

阿片类物质成瘾相关情况的研究进展

刘 鹏 李 萍 杜洪霞 魏 明

西安医学院基础医学部药理学与毒理学教研室,陕西西安 710021

[摘要] 药物成瘾为一种复发性、慢性的脑疾病,对于药物成瘾的生物学机制认知已经成为了开发有针对性及有效性治疗手段的迫切要求。阿片类物质在其应用过程中不可避免地会产生成瘾性,这是其主要局限性之一。本文从阿片物质分类、阿片受体、滥用的现状及治疗手段、成瘾的遗传易感性、吗啡成瘾相关的重要脑区及神经环路,五个方面对阿片类物质成瘾进行概述并归纳整理现有研究的新发现,以期帮助研究人员对阿片类物质成瘾形成初步、整体的认识。

[关键词] 阿片类物质;药物成瘾;遗传易感性;成瘾神经环路

[中图分类号] R749.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-7210(2022)03(a)-0055-05

Research progress in opioid addiction related conditions

LIU Peng LI Ping DU Hongxia WEI Ming

Department of Pharmacology and Toxicology, Institute of Basic Medicine Science, Xi'an Medical University, Shaanxi Province, Xi'an 710021, China

[Abstract] Drug addiction is a kind of recurrent and chronic brain disease, and the recognition of the biological mechanism of drug addiction has become an urgent requirement to develop targeted and effective treatment methods. One of the major limitations of opioids is that opioids are inevitably addictive in their application. This article provides an overview of opioid addiction and summarizes the new findings of existing researches from five aspects: opioid classification, opioid receptors, current status and treatment of drug abuse, genetic susceptibility to addiction, important brain regions and neural circuits related to Morphine addiction, in order to help researchers to form a preliminary, overall understanding of opioid addiction.

[Key words] Opioids; Drug addiction; Genetic susceptibility; Addiction neural circuitry

阿片是未完全成熟的罂粟果汁浆的干燥产物,应用历史悠久。来自古希腊的证据表明,阿片有多种使用方式,包括吸入、栓剂、外敷等。《本草纲目》中,记载了罂粟的种植、罂粟芽和种子的食用状况。阿片类物质是指任何天然的、半合成的或是合成的,能使机体产生类似于吗啡效应的一类物质,包括天然的阿片、吗啡、可待因,半合成的如海洛因,全合成的如哌替啶、美沙酮等^[1]。

1 阿片类物质的分类及其特性

阿片中含有二十多种生物碱,阿片类物质有许多分类方法。常用的分类方法见表 1^[1]。

2 阿片受体及其亚型

阿片受体是一组抑制性 G 蛋白偶联受体,与生长抑素受体约 40% 相同,广泛分布于大脑、脊髓、外周神经元和消化道^[2]。

在 20 世纪 50 年代,吗啡和相关阿片类药物通过与特定受体相互作用引起镇痛被提出。Martin 等^[3]证明一系列阿片类药物在体内显示出不同的药理活性

特征时,提供了多种阿片受体存在的证据。他们提出阿片类药物可以激活 3 种不同类型的受体,称为 μ 、 κ 和 σ ,典型的激动剂为吗啡,酮环佐辛和 N-烯丙基奥佐他滨(又称 SKF10047)。而后续研究表明 σ 受体不再被认为是阿片受体,因为其既不显示阿片类受体的立体选择性特征,也没有对阿片类拮抗剂的拮抗效应,然而术语“ σ -受体”仍在使用,用以描述 N-甲基-D-天冬氨酸受体复合物中苯环利定的结合位点^[2]。随着第一个内源性阿片受体配体[甲硫氨酸]-脑啡肽和[亮氨酸]-脑啡肽的发现, δ -受体被鉴定出来^[2]。后来,学者鉴定了编码“孤儿(orphan)”受体的 cDNA,其与经典阿片受体具有高度同源性(> 60%)^[4],该受体被接受为阿片受体“家族”的成员,最初被称为类阿片受体。

阿片受体的术语经过了数次修订。最初,受体是由首先发现者定义,使用希腊字母 μ 、 δ 和 κ 。随后,根据国际麻醉品研究会的建议, μ 阿片受体(mu opioid receptor, MOR)、 δ 阿片受体(delta opioid receptor, DOR)、 κ 阿片受体(kappa opioid receptor, KOR)和痛敏肽/孤啡肽受体(nociceptin/orphanin FQ receptor, NOR)的命名方式被接受。基于药理学数据,近年来提出了其他

[基金项目] 陕西省高校科协青年人才托举计划项目(2020 0315);西安医学院博士科研启动基金项目(2020DOC15)。

表1 常见阿片类药物分类方法

| 分类依据 | 分类 | 举例 |
|-------------------|--------------------|----------------------------------|
| 物质来源分类法 | 阿片类药物 | 来源于罂粟的天然阿片类生物碱,如吗啡和可待因等 |
| | 阿片样物质 | 可激活阿片受体的化学物质,包括阿片制剂、合成和半合成阿片类药物等 |
| 化学结构分类法 | 阿片生物碱及其衍生物 | 包括阿片类生物碱及其半合成衍生物 |
| | 苯哌啶衍生物 | 哌替啶 |
| | 二苯丙胺衍生物 | 美沙酮 |
| | 吗啡喃类衍生物 | 左吗喃 |
| | 苯唑吗啡烷衍生物 | 喷他佐辛 |
| 对阿片受体作用性质分类法 | 阿片受体激动剂 | 吗啡 |
| | 阿片受体部分激动剂 | 丁诺啡 |
| | 阿片受体阻断剂 | 纳洛酮和纳曲酮 |
| 阿片类药物医疗用途和成瘾潜能分类法 | 无医疗用途、高成瘾性阿片类药物 | 海洛因 |
| | 有医疗用途、高成瘾性阿片类药物 | 吗啡 |
| | 有医疗用途、中等程度成瘾性阿片类药物 | 可待因 |
| | 有医疗用途、低成瘾性阿片类药物 | 镇痛新 |

类型的新型但表征不佳的阿片受体;这些受体包括 ϵ -、 ι -、 λ -和 ζ -受体,不过他们所受到的关注度并不高。

MOR、DOR、KOR 亚型各自在大脑区域具有独特的效果和特定的分布^[2]。下表列出了3种经典的阿片受体的中枢定位、效应、内源性配基与激动药代表(表2)^[5]。

表2 3种经典的阿片受体

| 类别 | 中枢定位 | 效应 | 内源性配基与激动药代表 |
|----------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| μ | 大脑皮层、丘脑、导水管周围灰质、延髓腹内侧 | 脊髓上镇痛、心率减慢、呼吸抑制、依赖性 | β -内啡肽、吗啡、哌替啶 |
| κ | 下丘脑和导水管周围灰质 | 脊髓镇痛、缩瞳、镇静、轻度呼吸抑制 | 强啡肽、喷他佐辛 |
| δ | 基底神经节(脑桥核、杏仁核) | 调控 μ 受体活性脑啡肽 | 脑啡肽、布托啡诺 |

会经济发展,造成巨大的社会负担^[6]。

180.1 万名现有吸毒人员中,滥用阿片类毒品 73.4 万名,占现有吸毒人员总数的 40.8%^[6-7]。近年来,由于全球疫情防控带来的失业率上升,使更多的贫困和弱势群体转向吸毒或从事毒品犯罪活动,成瘾治疗一直作为国家公共卫生的主要课题之一^[6]。

药物治疗可缓解戒断症状,减少对药物的渴求感,帮助患者保持停药状态。用于治疗阿片类成瘾者的药物可分为三类:完全激动剂、部分激动剂和拮抗剂^[8]。美沙酮,是 MOR 的完全激动剂,可减少使用者的戒断和渴求症状,可降低其复吸的可能性。部分激动剂如丁丙诺啡,作为美沙酮的替代品,使用丁丙诺啡的患者通常不会发生呼吸抑制和欣快感。纳洛酮和纳曲酮是靶向所有阿片受体亚型的拮抗剂。纳洛酮对 MOR 的亲和力最高,用于对抗阿片类药物过量患者的呼吸、精神抑制。纳曲酮靶向 MOR 和 KOR,长期注射用纳曲酮用于减少海洛因的使用。上述药物治疗手段,与精神社会疗法联合,可以有效地对抗阿片成瘾。不幸的是,这些药物疗法有局限性,如依从性较差等。

3 阿片滥用的现状及治疗手段

阿片类药物通常用于控制疼痛,减少咳嗽或缓解腹泻。然而,用药过程中常会产生依赖性 or 成瘾性。2021 年 7 月份发布的《2020 年中国毒品形势报告》显示,截至 2020 年底,中国现有吸毒人员 180.1 万名,占全国人口总数的 0.13%,严重危害着人民健康及社

此外,现有的药物治疗不能改善成瘾的关键环节,如强大的条件性联想(如线索、应激、药物本身)引起的复吸^[9]。对于药物成瘾的生物学机制认知已经成为了开发有针对性及有效性治疗手段的迫切要求。

4 阿片成瘾的遗传易感性

通常认为遗传因素及环境因素两者共同决定阿片类药物依赖的发生^[10]。了解阿片成瘾的易感基因对于开发潜在的新型治疗靶点至关重要,同时也可能揭示阿片成瘾风险的遗传学生物标志物,为临床实践提供帮助^[10]。

编码内源性阿片系统组分的基因是用于阿片成瘾遗传学关联研究的天然候选基因。奖赏相关环路中,阿片受体参与调节多巴胺及血清素的释放,除此之外内源性阿片系统还与其他神经递质系统相互作用,包括去甲肾上腺素能、谷氨酸能和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能系统。这些神经递质系统的组分包括多种受体、膜转运蛋白和生物合成酶。编码这些组分的基因中的变体可能导致阿片类药物的下游效应改变,致使成瘾倾向的改变;因此,许多

研究已经分析了这些变体与阿片成瘾的潜在关联^[11]。另一方面,随着药物治疗的开展,不同个体对于治疗的反应并不相同,这也与遗传因素有关。部分遗传关联研究已证明^[12-16]的与阿片成瘾相关的基因及其变体如表 3 所示。

表 3 与阿片成瘾相关的基因及其变体

| 基因 | 变异 | 参考文献 |
|--------|-------------------------------|--|
| OPRM1 | A118G(rs1799971) | Al-Eitan 等 ^[12] |
| OPRK1 | rs3802279、rs963549 | Zhang 等 ^[13] |
| HTR1B | rs6297、rs6296、130056、130058 | Cao 等 ^[14] |
| GRIN2A | rs6497730、rs1650420 | Levrán 等 ^[15] |
| GAD1 | rs2058725、rs1978340、rs2241164 | Levrán 等 ^[15] 、Chen 等 ^[16] |

5 吗啡成瘾相关的重要脑区及神经环路

吗啡是阿片类药物,在吗啡依赖和戒断的背景下,已经确定了几个关键的神经解剖学基质,特别是皮质纹状体通路边缘亚通路内的相互连接。这些脑区对于吗啡成瘾的影响各有侧重而且并不孤立,常以神经环路的形式联合,参与吗啡成瘾的调控^[17]。

5.1 腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA)

VTA 位于中脑底部中线附近,其内的神经元投射到大脑诸多区域,作为投射到皮质和边缘区域的多巴胺神经元的主要来源,在成瘾的认知学习和动机奖赏方面起着重要作用^[18]。Van Ree 和 de Wied 首次证明 VTA 内给予阿片类药物受体激动剂可以诱导大鼠的自我给药行为^[19]。VTA 富含 MOR,并且 VTA 内注射 MOR 拮抗剂可显著降低吗啡诱导的条件性位置偏爱 (conditioned place preference, CPP)^[20]。VTA 向伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 的 GABA 能中型多棘神经元 (medium spiny neurons, MSNs) 发送密集的多巴胺能投射。而长期使用阿片类药物可激活 VTA 中的多巴胺能神经元,导致其释放至 NAc 的多巴胺增多,这在阿片类药物奖赏中起重要作用^[20]。VTA 向其他脑区输出多巴胺能神经投射的同时,也接受来自吻内侧被盖核 (rostromedial tegmental nucleus, RMTg) 和 NAc 等脑区的 GABA 能神经投射,这些投射参与 VTA 内多巴胺能神经元活动的调节^[20]。在急性吗啡给药及戒断期间,大鼠 VTA 多巴胺能神经元通过去除来自 RMTg 的 GABA 能抑制而被激活^[20],而光遗传学方法刺激小鼠 VTA 内的 GABA 能输入则可以明显抑制 VTA 多巴胺能神经元的活动,并诱导条件性位置厌恶^[21]。然而, GABA 能神经输入对 VTA 多巴胺能神经元的影响及如何调节吗啡依赖状态仍有待确定。

5.2 NAc

NAc 是基底前脑延伸到下丘脑视前区的区域,其含有与边缘系统和下丘脑等脑区的广泛联系,是成瘾

药物的主要作用目标^[22]。NAc 分为两个主要功能区:NAc 壳 (NAc shell, NAcs) 和 NAc 核 (NAc core, NAcc), 都涉及药物成瘾和药物记忆重建,但他们在这些过程中具有不同的功能^[22]。例如,有研究报道,慢性吗啡暴露会引起 NAc 内树突棘密度的改变,特别是在 NAcs 中^[23]。吗啡 CPP 戒断 1 周后,NAcs 中神经元的兴奋性增加,但 NAcc 中没有^[24]。NAc 中的 MOR 主要表达于多巴胺 D1 型神经元,参与调节吗啡的奖赏效应及觅药行为^[17]。NAc 中的神经元主要是 MSNs, 其主要包含 D1 型及或 D2 型多巴胺受体;NAc 其余细胞还含一些胆碱能和 GABA 能中间神经元^[17]。CPP 形成后 NAc 内注射 D1 型和 D2 型拮抗剂缩短了消退期,表明在消退期,NAc 内多巴胺受体的存在对维持吗啡奖赏特性起着重要作用^[25]。

5.3 前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC)

PFC 是位于前额叶的皮质区域,在动机相关记忆的处理中很重要,并且长期以来被认为与吗啡相关的联想记忆的表达相关联^[24]。已有的研究表明,阻断 PFC 的活性会降低吗啡的奖赏效果,并且在吗啡戒断期 PFC 内的锥体神经元的兴奋性降低^[24]。PFC 中的神经元也表达相当数量的 MOR,可作为吗啡的直接靶标, PFC 内的多巴胺受体对吗啡成瘾有着调节作用,其内的 D1 受体激活会阻止了多巴胺奖赏效应的增强,并且阻止了恐惧记忆的回忆,而 D4 受体激活的效应则与之相反^[26]。PFC 与 VTA 和 NAc 存在着密切的联系,这构成了中脑皮质边缘多巴胺通路的神经基础^[17]。PFC 的神经元投射到 VTA 内的多巴胺能和 GABA 能神经元,并双向调节多巴胺能神经元的活动^[17]。VTA 向 PFC 发送多巴胺能投射,而 PFC 也向 VTA 和 NAc 发送谷氨酸能投射,一些研究表明 VTA-PFC 环路涉及吗啡奖赏作用^[17]。例如,PFC 和 VTA 之间的谷氨酸能系统在谷氨酸释放和吗啡成瘾过程中有着重要作用, PFC 的毁损可导致 VTA 中谷氨酸释放的下降^[27]。

5.4 海马 (hippocampus, HIP)

HIP 是边缘系统的一部分,因其在学习和记忆形成中的作用而闻名,在短期记忆到长期记忆信息的巩固及导航的空间记忆中起着重要作用^[28]。早期的研究多关注 HIP 在记忆过程中的相关机制作用,而非其成瘾功能。事实上,HIP 与成瘾相关记忆和药物奖赏体验的形成有着深刻联系,并且与许多涉及成瘾的大脑区域有交互联系,例如杏仁核、PFC、VTA 和 NAc 等^[17]。HIP 内的多巴胺受体参与吗啡成瘾记忆的唤醒,对于已建立吗啡 CPP 的大鼠,其 HIP 的齿状回内注射多巴胺受体拮抗剂则可减低 CPP 的复吸点燃^[29]。HIP 内

表观遗传学相关的转录调控机制也被认为参与吗啡成瘾,如在吗啡自我给药大鼠模型中,在HIP的CA1区内一种新DNA甲基转移酶3a(DNA methyltransferase 3a, DNMT3a)存在表达上调,而于CA1区注射其抑制剂或特异性敲减DNMT3a则可破坏吗啡自我给药模型的建立^[30]。有证据表明,重复的成瘾性药物暴露可以导致HIP突触可塑性的改变,这可能在药物-环境关联学习记忆中起关键作用^[17,31]。重复吗啡暴露会增强HIP的CA1区长时程增强诱导并阻碍长时程抑制诱导,并且阻止该脑区的胶质细胞则可逆转上述改变^[31]。

6 展望

阿片类药物成瘾是一种慢性、复发性脑疾病,是严重的医学和社会问题。其成瘾的机制复杂,涉及诸多基因和脑区的异常改变,现有的治疗手段可在一定程度上减轻成瘾者对药物的渴求、缓解戒断症状,然而通常不能达到根除的效果。阿片类药物成瘾在相关脑区内及脑区间的神经传递系统中引起了显著变化,这可能成为治疗阿片类药物成瘾的潜在靶标。

[参考文献]

- [1] 郝伟,赵敏,李锦.成瘾医学理论与实践[M].北京:人民卫生出版社,2016.
- [2] Darq E, Kieffer BL. Opioid receptors: drivers to addiction? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(8): 499-514.
- [3] Martin WR. History and development of mixed opioid agonists, partial agonists and antagonists [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1979, 7(Suppl 3): 273S-279S.
- [4] Henderson G, McKnight AT. The orphan opioid receptor and its endogenous ligand -- nociceptin/orphanin FQ [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1997, 18(8): 293-300.
- [5] Wang S. Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors [J]. *Cell Transplant*, 2018: 963689718811060.
- [6] 中国国家禁毒委员会办公室. 2020年中国毒品形势报告[Z]. 2021. http://www.nncc626.com/2021-07/16/c_1211244064.htm.
- [7] Chen T, Zhao M. Meeting the challenges of opioid dependence in China: experience of opioid agonist treatment [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2019, 32(4): 282-287.
- [8] Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, et al. Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline [J]. *Cmaj*, 2018, 190(9): E247-E257.
- [9] Bell J, Strang J. Medication Treatment of Opioid Use Disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(1): 82-88.
- [10] Hurd YL, O'Brien CP. Molecular Genetics and New Medication Strategies for Opioid Addiction [J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(10): 935-942.
- [11] 李生斌. 成瘾基因组学[M]. 西安: 西安交通大学出版社, 2016.
- [12] Al-Eitan LN, Rababa'h DM, Alghamdi MA. Genetic susceptibility of opioid receptor genes polymorphism to drug addiction: A candidate-gene association study [J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 5.
- [13] Zhang Q, Shi M, Tang H, et al. κ Opioid Receptor 1 Single Nucleotide Polymorphisms were Associated with the Methadone Dosage [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2020, 24(1): 17-23.
- [14] Cao J, LaRocque E, Li D. Associations of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B gene (HTR1B) with alcohol, cocaine, and heroin abuse [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2013, 162B(2): 169-176.
- [15] Levran O, Peles E, Randesi M, et al. Glutamatergic and GABAergic susceptibility loci for heroin and cocaine addiction in subjects of African and European ancestry [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 118-123.
- [16] Chen YJ, Lu JT, Huang CW, et al. Pharmacogenetic study of methadone treatment for heroin addiction: associations between drug-metabolizing gene polymorphisms and treatment efficacy [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2022, 32(1): 31-38.
- [17] Kim J, Ham S, Hong H, et al. Brain Reward Circuits in Morphine Addiction [J]. *Mol Cells*, 2016, 39(9): 645-653.
- [18] Morales M, Margolis EB. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(2): 73-85.
- [19] van Ree JM, de Wied D. Involvement of neurohypophysial peptides in drug-mediated adaptive responses [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1980, 13 Suppl 1: 257-263.
- [20] Steidl S, Wasserman DI, Blaha CD, et al. Opioid-induced rewards, locomotion, and dopamine activation: A proposed model for control by mesopontine and rostromedial tegmental neurons [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 83: 72-82.
- [21] Tan KR, Yvon C, Turiault M, et al. GABA neurons of the VTA drive conditioned place aversion [J]. *Neuron*, 2012, 73(6): 1173-1183.
- [22] Thompson BL, Oscar-Berman M, Kaplan GB. Opioid-induced structural and functional plasticity of medium-spiny neurons in the nucleus accumbens [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 120: 417-430.
- [23] Geoffroy H, Canestrelli C, Marie N, et al. Morphine-Induced Dendritic Spine Remodeling in Rat Nucleus Accumbens Is Corticosterone Dependent [J]. *Int J Neu-*

- ropsychopharmacol, 2019, 22(6): 394-401.
- [24] Qu L, Wang Y, Li Y, *et al.* Decreased Neuronal Excitability in Medial Prefrontal Cortex during Morphine Withdrawal is associated with enhanced SK channel activity and upregulation of small GTPase Rac1 [J]. *Theranostics*, 2020, 10(16): 7369-7383.
- [25] Namvar P, Zarrabian S, Nazari-Serenjeh F, *et al.* Involvement of D1- and D2-like dopamine receptors within the rat nucleus accumbens in the maintenance of morphine rewarding properties in the rats [J]. *Behav Neurosci*, 2019, 133(6): 556-562.
- [26] Jing Li J, Szkudlarek H, Renard J, *et al.* Fear Memory Recall Potentiates Opiate Reward Sensitivity through Dissociable Dopamine D1 versus D4 Receptor-Dependent Memory Mechanisms in the Prefrontal Cortex [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(19): 4543-4555.
- [27] Keramatian A, Alaei H, Eidi A, *et al.* Electrical stimulation mPFC affects morphine addiction by changing glutamate concentration in the ventral tegmental area [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(4): 1171-1180.
- [28] Soltesz I, Losonczy A. CA1 pyramidal cell diversity enabling parallel information processing in the hippocampus [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(4): 484-493.
- [29] Mozafari R, Jamali S, Pourhamzeh M, *et al.* The blockade of D1- and D2-like dopamine receptors within the dentate gyrus attenuates food deprivation stress-induced reinstatement of morphine-extinguished conditioned place preference in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2020, 196: 172967.
- [30] Zhang JJ, Jiang FZ, Zheng W, *et al.* DNMT3a in the hippocampal CA1 is crucial in the acquisition of morphine self-administration in rats [J]. *Addict Biol*, 2020, 25(2): e12730.
- [31] Elahi-Mahani A, Heysieattalab S, Hosseinmardi N, *et al.* Glial cells modulate hippocampal synaptic plasticity in morphine dependent rats [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 140: 97-106.

(收稿日期:2021-06-21)

(上接第10页)

- [12] 侯秀芳,王征,韩斌如.北京市某三甲医院介入手术室护理人力资源配置的探讨[J].*中华现代护理杂志*, 2019, 25(28): 3622-3627.
- [13] 徐佳,于浩,全健,等.医院岗位设置现状及对策研究[J].*中国医院*, 2016, 20(1): 67-69.
- [14] 赵文静,沈犁,刘巾铭,等.以临床工作需求为导向的护理岗位设置与动态调配的实践[J].*中国护理管理*, 2021, 21(1): 15-18.
- [15] 陈惠虹.骨科分级护理岗位描述与配置联合平衡积分卡下绩效评价体系构建与实施效果[J].*护理实践与研究*, 2021, 18(3): 406-410.
- [16] 王励飞,米元元,金晶,等.ICU护士工作压力体验与应对质性研究的系统评价[J].*中华护理杂志*, 2019, 54(10): 1566-1571.
- [17] 董宪珍,李琴玲.中年护士的压力来源及身心疾病原因分析及对策[J].*中国妇幼健康研究*, 2016, 27(S2): 400-401.
- [18] 郑世利,薛颖,杨红.北京市护士工作压力源与心理弹性、离职意愿的相关性研究[J].*中国实用护理杂志*, 2016, 32(26): 2060-2063.
- [19] 黄瑞兵,刘义婷,张晓丹,等.医院即将退休护士执业发展研究进展[J].*护理学杂志*, 2020, 35(19): 110-112.
- [20] 伍小妍,麦燕玲,孔秋菊.精细化护理绩效考核改革在产科的应用效果[J].*全科护理*, 2020, 18(17): 2142-2144.
- [21] 符云霞,庄燕,夏月芬,等.专科护士职业认同感及核心能力现状[J].*国际护理学杂志*, 2020, 39(10): 1753-1756.
- [22] 梁月梅,黄惠根,崔虹,等.我国医院专科护士岗位管理调查研究[J].*中国医院管理*, 2020, 40(5): 76-79.
- [23] 欧阳静,江华容,刘慧萍.贵州省专科护士工作与岗位管理现状分析[J].*中国护理管理*, 2019, 19(1): 92-96.
- [24] 丁云,陈麒羽,林依青.院级运动损伤康复专科护士的岗位设定及实践[J].*护士进修杂志*, 2019, 34(9): 805-809.
- [25] 翁艳秋,张玲娟,饶东,等.脑卒中急救专科护士定位与岗位职责的质性研究[J].*中华现代护理杂志*, 2019, 25(21): 2645-2648.

(收稿日期:2021-07-12)