

芬太尼和舒芬太尼对兔离体子宫平滑肌自发性收缩的影响*

罗林丽, 吕胜[△], 罗东, 高兴蓉, 黄蔚, 倪娟

四川大学华西第二医院 麻醉科 妇女疾病与出生缺陷教育部重点实验室(成都 610041)

【摘要】 目的 观察芬太尼和舒芬太尼对兔离体子宫平滑肌自发性收缩的影响。方法 将30条(30只兔)已建立自发性规律收缩的离体兔子子宫平滑肌条随机分为对照组(C组)、芬太尼组(F组)和舒芬太尼组(S组),每组10条。记录不同浓度的芬太尼和舒芬太尼对兔离体子宫平滑肌自发性收缩强度、频率和时程的影响。**结果** 芬太尼浓度为 1×10^{-8} mol/L时,对兔离体子宫平滑肌的自发性收缩无影响。当芬太尼浓度达到 3×10^{-8} mol/L及以上时子宫平滑肌的收缩强度明显下降($P < 0.05$),当浓度 $\geq 3 \times 10^{-7}$ mol/L时,可抑制子宫平滑肌的收缩强度、频率和时程均达50%以上($P < 0.05$)。舒芬太尼浓度 $\geq 1 \times 10^{-7}$ mol/L时,可抑制子宫平滑肌收缩时程达50%以上($P < 0.05$)。与舒芬太尼组比较,当芬太尼浓度 $\geq 3 \times 10^{-8}$ mol/L时,子宫平滑肌自发性收缩强度差异有统计学意义($P < 0.05$);当浓度 $\geq 3 \times 10^{-7}$ mol/L时,子宫平滑肌自发性收缩频率差异有统计学意义($P < 0.05$);当浓度为 1×10^{-7} 和 1×10^{-5} mol/L时,子宫平滑肌自发性收缩时程差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 芬太尼呈浓度依赖性抑制兔离体子宫平滑肌的自发性规律收缩。高浓度舒芬太尼可导致离体兔子子宫平滑肌的自发性规律收缩的时程缩短,但对子宫平滑肌的自发性规律收缩的强度和频率无影响。

【关键词】 阿片类药物 芬太尼 舒芬太尼 子宫平滑肌

The Effect of Surfentanyl and Fentanyl at Rhythmic Spontaneous Contraction on Isolated Rabbits Uterine Smooth Muscles LUO Lin-li, LV Sheng[△], LUO Dong, GAO Xing-rong, HUANG Wei, NI Juan. Department of Anesthesiology, West China Second Hospital, Sichuan University; Key Laboratory of Obstetric Gynecologic and Pediatric Diseases and Birth Defects of Ministry of Education, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: xtfy-lvsheng@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of surfentanyl and fentanyl on spontaneous contractions of isolated uterine smooth muscles of rabbits. **Methods** Thirty isolated uterine smooth muscles strips of rabbits with rhythmic spontaneous contraction were randomly divided into three groups: control group ($n=10$) fentanyl group ($n=10$) and surfentanyl group ($n=10$). The effects of fentanyl and surfentanyl on spontaneous contractions intensity, frequency and duration of isolated uterine smooth muscles of rabbits in different concentrations were monitored. **Results** There were no effect on the spontaneous contraction of isolated uterine muscles of rabbits at the concentration of 1×10^{-8} mol/L in fentanyl group. The spontaneous contraction intensity was decreased significantly when the concentration of fentanyl more than 3×10^{-8} mol/L ($P < 0.05$). The spontaneous contraction intensity, frequency and duration was inhibited more than 50% when the concentration of fentanyl more than 3×10^{-7} mol/L ($P < 0.05$). And the spontaneous contraction duration was inhibited more than 50% when the concentration of surfentanyl more than 1×10^{-7} mol/L ($P < 0.05$). Compared with surfentanyl group, there were significant difference on spontaneous contraction intensity when the concentration of fentanyl more than 3×10^{-8} mol/L ($P < 0.05$). Difference on frequency, more than 3×10^{-8} mol/L ($P < 0.05$) and difference on duration, at the concentration of 1×10^{-7} and 1×10^{-7} mol/L ($P < 0.05$). **Conclusion** Fentanyl restrained the spontaneous contractions of isolated uterine smooth muscles of rabbits in concentration-dependent manner. Surfentanyl could reduce the spontaneous contractions duration on isolated uterine smooth muscles of rabbits. But there were no effect on frequency and duration.

【Key words】 Opioids Fentanyl Surfentanyl Uterine muscle

阿片类药物因其确切的镇痛效果已被广泛应用

于产科手术麻醉、术后镇痛及分娩镇痛。尤其是随着舒适医疗的发展,芬太尼和舒芬太尼已广泛用于产科分娩镇痛,成为自然分娩产妇减轻疼痛的主要药物。近年来有动物实验提示:某些阿片类药物对

* 四川省卫生厅项目(No. 20053)资助

[△] 通讯作者, E-mail: xtfy-lvsheng@163.com

大鼠子宫平滑肌的自主收缩力有影响^[1,2]。因而有可能引起宫缩乏力、产程延长和产后出血等并发症。本研究拟通过观察阿片类镇痛药物芬太尼和舒芬太尼对兔离体子宫平滑肌自主收缩力的影响,探讨芬太尼和舒芬太尼对兔离体子宫平滑肌作用的有效浓度及可能机制,为临床分娩镇痛安全使用阿片类药物提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物、药物与主要仪器设备

雌性成年家兔 30 只,体质量 2.5~3 kg,由四川大学实验动物中心提供。芬太尼(湖北宜昌人福制药有限公司,批号:100915),舒芬太尼(湖北宜昌人福制药有限公司,批号:20101206),BL-E450 型生物实验系统(成都泰盟仪器厂),泰盟 HV-4 离体灌注系统(成都泰盟仪器厂),离体器官恒温浴槽(成都仪器厂)。

1.2 实验方法

1.2.1 子宫肌肉标本采集 断颈处死家兔后立即开腹取出管状子宫,小心解剖子宫,取子宫肌肉标本保存在预冷的 PSS 液中。将肌肉制成长 10 mm,厚 2 mm 左右大小,放入装有 20 mL PSS 液的 37 °C 恒温玻璃浴槽中,并持续充入由 95% O₂ 和 5% CO₂ 组成的混合气体(pH7.4),孵育 30 min。

1.2.2 实验分组 更换浴槽中的浸液,将肌肉一端连在固定于浴槽底部玻勾上的金属钩上,另一端连 Power Lab/4sp 型等张收缩换能器的连动杆上,开通 BL-E450 生物机能实验系统,给予 2 g 初始张力并记录肌肉的收缩情况。大约经过 30 min,肌肉出现自发性规律收缩(稳定的收缩强度、频率和时程)^[3]。将已建立自发性规律收缩,且收缩强度 ≥ 1.5 g 的肌肉 30 条,用随机数字表法随机分为空白对照组(C 组)、芬太尼组(F 组)、舒芬太尼组(S 组),每组 10 条肌肉。

1.2.3 芬太尼和舒芬太尼对子宫平滑肌张力的影响 按其分组分别进行干预。C 组:不进行任何处理,观察离体子宫平滑肌自律性收缩的规律,观察时间大于 90 min。F 组:肌肉出现自发性规律收缩 15 min 后,以浓度累加的方式在浴槽的 PSS 液中加入芬太尼,使终浓度分别为 1×10^{-8} 、 3.5×10^{-8} 、 1×10^{-7} 、 3.5×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 3.5×10^{-6} 、 1×10^{-5} mol/L。S 组:肌肉出现自发性规律收缩 15 min 后,以浓度累加的方式在浴槽的 PSS 液中加入舒芬太尼,使终浓度分别为 1×10^{-8} 、 3.5×10^{-8} 、 1×10^{-7} 、

3.5×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 3.5×10^{-6} 和 1×10^{-5} mol/L,每种浓度加药间歇以观察到 3 个以上波形为标准,监测子宫平滑肌收缩的强度、频率、时程。为了消除肌肉间收缩不同造成的影响,每条肌肉均以自身作对照,将未加药前的收缩强度、频率和时程的均值定义为基础值,用 100% 表示,处理后 3 个指标均用与基础值的百分比来表示^[4],直致肌肉收缩出现抑制达 50% 以上(收缩的强度为基础值的 50% 或小于 50%),则认为子宫平滑肌自律性收缩受到抑制。

1.3 统计学方法

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。不同浓度阿片类药物对子宫平滑肌自发性收缩力的比较采用单因素方差分析,计量资料组间比较采用两样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 兔离体子宫平滑肌收缩

兔子宫平滑肌在恒温玻璃浴槽中平衡 30 min 后,给予 2 g 张力经过 90 min 后,可观察到离体子宫平滑肌产生规律的自发性收缩,有稳定的收缩强度、频率和时程,见图 1。

2.2 芬太尼和舒芬太尼对兔子宫平滑肌自发性收缩力的影响

当芬太尼浓度为 1×10^{-8} mol/L 时对子宫平滑肌自发性收缩力无影响,随着芬太尼浓度的增加,对子宫平滑肌自发性收缩的抑制作用加强,子宫平滑肌收缩强度呈现出浓度依赖性降低,表现为收缩强度下降、收缩频率减慢、收缩时程缩短,见图 2。当芬太尼浓度达到 3×10^{-8} mol/L 及以上时子宫平滑肌的收缩强度明显下降,与加药前和浓度为 1×10^{-8} mol/L 相比差异有统计学意义($P < 0.05$),当芬太尼浓度为 3×10^{-7} mol/L 时可抑制子宫平滑肌的收缩强度达 50% 以上,各浓度点之间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。当芬太尼浓度达到 3×10^{-7} mol/L 时子宫平滑肌的收缩频率明显下降,抑制子宫平滑肌收缩频率达 50% 以上,与加药前、 1×10^{-8} 、 3×10^{-8} 和 1×10^{-7} mol/L 浓度点相比差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 3×10^{-6} 和 1×10^{-5} mol/L 与 3×10^{-7} 和 1×10^{-6} mol/L 浓度点相比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。当芬太尼浓度达到 3×10^{-7} mol/L 及以上时子宫平滑肌的收缩时程均明显下降,抑制子宫平滑肌收缩时程达 50% 以上,与加药前、 1×10^{-8} 、 3×10^{-8} 和 1×10^{-7} mol/L 浓度点相比差异有统计学意义

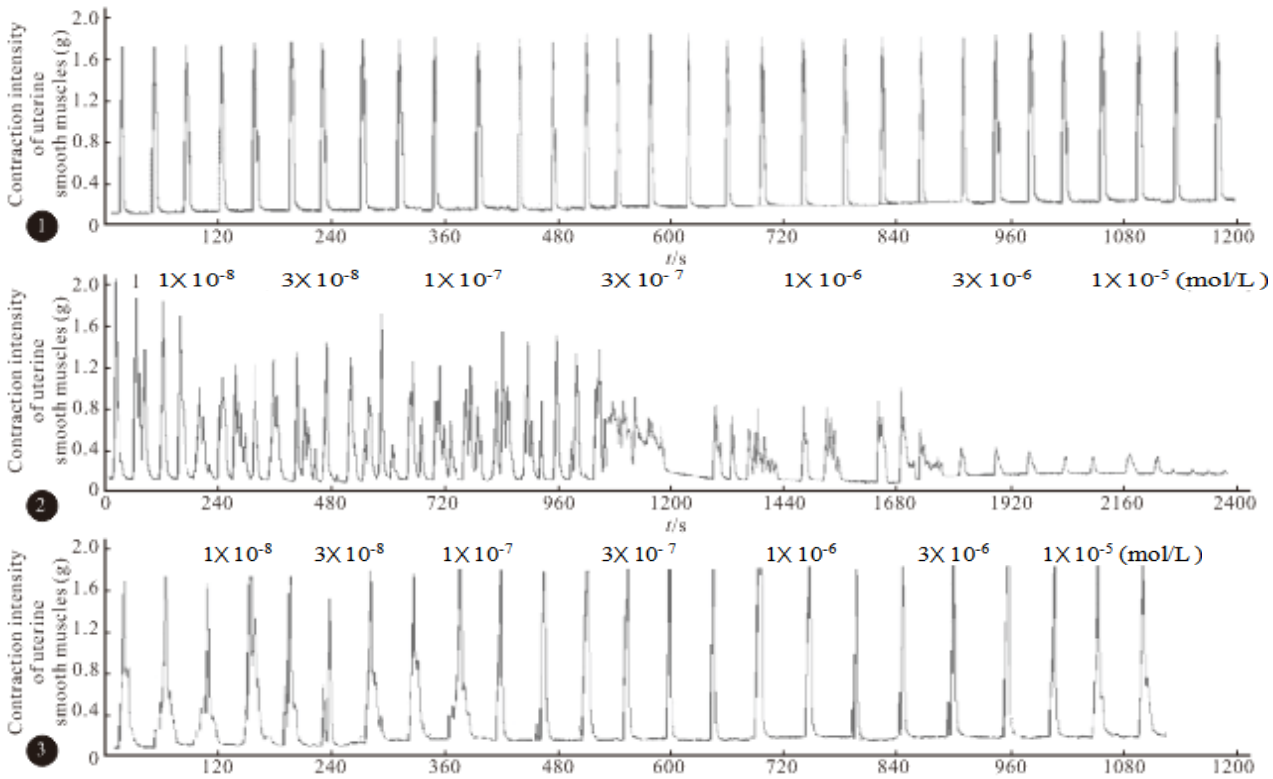


图 1 兔离体子宫平滑肌的自发性规律收缩

图 2 芬太尼 (mol/L) 对兔离体子宫平滑肌自发性规律收缩的影响

图 3 舒芬太尼

(mol/L) 对兔离体子宫平滑肌自发性规律收缩的影响

Fig 1 Rhythmic spontaneous contraction on isolated uterine smooth muscles of rabbits

Fig 2 The effect of fentanyl at rhythmic spontaneous

contraction on isolated uterine smooth muscles of rabbits fentanyl (mol/L)

Fig 3 The effect of surfentanyl at rhythmic spontaneous

contraction on isolated uterine smooth muscles of rabbits surfentanyl (mol/L)

表 1 芬太尼和舒芬太尼对兔离体子宫平滑肌自发性收缩强度的影响 (% , $\bar{x} \pm s$)

Table 1 The effect of surfentanyl and fentanyl at rhythmic spontaneous contraction intensity on isolated uterine smooth muscles of rabbits (% , $\bar{x} \pm s$)

Concentration (mol/L)	Group F	Group S	P
0	100 ± 0.0	100 ± 0.0	—
1 × 10 ⁻⁸	88.3 ± 2.1	96.7 ± 1.8	0.554
3 × 10 ⁻⁸	70.9 ± 6.6 *	97.5 ± 1.2	0.037
1 × 10 ⁻⁷	63.4 ± 7.0 *	96.4 ± 2.2	0.012
3 × 10 ⁻⁷	42.0 ± 2.7 *	96.7 ± 1.7	0.008
1 × 10 ⁻⁶	38.2 ± 4.3 *	96.9 ± 1.3	0.006
3 × 10 ⁻⁶	22.6 ± 2.9 *	97.3 ± 1.0	0.018
1 × 10 ⁻⁵	7.2 ± 2.2 *	92.2 ± 1.8	0.016

* P < 0.05, pairwise comparison in same group

(P < 0.05); 其中 3 × 10⁻⁶ 和 1 × 10⁻⁵ mol/L 浓度点与 3 × 10⁻⁷ 和 1 × 10⁻⁶ mol/L 浓度点相比差异有统计学意义 (P < 0.05), 3 × 10⁻⁶ 和 1 × 10⁻⁵ mol/L 浓度点之间差异也有统计学意义 (P < 0.05)。见表 3。

在观察浓度范围内舒芬太尼对子宫平滑肌自发性收缩强度和频率均无明显影响 (P 均 > 0.05), 但当舒芬太尼浓度 ≥ 1 × 10⁻⁷ mol/L 时, 子宫平滑肌

收缩时程与加药前、1 × 10⁻⁸ 和 3 × 10⁻⁸ mol/L 浓度点相比缩短, 抑制子宫平滑肌收缩时程均达 50% 以上 (P < 0.05), 但子宫平滑肌收缩时程的改变并不随着舒芬太尼浓度的增加而变化, 见图 3、表 3。

表 2 芬太尼和舒芬太尼对兔离体子宫平滑肌自发性收缩频率的影响 (% , $\bar{x} \pm s$)

Table 2 The effect of surfentanyl and fentanyl at rhythmic spontaneous contraction frequency on isolated uterine smooth muscles of rabbits (% , $\bar{x} \pm s$)

Concentration (mol/L)	Group F	Group S	P
0	100 ± 0.0	100 ± 0.0	—
1 × 10 ⁻⁸	97.3 ± 1.3	97.3 ± 1.3	0.676
3 × 10 ⁻⁸	95.9 ± 2.0	97.1 ± 1.5	0.470
1 × 10 ⁻⁷	96.2 ± 1.9	97.5 ± 1.3	0.108
3 × 10 ⁻⁷	48.9 ± 4.5 *	96.9 ± 1.8	0.014
1 × 10 ⁻⁶	42.8 ± 5.1 *	97.6 ± 1.6	0.002
3 × 10 ⁻⁶	38.0 ± 3.6 * △	97.2 ± 1.2	0.012
1 × 10 ⁻⁵	38.2 ± 6.0 * △	95.5 ± 1.2	0.001

* P < 0.5, vs. 0, 1 × 10⁻⁸ mol/L, 3 × 10⁻⁸ mol/L and 1 × 10⁻⁷ mol/L in same group; △ P < 0.05, vs. 3 × 10⁻⁷ mol/L and 1 × 10⁻⁶ mol/L in same group

组间比较,当芬太尼浓度 $\geq 3 \times 10^{-8}$ mol/L 时,各浓度点子宫平滑肌自发性收缩强度与舒芬太尼组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。当芬太尼浓度 $\geq 3 \times 10^{-7}$ mol/L 时,各浓度点子宫平滑肌自发性收缩频率与舒芬太尼组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。当芬太尼浓度为 1×10^{-7} 和 1×10^{-5} mol/L 时,子宫平滑肌自发性收缩时程与舒芬太尼组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 芬太尼和舒芬太尼对兔离体子宫平滑肌自发性收缩时程的影响($\%, \bar{x} \pm s$)

Table 3 The effect of surfentanyl and fentanyl at rhythmic spontaneous contraction duration on isolated uterine smooth muscles of rabbits ($\%, \bar{x} \pm s$)

Concentration (mol/L)	Group F	Group S	P
0	100 \pm 0.0	100 \pm 0.0	—
1×10^{-8}	96.6 \pm 2.0	96.9 \pm 1.5	0.104
3×10^{-8}	96.4 \pm 1.5	95.1 \pm 3.4	0.063
1×10^{-7}	96.1 \pm 1.8	44.2 \pm 3.5 Δ	0.041
3×10^{-7}	44.7 \pm 7.2 Δ	46.6 \pm 3.4 Δ	0.059
1×10^{-6}	42.3 \pm 8.9 Δ	46.0 \pm 2.9 Δ	0.078
3×10^{-6}	37.2 \pm 6.1 Δ 、 $\&$	46.6 \pm 4.6 Δ	0.873
1×10^{-5}	25.0 \pm 4.6 Δ 、 $\&$ 、 Δ 、 Δ	47.2 \pm 2.2 Δ	0.047

$\Delta P < 0.05$, vs. 0, 1×10^{-8} mol/L, 3×10^{-8} mol/L and 1×10^{-7} mol/L in same group; $\&$ - $P < 0.05$, vs. 3×10^{-7} mol/L and 1×10^{-6} mol/L in same group; $\Delta \Delta P < 0.05$, vs. 3×10^{-6} mol/L in same group

3 讨论

子宫平滑肌具有主动、自发性收缩活动的特点,为离体研究药物对子宫平滑肌自发性收缩的影响提供了生物学基础。因子宫平滑肌的收缩活动受多方面因素的影响,例如活体的激素水平、营养状态,标本采集过程等,因此子宫平滑肌出现规律宫缩后在不同个体和不同物种之间存在差异,表现为不同的收缩曲线。

研究显示,阿片类药物可以影响动物子宫平滑肌的收缩。Kayacan 等^[5]发现哌替啶对妊娠大鼠子宫平滑肌具有兴奋作用,而吗啡仅对非妊娠大鼠子宫平滑肌具有抑制作用,对妊娠大鼠子宫平滑肌没有影响。瑞芬太尼对妊娠子宫平滑肌抑制作用较轻,甚至可以用于全身性分娩镇痛^[6,7]。Yoo 等^[8]认为阿片类药物对子宫平滑肌收缩的影响主要取决于物种、激素水平和阿片药物的种类。兔和人子宫平滑肌结构具有相似性,对某些阿片类药物的反应也具有相似性,但目前阿片类药物对兔子宫平滑肌自发性规律收缩影响的研究仍然较少。

临床上,各种阿片类药物已被广泛应用于剖宫产麻醉、分娩镇痛等领域。芬太尼和舒芬太尼是临床常用的阿片类镇痛药,由于舒芬太尼与芬太尼相比具有呼吸抑制轻、镇痛作用强、对循环影响小的特点,近年来有逐步取代芬太尼的趋势。研究证实,舒芬太尼的效价强度是芬太尼的 10 倍,为了组间方便比较,本研究采用了相同的浓度值。本研究发现,当芬太尼浓度 $\geq 3 \times 10^{-7}$ mol/L 时可抑制子宫平滑肌的收缩,表现为收缩强度降低、频率减慢和时程缩短,这种抑制作用表现为浓度依赖性。这一结果的意义在于,高浓度的芬太尼用于全身麻醉或分娩镇痛时,可能会引起子宫平滑肌收缩抑制而导致产程延长或产后出血增加。但是,临床接受硬膜外或静脉自控镇痛的产妇,血浆芬太尼浓度为 0.4 ng/mL (1.2×10^{-9} mol/L) 至 0.8 ng/mL (2.4×10^{-9} mol/L)。这个血浆浓度远小于本研究抑制子宫平滑肌的阿片类药物浓度。

舒芬太尼的效价强度是芬太尼的 10 倍,因此,临床使用的舒芬太尼的血浆浓度更是远远小于可导致子宫平滑肌收缩抑制的浓度。此外,阿片类药物入血后大量与血浆蛋白结合,游离阿片类药物浓度降低。因此临床使用浓度的阿片类药物几乎不可能引起子宫平滑肌收缩抑制而导致产程延长或产后出血增加。本研究也表明,仅当舒芬太尼浓度 $\geq 1 \times 10^{-7}$ mol/L 时,可导致子宫平滑肌收缩时程明显缩短,但舒芬太尼在观察浓度范围内均不会对子宫平滑肌收缩的强度和频率造成影响,甚至在 1×10^{-5} mol/L 的高浓度时也未对子宫平滑肌的自主性收缩强度造成明显影响,因此,舒芬太尼在分娩镇痛和产科术后镇痛的使用方面具有独特的优势。

阿片类药物抑制兔子宫平滑肌自发性收缩的机制目前尚不清楚,研究发现芬太尼对离体子宫平滑肌的抑制作用不能被纳洛酮拮抗,据此推测阿片类药物抑制子宫平滑肌自发性收缩的机制可能与 μ -受体无关^[8]。子宫自发性收缩主要依赖于细胞质中游离钙的浓度。研究发现降低细胞内钙离子的药物可以抑制子宫平滑肌的收缩活动^[9]。阿片类药物对细胞内钙离子浓度的影响已经在其他组织平滑肌中作过研究,研究发现芬太尼通过降低细胞内钙离子浓度和肌丝对钙离子的敏感性来降低大鼠心肌收缩力^[10]。亮氨酸脑啡肽这种阿片类激动剂可以降低大鼠心肌钙通道电流^[11]。那么,阿片类药物对兔子宫平滑肌的抑制作用也可能与其对细胞内钙离子的调节作用有关,这需要进一步的实验证明。

总之, 芬太尼以浓度依赖的方式抑制兔离体子宫平滑肌的自发性规律收缩。高浓度舒芬太尼可导致离体兔子子宫平滑肌的自发性规律收缩的时程缩短, 但对子宫平滑肌的自发性规律收缩的强度和频率无影响。

参 考 文 献

- 1 Nacitarhan C, Sadan G, Kayacan N, *et al.* The effects of opioids, local anesthetics and adjuvants on isolated pregnant rat uterine muscles. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2007; 29(4):273-276.
- 2 Douglas AJ, Clarke G, MacMillan SJ, *et al.* Effects of the kappa-opioid agonist U50, 488 on parturition in rats. *Br J Pharmacol*, 1993; 109(1):251-258.
- 3 罗 东, 王泉云, 黄 蔚等. 异丙酚对人离体子宫肌自发性收缩的影响. *四川大学学报(医学版)*, 2004; 35(5):665-670.
- 4 Shin YK, Collea JV, Kim YD. The effect of glucagons on spontaneous contractility of isolated pregnant uterine muscle. *Obstet Gynecol*, 1996; 88(5):867.
- 5 Kayacan N, Ertugrul F, Arici G, *et al.* In vitro effects of opioids on pregnant uterine muscle. *Adv Ther*, 2007; 24(2):368-375.

- 6 Evron S, Ezri T. Options for systemic labor analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007; 20(3):181-185.
- 7 Volmanen P, Sarvela J, Akural EI, *et al.* Intravenous remifentanyl vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008; 52(2):249-255.
- 8 Yoo KY, Lee J, Kim HS, *et al.* The effects of opioids on isolated human pregnant uterine muscles. *Anesth Analg*, 2001; 92(4):1006-1009.
- 9 Zhang X, Wang L, Xu L, *et al.* Effects of atracylodes macrocephala on the cytomembrane Ca^{2+} -activated K^{+} currents in cells of human pregnant myometrial smooth muscles. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2008; 28(2):200-203.
- 10 Kanaya N, Zakhary DR, Murray PA, *et al.* Differential effects of fentanyl and morphine on intracellular Ca^{2+} transients and contraction in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology*, 1998; 89:1532-1542.
- 11 Andrade A, Denome S, Jiang YQ, *et al.* Opioid inhibition of N-type Ca^{2+} channels and spinal analgesia couple to alternative splicing. *Nat Neurosci*, 2010; 13(10):1249-1256.

(2012-07-20 收稿, 2012-10-17 修回)

编辑 沈 进

(上接第 195 页)

参 考 文 献

- 1 Lim BH, Cho BI, Kim YN, *et al.* Overexpression of nicotinamide N-methyltransferase in gastric cancer tissues and its potential post-translational modification. *Exp Mol Med*, 2006; 38(5):455-465.
- 2 Roessler M, Rollinger W, Palme S, *et al.* Identification of nicotinamide N-methyltransferase as a novel serum tumor marker for colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2005; 11(18):6550-6557.
- 3 牟 霞, 陈 瑶, 王穗海等. NNMT 真核表达载体的构建并转染 SMMC7721 肝癌细胞株. *热带医学杂志*, 2009; 9(2):132-134.
- 4 Sartini D, Muzzonigro G, Milanese G, *et al.* Identification of nicotinamide N-methyltransferase as a novel tumor marker for renal clear cell carcinoma. *J Urol*, 2006; 176(5):2248-2254.
- 5 Xu J, Moatamed F, Caldwell JS, *et al.* Enhanced expression of nicotinamide N-methyltransferase in human papillary thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88(10):4990-4996.
- 6 Roessler M, Rollinger W, Palme S, *et al.* Identification of nicotinamide N-methyltransferase as a novel serum tumor marker for colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2005; 11(18):6550-6557.
- 7 Xu J, Capezzone M, Xu X, *et al.* Activation of nicotinamide

N-methyltransferase gene promoter by hepatocyte nuclear factor-1 beta in human papillary thyroid cancer cells. *Mol Endocrinol*, 2005; 19(2):527-539.

- 8 Yao M, Tabuchi H, Nagashima Y, *et al.* Gene expression analysis of renal carcinoma; adipose differentiation-related protein as a potential diagnostic and prognostic biomarker for clear-cell renal carcinoma. *J Pathol*, 2005; 205(3):377-387.
- 9 Tomida M, Mikami I, Takeuchi S, *et al.* Serum levels of nicotinamide N-methyltransferase in patients with lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009; 135(9):1223-1229.
- 10 Wu Y, Siadaty MS, Berens ME, *et al.* Overlapping gene expression profiles of cell migration and tumor invasion in human bladder cancer identify metallothionein 1E and nicotinamide N-methyltransferase as novel regulators of cell migration. *Oncogene*, 2008; 27(52):6679-6689.
- 11 Kim J, Hong SJ, Lim EK, *et al.* Expression of nicotinamide N-methyltransferase in hepatocellular carcinoma is associated with poor prognosis. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009; 16(2):20-28.
- 12 D'Andrea FP, Safwat A, Kassem M, *et al.* Cancer stem cell overexpression of nicotinamide N-methyltransferase enhances cellular radiation resistance. *Radiother Oncol*, 2011; 99(3):373-378.

(2012-07-26 收稿, 2012-11-06 修回)

编辑 吕 熙