

氢吗啡酮应用于骨科患者术后镇痛的研究进展

李雪荣

内蒙古医科大学附属医院麻醉科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年8月12日; 录用日期: 2024年9月5日; 发布日期: 2024年9月13日

摘要

镇痛是骨科患者术后康复中不可或缺的一环, 不仅仅是减轻疼痛的关键, 也是术后加速康复(ERAS)的重要环节。目前, 在骨科手术术后有多种镇痛模式可供选择, 包括连续硬膜外镇痛、连续外周神经阻滞镇痛以及患者自控镇痛等。镇痛药物类别丰富, 应用最广的当属阿片类药物, 氢吗啡酮作为吗啡的半合成衍生物, 相比吗啡, 能更快缓解疼痛, 镇痛强度更高, 副作用更少等特点。在骨科患者术后逐渐显示出它独特的镇痛优势, 本文旨在综述氢吗啡酮在不同类型镇痛模式下的有效性, 并促进其应用于骨科患者镇痛, 加速骨科患者术后康复, 提高患者镇痛满意度。

关键词

氢吗啡酮, 骨科, 加速康复, 多模式镇痛, 情绪

Research Progress in the Application of Hydromorphone to Postoperative Analgesia in Orthopaedic Patients

Xuerong Li

Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University,
Hohhot Inner Mongolia

Received: Aug. 12th, 2024; accepted: Sep. 5th, 2024; published: Sep. 13th, 2024

Abstract

Analgesia is an indispensable part of postoperative recovery of orthopaedic patients, which is not only the key to reduce pain, but also an important part of enhance recovery after surgery (ERAS). At present, there are a variety of analgesia modes to choose after orthopedic surgery, including continuous epidural analgesia, continuous peripheral nerve block analgesia, and patient-controlled

analgesia. There are various types of analgesic drugs, and the most widely used ones are opioids. Hydromorphone, as a semi-synthetic derivative of morphine, has the characteristics of faster onset, stronger analgesic effect and fewer adverse reactions. It gradually shows its unique analgesic advantages in orthopaedic patients after surgery. This paper aims to review the effectiveness of hydromorphone in different types of analgesic modes, and promote its application in orthopaedic patients, enhance postoperative recovery of orthopaedic patients, and improve patients' satisfaction with analgesia.

Keywords

Hydromorphone, Orthopedic, Accelerated Recovery, Multimodal Analgesia, Emotions

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

疼痛是骨科患者术前术后最常见的症状之一，与炎症、骨骼及软组织损伤、神经损伤、止血带放气后的过度灌注损伤有关。术后疼痛时间较长，一般会持续至术后 48 小时，若术后疼痛持续超过 2 个月，会转为慢性疼痛。术后疼痛不仅对患者身心产生极大影响，更会减慢患者康复速度，增加患者术后并发症、死亡率，延长患者住院时间。有效的疼痛管理是一项国家和全球性的挑战。更是骨科患者术后康复治疗的一个关键。因此，选择合适的镇痛药物及镇痛模式，减轻患者疼痛，有助于降低术后并发症、死亡率，促进患者早期愈合、术后尽早康复[1]。但目前术后镇痛方案仍不尽完善，难以给骨科患者带来舒适化镇痛治疗。阿片类镇痛药物是术后镇痛的主要药物，氢吗啡酮，广泛用于美国和欧洲国家，是一种半合成的 μ 和 δ 阿片类激动剂，作为传统阿片类药物吗啡的半合成衍生物，与吗啡相比，氢吗啡酮能更快缓解疼痛，镇痛强度更高，镇痛无上限效应、代谢物无蓄积药物反应和不良反应更少等重要优势[2]-[4]。因其独特的药理作用，氢吗啡酮在术后镇痛中逐渐崭露头角，并成为患者自控镇痛最常用的 μ 受体激动剂药物。现就骨科术后疼痛的机制、氢吗啡酮药理特点及其参与的多种镇痛模式进行综述。

2. 氢吗啡酮的药理学特点

2.1. 药效学

氢吗啡酮(HM)是半合成阿片类药物，是吗啡的衍生物，1984 年在美国获准使用，2013 年在我国上市，镇痛效能是吗啡的 5~10 倍，可用于围术期中重度疼痛、急慢性疼痛、癌症疼痛、难治性癌痛的治疗。氢吗啡酮是选择性阿片 μ 受体(MOR)激动剂，另外对 δ 和 κ 阿片受体也有部分激动活力[5]。氢吗啡酮作用机制为：氢吗啡酮与选择性阿片 μ 受体结合时，该受体发生构象变化，可与 G 蛋白偶联，偶联后促进三磷酸鸟苷(GTP)代替二磷酸鸟苷(GDP)，从而活化 G 蛋白，活化后与腺苷酸环化酶相互作用并抑制其生理活性。腺苷酸环化酶的作用是将 ATP 转化为环磷酸腺苷(cAMP)，腺苷酸环化酶活性被抑制后，cAMP 的生成减少。cAMP 水平的下降进一步影响了细胞内的一系列信号传导路径，包括蛋白质激酶 A (PKA)的活性降低，从而影响神经元的功能和疼痛信号的传递。有前瞻性研究发现[6]：氢吗啡酮可改善患者情绪及睡眠。

2.2. 药代学

氢吗啡酮可以采用口服、静脉注射、皮下注射、硬膜外和区域性给药。氢吗啡酮采用口服的起效时

间是 18~36 min, 吗啡则是 1.6~4.8 h。采用静脉给药途径起效时间是 5 min, 20 min 后达到血药高峰, 氢吗啡酮静脉给药在达到有效治疗血药浓度的状态下, 其与血浆蛋白的结合不受药物总浓度、剂量以及液体治疗变化的影响[7], 且与血浆蛋白的结合率为 8%~19%。低血浆蛋白结合率可以减少同其他药物之间的代谢干扰, 特别是对同时服用多种药物的老年人更为有利[8]。吗啡的消除半衰期为 166 min, 而氢吗啡酮只有 28 min, 呼吸抑制的发生率较低[9]。氢吗啡酮的代谢途径为经肝脏, 与葡萄糖醛酸结合并被其酸化后, 95%以上转化为 H3G (氢吗啡酮-3-葡萄糖醛酸), 其余则转化为 H6G (氢吗啡酮-6-葡萄糖醛酸)。代谢代谢经肾脏排泄。与吗啡相比, HM 的代谢产物没有 M6G (吗啡-6-葡萄糖苷酸), 由于 M6G 的积聚将进一步加重肝肾功能不全患者的器官负担, 故从这一点来说, HM 对肝肾功能不全的患者更为有利[10]。

2.3. 不良反应

氢吗啡酮属于 μ 阿片受体激动剂, 虽然可以通过与中枢神经系统中的 μ 阿片受体结合来显著减轻病人疼痛感知, 但同时 μ 阿片受体激动剂也会抑制呼吸中枢, 减缓肠道蠕动, 刺激大脑奖赏系统, 从而产生呼吸抑制、便秘, 欣快感等常见不良反应。此外, 氢吗啡酮也存在着少见但严重的不良反应[11]: 如肌阵挛, 异常性疼痛, 痛觉过敏等神经毒性反应。

3. 疼痛

根据国际疼痛研究协会(IASP)的定义, 疼痛是一种“与实际或潜在组织损伤有关的不愉快感觉和情感体验”。术后疼痛是患者在接受手术后经历的一种急性疼痛形式, 是机体对组织损伤的正常反应。

疼痛机制

骨科术后的疼痛与外周敏化及中枢敏化有关。手术创伤(牵拉, 神经血管离断, 压迫等)可刺激刀口局部的神经末梢, 并导致局部或全身性炎症反应, 释放炎症介质, 痛物质及趋化因子等刺激外周有髓鞘的 A δ 类纤维和无髓鞘的 C 类神经纤维, 增加神经纤维自发性活动、降低疼痛反应的阈值、增加阈上刺激反应幅度, 发生外周敏化[12]。手术使临近的受损细胞发生继发性痛觉敏化, 促使脊髓背角突触后神经元末端释放 P 物质、脑源性神经营养因子(BDNF)、谷氨酸盐、降钙素基因相关肽(CGRP)等物质, 引起脊髓背角神经元兴奋性增强, 疼痛信号传导到大脑皮层, 使中枢神经系统对创伤刺激的痛觉敏感性增强, 产生中枢敏化[13]。

4. 多模式镇痛

“加速康复外科”(Enhanced recovery after surgery, ERAS)理念于 1997 年由丹麦 Henrik Kehlet 教授首次提出[14], 并在骨科学中发展迅速。“多模式镇痛”于 1989 年由 Henrik Kehlet 先于 ERAS 理念提出[15], 是 ERAS 的重要措施之一, 是指联合使用作用机制不同的镇痛药物或镇痛方法, 使镇痛效应相加或协同, 最大限度提高镇痛效果, 且每种药物的剂量减少, 不良反应相应降低, 从而优化镇痛效应。

镇痛模式有患者自控静脉镇痛 PCIA (patient controlled intravenous analgesia)、超前镇痛、患者硬膜外自控镇痛 PCEA (patient controlled epidural analgesia)、周围神经阻滞 PNB (peripheral nerve block)以及局部浸润麻醉 LIA (local infiltration anesthesia)等。

4.1. 患者自控静脉镇痛

PCIA 是一种通过静脉给药途径连接装有镇痛药物的镇痛泵的镇痛方式。张艳[16]等在 76 例老年骨科患者中对比了氢吗啡酮与舒芬太尼 PCIA 对术后镇痛及谵妄的影响, 对照组给予舒芬太尼泵入静脉自控镇痛; 实验组给予氢吗啡酮泵入静脉自控镇痛, 结果显示氢吗啡酮组自动进药量、术后相同时间按压

次数及实际有效进药次数均较舒芬太尼组少($P < 0.05$)。表明氢吗啡酮静脉自控镇痛在老年骨科患者术后镇痛应用中,有着更加明显的镇痛、镇静效果,可降低炎症因子水平,减少术后谵妄的发生。甘育涛[17]等对 70 例骨科手术患者术后采用氢吗啡酮自控静脉镇痛的研究中取得相似结论。

4.2. 患者硬膜外自控镇痛

PCEA 是一种通过硬膜外置管连接自控镇痛泵的镇痛方式,常用于无痛分娩。黄甜甜、李国振[18]等在 130 例骨科手术患者术后应用硬膜外自控镇痛泵,研究氢吗啡酮的镇痛效果,研究组患者在术后硬膜外自控镇痛中应用罗哌卡因联合盐酸氢吗啡酮,对照组患者在术后硬膜外自控镇痛中仅应用罗哌卡因。比较两组患者镇痛前后疼痛介质水平,术后不同阶段(术后 6、12、24、48 h)的疼痛程度,镇痛效果,不良反应发生情况。结果显示,研究组术后疼痛介质水平、术后 VAS 评分、镇痛效果均明显优于对照组。戴逸骅[19]在 94 例骨科患者术后应用氢吗啡酮复合罗哌卡因硬膜外自控镇痛也取得相似结论。这表明在骨科术后硬膜外自控镇痛中采用盐酸氢吗啡酮镇痛能够有效提升镇痛效果,减少疼痛介质水平。

4.3. 周围神经阻滞

超声的发展使神经阻滞变得“可视”,超声引导下神经阻滞使周围神经阻滞技术广泛用于术后镇痛中来。孙雪峰,庞博[20]等对 30 例实施连续股神经阻滞联合氢吗啡酮镇痛全膝关节置换的患者进行了研究,对照组实施连续股神经阻滞,研究组实施连续股神经阻滞联合盐酸氢吗啡酮,比较两组术后不同时间患者疼痛 VAS 评分值,术后住院的时间。结果显示:研究组镇痛效果高于对照组,术后不同时间研究组疼痛评分值优于对照组,术后患者住院的时间明显短于对照组。这表明周围神经阻滞联合氢吗啡酮在骨科患者术后取得确切镇痛效果。

4.4. 局部浸润麻醉

骨科的局部浸润镇痛多应用于关节镜手术,关节腔内注射的方式达到效果。氢吗啡酮用于关节腔内注射进行镇痛有很好的效果。戴海新,王强[21]等在 92 例进行膝关节镜检查的老年患者中探究不同剂量氢吗啡酮关节腔内注射的镇痛效果。按照随机数字表法随机分为 A 组 30 例、B 组 32 例、C 组 30 例,A 组关节腔注射 0.1 mg 盐酸氢吗啡酮,B 组关节腔注射 0.2 mg 盐酸氢吗啡酮,C 组关节腔注射 0.3 mg 盐酸氢吗啡酮。比较 3 组术后不同时间节点患者视觉模拟法(VAS)评分、术后额外镇痛情况及不良反应发生率。结果显示:C 组术后 VAS 评分明显低于 A、B 两组,表明氢吗啡酮关节腔内注射有明显镇痛效果,其中 0.3 mg 盐酸氢吗啡酮镇痛效果最好,安全性较高。

4.5. 超前镇痛

20 世纪初,Crile [22]首次提出“超前镇痛”的概念,伴随着麻醉及镇痛的发展,超前镇痛的概念及含义也在不断的更新,现在,超前镇痛在临床麻醉镇痛领域已被定义为阻止外周伤害性刺激传入冲动向中枢传递而建立的一种临床多模式和(或)多药物联合的镇痛疗效方法。王彦强,罗远国[23]等在 98 例股骨骨折患者中探究氢吗啡酮超前镇痛对患者术后应激反应和认知的影响,研究组患者在全身麻醉诱导前予以氢吗啡酮静脉注射,对照组患者予以等量的生理盐水静脉注射,比较两组患者术前术后的炎症因子和应激激素水平,MMSE 评分,VAS 评分等,结果显示:术毕及术后 12、24 小时,研究组患者 IL-6、IL-8、TNF- α 、皮质醇及血管紧张素 II 水平均显著低于对照组,术后 2、4、6、12、24 小时,研究组患者 VAS 评分均显著低于对照组。这表明氢吗啡酮应用于骨科超前镇痛能够减轻患者术后的应激反应,降低炎症因子水平,可有效缓解术后疼痛。

5. 小儿镇痛

在国外, 氢吗啡酮也多应用于小儿镇痛。一项观察吗啡和氢吗啡酮自控静脉镇痛在患儿术后疼痛控制效果的研究[4]表明, 88.5%吗啡静脉自控镇痛组患儿不能耐受吗啡的副作用从而转换为氢吗啡酮, 而只有 11.5%氢吗啡酮组患儿不能耐受氢吗啡酮转换为吗啡, 不耐受的最主要原因是镇痛效果不足以及瘙痒等副作用。该研究表明, 当患儿不耐受吗啡时, 氢吗啡酮可供选择。国内, 陈三冬[24]等人探讨了氢吗啡酮复合罗哌卡因对小儿术后镇痛的安全有效性, 复合组采用骶管内注射复合组患儿 FLACC 镇痛评分低于对照组, Ramsay 镇静评分高于对照组, 表明小儿骶管内注入氢吗啡酮术后镇痛效果更理想, 能够延长镇痛时间, 有更高的临床价值。

6. 改善情绪

一项研究[25]发现: 使用氢吗啡酮的患者在术后简明心境状态量表 POMS 的愤怒/敌意子评分上得分显著降低($P < 0.01$)。从临床角度来看, POMS 的所有分量表都反映了相同的总体趋势, 接受氢吗啡酮的患者报告的愤怒、疲劳、抑郁和紧张、焦虑相对较少, 这表明氢吗啡酮能够改善患者情绪。一项比较舒芬太尼与氢吗啡酮术后静脉自控镇痛对患者术后情绪及术后恢复影响的前瞻性研究[6]中发现, 在消除术前焦虑等干扰因素下, 研究组术后 POMS 评分低于研究组, 结果表明: 术后氢吗啡酮 PCIA 恶心, 瘙痒的发生率高于舒芬太尼, 但其改善了患者情绪, 术后恢复相似。笔者认为, 氢吗啡酮改善情绪的可能机制[26]-[28]或许与其激动 μ 阿片受体, 从而缓解疼痛以及激动 δ 阿片受体, 从而产生的抗焦虑和抗抑郁作用有关, 然而这一机制需要进一步的研究来证实。

7. 总结与展望

综上所述, 氢吗啡酮在骨科手术患者术后的多模式镇痛中应用较为广泛, 镇痛效果好, 在 ERAS 理念盛行的现在, 氢吗啡酮能够很好的响应该理念, 缩短患者住院时间, 减轻患者疼痛, 加速康复, 提高患者满意度。而且氢吗啡酮在小儿患者中的应用逐渐增多, 有助于补充小儿用药种类。在抑郁症已经成为群众重点关注的时代, 对患者术后情绪的关注也成为医生医务工作中重要的一项, 氢吗啡酮对患者疼痛的减轻与其抗焦虑的药理作用值得医生重视。但由于其用于情绪方面还较少, 它的作用机制及其副作用还需要挖掘探索, 将来, 氢吗啡酮有望成为吗啡的“最佳替代”, 成为 μ 受体激动剂的代表性药物。

参考文献

- [1] Echeverria-Villalobos, M., Stoicea, N., Todeschini, A.B., Fiorda-Diaz, J., Uribe, A.A., Weaver, T., *et al.* (2019) Enhanced Recovery after Surgery (ERAS): A Perspective Review of Postoperative Pain Management under ERAS Pathways and Its Role on Opioid Crisis in the United States. *The Clinical Journal of Pain*, **36**, 219-226. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000792>
- [2] Hong, D., Flood, P. and Diaz, G. (2008) The Side Effects of Morphine and Hydromorphone Patient-Controlled Analgesia. *Anesthesia & Analgesia*, **107**, 1384-1389. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181823efb>
- [3] Felden, L., Walter, C., Harder, S., Treede, R., Kayser, H., Drover, D., *et al.* (2011) Comparative Clinical Effects of Hydromorphone and Morphine: A Meta-Analysis. *British Journal of Anaesthesia*, **107**, 319-328. <https://doi.org/10.1093/bja/aer232>
- [4] Bhalla, T., DiGiusto, M., Martin, D., Jones, M., Tobias, J. and Foerschler, D. (2014) Patient-Controlled Analgesia in the Pediatric Population: Morphine versus Hydromorphone. *Journal of Pain Research*, **7**, 471-475. <https://doi.org/10.2147/jpr.s64497>
- [5] Olson, K.M., Duron, D.I., Womer, D., Fell, R. and Streicher, J.M. (2019) Comprehensive Molecular Pharmacology Screening Reveals Potential New Receptor Interactions for Clinically Relevant Opioids. *PLOS ONE*, **14**, e0217371. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217371>
- [6] Yang, Y., Wu, J., Li, H., Ye, S., Xu, X., Cheng, L., *et al.* (2018) Prospective Investigation of Intravenous Patient-

- Controlled Analgesia with Hydromorphone or Sufentanil: Impact on Mood, Opioid Adverse Effects, and Recovery. *BMC Anesthesiology*, **18**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0500-1>
- [7] Saari, T.I., Ihmsen, H., Mell, J., Fröhlich, K., Fechner, J., Schüttler, J., *et al.* (2014) Influence of Intensive Care Treatment on the Protein Binding of Sufentanil and Hydromorphone during Pain Therapy in Postoperative Cardiac Surgery Patients. *British Journal of Anaesthesia*, **113**, 677-687. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu160>
 - [8] Lussier, D., Richarz, U. and Finco, G. (2010) Use of Hydromorphone, with Particular Reference to the OROS® Formulation, in the Elderly. *Drugs & Aging*, **27**, 327-335. <https://doi.org/10.2165/11318320-000000000-00000>
 - [9] Vandenbossche, Richarz, and Richards, H. (2012) Repeat-Dose Steady-State Pharmacokinetic Evaluation of Once-Daily Hydromorphone Extended-Release (OROS® Hydromorphone ER) in Patients with Chronic Pain. *Journal of Pain Research*, **5**, 523-533. <https://doi.org/10.2147/jpr.s33807>
 - [10] Owsiany, M.T., Hawley, C.E., Triantafylidis, L.K. and Paik, J.M. (2019) Opioid Management in Older Adults with Chronic Kidney Disease: A Review. *The American Journal of Medicine*, **132**, 1386-1393. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.06.014>
 - [11] Wright, A.W.E., Mather, L.E. and Smith, M.T. (2001) Hydromorphone-3-Glucuronide: A More Potent Neuro-Excitant than Its Structural Analogue, Morphine-3-Glucuronide. *Life Sciences*, **69**, 409-420. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01133-x](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01133-x)
 - [12] 邢飞. 脊髓 CXCL12/CXCR4 信号通路介导大鼠术后痛的分子机制[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2017.
 - [13] Levoe, A., Balabanian, K., Baleux, F., Bachelerie, F. and Lagane, B. (2009) CXCR7 Heterodimerizes with CXCR4 and Regulates Cxcl12-Mediated G Protein Signaling. *Blood*, **113**, 6085-6093. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-196618>
 - [14] Kehlet, H. (1997) Multimodal Approach to Control Postoperative Pathophysiology and Rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia*, **78**, 606-617. <https://doi.org/10.1093/bja/78.5.606>
 - [15] Kehlet, H. (1989) Surgical Stress: The Role of Pain and Analgesia. *British Journal of Anaesthesia*, **63**, 189-195. <https://doi.org/10.1093/bja/63.2.189>
 - [16] 张艳. 氢吗啡酮与舒芬太尼静脉自控镇痛对骨科老年患者术后镇痛、谵妄的影响对比[J]. 实用中西医结合临床, 2023, 23(5): 61-64.
 - [17] 甘育涛, 陈佳青, 彭攀. 氢吗啡酮与布托啡诺静脉自控镇痛对骨科术后患者疼痛递质、炎症因子及氧化应激反应的影响比较[J]. 临床合理用药, 2023, 16(21): 114-117.
 - [18] 黄甜甜, 李国振, 李勇. 盐酸氢吗啡酮用于骨科术后硬膜外自控镇痛的有效性研究[J]. 中国实用医药, 2023, 18(9): 113-115.
 - [19] 戴逸骅. 盐酸氢吗啡酮用于骨科术后硬膜外自控镇痛[J]. 中国社区医师, 2020, 36(30): 23-24.
 - [20] 孙雪峰, 庞博. 连续股神经阻滞联合盐酸氢吗啡酮在全膝关节置换术后的镇痛效果[J]. 海峡药学, 2020, 32(2): 140-141.
 - [21] 戴海新, 王强, 黄继东. 不同剂量盐酸氢吗啡酮关节腔内注射在老年膝关节镜术后镇痛的应用[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2021, 33(6): 694-696.
 - [22] Crile, G.W. and Lower, W.E. (1914) Anoci Association. Saunders, 223-225.
 - [23] 王彦强, 罗远国. 氢吗啡酮超前镇痛对股骨骨折患者术后应激反应、炎症因子及认知功能的影响[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(6): 43-46.
 - [24] 陈三冬, 魏峥, 王帅. 氢吗啡酮复合罗哌卡因用于小儿术后镇痛的有效性和安全性[J]. 医药论坛杂志, 2024(10): 1087-1090.
 - [25] Rapp, S.E., Egan, K.J., Ross, B.K., Wild, L.M., Terman, G.W. and Ching, J.M. (1996) A Multidimensional Comparison of Morphine and Hydromorphone Patient-Controlled Analgesia. *Anesthesia & Analgesia*, **82**, 1043-1048. <https://doi.org/10.1213/00000539-199605000-00029>
 - [26] Puryear, C.B., Brooks, J., Tan, L., Smith, K., Li, Y., Cunningham, J., *et al.* (2020) Opioid Receptor Modulation of Neural Circuits in Depression: What Can Be Learned from Preclinical Data? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **108**, 658-678. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.007>
 - [27] Vander Weele, C.M., Porter-Stransky, K.A., Mabrouk, O.S., Lovic, V., Singer, B.F., Kennedy, R.T., *et al.* (2014) Rapid Dopamine Transmission within the Nucleus Accumbens: Dramatic Difference between Morphine and Oxycodone Delivery. *European Journal of Neuroscience*, **40**, 3041-3054. <https://doi.org/10.1111/ejn.12709>
 - [28] Margolis, E.B., Fujita, W., Devi, L.A. and Fields, H.L. (2017) Two Delta Opioid Receptor Subtypes Are Functional in Single Ventral Tegmental Area Neurons, and Can Interact with the Mu Opioid Receptor. *Neuropharmacology*, **123**, 420-432. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.06.019>