

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)12-0070-07  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.12.013



# 羟考酮对老年大鼠脊柱手术模型的镇痛及神经功能保护作用\*

黄 腾,毛东豫,苏 海,丁振林,刘来鑫,任晓平<sup>△</sup>

(江苏省无锡市中医医院,江苏 无锡 214000)

**摘要:**目的 探讨羟考酮对老年大鼠脊柱手术模型的镇痛和神经功能保护作用,及其作用机制。方法 采用手术切除法复制老年大鼠脊柱手术模型,将40只建模成功的大鼠随机分为模型组(等体积生理盐水)、舒芬太尼组(1.5 μg/kg)及羟考酮低、中、高剂量组(0.05,0.10,0.15 mg/kg),各8只。另取8只接受相同麻醉、消毒及切口处理,作为假手术组(等体积生理盐水)。各组大鼠尾静脉注射相应药物或生理盐水,每天1次,持续14 d。采用自发性疼痛行为评分评估镇痛效果;采用Ramsay评分评估镇静效果;采用机械性痛阈值及热痛阈值评估机械性痛觉及热痛觉的敏化程度;采用频域法检测大鼠心率变异性(HRV);采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定大鼠血清中神经递质[5-羟色胺(5-HT)、P物质(SP)]、应激指标[促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(Cor)、醛固酮(ALD)]、炎症因子[C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)]及氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)]水平;采用Western blot法检测大鼠脊髓背角组织及脊柱组织B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)及真核翻译起始因子2α(eIF2α)蛋白表达水平。结果 与模型组比较,舒芬太尼组及羟考酮中、高剂量组大鼠末次给药后2,6,12,24,48 h时的自发性疼痛行为评分均显著降低,Ramsay评分、机械性痛阈值、热痛阈值均显著升高( $P < 0.05$ );HRV值显著升高( $P < 0.05$ ),血清5-HT、SP、ACTH、Cor、ALD、CRP、TNF-α、IL-6、MDA水平均显著降低,血清SOD、CAT水平均显著升高( $P < 0.05$ ),脊髓背角组织及脊柱组织PERK、eIF2α蛋白表达水平显著降低,Bcl-2蛋白表达水平显著升高( $P < 0.05$ )。结论 羟考酮能通过调节PERK/eIF2α信号通路,对脊柱手术后的老年大鼠起到镇痛作用并保护其神经功能。

**关键词:**羟考酮;老年;大鼠;脊柱手术模型;镇痛;神经功能

## Analgesic and Neuroprotective Effects of Oxycodone on Senile Spinal Surgery Model Rats

HUANG Teng, MAO Dongyu, SU Hai, DING Zhenlin, LIU Laixin, REN Xiaoping<sup>△</sup>

(Wuxi Traditional Chinese Medicine Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the analgesic and neuroprotective effects of oxycodone on senile spinal surgery model rats and its mechanism of action. **Methods** Surgical resection was used to replicate the senile spinal surgery rat model. 40 successfully modeled rats were randomly divided into the model group (equal volume of normal saline), low-, medium-, and high-dose oxycodone groups (0.05, 0.10, 0.15 mg/kg), sufentanil group (1.5 μg/kg), with eight rats in each group. Another eight rats receiving the same anesthesia, disinfection, and incision treatment were used as the sham-operated group (equal volume of normal saline). The corresponding drugs or normal saline were injected via the tail vein once daily for 14 d. The analgesic effect was evaluated using spontaneous pain behavior score; the sedative effect was evaluated using Ramsay sedation score; mechanical pain threshold and thermal pain threshold were used to assess the sensitization of mechanical and thermal pain; heart rate variability (HRV) was measured by frequency domain method; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the

\*基金项目:江苏省无锡市卫生健康委科研项目[Q202260]。

第一作者:黄腾,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为老年患者麻醉,(电子信箱)huangteng1299@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:任晓平,男,大学本科,主任医师,研究方向为麻醉与神经阻滞,(电子信箱)ren771106@163.com。

[10] 周 艳,黄志辉,区展龙,等. 跌打祛风膏基质处方的优化研究[J]. 中药材,2016,39(4):846-849.

[11] 连益纯,翁澄莹,林 静,等. 荜荷颗粒提取工艺优选[J]. 中国现代中药,2025,27(6):1121-1126.

[12] 陈雪婷,徐文杰,冯健英,等. 正交试验法优选温脾降糖颗粒提取工艺[J]. 中国药业,2023,32(22):53-56.

[13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:143.

[14] 方 媛,刘子修,冯明庆,等. 三色散凝胶贴膏处方优化[J]. 中成药,2023,45(11):3718-3723.

[15] 赵丽辉,张 雯,范若颖,等. 活络效灵凝胶贴膏剂的制备及体外透皮吸收研究[J]. 中国中药杂志,2023,48(5):1238-1248.

[16] 曹亮亮,包贝华,赵 颖,等. 中药凝胶贴膏临床应用研究进展及上市产品概况分析[J]. 中成药,2024,46(11):3721-3725.

[17] 庞 鹏,陈寅生,赵 颖. 活血巴布剂质量标准研究[J]. 中国药业,2018,27(21):20-22.

[18] 季文莹. 双活风湿凝胶贴膏的制备工艺及质量标准研究[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2022.

[19] 张力文,吴雪茹,袁伟彬,等. 温阳通络风湿凝胶贴膏的制备及质量标准研究[J]. 中药材,2023,46(4):969-974.

(收稿日期:2025-02-17;修回日期:2026-01-25)

serum levels of neurotransmitters [5 - hydroxytryptamine (5 - HT), substance P (SP)], stress indicators [adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol (Cor), aldosterone (ALD)], inflammatory factors [C - reactive protein (CRP), tumor necrosis factor -  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ ), interleukin 6 (IL - 6)], and oxidative stress indicators [malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT)]; Western blot method was used to determine the protein expression levels of B - cell lymphoma - 2 (Bcl - 2), protein kinase R - like endoplasmic reticulum kinase (PERK), and eukaryotic translation initiation factor 2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ ) in spinal dorsal horn tissue and spinal tissue. **Results** Compared with the model group, the spontaneous pain behavior scores at 2, 6, 12, 24, and 48 h after the last administration in the sufentanil group and the medium - and high - dose oxycodone groups were significantly decreased, while Ramsay sedation scores, mechanical pain thresholds, and thermal pain thresholds were significantly increased ( $P < 0.05$ ); the HRV values were significantly increased ( $P < 0.05$ ); serum levels of 5 - HT, SP, ACTH, Cor, ALD, CRP, TNF -  $\alpha$ , IL - 6, and MDA were significantly decreased, while serum levels of SOD and CAT were significantly increased ( $P < 0.05$ ); the protein expression levels of PERK and eIF2 $\alpha$  in spinal dorsal horn tissue and spinal tissue were significantly decreased, and Bcl - 2 protein expression level was significantly increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Oxycodone can exert analgesic effects and protect neurological function on senile rats after spinal surgery by regulating the PERK / eIF2 $\alpha$  signaling pathway.

**Key words:** oxycodone; senile; rat; spinal surgery model; analgesia; neurological function

脊柱手术通常在全身麻醉下进行,患者术后疼痛剧烈。老年患者术后易发生心血管功能紊乱,且由于其器官功能减退和药物代谢能力下降,镇痛药物的选择需格外谨慎<sup>[1]</sup>。创伤较大的手术常使用大剂量阿片类药物,但其副作用显著,不适用于老年患者<sup>[2-3]</sup>。羟考酮属阿片类生物碱的半合成蒂巴因衍生物,为 $\mu$ 和 $\kappa$ 阿片受体的双重激动药<sup>[4]</sup>,对混合性躯体性和内脏性疼痛具有良好的抑制作用,起效迅速,且呼吸抑制程度较轻,安全性较高<sup>[5]</sup>。然而,目前羟考酮在老年患者脊柱手术中的镇痛效果及其对神经功能影响的作用机制尚未完全明确。蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)是介导未折叠蛋白反应(UPR)信号通路的上游因子,能诱导下游真核翻译起始因子2 $\alpha$ (eIF2 $\alpha$ )发生磷酸化,进一步抑制B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)的表达,从而促进细胞凋亡。PERK / eIF2 $\alpha$ 信号通路在多种疾病中发挥保护作用<sup>[6]</sup>。老年患者脊柱手术后的镇痛效果及神经功能障碍可能与该信号通路相关。然而,羟考酮对PERK / eIF2 $\alpha$ 信号通路的影响尚不明确。本研究中通过建立老年大鼠脊柱手术模型,旨在探讨羟考酮对该模型的镇痛效果及其对神经功能的影响,并基于PERK / eIF2 $\alpha$ 信号通路探讨其潜在机制。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器、试剂与动物

仪器: HDX - I型电脑多功能监护仪(黑龙江华翔科技开发有限公司); DW - 40L278型低温冰箱(武汉厂家兴业科技有限公司); 1658033型电泳仪(郑州今时迈科技有限公司); ZH - 6C型电子冷热板仪(安徽正华生物仪器设备有限公司); CB15E型匀浆仪(上海略申仪器设备有限公司); BSA124S型天平(上海仪天科学仪器有限公司,精度为0.1 mg)。

试剂: 盐酸羟考酮缓释片(Bard Pharmaceuticals

Limited公司,批号202984); 枸橼酸舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,批号H20054171); 生理盐水(上海源叶生物科技有限公司,批号为R4114); RIPA裂解液[翌圣生物科技(上海)股份有限公司,批号为20101]; BCA蛋白定量试剂盒(北京盒子生工科技有限公司,批号为AKPR017); PERK一抗(批号为ab229912)、Bcl - 2一抗(批号为ab182858)、eIF2 $\alpha$ 一抗(批号为ab169528)、甘油醛 - 3 - 磷酸脱氢酶(GAPDH,批号为ab125247),均购自英国Abcam公司; 辣根过氧化物酶(HRP)标记亲和纯化山羊抗兔IgG(H + L)二抗(批号为C0151,上海西唐生物科技有限公司); 5 - 羟色胺(5 - HT,批号为ZK - 6343)、P物质(SP,批号为ZK - 6349)试剂盒(上海臻科生物科技有限公司); 促肾上腺皮质激素(ACTH)试剂盒(上海瑞番生物科技有限公司,批号为RF8139); 皮质醇(Cor)试剂盒(上海齐态生物科技有限公司,批号为QT19680); 醛固酮(ALD)试剂盒(批号为BLL813904A)、过氧化氢酶(CAT)试剂盒(批号为BLL813876A),均购自上海佰利莱生物科技有限公司; C反应蛋白(CRP)试剂盒(武汉吉立德生物科技有限公司,批号为J23161); 肿瘤坏死因子 -  $\alpha$ (TNF -  $\alpha$ )试剂盒(深圳市科润达生物工程有限公司,批号为27194); 白细胞介素6(IL - 6)试剂盒(上海一研生物科技有限公司,批号为EY - 01H2801); 丙二醛(MDA)试剂盒(上海联祖生物科技有限公司,批号为LZ - E030664); 超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(上海优科唯生物科技有限公司,批号为YKW - 20229); 戊巴比妥钠(本单位统一采购,批号为020402)。

动物: SPF级Wistar大鼠,雄性,20~25月龄,体重237~310 g,均购自无锡恒泰实验动物养殖有限公司[实验动物生产许可证号: SCXK(苏)2023 - 0005],并饲养于该公司SPF级动物房[实验动物使用许可证号:

SYXK(苏)2023 - 0006], 平均温度( $28 \pm 4$ ) $^{\circ}\text{C}$ , 相对湿度 24% ~ 34%, 光照 14 h / d。本研究经医院伦理委员会审批(审批号: 20230110018)。实验设计及实施过程严格遵循 3R 原则。

## 1.2 方法

### 1.2.1 建模与分组、给药

采用手术切除法复制老年大鼠脊柱手术模型<sup>[7]</sup>。大鼠予腹腔注射 15 ~ 40 mg / kg 戊巴比妥钠麻醉, 于脊柱尾部 4 / 5 节段上做长约 2 cm 的中线皮肤切口, 于后纵韧带与中线肌肉之间行钝性分离, 然后于中线部位处对椎间盘周围实施锐性肌下解剖, 从相邻椎骨终板上摘除椎间盘, 去除髓核, 终板软骨清创, 最后以 10 mL 生理盐水冲洗术区。7 d 后, 将建模成功的 40 只大鼠随机分为模型组(等体积生理盐水), 舒芬太尼组(1.5  $\mu\text{g}$  / kg) 及羟考酮低、中、高剂量组(0.05, 0.10, 0.15 mg / kg), 各 8 只。另取 8 只大鼠接受麻醉、消毒切口处理, 作为假手术组(等体积生理盐水)。尾静脉注射相应药物或生理盐水<sup>[8]</sup>, 每次 0.2 mL, 每天 1 次, 持续 14 d。

### 1.2.2 观察指标

**镇痛效果:**采用自发性疼痛行为评分<sup>[9]</sup>。评价末次给药后 48 h 内(2, 6, 12, 24, 48 h, 下同)大鼠的自发性疼痛行为。将大鼠置于有机玻璃容器中, 录像记录 60 min。随后, 由 2 名研究者盲法下以慢速回放录像, 对大鼠同侧后肢(手术侧)的特定行为进行计数并评分。评分标准, 每发生 1 次舔舐患肢的行为, 计 2 分; 每发生 1 次颤抖、甩动或抬起患肢的行为, 计 1 分。统计各时点总分(结果取 2 名研究者平均值)。与探索、行走、身体调整及理毛等正常活动相关的动作不计分。

**镇静效果:**观察末次给药后 48 h 内大鼠的行为及状态, 采用 Ramsay 评分<sup>[10]</sup>评价。烦躁计 1 分; 安静合作计 2 分; 嗜睡但能听从指令计 3 分; 睡眠状态但可唤醒计 4 分; 呼吸反应迟钝计 5 分; 深睡状态且不能唤醒计 6 分<sup>[10]</sup>。

**机械性痛觉敏化程度:**采用机械性痛阈值评估<sup>[11]</sup>。末次给药后 48 h 内将大鼠置底部配有金属筛网的有机玻璃笼中(20 cm  $\times$  20 cm  $\times$  25 cm), 安静适应 30 min, 用已校准的 Von Frey 细丝(VFF)刺激左后爪足底表面, 记录机械缩足反射(时间)阈值。每只动物重复测定 3 次, 2 次测试间隔  $\geq 5$  min, 取平均值。机械缩足反射阈值越高, 表明大鼠机械性痛觉敏化程度越低。

**热痛觉敏化程度:**采用热痛阈值评估<sup>[12]</sup>。末次给药后 48 h 内, 将电子冷热板仪温度设定为( $55 \pm 0.2$ ) $^{\circ}\text{C}$ , 将大鼠置仪器内后开始计时, 以出现舔后足动作的时间作为热痛阈值。每只大鼠重复测定 3 次, 两次测试间隔  $\geq 5$  min, 取平均值。热痛阈值越高, 表明大鼠热痛觉

敏化程度越低。

**心率变异性(HRV):**采用频域分析法<sup>[13]</sup>。实验前, 将大鼠置安静环境中适应至少 30 min 以减少应激干扰。腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg / kg)麻醉大鼠, 将 4 根皮下针电极分别置大鼠两侧前后肢, 构成标准肢体导联系统。将电极连接至电脑多功能监护仪, 待记录到稳定、清晰的心电图(ECG)波形后, 连续采集心电信号不少于 5 min。原始 ECG 数据导出后, 使用 Kubios HRV 软件提取及校正 RR 间期, 排除包含明显伪迹的 ECG 片段, 并应用软件内置滤波器, 剔除异常的 RR 间期( $< 100$  ms 或  $> 300$  ms)。采用时域分析法对 HRV 进行量化, 选取一段 5 min 的 NN 间期序列, 计算相邻 RR 间期差值的均方根(RMSSD), 作为 HRV 值。

**神经递质、应激反应指标、炎性因子及氧化应激指标水平:**采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法。采集大鼠外周静脉血 2 mL, 3 000 r / min 离心 10 min, 分离血清, 于 450 nm 波长处记录吸光度(OD)值, 以评估中 5-HT、SP、ACTH、Cor、ALD、CRP、TNF -  $\alpha$ 、MDA、SOD、CAT 水平, 严格按试剂盒说明书步骤操作。

**蛋白表达水平:**采用 Western blot 法。分离大鼠脊柱组织并快速解剖脊髓背角的 L<sub>4</sub> - L<sub>6</sub> 节段, 剥离脊髓背角组织, 取出脊髓背角组织及脊柱组织适量, 匀浆, 加 RIPA 裂解液、蛋白酶抑制剂及磷酸化蛋白酶抑制剂各适量, 冰上裂解 30 min; 离心, 取上清液, 以二辛可酸(BCA)法测定蛋白含量, 经聚丙烯酰胺变性凝胶电泳分离蛋白, 采用湿转法转移蛋白至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜, 5% 脱脂牛奶封闭 2 h, 分别加入 p - PERK、PERK、p - eIF2 $\alpha$ 、eIF2 $\alpha$  抗体(1:2 000, V / V), 4  $^{\circ}\text{C}$  过夜, TBST 清洗 3 次, 加二抗(1:5 000, V / V), 室温孵育 2 h, TBST 清洗 3 次; 使用增强型化学发光试剂(ECL)显色, 计算灰度值, 以 GAPDH 为内参, 分析目的蛋白表达水平。

## 1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较行单因素方差分析, 两组间比较行独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 镇痛及镇静效果

与假手术组比较, 模型组大鼠 2, 6, 12, 24, 48 h 时的自发性疼痛行为评分显著升高, Ramsay 评分显著降低( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 舒芬太尼组及羟考酮中、高剂量组大鼠上述时点的自发性疼痛行为评分均显著降低, Ramsay 评分均显著升高( $P < 0.05$ )。详见表 1 和表 2。

### 2.2 机械性痛阈值和热痛阈值

与假手术组比较, 模型组大鼠 2, 6, 12, 24, 48 h 时

表1 各组大鼠自发性疼痛行为评分比较( $\bar{X} \pm s$ ,分, $n = 8$ )

Tab.1 Comparison of spontaneous pain behavior scores of rats in each group ( $\bar{X} \pm s$ ,point, $n = 8$ )

组别	2 h	6 h	12 h	24 h	48 h
假手术组	0.82 ± 1.34	0.79 ± 1.13	0.84 ± 1.56	0.98 ± 1.92	0.76 ± 1.37
模型组	7.34 ± 1.27*	7.05 ± 1.45*	6.84 ± 1.42*	6.62 ± 1.31*	6.31 ± 1.44*
舒芬太尼组	3.94 ± 1.47#	3.32 ± 1.19#	3.19 ± 1.14#	2.44 ± 1.26#	2.18 ± 1.47#
羟考酮低剂量组	7.29 ± 1.91	6.91 ± 1.71	6.69 ± 1.06	6.37 ± 1.07	6.14 ± 1.01
羟考酮中剂量组	4.81 ± 1.21#	4.60 ± 1.01#	4.31 ± 1.04#	3.73 ± 1.25#	3.17 ± 1.19#
羟考酮高剂量组	1.91 ± 1.12#	1.54 ± 1.22#	1.46 ± 1.18#	1.16 ± 1.01#	1.09 ± 1.33#
F值	28.897	32.796	33.293	27.731	27.664
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与假手术组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。表2至表10同。

Note:Compared with those in the sham - operated group,\* $P < 0.05$ ;compared with those in the model group,# $P < 0.05$  (for Tab.1 - 10).

表2 各组大鼠Ramsay评分比较( $\bar{X} \pm s$ ,分, $n = 8$ )

Tab.2 Comparison of Ramsay scores of rats in each group ( $\bar{X} \pm s$ ,point, $n = 8$ )

组别	2 h	6 h	12 h	24 h	48 h
假手术组	3.32 ± 1.07	3.18 ± 1.12	3.72 ± 1.13	3.28 ± 1.32	3.52 ± 1.16
模型组	1.04 ± 1.14*	0.95 ± 1.35*	0.84 ± 1.23*	0.72 ± 1.24*	0.51 ± 1.14*
舒芬太尼组	1.51 ± 1.13#	2.01 ± 1.02#	2.03 ± 1.16#	2.18 ± 1.41#	2.87 ± 1.36#
羟考酮低剂量组	1.19 ± 1.41	1.01 ± 1.32	0.90 ± 1.13	0.77 ± 1.21	0.54 ± 1.12
羟考酮中剂量组	1.31 ± 1.21#	1.70 ± 1.61#	1.73 ± 1.09#	1.91 ± 1.27#	1.97 ± 1.11#
羟考酮高剂量组	2.91 ± 1.61#	2.94 ± 1.43#	2.96 ± 1.26#	3.06 ± 1.18#	3.29 ± 1.21#
F值	4.697	4.062	7.626	5.869	10.233
P值	0.002	0.004	<0.001	<0.001	<0.001

表3 各组大鼠机械性痛阈值比较( $\bar{X} \pm s$ ,s, $n = 8$ )

Tab.3 Comparison of mechanical pain thresholds of rats in each group ( $\bar{X} \pm s$ ,s, $n = 8$ )

组别	2 h	6 h	12 h	24 h	48 h
对照组	26.45 ± 0.96	26.47 ± 2.63	26.67 ± 2.33	26.43 ± 2.80	26.10 ± 3.32
模型组	17.38 ± 2.53'	14.43 ± 3.21'	12.14 ± 3.16'	10.91 ± 2.64'	8.34 ± 3.21'
舒芬太尼组	18.12 ± 2.35#	18.53 ± 4.56#	19.51 ± 2.34#	20.15 ± 3.12#	21.56 ± 3.05#
羟考酮低剂量组	17.45 ± 4.38	14.27 ± 3.90	12.22 ± 0.50	10.62 ± 0.21	8.53 ± 3.25
羟考酮中剂量组	17.91 ± 3.09#	18.57 ± 2.62#	19.09 ± 1.12#	19.91 ± 2.15#	20.34 ± 3.59#
羟考酮高剂量组	19.24 ± 3.41#	20.13 ± 4.29#	21.55 ± 3.49#	22.34 ± 2.61#	23.73 ± 1.21#
F值	11.030	12.343	46.224	57.019	57.287
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

的机械痛阈值及热痛阈值均显著降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,舒芬太尼组及羟考酮中、高剂量组大鼠上述时点机械性痛阈值及热痛阈值均显著升高( $P < 0.05$ )。详见表3和表4。

### 2.3 自主神经功能水平

与假手术组比较,模型组大鼠HRV值显著降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,舒芬太尼组及羟考酮中、高剂量组大鼠HRV值均显著升高( $P < 0.05$ )。详见表5。

### 2.4 神经递质水平

与对照组比较,模型组大鼠血清5-HT、SP水平均

表4 各组大鼠热痛阈值比较( $\bar{X} \pm s$ ,s, $n = 8$ )

Tab.4 Comparison of thermal pain thresholds of rats in each group ( $\bar{X} \pm s$ ,s, $n = 8$ )

组别	2 h	6 h	12 h	24 h	48 h
假手术组	17.23 ± 2.43	17.18 ± 1.52	17.94 ± 1.46	17.21 ± 1.03	17.52 ± 1.18
模型组	6.58 ± 1.21'	5.46 ± 0.87'	4.67 ± 0.64'	4.54 ± 0.63'	4.10 ± 0.53'
舒芬太尼组	9.27 ± 1.04#	10.98 ± 1.55#	11.42 ± 0.96#	13.35 ± 1.04#	15.20 ± 1.41#
羟考酮低剂量组	6.61 ± 1.10	6.53 ± 1.17	4.81 ± 1.12	4.69 ± 1.09	4.27 ± 1.03
羟考酮中剂量组	7.03 ± 1.25#	8.93 ± 1.83#	9.07 ± 1.09#	10.42 ± 0.69#	12.44 ± 0.89#
羟考酮高剂量组	7.94 ± 1.52#	8.67 ± 1.01#	9.31 ± 0.86#	10.26 ± 0.90#	13.21 ± 0.68#
F值	59.803	74.722	174.028	232.497	256.865
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表5 各组大鼠HRV值比较( $\bar{X} \pm s$ ,ms, $n = 8$ )

Tab.5 Comparison of HRV values of rats in each group ( $\bar{X} \pm s$ ,ms, $n = 8$ )

组别	HRV	组别	HRV
假手术组	21.25 ± 0.89	羟考酮中剂量组	13.58 ± 2.54#
模型组	11.06 ± 2.14*	羟考酮高剂量组	19.12 ± 0.35#
舒芬太尼组	15.16 ± 0.24#	F值	63.903
羟考酮低剂量组	11.19 ± 1.09	P值	<0.001

显著升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,舒芬太尼组及羟考酮中、高剂量组大鼠血清5-HT、SP水平均显著降低

表6 各组大鼠神经递质水平比较( $\bar{X} \pm s, \text{nmol/L}, n = 8$ )

Tab. 6 Comparison of neurotransmitter levels of rats in each group ( $\bar{X} \pm s, \text{nmol/L}, n = 8$ )

组别	5-HT	SP
假手术组	99.45 ± 31.58	23.45 ± 4.56
模型组	196.98 ± 68.87*	41.67 ± 7.99*
舒芬太尼组	132.39 ± 45.21 <sup>#</sup>	30.56 ± 2.14 <sup>#</sup>
羟考酮低剂量组	195.36 ± 25.64	40.56 ± 4.58
羟考酮中剂量组	174.58 ± 45.32 <sup>#</sup>	35.25 ± 4.19 <sup>#</sup>
羟考酮高剂量组	104.24 ± 41.68 <sup>#</sup>	25.25 ± 4.24 <sup>#</sup>
F值	7.712	19.391
P值	<0.001	<0.001

表7 各组大鼠应激反应指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 8$ )

Tab. 7 Comparison of stress response indicator levels of rats in each group ( $\bar{X} \pm s, n = 8$ )

组别	ACTH(ng/L)	Cor(μg/L)	ALD(ng/L)
假手术组	22.25 ± 3.14	195.21 ± 23.69	90.87 ± 5.42
模型组	46.58 ± 3.58*	294.58 ± 22.58*	279.54 ± 6.54*
舒芬太尼组	31.25 ± 4.58 <sup>#</sup>	231.33 ± 21.36 <sup>#</sup>	105.58 ± 7.69 <sup>#</sup>
羟考酮低剂量组	45.25 ± 2.58	293.12 ± 21.36	276.58 ± 6.54
羟考酮中剂量组	35.58 ± 2.58 <sup>#</sup>	251.23 ± 21.03 <sup>#</sup>	147.45 ± 6.91 <sup>#</sup>
羟考酮高剂量组	25.15 ± 3.15 <sup>#</sup>	204.58 ± 37.14 <sup>#</sup>	98.69 ± 4.58 <sup>#</sup>
F值	73.277	22.989	1634.865
P值	<0.001	<0.001	<0.001

( $P < 0.05$ )。详见表6。

## 2.5 应激反应指标水平

与假手术组比较,模型组大鼠血清ACTH、Cor及ALD水平均显著升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,舒芬太尼组及羟考酮中、高剂量组大鼠血清ACTH、Cor及ALD水平均显著降低( $P < 0.05$ )。详见表7。

## 2.6 炎症因子水平

与假手术组比较,模型组大鼠血清TNF-α、IL-6及CRP水平均显著升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,舒芬太尼组及羟考酮中、高剂量组大鼠血清TNF-α、IL-6及CRP水平均显著降低( $P < 0.05$ )。详见表8。

## 2.7 氧化应激指标水平

与假手术组比较,模型组大鼠血清MDA水平显著升高,SOD、CAT水平均显著降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,舒芬太尼组及羟考酮中、高剂量组大鼠血清MDA水平均显著降低( $P < 0.05$ ),SOD、CAT水平均显著升高( $P < 0.05$ )。详见表9。

## 2.8 蛋白表达水平

与假手术组比较,模型组大鼠脊柱组织及脊髓背角组织Bcl-2蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.05$ ),PERK、eIF2α蛋白表达水平均显著升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,舒芬太尼组和羟考酮中、高剂量组大鼠脊

表8 各组大鼠炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s, n = 8$ )

Tab. 8 Comparison of inflammatory factor levels of rats in each group ( $\bar{X} \pm s, n = 8$ )

组别	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)	CRP(mg/L)
假手术组	8.54 ± 2.69	6.78 ± 3.54	6.98 ± 4.13
模型组	44.13 ± 2.41*	45.12 ± 3.12*	34.59 ± 6.45*
舒芬太尼组	18.42 ± 2.69 <sup>#</sup>	15.35 ± 8.47 <sup>#</sup>	17.25 ± 3.69 <sup>#</sup>
羟考酮低剂量组	43.12 ± 2.81 <sup>#</sup>	43.25 ± 3.69 <sup>#</sup>	33.25 ± 4.58 <sup>#</sup>
羟考酮中剂量组	24.56 ± 2.78 <sup>#</sup>	28.25 ± 6.54 <sup>#</sup>	20.28 ± 6.98 <sup>#</sup>
羟考酮高剂量组	15.19 ± 5.69 <sup>#</sup>	11.18 ± 4.23 <sup>#</sup>	12.56 ± 2.58 <sup>#</sup>
F值	105.034	77.839	51.167
P值	<0.001	<0.001	<0.001

表9 各组大鼠氧化应激指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 8$ )

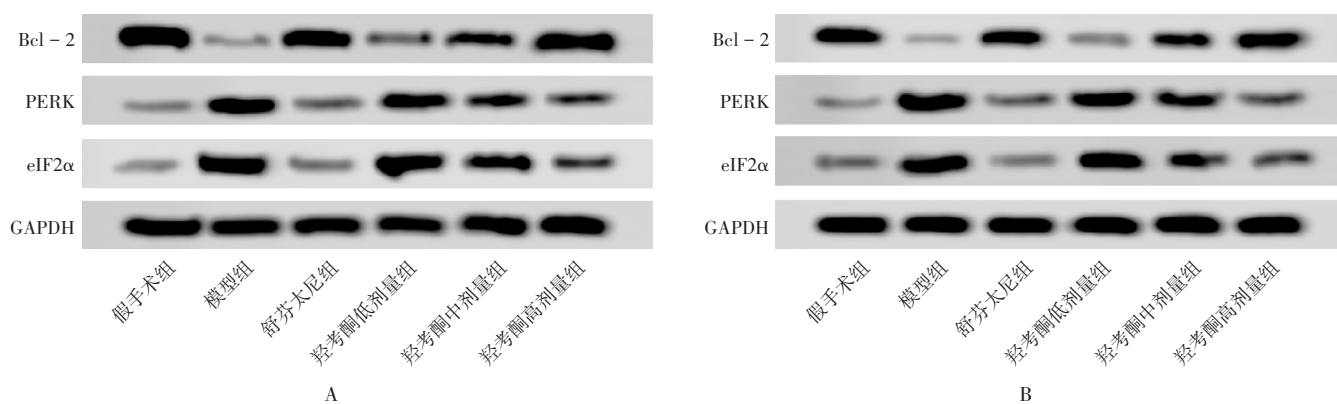
Tab. 9 Comparison of oxidative stress indicator levels of rats in each group ( $\bar{X} \pm s, n = 8$ )

组别	MDA(nmol/L)	SOD(KU/L)	CAT(KU/L)
假手术组	2.03 ± 0.33	67.51 ± 3.58	68.15 ± 2.39
模型组	30.28 ± 3.14*	11.23 ± 2.54*	14.59 ± 3.21*
舒芬太尼组	3.01 ± 0.99 <sup>#</sup>	50.66 ± 6.69 <sup>#</sup>	44.08 ± 5.69 <sup>#</sup>
羟考酮低剂量组	29.56 ± 4.14	11.98 ± 2.34	15.02 ± 2.34
羟考酮中剂量组	11.25 ± 2.10 <sup>#</sup>	26.87 ± 5.17 <sup>#</sup>	24.69 ± 4.51 <sup>#</sup>
羟考酮高剂量组	5.20 ± 0.85 <sup>#</sup>	40.38 ± 7.27 <sup>#</sup>	35.30 ± 5.18 <sup>#</sup>
F值	247.083	160.458	198.802
P值	<0.001	<0.001	<0.001

柱组织及脊髓背角组织Bcl-2蛋白表达水平均显著升高( $P < 0.05$ ),PERK、eIF2α蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.05$ )。详见图1和表10。

## 3 讨论

脊柱是人体的承重部位,相关手术操作复杂且创伤较大。脊柱中骨膜和关节囊神经丰富,手术及麻醉刺激易引发术后疼痛和炎性反应,从而抑制免疫功能。且术后平躺体位会压迫手术部位,导致患者疼痛更强烈<sup>[14]</sup>。据报道,阿片类药物如舒芬太尼常用于术后镇痛,但其会引起恶心、呕吐、呼吸抑制等副作用<sup>[15]</sup>。老年患者常伴有心肺疾病,对镇痛药物的安全性要求更高<sup>[16]</sup>。随着医疗技术进步,多途径均衡镇痛与超前镇痛因效果显著成为主流镇痛方案。羟考酮是当前唯一的阿片双受体激动剂,可抑制中枢和周围神经敏感性,显著提升镇痛效果,减轻应激反应<sup>[17]</sup>。本研究中,羟考酮中、高剂量组大鼠在各时间点的自发性疼痛行为评分、Ramsay评分、机械性痛阈值和热痛阈值均优于模型组,与文献<sup>[18]</sup>的报道类似。表明该药对脊柱手术后的老年大鼠镇痛及镇静效果显著,能缓解痛觉敏化。HRV反映自主神经功能,与多种疾病相关<sup>[19-20]</sup>。本研究中,羟考酮中、高剂量组大鼠HRV水平升高,表明该药能改善心脏自主神经功能。阿片类药物可抑制神经递质释放,



A. 脊柱组织 B. 脊髓背角组织

图1 凝胶电泳图

A. Spinal tissue B. Spinal dorsal horn tissue

Fig. 1 Gel electrophogram

表10 各组大鼠蛋白表达水平比较( $\bar{X} \pm s, n = 8$ )

Tab. 10 Comparison of protein expression levels of rats in each group ( $\bar{X} \pm s, n = 8$ )

组别	脊柱组织			脊髓背角组织		
	Bcl-2	PERK	eIF2α	Bcl-2	PERK	eIF2α
假手术组	3.33 ± 0.14	0.33 ± 0.15	0.35 ± 0.06	3.25 ± 0.25	0.58 ± 0.03	0.47 ± 0.04
模型组	0.40 ± 0.04*	3.85 ± 0.09*	4.03 ± 0.07*	0.89 ± 0.14*	3.58 ± 0.04*	3.96 ± 0.04*
舒芬太尼组	2.58 ± 0.29#	1.69 ± 0.47#	1.89 ± 0.46#	2.25 ± 0.19#	1.58 ± 0.14#	1.47 ± 0.05#
羟考酮低剂量组	0.43 ± 0.19	3.89 ± 0.04	4.01 ± 0.07	0.91 ± 0.39	3.47 ± 0.19	3.85 ± 0.08
羟考酮中剂量组	1.38 ± 0.01#	2.66 ± 0.11#	2.87 ± 0.08#	1.59 ± 0.35#	1.98 ± 0.04#	1.69 ± 0.08#
羟考酮高剂量组	2.82 ± 0.23#	1.01 ± 0.07#	1.09 ± 0.09#	2.98 ± 0.39#	0.95 ± 0.09#	0.99 ± 0.08#
F值	394.615	389.349	466.746	91.100	1123.968	4229.892
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

5-HT、SP在痛觉传递中有协同作用<sup>[21]</sup>。研究发现,盐酸羟考酮超前镇痛可降低5-HT、SP释放,减少手术应激反应,应用安全<sup>[22]</sup>。本研究中,羟考酮中、高剂量组大鼠术后5-HT、SP水平均低于模型组,表明其可减轻应激反应,缓解疼痛。何燕娜等<sup>[23]</sup>研究发现,右美托咪定可降低血清ACTH、Cor、ALD水平,减轻应激反应以缓解疼痛。本研究中,羟考酮中、高剂量组大鼠血清ACTH、Cor、ALD水平均低于模型组,表明羟考酮可通过抑制应激反应、降低应激激素水平来缓解术后疼痛。术后疼痛可致机体应激,分泌大量激素并释放炎症因子<sup>[24]</sup>。本研究中,羟考酮中、高剂量组大鼠血清CRP、TNF-α、IL-6水平均低于模型组,表明其能显著减轻炎症反应,降低术后疼痛。手术应激会破坏氧自由基与抗氧化防御系统平衡,从而引发氧化应激损伤,这是术后并发症的重要病理基础<sup>[25]</sup>。本研究中,羟考酮中、高剂量组大鼠血清MDA水平降低,SOD、CAT水平升高,表明其能显著减轻氧化应激反应。

PERK是内质网应激的重要介质,主要促进细胞自噬和凋亡,其活化后可磷酸化eIF2α,停止蛋白质翻译,

导致神经元死亡<sup>[26]</sup>。WU等<sup>[27]</sup>研究发现,抑制PERK/eIF2α信号通路过度激活可抑制炎症反应,缓解术后疼痛,对新生儿缺氧缺血性脑损伤有神经保护作用。本研究中,羟考酮中、高剂量组降低了PERK、eIF2α蛋白表达水平,升高了Bcl-2蛋白表达水平,提示羟考酮可通过抑制PERK/eIF2α信号通路减轻脊柱手术后老年大鼠的神经功能反应和炎症反应,改善术后疼痛。

综上所述,羟考酮可通过抑制PERK/eIF2α信号通路缓解脊柱手术后老年大鼠的疼痛,并保护其神经功能。后续研究将进一步探索羟考酮与其他镇痛药的联合应用效果,与其他药物的交互作用机制,以及在不同病理状态(炎症、神经损伤等)下的镇痛表现;并进一步验证羟考酮是否通过PERK/eIF2α信号通路发挥镇痛作用,明确该通路在镇痛中的具体机制;以及研究如何降低羟考酮长期使用的副作用(如成瘾性、呼吸抑制)。

### 参考文献

- [1] 刘华程,李军,张旭彤. 不同剂量舒芬太尼用于老年脊柱手术后静脉自控镇痛的研究[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(4): 675-677.

- [2] XU YQ, ZHANG X, TANG XX, et al. Dexmedetomidine post-treatment exacerbates metabolic disturbances in septic cardiomyopathy via  $\alpha_{2A}$ -adrenoceptor [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024, 170: 115993.
- [3] AUCKLEY ED, BENTOV N, ZELBER-SAGI S, et al. Frailty status as a potential factor in increased postoperative opioid use in older adults [J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 189.
- [4] BARRETT JE, SHEKARABI A, INAN S. Oxycodone: A Current Perspective on Its Pharmacology, Abuse, and Pharmacotherapeutic Developments [J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(6): 1062-1118.
- [5] CHAW SH, LO YL, YEAP LL, et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Simulations of Intravenous Oxycodone for Perioperative Pain Relief in Adult Surgical Patients with Obesity [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2023, 48(1): 11-21.
- [6] 刘玉, 谢纬, 祝庆华, 等. 冬虫夏草调控 PERK-eIF2 $\alpha$  信号通路抑制香烟烟雾提取物刺激下的人支气管上皮细胞凋亡研究 [J]. *中国中医急症*, 2021, 30(10): 1696-1700.
- [7] OSWALD KAC, BIGDON SF, CROFT AS, et al. Establishment of a Novel Method for Spinal Discectomy Surgery in Elderly Rats in an In Vivo Spinal Fusion Model [J]. *Methods Protoc*, 2021, 4(4): 79.
- [8] 张柏银, 唐吉伟, 李峰, 等. 羟考酮复合舒芬太尼经静脉自控镇痛在脊柱外科术后的镇痛作用 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(11): 59-62.
- [9] CHEN W, MA X, FU YM, et al. Electroacupuncture Regulates Sympathetic Nerve Through the NTSGLU-RVLM Circuit to Relieve Spontaneous Pain in SNI Rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(3): e70327.
- [10] XI MY, LI SS, ZHANG C, et al. Nalbuphine for Analgesia After Orthognathic Surgery and Its Effect on Postoperative Inflammatory and Oxidative Stress: A Randomized Double-Blind Controlled Trial [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 78(4): 528-537.
- [11] GUO YY, XUE ZX, YANG BZ, et al. Effects of intrathecally administered interferon  $\alpha$  on chronic constriction injury model rats' mechanical pain threshold and G protein expression in the spinal cord [J]. *Folia Neuropathol*, 2023, 61(1): 97-104.
- [12] CHEN X, DAI JB, LI D, et al. Effects of Pulsed Radiofrequency with Different Temperature on Model Rats of Chronic Constriction Injury [J]. *Pain Med*, 2021, 22(7): 1612-1618.
- [13] MARMERSTEIN JT, MCCALLUM GA, DURAND DM. Direct measurement of vagal tone in rats does not show correlation to HRV [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1210.
- [14] WAINWRIGHT TW, IMMINS T, MIDDLETON RG. Enhanced recovery after surgery (ERAS) and its applicability for major spine surgery [J]. *Best Practice & Research*, 2016, 30(1): 91-102.
- [15] 向爱芹. 地佐辛与芬太尼应用于术后静脉镇痛的临床效果比较 [J]. *江苏医药*, 2011, 37(7): 857-858.
- [16] 祝雪芬, 刘炳胜. 右美托咪定联合舒芬太尼用于老年脊柱手术术后镇痛效果观察 [J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(7): 567-569.
- [17] 邓雪峰, 朱延浩, 常启敏, 等. 羟考酮预处理在骨折术后镇痛中的作用及效果观察 [J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(2): 168-171.
- [18] LI ZH, WU HL, HE RH, et al. Oxycodone versus dezocine for postoperative analgesia in patients with cervical cancer treated with radical surgery [J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2016, 12: 27-29.
- [19] KAREMAKER JM. How the vagus nerve produces beat-to-beat heart rate variability; experiments in rabbits to mimic in vivo vagal patterns [J]. *J Clin Transl Res*, 2015, 1(3): 190-204.
- [20] TIWARI R, KUMAR R, MALIK S, et al. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021, 17(5): e160721189770.
- [21] CARTER DA, LIGHTMAN SL. Cardio-respiratory actions of substance P, TRH and 5-HT in the nucleus tractus solitarius of rats: evidence for functional interactions of neuropeptides and amine neurotransmitters [J]. *Neuropeptides*, 1985, 6(5): 425-436.
- [22] 高艳军, 王振堂, 申海波. 盐酸羟考酮超前镇痛对脊柱骨折患者术后疼痛及 5-HT、P 物质水平的影响 [J]. *现代医学与健康研究(电子版)*, 2020, 4(12): 13-14.
- [23] 何燕娜, 张县强. 右美托咪定复合舒芬太尼预镇痛对麻醉后应激反应的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(12): 1289-1291.
- [24] 王斌, 赵星, 孙艳玲. 右美托咪定联合舒芬太尼对腹腔镜胃肠穿孔修补术后患者血流动力学、应激反应及炎症因子水平的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(19): 2664-2667.
- [25] 陈波, 彭文勇, 屠文龙, 等. 右美托咪定对腹腔镜胃癌根治术患者氧化应激、糖代谢及术后镇痛的影响 [J]. *中华全科医学*, 2018, 16(3): 395-397.
- [26] GHARIBANI P, MODI J, MENZIE J, et al. Comparison between single and combined post-treatment with S-Methyl-N, N-diethylthiolcarbamate sulfoxide and taurine following transient focal cerebral ischemia in rat brain [J]. *Neuroscience*, 2015, 300: 460-473.
- [27] WU MX, XU SL, MI K, et al. GluN2B-containing NMDA receptor attenuated neuronal apoptosis in the mouse model of HIBD through inhibiting endoplasmic reticulum stress-activated PERK/eIF2 $\alpha$  signaling pathway [J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1375843.

(收稿日期: 2024-09-27; 修回日期: 2025-12-29)