

Roles of Opioid System in Maternal Behavior

Yu Li, Jun Gao

Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing
Email: 13272682250@163.com

Received: Sep. 2nd, 2018; accepted: Sep. 18th, 2018; published: Sep. 25th, 2018

Abstract

Maternal behavior is an important instinctive behavior which is essential for the health of mothers and the survival and development of the offspring. Many existing studies have elucidated the neurobiological mechanisms of maternal behavior, but less is known about the roles of opioid system in maternal behavior. The present article focuses on the opioid system, a widespread neurotransmitter system that has received insufficient attention in this field. We first provide a brief overview of the basic functions of the opioid system and maternal behavior in mammals. Next, we review recent work on the role of opioid system in the mediation of maternal behavior, focusing on the central neural mechanisms. Finally, we point out several future research directions, one of which is the neural circuits and physiological and psychological mechanisms of opioid system in the regulation of maternal behavior.

Keywords

Maternal Behavior, Opioid System, Opioid Receptor, Opioid Agonism, Opioid Antagonism

阿片系统参与调控母性行为

李 钰, 高 军

西南大学心理学部, 重庆
Email: 13272682250@163.com

收稿日期: 2018年9月2日; 录用日期: 2018年9月18日; 发布日期: 2018年9月25日

摘 要

哺乳动物的母性行为是一种重要本能行为, 对母亲健康和子代的生存发展都具有重要意义。现有研究对母

性行为的神经生物学机制进行了深入探索, 但对其阿片系统调控机制了解尚不充分。本文综述了阿片系统调控母性行为的相关进展。首先简要介绍了阿片系统的基本功能及哺乳动物母性行为, 随后重点阐述了阿片系统调控母性行为的中枢神经机制方面的进展。最后指出未来的研究需要加强对阿片系统调控母性行为的神经环路和生理心理机制的研究。

关键词

母性行为, 阿片系统, 阿片受体, 阿片受体激动剂, 阿片受体拮抗剂

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

母性行为是哺乳动物母亲为后代提供生存保障的重要的行为组合。它涉及到许多不同环路中的激素、神经递质以及神经肽系统的活动, 而阿片系统是调控母性行为的关键神经肽系统之一。研究表明母婴接触等亲社会交往活动会促进内啡肽(内源性阿片受体配体, 主要激活 μ 和 δ 受体)的释放(Machin & Dunbar, 2011), 但外周注射高剂量吗啡(主要激动 μ 受体, 对 κ 受体有微弱的激活作用)以及 μ 受体选择性激动剂会破坏母性行为的表达(Bridges & Grimm, 1982; Grimm & Bridges, 1983; Mann, Kinsley, & Bridges, 1991a)。Panksepp 提出社会依恋(BOTSA, Brain Opioid Theory of Social Attachment)的脑内阿片理论来解释这一矛盾的过程。该理论预测: 社会孤立会导致体内阿片系统活动变低, 从而促使个体寻求社会接触。而社会接触会导致母亲脑内内源性阿片肽的释放, 得到消费性奖赏, 从而产生欣快以及满足相关的情感(Machin & Dunbar, 2011), 并最终停止社会接触而转向其它行为。此外内源性阿片肽在体内快速降解且不会产生耐受的事实表明个体需要不断寻求与奖赏性物体的接触来避免戒断症状(依恋的物体消失时产生分离焦虑或者抑郁等情绪状态)的产生。而母婴依恋作为社会依恋的一种特殊形式, 也会导致阿片肽释放。当脑内阿片肽含量较低时, 母亲寻求母婴接触的动机增强; 而当内啡肽含量到达一定程度后, 母亲在母婴交流过程中得到满足感而开始进行其它活动(Machin & Dunbar, 2011; Panksepp, Nelson, & Siviy, 2010)。社会依恋的脑内阿片理论为我们理解阿片系统如何调控母性行为提供了一个框架, 但具体机制仍需要进一步研究。本综述的目的就是总结关于阿片系统调控母性行为的研究结果, 并进一步揭示阿片系统在母性行为全程中所起的作用。

2. 阿片系统与母性行为的联系

2.1. 阿片系统

阿片受体属于 G 蛋白偶联受体, 主要有 μ 、 δ 和 κ 三种亚型, 其内源性配体分别为脑啡肽、内啡肽以及痛啡肽(Pellissier, Gandía, Laboute, Becker, & Merrer, 2017)。孤啡肽受体及其内源性配体孤啡肽发现的相对较晚, 在 20 世纪 90 年代被发现。阿片受体在神经元上主要起抑制性作用, 即当内源性阿片肽激活某些神经元上相对应的阿片受体时可以使所在的神经元超级化从而抑制神经元的活性(Feng et al., 2012)。三种主要受体亚型的分布以及功能如下: μ 受体主要分布于脑干以及内侧丘脑区域, 参与了脊髓疼痛抑制、呼吸抑制、欣快、镇静、胃肠蠕动减少以及生理依赖等生理过程。 κ 受体在间脑的边缘以及其他区域、脑干和脊髓有分布, 参与了脊髓疼痛抑制、镇静、呼吸困难、依赖、烦躁不安以及呼吸困难

等生理过程。 δ 受体在脑中广泛分布, 它们的效应尚未被研究, 可能参与致幻以及烦躁不安等生理过程 (Trescot, Datta, Lee, & Hansen, 2008)。

阿片类药物用于泛指所有能作用于阿片受体的化合物, 进行实验研究时通常使用自然发现或人工合成的能作用于阿片受体的阿片类药物来增强或降低体内阿片系统的活动水平。实验研究中常用的阿片类药物有吗啡(主要激动 μ 受体, 对 κ 受体有微弱的激活作用), 纳洛酮(主要的 μ 和 κ 受体拮抗剂, 对 δ 受体有微弱的拮抗作用), 纳曲酮(主要的 μ 和 κ 受体拮抗剂, 对 δ 受体有微弱的拮抗作用), DAGO (D-ala2NMe-Phe4, glyol5-enkephalin, μ 受体选择性激动剂), DPDPE (D-Pen2, D-Pen5-enkephalin, δ 受体选择性激动剂), U50488H (trans-3,4-dichloro-N-methylN-[2-(1-pyrrolidinyl)-cyclohexyl]-benzeneacetamide methanesulfonate, κ 受体选择性激动剂)等 (Trescot et al., 2008)。

2.2. 母性行为

对于哺乳动物而言, 母性行为是一种本能行为。不管是非人类哺乳动物还是人类, “成为母亲”这个过程都涉及到复杂的神经与生理心理基础的变化。情绪、动机以及执行功能等过程都是影响母性行为正常表达的重要心理功能 (Lonstein, Lévy, & Fleming, 2015)。心理功能的正常运行需要某些关键脑区的正常活动: 母性行为的启动需要激活基底前脑(内侧视前区/终纹床核, medial pre-optic area/ bed nucleus of stria terminalis)从而产生母性动机; 嗅球(olfactory bulb)及其附属区域参与了母性行为选择性的调控(自然条件下母亲是否哺乳与自己无血缘关系的幼崽); 中脑多巴胺系统主要调控幼崽奖赏性; 杏仁核(Amygdala)以及下丘脑(hypothalamus)主要参与了母亲的情绪调节; 皮层主要参与母亲的执行功能的调控 (Feldman, 2016)。这些关键脑区正常以及协同的活动涉及到一些重要神经递质或肽类系统的活动, 而阿片系统则是其中之一。

一般情况下雌性哺乳动物在经历分娩后母性行为会迅速启动并由经验长期维持 (Elyada & Mizrahi, 2015), 而未经历过分娩的雌性哺乳动物一般很难自发表现出母性行为, 但通过敏化方法或者激素诱导的方法也可以使某些种类的未孕雌性动物表现出母性样行为。敏化过程指的是将未孕雌性动物持续暴露在有幼崽的环境中并诱导出母性样行为的过程 (Lonstein, Wagner, & De Vries, 1999; Rosenblatt, 1967), 该过程发生难易程度取决于动物品系、性别、年龄等条件。大小鼠是实验研究中的一种模式动物, 未孕雌性的母性行为较容易被诱导出。而山羊之类的早成物种母亲若未经分娩则很难被诱导出母性行为 (Keverne & Kendrick, 1991)。激素诱导指的是通过模拟妊娠终末激素的变化来诱导母性行为的产生 (Stolzenberg & Champagne, 2016)。前人实验中不仅研究产后动物的母性行为, 还会研究未孕雌性甚至雄性等非母亲被诱导出的母性行为, 这样能够使我们全面理解母性行为表达的生物学基础。

2.3. 阿片系统与母性行为的联系

阿片系统广泛地分布于母性行为调控环路中, 调控许多能够影响母性行为的重要生理功能。前人也曾提出过社会依恋的阿片脑理论(BOTSA, Brain Opioid Theory of Social Attachment)来解释内源性阿片系统在母性行为中的重要作用, 即促使母性行为向其它恢复与维持自身母性抚养能力(例如捕食)的适应性行为转换。所以该理论强调是脑内阿片系统活动的动态变化在调控母性行为表达与母性能力维持的最优化转换中的关键性 (Panksepp et al., 2010)。现有研究发现中脑导水管灰质是调控这种转换的关键脑区 (Klein et al., 2014)。

3. 阿片系统对母性行为的调控

3.1. 妊娠及分娩: 阿片系统的作用

雌性动物妊娠过程中伴随着阿片系统的动态变化: 即孕期上升, 分娩时达到峰值, 分娩之后急剧下

降, 哺乳期回到妊娠前水平(Petraglia et al., 1985; Wardlaw & Frantz, 1983)。

妊娠过程中雌性体内阿片系统活动上调能够增强对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal axis)以及催产素释放的抑制作用, 使得下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴活性以及体内催产素含量处于低水平(Brunton et al., 2005; Hammer Jr. & Bridges, 1987; Li, Ericsson, & Sawchenko, 1996)。这种效应对母亲以及胎儿来说具有保护作用。因为母体中下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴过度激活会导致胎儿发育异常(Brunton & Russell, 2008), 所以阿片系统对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的抑制增强可以降低这一风险。而孕期催产素过早分泌可能导致早产(Brunton & Russell, 2010; Russell & Brunton, 2006), 所以内源性阿片系统活动对催产素释放强的抑制作用会降低婴儿早产的风险。此外, 孕期抑制催产素的释放还可以使催产素累积起来, 从而在分娩时进行反射性分泌从而促进分娩的顺利进行(Russell, Leng, & Douglas, 2003)。综上, 孕期阿片系统活动上升对于胎儿的发育和分娩有着至关重要的作用。

3.2. 阿片系统对母性行为的调控

母性行为是一种一经分娩便立即发生并依赖于经验的长期维持的行为。产后阿片系统活动的迅速降低可能是母性行为快速启动以及后期维持的必要条件。大量研究表明, 系统激活 μ 阿片受体会破坏母性行为的启动和维持, 而 κ 或 δ 受体激动剂则没有这种破坏作用。

3.2.1. 阿片系统调控母性行为的启动

研究表明分娩时用纳洛酮(主要的 μ 和 κ 受体拮抗剂, 对 δ 受体有微弱的拮抗作用)拮抗阿片受体会破坏母鼠胎盘清理行为, 但不影响其他母性行为的表达(Mayer, Faris, Komisaruk, & Rosenblatt, 1985); 而激活 μ 阿片受体则会破坏母性行为的快速启动。Robert S. Bridge 和 Cordelia T. Grimm 等人利用激素诱导的方法来激发未育母鼠的母性行为, 同时外周注射 5 mg/kg 吗啡(阿片受体激动剂, 主要激活 μ 阿片受体, 对 κ 受体有微弱的激活作用)会减慢大鼠母性行为启动, 延长母鼠接触以及衔回幼崽的潜伏期, 增加非母性行为(Kinsley & Bridges, 1988; Sobor et al., 2011); 0.5 mg/kg 的纳洛酮盐酸溶液(μ 和 κ 阿片受体拮抗剂)能够反转这种破坏作用(Bridges & Grimm, 1982; Grimm & Bridges, 1983)。青春期大鼠由于处于激素变化迅速的时期, 所以容易表现出无性别差异的抚养样行为, 而吗啡也能够破坏青春期大鼠抚养样行为的启动(Kinsley, Wellman, Carr, & Graham, 1993)。所以分娩后阿片系统活动下降可能是母性行为正常表达的必要条件, 但刚分娩时仍需维持高水平的阿片系统活动从而增强母鼠的痛觉阈限并促使母鼠完成胎盘清理行为。

山羊是只会抚育与自己有直接血缘关系的羊羔, 对陌生羊羔会表现出忽视甚至攻击行为, 所以山羊母性行为的诱导难于大鼠。且分娩对于山羊母性行为的表达至关重要, 未经历分娩的山羊不可能表达出母性行为。有研究表明吗啡注射能够抑制有山羊对陌生幼崽的攻击行为并增强接受行为(Keverne & Kendrick, 1991)。这可能由于内源性阿片肽可能直接或间接参与了对幼崽反感环路的抑制而减弱了攻击行为。由上推测阿片系统对母性行为的影响可能是双向的, 即在某些脑区中需要降低活动而在另外一些脑区中需要提高活动以保证母性行为的正常进行。

3.2.2. 阿片系统调控母性行为的维持

一般情况下, 哺乳动物母性行为一经建立便会持久发生, 母性经验主导了母性行为的维持。研究表明哺乳期早期用纳洛酮(主要的 μ 和 κ 受体拮抗剂, 对 δ 受体有微弱的拮抗作用)拮抗阿片受体会延长母鼠哺乳幼崽的时间(Byrnes, Rigerio, & Bridges, 2000); 母性行为启动之后系统注射高剂量(>5 mg/kg)的吗啡会暂时性降低母鼠母性行为的质量, 影响完整母性行为的表达(测试阶段内完整地衔回, 组织以及哺乳 6 只幼崽), 破坏青春期大鼠的抚养样行为(Kinsley et al., 1993); 但低浓度时(0.625, 1.25 和 2.5 mg/kg)没有

该破坏作用(Kinsley & Bridges, 1988)。注射纳洛酮(主要的 μ 和 κ 受体拮抗剂, 对 δ 受体有微弱的拮抗作用)能够反转高浓度吗啡的破坏作用(Bridges & Grimm, 1982; Grimm & Bridges, 1983)。有研究者利用嗅觉偏好范式测试经吗啡或生理盐水处理的母鼠对幼崽气味的偏好性, 结果发现吗啡注射会导致母鼠反感幼崽的气味, 据此推测阿片系统活动上调可能部分通过增强了母鼠对幼崽的反感而破坏母性行为(Kinsley, Morse, Zoumas, Corl, & Billack, 1995)。

母婴依恋关系的建立对于维持母性行为具有重要作用, 而阿片系统在母婴依恋的调节中起重要的作用。产后八个月左右给母亲注射纳洛酮能够增强母婴之间的依恋, 而急性注射吗啡能够降低母婴之间的依恋(Kalin, Shelton, & Lynn, 1995)。海洛因(阿片类毒品, μ 受体激动剂)会减少在熟悉环境中对婴儿呼唤的反应, 但不影响母猴在危险环境中对婴儿呼唤的反应(Misiti, Turillazzi, Zapponi, & Loizzo, 1991)。这些研究符合社会依恋的脑阿片理论的预测, 即母婴关系的维持需要阿片系统适宜程度的激活, 但是过高水平的激活会导致母亲在母婴关系中得到“满足”, 从而停止母性行为, 并进行其他行为(Panksepp et al., 2010)。此外吗啡能够减弱母鼠产后攻击行为(Kinsley & Bridges, 1986)这一事实也能从侧面印证这一理论, 即注射海洛因之后安全环境中的母亲对于婴儿的状态有一种“安心”的感觉而会降低对婴儿周围环境以及婴儿信息的警觉, 并忽视婴儿的呼唤。而危险环境中海洛因未能影响母猴的母婴依恋这一结果提示我们阿片系统的活动在不同环境中具有一定的动态变化, 危险环境可能降低母猴体内阿片系统的基线活动水平, 提高母猴对婴儿的警觉性从而不会忽视婴儿呼唤。

3.3. 阿片成瘾如何影响母性行为

大多数的止痛药是阿片制剂, 但阿片制剂的成瘾性是它有误用和滥用的风险, 这些特点使得阿片制剂使用和管理变得复杂(Owen, 2014)。2013年由美国药物滥用和精神健康管理局发起的全国药物使用与健康调查发现在18~45岁的女性群体中, 有5%的人报告在近一个月内使用过处方阿片类药物, 超过70%对阿片类物质产生了依赖的妇女处于生育年龄。妊娠期使用阿片类物质的趋势似乎在上升, 从2000年17%的使用率到2007年的23%(Devane, 2015)。不可否认的是阿片类药物使用在许多疾病中所起的作用, 但数十年的研究也表明阿片类药物的使用或滥用与许多母亲和胎儿疾病的发病率以及致死率显著正相关(Devane, 2015)。所以, 女性特别是妊娠期女性阿片类药物的使用是一个至关重要的社会问题, 它关乎母亲以及后代的健康发展。

总的来说, 成瘾属于一种脑部疾病, 即包括奖赏环路在内的某些部分的中枢神经系统的功能失调。阿片成瘾的产生是由于重复暴露于阿片类物质环境中而导致内源性阿片系统的适应性变化, 并最终发展为耐受以及生理依赖(Trigo, Martin-Garcia, Berrendero, Robledo, & Maldonado, 2010)。它会对母亲个人的发展以及母性行为的质量产生方方面面的影响。许多研究表明药物成瘾会导致母亲情绪障碍产生以及抚养行为的异常。动物研究发现孕期给雌性母鼠持续注射吗啡会破坏其产后的母性行为(Slamberova, 2012)。人类研究表明母亲成瘾会通过直接影响影响抚养卷入度(对孩子的活动感兴趣的水平)而降低母性行为的质量(Suchman & Luthar, 2000)。此外阿片成瘾可能通过影响五羟色胺系统功能而导致家族性抑郁障碍的发生(Gerra et al., 1997)。成瘾母亲在产后会产生更高水平的抚养焦虑, 更容易为家庭中的繁琐事情感到烦躁(Sarfi, Smith, Waal, & Martin Sundet, 2011)。这些阿片成瘾的负性影响均提示我们研究成瘾母亲母性行为以及阿片系统如何调控母性行为的重要意义。而现有研究尚不充足, 需要更具体地研究阿片系统功能失调如何直接或间接通过其他递质系统影响母性行为。这些研究结果既能为青少年女性以及母亲如何使用阿片类止痛药提供临床指导, 也可以为了改善成瘾母亲母性行为以及对其进行心理干预提供理论帮助。

4. 阿片系统调控母性行为的中枢机制

4.1. 神经受体机制

研究者发现系统激活以及内侧视前区(medial pre-optic area)局部激活 μ 阿片受体而破坏母性行为, 而激活腹侧被盖区(VTA, ventral tegmental area)的 μ 阿片受体则会促进母性行为的表达。而外周激活 δ 和 κ 受体不影响母性行为(Mann, Kinsley, & Bridges, 1991b; Mann, Pasternak, & Bridges, 1990; Thompson & Kristal, 1996; Wellman et al., 1997)。在中枢并非只有 μ 阿片受体参与调控母性行为。有研究者发现中脑导水管灰质(PAG, periaqueductal grey)处的 μ 和 κ 受体的协同作用在母鼠哺乳期的行为转变(母性行为 vs 捕食行为)中起了重要的作用: 注射吗啡同时激动导水管灰质的 μ 和 κ 受体会破坏母性行为且不影响捕食行为, 但单独注射 μ 和 κ 受体选择性激动剂则无此效果。注射吗啡的同时拮抗 μ 而非 κ 受体, 即 μ 受体低活性, κ 受体高活性的情况下会破坏捕食行为。而单独拮抗 κ 受体会促进捕食行为以及 μ 受体的表达(Klein et al., 2014; Teodorov et al., 2008)。这些结果说明 μ 和 κ 的动态变化过程可能参与调控母性行为与非母性行为的平衡。 δ 阿片受体和孤啡肽阿片受体也参与调控情绪调节、药物奖赏、抑制性控制以及学习过程(Chu & Kieffer, 2013; Witkin et al., 2014), 但尚无研究发现它们如何参与调控母性行为。

4.2. 阿片系统对母性行为的双向调控

阿片系统在中枢神经系统中属于分布最广泛的肽类传输系统之一(Feng et al., 2012), 它对母性行为的调控具有双向性, 即在某些脑区中激活阿片受体会促进母性行为, 而在另外的脑区中则会抑制母性行为。

4.2.1. 阿片系统对母性行为的促进: 增强幼崽奖赏性

中脑多巴胺系统能够协同幼崽奖赏性以及母性行为, 使得母性行为正常表达(Lonstein et al., 2015)。中脑多巴胺系统源于腹侧被盖区(VTA, ventral tegmental area), 并主要投射至伏隔核(NAc, nucleus accumbens)。有研究表明母鼠与幼崽接触之前以及接触时, 多巴胺在伏隔核的核区和壳区的释放均会增加(Afonso, King, Chatterjee, & Fleming, 2009; Afonso, King, Novakov, Burton, & Fleming, 2011; Afonso, Shams, Jin, & Fleming, 2013; Hansen, Bergvall, & Nyiredi, 1993; Pereira & Morrell, 2011)。相反多巴胺释放的增多也会促进了母性行为的主动成分, 如幼崽衔回行为; 抑制该系统会促进被动成分, 例如哺乳行为(Stern & Lonstein, 2001)。而用吗啡激活腹侧被盖区的阿片受体能够加速母性行为的敏化过程(Devine, Leone, Pocock, & Wise, 1993), 纳洛酮会抑制这种作用(Thompson & Kristal, 1996)。这种促进作用可能由于吗啡激活了位于腹侧被盖区中 γ -氨基丁酸(GABA)能中间神经元上的 μ 以及 δ 阿片受体而解除其多巴胺神经元的抑制从而促进多巴胺的释放(Trigo et al., 2010), 增强了幼崽奖赏性。

尚无研究证明伏隔核中的阿片系统如何调控母性行为, 但激活伏隔核核区的 μ 和 δ 受体均能增加多巴胺的释放(Trigo et al., 2010), 所以推测激活伏隔核核区的 μ 和 δ 受体可能会增强幼崽奖赏性并促进母性行为。此外, 伏隔核与腹侧苍白球(VP, ventral pallidum)之间交互连接参与调控幼崽衔回以及舔舐的执行过程(Numan, 1988; Numan et al., 2005), 阿片系统是否能够参与这一调控过程尚有待研究。此外分娩时母亲与幼崽的交往确立了所谓的母性记忆(Byrnes & Bridges, 2000), 母性行为的维持也需要母性记忆的建立。伏隔核的多巴胺系统活动能影响母性行为的主动以及非主动成分之外, 还会影响母性记忆的巩固(Parada, King, Li, & Fleming, 2008)。阿片系统也参与了母性记忆的调控。研究发现, 分别在分娩前以及分娩后 3 小时阻断 μ 阿片受体均会破坏母性记忆的保持, 但在产后 24 小时则无破坏效果(Byrnes & Bridges, 2000)。阿片类药物对母性记忆的破坏作用是否通过伏隔核起作用需要进一步的验证。

4.2.2. 阿片系统对母性行为的抑制：母性行为转向非母性行为

雌性动物成为母亲之后需要兼顾幼崽以及自身的生存发育, 即在母性抚养行为以及捕食、休息等其他行为中不断进行最优化的转换, 中脑导水管灰质(PAG, periaqueductal grey)在这种转换过程中起了关键的调控作用。由母性抚养行为向其他行为的转换有助于母亲恢复抚养能力, 这种能力的恢复外在表现为母性行为的抑制。研究表明, 中脑导水管灰质是调控这种转换的关键脑区。将纳洛酮(主要的 μ 和 κ 受体拮抗剂, 对 δ 受体有微弱的拮抗作用)注入双侧中脑导水管灰质(Mirandapaiva, Ribeirobarbosa, Canteras, & Felicio, 2015)或者用天冬氨酸(NMDA, N-methyl-d-aspartate, 谷氨酸受体激动剂)损毁导水管灰质后, 外周或者脑室内注射吗啡均不会对母性行为产生破坏作用(Sukikara, Motaortiz, Baldo, Felicio, & Canteras, 2006)。这说明中脑导水管灰质是外源性阿片受体激动剂破坏母性行为的主要靶点。此外喙外侧导水管灰质中低水平的 μ 受体活动伴随的高水平的 κ 活动会抑制捕食行为, 反之促进捕食行为, 两种受体活动水平均很高的情况下则会破坏母性行为, 这个动态变化过程可能调控母性行为与非母性行为的平衡(Klein et al., 2014)。这些结果均可说明中脑导水管中的阿片系统在母性行为向非母性行为转换中所起的重要作用, 后期可以将其他非母性行为例如休息等指标作为一个因变量来进一步研究。

内侧视前区是调控哺乳动物的母性行为的关键脑区(Feldman, 2016), 自然条件下视前区中的阿片受体以及内啡肽(β -endorphin)含量在孕期最高, 分娩后便会迅速下降, 这一过程依赖于孕期雌激素的变化(Hammer Jr & Bridges, 1987)。直接将吗啡注入内侧视前区会破坏母鼠母性行为、未育成年雌鼠被诱导出的母性样行为以及青春期大鼠抚养样行为的表达(Rubin & Bridges, 1984; Stafissosandoz, Polley, Holt, Lambert, & Kinsley, 1998; Wellman et al., 1997), 该破坏效果类似于全身给药。研究表明多次妊娠经验能够降低内侧视前区对阿片肽的敏感性, 并减弱 μ 阿片受体激动剂对母性行为的破坏作用(Mann and Bridges 1992)。根据这些结果推测产后内侧视前区中阿片系统活动降低可能是母性行为正常表达的必要条件。此外, 有幼崽出现时内侧视前区的c-fos早期即刻基因的表达会增加, 但外周注射吗啡会阻止这种增加; 而在无幼崽出现时, 吗啡不会降低内侧视前区c-fos早期即刻基因表达的基线水平(Stafissosandoz et al., 1998)。结合内侧视前区在母性行为中的主要作用, 即主要通过激活奖赏环路或者抑制幼崽反感信息加工环路来诱导出母性动机(Feldman, 2016), 推测激活此处阿片受体而对母性行为的破坏可能是由破坏了这一调控过程而实现的。后续研究需要继续探究阿片受体在内侧视前区中起作用的机制以及验证内侧视前区与导水管灰质之间的联系, 即外周注射阿片受体激动剂是如何通过这两个脑区而破坏母性行为, 且这两个脑区之间是存在上下游关系还是分别通过不同环路影响母性行为。

5. 总结与展望

综上所述, 系统激活 μ 阿片受体会破坏母性行为。且在中枢中, 激活内侧视前区的 μ 受体以及同时激活中脑导水管中 μ 和 κ 受体的也能破坏母性行为(Klein et al., 2014; Rubin & Bridges, 1984; Stafissosandoz et al., 1998; Wellman et al., 1997), 它们起作用的机制存在一定的分离。激活内侧视前区的 μ 阿片受体可能主要通过抑制母性动机的诱导而破坏母性行为; 而中脑导水管灰质中的 μ 和 κ 受体之间的协同活动参与调节母性行为以及捕食行为的转换, 这种转换为母亲恢复恢复能力以更好进行抚养行为提供了可能。在中脑奖赏环路中的阿片系统的活动上升对于母性行为具有积极的调控作用, 即激活此处的阿片受体能够通过促进多巴胺的释放而增强幼崽奖赏性(Thompson & Kristal, 1996)。虽然腹侧被盖区的 μ 阿片受体激活能够增强幼崽奖赏性, 但全身给药激活 μ 阿片受体仍会破坏母性行为, 据此推测某关键脑区阿片系统活动上升切断了幼崽信息加工与奖赏信息加工之间的信息传递。内侧视前区在这一过程中可能起关键作用。

前人对于系统激活 μ 阿片受体对母性行为的破坏作用已有较清晰的认识, 但中枢调控母性行为的研

究尚不具体。之前研究关注点主要在三个脑区：内侧视前区(母性动机激发的关键脑区、腹侧被盖区(奖赏系统的关键脑区)、中脑导水管灰质(母性行为与非母性行为之间转换的关键脑区)。阿片系统在脑中广泛分布，已有的中枢研究尚不充分。未来研究可从如下几个层面深入进行：1) 从神经递质系统层面上看，阿片受体作为一种抑制性 G 蛋白偶联受体，它抑制所在神经元的活动，所以确定阿片受体与其他递质系统之间的交互作用有很重要的理论意义。例如已有研究表明了五羟色胺 2A 和 2C 受体在母性行为中的关键作用，即激活 2A 与 2C 受体均会破坏母性行为(Chen et al., 2014; Gao, Wu, Davis, & Li, 2018; Nie et al., 2018; 陈磊磊等, 2017)，而在人类被试中发现阿片成瘾可能通过影响五羟色胺系统功能而导致家族性抑郁障碍的发生(Gerra et al., 1997)，所以阿片系统与五羟色胺系统之间发生交互作用的神经生物学基础值得深入探究。2) 从脑区层面上来看，实验证据尚不全面。首先，奖赏环路中只观察了腹侧被盖区中阿片系统活动对母性行为的调控作用，而其他例如伏隔核和腹侧苍白球等关键脑区中阿片系统的活动对母性行为的调控尚无研究。其次，杏仁核以及额叶皮层等脑区是调控情绪、执行等心理功能的关键脑区，阿片系统在其中也很有可能参与了母性行为的调控，但尚无相关研究。3) 从环路层面上来看，阿片系统如何在环路中起作用从而调控母性行为有待探究。4) 从行为层面上看，需要利用多种行为范式以及分析方法观察阿片系统对于母亲的情绪、认知和动机等心理功能的调控作用。

雌性哺乳动物成为母亲之后需要不断在幼崽导向行为以及自身导向行为中进行最优化转换。这两种导向的行为之间的动态平衡对于幼崽或幼儿以及母亲的发展具有很重要的作用。当前有证据能证明阿片系统在导水管灰质中的动态变化对于母性行为和非母性行为的动态转换中的关键作用(Klein et al., 2014)，这个发现深化了 Panksepp 的社会依恋的脑内阿片理论(Panksepp, Nelson et al. 1994)，即强调的是阿片系统参与调控母性抚养能力的恢复，而非对母性行为的破坏。此外大部分阿片类物质具有一定的成瘾性，它们的不当使用能引起一系列社会问题。而阿片类物质在慢性疼痛治疗中的关键作用又使得人们对该类物质的管理变得复杂。近年来，由阿片类物质使用而引起的公众健康问题被大量报导。动物和人类研究均表明阿片成瘾会影响母亲自身的健康发展以及母性行为的正常表达。所以充分研究处方阿片类物质的使用方式以避免药物依赖的形成，成瘾母亲的治疗以及生理和行为改变具有重要的社会、临床和理论意义。而现有研究尚不深入，需要结合人类临床研究以及动物研究等多方面的研究来充分了解阿片成瘾对母性行为的调控机制，寻找对阿片成瘾造成的不利后果进行控制的手段。

致 谢

在本篇综述的撰写中，我得到了高军副教授的精心指导，不管是从开始定方向还是在查资料准备的过程中，一向都耐心地给予我指导和意见，使我在文章构思及撰写中文综述都有了较大提高；同时也显示了老师高度的敬业精神和责任感。在此，我对高军副教授表示诚挚的感谢以及真心的祝福。此外，也对本实验室的同门以及师兄师姐师弟师妹们衷心的感谢，他们为我论文撰写提供了许多宝贵的意见。

参考文献

- 陈磊磊, 聂莉娜, 李钰, 程鹏, 李鸣, 高军(2017). 五羟色胺系统对母性行为的调控及其机制. *心理科学进展*, 25(12), 2089-2098
- Afonso, V. M., King, S. J., Novakov, M., Burton, C. L., & Fleming, A. S. (2011). Accumbal Dopamine Function in Postpartum Rats that Were Raised without Their Mothers. *Hormones & Behavior*, 60, 632-643.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.08.016>
- Afonso, V. M., King, S., Chatterjee, D., & Fleming, A. S. (2009). Hormones that Increase Maternal Responsiveness Affect Accumbal Dopaminergic Responses to Pup- and Food-Stimuli in the Female Rat. *Hormones & Behavior*, 56, 11-23.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.02.003>
- Afonso, V. M., Shams, W. M., Jin, D., & Fleming, A. S. (2013). Distal Pup Cues Evoke Dopamine Responses in Hormonal-

- ly Primed Rats in the Absence of Pup Experience or Ongoing Maternal Behavior. *Journal of Neuroscience*, 33, 2305-2312. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2081-12.2013>
- Bridges, R. S., & Grimm, C. T. (1982). Reversal of Morphine Disruption of Maternal Behavior by Concurrent Treatment with the Opiate Antagonist Naloxone. *Science*, 218, 166-168. <https://doi.org/10.1126/science.7123227>
- Brunton, P. J., & Russell, J. A. (2008). The Expectant Brain: Adapting for Motherhood. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 11-25. <https://doi.org/10.1038/nrn2280>
- Brunton, P. J., & Russell, J. A. (2010). Endocrine Induced Changes in Brain Function during Pregnancy. *Brain Research*, 1364, 198-215. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.062>
- Brunton, P., Meddle, S., Ma, S., Ochedalski, T., Douglas, A., & Russell, J. (2005). Endogenous Opioids and Attenuated Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Responses to Immune Challenge in Pregnant Rats. *Journal of Neuroscience*, 25, 5117-5126. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0866-05.2005>
- Byrnes, E. M., & Bridges, R. S. (2000). Endogenous Opioid Facilitation of Maternal Memory in Rats. *Behavioral Neuroscience*, 114, 797-804. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.114.4.797>
- Byrnes, E. M., Rigerio, B. A., & Bridges, R. S. (2000). Opioid Receptor Antagonism during Early Lactation Results in the Increased Duration of Nursing Bouts. *Physiology & Behavior*, 70, 211-216. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(00\)00231-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(00)00231-6)
- Chen, W., Zhang, Q., Su, W., Zhang, H., Yang, Y., Qiao, J. et al. (2014). Effects of 5-Hydroxytryptamine 2C Receptor Agonist MK212 and 2A Receptor Antagonist MDL100907 on Maternal Behavior in Postpartum Female Rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 117, 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.11.034>
- Chu, S. C. P., & Kieffer, B. L. (2013). Delta Opioid Receptors in Brain Function and Diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 140, 112-120. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.06.003>
- Devane, C. L. (2015). An Epidemic of Opioid Prescriptions. *Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy*, 35, 241-242. <https://doi.org/10.1002/phar.1571>
- Devine, D. P., Leone, P., Pocock, D., & Wise, R. A. (1993). Differential Involvement of Ventral Tegmental Mu, Delta and Kappa Opioid Receptors in Modulation Of Basal Mesolimbic Dopamine Release: *In Vivo* Microdialysis Studies. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 266, 1236-1246.
- Elyada, Y. M., & Mizrahi, A. (2015). Becoming a Mother-Circuit Plasticity Underlying Maternal Behavior. *Current Opinion in Neurobiology*, 35, 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.06.007>
- Feldman, R. (2016). The Neurobiology of Mammalian Parenting and the Biosocial Context of Human Caregiving. *Hormones & Behavior*, 77, 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.10.001>
- Feng, Y., He, X., Yang, Y., Chao, D., Lazarus, L. H., & Xia, Y. (2012). Current Research on Opioid Receptor Function. *Current Drug Targets*, 13, 230-246. <https://doi.org/10.2174/138945012799201612>
- Gao, J., Wu, R., Davis, C., & Li, M. (2018). Activation of 5-HT2A Receptor Disrupts Rat Maternal Behavior. *Neuropharmacology*, 128, 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.09.037>
- Gerra, G., Caccavari, R., Zaimovic, A., Palladino, M., Chittolini, B., Giucastro, G., Brambilla, F. et al. (1997). Serotonergic Function in Mothers of Opioid Addicts: Correlation with Comorbid Depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96, 36-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1997.tb09902.x>
- Grimm, C. T., & Bridges, R. S. (1983). Opiate Regulation of Maternal Behavior in the Rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 19, 609-616. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(83\)90336-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(83)90336-2)
- Hammer Jr, H., & Bridges, R. S. (1987). Preoptic Area Opioids and Opiate Receptors Increase during Pregnancy and Decrease during Lactation. *Brain Research*, 420, 48-56. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)90238-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)90238-1)
- Hansen, S., Bergvall, Å. H., & Nyiredi, S. (1993). Interaction with Pups Enhances Dopamine Release in the Ventral Striatum of Maternal Rats: A Microdialysis Study. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 45, 673-676. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(93\)90523-V](https://doi.org/10.1016/0091-3057(93)90523-V)
- Kalin, N. H., Shelton, S. E., & Lynn, D. E. (1995). Opiate Systems in Mother and Infant Primates Coordinate Intimate Contact during Reunion. *Psychoneuroendocrinology*, 20, 735-742. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(95\)00023-2](https://doi.org/10.1016/0306-4530(95)00023-2)
- Keverne, E. B., & Kendrick, K. M. (1991). Morphine and Corticotrophin-Releasing Factor Potentiate Maternal Acceptance in Multiparous Ewes after Vaginal Stimulation. *Brain Research*, 540, 55. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90492-E](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90492-E)
- Kinsley, C. C., Wellman, J. B., Carr, D., & Graham, A. (1993). *Opioid Regulation of Parental Behavior in Juvenile Rats* (Vol. 44).
- Kinsley, C. H., & Bridges, R. S. (1986). Opiate Involvement in Postpartum Aggression in Rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 25, 1007-1011. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90078-X](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90078-X)

- Kinsley, C. H., & Bridges, R. S. (1988). Parity-Associated Reductions in Behavioral Sensitivity to Opiates. *Biology of Reproduction*, 39, 270. <https://doi.org/10.1095/biolreprod39.2.270>
- Kinsley, C. H., Morse, A. C., Zoumas, C., Corl, S., & Billack, B. (1995). Intracerebroventricular Infusions of Morphine, and Blockade with Naloxone, Modify the Olfactory Preferences for Pup Odors in Lactating Rats. *Brain Research Bulletin*, 37, 103. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(94\)00263-0](https://doi.org/10.1016/0361-9230(94)00263-0)
- Klein, M. O., Cruz, A. D. M., Machado, F. C., Picolo, G., Canteras, N. S., & Felicio, L. F. (2014). Periaqueductal Gray μ and κ Opioid Receptors Determine Behavioral Selection from Maternal to Predatory Behavior in Lactating Rats. *Behavioural Brain Research*, 274, 62-72. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.008>
- Li, H. Y., Ericsson, A., & Sawchenko, P. E. (1996). Distinct Mechanisms Underlie Activation of Hypothalamic Neurosecretory Neurons and Their Medullary Catecholaminergic Afferents in Categorically Different Stress Paradigms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 93, 2359-2364. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.6.2359>
- Lonstein, J. S., Lévy, F., & Fleming, A. S. (2015). Common and Divergent Psychobiological Mechanisms Underlying Maternal Behaviors in Non-Human and Human Mammals. *Hormones & Behavior*, 73, 156-185. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.011>
- Lonstein, J. S., Wagner, C. K., & De Vries, G. J. (1999). Comparison of the "Nursing" and Other Parental Behaviors of Nulliparous and Lactating Female Rats. *Hormones & Behavior*, 36, 242-251. <https://doi.org/10.1006/hbeh.1999.1544>
- Machin, A. J., & Dunbar, R. I. M. (2011). The Brain Opioid Theory of Social Attachment: A Review of the Evidence. *Behaviour*, 148, 985-1025. <https://doi.org/10.1163/000579511X596624>
- Mann, P. E., Kinsley, C. H., & Bridges, R. S. (1991a). Opioid Receptor Subtype Involvement in Maternal Behavior in Lactating Rats. *Neuroendocrinology*, 53, 487-492. <https://doi.org/10.1159/000125762>
- Mann, P. E., Kinsley, C. H., & Bridges, R. S. (1991b). Opioid Receptor Subtype Involvement in Maternal Behavior in Lactating Rats. *Neuroendocrinology*, 53, 487-492. <https://doi.org/10.1159/000125762>
- Mann, P. E., Pasternak, G. W., & Bridges, R. S. (1990). Mu 1 Opioid Receptor Involvement in Maternal Behavior. *Physiology & Behavior*, 47, 133-138. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90051-5)
- Mayer, A. D., Faris, P. L., Komisaruk, B. R., & Rosenblatt, J. S. (1985). Opiate Antagonism Reduces Placentophagia and Pup Cleaning by Parturient rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 22, 1035-1044. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(85\)90314-4](https://doi.org/10.1016/0091-3057(85)90314-4)
- Mirandapaiva, C. M., Ribeirobarbosa, E. R., Canteras, N. S., & Felicio, L. F. (2015). A Role for the Periaqueductal Grey in Opioidergic Inhibition of Maternal Behaviour. *European Journal of Neuroscience*, 18, 667-674. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02794.x>
- Misiti, A., Turillazzi, P. G., Zapponi, G. A., & Loizzo, A. (1991). Heroin Induces Changes in Mother-Infant Monkey Communication and Subsequent Disruption of Their Dyadic Interaction. *Pharmacological Research*, 24, 93-104. [https://doi.org/10.1016/1043-6618\(91\)90069-A](https://doi.org/10.1016/1043-6618(91)90069-A)
- Nie, L., Di, T., Li, Y., Cheng, P., Li, M., & Gao, J. (2018). Blockade of Serotonin 5-HT_{2A} Receptors Potentiates Dopamine D₂ Activation-Induced Disruption of Pup Retrieval on an Elevated Plus Maze, But Has No Effect on D₂ Blockade-Induced One. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 171, 74-84. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.06.004>
- Numan, M. (1988). Neural Basis of Maternal Behavior in the Rat. *Psychoneuroendocrinology*, 13, 47-62. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(88\)90006-6](https://doi.org/10.1016/0306-4530(88)90006-6)
- Numan, M., Numan, M. J., Schwarz, J. M., Neuner, C. M., Flood, T. F., & Smith, C. D. (2005). Medial Preoptic Area Interactions with the Nucleus Accumbens-Ventral Pallidum Circuit and Maternal Behavior in Rats. *Behavioural Brain Research*, 158, 53-68. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.08.008>
- Owen, J. A. (2014). Pharmacists' Role in Addressing Opioid Abuse, Addiction, and Diversion. *Journal of the American Pharmacists Association*, 54, e5-e15. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2014.13101>
- Panksepp, J., Nelson, E., & Siviy, S. J. A. P. D. (2010). Brain Opioids and Mother-Infant Social Motivation. *Acta Paediatrica*, 83, 40-46.
- Parada, M., King, S., Li, M., & Fleming, A. S. (2008). The Roles of Accumbal Dopamine D₁ and D₂ Receptors in Maternal Memory in Rats. *Behavioral Neuroscience*, 122, 368-376. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.122.2.368>
- Pellissier, L. P., Gandía, J., Laboute, T., Becker, J. A. J., & Merrer, J. L. (2017). μ Opioid Receptor, Social Behaviour and Autism Spectrum Disorder: Reward Matters. *British Journal of Pharmacology*, 175, 2750-2769. <https://doi.org/10.1111/bph.13808>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02200.x>
- Petraglia, F., Baraldi, M., Giarrè, G., Fachinetti, F., Santi, M., Volpe, A., & Genazzani, A. R. (1985). Opioid Peptides of the

- Pituitary and Hypothalamus: Changes in Pregnant and Lactating Rats. *Journal of Endocrinology*, 105, 239-245. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1050239>
- Rosenblatt, J. S. (1967). Nonhormonal Basis of Maternal Behavior in the Rat. *Science*, 156, 1512-1514. <https://doi.org/10.1126/science.156.3781.1512>
- Rubin, B. S., & Bridges, R. S. (1984). Disruption of Ongoing Maternal Responsiveness in Rats by Central Administration of Morphine Sulfate. *Brain Research*, 307, 91-97. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)90464-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)90464-5)
- Russell, J. A., & Brunton, P. J. (2006). Neuroactive Steroids Attenuate Oxytocin Stress Responses in Late Pregnancy. *Neuroscience*, 138, 879-889. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.09.009>
- Russell, J. A., Leng, G., & Douglas, A. J. (2003). The Magnocellular Oxytocin System, the Fount of Maternity: Adaptations in Pregnancy. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 24, 27-61. [https://doi.org/10.1016/S0091-3022\(02\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S0091-3022(02)00104-8)
- Sarfi, M., Smith, L., Waal, H., & Martin Sundet, J. (2011). *Risks and Realities: Dyadic Interaction between 6-Month-Old Infants and Their Mothers in Opioid Maintenance Treatment* (Vol. 34).
- Slamberova, R. (2012). Drugs in Pregnancy: The Effects on Mother and Her Progeny. *Physiological Research*, 61, S123-S135.
- Sobor, M., Timár, J., Riba, P., Friedmann, T., Király, K. P., Gyarmati, S., Fürst, S. et al. (2011). Effects of Opioid Agonist and Antagonist in Dams Exposed to Morphine during the Perinatal Period. *Brain Research Bulletin*, 84, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.10.001>
- Stafissosandoz, G., Polley, D., Holt, E., Lambert, K. G., & Kinsley, C. H. (1998). Opiate Disruption of Maternal Behavior: Morphine Reduces, and Naloxone Restores, c-fos Activity in the Medial Preoptic Area of Lactating Rats. *Brain Research Bulletin*, 45, 307-313. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(97\)00375-4](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(97)00375-4)
- Stern, J. M., & Lonstein, J. S. (2001). Neural Mediation of Nursing and Related Maternal Behaviors. *Progress in Brain Research*, 133, 263. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(01\)33020-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(01)33020-0)
- Stolzenberg, D. S., & Champagne, F. A. (2016). Hormonal and Non-Hormonal Basis of Maternal Behavior: The Role of Experience and Epigenetic Mechanisms. *Hormones & Behavior*, 77, 204-210. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.07.005>
- Suchman, N. E., & Luthar, S. S. (2000). Maternal Addiction, Child Maladjustment and Socio-Demographic Risks: Implications for Parenting Behaviors. *Addiction*, 95, 1417-1428. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2000.959141711.x>
- Sukikara, M. H., Motaortiz, S. R., Baldo, M. V., Felício, L. F., & Canteras, N. S. (2006). A Role for the Periaqueductal Gray in Switching Adaptive Behavioral Responses. *Journal of Neuroscience*, 26, 2583-2589. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4279-05.2006>
- Teodorov, E., Tomita, A. T., Banon, G. P., Gil, I. G., Bernardi, M. M., & Felício, L. F. (2008). Behavioral Effects of Acute Stimulation of Kappa-Opioid Receptors during Lactation. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90, 534-539. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.04.008>
- Thompson, A. C., & Kristal, M. B. (1996). Opioid Stimulation in the Ventral Tegmental Area Facilitates the Onset of Maternal Behavior in Rats. *Brain Research*, 743, 184. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)01041-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)01041-4)
- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid Pharmacology. *Pain Physician*, 11, 133-153.
- Trigo, J. M., Martin-Garcia, E., Berrendero, F., Robledo, P., & Maldonado, R. (2010). The Endogenous Opioid System: A Common Substrate in Drug Addiction. *Drug Alcohol Depend*, 108, 183-194. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.10.011>
- Wardlaw, S. L., & Frantz, A. G. (1983). Brain Beta-Endorphin during Pregnancy, Parturition, and the Postpartum Period. *Endocrinology*, 113, 1664. <https://doi.org/10.1210/endo-113-5-1664>
- Wellman, J., Carr, D., Graham, A., Jones, H., Humm, J. L., Ruscio, M., Kinsley, C. H. et al. (1997). Preoptic Area Infusions of Morphine Disrupt and Naloxone Restores Parental-Like Behavior in Juvenile Rats. *Brain Research Bulletin*, 44, 183-191. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(97\)00111-1](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(97)00111-1)
- Witkin, J. M., Statnick, M. A., Rorickehn, L. M., Pintar, J. E., Ansonoff, M., Chen, Y., Ciccocioppo, R. et al. (2014). The Biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) Related to Obesity, Stress, Anxiety, Mood, and Drug Dependence. *Pharmacology & Therapeutics*, 141, 283-299. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.011>