

论 著

(基础研究)

羟考酮与吗啡在大鼠内脏痛镇痛效应的差异

郭伟兵, 李文君, 段 姣, 陈春龙, 胡玉萍, 刘清珍, 张利东, 李伟彦

【摘要】 目的 比较内脏痛及炎性痛模型中羟考酮与吗啡的镇痛强度,并初步探讨羟考酮在内脏痛模型镇痛效应中 μ 、 κ 受体的比例。**方法** SD 大鼠 360 只。其中 156 只 SD 大鼠以腹腔注射 2% 醋酸 4 mL/kg 引起扭体反应作为内脏痛模型,随机均分为 13 组,分别为内脏痛对照组,羟考酮(0.4、0.64、1.0、1.6、2.6、4.2 mg/kg)组,吗啡(0.4、0.64、1.0、1.6、2.6、4.2 mg/kg)组;另将 180 只 SD 大鼠以左足底注射 5% 甲醛作为炎性痛模型,随机均分为 15 组,分别为炎性痛对照组,羟考酮(0.6、0.96、1.54、2.46、3.9、6.3、10.0 mg/kg)组,吗啡(0.6、0.96、1.54、2.46、3.9、6.3、10.0 mg/kg)组。通过行为药理学,分别计算羟考酮及吗啡的半数有效量(ED₅₀)。继续使用内脏痛模型,将 24 只 SD 大鼠随机均分为 4 组:对照组(D 组)、羟考酮 ED₅₀ 组(E 组)、 κ 受体拮抗剂 Nor-BNI 20 mg/kg+羟考酮 ED₅₀ 组(K 组)、 μ 受体拮抗剂 naloxonazline 20 mg/kg+羟考酮 ED₅₀ 组(U 组),计算 60 min 扭体次数。**结果** 在内脏痛模型中,羟考酮 ED₅₀ 为 0.6602 mg/kg(95%CI=0.02712~16.07 mg/kg)、吗啡为 1.942 mg/kg(95%CI=0.2773~13.60 mg/kg),羟考酮 ED₅₀/吗啡 ED₅₀ 约为 1:2.94;在炎性痛模型,Ⅰ相羟考酮 ED₅₀ 为 1.921 mg/kg(95%CI=1.199~3.077 mg/kg)、吗啡 ED₅₀ 为 4.484 mg/kg(95%CI=1.797~11.19 mg/kg),比值约为 1:2.334;Ⅱ相羟考酮 ED₅₀ 为 2.262 mg/kg(95%CI=1.378~3.715 mg/kg)、吗啡 ED₅₀ 为 3.812 mg/kg(95%CI=1.769~8.213 mg/kg),比值约为 1:1.69。在内脏痛模型中,D 组扭体次数为(45.8±2.5)次,E 组为(22.5±2.4)次,K 组为(37.8±1.7)次,U 组为(26.8±2.1)次,羟考酮发挥镇痛作用的 κ 、 μ 受体的比例约为 2.375:1。**结论** 羟考酮 ED₅₀/吗啡 ED₅₀ 在甲醛炎性痛模型Ⅰ相、Ⅱ相中的比值大于醋酸内脏痛模型,可能与羟考酮主要激动 κ 受体有关,且在 2% 醋酸扭体模型中羟考酮发挥镇痛效应的 κ 、 μ 受体的比例约为 2.375:1。

【关键词】 内脏痛;羟考酮;吗啡;阿片受体**【中图分类号】** R735.1**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2018)04-0365-06**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.04.009

The different antinociceptive effects of morphine and oxycodone on visceral pain in rats

GUO Wei-bing, LI Wen-jun, DUAN Jiao, CHEN Chun-long, HU Yu-ping, LIU Qing-zhen, ZHANG Li-dong, LI Wei-yan

(Department of Anesthesiology, Southern Medical University, Jinling Hospital/Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To compare the analgesia effect between oxycodone and morphine in different pain models and the proportion of μ receptor and κ receptor in the analgesic effect of oxycodone in visceral pain model. **Methods** Totally three hundred and sixty male SD rats (weighted from 200 to 240 g) were used. One hundred and fifty-six rats intraperitoneally injected with 2% acetic acid (4 mL/kg), as experimental model of visceral pain, were randomly divided into thirteen groups (twelve rats per group), including control group, oxycodone (0.4, 0.64, 1.0, 1.6, 2.6, 4.2 mg/kg) group, and morphine (0.4, 0.64, 1.0, 1.6, 2.6, 4.2 mg/kg) group. One hundred and eighty SD rats were injected with 5% formalin in the left plantar to mimic inflammatory pain model and randomly

作者单位:210002 南京,南方医科大学金陵医院(南京军区南京总医院)麻醉科(郭伟兵、李文君、段 姣、陈春龙、胡玉萍、刘清珍、张利东、李伟彦)

通信作者:李伟彦, E-mail: weiyanglee@sina.cn

divided into fifteen groups (twelve rats per each group), Including the control group, oxycodone (0.60, 0.96, 1.54, 2.46, 3.9, 6.3, 10 mg/kg) group, and morphine (0.60, 0.96, 1.54, 2.46, 3.9, 6.3, 10 mg/kg) group. The ED₅₀ of

oxycodone and morphine were calculated in acetic acid writhing test and formalin inflammatory pain model via behavioral pharmacology. According to oxycodone ED50 in acetic acid writhing model, twenty four SD rats were randomly divided into four groups (six rats per group), including control group (D group), 2% 4 mL/kg acetate and oxycodone ED50 dose group (E group), κ receptor antagonist and oxycodone ED50 group (K group), μ opioid receptor antagonist and oxycodone ED50 group (U group). The number of writhing was calculated in 60 minutes. **Results** In 2% acetic acid writhing model, oxycodone ED50 was 0.6602 mg/kg (95%CI=0.02712–16.07 mg/kg), morphine ED50 was 1.942 mg/kg (95%CI=0.2773–13.60 mg/kg). The ED50 ratio of oxycodone and morphine was 1:2.94. In 5% formalin inflammatory pain model, the phase I oxycodone ED50 was 1.921 mg/kg (95%CI=1.199–3.077 mg/kg), morphine ED50 was 4.484 mg/kg (95%CI=1.797–11.19 mg/kg). The ratio of oxycodone and morphine was 1:2.334. Phase II oxycodone ED50 was 2.262 mg/kg (95%CI=1.378–3.715 mg/kg), morphine ED50 was 3.812 mg/kg (95%CI=1.769–8.213 mg/kg). The ratio of oxycodone and morphine was 1:1.69. The ratio of oxycodone ED50/morphine ED50 in the phase II of 5% formalin inflammatory pain model was higher than 2% acetic acid writhing test model. In 2% writhing test model, the average writhing frequency in D group, E group, K group, and U group was (45.8±2.5), (22.5±2.4), (37.8±1.7), (26.8±2.1), respectively. The proportion of the μ receptor and κ receptor in the analgesic effect of oxycodone was 2.375:1 in writhing test model. **Conclusion** The ED50 ratio of oxycodone and morphine in phase I and phase II of formalin inflammatory pain models is higher than that in writhing test model. It may be associated with oxycodone excited κ receptor predominate, The proportion of the μ receptor and κ receptor in the analgesic effect of oxycodone is 2.375:1 in the 2% acetic acid writhing test.

[Key words] visceral pain; oxycodone; morphine; opioid receptor

0 引言

疼痛是现代人类健康和社会发展的主要问题之一,困扰全球数以亿计的人群。阿片类药物在治疗诸多形式的疼痛过程中应用广泛。但在肌肉和内脏引起的深部痛的治疗过程中发现吗啡并不能提供充分的镇痛效应,而且 μ 受体的中枢神经系统作用会产生很多副作用,如欣快感、呼吸抑制以及恶心等^[1]。而羟考酮是一种 μ 、 κ 阿片受体激动剂,与单纯 μ 受体激动剂吗啡的药理效应不同。临床上也观察到羟考酮在治疗疼痛中比吗啡可能具有更强的镇痛效应,有文献^[2]报道,羟考酮与吗啡的镇痛效应在不同组织也不一致,在皮肤和肌肉部位的疼痛,镇痛效应是等效的,而对在食道部位的热和机械刺激引起的疼痛,羟考酮则比吗啡具有更强的镇痛效果,可能与 κ 阿片受体有关。而羟考酮在对内脏痛的镇痛效应中, κ 、 μ 阿片受体各自的占比仍不清楚。因此本文拟探讨羟考酮与吗啡在内脏痛及炎性疼痛模型中的镇痛效应差异,研究羟考酮在不同疼痛模型的镇痛效应差异中与 κ 受体的结合能力的关系,并初步探讨羟考酮对内脏痛发挥镇痛效应中的 κ 、 μ 阿片受体各自占比。

1 材料与方法

1.1 药品和试剂 盐酸羟考酮注射液 (oxycodone, Oxy) 由 Hamol Limited 有限公司生产;盐酸吗啡注射

液 (morphine, Mor) 由东北制药集团沈阳第一制药有限公司生产;冰醋酸溶液由成都市新都区化工试剂厂生产;甲醛注射液由西陇科学股份有限公司生产;选择性 μ 受体拮抗剂 naloxonazine 购于 Sigma 公司;选择性 κ 受体拮抗剂 nor-binhorphimine (Nor-BIN) 购于 Abcam 公司。这 6 种药物均用等渗盐水溶解或稀释,等渗盐水由石家庄四药有限公司生产。

1.2 动物 雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 360 只,体重 200~250 g,清洁级,由南京军区总医院比较医学科提供,实验动物生产许可证号:scxk (军) 2012-0014;使用许可证号:syxk (军) 2012-0047。实验室光照时间 6:00–18:00,温度控制在 18~22℃,在安静环境中进行行为学观察。为减少生物节律对动物行为的影响,实验时间为每日 9:00–12:00,实验前动物不禁饮食。

1.3 实验方法 SD 大鼠 360 只,在实验开始前均先放入观察箱中适应 30 min。观察者、指标统计者均不知相应分组情况。

1.3.1 2%醋酸扭体模型 其中 156 只 SD 大鼠以腹腔注射化学物质引起的大鼠扭体反应作为内脏痛的实验模型。随机均分为 13 组,分别为内脏痛对照组,羟考酮 (0.4、0.64、1.0、1.6、2.6、4.2 mg/kg) 组;吗啡 (0.4、0.64、1.0、1.6、2.6、4.2 mg/kg) 组。上述药物均用生理盐水进行配置,分别将上述药液经右侧腹壁注入腹腔,其中对照组注射等量等渗盐水。注药后 15 min,将等渗盐水稀释的

2%冰醋酸以4 mL/kg经另一侧腹壁注入腹腔,然后立即放入观察箱中观察(开始计时),以腹部内凹伴后肢伸展计为扭体1次,计数每5 min内出现的扭体次数,作为内脏痛程度的定量指标,计算60 min内扭体总数,并根据各组扭体平均次数计算扭体反应的抑制率。根据扭体抑制率分别计算羟考酮及吗啡在2%醋酸扭体模型中的半数有效量(50% effective dose, ED50)。扭体反应的抑制率计算公式如下:

$$\text{扭体反应的抑制率} = (\text{对照组平均扭体次数} - \text{试验组平均扭体次数}) / \text{对照组平均扭体次数} \times 100\%$$

1.3.2 5%甲醛炎性痛模型 将180只SD大鼠以左足底注射5%甲醛作为炎性痛模型,随机分为15组,分别为炎性痛对照组,羟考酮(0.6、0.96、1.54、2.46、3.9、6.3、10.0 mg/kg)组;吗啡(0.6、0.96、1.54、2.46、3.9、6.3、10.0 mg/kg)组。甲醛实验在30 cm×30 cm×30 cm有机玻璃笼中进行,分别将上述药液经右侧腹壁注入腹腔,其中对照组注射等量等渗盐水。注药后15 min,参照Zhang等^[3]方法,使用30G注射器于大鼠左后爪掌侧皮下注射5%甲醛50 μL后立即放入观察箱中,箱下放置与地面成45°角的镜子以便观察。注射后1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55 min进行甲醛疼痛评分^[4];0分为注射爪可正常承重并自由活动,1分为注射爪可接触地面但不能承重,2分为注射爪不能接触地面,3分为大鼠舔咬注射爪。本研究根据权重评分法^[4]计算每个观察时间点的甲醛疼痛评分(PIR)作为炎性痛程度的定量指标。 $\text{PIR} = (1 \times T_1 + 2 \times T_2 + 3 \times T_3) / 60$, T_1 、 T_2 、 T_3 分别为出现评分为1、2、3分行为的持续时间。其中以0~5 min为I相,15~60 min为II相^[4]。根据I相、II相中甲醛疼痛评分,分别计算I相、II相的甲醛疼痛抑制率。根据甲醛疼痛抑制率分别计算羟考酮及吗啡在5%甲醛炎性痛模型中的ED50。甲醛疼痛抑制率计算公式如下:

$$\text{甲醛疼痛抑制率} = (\text{对照组平均甲醛疼痛评分} - \text{试验组平均甲醛疼痛评分}) / \text{对照组平均甲醛疼痛评分} \times 100\%$$

1.3.3 羟考酮在内脏痛模型的镇痛效应中κ、μ受体的比例测定 根据羟考酮在2%醋酸扭体模型中所测出的ED50值,将24只SD大鼠随机均分为4

组,继续使用2%醋酸扭体模型,分对照组(D组)、羟考酮ED50组(E组)、κ受体拮抗剂Nor-BNI 20 mg/kg+羟考酮ED50组(K组)、μ受体拮抗剂naloxonazline 20 mg/kg+羟考酮ED50组(U组),计算扭体次数及扭体抑制率。将上述各组药液经右侧腹壁注入腹腔,其中D组注射等量等渗盐水。注药后15 min,将等渗盐水稀释的2%冰醋酸以4 mL/kg经另一侧腹壁注入腹腔,然后立即放入观察箱中观察(开始计时),观察扭体次数。其中κ受体拮抗剂Nor-BNI、μ受体拮抗剂naloxonazline的剂量均通过预实验得出继续增加剂量后扭体次数不再增加,从而确定为最佳给药剂量,分别得出给药剂量为Nor-BNI 20 mg/kg, naloxonazline 20 mg/kg,于试验前24 h经皮下给药^[5]。得出羟考酮在2%醋酸扭体模型发挥镇痛效应的κ、μ受体所占的比例。

1.4 统计学分析 采用GraphPad Prism 5软件进行处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计算ED50和95%CI时,将剂量转换为对数剂量后,选择非线性回归(Nonlinear regression)。其中5%甲醛模型的I相与II相的疼痛抑制率分开计算。组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

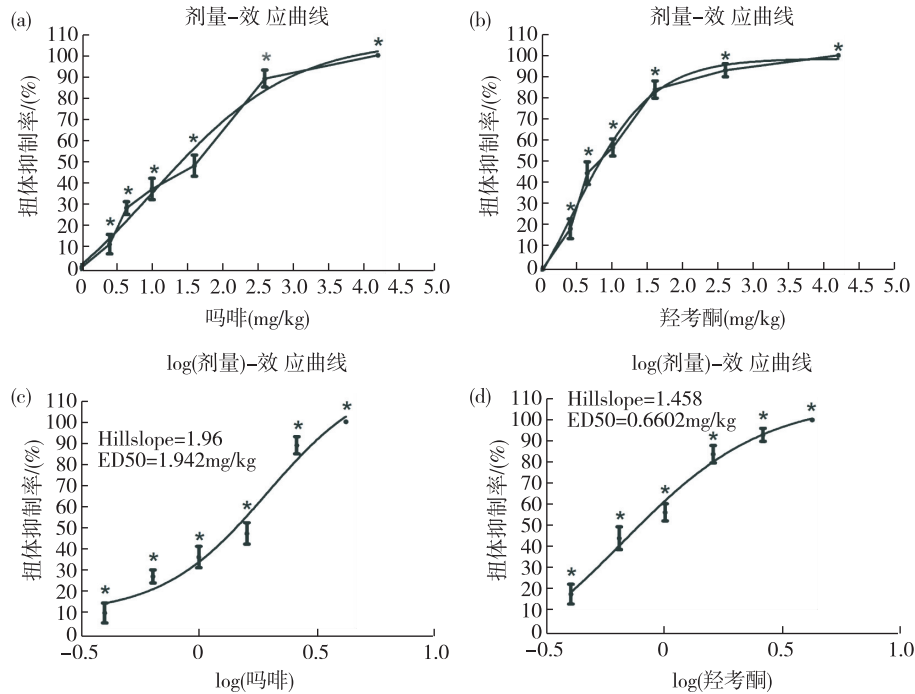
2 结 果

2.1 腹腔注射羟考酮与吗啡在2%醋酸扭体模型中的镇痛效应 与对照组相比,腹腔注射各浓度吗啡及羟考酮组60 min内扭体次数减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。羟考酮ED50为0.6602 mg/kg(95%CI=0.02712~16.07 mg/kg)、吗啡为1.942 mg/kg(95%CI=0.2773~13.60 mg/kg),羟考酮ED50/吗啡ED50约为1:2.94。见图1。

2.2 羟考酮与吗啡在5%甲醛炎性痛模型中的ED50 与对照组比较,I相及II相中腹腔注射各浓度吗啡组及羟考酮组在60 min内舔足抬腿评分减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中I相中羟考酮ED50为1.921 mg/kg(95%CI:1.199~3.077 mg/kg)、吗啡ED50为4.484 mg/kg(95%CI:1.797~11.19 mg/kg),羟考酮ED50/吗啡ED50比值约为1:2.334;II相羟考酮ED50为2.262 mg/kg(95%CI=1.378~3.715 mg/kg)、吗啡ED50为3.812 mg/kg(95%CI:1.769~8.213 mg/kg),羟考酮ED50/吗啡ED50比值约为1:1.69。见图2、图3。

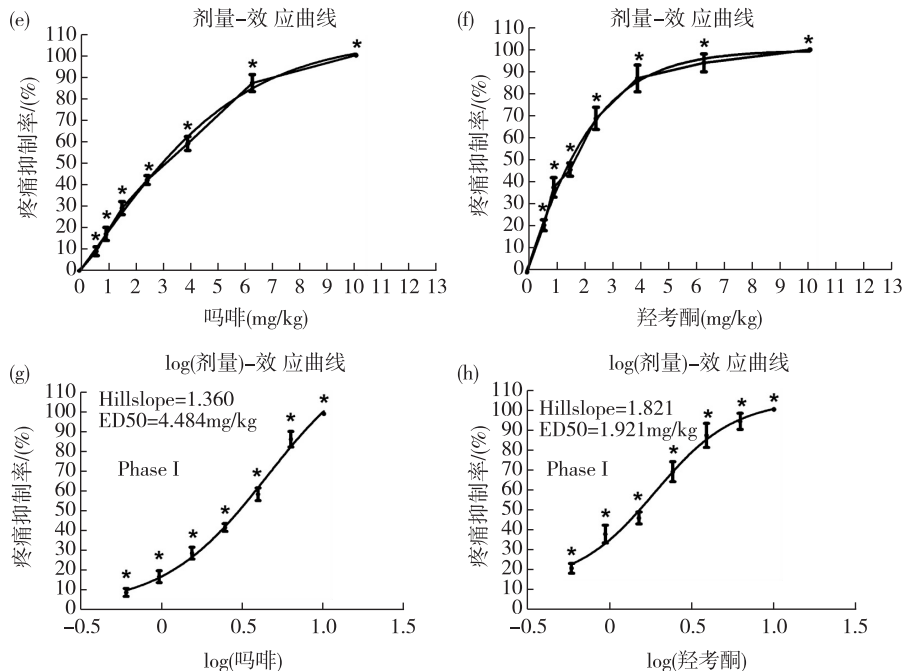
2.3 羟考酮在 2%醋酸扭体模型中 κ 、 μ 受体的镇痛效应 D 组在 2%醋酸扭体模型中的扭体次数为 (45.8 ± 2.5) 次, E 组为 (22.5 ± 2.4) 次, K 组为 (37.8 ± 1.7) 次, U

组为 (26.8 ± 2.1) 次。与 D 组比较, 各组扭体次数减少 ($P < 0.05$)。在 2%醋酸扭体内脏痛模型中, 羟考酮发挥镇痛作用的 κ 受体与 μ 受体的比例约为 2.375:1。



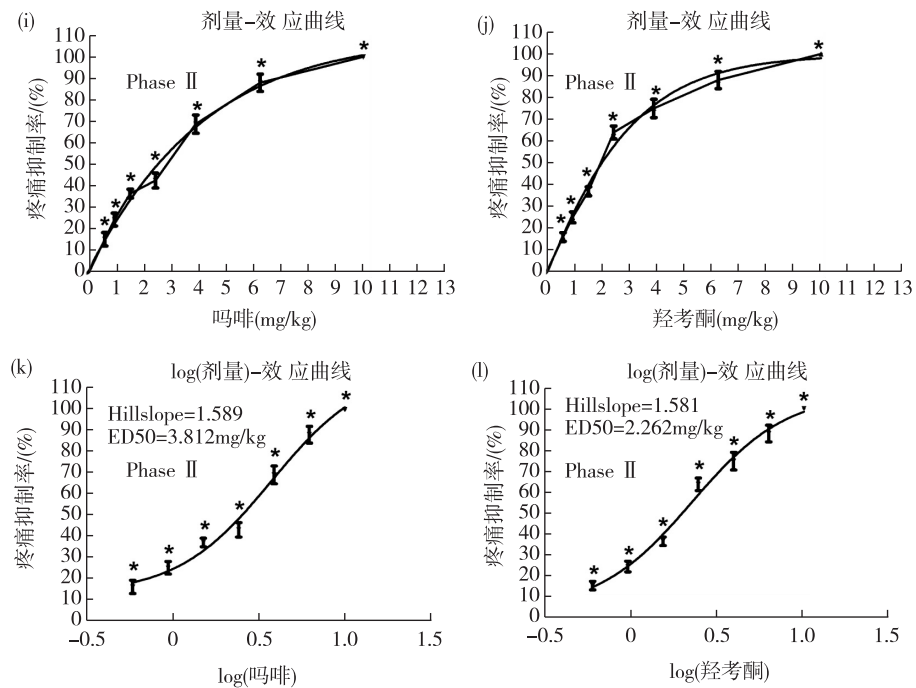
a: 吗啡的剂量-效应曲线; b: 羟考酮的剂量-效应曲线; c: 吗啡的 $\log(\text{剂量})$ -效应曲线; d: 羟考酮的 $\log(\text{剂量})$ -效应曲线
与对照组相比, * $P < 0.05$, $n = 12$

图 1 羟考酮及吗啡在 2%醋酸扭体模型中的镇痛效应曲线



a: 吗啡的剂量效应曲线; b: 羟考酮的剂量效应曲线; c: 吗啡的 $\log(\text{剂量})$ -效应曲线; d: 羟考酮的 $\log(\text{剂量})$ -效应曲线
与对照组相比, * $P < 0.05$, $n = 12$

图 2 羟考酮与吗啡在 5%甲醛炎性痛模型 I 相中的镇痛效应曲线



a: 吗啡的剂量效应曲线; b: 羟考酮的剂量效应曲线; c: 吗啡的 $\log(\text{剂量})$ -效应曲线; d: 羟考酮的 $\log(\text{剂量})$ -效应曲线
与对照组相比, * $P < 0.05$, $n = 12$

图 3 羟考酮与吗啡在 5% 甲醛炎性痛模型 II 相中的镇痛效应曲线

3 讨 论

内脏痛的临床表现复杂多样,同一部位的疼痛可能包含有多个内脏器官的痛觉信号,且内脏损伤程度与疼痛强度无确切联系,目前,内脏痛的伤害性刺激可分为机械性刺激、化学性刺激、缺血性刺激、电刺激、心理应激及温度刺激等,通过这些伤害性刺激引起内脏的伤害性反应从而建立起内脏痛模型。扭体反应模型作为经典的内脏痛实验模型,是通过腹腔注射乙酸、硫酸镁、乙酰胆碱、缓激肽等刺激壁层腹膜和腹腔脏器产生以体腔壁痛为主的内脏痛,引起弓背、腹部肌肉收缩、后肢伸展的行为改变。本研究通过预实验及参考姚明等^[6]方法选择以 2% 醋酸腹腔注射作为内脏痛模型,剂量选择 4 mL/kg 均可出现扭体反应,且较为稳定,60 min 内扭体次数大约为 45 次,之后基本不出现扭体。大鼠甲醛模型是急性组织损伤介导疼痛的经典试验模型^[4],通过足底注射甲醛后可出现双相疼痛行为改变,第一相疼痛的产生是炎性物质直接刺激伤害性感受器,产生伤害性刺激传导至中枢形成痛觉;而第二相反应的产生是因为肥大细胞释放组胺等炎性介质的外周机制使得中枢发生敏化而产生^[7],所

以本文将 5% 甲醛 50 μL 足底掌侧注射作为炎性痛模型。本研究使用此上述两种实验模型探讨阿片类药物在内脏痛、炎性痛镇痛效应,并探讨羟考酮在内脏痛模型中发挥镇痛效应时 κ 受体与 μ 受体的占比。

本研究发现,腹腔给以吗啡及羟考酮均可呈剂量依赖性发挥镇痛效应,其中羟考酮 ED₅₀/吗啡 ED₅₀ 的比值在甲醛模型的 I 相、II 相分别为 1:2.334、1:1.69,而在醋酸扭体模型中为 1:2.94,即相较于炎性痛模型,羟考酮与吗啡的比值在内脏痛模型中较小,提示相较于炎性痛,羟考酮在内脏痛中可能具有更加优越的镇痛效果。有研究^[8]认为,外周效应的不同可能在两种药物的镇痛效应中起到了重要作用。有研究^[9]证实相同剂量的吗啡腹腔给药后可降低内脏痛模型的扭体次数,而静脉给药则没有任何镇痛作用,表明吗啡经腹腔给药时可能是通过外周效应发挥镇痛效应。而羟考酮作为半合成的阿片类药物,通过激动 κ 受体、 μ 受体发挥镇痛作用,且可通过主动运输跨越血脑屏障,发挥中枢性镇痛效应,有研究^[10]发现,在甩尾试验和热板试验大鼠模型中,经鞘内给药后吗啡的镇痛效应为羟考酮的 14 倍,但经皮下和腹腔给药时羟考酮的

镇痛效应为吗啡的 2~4 倍,可能与羟考酮的外周效应有关。在中枢神经系统及肺、消化道等外周器官中均有阿片受体分布,是阿片药物发挥镇痛作用的一个重要靶点,而且在炎症环境中,外周传入神经纤维末梢以 κ 受体为主的阿片受体表达增加^[11],因此羟考酮发挥镇痛的作用增强。Simonin 等^[12]发现,在醋酸扭体模型中,敲除 κ 受体基因的小鼠疼痛反应更剧烈,即对内脏痛更加敏感,使用 κ 受体激动剂可减轻疼痛反应,而 μ 受体基因敲除的小鼠对于热痛刺激更加敏感,提示 κ 受体对于内脏痛的形成至关重要。有研究使用低频振荡振幅算法静息态功能磁共振发现,与内脏痛形成的相关脑区活动异常^[13],而另有研究发现 κ 受体也广泛存在相关脑区中,提示 κ 受体在中枢效应中对内脏痛的形成也必不可少,具体机制仍有待探讨^[14-15]。本研究发现,在以醋酸等化学物质引起的内脏痛及甲醛引起的炎性痛中,羟考酮的镇痛作用均强于吗啡,且对于内脏痛的镇痛效应更强,可能与此有关,但具体机制仍需进一步研究。

羟考酮发挥镇痛效应时 κ 受体、 μ 受体各自的占比仍不清楚,本研究初步探讨在 2% 醋酸扭体模型中两者的比例,通过前期预实验得出 κ 受体、 μ 受体特异性拮抗剂的最佳给药剂量,通过得出的羟考酮 ED₅₀ 给药,计算扭体次数,初步估计 κ 受体、 μ 受体两者的比例为 2.375:1,提示在醋酸扭体模型中,羟考酮主要通过 κ 受体发挥镇痛作用,可能与内脏痛中 κ 受体起主要镇痛作用有关^[9]。

综上所述,羟考酮及吗啡在内脏痛镇痛效应的差异可能与阿片受体的外周效应有关,本文也初步探讨了羟考酮在内脏痛模型发挥镇痛作用时的 κ 、 μ 受体各自的占比,但在内脏初级传入神经纤维末梢的 μ 、 κ 受体具体激活以及调控的分子机制方面,尚需进一步研究。

[参考文献]

- [1] Pasternak GW, Pan YX. Mu opioids and their receptors: evolution of a concept [J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65 (4): 1257-1317.
- [2] Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, *et al.* A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model [J]. *Pain*, 2006, 123 (1-2): 28-36.
- [3] Zhang JY, Gong N, Huang JL, *et al.* Gelsemine, a principal alkaloid from *Gelsemium sempervirens* Ait., exhibits potent and specific antinociception in chronic pain by acting at spinal alpha3 glycine receptors [J]. *Pain*, 2013, 154 (11): 2452-2462.
- [4] Abbott FV, Franklin KB, Westbrook RF. The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats [J]. *Pain*, 1995, 60 (1): 91-102.
- [5] Nozaki C, Saitoh A, Tamura N, *et al.* Antinociceptive effect of oxycodone in diabetic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 524 (1-3): 75-79.
- [6] 姚明, 杨建平. 异丙酚对大鼠化学性内脏痛的抗伤害性刺激作用 [J]. *苏州大学学报 (医学版)*, 2003, 23 (6): 639-642.
- [7] Eidi A, Oryan S, Zaringhalam J, *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the aerial parts of *Artemisia dracunculoides* in mice [J]. *Pharmaceutical biology*, 2016, 54 (3): 549.
- [8] Nozaki C, Saitoh A, Tamura N, *et al.* Antinociceptive effect of oxycodone in diabetic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 524 (1-3): 75-79.
- [9] Reichert JA, Daughters RS, Rivard R, *et al.* Peripheral and pre-emptive opioid antinociception in a mouse visceral pain model [J]. *Pain*, 2001, 89 (2-3): 221-227.
- [10] Poyhia R, Kalso EA. Antinociceptive effects and central nervous system depression caused by oxycodone and morphine in rats [J]. *Pharmacol Toxicol*, 1992, 70 (2): 125-130.
- [11] Stein C, Machelska H, Schäfer M. Peripheral analgesic and anti-inflammatory effects of opioids [J]. *Z Rheumatol*, 2001, 60 (6): 416-424.
- [12] Simonin F, Valverde O, Smadja C, *et al.* The kappa opioid receptor is associated with the perception of visceral pain [J]. *Gut*, 1998, 43 (3): 312-313.
- [13] 郭会映, 朱建国, 张发明, 等. 炎性肠病患者静息态功能磁共振成像低频振幅研究 [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30 (4): 394-398.
- [14] Leil MD, Onvani S, Bowers MS, *et al.* Pain-related depression of the mesolimbic dopamine system in rats: expression, blockade by analgesics, and role of endogenous δ -opioids [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39 (3): 614-624.
- [15] Mao Y, Li Z, Chen K, *et al.* Antinociceptive Effect of Ghrelin in a Rat Model of Irritable Bowel Syndrome Involves TRPV1/Opioid Systems [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43 (2): 518-530.

(收稿日期:2017-10-09; 修回日期:2018-01-30)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)