

# 布托啡诺在区域神经阻滞中的辅助镇痛作用及其机制研究进展

刘晨 秦云植 (通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延吉 133000)

**【摘要】** 区域神经阻滞是多模式镇痛的重要组成部分,但单纯使用局麻药进行神经阻滞后常出现“反跳痛”现象,不仅加剧患者痛苦,还导致阿片类药物用量增加及不良反应发生率上升。在局麻药中添加佐剂是优化神经阻滞策略的重要方向。布托啡诺作为 $\kappa$ 受体激动剂/ $\mu$ 受体拮抗剂型阿片类药物,兼具镇痛与较少呼吸抑制的优势,近年来在区域阻滞佐剂领域受到关注。本文围绕神经阻滞、反跳痛、佐剂及多模式镇痛等关键词,系统综述布托啡诺的药理机制、作为局麻药佐剂的临床应用及研究进展,并与地塞米松、右美托咪定、氯胺酮等常用佐剂进行比较,探讨其在延长镇痛时间、抑制炎症反应及减少阿片相关不良反应方面的优势与不足。

**【关键词】** 布托啡诺; 区域神经阻滞; 佐剂; 反跳痛; 多模式镇痛

Research Progress on the Adjuvant Analgesic Effects and Mechanisms of Butorphanol in Regional Nerve Block

Liu Chen Qin Yunzhi (Corresponding Authors:)

(Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji, Jilin 133000)

[Abstract] Regional nerve block is a critical component of multimodal analgesia; however, the use of local anesthetics alone during nerve block often leads to "rebound pain," which not only exacerbates patient discomfort but also increases opioid dosage requirements and the incidence of adverse reactions. The addition of adjuvants to local anesthetics represents a key approach to optimizing nerve block strategies. Butorphanol, as a  $\kappa$ -receptor agonist/ $\mu$ -receptor antagonist opioid, combines analgesic efficacy with minimal respiratory depression, making it a focus in recent research on regional block adjuvants. This review systematically examines the pharmacological mechanisms of butorphanol, its clinical applications as an adjuvant for local anesthetics, and recent advancements, comparing its performance with conventional adjuvants such as dexamethasone, dexmedetomidine, and ketamine. It evaluates butorphanol's advantages and limitations in prolonging analgesic duration, suppressing inflammatory responses, and reducing opioid-related adverse effects.

[Key words] Butorphanol; Regional nerve block; Adjuvant; rebound pain; Multimodal analgesia

## 1 引言

术后急性疼痛的有效控制是围术期医学的核心议题之一。多模式镇痛理念倡导联合不同作用机制的镇痛药物与技术,以协同增效并减少单一药物的剂量依赖性不良反应。区域神经阻滞技术,尤其是超声引导下的外周神经阻滞,因其靶向精准、镇痛效果确切且对全身生理干扰小,已成为多模式镇痛的关键组成部分。

然而,临床实践中发现,单纯使用局麻药进行神经阻滞存在一个显著困境:当阻滞作用消退后,患者常出现剧烈的“反跳痛”。研究显示,反跳痛通常发生在阻滞后24小时内,疼痛评分可达7分以上(0-10分法),性质呈烧灼样或针刺样,且对常规剂量阿片类药物反应不佳。这一现象不仅严重影响患者术后康复体验,还导致补救性阿片类药物用量显著增加,进而诱发恶心呕吐、呼吸抑制、尿潴留及瘙痒等不良反应,延长住院时间并增加医疗成本。

为破解这一困局,研究者探索了多种优化策略,其中在

局麻药中添加佐剂(adjuvants)以延长阻滞时间、提高阻滞质量是重要方向。理想的佐剂应能协同增强局麻药效果、延长镇痛持续时间,同时不增加神经毒性或全身不良反应。近年来,布托啡诺(butorphanol)一种具有 $\kappa$ 受体激动/ $\mu$ 受体拮抗特性的阿片类药物——因其独特的药理谱和良好的安全性,在区域阻滞佐剂领域崭露头角。本文旨在综述布托啡诺在区域神经阻滞中辅助镇痛的作用机制、临床应用进展,并与其他常用佐剂进行比较分析。

## 2 神经阻滞反跳痛的机制与佐剂策略

### 2.1 反跳痛的病理生理机制

反跳痛的发生机制尚未完全阐明,目前认为涉及多重因素。首先,局麻药对神经轴突钠通道的阻断作用是浓度依赖性的,随着药物代谢清除,被抑制的伤害性信号传入出现“报复性反弹”,表现为痛觉超敏。其次,局麻药本身可能诱发局部炎症反应,手术创伤导致的组织损伤进一步释放炎症介

质(如P物质、前列腺素、细胞因子),使外周伤害感受器敏化。此外,单纯依靠单次阻滞提供的“无痛窗口期”内,患者因缺乏疼痛预警而过度活动,也可能在阻滞消退后诱发机械性痛觉过敏。

### 2.2 佐剂策略的理论基础

基于上述机制,在局麻药中添加佐剂可从以下途径优化阻滞效果:第一,直接延长感觉阻滞时间,跨越术后急性疼痛高峰期;第二,抑制局部炎症反应,减轻痛觉敏化;第三,作用于不同靶点的受体(如 $\alpha 2$ 受体、NMDA受体、阿片受体),产生协同镇痛效应。理想的佐剂应具备起效快、神经毒性低、不增加严重不良反应等特点。

目前临床常用的佐剂包括糖皮质激素(地塞米松)、 $\alpha 2$ 受体激动剂(右美托咪定、可乐定)、NMDA受体拮抗剂(氯胺酮、艾司氯胺酮、镁剂)以及阿片类药物(布托啡诺、丁丙诺啡、吗啡等)。不同佐剂通过各自独特的作用机制改良阻滞特性,为临床提供了丰富的选择空间。

## 3 布托啡诺的药理机制

### 3.1 药效学特征

布托啡诺是一种人工合成的阿片类镇痛药,其最突出的特点是 $\kappa$ 受体激动与 $\mu$ 受体拮抗的双重作用。激动 $\kappa$ 受体介导脊髓及外周水平的镇痛效应,尤其对内脏痛和炎症痛效果显著;而对 $\mu$ 受体的拮抗作用使其呼吸抑制、恶心呕吐、瘙痒及依赖性典型 $\mu$ 受体不良反应发生率显著低于传统 $\mu$ 受体激动剂(如芬太尼、吗啡)。

这一“镇痛不抑呼”的特性使布托啡诺在围术期镇痛中独具优势。研究显示,布托啡诺的镇痛效价约为吗啡的5-8倍,但呼吸抑制风险呈“封顶效应”——常规剂量范围内极少引起临床显著的呼吸抑制。此外,布托啡诺还具有一定的镇静作用,有助于缓解患者围术期焦虑。

### 3.2 外周镇痛机制

近年来研究发现,布托啡诺的镇痛作用不仅限于中枢,外周阿片受体同样参与其中。在外周神经末梢, $\kappa$ 受体激活可抑制电压门控钙通道、开放钾通道,减少伤害性传入递质(如P物质、谷氨酸)的释放。当布托啡诺作为佐剂加入局麻药进行外周神经阻滞时,其可直接作用于神经轴突及末梢的阿片受体,产生局部镇痛协同效应。此外,部分研究提示布托啡诺可能具有一定的抗炎作用,可通过抑制炎症因子释放减轻神经源性炎症,从而延缓反跳痛的发生。

### 3.3 药代动力学

布托啡诺脂溶性中等,经外周神经周围给药后可部分被局部组织吸收,并可能通过弥散作用进入神经内膜下间隙直

接作用于轴突靶点。静脉注射后起效迅速(1-2分钟),作用持续时间约3-4小时;而作为佐剂经神经周围给药时,其作用持续时间显著延长,与局麻药产生协同效应。

## 4 布托啡诺在区域神经阻滞中的临床应用

### 4.1 静脉辅助应用

在多模式镇痛体系中,布托啡诺静脉给药可作为区域阻滞的补充。刘海英等将布托啡诺复合地佐辛用于全髋置换术后自控镇痛,结果显示观察组术后2、6、12、24小时VAS评分显著低于对照组,而恶心呕吐等不良反应发生率仅6.7%,显著低于对照组的53.6%。该研究提示,布托啡诺静脉应用可在不增加镇静深度的前提下提供良好镇痛,并减轻应激反应。

### 4.2 作为局麻药佐剂的临床研究

布托啡诺作为区域阻滞佐剂的临床研究日益丰富。一项比较右美托咪定与布托啡诺作为罗哌卡因佐剂用于臂丛神经阻滞的研究显示,布托啡诺组(1mg布托啡诺+0.5%罗哌卡因20ml)与右美托咪定组的感觉、运动阻滞持续时间均显著长于单纯罗哌卡因组,术后8、12、24小时VAS评分均显著降低,且两组不良反应发生率无显著差异。这表明布托啡诺作为佐剂可有效延长阻滞时间并改善术后镇痛质量。

张嘉宇等将布托啡诺用于老年单侧膝关节置换术腰丛-坐骨神经阻滞,结果显示布托啡诺复合罗哌卡因组的感觉阻滞持续时间及术后镇痛满意度均显著优于单纯罗哌卡因组。上述研究为布托啡诺在不同神经阻滞部位的应用提供了循证支持。

### 4.3 对反跳痛及阿片节俭效应的初步证据

尽管直接针对布托啡诺预防反跳痛的专项研究尚有限,但基于其延长阻滞时间的作用,可间接推断其有助于减轻阻滞消退后的疼痛反跳。现有证据表明,布托啡诺佐剂可将感觉阻滞时间延长2-4小时,这恰好覆盖术后急性疼痛最剧烈的时间窗(术后6-12小时)。此外,布托啡诺辅助神经阻滞的患者术后阿片类药物补救用量显著减少,提示其具有良好的阿片节俭效应。

## 5 常用佐剂的比较分析

### 5.1 地塞米松

地塞米松是目前证据等级最高的神经阻滞佐剂之一,主要通过抗炎及抑制异位放电延长阻滞时间。荟萃分析显示,静脉注射地塞米松10mg与外周神经周围注射8mg效果相当,鉴于对外周神经毒性的顾虑,目前倾向于静脉给药途径。

地塞米松的优点是作用时间长(可达24小时以上),缺点是对糖尿病患者血糖有影响,且长期大剂量使用存在免疫抑制风险。

### 5.2 右美托咪定

右美托咪定是高选择性 $\alpha_2$ 受体激动剂,通过抑制超极化激活阳离子电流产生镇痛协同作用。多项研究证实其能显著延长感觉和运动阻滞时间,但高剂量( $>1\mu\text{g}/\text{kg}$ )可能引起心动过缓和低血压。近年来关于右美托咪定的研究数量呈上升趋势,但证据质量仍低于地塞米松。

### 5.3 氯胺酮/艾司氯胺酮

氯胺酮作为NMDA受体拮抗剂,可抑制中枢及外周痛觉敏化。最新研究表明,艾司氯胺酮(右旋氯胺酮)作为罗哌卡因佐剂用于臂丛神经阻滞,可显著降低术后48h内反跳痛发生率,缩短阻滞起效时间并延长持续时间。然而,氯胺酮的精神副作用(幻觉、噩梦)及潜在的神经毒性限制了其在神经周围给药中的广泛应用。

### 5.4 布托啡诺——独特的优势定位

与其他佐剂相比,布托啡诺兼具以下优势:第一,独特的安全性谱——呼吸抑制风险低、恶心呕吐发生率显著低于传统阿片类药物;第二,双机制镇痛——中枢与外周双重作用,协同局麻药效果;第三,适用人群广——对血流动力学影响轻微,尤其适用于老年及循环不稳定的患者。一项比较研究显示,布托啡诺在延长阻滞时间方面与右美托咪定效果相当,但不引起心率减慢。

然而,布托啡诺作为佐剂的临床应用也存在不足:目前尚缺乏大样本、多中心的高质量随机对照试验;最佳剂量范

围尚未统一(现有研究多采用1-2mg),剂量-效应关系及神经安全性数据仍待完善;与其他佐剂的联合应用策略尚处于探索阶段。

## 6 总结与展望

区域神经阻滞佐剂的应用已成为优化术后镇痛的重要策略。布托啡诺凭借其 $\kappa$ 受体激动/ $\mu$ 受体拮抗的独特药理特性,在延长神经阻滞时间、减轻术后疼痛、减少阿片类药物用量及不良反应方面显示出良好的临床应用前景。与其他常用佐剂相比,布托啡诺在呼吸安全性及心血管稳定性方面具有独特优势,尤其适用于老年及高危患者群体。

然而,当前研究仍存在以下局限:其一,布托啡诺作为佐剂的最佳剂量、给药途径及配伍方案尚未标准化;其二,其对反跳痛的针对性预防效果需要更多高质量研究验证;其三,长期或大剂量神经周围给药是否存在潜在的神经毒性仍需基础研究证实;其四,与其他佐剂(如右美托咪定、地塞米松)的联合应用策略及其相互作用机制值得深入探索。

未来研究应着力于:开展大样本、多中心随机对照试验以确定最佳临床应用方案;探索布托啡诺联合不同机制佐剂的协同效应与最佳配伍;结合药物缓释技术开发长效局麻药-布托啡诺复合制剂;通过基础研究阐明其外周镇痛与抗炎的分子机制。布托啡诺在区域阻滞佐剂领域的潜力尚未被充分挖掘,随着研究的深入,其有望在多模式镇痛体系中扮演更为重要的角色。

## 参考文献:

- [1]Fernández Martín MT, Alvarez SL, Alvarez-Santullano CA. Less is better: role of adjuvants. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2025, 38(5): 618-625.
- [2]朱诗瑶, 武静茹, 王丹, 等. 艾司氯胺酮复合罗哌卡因对上肢骨折患者臂丛神经阻滞反跳痛的影响. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2023, 44(5): 467-472.
- [3]田宇. 右美托咪定与布托啡诺作为罗哌卡因佐剂对臂丛神经阻滞的影响. *潍坊医学院学报*, 2020, 42(1).
- [4]Luo J, et al. Research Status of Different Adjuvants on Nerve Block's Effect. *Pain Physician*, 2024, 27(8): 489-498.
- [5]张嘉宇, 刘慧慧, 吕洁萍. 布托啡诺在老年单侧膝关节置换术腰丛坐骨神经阻滞中的临床效果. *医学综述*, 2022, 28(1).
- [6]Fernández Martín MT, et al. Less is better: role of adjuvants. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2025, 38(5): 618-625.
- [7]吴健, 周凯. 两种剂量的艾司氯胺酮复合罗哌卡因对肱骨骨折患者臂丛神经阻滞效果的影响. *麻醉安全与质控*, 2025, (3): 212-216.
- [8]刘海英, 顾欣, 刘海燕, 等. 酒石酸布托啡诺复合地佐辛用于全髋置换术后自控镇痛的效果观察. *中国现代应用药学*, 2019, 36(11): 1386-1390.
- [9]Adjuvants to local anaesthetics in regional anaesthesia - Should they be used? Part II: Cons. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 2014, 4(4): 105-110.