

本文引用: 智慧, 冯祥, 曾理, 李武, 李江山. 催产素与孤独症谱系障碍的发病关系及推拿干预效应的理论探索[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(4): 617-622.

## 催产素与孤独症谱系障碍的发病关系及 推拿干预效应的理论探索

智慧, 冯祥, 曾理, 李武, 李江山\*

湖南中医药大学针灸推拿与康复学院, 湖南长沙 410208

**[摘要]** 孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD), 是以刻板重复行为、社交障碍、兴趣局限等为主要临床表现的神经发育障碍性疾病。推拿作为儿科常用的治疗手段之一, 可显著改善 ASD 患儿的异常行为, 改善其社会能力。在基础研究方面, 催产素(oxytocin, OXT)含量下降是 ASD 发病的重要假说之一, 而推拿的疗效可能与机械刺激激活 C 类触觉传入纤维从而上调 OXT 含量有关。从 OXT 角度讨论 ASD 发病的神经生物学机制, 阐明 OXT 与 ASD 发病的潜在联系, 即 OXT 异常导致 ASD 患者边缘奖赏系统功能受损进而诱发社交障碍, 并论述推拿可能通过调节 OXT 含量产生治疗效应的具体机制。

**[关键词]** 孤独症谱系障碍; 催产素; 推拿; 社交行为; C 类触觉传入纤维; 神经生物学机制

**[中图分类号]** R244.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.04.014

## Theoretical exploration on relationship between oxytocin and the pathogenesis of autism spectrum disorder as well as intervention effects of tuina

ZHI Hui, FENG Xiang, ZENG Li, LI Wu, LI Jiangshan\*

School of Acupuncture-moxibustion, Tuina and Rehabilitation, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

**[Abstract]** Autism spectrum disorder (ASD), is a neurodevelopmental disorder that is mainly clinical manifestations by repetitive behaviors, impaired social interaction, and limited interests. As one of the commonly used therapies in pediatrics, tuina can significantly reduce the abnormal behaviors and improve the social abilities in children with ASD. In terms of basic research, the decrease of oxytocin (OXT) content is one of the important hypotheses for the pathogenesis of ASD, and the therapeutic effects of tuina may be related to the upregulation of OXT content through the activation of C-tactile afferent fibers by mechanical stimulation. This paper discusses the neurobiological mechanism of ASD pathogenesis from the perspective of OXT, and elucidates the potential connection between OXT and ASD pathogenesis, that is, the abnormal OXT can lead to the impairment of limbic reward system function in ASD patients, further inducing impaired social interaction. In addition, it discusses the specific mechanism of how tuina may produce therapeutic effects by regulating OXT content.

**[Keywords]** autism spectrum disorder; oxytocin; tuina; social behavior; C-tactile afferent fibers; neurobiological mechanism

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD), 是一类以刻板重复行为、社交障碍以及面部表情识别困难等为主要临床表现的神经发育障碍性疾病<sup>[1]</sup>。

国际疾病分类第 11 次修订本(international classification of diseases-11, ICD-11)以及美国精神障碍诊断与统计手册第 5 版(the diagnostic and statistical

**[收稿日期]** 2023-12-24

**[基金项目]** 湖南省自然科学基金面上项目(2022JJ30434); 湖南省科技厅创新人才项目(2022RC1221); 湖南中医药大学研究生科研创新项目(2023CX76)。

**[通信作者]** \* 李江山, 男, 教授, 博士研究生导师, E-mail: 292463008@qq.com。

manual of mental disorders-V, DSM-V)中均记载了 ASD 的诊断标准,并提出 ASD 除上述主要临床表现之外,还可终身伴随焦虑、易怒、智力低下等症状,且已呈现出逐年增长的发病趋势<sup>[2]</sup>。同时,ASD 症状可能会随时间推移而加重<sup>[3]</sup>。故 ASD 已成为亟待解决的儿童健康问题。

近年来,诸多研究发现,催产素(oxytocin, OXT)可有效改善 ASD 患者的社交或认知障碍。OXT 作为一种神经递质,可通过神经投射或与受体结合的形式和相关脑区产生关联,从而发挥相应作用。其中,提升机体的亲社会属性和社交能力是其关键作用之一。临床研究发现,ASD 患者的血清 OXT 含量低于正常人,而鼻喷 OXT 之后,可以明显改善患者的社交障碍<sup>[4]</sup>。因此,对于 ASD 的治疗可从改变体内 OXT 的含量入手,从而拓宽 ASD 的干预方式,以提升 ASD 患者的生活质量。与此同时,推拿作为中医外治法之一,已被证明可有效提高的 OXT 水平<sup>[5]</sup>,故本文围绕 ASD、推拿、OXT 三者之间的相互联系展开论述。

## 1 OXT 作为神经递质在 ASD 中的作用

### 1.1 OXT 与社会行为密切相关

OXT 在下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)和视上核(supraoptic nucleus, SON)中合成,并通过垂体储存、分泌进入血液以发挥外周或中枢效应。OXT 因最初被发现有利于调节妊娠女性的宫缩以及泌乳功能而为人熟知。随着研究的深入,OXT 参与调控社会行为的作用逐渐走进科研人员的视野。现已证实,OXT 可对人类和动物的社会认知、记忆、配偶关系、养育行为以及焦虑情绪等产生影响<sup>[6]</sup>。临床研究证明,处于惊恐状态下的人吸入一定剂量的 OXT 后,可降低杏仁核的激活水平,缓解其恐惧情绪<sup>[7]</sup>。给予健康成年男性受试者 OXT 干预后发现,可以增加其在阅读以及人际交流过程中的情感分辨能力<sup>[8]</sup>。研究发现,对小鼠进行脑室给药或鼻内给药 OXT,可纠正其社交缺陷,增加其与陌生小鼠的探索交流时间<sup>[9]</sup>。对小鼠进行外周注射 OXT,可增加其与海马中催产素受体(oxytocin receptor, OXTR)的结合,有效提升其社会记忆能力<sup>[10]</sup>。OXT 神经元可投射至海马的 C2/C3 区,并且纤维密度最高,从而辅助海马发挥有关社会认知记忆的功能<sup>[11]</sup>。此外,OXT 还可以缓解雄鼠的焦虑情况,增加雌鼠的亲社会行为<sup>[12]</sup>,这可能与 OXT 投射到中央杏仁核,并与其介导的情

绪调控功能产生联系相关<sup>[13]</sup>。综上所述,OXT 可与杏仁核、海马等有关情绪加工和学习活动的脑区相互关联,增加人们的社会反馈能力,改善负性情绪。其可能的调节机制包括两个方面:其一,OXT 可能通过神经投射这一方式与大脑中广泛的脑区产生联系,激发突触连接与传递从而激发社会行为;其二,可能与 OXTR 分布的特定脑区相关,例如前额叶、杏仁核、海马、腹侧被盖区等,从而对社会行为产生影响。

### 1.2 OXT 及其受体异常是诱导 ASD 的重要影响因素

OXT 作为一种具有激发亲社会属性功能的肽类物质,在社会交往中发挥着重要作用。研究表明,OXT 在调节社会识别、学习记忆以及焦虑情绪等方面居于关键地位<sup>[14]</sup>。因此,当 OXT 异常时,可能会造成社会行为异常,出现社交障碍、社交回避、共情能力下降等问题<sup>[15]</sup>。近年来,OXT 被认为可能是参与 ASD 发病的因素之一。经证实,有 458 种 OXT 相关生物分子标志物与 ASD 发病存在关联<sup>[16]</sup>。研究发现,相较于正常儿童,处于发育时期的 ASD 患儿体内的 OXT 含量显著降低<sup>[17]</sup>,且体内 OXT 含量不会随者年龄的增长而升高<sup>[18]</sup>,表明 OXT 含量低下可能是 ASD 发病的原因之一。此外,ASD 患者体内的 OXT 含量低于正常健康人,但其前体水平较高,说明 ASD 患者存在 OXT 合成或代谢障碍,造成 OXT 功能异常<sup>[19]</sup>,从而出现交流障碍、易惊、焦虑等一系列症状。研究人员通过光遗传技术抑制小鼠中脑腹侧被盖区的 OXT 神经元后发现,小鼠表现出社会奖赏行为能力的下降<sup>[20]</sup>。OXT 神经元由 PVN 区发出,并通过神经投射的方式作用于奖赏系统以激活社会行为<sup>[17]</sup>。社交奖赏是刺激社会交往动机的关键因素之一,而 ASD 患者的奖赏通路发育存在异常,故无法正常接收社会交往中的奖赏信号而出现社交障碍<sup>[21]</sup>。另有研究认为,OXTR 基因位点缺失是造成 ASD 发病的风险基因之一,包括 rs237887、rs2254298、rs7632287<sup>[22-23]</sup>。动物实验证明,敲除小鼠脑中的 OXTR 基因后,小鼠表现出低社会识别能力等 ASD 样行为<sup>[24]</sup>,其原因可能是 OXTR 基因位于与 ASD 相关的大多数等位基因的范围之中<sup>[25-26]</sup>。因此,上述证据均可说明 OXT 或其受体异常能够导致社会行为异常,或可成为诱发 ASD 的重要因素。

### 1.3 提高 OXT 含量可以改善 ASD 症状

OXT 是大脑中与社会行为活动密切相关的关

键递质,可对人的社会行为、情感以及认知能力产生影响。OXTR是OXT的特异性受体,属于G蛋白偶联受体之一,在杏仁核、海马、前额叶、下丘脑腹内侧核等脑区均有分布,因其为同源多聚体,且单体之间以二硫键的形式连接,能促进OXT与OXTR更好地结合<sup>[27]</sup>。研究发现,在中脑边缘系统中,OXT能够功能性的刺激多巴胺放电,以激发奖赏行为<sup>[28]</sup>。其中一个重要环节为OXT通过作用于边缘奖赏系统发挥对社交行为的调控,具体为下丘脑室旁核-催产素能神经元投射至中脑腹侧被盖区,并与其中的多巴胺能神经元结合激发社会奖赏而刺激社交。因此,当出现社交行为时,OXT作为神经递质通过多巴胺环路参与社交奖赏。GREENE等<sup>[29]</sup>通过观察ASD患儿鼻腔喷雾OXT后的fMRI发现,患儿奖赏系统相关脑区中的社会信号有所提高,尤以腹侧被盖区的信号更为明显。以往研究显示,OXT诱导的神经元放电在激发腹侧被盖区-多巴胺神经元的社会反应功能中发挥着至关重要的作用<sup>[30]</sup>,说明OXT有利于提升ASD患者的社会认知,促进其社会交流。因此,从神经生物学角度论述,中脑边缘奖赏系统被认为是调节行为动机发育的核心区域<sup>[21]</sup>,而OXT通过多巴胺能神经投射和广泛的受体结合,提升与各个相关脑区的连通性,激发社会性刺激的增长,从而改变ASD患者对外界社会刺激的注意力。

目前,关于ASD的治疗并未发现特效药物,且临床常用的利培酮和阿立哌唑也具有一定的毒副作用。临床研究表明,ASD患儿在口服利培酮或阿立哌唑的过程中会出现体质量增加、疲劳、嗜睡等不良反应<sup>[31-32]</sup>。此外,长期服用利培酮可能诱发锥体外系症状、男性泌乳等<sup>[33]</sup>。综上所述,ASD亟须新的干预方法以降低药物治疗的毒副作用。诸多证据显示,通过外源性补充OXT可以提升ASD患者体内的OXT含量进而改善其临床症状,主要表现在提升ASD患者的社会沟通能力、共情能力以及社会信息加工能力等方面<sup>[34]</sup>。YATAWARA等<sup>[35]</sup>针对持续5周的ASD患者随机双盲试验结果提出,鼻内喷雾OXT提高了ASD患者的社交沟通能力,改善其社交回避行为等。另有证据表明,对学龄期ASD患儿施以鼻喷OXT,可以增强其与他人的交互能力,减少刻板行为<sup>[36]</sup>。ASD患者经过40IU OXT鼻喷后,其大脑前扣带回和前额叶区域的核磁共振信号增强,并发现这可能与

N-乙酰天冬氨酸水平有关,而N-乙酰天冬氨酸作为一种神经元能量需求的标志物,在一定程度上说明OXT可影响N-乙酰天冬氨酸的水平,从而对ASD患者的神经元产生影响<sup>[37]</sup>。一项双盲安慰剂对照的交叉试验显示,20名ASD患者单剂量鼻腔施予24IU OXT后能显著提高患者推断他人社交情绪的正确率<sup>[38]</sup>。研究发现,ASD模型鼠鼻饲OXT,可以提高其前额叶蛋白磷酸化程度,从而增加ASD模型鼠的社会新奇性和社会交流能力<sup>[39]</sup>。由此推测,体内OXT含量提高,可以改善ASD患者的社会交往行为和共情能力。

## 2 推拿可能通过提高OXT水平改善ASD刻板行为与社交回避

ASD在中医学中并没有与之对应的病名,但中医典籍中记载的“无慧”“胎弱”“五迟”“五软”等病症与ASD的临床症状有相似之处。中医学认为,ASD的病位在脑。脑为元神之府,脑神可调控人体生命活动。ASD患者常表现出表情淡漠、眼神回避等社交障碍行为,均由脑神失常所导致。目前,中医学干预ASD,主要以中药、针刺、推拿等治法为主。其中,中药和针刺干预ASD已有良好的研究基础。推拿干预研究虽然起步较晚,但已取得初步进展,且仍有较大的发掘空间。研究证实,ASD患者在接受单一推拿干预或者推拿联合针刺、康复等方法干预后,其交流能力、刻板行为和智力水平得到改善<sup>[40]</sup>,且肠道菌群丰度得以提升,并明显缓解其便秘等胃肠系统的伴随症状<sup>[41-42]</sup>。

与此同时,随着皮-脑轴研究的深入,研究人员发现,推拿可以通过皮肤刺激,将压力信号转换为电信号进入中枢神经系统,从而对脑功能产生影响<sup>[43-44]</sup>。现代研究表明,推拿作为一种中医外治法,以体表刺激的方式使皮肤或者肌肉产生变形,进而触发相应部位特定的感受器,启动神经机制,产生一系列代谢反应<sup>[45]</sup>。体表刺激可以促进受试对象体内OXT含量上升,而OXT则可以通过对杏仁核等脑区的影响,改善受试者社交回避等行为<sup>[46]</sup>。研究发现,施以抚触这一干预方式后,ASD患者体内OXT含量有所增长,且发现OXT可投射在杏仁核、右侧被盖区和海马等区域,以及与奖赏系统相关的神经环路,激发其与OXTR结合而发挥相应机制作用<sup>[47]</sup>。实验表明,

大鼠在接受反复触摸后,其血浆 OXT 含量提升<sup>[48]</sup>。JERGER 等<sup>[49]</sup>对 20 名 4~7 岁的 ASD 患者进行长达 2 年的推拿干预发现,ASD 患儿对面部表情的反应能力得到提升,并有 26% 的患儿 ASD 核心症状消失。ASD 患儿在接受按摩之后,其唾液中的 OXT 含量增加,同时社交能力也有所改善<sup>[49-50]</sup>。上述研究均可证明,体表刺激或局部按压与改变 OXT 含量之间存在相关性,而 OXT 含量的变化可引起对应脑区的神经生物学改变。因此,以推拿手法提升体内 OXT 含量,使之作用于相关脑区而发挥改善 ASD 患者的社交障碍,具有可行性。

### 3 C 类触觉传入纤维可能是推拿刺激 OXT 含量上升的关键启效机制

推拿是中医学中一项重要的诊疗手段,其基于中医经络、皮部、脏腑等理论,以推、拿、按、摩四大基本手法为载体,将力的表现形式通过肌表的感觉感受器传至中枢,因而发挥相应效应机制<sup>[51-52]</sup>。研究发现,机体在接受推拿、轻抚等体表机械力的刺激后,可以引起机体内分泌以及自主神经变化<sup>[53]</sup>,调节机体 OXT 水平便是其中的典型变化之一。目前,多数观点认为这一关键机制是基于将机体的力信号转化为电信号,具体为:推拿作用于机体的机械刺激,使施术部位的皮肤肌肉产生形变而引起该区域感受器的变形,使其细胞膜上  $\text{Na}^+$ 通道由之前的关闭改为开放状态,造成  $\text{Na}^+$ 内流,产生局部的去极化,产生动作电位<sup>[54]</sup>,从而激活 C 类触觉传入纤维将信号传至大脑皮质。

C 类触觉传入纤维又称 CT 纤维,作为一种无髓鞘传入纤维,存在于人体和哺乳动物有毛覆盖的体表皮肤之中,仅需要轻度的机械刺激便可激活。CT 纤维已被证明,可能通过背角和脊髓丘脑束投射至岛叶,并激活大脑奖励系统,从而对社会情感和情绪处理产生作用<sup>[55-56]</sup>。体表刺激通过刺激 CT 纤维,可以产生愉悦的情感,这与其抑制脊髓背根的信号传递以及 CT 纤维可以投射到 PVN 区 OXT 神经元从而刺激 OXT 的释放相关<sup>[57]</sup>。CT 纤维感受到体表刺激的压力后,可将信号传递至大脑的相关区域,例如大脑边缘奖赏系统、额叶等脑区。LI 等<sup>[56]</sup>研究证明,CT 纤维是体表触摸激发 OXT 含量上升的重要环节<sup>[58-59]</sup>。TANG 等<sup>[60]</sup>发现,给予大鼠体表刺激后,压力刺激可作用于 CT 纤维,激活下丘脑 PVN 区中的

OXT 神经元,进而在一定程度上促进 OXT 系统在脑区的投射,对社交行为产生影响。同理,在人类社会中,夫妻之间轻柔深情的触摸也可刺激 OXT 含量上升<sup>[61]</sup>。除了推拿等体表刺激可以激活 OXT 释放之外,通过外源性补充 OXT 也可增加机体对触摸的感受程度。CHEN 等<sup>[62]</sup>对男性受试者鼻喷 OXT 之后再触摸其手臂发现,OXT 能够增加触摸刺激愉悦感受的激活。从两个方面共同说明,OXT 与 CT 纤维之间既相互影响,又互相配合。大多数 ASD 患者 OXT 含量较低,通过推拿可能激活 CT 纤维的传导以促进 OXT 神经元系统的激活,进而增加 OXT 在 ASD 患者体内的含量,最终使患者的失常行为和交流障碍得到改善。

### 4 展望

ASD 是一种由神经发育障碍导致的脑功能异常的疾病,但关于 ASD 发病机制尚未完全阐明。OXT 含量异常被认为是诱发 ASD 的假说之一。动物实验和临床试验均证实,推拿能缓解 ASD 患者的临床症状,改善患儿的脑功能,这可能与升高 OXT 含量有关。

综上所述,推拿具有提升体内 OXT 含量的作用,其神经生物学机制可能是通过激活 CT 纤维以产生信号传导实现的。因此,这也为 ASD 提供了新的干预思路。基于团队的前期研究基础发现,将推拿与“督脉入脑”理论相结合,制订干预方案,可改善 ASD 患儿以及 ASD 模型幼鼠的社交障碍、刻板行为,但是关于其启效机制的研究还有待进一步验证。因此,未来研究可以聚焦以下方面:结合推拿、OXT 和 ASD 之间的关系进行下一步研究,验证 ASD 行为异常的改善是否与体内 OXT 含量升高激活相应神经环路相关;可采用微透析活体监测和神经电生理技术,以 ASD 模型鼠为受试对象,观察经过推拿干预后,其血液中 OXT 水平变化情况,与相应神经环路的关系,以及 OXT 含量改变的时间量效关系,从而深入探究推拿干预 ASD 与 OXT 含量之间的关系。

### 参考文献

- [1] HIROTA T, KING B H. Autism Spectrum Disorder: A Review[J]. JAMA, 2023, 329(2): 157-168.
- [2] SALARI N, RASOULPOOR S, RASOULPOOR S, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: A comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. Italian Journal of Pedi-

- atrics, 2022, 48(1): 112.
- [3] SCHEERER N E, CURCIN K, STOJANOSKI B, et al. Exploring sensory phenotypes in autism spectrum disorder[J]. *Molecular Autism*, 2021, 12(1): 67.
- [4] HUANG Y, HUANG X, EBSTEIN R P, et al. Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: A multi-level meta-analysis[J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2021, 122: 18–27.
- [5] 郑宇, 朱清广, 孔令军, 等. 推拿相关C类触觉传入纤维的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(9): 5380–5383.
- [6] 陈军. 共情神经科学: 探索亲社会行为、利他主义和道德的生物学基础[J]. *学习与探索*, 2019(7): 139–147.
- [7] KIRSCH P, ESSLINGER C, CHEN Q, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2005, 25(49): 11489–11493.
- [8] GUASTELLA A J, MITCHELL P B, DADDS M R. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces[J]. *Biological Psychiatry*, 2008, 63(1): 3–5.
- [9] PAN L B, ZHENG L, WU X T, et al. A short period of early life oxytocin treatment rescues social behavior dysfunction via suppression of hippocampal hyperactivity in male mice[J]. *Molecular Psychiatry*, 2022, 27(10): 4157–4171.
- [10] BERTONI A, SCHALLER F, TYZIO R, et al. Oxytocin administration in neonates shapes hippocampal circuitry and restores social behavior in a mouse model of autism[J]. *Molecular Psychiatry*, 2021, 26(12): 7582–7595.
- [11] TALPO F, SPAIARDI P, CASTAGNO A N, et al. Neuromodulatory functions exerted by oxytocin on different populations of hippocampal neurons in rodents[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2023, 17: 1082010.
- [12] WATANASRIYAKUL W T, SCOTTI M L, CARTER C S, et al. Social isolation and oxytocin antagonism increase emotion-related behaviors and heart rate in female prairie voles[J]. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 2022, 239: 102967.
- [13] FERRETTI V, MALTESE F, CONTARINI G, et al. Oxytocin signaling in the central amygdala modulates emotion discrimination in mice[J]. *Current Biology*, 2019, 29(12): 1938–1953.
- [14] 周梦晗, 张源, 高山, 等. 催产素对学习和记忆的调节效应: 来自动物与人类的研究证据[J]. *心理科学进展*, 2021, 29(12): 2195–2208.
- [15] 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[J]. *中国心理卫生杂志*, 2011, 25(6): 464–467.
- [16] WANG T, ZHAO T T, LIU L Q, et al. Integrative analysis prioritised oxytocin-related biomarkers associated with the aetiology of autism spectrum disorder[J]. *EBioMedicine*, 2022, 81: 104091.
- [17] 李明娟, 张嵘. 催产素通过作用于奖赏通路改善孤独症患者的社交障碍[J]. *生理科学进展*, 2021, 52(6): 415–419.
- [18] MODAHL C, GREEN L, FEIN D, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children[J]. *Biological Psychiatry*, 1998, 43(4): 270–277.
- [19] HAAF R, BRANDI M L, ALBANTAKIS L, et al. Peripheral oxytocin levels are linked to hypothalamic gray matter volume in autistic adults: A cross-sectional secondary data analysis[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 1380.
- [20] GUNAYDIN L A, GROSENICK L, FINKELSTEIN J C, et al. Natural neural projection dynamics underlying social behavior[J]. *Cell*, 2014, 157(7): 1535–1551.
- [21] 王磊, 贺荟中, 毕小彬, 等. 社会动机理论视角下自闭症谱系障碍者的社交缺陷[J]. *心理科学进展*, 2021, 29(12): 2209–2223.
- [22] WIETING J, JAHN K, BLEICH S, et al. A targeted long-read sequencing approach questions the association of OXTR methylation with high-functioning autism[J]. *Clinical Epigenetics*, 2023, 15(1): 195.
- [23] LOPARO D, WALDMAN I D. The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: A meta-analysis[J]. *Molecular Psychiatry*, 2015, 20(5): 640–646.
- [24] SATO M, NAKAI N, FUJIMA S, et al. Social circuits and their dysfunction in autism spectrum disorder[J]. *Molecular Psychiatry*, 2023, 28(8): 3194–3206.
- [25] KELEMENOVA S, SCHMIDTOVA E, FICEK A, et al. Polymorphisms of candidate genes in Slovak autistic patients[J]. *Psychiatric Genetics*, 2010, 20(4): 137–139.
- [26] ZHAO F, ZHANG H, WANG P, et al. Oxytocin and serotonin in the modulation of neural function: Neurobiological underpinnings of autism-related behavior[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2022, 16: 919890.
- [27] 陈晓星, 高红. 催产素受体及相关疾病的研究进展[J]. *发育医学电子杂志*, 2017, 5(2): 126–128.
- [28] PERIS J, MACFADYEN K, SMITH J A, et al. Oxytocin receptors are expressed on dopamine and glutamate neurons in the mouse ventral tegmental area that project to nucleus accumbens and other mesolimbic targets[J]. *The Journal of Comparative Neurology*, 2017, 525(5): 1094–1108.
- [29] GREENE R K, SPANOS M, ALDERMAN C, et al. The effects of intranasal oxytocin on reward circuitry responses in children with autism spectrum disorder[J]. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2018, 10(1): 12.
- [30] HÖRNBERG H, PÉREZ-GARCI E, SCHREINER D, et al. Rescue of oxytocin response and social behaviour in a mouse model of autism[J]. *Nature*, 2020, 584(7820): 252–256.
- [31] HUTCHINSON J, FOLAWEMI O, BITTLA P, et al. The effects of risperidone on cognition in people with autism spectrum disorder: A systematic review[J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e45524.
- [32] HIRSCH L E, PRINGSHEIM T. Aripiprazole for autism spectrum disorders(ASD)[J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 2016(6): CD009043.
- [33] KLOOSTERBOER S M, DE WINTER B C M, REICHART C

- G, et al. Risperidone plasma concentrations are associated with side effects and effectiveness in children and adolescents with autism spectrum disorder[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2021, 87(3): 1069–1081.
- [34] 黄万岭, 张龙, 汪凯. 催产素对自闭症谱系障碍社会功能的调节作用及其神经机制[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(4): 659–662.
- [35] YATAWARA C J, EINFELD S L, HICKIE I B, et al. The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism: A randomized clinical crossover trial[J]. *Molecular Psychiatry*, 2016, 21(9): 1225–1231.
- [36] 彭荣春, 静进, 韦朝霞. 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.
- [37] AOKI Y, WATANABE T, ABE O, et al. Oxytocin's neurochemical effects in the medial prefrontal cortex underlie recovery of task-specific brain activity in autism: A randomized controlled trial[J]. *Molecular Psychiatry*, 2015, 20(4): 447–453.
- [38] AOKI Y, YAHATA N, WATANABE T, et al. Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 11): 3073–3086.
- [39] 蔡佳莹. 催产素的不同用药时间窗对孤独症模型鼠额皮质 p-ERK、c-Fos 表达的影响[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2021.
- [40] 冯祥, 李桃, 蒋全睿, 等. 基于“督脉入脑”理论探讨推拿干预孤独症谱系障碍的思路[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(3): 401–405.
- [41] 周丛笑. 小儿运脾推拿法治疗孤独症谱系障碍的临床疗效及对肠道菌群的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [42] 宓宝来. 振腹推拿干预孤独症儿童临床疗效观察及肠道菌群变化[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [43] 蒋全睿, 冯祥, 刘丹, 等. 不同力量推拿按法对大鼠筋膜疼痛触发点的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(27): 4360–4366.
- [44] 朱兵, 荣培晶, 高昕妍, 等. 针灸: 本能的治愈医学[J]. *科技导报*, 2016, 34(17): 94–98.
- [45] 张宇星, 李武, 冯祥, 等. 推拿手法启效的神经机制的研究[J]. *山西中医药大学学报*, 2020, 21(3): 224–225, 229.
- [46] 冯攀, 杨可, 冯廷勇. 催产素影响恐惧习得和消退的认知神经机制[J]. *心理科学进展*, 2022, 30(2): 365–374.
- [47] CHEN Y S, LI Q, ZHANG Q Q, et al. The effects of intranasal oxytocin on neural and behavioral responses to social touch in the form of massage[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14: 589878.
- [48] OKABE S, YOSHIDA M, TAKAYANAGI Y, et al. Activation of hypothalamic oxytocin neurons following tactile stimuli in rats[J]. *Neuroscience Letters*, 2015, 600: 22–27.
- [49] JERGER K K, LUNDEGARD L, PIEPMEIER A, et al. Neural mechanisms of Qigong sensory training massage for children with autism spectrum disorder: A feasibility study[J]. *Global Advances in Health and Medicine*, 2018, 7: 2164956118769006.
- [50] SILVA L M, SCHALOCK M, GABRIELSEN K R, et al. Early intervention with a parent-delivered massage protocol directed at tactile abnormalities decreases severity of autism and improves child-to-parent interactions: A replication study[J]. *Autism Research and Treatment*, 2015, 2015: 904585.
- [51] 刘丹, 李武, 潘杰灵, 等. 推拿治疗筋痹的理论探析[J]. *中医药导报*, 2023, 29(5): 124–127.
- [52] 程艳彬, 房敏, 朱清广, 等. 推拿相关感受器转导与传入机制初探[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(7): 2133–2136.
- [53] MANZOTTI A, CERRITELLI F, ESTEVES J E, et al. Dynamic touch reduces physiological arousal in preterm infants: A role for C-tactile afferents?[J]. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2019, 39: 100703.
- [54] GARCIA-ANOVEROS J, COREY D P. The molecules of mechanosensation[J]. *Annual Review of Neuroscience*, 1997, 20: 567–594.
- [55] LI Q, BECKER B, WERNICKE J, et al. Foot massage evokes oxytocin release and activation of orbitofrontal cortex and superior temporal sulcus[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 101: 193–203.
- [56] LI Q, ZHAO W H, KENDRICK K M. Affective touch in the context of development, oxytocin signaling, and autism[J]. *Frontiers in Psychology*, 2022, 13: 967791.
- [57] MCGLONE F, WESSBERG J, OLAUSSON H. Discriminative and affective touch: Sensing and feeling[J]. *Neuron*, 2014, 82(4): 737–755.
- [58] OLAUSSON H, LAMARRE Y, BACKLUND H, et al. Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex[J]. *Nature Neuroscience*, 2002, 5(9): 900–904.
- [59] WALKER S C, TROTTER P D, SWANEY W T, et al. C-tactile afferents: Cutaneous mediators of oxytocin release during affiliative tactile interactions?[J]. *Neuropeptides*, 2017, 64: 27–38.
- [60] TANG Y, BENUSIGLIO D, LEFEVRE A, et al. Social touch promotes interfemale communication via activation of parvocellular oxytocin neurons[J]. *Nature Neuroscience*, 2020, 23(9): 1125–1137.
- [61] MORHENN V, BEAVIN L E, ZAK P J. Massage increases oxytocin and reduces adrenocorticotropin hormone in humans[J]. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 2012, 18(6): 11–18.
- [62] CHEN Y S, BECKER B, ZHANG Y Y, et al. Oxytocin increases the pleasantness of affective touch and orbitofrontal cortex activity independent of valence[J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2020, 39: 99–110.

(本文编辑 匡静之)