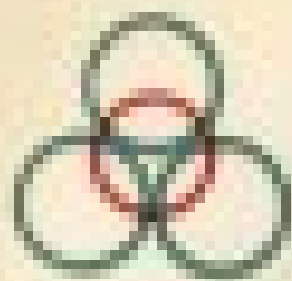


麻醉性高效镇痛药
盐酸二氢埃托啡临床应用
典型病例集

主编 秦伯益
李珏

中国科学技术出版社



麻醉性高效镇痛药
盐酸二氢埃托啡临床应用
典型病例集

主编 葛国建
副主编 李 强

中国科学技术出版社

麻醉性高效镇痛药
盐酸二氢埃托啡临床应用
典型病例集

秦伯益 李 珏 主编

中国科学技术出版社

(京)新登字 175 号
图书在版编目 (CIP) 数据

麻醉性高效镇痛药盐酸二氢埃托啡临床应用典型病例集
/秦伯益,李珏主编. -北京:中国科学技术出版社,1993.9
ISBN 7-5046-1243-X

I. 麻...

II. ①秦...②李...

III. 解热镇痛药,麻醉性-临床应用

IV. R971

中国科学技术出版社出版

北京海淀区白石桥路 32 号 邮政编码: 100081

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

军事医学科学院情报研究所印刷厂印刷



开本: 787 × 1092 毫米 1 / 32 印张: 4.875 字数: 100 千字

1993 年 9 月第 1 版 1993 年 9 月第 1 次印刷

印数: 1-30000 册 定价: 3.50 元

伯益教授第二屆東西方
疼痛會議上作大會報告誌謝

為民除痛乃
神聖事業

大會主席韓濟生書贈
一九五二年十月北京

東泰安樂終除年疾
痛除降光急痛慢痛惡
痛惱人食所收苦思念學不
厭新發現三氫埃托啡作用
快如金臨床稱首選

煩煩痛藥三氫埃托啡以背現方創新
上海醫科大學中山醫院吳玉明
醫員仲春北京唐佩煌書

国内著名科学家对 盐酸二氢埃托啡的评价

国家卫生部陈敏章部长在新闻发布会上的讲话 盐酸二氢埃托啡研制成功的意义，不仅是推出了一个高效镇痛药，而且是在理论上提出了镇痛和成瘾是可以分离的这一假设。这就为今后镇痛药的研究指出了一个方向。

中国科学院学部委员贝时璋教授 麻醉性高效镇痛药盐酸二氢埃托啡的研究，取得了这样杰出的成就，贡献很大。这个高效药物的问世，确是镇痛药研究史上的一个重大突破。在全国推广应用后，对解除病人的疼痛必将发挥它独特的作用，这是为人类造福的一件大事。

中国科学院学部委员张香桐教授 二氢埃托啡不仅具有很强大的镇痛作用，而且是一种替代戒毒药，它既能缓解停用吗啡后出现的戒断症状，正确使用可不产生对其本身的依赖，较常用的美沙酮尤为优越，有极大的实用价值。

国家卫生部胡熙明副部长在第二届药品审评委员会总结会上的讲话 一类镇痛新药盐酸二氢埃托啡的研制成功，为寻找新的镇痛药开辟了一条新的途径。

中国疼痛学会理事长、北京医科大学生理教研室韩济生

教授 高效镇痛药二氢埃托啡对吗啡依赖大鼠和猴的戒断症状有明显的缓解作用，而自身的依赖性较轻，这一特点具有很大的临床意义，有很强的实用价值。

世界卫生组织癌症部顾问、中国医学科学院肿瘤医院孙燕教授 二氢埃托啡对各种癌痛镇痛效果良好，使用方便，安全性大。因此二氢埃托啡作为一种含服强效镇痛剂在治疗重度癌痛上具有较好的临床应用价值。

中国药理学会理事长、协和医科大学王振纲教授 二氢埃托啡为麻醉性强效镇痛药，同时有替代戒毒前景，并优于美沙酮，在目前毒品为威胁人类的一大公害的隐患下，意义更属重大。

上海中山医院麻醉科吴珏教授填词《自度曲》 “颂镇痛药二氢埃托啡的发现与创新”：康泰安乐终余年，疼痛解除先。急痛、慢痛、恶痛、恼人食与眠。苦思念、学不厌、新发现，二氢埃托啡。作用快而全，临床称首选。

中国药物依赖性研究所所长、联合国国际麻醉品管制局委员蔡志基教授 盐酸二氢埃托啡是军事医学科学院研制成功的麻醉性强效镇痛药，其镇痛效力强大、快速，已在临床实践中得到充分肯定。近来又进一步证实本品对阿片类成瘾性有戒毒效果。深信经过进一步实践，采取联合用药，互相取长补短，必将能总结出一套戒毒的有效办法，为戒毒事业做出贡献。

中国药物依赖治疗中心主任、世界卫生组织药物滥用专家咨询委员会专家姜佐宁教授 强力速效镇痛新药盐酸二氢埃托啡同时兼有戒除阿片类毒瘾的效能。其作用特点为速效、高效，并能全面控制戒断综合征。按合理的用药方案可在 10d 内戒毒，尤其适用于自愿戒毒者。使用中应严格遵守治疗规范，加强管理，防止流失，以免滥用。

中国医学科学院北京协和医院潘国宗教授 二氢埃托啡是一种新型麻醉性高效镇痛药，对肿瘤病人和手术后病人的疼痛也有良好的止痛作用，总有效率达 96.7%。本药使用方便，安全，副作用少，适合在临床上推广使用。

解放军总医院麻醉科主任宋运琴教授 二氢埃托啡属当代强效镇痛药，根据我科对比研究，活性强度为苏芬太尼和芬太尼的 8~11 倍。本品作用迅速，循环抑制轻，调控术中应激反应好，无心动过缓和肌僵。术后止痛时间长，呼吸抑制轻于吗啡，但存在个体差异。它是全凭静脉麻醉和静吸复合麻醉的优选麻醉性镇痛药。

盐酸二氢埃托啡的研究与发展

—— 代序言

盐酸二氢埃托啡临床应用已 12 年了。它是国家批准的第一个由我国研制成功的麻醉性镇痛药。它不仅是迄今为止作用最强的一个镇痛药，而且是迄今为止用药剂量最小的药物之一，只需肌肉注射 $10\mu\text{g}$ ，或舌下含化 $20\mu\text{g}$ ，就能使人镇痛。

自吗啡问世以来，临床医师在运用吗啡强镇痛作用的同时，始终被它的成瘾性所困扰。一百多年来，化学家、药理学家、临床学家一直在不懈地寻找镇痛作用强而成瘾性小的新型镇痛药。先后向临床提供了哌替啶、美沙酮、镇痛新、芬太尼等药物。但至今还没有一个药物，它的镇痛作用与成瘾性能明显分离的。

60 年代初，英国首先合成了一系列蒂巴因-东罂粟碱类化合物，镇痛效价比吗啡强数千乃至上万倍。是迄今所知镇痛作用最强的一类化合物，代号为 M 系化合物。埃托啡（etorphine, M99）曾是 M 系化合物中首选进行系统研究的代表药。尽管临床上确证埃托啡的强效镇痛作用，但鉴于其能抑制吗啡依赖猴和人的戒断综合征，因而被认为是高度滥用可能的药物而被列入麻醉药品第 4 表，至今未在临床上广泛应用。事实上全部实验根据只是吗啡依赖猴和人的替代试验，既没有做埃托啡的自身停药试验，更没有做拮抗剂催瘾试验。我们认为，给埃托啡这样定性，是过于草率的。

1967 年，英国 Bentley 等合成了二氢埃托啡 (dihydroetorphine, DHE 或 DHM99)，并报道了它的初筛镇痛活性为吗啡的 12 000 倍，为埃托啡的 4 倍。此后，却再也没有关于二氢埃托啡的任何报道。长期以来，一个传统的观念在束缚着很多研究人员的思想，那就是总认为，镇痛作用越强的化合物，欣快感越明显，成瘾性也越大。因此，在镇痛作用如此强大的二氢埃托啡面前，望而却步。不仅如此，而且对从纯激动剂中寻找镇痛药也表示怀疑。因而逐渐寄希望于从部分激动剂，即激动拮抗剂中寻找新药。这样，70 年代后期国外从 M 系化合物中推出了丁丙诺啡 (buprenorphine, M₆₀₂₉)。

70 年代末，我们同时合成了二氢埃托啡和丁丙诺啡，并进行了较系统的比较，决定重点研究和开发二氢埃托啡。因为除有效时间较丁丙诺啡为短外，其他方面，诸如镇痛强度、有效剂量、合成工艺、成本、不良反应等都较丁丙诺啡为好。在成瘾性方面，尽管二氢埃托啡确能抑制吗啡依赖猴的戒断综合征，但几乎没有自身停药后的戒断症状，也不被拮抗剂所催瘾。这样，我们就提出了“不仅部分激动剂，而且纯激动剂也不一定镇痛作用强的身体依赖性就大”的观点。在这一观点支持下，我们完成了二氢埃托啡临床前系统药理及毒理研究，并于 1981 年开始在我院附属医院进行临床一期和少量二期试验。

在一期临床试验中 20 名志愿者没有一名反映有欣快感的。相反，剂量较大时还有头晕、恶心、呕吐、乏力等不良反应。二期临床试验结果表明，对外科手术后疼痛及晚期癌症疼痛患者盐酸二氢埃托啡均有良好的镇痛作用。接着，经

总后卫生部批准，在解放军总医院、三〇七医院、三〇四医院、三〇九医院、空军总医院、广西边防一师和三师医院 7 家医院扩大临床试用。截止 1984 年，收到有完整记录的病例 3 132 人次。总显效率 97.6%。其中对外科、妇产科、麻醉科等急性疼痛的有效率几近 100%。对慢性顽固性疼痛和晚期癌症疼痛的有效率也可达 90%~95% 之高。既有注射剂型，又有舌下含化剂型，使用方便，深受患者、医护人员和家属欢迎。

在全面完成第一类新药报批所需的全部资料后，通过卫生部药品审评委员会专家审评，国家卫生部于 1987 年 12 月批准生产，并给原料药、注射液及含片颁发了新药证书〔（87）卫药证字 X-26 号、27 号、28 号〕。

此后，协和医院、肿瘤医院、友谊医院等医院也参加了本品的临床评价。对盐酸二氢埃托啡的适应证、禁忌证、用法、用量等有了更全面的了解。到目前为止，使用过本药的病人不下 10 万人。总的评价是，疗效是充分肯定的，特别是对长期应用吗啡、哌替啶已耐受无效的病人，用盐酸二氢埃托啡仍然有效。不良反应并不明显。有耐受性和精神依赖性，但身体依赖性较吗啡、哌替啶为轻。

不同患者对盐酸二氢埃托啡耐受性的发展有较大的差别。有的患者持续应用半月至 1 月即出现耐受性，有的用一二年也不产生。这除与病人个体差异有关外，还与用法、用量有关系。如小剂量间断用药耐受性不易产生，而大剂量持续用药则出现较早。有经验的医生应根据病情适度掌握，尽量避免耐受性的发生。当病人出现耐受倾向时应及早与其他镇痛药交替使用。

与吗啡相比，盐酸二氢埃托啡镇痛作用强而身体依赖性小。在纯激动剂中也见到了这种镇痛作用与依赖性的分离，这无疑在理论和实践上都是有意义的。它将不仅有助于对镇痛药的寻找，而且有助于对成瘾机制的研究。目前我们正在从阿片受体水平上观察吗啡和盐酸二氢埃托啡的作用特点，以期判明它们两者作用选择性的区别，进而考虑阿片受体中是否有不同于镇痛受体的成瘾受体存在，抑或有不同的细胞内信号传导系统的存在。

盐酸二氢埃托啡的不良反应一般不明显，有时可引起类似于吗啡或哌替啶的头晕、恶心、乏力、出汗，甚至呕吐等反应。卧床病人比活动病人反应轻，一般无需特殊处理，可自行缓解。偶见呼吸减慢至每分钟 10 次左右，用呼吸兴奋药尼可刹米可纠正，也可用吸氧纠正，偶见吗啡样致便秘作用。

非医嘱或用法不当的超量用药可发生急性中毒，主要表现为呼吸近于停止、昏迷等。遇呼吸暂停时可用人工呼吸加压给氧，并肌肉或静脉注射盐酸纳洛酮 0.4mg，以对抗本品的呼吸抑制作用。

盐酸二氢埃托啡的适应证正在不断扩大，除用于晚期癌症、外伤、手术后、急腹症等止痛外，对各种小手术止痛、内窥镜手术辅助止痛、痛经、缺血性肢端疼痛、软组织出血疼痛、多种慢性疼痛的急性发作、抗躁动、抗顽固性呃逆等也都有很好的作用。其中特别令人瞩目的是近年来盐酸二氢埃托啡已成功地运用于阿片类毒瘾的替代戒毒。

如上所述，盐酸二氢埃托啡能抑制吗啡依赖动物的戒断症状。而长期应用盐酸二氢埃托啡的动物则几乎没有自身停

药后的戒断反应，也不被拮抗剂所催瘾。从而考虑是否可以盐酸二氢埃托啡用于阿片类毒瘾患者，作为替代治疗，以便减轻戒断症状，有利于戒毒。我们在大鼠和猴上进行了实验治疗，并获得了阳性结果。由此认为，不仅弱激动剂如美沙酮可以为阿片类毒瘾患者替代戒毒，而且成瘾性小的强激动剂也可以替代戒毒。预计，成瘾性小的强激动剂替代效果会更好些，戒毒时间会更短些。而戒毒愈快，则对自身的依赖也将愈不易发生。选用戒毒药物时主要应考虑它自身依赖性的大小，只要它自身依赖性小，激动作用再强也可以用。此外，根据以往临床经验，戒毒愈痛苦，复吸率愈高。然而，如果戒毒药物用得久，固然痛苦愈少，但愈久愈易发生对戒毒药物的依赖。根据以上假设，我们设计了盐酸二氢埃托啡的 7~10 天疗法。制定这一疗法的依据是海洛因的戒断症状最严重的是前 3 天。之后逐渐减轻，7~10 天后即逐渐消失。而盐酸二氢埃托啡连用 7~10 天一般不至于形成对它自身的依赖，因此可以利用这个“时间差”，达到替代戒毒的目的。

盐酸二氢埃托啡与美沙酮相比，主要优点是起效快，舌下含化 10~20min，肌注 5min 左右症状即明显缓解。而美沙酮应用时需从首服剂量起每小时加量，达到首次冲击量常需 1 至数小时，这对症状已严重发作的患者来说，是相当难受的。在美沙酮撤药时症状时有反跳，反映了对美沙酮的依赖，而盐酸二氢埃托啡撤药时则较顺利。与美沙酮一样，盐酸二氢埃托啡用于戒毒时，不良反应轻微。盐酸二氢埃托啡舌下含片的主要缺点是有效时间较短，仅 2~4h，需频繁用药。盐酸二氢埃托啡静脉点滴可克服这一缺点。但由静滴改

舌下时也时有烦躁不安，而美沙酮每日口服 1~2 次即可。因此两药伍用，可以互补。我们现用盐酸二氢埃托啡静脉点滴 3 天彻底控制症状，接着用减量美沙酮维持 3~5 天后停药，结果安全、有效、方便。用盐酸二氢埃托啡与丁丙诺啡联合用药也同样有效。这在理论上又启发我们一个新的思路：阿片受体激动剂在控制戒断症状方面可以互相替代，但依赖性并不互相叠加。这在依赖机制的研究中将是一个重要的启示，也无疑是替代疗法的主要理论基础。

国际上阿片类戒毒药物用的都是弱激动剂，从来没有用强激动剂的。而盐酸二氢埃托啡是强的纯激动剂，它对不同阿片受体的亲和力比吗啡强 3 个数量级以上，而且对 μ 阿片受体的选择性很高。这进一步提示我们，激动剂对阿片受体亲和力的强弱与介导镇痛的关系较密切，与介导成瘾的关系则不完全平行。这同样说明镇痛机制不同于成瘾机制。正是基于这一点，盐酸二氢埃托啡为强激动剂用于阿片类戒毒开了先例。需要说明的是，我们认为，目前一般所说的激动剂的强弱是指对已知的几个阿片受体，特别是 μ 受体亲和力的强弱。很可能这几个受体，包括 μ 受体，都不是介导成瘾的主要受体，而另有尚未发现的受体才与介导成瘾有重要关系。如果与这种介导成瘾有重要关系的受体做亲和力试验，盐酸二氢埃托啡可能是一个弱激动剂。这是有待于今后长期探索的问题。

盐酸二氢埃托啡在作为镇痛药应用的 12 年中，由于管理严格，一般的疼痛按说明书规定，用药时间不超过 1 周。晚期癌症止痛虽应用时间较长，有耐受，但不易成瘾，所以没有发生过滥用现象。但自从应用于阿片类戒毒以来，个别

地区的滥用现象开始出现。在盐酸二氢埃托啡的依赖性方面，可以看到，精神依赖比身体依赖明显，人比动物明显，吸毒人群比一般人群明显。因此必须遵照卫生部的规定严格按麻醉药品管理。在具体应用时也应严格按使用说明书上的适应证、用法、用量等规定，切忌无休止地长期使用，造成医源性成瘾。

盐酸二氢埃托啡的研制成功，固然是对传统观念的一次冲击，是值得庆幸的事。但盐酸二氢埃托啡仍有明显不足。除有效时间短，部分患者有耐受现象外，对它的依赖性潜力也不能低估。如管理不善，会造成滥用，产生流弊，这在吸毒人群中尤其容易发生。盐酸二氢埃托啡的问世仅仅是为在阿片类化合物中有可能合成镇痛作用强而依赖性小的化合物提供了一点线索。要真正实现一百多年来药理学家和药物化学家们追求的目标，还需作出更大的努力。

对盐酸二氢埃托啡成瘾者应积极治疗。我们曾收治过 17 例盐酸二氢埃托啡成瘾者，他们的戒断症状与海洛因和吗啡相似，但较轻，有流涕泪、打呵欠、心绪不宁、周身不适、关节和肌肉疼痛等。一般用盐酸二氢埃托啡剂量递减法，或用镇静安定药替代法，可于 3~5 天内脱瘾。如于前 3~5 天服用美沙酮 10mg 和 5mg 可更好地控制症状。

盐酸二氢埃托啡在微克级剂量即能起效，故属高效药物。它的问世，无疑是镇痛药研究史上的一个重大进展。为此，曾先后获全军科技成果奖二等奖，国家科技进步奖二等奖和首届全国医药科技成果展优秀奖等奖励。相信随着今后的临床实践，盐酸二氢埃托啡必将在

国内外推广应用，为解除患者的疼痛和为阿片类依赖者的戒毒发挥它独特的作用。

秦伯益

1993 年 4 月