·综述·

氢吗啡酮对重要器官保护作用的研究进展

罗梓填[1,2],李森[1,2],林仁哲[1,2],蓝金辛[1,2],杨铎[2],张欢楷[2],张隆盛[1,2*]
([1]广东医科大学第一临床医学院,广东 湛江 524023;[2]揭阳市人民医院麻醉科,广东 揭阳 522000)

【摘 要】 氢吗啡酮作为阿片受体激动剂,在临床上主要用于中重度疼痛的镇痛治疗。近年研究表明,氢吗啡酮在全身麻醉诱导维持及器官保护中也具有潜在价值。氢吗啡酮可通过抑制氧化应激、减轻炎症反应以及调节细胞凋亡等机制,对重要器官起到保护作用并减轻器官损伤。本文旨在综述氢吗啡酮的药理特性及其对脑、心血管、肺等关键器官的保护作用机制,并探索其合理的临床应用方案,以最大化发挥其对重要器官的保护作用。

【关键词】 氢吗啡酮;器官保护;器官损伤;炎症反应
【中图分类号】 R594 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2026.03.047

Research progress in protective effects of hydromorphone on vital organs

Luo Zitian[1,2], Li Sen[1,2], Lin Renzhe[1,2], Lan Jinxin[1,2], Yang Duo[2], Zhang Huankai[2], Zhang Longsheng[1,2*]
([1]First Clinical Medical College, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China; [2] Department of Anesthesiology, Jieyang People's Hospital, Jieyang 522000, Guangdong Province, China)

【Abstract】 Hydromorphone, an opioid receptor agonist, is clinically primarily used for analgesic treatment of moderate to severe pain. Recent studies have indicated that hydromorphone also holds potential value in the induction and maintenance of general anesthesia and in organ protection. Hydromorphone can exert protective effects on vital organs and reduce organ damage through mechanisms such as inhibiting oxidative stress, alleviating inflammatory responses, and regulating cell apoptosis. In this article, we reviewed the pharmacological properties of hydromorphone and its protective mechanisms on key organs, including the brain, cardiovascular system, and lungs, and to explore its rational clinical application strategies to maximize its protective effects on vital organs.

【Key words】 hydromorphone; organ protection; organ damage; inflammatory reaction
This work was supported by the Guangdong Medical Science and Technology Research Foundation (B2022294, A2021400, B2018001), *and Scientific Research Projects in the Field of Traditional Chinese Medicine in Guangdong Province* (20191409, 20201463).
Corresponding author: *Zhang Longsheng*, *E-mail*: *zhangls@ gdmu. edu. cn*

氢吗啡酮是一种强效的半合成μ阿片受体激动剂,起效迅速,镇痛效力约为吗啡的5~10倍[1,2],被广泛应用于术后急性疼痛、癌痛等中重度疼痛的管理。围术期疼痛及手术应激本身可诱发炎症介质释放[3],是导致器官功能障碍的重要危险因素之一。近年来研究表明,氢吗啡酮除卓越的镇痛效果外,还可能通过抑制炎症反应等机制对心血管、脑、肺、肾等重要器官发挥保护作用,减轻器官损伤[4],这一新视角拓展了对其临床价值的认识。因此,本文旨在综述氢吗啡酮的药理特性,并重点探讨其通过抗炎等途径介导的器官保护作用及相关机制的研究进展,为优化氢吗啡酮的临床应用提供理论依据。

1 氢吗啡酮的药理特性

氢吗啡酮的化学结构虽与吗啡相近,但经过特定的化学修饰,例如C环上7、8位双键的氢化还原,以及6位羟基的氧化转化为酮基,不仅显著增强了氢吗啡酮的镇痛效果,还提高了其穿透血脑屏障的能力[5]。氢吗啡酮的给药途径具有多样性,包括口服、静脉注射、皮下注射及鞘内注射等,为临床提供了灵活的治疗选择[1]。氢吗啡酮主要通过与μ阿片受体的结合来发挥药理作用,同时也在δ受体上有一定的弱活性,但其对κ和ε受体并不产生影响[6]。

氢吗啡酮在体内的代谢主要于肝脏中进行,其代谢产物随后通过肾脏排泄。在肝脏代谢过程中,

收稿日期:2025-05-15;**接受日期**:2025-09-25
基金项目:广东省医学科学技术研究基金(B2022294,A2021400,B2018001);广东省中医药局面上科研项目(20191409,20201463)
通信作者:张隆盛,E-mail:zhangls@ gdmu.edu.cn

氢吗啡酮被转化为氢吗啡酮-3-葡糖苷酸(hydromorphone-3-glucuronide,H3G)和双氢异吗啡-3-葡糖苷酸,而非转化为类似吗啡代谢产物的吗啡-3-葡糖苷酸(morphine-3-glucuronide,M3G)和吗啡-6-葡糖苷酸(morphine-6-glucuronide,M6G)[2]。氢吗啡酮的这种独特代谢途径有助于减少肾脏损害和呼吸抑制等不良反应的发生风险。然而,需要指出的是,氢吗啡酮的代谢产物H3G和吗啡的代谢产物M3G均表现出神经兴奋性,且H3G的神经兴奋性约为M3G的2.5倍。在动物实验中,这种神经兴奋性可能表现为强直性痉挛、肌阵挛以及情绪激动等症状[5]。因此,在临床治疗中,若患者出现意识模糊、肌阵挛或其他神经系统毒性症状,可能需要考虑更换其他类型的阿片类药物进行治疗。氢吗啡酮的活性代谢物主要通过尿液以H3G形式排出,而非通过肾脏清除,从而降低了肾功能受损患者因M6G积累而面临的过度镇静和恶心风险[7]。

在药效学特性上,氢吗啡酮的镇痛效力显著强于吗啡,约为吗啡的5~10倍,并且能够更快地发挥作用。静脉给药后,氢吗啡酮镇痛效果在5 min内开始显现,并在20 min后达到血药浓度的峰值。而当通过口服途径给药时,大约62%的氢吗啡酮在肝脏中经历了首过代谢,其消除半衰期为28 min,这一数值低于吗啡的166 min,表明氢吗啡酮能更快地通过血脑屏障[2]。此外,氢吗啡酮的不良反应存在封顶效应,这使得临床在镇痛需求提升时可适当上调给药剂量,而不会导致不良反应的加剧。同时,当该药物维持在稳定的血浆浓度时,一旦停药,血药浓度会迅速降低,这也为临床提供了更优的剂量控制空间和安全性保障[1]。以上特性使得氢吗啡酮成为治疗疼痛的优选药物,尤其是在需要快速起效和减少副作用风险的情况下。

氢吗啡酮作为强效镇痛药,在术后疼痛、癌性疼痛管理中具有重要地位,同时可作为全身麻醉辅助药物及三阶梯镇痛方案的选择,在临床应用中具有重要的价值。目前该药在器官保护领域的研究重点主要集中在药理学特性及药物相互作用方面,但其现有的研究大多仅限于动物实验阶段[8]。因此,氢吗啡酮在临床应用中仍需警惕潜在风险。有动物研究证实,氢吗啡酮可诱发戒断反应,提示明确的药物依赖性[5]。临床使用须严格遵循规范化与个体化原则,精准把握适应证与禁忌证,控制用药剂量与疗程,并严密监测患者生命体征及不良反应,以规避滥用风险及器官损害可能。

2 氢吗啡酮的抗炎作用

炎症反应是多种器官损伤,如缺血再灌注损伤、脓毒症相关损伤等的共同病理生理基础。研究表明,氢吗啡酮除了强效镇痛作用外,还表现出显著的抗炎效应,这是其发挥多器官保护作用的关键机制之一[4]。氢吗啡酮的抗炎作用主要体现在抑制促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、白介素-6(interleukin-6,IL-6)的产生与释放;调节关键抗炎/抗氧化信号通路,如核因子E2相关因子2(nuclear factor-E2-related factor 2,Nrf2)/血红素氧合酶1(heme oxygenase-1,HO-1)通路、磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3 kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,Akt)信号通路;减轻氧化应激反应[6-8]。以上机制共同作用,有助于减轻组织炎症损伤,促进修复。最重要的是,氢吗啡酮的抗炎作用并非仅限于单一器官,而是对心血管、脑、肺、肾等多个重要器官发挥作用。在脓毒症脑损伤和脑缺血再灌注模型中,氢吗啡酮通过抑制TNF-α、IL-1β等炎症因子,激活Nrf2/HO-1通路,减轻神经炎症和氧化应激,改善神经功能,发挥脑保护作用[8,9]。在心肌缺血再灌注损伤模型中,氢吗啡酮能降低促炎因子IL-6水平,升高抗炎因子白介素-10(interleukin-10,IL-10)水平,并通过激活PI3K/Akt等通路发挥心脏保护作用[6,10]。在内毒素或缺血再灌注诱导的急性肺损伤模型中,氢吗啡酮处理可显著降低TNF-α、IL-1β水平,并可能通过调节水通道蛋白表达等机制减轻肺水肿和炎症,从而发挥肺保护作用[11]。在肾缺血再灌注损伤模型中,氢吗啡酮通过作用于Nrf2/HO-1等通路,抑制炎症应激和氧化损伤,减少肾小管上皮细胞凋亡,发挥肾脏保护作用[7]。

因此,抑制炎症反应是氢吗啡酮实现心血管、脑、肺、肾等重要器官保护的一个共性且核心的机制。下文将分别阐述氢吗啡酮对各器官的具体保护作用及机制。

3 氢吗啡酮的脑保护作用

3.1 围术期神经认知障碍

围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders,PND)是老年患者在接受手术和麻醉后常见的神经系统并发症,涵盖从术前即存在或术后新发的多种认知域(如记忆力、注意力、执行功能及处理速度等)功能下降,显著影响患者的术后康复进程和生活质量[12]。PND的发生机制尚未完全明

确,可能与手术创伤应激、麻醉药物作用、神经炎症反应激活、血流动力学波动以及脑氧合不足等多种因素密切相关[4]。在改善 PND 方面,研究表明氢吗啡酮联合帕瑞昔布可有效减轻患者的神经认知功能损害,其保护机制在于,氢吗啡酮不仅可弥补非甾体抗炎药抗炎作用的不足,与帕瑞昔布协同发挥镇痛效果,同时还可抑制炎症因子的产生,减少术后疼痛和氧化应激反应,进而实现对神经认知功能的保护[13]。

3.2 癫痫相关神经炎症调控

癫痫是一种由大脑神经元异常放电引发的慢性脑部疾病,其发病机制复杂,神经炎症在其中发挥重要作用。其中,NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体的激活是关键环节,能促进 IL-1β 等促炎因子的释放,加剧神经炎症和神经元损伤,从而参与癫痫的发生与发展[14,15]。有研究发现,氢吗啡酮可能通过激活 Nrf2/HO-1 通路抑制 NLRP3 表达[16]。鉴于 NLRP 3 通路在癫痫病理中的明确作用,理论上推测该机制或赋予氢吗啡酮干预癫痫神经炎症的潜力,但此推论尚未在癫痫模型中验证,且无临床证据支持。

3.3 脓毒症相关脑损伤

在脓毒症相关的脑损伤中,炎症反应过度激活导致的神经炎症和氧化应激是脑功能障碍的核心机制[17,18]。研究表明,氢吗啡酮在该领域展现出神经保护潜力。付磊等[8]通过建立小鼠脓毒症模型发现,使用氢吗啡酮预处理可显著改善脓毒症小鼠的脑部炎症反应,具体表现为抑制关键促炎因子 TNF-α、IL-1β的过度产生,同时减轻脑组织氧化应激损伤,其潜在作用机制可能与氢吗啡酮激活 Nrf2/HO-1 信号通路密切相关。被激活的 Nrf2 进入细胞核后,能启动 HO-1 等抗氧化基因的表达。HO-1 及其代谢产物不仅直接发挥抗氧化效应,更能通过干扰核因子 κB 等关键促炎信号通路的活化,从转录水平上抑制 TNF-α、IL-1β 等因子的合成与释放。此外,该研究还发现氢吗啡酮可下调 Nrf2 的竞争性抑制因子 Bach1 的表达,从而进一步强化 Nrf2/HO-1 通路的激活效果。综上,氢吗啡酮通过激活 Nrf2/HO-1 通路,直接对抗了脓毒症脑损伤中神经炎症与氧化应激这一病理核心,从而发挥神经保护作用。

3.4 脑缺血再灌注损伤

脑缺血再灌注损伤是指脑组织经历缺血后血流恢复时引发的继发性损伤,常见于脑卒中、心脏手术及心肺复苏后等临床场景[19]。在阿片类药物中,氢吗啡酮对脑缺血损伤的保护作用研究虽较少,但在大鼠的对照试验中,通过检测神经胶质细胞的活性氧水平,发现氢吗啡酮对神经胶质细胞有较强的保护作用,可减少相关氧化应激反应[20]。在脑缺血再灌注损伤的小鼠模型中,使用氢吗啡酮预处理可以减少小鼠神经元细胞的凋亡,抑制由于缺血再灌注损伤引起的氧化应激反应。同时氢吗啡酮可激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,该通路不仅通过调控凋亡相关蛋白表达,还通过调节自噬稳态及促凋亡因子水平,最终介导神经元保护[9]。

氢吗啡酮的脑保护作用涉及多方面机制,主要包括减轻氧化应激、抑制炎症反应、调节相关细胞信号通路,进而对脑细胞产生保护效应。此外,氢吗啡酮还可以作用于神经胶质细胞,降低特定脑部疾病的发病风险,发挥神经保护作用。然而,现有研究大多基于动物实验,关于阿片类药物脑保护作用的相关研究仍较为有限。脑保护是一个复杂的过程,需综合考虑多种因素。因此,氢吗啡酮的脑保护机制及其临床应用潜力,仍需要进一步深入研究。

4 氢吗啡酮的心血管保护作用

4.1 心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)是心血管疾病发生发展中的关键病理过程,其核心机制涉及氧化应激与炎症反应的恶性循环,最终导致心肌细胞凋亡和功能障碍[21]。在 MIRI 过程中,缺血心肌释放大量自由基,引发脂质过氧化,表现为丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量升高并耗竭内源性抗氧化剂超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),从而加剧氧化应激损伤[22]。同时,心脏发生 MIRI 后会激活免疫系统,促使促炎因子如 IL-6、TNF-α 大量产生,而抗炎因子 IL-10 的代偿性抑制不足,从而进一步放大炎症级联反应,加重组织损伤[23]。氢吗啡酮已被证实能有效干预这一恶性循环,发挥心脏保护作用。研究表明,在大鼠心脏再灌注缺血模型中,使用氢吗啡酮可显著改善大鼠的 MIRI,减少炎症因子的产生,其保护效应主要体现在使促炎因子 MDA 和 IL-6 含量降低,而抗炎因子 IL-10 和 SOD 含量增加,从而减轻心肌的氧化应激过程,抑制心肌细胞的凋亡[6]。上述保护作用的分子机制与激活 PI3K/Akt 信号通路密切相关,PI3K/Akt 通路的激活可同时抑制氧化应激与炎症反应,并改善线粒体功能,从而协同减轻 MIRI。值得注意的是,氢吗啡酮的预处理与后处理

联合应用展现出比单一策略更优的保护效果[10]，这为其未来在临床 MIRI 防治中的应用策略提供了重要的实验依据。

4.2 冠心病心肌损伤

肌酸激酶同工酶 MB(creatine kinase MB,CK-MB)和肌钙蛋白 I(troponin-I,Tn-I)是心肌细胞坏死敏感且特异的生化标志物,其水平升高与心肌损伤程度和不良预后密切相关[24]。殷俊茹等[25]对接受手术的冠心病患者进行的随机对照试验表明,使用氢吗啡酮进行术前预处理,能够显著减轻术后心肌损伤,具体表现为术后 CK-MB 和肌红蛋白水平的升高幅度显著低于未处理组。这一结果提示,氢吗啡酮预处理可能通过减轻心脏应激反应,对接受手术的冠心病患者提供一定的心脏保护作用。

4.3 晚期心力衰竭

晚期心力衰竭患者的顽固性症状(如呼吸困难、水肿、乏力)往往难以控制。Nakamura 等[26]在病例报道中提及,1 例晚期心力衰竭患者经标准药物(利尿剂、儿茶酚胺类药物)治疗后效果不佳,且因心力衰竭加重导致肝肾功能恶化,后经加用口服低剂量氢吗啡酮,患者的呼吸困难症状得到显著缓解,整体病情有所改善。这一病例提示,在谨慎选择和严密监测下,口服低剂量氢吗啡酮可能作为姑息治疗手段之一,用于缓解晚期心力衰竭患者的顽固性呼吸困难等症状,但其疗效和安全性需更大规模研究验证。

现有研究提示氢吗啡酮可能通过降低炎症介质、减少心肌损伤标志物(如 CK-MB、Tn-I)以及缓解症状改善心脏功能[25,26],但其心脏保护作用尚未充分阐明。未来研究应聚焦于氢吗啡酮在心脏电生理特性及离子通道调控中的作用,通过高质量临床试验评估其在心脏手术及疾病治疗中的潜力与应用价值,为临床提供更多的治疗选择。

5 氢吗啡酮的肺保护作用

氢吗啡酮的肺保护作用,与其调控水通道蛋白(aquaporin,AQP)以维持肺水平衡和减轻炎症密切相关[27]。在众多 AQP 亚型中,表达于肺血管内皮细胞的 AQP1 通过调节肺泡腔的液体运输介导水分清除,不仅与缺血再灌注诱导的肺损伤中引起的肺水肿和炎症密切相关,还参与细胞迁移、血管生成和细胞再生[28]。表达于Ⅰ型肺泡上皮细胞的 AQP5 则直接负责肺泡腔内的水分清除,其表达水平或功能变异与黏液高分泌及肺功能下降相关。同时,有研究发现 AQP1 或 AQP5 的缺失会显著损伤肺的气体交换功能[29]。研究证实,在大鼠急性肺损伤模型中,氢吗啡酮能够显著降低炎症因子 TNF-α 及IL-1β水平,并同时上调 AQP1 与 AQP5 的表达,这可能是其减轻肺损伤的关键机制之一[9]。此外,氢吗啡酮还能调节氧化应激反应,进一步减轻细胞损伤。以上机制相互促进,抗炎为水肿清除创造条件,而改善液体转运又有助于控制局部炎症,最终共同降低急性肺损伤等肺部疾病的风险,实现对肺组织的有效保护[11,16]。虽现有研究初步提示氢吗啡酮具有肺保护作用,但证据尚不支持其用于肺部疾病的临床治疗,未来需通过更多临床试验明确其肺保护的安全性与疗效。

6 氢吗啡酮的肾保护作用

急性肾缺血再灌注损伤常发生在肾移植和其他肾脏手术中,其机制涉及氧化应激过程。急性肾损伤发生后,血肌酐、血尿素氮和肾组织氧化应激显著增加,可通过药物抑制氧化应激、维持线粒体功能、改善能量代谢、减少细胞凋亡,最终保护肾组织免受急性肾缺血再灌注损伤[30]。在大鼠的肾缺血再灌注损伤模型中[7],氢吗啡酮可通过抑制大鼠的炎症应激反应、抑制 SOD 等相关炎症介质的产生、减少肾上皮细胞的凋亡率,改善大鼠的肾损伤情况,其机制与氢吗啡酮作用于 Nrf_2/HO_1 通路密切相关。当前,关于氢吗啡酮在肾脏保护方面的研究仍然较少,且不够深入,其效果与安全性仍需通过大量临床试验来进一步验证。因此,在临床应用氢吗啡酮时必须谨慎调整药物剂量,并严格控制用药时间,以防潜在的不良反应。

综上,氢吗啡酮因其药理学特性和对器官的保护效果,在临床应用中日益增多。该药物在减轻重要器官损伤方面具有积极作用,主要体现在抗炎、抑制氧化应激反应以及调节细胞信号通路等方面。同时,氢吗啡酮能够降低多个器官的损伤风险,并改善患者预后。随着氢吗啡酮作用机制研究的逐步深入,其器官保护潜力得到进一步挖掘,或将揭示更多相关保护机制,拓宽临床应用范围。因此,氢吗啡酮有望为器官保护领域提供更有效的治疗策略,具有良好的临床应用前景。

【参考文献】

[1] Alhabardi S, Almodaimegh H, Alammari M. Pattern of hydromorphone use in King Abdulaziz Medical City-Central Region (KAMC-CR)[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 8760. DOI: 10.1038/s41598-021-88276-7.

[2] Rodrigues S, Shin D, Conway M, *et al*. Hydromorphone *versus* morphine: a historical cohort study to evaluate the quality of post-

operative analgesia[J]. Can J Anaesth, 2021, 68(2): 226-234. DOI: 10.1007/s12630-020-01849-4.

[3] Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, *et al*. Systemic inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection[J]. Anesth Analg, 2020, 131(6): 1693-1707. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005175.

[4] Ma X, Sun Q, Sun X, *et al*. Activation of $GABA_A$ receptors in colon epithelium exacerbates acute colitis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 987. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00987.

[5] 陈磊, 尹萍, 邱毅, 等. 盐酸氢吗啡酮身体依赖性潜力[J]. 中国药物依赖性杂志, 2008, 17(5): 344-347.

[6] 邱柳基, 麦婧雯, 罗德兴, 等. 氢吗啡酮后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(6): 621-623. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.06.008.

[7] 刘华, 冯玉, 杨静, 等. 氢吗啡酮对大鼠肾缺血再灌注氧化应激损伤的影响及其机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(10): 906-908, 941. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2020.10.018.

[8] 付磊, 代静静, 王兆. 氢吗啡酮对脓毒性脑病大鼠的脑保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(21): 2586-2590. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.21.015.

[9] Xie W, Xie W, Kang Z, *et al*. Hydromorphone protects CA1 neurons by activating mTOR pathway[J]. Neurosci Lett, 2018, 687: 49-54. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.09.029.

[10] Qiu L, Yan Y, Zhong G, *et al*. Hydromorphone hydrochloride preconditioning combined with postconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by improving mitochondrial function and activating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Chem Biol Drug Des, 2024, 103(2): e14474. DOI: 10.1111/cbdd.14474.

[11] 李心怡, 王庆元, 张静, 等. 氢吗啡酮对急性肺损伤大鼠水通道蛋白 1、5 表达的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2022, 43(5): 716-720. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2021.0538.

[12] Jia S, Yang H, Huang F, Fan W. Systemic inflammation, neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders[J]. Inflamm Res, 2023, 72(9): 1895-1907. DOI: 10.1007/s00011-023-01792-2.

[13] 杨雪, 栗付民, 韩灵龙. 氢吗啡酮联合帕瑞昔布对老年患者胸腔镜下肺癌根治术后认知功能的保护作用[J] 实用癌症杂志, 2021, 36(11): 1887-1889, 1900. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2021.11.040.

[14] Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(9): 2114-2127. DOI: 10.1038/s41423-021-00740-6.

[15] Pohlentz MS, Müller P, Cases-Cunillera S, *et al*. Characterisation of NLRP3 pathway-related neuroinflammation in temporal lobe epilepsy[J]. PLoS One, 2022, 17(8): e0271995. DOI: 10.1371/journal.pone.0271995.

[16] Zhang J, Li J, An Z, *et al*. Hydromorphone mitigates cardiopulmonary bypass-induced acute lung injury by repressing pyroptosis of alveolar macrophages[J]. Shock, 2023, 60(1): 92-99. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002138.

[17] Pan S, Lyu Z, Wang R, *et al*. Sepsis-induced brain dysfunction: pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 1328729. DOI: 10.1155/2022/1328729.

[18] Gu M, Mei XL, Zhao YN. Sepsis and cerebral dysfunction: BBB damage, neuroinflammation, oxidative stress, apoptosis and autophagy as key mediators and the potential therapeutic approaches[J]. Neurotox Res, 2021, 39(2): 489-503. DOI: 10.1007/s12640-020-00270-5.

[19] Jiménez-Castro MB, Cornide-Petronio ME, Gracia-Sancho J, *et al*. Inflammasome-mediated inflammation in liver ischemia-reperfusion injury[J]. Cells, 2019, 8(10): 1131. DOI: 10.3390/cells8101131.

[20] Kim YS, Kim WY, Kim YH, *et al*. The protective effect of hydromorphone to ischemia in rat glial cells[J]. SpringerPlus, 2016, 5: 610. DOI: 10.1186/s40064-016-2281-7.

[21] Jiang F, Xu XR, Li WM, *et al*. Monotropein alleviates H2O2-induced inflammation, oxidative stress and apoptosis *via* NF-κB/AP-1 signaling[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(6): 4828-4836. DOI: 10.3892/mmr.2020.11548.

[22] Tian L, Cao W, Yue R, *et al*. Pretreatment with Tilianin improves mitochondrial energy metabolism and oxidative stress in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury *via* AMPK/SIRT1/PGC-1 alpha signaling pathway[J]. J Pharmacol Sci, 2019, 139(4): 352-360. DOI: 10.1016/j.jphs.2019.02.008.

[23] Jong WM, Ten Cate H, Linnenbank AC, *et al*. Reduced acute myocardial ischemia-reperfusion injury in IL-6-deficient mice employing a closed-chest model[J]. Inflamm Res, 2016, 65(6): 489-499. DOI: 10.1007/s00011-016-0931-4.

[24] Yilmaz A, Yalta K, Turgut OO, *et al*. Clinical importance of elevated CK-MB and troponin I levels in congestive heart failure[J]. Adv Ther, 2006, 23(6): 1060-1067. DOI: 10.1007/BF02850226.

[25] 殷俊茹, 喻倩, 陶蕾, 等. 氢吗啡酮预处理在冠心病患者骨科手术中的超前镇痛效果及对患者心功能的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(8): 997-1001. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2022.08.012.

[26] Nakamura T, Nakamura M, Shibasaki Y, *et al*. Use of oral hydromorphone in a patient with stage D heart failure[J]. SAGE Open Med Case Rep, 2021, 9: 2050313x211037445. DOI: 10.1177/2050313X211037445.

[27] Yadav E, Yadav N, Hus A, *et al*. Aquaporins in lung health and disease: emerging roles, regulation, and clinical implications[J]. Respir Med, 2020, 174: 106193. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106193.

[28] Wang Q, Li Y, Wu C, *et al*. Aquaporin-1 inhibition exacerbates ischemia-reperfusion-induced lung injury in mouse[J]. Am J Med Sci, 2023, 365(1): 84-92. DOI: 10.1016/j.amjms.2022.08.017.

[29] Verkman AS, Matthay MA, Song Y. Aquaporin water channels and lung physiology[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 278(5): L867-879. DOI: 10.1152/ajplung.2000.278.5.L867.

[30] Zhou Q, He X, Zhao X, *et al*. Ginsenoside Rg1 ameliorates acute renal ischemia/reperfusion injury *via* upregulating AMPKα1 expression[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 3737137. DOI: 10.1155/2022/3737137.

(编辑: 和雨璇)