

## 催产素镇痛和抗焦虑药理作用及其机制的研究进展

刘蕊, 叶冰璐, 咎桂影, 刘志强\*

同济大学附属第一妇婴保健院 麻醉科, 上海 201204

**摘要:** 催产素是由下丘脑合成的一种神经肽, 在分娩时促进子宫平滑肌的收缩, 但其在社交行为、焦虑、情绪、疼痛调节等方面也起重要作用。催产素通过外周和中枢多种药理机制参与镇痛和抗焦虑的作用已得到广泛研究。综述了近年来催产素与疼痛和焦虑相关的基础和临床研究进展, 总结相关作用机制, 并进一步探讨了催产素参与的镇痛和抗焦虑间的联系, 有助于深入了解其多重作用机制, 为这些疾病的治疗及新药研发提供依据。

**关键词:** 催产素; 镇痛; 抗焦虑; 脊髓; 鼻内催产素

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 04-0894-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.04.032

## Research progress on pharmacological effect and mechanism of oxytocin on analgesia and anti-anxiety

LIU Rui, YE Binglu, ZAN Guiying, LIU Zhiqiang

Department of Anesthesiology, Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 201204, China

**Abstract:** Oxytocin is neuropeptide synthesized by the hypothalamus, of which classical physiological function is to promote contraction of smooth, but recent studies have demonstrated that oxytocin plays an important role in social behavior, anxiety, mood and pain. The effects of oxytocin on analgesia and anti-anxiety by acting in the central and peripheral nervous system have been extensively studied. This article reviewed recent advances in research on basic and clinical works, summarized corresponding mechanisms and discussed the relationships between analgesia and anti-anxiety induced by oxytocin, which may help understand the multiple function of oxytocin and provide insights for the application and development of new drug.

**Key words:** oxytocin; analgesia; anti-anxiety; spinal cord; intranasal oxytocin

催产素(oxytocin)是一种垂体神经肽, 主要由哺乳动物下丘脑的旁室核(PVN)和视上核(SON)中的神经元合成, 之后通过下丘脑-垂体的神经纤维输送到垂体后叶然后释放到血液中, 进而发挥基本的生理作用, 例如在分娩过程中促进子宫平滑肌的收缩和调节哺乳过程<sup>[1]</sup>。催产素也从SON和PVN内的树突和细胞体以及投射到垂体后叶的大细胞神经元的轴突侧释放到大脑中。此外, 在许多外周器官, 例如心血管系统、胃肠道、子宫、卵巢和肾上腺中也发现了催产素的局部产生<sup>[2]</sup>。

近年来, 催产素在大脑中的功能得到了广泛关注。越来越多的研究表明催产素有助于调节包括

镇痛和抗焦虑在内的社交和生理行为, 它根据各种外界刺激而释放, 并通过广泛分布在大脑和外周的催产素受体(OTR)起作用<sup>[3]</sup>。临床前研究显示疼痛模型中伴随催产素系统的可塑性改变, 疼痛刺激引起下丘脑等多个脑区催产素水平降低, 脑室或者脊髓水平给予催产素可以明显改善疼痛行为<sup>[4]</sup>。临床给予催产素还可以改善创伤后应激障碍(PTSD)和焦虑等情绪失调<sup>[5]</sup>。

目前, 阿片类药物和消炎镇痛药物作为常用镇痛药, 能对急性疼痛的管理产生理想效果, 但其对慢性疼痛和由不良情绪(如焦虑等)诱导的疼痛的管理效果欠佳。随着研究的不断深入, 催产素已逐

收稿日期: 2020-12-23

基金项目: 上海市科委医学引导类项目(19401930500); 上海市卫健委面上项目(201740072)

第一作者: 刘蕊(1994—), 硕士, 研究方向为催产素镇痛与抗焦虑机制。E-mail: tjliurui@tongji.edu.cn

\*通信作者: 刘志强, 教授, 研究方向为妇产科麻醉的临床和基础研究以及疼痛与抑郁的共病机制研究。E-mail: drliuzhiqiang@163.com

渐成为内源性镇痛和抗焦虑的重要介质<sup>[6]</sup>,其不仅可以减轻疼痛和焦虑,而且在适当剂量下产生的副作用也很小。此外,催产素通过鼻内给药的方式可以直接进入大脑发挥其作用,进一步促进了催产素做为药物向临床转化的研究<sup>[4]</sup>。迄今已有大量的研究对催产素的功能和潜在机制进行了探讨,本文对近年来关于催产素发挥的功能和作用机制研究进行回顾,以期更深入了解催产素的镇痛和抗焦虑作用,为其进一步的研究和药物临床应用提供参考。

## 1 催产素用于疼痛管理

催产素的镇痛作用已得到广泛研究,在临床前啮齿动物的模型研究和临床转化研究中均发现了催产素具有镇痛作用的有力证据<sup>[7]</sup>,且对于不同的疼痛类型表现出了不同的镇痛作用和机制。

### 1.1 催产素的镇痛作用

催产素能够增强正常动物的抗疼痛感,并降低神经性损伤后的超敏反应。通过对麻醉的雄性大鼠体内脊髓神经元的伤害感受的分析,Juif等<sup>[8]</sup>发现大鼠静脉麻醉后,血液中内源性催产素浓度升高,且强烈抑制了脊髓中C型伤害感受纤维的反应,表明血液中的催产素对疼痛的调节作用。Eliava等<sup>[9]</sup>在给大鼠后足注射完全弗氏佐剂(CFA)诱导炎症致敏的大鼠模型实验中发现,催产素神经元引起的催产素的释放可抑制伤害感受从而起到镇痛作用。这些研究表明外源性催产素的给药和内源性催产素的释放均有镇痛效果,这为其在临床上的疼痛管理应用提供了新靶点。

随着催产素临床研究的不断深入,已经发现在脑室内、鼻内和静脉给药均在人体内产生了镇痛作用,表1总结了近年来催产素鼻内给药镇痛作用的临床研究<sup>[10-15]</sup>。目前,对于催产素的临床作用机制,即通过减少疼痛知觉或(和)减轻对疼痛的预期仍存在争议。Tzabazis等<sup>[10]</sup>的临床研究为鼻内催产素治疗偏头痛提供了依据,研究确认了鼻内24 IU催产素对给药后24 h内未服用抗炎药的慢性偏头痛患者的镇痛作用明显增强。研究人员还在包含218名偏头痛患者的跨国研究中发现了催产素能够明显降低偏头痛患者的发病频率。

Herpertz等<sup>[11]</sup>使用巴甫洛夫反射理论来研究鼻内催产素给药对疼痛知觉和疼痛预期的影响。通过视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)在包含52位男性的随机、双盲、安慰剂对照实验中发现,催产素鼻内给药后对患者的热痛感知并没有直接影响,但可以通过联想学习提高患者对疼痛引起的

恐惧产生直接的疼痛预期。

Boll等<sup>[12]</sup>研究了男性背痛患者鼻内给予催产素的作用,发现在催产素吸入后,慢性腰背痛患者的热痛表现减轻,但自发性的慢性背痛没有得到改善。另外1项针对女性的研究还显示,鼻内催产素对慢性骨盆痛的调节作用并不明显,仅有1/3的人在疼痛方面得到改善且改善作用不大<sup>[13]</sup>。此外,有研究还显示催产素能够通过增强社会支持来改善伴侣间的疼痛体验,并且其作用表现出性别差异<sup>[14-15]</sup>。

### 1.2 镇痛机制

催产素对不同的疼痛类型可能具有截然不同的镇痛作用和机制。因此,为了发挥催产素在镇痛方面的潜力,明确其调节疼痛的机制十分重要。在大脑中,催产素经过SON和PVN合成后,通过神经纤维轴输送到垂体后叶。经过疼痛刺激后,垂体后叶的催产素浓度会增加,并且在脑室或者脊髓水平给予催产素可以明显改善疼痛行为<sup>[4]</sup>。在临床前研究中,Eliava等<sup>[9]</sup>发现催产素小细胞神经元驻留在PVN中,通过周围和中枢机制介导镇痛作用。这些小细胞神经元直接将催产素从轴突释放到脊髓感觉神经元,直接抑制感觉神经元的活性,或是间接刺激催产素从SON中释放到外周而实现对疼痛的调节作用。

Moreno-López等<sup>[16]</sup>的免疫染色研究进一步发现在脊髓后角浅层存在大量的催产素结合位点,而脊髓后角浅层在疼痛信息从外周向中枢传递的过程中发挥着极其重要的调节功能。Tello-García等<sup>[17]</sup>使用钙成像技术研究了催产素由在背角神经网络回路中产生的变化,并发现脊髓背角是疼痛通路中第一个突触的部位,且对于研究导致慢性疼痛的可塑性机制至关重要。Gong等<sup>[18]</sup>研究则显示催产素通过 $\text{Ca}^{2+}$ /nNOS/NO/KATP途径介导背根神经节中神经元电学性质从而改善疼痛。

此外,催产素诱导的镇痛作用可能与 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能神经递质的传递有关。研究发现下丘脑催产素的镇痛作用是由GABA能神经元介导的,该神经元抑制了A $\delta$ 和C-纤维向脊髓传递的疼痛信息,而GABA受体拮抗药荷包牡丹碱(bicuculline)能阻断由PVN电刺激或局部应用催产素产生的镇痛作用<sup>[19]</sup>。

辣椒素受体(TRPV1)也可能参与了催产素的镇痛作用机制。研究显示催产素在内源和外源表达系统中均可以作用于TRPV1且与催产素无关<sup>[20]</sup>,

表1 催产素镇痛作用的临床研究

Table 1 Summary of human studies on analgesic effects of oxytocin

| 第一作者                               | 受试者             | 剂量    | 测试时间           | 疼痛类型   | 研究方法                                    | 主要研究结果                    |
|------------------------------------|-----------------|-------|----------------|--------|-----------------------------------------|---------------------------|
| Tzabazis <sup>[10]</sup><br>(2017) | 80位慢性偏头痛患者      | 32 IU | 给药后<br>24 h内   | 慢性偏头痛  | 疼痛强度、畏光、恐惧和恶心                           | 抑制三叉神经尾神经元的伤害感受性激活,降低疼痛频率 |
| Herpertz <sup>[11]</sup><br>(2019) | 52位健康男性         | 24 IU | 给药后<br>40 min  | 热疼痛    | 视觉模拟评分法                                 | 增强疼痛预期                    |
| Boll <sup>[12]</sup><br>(2020)     | 32位背痛男性和28位健康男性 | 24 IU | 给药后<br>40 min  | 慢性背痛   | 疼痛强度问卷和脑功能磁共振成像                         | 减少了慢性腰背痛患者的热痛,但对自发性背痛没有作用 |
| Flynn <sup>[13]</sup><br>(2020)    | 21位妇女           | 24 IU | 每天2次,<br>共14 d | 慢性盆腔痛  | 简明疼痛评估量表-短表                             | 仅1/3疼痛有较小改善               |
| Pfeifer <sup>[14]</sup><br>(2020)  | 80对异性恋夫妇        | 24 IU | 每天2次,<br>共5 d  | 水泡伤口疼痛 | 主观疼痛,社交(伴侣)接触,情绪,压力和生活变量(睡眠时间、饮食、运动等)信息 | 对男性有减轻疼痛作用,对女性则相反         |
| Kreuder <sup>[15]</sup><br>(2019)  | 97对异性恋夫妇        | 24 IU | 给药后<br>45 min  | 电刺痛    | 伴侣手握下的疼痛评分和脑功能磁共振成像                     | 促进了社会支持对疼痛调节的有益作用         |

这为催产素的镇痛机制提供了新的渠道,表明除了催产素受体的作用及其下游机制外,催产素还与周围和脊髓水平的TRPV1直接或间接的相互作用。

研究还发现催产素在脊髓水平能够诱导的GABA能神经元活性增强,这种GABA能作用于突触后GABA<sub>B</sub>的功能受体,继而在神经性疼痛中调节TRPV1的功能。这一发现与在病理性疼痛下GABA<sub>B</sub>受体通过非规范信号逆转TRPV1活化的观察结果一致<sup>[21]</sup>。

另外,Nersesyan等<sup>[22]</sup>研究发现催产素是TRPV1的直接激动剂,暗示催产素的镇痛作用可能是直接通过增强疼痛受体TRPV1来实现的。研究发现催产素增强了由GABA介导的抑制性突触后电流(sIPSC),表明催产素激活了GABA能神经元,后者又激活了GABA<sub>B</sub>受体从而抑制了相应神经元。类似地,Juif等<sup>[23]</sup>发现在TRPV1基因敲除小鼠中催产素诱导的镇痛作用部分降低,由此该研究指出催产素诱导的镇痛作用可能既依赖于GABA的释放,也依赖于TRPV1的调节。这些发现都为催产素镇痛可能的作用机制提供了新见解。

## 2 催产素用于抗焦虑

催产素在人类社交行为和情绪的调节起至关重要的作用。压力和焦虑会导致催产素的释放,表明催产素对压力和焦虑等相关行为可能具有调节作用。

### 2.1 催产素的抗焦虑作用

啮齿动物的研究表明,iv催产素对雌性和雄性

小鼠的焦虑样行为有一定的改善作用<sup>[24]</sup>,更进一步的研究则证实了在雄性小鼠中催产素能调节焦虑相关行为,而对雌性小鼠则是调节亲社会行为<sup>[6]</sup>。这些研究结果推动了催产素在临床上的转化。

早期研究发现成年人血浆中催产素水平与性格型焦虑之间在男性中表现为负相关,而女性则含有较高的血浆催产素并与依恋型焦虑有关<sup>[25]</sup>。一些研究显示经鼻内给予催产素可抑制健康和临床病人的焦虑行为,且与内源性催产素相比,外源性催产素在人群中抗焦虑作用似乎与性别无关<sup>[26]</sup>。

随着研究的深入,已经发现人体鼻内给予催产素可以通过增加信任、调节恐惧学习和改善人类各种亲社会行为起到抗焦虑作用<sup>[27]</sup>。Wang等<sup>[28]</sup>在包含75名男女健康大学生志愿者的面部刺激实验中,在志愿者鼻内吸入24 IU催产素45 min后的测试中发现,志愿者的情绪认识能力增强,但患有高度依恋焦虑症的志愿者的焦虑水平没有变化。

Dou等<sup>[29]</sup>进行了63名健康男大学生的恐惧学习和泛化任务研究,在24 IU剂量下给药40 min后的测试结果表明,鼻内催产素可显著降低男性的普遍恐惧感,这表明催产素在治疗普遍恐惧性焦虑症中的潜力。

### 2.2 抗焦虑机制

催产素发挥抗焦虑作用的区域作用机制仍有待发现,已经证明外部刺激会使得内源性催产素释放,进而调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴糖皮质激素的释放,使得焦虑样行为得到改善<sup>[30]</sup>。进一步

研究显示,催产素对HPA轴的调节功能是通过对应激期间促肾上腺皮质激素释放素(CRF)诱导的促肾上腺皮质激素增强作用来促进HPA轴的负反馈回路,从而降低HPA轴的应激反应<sup>[31]</sup>。此外,催产素还可以通过两种方式下调CRF的表达,间接通过GABA抑制CRF神经元<sup>[32]</sup>和直接抑制CRF基因转录的共激活因子CRTC3 (CREB regulated transcriptional coactivators)<sup>[33]</sup>。

另一方面,催产素对5-羟色胺(5-HT)能神经元的调节作用也在动物研究中得到证实,并被认为是与其调节包括焦虑在内的社会行为密切相关。在该研究中,催产素的注入与焦虑相关行为的减少和中缝正中核5-HT的释放有关。进一步输注5-HT 2a/2c受体拮抗剂可抑制输注催产素的抗焦虑作用,表明这些抗焦虑作用是由5-HT能神经元介导的。

此外,许多脑部区域也被确定是催产素的抗焦虑作用的部位,包括杏仁核以及内侧前额叶皮层(mPFC)的前缘(PL)子区域PVN<sup>[24,34-35]</sup>。值得注意的是,Li等<sup>[6]</sup>研究确定了调节男性焦虑行为的分子机制,证明了催产素通过催产素受体神经元(OxtrIN)和肾上腺皮质激素释放激素结合蛋白(CRHBP)起作用,以减轻mPFC中应激激素的焦虑作用,这些结果将有助于理解催产素抗焦虑作用的性别差异现象。

### 3 结语

大多数研究仅限于催产素在镇痛或抗焦虑中的功能,尚不清楚催产素在调节疼痛和抗焦虑间的关系。流行病学研究显示,如焦虑等精神疾病常常在患有慢性疼痛的患者中发生,且慢性疼痛和焦虑不仅是常见的合并症,而且也会促进彼此的发展<sup>[36]</sup>。考虑到催产素在中枢系统对情绪,压力和焦虑等方面起着关键性的神经调节作用,所以催产素的镇痛和抗焦虑作用可能既相互独立又有所关联。有研究表明失去伴侣的雄性大鼠的焦虑行为与疼痛相关行为存在正相关,且发现其催产素系统受到破坏,因此催产素的减少可能与焦虑和痛觉过敏直接相关<sup>[37]</sup>。

1项研究发现鞘内催产素能改善大鼠术后疼痛并降低机械性超敏反应<sup>[38]</sup>,同时发现鞘内催产素似乎能诱导抗焦虑作用,并推测鞘内注射催产素可以利用脑脊髓液动力学达到脊柱上水平,从而发挥其抗焦虑作用。另一方面,除了催产素的直接镇痛作用,它还可以通过间接机制,如减轻疼痛引起的焦虑行为来缓解疼痛<sup>[39]</sup>。Goodin等<sup>[40]</sup>的研究也表明

鼻内给予催产素可以减轻患者的焦虑行为并增强镇痛效果。此外,还有1项人体研究调查了催产素对恐惧的影响,并证明了催产素对促进恐惧学习的作用<sup>[41]</sup>,即催产素可以促进恐惧的产生,进而可以增强对疼痛刺激的准备,从而减轻疼痛体验。

值得注意的是,5-HT能神经元既参与了催产素的抗抑郁作用,又是疼痛调节的潜在靶点,表明至少在某些方面5-HT能神经元对催产素的镇痛和抗焦虑起到了联系作用。这些研究进一步显示了催产素、疼痛和焦虑之间的关系。

综上所述,催产素在疼痛信息的传导反馈和抗焦虑方面均发挥着重要的调节作用,其作为潜在的镇痛和抗焦虑药物得到人们的广泛关注,催产素的这些功能也为疼痛和焦虑合并症的有益治疗策略提供了一种新方法。考虑到鼻内给药的便捷性和安全性,鼻内催产素已成为最常用的实验方案和可能的临床应用方式。目前,人类鼻内催产素的研究一般给药剂量在20~48 IU,大多数研究则使用24 IU剂量,并检查给药后20~90 min的行为和神经数据,而对儿童的研究通常根据体质量来调整剂量<sup>[42]</sup>。目前尚无明确的指导方针,说明采用鼻内给药方法时应使用哪种剂量。此外,现有的研究多是基于一次或短时间内给药的效果,迫切需要有关催产素的长期疗效,长期安全性和毒性及其作用机制的信息,尤其是在开发基于催产素的镇痛和抗焦虑药物方面,要更加明确其基础作用机制,因此还需要更多的研究来帮助更好地确定其作为治疗剂的价值。相信随着科技的发展和研究者的不断深入研究,催产素会成为理想的镇痛和抗焦虑药物。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 杨柳,张晶,刘荣,等.催产素生物学功能研究进展[J].医学研究杂志,2018,47(4):11-14.  
Yang L, Zhang J, Liu R, et al. Research Progress on biological function of oxytocin [J]. J Med Res, 2018, 47 (4): 11-14.
- [2] Knobloch H S, Charlet A, Hoffmann Lena C, et al. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response [J]. Neuron, 2012, 73(3): 553-566.
- [3] Owen S F, Tuncdemir S N, Bader P L, et al. Oxytocin enhances hippocampal spike transmission by modulating fast-spiking interneurons [J]. Nature, 2013, 500(7463): 458-462.

- [4] Boll S, Almeida de AC, Raftogianni A, et al. Oxytocin and pain perception: from animal models to human research [J]. *Neuroscience*, 2018, 387: 149-161.
- [5] Macdonald K, Feifel D. Oxytocin's role in anxiety: a critical appraisal [J]. *Brain Res*, 2014, 1580: 22-56.
- [6] Li K, Nakajima M, Ibañez-Tallon I, et al. A cortical circuit for sexually dimorphic oxytocin-dependent anxiety behaviors [J]. *Cell*, 2016, 167(1): 60-72.
- [7] Li Y X, An H, Wen Z, et al. Can oxytocin inhibit stress-induced hyperalgesia? [J]. *Neuropeptides*, 2020, doi: 10.1016/j.npep.2019.101996.
- [8] Juif P E, Poisbeau P. Neurohormonal effects of oxytocin and vasopressin receptor agonists on spinal pain processing in male rats [J]. *Pain*, 2013, 154(8): 1449-1456.
- [9] Eliava M, Melchior M, Knobloch-Bollmann H S, et al. A new population of parvocellular oxytocin neurons controlling magnocellular neuron activity and inflammatory pain processing [J]. *Neuron*, 2016, 89(6): 1291-1304.
- [10] Tzabazis A, Kori S, Mechanic J, et al. Oxytocin and migraine headache [J]. *Headache*, 2017, 57(Suppl 2): 64-75.
- [11] Herpertz S C, Schmitgen M M, Fuchs C, et al. Oxytocin effects on pain perception and pain anticipation [J]. *J Pain*, 2019, 20(10): 1187-1198.
- [12] Boll S, Ueltzhoeffer K, Roth C, et al. Pain-modulating effects of oxytocin in patients with chronic low back pain [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 171: 108105.
- [13] Flynn M J, Campbell T S, Robert M, et al. Intranasal oxytocin as a treatment for chronic pelvic pain: A randomized controlled feasibility study [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2020, doi: 10.1002/ijgo.13441.
- [14] Pfeifer A C, Schroeder-Pfeifer P, Schneider E, et al. Oxytocin and positive couple interaction affect the perception of wound pain in everyday life [J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1-10.
- [15] Kreuder A K, Wassermann L, Wollseifer M, et al. Oxytocin enhances the pain-relieving effects of social support in romantic couples [J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(1): 242-251.
- [16] Moreno-López Y, Martínez-Lorenzana G, Condés-Lara M, et al. Identification of oxytocin receptor in the dorsal horn and nociceptive dorsal root ganglion neurons [J]. *Neuropeptides*, 2013, 47(2): 117-123.
- [17] Tello-García I A, Pérez-Ortega J, Martínez-Lorenzana G, et al. Oxytocin prevents neuronal network pain-related changes on spinal cord dorsal horn *in vitro* [J]. *Cell Calcium*, 2020, 90: 102246.
- [18] Gong L, Gao F, Li J, et al. Oxytocin-induced membrane hyperpolarization in pain-sensitive dorsal root ganglia neurons mediated by  $Ca^{2+}$ /nNOS/NO/KATP pathway [J]. *Neuroscience*, 2015, 289: 417-428.
- [19] Jiang C Y, Fujita T, Kumamoto E. Synaptic modulation and inward current produced by oxytocin in substantia gelatinosa neurons of adult rat spinal cord slices [J]. *J Neurophysiol*, 2013, 111(5): 991-1007.
- [20] Sun W, Zhou Q, Ba X, et al. Oxytocin relieves neuropathic pain through GABA release and presynaptic TRPV1 inhibition in spinal cord [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 248.
- [21] Hanack C, Moroni M, Lima W C, et al. GABA blocks pathological but not acute TRPV1 pain signals [J]. *Cell*, 2015, 160(4): 759-770.
- [22] Nersesyan Y, Demirkhanyan L, Cabezas-Bratesco D, et al. Oxytocin modulates nociception as an agonist of pain-sensing TRPV1 [J]. *Cell Reports*, 2018, 21(6): 1681-1691.
- [23] Juif P E, Breton J D, Rajalu M, et al. Long-lasting spinal oxytocin analgesia is ensured by the stimulation of allopregnanolone synthesis which potentiates GABA<sub>A</sub> receptor-mediated synaptic inhibition [J]. *J Neurosci*, 2013, 33: 16617-16626.
- [24] Sabihi S, Durosko N E, Dong S M, et al. Oxytocin in the prelimbic medial prefrontal cortex reduces anxiety-like behavior in female and male rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 45: 31-42.
- [25] 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.
- [26] Bosch O J, Neumann I D. Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: From central release to sites of action [J]. *Horm Behav*, 2012, 61(3): 293-303.
- [27] Cavalli J, Ruttorf M, Pahi M R, et al. Oxytocin differentially modulates pavlovian cue and context fear acquisition [J]. *Soc Cogn Affect Neur*, 2017, 12(6): 976-983.
- [28] Wang T, Tang Q, Wu X, et al. Attachment anxiety moderates the effect of oxytocin on negative emotion recognition: Evidence from eye-movement data [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2020, doi: 10.1016/j.pbb.2020.173015.
- [29] Dou H, Zou L, Becker B, et al. Intranasal oxytocin decreases fear generalization in males, but does not modulate discrimination threshold [J].

- Psychopharmacology, 2020, doi: 10.1007/s00213-020-05720-8.
- [30] Winter J, Jurek B. The interplay between oxytocin and the CRF system: regulation of the stress response [J]. Cell Tissue Res, 2019, 375(1): 85-91.
- [31] Jeanneteau F D, Lambert W M, Ismaili N, et al. BDNF and glucocorticoids regulate corticotrophin-releasing hormone (CRH) homeostasis in the hypothalamus [J]. P Natl Acad Sci USA, 2012, doi: 10.1073/pnas.1114122109.
- [32] Cullinan W E, Ziegler D R, Herman J P. Functional role of local GABAergic influences on the HPA axis [J]. Brain Struct Funct, 2008, 213(1): 63-72.
- [33] Jurek B, Slattery D A, Hiraoka Y, et al. Oxytocin regulates stress-induced Crf gene transcription through CREB-regulated transcription coactivator 3 [J]. J Neurosci, 2015, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1345-14.2015.
- [34] Waldherr M, Neumann I D. Centrally released oxytocin mediates mating-induced anxiolysis in male rats [J]. P Natl Acad Sci USA, 2007, 104(42): 16681-16684.
- [35] Blume A, Bosch O J, 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.
- [36] Bushnell M C, Čeko M, Low L A. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain [J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(7): 502-511.
- [37] Osako Y, Nobuhara R, Arai Y C P, et al. Partner loss in monogamous rodents: modulation of pain and emotional behavior in male prairie voles [J]. Psychosom Med, 2018, 80(1): 62-68.
- [38] Zuñiga A, Martínez-Lorenzana G, Lara M, et al. Intrathecal oxytocin improves spontaneous behavior and reduces mechanical hypersensitivity in a rat model of postoperative pain [J]. Front Pharmacol, 2020, doi: org/10.3389/fphar.2020.581544.
- [39] Kessner S, Sprenger C, Wrobel N, et al. Effect of oxytocin on placebo analgesia: a randomized study [J]. JAMA, 2013, 310(16): 1733-1735.
- [40] Goodin B R, Anderson A J B, Freeman E L, et al. Intranasal oxytocin administration is associated with enhanced endogenous pain inhibition and reduced negative mood states [J]. Clin J Pain, 2015, 31(9): 757-767.
- [41] Eckstein M, Scheele D, Patin A, et al. Oxytocin facilitates pavlovian fear learning in males [J]. Neuropsychopharmacology, 2016, 41(4): 932-939.
- [42] Quintana D S, Lischke A, Grace S, et al. Advances in the field of intranasal oxytocin research: lessons learned and future directions for clinical research [J]. Mol Psychiatry, 2020. doi: org/10.1038/s41380-020-00864-7.

[责任编辑 李红珠]