

· 定性系统综述 ·

基于催产素的抗焦虑作用向临床转化的研究进展

陈 萍, 王 露, 沈鑫华*

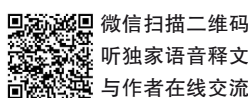
(湖州市第三人民医院, 浙江 湖州 313000)

*通信作者: 沈鑫华, E-mail: sxh@hz3rd-hosp.cn)

【摘要】 焦虑障碍的病因及发病机制未明, 治疗方面的进展有限, 疾病的治愈率低而复发率高。近年来, 催产素因其抗焦虑作用引起了人们的关注, 尤其在动物实验中得到了验证, 但相关的人类研究仍较少。因此, 本文对近年来有关催产素与焦虑的研究进行综述, 以期更深入地理解焦虑的病理机制。焦虑障碍是最常见的精神障碍之一, 神经递质的失衡被认为是其发生的原因之一。催产素作为脑内一种常见的神经递质参与了焦虑情绪调节的过程。本文目的是通过总结与催产素相关的基础研究, 探索其调节焦虑的可能机制, 并结合临床研究结果, 为焦虑障碍的诊断和治疗提供新思路。

【关键词】 催产素; 焦虑; 临床转化

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20221227001

Progress based on the clinical translation of the anxiolytic effects of oxytocin

Chen Ping, Wang Lu, Shen Xinhua*

(The Third People's Hospital of Huzhou City, Huzhou 313000, China)

*Corresponding author: Shen Xinhua, E-mail: sxh@hz3rd-hosp.cn)

【Abstract】 The etiology and pathogenesis of anxiety disorders were still unknown with limited progress in treatment, and had a low cure rate and a high relapse rate. Oxytocin has attracted attention in recent years due to its anxiolytic effect, especially validated in animal experiments, but there are few studies in humans. Therefore, the purpose of this paper is to illustrate the pathological mechanism of anxiety through review researches on oxytocin and anxiety in recent years. Anxiety disorder is one of the most common mental disorder, and the imbalance of neurotransmitters is one of the pathogenesis. As a common neurotransmitter in the brain, oxytocin participated in the process of anxiety regulation. The purpose of this article is to summarize the research related to oxytocin to explore its possible mechanism of regulating anxiety, and to provide new ideas for diagnosis and treatment of anxiety disorders in combination with the clinical findings. [Funded by Zhejiang Health Science and Technology Plan (number, 2022KY367)].

【Keywords】 Oxytocin; Anxiety; Clinical translation

催产素是一种九肽类激素, 由下丘脑室上核、室旁核和副核中的大细胞神经元合成, 沿着轴突投射到垂体后叶, 储存在分泌囊泡中。当机体受到刺激时(如出生、哺乳、应激等), 催产素可以通过神经血管途径释放到外周血液循环, 起到促进乳汁分泌及子宫平滑肌收缩的作用; 此外, 催产素还可通过树突及轴突侧枝途径释放到中枢神经系统, 作为神经递质发挥作用。催产素受体广泛分布于与情绪调节相关的脑区, 如下丘脑、杏仁核、伏隔核、隔核、前额叶皮质等大脑皮层^[1-2]。催产素可投射至上述脑区, 起到维持机体正常情绪及行为的作用。焦虑

是一种常见的情绪体验, 在面对应激时适度的焦虑对机体有益, 而一旦其过度发展、不可控制, 就会引起病理性情绪及行为反应, 严重损害社会功能。催产素受体分布的脑区与焦虑情绪产生和维持的脑区高度重合^[3], 而其激活具有调节焦虑的作用。本文总结了当前催产素抗焦虑的基础研究和临床研究成果, 以综合的角度理解催产素抗焦虑的机制, 为其将来应用于焦虑障碍的诊断及治疗、促进临床转化提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

1.1.1 资料来源

于2022年12月1日, 计算机检索中国知网、万方

基金项目: 浙江省卫生健康科技计划(临床研究应用项目)(项目名称: 鼻腔喷雾催产素后静息态脑功能变化预测广泛性焦虑障碍急性期疗效的研究, 项目编号: 2022KY367)

数据库、维普数据库、PubMed 和 Web of Science 数据库,系统收集关于催产素和焦虑的相关文献。检索时限为建库至 2022 年 12 月 1 日。

1.1.2 检索策略

采用主题词检索加自由词检索。检索主题词:催产素(oxytocin)和焦虑(anxiety)。中文检索式:催产素 and 焦虑。英文检索式:((((("oxytocin"[Mesh]) or (ocytocin [Title/Abstract])) or (syntocinon [Title/Abstract])) or (pitocin [Title/Abstract])) and (((((((("anxiety"[Mesh]) or (angst [Title/Abstract])) or (anxieties, soci [Title/Abstract])) or (anxieties, social [Title/Abstract])) or (anxiety, social [Title/Abstract])) or (social anxieties [Title/Abstract])) or (hypervigilance [Title/Abstract])) or (nervousness [Title/Abstract])) or (anxiousness [Title/Abstract])))))).

1.2 文献纳入及排除标准

纳入标准:①文献涉及焦虑与催产素系统的动物实验及人类研究;②公开发表的、可获取全文的中英文文献;③具有代表性的重要综述。排除标准:①重复发表的文献;②质量较低的文献;③会议摘要。

1.3 文献的筛选与质量评估

由 2 名工作人员严格按照纳入及排除标准筛选文献;之后这 2 名工作者分别仔细阅读全文并对文章进行评估,剔除与研究主题无明显关系且质量较低的文献,当存在争议时,寻求指导老师意见。提取纳入文献的以下数据:姓名、发表日期、研究类型、受试者类型、受试者来源、样本量、干预措施、结局指标、焦虑评估工具。由 2 名研究者对每篇文献进行独立评价。采用 SYRCLE 动物实验偏倚风险评估工具(SYRCLE's risk of bias tool for animal studies)推荐的 10 个条目对动物实验进行评价。采用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 的偏倚风险评估工具推荐的 6 个条目对随机对照试验进行质量评价。使用美国医疗保健研究与质量机构(Agency for Health care Research and Quality, AHRQ)的评价标准对横断面研究进行质量评价。排除高偏倚风险和低质量的文献。经筛选后,文献的整体质量较好,但结局指标不统一,不适合用于 Meta 分析,故仅作定性描述。

2 结 果

2.1 纳入文献流程

初步检索共获取 592 篇文献,其中中文文献 293 篇,英文文献 299 篇,最早的文献发表于 1996 年,最新的文献发表于 2022 年。通过剔除重复文献,阅读文献标题、摘要、全文并进行质量评估后,最终纳入文献 55 篇。文献筛选流程见图 1。

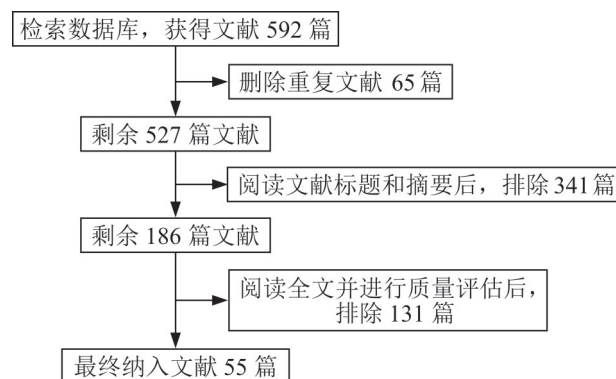


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献基本信息

在纳入的 55 篇文献中,22 篇为动物实验,6 篇为随机对照试验,6 项为横断面研究,21 篇为对本文具有指导意义的重要综述或无需质量评价的文献。微信扫码 OSID 二维码获取纳入文献基本信息。

2.3 纳入文献质量评估

在 22 项动物研究中,4 项未描述分配序列产生的情况^[4-7](判定为不清楚偏倚风险),4 项未描述对基线混杂因素的调整^[4,8-10](判定为不清楚偏倚风险),10 项未对动物进行随机安置^[4-6,8-14](判定为高偏倚风险),19 项未描述是否对结果评价者采用盲法^[4-13,15-21](判定为不清楚偏倚风险),所有研究结果评价中的动物均经过随机选择、数据均被完整的报道(判定为不低偏倚风险),所有研究均未描述是否进行分配隐藏、是否对动物饲养者和研究者施盲,是否存在明显会产生高风险偏倚的其他问题(判定为不清楚偏倚风险)。

在 6 项随机对照试验中,6 项研究均采用随机数字表法^[22-27](判定为低风险偏倚),均未给出隐藏方案(判定为不清楚偏倚风险),均采用盲法(判定为低偏倚风险),均提及失访或脱落(判定为低风险偏倚),1 项研究未报道研究数据完整^[25](判定为不清楚偏倚风险);6 项研究均未报告选择性偏倚及其他偏倚来源(判定为低风险偏倚)。

在 6 项横断面研究中,6 项研究均描述了资料的来源、纳入和排除标准、鉴别患者的时间阶段、研究对象的连续性^[28-33](判定为低偏倚风险),1 项未能完成保证质量而进行的评估^[31](判定为高偏倚风险),2 项未描述排除分析的任何患者的理由^[30-31](判定为不清楚偏倚风险),6 项研究均未描述评价者的主观因素掩盖研究对象其他方面情况、评价或控制混杂因素的措施、如何处理丢失数据、患者的应答率及数据收集的完整性以及随访结果^[28-33]。微信扫描 OSID 二维码获取纳入文献质量评价信息。

2.4 催产素可调节动物的焦虑样行为

动物的焦虑常会通过异乎寻常的行为表现出来,而这些异常多能在一系列行为学实验中被观察到,如强迫游泳实验、高架迷宫实验等。催产素系统的异常会诱导动物焦虑样行为的发生,例如,当敲除大鼠内侧前额叶皮质内的催产素受体基因后,大鼠在面临可预测的母体分离时会表现出更多的焦虑样行为^[34];与此同时,催产素基因被敲除的小鼠也表现出比对照组小鼠更多的焦虑样行为^[8],且当它们面对应激时,机体会释放更多皮质醇等应激激素^[9]。应激激素水平的升高与焦虑相关疾病的发生密切相关^[15]。不仅如此,在动物催产素系统高度活跃的时期,如哺乳期和性活动时期,内源性催产素也具有一定程度的抗焦虑作用^[4,10-11]。以上研究均表明,内源性催产素系统具有调节焦虑及缓解压力的作用。

外源性注射催产素可通过改变动物体内的激素浓度,增加与其受体的结合密度发挥作用。另外,激活或拮抗其受体也可起到拟催产素系统激活或抑制的作用。对雄性大鼠双侧下丘脑室旁核微量注射催产素后,大鼠在高架迷宫实验和明暗实验中焦虑相关行为减少^[16]。对小鼠中央杏仁核注射催产素后,催产素可通过与其受体结合减轻小鼠因社交隔离所致的焦虑和抑郁样行为^[12]。对自闭症大鼠模型的双侧中央杏仁核注射催产素后,也观察到大鼠焦虑样行为减少,且催产素受体的拮抗剂会阻止该效应^[5]。对神经损伤的小鼠前扣带回皮质微量注射催产素后,催产素起到了减轻小鼠神经病理性疼痛及相关焦虑样行为的作用^[6]。同样,对经历过固定应激的草原田鼠,对其室旁核注射催产素,可缓解应激后的相关行为并抑制皮质醇反应,而使用催产素受体拮抗剂则会阻断对应激的缓冲作用^[17]。此外,在小鼠出生早期,对产后母鼠皮下注射催产素,可长期逆转由剖腹产引起的部分异常行

为,如焦虑样行为^[7]。对经历过早期生活应激(母体分离)的大鼠腹腔注射催产素,可抑制应激诱导的焦虑,并降低应激后的皮质醇水平^[18]。催产素有助于改善亨廷顿病小鼠的焦虑和抑郁行为^[13]。上述研究表明,催产素进入动物特定的脑区或外周血液循环后,均可发挥抗焦虑的作用。

然而,目前也有不同的研究结果,例如,在社交焦虑动物模型中,社交挫败可诱发动动物产生社交回避,对经历过应激的小鼠终纹床核注射催产素,会增加小鼠的社交回避行为^[19];选择性地激活表达催产素受体的隔膜神经元后,可抑制小鼠的 γ -氨基丁酸(GABA)能神经元,从而诱发焦虑样行为^[20]。催产素在不同脑区发挥的作用并不相同,可能的原因是催产素在脑区作用的内部神经回路不同。

经鼻腔吸入是另一种有效的催产素使用途径,可使催产素快速进入中枢神经系统,且相对安全、无创。经历过社会挫败的雌性草原田鼠鼻内吸入催产素会改善压力所致的社交回避行为^[14]。最近的一项动物实验表明,单次使用和长期吸入催产素对小鼠行为的改变并不相同,且脑影像数据也表明,两者所引起脑区之间功能连接的改变存在差异^[35]。以上研究提示,催产素的作用可能受环境因素(如应激环境等)、个体差异以及催产素暴露频率的影响。

2.5 催产素调节动物焦虑样行为可能的机制

应激会激活下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴,且与动物焦虑样行为的形成密切相关。催产素可通过抑制应激诱导的 HPA 轴的激活,从而缓解应激所致的焦虑^[21,36]。例如,在猕猴体内应用催产素受体拮抗剂后,经历应激后的雄性猕猴 HPA 轴的活性高于对照组^[37]。此外,应激还可通过抑制海马神经元的突触可塑性引起动物的焦虑样行为^[38]。有研究表明,催产素可通过改善海马突触可塑性进而改善行为^[39]。因此,推断催产素可能通过抑制应激反应,从而改善焦虑样行为。

抑制性神经递质 GABA 系统的功能异常会导致焦虑的发生,苯二氮草类药物即通过该途径发挥抗焦虑的作用。在 GABA 神经元上已发现存在催产素受体^[40],杏仁核及室旁核中的催产素可通过 GABA 神经元的介导发挥抗焦虑的作用^[41-42]。

单胺类递质的失调与焦虑发生密切相关。对恒河猴侧脑室注射催产素,在其与社会行为及情绪调节相关的脑区,如杏仁核、岛叶、海马及颞叶皮质等处可观察到催产素促进 5-羟色胺(5-HT)释放及

调节其突触功能的作用^[43]。Yoshida 等^[44]研究显示,在小鼠脑内注射催产素可促进中缝核 5-HT 的释放,从而减少焦虑相关的行为,给予 5-HT 受体拮抗剂会阻断催产素的抗焦虑作用。此外,多巴胺(DA)受体拮抗剂可阻断杏仁核内催产素的抗焦虑及正强化作用^[45]。故催产素可能会通过激活单胺递质的中间神经元发挥抗焦虑作用。

此外,性激素失调对动物行为的改变具有重要影响。雌激素撤退会增加丘脑室旁核和中缝核催产素神经元可塑性,从而增加叙利亚仓鼠的产后焦虑样行为^[46]。因此,可认为雌激素通过催产素的介导发挥调节动物行为的作用。

2.6 催产素与人类焦虑的关系

焦虑障碍是最常见的精神障碍之一^[47],持续过度的焦虑会严重损害患者的社会功能^[48]。焦虑障碍的病理生理机制仍不明,心理治疗及传统的抗焦虑药物起效慢,且只能缓解患者的部分症状,预防复发的效果尚不如人意。因此,探索焦虑障碍的发病机制,寻找更有效的治疗方法,已成为临床研究的重点。研究显示,边缘系统尤其是杏仁核的功能异常与焦虑发生密切相关,在该脑区内,催产素受体分布广泛^[49]。既往动物研究表明^[14-18],催产素具有调节情绪和行为的作用,此后,催产素在人类中的应用引起了研究者的关注。

经鼻腔吸入是使用催产素的安全途径。有影像数据表明,催产素起效迅速,给药 24 国际单位(IU)后,在 45~70 min 的时间窗口内,即可抑制健康男性面对恐惧面孔时杏仁核的激活^[50],这为后续明确催产素的使用剂量和起效时间提供了参考。Kou 等^[22]研究表明,催产素低频率使用(隔天一次)抑制杏仁核的激活更有效。另一项研究表明,催产素可能通过 5-HT 途径促进杏仁核对威胁性刺激的脱敏从而发挥抗焦虑作用^[51]。此外,催产素具有缓解健康男性受试者对恐惧的泛化的作用^[23],恐惧泛化是一种适应性机制,其失调被认为是焦虑发生和维持的重要因素^[52]。同样地,催产素还有助于改善个体应激所致的生理和心理改变。例如,一项关于遭受过严重童年期虐待女性的临床研究表明,鼻内吸入催产素会降低其应激后的焦虑程度及皮质醇水平^[24]。

催产素还可应用于患病人群,例如,有研究显示,鼻腔吸入催产素有助于改善社交焦虑患者的社会交往情况^[25]。与健康对照组相比,社交焦虑障碍患者在面对恐惧面孔时,杏仁核的反应更强,但这种增强的反应可被催产素所抑制^[26]。此外,催产素

还可抑制社交焦虑障碍患者在面对悲伤面孔时内侧前额叶皮质及前扣带回皮层的激活^[27]。目前,大多数研究支持催产素具有促进积极情绪的作用,但受环境因素、个体差异、药物暴露频率以及催产素的起效时间短的影响,在一定程度上增加了催产素应用的困难。若将催产素应用于临床治疗,必须考虑催产素作为常规治疗的不良反应。催产素的不良反应虽然轻微,但在女性人群中的使用仍应慎重,以免引起不良后果。

因获取脑脊液的操作相对有创,人类脑脊液中催产素浓度不易获取,目前大多数研究仍使用外周催产素作为有效的生物标志物,如外周血或唾液。但外周催产素是否能作为中枢催产素的有效替代物,结论仍不一致^[53-54]。有研究认为,测量样本中的催产素可能来源于未被吸收的肽^[53],故鼻喷催产素后唾液催产素浓度的改变不能替代中枢催产素。目前的研究多支持人类内源性催产素具有抗焦虑作用的观点。例如,产后早期母乳喂养会促进催产素的释放,且催产素浓度的升高与产妇较低的状态焦虑相关^[28];在经历童年期虐待的女性中,脑脊液中催产素水平与焦虑严重程度呈负相关^[29];在健康女性中,血浆催产素水平与焦虑严重程度呈负相关^[55];儿童血浆及脑脊液中催产素水平也与其特质焦虑评定结果呈负相关^[30]。上述研究均表明,人类内源性催产素具有缓解焦虑的作用。然而,在患病人群中似乎发现了相反的结果,例如,在社交焦虑障碍患者中,血浆催产素水平的升高与焦虑症状的严重程度呈正相关^[31-32]。焦虑障碍(包括社交焦虑及其他焦虑障碍)青少年患者血浆催产素水平高于健康对照组,且升高的程度与他们特质焦虑和状态焦虑评分分别呈正相关和负相关^[33]。患病人群血浆催产素水平升高可能说明了一种代偿的机制,即催产素系统为缓解机体的焦虑所做的代偿性激活有助于缓解焦虑症状。催产素系统参与了焦虑障碍发病过程,该系统的失衡可能有望作为诊断焦虑障碍的客观生物标志物。

3 小结与展望

近年来,催产素因其抗焦虑的作用而被广泛关注。本文通过对催产素相关研究进行综述,进一步了解催产素调节焦虑的复杂过程,其中涉及了不同的脑区及神经递质的参与,而不同神经环路的激活所发挥的作用不同。目前,催产素调节焦虑的机制尚未完全阐明,但动物实验为明确其中具体的脉络提供了有效的途径。更重要的是,催产素为人类所

带来的积极正向的作用,使其有望成为焦虑障碍治疗的新靶点。然而,催产素的使用方式、剂量、频率等一系列问题延缓了其作为治疗药物的进程,未来仍需将基础实验与临床研究相结合并进一步探讨。此外,本研究是基于中英文文献所得出的结论,未纳入其他文种的文献,故结论的推广应更加谨慎。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Boccia ML, Petrusz P, Suzuki K, et al. Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain [J]. *Neuroscience*, 2013, 253: 155-164.
- [3] Sabihi S, Dong SM, Maurer SD, et al. Oxytocin in the medial prefrontal cortex attenuates anxiety: anatomical and receptor specificity and mechanism of action [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 125: 1-12.
- [4] Nyuyki KD, Waldherr M, Baeuml S, et al. Yes, I am ready now: differential effects of paced versus unpaced mating on anxiety and central oxytocin release in female rats[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23599.
- [5] László K, Kiss O, Vörös D, et al. Intraamygdaloid oxytocin reduces anxiety in the valproate-induced autism rat model [J]. *Biomedicine*, 2022, 10(2): 405.
- [6] Li XH, Matsuura T, Xue M, et al. Oxytocin in the anterior cingulate cortex attenuates neuropathic pain and emotional anxiety by inhibiting presynaptic long-term potentiation[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(3): 109411.
- [7] Morais LH, Golubeva AV, Casey S, et al. Early-life oxytocin attenuates the social deficits induced by caesarean-section delivery in the mouse [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(11): 1958-1968.
- [8] Mantella RC, Vollmer RR, Li X, et al. Female oxytocin-deficient mice display enhanced anxiety-related behavior [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(6): 2291-2296.
- [9] Amico JA, Mantella RC, Vollmer RR, et al. Anxiety and stress responses in female oxytocin deficient mice [J]. *J Neuroendocrinol*, 2004, 16(4): 319-324.
- [10] Jurek B, Slattery DA, Maloumy R, et al. Differential contribution of hypothalamic MAPK activity to anxiety-like behaviour in virgin and lactating rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37060.
- [11] Waldherr M, Neumann ID. Centrally released oxytocin mediates mating-induced anxiolysis in male rats [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(42): 16681-16684.
- [12] Han RT, Kim YB, Park EH, et al. Long-term isolation elicits depression and anxiety-related behaviors by reducing oxytocin-induced GABAergic transmission in central amygdala [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 246.
- [13] Khodagholi F, Maleki A, Motamedi F, et al. Oxytocin prevents the development of 3-NP-induced anxiety and depression in male and female rats: possible interaction of OXTR and mGluR2 [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(4): 1105-1123.
- [14] Hale LH, Tickerhoof MC, Smith AS. Chronic intranasal oxytocin reverses stress-induced social avoidance in female prairie voles [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 198: 108770.
- [15] Golla A, Østby H, Kermen F. Chronic unpredictable stress induces anxiety-like behaviors in young zebrafish [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10339.
- [16] Blume A, Bosch OJ, Miklos S, et al. Oxytocin reduces anxiety via ERK1/2 activation: local effect within the rat hypothalamic paraventricular nucleus [J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(8): 1947-1956.
- [17] Smith AS, Tabbaa M, Lei K, et al. Local oxytocin tempers anxiety by activating GABAA receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 63: 50-58.
- [18] Baracz SJ, Robinson KJ, Wright AL, et al. Oxytocin as an adolescent treatment for methamphetamine addiction after early life stress in male and female rats [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(8): 1561-1573.
- [19] Duque-Wilckens N, Torres LY, Yokoyama S, et al. Extrahypothalamic oxytocin neurons drive stress-induced social vigilance and avoidance [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(42): 26406-26413.
- [20] Huang T, Guan F, Licinio J, et al. Activation of septal OXTr neurons induces anxiety- but not depressive-like behaviors [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(12): 7270-7279.
- [21] Parker KJ, Buckmaster CL, Schatzberg AF, et al. Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30(9): 924-929.
- [22] Kou J, Zhang Y, Zhou F, et al. Anxiolytic effects of chronic intranasal oxytocin on neural responses to threat are dose-frequency dependent [J]. *Psychother Psychosom*, 2022, 91(4): 253-264.
- [23] Dou H, Zou L, Becker B, et al. Intranasal oxytocin decreases fear generalization in males, but does not modulate discrimination threshold [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238(3): 677-689.
- [24] 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.
- [25] Voncken MJ, Dijk C, Stöhr F, et al. The effect of intranasally administered oxytocin on observed social behavior in social anxiety disorder [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2021, 53: 25-33.
- [26] Labuschagne I, Phan KL, Wood A, et al. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(12): 2403-2413.
- [27] Labuschagne I, Phan KL, Wood A, et al. Medial frontal hyperactivity to sad faces in generalized social anxiety disorder and modulation by oxytocin [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(7): 883-896.

- [28] Nagahashi-Araki M, Tasaka M, Takamura T, et al. Endogenous oxytocin levels in extracted saliva elevates during breastfeeding correlated with lower postpartum anxiety in primiparous mothers [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1): 711.
- [29] Heim C, Young LJ, Newport DJ, et al. Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse [J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(10): 954-958.
- [30] Schneider E, Müller LE, Ditzgen B, et al. Oxytocin and social anxiety: interactions with sex hormones [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, 128: 105224.
- [31] 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.
- [32] 张勇辉, 曲鸿儒, 高艳杰, 等. 首发社交恐怖患者血清催产素水平与临床特征的相关性研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2012, 21(3): 244-246.
- Zhang YH, Qu HR, Gao YJ, et al. A study on the oxytocin levels and the relationship of symptoms severity with clinical symptoms [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2012, 21(3): 244-246.
- [33] Uzun N, Akça ÖF, Kılınç İ, et al. Oxytocin and vasopressin levels and related factors in adolescents with social phobia and other anxiety disorders [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2022, 20(2): 330-342.
- [34] Shi DD, Zhang YD, Ren YY, et al. Predictable maternal separation confers adult stress resilience via the medial prefrontal cortex oxytocin signaling pathway in rats [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(12): 7296-7307.
- [35] Pagani M, De Felice A, Montani C, et al. Acute and repeated intranasal oxytocin differentially modulate brain-wide functional connectivity [J]. *Neuroscience*, 2020, 445: 83-94.
- [36] Neumann ID. Involvement of the brain oxytocin system in stress coping: interactions with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis [J]. *Prog Brain Res*, 2002, 139: 147-162.
- [37] Cavanaugh J, Carp SB, Rock CM, et al. Oxytocin modulates behavioral and physiological responses to a stressor in marmoset monkeys [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 66: 22-30.
- [38] Aalling N, Hageman I, Miskowiak K, et al. Erythropoietin prevents the effect of chronic restraint stress on the number of hippocampal CA3c dendritic terminals—relation to expression of genes involved in synaptic plasticity, angiogenesis, inflammation, and oxidative stress in male rats [J]. *J Neurosci Res*, 2018, 96(1): 103-116.
- [39] Maniezzi C, Talpo F, Spaiardi P, et al. Oxytocin increases phasic and tonic GABAergic transmission in CA1 region of mouse hippocampus [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 178.
- [40] Marlin BJ, Mitre M, D'amour JA, et al. Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition [J]. *Nature*, 2015, 520(7548): 499-504.
- [41] Smith AS, Tabbaa M, Lei K, et al. Local oxytocin tempers anxiety by activating GABAA receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 63: 50-58.
- [42] Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, et al. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response [J]. *Neuron*, 2012, 73(3): 553-566.
- [43] Lefevre A, Richard N, Jazayeri M, et al. Oxytocin and serotonin brain mechanisms in the nonhuman primate [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(28): 6741-6750.
- [44] Yoshida M, Takayanagi Y, Inoue K, et al. Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor expressed in serotonergic neurons in mice [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(7): 2259-2271.
- [45] László K, Péczely L, Géczi F, et al. The role of D2 dopamine receptors in oxytocin induced place preference and anxiolytic effect [J]. *Horm Behav*, 2020, 124: 104777.
- [46] Hedges VL, Heaton EC, Amaral C, et al. Estrogen withdrawal increases postpartum anxiety via oxytocin plasticity in the paraventricular hypothalamus and dorsal raphe nucleus [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 89(9): 929-938.
- [47] Reed GM, First MB, Kogan CS, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders [J]. *World Psychiatry*, 2019, 18(1): 3-19.
- [48] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [49] László K, Péczely L, Géczi F, et al. The role of D2 dopamine receptors in oxytocin induced place preference and anxiolytic effect [J]. *Horm Behav*, 2020, 124: 104777.
- [50] Spengler FB, Schultz J, Scheele D, et al. Kinetics and dose dependency of intranasal oxytocin effects on amygdala reactivity [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 82(12): 885-894.
- [51] Liu C, Lan C, Li K, et al. Oxytocinergic modulation of threat-specific amygdala sensitization in humans is critically mediated by serotonergic mechanisms [J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2021, 6(11): 1081-1089.
- [52] Lahoud N, Maroun M. Oxytocinergic manipulations in corticolimbic circuit differentially affect fear acquisition and extinction [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(10): 2184-2195.
- [53] Carson DS, Berquist SW, Trujillo TH, et al. Cerebrospinal fluid and plasma oxytocin concentrations are positively correlated and negatively predict anxiety in children [J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(9): 1085-1090.
- [54] Martins D, Gabay AS, Mehta M, et al. Salivary and plasmatic oxytocin are not reliable trait markers of the physiology of the oxytocin system in humans [J]. *Elife*, 2020, 9: e62456.
- [55] Tabak BA, Rosenfield D, Sunahara CS, et al. Social anxiety is associated with greater peripheral oxytocin reactivity to psychosocial stress [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2022, 140: 105712.

(收稿日期:2022-12-27)

(本文编辑:陈霞)