

酒石酸布托啡诺对重症监护室高血压脑出血患者术后炎症因子及尿 $\alpha 1$ -微球蛋白的影响[△]

胡 龙^{1*}, 贺蛟龙¹, 时淑娟², 李康花¹ (1. 湘西土家族苗族自治州人民医院重症医学科, 湖南 吉首 416000; 2. 吉首大学医学院, 湖南 吉首 416000)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)04-0452-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.015



摘要 目的: 观察重症监护室(ICU)高血压脑出血患者术后使用酒石酸布托啡诺的镇痛效果, 并探讨酒石酸布托啡诺对患者炎症因子、尿 $\alpha 1$ -微球蛋白($\alpha 1$ -MG)的影响。方法: 选择2020年8月至2021年7月湘西土家族苗族自治州人民医院ICU收治的140例高血压脑出血患者, 采用随机数字表法分为观察组与对照组, 各70例。两组患者均在全身麻醉下行小骨窗微创手术, 对照组患者术后静脉滴注吗啡镇痛, 观察组患者术后静脉滴注酒石酸布托啡诺镇痛。采用广义估计方程分析术后6、12、24和48 h两组患者的镇痛效果[视觉模拟评分法(VAS)], 比较术前、术后24 h两组患者炎症因子[白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和超敏C反应蛋白(hs-CRP)]及尿 $\alpha 1$ -MG水平, 统计两组患者不良反应发生情况。结果: 术后6、48 h, 两组患者VAS评分比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 术后12、24 h, 观察组患者的VAS评分低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 广义估计方程分析结果显示, 两组患者VAS评分组间、时点、组间时点交互比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。术后24 h, 两组患者的IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平及尿 $\alpha 1$ -MG水平显著高于术前, 但观察组患者低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组患者不良反应总发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 酒石酸布托啡诺用于ICU高血压脑出血患者术后镇痛, 具有显著的镇痛效果, 可有效减轻患者术后炎症反应, 减少肾损伤。

关键词 高血压脑出血; 重症监护室; 酒石酸布托啡诺; 炎症因子; 尿 $\alpha 1$ -微球蛋白

Effects of Butorphanol Tartrate on Inflammatory Factors and Urinary $\alpha 1$ -Microglobulin in Patients with Hypertensive Cerebral Hemorrhage in Intensive Care Unit After Surgery[△]

HU Long¹, HE Jiaolong¹, SHI Shujuan², LI Kanghua¹ (1. Dept. of Critical Care Medicine, People's Hospital of Xiangxi Tujia-Miao Autonomous Prefecture, Hunan Jishou 416000, China; 2. Dept. of Critical Care Medicine, Jishou University Medical College, Hunan Jishou 416000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the analgesic effect of butorphanol tartrate in patients with hypertensive cerebral hemorrhage in intensive care unit (ICU) after surgery, and to probe into the effect of butorphanol tartrate on inflammatory factors and urinary $\alpha 1$ -microglobulin ($\alpha 1$ -MG) in patients. **METHODS:** Totally 140 patients with hypertensive cerebral hemorrhage admitted into ICU of People's Hospital of Xiangxi Tujia-Miao Autonomous Prefecture from Aug. 2020 to Jul. 2021 were selected and randomly divided into the observation group and control group using random number table method, with 70 cases in each group. Both groups received minimally invasive surgery with small bone window under general anesthesia, the control group was given intravenous morphine for analgesia after surgery, while patients in the observation group was given intravenous butorphanol tartrate for analgesia after surgery. Generalized estimating equation was used to analyze the analgesic effects [visual analogue scoring (VAS)] of the two groups at 6, 12, 24 and 48 h after surgery, and to compare the inflammatory factors [interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP)] and urinary $\alpha 1$ -MG level between two groups before surgery and 24 h after surgery, and the incidences of adverse drug reactions in the two groups were collected. **RESULTS:** At 6 and 48 h after surgery, the differences in VAS scores between two groups were not statistically significant ($P>0.05$); at 12 and 24 h after surgery, the VAS scores of the observation group were lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$); the results of generalized estimating equation analysis showed that the differences were statistically significant when comparing VAS scores between groups, at time points, and between groups at time points interactively ($P<0.05$). At 24 h after surgery, the IL-6, TNF- α , hs-CRP and urinary $\alpha 1$ -MG levels in two groups were significantly higher than those before surgery,

[△] 基金项目: 湖南省医学会医学科研基金—围术期管理及抗抑郁新型药物临床研究科研项目 (No. HNA202101030)

* 主任医师, 硕士。研究方向: 重症医学。E-mail: yutu_420@163.com

while the observation group was lower than the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There were no statistical significance in differences in the overall incidence rate ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The application of butorphanol tartrate for postoperative analgesia in patients with hypertensive cerebral hemorrhage in ICU has significant analgesic effects, which can effectively reduce postoperative inflammatory reaction of patients and decrease renal injury.

KEYWORDS Hypertensive cerebral hemorrhage; Intensive care unit; Butorphanol tartrate; Inflammatory factor; Urinary $\alpha 1$ -microglobulin

小骨窗血肿清除术是治疗高血压脑出血的重要方式之一,具有微创、术后恢复快的优点,在临床应用较为广泛^[1]。但术后由于手术创伤引起的急性疼痛,导致患者术后出现烦躁、躁动等情况,延长了患者在重症监护室(ICU)的治疗时间^[2]。吗啡注射液是目前临床术后镇痛的常用药物,可减少神经递质的释放,调节传入冲动以对抗中枢神经敏感化,从而达到镇痛效果^[3]。但研究结果显示,患者在大量使用吗啡时易发生恶心呕吐、呼吸抑制等多种不良反应,且吗啡的代谢产物主要经肾小球滤过后排出,会对患者的肾脏造成一定负担^[4]。因此,仍需要寻找其他镇痛药,减轻高血压脑出血患者术后疼痛程度,以促进患者术后恢复。作为阿片受体激动-拮抗剂,酒石酸布托啡诺在患者体内无阿片 μ 受体激动剂时,可表现为剂量依赖性且有“天花板效应”的 κ 受体镇痛效果;而当患者已经使用 μ 受体激动剂时,酒石酸布托啡诺则可产生拮抗 μ 受体的作用,不仅可减轻或消除 μ 受体激动剂导致的恶心呕吐、呼吸抑制等多种不良反应,还可进一步激动 κ 受体的镇痛效果^[5]。此外,酒石酸布托啡诺不仅镇痛效果为吗啡的 5~8 倍,而且对 δ 受体具有较低的亲和力,已被研究结果证实,在剖宫产术后子宫绞痛患者中具有较好的镇痛效果及安全性^[6]。高血压脑出血患者术后由于脑实质病理改变及手术创伤,可引起炎症反应加重;而常规的术后镇痛药可引起患者肾功能损伤,导致尿 $\alpha 1$ -微球蛋白($\alpha 1$ -MG)水平升高^[7]。鉴于此,本研究主要观察酒石酸布托啡诺对 ICU 高血压脑出血患

者术后炎症因子及尿 $\alpha 1$ -MG 水平的影响,报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究经湘西土家族苗族自治州人民医院(以下简称“我院”)医学伦理委员会批准[编号:伦申(202008016)号]。选择 2020 年 8 月至 2021 年 7 月我院 ICU 收治的 140 例高血压脑出血患者作为研究对象,患者家属签署知情同意书。纳入标准:高血压脑出血的诊断符合《外科学》(第 9 版)^[8]中相关标准;经头颅 CT 或磁共振成像检查,确诊为壳核出血;出血量<50 mL。排除标准:因其他原因导致的脑出血,如脑外伤、动脉瘤破裂等;既往有脑出血或脑部手术史;合并脑疝或脑干出血;合并严重心肺肝肾功能不全、严重急性期躯体疾病等;合并急性感染性疾病;合并自身免疫性疾病或血液系统疾病;有长期镇静药、麻醉药使用史;存在脊髓疾病或周围神经疾病。

取 $\alpha=0.05, \beta=0.1$,采用双侧检验;将观察组估计样本发病率 $P_1=10\%$ 及对照组估计样本发病率 $P_2=25\%$ 带入公式:
$$n1 = n2 = 1\,641.6 \left(\frac{u_{\alpha} \pm u_{2\beta}}{\sin^{-1} \sqrt{P_1} - \sin^{-1} \sqrt{P_2}} \right)^2$$
, 计算出目前
每组研究的样本含量为 70 例。采用随机数字表法将患者分为观察组与对照组,每组 70 例。两组患者的基线资料具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of baseline information between two groups							
组别	性别/例(%)		年龄/(\bar{x}±s,岁)	体重指数/(\bar{x}±s,kg/m ²)		高血压病程/(\bar{x}±s,年)	
	男性	女性					
观察组(n=70)	37(52.86)	33(47.14)	58.46±2.33	22.16±1.33		6.78±1.22	
对照组(n=70)	34(48.57)	36(51.43)	58.52±2.45	22.12±1.26		6.83±1.29	
χ ² /t	0.257		0.149	0.183	0.236		
P	0.612		0.882	0.855	0.814		
组别	格拉斯哥昏迷量表评分/例(%)		出血量/(\bar{x}±s,mL)	出血部位/例(%)			
	>8分	≤8分		基底节区	脑叶	丘脑	小脑
观察组(n=70)	43(61.43)	27(38.57)	41.81±2.78	35(50.00)	13(18.57)	14(20.00)	8(11.43)
对照组(n=70)	40(57.14)	30(42.86)	41.97±2.85	33(47.14)	16(22.86)	15(21.43)	6(8.57)
χ ² /t	0.266		0.336	0.689			
P	0.606		0.737	0.876			

1.2 方法

1.2.1 对照组:患者进入 ICU 苏醒期间进行术后镇痛,术后镇痛药选择吗啡。将盐酸吗啡注射液(规格:0.5 mL:5 mg)2 mL,用 0.9%氯化钠注射液稀释至 50 mL,用 BYZ-810 型注射泵(湖南比扬医疗科技有限公司)以 80 μ g/(kg·h)的速度静脉泵入。

1.2.2 观察组:患者术后镇痛时间与对照组相同,药物选择酒石酸布托啡诺。将酒石酸布托啡诺注射液(规格:2 mL:4 mg)2 mL,用 0.9%氯化钠注射液稀释至 50 mL,用注射泵(型号及生产企业同对照组)以 80 μ g/(kg·h)的速度静脉泵入。

1.3 观察指标

(1) 镇痛效果:术后 6、12、24 和 48 h,采用视觉模拟评分法

(VAS)^[9]评价患者的镇痛效果,VAS 总分为 10 分,分值越高表示疼痛越严重;克朗巴哈系数为 0.954。(2)炎症因子:术前、术后 24 h,采集患者空腹静脉血 5 mL 并离心处理,使用 HH6003 型放射免疫测定仪测定肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)水平,仪器、试剂盒购自北京核海高技术有限公司;采用胶乳增强免疫透射比浊法测定血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,试剂盒购自东软威特曼生物科技(南京)有限公司。(3) α 1-MG:术前、术后 24 h,留取患者晨起中段尿液标本,采用胶乳免疫比浊法测定尿 α 1-MG 水平,试剂盒购自康多宝医疗健康产品(湖南)有限公司。(4)统计两组患者不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据,用 Shapiro-Wilk 正态分布检验计量资料正态性,以 $\bar{x}\pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,组间用独立样本 t 检验,组内用配对 t 检验;偏态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,重复测量的偏态计数资料用广义估计方程进行分析;以例(%)表示计数资料,用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后 VAS 评分

2.1.1 两组患者各时点 VAS 评分比较:术后 6、48 h,两组患者 VAS 评分的差异均无统计学意义($P>0.05$);术后 12、24 h,观察组患者的 VAS 评分低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者各时点 VAS 评分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]
Tab 2 comparison of VAS scores between two groups at each time point [$M(P_{25}, P_{75})$, points]

组别	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
观察组($n=70$)	2.00(1.00,2.00)	2.00(1.00,2.00)	2.00(1.00,2.00)	1.00(1.00,1.00)
对照组($n=70$)	2.00(1.00,2.00)	2.00(2.00,3.00)	2.00(1.00,2.00)	1.00(1.00,1.00)
U	0.514	3.457	2.419	0.401
P	0.607	0.001	0.016	0.688

2.1.2 两组之间 VAS 评分的广义估计方程分析:以 VAS 评分作为因变量,拟合广义估计方程,通过准似然独立准则(QIC)统计量评估拟合优度,QIC 值为 202.257,拟合优度好;偏回归系数参数解释: $\beta=0.043, P=0.605$,表明两组患者术后 6 h 的 VAS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后 48 h, $\beta=-0.357, P<0.001$,表明术后 48 h 对照组患者的 VAS 评分较术后 6 h 降低 0.357 分;观察组 * 术后 48 h, $\beta=-0.014, P=0.890$,表明观察组患者术后 48 h 与术后 6 h 的 VAS 评分的差值较对照组降低 0.014 分,即术后 48 h 观察组患者的 VAS 评分较术后 6 h 降低 0.343 分,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.2 炎症因子水平

术后 24 h,两组患者的 IL-6、TNF- α 和 hs-CRP 水平均显著高于术前,但观察组患者上述炎症因子水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.3 尿 α 1-MG 水平比较

术后 24 h,两组患者的尿 α 1-MG 水平均高于术前,但观察组患者尿 α 1-MG 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 3 两组患者 VAS 评分的广义估计方程分析
Tab 3 Generalized estimation equation analysis of VAS scores of two groups

变量	β	S.E.	β 95%CI	Wald χ^2	P
截距	1.571	0.059 1	1.455~1.687	705.833	<0.001
观察组	0.043	0.083 0	-0.120~-0.205	0.267	0.605
对照组	0	—	—	—	—
术后 48 h	-0.357	0.070 1	-0.495~-0.220	25.964	<0.001
术后 24 h	0.071	0.086 5	-0.098~-0.241	0.682	0.409
术后 12 h	0.100	0.081 2	-0.059~-0.259	1.517	0.218
术后 6 h	0	—	—	—	—
观察组 * 术后 48 h	-0.014	0.103 4	-0.217~-0.188	0.019	0.890
观察组 * 术后 24 h	0.271	0.141 7	-0.006~-0.549	3.668	0.055
观察组 * 术后 12 h	0.371	0.144 1	0.089~-0.654	6.644	0.010
观察组 * 术后 6 h	0	—	—	—	—

注:“—”表示无此项
Note:“—” means no such item

表 4 两组患者手术前后炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab 4 Comparison of inflammatory factor levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IL-6/(pg/mL)	TNF- α /(ng/mL)	hs-CRP/(mg/L)
观察组($n=70$)	术前	64.78 $\pm$ 8.56	1.72 $\pm$ 0.48	7.85 $\pm$ 1.47
	术后 24 h	168.83 $\pm$ 12.46	3.78 $\pm$ 0.85	13.76 $\pm$ 3.17
	t	56.628	17.369	13.933
	P	<0.001	<0.001	<0.001
对照组($n=70$)	术前	65.12 $\pm$ 8.95	1.75 $\pm$ 0.52	7.78 $\pm$ 1.32
	术后 24 h	179.24 $\pm$ 13.85 ^a	4.23 $\pm$ 0.97 ^a	15.28 $\pm$ 3.62 ^a
	t	59.334	18.836	15.402
	P	<0.001	<0.001	<0.001

注:与观察组同时点比较, ^a $P<0.05$
Note:rs. the observation group at the same time-point, ^a $P<0.05$

表 5 两组患者手术前后尿 α 1-MG 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/mL}$)
Tab 5 Comparison of urinary α 1-MG levels between the two groups before and after surgery ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/mL}$)

组别	术前	术后 24 h	t	P
观察组($n=70$)	1.25 $\pm$ 0.62	3.56 $\pm$ 0.98	17.797	<0.001
对照组($n=70$)	1.27 $\pm$ 0.68	5.24 $\pm$ 1.15	24.939	<0.001
t	0.247	9.320		
P	0.805	<0.001		

2.4 不良反应发生情况比较

观察组与对照组患者不良反应总发生率比较(11.43% vs. 8.57%),差异无统计学意义($\chi^2=0.133, P=0.716$),见表 6。对于严重恶心呕吐的患者,使用格拉司琼、甲氧氯普胺等药物治疗;对于呼吸抑制的患者,立即予以吸氧、吠塞米治疗,必要时使用呼吸兴奋剂;对于尿潴留的患者,行膀胱尿液引流。经过对症处理,患者症状均缓解。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较 [例(%)]
Tab 6 Comparison of incidences of adverse drug reactions between two groups[cases(%)]

组别	恶心呕吐	呼吸抑制	尿潴留	合计
观察组($n=70$)	5 (7.14)	1 (1.43)	2 (2.86)	8 (11.43)
对照组($n=70$)	3 (4.29)	2 (2.86)	1 (1.43)	6 (8.57)

3 讨论

高血压脑出血术后镇痛的意义在于不仅可减轻患者术后疼痛程度,还可稳定患者术后血压水平,从而产生脑保护作用,降低术后再出血风险,改善患者预后。因此,如何对高血压脑出血患者术后实施有效的镇痛措施已成为目前临床研究的热

点之一。吗啡在镇痛时,可激活体内的 μ 受体,抑制腺苷酸环化酶、cAMP 反应元件结合蛋白的基因产物活性,激活钾离子通道,进而减轻或抑制机体的痛觉反应以达到镇痛效果^[10]。但吗啡的使用具有较强的成瘾性,且在治疗期间,患者还可出现瞳孔缩小、低血压和排尿困难等多种不良反应。因此,寻找一种安全性高、镇痛效果优于吗啡的药物,对高血压脑出血患者的术后镇痛至关重要。

酒石酸布托啡诺与吗啡同属于阿片类镇痛药,不同于吗啡的作用机制,酒石酸布托啡诺主要激动 κ 受体,对 μ 受体具有部分拮抗作用,不仅具有更强的镇痛效果,且发生药物依赖的风险较低^[11]。因此,本研究将酒石酸布托啡诺应用于高血压脑出血患者的术后镇痛中,结果显示,ICU 高血压脑出血患者术后采用酒石酸布托啡诺镇痛,镇痛效果更为显著。分析其原因,酒石酸布托啡诺进入人体后可激动 κ 受体,进一步提高了药物的镇痛效果,并延长了镇痛时间^[12]。IL-6、TNF- α 和 hs-CRP 为临床常见的炎症因子,高血压脑出血患者由于白细胞、巨噬细胞及各种血浆蛋白进入血管外脑实质,可导致机体产生炎症反应,且手术创伤可进一步加重炎症反应^[13]。而炎症反应的发生可导致机体免疫抑制,疼痛敏感化,严重影响高血压脑出血患者的术后康复。本研究还观察了高血压脑出血患者术后炎症因子的表达情况,结果显示,两组患者术后 24 h 炎症因子水平虽较术前升高,但观察组患者的升高幅度较对照组小,说明酒石酸布托啡诺用于高血压脑出血患者术后镇痛,可减轻炎症反应,防止患者免疫功能下降,进而提高术后镇痛效果。分析其原因,酒石酸布托啡诺的 κ 受体激动作用可减轻脑出血后的脑水肿,减少炎症因子释放及炎症细胞浸润,并抑制神经胶质细胞产生 IL-6,降低术后机体内炎症因子水平^[14]。同时,酒石酸布托啡诺也可通过激动特异性受体,抑制脂多糖诱导的炎症因子释放,进而减轻机体的炎症反应,提高镇痛效果。

$\alpha 1$ -MG 由肝脏、淋巴细胞产生,可自由通过肾小球滤过膜,且几乎全部经肾小管重吸收,但当肾小管功能受损后, $\alpha 1$ -MG 排泄量可显著升高^[15]。因此,尿 $\alpha 1$ -MG 水平可评估机体肾功能。吗啡及其代谢物主要经肾脏降解代谢,可直接刺激患者的肾脏,增加肾脏损伤风险;同时,肾近端小管对药物毒性的敏感性较强,吗啡及其代谢物由于肾脏逆流倍增机制,易聚集在肾小管腔内并发生浓缩,进而损伤肾小管,导致术后 $\alpha 1$ -MG 水平升高^[16]。本研究通过观察吗啡与酒石酸布托啡诺对高血压脑出血患者术后尿 $\alpha 1$ -MG 水平发现,与吗啡相比,ICU 高血压脑出血患者术后采用酒石酸布托啡诺镇痛,其尿 $\alpha 1$ -MG 水平低。究其原因,酒石酸布托啡诺主要在肝脏内代谢,且其代谢产物羟基布托啡诺也主要经胆汁排出体外,较少经肾脏代谢,对肾功能影响较小,尿液中 $\alpha 1$ -MG 水平较低,用药安全性高。本研究还观察了两组患者不良反应发生情况,结果显示,两组患者不良反应总发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),可能与纳入研究的样本量较小有关,未来还需要大样本研究进一步观察、比较两种药物的不良反应。

综上所述,酒石酸布托啡诺用于 ICU 高血压脑出血患者术后镇痛,具有显著的镇痛效果,可有效减轻患者术后炎症反应,降低尿 $\alpha 1$ -MG 水平。上述结果虽然证实了酒石酸布托啡诺对高血压脑出血患者的术后镇痛效果及安全性,但仍存在一

定局限性,如未深入分析不同剂量酒石酸布托啡诺的镇痛效果,或与其他类型镇痛药联合用于高血压脑出血患者术后镇痛的价值,未来考虑可进一步深入分析。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005.

[2] 孟令文, 裴荣权, 俞凯文, 等. 高血压脑出血患者血肿清除术后镇静时间与并发症的相关性[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(6): 627-630.

[3] 黄立权, 周乃宝, 王宝胜, 等. 吗啡联合羟考酮用于剖腹手术患者术后静脉自控镇痛临床研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(7): 508-512.

[4] 谢猛, 李明, 侯悦悦. 吗啡口服溶液与吗啡片治疗食管癌相关爆发性痛的疗效及不良反应比较[J]. 安徽医学, 2020, 41(6): 699-701.

[5] DING X C, LUO Y, SHI L, et al. Butorphanol in combination with dexmedetomidine provides efficient pain management in adult burn patients[J]. Burns, 2021, 47(7): 1594-1601.

[6] CAI Q, GONG H L, FAN M B, et al. The analgesic effect of tramadol combined with butorphanol on uterine cramping pain after repeat caesarean section: a randomized, controlled, double-blind study[J]. J Anesth, 2020, 34(6): 825-833.

[7] BERGWIK J, KRISTIANSSON A, ALLHORN M, et al. Structure, functions, and physiological roles of the lipocalin $\alpha 1$ -microglobulin (A1M)[J]. Front Physiol, 2021, 12: 645650.

[8] 陈孝平, 汪建平, 赵继宗. 外科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 218-219.

[9] 孙兵, 车晓明. 视觉模拟评分法(VAS)[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(6): 645.

[10] WANG Q R, SUN J K, HU Y L, et al. Effects of morphine on peri-articular infiltration analgesia in total knee arthroplasty: a prospective, double-blind, randomized controlled trial[J]. Int Orthop, 2020, 44(12): 2587-2595.

[11] BAUER C, SCHILLINGER U, BRANDL J, et al. Comparison of pre-emptive butorphanol or metamizole with ketamine +medetomidine and s-ketamine + medetomidine anaesthesia in improving intraoperative analgesia in mice[J]. Lab Anim, 2019, 53(5): 459-469.

[12] 张皓琳, 卢鹏, 包晓航, 等. 曲马多复合酒石酸布托啡诺用于二次剖宫产术后静脉自控镇痛的效果[J]. 重庆医学, 2021, 50(15): 2624-2629.

[13] 隋翌, 严小虎, 李英. 超早期小骨窗微创血肿清除术治疗高血压脑出血效果及对血清血管内皮生长因子、血管生成素 1 和炎症因子影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(2): 85-89.

[14] 马冬梅, 梅静, 尚志刚. 曲马多和酒石酸布托啡诺术后镇痛对改良乳腺癌根治术患者白细胞介素-2 和白细胞介素-6 水平的影响[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(5): 739-741.

[15] JIANG Q Y, WANG M Y, LI L, et al. Electroacupuncture relieves labour pain and influences the spinal dynorphin/ κ -opioid receptor system in rats[J]. Acupunct Med, 2016, 34(3): 223-228.

[16] SINGHAL P C, SHARMA P, SANWAL V, et al. Morphine modulates proliferation of kidney fibroblasts[J]. Kidney Int, 1998, 53(2): 350-357.

(收稿日期:2022-04-02 修回日期:2022-10-14)