

催产素对恐惧情绪的作用:双向调节还是方法学问题?

吴璐瑶¹, 陈嘉卉¹, 赖保君², 胡静初^{1,2,*}

华南师范大学¹生命科学学院;²心理学院,广州 510631

摘 要: 恐惧情绪的失调是焦虑障碍的核心症状之一,因此对恐惧情绪进行调控一直是心理学与神经科学领域的重要问题。 催产素是一种神经肽激素,近年来越来越多的研究表明,催产素不仅影响个体的社会性行为,并且对恐惧情绪也有着重要 的调节作用,被认为是一种极具潜力的心理治疗辅助药物。然而,关于催产素对恐惧情绪的作用,动物实验和人类研究出现 相互矛盾的结果。本文从研究范式、行为结果、神经机制等角度综述了催产素对恐惧情绪的作用研究,讨论了不同研究的方 法学背景,试图分析和总结干扰催产素对恐惧情绪作用的相关因素,同时为未来将催产素应用于临床心理治疗提供建议。

关键词: 催产素; 恐惧学习; 恐惧消退; 杏仁核 中图分类号: R749.053; B845

The effect of oxytocin on fear responses: bidirectional regulation or methodological issues?

WU Lu-Yao¹, CHEN Jia-Hui¹, LAI Bao-Jun², HU Jing-Chu^{1, 2, *} ¹School of Life Sciences; ²School of Psychology, South China Normal University, Guangzhou 510631, China

Abstract: One of the core symptoms in anxiety disorders is dysregulated fear response. It is crucial for psychologists and neuroscientists to understand how fear responses are enhanced and inhibited. Although oxytocin (OXT) was initially conceived as a prosocial molecule and mammalian neuropeptide that enhances cooperation and trust, later studies showed that it produces modulatory influence on fear responses. Therefore, OXT is now regarded as a promising pharmacological agent to boost treatment response in anxiety disorders. However, the effect of OXT on fear responses have been somewhat complex, and there are some contradictions among animal experiments and human studies. In this article, we summarize recent studies that employed animal models, brain region-specific manipulations and preclinical studies to explore the role of OXT in the acquisition and processing of fear response. We also discuss the methodological differences among these studies and review the potential factors that may contribute to the complicated effect of OXT on fear response. This review will help to promote the potential clinical application of OXT.

Key words: oxytocin; fear learning; fear extinction; amygdala

与喜怒哀乐不同,恐惧几乎是所有动物都能够 感知到的情绪,也是对个体来说最重要的一种情绪 之一,与生存密切相关。从进化的角度,恐惧可以 是适应性的,让个体在面对威胁时能做出恰当的反 应,从而更好地适应环境和生存。然而,非适应性 恐惧情绪可能发展成精神障碍,如创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD)、广泛性焦虑 障碍 (generalized anxiety disorder, GAD)、社交恐惧 症 (social anxiety disorder, SAD)和特定恐惧症 (specific phobias, SP)等精神障碍,给个体带来痛苦,因此需

Received 2019-03-22 Accepted 2019-09-12

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the PhD Research Startup Foundation of Guangdong Natural Science Foundation (No. 2018A030310661) and China Postdoctoral Science Foundation (No. 2018M640791, 2019T120738).

^{*}Corresponding author. E-mail: hujingchu@m.scnu.edu.cn

要得到有效干预。

催产素 (oxytocin, OXT) 是一种由 9 个氨基酸残 基构成的激素, 20世纪初被发现可促进孕妇分娩和 泌乳,主要由位于下丘脑的视上核 (supraoptic nucleus, SON) 和室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 的神 经元合成。合成后,OXT 一部分经过垂体后叶的轴 突末梢释放后进入血液循环,到达外周组织器官; 另一部分则穿过血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB), 进入中枢神经系统。OXT 除了能促进孕妇分娩和泌 乳,还在复杂的社会行为如信任中发挥重要功能^[1,2], 并且具有抗焦虑作用^[3,4],因此近年来受到越来越 多神经科学家与心理学家们的关注。OXT 发挥功能 是由其受体 (oxytocin receptor, OXT-R) 所介导的, 这 些受体广泛地分布在内侧前额叶 (medial prefrontal cortex, mPFC)、海马、杏仁核等不同的脑区^[5],这 些区域都与恐惧形成和恐惧消退密切相关。近年来, 大量研究表明,OXT 对恐惧情绪及恐惧相关行为有 着重要作用^[6-9]。然而,关于 OXT 对恐惧情绪的调 控作用,已有的动物和人类研究出现相互矛盾的结 果。在本文中,我们对近年来 OXT 调控恐惧情绪 的动物和人类研究进行综述与讨论,探讨了不同研 究结果的方法学背景,以帮助理解 OXT 对恐惧情 绪发挥双向调节作用的影响因素。

1 恐惧情绪的研究范式及神经机制

1.1 动物研究

恐惧的动物研究中,研究最多的是啮齿类动物。 在典型的小鼠恐惧研究中,研究者们使用足部电击 充当恐怖或者厌恶刺激 —— 非条件刺激 (unconditioned stimulus, US),僵直反应的时间比例被用作量 化的恐惧指标。使用一个中性刺激 (如一种颜色的 光或一个声音)重复多次与老鼠所在的金属笼内的 足部电击配对出现,小鼠们能学习到这种联结,之 后单是光或声音便能诱发它们的僵直反应(图1)^[10]。

在啮齿类动物的恐惧研究中,研究者们将动物 的僵直反应与其脑活动相联系,由此可以了解到恐 惧情绪加工的神经机制。杏仁核是反映恐惧情绪的 关键脑区,在恐惧学习、恐惧记忆巩固和恐惧记忆 提取过程中,损毁或抑制杏仁核活动均可大大降低 小鼠的恐惧反应^[11]。研究显示,在听觉条件恐惧学 习中,信息的流向为:从大脑的听觉感觉区,包括 听觉丘脑和听觉皮层,通往杏仁核的亚区外侧杏仁 核 (lateral amygdala, LA),与来自体感皮层的电击



图 1. 经典恐惧研究的动物模型

Fig. 1. Animal model of Pavlovian fear conditioning. It develops when an initially neutral conditioned stimulus (CS) (tone or context) is paired with a foot shock as an unconditioned stimulus (US). As a result, the CS becomes capable of evoking fear responses, such as conditioned freezing response, even in the absence of the US.

信息汇聚于 LA^[12,13], LA 作为最初接收信息的脑区, 对基底杏仁核 (basal amygdala, BA) 输出兴奋性投 射, BA 再向中央杏仁核 (central amygdala, CeA) 投 射,将感觉信息整合于 CeA, CeA 激活下游脑干导 水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG), 产生恐惧 的自主神经反应(例如僵直反应)^[14]。杏仁核的细 胞结构相对复杂,其中LA和BA主要包含谷氨酸 能神经元,而 CeA 主要包含以中型棘突神经元为 主的 γ- 氨基丁酸 (γ-aminobutyric acid, GABA) 能神 经元^[15]。而杏仁核中的闰细胞 (intercalated cells, ITC) 是一组抑制性神经元,在 BA 与 CeA 之间监 控 BA 与 CeA 的信息流,激活 ITC 会抑制 CeA 的 活动,从而削弱恐惧反应^[16]。消退训练也会导致 BA对 ITC 投射,从而抑制 CeA的活动。不止如此, ITC 也接收来自 LA 的投射^[16, 17],研究显示, LA 对 ITC 的投射在恐惧消退中具有重要作用,主要通 过神经肽 S (neuropeptide S, NPS)的作用体现出来: 在行为水平上,当局部给予小鼠杏仁核 NPS 时, NPS 会促进恐惧消退;而在细胞水平,NPS 提高了 LA 到 ITC 的突触前兴奋性传输,而不影响杏仁核 中的其他细胞类型^[17]。

mPFC 是恐惧表达和消退的关键结构^[18,19],对 杏仁核具有自上而下的调控作用,mPFC 的两个重 要亚区前边缘皮层 (prelimbic cortex, PL) 和下边缘 皮层 (infralimbic cortex, IL) 在恐惧表达和抑制中起 到不同的作用^[20-22]。其中 PL 通过与 BA 相互投射 对恐惧的表达具有重要作用^[22],当恐惧学习发生时, BA 对 PL 投射大量神经元,信息从 BA 流向 PL, 诱发 PL 的活动,此时 BA-PL 的投射对表达条件性 恐惧反应具有重要作用,而当条件刺激 (conditioned stimulus, CS) 逐渐变得安全时,此时 PL 对 BA 进行 自上而下的调控,从而对 CS 表达较低的恐惧反应^[23]。IL 则调控恐惧抑制和消退回忆,IL 对 BA 的投射会诱发 BA 到 CeA 的投射,从而抑制恐惧的 输出^[24]。研究也显示,IL 与 BA 存在双向投射,IL 也接收来自 BA 的投射^[25,26]。同时,IL 还通过调控 杏仁核中的抑制性神经元 ITC 而抑制 CeA 的输出,最终 CeA 通过下游脑干 PAG 抑制恐惧的自主神经 反应^[27](图 2)。

1.2 人类研究

与动物研究不同,人类研究中最经典范式是使 用一个微弱的电流刺激作为恐怖或厌恶刺激(US), 施予被试的手腕/踝关节,然后将这个微弱电击多 次与一个中性刺激进行配对,如电脑屏幕上呈现的 一张图片或者一个声音,这个刺激作为CS+,同时 另一个中性刺激从不与电击配对,作为CS-,被试 会逐渐学习到CS+与US的联结,并对CS+而非 CS-产生较高自主神经反应。在人类研究中,最典 型的用于测量恐惧的指标是皮肤电反应(skin conductance response, SCR)^[28],它被证明是最能表达人 类恐惧程度的生理指标,也是唯一与杏仁核密切相 关的指标,可间接反映杏仁核的活动^[21]。被试在恐 惧习得过程中,对 CS+的 SCR 逐渐高于 CS-,这 意味着被试成功学习了对 CS+的恐惧。而在消退的 过程中,被试对 CS+的 SCR 会逐渐减弱,最后变 得与 CS-没有差异,意味着个体对 CS+的恐惧消 退了^[29,30]。

人类脑成像研究结果与已有啮齿类动物研究中 条件性恐惧的神经机制研究结果类似,证实杏仁核 也在人类进行恐惧学习与恐惧表达时表现出明显激 活,并且,杏仁核的激活通常与 SCR 的提高存在 正相关。例如:人类的杏仁核和 SCR 都会在 US (如: 手腕电击和恐怖电影)出现时表现出明显激活^[27,31,32], 同样也会对CS+表现出明显激活,对CS-却不会^[33]。 静息态功能连接研究也表明,杏仁核与 PFC 的功能 连接会在条件性恐惧学习后增加^[34]。而人类在恐惧 消退中的神经活动与小鼠相似, 前额叶 (prefrontal cortex, PFC) 起到抑制恐惧情绪的重要作用,而人 类在恐惧学习中的背侧前扣带回 (dorsal anterior cingulate cortex, dACC) 和腹内侧前额叶 (ventromedial prefrontal cortex, vmPFC) 的功能分别类似于小鼠 PL 和 IL^[35],功能成像研究显示,类似小鼠的 PL,人类 dACC 的活动会在恐惧表达时增加,同时人类 vmPFC 的功能也与小鼠的 IL 类似,对消退回忆时 具有重要作用。



图 2. 啮齿类动物恐惧行为的神经环路与催产素靶点脑区

Fig. 2. A simplified diagram of the neuronal circuitry underlying fear response and the effects of oxytocin (OXT). mPFC, medial prefrontal cortex; IL, infralimbic cortex; PL, prelimbic cortex; BA, basal amygdala; LA, lateral amygdala; CeA, central amygdala; ITC, intercalated cells; PAG: periaqueductal gray; ACC, anterior cingulate cortex; LS, lateral septum.

综上所述,功能成像研究表明,人类大脑中的 杏仁核、vmPFC和dACC的活动与恐惧的形成、 表达和恐惧调节抑制密切相关。很多研究也表明, 海马在恐惧条件化的过程中激活,同时负责加工与 背景有关的信息。如在背景性恐惧学习(contextual fear conditioning, CFC)中,海马损毁的动物无法对 曾经关联恐惧的背景线索表现出应有的僵直反 应^[36]。同样,消退也会引起vmPFC的激活,同时 杏仁核的活动降低。人类恐惧学习和消退的神经机 制与小鼠相似,其中大脑边缘系统与PFC环路的互 动起重要作用,任何影响此环路的因素都可能会影 响恐惧行为。

2 催产素对恐惧情绪的双向调节作用及方法 学因素

2.1 动物研究

由于大脑的边缘系统与 PFC 环路对于恐惧情绪 的表达与调控具有重要作用,而 OXT-R 在 PFC、 CeA 和 BA 中大量表达,提示 OXT 可能在调控与 表达恐惧情绪中起关键作用。早期的动物研究揭示 了在恐惧情绪加工的不同阶段,下丘脑中 OXT 神 经元的 c-Fos 激活不同,支持了内源性 OXT 系统在 恐惧学习和消退中的作用^[37]。而近年来,越来越多 的动物和人类研究也表明,外部 OXT 给药同样也 能减少恐惧反应 (表 1)。

2.2 人类研究

与动物研究不同,在人类研究中,OXT 对大脑 活动和行为影响的实验研究主要通过鼻吸 OXT (intranasal oxytocin, IN-OXT) 给药。由于小神经肽 可以绕过 BBB 进入中枢神经系统^[42,43],所以通过 鼻吸进行 OXT 给药是可行的。经鼻给药后 30~40 min OXT 的血浆水平升高,给药后 80~90 min 血浆 水平恢复到基线^[44]。越来越多的人类研究也支持 IN-OXT 给药对人类的恐惧情绪有调节作用 (表 2)。

2005年,Kirsch等人^[6]首次在人类身上证明 IN-OXT 给药调节了社会认知和恐惧的神经回路, 他们的功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 结果显示,给予诱发恐惧的视 觉刺激后,吸入 OXT 的被试杏仁核激活程度降低, 杏仁核和脑干区域之间的耦合程度也降低,这些区 域都与恐惧的自主反应和行为表现有关。另一项 fMRI 研究显示,在编码厌恶刺激的过程中,健康 人群吸入 OXT 可增加左前脑岛 (anterior insula, AI) 和左杏仁核之间的功能耦合^[48]。Riem 等研究显示, 在婴儿啼哭时,OXT 可提高女性 AI 和额下回 (inferior frontal gyrus, IFG) 之间的耦合,促进其对婴儿哭声 的反应性^[47]。Nadine 等研究显示,OXT 抑制了杏 仁核对负性情绪刺激的反应,同时改变了 AI 与 IFG,以及 AI 与杏仁核的功能连接,使个体即使是 在面对负性情绪暗示的情况下,也能够接近需要帮 助的人^[48]。

另外,OXT 对健康人群的恐惧消退也有调控作用。Acheson 等^[49]研究显示,OXT 可提高被试在 消退回忆测试中的表现,提示OXT 可用于对恐惧 消退相关障碍的辅助治疗(如:暴露疗法)。Eckstein 等脑成像研究显示,IN-OXT 在恐惧消退过程中可 抑制被试杏仁核的反应和活动^[51]。和以上研究一致, 本研究组研究显示,OXT 虽然对人的恐惧记忆再巩 固没有影响,但是可以促进恐惧消退^[55]。

然而,人类研究中也有一些不一致的结果,例 如: Eckstein 等研究显示, IN-OXT 促进健康男性 人群的恐惧学习,提高恐惧学习晚期的 SCR 与扣 带回 (cingulate cortex, CC) 的激活程度^[52]; 而 Cavalli 等研究显示, IN-OXT 促进了健康人群在线索性恐 惧和背景性恐惧学习晚期的自我报告恐惧唤起,并 降低了伏隔核在线索性恐惧和环境性恐惧学习早期 的反应,降低了前扣带回 (anterior cingulate cortex, ACC) 和脑岛在恐惧学习早期的反应,提高了海马 在环境性恐惧学习晚期(对线索性恐惧学习无影响) 的激活,但对 SCR 没有影响^[53]。不止如此, Crillon 等研究显示, IN-OXT 可增强健康人群对不可预测 冲击的惊跳反射^[50],提示 OXT 可能只对显性恐惧 线索有缓解作用,而对不可预测的威胁有增强效应; Eckstein 等研究显示, IN-OXT 可提高男性面对社 会性恐惧线索时后部中扣带回 (posterior midcingulate cortex, pMCC) 的激活程度, 而在面对非社会性 恐惧线索时没有明显作用^[52]。因此,除了上述 OXT 对恐惧消退的时间和空间差异外,威胁的性质 (线索或环境、社会或非社会、可预测或不可预测) 似乎也影响了 OXT 对人恐惧情绪作用的效果。 OXT 对恐惧情绪的作用还存在个体差异, 被试的病 理状态也会影响 OXT 的作用,例如 Labuschagne 等人发现 IN-OXT 可以减轻广泛性社交焦虑障碍 (generalized social anxiety disorder, GSAD) 患者的杏 仁核过度活跃,而对健康被试没有作用,意味着 OXT可能对于那些在情绪控制方面有所缺陷的个体

	foot to the
	50
表1. 催产素对恐惧情绪影响的啮齿类动物研究总结	. of redent childing according the officer of arrefacing (OVT)

		Tablé	e 1. Summary of rodent studies assessing	the effect of	oxytocin (OXT) on fear responses		
Species	Sex	Route of administration	Dose	Paradigm	Administration time	Outcome R6	eference
Rat	Male	i.c.v.	1.0 μg/5 μL OXT	OFC	10 min before learning	Decrease fear [38]	_
			0.75 μg/5μL OXTR-A		10 min before learning	Increase fear	
			0.1 μg/5 μL OXT		10 min before extinction	Increase fear	
			1.0 μg/5 μL OXT		10 min before extinction	Increase fear	
Mouse			0.1 μg/5 μL OXT		10 min before extinction	Increase fear	
Rat			0.5 μg/5 μL OXT		10 min before extinction	Decrease fear	
Rat	Female	CeA	Photogenetics activates OXT neurons	CFC	Before the test	Decrease fear ^[9]	
Rat	Female & male	CeA	7 ng TGOT	CFC	Before the test	Decrease fear [8]	
Rat	Male	IL-mPFC	0.01 mg/0.5 mL OXT	CFC	24 h after learning, and after retrieval	Decrease fear [39]	_
		IL-mPFC	3 mg/0.5 mL WAY-267464		24 h after learning, and after retrieval	Decrease fear	
		BLA	0.01 mg/0.5 mL OXT		24 h after learning, and after retrieval	Increase fear	
		BLA	3 mg/0.5 mL WAY-267464		24 h after learning, and after retrieval	Decrease fear	
		BLA	7 ng/0.5 mL TGOT		24 h after learning, and after retrieval	No effect	
		CeA	0.01 mg/0.5 mL OXT		24 h after learning, and after retrieval	No effect	
		CeA	3 mg/0.5 mL WAY-267464		24 h after learning, and after retrieval	No effect	
		BLA	0.01 mg/0.5 mL OXT		20 min before learning	Increase fear	
		BLA	3 mg/0.5 mL WAY-267464		20 min before learning	Increase fear	
		BLA	7 ng/0.5 mL TGOT		20 min before learning	Increase fear	
		CeA	0.01 mg/0.5 mL OXT		20 min before learning	Decrease fear	
		CeA	3 mg/0.5 mL WAY-267464		20 min before learning	Decrease fear	
		CeA	7 ng/0.5 mL TGOT		20 min before learning	Decrease fear	
Mouse	Female	TS	0.1 ng/0.2 mL OXT	SFC	10 min before extinction	Decrease social fear [40]	_
Rat	Male	SC	0.3 mg/kg OXT	CFC	After the fear retrieval	Decrease fear [41]	_
					24 h after learning without retrieval	No effect	
					Before the LTM test	No effect	
					After the retrieval of fear & before the LTM test	Decrease fear	
					After the retrieval of fear	Decrease fear	
OFC, olfi	actory cued fear c	conditioning paradigm; CF	C, contextual fear conditioning paradigm	t; SFC, social	l fear conditioning paradigm; LTM, long-term me	emory; OXTR-A, oxytoci	n recep-
tor antage	onist; WAY-26746	54 the selective non-nentic	de oxvtocin agonist: TGOT [Thr4 Glv7]-	oxytocin the	e selective oxytocin recentor aponist i c v intrac	serebroventricular admini	etration.

CeA, central amygdala; IL-mPFC, infralimbic region of the medial prefrontal cortex; BLA, the basolateral amygadala; SC, subcutaneous.

站
103
E.
ŧ
HQ.
жK
\prec
5
1
F
影
-740-
1
1
運
题
÷
#654
M
TPL_
権
~i
#12

			Table 2. Summary of hu	iman studies assessing the effect	of oxytocin (OXT) on fear res	ponses	
Dose	Sex	Stimulus	Paradigm	Administration time	Dependent measure	Outcome	Reference
27 IU	Male	Angry faces,	Picture matching task	30 min before experiment	BOLD signal, self-report	Reduced activation of the amygdala,	[9]
		fearful contexts				Reduced coupling of amygdala and	
	-	- د د	- - -				[45]
24 IU	Female	Angry, teartul and hanny faces	Emotional arousal scale	45-60 min before experiment	Arousal score, eye tracking, BOLD signal	Enhanced activation of left amygdala, FG and STG	2
24 IU	Male	Fearful, angry, hanny	Picture matching task	45 min before experiment	Accuracy, reaction, BOLD	Reduced heightened amygdala reactivity	[46]
		and neutral faces	0		signal	to fearful faces in GSAD group	
24 IU	Female	Crying of infant	Cry paradigm	36 min before experiment	BOLD signal	Reduced amygdala activation and	[47]
						increased insula and IFGPT activation	
24 IU	Male	Negative/neutral/positive	Emotional modulation	45 min before experiment	EMG, SCR and arousal	Increased acoustic startle reflex to	[48]
		pictures and sounds				negative stimuli	
24 IU	Male		Memory test		BOLD signal	Inhibited amygdala responses to negative	
						stimuli, facilitated LI responses to	
						remembered items	
24 IU	Male &	Geometric figure, shocks	Fear conditioning	Before extinction	EMG, US expectation,	Increased the memory recall	[49]
	female				anxiety score		
24 IU	Male &	Predictable/unpredictable	Fear conditioning	55 min before experiment	Startle reflex	Increased defensive responses to	[50]
	female	shocks				unpredictable shocks	
24 IU	Male	Faces/houses and shocks	Fear conditioning	Before extinction	SCR, BOLD signal	Increased SCR and PFC activation to	[51]
						CS in early extinction, enhanced the	
						decline of SCR in late extinction	
24 IU	Male	Faces/houses and shocks	Fear conditioning	30 min before extinction	SCR, BOLD signal	Enhanced SCRs to fear-associated	[52]
						stimuli in the late conditioning	
24 IU	Male &	Geometric figures/colored	Cue and context	45 min before acquisition	SCR, BOLD signal,	Decreased NAC responses in early	[53]
	female	contexts and sounds	conditioning		self-report	cue and context acquisition, decreased	
						ACC, insula responses, and increased	
						hippocampal response in late context,	
						but not cue acquisition	
40 IU	Male &	Colored cylinders, shocks	Fear conditioning	After retrieval	SCR, US expectation	Interacted with post-retrieval processes	[54]
	female					to facilitate next day extinction	
CS, cc depend	nditioned lent; LI, le	stimulus; US, unconditione aft insula; FG, fusiform gyrus	d stimulus; GSAD, genera s; STG, superior temporal g	lized social anxiety disorder; SC syrus; IFG, inferior frontal gyrus;	CR, skin conductance response (IFGPT, inferior frontal gyrus)	s; EMG, electromyogram; BOLD, blood c pars triangularis; PFC, prefrontal cortex; N.	oxygen-level AC, nucleus
accum	bens; AC(C, anterior cingulate cortex.					

更为有效^[46]。

综上,与动物研究相似,OXT 也影响了人类恐 惧情绪的主观报告、生理反应(如 SCR 和惊跳反射) 和神经活动,并且人类研究中也出现了矛盾的结果, 这些矛盾的研究结果意味着 OXT 可能不仅具备单 纯的抗焦虑作用。而在人类研究中,受技术手段的 限制,仍然无法确定 OXT 双向调节恐惧情绪的神 经机制,目前考虑影响 OXT 双向调控人类恐惧情 绪的因素有:恐惧(威胁)的性质、评价恐惧的指 标及个体差异(如是否病理个体)。

3 IN-OXT——一种适合跨物种迁移研究的 给药手段

大量动物和人类研究表明,OXT 对恐惧情绪有 双向调控作用,不过在这些研究中不同物种的给药 方式不一致:动物研究中通常对啮齿类动物使用侧 脑室注射 (intracerebroventricular injection, i.c.v.)方 法给予 OXT,或通过基因手段操控某个特定脑区的 OXT-R 表达,以影响动物行为。然而在人类被试中 我们无法进行类似操控,几乎所有人类研究都使用 了鼻吸这一给药方式,导致动物实验的结论很难推 及到人类,这使我们很难进一步考察 OXT 在人类 研究中出现矛盾结果的神经机制。而 IN-OXT 可能 是适合进行跨物种迁移研究的给药手段,能更好地 对人类研究中出现的不一致结果做出诠释。目前有 越来越多的研究表明, IN-OXT 给药能够使 OXT 到 达大脑,干预人和动物行为^[42,43,56,57]。

3.1 IN-OXT的吸收机制

IN-OXT 日益流行的主要原因在于它能有效地 将物质输送到大脑和脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中,这种给药途径具有至少3个优点:(1) IN-OXT 给药的无损性使它具有巨大的临床辅助治疗的潜 力,迄今为止并未在人类研究中报告过副作用^[58];(2) IN-OXT 给药能绕过 BBB, BBB 由脑血管内皮层形 成,可阻止许多物质(包括蛋白质和神经肽)进入 大脑神经元和胶质细胞周围的胞外液,保护中枢神 经系统 (central nervous system, CNS)^[59-64];(3) IN-OXT 给药能延长半衰期值和药物的有效性,由于酶的降 解,OXT 在血浆中的半衰期仅小于 2 min,而在大 脑和脑脊液中的半衰期上升到 28 min^[65-67],此外, 鼻内给药后的脑组织水平比静脉给药后高出约 100 倍^[68],这使得鼻内给药的效果大大提高,能在较长 时间内使 CNS 的局部浓度保持在较高的水平,例 如:Born 等人在给予人类被试吸入 40 个单位的 OXT 之后,发现 CSF 中 OXT 的含量在 10 min 之 后从 5 pg/mL 上升到了 10 pg/mL,而在 60 min 之 后达到了 20 pg/mL^[42];Chang 等人让两个猕猴各吸 入了 25 单位的 OXT,35 min 后 CSF 中 OXT 的含 量从 20 pg/mL 增加到 50 pg/mL^[56];Dal Monte 等人 让猕猴吸入 48 个单位的 OXT,40 min 后 CSF 中 OXT 的含量从 35 pg/mL 增加到 90 pg/mL^[57]。

而已有研究表明 OXT 到达大脑有三种可能的 方式,而这些通路并不是相互排斥的,OXT 可能选 择性地使用以下的一种机制或几种机制:(1)血管 通路,直接从鼻腔小静脉,或间接通过淋巴管下降 通过颈部,包括特定的转移机制到大脑的动脉血 管^[69]; (2) 神经元性质通路,嗅觉感觉神经元可能 通过其 AVP1a 受体对 OXT 产生反应,从而活动模 式改变,导致嗅球和后继的脑结构中不同的神经元 激活模式^[70];(3)直接通路,也是最快的通路。近 年的许多研究已经发现,鼻吸 OXT 到达大脑存在 第三条通路, 它可能位于鼻腔和颅腔之间, 或位于 嗅觉上皮和嗅觉器官之间,也可能在含有 CSF 的蛛 网膜空隙之间,并可能通过以上两个或三个位置同 时进行运输,被称为"快速通路"^[71,72]。Neumann 等人^[43]通过对大鼠和小鼠进行微透析研究,发现 IN-OXT 确实直接到达与行为相关的脑区,没有血 浆或外周 OXT 参与的迹象; Calcagnoli 等人也发现 IN-OXT 能减少雄性大鼠的攻击行为,但并不产生任 何外周效应^[73]。这些研究进一步确认了第三条直接 通路的存在。然而,对于该通路的形态学和功能细 节的确定,仍然需要进一步的生理和超微结构研究。

3.2 IN-OXT行为效应的动物研究

目前对于 IN-OXT 的动物研究较少,主要集中 在亲社会行为上,并已证明 IN-OXT 对于啮齿类动 物的亲社会行为具有促进作用^[43,74,75]。目前, IN-OXT 的动物研究很少涉及到恐惧与焦虑。Steinman 等研 究显示,低剂量的 IN-OXT 可显著逆转社交挫败对 雄性小鼠社会性行为的影响,但对雌性小鼠却没有 作用,甚至反而减少了没有经历过社交挫败的雌性 小鼠的社会互动^[76],提示 OXT 的抗焦虑作用存在 性别差异。Pisansky 等研究显示,急性和慢性 IN-OXT 均增加了小鼠对陌生小鼠的共情行为,急性 IN-OXT 处理的小鼠 ACC 的 c-Fos 激活明显,而慢 性 IN-OXT 则下调 OXT-R 在小鼠杏仁核的表达^[77]。

总的来说,目前很少有人考察 IN-OXT 对动物

的恐惧情绪调节的作用,也并未有人直接考察过 IN-OXT 对小鼠条件性恐惧的影响,但我们需要更 多动物研究直接考察 IN-OXT 对恐惧情绪的影响及 其作用机制,并开展更多的跨物种迁移研究,以帮 助理解健康人群及临床应用中 OXT 双向调控恐惧 情绪的影响因素与神经机制。

4 总结与未来研究展望

近几十年来的动物和人类研究都表明,OXT 不 只影响社会行为,还具有抗焦虑作用,并对个体的 恐惧情绪具有重要的调控作用,因此我们不能只关 注 OXT 对社会行为的作用,也应关注 OXT 对焦虑 和恐惧相关障碍的作用。

OXT 并非具有单纯的抗焦虑和减弱恐惧的作用,同时也可能增强恐惧情绪,而影响OXT 调控恐惧情绪的方向受一系列方法学因素影响。在动物研究中,影响调控方向的方法学因素主要有给药脑区、给药剂量和给药时间(见图3),其中对 BLA给药,太高(1.0 μg, i.c.v.)或太低(0.1 μg, i.c.v.)的OXT 剂量以及消退前给药,都可能提高恐惧情绪,而对 CeA 给药,适中的OXT 剂量(0.5 μg, i.c.v.)以及恐惧学习前或提取后给药,都可能削弱恐惧情绪。而在人类研究中,无法确切了解OXT 对恐惧情绪作用方向的神经机制,但已知影响其调控方向的因素有:恐惧刺激类型(是否可预期,社会性恐惧或线索性恐惧)以及个体差异(性别、是否病理个体)等。

Maroun 与 Wagner 根据已有动物研究结果,提 出一个概念模型尝试解释为何 OXT 既能诱发亲社 会行为,又能影响恐惧情绪,他们认为 OXT 可能 起到平衡杏仁核 -PFC 脑网络的作用^[5]。然而,此 理论模型无法解释 OXT 对恐惧情绪的双向调节作 用,也缺乏直接的神经证据。因为已有研究指向 OXT 也会作用于 LS,从而对恐惧有着增强或减弱 作用^[40,78],尽管杏仁核 -PFC 是恐惧的主要神经环 路,并具有大量的 OXT-R,也无法排除其他结构如 LS 在其中所起作用。值得指出的是,CeA 的激活 通常伴随着终纹床核 (bed nucleus of the stria terminals, BNST)、膈区、PFC 的激活^[79-86],提示这些脑区同 样可能在 OXT 作用下相互影响。

因此在未来研究中,需要更多更加微观和更加 直接的研究方法(如光遗传学、化学遗传学方法等), 并结合内源性 OXT 释放以考察 OXT 对于恐惧如何 进行双向调控,如不同脑区之间是如何通过相互影 响并最终表达出相应行为,在不同恐惧情绪加工阶 段不同脑区的 OXT 的内源性释放的差异和行为的 关联。另外,剂量也是未来研究中值得考虑的因素, 目前只有少部分动物研究探究过不同剂量的 OXT 对恐惧情绪的作用,仍需要更多的人类研究和临床 研究以确认 IN-OXT 给药剂量如何影响对恐惧的调 控作用。同时,可具体考察OXT 对恐惧记忆的影响, 近年研究表明恐惧记忆并非不可改变,本研究组也 发现,无论新形成的或远期恐惧记忆都可能通过记 忆再巩固更新机制进行更改^[54, 87],由于 OXT 对恐 惧记忆也具有调控作用^[5],故未来可考虑使用 OXT 结合记忆再巩固更新机制干预恐惧记忆。未来的研 究还可考察急性和慢性 OXT 对恐惧情绪影响的差 异,但急性和慢性 OXT 可能对社会性行为产生相 反的作用^[75],因此慢性给药应谨慎在人类研究中使



图 3. 啮齿类动物研究中催产素对恐惧情绪作用的影响因素

Fig. 3. Factors that affect the effect of oxytocin (OXT) on fear responses in rodent studies. BLA, the basolateral amygadala; CeA, central amygdala; IL-mPFC, infralimbic region of the medial prefrontal cortex. 用。未来动物研究还应更多考察 IN-OXT 对于恐惧 情绪的影响及其神经机制,以更好地解释人类研究 中矛盾结果的神经机制。而人类 IN-OXT 研究则应 该更多地考察吸入药物后的生理及外周反应,例如 血液、唾液和 CSF 中的 OXT 含量,以确定吸入的 效率。

最后,尽管 OXT 的给药方式不同,研究物种存在差异,但多项研究均表明 OXT 对恐惧情绪具有双向调控作用,可能会增强或减弱个体的恐惧情绪以适应变化的环境,帮助个体更好的生存。但至今仍无法确定 OXT 作用的神经机制和边界条件,因此若将其作为纯粹的治疗辅助药物,还为时尚早,仍需更多跨物种迁移研究和临床研究,搭建从动物到健康人群,再到临床人群的桥梁,以推进 OXT 的临床应用。

参考文献

- Michael K, Markus H, Zak PJ, Urs F, Ernst F. Oxytocin increases trust in humans. Nature 2005; 435(7042): 673– 676.
- 2 Delgado MR. Fool me once, shame on you; Fool me twice, shame on oxytocin. Neuron 2008; 58(4): 470–471.
- 3 Sabihi S, Durosko NE, Dong SM, Leuner B. Oxytocin in the prelimbic medial prefrontal cortex reduces anxiety-like behavior in female and male rats. Psychoneuroendocrinology 2014; 45(4): 31–42.
- 4 Misrani A, Tabassum S, Long C. Oxytocin system in neuropsychiatric disorders: Old concept, new insights. Acta Physiol Sin (生理学报) 2017; 69(2): 196–206.
- 5 Maroun M, Wagner S. Oxytocin and memory of emotional stimuli: Some dance to remember, some dance to forget. Biol Psychiatry 2016; 79(3): 203–212.
- 6 Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. J Neurosci 2005; 25(49): 11489–11493.
- 7 Daniel H, Pierre V, Ron S. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. Science 2005; 308(5719): 245–248.
- 8 Daniele V, Alexandre C, Erwin V, Camille R, Nicolas H, Marios A, Fulvio M, Ron S. Oxytocin selectively gates fear responses through distinct outputs from the central amygdala. Science 2011; 333(6038): 104–107.
- 9 Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, Eliava M, Khrulev S, Cetin AH, Osten P, Schwarz MK, Seeburg PH, Stoop R, Grinevich V. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. Neuron 2012; 73(3):

553-566.

- 10 Vanelzakker MB, Dahlgren MK, Davis FC, Dubois S, Shin LM. From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. Neurobiol Learn Mem 2014; 113(3): 3–18.
- 11 Fanselow MS, Gale GD. The amygdala, fear, and memory. Ann N Y Acad Sci 2006; 985(1): 125–134.
- 12 Quirk GJ, Repa JC, LeDoux JE. Fear conditioning enhances short-latency auditory responses of lateral amygdala neurons: Parallel recordings in the freely behaving rat. Neuron 1995; 15(5): 1029–1039.
- 13 Collins RD, Paré D. Differential fear conditioning induces reciprocal changes in the sensory responses of lateral amygdala neurons to the CS⁺ and CS⁻. Learn Mem 2000; 7(2): 97–103.
- 14 Maren S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. Ann Rev Neurosci 2001; 24(24): 897–931.
- 15 Ehrlich I, Humeau Y, Grenier F, Ciocchi S, Herry C, Lüthi A. Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. Neuron 2009; 62(6): 757–771.
- 16 Royer S, Martina M, Paré D. An inhibitory interface gates impulse traffic between the input and output stations of the amygdala. J Neurosci 1999; 19(23): 10575–10583.
- 17 Jüngling K, Seidenbecher T, Sosulina L, Lesting J, Sangha S, Clark SD, Okamura N, Duangdao DM, Xu YL, Reinscheid RK, Pape HC. Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: Role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala. Neuron 2008; 59(2): 298–310.
- 18 Quirk GJ, Devin M. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. Neuropsychopharmacology 2008; 33(1): 56– 72.
- 19 Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. Neuron 2004; 43(6): 897–905.
- 20 Edwin S, Quirk GJ, Porter JT. Fear conditioning and extinction differentially modify the intrinsic excitability of infralimbic neurons. J Neurosci 2008; 28(15): 4028–4036.
- 21 Demetrio SM, Nancy PC, Quirk GJ. Dissociable roles of prelimbic and infralimbic cortices, ventral hippocampus, and basolateral amygdala in the expression and extinction of conditioned fear. Neuropsychopharmacology 2011; 36(2): 529–538.
- 22 Sotres-Bayon F, Quirk GJ. Prefrontal control of fear: more than just extinction. Curr Opin Neurobiol 2010; 20(2): 231– 235.
- 23 Burgos-Robles A, Kimchi EY, Izadmehr EM, Porzenheim MJ, Ramos-Guasp WA, Nieh EH, Felix-Ortiz AC, Namburi P, Leppla CA, Presbrey KN, Anandalingam KK, Pagan-Rivera PA, Anahtar M, Beyeler A, Tye KM. Amygdala

inputs to prefrontal cortex guide behavior amid conflicting cues of reward and punishment. Nat neurosci 2017; 20(6): 824–835.

- 24 Grace AA, Rosenkranz JA. Regulation of conditioned responses of basolateral amygdala neurons. Physiol Behav 2002; 77(4): 489–493.
- 25 Little JP, Carter AG. Synaptic mechanisms underlying strong reciprocal connectivity between the medial prefrontal cortex and basolateral amygdala. J Neurosci 2013; 33(39): 15333– 15342.
- 26 McGarry LM, Carter AG. Inhibitory gating of basolateral amygdala inputs to the prefrontal cortex. J Neurosci 2016; 36(36): 9391–9406.
- 27 Milad MR, Quirk GJ. Fear extinction as a model for translational neuroscience: Ten years of progress. Annu Rev Psychol 2011; 63(1): 129–151.
- 28 Schiller D, Phelps EA. Does reconsolidation occur in humans? Front Behav Neurosci 2011; 5(3): 24.
- 29 Hamm AO, Vaitl D. Affective learning: awareness and aversion. Psychophysiology 2010; 33(6): 698–710.
- 30 Cohen DH, Randall DC. Classical conditioning of cardiovascular responses. Annu Rev Physiol 1984; 46(1): 187–197.
- 31 Doronbekov TK, Tokunaga H, Ikejiri Y, Kazui H, Hatta N, Masaki Y, Ogino A, Miyoshi N, Oku N, Nishikawa T. Neural basis of fear conditioning induced by video clip: Positron emission tomography study. Psychiatry Clin Neurosci 2005; 59(2): 155–162.
- 32 Klucken T, Kagerer S, Schweckendiek J, Tabbert K, Vaitl D, Stark R. Neural, electrodermal and behavioral response patterns in contingency aware and unaware subjects during a picture-picture conditioning paradigm. Neuroscience 2009; 158(2): 721–731.
- 33 LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. Neuron 1998; 20(5): 937–945.
- 34 Schultz DH, Balderston NL, Helmstetter FJ. Resting-state connectivity of the amygdala is altered following Pavlovian fear conditioning. Front Hum Neurosci 2012; 6(3): 242.
- 35 Johnson DC, Casey BJ. Easy to remember, difficult to forget: The development of fear regulation. Dev Cogn Neurosci 2015; 11(C): 42–55.
- 36 Stephen M, Luan PK, Israel L. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. Nat Rev Neurosci 2013; 14(6): 417–428.
- 37 Lingling Z, Tatsushi O. Involvement of medullary A2 noradrenergic neurons in the activation of oxytocin neurons after conditioned fear stimuli. Eur J Neurosci 2015; 16(11): 2186– 2198.

- 38 Toth I, Neumann ID, Slattery DA. Central administration of oxytocin receptor ligands affects cued fear extinction in rats and mice in a timepoint-dependent manner. Psychopharmacology (Berl) 2012; 223(2): 149–158.
- 39 Lahoud N, Maroun M. Oxytocinergic manipulations in corticolimbic circuit differentially affect fear acquisition and extinction. Psychoneuroendocrinology 2013; 38(10): 2184– 2195.
- 40 Menon R, Grund T, Zoicas I, Althammer F, Fiedler D, Biermeier V, Bosch OJ, Hiraoka Y, Nishimori K, Eliava M, Grinevich V, Neumann ID. Oxytocin signaling in the lateral septum prevents social fear during lactation. Curr Biol 2018; 28(7): 1066–1078.e6.
- 41 Hou Y, Zhao L, Zhang G, Ding L. Effects of oxytocin on the fear memory reconsolidation. Neurosci Lett 2015; 594: 1–5.
- 42 Jan B, Tanja L, Werner K, Mcgregor GP, Ulrich B, Fehm HL. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. Nat Neurosci 2002; 5(6): 514–516.
- 43 Neumann ID, Maloumby R, Beiderbeck DI, Lukas M, Landgraf R. Increased brain and plasma oxytocin after nasal and peripheral administration in rats and mice. Psychoneuroendocrinology 2013; 38(10): 1985–1993.
- 44 Gossen A, Hahn A, Westphal L, Prinz S, Schultz RT, Gründer G, Spreckelmeyer KN. Oxytocin plasma concentrations after single intranasal oxytocin administration – A study in healthy men. Neuropeptides 2012; 46(5): 211–215.
- 45 Domes G, Lischke A, Berger C, Grossmann A, Hauenstein K, Heinrichs M, Herpertz SC. Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. Psychoneuroendocrinology 2010; 35(1): 83–93.
- 46 Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, Stout JC, Nathan PJ. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. Neuropsychopharmacology 2010; 35(12): 2403– 2413.
- 47 Riem MM, Bakermans-Kranenburg MJ, Pieper S, Tops M, Boksem MA, Vermeiren RR, van Ijzendoorn MH, Rombouts SA. Oxytocin modulates amygdala, insula, and inferior frontal gyrus responses to infant crying: a randomized controlled trial. Biol Psychiatry 2011; 70(3): 291–297.
- 48 Nadine S, Dirk S, Kendrick KM, Benjamin B, Lea SF, Knut S, Jürgen R, Wolfgang M, René H. Oxytocin facilitates protective responses to aversive social stimuli in males. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109(44): 18144–18149.
- 49 Acheson D, Feifel D, de Wilde S, McKinney R, Lohr J, Risbrough V. The effect of intranasal oxytocin treatment on conditioned fear extinction and recall in a healthy human sample. Psychopharmacology (Berl) 2013; 229(1): 199–208.
- 50 Grillon C, Krimsky M, Charney DR, Vytal K, Ernst M,

914

Cornwell B. Oxytocin increases anxiety to unpredictable threat. Mol Psychiatry 2013; 18(9): 958–960.

- 51 Eckstein M, Becker B, Scheele D, Scholz C, Preckel K, Schlaepfer TE, Grinevich V, Kendrick KM, Maier W, Hurlemann R. Oxytocin facilitates the extinction of conditioned fear in humans. Biol Psychiatry 2015; 78(3): 194–202.
- 52 Eckstein M, Scheele D, Patin A, Preckel K, Becker B, Walter A, Domschke K, Grinevich V, Maier W, Hurlemann R. Oxytocin facilitates pavlovian fear learning in males. Neuropsychopharmacology 2016; 41(4): 932–939.
- 53 Cavalli J, Ruttorf M, Pahi MR, Zidda F, Flor H, Nees F. Oxytocin differentially modulates pavlovian cue and context fear acquisition. Soc Cogn Affect Neurosci 2017; 12(6): 976–983.
- 54 Hu J, Wang W, Homan P, Wang P, Zheng X, Schiller D. Reminder duration determines threat memory modification in humans. Sci Rep 2018; 8(1): 8848.
- 55 Hu J, Wang Z, Feng X, Long C, Schiller D. Post-retrieval oxytocin facilitates next day extinction of threat memory in humans. Psychopharmacology 2018: 1–9.
- 56 Chang SW, Barter JW, Ebitz RB, Watson KK, Platt ML. Inhaled oxytocin amplifies both vicarious reinforcement and self reinforcement in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109(3): 959–964.
- 57 Olga DM, Noble PL, Janita T, Alex C, Averbeck BB. CSF and blood oxytocin concentration changes following intranasal delivery in macaque. PLoS One 2014; 9(8): e103677.
- 58 Macdonald K, Macdonald TM. The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. Harv Rev Psychiatry 2010; 18(1): 1–21.
- 59 Abbott NJ, Friedman A. Overview and introduction: the blood-brain barrier in health and disease. Epilepsia 2012; 53(s6): 1–6.
- 60 Banks WA. Brain meets body: the blood-brain barrier as an endocrine interface. Endocrinology 2012; 153(9): 4111– 4119.
- 61 Berezowski V, Fukuda AM, Cecchelli R, Badaut J. Endothelial cells and astrocytes: a concerto en duo in ischemic pathophysiology. Int J Cell Biol 2015; 2012(11): 176287.
- 62 Pardridge WM. The blood-brain barrier: Bottleneck in brain drug development. NeuroRx 2005; 2(1): 3–14.
- 63 Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. Nat Rev Neurosci 2011; 12(12): 723–738.
- 64 Richard D. The blood-brain barrier in health and disease. Ann Neurol 2013; 72(5): 648–672.
- 65 Mens WB, Witter A, Tb VWG. Penetration of neurohypophyseal hormones from plasma into cerebrospinal fluid (CSF): half-times of disappearance of these neuropeptides from

CSF. Brain Res 1983; 262(1): 143-149.

- 66 Robinson IC. Neurohypophysial peptides in cerebrospinal fluid. Prog Brain Res 1983; 60(60): 129–145.
- 67 Robinson ICAF, Jones PM. Oxytocin and Neurophysin in plasma and CSF during suckling in the guinea-pig. Neuroendocrinology 1982; 34(1): 59–63.
- 68 Thorne RG, Pronk GJ, Padmanabhan V, Ii WHF. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. Neuroscience 2004; 127(2): 481–496.
- 69 Veening JG, Olivier B. Intranasal administration of oxytocin: Behavioral and clinical effects, a review. Neurosci Biobehav Rev 2013; 37(8): 1445–1465.
- 70 Grégoire L, Christine B, Denise G, Didier D, Roland S, Monique C. Anatomical and functional evidence for a role of arginine-vasopressin (AVP) in rat olfactory epithelium cells. Eur J Neurosci 2015; 20(3): 658–670.
- 71 Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH 2nd. Intranasal delivery to the central nervous system: Mechanisms and experimental considerations. J Pharm Sci 2010; 99(4): 1654–1673.
- 72 Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2011; 128(6): 309–316.
- 73 Calcagnoli F, Kreutzmann JC, de Boer SF, Althaus M, Koolhaas JM. Acute and repeated intranasal oxytocin administration exerts anti-aggressive and pro-affiliative effects in male rats. Psychoneuroendocrinology 2015; 51: 112–121.
- 74 Lukas M, Toth I, Veenema AH, Neumann ID. Oxytocin mediates rodent social memory within the lateral septum and the medial amygdala depending on the relevance of the social stimulus: Male juvenile versus female adult conspecifics. Psychoneuroendocrinology 2013; 38(6): 916–926.
- 75 Huang H, Michetti C, Busnelli M, Manago F, Sannino S, Scheggia D, Giancardo L, Sona D, Murino V, Chini B, Scattoni ML, Papaleo F. Chronic and acute intranasal oxytocin produce divergent social effects in mice. Neuropsychopharmacology 2014; 39(5): 1102–1114.
- 76 Steinman MQ, Duque-Wilckens N, Greenberg GD, Hao R, Campi KL, Laredo SA, Laman-Maharg A, Manning CE, Doig IE, Lopez EM, Walch K, Bales KL, Trainor BC. Sex-specific effects of stress on oxytocin neurons correspond with responses to intranasal oxytocin. Biol Psychiatry 2016; 80(5): 406–414.
- 77 Pisansky MT, Hanson LR, Gottesman II, Gewirtz JC. Oxytocin enhances observational fear in mice. Nat Commun 2017; 8(1): 2102.
- 78 Guzman YF, Tronson NC, Jovasevic V, Sato K, Guedea AL, Mizukami H, Nishimori K, Radulovic J. Fear-enhancing effects of septal oxytocin receptors. Nat Neurosci 2013;

16(9): 1185-1187.

- 79 Coolen LM, Peters HJPW, Veening JG. Distribution of Fos immunoreactivity following mating versus anogenital investigation in the male rat brain. Neuroscience 1997; 77(4): 1151–1161.
- 80 Coolen LM, Peters HJPW, Veening JG. Anatomical interrelationships of the medial preoptic area and other brain regions activated following male sexual behavior: A combined Fos and tract-tracing study. J Comp Neurol 1998; 397(3): 421–435.
- 81 Fernandez-Fewell GD, Meredith M. Olfactory contribution to Fos expression during mating in inexperienced male hamsters. Chem Senses 1998; 23(3): 257–267.
- 82 Robertson GS, Pfaus JG, Atkinson LJ, Matsumura H, Phillips AG, Fibiger HC. Sexual behavior increases c-fos expression in the forebrain of the male rat. Brain Res 1991; 564(2): 352–357.
- 83 Swann J, Rahaman F, Bijak T, Fiber J. The main olfactory system mediates pheromone-induced fos expression in the

extended amygdala and preoptic area of the male Syrian hamster. Neuroscience 2001; 105(3): 695–706.

- 84 Veeningab JG, Jong TRD, Joosten HW, Boer SFD, Koolhaas JM, Olivier B. Do similar neural systems subserve aggressive and sexual behaviour in male rats? Insights from c-Fos and pharmacological studies. Eur J Pharmacol 2005; 526(1): 226–239.
- 85 Kelliher KR, Liu YC, Baum MJ, Sachs BD. Neuronal Fos activation in olfactory bulb and forebrain of male rats having erections in the presence of inaccessible estrous females. Neuroscience 1999; 92(3): 1025–1033.
- 86 Veening JG, Coolen LM. Neural activation following sexual behavior in the male and female rat brain. Behav Brain Res 1998; 92(2): 181–193.
- 87 Hu JC (胡静初), Zhang WX, Chen XT, Wang WQ, Wang ZJ, Zhuang CQ, Feng B, Zheng XF. Cue specificity of reconsolidation update mechanism in remote fear memories. Acta Psychol Sin (心理学报) 2019; 51(3): 316–323 (in Chinese with English abstract).