

氨酚羟考酮的临床应用进展

王 佳, 马淑敏, 王胜军

包头医学院赤峰学院附属医院疼痛科, 内蒙古 赤峰

收稿日期: 2025年11月16日; 录用日期: 2025年12月9日; 发布日期: 2025年12月17日

摘 要

氨酚羟考酮是临床上常用的镇痛药物, 核心成分是由阿片类生物碱的半合成蒂巴因衍生物 - 羟考酮5 mg 及对乙酰氨基酚325 mg联合组成的复方制剂, 于20世纪70年代首次在美国获批上市, 羟考酮与对乙酰氨基酚的作用机制不同, 二者联用可从不同的通路阻断疼痛信号, 实现“1 + 1 > 2”的镇痛效果, 最初用于术后疼痛、创伤性疼痛等中重度急性疼痛的短期治疗, 因其明确的镇痛效果现已在临床疼痛管理方面应用广泛。本文旨在对氨酚羟考酮的药效学、药代学、临床应用及其不良反应进行梳理, 以期为临床实践提供参考。

关键词

氨酚羟考酮, 临床应用, 镇痛

Clinical Application Progress of Acetaminophen Oxycodone

Jia Wang, Shumin Ma, Shengjun Wang

Pain Department, Affiliated Hospital of Chifeng College, Baotou Medical University, Chifeng Inner Mongolia

Received: November 16, 2025; accepted: December 9, 2025; published: December 17, 2025

Abstract

Oxycodone and acetaminophen is a commonly used analgesic in clinical practice. Its core components are a semi-synthetic codeine derivative-oxycodone 5 mg and acetaminophen 325 mg, which were first approved for marketing in the United States in the 1970s. The mechanisms of action of oxycodone and acetaminophen are different. Their combination can block pain signals through different pathways, achieving an analgesic effect of “1 + 1 > 2”. It was initially used for short-term treatment of moderate to severe acute pain, such as postoperative pain and traumatic pain. Due to its clear analgesic effect, it is now widely used in clinical pain management. This article aims to review

the pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical applications, and adverse reactions of oxycodone and acetaminophen, with the aim of providing a reference for clinical practice.

Keywords

Paracetamol Oxycodone, Clinical Application, Analgesia

Copyright © 2025 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

在临床疼痛管理中,中重度急性与慢性疼痛的有效控制对改善患者生活质量至关重要。氨酚羟考酮为含对乙酰氨基酚与盐酸羟考酮的复方制剂,二者作用机制不同,联用可从不同的通路阻断疼痛信号,既能保证强效镇痛效果,又可减少单一阿片类药物用量以降低不良反应风险,在神经病理性疼痛、术后痛、癌性疼痛等场景中应用广泛;但对乙酰氨基酚过量可致肝损伤、羟考酮长期使用引发依赖等安全性问题在临床用药时也应重点关注。

2. 氨酚羟考酮的药效学及药代学

2.1. 氨酚羟考酮的药效学

氨酚羟考酮是由对乙酰氨基酚(Paracetamol)和羟考酮(Oxycodone)组成的复方镇痛药物,在临床常用于中重度疼痛的治疗。

2.1.1. 羟考酮的药效学

羟考酮于1916年合成,1917年在德国投入临床使用,主要用于急性和慢性神经性疼痛的治疗,羟考酮口服生物利用度较高,可达50%~90%,镇痛效果随剂量增加而增强,口服给药后的半衰期约为3~5小时,缓释形式约为8小时;羟考酮静脉给药起效迅速,给药半衰期约为2~3小时;肌肉给药的半衰期约为5小时[1]。

羟考酮作为阿片生物碱的半合成衍生物,核心机制是阿片受体介导的信号通路,阿片类受体主要包括 μ 、 κ 和 δ 三种类型, κ 受体和 μ 受体是羟考酮发挥镇痛作用的关键受体,但二者在其镇痛过程中的结合比例尚未有明确结论。既往有实验通过360只SD大鼠进行研究,通过建立2%的醋酸扭体内脏痛模型和5%的甲醛炎性痛模型,对比羟考酮与吗啡在镇痛上的差异,同时探究羟考酮用于内脏痛镇痛时,其与 μ 、 κ 受体结合的比例,研究结果显示,羟考酮在内脏痛模型中的半数有效量(ED₅₀)为0.6602 mg/kg,明显低于吗啡(1.942 mg/kg),表明羟考酮对内脏痛镇痛效应可能优于吗啡。同时,研究通过内脏痛模型中大鼠的扭体次数得出羟考酮在内脏痛中发挥镇痛作用时与 κ 、 μ 受体结合的比例约为2.375:1 [2]。

阿片受体是七跨膜G蛋白偶联受体(GPCR),多存在于中枢、外周和自主神经系统中。当羟考酮与阿片类受体结合后,会诱导受体发生构象变化,激活Gi/Go蛋白,激活后的Gi/Go蛋白可通过G $\beta\gamma$ 直接调节钙离子、钾离子通道,也可通过抑制腺苷酸环化酶(AC)的活性,进一步使细胞内的第二信使-环磷酸腺苷(cAMP)的生成减少,从而影响离子通道和转录因子等靶点的功能[3] [4]。钙离子内流减少可使P物质、谷氨酸等与疼痛相关的神经递质的释放减少,从而起到镇痛作用[5] [6]。钾离子通道开放可导致细胞内钾离子外流增加,使神经元细胞膜超极化,从而提高神经元的兴奋阈值,使其难以产生动作电位,从

而达到抑制痛觉信号的传导的目的[7]。

中脑导水管周围灰质(PAG)是人体自上而下疼痛调控通路的重要部分, 羟考酮与 PAG 中的 μ 阿片受体结合后, 可使 PAG 中抑制性中间神经元的兴奋性降低, 从而使 PAG 中投射神经元兴奋性增高。这些激活的投射神经元会向下投射到延髓头端腹内侧网状结构(RVM)和蓝斑核, 使其释放神经递质, 如 5-羟色胺、去甲肾上腺素等, 这些神经递质可抑制痛觉信号的传递, 从而起到镇痛作用[8]。

2.1.2. 对乙酰氨基酚的药效学

对乙酰氨基酚(APAP)于 19 世纪 70 年代末首次合成, 20 世纪 50 年代后开始逐渐用于临床, 是目前临床上常用的镇痛药物[9]。对乙酰氨基酚口服吸收迅速, 起效快, 生物利用度高, 口服的血药浓度峰值通常在给药后约 60 分钟出现, 可均匀地分布于全身组织, 除脂肪和脑脊液外, 在大多数组织中的组织 - 血浆浓度比为 1, 全身平均生物利用度约为 75% [9] [10]。在人体中, 治疗剂量下的对乙酰氨基酚在血液中的半衰期为 1.5~3 小时[11]。

对乙酰氨基酚基本药理作用的机制尚未完全明确, 其作用部位可能涉及外周和中枢神经系统(CNS)。既往观点多认为对乙酰氨基酚通过抑制 CNS 中的环氧化酶 2 (COX2), 降低前列腺素 E2 (PGE2)的合成而达到解热镇痛的目的。也有观点认为对乙酰氨基酚可能通过次级代谢产物 N-花生四烯酰氨基酚(AM404)来发挥镇痛作用, 其在肝脏脱乙酰基生成对氨基酚后, 可通过血脑屏障, 在大脑中被脂肪酸酰胺水解酶 (FAAH)转化为 AM404, 该物质可产生镇痛效果, 进一步激活瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1)等分子靶点发挥镇痛作用。在基因或药物抑制 FAAH 时则会对对乙酰氨基酚(及对氨基酚)的镇痛作用产生抑制, 同时在伤害性疼痛模型中, 脊髓上注射 FAAH 抑制剂会导致对乙酰氨基酚镇痛作用丧失, 表明 AM404 是介导对乙酰氨基酚镇痛作用的活性代谢物[12]-[14]。

大麻素受体广泛分布于中枢神经系统及身体其他部位, 参与人体的痛觉、代谢等方面。在 Michaela 的研究中发现, 对乙酰氨基酚可抑制二酰甘油酯酶 α (DAGL α)的活性, 减少内源性大麻素 2-花生四烯酰甘油(2-AG)的生成, 2-AG 是激活 CB1 受体的重要信号分子。当 2-AG 生成减少时, CB1 受体的激活水平也随之降低, 从而抑制相关痛觉信号通路, 产生镇痛效果。在 Michaela 的热板试验中, 对乙酰氨基酚(300 mg/kg, 腹腔注射)可使野生型小鼠的缩爪潜伏期(指小鼠在接触有害刺激后, 从刺激开始到出现缩爪、舔爪、跳跃等逃避疼痛行为的时间间隔, 直接反映小鼠对疼痛的感知与耐受程度)延长, 产生镇痛效应, 但在 CB1 基因敲除小鼠中, 这种镇痛作用消失, 表明对乙酰氨基酚的镇痛效果依赖于 CB1 受体, 即通过抑制 DAGL α -2-AG-CB1 通路, 减少痛觉信号传递, 发挥镇痛作用[15]。

2.2. 氨酚羟考酮的药代学

2.2.1. 羟考酮的药代学

羟考酮化学式为 $C_{18}H_{21}NO_4$, 其代谢主要发生在肝脏, 其过程高度依赖细胞色素 P450 (CYP)酶系, 尤其是 CYP3A4 和 CYP2D6。羟考酮在 CYP3A4 的作用下生成去甲羟考酮。去甲羟考酮具有一定的药理活性, 但与羟考酮相比, 其镇痛效果较弱。去甲羟考酮一部分经 CYP2D6 代谢为无活性的氢吗啡酮, 另一部分代谢为有活性的氢吗啡酮, 然后再通过 CYP3A4 代谢为无活性的去甲羟考酮, 最后通过肾脏排出体外[16]。老年人肾功能减退时可能导致药物蓄积, 加重镇静或呼吸抑制, 可能增加老年人跌倒、认知障碍等风险。

尽管羟考酮的代谢产物(如氢吗啡酮)对 μ 阿片受体的亲和力和 G 蛋白激活能力高于羟考酮本身, 但人体口服羟考酮后, 这些活性代谢产物的血浆浓度极低, 难以充分发挥药理效应, 多数研究认为羟考酮主要的药理作用仍由其本身来产生[17]。

羟考酮在不同性别大鼠间存在品系特异性的药代动力学差异,有研究针对性别与发情周期大鼠脑内羟考酮的含量的研究,通过给予不同性别及不同发情状态(发情期与间情期)的大鼠不同剂量的羟考酮,观察大鼠脑内羟考酮的含量,最终得出结果:间情期雌性大鼠体内羟考酮代谢较雄性及发情期雌性大鼠的代谢慢,从而间情期雌性大鼠的对疼痛的耐受更强,表明不同性别对羟考酮的代谢可能不同,这可能与性别相关的代谢酶活性及基因有关[18][19]。

目前已经有多项研究证实了 CYP2D6 基因型对羟考酮的代谢有显著的影响,编码 CYP2D6 的基因位于 22 号常染色体上,目前已发现 100 多个等位基因突变位点,可影响药物的代谢、转运等。根据 CYP2D6 基因型的不同将个体分为慢代谢型、中间代谢型、快代谢型和超快代谢型[20]。给予不同代谢型个体相同剂量的羟考酮,其血药浓度也不同。

既往有个例报道,患者使用羟考酮镇痛,吗啡毫克当量(MME)为 22.5 mg,但仍出现疼痛控制不佳的情况,数值评分量表(NRS)(满分 10 分)平均为 7 分,最严重时为 9 分,药物遗传学检测显示该患者属于 CYP2D6 慢代谢型,这可能是羟考酮镇痛效果不足的原因。临床药师建议更换为不通过 CYP2D6 途径代谢的阿片类药物。随后患者转用氢吗啡酮(MME = 16),疼痛控制改善,副作用减少。两周后随访,她的 NRS 平均和最严重疼痛评分分别为 3 分和 3.5 分[21]。

Samer 等人测试了不同 CYP2D6 基因型人群的镇痛效果,超快代谢者口服羟考酮后,冷压实验的疼痛耐受阈值比中间代谢者高 1.4 倍,镇痛效果更强,但副作用(嗜睡、呼吸抑制)发生率更高;慢代谢者的疼痛耐受阈值比中间代谢者低 20 倍,其镇痛效果差,副作用少。该研究还表明,镇痛效果只和氢吗啡酮浓度相关,和羟考酮本身浓度无关,进一步说明“CYP2D6 生成氢吗啡酮”是镇痛的关键[22]。

但也有研究针对 450 名癌痛患者使用羟考酮镇痛,尽管 CYP2D6 慢代谢者的氧吗啡酮、去甲氧吗啡酮血清浓度及氧吗啡酮/羟考酮比值显著低于中间代谢者和超快代谢者,但三类基因型患者在羟考酮日剂量、疼痛强度、恶心、疲劳及认知功能等临床结局上无显著差异[23]。

现有研究针对不同基因型是否影响羟考酮的镇痛效果及不良反应尚无定论,未来可进一步针对患者基因背景展开研究,为后续个体化用药方案奠定基础。

2.2.2. 对乙酰氨基酚的药代学

硫酸化和葡萄糖醛酸化是对乙酰氨基酚在体内的主要代谢途径。葡萄糖醛酸化途径约占总代谢的 50%~75%,对乙酰氨基酚在尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT 酶)的催化下与尿苷二磷酸葡萄糖醛酸(UDPGA)结合,生成对乙酰氨基酚葡萄糖醛酸结合物;约 25%~45%的对乙酰氨基酚通过硫酸化途径代谢,磺基转移酶(SULT)使对乙酰氨基酚形成对乙酰氨基酚硫酸酯,这两种代谢产物均无活性,通过肾脏排泄。与葡萄糖醛酸化相比,硫酸化途径的代谢能力有限,当对乙酰氨基酚剂量过大时,该途径易饱和,导致代谢转向其他途径;约有 5%~10%的对乙酰氨基酚经细胞色素 P450 酶系(主要是 CYP2E1,其次为 CYP1A2 和 CYP3A4)介导的氧化途径代谢,该酶系可将对乙酰氨基酚氧化为 N-乙酰-对-苯醌亚胺(NAPQI)[24]。

对乙酰氨基酚在推荐服用剂量的情况下,代谢产物 NAPQI 可与体内还原型谷胱甘肽(GSH)结合,但过量服用时,GSH 被大量消耗,未能与 GSH 结合的 NAPQI 会与肝细胞蛋白结合,进而引发线粒体功能异常、氧化应激及脂质过氧化反应,从而造成肝脏损伤[25]。美国食品药品监督管理局(FDA)关于对乙酰氨基酚服用过量所导致的肝毒性的官方报告显示,成人单次服用剂量超过 7.5 g 即可导致急性肝坏死,超过 15 g 时约 80%的患者可发生严重的肝损害乃至死亡。关于对乙酰氨基酚的每日最大安全剂量,不同指南的建议不同,我国有指南表明为降低肝损伤风险,每日对乙酰氨基酚复方制剂的用量应控制在 1.5 g 以内,美国 FDA 则推荐每日不超过 4 g [26]。一片氨酚羟考酮中含对乙酰氨基酚 325 mg,依据我国指南,氨酚羟考酮片的每日服用量应≤4 片。

在对乙酰氨基酚代谢的基因层面的研究多针对 UGT 的基因多态性, 尽管 CYP 酶系与对乙酰氨基酚产生肝毒性有关, 但关于 CYP 基因多态性与该药物代谢关系的研究却相对较少。UGT1A6 和 UGT2B15 是对乙酰氨基酚的葡萄糖醛酸化主要的 UGT 同工酶, 其中 UGT1A6 主要在低剂量药物代谢中起作用, 其遗传变异会进一步影响对乙酰氨基酚的代谢活性。而 UGT2B15 在单次治疗剂量下, 主要对对乙酰氨基酚葡萄糖醛酸化产生影响, 并且这种影响有明确的基因型依赖性, 可使对乙酰氨基酚葡萄糖醛酸结合物 (APAP-Gluc) 的比例、APAP-Gluc/游离 APAP 的比值降低, 同时使硫酸结合物 (APAP-sulfate) 的比例升高, 进而调节对乙酰氨基酚两种主要代谢途径的比例[27]。

羟考酮与对乙酰氨基酚都主要经肝脏代谢, 尤其是 CYP 酶系统可能有所重叠, 但羟考酮主要涉及的是 CYP3A4 和 CYP2D6, 而对乙酰氨基酚是 CYP2E1, 所以二者因 CYP 酶竞争导致的相互作用风险相对较低。

3. 氨酚羟考酮的临床应用

氨酚羟考酮因其起效迅速, 镇痛效果强, 在神经病理性疼痛、癌性疼痛、术后急性疼痛的管理、创伤性疼痛等均应用广泛。

3.1. 神经病理性疼痛

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NeP) 是临床常见的一种慢性疼痛, 主要由神经系统 (包括外周神经、脊髓或大脑) 的损伤、病变或功能紊乱所导致的躯体感觉系统的损伤。目前临床的治疗多采用口服药物、微创、手术、针灸及理疗等方法, 但尚无肯定有效的治疗方法。国内指南均推荐, 神经病理性疼痛的一线止痛药物为加巴喷丁、普瑞巴林等, 在单一药物镇痛效果不佳的情况下, 可联合阿片类药物用药来增强镇痛效果[28] [29]。

3.1.1. 带状疱疹性神经痛

带状疱疹性疼痛及带状疱疹后神经痛是临床常见的与病毒感染相关的疼痛, 多为中重度疼痛, 严重影响患者的生活质量。根据 2022 版带状疱疹诊疗专家共识, 建议加巴喷丁、普瑞巴林及阿替米林及 5% 利多卡因贴剂作为临床一线止痛治疗药物, 阿片类药物, 如羟考酮或吗啡等作为二线药物[30]。刘斌等人将 60 例 PHN 患者随机分为观察组与对照组, 观察组采用氨酚羟考酮 1 片每 12 小时 1 次 + 普瑞巴林 150 mg 每 12 小时 1 次, 对照组单用氨酚羟考酮 1 片每 12 小时 1 次。治疗 8 周后, 观察组的 VAS 评分为 1.8 ± 0.5 , 明显低于对照组 (3.2 ± 0.7), 且疼痛缓解的持续时间 (12.5 ± 2.3 h) 比对照组的持续时间 (6.8 ± 1.5 h) 更长; 同时, 观察组的皮肤痛觉超敏发生率 (16.7%) 也低于对照组 (36.7%), 表明普瑞巴林联合氨酚羟考酮的镇痛效果好, 持续时间长[31]。

既往有多项氨酚羟考酮联合加巴喷丁的研究, 二者通过机制互补产生协同镇痛的效果, 减少单一药物的剂量, 并且降低不良反应的风险。国内有多项针对二者联合用药的随机对照试验, 结果都表明联合用药的镇痛及安全性良好[32] [33]。有研究共纳入 90 例中老年带状疱疹患者 (年龄 50 岁~77 岁), 按随机双盲法进行分组, 对照组为氨酚羟考酮单一治疗, 观察组为氨酚羟考酮联合加巴喷丁进行治疗, 结果显示: 治疗后 30 d, 观察组总有效率为 91.11% (41/45); 对照组总有效率为 64.44% (29/45)。结果表明联合用药的镇痛效果优于单一药物, 尤其在疼痛强度评分 (VAS) 和功能改善方面更显著[34]。

3.1.2. 糖尿病性周围神经病变疼痛

糖尿病周围神经病变 (DPN) 疼痛是糖尿病常见的慢性并发症之一, 患者多表现为肢体远端的烧灼痛、电击痛或麻木痛, 不仅影响睡眠及生活质量, 还易因疼痛导致患者活动受限, 临床中单一药物的使用往往难以达到理想的镇痛效果。

有多项针对糖尿病周围神经痛的研究采用氨酚羟考酮联合加巴喷丁来进行镇痛治疗, 研究结果显示: 联用组(氨酚羟考酮 + 加巴喷丁)患者的总体有效率明显高于单用组(加巴喷丁单药治疗), 且单用组的头晕、嗜睡的发生率明显高于联用组, 这表明联合用药的可行性[35] [36]。

有研究表明, 肌酐清除率 $<60\text{ mL/min}$ 的肾功能损伤患者使用羟考酮后, 其血浆中羟考酮及去甲羟考酮的峰浓度、血药浓度-时间曲线下面积(AUC)均高于肾功能正常者, 且二者的清除半衰期也相应延长, 反映出肾功能损伤会导致药物代谢排泄受阻、体内浓度升高, 因此此类患者应谨慎选用羟考酮[37]。

3.1.3. 坐骨神经痛、三叉神经痛

氨酚羟考酮可用于严重的腰痛、坐骨神经痛等病症, 但应遵循适应症并进行风险评估。当患者疼痛剧烈且保守治疗无效时, 短期使用氨酚羟考酮可缓解神经压迫导致的放射性疼痛, 帮助患者改善活动能力。有研究纳入 309 例骨科门诊腰椎间盘突出症患者, 对照组单用氨酚羟考酮(330 mg, 口服, 每日 3 次), 治疗组在对照组用药基础上联合普瑞巴林(第 1~2 天 75 mg 口服、每日 2 次, 第 3 天起 150 mg 口服、每日 2 次并维持), 两组均配合卧床休息、间断骨盆牵引及下床腰围辅助, 结果显示治疗 1 周后两组患者的疼痛及麻木均改善, 且治疗组改善效果更明显, 治疗 2 周后治疗组的直腿抬高试验阳性率(3.87%)显著低于对照组(9.74%), 两组不良反应发生率(对照组 10.4%、治疗组 11.0%)均较低, 无呼吸抑制与药物依赖等副作用, 说明氨酚羟考酮联合普瑞巴林的治疗方案起效快且安全性良好、缓解疼痛麻木的效果更好, 值得临床广泛应用[38]。

氨酚羟考酮也可用于三叉神经痛的镇痛治疗, 有研究对比了两种用药方案的镇痛效果: 一组使用氨酚羟考酮联合加巴喷丁, 另一组则在这两种药物外再联合马来酸氟吡汀, 研究结果表明三种药物联用能更有效地提升原发性三叉神经痛的治疗效果, 更好地缓解患者疼痛, 同时改善其生活质量[39]。

3.2. 癌痛的阶梯治疗

氨酚羟考酮是世界卫生组织(WHO)癌痛阶梯治疗第二阶梯的核心药物, 适用于对非甾体抗炎药(NSAIDs)治疗效果不佳, 或无法耐受 NSAIDs 副作用的癌痛患者。对于骨转移的癌痛患者, 羟考酮通过与阿片受体结合抑制疼痛信号的传导, 对乙酰氨基酚辅助减轻炎症反应, 两者协同作用可有效缓解骨骼破坏所引起的持续性疼痛。

在中度癌痛的治疗中, 已有多项研究证明氨酚羟考酮的疗效及其安全性。万复甦开展的针对 78 例中度骨转移癌痛患者的随机对照研究分别采用氨酚羟考酮(每日最多 3 片, 分 2~3 次口服)与可待因(30 mg, 每 12 小时 1 次)进行镇痛治疗, 结果显示, 两组的疼痛缓解率相近, 但在氨酚羟考酮组中, 对乙酰氨基酚相关肝损伤发生率(1.9%)低于可待因组(7.7%), 且患者对疼痛控制的满意度更高(82.7%) [40]。此外, 有 Meta 分析指出, 在中度癌痛的疼痛治疗中, 氨酚羟考酮治疗有效缓解率(89.2%)虽略低于盐酸羟考酮缓释片(92.5%), 但其不良反应的发生率(28.6%)显著低于后者(41.3%) [41]。

目前有多项研究都证明氨酚羟考酮的镇痛效果良好, 可明显降低患者体内血清 P 物质、炎症因子 TNF- α 及前列腺素 PGE₂ 等与疼痛相关的指标, 且指标水平均显著低于使用吗啡或可待因的对照组。这些研究结果共同表明, 氨酚羟考酮不仅能有效镇痛, 还减少了阿片类药物的总用量, 提升患者的生活质量[42] [43]。

因为氨酚羟考酮快速起效的特点, 所以也能满足晚期癌症患者爆发痛的急救需求。伍静针对 80 例晚期肺癌骨转移患者的镇痛研究显示, 当出现爆发痛时, 使用氨酚羟考酮的患者疼痛缓解率(87.5%)高于使用吗啡的患者(72.5%), 镇痛的起效时间(18.5 ± 5.2 分钟)短于吗啡组(26.8 ± 6.7 分钟); 同时, 氨酚羟考酮组的患者血清 β -内啡肽水平($45.2 \pm 9.3\text{ pg/mL}$)明显高于吗啡组($32.5 \pm 8.7\text{ pg/mL}$), 这一研究结果表明氨酚羟考酮镇痛效果优于吗啡, 通过血清 β -内啡肽水平也表明氨酚羟考酮可通过调节内源性镇痛物质来增强效果[44]。

但癌痛具有持续性疼痛与突发性爆发痛的特点,且疼痛性质多样(躯体痛、内脏痛、神经病理性痛),个体差异大,对重度癌痛患者镇痛效果差,常需增加药量,而对乙酰氨基酚每日最大安全剂量 $\leq 2\text{ g}$,超过则肝毒性的风险升高。对于重度癌痛患者,临床应调整治疗策略,以纯阿片类药物为核心,结合多模式镇痛、个体化给药途径来降低药物相关风险,提高患者长期治疗的安全性,保证患者的生活质量。

3.3. 骨关节疼痛

在针对膝关节骨性关节炎与肩周炎的研究中,氨酚羟考酮用于关节炎镇痛的优势明显:对膝关节骨性关节炎中重度疼痛,单药治疗 12 天总体有效率为 95.7%、显效率为 84.8%;联合超短波治疗肩周炎时,镇痛及改善关节活动功能的效果优于单纯超短波治疗,且短期用药的不良反应轻微可逆,无严重风险,表明氨酚羟考酮在骨关节疼痛中的良好作用[45] [46]。

但氨酚羟考酮中的对乙酰氨基酚长期使用可能增加肝损伤风险,羟考酮长期使用可能产生耐受性等不良反应,而骨关节疼痛多为慢性退行性病变,患者可能多合并基础疾病,且需长期镇痛,所以对于需长期镇痛的骨关节疼痛患者,可优先采用对因治疗联合安全对症治疗的综合方案,如轻中度疼痛选择非甾体抗炎药,或辅助使用氨基葡萄糖、硫酸软骨素等保护关节软骨的药物;中重度疼痛可选择关节腔注射(玻璃酸钠、糖皮质激素)等局部治疗,避免氨酚羟考酮长期应用导致耐受性、成瘾性等不良反应的发生率增加。

3.4. 术后疼痛的管理

术后疼痛的产生机制是手术创伤使局部释放大量的炎症介质,直接刺激外周神经末梢的伤害性感受器,使其兴奋性升高,将损伤信号转化为神经电信号,并传导至中枢,最终引发疼痛。

术后急性疼痛是术后短期出现的疼痛,具有突发性、强度较高的特点,疼痛控制不佳还可能会影响患者术后康复进程、延迟患者住院时间。慢性术后疼痛定义为术后发生且持续至少 3 个月的疼痛[47]。有研究表明,急性术后疼痛的管理与术后慢性疼痛的发生情况密切相关,急性期术后疼痛的良好控制可能降低慢性疼痛的发生率[48]。

在临床管理中,氨酚羟考酮常用于术后中重度疼痛的控制,尤其适用于骨科、普外科、泌尿及妇科手术;同时其在慢性术后疼痛治疗中同样有应用[49]。

3.4.1. 术后镇痛

与使用阿片类药物相比,氨酚羟考酮可减少羟考酮的单药剂量,降低呼吸抑制、恶心呕吐等不良反应的发生率,不仅提高用药的安全性,而且具有良好的镇痛效果,更符合临床术后患者的需求。

有研究针对腰椎后路融合术患者的术后镇痛的研究显示,术后口服氨酚羟考酮(每 6 小时 1 片)的患者在术后 24 h、48 h 的静息 VAS 评分分别为 2.3 ± 0.5 、 1.8 ± 0.4 ,明显低于塞来昔布组(3.5 ± 0.7 、 2.9 ± 0.6);同时,口服氨酚羟考酮的患者胃肠功能的恢复时间(首次排气时间 $28.5 \pm 4.2\text{ h}$)也短于口服塞来昔布的患者($36.8 \pm 5.1\text{ h}$),且未增加便秘、恶心等不良反应的发生率,表明其在脊柱术后的镇痛效果良好,并且可以满足患者术后快速康复的需求[50]。类似结果也在膝关节镜手术中得到验证,有随机对照试验研究表明,氨酚羟考酮组术后 48 h 内补救镇痛率(12.3%)明显低于塞来昔布组(28.6%),且患者对镇痛效果的满意度评分(8.7 ± 1.2 分)更高,提示氨酚羟考酮在手术术后镇痛的优势[51]。

在针对体外冲击波碎石术(SWL)后肾绞痛的镇痛治疗中,Leila Zareian Baghdadabad 的随机双盲试验研究结果显示,口服氨酚羟考酮 30 min 后疼痛的缓解率为 78.3%,与栓剂双氯芬酸的缓解率(75.6%)相当,但术后 24 h 内氨酚羟考酮的重复用药率(18.2%)低于后者(29.4%),且口服给药更易被患者接受,尤其适合门诊 SWL 患者的镇痛[52]。

3.4.2. 超前镇痛

超前镇痛的核心在于术前阻断痛觉信号传导,降低中枢敏化风险。目前国内有在术前口服氨酚羟考酮来达到术后镇痛目的的研究,如唐英在行髋关节置换术的患者的研究中采用氨酚羟考酮术前 2 h 负荷剂量(1 片) + 术后 6、12、18 h 维持剂量(每 6 小时 1 片)的方案,研究结果显示超前镇痛的患者(观察组)术后 72 h 内 PCIA 泵平均按压次数(12.5 ± 3.1 次)比对照组(23.8 ± 4.5 次)减少 47.5%,且术后 24 h 血清 PGE₂ 水平(35.2 ± 8.7 pg/mL)明显低于对照组(68.5 ± 10.3 pg/mL),说明超前使用镇痛药物可达到术后镇痛的目的[53]。此外,超前镇痛在心脏大血管手术也同样有研究,Zhang 针对接受心脏瓣膜置换术的患者开展超前镇痛干预,结果显示:与舒芬太尼相比,术前采用羟考酮进行超前镇痛,不仅有利于维持患者术前血流动力学稳定,还可以避免过度镇静、减少呼吸抑制风险,为手术的顺利实施奠定良好的基础[54]。

3.5. 创伤性疼痛的应用

对于因车祸、高处坠落等造成的创伤性疼痛,如骨折、软组织严重挫伤等,氨酚羟考酮可有效缓解疼痛。既往有氨酚羟考酮联合腰穿用于创伤后疼痛的治疗的研究,针对 368 例轻中型颅脑损伤后头痛患者(格拉斯哥昏迷量表 GCS 13~15 分),将患者按头痛程度(轻度 154 例、中重度 214 例)及治疗方案分组,对照组采用营养脑神经、脱水等对症治疗,治疗组在对照组基础上联合氨酚羟考酮口服或腰椎穿刺(腰穿),研究结果显示:在轻度头痛患者中,加用氨酚羟考酮的治疗组与对照组症状缓解时间无显著差异;中重度头痛患者中,腰穿联合氨酚羟考酮组症状缓解时间最短(7.11 ± 1.92 天),明显优于单纯氨酚羟考酮组(10.98 ± 2.36 天)、单纯腰穿组(8.64 ± 2.27 天)及对照组(13.94 ± 3.09 天),表明了氨酚羟考酮在创伤性疼痛中的应用价值[55]。李连华等人的针对 156 例急诊创伤患者的前瞻性自身对照研究也验证了这一观点[56]。

既往研究说明氨酚羟考酮镇痛快速,镇痛成功率高,用药简便,适合急诊快速管理,但急诊创伤患者有可能存在颅脑损伤、胸部外伤(如肋骨骨折、血气胸)等,本身存在呼吸功能储备下降,可能增加呼吸抑制的风险;疼痛是急诊创伤患者病情评估的重要指标(如腹痛加剧可能提示内脏破裂),而氨酚羟考酮起效迅速,强效镇痛可能掩盖病情进展,导致漏诊或延误手术时机(如腹腔内出血患者因疼痛缓解而未及时行手术探查),所以用药前应对急诊患者进行全面评估,对于合并多器官损伤、血流动力学不稳定、颅脑损伤的患者,应谨慎使用或避免使用。

综上,氨酚羟考酮在临床中重度疼痛的治疗中镇痛效果良好,其口服给药便捷、起效迅速,在神经病理性疼痛、癌痛规范化治疗、术后短期镇痛、骨性关节炎及创伤性疼痛等都具有重要地位。但临床应用中也需重视其潜在不良反应,用药前应对患者进行全面评估;对于长期用药人群,需重点监测耐药性、成瘾性等依赖性风险,并定期开展肝功能等相关检查,以保障患者用药安全。

4. 药物不良反应及应对

氨酚羟考酮在我国被列为第二类精神药品,临床常见的不良反应是便秘、恶心、呕吐、嗜睡与头晕、认知功能障碍等,严重不良反应有呼吸抑制、肝毒性、成瘾与药物依赖。便秘是羟考酮最常见的不良反应之一,发生率高达 40%~60%。羟考酮通过作用于胃肠道的阿片受体,抑制肠道蠕动,减少消化液分泌,导致粪便干结。临床可使用缓泻剂(如乳果糖、聚乙二醇)来预防便秘,同时鼓励患者增加膳食纤维摄入、适当运动,以促进肠道蠕动。

恶心、呕吐症状在用药初期较为常见,可通过与食物同服或预防性使用止吐药(如昂丹司琼)缓解,多数患者用药数天后症状可减轻。对于嗜睡与头晕,用药初期患者应避免驾驶、操作精密仪器等危险行为,随着用药时间延长,部分患者可逐渐耐受,若症状持续或加重,需及时调整剂量。

羟考酮属于第二类精神药品,长期使用可导致生理依赖和心理依赖。患者可能出现耐受性增加(需不断加大剂量维持疗效)、戒断症状(如烦躁、肌肉酸痛、腹泻、失眠)及强迫性觅药行为。

既往有研究针对可待因及羟考酮、右丙氧芬复方制剂依赖性的流行病学进行调查,其中氨酚羟考酮用于肿瘤镇痛的例数为439例,占77.4% ($n=567$),平均连续用药时间为 18.4 ± 9.8 天,最长连续用药时间为60天;初始日剂量为 4.0 ± 1.6 片,最大日剂量为 5.1 ± 1.8 片。该研究数据显示,在使用氨酚羟考酮片的患者中,有12.0%的患者报告“需增加剂量才能维持原镇痛效果”,用药初始日剂量与最大日剂量比较显著增加,提示氨酚羟考酮长期使用后可产生一定程度的耐受性;有2.5%的患者报告“有用药渴求”,且所有渴求均因“止痛需要”,无患者因“追求欣快感”而产生渴求,说明常规剂量的氨酚羟考酮不会令服药者产生精神依赖性和生理依赖性,正常医疗使用导致滥用的潜力很小[57]。

阿片类药物滥用已构成全球性重大公共卫生挑战。联合国2018年发布的《世界毒品报告》指出,以阿片类药物为代表的处方药非医疗用途使用,正逐渐成为全球公共卫生治理与执法工作面临的主要威胁。国外研究数据显示,阿片类药物成瘾的发生率约为7%~8%,误用、滥用及其他成瘾相关异常用药行为的综合发生率约15%~26% [58]。氨酚羟考酮因含强效阿片类成分羟考酮,成为滥用者的重要目标。2019年国内有一项针对207例氨酚羟考酮成瘾者的临床分析显示,非医源性成瘾占比为95.2%,以青年男性为主, ≤ 25 岁人群为37.20%,部分为在校学生[59]。

美国的《阿片类药物风险管理框架》要求嵌入风险评估与减缓策略,包括强制性医生培训、患者用药登记与药房追踪机制[60]。美国疾控中心(CDC)强调,非癌性慢性疼痛应优先非阿片类治疗,阿片类药物需评估风险收益比,对高风险患者强制提供纳洛酮[61]。国际多个指南强调“风险分层管理”,将患者分为低、中、高风险等级,实施差异化监测;同时明确阿片类药物仅适用于其他治疗无效的中重度疼痛,慢性非癌痛需严格限制疗程[61] [62]。

我国《麻醉药品和精神药品管理条例》(2024 修订)进一步完善了全流程管控要求,明确了麻醉药品和精神药品按药用类、非药用类分类列管,建立追溯管理体系,对药品生产实行定点制度和总量控制,经营环节实行定点批发,开具处方需保存2年备查[63]。

氨酚羟考酮在中重度疼痛治疗中具有不可替代的临床价值,但其含有的羟考酮成分使其成为阿片类药物滥用危机中的重要关注对象,因此在临床应用中,应严格执行处方管理,开具处方前进行患者风险评估,通过标准化量表筛查药物滥用史、精神疾病史等核心风险因素,划分风险等级并实施分层管控;用药前告知患者成瘾性、不良反应及用药禁忌,明确自行增减剂量、转借他人的健康风险与法律责任;高风险患者用药期间定期实施尿液药物筛查,及时发现药物滥用或转移迹象;定期评估用药必要性,对需长期用药的患者制定个体化减量停药方案,减少戒断症状发生。

羟考酮可直接抑制脑干呼吸中枢,降低呼吸频率和潮气量,多发生在用药初期或剂量调整阶段,对于慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺心病、呼吸功能受损的患者,对羟考酮的呼吸抑制作用更敏感,需严密监测呼吸频率与血氧饱和度;老年、体弱患者或与其他中枢抑制剂联用时,呼吸抑制的风险升高,需加强剂量管控与监测频率[64]。

认知功能障碍(CI)是指记忆、注意力、执行功能、语言、视空间能力等一项或多项认知域受损,导致患者日常生活或社会功能受影响的综合征。既往研究针对羟考酮影响老年患者认知功能的研究较少,有小样本研究评估低剂量口服缓释羟考酮/纳洛酮(OXN-PR)对伴轻中度认知障碍老年慢性疼痛患者的疗效与耐受性,最终纳入53名老年患者(平均年龄为83岁)。结果显示,92.4%的患者治疗结束时疼痛强度明显下降(NRS降至 2.3 ± 1.1 , $P < 0.0001$),日常生活能力(Barthel指数从 32.2 ± 16.8 升至 53.7 ± 23.9 , $P < 0.0001$)与神经精神症状(NPI从 25.5 ± 27.3 降至 8.8 ± 9.0 , $P < 0.0001$)也明显改善;药物耐受性良好,仅出现轻微嗜睡(9.4%)、恶心(5.7%)等不良反应,且未恶化肠道功能(BFI评分从 25.6 ± 19.7 降至 18.1 ± 16.9 , $P < 0.0001$),无跌倒事件发生。但该研究为开放标签设计试验,样本量小且周期短,未来可大规模试验进一步验证其研究[65]。

老年患者或阿片类药物与其他中枢抑制剂联用时, 认知功能障碍风险升高, 联合用药时应密切观察患者的意识状态、记忆力等, 必要时减少剂量或更换药物[66]。

当成人对乙酰氨基酚每日摄入量超过 4 g 时, 过量药物会经细胞色素 P450 酶系代谢, 生成大量有毒的 N-乙酰 - 对 - 苯醌亚胺(NAPQI), 从而导致肝细胞坏死, 患者会出现乏力、黄疸、肝区疼痛等症状, 实验室检查可见转氨酶(ALT、AST)显著升高。有一项针对 1435 例住院使用氨酚羟考酮的患者病历的回顾性研究显示, 氨酚羟考酮导致肝损伤发生率为 1.39%, 其中 30~39 岁和 60~69 岁患者肝损伤的发生率相对较高[67]。此外, 长期饮酒、肝功能不全或同时服用肝药酶诱导剂的患者, 肝毒性风险更高, 老年人可能因为肝血流量减少、肝酶活性降低、谷胱甘肽储备不足, 更容易发生肝损伤。长期用药的患者应定期监测肝功能, 一旦怀疑对乙酰氨基酚过量, 应立即停药, 必要时使用 N-乙酰半胱氨酸进行解毒治疗。

5. 未来展望与总结

目前临床上有大量研究针对氨酚羟考酮联合非甾体类抗炎药、钙离子通道阻滞剂的研究, 都表明其联合用药在临床各镇痛场景的疗效及安全性良好, 但老年患者因代谢功能下降, 可能伴随各种并发症, 可能出现嗜睡、认知障碍、呼吸抑制, 增加跌倒、误吸风险, 所以仅在中重度慢性疼痛、非阿片类止痛药(如对乙酰氨基酚、NSAIDs)疗效不足且疼痛显著影响功能时考虑使用。

未来可进一步针对 CYP2D6 基因多态性展开研究, 明确不同基因型与氨酚羟考酮的镇痛效果的关系, 可开展基因分型随机化临床试验, 系统评估不同 CYP2D6 表型患者的镇痛效果、实际剂量需求和不良反应的发生率, 为未来针对基因型的个体化用药奠定基础; 既往仅有小样本试验对老年患者使用羟考酮进行研究, 观察其镇痛效果及对老年患者认知功能的影响, 未来可进一步开展临床多中心、不同剂量的临床试验, 明确老年人用药的安全性; 目前临床对氨酚羟考酮的应用多集中于短期镇痛, 虽有氨酚羟考酮针对慢性术后疼痛的应用, 但研究较少, 未来可监测其长期用药的安全性, 观察长期用药对患者肝肾功能、认知功能等的影响, 为疼痛的精准治疗提供更有力的支持, 使氨酚羟考酮在临床疼痛管理中发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Barrett, J.E., Shekarabi, A. and Inan, S. (2023) Oxycodone: A Current Perspective on Its Pharmacology, Abuse, and Pharmacotherapeutic Developments. *Pharmacological Reviews*, **75**, 1062-1118. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000506>
- [2] 郭伟兵, 李文君, 段姣, 等. 羟考酮与吗啡在大鼠内脏痛镇痛效应的差异[J]. 东南国防医药, 2018, 20(4): 365-370.
- [3] Proft, J. and Weiss, N. (2015) G Protein Regulation of Neuronal Calcium Channels: Back to the Future. *Molecular Pharmacology*, **87**, 890-906. <https://doi.org/10.1124/mol.114.096008>
- [4] Kuo, A., Magiera, J., Rethwan, N., Andersson, Å., Leen Lam, A., Wyse, B., et al. (2020) In Vitro Profiling of Opioid Ligands Using the Camp Formation Inhibition Assay and the β -Arrestin2 Recruitment Assay: No Two Ligands Have the Same Profile. *European Journal of Pharmacology*, **872**, Article ID: 172947. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172947>
- [5] Berecki, G., Motin, L. and Adams, D.J. (2016) Voltage-Gated R-Type Calcium Channel Inhibition via Human μ -, δ -, and K-Opioid Receptors Is Voltage-Independently Mediated by $G\beta\gamma$ Protein Subunits. *Molecular Pharmacology*, **89**, 187-196. <https://doi.org/10.1124/mol.115.101154>
- [6] Weiss, N. and Zamponi, G.W. (2020) Opioid Receptor Regulation of Neuronal Voltage-Gated Calcium Channels. *Ceellular and Molecular Neurobiology*, **41**, 839-847. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00894-3>
- [7] Ozdemir, E. (2017) The Pathophysiological Role of Serotonin Receptor Systems in Opioid Analgesia and Tolerance. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, **6**, 217-228. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20170312>
- [8] Tavares, I., Costa-Pereira, J.T. and Martins, I. (2021) Monoaminergic and Opioidergic Modulation of Brainstem Circuits:

- New Insights into the Clinical Challenges of Pain Treatment? *Frontiers in Pain Research*, **2**, Article 696515. <https://doi.org/10.3389/fpain.2021.696515>
- [9] Clissold, S.P. (1986) Paracetamol and Phenacetin. *Drugs*, **32**, 46-59. <https://doi.org/10.2165/00003495-198600324-00005>
- [10] Prescott, L. (1980) Kinetics and Metabolism of Paracetamol and Phenacetin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **10**, 291S-298S. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1980.tb01812.x>
- [11] McGill, M.R. and Jaeschke, H. (2013) Metabolism and Disposition of Acetaminophen: Recent Advances in Relation to Hepatotoxicity and Diagnosis. *Pharmaceutical Research*, **30**, 2174-2187. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1007-6>
- [12] Mallet, C., Barrière, D.A., Ermund, A., Jönsson, B.A.G., Eschalié, A., Zygmunt, P.M., *et al.* (2010) TRPV1 in Brain Is Involved in Acetaminophen-Induced Antinociception. *PLOS ONE*, **5**, e12748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012748>
- [13] Dalmann, R., Daulhac, L., Antri, M., Eschalié, A. and Mallet, C. (2015) Supra-Spinal FAAH Is Required for the Analgesic Action of Paracetamol in an Inflammatory Context. *Neuropharmacology*, **91**, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.006>
- [14] Mallet, C., Desmeules, J., Pegahi, R. and Eschalié, A. (2023) An Updated Review on the Metabolite (am404)-Mediated Central Mechanism of Action of Paracetamol (acetaminophen): Experimental Evidence and Potential Clinical Impact. *Journal of Pain Research*, **16**, 1081-1094. <https://doi.org/10.2147/jpr.s393809>
- [15] Dvorakova, M., Bosquez-Berger, T., Billingsley, J., Murataeva, N., Woodward, T., Leishman, E., *et al.* (2025) Acetaminophen Inhibits Diacylglycerol Lipase Synthesis of 2-Arachidonoyl Glycerol: Implications for Nociception. *Cell Reports Medicine*, **6**, Article ID: 102139. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102139>
- [16] 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.
- [17] Olkkola, K.T., Kontinen, V.K., Saari, T.I. and Kalso, E.A. (2013) Does the Pharmacology of Oxycodone Justify Its Increasing Use as an Analgesic? *Trends in Pharmacological Sciences*, **34**, 206-214. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.02.001>
- [18] Doyle, M.R., Martinez, A.R., Qiao, R., Dirik, S., Di Ottavio, F., Pascasio, G., *et al.* (2023) Strain and Sex-Related Behavioral Variability of Oxycodone Dependence in Rats. *Neuropharmacology*, **237**, Article ID: 109635. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109635>
- [19] Arguelles, N., Miksys, S. and Tyndale, R.F. (2021) Sex and Estrous Cycle Differences in Analgesia and Brain Oxycodone Levels. *Molecular Neurobiology*, **58**, 6540-6551. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02560-1>
- [20] Ballester, P., Muriel, J. and Peiró, A.M. (2022) CYP2D6 Phenotypes and Opioid Metabolism: The Path to Personalized Analgesia. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **18**, 261-275. <https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2085552>
- [21] Pednekar, D., Russell, J., Bardolia, C., Thacker, D. and Amin, N.S. (2024) Chronic Pain Management in a CYP2D6 Poor Metabolizer: A Case Report for Oxycodone. *The Senior Care Pharmacist*, **39**, 137-142. <https://doi.org/10.4140/tcp.n.2024.137>
- [22] Samer, C., Daali, Y., Wagner, M., Hopfgartner, G., Eap, C., Rebsamen, M., *et al.* (2010) Genetic Polymorphisms and Drug Interactions Modulating CYP2D6 and CYP3A Activities Have a Major Effect on Oxycodone Analgesic Efficacy and Safety. *British Journal of Pharmacology*, **160**, 919-930. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00709.x>
- [23] Andreassen, T.N., Eftedal, I., Klepstad, P., Davies, A., Bjordal, K., Lundström, S., *et al.* (2011) Do CYP2D6 Genotypes Reflect Oxycodone Requirements for Cancer Patients Treated for Cancer Pain? A Cross-Sectional Multicentre Study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **68**, 55-64. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1093-5>
- [24] Caparrotta, T.M., Antoine, D.J. and Dear, J.W. (2017) Are Some People at Increased Risk of Paracetamol-Induced Liver Injury? A Critical Review of the Literature. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **74**, 147-160. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2356-6>
- [25] 王帆, 朱弢瑞, 刘成海, 等. 对乙酰氨基酚致药物性肝损伤的分子机制[J]. 肝脏, 2021, 26(8): 939-942.
- [26] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 癌症疼痛诊疗规范(2018 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10): 937-944.
- [27] Mazaleuskaya, L.L., Sangkuhl, K., Thorn, C.F., FitzGerald, G.A., Altman, R.B. and Klein, T.E. (2015) PharmGKB Summary: Pathways of Acetaminophen Metabolism at the Therapeutic versus Toxic Doses. *Pharmacogenetics and Genomics*, **25**, 416-426. <https://doi.org/10.1097/fpc.0000000000000150>
- [28] 中国神经病理性疼痛诊疗指南制订专家组, 中国老年保健协会疼痛病学会, 程志祥, 等. 中国神经病理性疼痛诊疗指南(2024 版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2024, 20(4): 484-508.
- [29] 国家疼痛专业质控中心神经病理性疼痛专家组, 段宝霖, 樊碧发, 等. 神经病理性疼痛评估与管理中国指南

- (2024 版) [J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(1): 5-14.
- [30] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心. 中国带状疱疹诊疗专家共识(2022 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(12): 1033-1040.
- [31] 刘斌. 普瑞巴林联合氨酚羟考酮治疗带状疱疹后遗神经痛的临床疗效分析[J]. 健康必读, 2021, 26(26): 89-90.
- [32] 骆丽, 方鸿. 氨酚羟考酮联合加巴喷丁治疗中老年带状疱疹疼痛的效果[J]. 皮肤病与性病, 2020, 42(3): 405-406.
- [33] 兰培丽, 王瑾. 氨酚羟考酮联合加巴喷丁治疗中老年带状疱疹相关性疼痛的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(10): 2260-2262.
- [34] 杜海峰, 张君. 氨酚羟考酮联合加巴喷丁治疗中老年带状疱疹相关性疼痛的效果[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(4): 105-108.
- [35] 查曹兵, 孙德弢. 加巴喷丁联合氨酚羟考酮治疗老年糖尿病周围神经痛效果观察[J]. 中国乡村医药, 2015(16): 14-15.
- [36] 李书娟. 加巴喷丁联合氨酚羟考酮片治疗老年糖尿病周围神经痛的疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2016, 22(7): 981-983.
- [37] Kinnunen, M., Piirainen, P., Kokki, H., Lammi, P. and Kokki, M. (2019) Updated Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxycodone. *Clinical Pharmacokinetics*, **58**, 705-725. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-00731-3>
- [38] 张津铭, 李兴艳, 叶亚平, 等. 氨酚羟考酮联合普瑞巴林治疗腰椎间盘突出症 155 例[J]. 医药导报, 2015, 34(2): 177-180.
- [39] 周宁, 马岭. 马来酸氟吡汀对原发性三叉神经痛临床治疗效果的影响分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(11): 101-104.
- [40] 万复甦. 低剂量氨酚羟考酮片与可待因治疗中度骨转移癌痛的随机对照研究[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(7): 634-637.
- [41] 张新宇. 盐酸羟考酮缓释片治疗中重度癌痛的安全性和有效性系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(8): 891-895.
- [42] 石明宏. 氨酚羟考酮联合局部放疗对老年恶性肿瘤骨转移癌痛患者血清细胞因子的影响[J]. 实用医学杂志, 2025, 41(11): 1890-1893.
- [43] 张蕾. 氨酚羟考酮片与盐酸吗啡片对高龄阿片类药物耐受癌痛患者暴发痛及血清炎症因子的影响[J]. 转化医学杂志, 2025, 14(6): 345-349.
- [44] 伍静. 氨酚羟考酮治疗晚期肺癌骨转移患者爆发性疼痛的疗效及对疼痛介质水平的影响[J]. 癌症进展, 2023, 21(11): 1234-1237.
- [45] 杨寅, 柏龙文, 张延平. 氨酚羟考酮片用于膝关节骨性关节炎严重疼痛的治疗观察[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(7): 626-627.
- [46] 印卫锋, 陈苏, 熊伟, 等. 氨酚羟考酮片联合超短波治疗肩关节周围炎 75 例[J]. 医药导报, 2010, 29(2): 194-196.
- [47] Martinez, V., Lehman, T., Lavand'homme, P., Harkouk, H., Kalso, E., Pogatzki-Zahn, E.M., et al. (2024) Chronic Postsurgical Pain. *European Journal of Anaesthesiology*, **41**, 351-362. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000001974>
- [48] Huang, A., Katz, J. and Clarke, H. (2015) Ensuring Safe Prescribing of Controlled Substances for Pain Following Surgery by Developing a Transitional Pain Service. *Pain Management*, **5**, 97-105. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.7>
- [49] 刘晨阳, 赵世林, 杨婕, 等. 梅花针叩刺联合氨酚羟考酮治疗肺癌术后慢性疼痛的效果观察[J]. 癌症进展, 2021, 19(6): 570-574.
- [50] 苗峰. 氨酚羟考酮在腰椎后路融合术后的镇痛效果观察[J]. 中国药房, 2017, 28(11): 1526-1528.
- [51] Liu, J., Di, J., Zhang, Y. and Xing, E. (2021) Oxycodone-Paracetamol Tablet Exhibits Increased Analgesic Efficacy for Acute Postoperative Pain, Higher Satisfaction and Comparable Safety Profiles Compared with Celecoxib in Patients Underwent Arthroscopic Knee Surgery. *Inflammopharmacology*, **29**, 1091-1099. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00828-5>
- [52] Zareian Baghdadabad, L., Mohammadi, A., Menbari Oskouie, I., Alaeddini, F., Farajidavar, H., Oliveira Reis, L., et al. (2025) Evaluation of the Analgesic Effect of a Combination of Oral Acetaminophen and Oxycodone after Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (SWL). *Urologia Journal*, **92**, 439-445. <https://doi.org/10.1177/03915603251317046>
- [53] 唐英. 氨酚羟考酮在髋关节置换术超前镇痛中的应用效果及安全性[J]. 临床合理用药, 2025, 18(14): 56-58.
- [54] Zhang, J., Tu, Q., Gan, J., Miao, S., Zhou, Y., Li, Q., et al. (2019) Preemptive Anti-Stress Response Effects of Oxycodone versus Sufentanil for Patients Undergoing Cardiac Valve Replacement—A Randomized Controlled Trial. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, **9**, 321-329. <https://doi.org/10.1002/cpdd.764>

- [55] 周庆明, 樊碧发, 潘海鹏, 等. 腰穿联合氨酚羟考酮治疗创伤后头痛的临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(4): 244-246.
- [56] 李连华, 孙天胜, 刘智, 等. 氨酚羟考酮片平衡镇痛在急诊创伤患者中的应用[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(23): 2161-2164.
- [57] 刘锐克, 孙桂宽, 穆悦, 等. 可待因及羟考酮、右丙氧芬复方制剂依赖性的流行病学调查[J]. 中国药物依赖性杂志, 2004, 13(3): 213-217.
- [58] Volkow, N.D. and McLellan, A.T. (2016) Opioid Abuse in Chronic Pain—Misconceptions and Mitigation Strategies. *New England Journal of Medicine*, **374**, 1253-1263. <https://doi.org/10.1056/nejmra1507771>
- [59] 徐杰, 等. 207 例泰勒宁药物成瘾者临床分析报告[J]. 中国药物依赖性杂志, 2019, 28(5): 342-345
- [60] 美国食品药品监督管理局(FDA). 阿片类镇痛药风险评估与减缓策略(Opioid Analgesic REMS) [EB/OL]. <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/opioid-analgesic-risk-evaluation-and-mitigation-strategy-rems>, 2025-03-31.
- [61] Dowell, D., Ragan, K.R., Jones, C.M., Baldwin, G.T. and Chou, R. (2022) CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain—United States, 2022. *MMWR. Recommendations and Reports*, **71**, 1-95. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7103a1>
- [62] Busse, J.W., Craigie, S., Juurlink, D.N., Buckley, D.N., Wang, L., Couban, R.J., *et al.* (2017) Guideline for Opioid Therapy and Chronic Noncancer Pain. *Canadian Medical Association Journal*, **189**, E659-E666. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170363>
- [63] 国务院. 麻醉药品和精神药品管理条例(2024 修订): 中华人民共和国国务院令[2024]第 797 号[A/OL]. https://www.gov.cn/gongbao/2025/issue_11786/202501/content_6997034.html, 2024-12-06.
- [64] Mary Hanna Bekhit, M. (2015) Profile of Extended-Release Oxycodone/acetaminophen for Acute Pain. *Journal of Pain Research*, **8**, 719-728. <https://doi.org/10.2147/jpr.s73567>
- [65] Petrò, E., Ruffini, E., Cappuccio, M., Guerini, V., Belotti, G., Fascendini, S., *et al.* (2016) Low-Dose Oral Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone for Chronic Pain in Elderly Patients with Cognitive Impairment: An Efficacy-Tolerability Pilot Study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **12**, 559-569. <https://doi.org/10.2147/ndt.s98511>
- [66] Reimers, A., Odin, P. and Ljung, H. (2024) Drug-Induced Cognitive Impairment. *Drug Safety*, **48**, 339-361. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01506-5>
- [67] 潘雪芬, 陈志民, 艾建国. 氨酚羟考酮对 1435 例住院患者肝功能的影响[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(2): 114-117.