

阿片类镇痛药物的研究进展

姚李欣, 丁怡帆, 王佳淇, 朱海丽, 王柏军*

湖北科技学院医学部药学院, 湖北 咸宁

收稿日期: 2024年4月5日; 录用日期: 2024年5月4日; 发布日期: 2024年5月11日

摘要

阿片类药物是目前应用最广泛的镇痛药, 对于中度至重度剧烈疼痛的治疗仍不可替代。阿片类镇痛药是一种作用于中枢神经系统能解除或减轻疼痛并改变对疼痛的情绪反应的药物。医学界的研究中, 阿片类镇痛药物一直是研究的热点并已取得了良好的进展。本文根据目前传统阿片类镇痛药物, 对新型阿片类镇痛药物以及复方阿片类镇痛药物有关实验研究进行综述, 为其临床应用提供理论依据。

关键词

疼痛, 传统阿片类镇痛药, 新型阿片类镇痛药, 复方阿片类镇痛药

Research Progress of Opioid Analgesics

Lixin Yao, Yifan Ding, Jiaqi Wang, Haili Zhu, Baijun Wang*

Department of Medicine, School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

Received: Apr. 5th, 2024; accepted: May 4th, 2024; published: May 11th, 2024

Abstract

Opioids are irreplaceable for the treatment of moderate to severe pain and currently the most widely used analgesics. Opioid are drugs that act on the central nervous system to relieve or reduce pain and alter the emotional response to pain. In the medical research field, opioid analgesics have always been a hot research topic and made good progress. Based on the existing traditional opioid analgesics, this article provides an overview of the novel opioid analgesics and compound opioid analgesics and theoretical basis for their clinical application.

Keywords

Analgesic, Traditional Opioid Analgesics, New Opioid Analgesics, Compound Opioid Analgesics

*通讯作者。



1. 引言

国际相关组织将疼痛定义为一种情感体验，它是由实际或潜在的组织损伤引发的非愉快感受和情绪体验[1]。目前，疼痛已成为世界排名第三的健康问题，仅次于心脑血管疾病和肿瘤疾病。近年来，人们对镇痛药的研究越来越多。传统阿片类镇痛药可以有效的治疗中重度疼痛，阿片类镇痛药物的使用往往伴随着不良反应或临床问题的出现。除了副作用和依赖性之外，耐受性的发展也是一个关键问题，因为它需要增加阿片类药物的剂量才能达到与使用前相似的效果[2]，例如长期使用吗啡、芬太尼、羟考酮，机体会对这些药物产生耐受性，需要使用更高剂量的药物才能达到与长期使用前相类似的治疗效果[3]。因此，传统阿片类镇痛药物的使用受到了一定的限制。为了人们的健康，减少药物的副作用或提高药物的镇痛效果，于是人们研究出新型阿片类镇痛药和复方阿片类镇痛药物来减轻患者的疼痛，本文就近年来在疼痛基础研究中传统阿片类镇痛药物，新型阿片类镇痛药物和复方阿片类镇痛药物的研究进展作出综述，为进一步研究筛选相关治疗药物提供理论参考。

2. 传统阿片类镇痛药物

传统阿片类镇痛药物用于治疗中重度疼痛，通过与外周及中枢神经系统(脊髓及脑)的阿片受体结合，降低感觉神经元的去极化幅度，从而抑制痛觉传导[4] [5]。根据镇痛的强度可分为强阿片药和弱阿片药，近年来对吗啡(强阿片药)和曲马多(弱阿片药)的研究较为广泛。

2.1. 吗啡(强阿片药)

吗啡是经典的阿片类镇痛药，在临床上应用已经有百年的历史[6]。早在 19 世纪，吗啡就被发现具有镇痛作用。直到 20 世纪，研究者才开始对吗啡的镇痛机制进行深入研究。早期的研究主要集中在吗啡与神经系统关系上，发现吗啡能与中枢神经系统中的某些受体结合，从而产生镇痛效果[7]。然而，这种解释并不能完全揭示吗啡镇痛的复杂性。随着研究的深入，现代研究表明，吗啡主要通过与其与中枢神经系统中的 μ 阿片受体结合，抑制疼痛信号的传递，从而实现镇痛效果。此外，吗啡还可能通过影响其他神经递质和信号通路，如谷氨酸、去甲肾上腺素等，进一步调控疼痛感知。吗啡可以预防缺血再灌注诱导的心肌线粒体损伤和治疗脊髓损伤。吗啡通过 δ 阿片受体激活 EGFR (表皮生长因子受体)，进而通过细胞内 ROS (活性氧)增加 RISK 和 SAFE 通路活性，预防缺血再灌注诱导的心肌线粒体损伤[8]。在脊髓损伤后连续 3 天给予吗啡，病变周围小胶质细胞和巨噬细胞的数量显著增加并改变这些细胞的神经肽合成，改变先天免疫反应，从而发挥镇痛作用[9]。吗啡单独用药便可发挥强大的镇痛作用，但由于耐受性和成瘾性等原因，可通过与某种药物联合使用的方法来增强吗啡的镇痛作用和降低耐受性。卡托普利具有抗痛觉特性，可以增强吗啡的镇痛效果。单独使用吗啡会导致炎症因子(如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 和 $\text{NF-}\kappa\text{B}$)的增加，进而使背根神经节(DRG)产生耐受性。血管紧张素 II 通过与神经系统中的受体结合加剧炎症。而卡托普利作为血管紧张素 II 的抑制剂，可能通过抑制炎症和内质网应激，从而阻止对反复给药吗啡所产生的耐受性[10]。因此，在之后的临床研究中吗啡可通过与某种药物合用来增强药效和降低药物耐受性。

2.2. 曲马多(弱阿片药)

曲马多是一种中枢作用的弱 μ 阿片受体镇痛药，可有效治疗轻中度疼痛，如神经性疼痛和骨关节炎

相关疼痛等。曲马多镇痛机制主要分为以下三个方面：1) 曲马多抑制去甲肾上腺素和 5-HT (5-羟色胺)的再摄取[11]，去甲肾上腺素和 5-HT 通过激活从中脑导水管灰质和脑桥到脊髓次级神经元的下行疼痛抑制途径来参与疼痛调节[8]。2) 尽管曲马多与阿片受体的亲和力较弱，但它仍能与 μ 、 κ 受体结合，通过激活这些受体来发挥镇痛作用，这种作用与内源性阿片样物质的作用相似，可以减轻疼痛。曲马多的活性代谢物对其镇痛作用有着显著贡献。 μ 受体在脊髓上、脊髓和外周发挥镇痛作用，其中，脊髓上镇痛是由丘脑、中脑导水管周围灰质(PAG)和头端腹内侧延髓(RVM)所介导的[12]。3) 曲马多还可以通过抑制前列腺素的合成和释放来发挥镇痛作用。它能够抑制 COX-2 酶(环氧合酶 2)的活性，减少前列腺素 E2 的合成和释放，从而减轻疼痛。PGE2 (前列腺素 E2)是外周和中枢痛觉过敏的介质[13]。研究者通过评估氨基葡萄糖软骨素组合、曲马多和透明质酸钠治疗颞下颌关节(TMJ)疾病的效果及其对 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 PGE2 等多种细胞因子表达的影响中得出，曲马多组不仅可以治疗颞下颌关节紊乱症，而且还能降低 IL-1 β 、TNF- α 和 PGE2 水平[14]。曲马多的右旋和左旋对映体的外消旋混合物具有协同镇痛作用，它通过多种途径发挥作用，如作为一种弱的 MOR 激动剂或作为一种 5-HT 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂来抑制痛觉；曲马多的 O-去甲基曲马多代谢物(M1)也是一种弱 MOR 激动剂(μ 阿片受体激动剂)，具有镇痛作用[15]。曲马多等已获批准的镇痛药虽然在不同的疼痛条件下均有良好的效果，但在不同的临床条件下疗效有限，我们仍需要开发不同的新型镇痛药物，这为更好地治疗疼痛提供了广阔的前景[16]。

3. 新型阿片类镇痛药物

舒芬太尼和他喷他多作为新型阿片类镇痛药，已广泛应用于疼痛治疗领域。它们通过激活 μ 阿片受体来发挥镇痛作用，与传统阿片类镇痛药相比，具有起效迅速、维持时间短、代谢快的特点，因此不易引发药物蓄积，展现出良好的发展前景。

3.1. 舒芬太尼

舒芬太尼是一种新型阿片类镇痛药，以快速起效和强效而闻名。主要通过和中枢神经系统中的阿片受体结合来发挥其镇痛作用。舒芬太尼镇痛机制主要分为以下三个方面：1) 抑制神经递质释放：舒芬太尼可以阻断阿片受体，抑制内源性阿片肽的释放，从而达到镇痛的效果。 μ 受体与肝缺血和再灌注损伤(HIRI)中的铁死亡有关。通过建立肝缺血和再灌注损伤模型，研究者发现舒芬太尼能够通过抑制 μ 受体来降低 KCNQ1OT1 (KCNQ1 反义 RNA1)的表达水平。这种下调作用有助于保护肝细胞免受肝缺血再灌注的伤害，进而抑制铁死亡，为治疗肝缺血再灌注损伤提供了有效手段[17]。2) 调节突触间隙的化学成分：舒芬太尼还可以影响突触间隙中多种神经递质的浓度，包括多巴胺、5-HT、去甲肾上腺素等，从而发挥镇痛作用。舒芬太尼可通过 μ 受体介导的机制增加纹状体多巴胺的释放和纹状体外区域多巴胺和黄嘌呤的氧化代谢[18]。3) 抑制神经元活动：舒芬太尼能够抑制神经元的兴奋性和传导性，减少神经冲动的传递，从而减轻疼痛症状。Lu 等[19]人发现舒芬太尼能显著提高缺血再灌注后大鼠肾组织中 miR-145 的表达水平，这种 miRNA 是缺血再灌注诱发脏器损伤的重要治疗靶点。进一步的研究显示，外源性给予 miR-145 抑制剂可消除舒芬太尼的肾保护作用，其机制与诱导炎症反应、氧化损伤和线粒体自噬有关。这些结果表明，舒芬太尼通过上调 miR-145 的表达，可促进自噬，并改善缺血再灌注引起的急性肾损伤。舒芬太尼可通过调节 KNG1 (激肽原-1)介导的 NF- κ B 和 Nrf2/HO-1 信号通路，保护肺组织免受脓毒症诱导的炎症和氧化应激损伤。可有效治疗脓毒症所致的急性肺损伤[20]。Li 等[21]人为了探究舒芬太尼在乳腺癌中的作用，通过流式细胞术、蛋白质印迹等方法，得出舒芬太尼通过调节 NF- κ B 通路减缓乳腺癌的进展，表明舒芬太尼有望用于乳腺癌治疗。

3.2. 他喷他多

他喷他多是一种新型阿片类镇痛药,具有双重作用机制:激动 μ 阿片受体和抑制去甲肾上腺素的在摄取。激活 μ 阿片受体可抑制脊髓和许多脑区(包括大脑皮层和边缘系统)释放的突触前谷氨酸,从而影响疼痛的传导和感知[22]。抑制去甲肾上腺素再摄取会导致释放的去甲肾上腺素浓度增加,从而通过激活突触前 α_2 -肾上腺素受体抑制谷氨酸的释放和疼痛的过程[23]。 μ 阿片受体-去甲肾上腺素再摄取双靶向阿片类药物是有效的止痛药,因为它们 μ 阿片受体激动剂可以缓解急性疼痛,而去甲肾上腺素再摄取抑制可以缓解慢性神经性疼痛[24]。他喷他多通过 μ 阿片受体对大脑的脊髓输入并增强对脊髓的下行肾上腺素能抑制来产生镇痛作用。去甲肾上腺素在疼痛调节中发挥着重要作用,尤其是神经性疼痛中[25],在神经病理性疼痛状态下,他喷他多利用 μ 阿片受体和脊髓去甲肾上腺素系统之间的相互作用,尽管 μ 阿片受体上的亲和力较弱,但会产生额外的去甲肾上腺素再摄取抑制作用,据推测这种抑制作用会产生协同的 μ 阿片/ α_2 肾上腺素能机制相互作用,从而增强镇痛效果[26]。在骨关节炎模型中,他喷他多恢复了由DNIC(弥漫性伤害抑制性控制)引起的神经元抑制。相比之下,普瑞巴林仅抑制预处理机械刺激引发的神经元反应,但无法恢复弥漫性伤害抑制性控制。然而,当联合使用他喷他多和普瑞巴林时,不仅能够恢复弥漫性伤害抑制性控制的表达,还能抑制脊髓神经元的反应。这一联合治疗方法对中枢驱动的骨关节炎疼痛具有显著疗效[27]。

4. 复方阿片类镇痛药物

复方阿片类镇痛药物主要是由非甾体类抗炎药与强/弱阿片类药物按固定比例组成的一种复方镇痛药物,它通过非甾体抗炎药抑制环氧合酶阻断炎性介质前列腺素的合成发挥止痛作用及阿片类镇痛药物的镇痛机制协同作用。当今使用最广泛的镇痛药是复方阿片类镇痛药。与单独服用镇痛药物相比,复方阿片类镇痛药中各成分的用量更少。通过将多种药物结合使用,复方阿片类镇痛药不仅增强了药物的协同性和安全性,还降低了药物副作用[28]。

4.1. 氨酚羟考酮

氨酚羟考酮是一种复方制剂,是由具有中枢神经止痛作用的羟考酮和具有周围神经止痛作用的对乙酰氨基酚组成,是一种在临床上被广泛应用的止痛类药物[29]。羟考酮通过与大脑和脊髓的 κ 、 μ 和 δ 受体相互作用来诱导镇痛,它在肝脏中广泛代谢,生物利用度和半衰期均高于吗啡[30][31]。羟考酮的活性代谢物,包括羟吗啡酮和去甲羟考酮,均为 μ 受体激动剂,这些代谢物似乎参与镇痛作用,尽管主要的镇痛效果依赖于母体化合物[32]。对乙酰氨基酚在治疗剂量下表现出高生物利用度和良好耐受性,其解热镇痛作用主要归因于在中枢水平可能抑制的前列腺素合成,并对其他途径产生影响,如激活1型大麻素受体(CB1)并刺激下行抑制性血清素能途径[33]。因此,氨酚羟考酮的镇痛机制是两种成分共同作用的结果,既有对乙酰氨基酚的外周性镇痛作用,又有羟考酮的中枢性镇痛作用。这使得氨酚羟考酮在临床上可以用于缓解各种原因所引起的中重度疼痛,包括慢性疼痛。

4.2. 氨酚曲马多

氨酚曲马多是由曲马多和对乙酰氨基酚两种药物组成,通过不同的作用机制协同达到镇痛的作用。曲马多是一种非典型阿片类镇痛药,用于治疗中度至重度疼痛。它不仅是一种 μ 阿片激动剂,而且具有其他特性,包括抑制血清素和去甲肾上腺素的再摄取,这些特性都可能有助于其镇痛效果[34]。曲马多主要代谢物是O-去甲基曲马多(M1),具有镇痛活性,并且与母体化合物相比,对 μ 阿片受体有更高的亲和力。此外,M1通过葡萄糖醛酸化代谢为无镇痛作用的代谢物[35]。对乙酰氨基酚被代谢成AM404(内源

性大麻素抑制剂), AM404 也通过大麻素受体激活下行疼痛抑制通路[36]。在相同剂量水平下, 单独服用曲马多能够有效抑制神经性疼痛, 但对炎症性疼痛则无显著效果。然而, 当曲马多与对乙酰氨基酚联合使用时, 抑制炎症性疼痛的剂量明显低于单独使用曲马多所需的剂量。这种曲马多和对乙酰氨基酚组合的抗痛觉作用是由 μ -阿片受体介导的, 并被认为是至少部分与活性代谢物 M1 的积累有关[37]。因此, 曲马多和对乙酰氨基酚联合应用对于疼痛的治疗具有协同作用。口服氨酚曲马多药物可有效减轻中枢性卒中后疼痛患者的疼痛水平, 是治疗中枢性卒中后疼痛的一种药物选择[37]。

5. 小结与展望

疼痛根据时间的持续状态可分为急性疼痛和慢性疼痛, 阿片类镇痛药物可以有效的缓解急性疼痛和慢性疼痛, 它是临床镇痛的主力军。阿片类镇痛药物的出现, 使临床治疗实现了跨越式的进步, 尤其在疼痛治疗中起着无可替代的地位, 但阿片类镇痛药物的长期使用受限于许多严重的副作用。于是为了人们的身心健康, 人们开始倾向于使用新型阿片类镇痛药物和复方阿片类镇痛药物。如正文所述, 舒芬太尼可通过调节信号通路, 保护肺组织免受脓毒症诱导的炎症和氧化应激损伤, 可有效治疗脓毒症所致的急性肺损伤[20]; 对乙酰氨基酚和羟考酮联合使用可产生协同止痛效果, 减少单个药物的剂量和不良反应的发生率。尽管新型阿片类镇痛药物和复方阿片类镇痛药物具有副作用小, 使用剂量少的优点, 但是面对某种疾病时, 我们也应该对症下药, 传统阿片类镇痛药物, 新型阿片类镇痛药和复方阿片类镇痛药在我们日常生活中同等重要。

阿片类镇痛药物的研发和应用也在不断发展。未来, 阿片类镇痛药物将更加注重个性化治疗和精准医疗, 同时也将面临一些挑战和机遇。随着时间的推移, 科学家对新型阿片类镇痛药和复方阿片类镇痛药的研发不断推进, 它们具有更强的镇痛作用和更低的副作用。虽然科学家的研究取得了一定的成果, 但仍存在一些挑战和问题。例如, 阿片类药物的成瘾性和安全性问题一直是研究的重点, 尽管其镇痛效果显著, 但成瘾性和药物滥用问题不可小觑。相信随着技术的进步和研究的深入, 会有更多新型阿片类镇痛药物的出现, 为患者提供更加安全、有效的治疗选择。

基金项目

2019 年度国家自然科学基金资助项目(81971066)。

参考文献

- [1] 宋学军, 樊碧发, 万有, 等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(9): 641-644.
- [2] Mercadante, S., Arcuri, E. and Santoni, A. (2019) Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS Drugs*, 33, 943-955. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00660-0>
- [3] 白毅. 阿片类药物产生耐受性新机制被揭示[N]. 中国医药报, 2014-07-15(006).
- [4] Jin, D., Chen, H., Zhou, M.H., et al. (2023) MGluR5 from Primary Sensory Neurons Promotes Opioid-Induced Hyperalgesia and Tolerance by Interacting with and Potentiating Synaptic NMDA Receptors. *Journal of Neuroscience*, 43, 5593-5607. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0601-23.2023>
- [5] Mas-Orea, X., Basso, L., Blanpied, C., et al. (2022) Delta Opioid Receptors on Nociceptive Sensory Neurons Mediate Peripheral Endogenous Analgesia in Colitis. *Journal of Neuroinflammation*, 19, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02352-3>
- [6] Wicks, C., Hudlicky, T. and Rinner, U. (2021) Morphine Alkaloids: History, Biology, and Synthesis. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, 86, 145-342. <https://doi.org/10.1016/bs.alkal.2021.04.001>
- [7] Le Guen, S., Gestreau, C. and Besson, J.M. (2003) Morphine Withdrawal Precipitated by Specific Mu, Delta or Kappa Opioid Receptor Antagonists: A C-Fos Protein Study in the Rat Central Nervous System. *European Journal of Neuroscience*, 17, 2425-2437. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02678.x>

- [8] Xu, J., Bian, X., Zhao, H., *et al.* (2022) Morphine Prevents Ischemia/Reperfusion-Induced Myocardial Mitochondrial Damage by Activating δ -Opioid Receptor/EGFR/ROS Pathway. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **36**, 841-857. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07215-w>
- [9] Terminel, M.N., Bassil, C., Rau, J., *et al.* (2022) Morphine-Induced Changes in the Function of Microglia and Macrophages after Acute Spinal Cord Injury. *BMC Neuroscience*, **23**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s12868-022-00739-3>
- [10] Onay, M., ŞanalBaş, S., Işiker, A., *et al.* (2023) Effect of Intrathecal Morphine on Postdural Puncture Headache in Obstetric Anaesthesia. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*, **51**, 297-303. <https://doi.org/10.4274/TJAR.2023.221140>
- [11] Grond, S. and Sablotzki, A. (2004) Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clinical Pharmacokinetics*, **43**, 879-923. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443130-00004>
- [12] Ossipov, M.H., Dussor, G.O. and Porreca, F. (2010) Central Modulation of Pain. *Journal of Clinical Investigation*, **120**, 3779-3787. <https://doi.org/10.1172/JCI43766>
- [13] Fields, H.L., Barbaro, N.M. and Heinricher, M.M. (1988) Brain Stem Neuronal Circuitry Underlying the Antinociceptive Action of Opiates. *Progress in Brain Research*, **77**, 245-257. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)62792-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62792-2)
- [14] Ganti, S., Shriram, P., Ansari, A.S., *et al.* (2018) Evaluation of Effect of Glucosamine-Chondroitin Sulfate, Tramadol, and Sodium Hyaluronic Acid on Expression of Cytokine Levels in Internal Derangement of Temporomandibular Joint. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, **19**, 1501-1505. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2456>
- [15] Subedi, M., Bajaj, S., Kumar, M.S., *et al.* (2019) An Overview of Tramadol and Its Usage in Pain Management and Future Perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **111**, 443-451. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.085>
- [16] Yekkirala, A.S., Roberson, D.P., Bean, B.P. and Woolf, C.J. (2017) Breaking Barriers to Novel Analgesic Drug Development. *Nature Reviews Drug Discovery*, **16**, 545-564. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.87>
- [17] Zou, S., Sun, H., Peng, Y., *et al.* (2023) Mu-Opioid Receptor Alleviated Ferroptosis in Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury via the HIF-1 α /KCNQ1OT1 Axis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **324**, C927-C940. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00394.2022>
- [18] Serra, P.A., Susini, G., Rocchitta, G., *et al.* (2003) Effects of Sufentanil on the Release and Metabolism of Dopamine and Ascorbic Acid and Glutamate Release in the Striatum of Freely Moving Rats. *Neuroscience Letters*, **344**, 9-12. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00395-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00395-1)
- [19] Lu, Y., Piao, Z., Li, J., *et al.* (2022) Sufentanil Promotes Autophagy and Improves Ischemia-Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury via Up-Regulating MicroRNA-145. *Journal of Central South University*, **47**, 1315-1323.
- [20] Hu, Q., Wang, Q., Han, C. and Yang, Y. (2020) Sufentanil Attenuates Inflammation and Oxidative Stress in Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Downregulating KNG1 Expression. *Molecular Medicine Report*, **22**, 4298-4306. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11526>
- [21] Li, M., Gu, K., Kong, Q., *et al.* (2023) Sufentanil Inhibits the Metastasis and Immune Response of Breast Cancer via Mediating the NF- κ B Pathway. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **45**, 663-671. <https://doi.org/10.1080/08923973.2023.2228476>
- [22] Zhu, W. and Pan, Z.Z. (2005) Mu-Opioid-Mediated Inhibition of Glutamate Synaptic Transmission in Rat Central Amygdala Neurons. *Neuroscience*, **133**, 97-103. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.02.004>
- [23] Llorca-Torralba, M., Borges, G., Neto, F., *et al.* (2016) Noradrenergic Locus Coeruleus Pathways in Pain Modulation. *Neuroscience*, **338**, 93-113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.05.057>
- [24] Chang, E.J., Choi, E.J. and Kim, K.H. (2016) Tapentadol: Can It Kill Two Birds with One Stone without Breaking Windows? *The Korean Journal of Pain*, **29**, 153-157. <https://doi.org/10.3344/kjp.2016.29.3.153>
- [25] Obata, H. (2017) Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 2483. <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>
- [26] Raffa, R.B., Buschmann, H., Christoph, T., *et al.* (2012) Mechanistic and Functional Differentiation of Tapentadol and Tramadol. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **13**, 1437-1449. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.696097>
- [27] Lockwood, S.M. and Dickenson, A.H. (2019) A Combination Pharmacotherapy of Tapentadol and Pregabalin to Tackle Centrally Driven Osteoarthritis Pain. *European Journal of Pain*, **23**, 1185-1195. <https://doi.org/10.1002/ejp.1386>
- [28] Alavi, S.M., Ghoreishi, S.M., Chitsazan, M., *et al.* (2013) Patient-Controlled Analgesia after Coronary Bypass: Remifentanyl or Sufentanil? *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, **22**, 694-699. <https://doi.org/10.1177/0218492313507783>
- [29] Li, H., Li, H., Yu, Y. and Lu, Y. (2023) Clinical Study on the Effect of Remifentanyl Patient-Controlled Intravenous Labor Analgesia Compared to Patient-Controlled Epidural Labor Analgesia. *Ginekologia Polska*, **94**, 544-551. <https://doi.org/10.5603/GP.a2023.0021>

-
- [30] Inagi, T., Suzuki, M., Osumi, M. and Bito, H. (2014) Remifentanyl-Based Anaesthesia Increases the Incidence of Postoperative Surgical Site Infection. *Journal of Hospital Infection*, **89**, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.10.001>
- [31] 赵文菊. 用阿片类镇痛药对老年恶性肿瘤伴癌痛患者进行镇痛治疗的效果及安全性分析[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(1): 26-27.
- [32] Leppert, W. (2010) Role of Oxycodone and Oxycodone/Naloxone in Cancer Pain Management. *Pharmacological Reports*, **62**, 578-591. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(10\)70316-9](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(10)70316-9)
- [33] Atti, A., Sabato, E., Di Paolo, A.R., Mammucari, M. and Sabato, A.F. (2010) Oxycodone/Paracetamol: A Low-Dose Synergic Combination Useful in Different Types of Pain. *Clinical Drug Investigation*, **30**, 3-14. <https://doi.org/10.2165/1158414-S0-000000000-00000>
- [34] Friedman, B.W., Irizarry, E., Feliciano, C., et al. (2021) A Randomized Controlled Trial of Oxycodone/Acetaminophen versus Acetaminophen Alone for Emergency Department Patients with Musculoskeletal Pain Refractory to Ibuprofen. *Academic Emergency Medicine*, **28**, 859-865. <https://doi.org/10.1111/acem.14231>
- [35] Gong, L., Stamer, U.M., Tzvetkov, M.V., Altman, R.B. and Klein, T.E. (2014) PharmGKB Summary: Tramadol Pathway. *Pharmacogenetics and Genomics*, **24**, 374-380. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000057>
- [36] Xiang, C., Pan, M., Shen, Q., et al. (2021) Clinical Consumption of Compound Opioid Analgesics in China: A Retrospective Analysis of National Data 2015-2018. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **44**, 1316-1322. <https://doi.org/10.1248/bpb.b21-00347>
- [37] Yoshizawa, K., Arai, N., Suzuki, Y., et al. (2020) Synergistic Antinociceptive Activity of Tramadol/Acetaminophen Combination Mediated by μ -Opioid Receptors. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **43**, 1128-1134. <https://doi.org/10.1248/bpb.b20-00230>