

纳洛酮的临床应用

中国军事医学科学院毒物药物研究所
中国急救医学杂志编辑部 编



4-53

1993. 11 南京

西南交通大学出版社

序

纳洛酮为特异性吗啡受体拮抗剂。美国于 1971 年始用于临床，我国军事医学科学院毒物药物研究所于 1983 年合成该药，并由北京四环制药厂生产。

纳洛酮的用途广泛，诸如麻醉剂等过量、休克、酒精中毒、脑梗塞、心搏呼吸骤停和呼吸抑制等等，效果迅速、疗效较好，且副作用很少。

纵观此次列入本书的论文，涉及临床多个方面，并说明该药已普及到一定程度。但尚缺乏对该药作用机理深入的基础研讨资料，就全国范围来说，临床应用的复盖面也有待进一步提高。

由于纳洛酮对各种应激性疾病具有较好的疗效、安全性高，故本人期望通过此次全国纳洛酮学术会议的举行和本书的出版，将使纳洛酮的临床应用，能更上一个新台阶，同时也期待同道们对纳洛酮的作用机理，作进一步深入的探索。

中华医学会急诊医学学会

南 京 医 学 院

王一镗

1993 年国庆节

(川)新登字 018 号

纳洛酮的临床应用

中国军事医学科学院毒物药物研究所

中国急救医学杂志编辑部

编

*

西南交通大学出版社

成都 九里堤 邮编 610031

东南大学印刷厂印刷

南京 成贤街 邮编 210008

*

开本 789×1092 1/16 印张 19

字数 200 千字 印数 1~2000 册

1993 年 11 月第 1 版 1993 年 11 月第 1 次印刷

*

ISBN7-81022-629-0 / R · 010

定价: 4.85 元

前 言

纳洛酮是1960年合成并于1975年收载在美国药典的阿片受体拮抗剂，不仅临床用于麻醉镇痛药中毒的急救，而且在基础医学研究方面还用于阿片受体、内源性阿片样物质和镇痛作用机理的研究。

军事医学科学院毒物药物研究所，经过近十年对纳洛酮的化学、制剂和药理药效学研究，于1990年获得了纳洛酮新药证书和生产文号，并逐步在全国推广使用，取得了较好的临床效果。

鉴于纳洛酮作为一个新药，还未得到普遍应用，我们组织了“全国纳洛酮学术讨论会”，并欣喜地发现，广大临床工作者，在试用和使用过程中，在基础研究和临床应用上作出了有益的探索和总结。特别是在临床治疗方面，将其用于应激性疾病的休克、急性呼吸抑制、新生儿窒息、酒精中毒和非麻醉药中毒的救治。所有这些工作已显示出纳洛酮作为阿片样物质的阻断剂具有广泛的治疗作用。我们将与会的论文编印成册，供临床工作者参考借鉴，以促进纳洛酮的推广使用，更好地为人民健康服务。

在组织学术讨论会和编辑过程中得到中国急救医学编辑部 and 南京医学研究所的帮助和支持，在此一并致谢。由于编者的业务水平和时间上的限制，难免在内容、观点和对一些问题的认识上有错误之处，恳切希望广大医务人员在于批评指正，目的是与临床工作者共同学习和探讨，促使纳洛酮在临床急救中发挥作用。

肖文彬

一九九三年十月

*

目 录

序	1
前言	1
纳洛酮的药理与临床应用研究	孟庆林 (1)
纳洛酮在急诊医学中的应用	王一燧 (7)
纳洛酮治疗急性乙醇中毒 385 例与常规法疗效的对比观察	齐进 彭兰 (14)
纳洛酮治疗急性酒精中毒 50 例疗效观察	张泽华 周诚珍 刘正品等 (16)
纳洛酮治疗急性乙醇中毒疗效观察	李壮周 谭金兰 (18)
38 例急性酒精中毒纳洛酮疗效分析	曹公权 顾顾 (20)
纳洛酮治疗脑梗塞的疗效观察	姜亚军 何家声 (22)
穴位注射纳洛酮治疗脑梗塞 46 例总结	刘心莲 吴义新 孙杰 (25)
纳洛酮治疗脑梗塞 30 例疗效观察	蔚志刚 (27)
纳洛酮治疗脑梗塞 28 例临床观察	张谨宜 柴庆鸿 (30)
纳洛酮治疗急性脑梗塞的疗效观察	张汉灵 郑俊忠 (32)
纳洛酮治疗流行性乙型脑炎作用的探讨	诸葛传德 丘喜盛 (34)
全麻苏醒期纳洛酮之应用	王克杰 肖鸿瑞 (38)
纳洛酮在临床麻醉中的应用和疗效观察	高浩挺 李真文 (40)
纳洛酮拮抗二氮埃托啡呼吸抑制的临床观察	张俊民 陆雅芬 黄志钦 (42)
纳洛酮抢救 42 例休克报告	程立新 程金华 马恩利等 (44)
纳洛酮治疗流行性出血热休克的初步观察	向毅 邢光辉 李光明等 (48)
持续注射纳洛酮治疗新生儿脓毒性休克 2 例	罗星照 (51)
纳洛酮在新生儿窒息中的应用	张纪芸 张力 (53)
纳洛酮在 1078 例海洛因戒断治疗中应用	杨国栋 徐坤 (54)
纳洛酮诱发戒断症状的应用	云南省德宏州医学会、药学会戒毒及艾滋病研究中心 (57)
纳洛酮临床疗效观察	刘兴义 (59)
纳洛酮治疗脑梗塞 26 例的临床分析	李玲珍 彭永德 (61)
纳洛酮对高效镇痛剂中毒的治疗效果	贾永和 龚正华 徐玉坤等 (64)
全麻后应用纳洛酮催醒初步观察	徐英 陈关怀 纪方 (66)
纳洛酮临床作用观察	殷刚 (66)
临床应用纳洛酮的初步体会	郑强 郑文 赵宝华 (66)
纳洛酮临床效果观察	高跃闽 张亚坤 宫建国等 (67)
纳洛酮在静脉复合麻醉中的应用	冯国存 谢菲 董丹清 (67)

复合麻醉后应用纳洛酮的几点体会	王广宁 (68)
纳洛酮拮抗芬太尼 80 例报告	余鸣 (68)
纳洛酮用于全麻术后的解除呼吸抑制及催醒的观察	冯惠民 冯佩珩 (68)
纳洛酮治疗术后哌替啶过量 3 例报告	邹文鑫 傅育秀 (69)
纳洛酮拮抗芬太尼所致呼吸抑制的临床观察	黄金娣 杨功群 (69)
纳洛酮拮抗全麻呼吸抑制及催醒 62 例初步观察	许明华 胡怀成 (69)
全麻术毕纳洛酮滴鼻剂之效果观察	肖鸿瑞 王克杰 (70)
纳洛酮在静脉复合麻醉中催醒作用的临床观察	尹伟 高青云 李玉兰等 (71)
纳洛酮用于麻醉催醒 21 例临床观察	李定平 夏乐彬 (72)
纳洛酮拮抗麻醉性镇痛药所致呼吸抑制的临床体会 ...	封魔 李守诚 贺兴义 (72)
纳洛酮用于芬太尼静脉全麻催醒 69 例小结	胡润兴 赵国英 杨红敏 (73)
静脉复合麻醉术后纳洛酮催醒效果	王连新 高洪珍 (73)
纳洛酮治疗急性脑梗塞的临床观察	周荣斌 张树义 (74)
纳洛酮注射液治疗脑梗塞一例	章金荣 (74)
纳洛酮治疗脑血栓形成 52 例疗效观察	王志一 (74)
纳洛酮治疗脑梗塞 16 例疗效观察	王庆安 曹广孝 康健民 (75)
脑梗塞肢体痉挛纳洛酮治疗的体会	池志宠 李明信 (76)
21 例脑梗塞纳洛酮及脑活素疗效比较	曹公权 (76)
纳洛酮治疗脑梗塞 60 例	李桂芳 邢亚坤 郑秋栓 (77)
纳洛酮治疗脑梗塞 20 例的疗效观察	王天佑 姚成全 (78)
纳洛酮对缺血性脑血管病的即时影响	李建章 (78)
纳洛酮穴位注射治疗急性脑血管意外所致偏瘫的临床疗效	孙胜辉 (78)
手三里穴位注射纳洛酮治疗脑血管意外的疗效观察	赵春娥 王述海 (79)
纳洛酮在海洛因急性中毒抢救中的应用	刘泽源 沙万醒 蔡颖等 (80)
纳洛酮治疗“盐酸二氢埃托啡”急性中毒 15 例疗效观察	王鹏会 (80)
国产纳洛酮治疗阿片中毒一例报告	薛锡有 庄吉莉 董毅 (80)
纳洛酮抢救二氢埃托啡所致呼吸抑制一例成功	陈人珍 沈壤 (81)
纳洛酮抢救成功大剂量盐酸二氢埃托啡中毒一例	舒刚明 (81)
纳洛酮抢救海洛因中毒 18 例疗效分析	王朝刚 (82)
纳洛酮抢救急性海洛因中毒四例	刘贵华 (82)
对 18 名阿片类滥用者用纳洛酮催醒和尿中吗啡检测结果分析	杨昆 马永安 潘常忠等 (83)
纳洛酮静注抢救急性阿片中毒一例报告	董天宝 薛勇 (83)
纳洛酮抢救海洛因急性中毒	陈之俊 (83)
纳洛酮治疗海洛因中毒 12 例	杨秀芳 (84)
急性海洛因中毒抢救方法的探讨	张天斌 (84)
纳洛酮抢救海洛因中毒一例报告	叶启寅 (85)
纳洛酮治疗阿片中毒	马英梅 杨贵禄 (85)
纳洛酮在戒毒工作中的作用	王淑薇 李富裕 (86)

纳洛酮对安定中毒的拮抗作用	杨新波 马秀英 孟庆林 (87)
纳洛酮救治大剂量苯巴比妥中毒一例	余红卫 于学文 舒刚明 (87)
纳洛酮治疗重症阿普唑仑中毒	王荣秀 (88)
纳洛酮抢救大剂量氯丙嗪中毒一例	祁平 狄允凡 徐胜前 (88)
急性安眠药中毒 108 例	梁永福 黄德贵 (89)
纳洛酮在多种安眠药中毒抢救中的应用	高洁珍 安燕 (89)
纳洛酮治疗急性安眠类药物中毒 14 例护理	王汉英 (90)
纳洛酮治疗安定中毒的护理体会	罗乔英 谭金兰 (90)
药物中毒纳洛酮的临床应用及体会	李金兰 (91)
纳洛酮治疗安定过量疗效临床观察	申汉舟 郭成相 (91)
纳洛酮治疗鲁米那中毒伴多脏器功能衰竭一例报告	冯立芳 (92)
纳洛酮治疗安定药中毒 32 例	李伟 杨慎启 (93)
纳洛酮治疗急性药物中毒 200 例报告	郭占军 黄荣彦 邓志高等 (93)
纳洛酮治疗急性苯巴比妥中毒 12 例	陈国鼎 曹延岸 高玉河 (94)
纳洛酮治疗超致死量苯巴比妥中毒一例报告	李文生 辛玲 (94)
大剂量镇静安眠药中毒试用纳洛酮之疗效	魏兴禄 刘继贵 (94)
阿米妥中毒纳洛酮效果观察	赵子双 (94)
纳洛酮治疗急性药物中毒的效果观察	刘祖德 (95)
纳洛酮救治安眠药中毒合并脑干脑梗塞一例报告	王倩 李忠良 孙月英 (95)
大剂量纳洛酮治疗重度安定类药物中毒一例	吕卫兵 林辰生 (96)
纳洛酮抢救大剂量冬眠灵中毒一例	苟大文 (96)
纳洛酮救治丙戊酸中毒效果好	李罄 (97)
纳洛酮治疗急性酒精中毒	李雅君 张泰昌 秦俭 (98)
纳洛酮在急性酒精及镇静药中毒治疗中的作用	那开宪 余平 (99)
应用纳洛酮抢救小儿急性重度乙醇中毒	乌哈娜 马桂兰 白淑珍 (100)
纳洛酮在治疗急性乙醇中毒 250 例报告	杨贵禄 杨允 全晓青 (100)
应用纳洛酮抢救盐酸二氢埃托啡并酒精急性中毒	董化峰 张艳 吴斯琴 (101)
纳洛酮治疗酒精、安定混合中毒一例报告	李兰芝 李政 (102)
纳洛酮治疗急性酒精中毒的催醒作用	张云 (102)
纳洛酮对乙醇中毒的治疗作用	侯延奎 孟庆林 龚正华等 (103)
纳洛酮的临床应用	尹连登 (105)
纳洛酮治疗急性酒精中毒的疗效观察	李德 李多文 (105)
纳洛酮治疗急性酒精中毒 24 例临床观察	蔡斌 (106)
纳洛酮抢救中、重型急性酒精中毒的作用评价	沙莎 王平 (106)
纳洛酮治疗急性酒精中毒 18 例报告	肖荔生 柯丽芳 杨淑如 (106)
纳洛酮治疗急性酒精中毒	杨秀斌 李明春 刘胜 (107)
纳洛酮治疗急性酒精中毒疗效观察	郭世彪 张心中 (107)
纳洛酮救治急性酒精中毒一例	胡可伍 (108)
纳洛酮治疗急性酒精与安定混合中毒 5 例报告	张力 (108)

应用纳洛酮治疗急性酒精中毒	刘同华 (109)
纳洛酮治疗 30 例重症酒精中毒体会	曹延岸 陈国鼎 高玉河等 (109)
纳洛酮治疗急性酒精中毒 72 例临床观察	林辰生 吕卫兵 (109)
纳洛酮治疗急性乙醇中毒 30 例临床观察	李兵 (110)
纳洛酮治疗急性酒精中毒 56 例	杨慎启 李娟 李伟等 (110)
纳洛酮治疗急性重症乙醇中毒 19 例	宋玉莹 彭厚贵 (110)
纳洛酮治疗急性酒精中毒 52 例疗效观察	周浪丹 黄支俊 周建辉等 (111)
纳洛酮与中麻 II 号催醒剂治疗重度乙醇中毒昏迷的疗效对比观察	张华昌 刘香塔 杜长华等 (111)
纳洛酮催醒酒醉病人的临床探讨	马光辉 任玉霜 (111)
纳洛酮治疗急性酒精中毒 25 例	傅育秀 (112)
酒精中毒与纳洛酮	何丽萍 李顺子 (112)
纳洛酮治疗急性酒精中毒效果分析	农秀莲 黄超英 刘达云 (112)
纳洛酮治疗急性酒精中毒 28 例	王允明 俞康仁 (113)
临床应用纳洛酮抢救急性酒精中毒的体会	方权明 洪树明 (114)
急性酒精中毒纳洛酮疗效观察	王述海 (114)
急性酒精中毒纳洛酮治疗报告	张占平 王连奎 王尚德等 (115)
纳洛酮治疗急性酒精中毒 13 例	葛启宝 狄允凡 (115)
急性酒精中毒纳洛酮效果观察	李怡新 蔡博蓉 (116)
纳洛酮抢救重症乙醇中毒 18 例	岑带标 陈柱蓉 (117)
纳洛酮治疗急性乙醇中毒 40 例	张友顺 刘香塔 陈正明等 (117)
应用纳洛酮抢救急性酒精中毒 72 例和安眠镇静药中毒 35 例疗效观察	张振江 陈知良 (117)
纳洛酮治疗急性酒精中毒 20 例	李国明 (118)
纳洛酮抢救重度乙醇中毒	时桂连 赵茜 (118)
纳洛酮在急性酒精中毒的应用	王华琼 张信红 (118)
应用纳洛酮救治急性酒精中毒 38 例的体会	谢岳鹏 谢友权 (119)
纳洛酮治疗急性酒精中毒 15 例	郝齐志 (119)
乙醇中毒应用纳洛酮的临床观察	师兰坤 (119)
纳洛酮治疗急性重度乙醇中毒 21 例观察	赵国厚 赵怀璧 张在恒 (120)
纳洛酮治疗急性酒精中毒 36 例	王传刚 (120)
纳洛酮治疗急性乙醇中毒合并安定中毒 20 例	黄仁彬 唐金兰 (120)
纳洛酮治疗急性酒精中毒 26 例	戴建伟 陈福娣 张颖 (121)
纳洛酮治疗急性乙醇中毒 3 例	彭晓青 (121)
纳洛酮治疗乙醇中毒效果观察	武志玉 (121)
纳洛酮治疗 5 例酒精中毒患者的临床疗效分析	古欣 关淑敏 (122)
有机磷农药中毒救治及解磷注射的应用	曾繁忠 (122)
纳洛酮对清醒家兔失血性休克的治疗作用	龚正华 贾永和 孟庆林 (125)
纳洛酮在急诊危重病人的应用	王文聪 陈莉 伍芬淑 (127)

纳洛酮临床用的体会	杨政 (127)
简介纳洛酮临床应用及体会	梁桂琴 王锦 张有弘 (128)
纳洛酮的临床应用	吴地炎 (128)
纳洛酮在临床急症中的应用	林矿德 刘云超 杨燕 (129)
纳洛酮在急诊急救应用中的体会	王凤兰 王志祥 齐洪卫 (129)
纳洛酮的临床应用	赵学文 (130)
纳洛酮的临床应用	唐潮泉 (130)
临床应用纳洛酮 187 例总结	侯立仁 梁效安 张传温等 (131)
不同强度恒负荷运动时血浆 β -内啡肽、血乳酸变化的研究	张定芳 王步标 (132)
纳洛酮的拓宽应用	刘晓明 龙卿 (132)
纳洛酮对急性重度天然气中毒休克的疗效观察	江文志 向毅 (133)
纳洛酮治疗流行性乙型脑炎 21 例	姚文虎 单云英 胡丽佳等 (133)
纳洛酮在抢救有机磷农药中毒心肺复苏中的应用体会	洪友兰 (134)
抢救睡眠呼吸暂停综合症一例	王俊花 张继庭 (134)
纳洛酮抢救呼吸衰竭的临床观察	刘清华 焦华 郑天慧 (135)
流行性出血热早期投用纳洛酮疗效观察	王剑峰 (135)
两例心跳骤停复苏成功的体会	陆葆仁 陈惠珍 张梨等 (135)
纳洛酮抢救前壁心梗而致心源性休克一例	熊永娣 陈宜鸿 (136)
有关纳洛酮的不良反应	冯泽 (137)
纳洛酮的临床作用及药理实验研究	刘彩云 王桂景 (137)
临床新药——纳洛酮	孟桂媛 马新民 朱克杰 (138)
纳洛酮在急诊临床中的应用	王化忠 陈习进 刘喜文 (138)
临床应用纳洛酮疗效初探	王瑞书 贾朝京 (138)
纳洛酮在抢救新生儿窒息中的应用	王金敖 (139)
纳洛酮在急救中的应用	涂新华 (139)

纳洛酮的药理与临床应用研究

孟庆林 军事医学科学院毒物药物研究所 北京 (100850)

概 况

盐 酸 纳 洛 酮 (Naloxone Hydrochloride Narcan NX.) 是 1960 年合成的阿片受体拮抗剂, 为羟- (2) -氢吗啡酮的衍生物, 1961 年 Blumber 报道了纳洛酮能拮抗羟- (2) -氢吗啡酮引起的小鼠镇痛作用和兔的呼吸抑制作用, 其作用较烯丙吗啡 (Nalorphine) 强 7~10 倍。1963 年 Foldes 在人体观察纳洛酮对麻醉镇痛药的拮抗作用, 临床用于麻醉镇痛药的过量和中毒的治疗。基础方面用于阿片受体、内源性阿片样物质和镇痛药作用机理等的研究。在研究内源性阿片样物质生理效应的基础上, 临床工作者除用于拮抗吗啡类药物引起的呼吸抑制外, 并对非麻醉药 (乙醇、安定等) 过量、休克、脑梗塞、新生儿窒息综合征等应激性疾病进行了试用, 取得了较好的治疗效果, 引起了国内外医生的极大兴趣。由于中枢神经系统和其他组织存在着内源性阿片样物质, 这些物质对全身的生理功能起着调节作用, 而纳洛酮是内源性阿片样物质的阻断剂, 这表明纳洛酮可能有广泛的作用。

1975 年发现阿片受体后, 相继在脑内和外周组织中发现内源性阿片样物质 (脑啡肽、内啡肽、强啡肽), 科学工作者虽注重它对痛觉调节的研究; 但也有越来越多的研究揭示了它可能是一种重要的神经调质 (辅递质)。认为内源性阿片肽, 特别是 β -内啡肽, 在调节神经、精神、内分泌活

动, 学习记忆, 睡眠觉醒以及呼吸、心血管等生理功能活动中有重要作用。当机体应激时下丘脑释放因子促使垂体前叶释放 ACTH 和 β -内啡肽, β -内啡肽抑制前列腺素和儿茶酚胺的心血管效应, 构成了病理生理的重要环节。休克、脑梗塞、酒精中毒等应激情况下, 亦伴有 β -内啡肽释放增加, 这就为纳洛酮的临床应用提供了理论基础。

纳洛酮临床应用较安全, 至今尚未见自身中毒病例报道。60 年代对人的药理和毒性研究已近完善。正常人曾一次给药 6, 24mg/70kg, 对于主观药物作用询问的评分与安慰剂比较无差别。Jasimski 用双盲法皮下注射纳洛酮, 每日剂量逐渐增大, 连续给药至 2 周达到 90mg/日, 再持续 2 周, 对体温、脉率、呼吸、收缩压、瞳孔的变化与对照组比较无差别。纳洛酮连续用药未见行为改变和精神症状, 不引起吗啡样主观效应, 常用剂量下不产生身体依赖性并能使吗啡依赖者戒毒。研究结果表明纳洛酮没有吗啡依赖性滥用潜力。

60 年代国外在临床应用纳洛酮治疗麻醉剂与非麻醉剂过量、休克、急性呼吸抑制等方面已取得一定效果。近年来, 由于镇痛原理的深入研究, 已知内源性阿片样物质, 除与疼痛和镇痛有关外, 并发现在某些神经精神、心血管及内分泌代谢等内环境失调疾病中起主要作用。作为内源性阿片样物质的专一性拮抗剂的纳洛酮, 对

于内源性阿片肽引起的生理功能失调的应激性疾病,起效快作用可靠,必将在临床急救医学应用中发挥作用。

国内 1986 年开始应用纳洛酮对抗以吗啡类药物为主的静脉复合麻醉的呼吸抑制和催醒作用后,逐步扩大临床应用。现已在临床麻醉药及非麻醉药(乙醇、安定)中毒,脑梗塞取得了满意的临床效果,并在流行性乙型脑炎、流行性出血热休克、急性呼吸抑制和心肺脑复苏方面进行了探索性治疗。纳洛酮的临床应用已有了一良好的开端。

药理作用

纳洛酮通常单独应用治疗剂量无明显的药理效应,较大剂量才对呼吸和循环系统产生影响。纳洛酮 0.5mg/kg 肌注,不影响大鼠迷宫反应,家兔静注 0.5~1.0mg/kg 不影响呼吸、心率和血压,2.0mg/kg 静注使家兔呼吸率增加 16%,心率增加 31.5%,血压升高 10~15mmHg,15 分钟后恢复正常。猴肌注纳洛酮 0.5~2.0mg/kg 不影响食物条件反射,而烯丙吗啡 5.0mg/kg 影响猴食物条件反射。

纳洛酮临床常用剂量为 0.4~0.8mg,12 岁以下 0.2mg 为宜。皮下、肌肉、静脉和气管内给药均可采用,静脉和气管内给药 1~3 分钟产生效果,肌肉或皮下注射 5~10 分钟见效,口服效果差;纳洛酮通过血脑屏障的速度为吗啡的 12 倍,首先与边缘系统的阿片受体结合,其亲和力大于吗啡和脑啡肽。

纳洛酮在大鼠血浆半衰期为 30 分钟,

脑内浓度比血浆浓度高 4.6 倍,但下降是平行的,分布容量约为 200L,人的血浆半衰期为 90 分钟,作用时间持续 45~90 分钟,有报道作用时间持续 3~4 小时。纳洛酮主要代谢方式是在肝脏与葡萄糖醛酸结合,然后经尿排出。口服经肝脏迅速代谢失效。

临床应用研究

1. 正常人体试用

在住院条件下,12 名科技人员,年龄 22~52 岁,男性 8 例,女性 4 例;经血、尿、肝功和 X 线胸透常规检查,无高血压和心、肺、肝、肾疾患。采用单盲法给药,以注射用生理盐水作自身对照。试验一日完成,给药当天上午分别肌注纳洛酮 0.2mg (2 例);0.4mg (10 例)或生理盐水 1ml。受试者除注射局部感到胀痛及一例给药后 30 分钟感觉全身发热外,未发现其他反应,对血压、心率、呼吸、瞳孔均无影响。给药后 30 分钟心电图正常,4~6 天检查肝功正常。试用结果说明,纳洛酮 0.4mg 肌肉注射,对正常人没有影响,可以认为临床应用是安全的。

2. 纳洛酮在临床麻醉中的应用

颅脑、胸、腹各科手术,均以麻醉镇痛药为主的静脉复合剂麻醉,出现呼吸抑制者 197 例,给予纳洛酮 0.4~0.8mg,儿童给 0.2mg,静脉或气管内给药 1~3 分钟起效,肌注 5~10 分钟产生作用。病人呼吸抑制解除,呼吸频率和通气量增加,神志转清,总有效率 98.4%。它与进口纳洛酮疗效一致(表 1、2)。

表1 纳洛酮拮抗静脉复合麻醉呼吸抑制和催醒效果

观察项目	总例数	效果 (例数)			总有效率 (%)
		显效	有效	无效	
拮抗呼吸抑制	178	157	20	1	98.8
术后催醒	19	16	1	2	89.5

表2 国产与进口纳洛酮拮抗呼吸抑制效果比较

纳洛酮	总例数	效果 (例数)			总有效率 (%)
		显效	有效	无效	
国产	97	88	8	1	98.7
进口*	40	37	3	0	100.0

*为美国 Endo 实验室生产

3. 纳洛酮对急性酒精中毒的治疗效果

酗酒是西方国家的社会问题, 近年来我国饮酒人数也逐年增多, 急性酒精中毒屡有发生; 在目前无特效治疗药物情况下, 纳洛酮的应用研究是很有意义的。Jefferys 曾报道乙醇引起的昏迷, 给予纳洛酮试验性治疗, 证实纳洛酮 1~2mg 能逆转乙醇中毒引起的昏迷。但也有人持不同意见, 认为酒精中毒与阿片受体机制无关, 仅作为非特异性复苏剂起作用。我们在实验室和临床均进行了验证, 表明纳洛酮是有实用价值的。

242 例急性酒精中毒病人, 饮酒量一般在 200~400ml, 少数达 500ml, 轻度中

毒 144 例, 临床表现兴奋、胡言乱语、步履蹒跚、共济失调; 给予纳洛酮 0.4~0.8mg, 加 5% 葡萄糖 20~40ml 静注, 平均清醒时间 32 分钟, 1 小时可步行回家。重度中毒 98 例, 表现有大小便失禁、呼吸抑制、昏睡或昏迷; 给予纳洛酮 0.8~1.2mg 加 5% 葡萄糖 20~40ml 静注, 一小時后再重复给 0.4~0.8mg, 直至清醒为止; 纳洛酮治疗 6 小时左右清醒, 常规治疗要 24 小时清醒。临床实践表明, 采用纳洛酮治疗, 无论在催醒效果, 缩短治疗时间, 降低死亡率及减少医疗费用等方面, 均优于常规治疗 (表 3、4)。

表3 纳洛酮对轻度酒精中毒的治疗效果

治疗分组	病例数	有效	时间 ($\bar{X} \pm S$; min)
		清醒	症状消失
纳洛酮组	144	32 ± 10.3*	73 ± 20.1*
常规治疗组	113	150 ± 48.8	246 ± 64.5

*与常规治疗比较 $p < 0.01$

表 4 纳洛酮对重度酒精中毒的治疗效果

治疗分组	病例数	清醒时间 ($\bar{X} \pm S$; A)	医疗费 (元)
纳洛酮组	98	$6.4 \pm 2.1^*$	36.6 ± 8.5
常规治疗组	93	28.1 ± 6.5	68.3 ± 14.7

注: 1. 常规治疗组有 3 例死亡

2. 常规治疗包括: 洗胃、输液, 能量合剂、胰岛素、维生素 B1、B2, 速尿及安纳加等药物应用。

3.* 与常规治疗比较 $p < 0.01$

4. 纳洛酮治疗脑梗塞

中枢神经系统存在着多种神经肽, 对中枢功能起着重要的调节作用。已有实验证实纳洛酮能促进神经功能的恢复, 针刺能改善微循环, 并认为脑在缺血后, 脑内 β -内啡肽释放增加与偏瘫产生有一定的关系; 因此设想, 纳洛酮对缺血性脑血管病可能起到治疗作用。我们和有关医院协作

应用小剂量纳洛酮治疗脑梗塞, 采用静脉注射或经手三里穴位注射。104 例均经 CT 脑扫描确诊的脑梗塞病人, 经过 1~2 个疗程用药, 显示了良好的效果 (表 5); 与复方丹参注射液比较, 纳洛酮具有起效快、催醒作用强、无副反应的特点 (表 6); 深受临床医生和病人的欢迎, 为脑梗塞治疗提供了一个新的有力措施。

表 5 纳洛酮治疗脑梗塞的效果

组 别	总例数	疗效 (例数)				总有效率 (%)
		痊愈	显效	有效	无效	
NX 穴位注射组	58	16	22	18	2	96.5
NX 静脉注射组	46	13	15	12	6	87.0
丹参注射液组	20	6	5	7	2	90.0

注: NX 为纳洛酮

表 6 纳洛酮与丹参注射液治疗脑梗塞的起效时间比较

组 别	病例数	不同起效时间 (d) 的例数				
		<1	2~4	5~7	8~10	>10
纳洛酮组	58	26	15	12	2	3
丹参组	20	0	8	2	4	6

5. 纳洛酮治疗药物中毒

纳洛酮对麻醉镇痛剂引起的呼吸抑制有特异的拮抗作用。Bell 曾用 0.1mg 纳洛酮成功地抢救了一例安定过量的昏迷儿童。我们通过实验室研究证实, 纳洛酮能缩短安定引起小鼠的睡眠时间, 也能拮抗安定对大鼠呼吸抑制、通气量减少和血压下降的作用。用纳洛酮曾抢救临床药物中毒 88 例, 均取得了满意的治疗效果。例如一女工, 35 岁, 1990 年 3 月 7 日上午自服药物, 下午 5 点发现昏迷, 呼吸不匀, 人急诊按有机磷农药中毒抢救无效, 且自主呼吸消失, 行气管插管靠呼吸机维持呼吸, 再经询问病史, 系服氯氮平 100 片, 舒乐安定约 20 片, 随后按药物中毒抢救 16 小时仍无自主呼吸; 随后改用大剂量纳洛酮 2mg 2 小时静注 1 次, 共用 6 次, 自主呼吸恢复, 纳洛酮改为 0.8mg 2 小时 1 次, 又用 5 次病人清醒, 该患者用纳洛酮总量达 16.8mg, 抢救成功。

6. 在防治休克中的应用

在临床应用中证实纳洛酮具有良好地防治休克的效果, 它在使用中安全、副作用小。美国在第五届休克学术年会上将纳洛酮在治疗休克中所起的作用列为重要议题之一, 引起医学界关注。国内应用纳洛酮治疗流行性乙型脑炎休克 12 例, 除 1 例无效外, 其余均获得不同程度的改善。用药后 24 小时, 11 例患者神志明显改善甚至清醒, 5 例反复抽搐停止, 中枢性呼吸抑制也有明显改善。乙脑极期患者血及脑

脊液亮氨酸-脑啡肽升高, 恢复期已接近正常水平。说明内源性阿片肽可能与乙脑发病机制有关。纳洛酮对流行性出血热休克低血压 7 例病人, 静注纳洛酮后 10~15 分钟, 血压恢复正常者 5 例, 6 例痊愈出院。有研究报告指出, 机体在应激时, 垂体分泌内啡肽增加, 故血液中浓度可升高 5~6 倍。 β -内啡肽抑制前列腺素和儿茶酚胺的心血管效应, 导致低血压休克。临床应用纳洛酮能降低多种原因(中毒性、失血性、过敏性和心源性)所致休克的发生率和死亡率。纳洛酮在防治休克中的应用, 将为休克的治疗提供一个新药物。

7. 新生儿窒息复苏

对分娩时母亲曾接受麻醉剂止痛; 明显呼吸抑制或只有心跳无自主呼吸的新生儿, 在有效地清除呼吸道分泌物, 保持呼吸道通畅, 加压给氧, 尽快建立自主呼吸, 使其啼哭, 膨胀两肺, 改善机体缺氧是新生儿窒息复苏的关键。马光辉等对 20 例窒息新生儿, 三角肌注射纳洛酮 0.2mg 后, 有 17 例于 50~75 秒(平均 64.0 ± 10 秒)时出现自主呼吸, 缺氧改善, 心率 >100 次/min, 3 例未恢复者于 2~3 分钟再追加纳洛酮 0.2mg, 210 秒后自主呼吸建立。应用纳洛酮迅速逆转新生儿无呼吸状态, 使 20 例新生儿窒息复苏全部成功。

8. 用于阿片类药物依赖性的诊断

纳洛酮可用于服用阿片类药物患者是

否有依赖性进行鉴别诊断, 如对阿片类已出现依赖的患者, 则对纳洛酮相当敏感而引起戒断症状; 如若对阿片类药物依赖性已经解除的患者, 则对纳洛酮不再出现任何反应。

小 结

纳洛酮是阿片受体纯拮抗剂, 对麻醉镇痛药中毒有特异拮抗作用, 并对脑梗塞、急性酒精中毒、急性呼吸抑制也有良好的治疗效果。作为内源性阿片肽的阻断剂纳洛酮在治疗休克中, 能升高血压, 改善心输出量, 促进复苏, 增加存活率。可以认为, 内源性阿片肽的存在是休克发生的因素之一, 利用其拮抗剂纳洛酮来研究休克的治疗问题, 是很有发展方向的。

纳洛酮临床应用一般无副作用, 即使使用较治疗剂量大几十倍, 如皮下注射 7mg、12mg, 静脉注射 75mg 均能耐受。临床个别病人曾出现过恶心、呕吐; 困倦或躁动不安; 血压升高、心律失常, 极个别出现肺水肿病例, 因此在临床应用时, 需注意观察, 对高血压和心功能不全的病人要慎用。纳洛酮在国内临床应用还不普遍, 需要在使用中不断总结经验, 以使它发挥更大作用。

参考文献

- 1 Lewensten M J, et al. V. S. Patent 1961, 3: 254 088
- 2 Blumberg H, et al. Fed Proc 1961; 20: 311
- 3 Foldes FF, et al. Am J Med Sci 1953; 245: 23
- 4 王一镗. 中国急救医学 1984; 4: 29
- 5 Jasinski DR, et al. Clin Pharmacol Ther 1968; 9: 215
- 6 李牧雷. 实用内科杂志 1988; 8: 580
- 7 罗访华. 中级医刊 1993; 5: 308
- 8 孟庆林. 药事实践 1993; 16(2): 20
- 9 peters UP, Lancet 1981; 1: 529
- 10 Jabaily C et al. Stroke 1984; 15: 36
- 11 罗星照. 新药与临床 1988; 7: 39
- 12 Blacly PH. J Am Med Assoc 1973; 224: 334
- 13 Bochart MT, et al. Pediatr Clin North Am 1985; 32: 193
- 14 Fink M. Clin Pharmacol Ther 1968; 9: 568
- 15 Mackenzie AI. Lancet 1979; 1: 733
- 16 Williams AJ Lancet 1982; 2: 1470
- 17 丘喜盛等. 生理学报 1983; 3: 335
- 18 Jordan C. Anesthesiology 1980; 53: 293

纳洛酮在急诊医学中的应用

王一愷

中华医学会急诊医学学会
南京医学院

(210029)

纳洛酮 (Naloxone, 商品名 Narcan) 为特异性吗啡受体拮抗剂。由美国 Endo 实验室创制, 1971 年上市并初步应用于临床, 近十多年来, 已较广泛地应用, 特别对于麻醉剂等过量、休克、脑缺血性卒中、脊髓损伤、呼吸抑制等效果显著, 引起了国内外临床医师的极大兴趣。我国军事医学科学院毒物药物研究所于 1983 年合成该药, 现由北京四环制药厂独家生产, 现就该药在急诊医学中的应用, 综述如下。

历史

1973 年 Pert 等在中枢神经系统发现了吗啡受体后, Martin 等在动物实验基础上提出了中枢神经系统存在三种吗啡受体 μ 、 K 、 δ 的概念。这些受体能以不同的内源性吗啡样物质 (Opium Like Substances, 简称 OLS) 亲合, 其中最强有力的是 β -内啡肽。机体应激时, 下丘脑释放因子促使垂体前叶释放 ACTH 和 β -内啡肽增加。 β -内啡肽受体不仅存在于中枢神经系统, 最近也发现存在于心脏、肝、肾、小肠。由于它作用的部位广泛, 故它对器官功能的影响也较广泛。研究表明, β -内啡肽在痛觉的感知、镇痛、食欲的调节、垂体激素分泌、心血管活动、睡眠与觉醒、呼吸、温度的调节等均起一定作用。 β -内啡肽抑制前列腺素和儿茶酚胺的心血管效应, 构成了体克的病理生理的重要环节。麻醉药过量、酒精中毒、卒中

等应激情况, 亦伴有 β -内啡肽的释放增加, 这就为纳洛酮的临床应用提供了理论基础。

纳洛酮是纯吗啡受体拮抗剂。它与以前使用的纳洛芬等不同, 没有吗啡受体的促放剂的作用, 对中枢神经系统的三种吗啡受体均拮抗, 而不产生呼吸抑制。故纳洛酮可有效地拮抗内源性吗啡样物质介导的各种效应。在 β -内啡肽介导的休克中, 纳洛酮可升高平均动脉压。此外, 纳洛酮可促使脑血管再生防止脑缺血引起的脑梗塞。这些均已通过实验研究和临床应用所证实。

药动力学

纳洛酮是一种合成氧吗啡酮的 N-丙烯基衍生物, 其盐酸盐熔点为 $200 \sim 205^{\circ}\text{C}$, 溶于水、醇, 几不溶于醚。它能有效地拮抗麻醉剂等的过量, 治疗麻醉剂的成瘾和用于摄入不明药品的诊断, 而不会加剧非麻醉剂摄入引起的呼吸抑制。

使用特异和敏感的免疫放射法测定大鼠和人分别静脉内给予纳洛酮及吗啡的衰退曲线发现, 两种药物的血清半减期几乎相同, 均为 $30 \sim 40$ 分钟。注射后 5 分钟, 纳洛酮的脑与血清比率为 4.6, 吗啡为 0.1。在同期内, 纳洛酮越过血-脑屏障的速度为吗啡的 12 倍, 其首先与边缘系统的吗啡受体结合。亲合力远远超过绝大多数麻醉止痛剂, 故其作用发挥迅速、持续时

间短,而吗啡则可在脑中维持1小时。推测可能与纳洛酮比吗啡代谢快,纳洛酮有与血浆蛋白结合的特征,受体部位的 Na^+ 浓度(Na^+ 浓度高可增加纳洛酮与受体的亲合性,减少吗啡的亲合性)等有关。此外尚有假说认为,脑内吗啡峰值的维持同时伴有纳洛酮浓度的减少,吗啡的血清浓度超过脑浓度,纳洛酮则相反,因此,吗啡由血清向脑扩散的同时,纳洛酮则从脑内向血清扩散。总之,无论怎样解释纳洛酮的短促作用,均说明应重复用药才能持续发挥作用。

纳洛酮由静脉注射后1~2分钟产生效果,持续45~90分钟;肌肉和皮下注射15分钟后见效,低血压病人因外周循环的障碍而延迟。口服1.0~2.5g,15分钟内

见效,维持时间似与剂量有关,从6~24小时不等。口服后,纳洛酮在通过肝脏时很快代谢失效,估计口服剂量需为注射剂量的50倍才能发挥相同效应。到目前为止尚未确定血内纳洛酮的治疗量和中毒量水平。

纳洛酮在肝脏内与葡萄糖醛酸结合而迅速代谢。主要代谢产物是纳洛酮-3-葡萄糖醛酸化合物。静脉注射后48~72小时,约65%从尿中排出。其分布半减期为4.7分钟,分布容量约为200L,清除半减期平均65分钟。肾衰病人毋需进行特殊剂量调整,但尚无关干肝功能不全病人用药剂量的报告。

纳洛酮的药物动力学模式见附表:

附表 纳洛酮的药物学模式

作用开始	静脉内注射	2~3分钟
	肌肉或皮下注射	15分钟
	口服	15分钟
作用持续时间	注射	45~90分钟 (作用持续时间乃根据剂量、注射途径以及所拮抗的麻醉剂的作用时间,有些病例作用可持续3~4小时)
	口服	6~24小时(根据剂量)
代谢经过		总量的59~67%作为结合代谢产物经尿排出,口服时经肝脏迅速代谢失效。
分布容量		约200L
半减期		45~100分钟(与作用持续时间无关)

实验研究

1. 休克

随着内啡肽及其复杂生理效应的发现,许多实验研究集中在这一毒性因子上。Faden、Holaday及Raymond等均报告了纳洛酮能阻滞内啡肽、改善休克动物的心肺功能和存活时间。Faden特别强调了休克早期内啡肽的重要作用,指出纳洛酮应早期开始作用。Albert等和笔者等通

过大鼠试验得出结论,纳洛酮对正常鼠的各项测定参数与对照组无异,充分证明纳洛酮是通过拮抗内啡肽而起作用的。Tomas等研究了猪出血发生休克中纳洛酮的血流动力学效应,发现静脉内注入该药1mg/kg后,休克猪的平均动脉压从 12 ± 0.4 增加到 14.3 ± 0.9 kPa ($p < 0.05$);注入2mg/kg后,平均动脉压由 12 ± 0.4 增加