

催产素在焦虑障碍相关疾病方面的研究进展

史琦 周萌萌 彭淼

110022 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院第二心理门诊

通信作者: 彭淼, Email: pengm@sj-hospital.org

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.03.013

【摘要】 适度的压力有利于个体的生存和发展, 但当压力水平超出个体所能承受范围或者反复暴露于压力下, 会导致慢性应激, 出现社会功能障碍, 增加精神疾病的风险, 尤其是焦虑障碍相关疾病。目前, 研究已经发现催产素能系统的失调与焦虑障碍相关疾病的发生和维持有关。现阐述催产素与焦虑障碍相关社会功能缺陷的关系、催产素在焦虑障碍相关疾病中的作用机制及相关研究进展与不足, 希望有助于提高对焦虑障碍相关疾病的理解, 为未来催产素系统的研究提供资料, 开发以催产素治疗为基础的个性化预防及治疗策略。

【关键词】 催产素; 社会认知; 焦虑障碍; 社交恐惧; 创伤后应激障碍

Research progress of oxytocin in anxiety disorders related diseases Shi Qi, Zhou Mengmeng, Peng Miao
The Second Psychological Clinic, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, China
Corresponding author: Peng Miao, Email: pengm@sj-hospital.org

【Abstract】 Moderate stress is beneficial to the survival and development of individuals. But it will lead to chronic stress, social dysfunction and increase the risk of mental illness, especially anxiety disorders and related disorders when the stress level beyond what an individual can bear or repeated exposure to stress. Current research has found that dysregulation of the oxytocinergic system is associated with the development and maintenance of anxiety related psychiatric disorders. This article describes the relationship between oxytocin (OXT) and anxiety disorder related social dysfunction, the mechanism of oxytocin in anxiety disorder related diseases, and the progress and deficiency of related research, hoping to help improve the understanding of anxiety disorder related diseases, provide information for the future research of oxytocin system, and develop individualized prevention and treatment strategies based on oxytocin treatment.

【Key words】 Oxytocin; Social cognition; Anxiety disorder; Social phobia; Post-traumatic stress disorder

催产素(oxytocin)是一种神经肽类激素,在中枢神经系统下丘脑室旁核、副核和视上核的大细胞和单细胞神经元中产生,并储存在垂体后叶分泌囊泡内。早期研究已经证实催产素在分娩过程、乳汁分泌和母性行为中的作用^[1-2]。随着研究的不断深入,又发现催产素还会广泛投射到如前扣带回皮层、弓状核、伏隔核、海马、杏仁核、丘脑、脑干在内的许多区域,并与分布于上述脑区的催产素受体(oxytocin receptor, OXTR)相互作用^[3-4],充分发挥催产素在社会行为和情绪调节过程中的作用。这些脑区几乎涵盖了脑内参与应激反应的区域,而应激反应过程参与了大部分精神心理疾病的发生和发展,尤其是焦虑障碍相关疾病,从神经结构方面反映出催产素与焦虑障碍相关疾病的关系。

催产素发挥作用离不开 OXTR 的调节和表达。

最新的研究发现,早年负性事件和 OXTR(rs53576)的交互作用会导致特定疾病如抑郁、焦虑、边缘性和反社会人格障碍的风险有所增加^[5]。OXTR 基因单核苷酸多态性(SNPs)与大脑区域的结构和功能改变有关,影响社交情绪的处理。这些研究进一步表明了催产素能系统对焦虑障碍相关疾病的调节作用。

一、催产素与焦虑障碍相关社会功能缺陷的关系

1. 催产素与社会行为: 催产素是调节各个物种的社会行为及其情感过程的重要物质。最初的动物研究揭示了催产素在哺乳、亲近婴儿以及母婴依恋形成等母性行为 and 关系建立中的作用及在中枢神经系统中调节社会行为的作用^[6]。催产素通过增强对环境线索的敏感性和注意力增加社会刺激的显著性,当环境中的社会暗示被解读为安全时,催产素似乎促进了社会性,产生积极的亲社会行为反应;

而当社会暗示被解读为不安全时,催产素似乎增加相关威胁环境线索的显著性,甚至诱导防御行为^[7-9]。所以,最新观点认为催产素对社会行为的影响是复杂的,并有环境因素的参与。功能良好的催产素能系统可以调节社会行为能力,从而降低个体发展为精神疾病的可能性,而催产素能系统的失调可能影响某些精神疾病如自闭症、饮食障碍、精神分裂症、情绪障碍等的症状。

2. 催产素与压力: 社会压力会激活下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴和杏仁核。HPA轴和杏仁核的激活导致了焦虑恐惧和社会行为缺陷,这种激活机制在许多精神疾病中普遍存在,如惊恐发作、急性应激反应、广泛性焦虑症、社交恐惧症、自闭症和精神分裂症等。参与应激反应的大脑区域包括前额叶皮质、下丘脑、脑干、海马、杏仁核、纹状体^[10]。催产素参与了杏仁核和下丘脑等大脑区域调节恐惧和压力反应,其通过抑制应激激素、降低杏仁核活性和HPA轴过度激活抑制压力反应的启动,调节与社会焦虑相关的注意过程,从而改善社交行为缺陷、焦虑行为和精神疾病症状^[11]。虽然在应激过程中催产素会发挥以上作用,但在没有急性应激源的情况下,催产素对基础皮质醇没有影响^[12]。因此,催产素在维持基本水平的焦虑中似乎未发挥主要作用,而是在系统的心理或生理激活过程中发挥作用。此外,催产素已被证明可以保护海马神经元免受慢性应激过程中糖皮质激素的毒性作用^[4],体现了催产素的长期保护效应。日常生活中,消极的社会互动是压力的常见原因。有研究发现,当男性之间互动时,催产素显著减弱了对消极的社会互动中杏仁核和前岛叶的激活,其可能会减少男性之间消极的社会互动的压力,而这些影响在女性与他人的互动中未被发现^[13]。研究结果体现了催产素的压力保护作用,但很可能存在性别差异。

二、催产素与焦虑障碍相关疾病

焦虑(anxiety)被定义为一种对非特定的威胁和未来的担忧。杏仁核和前额叶皮质参与了恐惧和焦虑等情绪反应。在显微镜下向小鼠杏仁核的中央核区注射催产素,可产生抗焦虑作用,这种积极作用可以被OXTR阻断剂消除^[14]。然而,在某些情况下,催产素与焦虑的增加有关,一项在小鼠中的研究表明,熟悉感可能是调节催产素对行为影响的关键因素,在熟悉的环境中,催产素具有抗焦虑性,而在不熟悉的环境中,催产素却增加了焦虑性^[15]。催产素的作用取决于各种环境因素(如一个熟悉的人的存在)和个体因素(如性别、是否患有精神疾病)^[2]。

因此,在探讨焦虑与催产素的关系时,要综合考虑多种复杂因素,不能一概而论。

1. 催产素与分离焦虑障碍(separation anxiety disorder): 分离焦虑障碍是指个体离开熟悉环境或与依恋对象分离时存在与年龄不适当的、过度的、损害行为能力的害怕或焦虑。在研究血浆催产素水平与分离焦虑的关系中发现,女性高血浆催产素水平与依恋焦虑水平升高相关^[16]。但是,在患有分离焦虑障碍的青少年与未诊断为分离焦虑障碍的临床焦虑青少年的研究中发现,唾液催产素水平显著降低,且唾液催产素水平与分离焦虑症状呈显著负相关^[17]。虽然研究没有统一定论,但无论血浆或唾液催产素水平都与依恋焦虑有一定相关性,所以未来催产素对于建立安全型依恋以及缓解分离焦虑的应用值得期待。

2. 催产素与特定恐惧症(specific phobias): 特定恐惧症是对某特定物品或情景的害怕,主要表现为预期焦虑、恐惧刺激引起的焦虑情绪、为减轻焦虑采取的回避行为。既往在健康受试者中使用催产素的两项研究表明,催产素减少了威胁性场景引起的杏仁核激活,并促进了恐惧记忆的消除^[18-19]。然而,一项关于蜘蛛恐惧症的研究采取恐怖刺激暴露前经鼻给予催产素的方法,之后在1周和1个月的随访时,患者自我报告症状增加,治疗效果不佳^[20]。因此,关于催产素在特定恐惧症中的应用还需更多深入研究。

3. 催产素与广泛性焦虑障碍(generalized anxiety disorder, GAD): GAD指对多种境遇的过分焦虑和担忧。一项研究发现,在进行即兴演讲任务之前,使用催产素可以减少焦虑症状和消极的自我评价^[21]。还有研究发现,接受催产素治疗并能得到朋友支持的女性在进行Trier社会压力测试(Trier Social Stress Test, TSST)之前和之后的焦虑和皮质醇水平较低,这表明催产素增强了社会支持的减压效果。此外,在虚拟TSST中,催产素组的参与者较安慰剂组的参与者感受到更高水平的支持^[22]。催产素的应用和社会支持的结合减少了人们在压力下的焦虑,使人们更平静,表明联合催产素的治疗较单独的社会支持更有效,提出了催产素治疗作为焦虑症行为治疗附加疗法的可能。催产素治疗还可以增加团体心理治疗的参与性^[23]。综上所述,给予催产素后焦虑感下降,对社会支持感受的增加、对刺激物的抵抗力增加可能促进治疗联盟的建立,并增强心理治疗过程中所需要的动机和信念。近期,一项大鼠研究结果表明,催产素的抗焦虑作用似乎是剂量依赖性的^[24]。也有研究发现,长期接触催产素可能会降低其抗焦虑作用^[25]。未来仍需要更多试验佐证催产素对GAD的长期疗效。

4. 催产素与社交焦虑障碍(social anxiety disorder, SAD): SAD的特点是明显而持久地害怕社交性情境或可能诱发使人感到尴尬的社交行为和活动,并伴随回避行为。鉴于催产素对社会功能和行为的影响,大部分关于催产素研究集中于SAD。一项关于恐惧面孔处理的功能磁共振成像研究发现,与健康对照组相比,SAD患者组的杏仁核、岛叶和前扣带回之间的功能连接降低,焦虑症状升高与这些区域间功能连接性降低存在关联。然而,鼻内应用催产素能正常化SAD患者组杏仁核、岛叶和前扣带回之间先前降低的连通性^[26]。社交焦虑症状越严重的SAD患者血浆中催产素水平越高^[27],这可能是因为在SAD患者中,高水平催产素分泌是一种减轻社交焦虑症状的代偿。另一项对SAD患者的研究中,催产素鼻内应用于焦虑程度较低的患者可增强以他人为导向的奖励动机,但在焦虑程度较高的患者中却无相同发现,这表明催产素的亲社会效应与症状严重程度相关^[28]。与SAD的相关研究还发现,血浆中催产素水平降低与不安全的依恋表现相关,而不安全的依恋表现与对社交情境的恐惧和逃避升高相关,这是成人社交功能障碍的两个重要方面^[29]。有研究预测,催产素可能成为预测社交焦虑障碍病程预后的生物标志物^[30]。准确识别面部表情和解读情绪的能力对社交互动非常重要。SAD患者很缺乏这方面的能力,而催产素能够增强情绪面部表情识别的准确性^[31]及共情的准确性^[32],增加眼神接触刺激的接近动机倾向^[33],这些都为改善SAD症状提供了帮助。

5. 催产素与惊恐发作: 惊恐发作(panic attack)是指反复的、有时不可预料的发作性焦虑、紧张或恐惧。很少有研究深入讨论催产素与惊恐发作的潜在联系。注射惊恐剂胆囊收缩素四肽(CCK-4)可导致外周血清催产素水平升高,且与惊恐症状的发生时间同步,然而,安慰剂注射也增加了催产素水平,证明了催产素具有独立的应激保护作用^[34]。由于发作性的病程特点,因此研究可能很难展开。

三、催产素与创伤后应激障碍

个体经历创伤事件后,约10%的个体发展为创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD),症状包括闪回、回避、认知和情绪变化以及过度觉醒。在对18例PTSD患者的初步研究中,鼻内应用催产素降低了PTSD的症状,改善了情绪,增加了社会互动的欲望^[35]。在遭受PTSD和情感创伤的研究对象中发现血液催产素水平的降低^[36],鼻内催产素已被证明可以提高社会认知能力如情感识别、人际信任和亲社会行为,而这些能力通常在PTSD患者中受损。

从神经生物学角度来看,PTSD与杏仁核对负面情绪刺激的过度活跃以及显著网络节点[即杏仁核、岛叶和背侧前扣带皮层(dACC)]的活动和连接性增强有关。此外,PTSD与腹内侧前额叶皮层(VMPFC)的低活性以及杏仁核和VMPFC之间的功能和结构连接减少有关,可能导致前额叶(PFC)对恐惧反应自上而下的控制减弱。在大脑中,催产素似乎可以增强杏仁核和额叶区域之间的连通性,并抑制杏仁核中的恐惧反应,这样反过来参与了情绪处理的自上而下的调节^[37]。因此,催产素加强额叶区域对杏仁核的抑制,并直接减少杏仁核的过度激活被认为是其治疗PTSD患者很有前景的机制。

有研究初步表明,在男性患者中,催产素有可能通过增强VMPFC对中央内侧杏仁核(CeM)的控制;而在女性患者中,则通过降低dACC对基底外侧杏仁核(BLA)的加工处理减少PTSD中杏仁核的焦虑和恐惧表达,表明潜在的PTSD相关的神经生物学机制存在性别差异^[38]。此外,研究发现鼻内应用催产素增强了男性PTSD患者识别身体动作的能力,但对患有PTSD的女性无增强作用^[39]。催产素也被发现能增强女性患者的同情心,而在男性患者及健康对照组中未被发现^[40]。催产素似乎对男性和女性PTSD患者产生了不同的影响,这意味着在这一人群中需要针对不同性别治疗。

在啮齿动物模型中,如果在创伤后立即给予催产素,则在创伤记忆的回忆方面产生短期的增加,而长期给予低剂量催产素有累积的抗焦虑作用,如短时间再次暴露于创伤后,再次注射催产素可长期减轻焦虑^[41]。创伤后早期反复鼻内应用催产素可以减少近期暴露于创伤患者后续PTSD症状的发展^[42]。这些发现表明,反复鼻内应用催产素对于存在PTSD高风险因素的个体而言是一种有希望的早期预防干预手段,提供了新的治疗策略。

四、小结

综上所述,催产素能够促进亲社会行为,具有抗焦虑、抗应激的效应,催产素能够减轻焦虑障碍相关疾病的部分症状,尤其在心理治疗相结合的情况下。但应用催产素的疗效可能因环境因素或个体生物学因素的影响而不同。催产素不易通过血-脑脊液屏障^[43],目前研究主要以鼻内喷剂给药的方式进行。一项评估催产素安全性的系统回顾显示,鼻内催产素短期且剂量范围在18~40 IU应用时,与受试者可检测的主观变化、不良反应以及不良结果无关^[44]。鼻内给药是很有前途的治疗方式,既能克服与血-脑脊液屏障有关的限制,提高药物的生物利用度,又能促进药效的快速启动,如鼻内抗抑郁

药物艾氯胺酮(esketamine)的上市是精神疾病治疗方面的一个新突破^[45]。

目前,研究中仍有一些待解决的问题。首先,焦虑障碍包含多种复杂症状,并且常与其他疾病共病,导致个体之间症状的差异,这样会给研究的样本收集及疗效评价增加困难。今后研究是否可以从精神病理学的症状维度对不同症状进行更客观和具体的分类,研究某类综合特征以及其遗传和环境风险因素,这样一方面可以增大样本量,另一方面也许能解释各个研究结论不一致的原因,有利于进一步探索疾病的机制。其次,仅少数研究调查了长期应用催产素治疗的效果,更多的研究只评估了单次的鼻内给药效果。依靠单次鼻内应用催产素改善核心症状是不可能的^[46],为了给鼻内催产素治疗焦虑症状提供更可靠的证据,继续研究长期给药与单次给药后效果是否相当以及长时间反复给药的安全性是必要的。再次,许多研究仅涉及外周催产素水平,但外周测量的催产素(即存在于血浆、唾液中的催产素)和中枢水平(即存在于脑脊液中的催产素)之间的关系尚不清楚^[47]。外周催产素水平可能并不代表相关大脑区域的催产素浓度,而且不同时间段血浆中催产素浓度的变化以及提取催产素的技术方法不同,都会导致结果有差异,因此,有必要开发更精准和统一的检测方法,明确具体情况下该物质的水平。

此外,在治疗方面,催产素对不同性别的焦虑障碍相关疾病的患者产生不同的效应^[13, 27, 40]。考虑到女性月经周期及生育问题,目前大部分的研究都以男性患者为主。然而,在现实人群中,女性焦虑症患病率明显高于男性,今后需要继续探索催产素对女性焦虑疾病患者的治疗作用,或许还能发现催产素水平的性别差异是否与人群患病率的性别差异有关。

未来研究需更大的样本量,考虑更多混杂因素以明确催产素对各类精神疾病的疗效。期待对催产素系统的研究能提高对焦虑障碍相关疾病的理解,催产素有潜力作为焦虑障碍相关疾病以及其他精神疾病的治疗新方法。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为史琦,文献查阅整理为史琦、周萌萌,论文审校修订为彭森

参 考 文 献

- [1] Kirsch P. Oxytocin in the socioemotional brain: implications for psychiatric disorders[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2015, 17(4): 463-476. DOI: 10.31887/DCNS.2015.17.4/pkirsch.
- [2] Baettig L, Baeumelt A, Ernst J, et al. The awareness of the scared-context dependent influence of oxytocin on brain function[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(6): 2073-2083. DOI: 10.1007/s11682-019-00143-2.
- [3] Jurek B, Neumann ID. The oxytocin receptor: from intracellular signaling to behavior[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3): 1805-1908. DOI: 10.1152/physrev.00031.2017.
- [4] Matsushita H, Latt HM, Koga Y, et al. Oxytocin and stress: neural mechanisms, stress-related disorders, and therapeutic approaches[J]. *Neuroscience*, 2019, 417: 1-10. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.07.046.
- [5] Byrd AL, Tung I, Manuck SD, et al. An interaction between early threat exposure and the oxytocin receptor in females: disorder-specific versus general risk for psychopathology and social-emotional mediators[J]. *Dev Psychopathol*, 2020. [Online ahead of print]. DOI: 10.1017/S0954579420000462.
- [6] Insel TR, Young LJ. The neurobiology of attachment[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2(2): 129-136. DOI: 10.1038/35053579.
- [7] Crespi BJ. Oxytocin, testosterone, and human social cognition[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2016, 91(2): 390-408. DOI: 10.1111/brv.12175.
- [8] Leppanen J, Ng KW, Tchanturia K, et al. Meta-analysis of the effects of intranasal oxytocin on interpretation and expression of emotions[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 78: 125-144. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.010.
- [9] Olivera-Pasilio V, Dabrowska J. Oxytocin promotes accurate fear discrimination and adaptive defensive behaviors[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 583878. DOI: 10.3389/fnins.2020.583878.
- [10] Sippel LM, Allington CE, Pietrzak RH, et al. Oxytocin and stress-related disorders: neurobiological mechanisms and treatment opportunities[J]. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*, 2017, 1: 2470547016687996. DOI: 10.1177/2470547016687996.
- [11] Dabrowska J, Hazra R, Ahern TH, et al. Neuroanatomical evidence for reciprocal regulation of the corticotrophin-releasing factor and oxytocin systems in the hypothalamus and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat: implications for balancing stress and affect[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(9): 1312-1326. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.03.003.
- [12] Wirth MM, Gaffey AE, Martinez BS. Effects of intranasal oxytocin on steroid hormones in men and women[J]. *Neuropsychobiology*, 2015, 71(4): 202-211. DOI: 10.1159/000381023.
- [13] Chen X, Hackett PD, DeMarco AC, et al. Effects of oxytocin and vasopressin on the neural response to unreciprocated cooperation within brain regions involved in stress and anxiety in men and women[J]. *Brain Imaging Behav*, 2016, 10(2): 581-593. DOI: 10.1007/s11682-015-9411-7.
- [14] László K, Kovács A, Zagoracz O, et al. Positive reinforcing effect of oxytocin microinjection in the rat central nucleus of amygdala[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 296: 279-285. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.09.021.
- [15] Steinman MQ, Duque-Wilckens N, Greenberg GD, et al. Sex-specific effects of stress on oxytocin neurons correspond with responses to intranasal oxytocin[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(5): 406-414. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.10.007.
- [16] Weisman O, Zagoory-Sharon O, Schneiderman I, et al. Plasma oxytocin distributions in a large cohort of women and men and their gender-specific associations with anxiety[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(5): 694-701. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.08.011.
- [17] Lebowitz ER, Leckman JF, Feldman R, et al. Salivary oxytocin in clinically anxious youth: associations with separation anxiety

- and family accommodation [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 65: 35-43. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.12.007.
- [18] Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(49): 11489-11493. DOI: 10.1523/jneurosci.3984-05.2005.
- [19] Acheson D, Feifel D, de Wilde S, et al. The effect of intranasal oxytocin treatment on conditioned fear extinction and recall in a healthy human sample [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 229(1): 199-208. DOI: 10.1007/s00213-013-3099-4.
- [20] Acheson DT, Feifel D, Kamenski M, et al. Intranasal oxytocin administration prior to exposure therapy for arachnophobia impedes treatment response [J]. *Depress Anxiety*, 2015, 32(6): 400-407. DOI: 10.1002/da.22362.
- [21] Alvares GA, Chen NT, Balleine BW, et al. Oxytocin selectively moderates negative cognitive appraisals in high trait anxious males [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(12): 2022-2031. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.04.018.
- [22] Riem MME, Kunst LE, Bekker MHJ, et al. Intranasal oxytocin enhances stress-protective effects of social support in women with negative childhood experiences during a virtual Trier Social Stress Test [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 111: 104482. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104482.
- [23] Stauffer CS, Moschetto JM, McKernan S, et al. Oxytocin-enhanced group therapy for methamphetamine use disorder: randomized controlled trial [J]. *J Subst Abuse Treat*, 2020, 116: 108059. DOI: 10.1016/j.jsat.2020.108059.
- [24] Dayi A, Kiray M, Sisman A, et al. Dose dependent effects of oxytocin on cognitive deficits and anxiety disorders in adult rats following acute infantile maternal deprivation stress [J]. *Biotech Histochem*, 2019, 94(7): 469-480. DOI: 10.1080/10520295.2018.1528384.
- [25] Arias Del Razo R, Berger T, Conley AJ, et al. Effects of chronic intranasal oxytocin on behavior and cerebral glucose uptake in juvenile titi monkeys [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 113: 104494. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104494.
- [26] Gorka SM, Fitzgerald DA, Labuschagne I, et al. Oxytocin modulation of amygdala functional connectivity to fearful faces in generalized social anxiety disorder [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(2): 278-286. DOI: 10.1038/npp.2014.168.
- [27] Oh KS, Kim EJ, Ha JW, et al. The relationship between plasma oxytocin levels and social anxiety symptoms [J]. *Psychiatry Investig*, 2018, 15(11): 1079-1086. DOI: 10.30773/pi.2018.08.31.
- [28] Fang A, Treadway MT, Hofmann SG. Working hard for oneself or others: effects of oxytocin on reward motivation in social anxiety disorder [J]. *Biol Psychol*, 2017, 127: 157-162. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2017.05.015.
- [29] Müller LE, Bertsch K, Bülow K, et al. Emotional neglect in childhood shapes social dysfunctioning in adults by influencing the oxytocin and the attachment system: results from a population-based study [J]. *Int J Psychophysiol*, 2019, 136: 73-80. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2018.05.011.
- [30] Cosci F, Mansueto G. Biological and clinical markers to differentiate the type of anxiety disorders [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1191: 197-218. DOI: 10.1007/978-981-32-9705-0_13.
- [31] Schulze L, Lischke A, Greif J, et al. Oxytocin increases recognition of masked emotional faces [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(9): 1378-1382. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.03.011.
- [32] Bartz JA, Nitschke JP, Krol SA, et al. Oxytocin selectively improves empathic accuracy: a replication in men and novel insights in women [J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2019, 4(12): 1042-1048. DOI: 10.1016/j.bpsc.2019.01.014.
- [33] Soriano JR, Daniels N, Prinsen J, et al. Intranasal oxytocin enhances approach-related EEG frontal alpha asymmetry during engagement of direct eye contact [J]. *Brain Commun*, 2020, 2(2): fcaa093. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa093.
- [34] Le Mellédo JM, Bradwejn J, Koszycki D, et al. Arginine-vasopressin and oxytocin response to cholecystokinin-tetrapeptide [J]. *Peptides*, 2001, 22(8): 1349-1357. DOI: 10.1016/s0196-9781(01)00462-4.
- [35] Yatzkar U, Klein E. Intranasal oxytocin in patients with post traumatic stress disorder: a single dose pilot double blind crossover study [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010, 20(1): S84. DOI: 10.1016/S0924-977X(10)70098-5.
- [36] Donadon MF, Martin-Santos R, Osório FL. The associations between oxytocin and trauma in humans: a systematic review [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 154. DOI: 10.3389/fphar.2018.00154.
- [37] Yoon S, Kim YK. The role of the oxytocin system in anxiety disorders [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1191: 103-120. DOI: 10.1007/978-981-32-9705-0_7.
- [38] Koch SB, van Zuiden M, Nawijn L, et al. Intranasal oxytocin normalizes amygdala functional connectivity in posttraumatic stress disorder [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(8): 2041-2051. DOI: 10.1038/npp.2016.1.
- [39] Palgi S, Klein E, Shamay-Tsoory S. The role of oxytocin in empathy in PTSD [J]. *Psychol Trauma*, 2017, 9(1): 70-75. DOI: 10.1037/tra0000142.
- [40] Palgi S, Klein E, Shamay-Tsoory SG. Oxytocin improves compassion toward women among patients with PTSD [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 64: 143-149. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.11.008.
- [41] Janezic EM, Uppalapati S, Nagl S, et al. Beneficial effects of chronic oxytocin administration and social co-housing in a rodent model of post-traumatic stress disorder [J]. *Behav Pharmacol*, 2016, 27(8): 704-717. DOI: 10.1097/fbp.0000000000000270.
- [42] Frijling JL. Preventing PTSD with oxytocin: effects of oxytocin administration on fear neurocircuitry and PTSD symptom development in recently trauma-exposed individuals [J]. *Eur J Psychotraumatol*, 2017, 8(1): 1302652. DOI: 10.1080/20008198.2017.1302652.
- [43] Veening JG, Olivier B. Intranasal administration of oxytocin: behavioral and clinical effects, a review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(8): 1445-1465. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.012.
- [44] MacDonald E, Dadds MR, Brennan JL, et al. A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(8): 1114-1126. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.02.015.
- [45] Panek M, Kawalec P, Pile A, et al. Developments in the discovery and design of intranasal antidepressants [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2020, 15(10): 1145-1164. DOI: 10.1080/17460441.2020.1776697.
- [46] De Cagna F, Fusar-Poli L, Damiani S, et al. The role of intranasal oxytocin in anxiety and depressive disorders: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2019, 17(1): 1-11. DOI: 10.9758/cpn.2019.17.1.1.
- [47] Valstad M, Alvares GA, Egknud M, et al. The correlation between central and peripheral oxytocin concentrations: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 78: 117-124. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.017.

(收稿日期: 2020-12-25)

(本文编辑: 赵金鑫)