

## · 综述 ·

## 催产素在孤独症谱系障碍患者中的可能作用机制进展

姜幸智 闫晓娜 郑薇 王文强

361005 厦门大学医学院(姜幸智、郑薇); 350108 福建中医药大学护理学院(闫晓娜);

361000 厦门市仙岳医院精神科(王文强)

通信作者:王文强, Email: wwq5392616@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.08.013

**【摘要】** 孤独症谱系障碍(ASD)是一种神经发育障碍性疾病。该疾病起源于婴幼儿期,主要表现为不同程度的社会交往障碍、语言发育障碍、兴趣狭窄和行为方式刻板三组症状。迄今为止尚无针对该疾病的特效药物,但是有研究表明催产素的缺乏或利用不足是导致ASD患者社会交往障碍原因之一,因此关于催产素与ASD的研究受到了广大学者的青睐。现对催产素作用于ASD患者的症状改善情况、不良反应及运用前景等进行总结,为临床运用催产素治疗ASD患者提供帮助。

**【关键词】** 孤独症谱系障碍; 催产素; 综述

**基金项目:** 国家重点研发计划(2017YFC1309900)

### Possible mechanism research progress of oxytocin in patients with autism spectrum disorders

Jiang Xingzhi, Yan Xiaona, Zheng Wei, Wang Wenqiang

School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361005, China(Jiang XZ, Zheng W); School of Nursing, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China(Yan XN); Psychiatry Department, Xianyue Hospital, Xiamen 361000, China(Wang WQ)

Corresponding author: Wang Wenqiang, Email: wwq5392616@qq.com

**【Abstract】** Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopment disorder. The disease originated in infancy and manifested in three groups of symptoms, including different degrees of social communication disorder, language development disorder, narrow interest and rigid behavior. So far, there is no specific drug for the disease, but some studies show that oxytocin deficiency or underutilization is one of the causes of social interaction disorder in ASD patients. Therefore, studies on the effects of oxytocin on ASD have attracted attention from many scholar. This paper summarizes the symptom improvement, adverse reactions and application prospect of oxytocin in ASD patients, so as to explore new ideals for future research, and provide help for using OT to treat ASD clinically.

**【Key words】** Autism spectrum disorder; Oxytocin; Review

**Fund program:** National Key Science and Development Program (2017YFC1309900)

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)也称广泛性发育障碍,是一组以社交障碍、沟通障碍、兴趣狭隘及重复刻板行为为主要特征的严重神经发育障碍性疾病<sup>[1]</sup>。同时大多患者有不同程度智力障碍、注意缺陷、多动、抽动、强迫行为、自伤、违拗、破坏行为等,这些症状及行为不仅给患者带来心理及身体上的伤害,同时也给家庭和社会带来了沉重的负担。近年来ASD患病率不断增加,虽然迄今我国还没有全国性的ASD流行病学调查数据<sup>[2]</sup>,但是,有研究显示儿童ASD患病率为0.265%,儿童孤独症患病率为0.14%<sup>[3]</sup>;美国儿童和青少年ASD患病率估计为2.47%<sup>[4]</sup>;韩国ASD儿童患病率高达2.64%<sup>[5]</sup>。由于ASD尚无可治愈的方法,所以寻找

有效的治疗方法变得日趋迫切。而Modahl等<sup>[6]</sup>于1992年首次提出了催产素(oxytocin)缺乏可能是导致ASD儿童社会交往障碍的原因,这一理论的提出使得大量学者对催产素进行了深入的研究,并得出相应的结论,现根据现有的研究报道对催产素在ASD患者中的运用进行阐述。

#### 一、催产素功能异常与ASD

催产素是一种由9个氨基酸构成的多肽,主要由哺乳动物下丘脑的室旁核和视上核巨大神经细胞合成,并通过垂体后叶的轴突末梢释放到血液中。众所周知,催产素在乳房和子宫的周期性变化中起着重要作用<sup>[7]</sup>,并且参与情绪的调节,在大脑的不同区域都有其受体的分布。在哺乳动物中,它与亲

社会行为发展密切相关,如母婴依恋、亲近行为、压力调节等。由于催产素异常在ASD患者中不断被报道,近年来不少研究表明催产素可改善ASD患者的社交功能及刻板行为。LoParo和Waldman<sup>[8]</sup>、张嵘等<sup>[1]</sup>一致认为ASD患者可能存在催产素系统受损,也有学者认为ASD患者的依恋行为、共情能力、重复行为与催产素受体(OXTR)及OXTR基因的多态性有关,基因的多态性又会导致变异增加,进而增加ASD的患病风险<sup>[9]</sup>。这些发现都表明催产素在ASD患者中扮演着重要角色。

## 二、催产素在ASD患者中的应用

### (一)催产素在治疗ASD患者中的积极作用

1. 社交功能: ASD最核心的症状是社交障碍,表现为面部表情贫乏、发起和参与社会互动能力差、不能对他人的情感做出恰当的反应,在理解他人语言或行为方面存在缺陷<sup>[10]</sup>,如分不清人际关系间的亲疏远近、不能与同龄人建立伙伴关系、不能与父母建立依恋关系、喜欢独处等,以上社交技巧的缺陷造成患者的社交障碍及情感认知障碍,使得患者不能很好地融入集体、融入社会,从而引起被孤立隔离和社交焦虑<sup>[11]</sup>。

Andari等<sup>[12]</sup>对13例ASD患者进行随机、双盲、安慰剂对照的试验,在相隔7d的两次试验中分别给予受试者单一剂量的催产素喷雾剂(24国际单位)和安慰剂,并通过抛球游戏和面部感知任务分别测试催产素和安慰剂对受试者的行为影响。结果证实催产素使患者表现出了更强的互动,并增强了信任和偏好的感觉,此外在自由观看脸部照片的过程中,使用催产素选择性地增强了患者凝视面部社交信息区域(即眼睛)的时间。因此,在催产素的作用下,患者对他人的反应更强烈,表现出恰当的社会行为和情感反应,表明催产素对ASD的核心症状具有治疗潜力。Andari认为研究测量到的效果虽短暂但症状改善却很明显,未来深入研究是有必要的,并要扩大样本量证实长期摄入催产素是否能改善患者的社会功能。Auyeung等<sup>[13]</sup>观察了32例ASD患者及34名健康对照组,分别给予24国际单位催产素后对凝视行为的影响(给药后即进行评估),并通过眼球追踪进行记录。结果发现使用催产素选择性地增强了自闭症组和对照组对眼睛的注视,并且在自闭症组中,催产素对基线时眼神接触水平受损个体的注视时间影响最大。这些发现表明了催产素对自闭症的潜在好处,即通过增加眼神交流实现实时互动,进而改善其社会行为。但是,这项研究也只证明催产素可以在相对短的时间内对眼神交流产生影响,

目前还不清楚这种影响是否会持续很长时间。并且此研究中自闭症组只包括认知功能完好的个体,并不知道在认知功能受损或症状更严重的个体中是否同样有效,因此需做进一步研究。此外,有多项国内外研究分别证明催产素可以改善患ASD青少年患者的面部表情、情绪知觉的识别能力及社会互动能力,并且明显提高临床整体印象得分<sup>[14-17]</sup>。

2. 刻板行为: ASD患者的另一核心症状是狭窄的兴趣范围和重复刻板行为,表现为异常的兴趣爱好、行为或语言的刻板重复、固执的保持某种活动程序而拒绝改变等。如ASD患者会喜欢一些类似瓶盖、铁丝等非玩具的物品,重复拍手、转圈、舔墙等动作,这些异常的表现往往使得患者难以被同伴接纳、融入群体,进而影响到社会功能。

Hollander等<sup>[18]</sup>为探讨催产素对ASD患者刻板重复行为的影响,对15例ASD成人患者进行了一项2~3周的随机、双盲、安慰剂自身对照试验,结果显示患者在接受静脉输注催产素时,重复行为减少的有13例,增加的有1例,没有变化的有1例。而接受静脉输注安慰剂时,重复行为减少的有6例,增加的有6例,2例没有变化。并且对催产素有反应的个体中,其不同类型的重复刻板行为的数量往往从基线时的三种或四种减少到终点时的一种或消失。这表明催产素不仅降低了ASD患者的重复刻板行为的数量,还减少了刻板行为的种类。但是鉴于本试验只包含1名女性且均为成人,因此不能一概而论地将催产素对治疗ASD重复刻板行为的疗效推广到所有人群,需进行更为全面的研究,并且需进一步研究外源性催产素与血脑屏障的关系,以了解外源性催产素通过何种机制发挥研究中所证明的行为效应。Anagnostou等<sup>[19]</sup>在一项随机、双盲、安慰剂对照、平行设计的试验中将19例患ASD的成人随机分配到24国际单位的鼻内催产素组或安慰剂组,6周后通过社会反应量表、耶鲁布朗强迫量表、重复行为量表对其进行评估。结果显示,鼻内催产素组患者不仅重复性行为有明显改善趋势,而且其情感反应、社会反应、社会认知的能力得到了提高。因此Anagnostou认为催产素具有改善ASD患者核心症状的潜力,但由于其样本数量有限,受试者基线评估时症状严重程度各异,仍需要进行更大规模的研究。

### (二)催产素治疗ASD患者的不良反应

催产素用于ASD患者治疗中常见不良反应包括鼻部不适、过敏、心律失常、恶心、呕吐、失眠、激越、兴奋等,这可能与药物本身或患者自身体质、心理暗示等有关。

Cai等<sup>[20]</sup>在对五项随机、双盲、安慰剂对照、交叉试验进行荟萃分析后发现一些催产素的不良事件<sup>[19, 22-23]</sup>,但催产素导致的不良事件与安慰剂导致的不良事件无明显差异( $P > 0.1$ )。本研究结果支持鼻内催产素在ASD人群中具有良好的耐受性和安全性,建议行更大规模的临床试验。同时,作者认为受试者中有共病癫痫的患者参与,干扰结果分析的可靠性,所以在未来研究中需要考虑是否纳入共病癫痫的患者。该研究统计的不良事件见表1。

表1 Cai等的荟萃分析研究中不良反应情况<sup>[20]</sup>

项目	人数	轻微不良事件					严重不良事件	
		鼻不适	疲劳	易怒	腹泻	皮肤刺激	攻击性	癫痫
催产素期	123	-	-	-	-	-	2	1
安慰剂期	100	-	-	-	-	-	1	1
总数(%)	223	32(14.3)	16(7.2)	19(9.0)	10(4.5)	10(4.5)	3(1.35)	2(0.9)

注: - 不详

### (三) 催产素的局限性和不确定性

催产素虽然在多数研究中证实能在一定程度改善ASD患者的核心症状,但是并不意味着可以无条件使用,其作用效果可能与剂量、时间有关系。有研究表明催产素对ASD的影响取决于催产素的剂量<sup>[24]</sup>。Kosaka等<sup>[22]</sup>曾在一项24周的随机、双盲、安慰剂对照、平行试验中发现高剂量(32国际单位)催产素组的ASD患者临床整体映像得分显著高于低剂量(16国际单位)催产素组,而低剂量组的临床整体映像得分并没有明显高于安慰剂组,因此Kosaka认为ASD患者的症状改善情况与催产素剂量有关。同时也有学者认为催产素对ASD的症状改善受时间限制,彭荣春等<sup>[17]</sup>在一项为期8周的前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验研究中发现使用催产素的ASD患者在8周时的症状改善效果最佳,12周以后改善效应不再明显,提示催产素的作用效果可能受时间限制。

纵然有少数研究证明催产素可以改善ASD患者的症状,但是现有研究结果并不完全支持将催产素运用于ASD患者。Guastella等<sup>[21]</sup>、Dadds等<sup>[25]</sup>在研究催产素对ASD患者的作用中发现,与安慰剂组比较,接受催产素治疗患者在情感识别、社交障碍及重刻板行为方面并无显著提高,且催产素剂量大小对研究结果无明显影响。闫喜春等<sup>[26]</sup>、Ooi等<sup>[27]</sup>就催产素对ASD患者症状改善作用的随机对照试验进行了荟萃分析,结果与上述结论一致,即催产素对ASD患者的核心症状并无显著改善。

以上各位学者通过不同的试验方法及评估手段对催产素作用于ASD患者的疗效及安全性进行了研究,结果证明虽然催产素作用于ASD患者的安全性及耐受性良好,但其对于改善ASD患者社交障碍及刻板行为的疗效有待商榷。而且,由于试验方法、纳入标准、干预方式、评估工具、评估方法、样本数量、样本性别比例差异、受试者的智商和年龄、使用催产素的方式、时间和剂量的不确定性、催产素以外其他成分的影响、受试者有无合并其他精神疾病、受试者进行试验前的用药情况及治疗情况、安慰剂效应,以及伦理问题等诸多因素的影响<sup>[28-32]</sup>,使得试验结果不尽相同,无法得出一致的结论证明可以将催产素运用于ASD患者的治疗。因此对于催产素与ASD的关系研究需进一步试验探讨。

综上,通过综述对催产素与ASD有了进一步的认识,虽然目前研究现状并无充分证据支持将催产素运用于临床ASD患者的治疗,但为今后的研究做了一定铺垫。目前旨在设计更加合理、完善的研究方案,并尽可能扩大样本含量,排除干扰因素来进行深入研究,以进一步明确催产素对于ASD患者的疗效及安全性,进而指导临床运用,帮助ASD患者早日康复。

**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** 文章构思、设计和撰写为姜幸智,文章修改为闫晓娜、郑薇,王文强审校

### 参 考 文 献

- [1] 张嵘,徐新杰,韩济生.催产素在孤独症患者社交障碍中的作用及治疗潜能(综述)[J].中国心理卫生杂志,2011,25(6):464-467. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2011.06.012.  
Zhang R, Xu XJ, Han JS. Role and therapeutic potential of oxytocin in autistic patients'social impairments(Review)[J]. Chinese Mental Health Journal, 2011, 25(6): 464-467.
- [2] 武丽杰.我国孤独症谱系障碍流行病学现状及趋势[J].中国实用儿科杂志,2013,28(8):571-576.  
Wu LJ. Current status and trend of the epidemiology of autism spectrum disorder In China[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2013, 28(8): 571-576.
- [3] 刘贤,林穗方,陈文雄,等.中国儿童孤独症谱系障碍患病率Meta分析[J].中国儿童保健杂志,2018,26(4):402-406,429. DOI: 10.11852/zgetbjzz2018-26-04-15.  
Liu X, Lin HF, Cheng WX, et al. Prevalence of autism spectrum disorders among children in China: a systematic review and meta-analysis[J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2018, 26(4): 402-406, 429.
- [4] Xu G, Strathearn L, Liu B, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among US Children and Adolescents, 2014-2016 [J]. JAMA, 2018, 319(1): 81-82. DOI: 10.1001/jama.2017.17812.
- [5] Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample [J]. Am J Psychiatry, 2011, 168(9): 904-912. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10101532.

- [ 6 ] Modahl C, Fein D, Waterhouse L, et al. Does oxytocin deficiency mediate social deficits in autism[ J ]. *J Autism Dev Disord*, 1992, 22(3): 449-451. DOI: 10.1007/BF01048246.
- [ 7 ] 胡霄, 黄颀. 催产素受体基因在孤独症中的研究进展[ J ]. *临床精神医学杂志*, 2014, 24(3): 210-211.
- [ 8 ] LoParo D, Waldman ID. The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: a meta-analysis[ J ]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(5): 640-646. DOI: 10.1038/mp.2014.77.
- [ 9 ] 汪俊萍, 于春水. 催产素受体变异在正常人群及孤独症患者中社会认知调节作用的研究进展[ J ]. *医学综述*, 2017, 23(14): 2865-2869, 2879. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.14.033. Wang JP, Yu CS. Research Progress of the Impact of Oxytocin Receptor Variants on Social Cognition in Autistic Patients and in Healthy Humans[ J ]. *Medical Recapitulate*, 2017, 23(14): 2865-2869, 2879.
- [ 10 ] Boyd BA, Conroy MA, Asmus JM, et al. Descriptive Analysis of Classroom Setting Events on the Social Behaviors of Children with Autism Spectrum Disorder[ J ]. *Educ Train Dev Disabil*, 2008, 43(2): 186-197. DOI: 10.1177/02656590080240020705.
- [ 11 ] Bellini S, Akullian J. A meta- analysis of video modeling and video self- modeling interventions for children and adolescents with autism spectrum disorders[ J ]. *Except Child*, 2007, 73(3): 264-287. DOI: 10.1177/001440290707300301.
- [ 12 ] Andari E, Duhamel JR, Zalla T, et al. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders[ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(9): 4389-4394. DOI: 10.1073/pnas.0910249107.
- [ 13 ] Auyeung B, Lombardo MV, Heinrichs M, et al. Oxytocin increases eye contact during a real-time, naturalistic social interaction in males with and without autism[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5: e507. DOI: 10.1038/tp.2014.146.
- [ 14 ] Yatawara CJ, Einfeld SL, Hickie IB, et al. The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism: a randomized clinical crossover trial[ J ]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(9): 1225-1231. DOI: 10.1038/mp.2015.162.
- [ 15 ] Shahrestani S, Kemp AH, Guastella AJ. The impact of a single administration of intranasal oxytocin on the recognition of basic emotions in humans: a meta-analysis[ J ]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(10): 1929-1936. DOI: 10.1038/npp.2013.86.
- [ 16 ] Van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ. A sniff of trust: meta-analysis of the effects of intranasal oxytocin administration on face recognition, trust to in-group, and trust to out-group[ J ]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(3): 438-443. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.07.008.
- [ 17 ] 彭荣春, 静进, 韦朝. 催产素喷鼻对学龄期孤独症谱系障碍患者社会行为的影响[ J ]. *广州医科大学学报*, 2018, 46(3): 44-47. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9664.2018.03.11. Peng RC, Jing J, Wei CX. Effect of nasal oxytocin spray on social behavior of school age children with autism spectrum disorder[ J ]. *Academic Journal of Guangzhou Medical College*, 2018, 46(3): 44-47.
- [ 18 ] Hollander E, Novotny S, Hanratty M, et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders [ J ]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(1): 193-198. DOI: 10.1038/sj.npp.1300021.
- [ 19 ] Anagnostou E, Soorya L, Chaplin W, et al. Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial[ J ]. *Mol Autism*, 2012, 3(1): 16. DOI: 10.1186/2040-2392-3-16.
- [ 20 ] Cai Q, Feng L, Yap KZ. Systematic review and meta-analysis of reported adverse events of long-term intranasal oxytocin treatment for autism spectrum disorder[ J ]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(3): 140-151. DOI: 10.1111/pen.12627.
- [ 21 ] Guastella AJ, Gray KM, Rinehart NJ, et al. The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial[ J ]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2015, 56: 444-452. DOI: 10.1111/jcpp.12305.
- [ 22 ] Kosaka H, Okamoto Y, Munesue T, et al. Oxytocin efficacy is modulated by dosage and oxytocin receptor genotype in young adults with high-functioning autism: a 24-week randomized clinical trial[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(8): e872. DOI: 10.1038/tp.2016.152.
- [ 23 ] Munesue T, Nakamura H, Kikuchi M, et al. Oxytocin for Male Subjects with Autism Spectrum Disorder and Comorbid Intellectual Disabilities: A Randomized Pilot Study[ J ]. *Front Psychiatry*, 2016, 7: 2. DOI: 10.3389/fpsy.2016.00002.
- [ 24 ] Watanabe T, Kuroda M, Kuwabara H, et al. Clinical and neural effects of six-week administration of oxytocin on core symptoms of autism[ J ]. *Brain*, 2015, 138(Pt 11): 3400-3412. DOI: 10.1093/brain/awv249.
- [ 25 ] Dadds MR, MacDonald E, Cauchi A, et al. Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: a randomized controlled trial[ J ]. *J Autism Dev Disord*, 2014, 44(3): 521-531. DOI: 10.1007/s10803-013-1899-3.
- [ 26 ] 闫喜春, 程怡, 杨长江. 催产素对孤独症谱系障碍患者的影响: 随机对照试验的系统综述和meta分析[ J ]. *中国临床心理学杂志*, 2018, 26(2): 327-332. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2018.02.025. Yan XC, Cheng Y, Yang CJ. The Impact of Oxytocin in ASD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis[ J ]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 2018, 26(2): 327-332.
- [ 27 ] Ooi YP, Weng SJ, Kossowsky J, et al. Oxytocin and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[ J ]. *Pharmacopsychiatry*, 2017, 50(1): 5-13. DOI: 10.1055/s-0042-109400.
- [ 28 ] Strathearn L, Kim S, Bastian DA, et al. Visual systemizing preference in children with autism: A randomized controlled trial of intranasal oxytocin[ J ]. *Dev Psychopathol*, 2018, 30(2): 511-521. DOI: 10.1017/S0954579417001018.
- [ 29 ] Kanat M, Spenthof I, Riedel A, et al. Restoring effects of oxytocin on the attentional preference for faces in autism[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(4): e1097. DOI: 10.1038/tp.2017.67.
- [ 30 ] Xu L, Ma X, Zhao W, et al. Oxytocin enhances attentional bias for neutral and positive expression faces in individuals with higher autistic traits[ J ]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 62: 352-358. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.002.
- [ 31 ] Auyeung B, Lombardo MV, Heinrichs M, et al. Oxytocin increases eye contact during a real-time, naturalistic social interaction in males with and without autism[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5: e507. DOI: 10.1038/tp.2014.146.
- [ 32 ] Owada K, Okada T, Munesue T, et al. Quantitative facial expression analysis revealed the efficacy and time course of oxytocin in autism[ J ]. *Brain*, 2019, 142(7): 2127-2136. DOI: 10.1093/brain/awz126.

(收稿日期: 2019-06-20)

(本文编辑: 戚红丹)