

孤独症患儿血清催产素水平与社交能力关系的研究*

郑培榆¹,邵智²,张雅如²,何雄伟^{3△}

(重庆市第九人民医院:1. 儿童孤独症康复治疗中心;2. 药学研究室;3. 药剂科 400700)

[摘要] **目的** 探讨孤独症儿童与健康儿童血清催产素水平差异及其与孤独症儿童社交能力的关系。**方法** 选取 3~5 岁孤独症患儿 25 例与健康儿童 20 例分别接受血清催产素水平测量,采用社交反应量表评定孤独症儿童社交能力。**结果** 独立样本 *t* 检验显示孤独症患儿血清催产素水平低于健康儿童,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。孤独症儿童患者血清催产素水平与其社交能力呈负相关($r = -0.735, P < 0.01$)。多元线性回归模型分析显示孤独症儿童患者中,催产素水平是影响社交能力的因素($F = 11.931, P < 0.01$)。**结论** 与健康儿童相比,孤独症儿童患者存在血清催产素水平异常,血清催产素水平可能是影响其社交能力的因素。

[关键词] 孤独性障碍;催产素;儿童孤独症;血清;社交能力**[中图分类号]** R749.94**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)14-1922-02

Study on the relationship between serum oxytocin levels and social competence in children with autism*

Zheng Peiyu¹, Shao Zhi², Zhang Yaru², He Xiongwei^{3△}

(1. Child Autism Rehabilitation Center; 2. Medicament Department; 3. Pharmaceutical Research Laboratory; Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China)

[Abstract] **Objective** To explore the difference of serum oxytocin levels between autistic children and healthy children at the age of 3-5, and the relationship between serum oxytocin levels and social competence in children with autism. **Methods** Twenty-five autistic children and twenty healthy children were tested by an enzyme-linked immunosorbent assay to evaluate the oxytocin levels; the SRS was used to evaluate social competence of children with autism. **Results** Mann-Whitney test showed there were significant differences in oxytocin level between autistic children and healthy children ($P < 0.05$). The social competence of autistic children was negatively correlated to oxytocin levels ($r = -0.735, P < 0.01$). Multiple liner regression analyses showed that oxytocin level was an impact factor of the social competence of autistic children ($F = 11.931, P < 0.01$). **Conclusion** This study indicates that the serum oxytocin level maybe a factor which influence the social competence of autistic children.

[Key words] center autistic disorder; oxytocin; autistic children; serum; social competence

儿童孤独症是一种原因不明的大脑广泛性发育障碍疾病,主要表现为语言沟通障碍、社会交往障碍、兴趣范围狭窄及行为刻板重复等症状,是一类严重的精神疾病。据美国疾病控制中心 2012 年 3 月报告显示,全球每 88 名儿童中就有 1 名孤独症儿童,且近年来全球发病率呈明显上升趋势。迄今,儿童孤独症发病的机制尚不清楚,人们推测可能是易感基因组合与环境因素共同作用的结果,现阶段对孤独症的治疗主要以认知行为干预为主^[1]。催产素(oxytocin, OT)是一种由 9 个氨基酸构成的荷尔蒙,除了可促进孕妇分娩和乳汁分泌外,还可作用于外周和中枢神经系统。当前研究表明催产素对学习记忆、社会交往、摄食消化、血压、心率及痛觉等多种生理现象均有调节作用。越来越多的研究表明,催产素在社会交往中发挥着重要作用,内源性催产素的缺乏或利用不足可能是孤独症患者社会交往障碍的重要原因,而外源性催产素的给予其社会交往障碍有一定作用^[2-3]。因此,本研究通过对比研究健康儿童与孤独症患儿血清中催产素及其前体物质的含量差异,并结合社交反应量表评定结果,探讨儿童血清中催产素含量与儿童孤独症发病的关系^[4]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 至 12 月在重庆市儿童孤独症康复治疗中心接受治疗的孤独症儿童参加本研究。课题经重庆市第九人民医院伦理委员会审核批准。所有入组对象及家

属均被告知此项研究的获益及风险情况,均签署知情同意书。本次研究共纳入 25 例(男 20 例,女 5 例)儿童孤独症患儿,年龄 3~5 岁。健康儿童组 20 例(男 9 例,女 11 例),为在普通幼儿园就读的典型发展儿童,年龄 3~5 岁。孤独症儿童组与健康儿童组在年龄方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。大量研究表明男性孤独症患者率明显高于女性^[5],且从目前中心接受康复治疗的儿童中也发现,男孩明显多于女孩,故性别因素暂不纳入此次研究内容。

1.2 方法

1.2.1 催产素测定 所有人组对象空腹早上 8:00 静脉采血,在采血前休息 15 min,用促凝采血管采取静脉血 2 mL,室温自然凝固 20 min 后,3 000 r/min 离心 5 min,收集上清液(血清)后,存放于 -20 ℃ 冰箱。测量前将样本恢复至室温后,使用 96 孔板进行酶联免疫吸附试验(ELISA)检测样本中催产素含量。最近研究表明,通过 ELISA 检测血清中的催产素是可靠的^[5-7]。每个测定重复 2 次计算平均值。按照试剂盒[人缩宫素(OT)ELISA 试剂盒,上海双赢生物科技有限公司]说明书的要求,样品用量为 10 μL。用酶标仪在 450 nm 波长下测定光密度(OD)值,通过标准曲线计算样品中催产素水平。

1.2.2 社交能力评定 采用社交反应量表(social responsiveness scale, SRS)评定,该表由 Constantine 和 Gruber 于 2012 年编制,适用于 2 岁 6 个月到成年期孤独症患者的社交能力的评

* 基金项目:重庆市医学科研项目(20143047)。

作者简介:郑培榆(1974-),副主任药师,本科,主要从事药剂学方面研究。△ 通信

作者, E-mail: 1462683447@qq.com。

表 1 社交量表总分影响因素的多元线性回归分析

回归模型	非标准化偏回归系数		标准化偏回归系数 Beta	<i>t</i>	<i>P</i>
	<i>B</i>	<i>SE</i>			
模型 1 Constand	155.719	19.498		7.987	0.000
年龄	0.131	0.355	0.057	0.371	0.715
催产素对数值	-64.247	13.495	-0.744	-4.869	0.000
模型 2 Constand	161.963	9.609		16.856	0.000
催产素对数值	-63.485	12.763	-0.735	-4.974	0.000

定。通过将社交力量量化,来评估儿童社交能力情况。量表分数越高,社交障碍程度越重;分数越低,社交能力越好。为保持一致性,量表评分由一位医师完成,量表评定者不了解受试者诊断及激素测量情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行分析处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布采用 *t* 检验;非正态分布资料采用 Mann-Whitney 非参检验,对催产素水平、年龄等因素与症状严重程度的关联采用多元回归分析,由于催产素水平测量值 Shapiro-Wilk 检验呈非正态分布,因此进行对数转换后进入多元回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 孤独症组与健康组催产素水平 孤独症儿童组血清催产素水平为 (5.97 ± 3.39) ng/L,健康儿童组血清催产素水平为 (12.73 ± 12.78) ng/L,比较差异有统计学意义 ($t = 2.64, P < 0.05$)。孤独症儿童组组内及健康儿童组组内血清催产素水平差异无统计学意义 ($t = 0.60, 0.37, P > 0.05$)。

2.2 血清催产素水平与社交反应量表的相关分析 使用对数值进行相关分析结果显示催产素水平与社交反应量表评分存在负相关 ($r = -0.735, P < 0.01$)。

2.3 社交能力影响因素 以社交反应量表评分为因变量,年龄、血清催产素水平为自变量,进行分层逐步多元回归分析探讨社交能力的影响因素,由于催产素水平为非正态分布,在 SPSS 中进行对数转化后作为自变量进入分析,结果发现只有血清催产素水平进入回归方程。方差分析显示回归方程具有统计学意义 ($F = 11.931, P < 0.01$),见表 1。

3 讨 论

姜志梅等^[8]研究发现催产素受体基因可能与儿童孤独症发病有关。胡霄等^[9]也综述社交行为和催产素受体的功能紊乱存在相互关系,预示着催产素及其相关受体和受体基因可能对孤独症的社交和言语障碍症状、大脑神经异常结构有着重要作用。本研究结果显示,孤独症儿童血清催产素水平低于对照组,且差异具有统计学意义,且催产素水平的降低程度与其社交能力明显相关,与国外研究结果一致。

近年来,神经科学家和心理学家将研究兴趣从催产素对分娩和哺乳的促进作用转移到它对人类社会行为(如社会性决策、社会性记忆、社会性信息加工)的影响,关注点从催产素在外周神经系统的作用转移到它在中枢神经系统的作用。目前发现,催产素对学习记忆、社会交往、摄食消化、血压心率及痛觉等多种生理现象均具有调节作用。例如,有研究发现鼻腔给予催产素能抑制志愿者接受恐怖视觉刺激时杏仁核的激活,降低杏仁核与防御行为相关脑区的联系;有研究报道,催产素可强烈地负性调节杏仁核的功能,从而使个体亲社会行为增加;

有研究发现在消极表情出现时,催产素也可通过影响杏仁核的活动度来减少这类负性评估。

因此,有研究者推断,内源性催产素的缺乏或利用不足可能是孤独症患者社会交往障碍的重要原因^[10-11];而外源性催产素的补充可使部分患者体内催产素水平升高,杏仁核活动度降低,进而使孤独症患者的社会交往障碍得到改善^[12]。催产素在中枢神经系统对社会交往的重要调节作用引起广泛关注,并成为新的研究热点,而催产素与孤独症发生及其治疗可能性的关系更是成为重要理论问题。催产素在孤独症中的作用日益受到人们的重视。

本研究初步论证了孤独症儿童血清催产素含量与其社会交往障碍等核心临床症状之间的相关关系。为进一步论证催产素对于孤独症儿童的疗效提供了有利的依据。本研究接下来将通过鼻腔给药方式,给予孤独症儿童外源性催产素治疗,评估其社交能力状况,进一步证明催产素对于改善孤独症患者社交障碍的重要作用。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Rodrigues SM, Saslow LR, Garcia N, et al. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans[J]. Proc Natl Acad Sci, 2009(106): 21437-21441.
- [3] Ross HE, Freeman SM, Spiegel LL, et al. Variation in oxytocin receptor density in the nucleus accumbens has differential effects on affiliative behaviors in monogamous and polygamous voles[J]. J Neurosci, 2009, 29(5): 1312-1318.
- [4] Charman T, Baird G, Simonoff E, et al. Efficacy of three screening instruments in the identification of autistic-spectrum disorders[J]. Br J Psychiatry, 2007(191): 554-559.
- [5] 徐新杰,张嵘. 性别因素在孤独症发病中的作用[J]. 中国心理卫生杂志, 2012, 26(6): 455-459.
- [6] Weisman O, Schneiderman I, Zagoory-Sharon O, et al. Salivary vasopressin increases following intranasal oxytocin administration[J]. Peptides, 2013(40): 99-103.
- [7] Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, et al. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant(下转第 1926 页)

脓毒症的严重程度,还能评估患者的预后生存情况,与有关报道一致。APACHE II 评分是目前临床上评估危重病病情和预后的常用指标,本研究结果显示,脓毒症患者的 APACHE II 评分明显高于健康人群,随着脓毒症病情的加重,APACHE II 评分越高,死亡组 APACHE II 评分远远高于存活组,故 APACHE II 评分能够较好地反映脓毒症病情严重程度和评估患者预后生存质量。

本研究还发现,脓毒症患者的血清 NT-pro BNP 水平和血清 PCT 水平呈较高的正相关,且二者与 APACHE II 评分也呈正相关,提示了联合检测 NT-proBNP 和 PCT 对反映脓毒症病情严重程度和评估患者预后生存情况有重要的临床价值。由于本研究纳入样本偏少,血清 NT-pro BNP 和 PCT 水平预测评估脓毒症患者病情程度和生存情况的临床应用价值,仍需扩大样本研究以进一步证实。

参考文献

- [1] 黄建平. 脓症患者血清 N 末端脑钠肽前体水平与降钙素原的相关性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(5): 857-858.
- [2] 鹿兴, 李彤, 李军, 等. 早期目标导向治疗对严重脓毒症或脓毒性休克患者病死率影响的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(9): 735-738.
- [3] 刘健, 王洪霞, 门昆. 血清 N 末端脑钠肽前体水平与脓毒症预后的关系[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(11): 662-664.
- [4] 刘大钺, 林澜溪, 杨永洁, 等. 降钙素原及 N 末端前体脑钠肽对脓毒症预后判断的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(21): 5449-5451.
- [5] Ward PA. New approaches to the study of sepsis[J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(12): 1234-1243.
- [6] Salomao R, Brunialti MK, Rapozo MM, et al. Bacterial sensing, cell signaling, and modulation of the immune response during sepsis[J]. Shock, 2012, 38(3): 227-242.
- [7] 张莹, 马晓媛, 梁华平. 抗菌药物在脓毒症中的应用进展[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(9): 773-776.
- [8] Yoo JW, Lee JR, Jung YK, et al. A combination of early warning score and lactate to predict intensive care unit transfer of inpatients with severe sepsis/septic shock[J]. Korean J Intern Med, 2015, 30(4): 471-477.
- [9] 李召辉, 肖军. 氨基末端脑钠肽前体对脓毒症的诊断及预后预测价值[J]. 山东医药, 2011, 51(29): 110-111.
- [10] Gazel E, Açıkgöz G, Kasap Y, et al. Spontaneous splenic

rupture due to uremic coagulopathy and mortal sepsis after splenectomy[J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2015, 5(2): 119-122.

- [11] Wong LY, Cheung BM. Modulation of cytokine responses by adrenomedullin and adrenomedullin binding protein-1 in macrophages: a novel pathway in sepsis[J]. Hong Kong Med J, 2015, 21 Suppl 4: 39-44.
- [12] Hegazy MA, Omar AS, Samir N, et al. Amalgamation of procalcitonin, C-reactive protein, and sequential organ failure scoring system in predicting sepsis survival[J]. Anesth Essays Res, 2015, 8(3): 296-301.
- [13] 张红玉, 王佳, 孙晓靖. 降钙素原和 N 末端前体脑钠肽在脓血症患者的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(9): 1431-1433.
- [14] 李国吾, 武玉荣. 脓症患者血清降钙素原和 N 末端脑钠肽前体的变化及意义[J]. 中国现代医药杂志, 2015, 17(1): 31-32.
- [15] Rivers EP, Mccord J, Otero R, et al. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock[J]. J Intensive Care Med, 2007, 22(6): 363-373.
- [16] 李娜, 余国宝, 刘毅, 等. 血清降钙素原与 C-反应蛋白联合检测在急诊脓毒症诊断中的价值分析[J]. 上海医药, 2014, 35(13): 43-45.
- [17] 李晓, 石玉玲, 李林海, 等. 动态监测血清降钙素原对多发伤患者并发脓毒症的诊断价值[J]. 生物技术通讯, 2012, 23(4): 592-594.
- [18] He J, Tan Z, Zhang M, et al. Effect of xuebijing injection on hemodynamics and endothelial function in patients with severe sepsis: a prospective study[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2015, 27(2): 127-132.
- [19] Al Tehewy M, El Houssinie M, El Ezz NA, et al. Developing severity adjusted quality measures for intensive care units[J]. Int J Health Care Qual Assur, 2010, 23(3): 277-286.
- [20] Kip MM, Kusters R, Ijzerman MJ, et al. A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis[J]. J Med Eco, 2015, 18(11): 944-953.

(收稿日期: 2016-11-21 修回日期: 2017-01-26)

(上接第 1923 页)

- bonding[J]. Psychol Sci, 2007, 18(11): 965-970.
- [8] 姜志梅, 张丽华, 吕智海, 等. 催产素受体基因与儿童孤独症关系的初步研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2010, 2(1): 12-14.
- [9] 胡霄, 黄颐. 催产素受体基因在孤独症中的研究进展[J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(3): 210-211.
- [10] Raggenbass M. Overview of cellular electrophysiological actions of vasopressin[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 583(2/3): 243-254.
- [11] Riem MM, Bakermans-Kranenburg MJ, Pieper S, et al.

Oxytocin modulates amygdala, insula, and inferior frontal gyrus responses to infant crying: a randomized controlled trial[J]. Biol Psychiatry, 2011, 70(3): 291-297.

- [12] Ross HE, Freeman SM, Spiegel LL, et al. Variation in oxytocin receptor density in the nucleus accumbens has differential effects on affiliative behaviors in monogamous and polygamous voles[J]. J Neurosci, 2009, 29(5): 1312-1318.

(收稿日期: 2016-12-26 修回日期: 2017-02-14)