

# 외상 후 스트레스 장애에 대한 옥시토신의 역할: 체계적 문헌 고찰

오재욱<sup>1</sup> · 김민수<sup>1</sup> · 추상희<sup>1,2</sup><sup>1</sup>연세대학교 간호대학, <sup>2</sup>김모임 간호학 연구소

## Role of Oxytocin in Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review

Oh, Jaek<sup>1</sup> · Kim, Minsu<sup>1</sup> · Chu, Sang Hui<sup>1,2</sup><sup>1</sup>College of Nursing, Yonsei University, Seoul; <sup>2</sup>Mo-Im Kim Nursing Research Institute, College of Nursing, Yonsei University, Seoul, Korea

**Purpose:** Recently, oxytocin has been introduced experimentally as a pharmacological treatment for post-traumatic stress disorder (PTSD). This study attempted to investigate the possibility of oxytocin as a treatment option for patients with PTSD by examining its dose, interval, and effectiveness in patients with PTSD. **Methods:** A systematic review was done on articles published from 1967 to 2020 using the PubMed, PsycINFO, and Cochrane databases. Our inclusion criteria were 1) subjects 18 years of age or older diagnosed with PTSD or exposed to a traumatic event that met criterion A of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) for PTSD, 2) oxytocin was administered at least once, 3) clinical trials, and 4) studies published in Korean or English. Two independent researchers reviewed 22 articles and recorded the contents. The risk of bias was evaluated to determine the quality of the reviewed article. **Results:** The parameters for evaluating the effectiveness of oxytocin were identified as socio-behavioral measures in 11 articles, neuronal imaging in 9, and biomarkers in 4. In 5 papers, oxytocin was administered multiple times. Socio-behavioral measures were improved in 3 out of 5 studies in which oxytocin was administered multiple times. In 2 studies in which prolonged exposure treatment and nasal oxytocin administration were combined for 10 weeks, patient symptoms were decreased compared to the control group. **Conclusion:** The possibility of oxytocin as an adjuvant treatment for PTSD psychotherapy was confirmed. Further studies are necessary to evaluate the long term effectiveness of administering oxytocin multiple times combined with psychotherapy.

**Key Words:** Oxytocin; Administration; Intranasal; Stress Disorders; Post-Traumatic

국문주요어: 옥시토신, 비강 투여, 외상 후 스트레스 증후군

## 서론

### 1. 연구의 필요성

전 세계 인구의 70%는 평생 한 번 이상의 외상 사건(traumatic

events)을 경험한다. 외상 후 스트레스 장애(Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD)는 외상을 경험한 이후 침투와 회피, 인지 및 기분의 부정적인 변화, 각성 및 반응성의 현저한 변화 등의 증상을 보이는 상태를 의미한다[1-3]. 국내의 경우, 만 18-64세 성인의 1.6% (남성 1.0%,

Corresponding author: **Chu, Sang Hui**

College of Nursing, Yonsei University, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-8303 E-mail: SHCHU@yuhs.ac

\*이 논문은 2019년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 2019R111A2A01058746).

\*This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (No. 2019R111A2A01058746).

**Received:** January 21, 2022 **Revised:** February 10, 2022 **Accepted:** February 21, 2022

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

여성 2.1%)가 평생 1번 이상 PTSD 진단을 받는 것으로 알려져 있으며, 일본 1.3%, 동유럽 2.4%, 서유럽 4%, 미국 6.8%, 캐나다 9.2% 등 세계적으로 다양한 PTSD 평생 유병률이 보고되었다[4-7]. 약 80-90%의 PTSD 환자는 우울장애, 불안장애, 자살위험, 해리위험, 물질사용장애를 동반하고[1,4], 대인관계와 직장생활을 하는데 어려움을 겪을 뿐만 아니라 만성 질환 위험 증가, 노화 가속화 및 조기 사망 증가와도 연관성이 보고된 바 있다[4,8].

최근 외상 후 스트레스 장애의 치료 약물로 옥시토신(oxytocin)의 비강투여가 시도되고 있다[1]. 옥시토신은 인체 외부와 내부의 자극(심리적인 스트레스 등)에 대한 반응을 조절하는 hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis 중 시상하부(hypothalamus)에서 만들어지는 신경호르몬(neurohormone)으로 주로 실방핵(paraventricular nuclei)과 시각로위핵(supraoptic nuclei)에서 합성되어 뇌하수체 후엽(posterior pituitary)이나 신경뇌하수체(neurohypophysis)에서 혈액으로 분비된다[9-13]. 흔히 자궁 수축을 도와 분만을 촉진하고 모유를 분비시키는 호르몬으로 알려져 있지만, 이 외에도 뇌의 여러 부위에 작용하여 불안과 스트레스를 감소시키고 친 사회적인 행동을 촉진하는 작용이 보고되었다[9-13]. 인체는 스트레스를 받으면 스트레스에 대항하기 위해 부신피질에서 혈압, 맥박, 호흡을 증가시키고 근육과 감각 기관을 민감하게 하는 코르티솔(Cortisol)을 생성하는데[14], 옥시토신은 HPA axis의 음성 피드백을 통해 이 코르티솔 수치를 스트레스를 받기 전 상태로 낮추고 유지하는 데 관여한다고 알려져 있다[15]. 또한, 옥시토신은 혐오스러운 자극에 대한 공포/불안 행동과 관련이 있는 편도체(amygdala)의 반응성을 감소시키고[16,17], 안정 시(resting state), 대뇌피질변연계(corticolimbic) 영역과의 연결성을 증가시켜 불안과 공포를 완화시키는 것으로 알려져 있다[12,18,19]. 공감 능력[16,17]과 감정 인식 능력[12,18,19]을 향상시키고, 개인 간의 신뢰와 애착을 촉진하는 등 옥시토신의 친 사회적 효과가 선행연구에서 보고되었다[20].

PTSD의 원인이 되는 높은 스트레스를 주는 외상 경험은 HPA axis와 시교차상핵(suprachiasmatic nucleus)에 영향을 주어 내인성 옥시토신의 합성과 방출을 감소시키는 것으로 알려졌다[21,22]. 내인성 옥시토신의 감소는 HPA axis의 코르티솔에 대한 음성 피드백을 약화시켜 고코르티솔혈증(hypercortisolemia)이 유발되고, 편도체를 과활성화시켜 스트레스 자극에 과도한 반응을 보이게 한다[23,24]. 최근, 비강을 통한 외인성 옥시토신의 투여는 PTSD를 진단 받거나 정신적 외상을 겪은 대상자에게 스트레스에 대한 호르몬적·주관적 반응을 감소시키고, 신체 항상성을 회복시키며[25], 감정 인식, 대인관계, 신뢰 및 친 사회적 행동과 같은 사회적 인식 능력을 개선하는 것으로 보고되었다[3,26-28].

현재 PTSD의 치료에는 약물치료보다 심리치료가 더 효과적이고 우선적인 치료로 고려되고 있다[29,30]. 경험적 근거가 잘 확립된 심리치료는 인지행동치료(cognitive behavioral therapy, CBT), 인지처리치료(cognitive processing therapy, CPT), 인지치료(cognitive therapy, CT), 지속노출치료(Prolonged Exposure, PE)를 포함한 노출치료 등이 있고, 안구운동 민감화 소실 및 재처리(eye movement desensitization and reprocessing, EMDR)와 내러티브 노출치료(Narrative Exposure Therapy, NET)도 효과적인 치료로 간주된다[29,30]. 미국 심리학회(American Psychological Association, APA)의 2017년 PTSD 치료 가이드라인에 따르면, fluoxetine, paroxetine, sertraline 등의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)와 venlafaxine 같은 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제(Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 등이 PTSD 치료약물로 권고되고 있다. 심리치료(CBT, CPT, CT, PE)가 강력히 권고되고 있는 것에 반해, PTSD 치료약물은 근거가 불충분하여 조건에 따라 권고되는 '보통(moderate)'의 강도로 권고되고 있다[31]. 그러나, 현재 심리치료가 1/3 정도의 환자에서는 효과가 없고, 경제적, 시간적인 문제로 심리치료를 지속하기 어렵거나 근거기반치료를 제공할 수 있는 지역사회 내 전문가 부재는 심리치료의 주된 제한요인으로 작용한다[32,33]. 따라서, PTSD 치료를 위한 효과적인 약리학적 중재 개발 필요성은 지속적으로 증가하고 있다[34].

PTSD 환자를 대상으로 옥시토신을 일회 투여한 논문을 체계적 문헌 고찰한 Giovanna 등[35]의 연구에서는 옥시토신 투여가 교감 신경 활성화도(sympathetic tone)와 코르티솔(cortisol) 수준을 감소시키고 뇌 기능을 개선시키는 등, PTSD 증상의 치료 효과 가능성을 확인했다. 그러나, 선행연구는 옥시토신을 일회성으로 투여한 연구만 포함하여, 다회 투여를 필요로 하는 약물치료의 효과로 일반화하기 어려운 제한점을 가지고 있다. 따라서 본 연구에서는 PTSD 증상을 가진 대상자에게 옥시토신을 일회 또는 다회 투여한 논문을 문헌고찰 하여, PTSD 치료제로서 옥시토신 비강투여의 가능성을 확인하고자 한다. 또한 전문 의료인이 수행하는 정맥 주입 등이 아닌, 비강을 통해 자가 투여할 수 있다는 점에서 PTSD 환자에 대한 간호 수행의 복잡성을 낮출 수 있다. 이로써 더욱 효과적인 간호 중재를 설계할 수 있다는 측면에서 옥시토신을 다회 비강 투여하는 것의 효과성을 확인할 필요가 있다.

## 2. 연구의 목적

본 연구는 PTSD에 대한 옥시토신의 투여조건과 그 치료효과를 파악함으로써 옥시토신의 외상 후 스트레스 장애의 치료제로서의 가능성을 확인하고자 한다. 이를 위한 구체적인 연구 목적은 다음

과 같다.

- 1) 옥시토신을 PTSD의 치료에 적용한 연구들의 대상자 특성과 옥시토신 투여조건을 파악한다.
- 2) PTSD에 적용한 옥시토신의 치료적 효과 평가 측정 방법과 결과를 파악한다.

### 3. 연구 방법

#### 1) 연구 설계

본 연구는 PTSD 진단을 받았거나, 외상적 사건에 노출된 참가자를 대상으로 옥시토신 투여조건과 그 효과와 관련된 연구 동향을 분석하기 위한 체계적 문헌고찰 연구이다.

#### 2) 문헌 선정기준과 제외기준

문헌 검색은 2021년 1월 20일부터 27일까지 이루어졌으며, 2021년 1월 20일 이전에 발간된 모든 연구 논문을 대상으로 검색하였다. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)의 가이드라인을 따라서 PubMed, PsycINFO, CINAHL 데이터베이스를 활용하였다. “stress disorders, post-traumatic [MeSH Terms]”, “oxytocin [MeSH Terms]”, “clinical trial”, “placebos [MeSH

Terms]”, “randomized controlled trial” 등의 영문 검색어를 사용하였다. 선정기준은 다음과 같다. (1) PTSD 진단을 받았거나 PTSD에 대한 정신장애(병) 진단통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)의 criterion A를 충족할 수 있는 외상적 사건에 노출된 만 18세 이상 대상자, (2) 옥시토신을 1회 이상 투여하고, (3) 임상시험 연구를 진행한, (4) 한국어 또는 영어로 출판된 원문 확보가 가능한, (5) 무작위대조시험(Randomized control trial, RCT) 연구만 포함시켰다. 제외기준은 (1) 비실험연구이거나, (2) 만 18세 미만 참가자를 대상으로 하거나, (3) 학위논문이나, (4) 초록만 존재하는 논문은 제외하였다.

#### 3) 문헌 검색 및 선정

연구자 두 명이 동일한 문헌 추출 형식으로 데이터베이스와 검색 엔진을 이용하여 검색하였고, 검색된 문헌에서 중복 논문을 제거한 후 선정 및 제외 기준에 따라 논문의 제목, 초록, 원문을 단계적으로 검토하였다. 모든 단계는 독립적으로 진행한 뒤 연구 회의를 통해 두 연구자의 결과 일치 여부를 파악하고 다음 단계로 진행하였으며, 의견이 불일치하는 경우 제 3연구자와 회의를 통해서 합의 후 진행하였다. 검색된 문헌은 서지관리프로그램인 EndNote X9.2

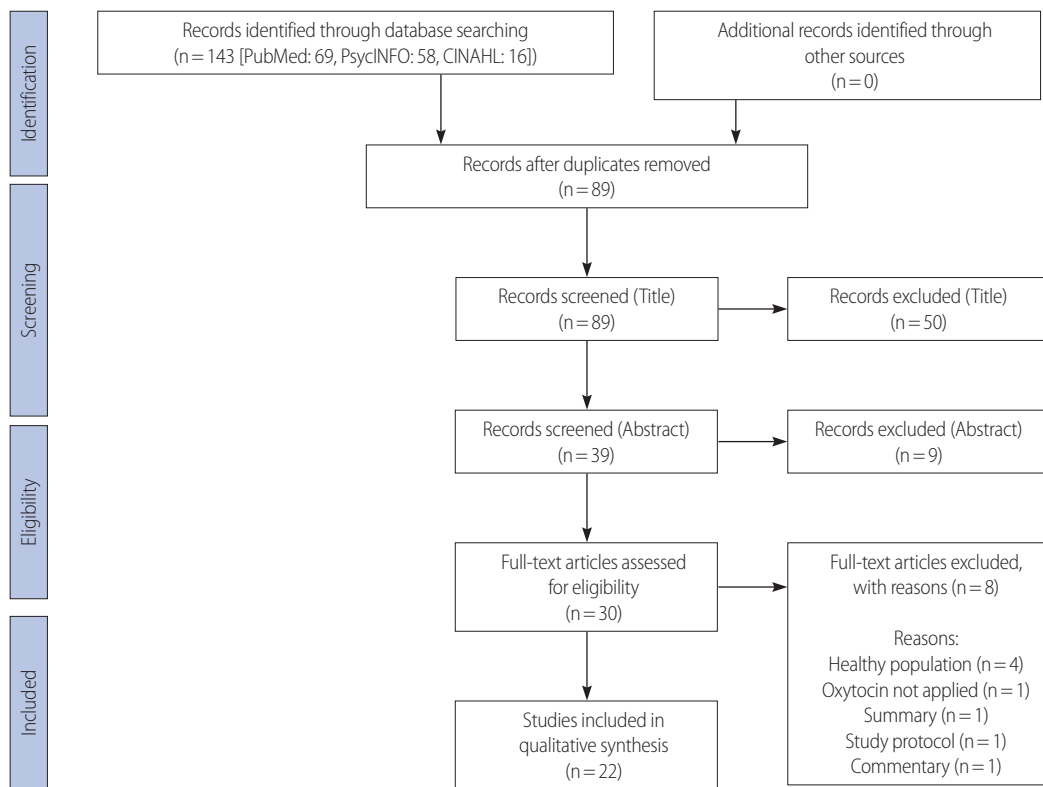


Figure 1. PRISMA flow diagram of the literature search and study selection process.

를 이용하여 검토하고 정리하였다. PubMed에서 69편, PsycINFO에서 58편, CINAHL에서 16편으로 총 143편의 논문이 검색되었다. 총 143편의 논문 중 중복되는 논문 54편을 제거한 뒤 89편의 논문의 제목을 검토한 후, 39편의 논문의 초록을 검토하여 9개의 논문을 제외하였다. 남은 30개의 문헌 중 최종적으로 22편의 문헌을 선정하였다. 제외한 8개의 논문은 건강한 집단만을 대상으로 연구했던 논문이 4편, 옥시토신을 투여하지 않은 논문이 1편, 요약 형태의 논문이 1편, 연구 프로토콜만 제시한 논문이 1편, 논평 형태의 논문이 1편 있었다(Figure 1).

#### 4) 자료 추출 및 분석

2명의 독립된 연구자가 최종 선정된 22편의 문헌을 읽고 자료추출 양식에 따라 내용을 정리하였다. 자료추출 양식에는 저자, 국가, 실험 디자인, 대상자 수와 성별, 나이, 투여한 옥시토신 용량, 플라시보 종류와 용량, 대조군의 종류와 수를 포함하였다. 또한, 옥시토신 투여 효과를 평가하기 위해 실험참여자에게 부과된 수행 과제(task)가 있는 경우 그 내용을 기록하였다. 결과평가 측정기준은 사회행동지표(CAPS-5, PCL-5, RSDI 등), 생물표지자(biomarker)지표(코르티솔, 옥시토신 등), 신경영상지표(fmri)로 구분하여 결과를 분석하였다.

그 중 주로 사용된 사회행동지표에는 CAPS-5, PCL-5, RSDI 등이 있다. DSM 진단기준에 기반한 CAPS는 증상을 총 5가지 군집으로 분류하여 측정하고, 합산하여 증상의 심각도를 평가하는데, 총점을 기준으로 20점 단위로 증상의 심각도를 분류하여 증상 거의 없음/경증/역치 이하/중간 정도/중증으로 분류한다[36]. Weathers 등(2013)에 의해 개발된 PCL-5는 20문항으로 구성되었으며, 지난 한 달간 경험한 환자의 증상 정도를 평가한다. PCL-5는 PTSD에 대한 보조진단 도구로, 증상 점수를 합산하여 평가하는데, 총점은 80점으로 임계치인 31-33점 이상으로 평가된 경우에만 치료가 효과적인 것으로 알려져 있다[37].

#### 5) 문헌의 질 평가

문헌의 질 평가는 코크란의 비뚤림 위험 평가 도구(Cochrane risk of bias tool)[38]를 사용하여, 무작위 번호 생성(random sequence generation), 배정은닉(allocation concealment), 연구 참여자와 연구자 맹검(blinding of participants and personnel), 결과 평가 맹검(blinding of outcome assessment), 불충분한 결과 자료(incomplete outcome data), 선택적 결과 보고(selective outcome reporting)와 기타 편향(e.g., potential conflict of interest) 여부를 평가하였다. 두 명의 연구자 간의 초기 일치도는 93%였으며, 불일치하는 경우 제3의 연구자와 회의

를 통해서 합치하였다.

## 연구 결과

### 1. 게재 논문의 특성

포함된 22편의 모든 논문에서 옥시토신을 비강 스프레이(Nasal spray)로 투여하였으며, 22편의 논문 중 다회 투여를 시행한 5편의 논문에서는 40 IU를 사용하였다. 17개는 일회투여로 20 IU (3편) or 24 IU (6편) or 40 IU (8편)를 투여하였고, 20 IU만을 사용한 연구가 6편, 40 IU만을 사용한 연구가 8편이었다. 또한 10편의 논문이 네덜란드에서, 8편이 미국에서, 3편이 이스라엘에서 이루어졌고, 독일에서 1편의 연구가 이루어졌다. 연구 디자인은 피험자 간 설계(between subject design, BS) 혹은 피험자 내 설계(within subject design, WS)로 분류하였다. 피험자 간 설계 연구 디자인을 사용한 논문이 9편, 피험자내 설계 연구 디자인을 사용한 논문이 13편이었다(Table 1).

### 2. 연구 대상자의 특성과 옥시토신 투여 방법

대상자는 성인(만 18세 이상)으로, 연구 대상자의 평균 연령대를 기준으로 보았을 때, 20대에 대한 논문이 1편, 30대가 7편, 40대가 12편, 50대가 1편, 확인 불가한 논문이 1편이었다. 남성만을 대상으로 한 논문이 5편이었고, 여성만을 대상으로 한 논문은 1편이었다. 연구 대상자 수는 17-188명 사이였고, 남녀 모두를 포함한 논문에서의 남성의 비율은 전체적으로 41-82.3%였다. 또한 다회 투여를 시도한 연구 중에서는 40 IU씩 하루에 두 번, 7일 혹은 8일 동안 투여한 논문이 2편 있었다. 40 IU를 매주 투여하면서 총 8주 동안 진행한 논문이 2편, 10주 동안 진행한 논문이 1편이었다. 다회 투여 논문 중 2편에서는 지속노출치료(Prolonged exposure therapy, PE)와 병행하여 옥시토신의 효과를 측정하였고 외상 후 스트레스 장애 척도(Clinician administered PTSD scale, CAPS)를 사용하여 증상 완화를 평가하였다.

### 3. 옥시토신의 치료적 효과 평가 측정 방법과 결과

22편의 연구는 공통적으로 PTSD 증상의 완화를 목적으로 진행되었다(Table 2). 구체적으로는, 부족한 감정 조절 능력 개선과 관련된 논문이 11편, 설문지를 통해 증상 심각도 개선을 평가한 논문이 6편, 손상된 보상회로 반응성을 확인하려고 했던 논문이 2편, 동반된 알코올 사용 장애 증상 개선 정도를 보거나 사회적 스트레스, 코르티솔(cortisol) 농도를 관찰하거나, 뇌 활동의 변동성을 측정했던 연구가 각각 1편씩 있었다.

증상 개선을 확인하기 위해 15개의 논문에서는 수행 과제를 실시

**Table 1. Characteristics of Included Studies**

First author (yr)	Country	Design	N randomized (OT, placebo)	N male (%)	Mean age	INOT Administration	Placebo	Control group
<b>Single administration</b>								
Pitman et al. (1993) [A1]	USA	BS	43 (15, 15)	43 (100.0)	44.2	20 IU, 1 hr before OA	Placebo (saline) in 2-mL solution (same used for INOT)	-
Eidelman et al. (2015) [A2]	Israel	WS	28 (28, 28)	28 (100.0)	27.0	24 IU, 45 min before OA	Placebo, custom-designed to match drug minus OT	15 trauma-unexposed
Palgi et al. (2016) <sup>†</sup> [A3]	Israel	WS	32 (32, 32)	23 (72.0)	43.4	24 IU, 45 min before OA	Same saline solution where OT was dissolved but without the drug itself. Placebo, not specified. 0.8% NaCl solution	30 matched healthy controls
Frijling et al. (2016a) [A4]	Netherlands	BS	44 (24, 20)	18 (41.0)	30.8	40 IU, 45 min before OA	0.8% NaCl solution	-
Frijling et al. (2016b) [A5]	Netherlands	BS	41 (23, 18)	17 (41.4)	36.0	40 IU, 45 min before OA	0.8% NaCl solution	-
Koch et al. (2016a) <sup>††</sup> [A6]	Netherlands	WS	37 (37, 37)	21 (56.8)	40.2	40 IU, 45 min before OA	Saline, NaCl 0.9%	40 police officers without PTSD
Koch et al. (2016b) <sup>§</sup> [A3]	Netherlands	WS	37 (37, 37)	21 (56.8)	40.2	40 IU, 45 min before OA	Saline, NaCl 0.9%	40 police officers without PTSD
Nawijn et al. (2016) <sup>§</sup> [A8]	Netherlands	WS	40 (40, 40)	21 (52.5)	40.7	40 IU, 50-70 min before OA	Saline, NaCl 0.9%	37 trauma-exposed
Palgi et al. (2017) <sup>†</sup> [A9]	Israel	WS	32 (32, 32)	23 (72.0)	43.4	24 IU, 45 min before OA	Placebo, not specified	30 matched healthy controls
Sack et al. (2017) [A10]	Germany	WS	35 (35, 35)	0 (0.0)	39.8	24 IU, 45 min before OA	Same ingredients as the INOT spray except OT	10 healthy female controls
Nawijn et al. (2017) <sup>§</sup> [A11]	Netherlands	WS	40 (40, 40)	21 (52.5)	40.7	40 IU, 50-70 min before OA	Saline, NaCl 0.8%	37 trauma-exposed
Flanagan et al. (2018a) [A12]	USA	WS	17 (17, 17)	9 (52.9)	36.3	24 IU, 45 min before OA	Saline, not specified	16 childhood trauma exposed
Flanagan et al. (2019a) [A13]	USA	WS	33 (33, 33)	15 (45.5)	37.8	24 IU, 45 min before OA	Saline	16 childhood trauma exposed
Flanagan et al. (2019b) [A14]	USA	BS	67 (32, 35)	67 (100.0)	49.0	40 IU, 45 min before OA	Saline	-
Koch et al. (2019) [A15]	Netherlands	WS	37 (37, 37)	21 (56.0)	40.2	40 IU, 80 min before OA	Saline, NaCl 0.9%	40 police officers without PTSD
Stauffer et al. (2019) [A16]	USA	WS	47 (47, 47)	47 (100.0)	50.6	20 or 40 IU, 30 min before OA	Placebo, not specified	-
Morrison et al. (2020) [A17]	USA	WS	97 (97, 97)	97 (100.0)	49.6	20 or 40 IU or placebo each week, for 3 weeks; each done 135 min before OA	Placebo, not specified	43 healthy male

(Continued to the next page)

Table 1. Continued

First author (yr)	Country	Design	N randomized (OT, placebo)	N male (%)	Mean age	INOT Administration	Placebo	Control group
Multiple administration								
Zuiden et al. (2017) [A18]	Netherlands	BS	107 (53, 54)	54 (50.5)	35.5	Assess CAPS at baseline (within 10 days posttrauma) 40 IU BID (80 IU/day) for 8 days, OA at 1.5, 3, and 6 months posttrauma	Saline, NaCl 0.9%	54 adults with moderate to severe acute distress
Flanagan et al. (2018b) [A19]	USA	BS	17 (8, 7)	14 (82.3)	43.8	40 IU each week, for 8 weeks, each done 45 min before OA	Placebo, not specified.	18 trauma-exposed
Engel et al. (2020) [A20]	Netherlands	BS	100 (49, 51)	54 (54.0)	34.2	Assess CAPS at baseline (within 10 days posttrauma) 40 IU BID (80 IU/day) for 7 days, OA at 1.5, 3, and 6 months posttrauma	Placebo, not specified	27 women using hormonal contraception, 19 naturally cycling women
Flanagan et al. (2020) [A21]	USA	BS	188 (94, 94)	Not specified	Not specified	Assess CAPS at baseline, 40 IU each week, for 10 weeks, each done 30 min before PE session, OA at week 5, 10, and at 3, 6 months follow-up	Saline	94 veterans with PTSD
Sippel et al. (2020) [A22]	Netherlands	BS	13 (6, 7)	10 (76.9)	42.8	Assess CAPS at baseline 40 IU each week, for 8 weeks (PE session 2 to 9), Each done 45 min before PE session, OA at session 10	Placebo, not specified	7 PTSD patients with placebo

INOT = Intranasal oxytocin; PTSD = post-traumatic stress disorder; BS = between-subject study; WS = within-subject study; IU = international unit; OA = Outcome assessment; CAPS = Clinician-Administered PTSD Scale; BID = twice a day (morning and evening); PE = Prolonged exposure.

Each symbol represents the identity of the sample between papers; †Same as Palgi, 2017 [A9]; ††Same as Palgi, 2017 [A9]; ††Same as Palgi, 2017 [A9]; ††Same as Koch, 2016a [A6]; Koch, 2019 [A15]; †Same as Nawjin, 2017 [A16]; †Same as Palgi, 2016 [A3]; †Same as Nawjin, 2016 [A8].

하여 평가했지만 7편의 논문에서는 수행 과제를 실시하지 않았다. 5편의 연구에서 얼굴 맞추기 과제(face-matching task)를 실시하여 옥시토신이 부정적인 감정적 반응을 감소시키는지 확인하였고, 옥시토신 투여 후 보상(reward)기전의 반응성을 확인하거나, 기억력(memory) 향상 정도를 파악하기 위한 과제를 시행하였다.

22편의 논문에서 이용한 옥시토신의 효과성 평가 도구(parameter)는 사회 행동 측정(Socio-behavioral measure) 11편, 신경 영상(Neural imaging) 9편, 생물표지자(Biomarkers) 4편으로 확인되었다. 사회 행동의 변화를 관찰한 논문에서는 주로 설문지를 사용했는데 Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5), PTSD checklist for DSM-5 (PCL-5), responses to script-driven imagery scale (RSDI)를 사용했다. 신경 영상을 통해 평가한 논문 9편은 모두 기능적 자기공명 영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI)을 사용했다. 생물 표지자를 평가 도구로 이용한 논문에서는 자율신경계 혹은 내분비계 지표를 이용했다(Table 3).

1) 사회 행동 지표 및 생물표지자 지표 결과

사회 행동 지표를 평가하여 PTSD 증상 변화 정도에 유의미한 변화를 관찰한 논문은 총 6편이다. RSDI를 사용한 논문이 1편, CAPS-5를 사용한 논문이 3편, CAPS-5와 동시에 PCL-5를 사용한 논문이 3편이었다. 옥시토신 투여 후, 의료진이 PTSD 증상의 정도를 평가하는 "CAPS-5" 점수가 감소한 연구 중 [A21,A18], Flanagan 등 [A21]의 연구에서는, 대조군에 비해서 CAPS-5점수는 67% 감소하고, PCL-5 점수도 61% 감소했다. RSDI 설문지를 통해 증상 완화를 관찰했던 연구[A10]와 PCL-5를 사용한 연구에서도 점수가 감소를 확인할 수 있었다[A21,A12,A22]. Sippel 등[A22]의 연구에서는, 치료 전후 점수를 측정한 결과, 대조군의 경우 CAPS-5 점수가 37.29점에서 17.71점으로, PCL-5 점수가 51.00점에서 29.71점으로, 실험군의 경우 CAPS-5 점수가 38.00점에서 13.0점으로, PCL-5 점수가 50.17점에서 20.50점으로 감소했다. 또한 PTSD 환자의 옥시토신으로 인한 '공감 능력'의 변화를 연구한 논문도 있었는데, 옥시토신 투여 이후 동정심(compassion)이 높아졌다고 보고한 연구[A9]와 타인의 감정과 행동을 모방할 수 있는 능력이 개선되었다는 연구가 있었다[A17]. 생물표지자를 이용한 논문 중, 타액 코르티솔을 측정하는 연구가 2편[A20,A14], 안정 시 혈중 옥시토신이나 코르티솔을 측정하는 연구가 각 한편 씩 있었으며[A22,A20], 심박수, 피부 전도와 근전도를 관찰한 연구가 한 편 있었다[A1]. 자극을 주고, 실험군에서 낮은 반응성을 확인한 연구도 있었다[A19].

2) 신경 영상 지표 결과(fMRI)

신경 영상 지표를 결과로 삼은 9편의 연구는 크게 두 가지로 분류할 수 있다. 특정 과제(task)가 주어진 후, 편도체(amygdala)를 중심으로 하여 뇌의 다른 부위와의 연결성(connectivity)을 관찰한 연구와, 뇌의 특정 부위의 반응성(reactivity) 변화를 관찰한 연구가 있다. 연결성을 관찰한 연구는 총 3편, 반응성 변화를 측정하는 연구는 6편이다. 과제별로 결과를 살펴보자면, 얼굴 맞추기 과제(face-matching task)를 수행한 연구에서 옥시토신투여 후, 대뇌섬(insula)과 편도체, 편도체와 복부 전두엽 피질(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)의 연결성이 강화되었고[A4], 오른쪽 편도체 자체의 반응성도 활성화되었다[A5]. 또, 다른 연구에서는 오른쪽 중심 내측 편도체와 왼쪽 복부 전두엽 피질의 연결성이 옥시토신을 투여한 이후 남성 실험군에서 강화되었고, 여성 실험군에서 오른쪽 기저 측 편도체(basolateral amygdala)와 배측 전대상 피질(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)의 연결성은 약화되거나[A6], 왼쪽 편도체의 반응성이 저하되었다[A7]. 같은 과제를 적용한 다른 연구에서는 실험군과 대조군 모두 오른쪽 편도체의 반응성이 높아졌다[A6]. 집중 방해 과제(distraction task)를 수행한 연구에서는 편도체와 왼쪽 시상의 연결성이 실험군에서 높아졌다[A15]. 보상(reward)을 주는 과제를 수행한 연구에서는 선조체(striatum)와 우배측 전대상 피질(right dorsal anterior cingulate cortex, right dorsal ACC), 오른쪽 피각(putamen)에서 반응성이 높아졌다[A8,A11]. 기억(memory)과 관련된 과제를 수행한 연구에서는 좌배외측 전전두 피질(left dorsolateral prefrontal cortex)과 전방 대상(anterior cingulate)의 연결성이 실험군에서 높아졌다[A15].

4. 문헌의 평가

문헌의 질 평가는 코크란의 비플립 위험 평가 도구(the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials)[38]를 이용하여 사정하였고, 그 결과는 Table 4에 제시하였다. 무작위 번호 생성(Random sequence generation) 여부와 배정은닉(Allocation concealment) 여부는 22편의 논문 중에 5편(22.7%) [A21-A10,A14,A16]에서만 명확하게 제시하였고, 나머지 17편의 논문에서는 충분한 정보를 제공하지 않아 불확실(Uncertain) 등급으로 평가하였다. 연구 참여자와 연구자 맹검(Blinding of participants and personnel) 항목은 모든 논문에서 명확히 기술되어 있었다. 그러나, 결과 평가 맹검(Blinding of outcome assessment) 항목은 8편의 논문(36.4%) [A21-A22,A14,A19,A16]에서만 명확하게 제시하였고, 14편의 논문에서는 명확하게 제시하지 않아 불확실(Uncertain)으로 평가하였다. 결과 자료가 완전하지 않다고 판단되는 논문은 없었으나, 결과를 선택적

**Table 2.** Purpose and Parameters with Tasks of Included Studies

Author (yr)	Purpose	Task	Parameters	
			Socio behavioral measures	Neuronal Imaging
Single administration Pitman et al. (1993) [A1]	The effects of vasopressin and OT on human emotional memory	2 min mental arithmetic task		
Eidelman et al. (2015) [A2]	The effects of OT on spontaneous brain oscillatory activity	No task		Heart rate (BPM), Skin conductance ( $\mu$ S), Left lateral frontalis electromyographic ( $\mu$ V)
Palgi et al. (2016) [A3]	The effects of OT on the capacity for compassion among patients with PTSD and among healthy control (HC) participants	Compassion task	Compassion Biological Motion Task First- and Second-Order ToM (Yoni Task, Cognitive Empathy)	Spontaneous brain activity of two dlPFC regions
Frijling et al. (2016a) [A4]	The effects of a single OT administration on resting-state functional connectivity of amygdala-centered emotion regulation and salience networks in recently trauma-exposed individuals with moderate-to-severe acute distress	Face-matching task		Resting-state functional connectivity
Frijling et al. (2016b) [A5]	The effects of OT on amygdala reactivity to happy, neutral, and fearful faces	Face-matching task		Amygdala reactivity
Koch et al. (2016a) [A6]	The effects of a single intranasal OT administration on subjective anxiety and functional connectivity of BLA and CeM amygdala subregions with prefrontal areas (vmPFC) and salience processing areas (insula and dACC)	Face-matching task	Anxiety, nervousness, happiness, and sadness visual analog scales (VAS, 0-100)	CeM, BLA Amygdala functional connectivity
Koch et al. (2016b) [A7]	The effects of OT on amygdala reactivity towards emotional faces in trauma-exposed police officers with and without PTSD	Face-matching task		Bilateral amygdala reactivity
Nawijn et al. (2016) [A8]	The effects of OT administration on neural motivational processing during monetary reward and loss anticipation in trauma-exposed police officers with and without PTSD, using a monetary incentive delay (MID) task	A monetary incentive delay (MID) task		Reward pathway reactivity
Palgi et al. (2017) [A9]	Explore empathic deficits in PTSD and to characterize the association between such deficits and the severity of PTSD symptoms	Biological Motion Task	Emotional Empathy (anger, disgust, fear, happiness, sadness) Cognitive Empathy (ToM task) Provoked PTSD symptoms (RSDI questionnaire)	
Sack et al. (2017) [A10]	The effects of OT on provoked PTSD symptoms in female PTSD patients	The trauma script challenge		
Nawijn et al. (2017) [A11]	The effects of OT to enhance neural sensitivity to social reward and potentially decrease sensitivity to social punishment in PTSD patients	The social incentive delay (SID) task		Neural responses to social reward and punishment
Flanagan et al. (2018a) [A12]	The effects of OT on amygdala reactivity to negative emotional cues between individuals with PTSD resulting from childhood trauma versus individuals who had childhood trauma exposure but did not develop PTSD	N-back task	Working memory performance	Left dlPFC-anterior cingulate connectivity
Flanagan et al. (2019a) [A13]	The effects of OT versus placebo on amygdala reactivity to fearful faces among childhood-trauma exposed individuals with PTSD and without PTSD	Facial affect recognition task		Left and right amygdala responses reactivity

(Continued to the next page)



**Table 2. Continued**

Author (yr)	Purpose	Task	Parameters	
			Socio behavioral measures	Neuronal Imaging
Flanagan et al. (2019b) [A14]	The effects of OT versus placebo on social stress and associated cortisol reactivity among Veterans with co-occurring PTSD and AUD	No task		Salivary cortisol reactivity
Koch et al. (2019) [A15]	The effects (behavioral and neural) of OT on distraction as emotion regulation strategy in male and female police officers with and without PTSD	The distraction task		Left thalamus activity, Right striatal activity
Stauffer et al. (2019) [A16]	The effects of OT versus placebo in reducing cue-induced alcohol craving and HR response in male patients with comorbid AUD and PTSD	Cue-induced craving task	Self-Reported Craving	
Morrison et al. (2020) [A17]	The effects of OT on HC and on people with comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol use disorder	The imitation-inhibition task	Automatic imitation/congruency effect	
Multiple administration				
Zuiden et al. (2017) [A18]	The effects of repeated OT administration on clinician-rated PTSD symptom severity at 1.5 months posttrauma	No task	Clinician-Rated PTSD Symptoms (CAPS)	
Flanagan et al. (2018b) [A19]	Examine the feasibility, safety, and preliminary efficacy of augmenting PE with OT	No task	CAPS for DSM-5, PTSD checklist for DSM-5, Beck-depression inventory, Helping alliance questionnaire, Client satisfaction	
Engel et al. (2020) [A20]	The effects of early (posttraumatic) autonomic and endocrine markers on PTSD symptom development	No task		Autonomic and endocrine markers (1) Heart rate (variability) (2) Saliva resting cortisol, morning (3) Saliva cortisol (4) Saliva cortisol awakening response (CAR) (5) Cortisol suppression by dexamethasone (6) Blood resting oxytocin
Flanagan et al. (2020) [A21]	The effect of OT administration combined with PE therapy to (1) Reduce PTSD symptom severity, (2) Accelerate the rate of PTSD symptom improvement, and (3) Improve PE adherence and retention rates	No task	CAPS-5, PCL-5	
Sippel et al. (2020) [A22]	Associations between PTSD symptom severity and peripheral OT levels measured in plasma before and after a course of prolonged exposure (PE) for PTSD	No task	PTSD symptom severity (1) CAPS-5 (2) PCL-5	Peripheral oxytocin level

OT = oxytocin; PTSD = post-traumatic stress disorder; PBO = placebo; PFC = prefrontal cortex; vmPFC = ventromedial PFC; DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder; dACC = dorsal anterior cingulate cortex; CeM = central medial amygdala; BLA = basolateral; dlPFC = dorsolateral PFC; RSDI = Responses to Scrip-Driven Imagery Scale; AUD = Alcohol Use Disorder; PCL = PTSD checklist.

**Table 3. Outcome of Included Studies / fMRI / Biomarker / Social behavior**

Author (yr)	Parameters	Outcome
Socio behavioral measures Koch et al. (2016a) [A6] Palgi et al. (2016) [A3]	Anxiety, Nervousness, Happiness, and Sadness visual analog scales (VAS, 0-100) Compassion Biological motion task	OT: Subjective anxiety ↓ ; Nervousness ↓ PBO: Compassion score ↓ OT (F): Compassion score ↑
Palgi et al. (2017) [A9]	First- and Second-order ToM (Yoni Task, Cognitive Empathy) Emotional empathy (Anger, Disgust, Fear, Happiness, Sadness)	No main effects were found OT: PTSD symptoms ↓ PBO: Working memory performance ↓ OT: Working memory performance (-)
Sack et al. (2017) [A10] Flanagan et al. (2018a) [A12]	Cognitive empathy (ToM task) Provoked PTSD symptoms (RSDI questionnaire) Working memory performance	No main effect were found OT: Log CE ↑ OT: CAPS scores ↓ OT: PCL-5 score marginally ↓ at end of treatment
Stauffer et al. (2019) [A16] Morrison et al. (2020) [A17] Zuiden et al. (2017)* [A18] Flanagan et al. (2018b)* [A19]	Self-reported craving Automatic imitation Clinician-rated PTSD symptoms (CAPS) CAPS for DSM-5, PTSD checklist for DSM-5, BDI, Helping alliance questionnaire, Client satisfaction,	OT: CAPS-5 scores ↓ ; PCL-5 scores ↓ following 10 weeks of treatment OT: PCL-5 score marginally ↓ at end of treatment PCL-5 score significantly ↓ at session 3
Flanagan et al. (2020)* [A21] Sippel et al. (2020)* [A22]	CAPS-5, PCL-5 PTSD symptom severity (1) CAPS-5 (2) PCL-5	
<b>Biomarkers</b>		
Pitman et al. (1993) [A1]	Heart rate (BPM), Skin conductance (μS), left lateral frontalis electromyographic (μV)	(Linear contrasts: vasopressin > Pitressin > Oxytocin) OT: Heart rate (BPM): F (1,40) < 1 Skin conductance (μS): F (1,40) = 3.7, p = .06 Left lateral frontalis electromyographic (μV): F (1,40) = 10.4, p = .003
Flanagan et al. (2019b) [A14] Engel et al. (2020)* [A20]	Salivary cortisol reactivity Autonomic and endocrine markers (1) Heart rate (variability) (2) Saliva resting cortisol, morning (3) Saliva cortisol (4) Saliva cortisol awakening response (CAR) (5) Cortisol suppression by dexamethasone (6) Blood resting oxytocin Peripheral oxytocin level	OT: cortisol reactivity ↓ OT (F): Higher oxytocin concentrations were associated with higher PTSD symptoms
Sippel et al. (2020)* [A22] Neuronal Imaging Eidelman et al. (2015) [A2]	Spontaneous brain activity of two dlPFC regions	No main effects were found HC: Left dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), Superior frontal gyrus (SFG), the middle frontal gyrus (MFG) reactivity ↑ OT: Left dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), Superior frontal gyrus (SFG), the middle frontal gyrus (MFG) reactivity (-) OT: Amygdala-insula connectivity ↑, Amygdala-vmPFC connectivity ↓ PBO: Amygdala-vmPFC connectivity ↑ OT: Right Amygdala reactivity ↑ OT (F): Left Amygdala reactivity ↑
Frijling et al. (2016a) [A4] Frijling et al. (2016b) [A5]	Resting-state functional connectivity Amygdala reactivity	

(Continued to the next page)

Table 3. Continued

Author (yr)	Parameters	Outcome
Koch et al. (2016a) [A6]	CeM, BLA Amygdala functional connectivity	OT (M): Right CeM-left vmPFC ↑ PBO (M): Right CeM-left vmPFC ↓ OT (F): Right BLA-right dACC ↓ OT (F): Right BLA-left dACC ↓ HC OT (M): Right BLA-left dACC ↓ OT: Left Amygdala reactivity ↓ HC OT: Left Amygdala reactivity ↑ OT: Striatum (putamen), Right dACC, right insula ↑ PBO: Left anterior insula ↓ OT: Left anterior insula (-), Right putamen ↑ OT: Left dlPFC-anterior cingulate ↑ OT, PBO: Right amygdala reactivity ↑ HC OT: Left amygdala reactivity ↑ OT: Amygdala-left thalamus ↑ left thalamus reactivity ↑ PBO (F): Right amygdala down-regulation ↑ OT (F): Right amygdala down-regulation (-)
Koch et al. (2016b) [A7]	Bilateral amygdala reactivity	
Nawijn et al. (2016) [A8]	Reward pathway reactivity	
Nawijn et al. (2017) [A11]	Neural responses to social reward and punishment	
Flanagan et al. (2018a) [A12]	Left dlPFC-anterior cingulate connectivity	
Flanagan et al. (2019a) [A13]	Left and right amygdala responses (reactivity)	
Koch et al. (2019) [A15]	Emotional processing areas (i.e., amygdala and insula), emotional control areas (i.e., thalamus, hippocampus, caudate nucleus, anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex)	

dACC = dorsal anterior cingulate cortex; ↑ = increased; ↓ = decreased; (-): same as health control; PTSD = post-traumatic stress disorder; RSDI = Responses to Script-Driven Imagery Scale; OT = oxytocin; PBO = placebo; PCL = PTSD checklist; HC = healthy control.  
<sup>†</sup>Multiple administration.

으로 보고했는지 여부를 판단할 수 있는 근거를 발견하지는 못하여, 모든 논문에 불확실(Uncertain) 등급을 부여하였다.

### 논 의

본 연구는 체계적인 문헌고찰을 통해 옥시토신의 투여조건과 효과 평가지표를 분석함으로써 PTSD 치료제로서의 옥시토신의 가능성을 확인하고자 수행되었다. 옥시토신의 PTSD 치료제로서의 가능성을 처음으로 평가한 Pitman 등[A1]의 연구는 베트남 참전용사를 대상으로 옥시토신을 투여하여 전투 이미지에 대해 반응성이 감소한 결과를 제시하여 외상성 기억에 대해 옥시토신의 치료적 가능성을 보고하였다. 또한 동물실험 결과를 근거로 2015년 이후, 옥시토신 1회 투여를 통해 PTSD에 대한 효과를 평가하려는 시도가 이루어지고 있으며, Giovanna 등의 체계적 문헌고찰 연구[35]에서는, 연구 결과가 모두 일관되지는 않지만, 교감신경계와 코르티솔 반응성 조절, 휴식 상태 혹은 특정 수행 과제를 수행한 후 신경 영상 결과에서 옥시토신 투여군이 대조군과 차이를 보였음을 보고하여 옥시토신의 PTSD 치료제로서의 가능성을 처음으로 확인하였다[35].

2016년에 시행된 Janezic 등[39]의 설치류에 관한 연구에서, 심각한 스트레스 요인 직후의 옥시토신의 일회 피하 투여가 후속 공포 영향에 미치지 않고, 2일 후의 스트레스 요인에 재노출 되었을 때, 상황별 공포 기억을 증가시켰음을 확인했다. 하지만 7일 또는 14일 동안의 반복적이고 만성적인 피하 옥시토신 투여는 스트레스를 겪은 지 14일 후에 공포의 일반화를 감소시켰음을 보였다. 이후, 옥시토신의 다회 투여가 일회성 투여와는 다른 방식으로, PTSD에 대한 임상적 효과를 나타낼 수 있음을 보이기 위해 옥시토신을 다회 투여를 시도하는 연구가 등장하였다. 또한 심리치료 중 하나인 노출치료의 보조 치료제로서의 옥시토신의 효과를 평가하게 되었다 [A21,A22]. 노출치료는 환자가 두려움을 직면할 수 있도록 돕는 인지 행동치료의 일종으로, 환자가 외상 사건에 대해 직접 이야기하면서 감정을 직접적으로 직면하는 상상적 노출(Imaginary exposure)기법을 사용하여 외상 사건에 대한 환자 자신의 감정을 인식하고 조절하는 능력을 기르는 것을 목표로 한다[40]. 이 치료는 일반적으로 3개월간 회당 90-120분 정도의 세션을 9-12번 정도 진행하는 것이 권고된다[41]. 옥시토신 다회 투여의 경우, 노출치료와 병행하여 비강으로 옥시토신을 하루에 두 번 혹은 일주일에 한 번씩 주기적으로 투여하였다. 일회 투여와 동일한 40 IU의 용량으로 7일에서 8일간 1일 2회(BID)로 투여한 논문이 2편[A18,A20], 동일한 용량으로 일주일에 1번씩 8주 또는 10주에 걸쳐서 투여한 연구가 3편 있었다

**Table 4.** Risk of Bias in Included Studies

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other sources of bias
Single administration							
Pitman et al. (1993) [A1]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain	Low	Uncertain	Low
Eidelman et al. (2015) [A2]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain	Low	Uncertain	High
Palgi et al. (2016) [A3]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain	Low	Uncertain	Low
Frijling et al. (2016a) [A4]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain	Low	Uncertain	Low
Frijling et al. (2016b) [A5]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain	Low	Uncertain	Low
Koch et al. (2016a) [A6]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain	Low	Uncertain	Low
Koch et al. (2016b) [A7]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain	Low	Uncertain	Low
Nawijn et al. (2016) [A8]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain	Low	Uncertain	Low
Palgi et al. (2017) [A9]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain	Low	Uncertain	Low
Sack et al. (2017) [A10]	Low	Low	Low	Low	Low	Uncertain	Low
Nawijn et al. (2017) [A11]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain	Low	Uncertain	Low
Flanagan et al. (2018a) [A12]	Uncertain	Uncertain	Low	Low	Low	Uncertain	Low
Flanagan et al. (2019a) [A13]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain	Low	Uncertain	Low
Flanagan et al. (2019b) [A14]	Low	Low	Low	Low	Low	Uncertain	Low
Koch et al. (2019) [A15]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain (Low)	Low	Uncertain	Low
Stauffer et al. (2019) [A16]	Low	Low	Low	Low	Low	Uncertain	Low
Morrison et al. (2020) [A17]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain	Low	Uncertain	Low
Multiple administration							
Zuiden et al. (2017) [A18]	Low	Low	Low	Low	Low	Uncertain	Low
Flanagan et al. (2018b) [A19]	Uncertain	Uncertain	Low	Low	Low	Uncertain	Low
Engel et al. (2020) [A20]	Uncertain	Uncertain	Low	Uncertain	Low	Uncertain	Low
Flanagan et al. (2020) [A21]	Low	Low	Low	Low	Low	Uncertain	Low
Sippel et al. (2020) [A22]	Uncertain	Uncertain	Low	Low	Low	Uncertain	Low

[A21,A12,A22]. 모든 논문에서 옥시토신은 비강 스프레이를 사용하여 투여되었다. 비강으로 투여하는 옥시토신의 반감기는 대략 2-4 시간 정도이며, 혈중 최고 농도를 달성하는데 30-45분 정도 소요된다[42]. 국소 주사에 비해 분해속도에 대한 확산속도의 비가 커서, 중추 신경계 기전에 빠르고 광범위하게 작용하기에[43,44], 고찰한 모든 연구에서 비강을 통해 투여한 것으로 판단된다. 또한, 비강 점막으로 옥시토신을 분사하여 투여하는 방법은 비침습적이라, 불편감이 적고, 사용이 간편하여, 일반적으로 높은 순응도를 보인다 [42,45].

옥시토신 다회투여한 연구 5편 중 3편에서 사회행동 측정 지표 (CAPS-5, PCL-5)가 개선되었다[A21,A12,A22]. 노출치료와 옥시토신 치료를 10주간 병행한 연구[A21]에서 대조군에 비해서 CAPS-5 점수는 67% 감소했으며, PCL-5 점수는 61% 감소했다. 노출치료와 옥시토신 치료를 10주간 병행한 연구[A22]에서도 대조군과 실험군 모두 증상이 감소하였으나(CAPS-5: 실험군 47%, 대조군 34% 감소, PCL-5: 실험군 59%, 대조군 42% 감소), 실험군에서 더 유의미한 감소 결과를 보였다. 또한 이 연구에서는, 혈중 옥시토신 농도를 측정하였는데, 두 그룹 모두에서 혈중 옥시토신 농도가 감소하였지만, 증상 심각도 감소와는 관련성이 없었다. 노출치료와 옥시토신을 병행 투

여한 2편의 연구에서 증상 개선 효과가 보고되어, 심리치료에 대한 옥시토신의 보조치료제로서의 가능성을 처음으로 확인하였다 [A21,A22]. 그러나, Flanagan 등[A12]의 연구에서는 노출 치료와 병행 투여한 옥시토신의 시너지 효과가 보고되지 않아 아직 결론을 내리기에는 불충분하다.

다회 투여 연구 5편에서 효과평가 지표로 CAPS-5, PCL-5 같은 사회행동적 지표를 측정한 연구 4편, 심박변이도, 타액 코르티솔, 혈중 옥시토신 등 생물표지자를 측정한 연구가 1편 있었으나, 뇌영상을 측정하여 평가한 연구는 없었다. 최근 PTSD 환자에서 뇌의 구조적 변화뿐만 아니라 안정 상태의 뇌 연결망 또는 수행 과제 시 나타나는 뇌 활성화 부위가 다양하게 보고되고 있어, PTSD 치료약물의 효과 평가를 할 때, 뇌의 구조적·기능적 변화를 평가할 필요가 있다 [46]. Zuiden 등[A18]의 연구에서는 옥시토신 투여 후 실험군과 대조군 모두 CAPS 점수가 하락했지만, 그룹 간의 유의미한 차이가 나타나지 않았다. 그러나, CAPS 점수 45점을 기준으로 중증 또는 경증 환자군으로 분류하여 관찰한 결과, 중증 환자군에서 경증 환자에 비해 상대적으로 유의미한 점수 감소가 추적 관찰의 결과로 나타나, 옥시토신의 PTSD 중증 환자에 대해서 장기간 보호 효과 가능성을 시사하였다. Engel 등[A20]의 연구에서는 보조적인 변수로서

PTSD의 증상을 관찰하였는데, 옥시토신을 투여함에 따라서 CAPS 점수가 감소하였음을 보였다.

옥시토신을 치료제로서 사용하기 위해서 고려해야 할 몇 가지 변수가 존재한다. 우선, 옥시토신은 성별에 따라, 여성이라도 가임기 여성과 폐경기 여성에 따라 옥시토신 혈중 농도 차이가 존재한다. 남녀의 혈중 옥시토신 농도는 1-4 pmol/L (1.25-5 pg/mL)로 알려져 있고, 여성에서도 배란기 최대치(ovulatory peak) 농도는 4-8 pmol/L (5-10 ng/mL) 정도로 상승하고[47], 폐경기 여성이 가임기 여성보다 옥시토신의 혈중 농도가 낮다고 보고되었다[48]. 또한 90명(남녀 비율 동일, 평균 연령 34.9±6.2세)을 대상으로 성별에 따른 옥시토신 수치를 조사한 연구에서 여성이 남성보다 옥시토신의 혈중 농도가 유의적으로 높았음을 확인하였다(4.53 pg/mL vs 1.53 pg/mL). 옥시토신은 근육조직의 적절한 재생과 항상성 유지에 필요한 호르몬이므로, 나이가 들에 따라 골격근이 감소하면 혈중 옥시토신 농도도 이에 따라 감소하는 것으로 알려져 있다[49]. 혈액과 타액에서 옥시토신 농도를 측정한 Eidelman 등[A2]의 연구에서도 분석 전 추출 과정이 명확하게 기술되지 않은 제한점을 보였다. 따라서 옥시토신의 PTSD 치료 효과를 평가할 때는 성별, 나이 등을 고려한 연구설계와 함께 분석방법을 명확하게 제시할 필요가 있다.

본 연구를 통해, 13편의 연구에서, 동일한 각 실험 단위(피험자)가 다른 기간 동안 다른 치료를 받는 연구 디자인인 교차시험 디자인(crossover design) 혹은 피험자 내(within subject) 설계를 통해 피험자 사이에 발생할 수 있는 성별, 연령 등의 차이로 인한 그룹 간의 차이를 줄이고자 한 노력이 확인되었다. 이는 시험 기간 동안 피험자가 하나의 치료 또는 중재를 받는 평행 디자인(parallel design)인 피험자 간 설계(between-subject)보다 치료효과를 더 효율적으로 비교할 수 있으며, 만성 질병이거나 치료약이 존재하지 않는 임상시험 연구에 적합하다고 알려져 있다[50].

마지막으로, 옥시토신의 장기 투여에 따른 안전성에 대해 보고가 부족함을 본 연구를 통해 확인하였다. 다회 투여를 시행한 논문에서 최소 8일에서 최대 10주까지의 투여 기간 동안, 혹은 이후의 6개월 정도 추적관찰까지, 구체적인 부작용 측정에 대한 보고없이 부작용이 없었다는 언급만 하였다. 따라서 향후 진행될 옥시토신의 치료적 효과에 대한 대규모 임상시험에서는 성별과 가임기 여부, 나이, 안전성 등의 변수를 고려할 필요가 있다. 또, 편향의 가능성이 커지는 경우 RCT 결과에 대한 과장된 해석의 여지를 줄 수 있기에[51], 편향의 위험(Risk of bias)이 낮도록 연구를 설계할 필요가 있다. 특히, 전산 난수 생성기, 난수표나 동전 던지기 등의 방법을 포함하여 난수열을 생성하고, 중심 할당(Central allocation), 일련 번호가 매겨진 봉인 봉투(Sequential numbered sealed envelope, SNOSE) 등을 사

용하여 배정은닉을 철저히 하고 이를 투명하게 논문에 보고해야 한다. 또한 계층화가 필요한 연구에서는 블록 랜덤 디자인을 고려할 수 있을 것이다.

## 결론

체계적인 문헌고찰을 통해 옥시토신의 투여조건과 효과 평가지표를 분석함으로써 PTSD 치료제로서의 옥시토신의 가능성을 확인하고자 수행한 결과, 노출치료와 옥시토신을 병행 투여한 2편의 연구에서 증상개선 효과가 보고됨을 확인하여 PTSD 심리치료에 대한 옥시토신의 보조치료제로서의 가능성을 처음으로 확인하였다. 그러나, 옥시토신을 다회 투여한 논문의 수가 5편으로 적고, 그 효과를 장기적으로 추적한 연구가 부족하여 후속 연구가 필요함을 확인하였다. PTSD에 대한 옥시토신의 효과를 평가하기 위해서는 성별, 연령 등의 변수를 고려해야 한다. 하지만 본 체계적 고찰 연구에서는 이러한 변수들의 영향력에 대해서는 통제하지 못하였다. 따라서 효과성에 영향을 주는 변수들에 더해 사회행동학적인 평가뿐만 아니라 생물학적지표와 신경영상학적지표를 체계적으로 고려한 대규모 임상시험 연구가 필요하다고 사료된다. 또한 본 논문에서는 PTSD 환자들이 대한 옥시토신의 다회 비강 투여가 심리치료와 병행되었을 때 임상적 효과를 발휘할 수 있을 것이라고 파악하였다. PTSD에 대한 환자들의 치료 이행률이 낮음을 고려하였을 때, 자가 투여라는 치료의 용이성이 이 문제를 개선해 줄 수 있을 것이라고 사료된다. 이는 PTSD 환자들이 대한 간호 수행 성과의 향상이라는 측면에서 의의를 갖는다.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors declared no conflict of interest.

## AUTHORSHIPS

SHC contributed to the conception and design of this study; JO and MK collected data; JO and MK drafted the manuscript; SHC and JO critically revised the manuscript; SHC supervised the whole study process. All authors read and approved the final manuscript.

## REFERENCES

1. Donadon MF, Martin-Santos R, Osório FL. The associations between oxytocin and trauma in humans: systematic review. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:154. <http://doi.org/10.3389/fphar.2018.00154>
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Miao XR, Chen QB, Wei K, Tao KM, Lu ZJ. Posttraumatic stress disorder: from diagnosis to prevention. *Military Medical Research*. 2018;5(1):32. <http://doi.org/10.1186/s40779-018-0179-0>
4. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, et al. Posttraumatic stress disorder in the world mental health surveys. *Psychology Medicine*. 2017;47(13):2260-2274. <http://doi.org/10.1017/s0033291717000708>
5. Cho MJ, Seong SJ, Park JE, Chung IW, Lee YM, Bae A, et al. Prevalence and correlates of DSM-IV mental disorders in south korean adults: the Korean epidemiologic catchment area study 2011. *Psychiatry Investigation*. 2015;12(2):164-170. <http://doi.org/10.4306/pi.2015.12.2.164>
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(6):593-602. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
7. Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, Boyle MH. Post-traumatic stress disorder in Canada. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2008;14(3):171-181. <http://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00049.x>
8. van Minnen A, Zoellner LA, Harned MS, Mills K. Changes in comorbid conditions after prolonged exposure for PTSD: a literature review. *Current Psychiatry Reports*. 2015;17(3):549. <http://doi.org/10.1007/s11920-015-0549-1>
9. Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron*. 2008;58(4):639-650. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.009>
10. Dodhia S, Hosanagar A, Fitzgerald DA, Labuschagne I, Wood AG, Nathan PJ, et al. Modulation of resting-state amygdala-frontal functional connectivity by oxytocin in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(9):2061-2069. <http://doi.org/10.1038/npp.2014.53>
11. Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biological Psychiatry*. 2007;62(10):1187-1190. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.025>
12. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(49):11489-11493. <http://doi.org/10.1523/jneurosci.3984-05.2005>
13. Kumar J, Völlm B, Palaniyappan L. Oxytocin affects the connectivity of the precuneus and the amygdala: a randomized, double-blinded, placebo-controlled neuroimaging trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015;18(5):pyu051. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyu051>
14. Cardoso C, Kingdon D, Ellenbogen MA. A meta-analytic review of the impact of intranasal oxytocin administration on cortisol concentrations during laboratory tasks: moderation by method and mental health. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;49:161-170. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.014>
15. Gulpinar M, Yegen B. The physiology of learning and memory: role of peptides and stress. *Current Protein and Peptide Science*. 2004;5(6):457-473. <http://doi.org/10.2174/1389203043379341>
16. Feeser M, Fan Y, Weigand A, Hahn A, Gärtner M, Böker H, et al. Oxytocin improves mentalizing - pronounced effects for individuals with attenuated ability to empathize. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;53:223-232. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.12.015>
17. Radke S, de Bruijn ER. Does oxytocin affect mind-reading? A replication study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;60:75-81. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.006>
18. Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, et al. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(12):2403-2413. <http://doi.org/10.1038/npp.2010.123>
19. Petrovic P, Kalisch R, Singer T, Dolan RJ. Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(26):6607-6615. <http://doi.org/10.1523/jneurosci.4572-07.2008>
20. Brondino N, Fusar-Poli L, Politi P. Something to talk about: gossip increases oxytocin levels in a near real-life situation. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;77:218-224. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.014>
21. Gonzalez A, Jenkins JM, Steiner M, Fleming AS. The relation between early life adversity, cortisol awakening response and diurnal salivary cortisol levels in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(1):76-86. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.012>
22. Ozbay F, Fitterling H, Charney D, Southwick S. Social support and resilience to stress across the life span: a neurobiologic framework. *Current Psychiatry Reports*. 2008;10(4):304-310. <http://doi.org/10.1007/s11920-008-0049-7>
23. Frijling JL, van Zuiden M, Nawijn L, Koch SB, Neumann ID, Veltman DJ, et al. Salivary oxytocin and vasopressin levels in police officers with and without post-traumatic stress disorder. *Journal of Neuroendocrinology*. 2015;27(10):743-751. <http://doi.org/10.1111/jne.12300>
24. Opacka-Juffry J, Mohiyeddini C. Experience of stress in childhood negatively correlates with plasma oxytocin concentration in adult men. *Stress*. 2012;15(1):1-10. <http://doi.org/10.3109/10253890.2011.560309>
25. Cardoso C, Ellenbogen MA, Orlando MA, Bacon SL, Joobor R. Intranasal oxytocin attenuates the cortisol response to physical stress: a dose-response study. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(3):399-407. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.07.013>
26. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Review*. 2006;2006(1):Cd002795. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD002795.pub2>
27. Foa EB, Keane TM, Friedman MJ, Cohen JA. *Effective treatments for PTSD: practice guidelines from the international society for traumatic stress studies*. New York: Guilford press; 2010. p.15-16.
28. Jonas DE, Cusack K, Forneris CA, Wilkins TM, Sonis J, Middleton JC, et al. Psychological and pharmacological treatments for adults with posttraumatic stress disorder (PTSD). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Apr. Report No.: 13-EHC011-EF.
29. Cusack K, Jonas DE, Forneris CA, Wines C, Sonis J, Middleton JC, et al. Psychological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Clinical psychology review*. 2016;43:128-141. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.10.003>
30. Lee DJ, Schnitzlein CW, Wolf JP, Vythilingam M, Rasmusson AM, Hoge CW. Psychotherapy versus pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analyses to determine first-line treatments. *Depression and anxiety*. 2016;33(9):792-806. <http://doi.org/10.1002/da.22511>

31. Courtois CA, Sonis JH, Brown LS, Cook JM, Fairbank JA, Friedman MJ, et al. Summary of the clinical practice guideline for the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD) in adults. *The American psychologist*. 2019;74(5):596-607. <http://doi.org/10.1037/amp0000473>
32. Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(2):214-227. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.214>
33. Choi YK. Evidence-based treatment of posttraumatic stress disorder. *Korean Journal of Clinical Psychology*. 2017;36(4):526-549. <http://doi.org/10.15842/kjcp.2017.36.4.006>
34. Dunlop BW, Mansson E, Gerardi M. Pharmacological innovations for post-traumatic stress disorder and medication-enhanced psychotherapy. *Current Pharmaceutical Design*. 2012;18(35):5645-5658. <http://doi.org/10.2174/138161212803530899>
35. Giovanna G, Damiani S, Fusar-Poli L, Rocchetti M, Brondino N, de Cagna F, et al. Intranasal oxytocin as a potential therapeutic strategy in post-traumatic stress disorder: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;115:104605. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104605>
36. Weathers FW, Bovin MJ, Lee DJ, Sloan DM, Schnurr PP, Kaloupek DG, et al. The clinician-administered PTSD scale for DSM-5 (CAPS-5): development and initial psychometric evaluation in military veterans. *Psychological Assessment*. 2018;30(3):383-395. <http://doi.org/10.1037/pas0000486>
37. Weathers FW, Litz BT, Keane TM, Palmieri PA, Marx BP, Schnurr PP. The PTSD checklist for DSM-5 (PCL-5) [Internet]. U.S. National Center for PTSD. 2013 [cited 2021 Oct 12]. Available from: <https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-sr/ptsd-checklist.asp#obtain>
38. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. 2011;343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
39. Janezic EM, Uppalapati S, Nagl S, Contreras M, French ED, Fellous JM. Beneficial effects of chronic oxytocin administration and social co-housing in a rodent model of post-traumatic stress disorder. *Behavioural Pharmacology*. 2016;27(8):704-717. <http://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000270>
40. Rauch SAM, Kim HM, Powell C, Tuerk PW, Simon NM, Acierno R, et al. Efficacy of prolonged exposure therapy, sertraline hydrochloride, and their combination among combat veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *Journal of American Medical Association Psychiatry*. 2019;76(2):117-126. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3412>
41. Hembree EA, Rauch SAM, Foa EB. Beyond the manual: The insider's guide to prolonged exposure therapy for PTSD. *Cognitive and Behavioral Practice*. 2003;10(1):22-30. [https://doi.org/10.1016/S1077-7229\(03\)80005-6](https://doi.org/10.1016/S1077-7229(03)80005-6)
42. Flanagan JC, Mitchell JM. Augmenting treatment for posttraumatic stress disorder and co-occurring conditions with oxytocin. *Current Treatment Options in Psychiatry*. 2019;6(2):132-142. <http://doi.org/10.1007/s40501-019-00171-1>
43. Dhuria SV, Hanson LR, Frey II WH. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;99(4):1654-1673. <http://doi.org/10.1002/jps.21924>
44. Bahadur S, Pathak K. Physicochemical and physiological considerations for efficient nose-to-brain targeting. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2012;9(1):19-31. <http://doi.org/10.1517/17425247.2012.636801>
45. Guastella AJ, Hickie IB, McGuinness MM, Otis M, Woods EA, Disinger HM, et al. Recommendations for the standardisation of oxytocin nasal administration and guidelines for its reporting in human research. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(5):612-625. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.11.019>
46. Yoon JS, Kim MS, Chu SH. Trends in brain imaging research on refugees with post-traumatic stress disorder: a scoping review. *Journal of Korean Biological Nursing Science*. 2021;23(3):159-169. <http://doi.org/10.7586/jkbns.2021.23.3.159>
47. Molina PE. Appendix: normal values of metabolic parameters and tests of endocrine function. *Endocrine Physiology*. 4e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2013.
48. Maestrini S, Mele C, Mai S, Vietti R, Di Blasio A, Castello L, et al. Plasma oxytocin concentration in pre- and postmenopausal women: its relationship with obesity, body composition and metabolic variables. *Obesity Facts*. 2018;11(5):429-439. <http://doi.org/10.1159/000492001>
49. Elabd C, Cousin W, Upadhyayula P, Chen RY, Chooljian MS, Li J, et al. Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. *Nature Communications*. 2014;5:4082-4082. <http://doi.org/10.1038/ncomms5082>
50. Piantadosi S. *Clinical Trials: A Methodologic Perspective*. 2nd edition. Hoboken: Wiley Blackwell; 2005. p. 684-697.
51. Cho Y, Kim C, Kang B. Risk of bias assessment of randomised controlled trials referenced in the 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: a cross-sectional review. *British Medical Journal Open*. 2019;9(5):e023725-e023725. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023725>

## Appendix: Studies included in systematic review

- A1. Pitman RK, Orr SP, Lasko NB. Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*. 1993;48(2):107-117. [http://doi.org/10.1016/0165-1781\(93\)90035-f](http://doi.org/10.1016/0165-1781(93)90035-f)
- A2. Eidelman-Rothman M, Goldstein A, Levy J, Weisman O, Schneiderman I, Mankuta D, et al. Oxytocin affects spontaneous neural oscillations in trauma-exposed war veterans. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2015;9:165. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00165>
- A3. Palgi S, Klein E, Shamay-Tsoory SG. Oxytocin improves compassion toward women among patients with PTSD. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;64:143-149. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.11.008>
- A4. Frijling JL, van Zuiden M, Koch SB, Nawijn L, Veltman DJ, Olf M. Intranasal oxytocin affects amygdala functional connectivity after trauma script-driven imagery in distressed recently trauma-exposed individuals. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(5):1286-1296. <http://doi.org/10.1038/npp.2015.278>
- A5. Frijling JL, van Zuiden M, Koch SB, Nawijn L, Veltman DJ, Olf M. Effects of intranasal oxytocin on amygdala reactivity to emotional faces in recently trauma-exposed individuals. *Social Cognitive Affective Neuroscience*. 2016;11(2):327-336. <http://doi.org/10.1093/scan/nsv116>
- A6. Koch SB, van Zuiden M, Nawijn L, Frijling JL, Veltman DJ, Olf M. Intranasal oxytocin normalizes amygdala functional connectivity in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(8):2041-2051. <http://doi.org/10.1038/npp.2016.1>
- A7. Koch SB, van Zuiden M, Nawijn L, Frijling JL, Veltman DJ, Olf M. Intranasal oxytocin administration dampens amygdala reactivity towards emotional faces in male and female PTSD patients. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(6):1495-1504. <http://doi.org/10.1038/npp.2015.299>
- A8. Nawijn L, van Zuiden M, Koch SB, Frijling JL, Veltman DJ, Olf M. Intranasal oxytocin enhances neural processing of monetary reward and loss in post-traumatic stress disorder and traumatized controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;66:228-237. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.01.020>
- A9. Palgi S, Klein E, Shamay-Tsoory S. The role of oxytocin in empathy in PTSD. *Psychological Trauma*. 2017;9(1):70-75. <http://doi.org/10.1037/tra0000142>
- A10. Sack M, Spieler D, Wizelman L, Epple G, Stich J, Zaba M, et al. Intranasal oxytocin reduces provoked symptoms in female patients with posttraumatic stress disorder despite exerting sympathomimetic and positive chronotropic effects in a randomized controlled trial. *BioMedCentral Medicine*. 2017;15(1):40. <http://doi.org/10.1186/s12916-017-0801-0>
- A11. Nawijn L, van Zuiden M, Koch SB, Frijling JL, Veltman DJ, Olf M. Intranasal oxytocin increases neural responses to social reward in post-traumatic stress disorder. *Social Cognitive Affective Neuroscience*. 2017;12(2):212-223. <http://doi.org/10.1093/scan/nsw123>
- A12. Flanagan JC, Hand A, Jarnecke AM, Moran-Santa Maria MM, Brady KT, Joseph JE. Effects of oxytocin on working memory and executive control system connectivity in posttraumatic stress disorder. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2018;26(4):391-402. <http://doi.org/10.1037/pha0000197>
- A13. Flanagan JC, Sippel LM, Santa Maria MMM, Hartwell KJ, Brady KT, Joseph JE. Impact of oxytocin on the neural correlates of fearful face processing in PTSD related to childhood Trauma. *European Journal of Psychotraumatology*. 2019;10(1):1606626. <http://doi.org/10.1080/20008198.2019.1606626>
- A14. Flanagan JC, Allan NP, Calhoun CD, Badour CL, Moran-Santa Maria M, Brady KT, et al. Effects of oxytocin on stress reactivity and craving in veterans with co-occurring PTSD and alcohol use disorder. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2019;27(1):45-54. <http://doi.org/10.1037/pha0000232>
- A15. Koch SBJ, van Zuiden M, Nawijn L, Frijling JL, Veltman DJ, Olf M. Effects of intranasal oxytocin on distraction as emotion regulation strategy in patients with post-traumatic stress disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2019;29(2):266-277. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.12.002>
- A16. Stauffer CS, Meinzer NK, Morrison T, Wen JH, Radanovich L, Leung D, et al. Effects of oxytocin administration on cue-induced craving in co-occurring alcohol use disorder and PTSD: A within-participant randomized clinical trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2019;43(12):2627-2636. <http://doi.org/10.1111/acer.14217>
- A17. Morrison TE, De Coster L, Stauffer CS, Wen J, Ahmadi E, Delucchi K, et al. Automatic imitation in comorbid PTSD & alcohol use disorder and controls: an RCT of intranasal oxytocin. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;120:104787. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104787>
- A18. van Zuiden M, Frijling JL, Nawijn L, Koch SBJ, Goslings JC, Luitse JS, et al. Intranasal oxytocin to prevent posttraumatic stress disorder symptoms: a randomized controlled trial in emergency department patients. *Biological Psychiatry*. 2017;81(12):1030-1040. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.11.012>
- A19. Flanagan JC, Sippel LM, Wahlquist A, Moran-Santa Maria MM, Back SE. Augmenting prolonged exposure therapy for PTSD with intranasal oxytocin: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Journal of Psychiatry Research*. 2018;98:64-69. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.12.014>
- A20. Engel S, van Zuiden M, Frijling JL, Koch SBJ, Nawijn L, Yildiz RLW, et al. Early posttraumatic autonomic and endocrine markers to predict posttraumatic stress symptoms after a preventive intervention with oxytocin. *European Journal of Psychotraumatology*. 2020;11(1):1761622. <http://doi.org/10.1080/20008198.2020.1761622>
- A21. Flanagan JC, Mitchell JM, Baker NL, Woolley J, Wangelin B, Back SE, et al. Enhancing prolonged exposure therapy for PTSD among veterans with oxytocin: design of a multisite randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials*. 2020;95:106074. <http://doi.org/10.1016/j.cct.2020.106074>
- A22. Sippel LM, King CE, Wahlquist AE, Flanagan JC. A preliminary examination of endogenous peripheral oxytocin in a pilot randomized clinical trial of oxytocin-enhanced psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2020;40(4):401-404. <http://doi.org/10.1097/jcp.0000000000001226>