

尼古丁镇痛机制及其在术后镇痛中的应用进展

魏凯¹ 陈铁² 缪雪蓉¹ 陆智杰¹

¹海军军医大学第三附属医院麻醉科, 上海 200438; ²海军军医大学基础医学院四大队学员十二队, 上海 200433

通信作者: 陆智杰, Email: Luzhijie@smmu.edu.cn

【摘要】 尼古丁的镇痛作用很早就动物及人的身上得到验证,但其镇痛机制十分复杂,至今开展的 9 项相关的临床研究结论各异,因此未被广泛应用于临床。文章首先将尼古丁的镇痛机制从脊髓上结构、脊髓及外周 3 个层面展开叙述,然后总结归纳尼古丁用于术后镇痛的 9 项临床研究,并对其不一致的结论进行归纳分析,提出影响进行尼古丁术后镇痛的可能因素,包括吸烟史、疼痛评分的主观性、麻醉方式、性别、手术类型及时间、营养状况等。

【关键词】 尼古丁; 镇痛; 术后疼痛

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.02.014

The analgesia mechanism of nicotine and its application in postoperative analgesia

Wei Kai¹, Chen Tie², Miao Xuerong¹, Lu Zhijie¹

¹Department of Anesthesiology, the Third Affiliated Hospital of Navy Military Medical University, Shanghai 200438, China; ²No.12 Team, No.4 Brigade, Basic Medical of Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Lu Zhijie, Email: Luzhijie@smmu.edu.cn

【Abstract】 The analgesic effect of nicotine has been tested in animals and human for a long time, although its analgesic mechanism is very complex. So far, there are 9 related clinical trials, in which the conclusions are different. Therefore, it has not been widely used in clinical practice. Firstly, the physiological mechanism of its analgesic was concluded into 3 aspects from supraspinal, spinal and peripheral. And then, made a summary of 9 clinical trials to analyze the different conclusions. Those factors involved in nicotine analgesia included the history of smoking, the objective in pain scores, the methods of anesthesia, gender, the type and time of the operation and the nutritional status. This article reviewed the analgesic effect of nicotine from its physiological mechanism to clinical application, further ideas of research on the relationship between nicotine and pain were provided.

【Key words】 Nicotine; Analgesia; Postoperative pain

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.02.014

术后疼痛是手术后即刻发生的急性疼痛,持续时间通常不超过 3~7 d,其性质为伤害性疼痛,如果不能在初始状态下被充分控制,则可能发展为慢性疼痛^[1]。持续给予阿片类药物是目前处理术后疼痛比较常用的治疗方法,但是阿片类药物相关的不良反应限制了此类药物的应用,并且可能会增加患者的住院时间和治疗费用^[2]。尼古丁作为烟草中的主要成瘾物质,有显著的镇痛效果,并且在动物研究中被广泛证实^[3]。2004 年, Flood 和 Daniel^[4]发现围手术期应用尼古丁经鼻喷剂,可显著降低术后患者阿片类药物的用量和疼痛评分。之后多项尼古丁制

剂用于术后镇痛的临床试验逐一展开,而结论却不尽一致,本文将尼古丁镇痛机制及其在术后镇痛中的应用进行综述。

1 尼古丁镇痛效应的生理机制

早在 16 世纪,人们就发现烟草可以缓解梅毒引起的疼痛^[5]。但直到 20 世纪才将烟草中的主要物质——尼古丁与镇痛效应联系起来,尼古丁的镇痛效应近 30 年来在动物身上被多次验证,同时人们发现,在应用非选择性 n 型乙酰胆碱受体 (n-type acetylcholine receptor, nAChR) 阻滞剂美加明后,可

以阻断尼古丁的镇痛效应,因此尼古丁的镇痛效应被认为是激活 nAChR 产生的^[6]。nAChR 是一种离子型配体门控通道,分布在中枢神经系统、自主神经节、神经肌肉接头以及一些非神经组织上,由 5 个同源或异源亚基构成^[7]。在哺乳动物中,有 11 种 nAChR 的亚基,分别是 $\alpha_2\sim\alpha_7$ 、 $\alpha_9\sim\alpha_{10}$ 、 $\beta_2\sim\beta_4$ ^[8]。尽管尼古丁的镇痛效应从动物和人身上多次被证实,但令人感觉矛盾的是,多项流行病学调查显示,吸烟是慢性疼痛的危险因素之一,且多次给予尼古丁可导致尼古丁镇痛耐受^[9-10],因此尼古丁的镇痛机制比较复杂。

1.1 尼古丁镇痛的脊髓上机制

用基因敲除的办法,现在已证明脊髓以上部位的 $\alpha_4\beta_2$ nAChR 在尼古丁镇痛中起了关键作用^[6]。ABT-549 是一种高选择性 $\alpha_4\beta_2$ nAChR 激动剂,其可以产生比吗啡强数倍的镇痛效果,且其镇痛效果可以被 nAChR 拮抗剂美加明阻断^[11];在 α_4 或者 β_2 nAChR 敲除的小鼠上,尼古丁以及 $\alpha_4\beta_2$ 受体选择性激动剂 ABT-549 的镇痛作用减弱,并且神经电生理监测发现中缝大核和丘脑神经元不再对尼古丁起反应^[12]。以上结果说明,尼古丁激活延髓头端腹内侧核(rostral ventromedial medulla, RVM)的 $\alpha_4\beta_2$ nAChR,从而产生镇痛效应^[13]。

目前尚未明确 $\alpha_4\beta_2$ nAChR 如何产生镇痛效应。有研究表明,血清素系统可能起潜在作用。在 RVM 区,血清素神经元的标记物与 α_4 亚基相共标,而选择性消融 RVM 区血清素能神经元, α_4 亚基表达降低^[14]。但目前尚不清楚 RVM 区血清素能神经元如何影响受体。

除了 $\alpha_4\beta_2$ 亚基外, α_7 也被认为参与了尼古丁的镇痛效应。多个动物实验显示,侧脑室内给予选择性 α_7 nAChR 激动剂有镇痛效应,而选择性 α_7 nAChR 拮抗剂可以阻断这种效应, α_7 nAChR 这种效应可能通过阿片类系统和 γ 氨基丁酸受体起作用^[15]。因此,激活脊髓以上的 α_7 nAChR 可产生镇痛效应,但是其具体的作用位点也尚不清楚^[13]。除此之外,人们还发现在 RVM 区局部抑制性神经元上也广泛表达 α_7 nAChR,但是否与镇痛效应有关也尚不清楚^[16]。

1.2 尼古丁镇痛的脊髓机制

有研究表明,鞘内给予尼古丁或 nAChR 激动剂地棘蛙素,可以产生剂量依赖性镇痛^[17]。然而也有研

究表明鞘内给予尼古丁或地棘蛙素对急性疼痛没有作用,或仅仅是在神经损伤后才有镇痛作用^[18-19]。鞘内给予尼古丁表现出来的这种复杂而又矛盾的作用可能与 nAChR 结构和功能多样性有关,同时说明尼古丁在脊髓内作用机制十分复杂。

有研究将脊髓背角神经元分为两类:一类是钙结合蛋白或神经激肽受体阳性的兴奋性中间神经元和投射神经元,主要表达 α_3 、 β_2 、 α_7 亚基;另一类是 γ 氨基丁酸能或甘氨酸能抑制性中间神经元,主要表达 α_2 、 α_4 、 α_5 、 α_6 、 β_2 亚基^[20]。激活脊髓内 α_7 亚基,对急性和持续性炎症性疼痛模型以及结肠炎疼痛模型都有镇痛作用^[21]。同样激活脊髓 $\alpha_4\beta_2$ nAChR 也有镇痛作用,这种作用可能是因为 α_4 、 β_2 亚基在抑制性神经元上表达,激活后抑制了脊髓背角神经元^[19]。

在脊髓层面,目前作用于 nAChR 后的下游机制研究不多。有文献报道,尼古丁可以激活脊髓下行疼痛抑制通路中去甲肾上腺素能神经突触上的 nAChR,促进去甲肾上腺素的释放,从而起到镇痛作用^[22]。也有研究报道,钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 在尼古丁的镇痛作用中发挥重要作用^[23]。

除了上述 α_4 、 β_2 、 α_7 亚基外,脊髓中其他亚基也参与尼古丁对疼痛的调节。应用全细胞膜片钳技术,Takeda 等^[24]发现非 $\alpha_4\beta_2$ nAChR 或 α_7 nAChR 在尼古丁镇痛中起重要作用。而在 α_5 亚基敲除的小鼠身上发现尼古丁的镇痛作用并没有减弱,可见 α_5 亚基对于尼古丁的镇痛作用并不重要^[25]。

1.3 尼古丁镇痛的外周机制

在外周神经系统中,无髓神经纤维(C 纤维)主要表达 α_7 亚基,而有髓神经纤维主要表达 $\alpha_3\beta_4\alpha_5$ nAChR 或 $\alpha_3\beta_4$ nAChR 亚型^[26]。足底注射选择性 $\alpha_4\beta_2$ nAChR 或 α_7 nAChR 激动剂有镇痛效果^[27],有可能是作用于外周神经终板上的烟碱型受体,但是目前尚缺乏直接依据。

也有文献报道, α_7 亚基参与了局部炎症反应,从而起到镇痛效果^[4]。胆碱能抗炎症通路中,巨噬细胞 α_7 受体的激活是抑制细胞因子合成的关键步骤^[28]。除此之外,其他非神经细胞(如角质细胞、淋巴细胞)也表达 α_7 受体,这些抗炎细胞同样有镇痛效果^[29]。在一些神经损伤或炎性痛的模型中, α_7 受体介导的镇痛作用与皮肤局部免疫反应降低相关^[30]。

2 尼古丁用于术后镇痛的临床研究

最早将尼古丁用于术后镇痛的是 Flood 和 Daniel^[4]。2004 年,他们发现在接受妇科手术的非吸烟患者中,手术结束时经鼻一次性给予 3 mg 尼古丁喷剂能显著降低术后 1 h 和 24 h VAS 评分,降低术后 1 h 吗啡需要量,而不会增加术后高血压和心动过速的发生率^[6]。此后,先后有 8 项尼古丁用于术后镇痛的临床试验展开^[31-38],他们采用了术后镇痛药物使用量和/或疼痛评分为主要观察指标来研究尼古丁用于围手术期镇痛的效果,具体试验方法及结果见表 1。

上述 9 项临床研究中有 5 项研究显示尼古丁有利于围手术期镇痛。除了 Flood 和 Daniel^[4]的研究外,还包括 Habib 等^[37]在男性非吸烟接受前列腺根治术患者的研究,Hong 等^[36]在非吸烟接受普外科手术患者的研究,Jankowski 等^[33]在非吸烟接受妇科手术患者的研究,以及 Yagoubian 等^[32]在接受第三磨牙拔除术患者的研究。而有 4 项临床研究显示尼古丁对围手术期镇痛没有明显的效果,包括 Cheng 等^[38]在非吸烟接受妇科手术患者的 2×2 的析因研究,Turan 等^[35]对 97 例接受经腹全子宫切除术的女性患者的研究,Olson 等^[34]对 28 例接受腹部或盆腔手术的吸烟患者的研究以及 Weingarten 等^[31]对 89 例接受腹腔镜治疗肥胖的女性非吸烟患者的研究。

3 尼古丁用于术后镇痛的循证医学研究

Mishriky 和 Habib^[2]采用循证医学的方法分析了上述 9 项中的 7 项临床研究^[4,33-38],并纳入了另外两篇研究尼古丁用于围手术期镇痛时对恶心呕吐的影响^[39-40],指出尼古丁可以降低术后 24 h 阿片类药物使用量,但对术后 24 h 疼痛评分没有显著影响,且会提高恶心的发生率。Matthews 等^[41]分析了上述 9 项中的 8 项临床研究^[4,32-38],得出了尼古丁可以降低术后 24 h 疼痛评分,但没有临床意义(疼痛评分 0~10,降低不到 1 分),且不影响术后阿片类药物需要量及阿片类药物相关的严重不良反应事件发生率。

上述 Meta 分析的结论略有不同,但都是不支持尼古丁用于围手术期镇痛。尼古丁的镇痛作用无论是动物实验还是机制研究都被证实。对于临床试

验不一致的结果,笔者分析如下:

3.1 吸烟史对尼古丁围手术期镇痛效果的影响

长期暴露于烟草的患者,中枢神经系统内的 nAChR 处于失敏状态^[42],两项回顾性临床试验显示,长期吸烟的患者术后疼痛评分增加,阿片类药物使用量增多^[43-44],而尼古丁的镇痛机制正是通过激活 nAChR 起作用的,因此吸烟史对尼古丁镇痛效果势必产生影响。上述 9 项临床研究中有 5 项支持尼古丁用于术后镇痛的研究纳入的患者均为非吸烟者,而不支持尼古丁用于术后镇痛的 4 项临床研究中,有 2 项纳入了吸烟患者^[34-35]。Mishriky 和 Habib^[2]的循证医学分析也表明,在去除吸烟人群后,尼古丁用于术后镇痛的效果更加明显。

3.2 疼痛评分的主观性

疼痛是一种主观感受,缺乏相应客观指标评价。目前评价疼痛的常用方法就是疼痛评分,但该评分仍带有主观因素,如 Flood 和 Daniel^[4]和 Cheng 等^[38]在 2004 年和 2008 年的两项临床研究中,麻醉及手术类型都一致、干预过程一致、纳入人群一致,而两者在术后疼痛评分上差异却有统计学意义。作者分析这种差异可能是由于术后疼痛管理的临床护士在使用术后镇痛泵时的方法不同,但笔者认为也有可能是术后疼痛随访人员在与患者进行交流的表达方式不同而引起。因此,将不同临床研究中带有主观的疼痛评分作为一种客观指标进行 Meta 分析得出的结论可靠度较低。

3.3 麻醉方式

手术过程中的麻醉方式影响着术后疼痛,尤其是术后 24 h 之内的疼痛。如 Yagoubian 等^[32]的研究表明,虽然尼古丁可以降低术后疼痛评分,但是术后镇痛药物用量差异无统计学意义。但该研究的对象是口腔科接受第三磨牙拔除术的患者,麻醉方式是局部麻醉,即利多卡因浸润麻醉,不同于其他研究的全身麻醉,因而得出了不同的结论。

3.4 其他因素

性别、手术类型、手术时间及营养状况等对术后疼痛及术后镇痛药物使用均有较大影响,尼古丁的给药方式(如经皮或者经鼻,一次性给予或者持续给予等)不同,是否会影响尼古丁的镇痛效果尚不得知。上述两篇循证医学研究虽然对性别、手术类型及尼古丁给药方式进行亚组分析,但亚组后因病例数较少,证据依然缺乏较强的可信度。

表 1 尼古丁用于术后镇痛的临床试验汇总

参考文献	设计方法	纳入病例性别,例数比(例) ^a	是否吸烟	手术类型	麻醉方式	尼古丁给予时间、途径、剂量	术后镇痛用药	术后镇痛药物用量	术后疼痛评分	其他作用
Flood 和 Daniel ^[4]	随机对照双盲试验	女,10/10	否	低横切口子宫手术	吸入全身麻醉	手术结束后,经鼻,3 mg	吗啡	降低术后 1 h 吗啡需要量,对 24 h 吗啡需要量无影响	降低术后 1、24 h 疼痛评分	降低 SBP,对 DBP 和心率无影响
Weingarten 等 ^[31]	随机对照双盲试验	女,42/47	否	腹腔镜减肥手术	吸入全身麻醉	手术结束后,经鼻,3 mg	羟吗啡酮+酮咯酸+口服羟考酮+对乙酰氨基酚	未降低术后镇痛药物用量	未报道	增加术后止吐药物用量
Yagoubian 等 ^[32]	随机对照双盲试验	均有,10/10	否	第三磨牙手术	局部麻醉	手术开始前,经鼻,3 mg	羟考酮+对乙酰氨基酚	未降低术后镇痛药物用量	降低术后 5 d 疼痛评分	提高术后心率,对血压无影响,不影响恶心发生率
Jankowski 等 ^[33]	随机对照双盲试验	女,90/89	否	妇科手术	吸入全身麻醉	手术结束后,经鼻,3 mg	阿片类药物及非甾体类药物	降低术后 24 h 阿片类药物用量	未报道	增加术后恶心呕吐发生率及呕吐评分,增加术后止吐药用量
Olson 等 ^[34]	随机对照双盲试验	均有,6/7/7/8 ^b	是	普外科手术	吸入全身麻醉	麻醉开始前 1 h,经皮,5 mg/10 mg/15 mg ^b	吗啡	未降低术后镇痛药物用量	增加术后 1 h 疼痛评分,对术后 5 d 疼痛评分无影响	降低术后 1 h SBP,对恶心呕吐无影响
Turan 等 ^[35]	随机对照双盲试验	女,49/48	均有	妇科手术	吸入全身麻醉	麻醉开始前 1 h,经皮,21 mg/d 持续至术后 2 d	吗啡+对乙酰氨基酚+可待因	未降低术后镇痛药物用量	未降低术后疼痛评分	不影响住院时间、镇静评分、恶心呕吐及心率和血压
Hong 等 ^[36]	随机对照双盲试验	均有,10/10/10 ^b	否	普外科手术	吸入全身麻醉	麻醉诱导前,经皮,5 mg/10 mg/15 mg ^b	吗啡	有降低术后镇痛药物使用量的趋势,差异无统计学意义	降低术后 6 h 至 5 d 的疼痛评分	有增加恶心、降低心动过速及 SBP 的趋势,但差异无统计学意义
Habib 等 ^[37]	随机对照双盲试验	男,44/46	否	经耻骨后前列腺癌根治术	吸入全身麻醉	麻醉诱导前,经皮,7 mg	吗啡+酮咯酸	降低术后 24 h 吗啡需要量	对术后疼痛评分无影响	不影响术后恶心、呕吐发生率及止吐药物应用
Cheng 等 ^[38]	2x2 析因设计	女,40/80	否	开腹子宫手术	全身麻醉	手术结束时,经鼻,3 mg	吗啡	未降低术后镇痛药物用量	未降低术后疼痛评分	不影响血压

注:^a表示尼古丁组比对照组;^b表示按照浓度梯度分为尼古丁 5 mg 组、尼古丁 10 mg、尼古丁 15 mg 组和对照组

综上所述,在不支持尼古丁用于临床镇痛的 4 项临床研究中,有 2 项临床研究的志愿者纳入了吸烟患者^[34-35],有 1 项临床研究纳入的是肥胖患者^[31],有 1 项临床研究的麻醉方式为局部麻醉^[32],各临床研究的异质性较大,因而 Meta 分析证据的可靠性不高。

4 展 望

尼古丁作为一种镇痛药物,早在 2004 年就在临床上展开应用及研究。然而尼古丁暴露后,胆碱能系统重塑可对疼痛信号传递和调控产生较大影响,一些大样本回顾性研究发现,吸烟患者术前戒

烟后,术后阿片类药物需求量增加^[43-44],但目前尚缺乏前瞻性队列研究进一步证实。尼古丁用于术后镇痛的研究,需要对患者有无吸烟史、尼古丁给药方式和剂量等因素进行更为细化的分类,尚待进一步临床研究和基础研究进行探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会麻醉学分会. 成人手术后疼痛处理专家共识[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(9): 911-917.
- [2] Mishriky BM, Habib AS. Nicotine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Anesth Analg*, 2014, 119(2): 268-275. DOI:10.1213/ANE.0b013e3182a8fa7b.
- [3] Carstens E, Anderson KA, Simons CT, et al. Analgesia induced by chronic nicotine infusion in rats: differences by gender and pain test [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001, 157(1): 40-45. DOI:10.1007/s002130100770.
- [4] Flood P, Daniel D. Intranasal nicotine for postoperative pain treatment[J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(6): 1417-1421. DOI:10.1097/00000542-200412000-00023.
- [5] Count C. A history of smoking[M]. Montana: Kessinger Publishing, 2011: 12-13.
- [6] Damaj MI, Fonck C, Marks MJ, et al. Genetic approaches identify differential roles for $\alpha_4\beta_2^*$ nicotinic receptors in acute models of antinociception in mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321(3): 1161-1169. DOI:10.1124/jpet.106.112649.
- [7] Naser PV, Kuner R. Molecular, cellular and circuit basis of cholinergic modulation of pain[J]. *Neuroscience*, 2018, 387: 135-148. DOI:10.1016/j.neuroscience.2017.08.049.
- [8] Hendrickson LM, Guildford MJ, Tapper AR. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: common molecular substrates of nicotine and alcohol dependence [J/OL]. *Front Psychiatry*, 2013, 4: 29. DOI:10.3389/fpsy.2013.00029.
- [9] Ditte JW, Brandon TH, Zale EL, et al. Pain, nicotine, and smoking: research findings and mechanistic considerations[J]. *Psychol Bull*, 2011, 137(6): 1065-1093. DOI:10.1037/a0025544.
- [10] Cepeda-Benito A, Reynoso J, McDaniel EH. Associative tolerance to nicotine analgesia in the rat: tail-flick and hot-plate tests[J]. *Exp Clin Psychopharmacol*, 1998, 6(3): 248-254. DOI:10.1037//1064-1297.6.3.248.
- [11] Bannon AW, Decker MW, Holladay MW, et al. Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors [J]. *Science*, 1998, 279(5347): 77-81. DOI:10.1126/science.279.5347.77.
- [12] Marubio LM, del Mar Arroyo-Jimenez M, Cordero-Erausquin M, et al. Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits[J]. *Nature*, 1999, 398(6730): 805-810. DOI:10.1038/19756.
- [13] Umana IC, Daniele CA, McGehee DS. Neuronal nicotinic receptors as analgesic targets: it's a winding road [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(8): 1208-1214. DOI:10.1016/j.bcp.2013.08.001.
- [14] Cucchiario G, Commons KG. Alpha 4 nicotinic acetylcholine receptor subunit links cholinergic to brainstem monoaminergic neurotransmission[J]. *Synapse*, 2003, 49(3): 195-205. DOI:10.1002/syn.10218.
- [15] Bagdas D, Sonat FA, Hamurtekin E, et al. The antihyperalgesic effect of cytidine -5'-diphosphate -choline in neuropathic and inflammatory pain models [J]. *Behav Pharmacol*, 2011, 22(5-6): 589-598. DOI:10.1097/FBP.0b013e32834a1efb.
- [16] Dehkordi O, Millis RM, Dennis GC, et al. Expression of α -7 and α -4 nicotinic acetylcholine receptors by GABAergic neurons of rostral ventral medulla and caudal pons [J]. *Brain Res*, 2007, 1185: 95-102. DOI:10.1016/j.brainres.2007.09.027.
- [17] Damaj MI, Fei-Yin M, Dukat M, et al. Antinociceptive responses to nicotinic acetylcholine receptor ligands after systemic and intrathecal administration in mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 284(3): 1058-1065.
- [18] Hama AT, Lloyd GK, Menzaghi F. The antinociceptive effect of intrathecal administration of epibatidine with clonidine or neostigmine in the formalin test in rats[J]. *Pain*, 2001, 91(1-2): 131-138. DOI:10.1016/S0304-3959(00)00425-5.
- [19] Rashid MH, Ueda H. Neuropathy-specific analgesic action of intrathecal nicotinic agonists and its spinal GABA-mediated mechanism[J]. *Brain Res*, 2002, 953(1-2): 53-62. DOI:10.1016/S0006-8993(02)03270-5.
- [20] Cordero-Erausquin M, Pons S, Faure P, et al. Nicotine differentially activates inhibitory and excitatory neurons in the dorsal spinal cord[J]. *Pain*, 2004, 109(3): 308-318. DOI:10.1016/j.pain.2004.01.034.
- [21] Freitas K, Negus SS, Carroll FI, et al. In vivo pharmacological interactions between a type II positive allosteric modulator of α_7 nicotinic ACh receptors and nicotinic agonists in a murine tonic pain model[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(3): 567-579. DOI:10.1111/j.1476-5381.2012.02226.x.
- [22] Li X, Eisenach JC. Nicotinic acetylcholine receptor regulation of spinal norepinephrine release [J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(6): 1450-1456. DOI:10.1097/00000542-200206000-00026.
- [23] Jackson KJ, Damaj MI. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV mediates acute nicotine-induced antinociception in acute thermal pain tests[J]. *Behav Pharmacol*, 2013, 24(8): 689-692. DOI:10.1097/FBP.0000000000000005.
- [24] Takeda D, Nakatsuka T, Papke R, et al. Modulation of inhibitory synaptic activity by a non- $\alpha_4\beta_2$, non- α_7 subtype of nicotinic receptors in the substantia gelatinosa of adult rat spinal cord[J].

- Pain, 2003, 101(1-2): 13-23. DOI:10.1016/S0304-3959(02)00074-X.
- [25] Xanthos DN, Beiersdorf JW, Thrun A, et al. Role of α_5 -containing nicotinic receptors in neuropathic pain and response to nicotine [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 95: 37-49. DOI:10.1016/j.neuropharm.2015.02.012.
- [26] Rau KK, Johnson RD, Cooper BY. Nicotinic AChR in subclassified capsaicin-sensitive and -insensitive nociceptors of the rat DRG[J]. *J Neurophysiol*, 2005, 93(3): 1358-1371. DOI:10.1152/jn.00591.2004
- [27] Rueter LE, Kohlhaas KL, Curzon P, et al. Peripheral and central sites of action for A-85380 in the spinal nerve ligation model of neuropathic pain[J]. *Pain*, 2003, 103(3): 269-276. DOI:10.1016/s0304-3959(02)00455-4.
- [28] Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor α_7 subunit is an essential regulator of inflammation [J]. *Nature*, 2003, 421(6921): 384-388. DOI:10.1038/nature01339.
- [29] Gahring LC, Rogers SW. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor expression and function on nonneuronal cells [J]. *AAPS J*, 2006, 7(4): E885-E894. DOI:10.1208/aapsj070486.
- [30] Rowley TJ, McKinstry A, Greenidge E, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of choline in a mouse model of postoperative pain [J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105 (2): 201-207. DOI:10.1093/bja/aeq113.
- [31] Weingarten TN, McGlinch BP, Liedl L, et al. Intranasal nicotine increases postoperative nausea and is ineffective in reducing pain following laparoscopic bariatric surgery in tobacco-Naïve females: a randomized, double blind trial [J]. *Obes Surg*, 2015, 25(3): 506-513. DOI:10.1007/s11695-014-1431-7.
- [32] Yagoubian B, Akkara J, Afzali P, et al. Nicotine nasal spray as an adjuvant analgesic for third molar surgery[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 69(5): 1316-1319. DOI:10.1016/j.joms.2010.07.025.
- [33] Jankowski CJ, Weingarten TN, Martin DP, et al. Randomised trial of intranasal nicotine and postoperative pain, nausea and vomiting in non-smoking women [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2011, 28(8): 585-591. DOI:10.1097/EJA.0b013e328344d998.
- [34] Olson LC, Hong D, Conell-Price JS, et al. A transdermal nicotine patch is not effective for postoperative pain management in smokers: a pilot dose-ranging study[J]. *Anesth Analg*, 2009, 109 (6): 1987-1991. DOI:10.1213/ANE.0b013e3181bd1612.
- [35] Turan A, White PF, Koyuncu O, et al. Transdermal nicotine patch failed to improve postoperative pain management [J]. *Anesth Analg*, 2008, 107 (3): 1011-1017. DOI:10.1213/ane.0b013e31816ba3bb.
- [36] Hong D, Conell-Price J, Cheng S, et al. Transdermal nicotine patch for postoperative pain management: a pilot dose-ranging study[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(3): 1005-1010. DOI:10.1213/ane.0b013e318163204f.
- [37] Habib AS, White WD, El Gasim MA, et al. Transdermal nicotine for analgesia after radical retropubic prostatectomy [J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(3): 999-1004. DOI:10.1213/ane.0b013e318162616.
- [38] Cheng SS, Yeh J, Flood P. Anesthesia matters: patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with isoflurane [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(1): 264-269. DOI:10.1213/01.ane.0000287653.77372.d9.
- [39] Czarnetki C, Schiffer E, Lysakowski C, et al. Transcutaneous nicotine does not prevent postoperative nausea and vomiting: a randomized controlled trial[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(3): 383-390. DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03844.x.
- [40] Ionescu D, Badescu C, Acalovschi I. Nicotine patch for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a prospective randomised trial [J]. *Clin Drug Investig*, 2007, 27 (8): 559-564. DOI:10.2165/00044011-200727080-00004.
- [41] Matthews AM, Fu R, Dana T, et al. Intranasal or transdermal nicotine for the treatment of postoperative pain [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (1): CD009634. DOI:10.1002/14651858.CD009634.pub2.
- [42] Fenster CP, Whitworth TL, Sheffield EB, et al. Upregulation of surface $\alpha_4\beta_2$ nicotinic receptors is initiated by receptor desensitization after chronic exposure to nicotine [J]. *J Neurosci*, 1999, 19(12): 4804-4814. DOI:10.1523/JNEUROSCI.19-12-04804.1999.
- [43] Kim DH, Park JY, Karm MH, et al. Smoking may increase postoperative opioid consumption in patients who underwent distal gastrectomy with gastroduodenostomy for early stomach cancer: a retrospective analysis [J]. *Clin J Pain*, 2017, 33 (10): 905-911. DOI:10.1097/AJP.0000000000000472.
- [44] Shen L, Wei K, Chen Q, et al. Decreased pain tolerance before surgery and increased postoperative narcotic requirements in abstinent tobacco smokers [J]. *Addict Behav*, 2018, 78: 9-14. DOI:10.1016/j.addbeh.2017.10.024.

(本文编辑:张丽)