

Research Progress in Fentanyl Drugs

Bowen Yang^{1,2}, Zhigang Zhao¹, Kaiyuan Shao², Wenxiang Hu^{2*}

¹School of Chemistry and Environmental Protection, Southwest University of Nationalities, Chengdu Sichuan

²Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory in North China, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

Email: *huwx66@163.com

Received: Jul. 26th, 2017; accepted: Aug. 8th, 2017; published: Aug. 14th, 2017

Abstract

Investigation and analysis have shown that chemical medicine card fentanyl was sold by some sellers publicly on the Internet, and it even can be exported to the United States, Canada and Germany and so on areas in low-price. But there was none to ask. These compounds can be used as chemical weapons. This is likely to be used by terrorists. There is a huge potential threat. This paper describes the research progress of fentanyl drugs, and provides references for related researches on these compounds.

Keywords

Anti-Terror, Fentanyl, Fentanyl Drugs

芬太尼类药物研究进展

杨博文^{1,2}, 赵志刚¹, 邵开元², 胡文祥^{2*}

¹西南民族大学化学与环境保护工程学院, 四川 成都

²北京神剑天军医学科学院华北祥鹤微波化学联合实验室, 北京

Email: *huwx66@163.com

收稿日期: 2017年7月26日; 录用日期: 2017年8月8日; 发布日期: 2017年8月14日

摘要

有调查分析表明, 可用作化学武器的化学药卡芬太尼被某些销售商们在互联网上公开售卖, 甚至可被廉价出口到美国、加拿大和德国等地, 却无人过问, 这有可能为恐怖分子所利用而构成巨大潜在威胁。本文叙述了芬太尼类药物的研究进展, 为这类化合物的相关研究提供参考。

*通讯作者。

文章引用: 杨博文, 赵志刚, 邵开元, 胡文祥. 芬太尼类药物研究进展[J]. 药物化学, 2017, 5(3): 52-59.

DOI: 10.12677/hjmce.2017.53008

关键词

反恐, 芬太尼, 芬太尼类药物

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

2016年7月之后, 美国在8个州发现400多起与剧毒化学品卡芬太尼的相关案件, 数百起过量服用卡芬太尼案被认为与来自中国的货源有关。另据美联社报道, 鸦片类药物致死率上升和过量服药已成为加拿大的公共卫生危机, 我们需要确保两国执法部门和医疗机构继续开展密切有效合作, 以阻止非法芬太尼和其他类鸦片药物进入加拿大。

2002年在应对车臣恐怖分子的莫斯科剧院的反恐行动中, 俄罗斯特种部队曾使用芬太尼类衍生物, 很可能是卡芬太尼进行人质营救工作[1]。

芬太尼为阿片受体激动剂, 是临床应用广泛的新型强效镇痛和麻醉药物, 具有起效快、作用强、不良反应少、成瘾性较吗啡和哌替啶轻等特点。

随着该类药物的深入研究, 以芬太尼为先导化合物, 通过结构改造和构效关系研究, 设计合成并筛选得到系列活性更高的芬太尼类衍生物。

2. 阿片受体

阿片受体是一类重要的神经受体和G蛋白偶联受体, 在人类生理相关活动中起着非常重要的作用[2]。

发现过程: 人类在长期为克服吗啡的成瘾性而进行其化学结构大量改造的研究中认识到, 吗啡类药物可以通过体内受体起作用。Martin最早提出了脑内存在着阿片受体[2]。许多学者为确定此受体的存在进行了大量的研究, 阿片受体的研究由于不易区分特异性结合与非特异性结合而带来很大困难。1973年, Pert-Snyder、Simon、Terenius 3个实验室分别独立地用不同的放射配体结合分析法在前人的工作基础上证实了大鼠脑内有阿片受体存在。并找出了3类阿片受体, 分别是, μ 受体 δ 受体 κ 受体。1973年以来, 国外学者相继发现在脑内和脊髓内存在着阿片受体。这些受体分布在痛觉传导区以及情绪行为相关区域, 集中分布在导水管周围灰质、内侧丘脑、杏仁核和脊髓罗氏胶质区等。1975年以来又先后发现有几种内源性阿片样肽(β -内啡肽、脑啡肽、强啡肽)是这些受体的内源性配基。阿片受体各自有其特异的内源性配体, 发挥不同的生物效应, 孤啡肽与 μ 受体 δ 受体 κ 受体的亲和力均很弱, 而与孤儿受体亲和力强, 因此孤儿受体也随之改成孤啡肽受体[3]。

阿片受体在人体内广泛存在, 有着复杂的生物学效应, 越来越多的证据表明阿片受体不但存在于中枢神经系统, 亦存在于免疫细胞上。除了既往研究比较多的镇痛、耐受、成瘾机制以及对神经系统的影响和呼吸抑制的效应外, 其对心血管循环系统、免疫系统等也有着很重要的影响[2]。

阿片受体存在的证实及阿片受体的定性定量方法的解决, 掀起了研究阿片受体的热潮。目前人们已发现的阿片受体有 μ 、 δ 、 κ 、OFQR、 ϵ 、 σ 、 λ 、 τ 、 ζ 九种受体, 且每种受体均有不同的亚型[2]。一般认为, 脑中的阿片受体介导阿片物质的镇痛效应, 在脊髓中 μ 受体、 δ 受体、 κ 受体则似乎均与镇痛效应有关, 此外每一种受体都可能介导其他的阿片样效应, 3种经典阿片受体的克隆表达成功将推动其生理功

能、阿片样物质效应和其作用耐受机理等的深入研究[3]。

μ 型受体: 是阿片受体 μ 、 κ 、 δ 三种重要亚型之一, 目前这三种阿片受体的基因均已被克隆, 研究发现阿片类选择性激动剂激动脊上和脊髓滋受体能引起一系列生理效应, 具体表现为镇痛效应、犒赏效应、心率减慢、呼吸抑制、肠蠕动抑制、僵住症和成瘾性等。吗啡为经典的阿片 μ 受体激动剂, 纳洛酮为其拮抗剂[3]。阿片 μ 受体属 G 蛋白偶联受体(GPCR), GPCR 具有相同的基本结构, 即有一个细胞外氨基端区域, 七个跨膜域以及一个细胞内羟基端尾区[2]。 μ 型受体是吗啡等阿片类药物镇痛与成瘾的分子结构基础, μ 型受体主要分为 μ_1 型和 μ_2 型受体。1997 年, 发现其内源性配体为内啡肽, 具有显著的镇痛和呼吸抑制作用, 并使心率减慢, 它是目前所知的对 μ 型受体亲和力和选择性最高的生物活性肽。同时, μ 受体具有不同于 δ 受体和 κ 受体的表现相对分子质量, 并且在糖基化过程中具有组织特异性[4]。

δ 型受体: 人的 mRNA 主要分布于皮质、嗅球、海马、基底神经节、杏仁核和下丘脑, 但不管克隆出的 δ 阿片受体来源于何种种属, 它们对阿片 δ 受体激动剂和拮抗剂都表现出很高的亲和力[3]。 δ 受体的内源性配体是脑啡肽, 有不太明显的镇痛作用, 参与了缺血预适应的心脏保护作用。体内药理实验证明, 阿片受体 δ 受体有两种亚型: δ_1 和 δ_2 。啮齿类动物实验表明, δ_1 和 δ_2 受体具有高度选择性的激动剂, 它们的作用可以被各自的拮抗剂抑制[3]。

κ 受体: κ 受体的克隆是在生长抑制素受体亚型杂交筛选过程中偶然发现的。 κ 受体的内源性配体是强啡肽, 具有镇痛、致焦虑效应、呼吸抑制作用弱的特点[3]。

孤啡肽受体: 一种新型阿片类受体, 属 G 蛋白偶联受体, 但其与众多阿片受体特异性配体亲和力很低, 不能结合非选择性阿片受体拮抗剂纳洛酮, 因此称之为阿片受体样受体。孤啡肽主要分布在中枢神经系统, 尤其是与痛觉密切相关的区域。采用原位杂交及免疫组化等技术表明, 孤啡肽在中枢神经系统中分布广泛, 以下丘脑和边缘系统含量最为丰富。孤啡肽的免疫阳性反应主要见于胃肠道的纵行肌、环形肌以及肠肌神经丛、脾、血管壁、卵巢、白细胞[3]。

3. 芬太尼类典型药物

芬太尼: 芬太尼学名为 1-苯乙基-4-(N-丙酰苯胺)哌啶, 分子质量为 336.46, 为阿片类镇痛药, 它的镇痛效力约为吗啡的 100~180 倍, 哌替啶的 550~1000 倍, 并具有毒性低、对循环影响小、时效短(15~30 min)、容易控制、术后自主呼吸恢复快等优点, 故近年来越来越受到人们的重视。芬太尼、舒芬太尼和阿芬太尼等芬太尼类配体药效增强、起效迅速、作用消失快, 静脉滴注容易控制止痛剂量、安全可靠[5]。

随着该类药物的深入研究, 以芬太尼为先导化合物, 通过结构改造和构效关系研究, 设计合成并筛选得到系列活性更高的芬太尼类衍生物。

芬太尼的药理活性: 口服可经胃肠吸收, 但临床一般采用注射给药。静脉注射 1 min 即起效, 4 min 达高峰, 作用持续 30~60 min。肌肉注射约 7~8 min 起效, 可维持 1~2 h。肌肉注射生物利用度 67%, 蛋白结合率 80%。可透过胎盘屏障。分布容积为 3.5~5.9 L/kg, 清除率为每分钟 11~21 ml/kg。主要在肝脏代谢, 约 10% 的原形药与代谢产物由肾脏排出。半衰期约 3.7 h [6]。

瑞芬太尼: 瑞芬太尼是一种用于治疗全麻诱导和全麻维持的一种镇痛药物, 瑞芬太尼具有镇痛作用快、时间短、药剂量容易控制等特点。

药理作用: 在循环系统中, 瑞芬太尼对血流动力学的影响存在剂量依赖型, 把瑞芬太尼的剂量控制在 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时, 瑞芬太尼对收缩压和心律的影响都很小, 剂量在 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以内时, 以麻醉诱导为作用时, 会降低 10%~40% 的血压、心率也有所下降, 瑞芬太尼能够降低颅内压, 且不影响眼压[7]。

瑞芬太尼药物对中枢神经系统具有抑制作用, 同时这种抑制作用具有剂量依赖的特点。瑞芬太尼对中枢神经系统的抑制作用中, 造成患者丧失意识的为 12, 与阿芬太尼相比较少。对中枢神经系统中脑电

图的影响的主要特点是频率减慢、降低了幅度。对于中枢神经系统中脑代谢、脑血流和颅内压等作用于其它类型 U 型受体激动剂相似，瑞芬太尼对于抑制患者的颅内压轻度升高中有一定的作用[8]。

舒芬太尼：是一种特异性 μ 受体激动剂，对 μ 受体的亲和力比芬太尼强 7~10 倍[9]。小鼠热板法测得本品的镇痛活性为芬太尼的 9.3 倍，大鼠甩尾法则为 15.5 倍[10]。具有更强的镇痛活性，适用人工呼吸气管内插管的全身麻醉，也作为复合麻醉的镇痛、全身麻醉大手术的麻醉诱导和维持用药，在术前、术中、术后及重症监护室内的镇静、镇痛都有广泛的应用[11]。

舒芬太尼的化学特征：舒芬太尼别名苏芬太尼是芬太尼噻吩基衍生物属于苯基哌啶类其脂溶性较高可以迅速扩散分布于体内各个组织，且易透过细胞膜和血脑屏障所以和芬太尼比较起来，镇痛起效更快静脉给药后迅速而广泛地发挥最大的药效，持续时间更长。

舒芬太尼与血浆蛋白的结合率较高安全范围也大于芬太尼和吗啡和芬太尼具有一样的急性耐受和身体依赖性[12]。

卡芬太尼：卡芬太尼作为芬太尼其中的衍生物之一，目前尚未用于临床。其具有起效快、作用强、单次给药持续时间短等特点，其镇痛活性为吗啡的 1000 倍左右，比芬太尼强 100 倍。其 ED₅₀ 是目前研发的芬太尼类药物中较小的。作为强效镇痛和麻醉药物，卡芬太尼目前被用于熊、鹿、塔尔羊等大型动物的捕获剂使用[13]。

4. 临床应用研究

瑞芬太尼：瑞芬太尼作为常用的诱导剂，一般情况下诱导剂量为 0.5~1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，然后每分钟继续输注 0.2~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，麻醉维持 0.1~1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。当在非心脏手术中让患者复合吸入麻醉药或异丙酚时，剂量应该为每分钟 0.1~0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，能够对伤害性刺激造成的血流动力学反应进行有效的抑制，同时患者在手术之后能够在较短时间内苏醒[7]。研究表明，和对照组相比，观察组患者的睁眼时间、定向力恢复时间、离院时间均较短，二者差异具有统计学意义($P < 0.05$)，充分说明了瑞芬太尼在无痛内镜应用中的有效性[7]。

瑞芬太尼对产妇的心血管系统具有稳定的作用，每次静脉滴注 2 min 的 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时，产妇的疼痛感也明显下降，且没有呼吸抑制的情况出现。在术后镇痛中，比如冠脉搭桥手术后，采用瑞芬太尼镇痛，发现术后患者的动脉血氧饱和度不超过 95%，二氧化碳分压高于 6.5 KPa，且患者能保持自主呼吸[14]。

有关专家对重症患者的多种镇静方法进行了比较：

一组是每分钟静脉输注 0.10~0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的瑞芬太尼，在必要情况下加上咪唑辅助安定；

另一组是输注安定剂咪唑，在必要情况下加瑞芬太尼或吗啡镇痛[8]。结果发现采用瑞芬太尼镇痛能够显著缩短机械通气的时间、减少脱机拔管的时间，同时患者恢复意识的时间也比咪唑安定组的快[14]。

舒芬太尼：静脉注射 250~1500 μg 后，其分布相的半衰期分别为 23~45 和 35~73 min。平均清除半衰期为 784 (656~938) min。给药剂量为 250 μg 时，清除半衰期(240 min)明显比 1500 μg 时短，血浆浓度从治疗水平降到亚治疗水平的时间为 4.1 h [10]。给药量为 500~1500 μg 时则为 10~16 h。在研究的剂量范围内，舒芬太尼体现了线性药动学的特征。舒芬太尼的生物转化主要在肝和小肠内进行，24 h 内所给药物的 80% 被排泄，其中仅有 2% 为原药，血浆蛋白结合率为 92.5% [10]。

临床病例：观察了 25 例年龄 5~7 岁，体重 15~20 kg，行牙科手术的儿童，在手术前 30 min 应用舒芬太尼 20 μg 复合咪唑安定 0.3 mg/kg 滴鼻，镇静效果显著，同时可为术后提供有效镇痛，而呼吸抑制、胸壁僵硬等发生率低[15]。在 60 例年龄 6~12 岁，体重 8~18 kg 拟行门诊手术的患儿中，比较在术前单独使用舒芬太尼 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻与单用咪唑安定 0.2 mg/kg 滴鼻的效果，结果两种药物都可以提供，快速、安全、有效的镇静效果，且血氧饱和度在术前术后均无明显的改变，仅有 2 例使用舒芬太尼后出现轻度的

呼吸抑制, 但不需处理。

在成人神经阻滞麻醉前, 舒芬太尼 5 μg 复合咪唑安定 1 mg 静脉注射, 可以缓解病人的紧张情绪, 同时提高病人的痛域, 便于麻醉操作[15]。舒芬太尼 5~10 μg 静脉注射, 用于清醒经鼻腔盲探气管内插管时, 与等效剂量(1:10)芬太尼相比, 镇痛效果强, 且心血管及血流动力学变化稳定, 呼吸抑制作用较芬太尼发生率低[15]。

成人当作为复合麻醉的一种镇痛成分应用时: 按 0.5~5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重做静脉内推注或者加入输液管中, 在 2~10 min 内滴完。当临床表现显示镇痛效应减弱时可按 0.15~0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重追加维持剂量。当作为单独的麻醉药用于静脉给药诱导时剂量为 8~30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重, 当临床表现显示麻醉效应减低时可按 0.35~1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重追加维持剂量[11]。

体弱患者、老年以及已使用过能导致呼吸抑制药物的患者中, 应减少用量。而对那些接受过阿片类药物治疗或有阿片类滥用史的患者, 则可能需要使用较大的剂量[11]。

血管外科在麻醉性监护下做颈动脉内膜剥脱术时, 舒芬太尼 5~10 μg 复合丙泊酚 1~3 mg/h 或咪唑安定 2~4 mg/h 静注持续输注时, 镇痛/镇静效果佳, 患者能较好的配合手术操作[13]。

观察舒芬太尼与芬太尼在单次静注后对腹部手术后病人呼吸与镇静的影响, 当病人自主呼吸完全恢复后, 分别用舒芬太尼 10 μg 或芬太尼 100 μg 于 15 s 内静注, 结果舒芬太尼组较芬太尼组对腹部术后呼吸影响小且镇静、镇痛效果理想。在术后的疼痛治疗中, 使用舒芬太尼 0.06 $\mu\text{g}/\text{h}$ 持续静脉泵注, 发现镇痛效果好, 呼吸抑制发生率低;患者安静, 无嗜睡;恶心、呕吐发生率低[16]。

在 ICU 中, 多数患者需使用呼吸机辅助呼吸, 而气管内导管以及大量监护仪器的存在, 常常使患者处于应激状态。医生经常需要采用镇静/镇痛来解决患者的焦虑与疼痛问题。舒芬太尼在 ICU 的镇静/镇痛中使用很广泛。研究表明, 当动脉血压维持稳定时, 舒芬太尼对大脑的血流动力学不产生影响, 不增高颅内压, 可以安全应用于脑外伤患者[17]。观察到在长时间使用压力支持呼吸模式的患者中, 舒芬太尼 0.2~0.3 $\mu\text{g}/\text{h}$ 持续静注, 使镇静程度维持到 Ramsay 评分 2~3 分时, 并不影响患者的呼吸功能(潮气量、分钟通气量、呼吸频率)及循环功能(血压、心率)。舒芬太尼在长时间的静脉输注后, 与芬太尼相比其时量相关半衰期短, 同时肝脏的清除率较高, 在输液停止后, 恢复较快[18]。

由于舒芬太尼亲和力好能够通过血脑屏障心血管功能稳定, 对心功能和心排出量影响小, 无组胺释放, 具有心肌保护和降低心肌再灌注心律失常发生率的作用, 目前在心脏手术麻醉过程中受到青睐[18]。研究指出, 老鼠心脏局部缺血再灌注损伤前静脉给予舒芬太尼, 可有效减少心肌梗死面积, 为舒芬太尼在心脏手术麻醉中的应用提供了有力支持[19]。

静脉滴注舒芬太尼 0.2 mg/kg 可以产生明显的心肌保护作用但可能由于心肌保护作用的封顶效应, 继续增加给药速度或浓度并不会增大心肌保护作用[19]。

临床镇痛常用吗啡、杜冷丁、芬太尼。

吗啡: 是鸦片类毒品的重要组成部分, 在鸦片中的含量为 4%~21%, 平均 10%左右。1806 年法国化学家泽尔蒂纳首次将其从鸦片中分离出来, 将其命名为吗啡。其衍生物盐酸吗啡是临床上常用的麻醉剂, 有极强的镇痛作用, 可作为镇痛、镇咳和止泻剂。

杜冷丁: 即盐酸哌替啶, 是一种临床应用的合成镇痛药, 为白色结晶性粉末, 味微苦, 无臭, 其作用和机理与吗啡相似, 但镇静、麻醉作用较小, 仅相当于吗啡的 1/10~1/8。

芬太尼: 为人工合成的强效麻醉性镇痛药。镇痛作用机制与吗啡相似, 为阿片受体激动剂, 作用强度为吗啡的 60~80 倍[5]。与吗啡和哌替啶相比, 芬太尼作用迅速, 维持时间短, 不释放组胺、对心血管功能影响小, 能抑制气管插管时的应激反应。芬太尼对呼吸的抑制作用弱于吗啡, 但静脉注射过快则易抑制呼吸。有成瘾性。纳洛酮等能拮抗本品的呼吸抑制和镇痛作用。

5. 芬太尼类药物的合成

数种芬太尼类药物的合成路线如图 1~3 所示。

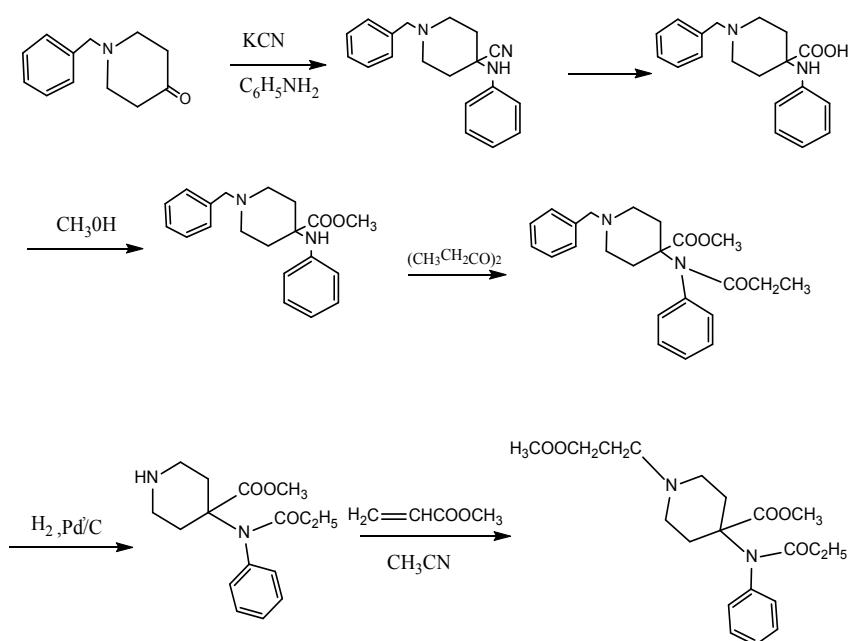


Figure 1. The synthesis of remifentanyl[20]

图 1. 瑞芬太尼合成路线[20]

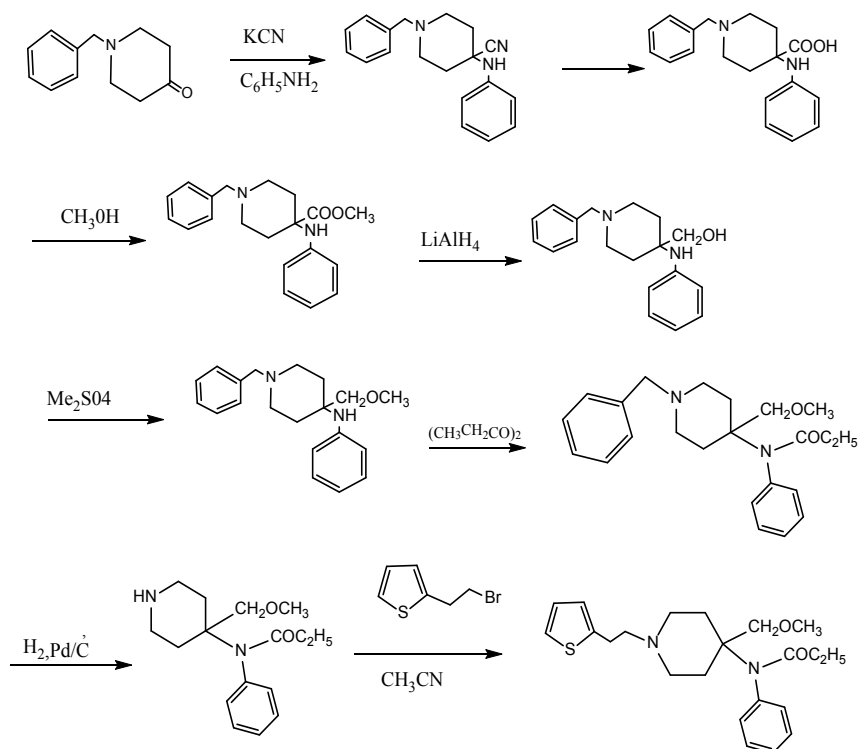


Figure 2. The synthesis of sufentanyl [18]

图 2. 舒芬太尼合成路线[18]

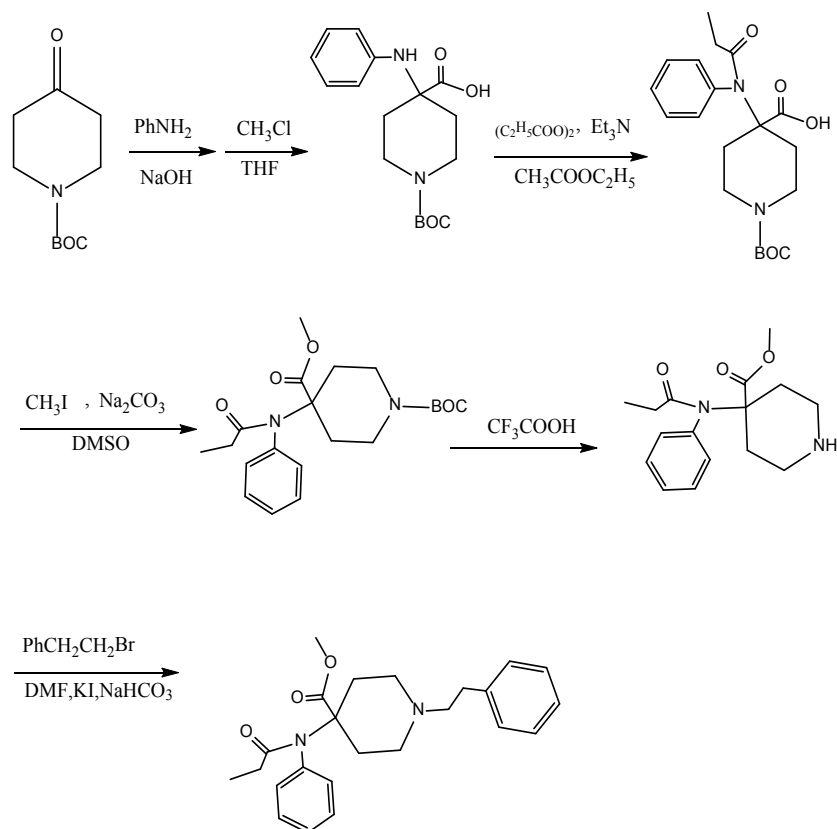


Figure 3. The synthesis of carfentanil [1]
图 3. 卡芬太尼合成路线[1]

6. 展望

在芬太尼及其衍生物合成的基础上，通过计算机分子设计和构效关系研究，寻找高效低毒的先导化合物，再进行结构修饰和药理评价，获得目标药物，广泛用于临床和特殊用途。为保障人类健康和维护社会稳定做出新贡献！

参考文献 (References)

- [1] 齐志敏, 谢艳蓉, 万宁, 等. 卡芬太尼的合成方法研究进展[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(2): 238-241.
- [2] 彭丹晖, 邓玲燕. 阿片受体最新研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(24): 4444-4447.
- [3] 胡文祥, 刘明. 阿片受体分子药理学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2014: 33.
- [4] 李博, 刘明, 胡文祥, 等. 芬太尼类化合物与阿片 μ 受体相互作用的分子对接与分子动力学模拟[J]. 物理化学学报, 2010, 26(1): 206-214.
- [5] 钱羽, 周亚娟, 臧爱华. 芬太尼透皮贴癌痛治疗回顾[J]. 中国疼痛医学杂志, 2010, 16(4): 238.
- [6] 邸立军, 刘淑俊, 罗健, 等. 芬太尼透皮贴剂治疗中重度癌痛 433 例临床观察[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(13): 24.
- [7] 李力兵, 苏畅, 马兰, 等. 瑞芬太尼对心率影响的临床与实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(9): 1047-1051.
- [8] 刘小兵. 瑞芬太尼减慢心率的机制研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(23): 4027-4029.
- [9] Piestrzeniewicz, M.K., Michna, J. and Janeka, A. (2006) Opioid Receptors and Their Selective Ligands. *Postępy Biochemii*, **52**, 313.

- [10] 李金凤, 高昭, 王建民, 等. 不同剂量舒芬太尼对大鼠麻醉及恢复的影响[J]. 南京理工大学学报(自然科学版) 2013, 37(3): 453-456.
- [11] 金昔陆, 池志强. μ 阿片受体激动剂舒芬太尼的药理作用和应用[J]. 中国现代应用药学, 1999, 16(1): 1-4.
- [12] 孙志明. 我院病区麻醉性镇痛药品使用情况分析[J]. 西北药学杂志, 2010, 25(4): 306-307.
- [13] 陈碧桃, 许意平. 浅谈对麻醉药基因多态性的研究进展[J]. 当代医药论丛, 2014(8): 13-14.
- [14] 马汉祥, 马富强, 刘红, 等. 瑞芬太尼的研究进展[J]. 宁夏医学杂志, 2006, 28(2): 158-159.
- [15] 朱云峰, 彭丽, 幸吉娟, 等. 三种剂量舒芬太尼用于患儿腹腔镜手术的麻醉效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(9): 878-881.
- [16] 李斌飞, 张志刚, 程周, 等. 舒芬太尼静脉自控镇痛对妇科手术患者血浆胃动素及术后恶心呕吐的影响[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(13): 2229-2231.
- [17] 夏晴, 夏静. 2010-2012 年我院麻醉药品应用情况分析[J]. 西北药学杂志, 2014, 29(5): 534-537.
- [18] 毕立伟, 张析哲, 孙义, 等. 舒芬太尼的药理作用和临床应用进展[J]. 实用医技杂志, 2015, 22(1): 48-50.
- [19] 刘鲲鹏, 廖旭, 薛富善, 等. 舒芬太尼的药理学和临床应用[J]. 中国医药导刊, 2005, 7(6): 454-457.
- [20] 毕小玲, 尤启冬, 李玉艳, 等. 盐酸瑞芬太尼的合成[J]. 中国药物化学杂志, 2002, 12(6): 354-356.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjmce@hanspub.org