

盐酸羟考酮联合用药术后自控镇痛研究进展[△]

雷洁昕^{1*}, 陈鹏², 陈富超³ (1. 武汉大学人民医院内分泌科, 湖北 武汉 430060; 2. 武汉大学人民医院药学部, 湖北 武汉 430060; 3. 湖北医药学院附属东风医院药学部, 湖北 十堰 442008)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)11-1404-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.11.028

摘要 盐酸羟考酮是一种半合成阿片类药物,常与其他类型镇痛药联合用于术后自控镇痛。本文就近年来国内外关于盐酸羟考酮联合用药术后自控镇痛的用药情况进行综述,主要探讨盐酸羟考酮联合用药用于术后静脉自控镇痛、硬膜外自控镇痛及外周神经阻滞镇痛等方面的研究现状,为临床术后镇痛合理用药提供相关依据。

关键词 盐酸羟考酮; 稳定性; 联合用药; 多模式镇痛

Progress of Oxycodone Hydrochloride Combined with Other Drugs of Postoperative Patient-Controlled Analgesia[△]

LEI Jiexin¹, CHEN Peng², CHEN Fuchao³ (1. Dept. of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Wuhan 430060, China; 2. Dept. of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Wuhan 430060, China; 3. Dept. of Pharmacy, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442008, China)

ABSTRACT Oxycodone hydrochloride is a kind of semi-synthetic opioid, and is widely combined with other drugs for the use of postoperative patient-controlled analgesia. This thesis reviews the use of oxycodone hydrochloride combined with other drugs of postoperative patient-controlled analgesia at home and abroad in recent years, and discusses the current status of research on the use of oxycodone hydrochloride combined with other drugs of postoperative patient-controlled analgesia, epidural self-administered analgesia and peripheral nerve block analgesia to provide the relevant basis for the rational use of clinical postoperative analgesia.

KEYWORDS Oxycodone hydrochloride; Compatibility; Drug combination; Multimode analgesia

术后疼痛是一种常见的临床症状,会严重影响患者的心理情绪和治疗效果,因此,常使用镇痛药进行治疗。盐酸羟考酮是一种阿片类镇痛药,具有 μ 受体和 κ 受体双重激动效果,其镇痛机制与吗啡相似,主要通过刺激中枢神经系统内的阿片受体而发挥其药理作用,镇痛效力中等,镇痛效价也与吗啡相当^[1-2]。近期的研究结果显示,临床上对于术后疼痛,已广泛开展了盐酸羟考酮用于患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)的治疗。PCA根据给药途径,可以分为患者静脉自控镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)、患者硬膜外自控镇痛(patient-controlled epidural analgesia, PCEA)和患者神经自控镇痛(patient-controlled nerve analgesia, PCNA)等。目前,羟考酮多与曲马多、氟比洛芬酯、芬太尼、舒芬太尼和甲磺酸罗哌卡因等不同类型镇痛药联合用于PCA在麻醉镇痛领域有大量的文献报道^[3-4]。本文就盐酸羟考酮联合用药的研究现状进行归纳与分析,总结存在的问题,为保障临床合

理用药提供一定依据。

1 盐酸羟考酮联合用药在术后PCIA方面的应用

1.1 盐酸羟考酮与芬太尼联合应用

芬太尼是一种强效麻醉性镇痛药,属于 μ 型阿片受体激动剂,目前已被广泛用于临床术后PCIA,单纯使用虽然能通过激动 μ 受体发挥有效镇痛作用,但存在一定的免疫抑制作用,会对术后创伤应激反应较重患者的免疫功能产生一定的损害效应,因此限制了其使用^[5]。盐酸羟考酮作为 μ 受体和 κ 受体的双重激动剂,其镇痛效果明显优于芬太尼,且不会引发免疫抑制的不良反应。因此,采用盐酸羟考酮与芬太尼联合用于术后PCIA,不仅可以实现 μ 受体激动剂和 κ 受体激动剂的药物协同效应,达到提高单一用药镇痛效果的目的;同时能降低单一用药造成的免疫抑制,减少药物剂量。有研究采用盐酸羟考酮联合芬太尼对直肠癌根治术、腹腔镜手术和胃肠开腹术等术后患者进行PCIA,其镇痛和镇静疗效均提高了约50%,且不良反应更小^[6-8]。

1.2 盐酸羟考酮与舒芬太尼联合应用

舒芬太尼是一种新型人工合成的纯 μ 受体激动型镇痛

[△] 基金项目:湖北省卫生计生科技基金项目(No. WJ2015MB290);十堰市科技计划项目(No. 16Y66)

* 护师。研究方向:循证护理、临床护理与合理用药。E-mail: 597155820@qq.com

药,属于芬太尼 N-4 位噻吩基衍生物,其镇痛作用为芬太尼的 5~10 倍,镇痛持续时间更长,且没有蓄积作用,因此被广泛用于中重度疼痛的静脉自控镇痛治疗^[9]。但是,单纯使用舒芬太尼进行静脉自控镇痛时,容易产生与剂量相关的不良反应,如术后恶心呕吐(postoperation nausea and vomiting, PONV)、呼吸抑制和皮肤瘙痒等;同时,老年患者使用后,由于自身代谢能力较弱,也易引起体内药物蓄积,增加了过度镇静等风险。盐酸羟考酮属于纯阿片受体激动剂,对脑具有高度亲和力,因此可穿透血-脑脊液屏障,可短时间内发挥镇静和镇痛药效,与舒芬太尼联合用于术后 PCIA,不仅能减少镇痛药的剂量,还能降低药源性不良反应发生风险。张柏银等^[10]、黎村艳等^[11]和钞海莲等^[12]采用盐酸羟考酮(5~20 mg)复合舒芬太尼(50~100 μg)进行 PCIA,并与单纯使用盐酸羟考酮或舒芬太尼进行对照,结果显示,与单一用药组比较,联合用药组患者的疼痛视觉模拟评分、Ramsay 镇静评分及不良反应发生率均较低,且镇痛满意度更高。

1.3 盐酸羟考酮与氟比洛芬酯联合应用

氟比洛芬酯是一种非甾体类靶向抗炎药,其镇痛的药理机制为主要通过抑制脊髓和外周环氧合酶(cyclooxygenase, cox)的活性,从而降低前列腺素的合成,以达到镇痛、抗炎和解热的作用,但其镇痛效果具有“封顶效应”,单一用药时无法充分缓解重症患者术后疼痛,故多与其他阿片类镇痛药联合应用^[13]。祖翠华^[14]、何双亮等^[15]、尚宇等^[16]和连祥基等^[17]采用氟比洛芬酯复合盐酸羟考酮用于骨科手术、乳腺癌改良根治术、胸外手术及腹部手术等术后 PCIA,结果表明,与单纯使用盐酸羟考酮或氟比洛芬酯相比,联合用药时,患者嗜睡、恶心等不良反应发生率明显降低。

1.4 盐酸羟考酮与丙泊酚联合应用

丙泊酚是一种临床常用的静脉麻醉药,因其起效快速、具有短效诱导麻醉作用,因此常被用于临床麻醉诱导和麻醉维持。临床研究结果表明,丙泊酚通常可用于各种短小手术,术后该药能及时代谢,停药后身体恢复迅速,不良反应较小。丙泊酚没有明显的镇痛作用,临床中通常需复合一定剂量的阿片类药物,如芬太尼、舒芬太尼,但复合后对于宫腔镜手术疼痛及牵涉其他脏器部位的疼痛(内脏疼痛)效果较差^[18]。盐酸羟考酮的药理作用靶器官主要为中枢神经系统和平滑肌,是唯一的 μ、κ 双受体激动剂,κ 受体激动剂能有效调节内脏疼痛,因此,相较于其他阿片类药物,盐酸羟考酮对内脏疼痛的缓解效果更优。丙泊酚与盐酸羟考酮联合应用,在理论上可优势互补、降低不良反应发生率。有研究采用丙泊酚复合盐酸羟考酮用于无痛人流术、宫腔镜手术和无痛纤维结肠镜手术等术后 PCIA,结果显示,与任何单一用药组相比,联合用药组患者的丙泊酚用量和术后内脏疼痛评分均显著降低,且无潜在的窒息性呼吸抑制发生^[19-21]。

1.5 盐酸羟考酮与地佐辛联合应用

地佐辛是一种新型强效阿片类镇痛药,具有阿片受体激动-拮抗双重作用,可部分激动 μ 受体和完全激动 κ 受体,激动 κ 受体后可发挥其镇痛效应,镇痛效价为哌替啶的 5 倍,

镇痛效力与吗啡相当;由于服用后的不良反应较少,无成瘾性和依耐性,地佐辛一直被用于临床麻醉及术后镇痛^[22]。为了使术后有更佳的镇痛作用,张进法等^[23]和金娟等^[24]采用盐酸羟考酮(5~20 mg)复合地佐辛(5 mg)用于术后 PCIA,以单用地佐辛或枸橼酸芬太尼作为对照,研究数据表明,盐酸羟考酮联合地佐辛用于术后 PCIA 具有较好的镇痛效果,且不增加不良反应风险。

1.6 盐酸羟考酮与曲马多联合应用

曲马多是一种兼具双重镇痛机制的中枢镇痛药,具有非阿片和弱阿片样物质性质,其镇痛的药理机制主要是通过激动 μ 受体,对神经单胺传导通路进行调节,从而抑制疼痛;同时,可以削弱神经元突触对去甲肾上腺素的再摄取作用,并有效提高神经元胞外 5-羟色胺浓度,阻断痛觉传递,以产生镇痛作用。曲马多的镇痛强度中等,其活力仅为吗啡的 1/10~1/8^[25]。但该药在镇痛过程中不会诱导呼吸抑制,并且依赖性小,镇痛作用持久。因此,依据多模式镇痛理论,2 种镇痛机制不同的药物如曲马多与盐酸羟考酮联合应用可起协同镇痛作用,还能降低不良反应发生率。临床研究结果表明,曲马多与盐酸羟考酮联合镇痛方案是可行且有效的,不仅减少了二者用量,而且在抑制皮肤瘙痒、PONV 及嗜睡等方面更具优越性,提高了术后 PCIA 的质量^[26-28]。

1.7 盐酸羟考酮与帕瑞昔布钠联合应用

帕瑞昔布钠是一种选择性 COX-2 抑制剂,属于经典的非甾体解热镇痛药,主要通过下调 COX-2 活性,阻断花生四烯酸转化为前列腺素,从而达到抗炎、镇痛和解热作用^[29]。帕瑞昔布钠镇痛持久、起效快,适宜与阿片类药物复合用于短期术后疼痛的治疗,在保持同等镇痛效力的同时,由于减少了阿片类药物用量,其不良反应发生率可明显降低。张艳阁^[30]采用帕瑞昔布钠(40 mg)与盐酸羟考酮(0.6 mg/kg)联合用于腹腔镜胆囊切除术后 PCIA,有效克服了单药镇痛强度不足或高不良反应风险等缺点,显著提高了疼痛患者的镇痛满意度。

1.8 盐酸羟考酮与右美托咪定联合应用

盐酸右美托咪定为 α₂ 肾上腺素能受体选择性激动剂,其对 α₂ 受体亲和力为对 α₁ 受体亲和力的 1 620 倍;由于可激动中枢和外周的 α₂ 受体,可产生镇痛、镇静和催眠等作用,还可抑制交感神经,对脏器损伤产生的钝痛起到保护作用。研究结果显示,盐酸右美托咪定持续输注能够减少所用阿片类药物的剂量,减少术后镇痛药物用量;同时,能够降低术中炎症因子的释放,减轻术后炎症反应^[31-32]。王秀芹等^[33]运用盐酸羟考酮复合盐酸右美托咪定用于胸腔镜术后 PCIA,镇痛数据显示,与单用盐酸羟考酮组比较,复合用药组患者 24 h 镇痛药用量显著减少 1/3,PCIA 有效按压次数也明显降低,表明盐酸右美托咪定能增强盐酸羟考酮术后 PCIA 的镇痛效果。

2 盐酸羟考酮联合用药在术后 PCEA 方面的应用

2.1 盐酸羟考酮与布比卡因联合应用

PCEA 也是术后多模式镇痛中重要的组成部分,其中,

在术后镇痛中将局部麻醉药与阿片类药物联合给药已成为当前临床广泛使用的镇痛方案,其优势主要在于可充分发挥局部麻醉药的镇痛作用^[34]。布比卡因为酰胺类长效局部麻醉药,其麻醉机制主要是通过阻断神经细胞膜上的电压门控性钠通道,对神经冲动传导产生阻滞作用,发挥局部麻醉效果。临床研究结果证实,盐酸羟考酮联合布比卡因用于术后 PCEA,具有用量少、镇痛效果确切和不良反应低等特点^[35]。

2.2 盐酸羟考酮与罗哌卡因联合应用

罗哌卡因是一种独特的新型长效酰胺类局部麻醉药,与布比卡因的化学结构相似,麻醉效能也与布比卡因相近,但罗哌卡因毒性较弱。罗哌卡因具有麻醉和镇痛双重作用,小剂量时可发挥局部麻醉功效,提高药物使用剂量则可起到镇痛作用。研究结果显示,罗哌卡因的麻醉药理机制与其他常用局部麻醉药如普鲁卡因等相似,主要依赖于对神经细胞钠离子通道活性产生抑制效应,从而阻断钠离子内流,对神经传导起到阻滞作用^[36]。另外,罗哌卡因的镇痛效果也很明显,相较于布比卡因,临床使用过程中罗哌卡因所引发的中枢神经系统不良反应和心血管系统不良反应风险更低,可有效产生感觉神经和运动神经阻滞分离,具有良好的硬膜外镇痛效果。有研究考察了甲磺酸罗哌卡因 75 mg/L 复合盐酸羟考酮 10 mg/L PCEA 用于分娩镇痛的效果与安全性,结果显示,相较于单一用药,联合用药 PCEA 的镇痛、镇静效果更优,不失为一种安全、有效的分娩镇痛方案^[37]。陈铭君等^[38]观察了盐酸羟考酮 50 mg/L 联合罗哌卡因 200 mg/L 用于剖宫产术后 PCEA 的临床效果,结果显示,术后 48 h 内 PCEA 按压次数、阿片类药物补充镇痛次数以及 PONV、嗜睡等不良反应发生率均显著降低。

2.3 盐酸羟考酮与纳洛酮联合应用

纳洛酮的结构类似吗啡,为一种特异性类阿片拮抗剂,主要通过竞争阿片受体(依次为 μ 、 κ 和 δ 受体)而起作用;同时伴有激动作用,即激动-拮抗的结合作用^[39]。临床研究结果显示,纳洛酮可与阿片类药物受体(μ 受体)竞争结合,不影响阿片类药物的镇痛效果,并能有效减少不良反应,多与阿片类药物联合用于术后 PCEA。Schneider 等^[40]的研究结果证实,盐酸羟考酮复合纳洛酮用于膀胱切除术后 PCEA 的镇痛效果好,其胃肠道不良反应小,患者术后镇痛满意度较高。

3 盐酸羟考酮联合用药在外周神经阻滞术后 PCNA 方面的应用

3.1 盐酸羟考酮与罗哌卡因联合应用

罗哌卡因为常用的长效酰胺类局部麻醉药,低浓度时对感觉神经具有较好的阻滞作用,因此主要被用于外科手术麻醉。研究结果表明,罗哌卡因的神经阻滞作用具有药物浓度依赖性,因此,在选择剂量时应根据实际情况而定。另外,罗哌卡因的脂溶性介于普鲁卡因与利多卡因之间,其作用时效为普鲁卡因的 4~8 倍,麻醉强度约为普鲁卡因的 8 倍^[41]。随

着外周阿片受体的发现,阿片类药物常与局部麻醉药联合用于临床外周神经阻滞术后 PCNA。王卫松等^[42]联合应用 0.5% 盐酸罗哌卡因与 0.5 mg 盐酸羟考酮注射液对超声引导下锁骨上入路臂丛神经阻滞术患者进行 PCNA,结果发现,与单纯使用罗哌卡因相比,联合用药患者的舒适度更高,情绪更稳定,术后并发症大大降低。

3.2 盐酸羟考酮与右美托咪定联合应用

吴旭等^[43]和朱苗苗等^[44]在甲状腺切除术患者甲状腺颈丛神经阻滞术后使用盐酸羟考酮 0.1 mg/kg 复合右美托咪定 0.1~0.4 μ g 进行 PCNA,并以右美托咪定+罗哌卡因+利多卡因为对照,结果显示,盐酸羟考酮联合右美托咪定组患者术后各时间点的 Ramsay 镇静评分、不良反应发生率和患者满意度均得到有效改善,表明盐酸羟考酮复合右美托咪定用于甲状腺切除术后 PCNA 的效果可靠。

4 讨论

当前,将具有不同镇痛理论和作用机制的镇痛药联合应用的多模式镇痛治疗方案(平衡镇痛)运用于临床术后镇痛,已成为镇痛领域研究的一大热点。不难发现,在术后 PCA 中,联合应用 2 种或多种镇痛药可以通过作用于不同的疼痛传导通路靶点产生镇痛的相加和协同作用,从而增强镇痛效能,减少药物剂量和不良反应的发生^[45]。目前,术后镇痛联合用药已成为临床疾病治疗的一种重要手段,减少了单一药物治疗的不足及不良反应,术后镇痛效果较好^[46]。但是,2 种或 2 种以上的镇痛药在配伍过程中因药物之间不同的理化性质差异,可能会产生气泡、沉淀、浑浊和变色等肉眼可见的物理反应,或肉眼不可见的氧化还原、水解和导致效价降低的化学反应^[47-48]。因此,还应加强盐酸羟考酮与其他药物在镇痛泵中配伍稳定性的考察与评估,以保障临床安全用药,降低药源性伤害事件的发生风险。

参考文献

[1] Pergolizzi JV Jr, Seow-Choen F, Wexner SD, et al. Perspectives on intravenous oxycodone for control of postoperative pain[J]. Pain Pract, 2016, 16(7):924-934.

[2] Chang AK, Bijur PE, Lupow JB, et al. Comparative analgesic efficacy of oxycodone/acetaminophen vs codeine/acetaminophen for short-term pain management following ED discharge[J]. Pain Med, 2015, 16(12):2397-2404.

[3] 徐建国. 盐酸羟考酮的药理学和临床应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(5):511-513.

[4] Song J, Wei N, Zhang J, et al. Effect of dexmedetomidine combined with oxycodone patient-controlled intravenous analgesia on the levels of inflammatory cytokine in patients with rectal cancer[J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(3 Special):1381-1385.

[5] Suzuki J, El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyl[J]. Drug Alcohol Depend, 2017, 171:107-116.

[6] 廖卫宁, 张邵, 董文理, 等. 腹腔镜手术后羟考酮与芬太尼静脉自控镇痛对疼痛程度、免疫应答及应激反应的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(8):845-848.

- [7] 王秀莲. 羟考酮与芬太尼用于腹腔镜下直肠癌根治术后静脉自控镇痛的比较[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [8] 丁珍. 羟考酮与芬太尼用于胃肠开腹手术患者术后静脉自控镇痛的效果观察[D]. 济南: 济南大学, 2017.
- [9] Bartkowska-Śniatkowska A, Bienert A, Wiczling P, et al. Pharmacokinetics of sufentanil during long-term infusion in critically ill pediatric patients[J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(1): 109-115.
- [10] 张柏银, 唐吉伟, 李峰, 等. 羟考酮复合舒芬太尼经静脉自控镇痛在脊柱外科术后的镇痛作用[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(11): 59-62.
- [11] 黎村艳, 毛玉环, 张柏银. 羟考酮联合舒芬太尼术后静脉自控镇痛对脊柱外科患者免疫功能的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(22): 3204-3206.
- [12] 钞海莲, 杨晓平, 李荣, 等. 羟考酮复合舒芬太尼用于腹腔镜下结肠癌根治术后镇痛的效果[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(7): 692-695.
- [13] Wang K, Luo J, Zheng L, et al. Preoperative flurbiprofen axetil administration for acute postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Anesth, 2017, 31(6): 852-860.
- [14] 祖翠华. 羟考酮联合氟比洛芬酯用于骨科术后镇痛中的效果研究[J]. 川北医学院学报, 2015, 30(4): 494-497.
- [15] 何双亮, 涂青, 甘建辉, 等. 羟考酮注射液联合氟比洛芬酯用于乳腺癌改良根治术后患者镇痛的临床效果[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(12): 1329-1332.
- [16] 尚宇, 祝丽, 龙晓宏. 羟考酮复合氟比洛芬酯用于胸科手术后静脉镇痛的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(15): 39-42.
- [17] 连祥基, 张亮, 徐昊, 等. 盐酸羟考酮复合氟比洛芬酯用于术后静脉自控镇痛的效果观察[J]. 临床医药实践, 2015, 24(11): 825-827.
- [18] Huang J, Jing S, Chen X, et al. Propofol administration during early postnatal life suppresses hippocampal neurogenesis [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(2): 1031-1044.
- [19] 任达. 盐酸羟考酮复合丙泊酚用于无痛人流术麻醉的有效性与安全性[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2016.
- [20] 王明玉, 朱珊珊. 不同剂量羟考酮复合丙泊酚用于宫腔镜手术麻醉效果比较[J]. 河北医药, 2017, 39(13): 1939-1943.
- [21] 陈海涛, 王先锋, 马亚, 等. 羟考酮复合丙泊酚用于无痛纤维结肠镜检查术[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(12): 1232-1234.
- [22] Xiang Y, Ye W, Sun N, et al. Analgesic and sedative effects of dezocine and midazolam during vitrectomy[J]. Curr Eye Res, 2016, 41(11): 1460-1464.
- [23] 张进法, 刘玉钦, 郭超, 等. 盐酸羟考酮注射液联合地佐辛对腹腔镜胆囊切除术患者的镇痛效果及安全性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(15): 1384-1386.
- [24] 金娟, 李章贵, 李杰, 等. 用盐酸羟考酮联合地佐辛对接受手术的患者进行静脉自控镇痛的效果探析[J]. 当代医药论丛, 2016, 14(14): 99-100.
- [25] Sweileh WM, Shraim NY, Zyoud SH, et al. Worldwide research productivity on tramadol: a bibliometric analysis[J]. Springerplus, 2016, 5(1): 1108.
- [26] 杨瑾, 于锋, 葛卫红, 等. 羟考酮与曲马多用于人工关节置换围手术期多模式镇痛的疗效观察[J]. 药学与临床研究, 2013, 21(3): 268-270.
- [27] 骆华群, 唐勇, 贾飞. 联用曲马多和盐酸羟考酮对行剖宫产的产妇进行术后静脉自控镇痛的效果探析[J]. 当代医药论丛, 2016, 14(10): 13-14.
- [28] 刘红霞, 沈亮言, 方向东. 羟考酮联合曲马多静脉镇痛对剖宫产术后导尿管相关膀胱刺激征预防效果观察[J]. 安徽医药, 2017, 21(8): 1498-1500.
- [29] 张娜, 冯泽国, 王汝欢, 等. 胆碱与帕瑞昔布钠的协同镇痛作用及其机制[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(11): 1536-1540.
- [30] 张艳阁. 羟考酮联合帕瑞昔布钠用于胃癌根治术后镇痛的临床效果[J]. 中国现代医生, 2016, 54(22): 108-110.
- [31] Bulow NM, Colpo E, Pereira RP, et al. Dexmedetomidine decreases the inflammatory response to myocardial surgery under mini-cardiopulmonary bypass[J]. Braz J Med Biol Res, 2016, 49(4): e4646.
- [32] Wang X, Wang K, Wang B, et al. Effect of oxycodone combined with dexmedetomidine for intravenous patient-controlled analgesia after video-assisted thoracoscopic lobectomy [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2016, 30(4): 1015-1021.
- [33] 王秀芹. 右美托咪定复合羟考酮用于胸腔镜手术后病人自控静脉镇痛的研究[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [34] Abrolat M, Eberhart LHJ, Kalmus G, et al. Patient-controlled analgesia (PCA): an overview about methods, handling and new modalities [J]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2018, 53(4): 270-280.
- [35] Wang J, Pang L, Han W, et al. Effect of preemptive intravenous oxycodone on low-dose bupivacaine spinal anesthesia with intrathecal sufentanil[J]. Saudi Med J, 2015, 36(4): 437-441.
- [36] Kamal M, Mohammed S, Meena S, et al. Efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine in pediatric caudal epidural block[J]. Saudi J Anaesth, 2016, 10(4): 384-389.
- [37] 杜建龙, 薛荣亮. 羟考酮联合盐酸罗哌卡因 PCEA 用于分娩镇痛的临床研究[J]. 中国现代医药杂志, 2015, 17(9): 19-22.
- [38] 陈铭君, 陈文华, 陈志强, 等. 盐酸羟考酮复合罗哌卡因用于剖宫产患者术后硬膜外镇痛的临床观察[J]. 现代医院, 2016, 16(10): 1469-1472.
- [39] Sivilotti ML. Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail' [J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 81(3): 428-436.
- [40] Schneider MP, Löffel LM, Furrer MA, et al. Can early oral prolonged-release oxycodone with or without naloxone reduce the duration of epidural analgesia after cystectomy? A 3-arm, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Pain, 2018, 159(3): 560-567.
- [41] Ruetsch YA, Böni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs[J]. Curr Top Med Chem, 2001, 1(3): 175-182.
- [42] 王卫松. 罗哌卡因复合羟考酮注射液应用于臂丛神经阻滞的临床效果观察[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.

- [43] 吴旭,王雷,郭旭东,等. 盐酸羟考酮注射液联合右美托咪啶在甲状腺手术颈丛神经阻滞麻醉中的应用[J]. 中国临床医生杂志,2017,45(3):46-48.
- [44] 朱苗苗,黄科昌,陈乃葆. 羟考酮复合右美托咪啶在颈丛神经阻滞下甲状腺手术麻醉中的应用[J]. 中国现代医生,2016,54(23):104-106.
- [45] 陈鹏,陈富超,周本宏. 右美托咪啶联合地佐辛术后患者静脉自控镇痛的有效性和安全性的 meta 分析[J]. 职业与健康,2017,33(19):2629-2633.
- [46] 陈富超,马光银,刘慧敏,等. 曲马多联合布托啡诺术后静脉自控镇痛的 meta 分析[J]. 职业与健康,2013,29(18):2294-2297.
- [47] Chen FC,Zhu J,Li B, et al. Stability of tramadol with three 5-HT₃ receptor antagonists in polyolefin bags for patient-controlled delivery systems[J]. Drug Des Devel Ther,2016,10:1869-1875.
- [48] Chen FC,Xiong H,Liu HM, et al. Compatibility of butorphanol with granisetron in 0.9% sodium chloride injection packaged in glass bottles or polyolefin bags[J]. Am J Health Syst Pharm,2015,72(16):1374-1378.

(收稿日期:2021-07-08)

(上接第 1403 页)

- [25] Seo E,Kang H,Oh YS, et al. *Psoralea corylifolia* L. seed extract attenuates diabetic nephropathy by inhibiting renal fibrosis and apoptosis in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Nutrients,2017,9(8):828.
- [26] 冯春燕. 植物雌激素保护氧化损伤的人晶状体上皮细胞及其线粒体蛋白质组学机制研究[D]. 福州:福建中医药大学,2012.
- [27] 李孝明. 异补骨脂素通过雌激素 α 受体对脊髓的神经保护作用机制研究[D]. 上海:第二军医大学,2017.
- [28] 杨柳,王业秋,张宁,等. 异补骨脂素对人皮肤角质形成细胞光老化模型 p-ERK1/2 及炎症因子影响[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(6):775-778.
- [29] 庞建云,沈成英,周敏,等. 异补骨脂素纳米结构脂质载体的体外溶出及其抗白癜风活性研究[J]. 中草药,2018,49(8):1796-1801.
- [30] 周姗姗,鄢素琪,熊小丽,等. 补骨脂素和异补骨脂素下调 NF- κ B 活性改善 LO2 细胞脂代谢紊乱的机制研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(10):2118-2123.
- [31] 黄菊阳,王琴,毕亚男,等. 异补骨脂素不同时间给药对大鼠肝脏功能和转运体的影响[J]. 中国药理学通报,2019,35(2):260-264.
- [32] 周昆,毕亚男,史红. 异补骨脂素抑制 MRP2、MRP3 所致的 HepG2 细胞内胆红素蓄积和毒性[J]. 中国药理学通报,2015,31(8):1112-1116.
- [33] 宋蕾,毕亚男,袁晓美,等. 异补骨脂素腹腔注射 9d 所致的 C57 小鼠肝损害[J]. 毒理学杂志,2018,32(1):21-24.
- [34] 宋蕾,毕亚男,于英莉,等. 异补骨脂素灌胃 9 天对雌性 ICR 小鼠肝毒性的初步研究[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2019(9):734.
- [35] Wang Y,Zhang H,Jiang JM, et al. Hepatotoxicity induced by psoralen and isopsoralen from Fructus Psoraleae: Wistar rats are more vulnerable than ICR mice[J]. Food Chem Toxicol,2019,125:133-140.
- [36] Lee MT,Lin WC,Yu B, et al. Antioxidant capacity of phytochemicals and their potential effects on oxidative status in animals—A review[J]. Asian-Australas J Anim Sci,2017,30(3):299-308.
- [37] Zhang Y,Zhang Y,Li J, et al. The role of hepatic antioxidant capacity and hepatobiliary transporter in liver injury induced by isopsoralen in zebrafish larvae[J]. Hum Exp Toxicol,2019,38(1):36-44.
- [38] 侯健,孙娥,宋捷,等. 肝脏药物代谢酶 CYP450 与中药肝毒性的关系[J]. 中国中药杂志,2016,41(15):2774-2780.
- [39] 阳海鹰,钟玉环,陈琳,等. 补骨脂素和异补骨脂素在大鼠和人肝微粒体的酶促动力学[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2015,29(6):924-930.
- [40] Song L,Yu B,Yang L, et al. The mechanism of Psoralen and Isopsoralen hepatotoxicity as revealed by hepatic gene expression profiling in SD rats[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2019,125(6):527-535.
- [41] Liu Y,Flynn TJ. CYP3A4 inhibition by *Psoralea corylifolia* and its major components in human recombinant enzyme, differentiated human hepatoma HuH-7 and HepaRG cells[J]. Toxicol Rep,2015,2:530-534.
- [42] Wang X,Lou YJ,Wang MX, et al. Furocoumarins affect hepatic cytochrome P450 and renal organic ion transporters in mice[J]. Toxicol Lett,2012,209(1):67-77.
- [43] 钟玉环,沈国林,原梅,等. 补骨脂素和异补骨脂素对体外细胞色素 P450 酶活性的抑制和诱导作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2012,26(4):522-528.
- [44] 胡聪,黎红维,吴琳静,等. 基于代谢组学的中药肝毒性研究进展[J]. 中国中药杂志,2020,45(11):2493-2501.
- [45] 张玥,杨莉,毕亚男,等. 异补骨脂素灌胃 7d 对大鼠的毒性及血清代谢组学研究[J]. 毒理学杂志,2019,33(4):289-293.
- [46] Zhang Y,Yuan XM,Wang YF, et al. Isopsoralen induces different subchronic toxicities and metabolomic outcomes between male and female Wistar rats[J]. Regul Toxicol Pharmacol,2019,103:1-9.
- [47] 郭晓,王萌,朱彦,等. 中药肾毒性机制研究现状及评价方法研究进展[J]. 中草药,2015,46(23):3581-3591.
- [48] Feng L,Wang L,Jiang X. Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of coumarin components from *Psoralea corylifolia* L. in rats[J]. Arch Pharm Res,2010,33(2):225-230.
- [49] 白茹玉,张盼阳,毕亚男,等. 补骨脂素和异补骨脂素的急性毒性和相互作用[J]. 药物评价研究,2018,41(6):1068-1072.
- [50] 杨阔,高茸,马亚中,等. 补骨脂素药理作用及肝毒性机制的研究进展[J]. 中草药,2021,52(1):289-298.
- [51] 修彦凤,施贝,潘凌云,等. 补骨脂素煎液在大鼠体内组织分布的研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(8):1242-1246.

(收稿日期:2020-12-23)