

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.06.037

NMDAR 在瑞芬太尼引起痛觉过敏机制和防治的研究进展*

李 燕 王国年[△] 林 鹰 杨 光 徐德生

(哈尔滨医科大学附属第三医院麻醉科 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:阿片类药物引起痛觉过敏(opioid-induced hyperalgesia, OIH)是指暴露于阿片类药物的患者出现一种痛阈降低和对正常疼痛刺激的超敏反应为特点的感觉异常现象。瑞芬太尼是一种 μ 受体激动剂,且由于起效迅速,时量半衰期短而恒定,重复用药亦无蓄积,这些良好的药代动力学特点导致它发生的痛觉过敏现象也明显频于、强于其他阿片类药物。N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)激活在产生超敏现象中是非常重要的。但是关于 NMDAR 在瑞芬太尼诱发痛觉过敏的机制尚未完全清楚,仍然缺乏系统的预防和治疗方案。本文简要介绍了 NMDAR,总结了 NMDAR 在瑞芬太尼引起痛觉过敏的机制中的作用,归纳了临床上一些 NMDAR 拮抗药物来预防瑞芬太尼引起的痛觉过敏现象,以期对后续的围术期的疼痛管理提供理论依据。

关键词:瑞芬太尼;NMDAR;痛觉过敏;预防

中图分类号:R614 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)06-1148-03

The Role of N-methyl-D-aspartate Receptor in the Mechanism and Prevention of Remifentanyl Induced Hyperalgesia*

LI Yan, WANG Guo-nian[△], LIN Ying, YANG Guang, XU De-sheng

(Department of Anesthesiology, the Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT: Opioid-induced hyperalgesia(OIH) is the state of decreased sensory thresholds and increased sensitivity to normal pain stimulation induced by opioid exposure. Remifentanyl is an ultra-short acting μ -opioid receptor agonist that is associated with predictable and rapid recovery independent of dose and duration of infusion. Shorter acting opioids cause more rapid and frequent hyperalgesia. The activation of N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) has a critical role in the development of OIH. The involvement of NMDAR signaling underlying remifentanyl-induced hyperalgesia have not been completely established, thus, there are no efficacious preventions or therapies for the problem. The review introduces background information on receptor, summarizing the role of NMDAR in the remifentanyl-induced hyperalgesia and some NMDAR antagonist clinical drugs to preventing the hyperalgesia phenomenon, providing a theoretical basis for follow-up of perioperative pain management.

Key words: Remifentanyl; NMDAR; Hyperalgesia; Prevention

Chinese Library Classification(CLC): R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)06-1148-03

前言

目前对于瑞芬太尼引起的痛觉过敏的现象越来越重视,很多基础和临床实验室都研究关于瑞芬太尼引起痛觉过敏的机制,人们发现其涉及的机制可能有:中枢 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)激活,脊髓强啡肽增加以及脊髓下行性易化作用等。其中, NMDAR 在瑞芬太尼诱发痛觉过敏的机制中是研究热点也是最重要的,因此本文综述了 NMDAR 在瑞芬太尼诱发痛觉过敏的机制和预防中的作用。

1 NMDAR 的概念

NMDAR 是一种配体门控离子通道受体,直接受神经递质

谷氨酸控制。NMDAR 是一种异源性四聚体,它主要由 NR1、NR2 以及 NR3 这 3 种不同的亚基构成。其中 NR1 亚基有 8 种不同的亚型,均是由同一个基因通过不同部位的剪接而生成的^[1]; NR2 亚基有 4 种不同的亚型,即 NR2A 至 2D; NR3 亚基也有 2 种亚型,分别为 NR3A 和 NR3B; 与 NR1 相比, NR2 和 NR3 由六种不同的基因编码而成。这些亚基不同的组合,形成不同的 NMDAR,其中有功能性的 NMDAR 必需含有 NR1 亚基和至少一个 NR2(A-D)亚基单位^[2]。NMDAR 都有一个共同的膜拓扑结构,其特征是在胞外有一个长的 N-末端,在膜中有三个氨基酸疏水性跨膜区段(transmembrane 1, 3, 4, TM1, 3, 4)和一个 TM2 环绕形成的孔环以及一个短的胞质 C-末端; TM2 形成环插入膜内,在脂质双分子层间串联形成线型离子通道, TM2 的胞外侧氨基酸形成一个阴离子环,从而确定了对阳离

* 基金项目:哈尔滨市科技创新人才研究专项资金(2012RFXXSO41)

作者简介:李燕(1988-),女,硕士研究生,电话:15804626875, E-mail: 772335906@qq.com

[△] 通讯作者:王国年,电话:13351880085, E-mail: wangguonian609cn@yahoo.com.cn

(收稿日期:2014-05-14 接受日期:2014-06-05)

子的选择性,是一种典型的配体门控离子通道^[3]。

2 NMDAR 和瑞芬太尼引起的痛觉过敏的机制

2.1 NMDAR 和痛觉过敏的关系

NMDAR 在神经元细胞膜上可分为突触型和非突触型受体, Papouin 等^[4]人研究发现可用内源性辅助激动剂来区分受体类型, 突触和非突触 NMDAR 的辅助激动剂分别是 D- 丝氨酸和甘氨酸。机械或化学刺激可以激活 A δ 纤维和 C 纤维, 在脊髓背角释放大谷氨酸, 谷氨酸进一步激活突触后膜的 NMDA 受体, 随后大量 Ca²⁺ 内流, 并被线粒体再摄取, 产生超氧离子(ROS)^[5]。而 ROS 又进一步激活钙依赖性蛋白酶, 包括蛋白激酶 C(PKC)、Ca²⁺/ 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(CaMKII 的)、蛋白激酶 A(PKA)和细胞外信号调节激酶(ERK)^[6]。这些激酶被激活后可使 NMDAR 的亚基 NR2B 的酪氨酸(Tyr)磷酸化^[7], 使脊髓背角神经进一步释放谷氨酸, 引起脊髓突触可塑性改变和中枢敏化, 最终产生痛觉过敏现象。

2.1.1 NMDAs 的电生理变化 Hahnenkamp 等^[8]人在蟾蜍卵细胞的电生理研究中发现, 瑞芬太尼商业制剂能直接引起 NMDAR 的内向电流。Guntz 等^[9]研究发现瑞芬太尼亦能在大鼠脊髓细胞引起 NMDAR 的电流变化, 且可能是通过 μ 阿片受体这一途径形成的。此外, Zhao 等^[10]人在研究中发现, 瑞芬太尼可诱导大鼠脊髓背角神经细胞急性增加的 NMDAR 反应即一个电流峰值幅度的增高; 他们在另一组实验中指出, 增强 NMDAR(增加电流峰值)可能会被 μ, δ 阿片受体拮抗剂减弱。这提示 δ - 阿片受体拮抗剂和瑞芬太尼合用既保留了 μ 受体的镇痛功能又可减少 OIH。

2.1.2 NMDAR 的亚基变化 Yuan 等^[11]在术后疼痛大鼠模型中发现: 术中静脉输注瑞芬太尼可诱发脊髓 NMDAR 的 NR1 和 NR2B 亚基从细胞内池转运到细胞膜表面, 导致术后大鼠的机械痛和热痛觉过敏, 但 NR2A 在细胞膜表面和细胞内无变化; 然而, 脊髓糖原合成酶激酶(GSK)-3 β 抑制剂, TDZD-8 进行预处理后可以使瑞芬太尼注射后出现 NR1 和 NR2B 蛋白水平的变化发生逆转, 缓解瑞芬太尼引起术后的机械和热痛觉过敏。Gu^[12]发现, 在皮下输注瑞芬太尼后, 免疫组化和蛋白印记法显示在切口同侧的 L4 - L5 脊髓背角浅层(层 I - II)的背角神经元的 NR2BTyr 磷酸化增多; 当皮下预处理氯胺酮 10 mg/kg 后, 脊髓背角神经元的 NR2BTyr 磷酸化受到抑制, 此时, 瑞芬太尼引起的机械痛和热痛觉过敏趋势降低; 由此可见, NR2BTyr 磷酸化对瑞芬太尼引起的痛觉过敏有非常重要的影响。

2.2 NMDA 受体和强啡肽

Romero^[13]等研究中发现术中运用瑞芬太尼后, 上调切口引起的背根神经节处的前强啡肽 mRNA 的显著增加, 切口的痛觉过敏程度随之加剧。Koetznner 等^[14]研究显示分别鞘内注射 NMDA 和强啡肽, 均能引起缓慢的前列腺素 E2(PGE2)的释放, 而鞘内预注射 NMDA 的拮抗剂 AP-5 可抑制强啡肽引起的 PGE2 的释放, 说明强啡肽的一部分生理行为是通过 NMDAR 产生的。

由此可见, NMDAR 在瑞芬太尼引起的痛觉过敏的突触传递、突触可塑性变化调节以及中枢敏化过程中起着非常重要的作用。

3 瑞芬太尼引起痛觉过敏的药物防治

随着对瑞芬太尼诱发痛觉过敏机制探索的不断深入, 很多常见药物逐渐被用于 OIH 的预防和治疗中。

3.1 氯胺酮

氯胺酮为 NMDAR 非竞争性阻断药, 可通过抑制 NMDAR 产生镇痛作用和抗抑郁作用。有研究发现单独输注瑞芬太尼 60 min 后, 原来存在的皮肤机械痛觉过敏区域显著扩大。Angst^[15] 等和 Koppe^[16] 等均在健康志愿者皮肤上通过电刺激诱发疼痛模型, 证明氯胺酮和瑞芬太尼联合使用可预防痛觉过敏面积增加。Hong^[17] 研究中将 40 例妇科腹腔镜手术的患者随机分为小剂量氯胺酮组(予冲剂量 0.3 mg/kg+ 随后 3 μ L/kg/min 持续输注)和等剂量生理盐水组, 瑞芬太尼和丙泊酚维持全身麻醉, 氯胺酮组术后 7 h 内的 VAS 评分和 PCA 吗啡的消耗量比对照组显著下降, 特别是在术后 2 h 和 3 h 最明显。证明了小剂量持续输注氯胺酮可以有效的防止术后超敏反应。

然而, 最近的研究中却出现了截然不同的结果。Liu 等^[18] Meta 分析了 NMDAR 拮抗剂对瑞芬太尼增加患者术后疼痛和镇痛药需求的效果, 总结了 NMDAR 拮抗剂可以减少患者术后 4 h 的疼痛评分, 但对术后镇痛药总量、其他时间的镇痛评分以及第一次需要镇痛药的时间却没有影响, 这些数据并不支持 NMDAR 拮抗剂氯胺酮和硫酸镁可以预防瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏现象。

从基础研究到临床实验, 有关于氯胺酮的报道非常之多。但是研究结果尚未达成一致。因此就氯胺酮是否能预防瑞芬太尼引起的痛觉过敏仍需要在大规模的前瞻性研究中进一步检验。

3.2 利多卡因

在临床研究中发现, 利多卡因可以抑制继发性痛觉过敏^[19]。此外, 有离体研究表明, 利多卡因具有浓度依赖性抑制人类 NMDAR 的激活, 且可能是通过抑制蛋白激酶 C(PKC) 信号传导通路^[20]。cPKCg 是 PKC 家族的一个亚种, 可存在于脊髓背角浅层^[21]。Cui 等^[22] 研究中用雄性 SD 大鼠在瑞芬太尼和丙泊酚麻醉下进行足底切口手术, 可在脊髓角神经元细胞中观察到 cP-KCg 的背膜易位增加合并机械痛觉过敏, 研究还发现利多卡因通过抑制 cPKCg 的背膜易位来逆转瑞芬太尼引起的痛觉过敏。Gronwald 等^[23] 在研究中, 将人类 NR1/NR2A 受体基因在非洲爪蟾卵母细胞中重组表达, 结果发现局部麻醉剂分子衍生物其芳香环上的间位和对位的分子质量越大, 抑制 NMDAR 信号的效果越明显。说明在局部麻醉剂的基础结构上开发新药, 可能成为一种新的方法来保护或治疗 NMDAR 介导的痛觉过敏, 并是其伴随更低的副作用。

3.3 硫酸镁

镁离子(Mg²⁺)是一种生理的 NMDAR 阻断剂, 细胞外液中的 Mg²⁺ 电压依赖性地阻断 NMDAR 离子通道的开放, 而 TM2 中 NR2B 的酪氨酸磷酸化可调节 Mg²⁺ 的阻断作用^[24]。Song 等^[25] 将 90 例甲状腺手术患者随机分为三组: 瑞芬太尼静脉输注 0.05 μ g/kg/min(组 0), 瑞芬太尼 0.2 μ g/kg/min(组 HI)及静脉硫酸镁(冲剂量 30 mg/kg+ 持续 10 mg/kg/h)+ 瑞芬太尼 0.2 μ g/kg/min(组 HM), 直到皮肤缝合前停止输注。用 von

Frey 细丝测术后前臂和手术切口周围区域的机械痛觉阈值。研究发现与其他两组比较,组 HI 的机械痛觉阈值显著下降,其他两组之间则无差别;说明,硫酸镁可以有效的预防高剂量的瑞芬太尼引起的痛觉过敏。同样, Lee 等^[26]研究还发现在切口局部浸润硫酸镁亦可减少瑞芬太尼引起的痛觉过敏。

3.4 氧化亚氮

氧化亚氮(N_2O), 俗名笑气, 是已知毒性最小的吸入麻醉药, 亦是一种有效的 NMDAR 拮抗剂。 N_2O 的麻醉与镇痛被认为有多种药理机制, 其中 Georgiev 等^[27]研究中证明 N_2O 能够抑制在中枢神经系统不同位点的谷氨酸反应, 可以直接抑制兴奋性谷氨酸在脊髓背角的传输。Echevarria 等^[28]在研究中, 将 50 例行择期开放下鼻中隔成形术患者随机分为 N_2O (70 %) 组和 O_2 组 (100 % 的氧气), 经瑞芬太尼和丙泊酚全身麻醉后, 分别术后 2 h, 12-18 h 给予机械疼痛刺激。相对于 N_2O 组, O_2 组的机械痛觉阈值显著减低。进而认为, 术中使用 70 % N_2O 可显著减少丙泊酚和瑞芬太尼麻醉后患者的痛觉过敏。

3.5 右美托咪啶

右美托咪啶(dexmedetomidine, DEX)是一种高效、高选择性的 α_2 -肾上腺素受体激动药, 具有镇静、镇痛和抗焦虑等作用, 且较少引起呼吸抑制。已报道的研究 DEX 增强阿片类药物的镇痛效果并减少阿片类药物在围手术期的需求^[29]。最近一系列的研究发现, DEX 可能作为预防 OIH 的一种选择来改善患者的疼痛和降低阿片类药物的用量^[30]。Zheng^[31]研究发现在成年雄性 SD 大鼠足底切口术前 30 min 皮下预处理 DEX 25 $\mu g/kg$, 可降低瑞芬太尼上调脊髓背角的 NR2BTyr 磷酸化, 并明显减少切口术后 6h 内的机械痛觉过敏。这些数据表明, DEX 可抑制脊髓背角 NR2B 磷酸化来调节 NMDAR 的激活状态。

4 小结

上述总结一些关于 NMDAR 在瑞芬太尼诱发痛觉过敏中的机制和一些预防措施。但瑞芬太尼引起痛觉过敏的机制尚未完全清楚, 国际上亦没有预防瑞芬太尼痛觉过敏的指南, 因而 NMDAR 为新药的开发提供了新的靶点和新的契机。如何获得满意镇痛的效果, 又避免药物的不良反应发生, 同时维持患者术后各脏器正常的生理功能, 为今后临床镇痛工作提出了新的挑战。

参考文献(References)

- [1] Dingledine R, Borges K, Bowie D, et al. The glutamate receptor ion channels[J]. *Pharmacol Rev*, 1999, 51(1): 7-61
- [2] Stephenson FA. Subunit characterization of NMDA receptors [J]. *Curr Drug Targets*, 2001, 2(3): 233-299
- [3] Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7(1): 39-47
- [4] Papouin T, Ladepeche L, Ruel J, et al. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists[J]. *Cell*, 2012, 150(3): 633-646
- [5] Kim HY, Lee KY, Lu Y, et al. Mitochondrial Ca^{2+} Uptake Is Essential for Synaptic Plasticity in Pain[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(36): 12982-12991
- [6] Li Z, Ji G, Neugebauer V. Mitochondrial reactive oxygen species are activated by mGluR5 through IP3 and activate ERK and PKA to increase excitability of amygdala neurons and pain behavior [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(3): 1114-1127
- [7] Li S, Cao J, Yang X, et al. NR2B Phosphorylation at Tyrosine 1472 in Spinal Dorsal Horn Contributed to N-Methyl-D-Aspartate-Induced Pain Hypersensitivity in Mice[J]. *J Neurosci Res*, 2011, 89(11): 1869-1876
- [8] Hahnenkamp K, Nollet J, Van Aken HK, et al. Remifentanyl directly activates human N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes[J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(6): 1531-1537
- [9] Guntz E, Dumont H, Roussel C, et al. Effects of Remifentanyl on N-methyl-D-aspartate Receptor An Electrophysiologic Study in Rat Spinal Cord[J]. *Anesthesiology*, 2005, 102(6): 1235-1241
- [10] Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-methyl-D-aspartate receptor function by remifentanyl action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance [J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(2): 308-317
- [11] Yuan Yuan, Wang Jing-yao, Yuan Fang, et al. Glycogen Synthase Kinase-3 β Contributes to Remifentanyl-Induced Postoperative Hyperalgesia via Regulating N-Methyl-d-Aspartate Receptor Trafficking [J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(2): 473-481
- [12] Gu X, Wu X, Liu Y, et al. Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine[J]. *Mol Pain*, 2009, (5): 76
- [13] Romero A, Gonzalez-Cuello A, Laorden ML, et al. Laorden Effects of surgery and/or remifentanyl administration on the expression of pERK1/2, c-Fos and dynorphin in the dorsal root ganglia in mice [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2012, 385(4): 397-409
- [14] Koetner L, Hua XY, Lai J, et al. Nonopioid Actions of Intrathecal Dynorphin Evoke Spinal Excitatory Amino Acid and Prostaglandin E2 Release Mediated by Cyclooxygenase-1 and -2 [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(6): 1451-1458
- [15] Angst MS, Koppert W, Pahl I, et al. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal[J]. *Pain*, 2003, 106(1-2): 49-57
- [16] Koppert W, Sittl R, Scheuber K, et al. Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99(1): 152-159
- [17] Hong BH, Lee WY, Kim YH, et al. Effects of intraoperative low dose ketamine on remifentanyl-induced hyperalgesia in gynecologic surgery with sevoflurane anesthesia [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2011, 61(3): 238-243
- [18] Liu Y, Zheng Y, Gu X, et al. The efficacy of NMDA receptor antagonists for preventing remifentanyl-induced increase in postoperative pain and analgesic requirement: a meta-analysis [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2012, 78(6): 653-667
- [19] Kawamata M, Takahashi T, Kozuka Y, et al. Experimental incision-induced pain in human skin: effects of systemic lidocaine on flare formation and hyperalgesia[J]. *Pain*, 2002, 100(1-2): 77-89
- [20] Hahnenkamp K, Durieux ME, Hahnenkamp A, et al. Local anaesthetics inhibit signalling of human NMDA receptors recombinantly expressed in *Xenopus laevis* oocytes: role of protein kinase C [J]. *Br J Anaesth*, 2006, 96(1): 77-87 (下转第 1164 页)

- curative effect observation [J]. The Chinese journal of digestive endoscopy, 2012, (8): 449-451
- [32] 任重, 钟芸诗, 周平红, 等. 经口内镜肌切术治疗贲门失弛缓症并发症及其防治探讨[J]. 中华消化内镜杂志, 2011, 28(11): 615-618
Ren zhong, Zhong Yun-shi, Zhou Ping-hong, et al. Through the mouth endoscope myotomy treatment of cardiac failure atony disease complications and its prevention and control [J]. The digestive endoscopy, 2011, 28(11): 615-618
- [33] Richter JE. Modern management of achalasia [J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2005, 8(11): 275-283
- [34] 于磊, 李建业, 王天佑, 等. 改良 Heller 手术治疗贲门失弛缓症的远期疗效[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2010, 26(4): 275-276
Yu Lei, Li Jian-ye, Wang Tian-you, et al. Improved Heller long curative effect in surgical treatment of cardiac relaxation loss [J]. The thoracic cardiovascular surg, 2010, 26(4): 275-276
- [35] 朱自江, 陈龙奇, Andre Duranceau. 食管肌层切开术联合胃底折叠术治疗食管运动功能障碍性疾病的远期疗效 [J]. 中华外科杂志, 2008, 46(4): 289-292
Zhu Zi-jiang, Chen Long-qi, Andre Duranceau. Esophageal muscular dissection joint for the treatment of stomach bottom folding esophageal motor function disorder of the forward curative effect[J]. The surg, 2008, 46(4): 289-292
- [36] 常栋, 龚民, 崔永, 等. Heller 手术加膈肌瓣成形术治疗贲门失弛缓症的远期疗效[J]. 中华胸心血管外科, 2011, 27(9): 567-570
Chang Dong, Gong Min, Cui Yong, et al. Heller operation and diaphragmatic muscle flap plasty long curative effect in treatment of cardiac relaxation loss[J]. The cardiovascular surgery, 2011, 27 (9) : 567-570
- [37] 脱磊, 张逊. 经腹改良 Heller 术联合 Dor 术治疗贲门失弛缓症疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(38): 37-38
Tuo Lei, Zhang Xun. The improved abdominal Heller joint for the treatment of odrs cardia loss atony disease curative effect observation [J]. Shandong medicine, 2010, 50 (38): 37-38
- [38] Pellegrini C, wetter LA, Patti M, et al. Thoracoscopic esophagomyotomy. Initial experience with a new approach for the treatment of achalasia[J]. Ann Surg, 1992, 216(2): 291-296
- [39] 王相增, 佟赞. 腹腔镜 Heller 肌切联合胃底折叠术在贲门失弛缓症治疗中的应用[J]. 腹腔镜外科杂志, 2009, 14(9): 660-661
Wang Xiang-zeng, Tong Zan. Laparoscopic Heller joint stomach bottom folding technique in cardiac muscle incision relaxation loss disease treatment [J]. The application of laparoscopic surg, 2009, 14 (9): 660-661
- [40] 陈向来, 彭金华. 胸腹腔镜下治疗贲门失弛缓症的临床对比研究[J]. 广东医学, 2011, 32(12): 1586-1588
Chen xiang-lai, Peng jin-hua. Chest laparoscopic treatment of cardiac failure atony disease clinical comparative study [J]. Guangdong medicine, 2011, 32(12): 1586-1588
- [41] 黄宇清, 崔健, 等. 贲门失弛缓症腹腔镜外科治疗现状[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2009, 25(6): 430-431
Huang Yu-qing, Cui Jian. Cardiac failure delays disease of cavity mirrors surgical treatment of the status quo [J]. The thoracic cardiovascular surg, 2009, 25 (6): 430-431
- [42] 常栋, 龚民, 崔. 改良 Heller 手术附加膈肌瓣成形术治疗贲门失弛缓症[J]. 中华胸心血管外科, 2011, 27(3): 224-225
Chang Dong, Gong Min-cui. Additional diaphragm valve plasty surgery treatment of cardiac failure atony disease [J]. The cardiovascular surgery, 2011, 27(3): 224-225

(上接第 1150 页)

- [21] Hughes AS, Averill S, King VR, et al. Neurochemical characterization of neuronal populations expressing protein kinase C gamma isoform in the spinal cord and gracile nucleus of the rat [J]. Neuroscience, 2008, 153(2): 507-517
- [22] Cui W, Li Y, Li S, et al. Systemic Lidocaine Inhibits Remifentanyl-induced Hyperalgesia via the Inhibition of cPKCgamma Membrane Translocation in Spinal Dorsal Horn of Rats [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2009, 21(4): 318-325
- [23] Gronwald C, Vegh V, Hollmann MW, et al. The inhibitory potency of local anesthetics on NMDA receptor signalling depends on their structural features[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 674(1): 13-19
- [24] Loftis JM, Janowsky A. The N- methyl- D- aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications[J]. Pharmacol Ther, 2003, 97(1): 55-85
- [25] Song JW, Lee YW, Yoon KB, et al. Magnesium Sulfate Prevents Remifentanyl-Induced Postoperative Hyperalgesia in Patients Undergoing Thyroidectomy[J]. Anesth Analg, 2011, 113(2): 390-397
- [26] Lee C, Song YK, Jeong HM, et al. The effects of magnesium sulfate infiltration on perioperative opioid consumption and opioid-induced hyperalgesia in patients undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy with remifentanyl-based anesthesia [J]. Korean J Anesthesiol, 2011, 61(3): 244-250
- [27] Georgiev SK, Kohno T, Ikoma M, et al. Nitrous oxide inhibits glutamatergic transmission in spinal dorsal horn neurons [J]. Pain, 2008, 134(1-2): 24-31
- [28] Echevarria G, Elgueta F, Fierro C, et al. Nitrous oxide (N2O) reduces postoperative opioid-induced hyperalgesia after remifentanyl-propofol anaesthesia in humans[J]. Br. J. Anaesth, 2011, 107(6): 959-965
- [29] Lin TF, Yeh YC, Lin FS, et al. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia [J]. Br. J. Anaesth, 2009, 102 (1): 117-122
- [30] Belgrade.M, Hall.S, Dexmedetomidine infusion for the management of opioidinduced hyperalgesia[J]. Pain Med, 2010, 11(12): 1819-1826
- [31] Zheng Y, Cui S, Liu Y, et al. Dexmedetomidine prevents remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and decreases spinal tyrosine phosphorylation of N-methyl-d-aspartate receptor 2B subunit[J]. Brain Res Bull, 2012, 87 (4): 427-431