Almeida, R. M. M., Giovenardi, M., Silva, S. P. D., Oliveira, V. P., & Stein, D. J. (2006). The effect of 5-HT_{2a/2c} receptor agonist microinjected into central amygdaloid nucleus and median preoptic area on maternal aggressive behavior in rats. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28, 130–134.
- Diamantopoulou, A., Raftogianni, A., Stamatakis, A., Alikaridis, F., Oitzl, M. S., & Stylianopoulou, F. (2012). Denial of reward in the neonate shapes sociability and serotonergic activity in the adult rat. *PLoS One*, 7, e33793.
- Dulac, C., O'Connell, L. A., & Wu, Z. (2014). Neural control of maternal and paternal behaviors. *Science*, 345, 765–770.
- Ehret, G. (2005). Infant rodent ultrasounds—a gate to the understanding of sound communication. *Behavior Genetics*, 35, 19–29.
- Fleming, A. (1986). Psychobiology of rat maternal behavior: How and where hormones act to promote maternal behavior at parturition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 474, 234–251.
- Fleming, A. S., & Blass, E. M. (1994). Psychobiology of the early mother-young relationship. In J. A. Hogan & J. J. Bolhuis (Eds.), *Causal mechanisms of behavioural development*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Fleming, A. S., & Corter, C. (1988). Factors influencing maternal responsiveness in humans: Usefulness of an animal model. *Psychoneuroendocrinology*, 13, 189–212.
- Fleming, A. S., & Li, M. (2002). Psychobiology of maternal behavior and its early determinants in nonhuman animals. In M. H. Bornstein (Ed.), *Handbook of parenting: biology and ecology of parenting* (Vol. 2, pp. 61–97). Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Fleming, A. S., & Rosenblatt, J. S. (1974). Maternal behavior in the virgin and lactating rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 86, 957–972.
- Galef, B. G. (1981). Preference for natural odors in rat pups: Implications of a failure to replicate. *Physiology & Behavior*, 26, 783–786.
- Gaub, S., & Ehret, G. (2005). Grouping in auditory temporal perception and vocal production is mutually adapted: The case of wriggling calls of mice. *Journal of Comparative Physiology A*, 191, 1131–1135.
- Girirajan, S., & Elsea, S. H. (2009). Abnormal maternal behavior, altered sociability, and impaired serotonin metabolism

- in *Rail*-transgenic mice. *Mammalian Genome*, 20, 247–255.
- González-Mariscal, G., & Gallegos, J. A. (2014). The maintenance and termination of maternal behavior in rabbits: Involvement of suckling and progesterone. *Physiology & Behavior*, 124, 72–76.
- Gouvêa, T. S., Morimoto, H. K., de Faria, M. J. S. S., Moreira, E. G., & Gerardin, D. C. C. (2008). Maternal exposure to the antidepressant fluoxetine impairs sexual motivation in adult male mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90, 416–419.
- Heiming, R. S., Mönning, A., Jansen, F., Kloke, V., Lesch, K. P., & Sachser, N. (2013). To attack, or not to attack? The role of serotonin transporter genotype in the display of maternal aggression. *Behavioural Brain Research*, 242, 135–141.
- Hudson, R., Cruz, Y., Lucio, A., Ninomiya, J., & Martínez-Gómez, M. (1999). Temporal and behavioral patterning of parturition in rabbits and rats. *Physiology & Behavior*, 66, 599–604.
- Hyde, J. F. (1992). Effects of phencyclidine on 5-hydroxytryptophan- and suckling-induced prolactin release. *Brain Research*, 573, 204–208.
- Ito, H., Shimogawa, Y., Kohagura, D., Moriizumi, T., & Yamanouchi, K. (2014). Inhibitory role of the serotonergic system on estrogen receptor α expression in the female rat hypothalamus. *Neuroscience Letters*, 583, 194–198.
- Jørgensen, H., Riis, M., Knigge, U., Kjær, A., & Warberg, J. (2003). Serotonin receptors involved in vasopressin and oxytocin secretion. *Journal of Neuroendocrinology*, 15, 242–249.
- Kaffman, A., & Meaney, M. J. (2007). Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: Clinical and research implications of molecular insights. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 224–244.
- Keer, S. E., & Stern, J. M. (1999). Dopamine receptor blockade in the nucleus accumbens inhibits maternal retrieval and licking, but enhances nursing behavior in lactating rats. *Physiology & Behavior*, 67, 659–669.
- Lawson, A., Murphy, K. E., Sloan, E., Uleryk, E., & Dalfen, A. (2015). The relationship between sleep and postpartum mental disorders: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 176, 65–77.
- Lerch-Haner, J. K., Frierson, D., Crawford, L. K., Beck, S. G., & Deneris, E. S. (2008). Serotonergic transcriptional programming determines maternal behavior and offspring survival. *Nature Neuroscience*, 11, 1001–1003.
- Li, M. (2015). Antipsychotic drugs on maternal behavior in rats. *Behavioural Pharmacology*, 26, 616–626.
- Li, M., Budin, R., Fleming, A. S., & Kapur, S. (2005). Effects of chronic typical and atypical antipsychotic drug treatment on maternal behavior in rats. *Schizophrenia Research*, 75, 325–336.
- Li, M., Davidson, P., Budin, R., Kapur, S., & Fleming, A. S. (2004). Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on maternal behavior in postpartum female rats. *Schizophrenia Research*, 70, 69–80.
- Lonstein, J. S., Lévy, F., & Fleming, A. S. (2015). Common and divergent psychobiological mechanisms underlying maternal behaviors in non-human and human mammals. *Hormones and Behavior*, 73, 156–185.
- Lonstein, J. S., Simmons, D. A., & Stern, J. M. (1998). Functions of the caudal periaqueductal gray in lactating rats: Kyphosis, lordosis, maternal aggression, and fearfulness. *Behavioral Neuroscience*, 112, 1502–1518.
- Lonstein, J. S., & Stern, J. M. (1997). Role of the midbrain periaqueductal gray in maternal nurturance and aggression: *c-fos* and electrolytic lesion studies in lactating rats. *Journal of Neuroscience*, 17, 3364–3378.
- Lonstein, J. S., & Stern, J. M. (1998). Site and behavioral specificity of periaqueductal gray lesions on postpartum sexual, maternal, and aggressive behaviors in rats. *Brain Research*, 804, 21–35.
- Marlin, B. J., Mitre, M., D'amour, J. A., Chao, M. V., & Froemke, R. C. (2015). Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition. *Nature*, 520, 499–504.
- Marcinkiewicz, C. A., Mazzone, C. M., D'Agostino, G., Halladay, L. R., Hardaway, J. A., DiBerto, J. F., ... Kash, T. L. (2016). Serotonin engages an anxiety and fear-promoting circuit in the extended amygdala. *Nature*, 537, 97–101.
- Melo, A. I., Pérez-Ledezma, M., Clapp, C., Arnold, E., Rivera, J. C., & Alison, S. F. (2009). Effects of prolactin deficiency during the early postnatal period on the development of maternal behavior in female rats: Mother's milk makes the difference. *Hormones and Behavior*, 56, 281–291.
- Numan, M. (1988). Neural basis of maternal behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinology*, 13, 47–62.
- Numan, M. (2006). Hypothalamic neural circuits regulating maternal responsiveness toward infants. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 5, 163–190.
- Numan, M. (2007). Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat. *Developmental Psychobiology*, 49, 12–21.
- Numan, M., Bress, J. A., Ranker, L. R., Gary, A. J., DeNicola, A. L., Bettis, J. K., & Knapp, S. E. (2010). The importance of the basolateral/basomedial amygdala for goal-directed maternal responses in postpartum rats. *Behavioural Brain Research*, 214, 368–376.
- Numan, M., & Insel, T. R. (2003). *The neurobiology of*

- parental behavior. New York: Springer.
- Numan, M., & Stolzenberg, D. S. (2009). Medial preoptic area interactions with dopamine neural systems in the control of the onset and maintenance of maternal behavior in rats. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30, 46–64.
- Olazábal, D. E., Pereira, M., Agrati, D., Ferreira, A., Fleming, A. S., González-Mariscal, G.,... Numan, M. (2013). Flexibility and adaptation of the neural substrate that supports maternal behavior in mammals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37, 1875–1892.
- Olivier, B. (2015). Serotonin: A never-ending story. *European Journal of Pharmacology*, 753, 2–18.
- Pereira, M., & Ferreira, A. (2006). Demanding pups improve maternal behavioral impairments in sensitized and haloperidol-treated lactating female rats. *Behavioural Brain Research*, 175, 139–148.
- Pereira, M., & Morrell, J. I. (2010). The medial preoptic area is necessary for motivated choice of pup- over cocaine-associated environments by early postpartum rats. *Neuroscience*, 167, 216–231.
- Pereira, M., & Morrell, J. I. (2011). Functional mapping of the neural circuitry of rat maternal motivation: Effects of site-specific transient neural inactivation. *Journal of Neuroendocrinology*, 23, 1020–1035.
- Pfaff, D., Waters, E., Khan, Q., Zhang, X. T., & Numan, M. (2011). Minireview: Estrogen receptor-initiated mechanisms causal to mammalian reproductive behaviors. *Endocrinology*, 152, 1209–1217.
- Reisbick, S., Rosenblatt, J. S., & Mayer, A. D. (1975). Decline of maternal behavior in the virgin and lactating rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 722–732.
- Saltzman, W., & Maestriper, D. (2011). The neuroendocrinology of primate maternal behavior. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35, 1192–1204.
- Sawano, E., Doi, H., Nagai, T., Ikeda, S., & Shinohara, K. (2017). Interactive effects of 5-HTTLPR genotype and rearing environment on affective attitude towards own infant in Japanese mothers. *Behavioural Brain Research*, 325, 173–180.
- Sekiyama, T., Nakatani, Y., Yu, X. J., Seki, Y., Sato-Suzuki, I., & Arita, H. (2013). Increased blood serotonin concentrations are correlated with reduced tension/anxiety in healthy postpartum lactating women. *Psychiatry Research*, 209, 560–565.
- Sheehan, T., Paul, M., Amaral, E., Numan, M. J., & Numan, M. (2001). Evidence that the medial amygdala projects to the anterior/ventromedial hypothalamic nuclei to inhibit maternal behavior in rats. *Neuroscience*, 106, 341–356.
- Sheehan, T. P., & Numan, M. (1997). Microinjection of the tachykinin neuropeptide K into the ventromedial hypothalamus disrupts the hormonal onset of maternal behavior in female rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 9, 677–687.
- Snoeren, E. M. S., Veening, J. G., Olivier, B., & Oosting, R. S. (2014). Serotonin 1A receptors and sexual behavior in male rats: A review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 121, 102–114.
- Stamatakis, A., Diamantopoulou, A., Panagiotaropoulos, T., Raftogianni, A., & Stylianopoulou, F. (2014). A novel model of early experiences involving neonatal learning of a T-maze using maternal contact as a reward or its denial as an event of mild emotional adversity. *Developmental Psychobiology*, 56, 1651–1660.
- Stamatakis, A., Kalpachidou, T., Raftogianni, A., Zografou, E., Tzanou, A., Pondiki, S., & Stylianopoulou, F. (2015). Rat dams exposed repeatedly to a daily brief separation from the pups exhibit increased maternal behavior, decreased anxiety and altered levels of receptors for estrogens (ER α , ER β), oxytocin and serotonin (5-HT1A) in their brain. *Psychoneuroendocrinology*, 52, 212–228.
- Stern, J. M. (1996). Somatosensation and maternal care in Norway rats. *Advances in the Study of Behavior*, 25, 243–294.
- Stern, J. M., & Johnson, S. K. (1990). Ventral somatosensory determinants of nursing behavior in Norway rats. I. Effects of variations in the quality and quantity of pup stimuli. *Physiology & Behavior*, 47, 993–1011.
- Stern, J. M., & Lonstein, J. S. (1996). Nursing behavior in rats is impaired in a small nestbox and with hyperthermic pups. *Developmental Psychobiology*, 29, 101–122.
- Stolzenberg, D. S., & Champagne, F. A. (2016). Hormonal and non-hormonal bases of maternal behavior: The role of experience and epigenetic mechanisms. *Hormones and Behavior*, 77, 204–210.
- Svirsky, N., Levy, S., & Avitsur, R. (2016). Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) increases aggression and modulates maternal behavior in offspring mice. *Developmental Psychobiology*, 58, 71–82.
- Uphouse, L. (2014). Pharmacology of serotonin and female sexual behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 121, 31–42.
- Wansaw, M. P., Pereira, M., & Morrell, J. I. (2008). Characterization of maternal motivation in the lactating rat: Contrasts between early and late postpartum responses. *Hormones and Behavior*, 54, 294–301.
- Wu, R. Y., Gao, J., Chou, S., Davis, C., & Li, M. (2016). Behavioral, pharmacological and neuroanatomical analysis of serotonin 2C receptor agonism on maternal behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 73, 252–262.

- Yang, Y., Qin, J. X., Chen, W. H., Sui, N., Chen, H., & Li, M. (2015). Behavioral and pharmacological investigation of anxiety and maternal responsiveness of postpartum female rats in a pup elevated plus maze. *Behavioural Brain Research*, 292, 414–427.
- Yang, Y., Qin, J. X., Chen, W. H., Sui, N., Chen, H., & Li, M. (2015). Behavioral and pharmacological investigation of anxiety and maternal responsiveness of postpartum female rats in a pup elevated plus maze. *Behavioural Brain Research*, 292, 414–427.
- Zhao, C., & Li, M. (2010). C-Fos identification of neuroanatomical sites associated with haloperidol and clozapine disruption of maternal behavior in the rat. *Neuroscience*, 166, 1043–1055.
- Zhou, L., Liu, M. Z., Li, Q., Deng, J., Mu, D., & Sun, Y. G. (2017). Organization of functional long-range circuits controlling the activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus. *Cell Reports*, 18, 3018–3032.

Serotoninergeric mechanisms in maternal behavior

CHEN Leilei; NIE Lina; LI Yu; CHENG Peng; LI Ming; GAO Jun

(School of Psychology, the Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract: Maternal behavior is a complex social behavior which is essential for the survival and development of the offspring. Many progresses have been made in recent decades on the neurobiological mechanisms of maternal behavior, especially in rodents. The present study focuses on the serotonin system, a major neurotransmitter system that has not received enough attention in this field. We first provide a brief overview of rat maternal behavior and the basic functions of the serotonin system. Next, we review recent work on the role of serotonin in the mediation of maternal behavior, focusing on the specific receptor subtypes. We examine evidence concerning the physio-psychological and neuroanatomical, neurochemical and neuroendocrine mechanisms of serotonin and the related gene regulation. Finally, we point out several future research directions, one of which concerns the potential interactions between serotonin and other neurochemicals, such as dopamine and oxytocin in the regulation of maternal behavior.

Key words: serotonergic system; maternal behavior; neuronal circuit; hormone