

# 阿片类药物对老年患者心脏系统的影响

刘露苗, 朱稀雯, 黄河\*

重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月7日; 发布日期: 2023年3月14日

## 摘要

随着全球期望寿命延长和医疗水平的提高, 更多的老年患者拥有进行手术的机会, 围术期并发症的发生风险较高, 以并发心血管系统疾病多见, 麻醉风险也随之增高。老年患者各器官系统储备功能低下, 围术期间疼痛及外部刺激(如术中操作、气管插管等)容易引起内环境失衡, 继而给老年患者预后带来了极大的安全隐患, 其中维持心血管系统动态平衡尤为重要。临床常用镇痛药物以阿片类药物为主, 维持血流动力学稳定的同时, 兼具抗心律失常、保留或促进心脏机械功能恢复及心肌保护等积极作用, 减少心血管不良事件的发生, 使用前景开阔, 在老年患者围术期安全方面具有重要价值。现就近些年来阿片类药物对老年患者心脏系统影响的研究进展情况进行系统阐述和归纳。

## 关键词

阿片类药物, 老年, 心脏系统, 麻醉

# Effects of Opioids on Cardiac System in Elderly Patients

Lumiao Liu, Xiwen Zhu, He Huang\*

Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 7<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

With the extension of global life expectancy and the improvement of medical level, more and more elderly patients have the opportunity to undergo surgery, and the risk of perioperative complications is higher, especially cardiovascular diseases, and the risk of anesthesia is also increased. The organ system reserve function of elderly patients is low, and perioperative pain and external sti-

\*通讯作者。

mulation (such as intraoperative operation, endotracheal intubation, etc.) are easy to cause internal environment imbalance, which brings great safety risks to the prognosis of elderly patients. Among them, it is particularly important to maintain the dynamic balance of cardiovascular system. Opioids are mainly used in clinical analgesics, which not only maintain hemodynamic stability, but also play a positive role in anti-arrhythmia, preserving or promoting the recovery of cardiac mechanical function and myocardial protection, so as to reduce the occurrence of cardiovascular adverse events. The prospect of use is broad, which has important value in the perioperative safety of elderly patients. This paper systematically expounds and summarizes the research progress of the effects of opioids on the cardiac system of elderly patients in recent years.

## Keywords

Opioids, Old Age, Heart System, Anaesthesia

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

根据我国卫生部2010年统计年鉴,我国65岁以上人口年龄构成比从1990年5.6%上升至2000年7.0%,到2008年已经高达9.5%,医疗水平的提高使更多的老年患者拥有进行手术的机会,但由于生理机能下降和各器官功能储备丧失,对疼痛及外界刺激(如手术、插拔管等)等事件异常敏感,围手术期并发症的发生风险较高,尤其并发心血管系统疾病,麻醉风险也随之增高。老年患者镇痛管理需要充分满足,以阿片类药物为主,能抑制由于外界刺激所引起应激反应的发生,在保证血流动力学动态平衡的同时,兼具抗心律失常、保留或促进心脏机械功能恢复及心肌保护等积极作用,使围术期间各器官系统平稳过渡,提高生存率。

现就阿片类药物对血流动力学、心脏节律、心肌机械功能和心肌保护等四个方面的机制影响及其在老年患者中的应用进展进行详细阐述。

## 2. 老年患者的生理特点/麻醉要点

### 2.1. 老年患者的生理特点

据WHO划分年龄标准,60岁~74岁为年轻老年人,75岁至89岁为老老年人,90岁以上为长寿老人。老年患者全身各器官系统的功能储备进行性丧失,器官代偿功能又难以准确判断,围术期间多种刺激难以维持机体稳态平衡,疾病发生率也逐渐增加,流行病学示60岁以上的人群患心血管疾病率约为27.8‰ [1],心血管系统疾病已经严重威胁我国老年人的生命安全和身体健康。由此,维持老年患者围术期心血管系统稳定至关重要。

随着年龄的增长,老年患者心血管系统发生结构和功能的变化。老年患者弹力蛋白和胶原蛋白、心肌细胞数量、传导纤维密度和窦房结细胞数量下降,血管和心肌进行性硬化及顺应性降低,左心室在舒张期舒张不足,左心室充盈压力增加,围手术期更易发生容量超负荷,并发急性左心衰、肺水肿;心脏收缩力下降,冠脉血流储备减少,对围术期发生缺血缺氧更敏感;肾上腺素能受体反应及压力感受器敏感性下降,血管内皮功能障碍,心血管调节能力明显减弱,平均动脉压升高,脉压减小,血压过高过低

均易发生心血管不良事件[2]。老年患者随着年龄的增长,肌肉量逐渐减少,体脂增加20%至40%,导致亲脂性药物(大多数静脉麻醉药物)的广泛分布[3][4][5],且老年患者肝肾功能减退,药物消除半衰期延长,这意味着药物的临床效果会延长。阿片类药物主要经过肝脏代谢,肾脏排泄,阿片受体系统内的药效学随着年龄的增长发生变化,对药物敏感性增加,影响老年人围术期药物的选择[3]。

## 2.2. 老年患者麻醉管理要点

中国老年围术期麻醉管理指导意见(2020版)指出ASA(American Society of Anesthesiologists)分级及患者年龄可以初步预测围术期死亡率。文献报道大于80岁的患者接受大中型非心脏手术时,年龄每增加1岁,围术期死亡率增加5%。老年患者并发心血管疾病多见,《老年冠心病病人非心脏手术围术期危险因素调查》显示我国老年冠心病病人非心脏手术围术期心血管不良事件发生率约为8.7%。

老年患者的重要围术期管理目标是保持全身氧供需平衡,保证其重要脆弱器官的灌注,尤其是并发心血管疾病患者要避免心肌缺血缺氧,早期发现治疗不良心脏事件[5]。围术期间,老年患者血流动力学稳定性差,是冠心病、心力衰竭、心律失常、瓣膜疾病的危险因素,选择作用温和的药物,采用滴定式诱导,使麻醉诱导期间和复苏期间心血管系统平稳过渡。此外还需加强围术期持续监测,术中积极保温,必要时采取液体治疗、内环境的调控及血管活性药物的使用。

## 3. 阿片类药物对心脏系统影响的机制

### 3.1. 阿片受体分类

阿片受体是经典的镇痛靶点,属于G蛋白偶联受体家族,目前主要分类有: $\mu$ -阿片受体(mu opioid receptor, MOR)、 $\delta$ -阿片受体(delta opioid receptor, DOR)、 $\kappa$ -阿片受体(kappa opioid receptor, KOR)和阿片样受体-1(opioid receptor like-1, ORL-1; 又称 orphanin receptor 孤啡肽受体/nociceptin receptor 痛敏素受体)。阿片受体在中枢和外周神经元以及神经内分泌(肾上腺、肾上腺)、免疫和外胚层细胞中表达,产生镇痛镇静、欣快、呼吸抑制、体温调节、心脏保护等生理作用[6]。

### 3.2. 血流动力学影响机制

麻醉期间,喉镜、气管插管和手术操作等刺激交感神经,引起心血管循环系统的防御性反射,为防止出现心动过速和血压升高等疼痛刺激反应,需要使用阿片类药物对其进行抑制。应用阿片类药物表现出多种以血流动力学抑制方面为主的短暂心血管临床症状,如低血压、心动过缓、外周血管舒张性潮红和晕厥[7][8]。阿片类药物作用于人体,通过阻断交感神经系统、兴奋迷走神经系统、作用于心脏起搏细胞、机体组胺的释放和扩张外周血管[9]等,产生上述临床表现。

### 3.3. 心脏节律影响机制

目前主流观点认为,阿片类药物对于心脏传导方面的总体效果是抗心律失常作用。早期就有研究证明了阿片类药物通过影响心肌离子电流[10]或者其药物本身具有类似于III类抗心律失常药物的作用[11],因此产生抗心律失常作用。此外,阿片类药物也可有效预防缺血性心律失常。吗啡和芬太尼等外源性阿片肽与 $\mu$ -阿片受体、 $\delta$ -阿片受体结合产生心脏保护作用,增加心脏对心血缺血再灌注致心律失常效应的耐受性,但 $\mu$ -阿片受体激动剂不能抑制急性缺血性心律失常[12]。

### 3.4. 心肌机械功能影响机制

心脏损伤也可以表现为再灌注后心脏收缩力的降低,可能是由于细胞凋亡和坏死造成的,于老年患

者而言保留损伤后心脏机械功能意义重大。因此,除了心肌梗死,也应将心脏机械功能作为观察终点。阿片类药物通过模拟缺血预处理,抑制再灌注后心肌细胞的坏死凋亡,使心脏机械功能得到明显改善[12]。另外,芬太尼和阿芬太尼等阿片类药物通过影响心肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 瞬态和肌丝对  $\text{Ca}^{2+}$ 灵敏度[13][14]或减轻炎症因子[15]作用,直接引起心肌收缩力变化。

### 3.5. 心肌保护作用机制

围术期心肌缺血在施行非心脏手术的老年高血压患者中发生率高达 20%~40% [16],当缺血心肌行再灌注治疗时,损伤会进一步加重,此现象称为心肌缺血再灌注损伤。在长时间的缺血再灌注前预先进行多次短暂的缺血和再灌注处理,可以延缓或减轻心肌组织随后出现的缺血(再灌注)损伤被称为缺血预处理(IPC)。阿片受体激动剂通过模拟缺血预处理(IPC)产生心肌保护作用,对冠状血管舒缩张力及心肌代谢影响小,使其成为心脏保护的新突破口[17][18]。三种不同的阿片受体( $\delta$ -阿片受体、 $\mu$ -阿片受体、 $\kappa$ -阿片受体)均与心肌保护途径,与阿片类药物结合减少心肌缺血再灌注引起的心肌细胞坏死、凋亡和心律失常以及缩小再灌注后心肌梗死范围[12][19],有益于围术期老年患者的平稳过渡。

## 4. 阿片类药物在老年患者中的应用

### 4.1. 血流动力学影响相关应用

老年患者由于循环的脆弱性,应尽量选择能够有效抑制伤害性刺激引起的应激反应,较好维持血流动力学平稳的阿片类药物。围术期镇痛不足时,血流动力学剧烈波动,加之老年患者心血管调节能力明显减弱,容易出现心肌梗死等心血管不良事件。所有阿片类药物中,芬太尼对心血管系统影响小,与丙泊酚合用可以维持血流动力学稳定并减少麻醉用量,老年患者围术期使用中具有良好耐受性[20]。多项研究表明,在大量阿片类药物中,舒芬太尼较于芬太尼、阿芬太尼等其他阿片类药物,用于全麻期间更有效地抑制心率、平均动脉压上升,保持心血管系统功能稳定,减少心肌氧耗、心律失常和心肌缺血的发生[16][21][22]。阿片类药物主要通过联合丙泊酚或者其他镇静类药物在手术期间持续使用,使用舒芬太尼的患者在维持血流动力学及脑组织氧合方面较瑞芬太尼更稳定[23],细胞免疫抑制及心律失常等相关副作用也更少见[24]。

### 4.2. 心脏节律影响相关应用

老年患者围术期心律失常发生原因可能是外部刺激(如手术操作刺激、气管插管等)、麻醉药物的影响或发生心肌缺血缺氧等。阿片类药物诱导产生心脏保护作用 and IPC 具有共同的途径,能增加缺血耐受性,从而减少心律失常的发生[12][25]。合并高血压的患者在气管插管等交感神经刺激后的血流动力学变化比正常血压患者更为明显,与插管相关的心率校正 QT (QTc)间期变化也可能更为突出[26]。早在 1994 年 LISCHKE V [27]等人在提出芬太尼将延长合并心血管疾病老年患者的 QTc 间期,但目前多项研究认为芬太尼对 QTc 间期无明显作用[28][29]。瑞芬太尼是一种超短效合成阿片类药物,不经过肝肾代谢,这种特性使它成为老年人麻醉期间常用镇痛药物,针对于高血压冠心病的患者,瑞芬太尼可缩短其 QTc 间期[26][30]。

### 4.3. 心肌机械功能影响相关应用

老年患者心脏代偿功能降低,多存在收缩或者舒张功能不全,维持心脏机械功能稳定应得到重视。目前针对于收缩或者舒张功能障碍老年患者的阿片类药物的临床研究较少。舒芬太尼保证血液动力学等参数稳定的同时,也能保留心脏收缩和舒张功能[31]。芬太尼基本不影响心脏收缩功能。阿芬太尼则降低



舒张功能,且易出现低血压导致心肌缺血损伤[22]。吗啡作为较早使用的阿片类药物,被证实也可以改善术后患者心脏收缩功能的恢复[32][33]。

#### 4.4. 心肌保护作用相关应用

65岁以上人群中,有50%受冠状动脉疾病影响,对于心肌缺血再灌注的耐受性可能随着年龄的增长而降低[25]。阿片类药物通过减少心肌自由基形成、激活再灌注损伤补救激酶、参与线粒体通透性转化孔抑制细胞凋亡等参与心肌保护过程[34],减少心肌顿抑和缺血再灌注损伤程度,芬太尼、瑞芬太尼等药物在心肌损伤初期或者后期均存在保护作用。芬太尼后处理可增强心脏缺血缺氧耐受性,减少心肌机械做功发挥心肌保护作用[35],降低心肌梗死范围和心脏损伤标志物[36]。瑞芬太尼也常被用于缺血再灌注的后处理,瑞芬太尼也能够降低体外循环患者术后心脏损伤标志物水平,表明瑞芬太尼后处理和缺血后处理之间的心脏保护程度相似[37]。维持冠状动脉循环血流量与心肌代谢相对稳定,对于脆弱的老年患者而言也格外重要。已有研究证实芬太尼和阿芬太尼均不影响冠状动脉循环血流量和心肌耗氧量,降低心肌细胞受损和冠状动脉功能不全患者围术期心血管抑制的风险[12][38],减少术后不良事件风险。

### 5. 总结与展望

老年患者器官系统功能衰退导致整体功能储备的减少,并限制了个体对急性应激源的反应能力。老年麻醉术中管理的核心原则是尽量维持老年患者术前各系统所建立的内环境稳定状态,心血管系统平衡尤为重要。阿片类药物稳定血流动力学的同时,通过与其受体结合,增强对心肌缺血缺氧耐受性,缩小心肌梗死范围,减少心律失常发生率,保留或促进再灌注后心脏机械功能恢复等积极作用,在老年患者围术期管理中具有优势地位,但现阶段阿片类药物对于人体心脏机械功能的综合影响还没有定案。临床多采用普通超声心动图单一评价收缩功能或舒张功能,我们可以通过选用心肌性能指数(Tei指数),因其不受心率、心室几何形态和心脏负荷的影响,能反应心脏的整体功能,可以早期无创评估老年患者心脏功能状态[39],指导循环系统管理,选择最佳药物。

### 参考文献

- [1] 周迎生, 苏申慧, 汤雅迪, 等. 经皮冠状动脉介入治疗术后发生支架内再狭窄的冠心病患者心血管危险因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(4): 386-390.
- [2] Khan, K.T., Hemati, K. and Donovan, A.L. (2019) Geriatric Physiology and the Frailty Syndrome. *Anesthesiology Clinics*, **37**, 453-474. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.04.006>
- [3] Akhtar, S. and Ramani, R. (2015) Geriatric Pharmacology. *Anesthesiology Clinics*, **33**, 457-469. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2015.05.004>
- [4] 胡浪, 张益. 老年患者全身麻醉后苏醒延迟机制研究进展[J]. 遵义医科大学学报, 2020, 43(5): 673-678.
- [5] Strom, C., Rasmussen, L.S. and Steinmetz, J. (2016) Practical Management of Anaesthesia in the Elderly. *Drugs Aging*, **33**, 765-777. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0413-y>
- [6] Stein, C. (2016) Opioid Receptors. *Annual Review of Medicine*, **67**, 433-451. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062613-093100>
- [7] Krantz, M.J., Palmer, R.B. and Haigney, M.C.P. (2021) Cardiovascular Complications of Opioid Use: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, **77**, 205-223. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.002>
- [8] Bozkurt, B. (2019) Enkephalins and the Opioid System of the Heart. *Circulation Heart Failure*, **12**, e005851. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005851>
- [9] Duman, A., Saide, S.A., Esra, A.K., et al. (2003) The *in Vitro* Effects of Remifentanyl and Fentanyl on Isolated Human Right Atria and Saphenous Veins. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **17**, 465-469. [https://doi.org/10.1016/S1053-0770\(03\)00151-4](https://doi.org/10.1016/S1053-0770(03)00151-4)

- [10] Same, Y., Flitstein, A. and Oppenheimer, E. (1991) Anti-Arrhythmic Activities of Opioid Agonists and Antagonists and Their Stereoisomers. *British Journal of Pharmacology*, **102**, 696-698. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb12235.x>
- [11] Mcintosh, M., Kane, K. and Parratt, J. (1992) Effects of Selective Opioid Receptor Agonists and Antagonists during Myocardial Ischaemia. *European Journal of Pharmacology*, **210**, 37-44. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90649-O](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90649-O)
- [12] Maslov, L.N., Khaliulin, I., Oeltgen, P.R., *et al.* (2016) Prospects for Creation of Cardioprotective and Antiarrhythmic Drugs Based on Opioid Receptor Agonists. *Medicinal Research Reviews*, **36**, 871-923. <https://doi.org/10.1002/med.21395>
- [13] Kanaya, N., Zakhary, D.R., Murray, P.A., *et al.* (1998) Differential Effects of Fentanyl and Morphine on Intracellular Ca<sup>2+</sup> Transients and Contraction in Rat Ventricular Myocytes. *Anesthesiology*, **89**, 1532-1542. <https://doi.org/10.1097/00000542-199812000-00033>
- [14] Graham, M.D., Hopkins, P.M. and Harrison, S.M. (2004) The Effects of Alfentanil on Cytosolic Ca(2+) and Contraction in Rat Ventricular Myocytes. *Anesthesia & Analgesia*, **98**, 1013-1016. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000104481.20813.35>
- [15] Duncan, D.J., Hopkins, P.M. and Harrison, S.M. (2007) Negative Inotropic Effects of Tumour Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-1beta Are Ameliorated by Alfentanil in Rat Ventricular Myocytes. *British Journal of Pharmacology*, **150**, 720-726. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707147>
- [16] 李前辉, 张宜林, 谢小娟. 舒芬太尼和芬太尼对老年非心脏手术患者围术期心肌缺血和心律失常的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(15): 4364-4365.
- [17] Rawal, H. and Patel, B.M. (2018) Opioids in Cardiovascular Disease: Therapeutic Options. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, **23**, 279-291. <https://doi.org/10.1177/1074248418757009>
- [18] Jalali, Z., Khademalhosseini, M., Soltani, N., *et al.* (2021) Smoking, Alcohol and Opioids Effect on Coronary Micro-circulation: An Update Overview. *BMC Cardiovascular Disorders*, **21**, 185. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01990-y>
- [19] Wu, L.N., Hu, R. and Yu, J.M. (2021) Morphine and Myocardial Ischaemia-Reperfusion. *European Journal of Pharmacology*, **891**, Article ID: 173683. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173683>
- [20] Chen, A. and Ashburn, M.A. (2015) Cardiac Effects of Opioid Therapy. *Pain Medicine (Malden, Mass)*, **16**, S27-S31. <https://doi.org/10.1111/pme.12915>
- [21] Yang, Y., Teng, X. and Zhu, J. (2020) Sufentanil Blunts the Myocardial Stress Induced by Tracheal Intubation in Older Adult Patients with Coronary Heart Disease Better than Equipotent Fentanyl. *Annals of Palliative Medicine*, **9**, 3909-3914. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1813>
- [22] Miller, D.R., *et al.* (1988) Effects of Anesthetic Induction on Myocardial Function and Metabolism a Comparison of Fentanyl, Sufentanil and Alfentanil. *Canadian Journal of Anaesthesia*, **35**, 219-233. <https://doi.org/10.1007/BF03010615>
- [23] Poterman, M., Kalmar, A.F., Buisman, P.L., *et al.* (2020) Improved Haemodynamic Stability and Cerebral Tissue Oxygenation after Induction of Anaesthesia with Sufentanil Compared to Remifentanil: A Randomised Controlled Trial. *BMC Anesthesiology*, **20**, 258. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01174-9>
- [24] Qi, Y., Yao, X., Zhang, B., *et al.* (2016) Comparison of Recovery Effect for Sufentanil and Remifentanil Anesthesia with TCI in Laparoscopic Radical Resection during Colorectal Cancer. *Oncology Letters*, **11**, 3361-3365. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4394>
- [25] Headrick, J.P., See Hoe, L.E., Du Toit, E.F., *et al.* (2015) Opioid Receptors and Cardioprotection—"Opioidergic Conditioning" of the Heart. *British Journal of Pharmacology*, **172**, 2026-2050. <https://doi.org/10.1111/bph.13042>
- [26] Kim, E.J., Han, D.W., Song, M.K., *et al.* (2015) Effect-Site Concentration of Remifentanil for Attenuating QTc Interval Prolongation Following Intubation in Hypertensive Female Patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **59**, 1269-1277. <https://doi.org/10.1111/aas.12578>
- [27] Lischke, V., Wilke, H.J., Probst, S., *et al.* (1994) Prolongation of the QT-Interval during Induction of Anesthesia in Patients with Coronary Artery Disease. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **38**, 144-148. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1994.tb03856.x>
- [28] Staikou, C., Stamelos, M. and Stavroulakis, E. (2014) Impact of Anaesthetic Drugs and Adjuvants on ECG Markers of Torsadogenicity. *British Journal of Anaesthesia*, **112**, 217-230. <https://doi.org/10.1093/bja/aet412>
- [29] Cafiero, T., Di Minno, R.M. and Di Iorio, C. (2011) QT Interval and QT Dispersion during the Induction of Anesthesia and Tracheal Intubation: A Comparison of Remifentanil and Fentanyl. *Minerva Anestesiologica*, **77**, 160-165.
- [30] 张兆平, 顾美蓉, 房宁宁, 等. 艾司洛尔、瑞芬太尼对高血压冠心病患者全麻插管期 MAP、HR 和 QTc 间期影响

- 的比较[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(13): 2430-2432.
- [31] Bhavsar, R., Sloth, E., Folkersen, L., *et al.* (2011) Sufentanil Preserves Hemodynamics and Left Ventricular Function in Patients with Ischemic Heart Disease. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **55**, 1002-1009. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02479.x>
- [32] Murphy, G.S., Szokol, J.W., Marymont, J.H., *et al.* (2006) Opioids and Cardioprotection: The Impact of Morphine and Fentanyl on Recovery of Ventricular Function after Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **20**, 493-502. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2005.07.036>
- [33] Le Corvoisier, P., Gallet, R., Lesault, P.F., *et al.* (2018) Intra-Coronary Morphine versus Placebo in the Treatment of Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The MIAMI Randomized Controlled Trial. *BMC Cardiovascular Disorders*, **18**, 193. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0936-8>
- [34] 张红涛. 芬太尼及瑞芬太尼在心肌保护作用机制方面的临床研究现状及进展[J]. 继续医学教育, 2016, 30(7): 149-150.
- [35] 黄婧, 钱金桥. 芬太尼及瑞芬太尼对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(19): 3574-3576.
- [36] Xu, Y.C., Li, R.P., Xue, F.S., *et al.* (2015) Kappa-Opioid Receptors Are Involved in Enhanced Cardioprotection by Combined Fentanyl and Limb Remote Ischemic Postconditioning. *Journal of Anesthesia*, **29**, 535-543. <https://doi.org/10.1007/s00540-015-1998-8>
- [37] Wong, G.T., Huang, Z., Ji, S., *et al.* (2010) Remifentanil Reduces the Release of Biochemical Markers of Myocardial Damage after Coronary Artery Bypass Surgery: A Randomized Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **24**, 790-796. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2009.09.012>
- [38] Patschke, D., Brückner, J.B., Eberlein, H.J., *et al.* (1977) Effects of Althesin, Etomidate and Fentanyl on Haemodynamics and Myocardial Oxygen Consumption in Man. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, **24**, 57-69. <https://doi.org/10.1007/BF03006813>
- [39] 邢晨芳, 农丽录, 窦克非. Tei 指数评价心脏整体功能的临床应用进展[J]. 现代医用影像学, 2012, 21(5): 319-322.