

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.21.048

## 催产素及受体基因在抑郁症治疗中的潜在作用\*

吴华波 贾建荣 周婷婷 袁靖嘉 张德玄<sup>△</sup>

(杭州师范大学教育科学学院 浙江 杭州 310036)

**摘要:** 抑郁症是一种以显著而持久的心境低落为主要特征的情感障碍,通常伴随情绪低落、意志活动减退、自杀观念和行为,给病人和亲属带来了极大的痛苦和负担。随着生活压力的增大,我国抑郁症的发病率呈现上升趋势。最近越来越多的研究表明,催产素及受体基因在抑郁症的防治中发挥着重要的作用。本文总结了近年来关于催产素及受体基因与抑郁症的研究进展,并提出催产素对抑郁症的潜在治疗机制,为抑郁症等精神疾病的发病机制及临床治疗等领域提供了新的研究方向。但目前的实验研究尚有不足,还需大量的临床实验和研究,来进一步明确其临床治疗机制,为抑郁症的防治提供新的依据。

**关键词:** 催产素;催产素受体基因;抑郁症;社会行为;治疗机制

**中图分类号:** R749.2;R977.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)21-4180-05

## The Potential Efficacy of Oxytocin and Oxytocin Receptor Genes in the Treatment of Depression\*

WU Hua-bo, JIA Jian-rong, ZHOU Ting-ting, YUAN Jing-jia, ZHANG De-xuan<sup>△</sup>

(School of Education Science, Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang, 310036, China)

**ABSTRACT:** Depression is an affective disorder characterized by a long-lasting state of low moods, usually accompanied with feeling down, volitional activity drops and suicidal ideation and behavior. It brings patients and their families great pain and burden. Because of the increasing social pressure in China, the incidence of depression has been increasing. Recently, more and more studies showed that oxytocin and oxytocin receptor genes play an important role in preventing and treating depression. This paper reviews the major advance in the research concerning the relation among oxytocin, oxytocin receptor genes and depression, and proposes a new approach of the treatment of depression with oxytocin, which might reveal a possible pathogenesis mechanism of depression and provide a novel clinical therapy of depression. However, further clinical researches need to be conducted to confirm this mechanism.

**Key words:** Oxytocin; Oxytocin receptor genes; Depression; Social behavior; Therapeutic mechanism

**Chinese Library Classification(CLC):** R749.2;R977.1 **Document code:** A

**Article ID :** 1673-6273(2014)21-4180-05

### 前言

抑郁症 (Depression) 是指由各种生物、心理以及社会环境等因素引起的,以显著而持久的心境低落为主要临床特征的情感障碍,是心境障碍 (mood disorder) 或情感障碍 (affective disorder) 的主要类型。行为减少和快感缺失是抑郁症的核心特征,而临床可见心境低落与其处境不相称,情绪消沉,部分伴有明显的焦虑和运动性激越,严重者可出现幻觉、妄想等精神病性症状。广义上的抑郁症主要包括心境恶劣障碍 (dysthymia)、轻度抑郁 (mild depression) 和重度抑郁 (major depression),而狭义上的抑郁症主要是指重度抑郁<sup>[1]</sup>。

当前,随着社会经济发展和竞争的日益加剧,人们工作、生活节奏的加快,现代人的心理压力明显增大,使我国抑郁症的发病率呈现上升趋势。进入 21 世纪后我国抑郁症问题更加突出,目前抑郁症已经成为世界第四大疾病。据预测,在 2020 年的全国疾病总负担排名中,抑郁症将成为仅次于心脏病的第二

大疾病。

抑郁症通常表现出认知功能障碍、过分自责、无助感、精神运动性迟缓或激越以及自杀意念或行为等社会行为障碍,严重影响患者的身心健康和生活质量,使患者不能融入社会,给病人和家庭带来极大的痛苦和负担,也给社会造成巨大的经济损失。尽管抗抑郁药物的种类繁多,但是由于抑郁症病因的不明确性和发病机制的复杂性,至今仍不能确定这些抗抑郁药物药理学特征及其治疗作用之间的联系,目前临床上大多数抗抑郁药物都不能有效缓解症状而达到临床痊愈的效果。因此,研制一种高疗效、低成本的新型抗抑郁药物,并明确其抗抑郁作用的机制,对抑郁症的治疗具有重要的临床应用价值。近年来,越来越多的研究结果表明,催产素在社会行为中发挥重要调节作用。例如 Domes 等人发现鼻喷催产素可提高被试对他人情感感知的能力<sup>[2]</sup>。IsHak 等总结了催产素的生理-心理学效应,包括:提升幸福感、减少恐惧感、镇定情绪、增进人际信任感、促进人际互动等<sup>[3]</sup>。一些临床前与临床研究也发现,催产素不仅可以

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(30970893)

作者简介:吴华波(1988-),男,硕士,主要研究方向:脑认知神经科学,电话:15268561887;E-mail:wuhuabo.1988@163.com

<sup>△</sup> 通讯作者:张德玄,男,教授,E-mail:zhang.dexuan@gmail.com

(收稿日期:2013-10-15 接受日期:2013-11-12)

缓解由压力引起的焦虑、抑郁行为,而且还可以改善一些抑郁症相关症状,如睡眠障碍、快感缺失和性功能障碍<sup>[46]</sup>等。根据催产素对社会行为和抑郁症状的积极调节作用推测,催产素与抑郁症的发病和治疗很有可能存在一定的关联性。

因此,本文总结了近年来关于催产素及受体基因与抑郁症的研究进展,并提出催产素对抑郁症的潜在治疗机制,为抑郁症的研究和防治提供更多可行途径,对进一步的推进催产素在精神疾病中的临床应用,具有重要的意义。

## 1 催产素及受体基因

催产素(oxytocin, OT)是一种由9个氨基酸构成的垂体神经肽,主要在下丘脑的室旁核和视上核的大细胞神经元中合成,经脑垂体后叶释放,进入血液循环,到达外周组织系统,在分娩时引发子宫收缩,刺激乳汁分泌,并通过母婴之间的爱抚建立起母子联系。而由下丘脑室旁核的小细胞神经元合成的催产素,则投射到边缘系统的脑区和脑干。中枢神经系统的催产素,主要起神经递质的作用,能够调节依恋行为和母性行为。近年来,许多学者研究了催产素对社会行为的调节作用,来探索催产素在中枢神经系统中的潜在作用。

催产素的功能是通过分布极其广泛的催产素受体(oxytocin receptor, OTR)介导的。最早成功克隆的催产素受体是人的催产素受体<sup>[7]</sup>,它位于染色体3p25-p26,有七个疏水性跨膜域,长约17kb,包括3个内含子和4个外显子,与G-蛋白相耦联,激活磷脂酶C,通过细胞内的磷酸肌醇信号系统,诱导细胞质Ca<sup>2+</sup>浓度升高,导致子宫在分娩时的强烈收缩<sup>[8]</sup>。催产素受体广泛分布于杏仁核、海马、纹状体、前扣带皮层、脑干、伏隔核、膝下皮层等脑区<sup>[9]</sup>,其上有很多不同的结合位点,对催产素有很强的亲和力。许多研究表明,催产素受体基因有相当多的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),而且在不同SNP位点上的基因型并不相同<sup>[10,11]</sup>。

## 2 催产素及受体基因与社会行为

催产素作为一种神经递质,能通过激活不同脑区的催产素受体,从而调节自主神经系统及其他主管情绪、认知和社会行为等区域的脑活动。最近的一些研究证据显示,不同催产素水平及受体基因型的群体在社会行为上存在巨大差异。

焦虑、压力和社会支持的缺乏感等负性体验都会直接影响到人际关系和人际交往,从而影响个体的亲社会行为。而许多研究表明,催产素及受体基因能在某种程度上缓解这些负性体验,促进个体的亲社会行为。如有研究发现哺乳期的母亲血浆中的催产素含量与正性情绪和焦虑减低呈正相关<sup>[12]</sup>。沈忠福等人总结了催产素在社交焦虑症治疗方面的作用和机制,进一步证明了催产素的抗焦虑作用<sup>[13]</sup>。个体在压力情境中通常会通过社会支持来缓解焦虑、降低压力,而有研究表明,鼻吸催产素同样能够帮助个体在压力情境中保持镇静,甚至能替代社会支持起到镇静和减压的作用<sup>[14,15]</sup>。在受体基因方面, Kim 等人的一项跨文化研究发现,催产素受体基因多态性片断 rs53576 的基因型为 GG 型或 AG 型的个体要比 AA 型的个体能够寻求更多的社会情感支持<sup>[16]</sup>。类似地, Lucht 等的研究发现 rs53576 编码区 A 型的男性比 G 型的男性表现出更强的负性体验和孤独

感,从而更倾向于焦虑和抑郁<sup>[19]</sup>。

依恋是人与人之间社会性的联结,也是情感社会化的重要标志,依恋的性质会直接影响人们的情绪情感、社会行为和人际关系。而抑郁和不安全依恋存在著正相关性,依恋的性质可以一定程度上预测抑郁患者的焦虑程度、愤怒水平和负性生活事件经历等<sup>[17]</sup>。而催产素和依恋的关系在啮齿类动物和人类中都已得到证实。新近的研究发现, OXTR 基因的敲除对雌鼠的生育能力并没有影响,但其幼崽会因抚摸、亲近等依恋行为的不足而具有更高的死亡率<sup>[18]</sup>。而 Feldman 等总结了催产素在人类社会依恋中的作用,催产素不仅可以促进与依恋相关的社会行为,还可以使依恋焦虑的个体具有更多积极的依恋关系,但是这种促进作用也会受到个体对依恋感知和表征的影响<sup>[19]</sup>。

此外,在研究早期,学者们利用动物模型实验发现了催产素能够促进动物的社会记忆,提高社会识别能力的证据。近几年,研究者们也发现了催产素对人类社会认知的影响。如 Guastella 等人发现鼻喷催产素可增加被试对他人面部尤其是眼部区域的关注,从而增加对面孔的识别和记忆<sup>[20]</sup>。还有一些学者用眼睛读心测试(Reading the Mind in the Eyes Test)来研究催产素对被试心理理论的影响,结果显示,催产素能够提高个体对他人面孔识别和情感状态推测的能力<sup>[2]</sup>。催产素受体基因的研究也表明,片断 rs53576 为 GG 型的个体比 AG 型或 AA 型的个体表现出更高的读心能力<sup>[21]</sup>。此外,催产素不仅可以促进社会性记忆,还可以使个体在社会交往过程中表现出更多的信任、合作和共情等社会趋近行为。

关于催产素及受体基因与其他社会行为关系的研究还有用很多,如刘金婷和吴南等人分别总结了近年来关于催产素与社会行为的研究,并提出催产素对社会行为的影响主要包括人际关系、社会认知和焦虑等方面<sup>[22]</sup>,而这种影响可能是通过促进社会识别、调节共情以及降低焦虑和恐惧来改善人的社会适应行为<sup>[23]</sup>。

上述研究提示,催产素及催产素受体基因对于社会行为具有积极的调节作用,而这些社会行为又与抑郁症发病息息相关。例如,长时间的焦虑以及高强度的压力容易导致低落、抑郁情绪;缺乏社会支持和对亲人的依恋不足都会使人产生无助、自卑和忧郁的感觉;对自己、他人和事物存在认知偏差,容易产生极端化的否定和负性的情绪;而记忆力下降又是抑郁症患者认知功能损害的一个重要方面。这些社会行为障碍不仅是抑郁症发病的高危因素,而且也是影响抑郁症预后的重要因素。

## 3 催产素及受体基因与抑郁症

对于抑郁症患者的研究资料显示,催产素及受体基因与抑郁症的存在一定的关联性,催产素缺乏或利用不足可能与抑郁症患者的某些症状有关,而外源性催产素的补充对于缓解抑郁相关症状具有一定的作用。

在抑郁症与催产素研究方面, Bizik 等人发现抑郁症患者的临床症状与其血浆中催产素水平呈负相关<sup>[24]</sup>。 Ozsoy 等人研究也发现,重性抑郁和双相抑郁患者在接受抗抑郁药物或电休克治疗前后,其血浆中催产素水平都要低于正常组,而单相抑郁或双相抑郁患者间以及接受抗抑郁药物治疗或电休克治疗患者间的血浆中催产素水平并无差异<sup>[25]</sup>。然而,催产素水平

在抑郁症患者和正常组之间的这种差异并未得到另外一些研究的证实,甚至还有一些研究得出了相反的结果,如 Sasayama 等人研究发现,重度抑郁症患者和正常被试脑脊液中的催产素水平并无差异,而患者的汉密尔顿抑郁量表的得分与其催产素水平也并未发现相关性<sup>[26]</sup>。在 Cyranowski 等人的研究中也发现,女性抑郁患者在压力性演讲任务中分泌的催产素比正常个体多<sup>[27]</sup>。

上述结果的不一致,可能是由于研究中的几个混合因素和研究方法的差异造成的。首先,不同研究中患者的年龄、性别以及病情都存在差异。如有的研究仅使用了重性抑郁患者而有的研究使用了单相与双相抑郁患者;一些研究中的患者仅为女性或仅为男性,而有的是男性和女性混合,由于女性的月经周期以及口服避孕药都会改变催产素的浓度<sup>[28,29]</sup>,所以性别是一个非常重要的影响因素。其次,不同研究中的患者使用的药物治疗存在差异,而催产素浓度很有可能受到抗抑郁药物的影响。有动物研究表明,文拉法辛和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)等抗抑郁剂会增高血浆中催产素水平<sup>[30,31]</sup>。最后,上述研究大多数使用了横向研究的方法,而很少使用纵向研究,由于体内催产素水平会随时间或环境的变化而有所改变,所以横向和纵向相结合的研究方法将会更合理的研究抑郁症与催产素之间的关系。

近来,一些研究资料显示,催产素具有一定的抗抑郁效果<sup>[5,30]</sup>。如上文提到的,催产素除了能够缓解焦虑、压力等抑郁症发病的高位因素外,还可以改善一些抑郁症相关症状,如睡眠障碍、快感缺失和性功能障碍<sup>[40]</sup>等。有关人类或群居性动物的研究也证实了催产素的抗抑郁作用。例如,Grippio 等人研究发现,与群居时相比,长期被孤立的雌性草原田鼠会因各种心理压力而表现出严重的抑郁行为,但给这些雌鼠注射催产素之后,相应的抑郁症状均会消失<sup>[32]</sup>。

在抑郁症与催产素受体基因研究方面,也发现了一定的关联。虽然催产素受体基因有相当多的单核苷酸多态性,但经研究证实,其中两个片断与抑郁症存在一定关系,分别为 rs2254298 和 rs53576。关于片断 rs2254298 的研究显示,基因为 AG 型或 AA 型的个体要比 GG 型的个体更容易表现出抑郁症状。如 Thompson 等人研究了个体早期心理功能与母亲的抑郁症状及催产素受体基因多态性片断 rs2254298 的基因型的关系,结果发现,母亲具有抑郁症状且基因为 AG 型的个体在青春期表现出更多的焦虑和抑郁症状<sup>[33]</sup>。Saphire-Bernstein 等人对片断 rs53576 进行了相关研究,发现基因为 AA 型或 AG 型的个体要比 GG 型的个体表现出更多的抑郁症状<sup>[34]</sup>。然而,Mendlewicz 等人在最近的研究中发现,抑郁症患者的抗抑郁治疗效果与催产素受体基因多态性片断 rs2254298 和 rs53576 的基因类型并没有任何关联<sup>[35]</sup>。这些研究结果的不一致,可有的是由于种族差异、环境因素以及不同的实验设计等原因造成的。如上文提到的 Kim 等人的研究中发现,仅在美国群体中,催产素受体基因多态性片断 rs53576 的基因型为 GG 型或 AG 型的个体要比 AA 型的个体能够寻求更多与抗抑郁相关的社会情感支持,而对于韩国群体,三种基因型的个体并没有差异<sup>[16]</sup>。

此外,对抑郁症自杀患者尸脑的研究还发现,患者脑内催产素表达神经元的数量或催产素 mRNA 的表达都发生了变

化。如 Meynen 等人研究发现,抑郁症患者下丘脑中催产素 mRNA 的表达和催产素免疫发生性都有显著的提高<sup>[36]</sup>。Purba 等人的研究也发现,在重性抑郁或双相抑郁症患者的室旁核中,催产素表达神经元的数量显著增多<sup>[37]</sup>。虽然类似的研究很多,但这种改变并不能说明就是抑郁症患者的发病原因,因为这种改变也可能是抗抑郁治疗引起的,这种神经元或 mRNA 的变化究竟是因还是果,仍需要做进一步的研究来说明。

## 4 催产素在抑郁症防治中的潜在机制

### 4.1 催产素对 HPA 轴功能的调节作用

下丘脑通过垂体门脉系统将促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)运输到脑垂体,刺激垂体分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),然后作用于肾上腺皮质,并刺激肾上腺皮质释放糖皮质激素。作为抑郁症的病因之一,下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)功能亢进是人们认识较早研究较多的抑郁症生物学特性。

大量研究显示,抑郁症患者的 HPA 轴功能失调主要包括:患者 CRH 功能亢进、ACTH 的分泌对外源性 CRH 反应迟钝、ACTH 水平升高、ACTH 促进糖皮质激素释放增加。而 CRH 除了可以调节神经垂体释放 ACTH 外,还对整合应激反应、心情抑郁和焦虑不安时出现的行为、神经激素和神经功能变化发挥着重要作用。对抑郁症自杀患者尸脑的相关研究发现,患者下丘脑中含有 CRH 的神经元数量增加,脑内 CRH 的 mRNA 表达升高。与正常人相比,患者海马糖皮质激素受体(GR)数量和功能下调,而不能正常的负反馈抑制 HPA 轴功能的亢进状态。近来许多研究表明,由下丘脑释放或外源性补充的催产素可以抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴的活性和糖皮质激素的水平,使得焦虑、压力等相关的防御行为也被抑制,进而减少心理应激过程中抑郁或焦虑行为。如 Neumann 等人通过室旁核内注射催产素受体拮抗剂来研究内源性催产素对大鼠 HPA 轴活性的调节作用,结果表明,催产素受体拮抗剂的注射会增加 ACTH 的分泌,使 HPA 轴的功能亢进,即催产素对大鼠 HPA 轴活性具有一定的抑制作用<sup>[38]</sup>。Windle 等人通过注射催产素的研究也得出相似的结果,催产素能够减少 ACTH 和糖皮质激素的分泌,从而抑制 HPA 轴的神经内分泌反应和分子反应<sup>[39]</sup>。

### 4.2 催产素对海马、杏仁核等边缘结构的调节作用

海马和杏仁核是边缘系统的重要脑区,也是下丘脑室旁核小细胞神经元合成催产素的主要投射区域,对情绪、学习和记忆的调节起重要作用。而目前的研究发现抑郁症患者的这些特定脑区会发生功能性或神经性病理变化。

首先,海马作为边缘系统的一个重要部分,与情绪、记忆等高级认知功能密切相关,也是应激反应的高位调节中枢,而慢性应激可损害海马,引起其结构和功能的变化。临床 MRI 研究表明,重症抑郁症和慢性抑郁症患者都存在海马体积萎缩的现象,且萎缩程度会随抑郁持续的时间和发作的次数的增多而加重。对抑郁症应激的动物模型研究发现,长期生活在持续性应激状态下的小鼠,其海马体积会发生萎缩,而这主要是由于海马神经发生抑制、海马神经元的树突回缩和萎缩凋亡导致的。因而,促进海马神经发生和神经元树突的生长对改善海马的病理性变化和抑郁症的治疗较为重要,也是抗抑郁治疗产生行为

改善效果所必需的。

作为抗抑郁治疗的重要靶标,海马神经发生、神经元树突的生长会受到催产素的影响。如 Leuner 等人研究发现,长期的外源性催产素对成年海马神经发生具有促进作用<sup>[40]</sup>。Tomizawa 等人也发现催产素可以提高母鼠海马神经突出的可塑性和认知功能<sup>[41]</sup>。研究还发现,高水平的糖皮质激素可导致海马树突的萎缩和神经元的凋亡,使海马的萎缩加重,而肾上腺的切除又可以阻断海马神经元的萎缩,提示海马体积的减小、神经元数量的下降很有可能是由 HPA 轴的功能亢进和糖皮质激素的增加引起的。而上文提到 Leuner 等人研究表明,催产素对成年海马神经发生的促进作用并不受高水平的糖皮质激素的影响<sup>[40]</sup>。所以,据此推测,催产素对海马病理性变化的改善作用,并不是通过抑制 HPA 轴功能亢进和糖皮质激素分泌来决定的,但是并不能排除催产素的这种抑制对改善海马病理性变化的辅助作用,因此,还需进一步的研究来证实。

其次,杏仁核作为边缘系统的另一重要部分,参与了应激性情感的调节和认知行为的形成,在抑郁症的发病过程中起着重要的作用。许多的 MRI 研究发现,抑郁症的发生会导致杏仁核的体积的增大。如 Lang 等对重症性抑郁患者进行了 3D 的 MRI 研究,结果发现抑郁患者的杏仁核比正常人大 13%,而海马则比正常人小 12%<sup>[42]</sup>。神经生理学研究推测,诱发抑郁症的应激反应会使杏仁核异常活跃,增强杏仁核的血供和代谢活性,进而导致杏仁核体积增大。而催产素和杏仁核又密切相关,大量 fMRI 研究显示,催产素会降低杏仁核的活动水平,减少皮质醇的释放,降低对应激反应的感知水平,从而减轻个体对各种负性情绪的体验<sup>[43,44]</sup>。

根据以上研究可以推测,催产素可以通过调节 HPA 轴功能和海马、杏仁核等边缘结构,减少心理应激过程中抑郁或焦虑行为,进而缓解患者的抑郁症状,提高患者对正性人际关系的感知,促进患者建立积极的社会趋近行为和人际关系。

## 5 结语

抑郁症作为一种常见的高发性精神疾病,严重影响患者的社会功能和生活质量,给家庭和社会带来沉重的负担。而目前的各类抗抑郁药物,大多数起效较慢,不能彻底缓解症状,且会引起不良反应;此外,抑郁症的心理和物理治疗虽然有一定的疗效,但其治疗周期较长,治疗成本较大。因此,开发一种新的抗抑郁药物,对抑郁症的临床治疗具有重要的应用价值。

近年来关于催产素及受体基因与抑郁症的研究,为抑郁症等精神疾病的神经机制研究以及临床研究等领域提供了新的方向。并且,催产素可以通过对 HPA 轴和海马神经发生等治疗靶标的调节来改善患者的抑郁症状,所以催产素很有可能成为抑郁患者靶标治疗的新药物。但是,关于目前的研究结果,仍存在一些争议,且实验研究尚有不足,因此对催产素在抑郁症等精神疾病中的应用,还需要大量的临床实验来研究和证实,进一步明确其临床治疗机制,为抑郁症的防治提供新的依据。

### 参考文献(References)

- [1] 方贻儒. 抑郁障碍[M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1-2  
Fang Yi-ru. Depression[M]. The first press. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 1-2
- [2] Domes G, Heinrichs M, Michel A, et al. Oxytocin improves "mind-reading" in humans [J]. *Biological Psychiatry*, 2007, 61(6): 731-733
- [3] IsHak WW, Kahloon M, Fakhry H. Oxytocin role in enhancing well-being: A literature review [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2011, 130(1-2): 1-9
- [4] Lancel M, Krüger S, Neumann ID. Intracerebral oxytocin modulates sleep-wake behaviour in male rats[J]. *Regulatory peptides*, 2003, 114(2): 145-152
- [5] Slattery DA, Neumann ID. Oxytocin and major depressive disorder: experimental and clinical evidence for links to aetiology and possible treatment[J]. *Pharmaceuticals*, 2010, 3: 702-724
- [6] Melis MR, Melis T, Cocco C, et al. Oxytocin injected into the ventral tegmental area induces penile erection and increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens and paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats [J]. *European Journal of Neuroscience*, 2007, 26(4):1026-1035
- [7] Strader CD, Fong TM, Tota MR, et al Structure and function of G protein-coupled receptors [J]. *Annual review of biochemistry*, 1994, 63(1): 101-132
- [8] Lauritsen MB, Als TD, Dahl HA, et al. A genome-wide search for alleles and haplotypes associated with autism and related pervasive developmental disorders on the Faroe Islands[J]. *Molecular Psychiatry*, 2006, 11(1): 37-46
- [9] Tost H, Kolachana B, Hakimi S, et al. A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(31): 13936-13941
- [10] Lucht MJ, Barnow S, Sonnenfeld C, et al. Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects [J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2009, 33(5): 860-866
- [11] Israel S, Lerer E, Shalev I, et al. The oxytocin receptor (OXTR) contributes to prosocial fund allocations in the dictator game and the social value orientations task[J]. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5535
- [12] Takagi T, Tanizawa O, Otsuki Y, et al. Oxytocin in the cerebrospinal fluid and plasma of pregnant and nonpregnant subjects [J]. *Horm Metab Res*, 1985, 17(6): 308-310
- [13] 沈忠福, 贾蕊. 催产素在社交焦虑症治疗中的作用[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(030): 5962-5964  
Shen Zhong-fu, Jia Rui. Effect of Oxytocin in the Treatment of Social Anxiety Disorder [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2012, 12(030): 5962-5964
- [14] Quirin M, Kuhl J, Düsing R. Oxytocin buffers cortisol responses to stress in individuals with impaired emotion regulation abilities [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(6): 898-904
- [15] Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, et al. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress[J]. *Biological psychiatry*, 2003, 54(12): 1389-1398
- [16] Kim HS, Sherman DK, Sasaki JY, et al. Culture, distress, and oxytocin receptor polymorphism (OXTR) interact to influence emotional support seeking [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(36): 15717-15721

- [17] McMahon C, Barnett B, Kowalenko N, et al. Psychological factors associated with persistent postnatal depression: past and current relationships, defence styles and the mediating role of insecure attachment style [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2005, 84(1): 15-24
- [18] Macbeth A H, Stepp J E, Lee H J, et al. Normal maternal behavior, but increased pup mortality, in conditional oxytocin receptor knockout females[J]. *Behavioral Neuroscience*, 2010, 124(5): 677
- [19] Feldman R. Oxytocin and social affiliation in humans [J]. *Hormones and behavior*, 2012, 61(3): 380-391
- [20] Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces[J]. *Biological Psychiatry*, 2008, 63(1): 3-5
- [21] Rodrigues S M, Saslow L R, Garcia N, et al. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106(50): 21437-21441
- [22] 刘金婷, 蔡强, 王若茜, 等. 催产素与人类社会行为[J]. *心理科学进展*, 2011, 19(10): 1480-1492  
Liu Jin-ting, Cai qiang, Wang Ruo-han, et al. Oxytocin and Human Social Behavior[J]. *Advances in Psychological Science*, 2011, 19(10): 1480-1492
- [23] 吴南, 苏彦捷. 催产素及受体基因与社会适应行为[J]. *心理科学进展*, 2012, 20(6): 863-874  
Wu Nan, Su Yan-jie. Oxytocin, Oxytocin Receptor Genotypes and Social Adaptive Behavior [J]. *Advances in Psychological Science*, 2012, 20(6): 863-874
- [24] Bizik G, Bob P, Pavlat J, et al. P-473-Oxytocin reflects levels of trauma-related and dissociative symptoms in patients with severe depression[J]. *European Psychiatry*, 2012, 27(Suppl 1): 1
- [25] Ozsoy S, Esel E, Kula M. Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment[J]. *Psychiatry research*, 2009, 169(3): 249-252
- [26] Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, et al. Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia[J]. *Schizophrenia research*, 2012, 139(1-3): 201-206
- [27] Cyranowski JM, Hofkens TL, Frank E, et al. Evidence of dysregulated peripheral oxytocin release among depressed women[J]. *Psychosomatic Medicine*, 2008, 70(9): 967-975
- [28] Stock S, Bremme K, Uvnäs-Moberg K. Plasma levels of oxytocin during the menstrual cycle, pregnancy and following treatment with HMG[J]. *Human reproduction*, 1991, 6(8): 1056-1062
- [29] Uvnäs-Moberg K, Sjgren C, Westlin L, et al. Plasma levels of gastrin, somatostatin, VIP, insulin and oxytocin during the menstrual cycle in women (with and without oral contraceptives)[J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1989, 68(2): 165-169
- [30] Nowakowska E, Kus K, Bobkiewicz-Kozłowska T, et al. Role of neuropeptides in antidepressant and memory improving effects of venlafaxine[J]. *Polish journal of pharmacology*, 2002, 54(6): 605-614
- [31] Uvnäs-Moberg K, Björkstrand E, Hillegaart V, et al. Oxytocin as a possible mediator of SSRI-induced antidepressant effects [J]. *Psychopharmacology*, 1999, 142(1): 95-101
- [32] Grippo AJ, Trahanas DM, Zimmerman Li RR, et al. Oxytocin protects against negative behavioral and autonomic consequences of long-term social isolation[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34(10): 1542-1553
- [33] Thompson RJ, Parker KJ, Hallmayer JF, et al. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(1): 144-147
- [34] Saphire-Bernstein S, Way BM, Kim HS, et al. Oxytocin receptor gene (OXTR) is related to psychological resources [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(37): 15118-15122
- [35] Mendlewicz J, Crisafulli C, Calati R, et al. Influence of COX-2 and OXTR polymorphisms on treatment outcome in treatment resistant depression[J]. *Neuroscience Letters*, 2012, 516(1): 85-88
- [36] Meynen G, Unmehopa UA, Hofman MA, et al. Hypothalamic oxytocin mRNA expression and melancholic depression[J]. *Molecular psychiatry*, 2007, 12(2): 118-119
- [37] Purba JS, Hoogendijk WJ G, Hofman MA, et al. Increased number of vasopressin-and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression [J]. *Archives of general psychiatry*, 1996, 53(2): 137
- [38] Neumann ID, Wigger A, Torner L, et al. Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus[J]. *Neuroendocrinol*, 2000, 12(3): 235-243
- [39] Windle RJ, Kershaw YM, Shanks N, et al. Oxytocin attenuates stress-induced c-fos mRNA expression in specific forebrain regions associated with modulation of hypothalamo-pituitary-adrenal activity [J]. *Neurosci*, 2004, 24(12): 2974-2982
- [40] Leuner B, Caponiti J M, Gould E. Oxytocin stimulates adult neurogenesis even under conditions of stress and elevated glucocorticoids[J]. *Hippocampus*, 2011, 22(4): 861-868
- [41] Tomizawa K, Iga N, Lu Y F, et al. Oxytocin improves long-lasting spatial memory during motherhood through MAP kinase cascade[J]. *Nature neuroscience*, 2003, 6(4): 384-390
- [42] Lange C, Irle E. Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression [J]. *Psychological medicine*, 2004, 34(6): 1059-1064
- [43] Riem M M E, Bakermans-Kranenburg M J, Pieper S, et al. Oxytocin modulates amygdala, insula, and inferior frontal gyrus responses to infant crying: a randomized controlled trial [J]. *Biological psychiatry*, 2011, 70(3): 291-297
- [44] Labuschagne I, Phan K L, Wood A, et al. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(12): 2403-2413