DOI:10.16016/j.2097-0927.202310018

大鼠芬太尼单次给药在模拟高原环境中的药代动力学改变

任玉坤[1,3],王 卓[2],肖旭东[2],龙宗泓[2],李 钰[2],王秋月[2],李 洪[2],廖加兴[1],张 蓉[1] 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院:药剂科[1],麻醉科[2];250031 济南,联勤保障部队第九六〇医院麻醉科[3]

[**摘要**] **目的** 探索模拟高原环境中大鼠芬太尼单次给药后药代动力学变化及其可能的影响因素。**方法** 使用随机数字表法将36只体质量为(250±20)g的健康雌性SD大鼠(6~8周龄)分为模拟高原环境急性暴露组(A组)、慢性暴露组(S组)和对照组(C组),每组12只。急性暴露组和慢性暴露组在低压舱中模拟5 000 m海拔高度分别饲养3 d和30 d,对照组在舱外(海拔300 m)饲养。每组随机选取6只大鼠,通过股静脉单次给予芬太尼,在给药前及给药后1、2、4、8、15、30、60、120、180 min经股动脉采集血液,采用液相色谱串联质谱法(liquid chromatography tandem mass spectrometry,LC-MS/MS)检测芬太尼血药浓度,使用WinNonlin 8.2软件计算药代动力学特征参数;剩余6只大鼠通过超声检测门静脉的内径、峰值流速及血流量,并取肝组织进行CYP3A1蛋白含量检测。**结果** 急性暴露组和慢性暴露组大鼠在60、120、180 min 3个时间点的血药浓度显著低于对照组($P=0.002$,$P<0.001$,$P=0.001$)。与对照组比较,急性暴露组清除率(clearance rate,*CL*)增加54.06%($P=0.021$),平均驻留时间(MRT_{last})缩短24.21%($P=0.033$);慢性暴露组*CL*增加50.10%($P=0.041$),血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$)、MRT_{last}分别降低18.92%($P=0.039$)、27.54%($P=0.018$)、33.61%($P=0.004$)。慢性暴露组门静脉内径和血流量较对照组分别增加10.87%($P=0.006$)、42.50%($P=0.006$)。急性暴露组CYP3A1蛋白含量较对照组升高28.74%($P=0.048$)。**结论** 模拟高原环境中大鼠芬太尼单次给药后清除速率较平原环境显著加快,该现象可能与模拟高原环境中大鼠肝脏血流量增加以及肝脏CYP3A1蛋白表达增加有关。

[**关键词**] 芬太尼;高海拔;药代动力学;肝血流;CYP3A1
[**中图法分类号**] R339.54;R969.1;R971.2 [**文献标志码**] A

Changes in pharmacokinetics of single dose of fentanyl in simulated high altitude in rats

REN Yukun[1,3], WANG Zhuo[2], XIAO Xudong[2], LONG Zonghong[2], LI Yu[2], WANG Qiuyue[2], LI Hong[2], LIAO Jiaxing[1], ZHANG Rong[1] [1] Department of Pharmacy, [2] Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400031; [3]Department of Anesthesiology, No. 960 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Jinan, Shandong Province, 250031, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the pharmacokinetic changes of single dose of fentanyl in rats in a simulated high-altitude and contributing factors. **Methods** Thirty-six healthy female SD rats (6~8 weeks old, 250±20 g) were randomly divided into high-altitude-acute-exposure group (group A), high-altitude-chronic-exposure group (group S) and control group (group C) through random number table, with 12 rats in each group. The group A and S were housed in a low-pressure chamber simulating the high altitude of 5 000 m above sea level for 3 and 30 d respectively, and the group C was housed out of the chamber (at an altitude of 300 m). A single dose of fentanyl was administered through the femoral vein to 6 rats randomly selected from each group. Liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) was used to detect blood

[**基金项目**] 陆军军医大学临床医学科研人才培养计划(2018XLC3032)
[**通信作者**] 张 蓉,E-mail:xqpharmacylab@126.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

concentrations of fentanyl and WinNonlin 8.2 software was used to calculate the pharmacokinetic parameters, while blood samples were taken through the femoral artery before and in 1, 2, 4, 8, 15, 30, 60, 120 and 180 min after administration. The remaining 6 rats were ultrasonographically assessed for portal vein internal diameter (PVD), peak flow velocity (PVV) and blood flow (PVF), and liver tissues were collected for CYP3A1 protein content assay. **Results** The blood drug concentrations of fentanyl in the group A and group S were significantly lower than those in the group C at 60, 120, and 180 min ($P=0.002$, $P<0.001$, $P=0.001$). Compared with the group C, the clearance rate (CL) of the group A was increased by 54.06% ($P=0.021$), and the mean residence time (MRT_{last}) was shortened by 24.21% ($P=0.033$); CL of the group S was increased by 50.10% ($P=0.041$), the area under the concentration-time curve (AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$) and MRT_{last} were reduced by 18.92% ($P=0.039$), 27.54% ($P=0.018$) and 33.61% ($P=0.004$), respectively. PVD and PVF in the group S increased by 10.87% ($P=0.006$) and 42.50% ($P=0.006$) when compared with the group C. The CYP3A1 protein content in the group A was 28.74%, which was higher than that in the group C ($P=0.048$). **Conclusion** Fentanyl is cleared significantly faster after a single dose in rats in simulated high-altitude, which may be related to the increased liver blood flow and increased CYP3A1 protein expression in liver.

[**Key words**] fentanyl; high altitude; pharmacokinetics; hepatic blood flow; CYP3A1

Supported by the Clinical Medical Talent Training Program of Army Medical University (2018XLC3032). Corresponding author: ZHANG Rong, E-mail: xqpharmacylab@126.com

药代动力学研究对临床用药具有重要的指导意义。高原环境中,机体生理功能变化可能引起药代动力学改变[1],且不同药物的药代动力学改变并不一致,有些药物表现为代谢和排泄速率降低、血药浓度升高,例如布洛芬[2]和对乙酰氨基酚[3]等;而某些药物则出现代谢加快,体内驻留时间缩短,例如氯沙坦[4]、诺氟沙星[5]等,因此需要针对不同的药物进行个体化研究。芬太尼作为一种经典的人工合成阿片类药物,具有镇痛效能高、心血管副作用小等优点,广泛应用于围术期中重度疼痛的治疗[6-7]。由于缺少针对性的药代动力学研究,目前高原地区多参照平原环境芬太尼使用方法,并结合麻醉医师经验进行应用,难以做到精准用药。芬太尼药效及副作用的发生与其血药浓度存在相关性[8-9]。血药浓度过低可能影响镇痛效果,增加患者术后死亡率,或引发慢性疼痛、药物成瘾等生理和心理并发症[10-11];过量则可能导致苏醒延迟、严重呼吸抑制甚至死亡[12],尤其在高原环境中,机体反复缺氧还可能易化芬太尼引发的呼吸抑制[13]。因此,研究高原环境中芬太尼药代动力学的变化特点,有助于芬太尼在此类地区的合理应用,更好地保障高原地区手术患者的围术期安全。本研究拟通过大鼠模型,探索急性和慢性暴露于模拟高原环境后芬太尼的药代动力学变化及可能的影响因素,以期为芬太尼在高原环境中的合理应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要仪器

低压舱(陆军军医大学高原军事医学系);MIS-ZS3 型彩色多普勒超声系统(深圳迈瑞公司);低温组织研磨仪(武汉赛维尔公司);低温离心机(美国 Thermo Fisher 公司);全自动酶标仪(美国 Thermo Fisher 公司);凝胶电泳及转膜系统(美国 Bio-Rad 公司);化学发光成像分析仪(美国 GE 公司)。

1.2 主要药品与试剂

枸橼酸芬太尼注射液(宜昌人福公司,批号 11D01031);丙泊酚乳状注射液(西安力邦公司,批号 22202093-2);小鼠来源 CYP3A1 抗体(美国 Abcam 公司,批号 1040078-1);三溴乙醇(德国 Sigma 公司,批号 MKCM8927)。

1.3 动物模型的建立

使用随机数字表法将 36 只 6~8 周龄体质量为(250±20)g 的健康雌性 SD 大鼠[购于陆军军医大学实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(渝)2022-0011]随机分为模拟高原环境急性暴露组(A 组)、慢性暴露组(S 组)和对照组(C 组),每组 12 只。A 组和 S 组在低压舱模拟海拔 5 000 m 环境中分别饲养 3 d 和 30 d,建立急性和慢性高原暴露模型;C 组在舱外(海拔 300 m)饲养。3 组大鼠饲养环境温度均为 24~26 ℃,相对湿度(50±5)%,维持 12 h/12 h 昼夜节律。

1.4 药代动力学研究

实验前大鼠禁食水 12 h。使用随机数字表法从每组中随机选取 6 只大鼠,使用 2%三溴乙醇 15 mL/kg 对大鼠实施腹腔麻醉后行股动、静脉置管,并给予生理盐水 1 mL/h 静滴补液及 0.5%丙泊酚乳状注射液静滴

维持麻醉。根据人体常用芬太尼镇痛剂量(0.7~1.5 μg/kg),通过体表面积进行换算[14],结合预实验结果,最终确定大鼠给药量为 7 μg/kg。通过股静脉在 30 s 内完成芬太尼单次给药,在给药前 1 min 以及给药后 1、2、4、8、15、30、60、120、180 min 分别自股动脉采血 0.5 mL,肝素抗凝后 4 ℃ 3 000 r/min 离心 15 min,取上层血浆采用液相色谱串联质谱法(liquid chromatography tandem mass spectrometry,LC-MS/MS)进行血药浓度检测(武汉康诚科瑞医药研发有限公司提供检测服务),使用 Phoenix WinNonlin 8.2 软件通过非房室模型计算初始血药浓度(C_0)、峰值血药浓度(C_{max})、半衰期($t_{1/2}$)、清除率(clearance rate,*CL*)、表观分布容积(apparent volume of distribution,V_d)、平均驻留时间(mean residence time,MRT)、血药浓度-时间曲线下面积(area under the plasma concentration-time curve,AUC)等药代动力学参数。

1.5　肝血流量检测

将每组剩余 6 只大鼠麻醉后腹部备皮,使用高频(12~20 MHz)超声探头进行门静脉扫查,于门静脉主干入肝前约 0.5 cm 无分支处测量门静脉内径(portal vein diameter, PVD),多普勒模式测量门静脉血流速度(velocity of the portal vein, PVV)和门静脉血流量(portal venous flow, PVF)。测量血流速度时根据血管内径和走行方向,调节取样容积约为血管内径 1/2~2/3,校正声束与血流之间夹角<60°。每个指标测量 3 次,取平均值,所有检查均由同一操作者完成。

1.6　CYP3A1 蛋白表达量检测

取大鼠的少量肝组织,加入细胞裂解液匀浆,冰上裂解 30 min,4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min。取上清液,BCA 法检测蛋白含量,加入适量 PBS 缓冲液及蛋白上样缓冲液,调节蛋白浓度至 5 μg/μL,煮沸 10 min 使蛋白充分变性。10% SDS-PAGE 凝胶电泳及转膜,5%脱脂奶粉封闭 1.5 h,加入一抗(小鼠来源 CYP3A1 抗体,TBST 缓冲液 1∶2 000 稀释),4 ℃ 孵育过夜,TBST 洗膜 3 次,每次 10 min;加入二抗(HRP 标记山羊抗小鼠 IgG,TBST 缓冲液 1∶1 000 稀释),室温孵育 1 h,TBST 洗膜 3 次,每次 10 min。使用 ECL 显影液在凝胶成像系统中曝光拍照,Image J 软件分析条带。

1.7　统计学分析

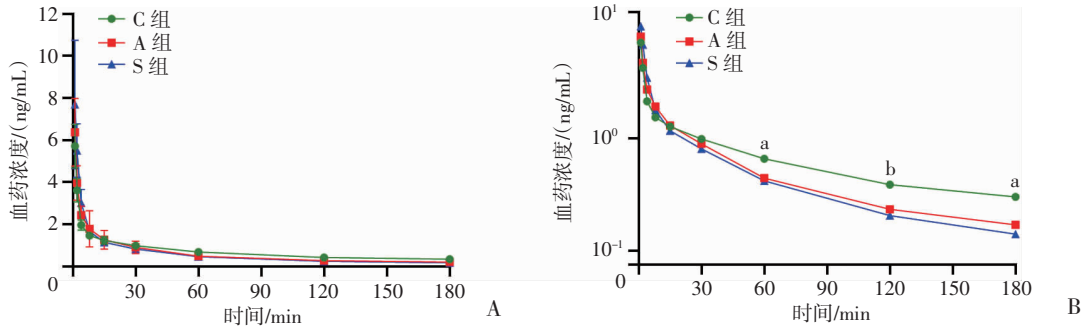
采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或单因素 ANOVA 检验;非正态分布计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验或 Kruskal-Wallis 检验。双侧 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义,组间多重比较采用 Bonferroni 法校正检验水准。

2　结果

2.1　模拟高原环境中大鼠体内芬太尼药代动力学改变

3 组大鼠体内芬太尼血药浓度-时间曲线如图 1 所示。在 60、120 min 和 180 min 这 3 个时间点,A 组、S 组大鼠芬太尼血药浓度均显著低于 C 组($P=0.002$,$P<0.001$,$P=0.001$);A 组与 S 组比较,差异无统计学意义,且在其余时间点 3 组大鼠血药浓度差异无统计学意义。可见经过模拟高原环境暴露后,大鼠体内芬太尼在清除相的血药浓度降低速率显著加快。

大鼠体内芬太尼主要药代动力学参数见表 1。与 C 组比较,A 组 *CL* 升高 54.06%($P=0.021$),平均驻留时间(MRT_{last})降低 24.21%($P=0.033$);S 组 *CL* 升高 50.10%($P=0.041$),MRT_{last}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ 分别降低 33.61%($P=0.004$)、18.92%($P=0.039$)、27.54%($P=0.018$);A 组和 S 组之间差异无统计学意义。提示模拟高原环境中大鼠体内芬太尼清除速率加快,体内驻留时间缩短,药物暴露程度降低。此外,A 组和 S 组芬太尼 $t_{1/2}$ 和 MRT_{inf} 接近且均低于对照组,而随着高原暴露时间的延长,V_d 则呈现进行性上升趋势。



A:3 组大鼠体内芬太尼血药浓度-时间曲线;B:纵坐标取对数后的血药浓度-时间曲线　a:$P<0.01$,b:$P<0.001$,与 A 组、S 组比较

图 1　平原环境与模拟高原环境大鼠体内芬太尼血药浓度-时间曲线($n=6$)

表 1 3 组大鼠体内芬太尼主要药代动力学参数[$n=6,\bar{x}\pm s,M(P_{25},P_{75})$]

参数	分组			F	H	P
	C 组	A 组	S 组			
C_0/(ng/mL)	9.11±2.25	8.96±5.01	10.12±6.63	0.098	–	0.907
C_{max}/(ng/mL)	5.71±1.03	5.78±2.06	6.92±3.36	0.499	–	0.617
CL/(mL/min)	9.86±1.40	15.19±4.71[a]	14.80±1.15[a]	5.748	–	0.015
V_d/L	1.36±0.23	1.67±0.55	1.88±0.58	1.799	–	0.199
MRT_{last}/h	0.98±0.05	0.74±0.14[a]	0.65±0.20[b]	8.050	–	0.004
$t_{1/2}$/h	1.60 (1.51, 1.68)	1.21 (0.92, 1.59)	1.30 (0.77, 1.64)	–	4.297	0.115
AUC_{0-t}/(h·ng/mL)	2.22 (2.03, 2.42)	1.93 (1.63, 2.13)	1.80 (1.28, 2.07)[a]	–	6.756	0.027
$AUC_{0-\infty}$/(h·ng/mL)	3.05 (2.66, 3.27)	2.24 (1.92, 2.57)	2.21 (1.59, 2.37)[a]	–	8.667	0.007
MRT_{inf}/h	2.14 (1.89, 2.35)	1.32 (1.15, 1.76)	1.32 (0.79, 1.69)	–	5.977	0.050

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与 C 组比较

2.2 模拟高原环境中大鼠肝脏血流量改变

3 组大鼠门静脉血流参数如表 2 所示。经过模拟高原环境暴露后,大鼠 PVD、PVV、PVF 均有上升;与 C 组比较,A 组大鼠 PVD 增加 9.24%($P=0.016$),S 组大鼠 PVD 增加 10.87%($P=0.006$),PVF 升高 42.50%($P=0.006$)。该结果表明模拟 5 000 m 高原环境能够显著增加大鼠肝脏血流量。

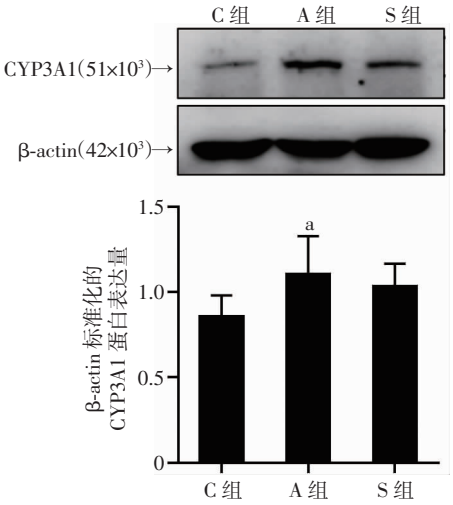
表 2 平原环境与模拟高原环境大鼠门静脉血流参数($n=6,\bar{x}\pm s$)

参数	C 组	A 组	S 组	F	P
PVD/(mm)	1.84±0.06	2.01±0.11[a]	2.04±0.11[b]	8.317	0.004
PVV/(cm/s)	14.20±2.08	15.67±3.27	15.96±1.00	0.996	0.392
PVF/(mL/min)	21.86±3.40	27.22±6.60	31.15±0.60[b]	7.056	0.007

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与 C 组比较

2.3 模拟高原环境中大鼠肝组织 CYP3A1 蛋白表达量改变

采用 Western blot 检测 3 组大鼠肝组织中 CYP3A1 蛋白表达量。与 C 组比较,A 组大鼠肝组织内 CYP3A1 蛋白相对表达量增加 28.74%($P=0.048$),S 组较 A 组略有降低,但仍高于 C 组(20.36%,图 2)。结果表明模拟高原环境可诱导大鼠肝组织 CYP3A1 蛋白表达。



a:$P<0.05$,与 C 组比较

图 2 平原环境与模拟高原环境大鼠肝脏 CYP3A1 蛋白表达量对比($n=6$)

3 讨论

本研究通过低压舱模拟海拔 5 000 m 环境,研究高原暴露模型大鼠芬太尼单次后药代动力学变化,发现经过 3 d 和 30 d 暴露后,大鼠体内芬太尼血药浓度下降速率加快,清除率升高;进一步研究发现,模拟高原环境暴露后大鼠肝脏血流量和 CYP3A1 蛋白表达量均有升高,这可能是导致芬太尼清除加快的重要因素。

本研究中,模拟高原大鼠芬太尼药代动力学总体呈现 AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$ 降低,CL 增加、MRT_{last} 缩短的变化趋势,表明高原大鼠体内芬太尼清除加快,体内驻留时间缩短,暴露程度减弱。给药后早期血药浓度下降主要与药物分布有关。单次给药后,3 组大鼠体内芬太尼峰值浓度接近,同时分布相的血药浓度和 V_d 均差异无统计学意义,表明模拟高原环境没有显著影响大鼠体内芬太尼的分布特征,而在清除相,模拟高原大鼠体内芬太尼血药浓度下降速率显著高于对照组,此阶段可能出现剂量相关的药效降低。考虑到芬太尼副作用的产生同样与血药浓度相关,通过适当增加芬太尼给药频次而非剂量来提高消除相的血药浓度水平似乎更加合理。本研究中,急性暴露组和慢性暴露组大鼠体内芬太尼的药代动力学差异并不显著,表明在 3~30 d

范围内,不同暴露时间可能不会对芬太尼药代动力学造成显著影响。

作为一种肝脏高摄取率药物,芬太尼的肝清除率受肝血流量影响显著[15]。本研究显示,模拟高原环境中大鼠肝脏血流量增加,且慢性高原暴露后增加明显,提示芬太尼清除加快可能与之有关。SUBRAMANIA 等[16]和 KANG 等[17]也发现,肝血流变化可引起高摄取率药物代谢速率的显著改变。急性高原环境暴露会引起心排出量及血压、心率升高[18-19],从而增加肝血流量,而慢性缺氧过程可能通过肝脏缺氧诱导因子 1(hypoxia-inducible factor-1,HIF-1)促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)等表达上调[20-22],通过血管生成和扩张的综合作用增加大鼠肝脏血流量。

细胞色素 P450 的亚型 CYP3A1 是大鼠体内芬太尼进行Ⅰ相代谢的主要代谢酶[23]。本研究中,模拟高原环境大鼠肝组织 CYP3A1 蛋白表达量增高也可能是芬太尼清除加快的重要因素。HORI 等[24]也观察到,急性肺损伤缺氧后大鼠肝组织 CYP3A1 表达量增加。对于低氧环境诱导代谢酶含量增加的机制目前尚无定论。KURDI 等[25]和 FRADETTE 等[26]发现,急性中度缺氧会增加家兔体内 CYP3A6 蛋白和基因的表达,且上述效应可被抗促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)抗体部分阻断,因此推测代谢酶表达上调可能与循环内增加的 EPO 有关。此外,李玉萍等[27]发现阻断大鼠门静脉可诱导小肠部位 CYP3A1 活性和 mRNA 表达上调,高原低氧环境导致的肝脏功能减退和炎症反应也可能以类似方式激活肝外途径参与芬太尼代谢。而本研究中慢性高原暴露组 CYP3A1 蛋白表达量较急性暴露组略有降低,则可能与长时间低氧环境暴露后大鼠肝脏蛋白合成功能受损有关。

本研究仅探索模拟高原环境大鼠芬太尼单次给药后药代动力学的改变。由于高原环境还可能对阿片受体的密度、敏感性等产生影响,临床用药方案制定尚需结合药效学等指标进行更全面的考量。此外,模拟高原环境对大鼠肝脏血流量以及 CYP3A1 蛋白表达变化的相关机制尚需进一步验证。

综上所述,经过模拟海拔 5 000 m 环境暴露 3 d 和 30 d 后,大鼠体内芬太尼清除速率较平原环境显著加快,该现象可能与肝血流量增加以及肝脏 CYP3A1 蛋白表达增加有关,提示高原环境应用芬太尼需调整用药策略。本研究结论能够为高原环境中芬太尼的临床合理应用提供一定的理论参考,进一步保证高原地区患者围手术期镇痛的效果和安全。

参考文献:

[1] BAILEY D M, STACEY B S, GUMBLETON M. A systematic review and meta-analysis reveals altered drug pharmacokinetics in humans during acute exposure to terrestrial high altitude—clinical justification for dose adjustment? [J]. High Alt Med Biol, 2018, 19(2): 141-148. DOI: 10.1089/ham.2017.0121.

[2] GOLA S, GUPTA A, KESHRI G K, *et al*. Evaluation of hepatic metabolism and pharmacokinetics of ibuprofen in rats under chronic hypobaric hypoxia for targeted therapy at high altitude[J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 121: 114-122. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.01.018.

[3] ZHU J B, YANG J X, NIAN Y Q, *et al*. Pharmacokinetics of acetaminophen and metformin hydrochloride in rats after exposure to simulated high altitude hypoxia [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 692349. DOI: 10.3389/fphar.2021.692349.

[4] 周杨. 高原低氧对氯沙坦钾药物代谢动力学的影响[D]. 西宁: 青海大学, 2022.
ZHOU Y. Effect of high altitude hypoxia on pharmacokinetics of losartan potassium [D]. Xining: Qinghai University, 2022

[5] LUO B F, WANG R, LI W B, *et al*. Pharmacokinetic changes of norfloxacin based on expression of MRP2 after acute exposure to high altitude at 4 300 m[J]. Biomedecine Pharmacother, 2017, 89: 1078-1085. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.02.092.

[6] STANLEY T H. Fentanyl [J]. J Pain Symptom Manag, 2005, 29(5): 67-71. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.01.009.

[7] MITRA S, CARLYLE D, KODUMUDI G, *et al*. New advances in acute postoperative pain management[J]. Curr Pain Headache Rep, 2018, 22(5): 35. DOI: 10.1007/s11916-018-0690-8.

[8] MILDH L H, SCHEININ H, KIRVELÄ O A. The concentration-effect relationship of the respiratory depressant effects of alfentanil and fentanyl[J]. Anesth Analg, 2001, 93(4): 939-946. DOI: 10.1097/00000539-200110000-00028.

[9] ARNDT J O, MIKAT M, PARASHER C. Fentanyl's analgesic, respiratory, and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs[J]. Anesthesiology, 1984, 61(4): 355-361. DOI: 10.1097/00000542-198410000-00001.

[10] NAKAR H, SORKIN A, NADLER R, *et al*. Trends in prehospital pain management: two decades of point-of-injury

care[J]. Isr Med Assoc J, 2022, 24(9): 584-590.

[11] 孙德峰. 加速术后康复理念下术后镇痛管理策略[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(17): 2123-2127. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.17.002.
SUN D F. Postoperative analgesia strategy under concept of ERAS[J]. J Pract Med, 2022, 38(17): 2123-2127. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.17.002.

[12] HILL R, SANTHAKUMAR R, DEWEY W, *et al*. Fentanyl depression of respiration: comparison with heroin and morphine[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(2): 254-266. DOI: 10.1111/bph.14860.

[13] MOSS I R, BROWN K A, LAFERRIÈRE A. Recurrent hypoxia in rats during development increases subsequent respiratory sensitivity to fentanyl[J]. Anesthesiology, 2006, 105(4): 715-718. DOI: 10.1097/00000542-200610000-00017.

[14] NAIR A B, JACOB S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human[J]. J Basic Clin Pharm, 2016, 7(2): 27-31. DOI: 10.4103/0976-0105.177703.

[15] SCHOLZ J, STEINFATH M, SCHULZ M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update[J]. Clin Pharmacokinet, 1996, 31(4): 275-292. DOI: 10.2165/00003088-199631040-00004.

[16] SUBRAMANIAN M, KURAWATTIMATH V, POCHA K, *et al*. Role of hepatic blood flow and metabolism in the pharmacokinetics of ten drugs in lean, aged and obese rats[J]. Xenobiotica, 2014, 44(12): 1108-1116. DOI: 10.3109/00498254.2014.932470.

[17] KANG H E, CHUNG H J, KIM H S, *et al*. Pharmacokinetic interaction between liquiritigenin (LQ) and DDB: increased glucuronidation of LQ in the liver possibly due to increased hepatic blood flow rate by DDB[J]. Eur J Pharm Sci, 2010, 39(1/2/3): 181-189. DOI: 10.1016/j.ejps.2009.11.014.

[18] NAEIJE R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 52(6): 456-466. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.03.004.

[19] BILO G, CARAVITA S, TORLASCO C, *et al*. Blood pressure at high altitude: physiology and clinical implications[J]. Kardiol Pol, 2019, 77(6): 596-603. DOI: 10.33963/KP.14832.

[20] SOLIMAN M M, ALDHAHRANI A, ALTHOBAITI F, *et al*. Characterization of the impacts of living at high altitude in taif: oxidative stress biomarker alterations and immunohistochemical changes[J]. Curr Issues Mol Biol, 2022, 44(4): 1610-1625. DOI: 10.3390/cimb44040110.

[21] CARMELIET P, JAIN R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis[J]. Nature, 2011, 473(7347): 298-307. DOI: 10.1038/nature10144.

[22] TIPOE G L, LAU T Y, NANJI A A, *et al*. Expression and functions of vasoactive substances regulated by hypoxia-inducible factor-1 in chronic hypoxemia[J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2006, 4(3): 199-218. DOI: 10.2174/187152506777698290.

[23] FEIERMAN D E. Identification of cytochrome P450 3A1/2 as the major P450 isoform responsible for the metabolism of fentanyl by rat liver microsomes[J]. Anesth Analg, 1996, 82(5): 936-941. DOI: 10.1097/00000539-199605000-00008.

[24] HORI Y, SHIMIZU Y, AIBA T. Altered hepatic drug-metabolizing activity in rats suffering from hypoxemia with experimentally induced acute lung impairment[J]. Xenobiotica, 2018, 48(6): 576-583. DOI: 10.1080/00498254.2017.1349969.

[25] KURDI J, MAURICE H, EL-KADI A O, *et al*. Effect of hypoxia alone or combined with inflammation and 3-methylcholanthrene on hepatic cytochrome P450 in conscious rabbits[J]. Br J Pharmacol, 1999, 128(2): 365-373. DOI: 10.1038/sj.bjp.0702795.

[26] FRADETTE C, BLEAU A M, PICHETTE V, *et al*. Hypoxia-induced down-regulation of CYP1A1/1A2 and up-regulation of CYP3A6 involves serum mediators[J]. Br J Pharmacol, 2002, 137(6): 881-891. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704933.

[27] 李玉萍, 顾健腾, 陶国才, 等. 大鼠无肝状态小肠CYP3A1酶活性增强和mRNA表达增高及芬太尼肝外代谢[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(7): 606-609. DOI: 10.3321/j.issn: 1000-5404.2008.07.016.
LI Y P, GU J T, TAO G C, *et al*. Activity and mRNA expression of cytochrome P450 and fentanyl metabolism in rat intestine in anhepatic phase[J]. J Third Mil Med Univ, 2008, 30(7): 606-609. DOI: 10.3321/j.issn: 1000-5404.2008.07.016.

(**收稿**:2023-10-07;**修回**:2024-01-12)

(编辑 邓强庭)