

缩宫素及其类似物的研究进展

刘倩, 钱德明, 刘群丽, 高华*

(中国药品生物制品检定所, 北京 100050)

摘要: 缩宫素作为催产、引产的首选药物已经在临床上应用多年。本文简述了缩宫素及缩宫素受体的结构、分布及生理功能, 介绍了对缩宫素结构修饰而产生的一系列类似物及其不同的生物活性, 并对该类化合物在临床上的应用情况和前景进行了介绍和总结。

关键词: 缩宫素; 缩宫素类似物; 临床应用

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2011)03-0609-05

Research progress of oxytocin and its analogues

LIU Qian, QIAN De-ming, LIU Qun-li, GAO Hua*

(National Institute for Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050, China)

Abstract: Oxytocin as a preferred medication for labour induction has been used in clinical for many years. This article outlines the structure, distribution and physiological function of oxytocin and oxytocin receptor. A series of oxytocin analogues modified in different positions of oxytocin structure and different biological activity of these analogues are described. The application and prospects at of these compounds in clinical practice are also summarized.

Key words: oxytocin, oxytocin analogues, clinical application

缩宫素(又称催产素, oxytocin, OT)是第一个测出结构的神经肽。1909年, Blair等报导了受孕猪的垂体提取物的子宫收缩作用^[1]。1910年, Ott和Scott证明了该提取物的射乳作用。1949年, OT以高纯度形式从该提取物中被分离出来。几年后, de Vigneaud等人测定了OT的氨基酸序列并在1954年首先人工合成了OT^[2]。这是人类历史上第一次成功合成有生物活性的肽类激素, 具有划时代意义。de Vigneaud也因此获得1955年的诺贝尔化学奖。缩宫素的主要作用机理是促进子宫平滑肌收缩, 是目前临床上催产、引产的首选药物。本文就缩宫素及其类似物的基础研究进展及在临床中的应用, 作如下综述。

1 缩宫素的结构、代谢、体内分布与功能

缩宫素的结构是一环形九肽, 氨基酸序列为CYIQNCPLG, 其中两个半胱氨酸在1, 6位组成1个二硫键, 如图1所示。其分子量为1007, 在血液循环中以自由肽的形式存在。包含缩宫素及垂体后叶素运载蛋白的神经分泌颗粒广泛分布于浦肯野纤维, 并沿着神经元分布。另外, 缩宫素还广泛分布于子宫、卵巢、睾丸、肾上腺、胸腺和胰腺等器官, 并有

自主分泌和旁分泌的功能。其生物半衰期仅为3~10 min, 在高浓度时半衰期更短, 主要由肝脏清除, 从肾脏以非活性形式排出。妊娠期间缩宫素还通过子宫的缩宫素酶降解。缩宫素主要在下丘脑视上核、室旁核的大细胞中合成, 少量在外周器官中合成, 其调控机理仍不清楚。缩宫素基因中的调控序列部位也未明了。

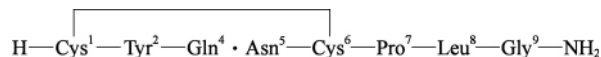


图1 缩宫素的结构示意图

Fig 1 Structure profile of oxytocin

缩宫素能神经元在解剖上的特殊结构使得缩宫素具有激素和神经递质的双重作用。缩宫素的主要作用是促进子宫收缩。在子宫收缩中, 缩宫素和缩宫素受体的相互关系决定了子宫活动的总体平衡。在维持子宫静息或促使其收缩中, 缩宫素受体数目若较少, 就需要较多的缩宫素以产生宫缩。妊娠早期即是如此。而妊娠后期则正相反。这就构成了人体子宫在整个妊娠过程中对缩宫素敏感性的基础。缩宫素也可通过与受体关联的钙通道的激活和肌浆网钙的

第一作者 Tel: (010) 67095381; E-mail: qian_liu82128@hotmail.com

* 通讯作者 Tel: (010) 67095231; E-mail: huang 55@163.com

释放来促使子宫收缩。雌激素可增加大鼠子宫和人羊膜、绒毛膜、蜕膜培养物中缩宫素基因的表达。胸腺素对缩宫素也有一定的调节作用,因为缩宫素基因中含有胸腺反应片段,胸腺素可使下丘脑缩宫素的 mRNA 表达和血、垂体中缩宫素的水平显著增加。

2 缩宫素受体

许多研究表明,OT 通过与缩宫素受体(oxytocin receptor, OTR) 结合起作用^[3]。1992 年 Kimura 等^[4]首先从人子宫肌层的 cDNA 文库中克隆出人类缩宫素受体的 cDNA,大小约 411 kb,由 389 个氨基酸组成,含有 7 个跨膜肽段,属于 G 蛋白偶联受体超家族^[5]。子宫肌层、子宫内膜及卵巢的缩宫素受体由 4.4 kb、乳腺的缩宫素受体由 3.6 kb 的 mRNA 编码,但后者数量较少^[6]。无论是否在妊娠期间,人的子宫内膜均含有缩宫素受体,子宫对缩宫素的敏感性依赖于受体密度。人子宫肌层缩宫素受体的 mRNA 水平在孕 32 周和分娩时分别升高 100 倍和 300 倍,这种改变说明了妊娠期间子宫肌层缩宫素受体的结合度升高。大鼠和猪的 OTR 氨基酸数目分别是 388 和 386,与人的 OTR 氨基酸的同源性分别是 92.8% 和 92.0%,说明 OTR 在哺乳动物之间有很大的同源性^[7]。

图 2 为子宫中缩宫素的信号转导示意图^[5]。当缩宫素与缩宫素受体在体外结合后,刺激 G 蛋白的异源亚基 α 将 GTP 水解成 GDP,并释放 $\beta\gamma$ 亚基刺激磷脂酶 C,磷脂酶 C 转化为甘油二酯和肌醇三磷酸(IP₃)。甘油二酯刺激蛋白激酶 C 活性,进而使其底物磷酸化,引发特定细胞的一些反应。IP₃ 会刺激 Ca^{2+} 通过钙通道进入胞浆的流量,这些 Ca^{2+} 主要来自肌质网,但也有一些来自细胞外。增加的钙会与钙调蛋白结合,刺激肌球蛋白轻链激酶(MLCK)产生子宫收缩功能。在蜕膜,增加的 Ca^{2+} 反应的是前列腺素的合成和释放。

许多研究表明 OTR 活性的大小受类固醇激素的调节^[8,9]。人子宫肌层组织体外培养的研究发现,雌激素可以按剂量、时间依赖的方式增加缩宫素受体的含量,孕激素则以浓度依赖的方式抑制这一增加。怀孕期间子宫收缩活动的变化,是因为随着雌激素/黄体酮比率的变化,导致 OTR 的表达不同而引起的。

3 缩宫素类似物及其生理活性

在研究这些缩宫素类似物的过程中,由于化合物同缩宫素或加压素的结构类似性,经常会使用到下述几种模型进行药物活性的研究。

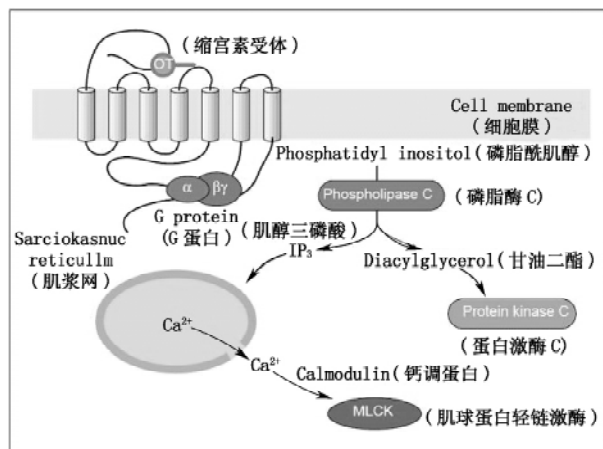


图 2 子宫中缩宫素的信号转导示意图^[5]

Fig 2 Signal transduction mechanism for the oxytocin receptor in the myometrium.

3.1 促子宫收缩实验 选用健康雌性大鼠,在实验前 1~2 d 肌内注射己烯雌酚 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 一次,以调整动物性周期。处死大鼠取出子宫,立即置于盛有台氏液的玻璃平皿中。小心剥离附于子宫壁上的结缔组织和脂肪组织。将一侧子宫角的两端分别用线结扎,转移通入有氧气、盛有 12 mL 台氏液并已被预温至 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的营养管中。下端固定,上端与张力传感器相连。静息 20~30 min,换液 2~3 次。给予子宫负荷 1 g 并保持,待子宫稳定后,开始给药并观察、记录子宫平滑肌张力等数据变化。

3.2 与缩宫素受体的亲和力实验 采用稳定转染缩宫素受体(OTR)使之高表达的 HEK 细胞,实验采用 96 孔板进行。在高表达 OTR 的细胞中加入 ^3H 标记的 OT(2 nm) 和缩宫素或其类似物(0.1~10 000 nm)不同浓度在 35°C 孵育 30 min,反应混合物总体积为 250 μL 。使用的缓冲溶液 pH 7.6 的 50 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ HEPES,含 10 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ MnCl_2 和 1 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 牛血清白蛋白。该反应使用 Brandel 细胞收集器过滤终止实验。通过绘制亲和力结合曲线,计算 IC_{50} 值来表示化合物与缩宫素受体的亲和力。

3.3 缩宫素拮抗能力的筛选 缩宫素拮抗能力用 pA_2 值表示,所谓 pA_2 值是指一种拮抗剂消除 2x 单位的激动剂的生物效应的平均摩尔浓度和没有拮抗剂时由 x 单位激动剂引起的生物效应的摩尔浓度比值的自然对数的负值。

3.4 升压效应试验 取成年雄性大鼠麻醉后固定于保温手术台上分离器官,在一侧颈静脉插入静脉插管抗凝后供注射药液用。然后剥离另一侧颈动脉,插入与血压计相连的动脉插管,在血压计与插管通路中充满氯化钠注射液,并于动脉插管中注入适

量肝素,全部手术完毕后,将血压计调节到与动物血压相当的高度,开启动脉夹,记录血压。缓缓注入适宜的交感神经阻断药(如酚妥拉明),待血压稳定后,即可进行药液注射。通过比较化合物与缩宫素标准品所致血压升高的高度,计算化合物对血压的影响。

自从1953年Vigneaud^[2]成功合成缩宫素以来,为了弄清楚缩宫素构象与功能之间的关系,各国科学家通过对缩宫素各个位点的氨基酸进行取代,合成出大量的缩宫素类似物。

1位取代:Vigneaud和Schulz^[10,11]最早开始进行缩宫素1位的取代,随着1位取代基的体积和亲脂性的增强,所得到的类似物的缩宫素拮抗能力也随之增强^[11~14]。在所研究的缩宫素1-位半胱氨酸残基上有2个烷基取代的衍生物中,1-(3-巯基-环戊丙酸)缩宫素的拮抗能力最强^[15]。上述研究揭示出对于缩宫素1位的烷基取代修饰可能会产生缩宫素的拮抗剂。

2位取代:在Walter推测的缩宫素和它的子宫受体结合的结构模型中,缩宫素2-位酪氨酸残基的酚羟基基团被认为是缩宫素活性位点的活性元素^[16,17]。将2-位酚羟基基团取代或将2-位酪氨酸用其他的氨基酸替换后所得到的衍生物产生了抑制缩宫素活性的作用^[18]。并且即使保留苯环上对位酚羟基,但在苯环上引入亲脂性和体积大的取代基,该衍生物就会产生拮抗缩宫素的活性。对缩宫素2-位修饰的另一个方法是改变它的构型,用D-酪氨酸替换L-酪氨酸后与缩宫素相比,其子宫活性大大降低,由 $546 \text{ u} \cdot \text{mg}^{-1}$ 降到 $8.4 \text{ u} \cdot \text{mg}^{-1}$,同时它的内在活性也大为降低^[19];但在另一方面又表现出一定的抗利尿活性。以上这些构效关系的研究表明缩宫素2位的酚羟基基团对缩宫素的活性起着很大作用。

5位取代:Walter推测缩宫素5-位天冬酰胺残基不仅被认为是维持缩宫素三维空间的重要部分,而且其酰胺基团被认为是缩宫素活性位点的活性元素^[20]。早期对于缩宫素5-位天冬酰胺残基的修饰都导致缩宫素子宫活性消失^[21~23],但是Walter^[24]合成的[5-天冬氨酸]缩宫素仍然具有较高的子宫活性以及一定的内在活性。

3,4位和7,8位取代:缩宫素的3,4位和7,8位分别处于缩宫素立体结构 β -转角两个拐角位置,即处于平伏键的位置。从构象的角度来看,对这4个位置的残基进行化学修饰以及替换可得到活性

加强的类似物,而具有这种性质的肽类化合物在临床上是非常有应用价值的^[25]。在这里特别突出的例子是对缩宫素4-位和7-位的修饰,即[4-苏氨酸]^[26]缩宫素和[7-(四氢噻唑4-羧酸)]缩宫素^[27],它们都是强效的具有缩宫素活性的类似物,同时它们的抗利尿活性非常低。缩宫素3-位异亮氨酸是和缩宫素子宫受体结合相关的重要残基,对它的修饰如[3-苯丙氨酸]缩宫素和[3-脯氨酸]缩宫素等衍生物具有较低的缩宫素内在活性^[28]。4-位替换为一系列亲脂性的脂肪族氨基酸后,其缩宫素活性、射乳活性和血管加压活性有很大的变动性,并且4-位谷氨酰胺残基的酰胺基团并不是缩宫素子宫活性所必需的基团。通过将4-位氨基酸残基分别用高丝氨酸、丝氨酸和天冬酰胺取代发现,这些类似物促子宫收缩的活性均明显小于[4-苏氨酸]缩宫素,说明4-位 β -碳同时连接有甲基和羟基时对缩宫素活性产生独有的增强作用^[28]。Maria Fragiadaki等^[29]发现,分别用1-氨基异丁酸[白蛋白]L或D-1,2,3,4-四氢-3-羧酸L-a-t-丁基甘氨酸[Gly(But)]和哌啶酸取代7-位的脯氨酸,发现[Mpa1, D-Tyr(Et)2, D-Tic7, Aib9]缩宫素具有很强的抗缩宫素活性,且为缩宫素的选择性拮抗剂,其 pA_2 值为 8.31 ± 0.19 。

1-6位之间二硫键的取代:缩宫素1-位和6-位的半胱氨酸对于形成缩宫素含有一个二硫键的20元环结构至关重要。对于这两个位置的研究主要集中在两方面:一方面是利用电子等排原理,将二硫键-S-S-分别替换成-S-CH₂-、-CH₂-S-、CH₂-CH₂-、-Se-S-、-S-Se-以及-NH-CO-。对它们的药理实验表明其中前4种替换均表现出相当强的缩宫素活性,该研究结果也说明缩宫素中的二硫键并不是其活性所必需的基团,利用电子等排原理对其进行修饰可以得到保留缩宫素活性的类似物^[30];另一方面是对20元环结构进行修饰^[31],将环扩大或者缩小。对分别得到的19-、21-、22-和28-元环的衍生物进行生物活性研究发现,其活性均有较大程度降低,有的甚至完全失去活性,研究结果说明缩宫素的20元环结构对于活性有较大的影响。

8-或9-位取代: Maria Fragiadaki等^[32]用L- α -t-丁基甘氨酸[Gly(But)]取代8-位的甘氨酸或9-位的亮氨酸,其缩宫素活性会大大降低,在取代的同时引入d-Cys6, d-Tyr(Et)2, Mpa1或Pen1,发现会显示出较强的抗缩宫素活性。Vassiliki

Magafa 等^[33]发现 9-位取代 [Mpa1, D-Tyr(Et)2, Deg9]OT 显示出较强的抗缩宫素活性 ($pA_2 = 8.68 \pm 0.26$)。

4 缩宫素类似物的临床前景

近几年来,对缩宫素类似物的研究成为国外各大制药企业的研究热点,除了合成的缩宫素类似物之外,基因重组的缩宫素也已经上市。在以上对缩宫素的构效关系研究中,从中筛选出很多缩宫素的类似物,并有一些已上市或待上市的新肽类药物,如活性比缩宫素强一倍的去氨基缩宫素([1-(3-巯基丙酸)缩宫素, demoxytocin)、长效的卡贝缩宫素^[34](1-脱氨基-1-单羟基-(2-O-甲基酪氨酸)-缩宫素, carbetocin, 半衰期为 40 min),以及那卡缩宫素(nacartocin)、卡古缩宫素(cargutocin)、精氨酸缩宫素(argiprestocin)等。

我国进口的卡贝缩宫素(巧特欣, Duratocin, Ferring Inc, 加拿大)半衰期为 40 min, 较缩宫素长 4~10 倍。国外和我国的多中心随机对照研究均表明,卡贝缩宫素(100 μ g 静脉注射)在控制选择性剖宫产术后出血与缩宫素同样有效,二者安全性相似^[35~38]。它的药理作用与缩宫素相似,卡贝缩宫素与子宫平滑肌上的缩宫素受体结合引起子宫节律性收缩并增强已有的收缩频率,增加子宫张力。静注和肌注卡贝缩宫素起效非常快,2 min 内即有子宫活性。单次静脉推注卡贝缩宫素可以保持子宫收缩(60 ± 18) min,肌注的维持时间(119 ± 69) min,是肌注催产素维持时间的 4 倍。

目前,国外上市的还有诺华公司的一种新型制剂 syntometrine(ergometrine-oxytocin)^[39],是一种缩宫素和麦角新碱的混合物。从理论上讲,该药集中了缩宫素起效快和麦角新碱作用时间长的优点,且缩宫素轻微舒张血管的作用缓和了麦角新碱引起的缩血管作用。Cochrane 的系统评价认为,与应用传统缩宫素(5U 或 10U)相比, syntometrine 减少了出血在 500~1000 mL 的产后出血的风险,但出血超过 1000 mL 的风险在两组比较差异无统计学意义;在副反应方面, syntometrine 组血压升高、恶心、呕吐等发生率显著增加,因此应权衡利弊决定是否应用。

同时也发现了一些具有拮抗缩宫素活性的缩宫素竞争性拮抗剂,如临床上已经广泛使用的保胎药阿托西班([1-(3-巯基丙酸)-2-(O-乙基-D-酪氨酸)-4-L-苏氨酸-8-L-鸟氨酸])缩宫素 atosiban^[40]。 atosiban 可以直接与缩宫素竞争缩宫素受体,抑制缩宫素和缩宫素受体结合,从而直接抑

制缩宫素作用于子宫,抑制子宫收缩。 atosiban 也可以抑制磷脂酰肌醇的水解作用,阻断第二信使的生成以及 Ca^{2+} 的活动,从而间接抑制子宫对催产素的反应,使子宫收缩得到抑制。

atosiban 作为催产素受体阻断药的代表药物已经取得了临床验证^[41~43],但仍有一定的局限性,如用药剂量偏大、用药不方便等。目前,科学家们正在研究具有更高敏感性和选择特异性的催产素受体阻断药,如 barusiban, L2371, 257, L2368, 899, L-372662, SR 49059 等,期待这些药物具有更高的特异性和敏感性,同时开发出可口服和静脉用药 2 种剂型^[44~46]。

参考文献

- 1 Dicker SE, C Tyler. Vasopressor and oxytocic activities of the pituitary glands of rats, guinea-pigs and cats and of human foetuses. *J Physiol*, 1953, 121(1): 206
- 2 Du Vigneaud V, C Ressler, S Trippett. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem*, 1953, 205(2): 949
- 3 Thibonnier M, Berti-Mattera LN, Dulin N *et al.* Signal transduction pathways of the human V1-vascular, V2-renal, V3-pituitary vasopressin and oxytocin receptors. *Prog Brain Res*, 1998, 119: 147
- 4 Kimura T, Tanizawa O, Mori K *et al.* Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature*, 1992, 356(6369): 526
- 5 Mitchell BF, X Fang, S Wong. Oxytocin: a paracrine hormone in the regulation of parturition. *Rev Reprod*, 1998, 3(2): 113
- 6 Kimura T, M Takemura, S Nomura *et al.* Expression of oxytocin receptor in human pregnant myometrium. *Endocrinology*, 1996, 137(2): 780
- 7 Rozen F, C Russo, D Banville *et al.* Structure, characterization, and expression of the rat oxytocin receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(1): 200
- 8 Ivell R, N Walther. The role of sex steroids in the oxytocin hormone system. *Mol Cell Endocrinol*, 1999, 151(1-2): 95
- 9 Murata T, E Murata, C X Liu *et al.* Oxytocin receptor gene expression in rat uterus: regulation by ovarian steroids. *J Endocrinol*, 2000, 166(1): 45
- 10 Fraefel W, Du Vigneaud V. The synthesis and pharmacological properties of [1-(delta-mercaptoprovaleric acid)]-oxytocin, a homolog of deamino-oxytocin containing a twenty-two-membered ring. *J Am Chem Soc*, 1970, 92(4): 1030
- 11 Schulz H, Du Vigneaud V. Synthesis of 1-L-penicillamine-oxytocin, 1-D-penicillamine-oxytocin, and 1-deaminopenicillamine-oxytocin, potent inhibitors of the oxytocic response of oxytocin. *J Med Chem*, 1966, 9(5): 647
- 12 Vavrek R, J M F Ferger, G A Allen *et al.* Synthesis of three oxytocin analogs related to (1-deaminopenicillamine) oxytocin possessing antioxytocic activity. *J Med Chem*, 1972, 15(2): 123
- 13 Chan W Y, R Fear, V Du Vigneaud. Some pharmacologic studies on 1-L-penicillamine-oxytocin and 1-deaminopenicillamine-oxytocin: two potent oxytocin inhibitors. *Endocrinology*, 1967, 81(6): 1267

- 14 Jarvis D ,V Du Vigneaud. The effect of decreasing the size of the ring present in deamino – oxytocin by one methylene group on its biological properties. The synthesis of 1 – mercaptoacetic acid – oxytocin. *J Biol Chem* ,1967 242(8) : 1768
- 15 Ferrier B M ,D Jarvis ,V Du Vigneaud. Deamino – oxytocin. Its isolation by partition chromatography on Sephadex and crystallization from water ,and its biological activities. *J Biol Chem* ,1965 ,240(11) : 4264
- 16 Budesinsky M ,Z Prochazka J Slaninova. Oxytocin and its analogs , methyl – substituted in ortho – meta – or para – position of aromatic ring of phenylalanine in position 2: NMR study and biological activities. *Protein Pept Lett* 2005 ,12(4) : 343
- 17 Smiech B ,R Kazmierkiewicz ,B Lammek. The influence of modification at position 2 on the side – chain conformation in oxytocin analogs. *Acta Biochim Pol* 2006 53(1) : 113
- 18 Flouret G ,W Briehier ,K Mahan *et al.* Design of potent oxytocin antagonists featuring D – tryptophan at position 2. *J Med Chem* ,1991 , 34(2) : 642
- 19 Drabarek S ,V Du Vigneaud. 2 – D – tyrosine – oxytocin and 2 – D – tyrosine – deamino – oxytocin diastereoisomers of oxytocin and deamino – oxytocin. *J Am Chem Soc* ,1965 87(17) : 3974
- 20 Majer P ,J Slaninova ,M Lebl. Synthesis of methylated phenylalanines via hydrogenolysis of corresponding 1 ,2 ,3 ,4 – tetrahydroisoquinoline – 3 – carboxylic acids. Synthesis and biological activity of oxytocin analogs with methylated phenylalanines in position 2. *Int J Pept Protein Res* ,1994 43(1) : 62
- 21 Toth G K ,K Bakos ,B Penke *et al.* Synthesis of oxytocin antagonists containing conformationally constrained amino acids in position 2. *Bioorg Med Chem Lett* ,1999 9(5) : 667
- 22 Hill P S ,W Y Chan V J Hruby. Oxytocin antagonists with changes in the Asn5 position shed light on hormone – oxytocin receptor interactions. *Int J Pept Protein Res* ,1991 38(1) : 32
- 23 Slaninova J ,L Maletinska J Vondrasek *et al.* Magnesium and biological activity of oxytocin analogues modified on aromatic ring of amino acid in position 2. *J Pept Sci* 2001 7(8) : 413
- 24 Walter R ,G Skala ,C W Smith. [5 – Aspartic acid] – oxytocin: first 5 – position neurohypophyseal hormone analogue possessing significant biological activity. *J Am Chem Soc* ,1978 ,100(3) : 792
- 25 Moore S ,A M Felix ,J Meienhofer *et al.* Pharmacological effects of introducing a double bond into a binding site of oxytocin. Analogues with L – 3 ,4 – dehydropipriline in position 7. *J Med Chem* ,1977 20(4) : 495
- 26 Barth T ,J Slaninova ,M Lebl *et al.* Effect of threonine in position 4 in oxytocin and vasotocin analogs on the time course of uterotonic response. *Endocrinol Exp* ,1987 21(3) : 191
- 27 Rosamond J D ,M F Ferger. Synthesis and some pharmacological properties of oxytocin analogues having L – thiazolidine – 4 – carboxylic acid in position 7. *J Med Chem* ,1976 ,19(7) : 873
- 28 Grzonka Z ,B Lammek ,F Kasprzykowski *et al.* Synthesis and some pharmacological properties of oxytocin and vasopressin analogues with sarcosine or N – methyl – L – alanine in position 7. *J Med Chem* ,1983 26(4) : 555
- 29 Fragiadaki M ,V Magafa ,L Borovickova *et al.* Synthesis and biological activity of oxytocin analogues containing conformationally – restricted residues in position 7. *Eur J Med Chem* 2007 42(6) : 799
- 30 Szymiest J L ,B F Mitchell ,S Wong *et al.* Synthesis of biologically active dicarba analogues of the peptide hormone oxytocin using ring – closing metathesis. *Org Lett* 2003 5(1) : 47
- 31 Szymiest J L ,B F Mitchell ,S Wong *et al.* Synthesis of oxytocin analogues with replacement of sulfur by carbon gives potent antagonists with increased stability. *J Org Chem* 2005 ,70(20) : 7799
- 32 Fragiadaki M ,V Magafa J Slaninova *et al.* Synthesis and biological evaluation of oxytocin analogues containing L – alpha – t – butylglycine [Gly(Bu)] in positions 8 or 9. *Peptides* 2003 24(9) : 1425
- 33 Magafa V ,L Borovickova J Slaninova *et al.* Synthesis and biological activity of oxytocin analogues containing unnatural amino acids in position 9: structure activity study. *Amino Acids* 2010 38(5) : 1549
- 34 Peters N C ,J J Duvetot. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2009 64(2) : 129
- 35 Borruto F ,A Treisser ,C Comparetto. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2009 280(5) : 707
- 36 Leung S W ,P S Ng ,W Y Wong *et al.* A randomised trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour. *BJOG* 2006 ,113(12) : 1459
- 37 Boucher M ,C A Nimrod ,G F Tawagi *et al.* Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double – blind randomized trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2004 26(5) : 481
- 38 Dansereau J ,A K Joshi ,M E Helewa *et al.* Double – blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* ,1999 ,180(3 Pt 1) : 670
- 39 McDonald S ,J M Abbott ,S P Higgins. Prophylactic ergometrine – oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1) : CD000201
- 40 Husslein P ,J P Quartarolo. Review of clinical experience with atosiban and the Tractocile Efficacy Assessment Survey in Europe (TREASURE) study protocol. *Int J Clin Pract* 2003 57(2) : 121
- 41 Goodwin T M ,G Valenzuela ,H Silver *et al.* Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Perinatol* ,1996 ,13(3) : 143
- 42 Bossmar T. Treatment of preterm labor with the oxytocin and vasopressin antagonist Atosiban. *J Perinat Med* 1998 26(6) : 458
- 43 Moutquin J M ,D Sherman ,H Cohen *et al.* Double – blind ,randomized ,controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ,182(5) : 1191
- 44 Reinheimer T M ,W H Bee ,J C Resendez *et al.* Barusiban ,a new highly potent and long – acting oxytocin antagonist: pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison with atosiban in a cynomolgus monkey model of preterm labor. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ,90(4) : 2275
- 45 Borthwick A D ,J Liddle. The design of orally bioavailable 2 ,5 – diketopiperazine oxytocin antagonists: From concept to clinical candidate for premature labor. *Med Res Rev* 2009 , [Epub ahead of print]
- 46 Manning M ,L L Cheng ,S Stoev *et al.* Design of peptide oxytocin antagonists with strikingly higher affinities and selectivities for the human oxytocin receptor than atosiban. *J Pept Sci* 2005 ,11(10) : 593

(本文于2010年9月9日修改回)