

缩宫素在非产科领域的临床应用研究进展[△]

李俊书*, 陈锦云[△](重庆医科大学生物医学工程学院/重庆市超声医学工程重点实验室/重庆市生物医学工程学重点实验室, 重庆 400016)

中图分类号 R926 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2867-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.43

摘要 目的:为促进缩宫素(OT)在非产科领域的临床应用提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,就OT在非产科领域的临床应用研究进展进行综述。结果:OT通过与子宫平滑肌特异性OT受体(OTR)结合启动OT调节系统发挥作用,使在人体的多系统分布为其非产科领域的临床应用成为可能。OT用于人工流产术可明显减少患者术中出血量和术后宫颈或宫腔粘连的发生;OT静脉持续滴注可有效减少子宫肌瘤的血流量及血流速度,其辅助子宫肌瘤超声消融术可提高肌瘤消融率和降低超声剂量,在保留子宫的子宫肌瘤治疗中具有重要意义;OT对于精神疾病及精神依赖性药瘾症状的控制具有一定效果,有望成为精神疾病及戒毒领域的新辅助治疗药物;OT对于慢性头痛镇痛明显,但相关研究较少;OT在糖尿病和肥胖症治疗中亦显示出初步效果。结论:OT在非产科领域的临床应用不容忽视,对于新领域的探索性应用需关注其作用机制、药品不良反应及安全性。

关键词 缩宫素;非产科;临床应用;精神疾病;子宫肌瘤超声消融术;人工流产术;精神病;头痛;代谢障碍

缩宫素(Oxytocin, OT)又称催产素,主要在下丘脑视上核、室旁核的细胞中合成,储存在垂体后叶,并释放入血,少量在肾上腺髓质、心脏和羊膜等组织或器官中合成,主要作用为促进子宫平滑肌的收缩强度和频率,迅速致其发生强直性收缩,压迫子宫肌层血管而起到止血作用,是目前临床催产、引产、产后子宫收缩乏力或子宫收缩复旧不良引起子宫出血的首选药物。近年来,OT被探索性应用于非产科领域,包括妇科手术促子宫收缩、精神疾病(产后抑郁症、精神分裂症和自闭症等)、降低疼痛敏感性、代谢障碍疾病(糖尿病和肥胖症等)等方面。笔者查阅近年来国内外相关文献,就OT在非产科领域的临床应用进行归纳和总结,以期为其临床应用提供参考。

1 药理作用与机制

OT是九肽氨基酸,是最早被发现并合成的神经垂体激素。OT受体(Oxytocin receptor, OTR)由389个氨基酸组成,含7个跨膜肽段,属于G蛋白偶联受体超家族。OT与OTR结合,OT作用于其G蛋白偶联受体,激活磷脂酶C(PLC),PLC转化为甘油二酯(DAG)和三磷酸肌醇(IP₃),DAG进一步活化蛋白激酶C(PKC),活化的PKC发生底物水平磷酸化引发特定细胞反应,促进Ca²⁺向子宫平滑肌细胞内转移,从而增强子宫平滑肌的收缩力,增加子宫平滑肌的收缩频率^[1]。脊髓中枢调控OT释放量介于10⁻⁵~10⁻¹⁰ mol,存在于脑脊液中的OT能通过特异性结合OTR阻滞痛觉神经纤维A-δ和C纤维的神经元活性,进而提高疼痛阈值^[2]。OT通过调控体内γ-氨基丁酸(GA-

BA)和5-羟色胺(5-HT),改善精神疾病症状,但对于其中具体的调控信号通路尚不明确^[3]。OTR的分布与其作用部位相关,其在非妊娠子宫中的数量远低于妊娠子宫^[4],且OTR除存在于子宫,还存在于脑^[5]和前列腺^[6]等多个部位。

2 妇科手术

2.1 人工流产术及清宫术

人工流产术主要包括手术和药物流产。OT是良好的促子宫收缩药,被广泛用于人工流产术以及术后减少子宫出血量,具体用法为OT 10~20 U宫颈注射^[7],或者采用10 U肌内注射^[8]或ivgtt^[9]。张雁平^[10]的研究显示,110例无痛人流流产术中,异丙酚联合OT与异丙酚单用相比,术中出血量均明显减少,分别为(13.68±5.23)ml和(31.08±7.14)ml,差异有统计学意义($P<0.05$);且联合组术后发生宫颈或宫腔粘连的患者更少,分别为3例和12例,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示,OT用于人工流产术可明显减少术中出血量和术后宫颈或宫腔粘连的发生,这一作用也常用于葡萄胎清宫术,在葡萄胎组织大部分吸出、子宫明显缩小后,给予患者OT 5~10 U+5%葡萄糖注射液500 ml,ivgtt,加强子宫收缩,以避免葡萄胎组织挤入子宫血管、子宫穿孔和减少出血量^[11]。近年来,合成前列素E₁类似物米索前列醇因具有较好的止血效果被广泛用于临床^[12],但有待进一步进行缩宫素与米索前列醇等新的促子宫收缩药用于人工流产术及清宫术的临床随机对照研究。

2.2 子宫肌瘤切除术

子宫肌瘤是女性最常见的良性肿瘤,以手术治疗为主,OT作为有效的促子宫收缩药,被广泛用于子宫肌瘤切除术以减少术中出血。

郭兆荣等^[13]纳入选择行宫腔镜黏膜下子宫肌瘤切除术的患者,术前3天观察组患者给予OT 10 U, q6 h,肌内注射,结果显示观察组与对照组比较,平均手术时间分别为(13.09±3.02)min和(16.52±2.82)min,术中出血量分别为(20.13±

[△] 基金项目:国家“十二五”科技支撑计划课题(No.2011BAI14B01);高等学校博士学科点专项科研基金资助课题(No.20115503110014)

* 硕士研究生。研究方向:肿瘤学。电话:023-68485021。E-mail:750400125@qq.com

通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:妇科肿瘤。电话:023-68485021。E-mail:chenjinyun2006@126.com

8.03) ml 和 (29.59 ± 7.12) ml, 术后住院天数分别为 (3.12 ± 0.18) d 和 (4.52 ± 0.26) d, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。OT 也广泛用于其他肌瘤剔除术。Wang CJ 等^[14]研究给予肌壁间肌瘤剔除术的观察组患者 OT [20 U + 0.9% 氯化钠注射液 (NS) 1 000 ml] 120 ml/h, ivgtt, 其中出血量明显低于对照组, 分别为 (269.5 ± 225.8) ml 和 (445.0 ± 268.6) ml, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且观察组患者的输血率明显低于对照组, 分别为 6.7% 和 36.7%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。然而, Kongnyuy EJ 等^[15]研究发现, 静脉滴注 OT 对于减少术中出血缺乏证据; 腹腔镜肌瘤剔除术中给予 OT 较空白对照组出血量减少 175.50 ml, 但在开腹肌瘤剔除术中的出血量方面未显示出明显优势。Agostini A 等^[16]通过随机对照试验发现, 肌瘤剔除术中使用 OT 并不能减少患者术中出血, 其与空白对照组患者的出血量分别为 (508 ± 558) ml 和 (451 ± 336) ml, 差异无统计学意义 ($P = 0.55$)。因此, 需要探索 OT 新的有效剂量并进行随机对照试验, 为其用于子宫肌瘤切除术并减少术中出血提供有力证据。

2.3 子宫肌瘤超声消融术

超声消融术是将体外低能量的超声波聚焦于体内肿瘤组织, 通过热效应、机械效应和空化效应等损毁病灶, 不影响周围正常组织, 达到治疗疾病的目的。陈锦云等^[17]研究子宫肌瘤的血液供应特征对超声消融治疗剂量的影响, 彩色多普勒超声显示, 血供丰富的子宫肌瘤超声消融需要更高的能量。因此, 能有效减少子宫肌瘤血液供应的方法被用于改善消融靶区声环境, 促进能量沉积。刘政等^[18]研究发现, 给予患者 OT 0.12 U/min, ivgtt, 可最大程度地减少子宫肌瘤血液供应, 肌瘤周边动脉血流量由 (1.98 ± 0.70) ml/s 减至 (0.57 ± 0.14) ml/s, 肌瘤内部动脉血流量由 (1.12 ± 0.35) ml/s 减至 (0.28 ± 0.13) ml/s。任德宏^[19]研究发现, 给予患者 OT 0.1 U/min, ivgtt, 能使子宫肌瘤血流灌注达峰时间由 (15.8 ± 4.9) s 延长至 (31.4 ± 19.7) s, OT 辅助子宫肌瘤超声消融组的超声剂量为 (4.8 ± 1.6) J/mm³, 明显低于对照组的 (7.5 ± 1.9) J/mm³, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); OT 组患者肌瘤平均消融率为 (88.5 ± 11.8)%, 明显高于对照组的 (69.2 ± 15.9)%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示 OT 静脉持续滴注可有效减少患者子宫肌瘤的血流量及血流速度, OT 辅助子宫肌瘤超声消融术可提高肌瘤消融率和降低超声剂量, 在保留子宫的子宫肌瘤治疗中具有重要意义。

2.4 子宫腺肌病超声消融术

子宫腺肌病是子宫内膜腺体及间质侵入子宫肌层的良性病变, 患者常因月经量增多或严重痛经等症状就诊, 除切除子宫外尚缺乏其他有效的治疗方法。OTR 在子宫腺肌病患者的在位内膜及异位病灶中均有高表达, 这可能与严重痛经症状相关^[20]。超声消融术能通过局部能量沉积损毁病变组织, 从而达到改善痛经和月经量过多等临床症状和保留子宫的目的。子宫腺肌病病灶具有富血供的特征^[21], 基于 OT 能有效减少病灶血流量, 其被用于改善消融靶区声环境, 促进能量沉积。张昕等^[22]对比研究不同剂量的 OT 用于子宫腺肌病超声消融术, 结果显示 OT 剂量为 0.32、0.48 U/min 的患者病灶消融率

均优于对照组, 分别为 (82.01 ± 11.87)%、(81.62 ± 12.32)% 和 (69.77 ± 18.46)%。提示 OT 可提高子宫腺肌病超声消融疗效, 但 OT 的最佳有效剂量及对患者的影响仍不明确, 有待进一步研究。

3 精神疾病

3.1 精神系统疾病

精神系统疾病指严重的心理障碍, 患者主要表现为认知、情感、意志和动作行为等心理活动出现持久而明显的异常。神经肽参与突触信息传递, 发挥着神经递质或神经调节的作用。最早确定的神经肽有加压素和 OT。Bendix M 等^[23]研究发现, 具有严重精神障碍且未经药物治疗的精神病患者, 其社会活动相关的人格特点如冲动和负面情绪等似乎都与体内血浆 OT 水平相关。Guastella AJ 等^[24]研究发现, OT 单剂量 (24 U) 鼻喷给药可提高精神分裂症患者更高级的社会认知能力, 从而改善症状。Yatawara CJ 等^[25]研究显示, OT 还能通过改善自闭症患者的交流障碍和互动障碍, 治疗前后的社会反应量表 (SRS) 评分, OT 组患者与对照组分别提高 13.5、5.2 分, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外, McRae-Clark AL 等^[26]研究发现, OT 40 U 鼻喷给药能减轻大麻吸食者对药物渴望所致的焦虑症状和特里尔社会应激测试应激激素浓度。初步探索性研究 OT 对于精神疾病及精神依赖性药瘾症状的控制具有一定效果, 有望成为精神疾病及戒毒领域的新辅助治疗药物。

3.2 产后抑郁症 (PPD)

PPD 是一类以精神症状为特征的特殊产后综合征, 以产后抑郁发作为主要临床表现。PPD 在经济发达国家的发病率为 13%^[27], 在我国的发病率高达 15.7%^[28], 但其发病机制尚不明确^[29]。PPD 发病隐匿, 成为产妇自杀和杀婴、伤婴最主要的危害因素, 积极预防、早期诊断和及时治疗对促进母婴健康具有深远意义。OT 作为一种神经肽, 可缓解产妇从孕妇过渡至母亲这一角色转换带来的紧张和焦虑等不良情绪, 可能对预防 PPD 的发生有帮助。Skrundz M 等^[30]研究发现, PPD 高风险者妊娠中期血浆 OT 浓度 (55 pg/ml) 明显低于无风险者 (86 pg/ml), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示妊娠中期血浆 OT 浓度可预测产后 2 周 PPD 的发生风险, OT 可能具有调节、维护母亲行为 (识别、理解婴儿的信号行为并作出回应) 以及抗抑郁和抗焦虑的作用。Mah BL 等^[31]纳入 25 例 PPD 患者的随机双盲对照试验发现, 最初与新生儿有严重情感交流障碍的产妇鼻喷给予 OT 24 U 后, 与新生儿的情感互动表现得更积极。由此可见, OT 在预测和治疗 PPD 方面有潜在的应用前景。

4 降低疼痛敏感性

疼痛是伴随真实或潜在组织损伤以及根据这种损伤所描述的一种不愉快的感觉和情感体验, 分为急性疼痛和慢性疼痛。OT 作为下丘脑神经肽, 可调节对于压力的行为反应和在药物长期使用中的神经适应性, 提高体内与镇痛相关的 κ -受体和 δ -阿片受体的活性表达, 降低疼痛敏感性^[32]。Rash JA 等^[33]纳入 37 例急性冷加压引发神经痛的患者, 分别给予 OT 40 U 鼻喷或者安慰剂, 结果显示鼻喷 OT 能明显提高患者的疼痛阈值 (45.70 vs. 38.35), 并明显降低疼痛强度 (50.57 vs. 56.73), 差异

均有统计学意义($P < 0.05$)。Wang YL 等^[34]将OT用于治疗慢性紧张型头痛和偏头痛的患者也得出了类似的结果,鼻喷给予OT(100 ng 或 400 ng)组患者与对照组比较,头痛症状完全消失率分别为71.4%、32.1%和7.1%,均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。以上研究结果表明,OT对于慢性头痛镇痛效果明显,但目前相关研究较少。

5 代谢障碍疾病

5.1 糖尿病

糖尿病是以慢性血糖水平增高为特征的常见病和多发病。Borg J 等^[35]研究比较给予糖尿病患者OT与NS,结果显示OT能延长糖尿病患者(中位时间150 min)的胃排空时间至约80 min,差异有统计学意义($P < 0.05$),且不影响功能性消化不良患者的饱腹感和摄食量。Qian W 等^[36]研究发现,肥胖患者和初诊的2型糖尿病患者体内OT的血浆浓度均较正常降低,OT血清水平与体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})和空腹血糖等存在负相关关系,与B胰岛细胞功能存在正相关关系。此外,OT还能增加肥胖患者的胰岛素敏感性^[37],推测OT有潜在在治疗糖尿病的作用。

5.2 肥胖症

肥胖症是多因素相互作用所致的慢性代谢性疾病,其中能量代谢障碍是原因之一。Zhang H 等^[38]对肥胖患者(BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$)进行的临床随机对照试验,给予观察组患者三餐前和睡觉前鼻喷OT 24 U,连续使用8周,对照组患者同时点鼻喷NS,观察组患者治疗后4、8周体质量分别较治疗前降低(4.6 ± 3.2)kg、(8.9 ± 5.4)kg,差异均有统计学意义($P < 0.001$);治疗前及治疗后4、8周患者行肝功能检查发现,丙氨酸转氨酶(ALT)分别约为26、23、20 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)分别约为36、34、30 U/L,均有降低,提示肥胖症患者脂肪肝有轻微改善,且无不良反应发生;对照组患者的体质量、ALT和AST等均无明显变化。Lawson EA 等^[39]纳入25名健康受试者进行随机对照研究,OT 24 U 空腹鼻喷后摄食,能有效降低摄入脂肪的卡路里,增加胆囊收缩素,产生饱腹感,不影响食欲相关激素的分泌。OT通过改善胰岛素对糖的敏感性,加快糖代谢,增加脂肪的利用率,将体内能量代谢由碳水化合物转移至脂肪利用,且不影响患者的食欲和静息能量消耗。可见,OT对肥胖症有效,但其作用机制、量效关系以及长期治疗的安全性和有效性也需进一步的随机对照研究。

6 不良反应

OT与OTR结合是特异性的,而与全身各个部位OTR的结合是非特异性的,其不良反应主要发生于非特异性结合的部位。当OT与血管内皮OTR结合时,主要表现为对心血管系统的影响,如扩张外周血管引起短暂的低血压,机体代偿性心率加快、心慌和烦躁等症状;大剂量的OT有利尿作用,超剂量使用将导致水中毒、低钠血症和惊厥等。宋新颖等^[40]纳入1995—2014年我国文献报道中的47例病例的研究发现,OT的不良反应发生时间 $\leq 15 \text{ min}$ 的占63.82%,主要为累及全身性损害(28.69%)和呼吸系统异常(22.13%),表现为过敏性休克、胸闷、呼吸困难和寒战等临床表现。Stephens LC 等^[41]研

究发现,给予OT 0.3 U/min较小有效止血剂量时引发不良反应较少,随着剂量增加,止血效果无明显差别,但不良反应发生率却明显增加。OT注射液发生不良反应迅速而复杂,发生时宜采取及时停药和对症处理措施。

7 结语

综上所述,OT在人工流产术、葡萄胎清宫术和子宫肌瘤切除术中促进子宫收缩效果肯定;在子宫肌瘤超声消融术和子宫腺肌病超声消融术中减少病灶血流量以及提高消融效果有较好的作用;在精神疾病、疼痛敏感性和代谢障碍疾病的方面也有潜在的应用价值。OT在非产科领域的临床应用不容忽视,对于新领域的探索性应用需关注其作用机制、药品不良反应及安全性,以更好地获得临床疗效并保障患者安全。

参考文献

- [1] 杨宝峰,苏定冯.药理学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:318-319.
- [2] Rojas-Piloni G, Mejía-Rodríguez R, Martínez-Lorenzana G, et al. Oxytocin, but not vasopressin, modulates nociceptive responses in dorsal horn neurons[J]. *Neurosci Lett*, 2010,476(1):32.
- [3] Tyzio R, Nardou R, Ferrari DC, et al. Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring[J]. *Science*, 2014, 343(6171):675.
- [4] Yulia A, Johnson MR. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways[J]. *Minerva Ginecol*, 2014,66(3):267.
- [5] Murata Y, Li MZ, Masuko S. Developmental expression of oxytocin receptors in the neonatal medulla oblongata and pons[J]. *Neurosci Lett*, 2011,502(3):157.
- [6] Isola M, Cossu M, Lisa AD, et al. Oxytocin immunoreactivity in the human urethral glands[J]. *J Reprod Dev*, 2010,56(56):94.
- [7] 万永碧.缩宫素在无痛人流术中的应用分析[J].临床合理用药杂志,2011,4(7):58.
- [8] 戴承兰.缩宫素在药物流产术中的临床应用[J].中国误诊学杂志,2010,10(19):4627.
- [9] 胡珊,胡燕.米索前列醇与催产素在晚期妊娠引产中的应用分析[J].重庆医学,2012,41(17):1687.
- [10] 张雁平.异丙酚加缩宫素联合应用于无痛人流术中的疗效评价[J].中国医药指南,2015,13(16):118.
- [11] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:273-275.
- [12] 杨志平.米索前列醇与缩宫素用于无痛人流术中宫缩不良的效果观察[J].现代预防医学,2012,39(12):2970.
- [13] 郭兆荣,王忠叶.缩宫素预处理在宫腔镜电切治疗黏膜下子宫肌瘤中的临床研究[J].中华妇幼临床医学杂志,2013,9(5):543.
- [14] Wang CJ, Lee CL, Yuen LT, et al. Oxytocin infusion in

- laparoscopic myomectomy may decrease operative blood loss[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2007,14(2):184.
- [15] Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014,doi:10.1002/14651858.CD005355.pub4.
- [16] Agostini A, Ronda I, Franchi F, *et al*. Oxytocin during myomectomy: a randomized study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005,118(2):235.
- [17] 陈锦云,陈文直,朱丽,等.子宫肌瘤的血液供应特征对超声消融治疗剂量的影响[J].*中华妇产科杂志*,2011,46(6):403.
- [18] 刘政,陈文直,陈锦云,等.缩宫素对子宫肌瘤血管作用的量效关系研究[J].*重庆医科大学学报*,2012,32(7):634.
- [19] 任德宏.缩宫素辅助超声消融子宫肌瘤的临床应用研究[D].北京:中国人民解放军医学院,2014.
- [20] Guo Sw, Mao X, Ma Q, *et al*. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis[J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(1):231.
- [21] 祝江红.子宫腺肌病DSA血供特点及其对动脉栓塞术疗效趋势的影响[D].广州:南方医科大学,2013.
- [22] 张昕,何佳,毛世华,等.缩宫素对超声消融治疗子宫腺肌症的量效关系研究[J].*激光杂志*,2013,34(6):103.
- [23] Bendix M, Uvnäs-Moberg K, Petersson M, *et al*. Plasma oxytocin and personality traits in psychiatric outpatients[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, doi:10.1016/j.psyneuen.2015.04.003.
- [24] Guastella AJ, Ward PB, Hickie IB, *et al*. A single dose of oxytocin nasal spray improves higher-order social cognition in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2015, 168(3): 628.
- [25] Yatawara CJ, Einfeld SL, Hickie IB, *et al*. The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism: a randomized clinical crossover trial[J]. *Mol Psychiatry*, 2015,10(27):1.
- [26] McRae-Clark AL, Baker NL, Maria MM, *et al*. Effect of oxytocin on craving and stress response in marijuana-dependent individuals: a pilot study[J]. *Psychopharmacology*, 2013,228(4):623.
- [27] Veisani Y, Delpishah A, Sayehmiri K, *et al*. Trends of postpartum depression in iran: a systematic review and meta-analysis[J]. *Depress Res Treat*, 2013, doi: 10.1155/2013/291029.
- [28] 汤琼瑶,陈燕娥,李欣.产后抑郁症的发病情况调查及其影响因素分析[J].*中国妇幼保健*,2014,29(23):3 795.
- [29] Apter-Levy Y, Feldman M, Vakart A, *et al*. Impact of maternal depression across the first 6 years of life on the child's mental health, social engagement, and empathy: the moderating role of oxytocin[J]. *Am J Psychiatry*, 2013,170(10):1 161.
- [30] Skrundz M, Bolten M, Nast I, *et al*. Plasma Oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011,36(9):1 886.
- [31] Mah BL, van Ijzendoorn MH, Smith R, *et al*. Oxytocin in postnatally depressed mothers:its influence on mood and expressed emotion[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012,40(2):267.
- [32] Goodin BR, Ness TJ, Robbins MT, *et al*. Oxytocin-A multifunctional analgesic for chronic deep tissue pain[J]. *Curr Pharm Des*, 2015,21(7):906.
- [33] Rash JA, Campbell TS. The effect of intranasal oxytocin administration on acute cold pressor pain: a placebo-controlled, double-blind, within-participants crossover investigation[J]. *Psychosom Med*, 2014,76(6):422.
- [34] Wang YL, Yuan Y, Yang J, *et al*. The interaction between the oxytocin and pain modulation in headache patients[J]. *Neuropeptides*, 2013,47(2):93.
- [35] Borg J, Ohlsson B. Oxytocin prolongs the gastric emptying time in patients with diabetes mellitus and gastroparesis, but does not affect satiety or volume intake in patients with functional dyspepsia[J]. *BMC Res Notes*, 2012, 16(5):148.
- [36] Qian W, Zhu T, Tang B, *et al*. Decreased circulating levels of oxytocin in obesity and newly diagnosed type 2 diabetic patients[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): 4 683.
- [37] Elabd S, Sabry I. Two birds with one stone: possible dual-role of Oxytocin in the treatment of diabetes and osteoporosis[J]. *Front Endocrinol: Lausanne*, 2015, doi: 10.3389/fendo.2015.00121.
- [38] Zhang H, Wu C, Chen Q, *et al*. Treatment of obesity and diabetes using oxytocin or analogs in patients and mouse models[J]. *PLoS One*, 2013,8(5):614.
- [39] Lawson EA, Marengi DA, DeSanti RL, *et al*. Oxytocin reduces caloric intake in men[J]. *Obesity*, 2015, 23(5):950.
- [40] 宋新颖,肖灿.缩宫素注射液致不良反应的国内病例分析[J].*世界临床药物*,2015,36(7):484.
- [41] Stephens LC, Bruessel T. Systematic review of oxytocin dosing at caesarean section[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2012,40(2):247.

(收稿日期:2015-12-12 修回日期:2016-06-14)

(编辑:陶婷婷)