

文章编号: 1004-0374(2006)01-0000-00

## NMDA受体在痛觉过敏中的作用

陈菲, 方步武\*

(天津医科大学药理教研室, 天津 300070)

**摘要:** *N*-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA受体)是中枢神经系统中兴奋性递质谷氨酸受体的一种类型, 属于离子型受体。它涉及了体内许多复杂的生理和病理过程, 包括 wind-up、中枢敏化、长时程增强、外周敏化和内脏疼痛、细胞坏死和凋亡, 除此以外还参与了痛觉过敏的产生和维持。对 NMDA 受体在痛觉过敏中作用的探讨为研发新一代的镇痛药提供了广阔的思路和前景。

**关键词:** *N*-甲基-D-天冬氨酸受体; 痛觉过敏; 镇痛

中图分类号: R962 文献标识码: A

## Effects of NMDA receptors on hyperalgesia

CHEN Fei, FANG Bu-Wu

(Department of Pharmacology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**Abstract:** NMDA receptors are a subtype of excitatory transmitters-glutamate receptor in the central nervous system. They belong to ionotropic receptors and play an important role in many complex physiological and pathological processes, including wind-up, central sensitization, long-term potentiation, peripheral sensitization, visceral pain, cellular necrosis and apoptosis, as well as induction and maintenance of the hyperalgesia. Study on effects of NMDA receptors on hyperalgesia provides a wide strategy and prosperity for a novel class of analgesics.

**Key words:** NMDA receptors; hyperalgesia; analgesia

近几年来,临床上对由神经损伤或炎性损伤导致的痛敏现象日益重视,不同类型的镇痛药正在开发之中,而 *N*-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA受体)作为药物开发的靶点之一逐渐成为研究的焦点。以往研究表明,NMDA受体参与了体内许多复杂的生理和病理过程,不仅包括 wind-up 现象、中枢敏化、长时程增强、外周敏化和内脏疼痛<sup>[1]</sup>、细胞的坏死和凋亡<sup>[2]</sup>,而且还在痛敏的产生和维持方面起重要作用。

### 1 NMDA受体的组成及其亚单位的分布

NMDA受体是中枢神经系统中兴奋性递质谷氨酸受体的一种类型,属于离子型受体。NMDA受

体有 NR1、NR2A-D、NR3A-B 七种亚单位<sup>[3]</sup>。NMDA受体是由 NR1 和 NR2 或 NR3 组成的异聚体。其中 NR1 是必需的组分, NR2、NR3 则修饰了整个受体的功能特性。Monyer 等<sup>[4]</sup>认为传统的由 NR1 和 NR2A-D 亚单位组成的 NMDA 受体需要双重激动剂谷氨酸和甘氨酸的激活。NR3 类亚单位在 NMDA 受体复合物中起负性调节作用<sup>[5]</sup>。NR3A 和 NR1、NR2 亚单位的联合表达调节了 NMDA 受体的活性; NR3B 与 NR1 和 NR2A 联合表达时, NR3B 抑制了谷氨酸诱导的电流。

以原位杂交、免疫组织化学等技术进行研究表明 NR1 广泛分布于整个中枢神经系统的全部神经

收稿日期: 2005-08-01; 修回日期: 2005-09-21

作者简介: 陈菲(1980—),女,硕士研究生;方步武(1962—),男,博士后,副教授,博士生导师,\* 通讯作者。

元, 尤以海马、小脑皮质和嗅泡神经元密度最高; NR2A 几乎存在于整个脑组织; NR2B 分布于前脑, 海马 CA1 和 CA3 区的锥形细胞和 DG 颗粒细胞表现出很强的杂交信号<sup>[6]</sup>; NR2C 分布在小脑、丘脑和嗅泡; NR2D 主要分布于前脑、中脑和脑干结构; NR3A 主要分布于海马、皮质和中脑; NR3B 主要分布于脑干和脊髓的躯体运动神经元<sup>[3]</sup>。

## 2 NMDA受体与痛觉过敏

神经源性或炎性组织损伤可引起脊髓背角神经元兴奋性损伤, 形成中枢敏化, 临床常表现为痛阈减低(如痛敏)和去抑制现象(如异常痛)。研究表明, NMDA 受体的激活在痛敏的产生和维持中发挥着重要的作用。在辣椒素诱导的机械性和热痛敏中, 鞘内注射 NMDA 受体非竞争性拮抗剂 MK-801 可以明显减轻机械性痛敏和热痛敏<sup>[7]</sup>。肌肉注射 NMDA 受体竞争性拮抗剂 AP-5 可以剂量依赖地减弱完全弗氏佐剂(CFA)诱导的肌肉痛觉过敏<sup>[8]</sup>。

## 3 NMDA受体与Mg<sup>2+</sup>的关系

正常情况下, 一定量的Mg<sup>2+</sup>的存在阻断了NMDA受体的激活。Mayer等<sup>[9]</sup>认为当受到短时的疼痛刺激时, NMDA受体没有被激活是因为通道被生理水平的Mg<sup>2+</sup>阻断了。Mayer和Westbrook<sup>[10]</sup>发现当刺激的频率超过阈值时, 电压依赖的Mg<sup>2+</sup>对NMDA受体的阻断消失, 受体被激活。刚出生的大鼠CA1区锥形细胞的NMDA受体对Mg<sup>2+</sup>的阻断高度敏感, 而Mg<sup>2+</sup>的阻断的电压依赖性是在发展变化的。在大鼠出生后1~4天, Mg<sup>2+</sup>的这种阻断作用受去极化的影响很微弱, 而第5天之后电压依赖性就明显了。NMDA受体功能的这种变化可能是其亚单位组成变化的结果, 也可能是NR2D亚单位的下调所致。Dubray<sup>[11]</sup>等在给予大鼠7天无镁的食物后发现, 与对照组比这些缺乏镁的大鼠表现出明显的嘶叫阈降低。三种剂量的MK-801明显地逆转了这种痛敏, 且呈剂量依赖性。对Mg<sup>2+</sup>缺乏的大鼠鞘内注射MgSO<sub>4</sub>产生了剂量依赖的抗痛敏的效应, 表明Mg<sup>2+</sup>缺乏导致的痛敏是可逆转的, 并且证实了Mg<sup>2+</sup>缺乏导致的痛敏中NMDA受体的参与<sup>[12]</sup>。Nowak等<sup>[13]</sup>通过膜片钳技术分析神经元对谷氨酸的反应, 发现在无Mg<sup>2+</sup>的情况下, L-谷氨酸, L-天冬氨酸和NMDA使阳离子通道开放并且无电压依赖性。Mg<sup>2+</sup>存在的情况下, 通道开放率降低了。这两种效应随着超极化迅速增强。所以, NMDA受体相关的电压依赖性的传导可能是电压依赖性的Mg<sup>2+</sup>阻断的结果。在离体

大鼠海马神经元中, 用膜片钳技术研究Mg<sup>2+</sup>、四烷基铵化合物、9-氨基吡啶对NMDA受体的阻断作用, 发现这些阻断剂和受体的亲和力不仅依赖于解离常数K<sub>d</sub>, 而且还和阻断剂结合位点的数量, 阻断剂与NMDA受体通道门控结构的相互作用有关<sup>[14]</sup>。

研究表明, Mg<sup>2+</sup>作用位点在对膜电场变化敏感的NMDA受体-通道深部。在5种已被克隆的NMDA受体亚基中, 构成通道内壁的第二跨膜区都有一个Asn残基。现已确定NR1的Asn598主要影响NMDA受体对Ca<sup>2+</sup>的通透性, 而NR2A的Asn595、NR2B的Asn589及NR2C的Asn593则和Mg<sup>2+</sup>的阻滞作用密切相关。这些残基若用Gln取代, 突变型受体对Ca<sup>2+</sup>通透性和对Mg<sup>2+</sup>的敏感性都明显减小, 说明Mg<sup>2+</sup>作用位点在这些残基附近。另外, 在脑干三叉神经核的神经元, 激活蛋白激酶C(PKC)增强NMDA受体通道活动的机制是削弱Mg<sup>2+</sup>的阻滞作用。

## 4 NMDA受体在痛敏中的信号传导机制

NMDA受体在痛敏中激活的信号传导通路包括对PKC的激活, 对NO-cGMP通路的激活以及脊髓锰过氧化物歧化酶的硝化失活<sup>[15]</sup>等。

### 4.1 PKC的激活

在痛敏中, 外周组织损伤或炎症反应可通过激活A<sub>δ</sub>纤维和C纤维, 在脊髓背角大量释放谷氨酸(Glu)和P物质(SP)。Glu可直接激活突触后膜的NMDA受体, 除引起Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>通透性增加外, 还可使Ca<sup>2+</sup>通透性增加, 导致Ca<sup>2+</sup>大量进入细胞内, 激活了胞内Ca<sup>2+</sup>依赖的PKC; 而SP激活突触后膜的NK-1受体后, 通过G蛋白活化磷脂酶C(PLC), 在PLC的作用下磷脂酰肌醇(PI)水解生成三磷酸肌醇(IP<sub>3</sub>)和二酰甘油(DG), DG可直接激活PKC, IP<sub>3</sub>则可通过促使Ca<sup>2+</sup>释放间接激活PKC。PKC被激活后从胞浆转位至胞膜磷酸化NMDA受体, 使NMDA受体兴奋性升高和Ca<sup>2+</sup>内流增加, 而二者都可进一步活化PKC, 从而形成一种正反馈。绝大多数实验表明PKC可改变Mg<sup>2+</sup>对NMDA受体的阻断作用, 调节通道的活性<sup>[16]</sup>。但是, PKC对Mg<sup>2+</sup>阻断NMDA电流的效应是因神经元所在部位不同而有所变化的。在海马神经元, PKC没有改变NMDA受体对Mg<sup>2+</sup>的亲和力, 也不改变电压依赖的NMDA电流。在卵母细胞中, 佛波酯(PKC激动剂)使Mg<sup>2+</sup>与NMDA受体的亲和力降低了大约1/2。在三叉神经背角神经元, PKC导致了Mg<sup>2+</sup>依赖和非Mg<sup>2+</sup>依赖的NMDA电流的增强。所谓Mg<sup>2+</sup>依赖的电流增强涉及了NMDA受体对Mg<sup>2+</sup>亲和力的降低, 也就

是绝大多数实验观察到的PKC的效应。在脊髓背角神经元,PKC也引起了 $Mg^{2+}$ 依赖的NMDA电流的增强。在这些实验中PKC效应之所以不同的原因之一是在中枢神经系统的不同部位NMDA受体亚单位的表达有所不同<sup>[17]</sup>。PKC调节NMDA受体通道功能的机制之一是直接磷酸化NMDA受体,导致受体性质的改变。研究表明PKC增强NR2B/NR1 NMDA受体通道的电流是通过直接磷酸化NR2B末端的特定的丝氨酸残基S1303和S1323来实现的<sup>[18]</sup>。另一种机制是PKC通过激活酪氨酸激酶信号级联反应而间接实现增强NMDA的效应。NR2B的酪氨酸磷酸化被PKC抑制剂chelerythrine所阻断,证实了PKC的参与<sup>[19]</sup>。NMDA受体的亚单位被酪氨酸蛋白激酶Src或Trk磷酸化,此被认为可以提高受体通道的活性。在给予角叉菜胶和白陶土混合物之前或炎症发生后鞘内注射对Src和Trk都有很高亲和力的选择性的PTK抑制剂Lavendustin A或非竞争性NMDA受体拮抗剂MK-801均可抑制机械性痛敏。联合给予Lavendustin A和NMDA能明显减少自发疼痛行为并抑制NMDA诱导的痛敏<sup>[20]</sup>。最近的研究证实NR2B亚单位的C末端的七个酪氨酸残基被Src酪氨酸激酶家族的Fyn磷酸化。Tyr1472可能是主要的Fyn介导的磷酸化部位<sup>[21]</sup>。Src酪氨酸激酶家族由PYK2-CAK通路所激活,这条通路对细胞内 $Ca^{2+}$ 的增加很敏感。然而,PKC增强NMDA受体的分子机制还不十分明确。

#### 4.2 NO-cGMP通路的激活

一氧化氮(NO)作为第二信使和神经递质,与神经源性疼痛密切相关,既可致痛,涉及阿片、L-谷氨酸、cGMP、P物质和花生四烯酸等多种信使分子,影响痛觉传导,又可参与痛觉信息的中枢处理,调制神经元的兴奋性,增强突触联系,增加人和动物对疼痛的敏感性。以往的研究证实NO在通过激活可溶性的鸟苷酸环化酶从而易化cGMP的形成过程中起了重要的局部细胞间信号传递的作用。NMDA受体被激活后, $Ca^{2+}$ 内流增加,磷脂酰肌醇通路中的三磷酸肌醇动员胞内钙库释放 $Ca^{2+}$ ,使胞内 $Ca^{2+}$ 浓度明显增加, $Ca^{2+}$ 和钙调蛋白(CaM)结合成有活性的 $Ca^{2+}$ /CaM复合物后激活一氧化氮合酶(NOS),产生NO。NO作为气体分子扩散出神经元而激活鸟苷酸环化酶(GC),刺激了环磷酸鸟苷(cGMP)的生成。cGMP通过激活cGMP依赖的蛋白激酶而调节许多胞内过程,包括 $K^+$ 通道的直

接激活和 $Ca^{2+}$ 电流的增加等从而产生一系列生物效应。Meller等<sup>[22]</sup>研究表明鞘内注射L-精氨酸可产生快速、短暂的剂量依赖性的热痛敏,这种热痛敏的时程、幅度都与NMDA所诱发的热痛敏相似,并且NMDA受体的激活所引起的痛敏可被NOS抑制剂NG-硝基-L-精氨酸甲酯所阻断。这些现象提示NO在NMDA受体激活所导致的痛敏中发挥作用。Yamamoto和Shimoyama的<sup>[23]</sup>实验证实预先给予NOS抑制剂N-硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME)或NO清除剂血红蛋白(Hb)延迟了慢性神经损伤大鼠的热痛敏的进展,表明NO在热痛敏中发挥了作用。鞘内给予一氧化氮释放复合物-18(NOC-18)加速了大鼠坐骨神经结扎后热痛敏的进展。NOC-18产生的这种效应被Hb消除,但不受L-NAME和MK-801的影响,表明NO在神经损伤的痛敏的快速进展中起重要作用,但除NO-cGMP通路外可能还有其他通路涉及了脊髓中伤害性感受过程的易化。

#### 4.3 过氧化物介导的通路

研究表明过氧化物是一个新的痛敏的介导者,并且由此发现了一个调节痛敏效应的新通路,即过氧化物介导的硝化和脊髓锰超氧化物歧化酶(MnSOD)的失活。拟超氧化物歧化酶类药M40403阻断了由足垫注射角叉菜胶导致的炎症和痛敏,并且M40403的抗痛敏效应不能被纳洛酮所逆转,从而排除了阿片通路的参与<sup>[24]</sup>。大鼠鞘内给予NMDA导致了时间依赖的热痛敏。用M40403除去过氧化物使NMDA介导的痛敏消失,因此NMDA导致的热痛敏是通过脊髓过氧化物的释放介导的。在接近达到痛敏峰值时,脊髓内源性的MnSOD被硝化了,而这种酶在正常情况下能很好地控制过氧化物的水平。生化分析表明硝化的MnSOD失去了清除过氧化物的能力<sup>[15]</sup>。M40403抑制了过氧化物的外周(通过释放与炎症和伤害性感受有关的细胞因子)和中枢(通过过氧亚硝酸根的形成和随后脊髓MnSOD的硝化失活)效应,从而保持了MnSOD的活性,抑制了痛敏<sup>[24]</sup>。MnSOD被硝化失活的机制目前认为主要是NMDA受体激活后使胞内 $Ca^{2+}$ 内流增加,导致过氧化物的产生,而过氧化物又介导了过氧亚硝酸根(ONOO<sup>-</sup>)的形成,使MnSOD硝化失活而产生痛敏。导致蛋白质硝化的通路目前认为主要是通过ONOO<sup>-</sup>,其反应产物为过氧化物和NO。ONOO<sup>-</sup>是生物学上唯一已知的能通过硝化关键的酪氨酸残基在MnSOD中形成二酪氨酸,从而使MnSOD失活

的氧化剂<sup>[25]</sup>。

## 5 展望

迄今对 NMDA 受体激活后产生痛敏的研究较多,虽然有一些具体环节尚不清楚,如怎样磷酸化 S<sub>1303</sub> 和 S<sub>1323</sub> 导致 NMDA 电流增加等。但是 NMDA 受体的研究给镇痛药的研发提供了广阔的思路和前景:(1) ketamine, 非竞争性 NMDA 受体拮抗剂,在麻醉剂量以下即可产生镇痛作用。因为它是苯环己哌啶的类似物,所以有拟精神病的不良反应,如幻觉,尤其易发生在成人。它的拟精神病的不良反应可能与 NR2B 亚单位有关<sup>[26]</sup>。但是,大多数报道表明 ketamine 在麻醉剂量以下没有或者仅有轻微的拟精神病的不良反应。ketamine 已经被 FDA 批准可以静脉或肌肉给药<sup>[27]</sup>。(2) dextromethorphan, NMDA 受体拮抗剂,对创伤所造成的神经痛可以产生明显的镇痛作用,但是个体之间差异较大,代谢产物 dextrorphan 可能在镇痛中起主要作用。头晕目眩是主要的不良反应<sup>[28]</sup>。但是也有临床试验表明 Dextromethorphan 与阿片类药物合用没有任何临床意义<sup>[29]</sup>。(3) 镁,类似非竞争性 NMDA 受体拮抗剂,临床试验表明鞘内注射硫酸镁与芬太尼的镇痛时间比单独使用芬太尼的长,并且没有增加相关的不良反应<sup>[30]</sup>。当然,这些药物在临床上的应用还需要进一步的研究和证实。PKC 抑制剂、NOS 抑制剂、拟 SOD 类药虽然目前临床上的研究报道少见,但是也为新一代的镇痛药的开发提供了契机。

## [参 考 文 献]

- [1] Gaudreau G A, Plourde V. Involvement of *N*-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors in a rat model of visceral hypersensitivity. *Behav Brain Res*, 2004, **150**(2): 185~189
- [2] McInnis J, Wang C, Anastasio N, *et al*. The role of superoxide and nuclear factor-kappa B signaling in *N*-methyl-D-aspartate-induced necrosis and apoptosis. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, **301**(2): 478~487
- [3] Hatterton J E, Awobuluyi M, Premkumar L S, *et al*. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. *Nature*, 2002, **415**(6873): 793~798
- [4] Monyer H, Sprengel R, Schoepfer R, *et al*. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. *Science*, 1992, **256**(5060): 1217~1221
- [5] Nishi M, Hinds H, Lu H P, *et al*. Motoneuron-specific expression of NR3B, a novel NMDA-type glutamate receptor subunit that works in a dominant-negative manner. *J Neurosci*, 2001, **21**(23): RC185: 1~6
- [6] Charton J P, Herkert M, Becker C M, *et al*. Cellular and subcellular localization of the 2B-subunit of the NMDA receptor in the adult rat. *Brain Res*, 1999, **816**: 609~617
- [7] Soliman A C, Yu J S, Coderre T J. mGlu and NMDA receptor contributions to capsaicin-induced thermal and mechanical hypersensitivity. *Neuropharmacology*, 2005, **48**(3): 325~332
- [8] Ro J Y, Nies M, Zhang Y. The role of peripheral *N*-methyl-D-aspartate receptors in muscle hyperalgesia. *Neuroreport*, 2005, **16**(5): 485~489
- [9] Mayer M L, Westbrook G L, Guthrie P B. Voltage-dependent block by Mg<sup>2+</sup> of NMDA responses in spinal cord neurons. *Nature*, 1984, **309**(5965): 261~263
- [10] Mayer M L, Westbrook G L. Permeation and block of *N*-Methyl-D-Aspartic acid receptor channels by divalent cations in mouse cultured central neurons. *J Physiol*, 1987, **394**: 501~527
- [11] Dubray C, Alloui A, Bardin L, *et al*. Magnesium deficiency induces an hyperalgesia reversed by the NMDA receptor antagonist MK801. *Neuroreport*, 1997, **8**(6):1383~1386
- [12] Begon S, Pickering G, Eschaliier A, *et al*. Role of spinal NMDA receptors, protein kinase C and nitric oxide synthase in the hyperalgesia induced by magnesium deficiency in rats. *Br J Pharmacol*, 2001, **134**(6): 1227~1236
- [13] Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, *et al*. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 1984, **307**(5950): 462~465
- [14] Sobolevskii A I, Khodorov B I. Blocker studies of the functional architecture of the NMDA receptor channel. *Neurosci Behav Physiol*, 2002, **32**(2): 157~171
- [15] Muscoli C, Mollace V, Wheatley J, *et al*. Superoxide-mediated nitration of spinal manganese superoxide dismutase: a novel pathway in *N*-methyl-D-aspartate-mediated hyperalgesia. *Pain*, 2004, **111**(1-2): 96~103
- [16] Guo H, Huang L Y. Alteration in the voltage dependence of NMDA receptor channels in rat dorsal horn neurones following peripheral inflammation. *J Physiol*, 2001, **537**(Pt 1): 115~123
- [17] Culll-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol*, 2001, **11**(3): 327~335
- [18] Liao G Y, Wangner D A, Hsu M H, *et al*. Evidence for direct protein kinase-C mediated modulation of *N*-Methyl-D-aspartate receptor current. *Mol Pharmacol*, 2001, **59**(5): 960~964
- [19] Guo W, Zou S, Guan Y, *et al*. Tyrosine phosphorylation of the NR2B subunit of the NMDA receptor in the spinal cord during the development and maintenance of inflammatory hyperalgesia. *J Neurosci*, 2002, **22**(14): 6208~6217
- [20] Sato E, Takano Y, Kuno Y, *et al*. Involvement of spinal tyrosine kinase in inflammatory and *N*-Methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia in rats. *Eur J Pharmacol*, 2002, **468**(3): 191~198
- [21] Nakazawa T, Komai S, Tezuka T, *et al*. Characterization of fyn-mediated tyrosine phosphorylation sites on GluRε2 (NR2B) subunit of the *N*-Methyl-D-aspartate receptor. *J Biol Chem*, 2001, **276**(1): 693~699
- [22] Meller S T, Cummings C P, Traub R J, *et al*. The role of nitric oxide in the development and maintenance of the hyperalgesia produced by intraplantar injection of carrageenan in the

- rat. *Neurosci*, 1994, **60**(2): 367~374
- [23] Yamamoto T, Shimoyama N. Role of nitric oxide in the development of thermal hyperesthesia induced by sciatic nerve constriction injury in the rat. *Anesthesiology*, 1995, **82**(5): 1266~1273
- [24] Wang Z Q, Porreca F, Cuzzocrea S, *et al*. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, **309**(3): 869~878
- [25] Macmillan-Crow L A, Cruthirds D I. Manganese superoxide dismutase in disease. *Free Radic Res*, 2001, **34**(4): 325~336
- [26] De Vry J, Jentsch K R. Role of the NMDA receptor NR2B subunit in the discriminative stimulus effects of ketamine. *Behav Pharmacol*, 2003, **14**(3): 229~235
- [27] Kronenberg R H. Ketamine as an analgesic: parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2002, **16**(3): 27~35
- [28] Carlsson K C, Hoem N O, Moberg E R, *et al*. Analgesic effect of dextromethorphan in neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, **48**(3): 328~336
- [29] Galer B S, Lee D, Ma T, *et al*. MorphiDex (morphine sulfate/dextromethorphan hydrobromide combination) in the treatment of chronic pain: three multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trials fail to demonstrate enhanced opioid analgesia or reduction in tolerance. *Pain*, 2005, **115**(3): 284~295
- [30] Buvanendran A, Mccarthy R J, Kroin J S, *et al*. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*, 2002, **95**(3): 661~666

