



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.08
文章编号: 2095-1264(2024)02-0186-07

比较盐酸羟考酮和吗啡对肝癌模型大鼠术后镇痛效应和免疫细胞的影响^{*}

杨洪敏, 吴安邦, 李贺, 郭朵, 彭艳华, 谷王宁, 肖腾飞, 陈攀^{*}, 杨金凤^{*}
(湖南省肿瘤医院 动物实验中心, 湖南长沙, 410013)

摘要: **目的** 比较盐酸羟考酮和吗啡对肝癌大鼠的术后镇痛效果及免疫细胞功能的影响。**方法** 给予大鼠 50 mg·kg⁻¹ 0.19% 的二乙基亚硝胺(DENA)腹腔注射,每周2次,连续给药16周,直至肝癌模型构建成功。将18只模型大鼠随机分为阴性对照组(NC)、盐酸羟考酮组(OH组)及吗啡组(MO组),每组6只,进行腹腔探查术后,分别埋入装有生理盐水、盐酸羟考酮和吗啡的Alezt微量泵进行镇痛,分别于术后第1、3、7天进行糖水偏好实验、旷场实验(OFT),7天后心脏采血,流式细胞术检测外周血中NK细胞及Treg细胞百分比。**结果** 与NC组相比,OH组和MO组大鼠糖水偏好率均显著升高($P<0.05$);旷场试验中,OH组和MO组大鼠移动距离($P<0.05$)及中央格持续时间明显增加($P<0.05$);OH组大鼠糖水偏好率、旷场移动距离及中央格持续时间与MO组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);OH组和MO组大鼠外周血Treg细胞比例均显著低于NC组($P<0.05$),且OH组表现出比MO组更低的Treg细胞比例($P<0.05$);OH组NK细胞比例显著高于NC组($P<0.05$),而MO组NK细胞比例显著低于NC组($P<0.05$)。**结论** 盐酸羟考酮和吗啡在术后镇痛方面表现出类似效果,而盐酸羟考酮可显著抑制Treg细胞、增加NK细胞,从而增强机体抗肿瘤免疫功能,是更理想的围术期镇痛药物。

关键词: 肝癌; 盐酸羟考酮; 吗啡; 镇痛; 免疫细胞; 大鼠

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A

Comparison of the effects of oxycodone hydrochloride and morphine on postoperative analgesia and immune cell in rats with liver cancer^{*}

YANG Hongmin, WU Anbang, LI He, GUO Duo, PENG Yanhua, GU Wangning, XIAO Tengfei, CHEN Pan^{*}, YANG Jinfeng^{*}
(Animal Center, Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Objective To compare the effects of oxycodone hydrochloride and morphine on postoperative analgesia and immune cell function in rats with liver cancer. **Methods** The liver cancer model was successfully established by intraperitoneal injection of 0.19% diethylnitrosamine (DENA) at a dose of 50 mg·kg⁻¹ and twice a week. 18 rats were randomly divided into negative control group (NC), oxycodone hydrochloride group (OH) and morphine group (MO). After abdominal exploration, the rats were implanted with Alezt micro-pump containing normal saline, oxycodone hydrochloride and morphine for analgesia, respectively. On the 1st, 3rd and 7th day after operation, the sucrose preference test and the open field test were performed. After 7 days, blood samples were collected from the heart. The proportion of NK cells and Treg cells in peripheral blood were detected by flow cytometry. **Results** Compared with NC group, the sucrose preference rate was significantly increased in OH group and MO group ($P<0.05$). Besides, the movement distance ($P<0.05$) and the time spent in central area ($P<0.05$) in OH group and MO group were significantly increased as compared with NC group. However, there were no sig-

^{*}基金项目: 科研攀登计划启航青年基金(QH2021010)。

作者简介: 杨洪敏, 女, 硕士, 研究方向: 肿瘤发病机制。

^{*}通信作者: 陈攀, 男, 博士, 副研究员, 研究方向: 肿瘤发病机制; 杨金凤, 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 肝缺血再灌注损伤保护机制。

nificant differences between OH group and MO group in sucrose preference rate, movement distance and time spent in central area ($P>0.05$). Moreover, the proportion of Treg cells in OH group and MO group was significantly lower than that in the NC group ($P<0.05$), and OH group had a significantly lower proportion of Treg cells than MO group ($P<0.05$). The proportion of NK cells in OH group was significantly higher than that in NC group ($P<0.05$). On the contrary, the proportion of NK cells in MO group was significantly lower than that in NC group ($P<0.05$). **Conclusion** Oxycodone hydrochloride and morphine showed similar effects in postoperative analgesia. However, oxycodone hydrochloride could significantly improve the anti-tumor immune system by decreasing the proportion of Treg cells and increasing the proportion of NK cells. Oxycodone hydrochloride might be a more ideal analgesic drug than morphine during perioperative period.

Keywords: Liver cancer; Oxycodone hydrochloride; Morphine; Analgesia; Immune cells; Rats

0 前言

GLOBOCAN 2020 数据库显示,2020 年全球预计有 905 700 人被诊断为肝癌,830 200 人死于肝癌,其中,我国肝癌初诊病例占 45.3%,死亡病例占 47.1%^[1]。基于国内外多数据源数据统计分析发现,尽管中国人群肝癌负担在近 10 年有下降趋势,但随着人口老龄化的加剧,疾病负担将持续加重,肝癌对我国人群造成的经济负担仍不容乐观^[2]。研究表明,超 70% 的癌症患者会遭受癌症导致的疼痛,其中 90% 为中度或重度疼痛^[3],需要接受强阿片类药物如盐酸羟考酮和吗啡等进行镇痛治疗。多数临床指南推荐吗啡和盐酸羟考酮作为一线药物用于治疗癌症相关疼痛,但证据有限^[4]。目前,已有多个临床试验结果表明,盐酸羟考酮和吗啡在镇痛效果、安全性和耐受性方面均无显著性差异^[5-7]。然而,有研究表明,吗啡和盐酸羟考酮在皮肤和肌肉镇痛方面作用相当,但羟考酮在机械刺激和热刺激方面表现出更好的镇痛效果^[8]。因此,二者在肝癌中的镇痛效果尚不明确。

动物模型是目前进行肝癌相关研究,尤其是体内模型研究的重要手段之一。目前已有诱发性肝癌动物模型、移植性肝癌动物模型和转基因动物肝癌模型等多种模型。其中,以二乙基亚硝胺作为诱导物构建的诱发性肝癌动物模型具有多阶段、多步骤的特点,因其致癌过程经过肝损伤、肝纤维化、肝硬化,最终发展为肝癌,与人类肝癌发生发展机制相似,是目前最常用的肝癌动态研究模型^[9]。

免疫细胞主要包括调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、巨噬细胞、中性粒细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)等,可分泌内源性阿片肽,与外周血中的阿片受体结合,发挥抗炎和缓解神经病理性疼痛的作用。同时,免疫细胞也在肿瘤发生发展过程中发挥着至关重要的作用。Treg 细胞作为体

内一类具有调节功能的 T 细胞亚群,一方面可保护宿主,抵御自身免疫性疾病和变态反应,另一方面可抑制肿瘤免疫,促进肿瘤细胞增殖^[10]。NK 细胞是一类早期抗肿瘤免疫的效应细胞,活化的 NK 细胞能识别和杀伤一系列肿瘤细胞,在抗肿瘤免疫中起到关键作用^[11-12]。体内外研究均表明,吗啡可损伤巨噬细胞、NK 细胞及 T 细胞功能,并削弱肠道屏障^[13],而羟考酮可增强妇科剖腹手术患者的 NK 细胞活性^[14]。鉴于免疫系统在肿瘤发生发展中的关键作用,本研究拟从镇痛效果及对免疫细胞的影响两个方面评估吗啡和盐酸羟考酮在肝癌围术期镇痛治疗中的应用。

1 材料与方法

1.1 大鼠

体重 100~120 g 的 SPF 级雄性 SD 大鼠 48 只(湖南斯莱克景达公司)。

1.2 药品与试剂

二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DENA)(美国 Sigma);盐酸羟考酮(中国萌蒂制药有限公司);盐酸吗啡注射液(中国东北制药);生理盐水(中国石家庄鸿瑞集团有限公司);蔗糖(北京绿源博德生物科技有限公司);淋巴细胞分离液(天津灏洋生物);anti-CD4 单抗、anti-FOXP3 单抗、anti-CD3 单抗、anti-CD161 单抗(上海碧云天生物技术有限公司)

1.3 仪器设备

流式细胞仪 FACSCalibur(美国 BD Bioscience);显微镜(日本 Nikon);CO₂ 恒温培养箱(中国 SANTN)。

1.4 方法

1.4.1 大鼠肝脏模型构建及分组给药 48 只体重 100~120 g SPF 级 SD 大鼠分笼饲养于本院动物实验中心,给予标准化光照,自由进食,按时更换垫料,大鼠适应性喂养 1 周后,给予 50 mg·kg⁻¹ 0.19%

DENA 腹腔注射,每周 2 次,连续给药 16 周。分别于第 0、4、8、12、16 周随机取 4 只大鼠肝脏,通过免疫组化检测模型是否构建成功^[15]。造模过程中观察大鼠精神状态、饮食状况和体重变化,在造模期间有 10 只大鼠死亡。将造模成功的 18 只肝癌大鼠随机分为阴性对照组(NC 组),盐酸羟考酮组(OH 组)和吗啡组(MO 组),每组 6 只并进行标记。将大鼠麻醉后,用大头钉固定头与四肢,腹部备皮,络合碘消毒后,沿腹白线切开一长约 2 cm 切口,逐层剪开皮肤,打开腹腔,取两根无菌棉签进行剖腹探查术。分别将装有生理盐水(2 mL)、盐酸羟考酮($0.06 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)和吗啡($0.06 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)的 Alzet 微量泵埋入腹腔行术后镇痛,之后逐层关闭腹腔。密切观察大鼠食物和水的摄入量、活动情况及粪便排出量,以针刺下肢无回缩反应作为评估镇痛效果的有用变量。

1.4.2 糖水偏好实验 每次实验之前先配好 1% 的蔗糖水溶液,将一瓶蔗糖水和一瓶纯水分别放置于每个鼠笼中,使其能自由饮用,并给予足够的饲料,每隔 6 h 交换一次瓶子的位置,12 h 后撤走所有水和食物,8 h 后重复操作一次。称重并记录。

1.4.3 旷场实验(open field test, OFT) OFT 需要在相对安静的环境中开展。将大鼠放在 $50 \text{ cm}\times 50 \text{ cm}\times 50 \text{ cm}$ 黑箱内部底面中心,自由活动 5 min,用摄像机(索尼,DSCH300)记录此期间大鼠行为的改变,如垂直运动(两前爪腾空或攀附墙壁)、嗅探(连续嗅闻 2 s 以上)及水平运动(身体一半以上进入另一格)的次数。每只大鼠实验结束后清洗方箱内壁和底部,以去除前次实验留下的信息(如大小便、气味),避免其干扰下一次测试。实验结束后,对其中两种典型行为进行评估和评分:移动距离,即大鼠穿过网格线的总距离;中央格持续时间,即大鼠在中心方格停留的时间。

1.4.4 肝脏病理检查 取 1 cm^3 左右的肝脏组织,用 10% 甲醛溶液固定、保存,石蜡包埋,切片。切片用二甲苯脱蜡(第 1 次 10 min、第 2 次 5 min);无水乙醇冲洗 2 次,每次 1 min;95%、90%、85% 的乙醇依次冲洗各 1 min;自来水冲洗 2 min。苏木精染剂染色 1 min,自来水冲洗 1 min。1% 盐酸乙醇分化 20 s,自来水冲洗 1 min。1% 稀氨水返蓝 30 s,自来水冲洗 1 min。伊红染剂染色 1 min;自来水冲洗 30 s;85%、90% 乙醇分别脱水 30 s;95% 乙醇脱水 2 次,每次 1 min;无水乙醇脱水 2 次,每次 2 min;二甲苯冲洗 3 次,每次 2 min。中性树脂封片,置于光镜下观察。

1.4.5 流式细胞术检测外周血 Treg、NK 细胞比

例 取 2 mL 血液样本,小心加入 4 mL 淋巴细胞分离液进行稀释, $500\times g$ 离心 30 min,取第二层环状乳白色淋巴细胞加入新的 15 mL 离心管,滴加 10 mL 杜氏磷酸盐缓冲液(Dulbecco's phosphate-buffered saline, DPBS)充分混匀, $300\times g$ 离心 10 min,弃上清液,用 DPBS 重悬获得单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),台盼蓝染色后进行活细胞计数。调整 PBMCs 密度至 1×10^6 个/L,加入 $0.5 \mu\text{g}$ anti-CD4/CD161 FITC 或 IgG 抗体,避光孵育 30 min,加入固定比例破膜液,继续避光孵育 30 min,用 2 mL 破膜缓冲液洗涤后,加入 $5 \mu\text{L}$ anti-FOXP3/CD3 PE,室温避光孵育 30 min,用 2 mL 破膜缓冲液洗涤后,DPBS 重悬细胞并上机检测。采用 FlowJo 软件分析 Treg、NK 细胞在 PBMCs 中的比例。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行分析。计量资料用“均数 \pm 标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较采用独立样本 *t* 检验,组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

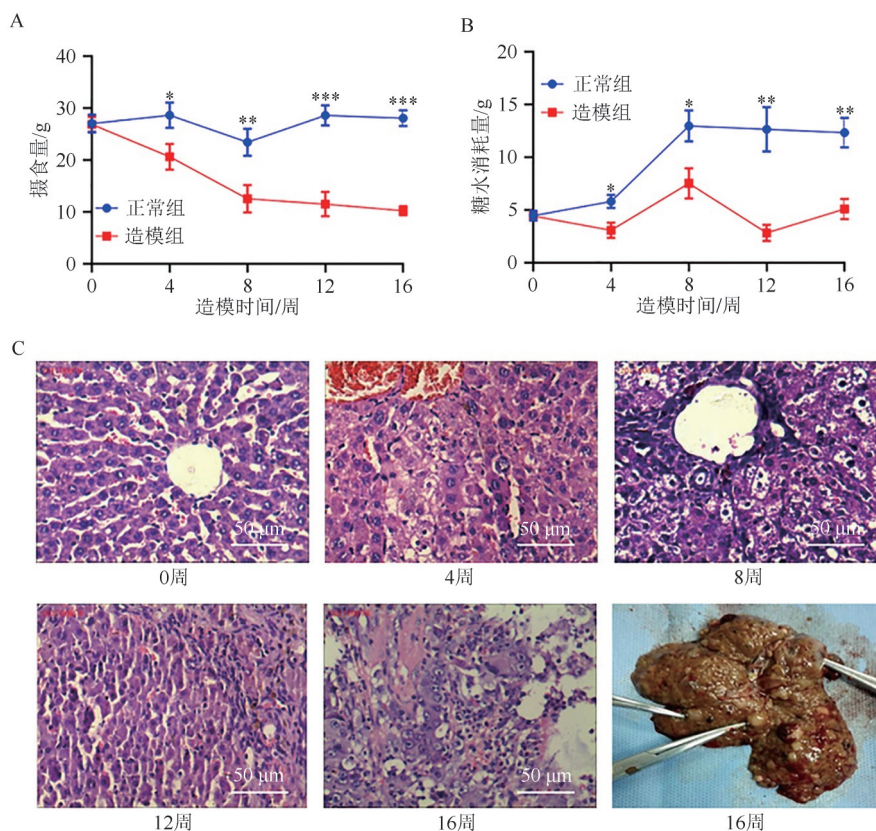
2 结果

2.1 成功构建肝癌大鼠模型

对造模大鼠的摄食量和糖水消耗量进行分析,发现随着造模时间延长,大鼠的摄食量和糖水消耗量明显下降。病理检测显示,造模前大鼠肝脏肉眼可见外表光滑,质地柔软,颜色红润。光镜下肝组织结构正常,肝细胞呈索状排列并围绕小叶中央静脉呈放射状,大多为单核,细胞核在中央。造模 4 周后,部分肝细胞发生肿胀;造模 8 周后,肝脏颜色变为棕黄色,质地变硬,表面逐渐粗糙,发生粟粒状结节改变,出现弥漫性肝细胞水肿并伴有空泡变性,部分肝细胞呈嗜酸性变,肝小叶可见灶性坏死伴炎症细胞浸润,逐渐呈不典型增生,并形成典型的假小叶;造模 12 周后,肝脏表面粗糙,布满灰白色结节,切面可见出血及坏死,部分可见血性腹水并伴肺转移,光镜下可见明显的肝细胞不典型增生,癌细胞呈条索状或团块状排列,并向肝组织周围浸润生长,部分肝癌结节可见出血坏死;造模 16 周,肝脏完全癌变(图 1)。

2.2 盐酸羟考酮和吗啡对肝癌模型大鼠的术后镇痛效果

糖水偏好实验及旷场实验结果显示,OH 组和 MO 组大鼠摄食量均显著高于 NC 组($P<0.05$);术后第 1 天、第 3 天和第 7 天,OH 组和 MO 组大鼠糖水消



注:(A)肝癌大鼠模型构建过程中摄食量的变化;(B)肝癌大鼠模型构建过程中糖水消耗量的变化;(C)肝癌大鼠模型构建过程中肝脏病理检测结果。* $P<0.05$ 、** $P<0.01$ 、*** $P<0.001$ 。

Note: (A) Changes in average food consumption during the establishment of rat model of liver cancer; (B) Changes in sucrose consumption during the establishment of rat model of liver cancer; (C) Results of liver pathological examination during the establishment of rat model of liver cancer. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

图1 肝癌大鼠模型的构建

Fig. 1 The establishment of rat model of liver cancer

耗量均显著高于NC组($P<0.05$);术后第1天和第7天,OH组和MO组大鼠的移动距离均显著长于NC组($P<0.05$)(图2C);术后第7天,OH组和MO组大鼠的中央格持续时间均显著长于NC组($P<0.05$)。MO组大鼠摄食量、糖水消耗量、移动距离和中央格持续时间与OH组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(图2)。以上结果提示,盐酸羟考酮和吗啡对肝癌模型大鼠的术后镇痛效果无显著差异。

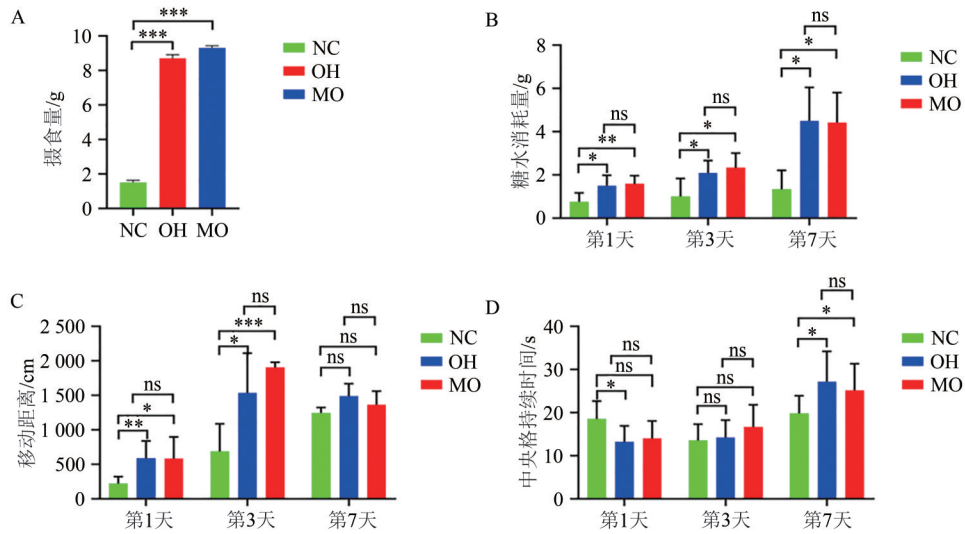
2.3 比较盐酸羟考酮和吗啡对肝癌模型大鼠术后免疫功能的影响

流式细胞术检测结果显示,OH组和MO组大鼠外周血中Treg细胞比例均显著低于NC组($P<0.05$),且OH组显著低于MO组($P<0.05$)(图3);MO组大鼠外周血中NK细胞比例显著低于NC组($P<0.05$),而OH组显著高于NC组和MO组($P<0.05$)(图4)。以上结果提示,盐酸羟考酮对肝

癌模型大鼠术后免疫功能的改善作用明显优于吗啡。

3 讨论

肝癌是全世界范围内最常见的恶性肿瘤之一。目前,外科手术仍是肝癌患者的主要治疗方式之一^[16]。多数肝癌患者术后会经历癌痛,需接受强阿片类药物(如盐酸羟考酮和吗啡等)治疗^[17-18]。然而,盐酸羟考酮和吗啡在肝癌患者中的术后镇痛效果和有效性等方面的优劣性仍不明确。近年来,免疫微环境对肿瘤患者预后的影响越来越受到关注。研究表明,吗啡可削弱巨噬细胞、NK细胞及免疫T细胞的功能,具有免疫抑制作用,而盐酸羟考酮对免疫系统的影响仍未可知^[13]。本研究拟从免疫系统方面探究盐酸羟考酮的术后镇痛效果是否优于吗啡,为肝癌患者围术期合理选择镇痛药物提供参考。

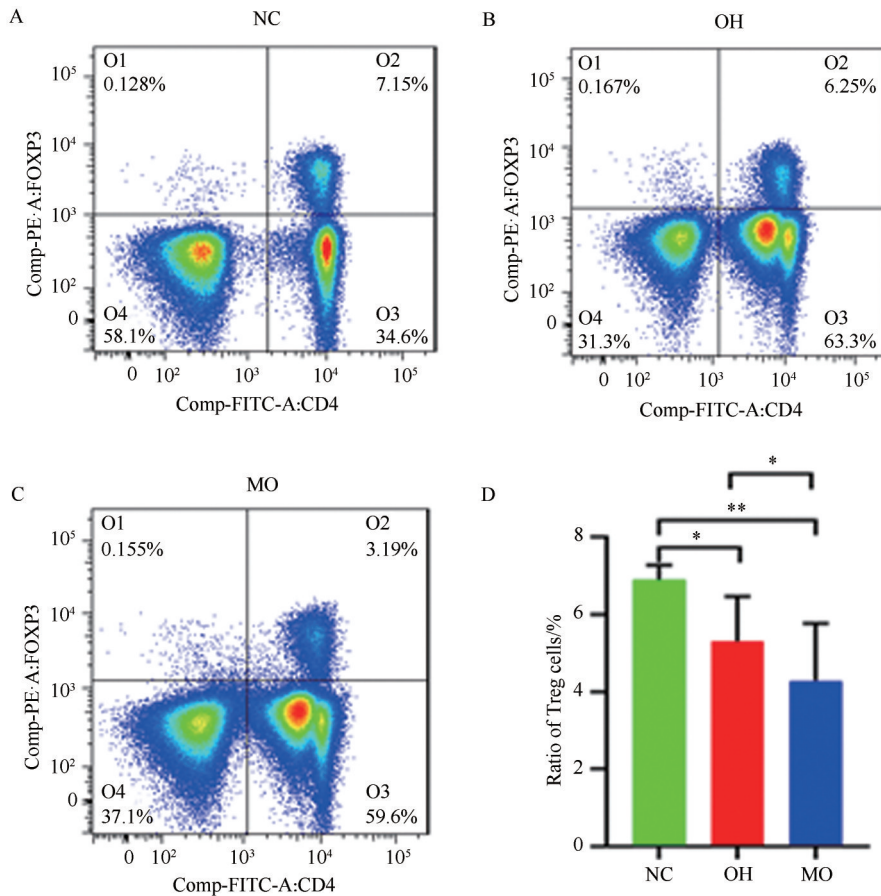


注: (A) 摄食量; (B) 糖水消耗量; (C) 移动距离; (D) 中央格持续时间。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

Note: (A) Average food consumption; (B) Sucrose consumption; (C) Movement distance; (D) Time spent in center area. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

图2 盐酸羟考酮和吗啡对肝癌模型大鼠的术后镇痛效果比较

Fig. 2 Comparison of the effects of oxycodone hydrochloride and morphine on postoperative analgesia in liver cancer model rats

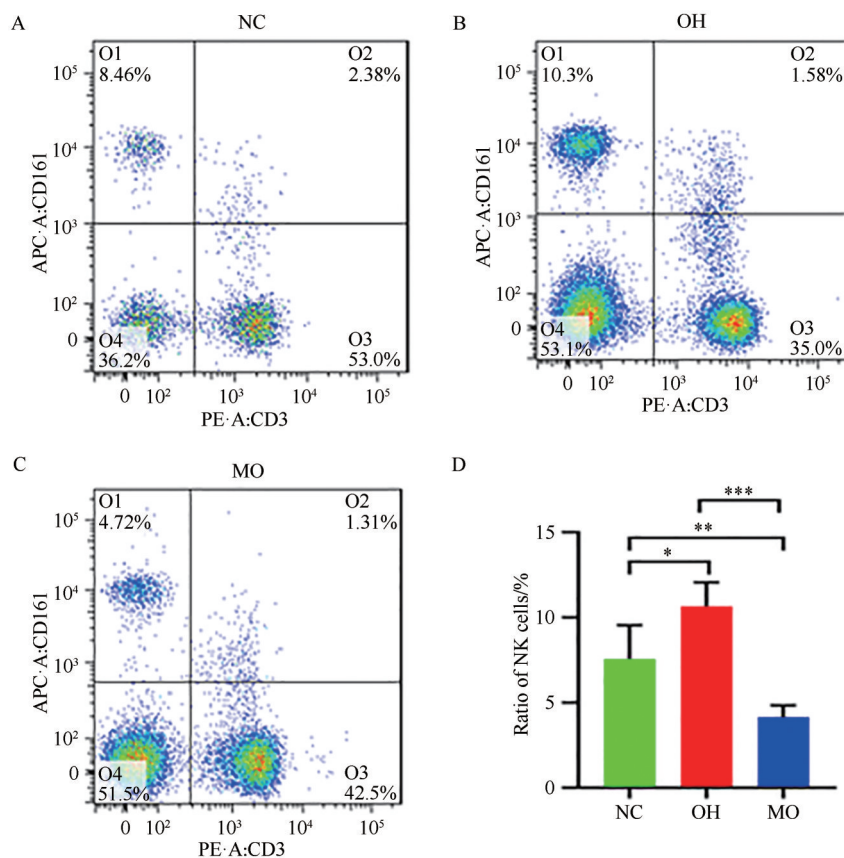


注: (A) 生理盐水; (B) 盐酸羟考酮; (C) 吗啡; (D) 三组中Treg细胞比例的统计结果图。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

Note: (A) Normal saline, (B) OH; (C) MO; (D) Statistical results of the proportion of Treg cells in the three groups. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

图3 盐酸羟考酮和吗啡对肝癌模型大鼠术后外周血免疫细胞中Treg细胞的影响

Fig. 3 The effects of oxycodone hydrochloride and morphine on Treg cells of peripheral blood in postoperative liver cancer model rats



注: (A)生理盐水; (B)盐酸羟考酮; (C)吗啡; (D)三组NK细胞比例的统计结果图。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

Note: (A) Normal saline, (B) OH; (C) MO; (D) Statistical results of the proportion of NK cells in the three groups. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图4 盐酸羟考酮和吗啡对肝癌模型大鼠术后NK细胞的影响

Fig. 4 The effects of oxycodone hydrochloride and morphine on NK cells of peripheral blood in postoperative liver cancer model rats

本研究首先利用药物诱导构建大鼠自发肝癌模型,术后埋入Alzet微量泵进行镇痛,通过检测摄食量、糖水消耗量及旷场实验比较吗啡和盐酸羟考酮的镇痛效果。结果显示,吗啡和盐酸羟考酮在镇痛方面效果相当。免疫逃逸是肿瘤的重要特征之一,是导致肿瘤进展和转移的主要原因。研究表明,Treg细胞可通过多种方式抑制抗肿瘤免疫,从而抑制肿瘤发生发展;在包括肝癌在内的多种恶性肿瘤中,Treg细胞的高度浸润提示患者有较差的生存率^[19]。NK细胞是人体免疫系统重要的效应细胞,可以极大程度杀伤肿瘤细胞^[12]。本研究通过流式细胞术测定大鼠外周血免疫细胞中Treg细胞和NK细胞比例,结果显示,盐酸羟考酮组大鼠外周血中Treg细胞比例低于吗啡组,而NK细胞比例高于吗啡组,提示综合考量镇痛效果和免疫效应,对于肝癌患者,盐酸羟考酮可能是比吗啡更好的围术期镇痛药物。考虑目前研究结果仅停留在动物模型阶段,因此,还需要通过大样本、多中心、随机对照临

床试验或回顾性临床研究观察盐酸羟考酮和吗啡对肝癌患者免疫反应和预后的影响。

参考文献

- [1] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040 [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1598-1606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021.
- [2] CAO M D, WANG H, SHI J F, et al. Disease burden of liver cancer in China: an updated and integrated analysis on multi-data source evidence [J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2020, 41(11): 1848-1858. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200306-00271.
- [3] HUERTA M Á, DE LA NAVA J, ARTACHO-CORDÓN A, et al. Efficacy and security of tetrodotoxin in the treatment of cancer-related pain: systematic review and meta-analysis [J]. *Mar Drugs*, 2023, 21(5): 316. DOI: 10.3390/md21050316.
- [4] CARACENI A, HANKS G, KAASA S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): e58-e68. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
- [5] SCHMIDT-HANSEN M, BENNETT M I, ARNOLD S, et al. Oxycodone for cancer-related pain [J]. *Cochrane Database*

- Syst Rev, 2022, 6(6): CD003870. DOI: 10.1002/14651858.CD003870.pub7.
- [6] GUO K K, DENG C Q, LU G J, et al. Comparison of analgesic effect of oxycodone and morphine on patients with moderate and advanced cancer pain: a meta-analysis [J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 132. DOI: 10.1186/s12871-018-0583-8.
- [7] CORLI O, FLORIANI I, ROBERTO A, et al. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV ‘real life’ trial on the variability of response to opioids [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6): 1107–1115. DOI: 10.1093/annonc/mdw097.
- [8] XIE G H, LI S Y, ZENG M, et al. Oxycodone is superior to morphine for pain relief following peroral oesophageal myotomy: a prospective, randomized, controlled trial [J]. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2022, 17(4): 624–633. DOI: 10.5114/wiitm.2022.118544.
- [9] YI X, LONG L, YANG C Z, et al. Maotai ameliorates diethylnitrosamine-initiated hepatocellular carcinoma formation in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93599. DOI: 10.1371/journal.pone.0093599.
- [10] WING K, SAKAGUCHI S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(1): 7–13. DOI: 10.1038/ni.1818.
- [11] O’BRIEN K L, FINLAY D K. Immunometabolism and natural killer cell responses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(5): 282–290. DOI: 10.1038/s41577-019-0139-2.
- [12] WU S Y, FU T, JIANG Y Z, et al. Natural killer cells in cancer biology and therapy [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 120. DOI: 10.1186/s12943-020-01238-x.
- [13] PLEIN L M, RITTNER H L. Opioids and the immune system—friend or foe [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(14): 2717–2725. DOI: 10.1111/bph.13750.
- [14] WODEHOUSE T, DEMOPOULOS M, PETTY R, et al. A randomized pilot study to investigate the effect of opioids on immunomarkers using gene expression profiling during surgery [J]. *Pain*, 2019, 160(12): 2691–2698. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001677.
- [15] ZHANG X L, YU H, XIONG Y Y, et al. Resveratrol down-regulates Myosin light chain kinase, induces apoptosis and inhibits diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1): 1940–1951. DOI: 10.3390/ijms14011940.
- [16] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [17] ZHOU B, WANG J H, YAN Z P, et al. Liver cancer: effects, safety, and cost-effectiveness of controlled-release oxycodone for pain control after TACE [J]. *Radiology*, 2012, 262(3): 1014–1021. DOI: 10.1148/radiol.11110552.
- [18] SUZUKI M, SAKURADA T, GOTOH K, et al. Correlation between the administration of morphine or oxycodone and the development of infections in patients with cancer pain [J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2013, 30(7): 712–716. DOI: 10.1177/1049909112469823.
- [19] OHUE Y, NISHIKAWA H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: can Treg cells be a new therapeutic target? [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(7): 2080–2089. DOI: 10.1111/cas.14069.

校稿: 李征 刘颖

本文引用格式: 杨洪敏, 吴安邦, 李贺, 等. 比较盐酸羟考酮和吗啡对肝癌模型大鼠术后镇痛效应和免疫细胞的影响[J]. *肿瘤药理学*, 2024, 14(2): 186–192. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.08.

Cite this article as: YANG Hongmin, WU Anbang, LI He, et al. Comparison of the effects of oxycodone hydrochloride and morphine on postoperative analgesia and immune cell in rats with liver cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(2): 186–192. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.08.