

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.19.015
文章编号: 1005-8982 (2018) 19-0080-05

催产素治疗单纯性肥胖的疗效与安全性研究*

陈小罗, 陈巧芬, 吴晨光, 乔荟博, 王玉颖, 张晓雪, 王丽, 吴静, 徐志刚

(江苏大学附属人民医院 内分泌科, 江苏 镇江 212002)

摘要: 目的 探讨催产素 (OXT) 鼻内给药治疗单纯性肥胖患者的疗效与安全性。**方法** 采用随机、双盲、安慰剂对照的方法将符合研究要求的 30 例单纯性肥胖患者分为治疗组和安慰剂组, 分别接受催产素鼻喷剂和安慰剂 (生理盐水) 鼻喷剂, 治疗 12 周。观察两组治疗前后的体重、体重指数 (BMI)、腰围、臀围、血脂及肝肾功能变化情况, 评价其临床疗效和安全性。用酶联免疫法 (ELISA) 检测两组治疗前 0 周和治疗后 12 周血清 C 反应蛋白 (CRP) 和脂联素 (APN) 水平。**结果** 治疗后 12 周, 治疗组体重、BMI、腰围、臀围下降幅度与安慰剂组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组大于安慰剂组。治疗组治疗后 12 周 TC、TG、LDL-C 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 均有所下降, 而 HDL-C 在治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 12 周, 治疗组 TC、TG、LDL-C 与安慰剂组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组低于安慰剂组。治疗后 12 周, 治疗组 ALT 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后 12 周较治疗前下降。治疗组 AST、Scr、BUN 治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后 12 周治疗组 CRP 下降, APN 升高 ($P < 0.05$)。与安慰剂组比较, 治疗后 12 周治疗组 CRP 下降, APN 升高 ($P < 0.05$)。**结论** 催产素可以减轻单纯性肥胖患者体重, 还能改善血脂紊乱, 改善肥胖慢性炎症状态, 未发现对肝肾功能的损害。

关键词: 催产素; 单纯性肥胖; 脂联素; C 反应蛋白

中图分类号: R589.9

文献标识码: A

Efficacy and safety of oxytocin for treatment of simple obesity*

Xiao-luo Chen, Qiao-fen Chen, Chen-guang Wu, Hui-bo Qiao, Yu-ying Wang,
Xiao-xue Zhang, Li Wang, Jing Wu, Zhi-gang Xu
(Department of Endocrinology, People's Hospital Affiliated to Jiangsu University,
Zhenjiang, Jiangsu 212002, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of oxytocin nasal spray in treating simple obesity. **Methods** Thirty cases of simple obesity were divided into two groups by a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The treatment group had 15 cases treated with oxytocin nasal spray, the placebo-control group had 15 cases treated with placebo (saline) nasal spray for a continuous 12-week period. The changes of body weight, body mass index (BMI), waist circumference, hip circumference, blood lipids, and liver and kidney functions were observed before and after treatment. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum adiponectin and CRP levels. **Results** Compared with the placebo-control group, the reduction ranges of body weight, BMI, waist circumference and hip circumference at the end of the 12th week increased significantly in the treatment group ($P < 0.05$). In the treatment group, TC, LDL-C and TG decreased significantly at the end of the 12th week compared to those before treatment ($P < 0.05$), but HDL-C had no significant change at the end of the 12th week. At the end of the 12th week, TC, LDL-C and TG in the treatment group were lower those in the placebo-control group

收稿日期: 2017-11-25

* 基金项目: 镇江市医卫重点项目 (No.: SH2015031)

[通信作者] 吴晨光, E-mail: wegzj1128@aliyun.com

($P < 0.05$). ALT reduced significantly in the treatment group at the end of the 12th week compared with that before treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in AST, Scr or BUN before and after treatment ($P > 0.05$). CRP decreased while adiponectin increased significantly in the treatment group at the end of the 12th week compared with those before treatment ($P < 0.05$). Compared with the placebo-control group, CRP decreased significantly and adiponectin increased significantly in treatment group at the end of the 12th week ($P < 0.05$). **Conclusions** Oxytocin can reduce the body weight of obese patients, improve lipid metabolism and ameliorate obesity chronic inflammatory state. Oxytocin has no adverse effect on hepatic or renal functions.

Keywords: oxytocin; obesity; adiponectin; CRP

催产素 (Oxytocin, OXT) 是一种含 9 个氨基酸的多肽, 在下丘脑室旁核和视上核的 OXT 神经元中表达^[1]。催产素除传统的催产作用外, 近年来还发现有调节多种社会行为的重要作用, 如母爱、情绪、信任、改善儿童自闭症等^[1-3]。此外有动物研究发现外周注射催产素后可减轻体重^[4-6]。

催产素治疗 8 周后对单纯性肥胖患者有明显减重作用^[7]。本研究延长至 12 周评估其对单纯性肥胖患者的减重疗效及安全性, 同时观察催产素治疗后血清脂联素 (Adiponectin, APN) 和血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 的变化。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 12 月 20 日 -2013 年 12 月 31 日单纯肥胖症患者 36 例, 全部病例均来自江苏大学附属人民医院内分泌科门诊, 符合单纯肥胖诊断标准^[8]。采用随机、双盲、安慰剂对照的方法分为治疗组和安慰剂组。研究严格遵循赫尔辛基宣言及药物临床试验质量管理规范, 并通过本院医学伦理委员会伦理审批 [伦研批第 (20120078) 号], 中国临床试验中心注册, 注册号: ChiCTR-TRC-12002884。研究开始前, 均取得受试者签署的知情同意书。

1.1.1 纳入标准 ① BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$; ② 年龄 20 ~ 60 岁 (男女比例为 1 : 1); ③ 在开始研究前签署知情同意书; ④ 愿意且能够遵守试验方案。

1.1.2 排除标准 ① 糖尿病; ② 有鼻炎及慢性呼吸道疾病史; ③ 对试验药物过敏者; ④ 合并冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌梗死、重度心率失常等心血管系统严重疾病, 肝肾功能异常、造血系统等其他系统的严重并发症及严重精神障碍者 [高血压患者血压超过 160/90 mmHg; 谷丙转氨酶 (ALT) 升高超过正常值上限 2 倍; 尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (Scr) 高于正常范围者]; ⑤ 肿瘤; ⑥ 自身免疫病; ⑦ 在进入研究前 3 个月内曾经接受过系统性的类固醇激素治疗;

⑧ 研究开始前的 30 d 内曾经接受过催产素的治疗; ⑨ 妊娠及哺乳期妇女; ⑩ 存在酗酒或滥用药物者; ⑪ 拟进行其他减肥治疗者; ⑫ 下丘脑综合征、性腺功能减退症、垂体瘤、库欣综合征、药物等原因所引起的继发性肥胖者; ⑬ 不愿意服从试验安排或自动退出者。

1.2 研究方法

1.2.1 用药方法 药物及安慰剂: 催产素喷鼻剂、安慰剂 (生理盐水) 购自四川美科制药有限公司, 规格: 300 μl 瓶。用法用量: 安慰剂或催产素喷鼻剂, 24 μl 喷鼻 1 次, 三餐前 20 min 及睡前各 1 次, 共 4 次。

1.2.2 疗效性及安全性指标的观察 治疗前及治疗后 12 周末测量两组体重、体重指数 (BMI)、腰围、臀围, 收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP), 肝、肾功能包括谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、血清肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN), 血脂包括总胆固醇 (TC), 三酰甘油 (TG), 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 蛋白胆固醇 (HDL-C); 采用酶联免疫法 (ELISA) 检测两组 APN 和 CRP 水平。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内治疗前后用配对 t 检验进行比较, 两样本之间的比较用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况及两组治疗前的基线值比较

共 30 例患者完成试验, 其中治疗组 15 例, 安慰剂组 15 例, 年龄 20 ~ 49 岁, 平均 (32.6 \pm 9.0) 岁。比较两组患者性别、年龄, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前两组患者身高、体重、BMI、腰围、臀围、血压、肝肾功能、血脂比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 催产素对体重、BMI、腰围、臀围的影响

治疗后 12 周, 治疗组体重、BMI、腰围、臀围的

表 1 两组患者基本资料基线值比较 ($n=15, \bar{x} \pm s$)

组别	男/女/例	年龄/岁	身高/cm	体重/kg	BMI/(kg/m ²)	腰围/cm
安慰剂组	5/10	35.6 ± 8.5	167.00 ± 6.01	87.60 ± 11.89	31.29 ± 2.75	103.33 ± 8.06
治疗组	6/9	31.7 ± 8.4	165.00 ± 6.60	90.94 ± 14.84	33.28 ± 5.03	107.01 ± 10.71
<i>t</i> 值	-	1.257	0.735	-0.681	-1.339	-1.059
<i>P</i> 值	-	0.219	0.468	0.501	0.195	0.299

组别	臀围/cm	SBP/mmHg	DBP/mmHg	ALT/(u/L)	AST/(u/L)	Scr/(μmol/L)
安慰剂组	109.37 ± 5.78	128.87 ± 6.73	82.13 ± 4.09	34.06 ± 18.10	28.07 ± 14.59	70.67 ± 17.31
治疗组	110.36 ± 8.78	127.6 ± 8.39	81.47 ± 6.30	42.51 ± 22.76	30.75 ± 15.61	66.20 ± 21.48
<i>t</i> 值	-0.368	0.327	-0.344	-1.124	-0.487	0.627
<i>P</i> 值	0.716	0.652	0.734	0.270	0.630	0.536

组别	BUN/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)
安慰剂组	5.53 ± 1.69	5.09 ± 0.78	2.59 ± 1.89	2.82 ± 0.55	1.26 ± 0.49
治疗组	4.93 ± 1.36	4.99 ± 1.38	2.72 ± 1.33	2.75 ± 0.71	1.03 ± 0.23
<i>t</i> 值	1.054	0.226	-0.209	0.293	1.657
<i>P</i> 值	0.301	0.823	0.836	0.772	0.109

下降幅度与安慰剂组的下降幅度比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 催产素对血脂、肝肾功能的影响

治疗组治疗后 12 周 TC、TG、LDL-C 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 均有所下降, 而 HDL-C 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。安慰剂组治疗后 12 周 TG 与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), TC、LDL-C、HDL 及 CSBP 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 12 周, 治疗组 TC、LDL-C、TG 与安慰剂组比较, 差异有统计学意义 ($t = 3.348, 3.379$ 和 $3.113, P = 0.005, 0.002$ 和 0.008), 治疗组下降。治疗后 12 周, 治疗组 ALT 与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后下降, AST、Scr、BUN、SBP、DBP 治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗前后肾功能差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 催产素对 APN 及 CRP 的影响

治疗后 12 周与治疗前比较, 治疗组 APN 和 CRP 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); CRP 下降, APN 升高。治疗后 12 周, 治疗组与安慰剂组 APN 和 CRP 比较, 差异有统计学意义 ($t = -2.108$ 和 $7.379, P = 0.044$ 和 0.001), CRP 下降, APN 升高。见表 4。

2.5 两组用药后不良反应分析

本研究中两组患者治疗前后血、尿常规、心电图和肝胆彩超等检查均未发现明显异常。两组血压未见异常。不良反应事件方面, 治疗组患者均有饱腹感, 轻度鼻黏膜刺激, 1 例出现鼻黏膜、牙龈轻度出血。安慰剂组中均有轻度鼻黏膜刺激, 未观察到其他明显或严重的不良反应。

表 2 治疗后 12 周体重、BMI、腰围、臀围下降幅度比较 ($n=15, \bar{x} \pm s$)

组别	体重/kg	BMI/(kg/m ²)	腰围/cm	臀围/cm
安慰剂组	4.53 ± 2.02	1.65 ± 0.77	4.40 ± 2.06	5.03 ± 2.16
治疗组	11.97 ± 8.47 [†]	4.31 ± 2.64 [†]	11.97 ± 8.59 [†]	11.69 ± 7.09 [†]
<i>t</i> 值	-3.306	3.749	3.314	3.479
<i>P</i> 值	0.003	0.001	0.003	0.002

注: 下降幅度为治疗后 12 周与治疗前的差值; [†] 与安慰剂组比较, $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后血脂、血压、肝肾功能比较 ($n=15, \bar{x} \pm s$)

组别	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	SBP/mmHg
安慰剂组					
治疗前	5.09 ± 0.78	2.59 ± 1.89	2.82 ± 0.55	1.36 ± 0.45	128.87 ± 6.73
治疗后 12 周	4.74 ± 0.61	2.09 ± 1.51 ²⁾	2.61 ± 0.46	1.39 ± 0.32	126.40 ± 3.79
<i>t</i> 值	2.247	2.598	1.506	-1.173	1.037
<i>P</i> 值	0.051	0.021	0.154	0.260	0.260
治疗组					
治疗前	4.99 ± 1.38	2.72 ± 1.33	2.75 ± 0.71	1.03 ± 0.23	127.60 ± 8.39
治疗后 12 周	3.89 ± 1.04 ¹⁾²⁾	1.69 ± 0.51 ¹⁾²⁾	2.18 ± 0.45 ¹⁾²⁾	1.22 ± 0.23	124.80 ± 5.00
<i>t</i> 值	5.247	3.244	5.078	-2.142	0.564
<i>P</i> 值	0.001	0.006	0.001	0.051	0.380
组别	DBP/mmHg	ALT/ (u/L)	AST/ (u/L)	Ser/ (μmol/L)	BUN/ (mmol/L)
安慰剂组					
治疗前	82.13 ± 4.09	34.06 ± 18.10	28.07 ± 14.59	70.67 ± 17.31	5.53 ± 1.69
治疗后 12 周	77.67 ± 4.30	31.60 ± 10.97	23.87 ± 4.75	65.60 ± 9.86	5.14 ± 1.58
<i>t</i> 值	1.037	0.994	1.359	1.847	1.377
<i>P</i> 值	0.260	0.337	0.195	0.086	0.190
治疗组					
治疗前	81.47 ± 6.30	42.51 ± 22.76	30.75 ± 15.61	66.20 ± 21.48	4.93 ± 1.36
治疗后 12 周	78.00 ± 3.78	32.40 ± 6.63 ²⁾	23.93 ± 6.09	66.40 ± 13.32	4.78 ± 1.06
<i>t</i> 值	0.564	2.277	1.776	-0.055	0.057
<i>P</i> 值	0.380	0.039	0.098	0.957	0.620

注: 1) 与安慰剂组相对应时期比较, $P < 0.05$; 2) 与本组治疗前比较, $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后 APN、CRP 比较 ($n=15, \bar{x} \pm s$)

组别	APN/ (pg/ml)	CRP/ (ng/ml)
安慰剂组		
治疗前	889.98 ± 241.45	6.11 ± 0.86
治疗后 12 周	932.48 ± 224.68	5.48 ± 0.79
<i>t</i> 值	-1.376	-1.978
<i>P</i> 值	0.052	0.050
治疗组		
治疗前	923.45 ± 196.16	5.95 ± 1.08
治疗后 12 周	1 087.45 ± 174.93 ¹⁾²⁾	3.15 ± 0.93 ¹⁾²⁾
<i>t</i> 值	-7.515	11.247
<i>P</i> 值	0.001	0.001

注: 与安慰剂组相对应时期比较, $P < 0.05$; 与本组治疗 12 周后比较, $P < 0.05$

3 讨论

催产素是由下丘脑催产素神经元合成的小分子多肽, 通过垂体后叶的神经轴突释放到大脑及全身血液循环。催产素最经典的作用就是调节女性生殖活动^[1], 而最新神经生物学研究发现中枢催产素活动对于男性及女性的神经精神性疾病如儿童自闭症及抗抑郁等方面的作用至关重要^[1-3]。此外有些动物研究发现中枢催产素能减轻肥胖大鼠的体重, 改善血糖及胰岛素紊乱; 还有研究者发现外周催产素也能起到抗肥胖的作用, 尽管催产素抗肥胖作用主要通过中枢神经系统调节, 但是外周催产素治疗能刺激中枢催产素的分泌从而诱导代谢作用^[4, 9-11]。本研究发现催产素治疗能降低单纯性肥胖症患者的体重、BMI、腰围及臀围。

动物研究发现, 催产素对抗肥胖主要是作用于脂肪组织, 它主要通过抑制能量摄入、增加脂肪酸 β 氧化、控制脂肪生成等机制减轻体重。催产素增加能

量代谢、促进脂肪酸 β 氧化可能是通过过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPARs) 途径。近年来有学者发现催产素能增加脂肪组织中油酰乙醇胺 (OEA) 的表达, OEA 又能激活下丘脑室旁核或视上核大细胞神经元使催产素表达增加, 而 OEA 诱导的厌食能被催产素受体拮抗剂阻断^[4, 12]。OEA 激活 PPARs 后促进脂肪酸 β 氧化, 直接影响脂肪组织的代谢, 从而减轻饮食诱导的肥胖大鼠的体重。ECKERTOVA 等^[13] 发现催产素治疗对大鼠白色脂肪组织增长和重塑有积极的代谢作用, 而不增加肥胖, 主要是通过改变脂肪组织质量、减小脂肪细胞体积及增加小脂肪细胞、附睾脂肪组织和 (或) 腹膜后脂肪组织中 PPARs 的表达。

此外本研究结果显示, 催产素能降低总胆固醇、三酰甘油及低密度脂蛋白胆固醇, 提示催产素能改善单纯性肥胖患者的血脂紊乱。DEBLON 等^[4] 给大鼠中枢注射催产素能增加附睾中白色脂肪中脂蛋白脂肪酶 mRNA 及脂肪酸转运蛋白 mRNA 的表达, 两种酶分别负责三酰甘油及脂肪酸的循环吸收; 催产素对脂肪合成及三酰甘油储存的酶的表达没有影响, 而增加参与脂质分解的的两种酶的 mRNA 的表达。但本研究结果中血脂的改善是由于患者腰围、臀围改善所致, 还是由于催产素治疗后影响脂肪代谢所致尚不明确。

本研究发现, 催产素可以上调 APN, 下调 CRP, 提示催产素可调节脂肪因子及炎症因子, 具有抗炎作用, 能改善肥胖慢性炎症状态。已有动物研究发现催产素具有修复免疫、抗炎作用^[14-15]。JANKOWSKI 等^[16] 发现催产素能减少大鼠心肌梗死细胞凋亡, 通过减少中性粒细胞、T 淋巴细胞抑制炎症, 及减少促炎症因子表达如肿瘤坏死因子、白细胞介素 6。还有研究发现, 通过催产素刺激人血管内皮细胞及主动脉平滑肌细胞后, 细胞内钙离子增加, 一氧化氮及 CRP 减少。此外 APN 参与调节血糖、脂质代谢、胰岛素敏感性及食物摄入, 同时能抵抗慢性炎症。

研究结果显示催产素能降低单纯性肥胖症患者的体重, 改善血脂紊乱, 升高血清脂联素, 降低 C 反应蛋白水平, 具有抗炎作用, 能改善肥胖慢性炎症状态, 未发现肝肾功能的损害。因此可以推测催产素有可能发展为治疗肥胖症的药物。但本研究是小样本研究, 还需要加大样本、多中心研究进一步证实。

参 考 文 献:

[1] SOLOFF M S, ALEXANDROVA M, FERNSTROM M J. Oxytocin receptors: triggers for parturition and lactation[J]. *Science* 1979,

204(4399): 1313-1315.

- [2] KOSFELD M, HEINRICHS M, ZAK P J, et al. Oxytocin increases trust in humans[J]. *Nature*, 2005, 435(7042): 673-676.
- [3] MATSUZAKI M, MATSUSHITA H, TOMIZAWA K, et al. Oxytocin: a therapeutic target for mental disorders[J]. *The Journal of Physiological Sciences*, 2012, 62(6): 441-444.
- [4] DEBLON N, VEYRAT-DUREBEX C, BOURGOIN L, et al. Mechanisms of the anti-obesity effects of oxytocin in diet-induced obese rats[J]. *PLoS one* 2011, 6(9): e25565.
- [5] CAMERINO C. Low sympathetic tone and obese phenotype in oxytocin-deficient mice[J]. *Obesity*, 2009, 17(5): 980-984.
- [6] SWAAB D, PURBA J, HOFMAN M. Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1995, 80(2): 573-579.
- [7] 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): e61477.
- [8] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南 (试行) 2003 版.
- [9] ZHANG G, BAI H, ZHANG H, et al. Neuropeptide exocytosis involving synaptotagmin-4 and oxytocin in hypothalamic programming of body weight and energy balance[J]. *Neuron*, 2011, 69(3): 523-535.
- [10] ZHANG G, CAI D. Circadian intervention of obesity development via resting-stage feeding manipulation or oxytocin treatment[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 2011, 301(5): e1004-1012.
- [11] MORTON G J, THATCHER B S, REIDELBERGER R D, et al. Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 2012, 302(1): e134-144.
- [12] GAETANI S, FU J, CASSANO T, et al. The fat-induced satiety factor oleoylethanolamide suppresses feeding through central release of oxytocin[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2010, 30(24): 8096-8101.
- [13] ECKERTOVA M, ONDREJCAKOVA M, KRŠKOVA K, et al. Subchronic treatment of rats with oxytocin results in improved adipocyte differentiation and increased gene expression of factors involved in adipogenesis[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2011, 162(2): 452-463.
- [14] SZETO A, NATION D A, MENDEZ A J, et al. Oxytocin attenuates NADPH-dependent superoxide activity and IL-6 secretion in macrophages and vascular cells[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2008, 295(6): E1495.
- [15] BIYIKLI N K, TUĞTEPE H, ŞENER G, et al. Oxytocin alleviates oxidative renal injury in pyelonephritic rats via a neutrophil-dependent mechanism[J]. *Peptides*, 2006, 27(9): 2249-2257.
- [16] JANKOWSKI M, BISSONAU V, GAO L, et al. Anti-inflammatory effect of oxytocin in rat myocardial infarction[J]. *Basic research in cardiology*, 2010, 105(2): 205-218.

(张西倩 编辑)