

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.20.008  
文章编号: 1005-8982 (2019) 20-0043-06

## 纳布啡在骨科手术麻醉镇痛中的研究进展

时利荣, 陈志强, 王静, 李荣

(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院 麻醉科, 内蒙古 包头 014010)

**摘要:**  $\mu$  阿片受体激动剂临床应用悠久广泛, 多年来作为镇痛的主要药物, 因其副作用多而影响镇痛效果。纳布啡 (Nal) 是大部分  $\kappa$  阿片受体激动剂和小部分  $\mu$  阿片受体拮抗剂, 该文探求 Nal 在骨科手术麻醉中的临床应用和研究, 以及将来可能的发展方向。综述 Nal 药理学特性、动物实验、小儿及成人患者关于骨科手术麻醉方面的用药情况, 证实镇痛可靠且副作用少、安全性高; 预测 Nal 可用于多种用药方式的镇痛。

**关键词:** 纳布啡; 骨科手术 / 外科手术; 镇痛; 综述

**中图分类号:** R605

**文献标识码:** A

## Research progress of nalbuphine in analgesia about orthopedic surgery anesthesia

Li-rong Shi, Zhi-qiang Chen, Jing Wang, Rong Li

(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014010, China)

**Abstract:** Mu opioid receptor agonists have been widely used in clinic for a long time, which have been the main analgesic drugs for many years, with more side effects affecting the analgesic effect. Nalbuphine is a major kappa opioid receptor agonists and a minor mu opioid receptor antagonists. To seek the clinical application and research of nalbuphine in orthopedic surgery anesthesia and the possible future directions, this paper has reviewed the pharmacological characteristics of nalbuphine, animal experiment, the use of drugs in pediatric and adult orthopedic surgery anesthesia. It has been proved that nalbuphine has reliable analgesic effect, fewer side effects and high safety. It will be predicted that nalbuphine can be used in various ways of analgesia and the dosage or mode of administration of nalbuphine need to be further studied.

**Keywords:** nalbuphine; orthopedic procedures; analgesia; review

理想的镇痛药为镇痛强、副作用小、多次使用不引起成瘾性及安全度高。 $\kappa$  激动作用的阿片类药物纳布啡 (Nalbuphine, Nal), 因其药理作用受到业界高度关注<sup>[1-3]</sup>。Nal 用于中度至重度疼痛, 补充其他疼痛治疗不足时用药; 而未获批准 Nal 的应用, 如分娩镇痛和阿片类引起的尿潴留、呼吸抑制及瘙痒等<sup>[4]</sup>。本文对 Nal 药理特性、动物实验及骨科围麻醉手术期间镇痛使用情况进行阐述, 探寻新途径用药方式依据,

为临床应用提供参考。

### 1 药理特性

LARSEN 等<sup>[4]</sup>认为, Nal 混合激动剂注射适宜质量浓度为 10 mg/ml 或 20 mg/ml, 成人推荐剂量 10 mg/(70 kg·次), 单次最大剂量 20 mg/次, 合计最大剂量 160 mg/d, 如阿片依赖者予 1/4 成人量, 应观察是否可能出现阿片类戒断现象。Nal 常见的副作用为镇静、

收稿日期: 2019-04-20

出汗、恶心呕吐、眩晕、嘴干及头疼等；少见的副作用为中枢神经系统紧张不安、抑郁、躁动、欣快、漂浮感、敌对、做梦、混乱、模糊、幻觉、烦躁、沉重感、麻刺感及非现实感等，其发生率 $\leq 1\%$ ；心血管系统出现血压变化、心动过缓；消化系统出现腹部疼痛、消化不良及苦味；呼吸系统出现呼吸抑制、呼吸困难及哮喘；皮肤显现瘙痒、发热、荨麻疹及过敏现象等；与苯二氮卓类药物或中枢神经系统抑制药联合使用出现过度镇静、呼吸抑制及昏迷，甚至死亡；老年人呼吸微弱者慎重使用。纳洛酮可以逆转 Nal 副作用，其禁忌使用：显著地呼吸抑制、哮喘、可疑肠梗阻及 Nal 过敏者。应用 Nal 加量者建议监护 24 ~ 72 h。

DAVIS 等<sup>[5]</sup>报告，Nal 10 mg 与吗啡 10 mg 有等痛的镇痛作用，Nal 静脉控制性镇痛剂量 1 ~ 3 mg/h，1 mg/20 min。Nal 是弱  $\mu$  受体拮抗剂，2.5 ~ 5.0 mg 逆转阿片引起的瘙痒、尿潴留、呼吸抑制及肠道蠕动减慢等不减轻镇痛；不导致胆道痉挛或绞痛及低血压；不减少心输出量；不延长 Q-T 间期，可用于急性心肌梗死及心血管疾病患者。与血管加压素同时使用，易通过血脑屏障迅速产生镇痛。经葡萄糖醛酸转移酶代谢，很少出现药物交互作用，肾衰竭患者血浆浓度达 85% 时，可减量使用。

## 2 动物实验

SMITH 等<sup>[6-7]</sup>大鼠实验表明，阿片  $\mu$  激动剂导致阿片和可待因之间的交叉致敏化现象。阿片  $\kappa$  激动剂 Nal 不引起阿片和可待因间的交叉致敏化作用，推断可能为 Nal  $\mu$  受体作用少和  $\kappa$  受体作用多及少量的  $\delta$  受体激动剂作用。 $\mu$  受体和  $\kappa$  受体在功能上对阿片类物质介导的运动活性和致敏化过程起相反作用。研究进一步证实，阿片  $\mu$  和  $\kappa$  的作用下，可卡因的大鼠运动逐渐增加，Nal 可使其大鼠的运动降低，削弱可卡因行为增强的作用<sup>[8]</sup>。

SHIN 等<sup>[9]</sup>研究推测，小鼠实验 Nal 以强啡肽为内源性配体，通过增加多巴胺对调节小鼠行为敏化和戒断症状有特异性作用。BANKS 等<sup>[10]</sup>发现，恒河猴 5-羟色胺能系统调节伤害感受，5-羟色胺摄取抑制剂氯米帕明可以增强 Nal 的热伤害痛镇痛效应及辣椒素引起的痛觉过敏现象，中等比例剂量的氯米帕明即可使 Nal 的镇痛作用提高。NARVER 等<sup>[11]</sup>分析探讨 Nal 对小鼠的镇痛作用，认为可改善小鼠躯体和内脏疼痛，具有广泛的皮下注射给药安全剂量。与非甾

体抗炎药不同，Nal 不拮抗前列腺素，表明 Nal 可能是其他疼痛状况的有效镇痛剂。KICK 等<sup>[12]</sup>比较 Nal 10 mg/kg 在雄性小鼠皮下或腹腔给药的药代动力学特征，皮下给药比腹腔内能更迅速地吸收，皮下给药后从时间 0 到不再测到与从时间 0 到药理上完全排出的曲线下面积均高于腹腔给药，但表观清除率和表观分布容积低于腹腔给药，表明 Nal 可能成为急性疼痛治疗的候选药物。van NIEL 等<sup>[13]</sup>动物实验综述研究，给鼠先皮下注射吗啡 5 mg，后皮下注射 Nal 10 mg/kg 或 25 mg/kg 拮抗部分吗啡产生的镇痛效果，当 Nal 增加到 75 mg/kg 或 100 mg/kg 时产生的镇痛作用相当于协同。Nal 可防止连续 4 d 使用吗啡产生的耐药依赖。NISHIMURA 等<sup>[14]</sup>以 8 只健康猎犬实验评价右美托咪啶 (Dexmedetomidine, Dex) 联合阿片类药物对犬心肺、镇静及镇痛作用。Dex-Nal[Dex (0.01 mg/kg), Nal (0.5 mg/kg)] 给药 7 个疗程使狗镇静，测量心脏呼吸和动脉血气变量，以及镇静和抗伤害性评分，结果 Dex-Nal 具有较强的抗伤害作用。GOMES 等<sup>[15]</sup>前瞻性随机实验 8 只健康犬，认为静脉单一注射 Nal 与给药前比较，镇静程度、动脉平均压、心率及直肠温度均轻微下降；Nal 加乙酰丙嗪给药后 60 min 时，5/8 只犬及 90 min 时 2/8 只犬出现中等程度镇静和动脉平均压、心率、直肠温度下降；未显示出单给 Nal 和 Nal 加乙酰丙嗪相关数据的差异比较。

## 3 临床小儿用药

Nal 由于镇痛封顶效应，在小儿手术麻醉中得以安全性应用。DADURE 等<sup>[16]</sup>报道，1 ~ 12 岁 40 例小儿择期髋部手术，随机分为腰丛神经阻滞 (continuous psoas compartment block, CPCB) 组或硬膜外阻滞 (continuous epidural block, CEB) 组。全身麻醉诱导后 0.375% 罗哌卡因 0.5 ml/kg 通过硬膜外或腰丛神经导管注入。术后 0.2% 罗哌卡因 CPCB 组 0.1 ml/(kg·h) 或 CEB 组 0.2 ml/(kg·h) 均输注 48 h 镇痛。镇痛补充用药第一线为对乙酰氨基酚 15 mg/(kg·6 h) 或第二线补救镇痛药 Nal 0.2 mg/kg 静脉注射，结果两组 Nal 用量差异无统计学意义；CPCB 组皮肤瘙痒发生率较高，尿潴留发生率较低，而患儿父母满意率较高。KUBICA-CIELIŃSKA 等<sup>[17]</sup>回顾性研究认为，围麻醉手术期患儿术前用药 0.1 ~ 0.2 mg/kg Nal，以及诊断镇静、术后镇痛、逆转其他阿片类药物的副作用，如瘙痒、尿潴留，却不影响镇痛作用。Nal 可静脉、肌

内、皮下及鞘内给予镇痛, 单次剂量 2 ~ 3 min 起效, 约 10 min 达最大镇痛, 维持 120 ~ 300 min, 不推荐肌肉给药。Nal 小儿有效镇痛血浆浓度为  $12 \mu\text{g/L}$ , 经肝肾代谢, 有年龄依赖性, 半衰期 0.9 ~ 1.9 h (1.5 ~ 14.0 岁)。当镇痛最大剂量 0.3 ~ 0.4 mg/kg, 既不增强镇痛, 也不增加呼吸抑制, 伴随神经肌肉疾病患者需及时调整剂量并持续监测生命体征变化, 副作用如嗜睡、呕吐、烦躁、皮肤发红及瘙痒, 尿潴留等发生率较低。小儿七氟醚麻醉苏醒期用药, 减少其躁动发生, 恶心呕吐的频率较其他阿片类药物少, 被认为是一种安全性药物。镇痛的同时产生中等镇静作用, 自控镇痛负荷量 0.2 mg/kg, 以持续静脉速度  $0.1 \sim 0.2 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ , 说明 Nal 在小儿手术麻醉前、中、后用药的可靠性和安全性较高, 为小儿临床麻醉提供一种新方法。

## 4 临床成人应用

### 4.1 蛛网膜下腔阻滞麻醉用药

MUKHERJEE 等<sup>[18]</sup>报道, 100 例美国麻醉医师协会 (American society of anesthesiologists, ASA) 分级 I、II 级骨科下肢手术患者, 随机分成 4 组: 0.5% 布比卡因 12.5 mg, 分别与生理盐水 0.5 ml (A 组) 或 Nal 0.2 mg (B 组)、0.4 mg (C 组) 及 0.8 mg (D 组) 各 0.5 ml, 再加盐水至总容积 3 ml 配制, 予蛛网膜下腔阻滞麻醉。D 组感觉阻滞时间、有效镇痛时间 >B 组 >C 组 >A 组; D 组不良反应发生率高, 故认为 Nal 有效且副作用小的适宜剂量为 0.4 mg。TIWARI 等<sup>[19]</sup>报道, Nal 蛛网膜下腔阻滞鞘内小剂量为 0.4 mg, 认同 MUKHERJEE 等<sup>[18]</sup>的观点。NAAZ 等<sup>[20]</sup>随机双盲前瞻性比较研究, 将 90 例 18 ~ 20 岁、身高 ( $160 \pm 10$ ) cm、体重 50 ~ 75 kg 及 ASA 分级 I、II 级的下肢骨科手术患者, 随机分为 3 组, 每组 30 例。蛛网膜下腔阻滞麻醉用药分别为 F 组 (0.5% 布比卡因 12.5 mg+ 芬太尼  $25 \mu\text{g}$ )、NL 组 (0.5% 布比卡因 12.5 mg+Nal 0.8 mg) 及 NH 组 (0.5% 布比卡因 12.5 mg+Nal 1.6 mg)。NL 组麻醉镇痛时间 >NH 组 >F 组。NL 组 24 h 补充镇痛药用量 (双氯灭痛 75 mg 肌肉注射, 极量 150 mg/d 复合曲马多 100 mg 静脉注射, 极量 400 mg/d) <NH 组 <F 组。NL 组口述评分 (verbal rating scale, VRS) <NH 组 <F 组, NH 组镇静评分 >NL 组 >F 组。感觉神经阻滞起效 F 组较快, 副作用恶心呕吐 NH 组和 F 组多发, 其他如寒战、尿潴留、皮肤瘙痒、低血压及呼吸抑制等 F 组发生率

高, NL 组副作用少。因而认为 Nal 0.8 mg 蛛网膜下腔阻滞配制有优势。杜宁宁等<sup>[21]</sup>将胫骨骨折开放固定术患者 90 例, 随机分为 0.5% 左布比卡因 2 ml 分别联合  $0.5 \mu\text{g/ml}$  芬太尼  $25 \mu\text{g}$  (F 组)、0.5 mg/ml Nal 0.8 mg (NL 组) 及 0.5 mg/ml Nal 1.6 mg (NH 组), 每组 30 例, 蛛网膜下腔阻滞麻醉。3 组运动阻滞特点和镇痛持续时间比较差异无统计学意义。视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 最低为 NL 组, 最高为 F 组, NL 组的不良反应最少。Nal 0.8 mg 鞘内注射具有临床应用价值, 鞘内注射 Nal 0.4 mg 或 0.8 mg 为较合理剂量。

### 4.2 硬膜外腔阻滞术后镇痛

CHATRATH 等<sup>[22]</sup>报告, 下肢骨折手术予腰硬联合麻醉, 术后单次硬膜外 0.25% 布比卡因复合 Nal 10 mg+ 盐水, 共计 10 ml, 镇痛时间 ( $380.00 \pm 11.49$ ) min; 0.25% 布比卡因复合曲马多 100 mg+ 盐水, 共计 10 ml, 镇痛时间 ( $380.0 \pm 9.8$ ) min。满意度分别为 ( $4.40 \pm 0.87$ ) 和 ( $3.90 \pm 1.15$ ), 从而得出 Nal 的镇痛和满意度优于曲马多。

### 4.3 椎管麻醉镇痛用药副作用处理

ZENG 等<sup>[23]</sup>经 15 项随机试验 Meta 分析, 包括 820 例患者, 探索 Nal 的作用和安全性 (与吗啡比较), 证据表明两者减轻疼痛无任何区别, 关于瘙痒、恶心、呕吐及呼吸抑制等发生率, Nal 较吗啡低, Nal 较吗啡仅在副作用方面具有较好的安全性, 尤其表现在瘙痒和呼吸抑制更佳。Nal 3 mg 可治疗吗啡鞘内应用诱发的皮肤瘙痒; 另外, 由于 Nal 静脉作用时间较吗啡短暂, 建议持续滴注治疗更合理。JANNUZZI 等<sup>[24]</sup>回顾性 10 项关于 Nal 和瘙痒的研究, 报道 2.5 ~ 10.0 mg Nal 可治疗脊髓阿片缓解急性疼痛引起的瘙痒, 以及减少恶心呕吐、逆转呼吸抑制, 优于苯海拉明、丙泊酚及纳洛酮等, 推荐 Nal 作为吗啡诱发瘙痒的一线治疗药物。

### 4.4 超前镇痛

刘涛等<sup>[25]</sup>观察择期全身麻醉下全髋关节置换术老年患者 84 例, 分为 Nal 组 (N 组) 和对照组 (C 组), 每组 42 例。诱导前 N 组静脉注射 Nal 0.2 mg/kg, C 组给予等量生理盐水, 术后按同一配方舒芬太尼静脉自控镇痛 (patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)。检测两组静脉血清白细胞介素 -6 和肿瘤坏死因子 - $\alpha$  浓度, 记录拔管后 Ramsay 镇静评分和 VAS 评分、术后 PCIA 追加按压总次数, 以及简易智能量表 (minimum mental state examination, MMSE) 患者神

经精神功能测试评分。结果两组血清白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  浓度在术后 2 ~ 24 h 时均升高, 但 N 组低于 C 组 ( $P < 0.05$ )。N 组 VAS 评分和术后 PCIA 追加按压总次数较 C 组低。两组拔管后 Ramsay 评分比较差异无统计学意义; C 组术后 MMSE 评分较 N 组降低。依认知功能障碍 (post operative cognitive dysfunction, POCD) 判定标准, N 组术后 5 d POCD 发生率低。认为 Nal 超前镇痛可降低全髋关节置换术老年患者术后早期急性疼痛、炎症反应和 POCD 的发生。

#### 4.5 全身麻醉诱导用药

周爱军等<sup>[26]</sup>观察 Nal 在  $\geq 75$  岁患者人工股骨头置换术及全髋关节置换术全身麻醉诱导中的应用。Nal 0.3 mg/kg、咪唑安定 0.05 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg 及顺式阿曲库铵按 0.15 mg/kg 与舒芬太尼 0.5  $\mu$ g/kg、咪唑安定 0.05 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg 及顺式阿曲库铵按 0.15 mg/kg 诱导插管比较 (均给予静吸复合麻醉), 结果 Nal 组诱导后 3 min、插管后 5 min 脑电双频指数、心率、收缩压、舒张压及插管后 5 min 肾素、血管紧张素、醛固酮与同时点舒芬太尼组比较有差异; 认为 Nal 作为高龄老年患者诱导用药血流动力学稳定, 较舒芬太尼更适合于老年患者。GUPTA 等<sup>[27]</sup>随机双盲试验研究报告, Nal 0.2 mg/kg 在依托咪酯 0.3 mg/kg 注射前 150 s 静脉注射, 可减少依托咪酯用药发生的肌肉阵挛现象。

#### 4.6 术中镇痛

BAKRI 等<sup>[28]</sup>研究 106 例手外科患者静脉局部麻醉, L 组 (2% 利多卡因 3 mg/kg+0.9% 盐水 1 ml) 和 LN 组 (2% 利多卡因 3 mg/kg+Nal 10 mg/ml 1 ml, 每组 53 例), 均总量加入 0.9% 盐水至 40 ml, 以速度  $>1$  分注入, LN 组可减轻手外科手术麻醉期间止血带引起的疼痛及术后疼痛, 且感觉神经和运动神经时间起效短, 恢复长。NAZIR 等<sup>[29]</sup>和 CHIRUVELLA 等<sup>[30]</sup>前瞻性随机双盲对照研究超声下锁骨上臂丛神经阻滞, 认为 0.375% 左布比卡因 +Nal 10 mg/ml, 感觉、运动神经阻滞时间均起效快且持续时间长, 未见副作用, 两者报告相同。ABDELHAMID 等<sup>[31]</sup>超声下锁骨上臂丛神经阻滞 Nal 20 mg/ml+0.25% 左布比卡因 25 ml, 感觉和运动神经阻滞时间较盐水 1 ml+0.5% 左布比卡因 25 ml 组长。其局部麻醉药浓度低, 用 Nal 加量组合, 同样能延长麻醉作用时间, 与 NAZIR<sup>[29]</sup>及 CHIRUVELLA 等<sup>[30]</sup>效果相当。杜修桥等<sup>[32]</sup>观察腰椎间盘突出症患者椎间孔镜手术, 于开始前 10 min Dex 1.0  $\mu$ g/kg 和

Nal 0.2 mg/kg 静脉滴注, 随后以 Dex 0.5  $\mu$ g/(kg·h) 持续泵注, Nal 能复合利多卡因或布比卡因或左布比卡因或右美托咪定用药, 增强麻醉效果。

#### 4.7 术后镇痛

PRASARTRITHA 等<sup>[33]</sup>一项前瞻性随机对照研究吗啡脊柱后路手术镇痛, 120 例患者分为吗啡硬膜外组 [吗啡 10 mg+ 盐水至 100 ml, 泵入速度 6  $\mu$ g/(kg·h)] 或吗啡 + 布比卡因硬膜外组 [吗啡 10 mg+0.5% 布比卡因 12.5 ml+ 盐水至 100 ml, 以吗啡 6  $\mu$ g/(kg·h) 速度泵入] 及吗啡静脉组 (吗啡 3 mg/3 ~ 4 h 静脉注射), 每组 40 例。Nal 4 mg 按需求或 VAS 评分  $>7$  分时静脉作为吗啡术后镇痛补充用药, 结果未出现呼吸抑制, 吗啡硬膜外泵入镇痛满意度达 70% ~ 80%。王凤梅等<sup>[34]</sup>比较 Nal 与舒芬太尼用于老年全髋关节置换术后患者镇痛单次给药临床效果。对照组舒芬太尼 5 ~ 106  $\mu$ g/次, 观察组则 Nal 2 mg/次, 均为单次给药, 比较不同观察点 2 组患者疼痛评分及 Ramsay 镇静评分、48 h 内两组加用镇痛药物次数, 评价其术后 48 h 时生命质量及睡眠质量。观察组患者疼痛评分、Ramsay 镇静评分低于对照组, 观察组患者加用镇痛药物次数少于对照组, 术后 48 h 时观察组患者生命质量与睡眠质量评分优于对照组。Nal 用于全髋置换患者术后单次镇痛能有效提高镇痛效果、减少镇痛药物剂量, 具有适当镇静, 改善患者术后生活质量与睡眠质量。GONG 等<sup>[35]</sup>选择 80 例下肢骨折患者, 经腰硬联合麻醉切开复位内固定手术, 分为观察组 (Nal 2 mg/kg) 和对照组 (舒芬太尼 2.56  $\mu$ g/kg), 每组 40 例。两组均加格拉司琼 6 mg, 静脉泵容量均 100 ml, 泵流速 2 ml/h, 按压剂量 0.5 ml, 间隔 15 min, 观察 48 h, 并测定炎症因子 (白细胞介素-1、肿瘤坏死因子、白细胞介素-6、皮质醇及超敏 C 反应蛋白) 和儿茶酚胺 (肾上腺素、去甲肾上腺素), 观察组镇痛、镇静、生活、睡眠方面 (匹兹堡睡眠质量指数) 优于对照组; 而恶心、呕吐、眩晕、昏睡、尿潴留、皮肤瘙痒及便秘等发生率低于对照组。Nal 下肢骨折手术静脉控制镇痛能减少炎症细胞因子水平, 改善镇痛效果、产生有益镇静, 减少副作用的发生。曹哲<sup>[36]</sup>以 Nal 1.5 mg/kg 与舒芬太尼 2.0  $\mu$ g/kg 用于腰椎手术后 PCIA 镇痛, 两组镇痛效果比较差异无统计学意义, 副作用 Nal 较舒芬太尼少, Nal 更安全。另外, 辜娟等<sup>[37]</sup>应用 Nal 于心脏病患者镇痛 (非心脏手术后), 对照组采用芬太尼 10  $\mu$ g/kg+ 托烷司琼 10 mg, 观察组则采用 Nal

0.5 mg/kg+ 托烷司琼 10 mg 术后 PCIA 镇痛, 两组均加 0.9% 盐水至 100 ml, 泵速 2 ml/h, 自控剂量 0.5 ml/次, 锁定时间 15 min。两组镇痛效果无差异; 术后并发症、不良反应, 观察组比对照组低, Nal 用于心脏病患者非心脏手术后镇痛的效果确切、安全, 不良反应少。老年患者、心脏病患者术后镇痛使用 Nal 均安全有效。

#### 4.8 其他

IBRAHIM 等<sup>[38]</sup>报道, Nal 10 mg 静脉治疗术后尿潴留, 以及氢吗啡酮静脉引起的尿潴留成功。RESZKE 等<sup>[39]</sup>回顾性研究报道, Nal  $\geq$  160 mg/d 剂量用于肾衰竭晚期, 减轻皮肤瘙痒。可见 Nal 治疗皮肤瘙痒不仅仅限于吗啡类阿片用药引起的皮肤瘙痒, 其药理机制是否具有其他治疗作用, 仍然尚难以确定。

### 5 总结和趋向预测

Nal 骨科手术麻醉镇痛和其他应用方式较多。自上个世纪 70 年代报道应用于临床以来, 积累许多研究与认识。Nal 属于人工合成的阿片类药物, 德国 van NIEL 等<sup>[13]</sup>报告, 其临床镇痛作用与吗啡相似, 呼吸抑制作用具有天花板效应, 但仅限于国外人种, 临床使用由于副作用少而优于吗啡、芬太尼及舒芬太尼等。皮下自控持续镇痛是一种方便、安全及有效地镇痛方法, 国内外文献较少见到 Nal 皮下自控持续镇痛使用的相关报道。由于其皮下生物利用度较高, 是否可以用于骨科手术麻醉后实施皮下自控持续镇痛, 尚待深入开发和研究。

#### 参 考 文 献:

- [1] 鲍静影, 杨云. 纳布啡在妇产科麻醉中的应用进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(8): 439-442.
- [2] 张雯, 邓超奕, 王晓. 纳布啡在围术期的临床应用 [J]. 四川医学, 2018, 39(1): 88-91.
- [3] 於桥, 陈春. 盐酸纳布啡的特点及临床应用现状 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(28): 38-41.
- [4] LARSEN D, MAANI C V. Nalbuphine[M/OL]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018: 1-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534283/>.
- [5] DAVIS M P, MCPHERSON M L, METHA Z, et al. What parenteral opioids to use in face of shortages of morphine, hydromorphone, and fentanyl[J]. Am J Hosp Palliat Care, 2018, 35(8): 1118-1122.
- [6] SMITH M A, GREENE-NAPLES J L, LYLE M A, et al. The effects of repeated opioid administration on locomotor activity: I. opposing actions of mu and kappa receptors[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2009, 330(2): 468-475.
- [7] SMITH M A, GREENE-NAPLES J L, FELDER J N, et al. The effects of repeated opioid administration on locomotor activity: II. unidirectional cross-sensitization to cocaine[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2009, 330(2): 476-486.
- [8] SMITH M A, COLE K T, IORDANU J C, et al. The mu/kappa agonist nalbuphine attenuates sensitization to the behavioral effects of cocaine[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2013, 104: 40-46.
- [9] SHIN E J, JANG C G, BING G, et al. Prodynorphin gene deficiency potentiates nalbuphine-induced behavioral sensitization and withdrawal syndrome in mice[J]. Drug Alcohol Depend, 2009, 104(1/2): 175-184.
- [10] BANKS M L, RICE K C, NEGUS S S. Antinociceptive interactions between mu-opioid receptor agonists and the serotonin uptake inhibitor clomipramine in rhesus monkeys: role of mu agonist efficacy[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 335(2): 497-505.
- [11] NARVER H L. Nalbuphine, a non-controlled opioid analgesic, and its potential use in research mice[J]. Lab Anim (NY), 2015, 44(3): 106-110.
- [12] KICK B L, SHU P, WEN B, et al. Pharmacokinetic profiles of nalbuphine after intraperitoneal and subcutaneous administration to C57BL/6 Mice[J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2017, 56(5): 534-538.
- [13] van NIEL J C, SCHNEIDER J, TZSCHENTKE T M. Efficacy of full  $\mu$ -opioid receptor agonists is not impaired by concomitant buprenorphine or mixed opioid agonists/antagonists-preclinical and clinical evidence[J]. Drug Research, 2016, 66(11): 562-570.
- [14] NISHIMURA L T, AUCKBURALY A, SANTILLI J, et al. Effects of dexmedetomidine combined with commonly administered opioids on clinical variables in dogs[J]. Am J Vet Res, 2018, 79(3): 267-275.
- [15] GOMES V H, OLIVEIRA R L, MARQUES J L, et al. Comparison of the sedative effects of nalbuphine and butorphanol, alone or in combination with acepromazine in dogs[J]. Vet Anaesth Analg, 2018, 45(1): 68-72.
- [16] DADURE C, BRINGUIER S, MATHIEU O, et al. Continuous epidural block versus continuous psoas compartment block for postoperative analgesia after major hip or femoral surgery in children: a prospective comparative randomized study[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2010, 29(9): 610-615.
- [17] KUBICA-CIELINSKA A, ZIELINSKA M. The use of nalbuphine in paediatric anaesthesia[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2015, 47(3): 252-256.
- [18] MUKHERJEE A, PAL A, AGRAWAL J, et al. Intrathecal nalbuphine as an adjuvant to subarachnoid block: what is the most effective dose[J]. Anesth Essays Res, 2011, 5(2): 171-175.
- [19] TIWARI A K, TOMAR G S, AGRAWAL J. Intrathecal bupivacaine in comparison with a combination of nalbuphine and bupivacaine for subarachnoid block: a randomized prospective double-blind clinical study[J]. Am J Ther, 2013, 20(6): 592-595.
- [20] NAAZ S, SHUKLA U, SRIVASTAVA S, et al. A comparative study of analgesic effect of intrathecal nalbuphine and fentanyl as adjuvant in lower limb orthopaedic surgery[J]. J Clin Diagn Res,

- 2017, 11(7): UC25-UC28.
- [21] 杜宁宁, 韩雪萍. 鞘内注射纳布啡与芬太尼在胫骨骨折开放固定术中的镇痛效果 [J]. 中国实用医刊, 2018, 45(10): 66-68.
- [22] CHATRATH V, ATTRI J P, BALA A, et al. Epidural nalbuphine for postoperative analgesia in orthopedic surgery[J]. Anesth Essays Res, 2015, 9(3): 326-330.
- [23] ZENG Z, LU J, SHU C, et al. A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety:meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Sci Rep, 2015, 5: 10927.
- [24] JANNUZZI R G. Nalbuphine for treatment of opioid-induced pruritus: a systematic review of literature[J]. Clin J Pain, 2016, 32(1): 87-93.
- [25] 刘涛, 张建峰, 曹波, 等. 纳布啡超前镇痛对全髋关节置换术老年患者炎症因子和早期认知功能的影响 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(4): 387-390.
- [26] 周爱军, 赵桀, 曾枝敏, 等. 纳布啡与舒芬太尼在高龄患者麻醉诱导中的效果研究 [J]. 湖北科技学院学报 (医学版), 2018, 32(5): 405-407.
- [27] GUPTA M, GUPTA P. Nalbuphine pretreatment for prevention of etomidate induced myoclonus: a prospective, randomized and double-blind study[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2018, 34(2): 200-204.
- [28] BAKRI M H, ISMAIL E A, ABD-EISHAFY S K. Analgesic effect of nalbuphine when added to intravenous regional anesthesia: a randomized control trial[J]. Pain Physician, 2016, 19(8): 575-581.
- [29] NAZIR N, JAIN S. Randomized controlled trial for evaluating the analgesic effect of nalbuphine as an adjuvant to bupivacaine in supraclavicular block under ultrasound guidance[J]. Anesth Essays Res, 2017, 11(2): 326-329.
- [30] CHIRUVELLA S, KONKYANA S K, NALLAM S R, et al. Supraclavicular brachial plexus block: comparison of varying doses of nalbuphine combined with levobupivacaine: a prospective, double-blind, randomized trial[J]. Anesth Essays Res, 2018, 12(1): 135-139.
- [31] ABDELHAMID B M, OMAR H. Nalbuphine as an adjuvant to 0.25% levobupivacaine in ultrasound-guided supraclavicular block provided prolonged sensory block and similar motor block durations (RCT)[J]. J Anesth, 2018, 32(4): 551-557.
- [32] 杜修桥, 谢远祝, 李兴旺. 右美托咪定联合盐酸纳布啡用于椎间孔镜手术的麻醉效果及安全性 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(5): 616-618.
- [33] PRASARTHA T, KUNAKORNSAWAT S, TUNGSIRIPAT R, et al. A prospective randomized trial comparing epidural morphine through intraoperatively placed epidural catheter and intravenous morphine in major lumbar spinal surgery[J]. J Spinal Disord Tech, 2010, 23(8): e43-e46.
- [34] 王凤梅, 余云国, 李蔓. 纳布啡与舒芬太尼用于老年全髋关节置换术后镇痛的效果观察 [J]. 中国药物经济学, 2018, 13(1): 79-81.
- [35] GONG Y, ZHANG Y, TAO S. Nalbuphine for analgesia after fracture surgery and its effect on circulating inflammatory factors[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 859-863.
- [36] 曹哲. 纳布啡在腰椎手术患者术后镇痛的疗效分析 [J]. 药物与临床, 2018, 15(19): 44-46.
- [37] 辜娟, 陈涛, 罗雄英. 纳布啡用于心脏病非心脏手术后镇痛对心脏疾病的影响 [J]. 国际心血管病杂志, 2017, 44(1): 4.
- [38] IBRAHIM A M, OBAIDI Z, RUAN G, et al. Nalbuphine for opioid-Induced urine retention[J]. Ann Intern Med, 2018, 169(12): 894-895.
- [39] RESZKE R, SZEPIETOWSKJ J C. End-stage renal disease chronic itch and its management[J]. Dermatol Clin, 2018, 36(3): 277-292.

(唐勇 编辑)