

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.02.041

精神分裂症患者中的高泌乳素血症研究进展*

王丽华[#] 孙秀佳[#] 于文娟[△] 卢卫红[△]

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心 上海 200030)

摘要:高泌乳素血症在精神分裂症患者中发生率高,主要原因为抗精神病药物和精神分裂症本身的作用。精神分裂症患者服用抗精神病药物后泌乳素水平较快升高,长期服用后泌乳素水平可能趋向于稳定甚至降低,但仍高于正常值。高泌乳素血症会导致肥胖等诸多不良后果。而精神分裂症患者服用抗精神病药物后另一常见的副作用是代谢相关不良反应,越来越多的研究开始关注兼顾治疗高泌乳素血症及肥胖、糖脂代谢异常的方法。溴隐亭、阿立哌唑及芍药甘草汤等中药具有一定的降低泌乳素水平的作用,但使用有限制性,且不能改善抗精神病药物所致代谢相关的不良反应。二甲双胍除了能改善糖脂代谢紊乱,还具有潜在的降泌乳素作用,对于同时有代谢异常如肥胖、糖脂代谢异常及高泌乳素血症的患者来说可能具有双重治疗效果,但其降泌乳素的效果和剂量需要进一步的大样本临床研究。

关键词:精神分裂症;高泌乳素血症;抗精神病药物

中图分类号:R749.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)02-397-04

Progress in Research on Hyperprolactinemia in Patients with Schizophrenia*

WANG Li-hua[#], SUN Xiu-jia[#], YU Wen-juan, LU Wei-hong[△]

(Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200030, China)

ABSTRACT: Hyperprolactinemia has a high incidence in schizophrenia patients, and the main causes are the effect of antipsychotics and schizophrenia itself. Prolactin levels are rapidly increased in patients with schizophrenia after taking antipsychotic drugs. Prolactin levels may tend to stabilize or even decrease after long-term use of antipsychotic drugs, but still higher than normal. Hyperprolactinemia can lead to many adverse consequences such as obesity. Another common side effect of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia is adverse effect related to metabolism. More and more studies have begun to pay attention to the treatment of hyperprolactinemia and obesity, abnormal glucose and lipid metabolism. Bromocriptine, aripiprazole and traditional Chinese medicines such as peony licorice have certain effects on reducing prolactin levels, but their use is restrictive and cannot improve the adverse effect related to metabolism caused by antipsychotic drugs. In addition to improving glucose and lipid metabolism disorders, metformin also has a potential prolactin effect, which may have dual therapeutic effects in patients with obesity, abnormal glucose and lipid metabolism and hyperprolactinemia, but its effect and doses of reducing prolactin levels require further large sample clinical studies.

Key words: Schizophrenia; Hyperprolactinemia; Antipsychotics

Chinese Library Classification(CLC): R749.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)02-397-04

前言

高泌乳素血症在精神分裂症患者中有较高的发生率。1项综合了14个横断面研究,共有2235个服用抗精神病药物患者的综述显示高泌乳素血症的发生率在男性中为18%-72%,女性为42-93%^[1]。高泌乳素血症可能会增加出现代谢副反应的风险,而且显著的泌乳素升高(>1600 mIU/L)会导致绝经前妇女性腺机能减退、闭经等严重不良后果^[2]。而代谢相关不良反应是

精神分裂症患者服用抗精神病药物后另一常见的副作用,如肥胖、糖脂代谢异常等,临床上往往需要兼顾治疗高泌乳素血症和代谢相关不良反应。越来越多的研究开始关注治疗高泌乳素血症及糖脂代谢异常的方法。本文对精神分裂症患者中高泌乳素血症的临床特点、不良后果、药物治疗,特别是降糖药物二甲双胍治疗糖脂代谢异常及高泌乳素血症的询证依据进行综述。

1 精神分裂症患者中高泌乳素血症的临床特点

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会项目(201740089;20144Y0080);

上海交通大学医学院转化医学协同创新中心合作研究项目(TM201506, TM201624);

国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09734-005);上海高校高峰高原学科建设-上海交大医学院项目(DLY201620)

[#] 为共同第一作者

作者简介:王丽华(1979-),女,硕士,副主任医师,主要研究方向:精神药理学,E-mail: ashleyzhima@163.com

孙秀佳(1982-),女,硕士,助理研究员,主要研究方向:临床生化药物研究,E-mail: sxj013@163.com

[△] 通讯作者:卢卫红,E-mail: luweihongdoctor@163.com

(收稿日期:2018-12-28 接受日期:2019-01-25)

高泌乳素血症在精神分裂症患者发生率较高,主要原因一方面是高泌乳素血症是抗精神病药物导致的常见副反应。根据抗精神病药物致泌乳素升高的风险不同,抗精神病药物分为:易于升高泌乳素药物:氨磺必利、利培酮、帕利哌酮和经典抗精神病药物;不易升高泌乳素药物:氯氮平、喹硫平、奥氮平、齐拉西酮和阿立哌唑^[2]。奥氮平、喹硫平虽属于不易升高泌乳素的抗精神病药物,其致高泌乳素血症的发生率可达 50%左右^[3]。精神分裂症患者使用抗精神病药物后血清泌乳素较快升高,1~2 周可以达到峰值,长期服用后泌乳素水平可能趋向于稳定甚至降低,但仍高于正常值。例如 Kotan Z 等在对使用氨磺必利患者的长期观察中发现服药 4 天后泌乳素水平显著升高,但 24 周时和 2 周时泌乳素水平相比无显著差异^[4],泌乳素水平随着氨磺必利使用时间的延长呈曲线缓慢下降趋势,但仍高于正常值^[5]。另一方面的原因是精神分裂症疾病本身可能会导致泌乳素升高。Lally, J 等的研究显示 28 例首发未服药的精神分裂症患者的平均泌乳素水平为 352.7 (中位数为 571.3)mIU/L,范围为 108-3117 mIU/L,其中高泌乳素血症的患者为 3 例 (10.7%)^[6]。另有研究显示首发未用药的精神分裂症患者的高泌乳素血症的发生率为 26%-39%^[7]。

2 高泌乳素血症导致的不良后果

高泌乳素血症会导致诸多不良后果。如女性月经周期的不规则(包括闭经、月经过多、月经间期的延长、月经频繁等),精液异常,不育,溢乳,性功能障碍,性腺机能减退,多毛粉刺,肥胖,骨质疏松等^[8,9]。而且高泌乳素血症的临床表现隐匿,特别在老年人中难以发现。在年轻人中高泌乳素血症较容易观察到的临床表现是对月经、性腺、性功能及生育的影响。临床研究大多以月经、泌乳作为高泌乳素的临床症状,如 Kotan Z 等的研究随访了服用氨磺必利的精神分裂症患者 24 周,7 天后~24 周患者平均泌乳素水平平均 >100 ng/mL,18 例患者中仅 4 例发现患者与高泌乳素血症相关的临床症状^[4]。刘林晶等的研究中关注了高泌乳素血症患者的泌乳和停经的不良事件^[10]。但是由于精神病女性患者往往不能正确地报告自身的月经状态,而临床医生缺乏合适的量表等评估工具来得到更多的信息^[11],所以,临床和研究报告的高泌乳素血症所致的女性月经不规则的不良事件可能低于实际发生率。老年患者由于已经绝经及性欲的减退,高泌乳素血症更突出的不良后果为骨质疏松。研究表明高泌乳素血症可能通过直接和间接的作用影响骨代谢,使患者骨质疏松及骨折的危险性增加^[12]。高泌乳素血症会对骨代谢产生巨大的影响。Meaney AM 等的持续 1 年的随访研究中服用易升高泌乳素的抗精神病药物的患者泌乳素水平平均 1545.4 (580)IU/L,8 例患者均出现骨密度下降,而服用不易升高泌乳素的抗精神病药物的患者泌乳素水平平均 399.9 (178.5)IU/L,8 例患者中仅 1 例出现骨密度下降^[13]。高泌乳素水平对骨代谢的间接作用可能是通过垂体-下丘脑性腺轴作用抑制性腺激素,增加骨吸收,使骨质疏松。而直接作用可能是抑制成骨细胞,使骨形成减少,使骨质疏松。Lin CH 等研究显示男性精神分裂症患者高泌乳血症与双能 X 线骨密度 (dual-energy x-ray absorptiometry, DEXA) t 值相关^[14,15]。Howard L 等的研究显示精神分裂症患者伴高泌乳素血症的患者发生骨折的风险较泌乳素正

常者增加两倍以上^[16]。骨折大幅度增加了患者医疗费用,严重则致残及致死^[17]。资料显示,患者发生髌部骨折 1 年之内,死于各种合并症者达 20%,存活者 50%致残,生活质量明显下降,医疗花费巨大。

3 精神分裂症患者高泌乳素血症的药物治疗

除了高泌乳素血症,精神分裂症患者服用抗精神病药物后常见的副反应是代谢相关不良反应,如肥胖、血糖及血脂紊乱。研究表明:精神分裂症患者糖脂代谢异常发生率明显高于普通人群。中国精神分裂症患者血脂异常总发生率 18.4%,是普通人群的 3-4 倍;长期住院精神分裂症患者的糖脂代谢异常发生率甚至可达 60.8%。这显示精神分裂症患者可能是糖脂代谢异常的高危人群,且随着病程延长易产生代谢综合征,其引起的心脑血管、神经疾患日益增多,大幅度增加了精神分裂症患者医疗费用;由此引发的心理与经济负担进一步降低了患者治疗的依从性,导致患者生活质量的恶化--给患者身心、家庭、社会造成极大负担。除遗传因素、活动减少、饮食不合理等因素外,抗精神病药物,特别是非典型抗精神病药物是精神分裂症患者肥胖、糖脂代谢异常的主要原因^[18-21]。由于高泌乳素血症也可能增加出现代谢副反应的风险,越来越多的研究开始关注兼顾治疗高泌乳素血症及肥胖、糖脂代谢异常的方法。

目前治疗精神分裂症患者高泌乳素血症的方法有限,而且精神分裂症患者更需要平衡治疗高泌乳血症的疗效与风险。溴隐亭是常用的降低泌乳素水平的药物,但其为多巴胺激动剂,与抗精神病药物的作用机制相反,故可能导致精神症状波动,在精神分裂症患者的使用时必须评估其对精神症状的影响。我国的传统中医中药如芍药甘草汤、逍遥丸等对高泌乳素血症也有一定的疗效^[22,23],但由于其组方成分复杂,不能准确确认其有效成分、含量以及不良反应,故限制了其在世界范围的使用。阿立哌唑可以显著降低抗精神病药物导致的高泌乳素血症。阿立哌唑与 D2、D3、5-HT1A 和 5-HT2A 受体亲和力高,具有对 D2 和 5-HT1A 受体的部分激动作用及对 5-HT2A 受体的拮抗作用。Zhao, J. 等的随机、开放性、对照研究为加用阿立哌唑 10 mg/d 降低服用利培酮的精神分裂症患者的泌乳素水平,8 周后加用阿立哌唑的患者泌乳素、BMI 及低密度脂蛋白水平显著降低,但血糖、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白无显著改变^[24]。Chen, J. X. 等采用随机、双盲、安慰剂对照的方法研究了加用不同剂量的阿立哌唑对降低服用利培酮的精神分裂症患者泌乳素水平的作用。结果显示 3 个阿立哌唑剂量组 (5 mg/d、10 mg/d、20 mg/d) 均显著降低了泌乳素水平 (开始于第 2 周),但 8 周后体重、血脂、血糖无显著改变^[25]。所以,以上治疗高泌乳素血症的药物均具有一定的降低泌乳素水平的作用,但均有使用限制性,且不能改善抗精神病药物所致代谢相关的不良反应。

4 二甲双胍治疗糖脂代谢异常及高泌乳素血症的询证依据

二甲双胍是 2 型糖尿病的一线治疗药物,研究显示二甲双胍可以改善肥胖等代谢症状。由于体重增加是抗精神病药物导致代谢紊乱最早出现的症状及患者对控制体重的需求,以往的研究较多集中于二甲双胍对改善抗精神病药物致体重增加的有效性。一项集合了 12 项研究共 743 个患者的荟萃分析发现

使用抗精神病药物的患者同时予二甲双胍治疗的患者体重改变为 -3.27 kg (95 % CI $-4.66 \sim -1.89$), BMI 改变为 -1.13 kg/m^2 (95 % CI $-1.61 \sim -0.66$), 胰岛素抵抗指标改变为 -1.49 (95 % CI $-2.40 \sim -0.59$) 显著优于安慰剂, 血糖改变为 -2.48 mg/dl (95 % CI $-5.54 \sim -0.57$) 与安慰剂相比无显著差异。这些结果证实了二甲双胍对改善精神分裂症或精神分裂症样精神障碍服用抗精神病药物后导致的体重增加有效^[26]。另外, 有研究显示二甲双胍能改善非酒精性脂肪肝的肝脏脂肪和血清谷丙转氨酶水平。Zhu, X. 等的研究揭示二甲双胍通过抑制硬脂酰辅酶 A 脱氢酶 1 (Stearyl-coenzyme A desaturase 1, SCD1) 的表达降低甘油三酯在 HepG2 细胞的积累^[27]。Zabieliski, P. 等对大鼠的研究显示二甲双胍治疗改善全身胰岛素抵抗, 增加肝脏胰岛素信号传递, 不仅降低神经酰胺 (ceramide, Cer)、甘油二酯 (diacylglycerol, DAG) 的浓度, 而且增加酰基肉碱的含量和线粒体标志物的表达。推测二甲双胍的增加胰岛素敏感性作用依赖于线粒体的 β 氧化, 该氧化作用保护肝脏 Cer 和 DAG 的积累、维持在高脂饮食下胰岛素的敏感性^[28]。Lin, S. H. 等的研究随访了 115 例新诊断为 2 型糖尿病的患者, 这些患者服用二甲双胍超过 12 个月, 在用药 6 个月时 LDL-C 较未用药时从 111 mg/dL 降低至 102 mg/dL ; 在用药 12 个月时甘油三酯从未用药时的 132 mg/dl 降低至 122 mg/dL , HDL-C 从未用药时的 45.1 mg/dL 降低至 46.9 mg/dL , 在用药 12 个月时甘油三酯从未用药时的 69 Kg 降低至 68.3 Kg ^[29]。

目前的研究显示二甲双胍可能具有降泌乳素的作用, 这对于同时有肥胖、糖脂代谢异常的患者来说可能具有双重治疗效果。Robert Krysiak 等的初步研究显示二甲双胍 (剂量每天 $2.55\text{--}3 \text{ g}$) 降低服用溴隐亭的患者的胰岛素抵抗比值、血清甘油三酯、餐后 2h 血糖。而且二甲双胍降低了服用溴隐亭后的高泌乳素血症患者的泌乳素水平, 从基线的 46 ng/mL 降低至 34 ng/mL , 降低了 26%, 但仍高于正常^[30]。有 2 项荟萃分析显示加用二甲双胍可以降低抗精神病药物导致的泌乳素升高^[31,32]。但也有不一致的研究结果。Krysiak, R. 等的研究 (包括 25 例男性, 12 例女性, 二甲双胍剂量为 3 g/d) 显示二甲双胍对糖尿病伴高泌乳素血症的患者的降泌乳素水平作用有性别差异, 女性患者二甲双胍治疗后血糖及泌乳素下降, 且泌乳素下降与胰岛素敏感性改善有关。在以往阳性结果的研究中显示二甲双胍治疗高泌乳素血症后泌乳素水平下降并不多, 约为 150 mIU/L ^[31], 可能因其剂量范围大 ($750\text{--}1500 \text{ mg/d}$), 未达到二甲双胍治疗高泌乳素血症的最佳剂量。而 Robert Krysiak 等的研究将二甲双胍分为中剂量 (每天 1.7 g) 治疗高泌乳素血症伴糖尿病前期的患者, 高剂量 (每天 $2.55\text{--}3 \text{ g}$) 治疗高泌乳素血症或泌乳素正常的伴糖尿病的患者, 结果显示仅高剂量二甲双胍组中高泌乳素患者泌乳素水平显著下降, 提示二甲双胍对泌乳素的作用依赖于剂量, 但该研究样本量小 (20 例), 仅为女性及在糖尿病及糖尿病前期患者中进行, 故该结果外推具有限制性。所以, 以往对二甲双胍治疗高泌乳素血症的研究样本量小, 剂量使用范围大, 结果不一致。

5 小结与展望

高泌乳素血症的发生率高, 会导致诸多不良后果。目前治

疗精神分裂症患者高泌乳素血症的方法有限, 而且精神分裂症患者更需要平衡治疗高泌乳血症的疗效与风险。溴隐亭、阿立哌唑、芍药甘草汤等中药具有一定的降低泌乳素水平的作用, 但均有使用限制性, 且不能改善抗精神病药物所致代谢相关的不良反应。二甲双胍是 2 型糖尿病的一线治疗药物, 具有潜在的降泌乳素和改善糖脂代谢紊乱的作用, 但需更大样本的临床研究明确治疗高泌乳素血症的疗效和剂量。

参考文献 (References)

- [1] Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia [J]. Journal of psychopharmacology (Oxford, England), 2008, 22(2 Suppl): 46-55
- [2] Peuskens J, Pani L, Detraux J, et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review[J]. CNS drugs, 2014, 28(5): 421-453
- [3] Holt RI, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management [J]. Clinical endocrinology, 2011, 74(2): 141-147
- [4] Kotan Z, Ertepe B, Akkaya C, et al. Metabolic, endocrinologic and cardiac effects of amisulpride: a 24-week follow-up study [J]. Therapeutic advances in psychopharmacology, 2011, 1(6): 189-196
- [5] Bressan RA, Erlandsson K, Spencer EP, et al. Prolactinemia is uncoupled from central D2/D3 dopamine receptor occupancy in amisulpride treated patients [J]. Psychopharmacology, 2004, 175(3): 367-73
- [6] Lally J, Ajnakina O, Stubbs B, et al. Hyperprolactinaemia in first episode psychosis - A longitudinal assessment [J]. Schizophrenia research, 2017, 189: 117-25
- [7] Aston J, Rechsteiner E, Bull N, et al. Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics [J]. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 2010, 34(7): 1342-1344
- [8] Seeman MV. Preventing breast cancer in women with schizophrenia [J]. Acta psychiatrica Scandinavica, 2011, 123(2): 107-17
- [9] Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management [J]. Drugs, 2004, 64(20): 2291-314
- [10] 刘林晶, 刘家洪, 唐伟, 等. 氨磺必利与利培酮治疗首发精神分裂症疗效和安全性对照研究 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012(04): 249-252
- [11] Bargiota SI, Bonotis KS, Messinis IE, et al. The Effects of Antipsychotics on Prolactin Levels and Women's Menstruation [J]. Schizophrenia research and treatment, 2013, 2013: 502697
- [12] 陈晓燕. 高泌乳素血症与骨质疏松 [J]. 国外医学妇幼保健分册, 1996(02): 49-51
- [13] Meaney AM, O'Keane V. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables[J]. Schizophrenia research, 2007, 93(1-3): 136-143
- [14] Lin CH, Lin CY, Huang TL, et al. Sex-specific factors for bone density in patients with schizophrenia [J]. International clinical psychopharmacology, 2015, 30(2): 96-102
- [15] Liu-Seifert H, Kinon BJ, Ahl J, et al. Osteopenia associated with increased prolactin and aging in psychiatric patients treated with prolactin-elevating antipsychotics [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2004, 1032: 297-298

- [16] Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia [J]. The British journal of psychiatry: the journal of mental science, 2007, 190: 129-134
- [17] Sorensen HJ, Jensen SO, Nielsen J. Schizophrenia, antipsychotics and risk of hip fracture: a population-based analysis [J]. European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 2013, 23(8): 872-878
- [18] Depp CA, Strassnig M, Mausbach BT, et al. Association of obesity and treated hypertension and diabetes with cognitive ability in bipolar disorder and schizophrenia[J]. Bipolar disorders, 2014, 16(4): 422-31
- [19] Miron IC, Baroana VC, Popescu F, et al. Pharmacological mechanisms underlying the association of antipsychotics with metabolic disorders [J]. Current health sciences journal, 2014, 40(1): 12-17
- [20] Larsen JR, Vedtofte L, Holst JJ, et al. Does a GLP-1 receptor agonist change glucose tolerance in patients treated with antipsychotic medications? Design of a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. BMJ open, 2014, 4(3): e004227
- [21] 张向荣, 张志珺, 姚志剑, 等. 抗精神病药物治疗急性期血脂分布特征及其与血脂代谢相关性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2004 (04): 271-274
- [22] 顾培, 靳秀, 李雪, 等. 芍药甘草汤治疗奥氮平所致高催乳素血症的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2016(12): 1456-1459
- [23] 郑婵燕, 周平, 李祎望, 等. 逍遥丸治疗女性精神分裂症患者抗精神病药致高泌乳素血症的对照研究 [J]. 实用医学杂志, 2015(02): 309-11
- [24] Zhao J, Song X, Ai X, et al. Adjunctive Aripiprazole Treatment for Risperidone-Induced Hyperprolactinemia: An 8-Week Randomized, Open-Label, Comparative Clinical Trial [J]. PloS one, 2015, 10(10): e0139717
- [25] Chen JX, Su YA, Bian QT, et al. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study[J]. Psychoneuroendocrinology, 2015, 58: 130-140
- [26] de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, et al. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC psychiatry, 2016, 16(1): 341
- [27] Zhu X, Yan H, Xia M, et al. Metformin attenuates triglyceride accumulation in HepG2 cells through decreasing stearyl-coenzyme A desaturase 1 expression [J]. Lipids in health and disease, 2018, 17(1): 114
- [28] Zabielski P, Hady HR, Chacinska M, et al. The effect of high fat diet and metformin treatment on liver lipids accumulation and their impact on insulin action[J]. Scientific reports, 2018, 8(1): 7249
- [29] Lin SH, Cheng PC, Tu ST, et al. Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cohort study[J]. PeerJ, 2018, 6: e4578
- [30] Krysiak R, Okrzysik J, Okopien B. The effect of short-term metformin treatment on plasma prolactin levels in bromocriptine-treated patients with hyperprolactinaemia and impaired glucose tolerance: a pilot study[J]. Endocrine, 2015, 49(1): 242-249
- [31] Zheng W, Yang XH, Cai DB, et al. Adjunctive metformin for antipsychotic-related hyperprolactinemia: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Journal of psychopharmacology (Oxford, England), 2017, 31(5): 625-631
- [32] Bo QJ, Wang ZM, Li XB, et al. Adjunctive metformin for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A systematic review [J]. Psychiatry research, 2016, 237: 257-263

(上接第 345 页)

- [22] Zheng J, Zhang Y, Gu Y, et al. The effect of dezocine pretreatment on dexamethasone-induced perineal irritation [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2018, 56(2): 90-91
- [23] Li NN, Huang YQ, Huang LE, et al. Dezocine Antagonizes Morphine Analgesia upon Simultaneous Administration in Rodent Models of Acute Nociception[J]. Pain Physician, 2017, 20(3): E401-E409
- [24] 王旭, 高玉华, 郭斌, 等. 罗哌卡因复合舒芬太尼或地佐辛连续股神经阻滞在全膝关节置换术后镇痛中的应用 [J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(3): 258-261
- [25] Wagner S, Quente J, Staedtler S, et al. A high risk of sleep apnea is associated with less postoperative cognitive dysfunction after intravenous anesthesia: results of an observational pilot study [J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 139
- [26] 李春生, 康向武, 王富强, 等. 地佐辛联合心理干预对髋关节置换术后患者早期认知功能的影响分析[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 42 (7): 294-295, 298
- [27] Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, et al. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction [J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(7): 110-117
- [28] Ren BX, Zong J, Tang JC, et al. Effects of intravenous analgesia with combined dezocine and butorphanol on postoperative cognitive function in elderly patients [J]. Genet Mol Res, 2015, 14 (2): 5571-5576
- [29] Tringali G, Currò D, Navarra P. Perampanel inhibits calcitonin gene-related peptide release from rat brainstem in vitro[J]. J Headache Pain, 2018, 19(1): 107
- [30] Trapero I, Cauli O. Interleukin 6 and cognitive dysfunction[J]. Metab Brain Dis, 2014, 29(3): 593-608