

• 论 著 •

血常规检验指标在腹部手术后急性疼痛的预测作用*

徐志全¹, 马青静², 饶 焱², 段光友², 陈 瑶¹, 陈 杰^{2△}

1. 重庆市铜梁区人民医院麻醉科, 重庆 400000; 2. 重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆 400000

摘 要:目的 探讨血常规检验指标在腹部手术后急性疼痛的预测作用。方法 该研究按照回顾性队列研究进行设计, 纳入接受择期腹部手术的患者, 采集患者一般数据、手术相关信息、术前和术后当天血常规的白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值(NLR)及术后 48 h 内的疼痛程度数字评估量表(NRS)评分, 以术后 48 h 严重疼痛(NRS 评分 ≥ 6 分)发生率作为主要研究指标, 通过 Logistic 回归分析及受试者工作特征曲线进一步分析血常规检验指标在腹部手术后急性疼痛的预测作用。结果 在术后当天, 严重疼痛组术后白细胞计数、术后中性粒细胞计数和术后 NLR 均显著大于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素 Logistic 回归分析显示, 手术类别($P = 0.012$)、手术方式($P < 0.001$)和 NLR 分组($P = 0.012$)均为患者腹部手术后 48 h 内严重疼痛的预测因素。进一步的多因素 Logistic 回归同样显示三者为患者腹部手术后 48 h 内严重疼痛独立预测因素。妇科手术患者高 NLR 组术后 48 h 内严重疼痛发生率(38.1%)显著高于低 NLR 组(17.9%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 普外科手术患者高 NLR 组术后 48 h 内严重疼痛发生率(45.1%)显著高于低 NLR 组(29.6%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 术后白细胞计数、中性粒细胞计数、NLR 与术后 48 h 内严重疼痛存在显著关联, 血常规检验指标可以预测腹部手术后急性疼痛的发生及疼痛程度。

关键词:腹部手术; 术后疼痛; 血常规; 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.15.010

中图法分类号:R473.6

文章编号:1673-4130(2023)15-1843-05

文献标志码:A

Predicted effect of blood routine examination indexes on acute pain after abdominal surgery*

XU Zhiquan¹, MA Qingjing², RAO Yan², DUAN Guangyou², CHEN Yao¹, CHEN Jie^{2△}

1. Department of Anesthesiology, the People's Hospital of Tongliang District, Chongqing 400000, China; 2. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive effect of blood routine examination indexes on acute pain after abdominal surgery. **Methods** This study was designed as a retrospective cohort study, and patients undergoing elective abdominal surgery were included. General data, surgical information, white blood cell count, neutrophil count and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) before and on the day after surgery from preoperative and postoperative blood routine examination were collected, as well as pain NRS score within 48 h after surgery. The incidence of severe pain (NRS score ≥ 6 points) within 48 h after surgery was considered as the primary research index in this study. The predictive effect of blood routine examination indexes on acute pain after abdominal surgery was further analyzed by Logistic regression analysis and receiver operating characteristic curve. **Results** On the day after surgery, the white blood cell count, neutrophil count and NLR in the severe pain group were significantly higher than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Univariate Logistic regression analysis showed that the type of surgery ($P = 0.012$), mode of surgery ($P < 0.001$) and NLR group ($P = 0.012$) were all predictors of severe pain within 48 h after abdominal surgery. Further multivariate Logistic regression also showed that the three were independent predictors of severe pain within 48 h after abdominal surgery. The incidence of severe postoperative pain in the high NLR group (38.1%) was significantly higher than that in the low NLR group (17.9%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of postoperative severe pain in the high NLR group (45.1%) was significantly higher than that in the low NLR group (29.6%), and the difference was statistically significant

* 基金项目: 重庆市自然科学基金(cstc2021jcyj-msxmX0188)。

作者简介: 徐志全, 男, 副主任医师, 主要从事围术期麻醉管理研究。△ 通信作者, E-mail: 13527517763@163.com。

($P<0.05$). **Conclusion** Postoperative white blood cell count, neutrophil count and NLR are significantly associated with severe pain within 48 h after surgery. Blood routine examination indexes can predict the occurrence and degree of acute pain after abdominal surgery.

Key words: abdominal operation; postoperation pain; blood routine examination; neutrophil-to-lymphocyte ratio

国家统计局数据显示,近 10 年中国医疗机构住院手术量逐年攀升,2021 年住院手术量超过 8 000 万。手术创伤是临床诱发疼痛最常见的因素之一,两项独立的大样本临床调查研究发现,尽管不同镇痛方式和药物的使用,手术后患者发生中到重度疼痛的概率仍高达 51%和 55%,如此,仅在中国每年就有数以千万计的患者可能遭遇术后镇痛不良^[1-2]。而术后疼痛控制不佳是增加患者住院并发症发生率、延缓患者康复和诱发慢性术后疼痛的主要原因之一^[3]。鉴于此,腹部手术后急性疼痛的治疗仍然是临床实践中亟待改善的问题,目前认为,该治疗的难点是患者对急性创伤后疼痛反应的个体差异巨大,临床无法实现精准治疗^[4-5]。因此,本研究探讨血常规检验指标在腹部手术后急性疼痛中的预测作用,旨在为患者提供更优的干预方案。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月在重庆医科大学附属第二医院接受腹部手术的患者作为研究对象。纳入标准:(1)在全身麻醉下接受择期腹部手术(包括妇科手术和胃肠肝胆等普外科手术)患者;(2)年龄 18~70 岁;(3)美国麻醉医师分级 II~III 级;(4)手术时间 ≥ 2 h。排除标准:(1)确诊患有慢性疼痛;(2)长期服用镇痛药或其他精神治疗药物;(3)术前紧急状态;(4)伴随严重器官系统疾病;(5)未接受临床术后疼痛随访;(6)缺乏评估炎症状态的实验室检验数据。本研究设计为单中心、回顾性队列研究,研究方案经重庆医科大学附属第二医院伦理委员会审核批准(编号:2023-18-2)。本研究是根据赫尔辛基宣言进行的,并保证患者数据的机密性。由于研究的回顾性,免除知情同意的要求。

1.2 方法 本研究中患者的数据均来源于医院电子病历系统和手术麻醉随访系统。本研究采集的一般数据主要包括人口统计学信息:性别、年龄、身高、体重、体重指数(BMI),其中年龄划分为青壮年(18~<46 岁)和中老年(46~70 岁),根据 BMI 区间分为体重正常($BMI\leq 24\text{ kg/m}^2$)和体重偏重($BMI>24\text{ kg/m}^2$)。其他手术相关信息包括手术科室(妇科/普外科)、手术类型(腔镜/开腹)、美国麻醉医师分级、神经阻滞类别(单侧腹横肌神经阻滞/双侧腹横肌神经阻滞)和术后镇痛方式(麻醉科静脉自控镇痛/病房负荷剂量镇痛模式)。

实验室检验数据主要来自患者术前最近 1 次和术后当天的血常规检测指标,白细胞计数和中性粒细

胞计数,另外还包括中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值(NLR),NLR 可综合地反映炎症状态的中性粒细胞增多与淋巴细胞减少,血常规检测使用五分类血球计数仪及其配套试剂(日本 SysmexXN-9000)。本研究主要研究指标为患者术后 48 h 内严重疼痛发生率,在该研究所纳入患者均在术后 0~<12 h,12~<24 h 和 24~48 h 接受术后疼痛随访,疼痛评估采用疼痛程度数字评估量表(NRS)评分,其中 0 分代表完全无痛,10 分代表疼痛难以忍受,记录患者每个时段内所感受最大疼痛的 NRS 评分,本研究将 NRS 评分 ≥ 6 分定义为严重疼痛^[6],患者在手术后任何一个时间段发生 NRS 评分 ≥ 6 分都将被定义为术后严重疼痛病例。研究对象根据是否发生术后严重疼痛的不同临床结局分为严重疼痛组和对照组。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS26.0 进行数据分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;定性变量以例数和百分比表示;正态分布连续型数据采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验进行比较;定性数据两组比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析不同炎症检验指标在术后严重疼痛的预测能力,并计算曲线下面积(AUC);采用单因素 Logistic 回归分析不同术前因素对于术后严重疼痛的预测效能,并纳入 $P<0.05$ 的因素进行多元 Logistic 回归。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 严重疼痛组和对照组基线情况比较 经过医院病历系统检索共计 458 例患者符合纳入标准,但是其中 16 例患者由于数据缺失被排除,最后纳入分析患者为 442 例,其中发生术后严重疼痛的患者为 135 例,发生率为 30.5%。两组在性别、手术类别、手术方式方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线情况比较

参数	严重疼痛组 ($n=135$)	对照组 ($n=307$)	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	52.9 $\pm$ 11.5	52.1 $\pm$ 11.3	0.526
性别[$n(\%)$]			0.008
男	59(38.6)	94(61.4)	
女	76(26.3)	213(73.7)	
身高($\bar{x}\pm s$,cm)	161.7 $\pm$ 7.5	159.7 $\pm$ 9.2	0.069
体重($\bar{x}\pm s$,kg)	60.9 $\pm$ 11.2	60.9 $\pm$ 10.0	0.410
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.6 $\pm$ 3.5	24.1 $\pm$ 7.4	0.389

续表 1 两组基线情况比较			
参数	严重疼痛组 (n=135)	对照组 (n=307)	P
ASA 分级[n(%)]			0.180
Ⅱ级	20(24.4)	62(75.6)	
Ⅲ级	115(31.9)	245(68.1)	
手术类别[n(%)]			0.001
妇科	33(20.5)	128(79.5)	
普外科	102(36.3)	179(63.7)	
手术方式[n(%)]			0.002
开腹	34(45.3)	41(54.7)	
腔镜	101(27.5)	266(72.5)	
神经阻滞方式[n(%)]			0.465
单侧 TAP	22(27.2)	59(72.8)	
双侧 TAP	113(31.3)	248(68.7)	
静脉自控镇痛[n(%)]			0.300
是	108(29.5)	258(70.5)	
否	27(35.5)	49(64.5)	

注:ASA 为美国麻醉医师协会,TAP 为腹横肌神经阻滞。

2.2 两组患者术前、术后 48 h 内血常规检验指标水平比较 两组患者术前白细胞计数、术前中性粒细胞计数和术前 NLR 比较,差异无统计学意义($P>$

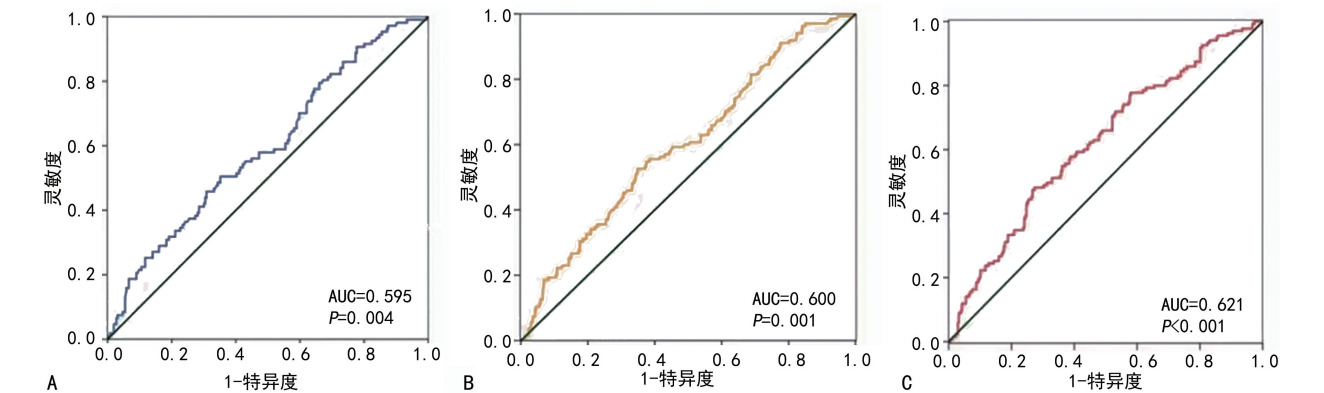
0.05),而在术后当天,严重疼痛组术后白细胞计数、术后中性粒细胞计数和术后 NLR 均显著大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血常规检验指标对术后 48 h 内严重疼痛的预测 ROC 曲线显示,白细胞计数 AUC 为 0.595($P=0.004$),术后中性粒细胞 AUC 为 0.600($P=0.001$),术后 NLR 的 AUC 为 0.621($P<0.001$)。因为术后 NLR 具有最大的 AUC,通过约登指数计算确定了 NLR 最佳截断值为 10.5。比较分析发现,NLR >10.5 的患者术后 48 h 内严重疼痛发生率显著高于低 NLR 组患者(44.1% vs. 24.1%, $P<0.001$)。见图 1。

研究对象根据 NLR 截断值 10.5 进行 NLR 分组分为高 NLR 组($NLR\geq 10.5$)和低 NLR 组($NLR<10.5$),单因素 Logistic 回归分析显示,手术类别($P=0.012$)、手术方式($P<0.001$)和 NLR 分组($P=0.012$)均为患者腹部手术后 48 h 内严重疼痛的预测因素。进一步的多因素 Logistic 回归同样显示三者为患者腹部手术后 48 h 内严重疼痛的独立预测因素,其中高 NLR 组相对低 NLR 分组相对危险度(RR)为 1.85(1.18~2.94),这说明术后 NLR 大于 10.5 的患者发生严重疼痛的风险是其他患者的 1.85 倍。见表 3。

表 2 两组患者血常规检验指标水平比较

检验指标	严重疼痛组(n=135)	对照组(n=307)	P
术前白细胞计数[$M(P_{25},P_{75}),\times 10^9/L$]	5.59(4.53,6.97)	5.89(4.71,7.27)	0.527
术前中性粒细胞计数[$M(P_{25},P_{75}),\times 10^9/L$]	3.45(2.78,3.45)	3.75(2.82,5.03)	0.257
术前 NLR[$M(P_{25},P_{75})$]	2.69(1.74,4.00)	2.68(1.90,4.32)	0.744
术后白细胞计数[$\bar{x}\pm s,\times 10^9/L$]	11.46 $\pm$ 3.87	10.30 $\pm$ 3.86	0.004
术后中性粒细胞计数[$M(P_{25},P_{75}),\times 10^9/L$]	9.23(6.93,11.85)	8.16(5.77,10.28)	0.006
术后 NLR[$M(P_{25},P_{75})$]	9.65(6.47,15.10)	7.22(4.73,11.07)	<0.001



注:A 为术后白细胞计数预测术后 48 h 内严重疼痛的 ROC 曲线,B 为术后中性粒细胞计数预测术后 48 h 内严重疼痛的 ROC 曲线,C 为术后 NLR 预测术后 48 h 内严重疼痛的 ROC 曲线。

图 1 3 种血常规检验指标预测术后 48 h 内严重疼痛的 ROC 曲线

妇科手术患者高 NLR 组术后 48 h 内严重疼痛发生率(38.1%)显著高于低 NLR 组(17.9%),差异

有统计学意义($P<0.05$);普外科手术患者高 NLR 组术后 48 h 内严重疼痛发生率(45.1%)显著高于低 NLR 组(29.6%),差异有统计学意义($P<0.05$);静脉自控镇痛患者高 NLR 组术后 48 h 内严重疼痛发生率(42.7%)显著高于低 NLR 组(23.3%),差异有统计学意义($P<0.05$);非静脉自控镇痛患者高 NLR 组术后 48 h 内严重疼痛发生率(50.0%)高于低 NLR 组(28.0%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 不同预测因素的单因素和多因素 Logistic 回归结果

分析模型	χ^2	P	RR(95%CI)
单因素回归			
年龄	1.482	0.223	0.72(0.42~1.23)
性别	0.275	0.600	1.15(0.69~1.91)
BMI	0.003	0.957	0.99(0.63~1.54)
ASA 分级	0.023	0.879	1.05(0.57~1.95)
手术类别	6.869	0.012	0.46(0.25~0.84)
手术方式	14.67	<0.001	3.22(1.77~5.86)
神经阻滞方式	3.179	0.075	0.58(0.32~1.06)
镇痛方式	2.819	0.093	1.63(0.92~2.88)
NLR 分组	6.286	0.012	1.88(1.14~2.86)
多因素回归			
手术类别	9.965	0.002	0.43(0.26~0.73)
手术方式	11.93	0.001	2.73(1.54~4.81)
NLR 分组	7.039	0.008	1.85(1.18~2.94)

3 讨 论

患者腹部手术后急性疼痛发生率较高,影响患者预后,如何精准有效地预测患者术后急性疼痛程度一直备受关注。白细胞计数和中性粒细胞计数可以用于反映患者免疫功能和炎症状态^[7-9],另外 NLR 也是反映炎症状态的准确指标^[10]。但关于血常规检验指标在腹部手术后急性疼痛的预测作用的研究较少。近年有研究报道,术前术后白细胞计数和中性粒细胞计数变化值作为支持术后急性疼痛关联的证据^[11],该研究发现术后急性疼痛更严重的患者组白细胞计数和中性粒细胞计数均显著增加,同时,有研究证实白细胞计数和中性粒细胞计数与手术造成的炎症状态显著相关^[12]。因此,尽管有证据表明其预测可能性,但关于采用这些术后指标来预测术后 48 h 内严重疼痛的研究仍然缺乏。

本研究结果发现,在术后当天,严重疼痛组术后白细胞计数、术后中性粒细胞计数和术后 NLR 均显著大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究中术后 48 h 内严重疼痛发生率达到 30.5%,低于文献^[13]报道的结果(42.7%)。本研究还发现,两组在性别、手术类别、手术方式方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$),既往研究中均明确女性是疼痛的高

危因素^[14-15],该结果可能与本研究的手术类别相关。

本研究通过纳入腹部手术患者比较分析发现术后这 3 个血常规检验指标均与术后 48 h 内严重疼痛存在关联,且基于 ROC 曲线分析进一步确认了这种关联,且通过初步比较可以明确术后 NLR 可能是更优的预测指标,通过约登指数计算确定了 NLR 最佳截断值为 10.5,但是其是否可以有效预测术后 48 h 内严重疼痛仍有待验证。

此前研究多集中于心理因素、人口统计学因素等术后疼痛预测^[16-17]。本研究患者按照确定 NLR 最佳截断值进行分组,结合单因素和多因素回归均确定 NLR 分组为术后严重疼痛的独立预测因素,这说明 NLR 数值有潜力成为术后 48 h 内严重疼痛的预测指标。本研究进一步的亚组分析在不同手术类别验证了这一结论,而在不同镇痛方式亚组中尽管非静脉自控镇痛患者高 NLR 组术后 48 h 内严重疼痛发生率高于低 NLR 组,但差异无统计学意义($P>0.05$),这可能跟样本量偏小有关。此前研究已经证实术前抗炎药物具有不错的镇痛效果^[18-19],本研究发现患者术后炎症状态相比术前可能需要更加重视,手术创伤结束时的抗炎干预措施同样应该引起重视。

本研究仍存在一些局限性和不足。首先,本研究为回顾性研究,其本身回顾性所带来的偏倚难以避免,因此本研究结果仍需要进一步的前瞻性研究进行验证。其次,本研究仅纳入腹部手术患者,且镇痛方式主要为神经阻滞和静脉自控镇痛,对于其他类型手术和镇痛模式的手术患者本研究的结果适用性也有待阐明;另外,本研究所在单位术前和术后当天血常规检测为常规检验内容,因此主要集中研究血常规检验指标,而其他炎症指标例如 C 反应蛋白和红细胞沉降率未展开研究。

综上所述,本研究明确了术后血常规检验指标与术后 48 h 内严重疼痛程度的关联,验证了 NLR >10.5 是术后 48 h 内严重疼痛的独立预测因素,这为临床术后 48 h 内疼痛预测和干预提供了一定的客观依据。

参考文献

[1] VAN BOEKEL R L M, WARLÉ M C, NIELEN R G C, et al. Relationship between postoperative pain and overall 30-day complications in a broad surgical population: an observational study[J]. Ann Surg, 2019, 269(5): 856-865.

[2] BERKOWITZ R, VU J, BRUMMETT C, et al. The impact of complications and pain on patient satisfaction[J]. Ann Surg, 2021, 273(6): 1127-1134.

[3] RICHEBÉ P, CAPDEVILA X, RIVAT C. Persistent postsurgical pain: pathophysiology and preventative pharmacologic considerations [J]. Anesthesiology, 2018, 129(3): 590-607.

[4] WICK E C, GRANT M C, WU C L. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analge-

- sics and techniques; a review[J]. JAMA Surg, 2017, 152(7):691-697.
 - [5] YEUNG S C, IRWIN M G, CHEUNG C W. Environmental enrichment in postoperative pain and surgical care: potential synergism with the enhanced recovery after surgery pathway[J]. Ann Surg, 2021, 273(1):86-95.
 - [6] THIJSSSEN M, TIMMERMAN L, KONING N J, et al. Multimodal analgesia practices for knee and hip arthroplasties in the netherlands. a prospective observational study from the pain out registry[J]. PLoS One, 2022, 17(12):e0279606.
 - [7] 项凤梅, 饶珂寒, 胡小花, 等. 降钙素原水平与其他炎症指标在炎症诊断中的比较研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(2):277-278.
 - [8] SHIN G, JANG K, KIM M, et al. Inflammatory markers and plasma fatty acids in predicting WBC level alterations in association with glucose-related markers: a cross-sectional study[J]. Front Immunol, 2020, 11(1):629.
 - [9] DONG X, WANG C, LIU X, et al. The Trajectory of alterations in immune-cell counts in severe-trauma patients is related to the later occurrence of sepsis and mortality: retrospective study of 917 cases [J]. Front Immunol, 2020, 11(1):603353.
 - [10] RUSSELL C D, PARAJULI A, GALE H J, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. J Infect, 2019, 78(5):339-348.
 - [11] DUAN G, YANG G, PENG J, et al. Comparison of postoperative pain between patients who underwent primary and repeated cesarean section: a prospective cohort study [J]. BMC Anesthesiology, 2019, 19(1):189.
 - [12] KIM S Y, KOO B, SHIN C S, et al. The effects of single-dose dexamethasone on inflammatory response and pain after uterine artery embolisation for symptomatic fibroids or adenomyosis: a randomised controlled study [J]. BJOG, 2016, 123(4):580-587.
 - [13] KNAACK C, SPIES C, SCHNEIDER A, et al. Epidural anesthesia in liver surgery-a propensity score-matched analysis[J]. Pain Med, 2020, 21(11):2650-2660.
 - [14] THURSTON K L, ZHANG S J, WILBANKS B A, et al. A systematic review of race, sex, and socioeconomic status differences in postoperative pain and pain management[J]. J Perianesth Nurs, 2023, 38(3):504-515.
 - [15] LIU J, WANG C, GAO Y, et al. Sex-specific associations between preoperative chronic pain and moderate to severe chronic postoperative pain in patients 2 years after cardiac surgery[J]. J Pain Res, 2022, 15(1):4007-4015.
 - [16] ALM F, LUNDEBERG S, ERICSSON E. Postoperative pain, pain management, and recovery at home after pediatric tonsil surgery [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021, 278(2):451-461.
 - [17] VAN DIJK J F M, ZASLANSKY R, VAN BOEKEL R L M, et al. Postoperative pain and age: a retrospective cohort association study[J]. Anesthesiology, 2021, 135(6):1104-1119.
 - [18] SMITH E A, MARSHALL J G, SELPH S S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for managing postoperative endodontic pain in patients who present with preoperative pain: a systematic review and meta-analysis[J]. J Endod, 2017, 43(1):7-15.
 - [19] ALDAMLUJI N, BURGESS A, POGATZKI-ZAHN E, et al. Prospect guideline for tonsillectomy: systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations[J]. Anaesthesia, 2021, 76(7):947-961.
-
- (收稿日期:2023-03-20 修回日期:2023-06-20)
- (上接第 1842 页)
- [12] SCHNIERS B K, RAJASEKARAN D, KORAC K, et al. PEPT1 is essential for the growth of pancreatic cancer cells; a viable drug target[J]. Biochem J, 2021, 478(20):3757-3774.
 - [13] HAN X P, SUN J, WANG Y J, et al. PepT1, ASBT-linked prodrug strategy to improve oral bioavailability and tissue targeting distribution[J]. Curr Drug Metab, 2015, 16(1):71-83.
 - [14] WANG C Y, LIU S, XIE X N, et al. Regulation profile of the intestinal peptide transporter 1 (PepT1) [J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11(1):3511-3517.
 - [15] FOLEY D W, RAJAMANICKAM J, BAILEY P D, et al. Bioavailability through PepT1: the role of computer modelling in intelligent drug design[J]. Curr Comput Aided Drug Des, 2010, 6(1):68-78.
 - [16] LU X, CHAN T, XU C, et al. Human oligopeptide transporter 2 (PEPT2) mediates cellular uptake of polymyxins [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(2):403-412.
 - [17] KILLER M, WALD J, PIEPRZYK J, et al. Structural snapshots of human PepT1 and PepT2 reveal mechanistic insights into substrate and drug transport across epithelial membranes[J]. Sci Adv, 2021, 7(45):eabk3259.
 - [18] SHU C, SHEN H, HOPFER U, et al. Mechanism of intestinal absorption and renal reabsorption of an orally active ace inhibitor: uptake and transport of fosinopril in cell cultures[J]. Drug Metab Dispos, 2001, 29(10):1307-1315.
 - [19] ALGHAMDI O A, KING N, ANDRONICOS N M, et al. Hypertension alters the function and expression profile of the peptide cotransporters PEPT1 and PEPT2 in the rodent renal proximal tubule [J]. Amino Acids, 2022, 54(7):1001-1011.
- (收稿日期:2022-10-16 修回日期:2023-05-20)