

[综述]

盐酸纳曲酮植入剂的临床疗效与应用评估

张涛¹, 曲伟¹, 郝伟², 伍望桥¹, 孙志俊¹, 王云华¹, 陈凯凯¹, 贾少微³, 李晓东^{1*}

(1. 深圳善康药物研究院, 深圳 518118; 2. 中南大学湘雅二院, 长沙 410011; 3. 深圳云杉云里医院, 深圳 518129)

摘要: 全球阿片类药物滥用形势严峻, 戒断后复发率高、依从性差, 因此阿片类药物滥用的治疗成为全球性挑战。纳曲酮口服剂型能够抵抗阿片类药物的欣快效应, 且自身无成瘾性, 副作用较少。研究显示, 规律使用纳曲酮可以减少海洛因的使用剂量, 阿片类测试阴性率显著提高。然而, 口服药物的依从性不佳, 连续口服超过六个月的患者甚少, 纳曲酮的防复发效果未能发挥到极致。纳曲酮植入剂在减少戒断后复发方面已被证实明显有效, 植药的方式解决了依从性不佳的问题, 一次植药可以维持有效血药浓度 150 天以上, 无明显不良反应, 已成为阿片类戒断后防复发的重要手段和方法。目前, 我国研发生产的盐酸纳曲酮植入剂已获国家药品监督管理局批准, 其皮下植药方式和长效缓释临床效果为阿片类成瘾性疾病的康复治疗开创了新模式, 降低复发率, 减少药物滥用危害。

关键词: 阿片类药物使用障碍; 纳曲酮; 植入剂; 防复发

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1007-9718(2025)05-0370-07

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2025.05.007

Clinical efficacy and application evaluation of naltrexone implants

ZHANG Tao¹, QU Wei¹, HAO Wei², WU Wang-qiao¹, SUN Zhi-jun¹, WANG Yun-hua¹, CHEN Kai-kai¹, JIA Shao-wei³, LI Xiao-dong^{1*}

(1. Shenzhen Sciencare Drug Research Institute, Shenzhen 518118 Guangdong China; 2. The Second Xiangya Hospital of Central South University Changsha 410011 China; 3. Shenzhen Yunshan Yunli Hospital Shenzhen 518129 Guangdong China)

Abstract: The global situation of opioid use is severe, with high relapse rates and poor treatment compliance after withdrawal. Therefore, the treatment of opioid use has become a global challenge. Naltrexone, available in oral form, can block the euphoric effects of opioids effectively. Significantly, it is non-addictive itself and associated with relatively few side effects. Studies have shown that consistent use of naltrexone can reduce heroin dosage and substantially increase the proportion of negative opioid tests. However, ensuring patient compliance with oral medications remains a persistent problem. Only a small percentage of patients continue oral administration for more than six months, thus limiting the full potential of naltrexone in preventing relapse. In contrast, naltrexone implants have emerged as a highly effective solution for reducing relapse after withdrawal. The implantation approach overcomes the issue of poor compliance, maintaining with minimal adverse reactions therapeutic blood concentrations for over 150 days. It has become an effective strategy in preventing relapse after opioid withdrawal. Currently, domestically developed and produced naltrexone hydrochloride implants in China have been approved by the National Medical Products Administration (NMPA) for the prevention of relapse in patients with opioid substance dependence after detoxification. These naltrexone hydrochloride implants' subcutaneous implantation technique and long-acting sustained-release properties have established a novel paradigm for the rehabilitation treatment of opioid use disorder (OUD). By reducing relapse rates, the implants may effectively mitigate the devastating consequences of drug abuse.

Keywords: opioid use disorder; naltrexone; implants; relapse prevention

阿片类药物滥用严重威胁着人类健康和社会稳定。纳曲酮作为一种有效的阿片受体拮抗剂, 其植入剂的研发和应用为解决阿片类药物依赖问题带来

了新的希望和解决办法。本综述旨在全面评估纳曲酮植入剂的临床疗效与应用情况, 为其进一步推广和优化提供科学依据。

1 背景与现状

1.1 全球阿片类药物滥用概况

全球阿片类药物(毒品/药品)的滥用情况呈现

* 通信作者: E-mail: lixiaodong@sciencare.cn

出严峻且不断加剧的趋势。滥用规模持续扩大,成瘾人数不断增加,医用管制药物获取不均等问题也较为显著。根据联合国毒品和犯罪问题办公室发布的《2023年世界毒品报告》^[1],主要表现在以下几点:

(1) 滥用规模逐渐扩大:全球药物滥用总人数达2.96亿,较十年前增长了23%,其中2021年注射阿片类药物的人数1320万,较之前预估值增加了18%^[1];表明全球阿片类药物滥用问题日趋严重且有加剧的趋势。

(2) 成瘾问题愈发严重:据2023年统计,药物成瘾患者的数量猛增了45%,高达3950万人^[1]。其中,阿片类药物滥用者占很大比例,这无疑给个体健康和社会安全带来了巨大威胁。

(3) 医用管制药物获取不均:报告指出,全球各地区之间对于医疗管制药物的获取程度存在明显差距。特别是在疼痛管理方面,许多低收入和中等收入国家的居民无法获得足够的医用阿片类药物。这种不平等现象使得疼痛健康管理更加困难,甚至可能导致人们通过非法途径获取药物,从而加剧毒品滥用的问题。

(4) 美国现状最为严重:根据国际麻醉品管制局的统计,美国是全球最大的芬太尼和阿片类药物制造国家和消费国。总人口占世界约5%的美国人,却消耗了全球约80%的阿片类药物^[2]。此外,从历史记录来看^[2-5],自2016年,因阿片类药物过量引起的死亡人数在美国已经超过了6.4万人,同比2015年增长了20%,其中超过4.2万与阿片类药物滥用有关^[3]。这一趋势至今仍在延续。美国疾病控制和预防中心(CDC)的数据表明^[5-6],2019年死亡人数高达近7.1万人,同比增长4.6%,其中5万余人与阿片类药物使用障碍相关。无独有偶,2023年6月,美国CDC再次发布数据显示^[2],2022年1月至2023年1月期间,超过10.9万名美国人因为药物过量去世。美国药物评价与研究中心物质使用与行为健康中心明确指出,药物滥用已成为美国最具破坏性的公共卫生问题之一。

直至2017年美国政府才将阿片类药物滥用列入公共卫生危机事项^[4,7]。之后,美国食品药品监督管理局(FDA)和美国医院评审联合委员会出台新政策,试图制定更加科学的疼痛管理指南,并强调加强阿片类处方管理的公共卫生意义。处方药监测项目虽显有成效,但并未能显著降低海洛因使用率和过量中毒事件的发生。因此,FDA正在积极研发防止阿片类药物滥用的技术和辅助疗法,并于2023

年10月公布了 *Stimulant Use Disorders: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry*^[7]。这项技术主要通过发明新的药物制剂来防治药物滥用和预防复发。

(5) 中国的阿片类药物滥用情况明显好转:我国自上世纪80年代毒品问题死灰复燃以来,开展了坚决和卓有成效的禁毒工作,确立了“预防为主,综合治理,禁种、禁制、禁吸、禁贩”的工作方针,并对吸毒成瘾者采取戒毒治疗、心理辅导、职业培训等教育挽救措施。根据2024年《中国毒情形势报告》数据^[8],我国登记在册的吸毒人数从2015年的295万人降至2023年底的89.6万人,其中海洛因滥用者30.5万人,冰毒滥用者45.5万人。青少年是药物滥用的高危人群,往往出于好奇心、追求刺激或心理需求而陷入药物滥用的困境。

1.2 阿片类药物戒断治疗的挑战

阿片类药物戒断治疗的两大难点在于:一是患者复发率高,二是患者治疗依从性差。这一挑战源于多个方面,不仅涉及生理反应,还包括心理和社会因素。

2019年11月, *Nature* 发表的一篇《揭开阿片类药物成瘾之谜》文章指出,“80%的阿片类药物使用者会在一年内再次复发”^[12]。同样,2023年,有研究者对2021年12个月的云南省昆明市美沙酮门诊258例阿片类物质成瘾者的观察分析显示^[9],其中复发181例,复发率为70.2%;反映了阿片类药物成瘾的高复发率是全球性的普遍问题^[9-12]。

首先,从生理角度来看,阿片类药物的戒断过程极为艰难^[10-11,13]。患者可能会经历一系列戒断症状,如焦虑、抑郁、肌肉疼痛、恶心、呕吐等,这些症状极大地增加了戒断的难度。尽管有药物如美沙酮可以帮助缓解症状,但属于替代治疗;盐酸纳曲酮可帮助抵抗阿片类物质的欣快反应,减轻渴求,预防阿片类药物脱毒后的复发,但口服剂型的依从性低,严重影响阿片类成瘾戒断治疗效果。

其次,从心理层面来看,阿片类药物成瘾往往伴随着深度的心理依赖。心理依赖使得患者在面对诱惑或压力时,更容易产生情绪波动和复吸冲动。这些心理问题进一步削弱了他们的戒断决心和依从性。另外,社会因素也是导致复发率高和依从性差的重要原因^[10-11,13]。在阿片类成瘾戒断后需要重建社会生活环境和人际联系,他们可能会面临来自吸毒圈子的压力、家庭关系的紧张以及社会歧视等问题,这些问题都可能促使他们重新走上吸毒的道路。

为此,探索纳曲酮长效缓释给药途径和方法,克服口服片剂依从性差的缺点,更好地发挥拮抗剂的临床效果,是应对阿片类成瘾者戒断后防复吸的一个新挑战。

2 纳曲酮的药理学特征与临床实践应用

2.1 药理学基础与疗效机制

盐酸纳曲酮为阿片 μ 、 κ 、 δ 受体拮抗剂,对阿片 μ 受体具有高度亲和力,能够抵消并逆转外源性阿片类物质的激动效应,通过降低欣快感、减轻药物心理渴求预防复发^[11,13]。同时,纳曲酮还可以占据中枢神经系统中的阿片类受体,阻止内源性阿片类肽发挥作用。此作用机制被认为是纳曲酮对酒精使用障碍治疗有效的主要原因^[14-16,18,19]。研究表明,纳曲酮无耐受性和成瘾性,适合长期维持治疗^[14,16-17,20],还能降低阿片类滥用过量中毒死亡率及毒品滥用传染病传播风险^[21-22]。

2.2 纳曲酮主要制剂形式与临床应用

目前全球纳曲酮制剂有三种形式,包括口服片剂、缓释微球注射剂和长效植入剂。

2.2.1 纳曲酮口服片剂 自1984年以来,美国FDA就批准将纳曲酮片剂用于酒精及阿片类药物戒断康复治疗。1995年,中国军事医学科学院研制出纳曲酮口服片剂并获批上市(批准文号:国药准字H20000296),主要用于预防阿片类药物成瘾者复吸。历经40余载的临床验证,纳曲酮在戒除阿片类药物成瘾和酒精成瘾方面表现出很高的安全性和可靠性,为成瘾疾病的临床治疗开辟新的治疗方法^[26-31],常规使用剂量是每日口服50 mg。

尽管纳曲酮能够阻断阿片类药物的欣快感,削弱其正性强化效应,但由于成瘾者用药渴求心理强,治疗依从性差,连续口服纳曲酮超过六个月的患者较少,并没有达到理想的效果。根据美国国家药物滥用研究院(NIDA)的调查数据,在276名期望接受纳曲酮口服片剂治疗的患者中,仅6%的人能坚持服药60天,2%的能坚持服药9个月^[23]。另一项研究中,在252名海洛因成瘾者接受纳曲酮治疗期间,坚持服药60天的人数仅占5%,无人能坚持至9个月^[23]。其原因主要是纳曲酮服用后会阻断阿片类药物产生的欣快感,降低了阿片类药物的正性强化效应,削弱了使用阿片类物质的体验感,导致治疗依从性明显降低。因此,NIDA主张研发长效缓释剂型以提高纳曲酮的临床应用效果^[24],充分发挥纳曲酮自身无成瘾性、停药后无戒断症状等优势^[25]。

2.2.2 纳曲酮微球注射剂 纳曲酮微球注射剂是一种中长效的阿片受体拮抗剂,2010年10月,美国FDA批准了纳曲酮缓释微球注射剂用于阿片类成瘾和酒精成瘾的防复发治疗。每4周一次深部肌肉注射,单次使用剂量为380 mg^[26]。一项小鼠实验数据显示,纳曲酮微球在注射后24小时内释放约总剂量的40%,其余部分则持续释放以维持血浆水平^[14-15,26,38]。然而,尽管该缓释剂型减少了服药次数,能够维持一个月的治疗时间,但仍存在一些有待解决的问题。一方面,患者可能出现持续性注射部位疼痛和不适,这会严重影响其生活质量;另一方面,长效维持治疗率较低,每4周一次的用药周期增加了治疗中断的风险。此外,注射后的局部反应症状,如疼痛、肿胀和排异反应,会严重影响患者的肢体活动,导致患者产生治疗排斥心理和厌恶感,进而增加治疗脱落率^[26]。因此,寻求更为长效的缓释剂型成为研究重点^[17-18,32]。

2.2.3 纳曲酮植入剂 纳曲酮皮下植入剂通过微创手术将药物植入下腹壁皮下脂肪层,实现长效缓释效果。国产盐酸纳曲酮植入剂作为全球首款缓释周期最长的纳曲酮制剂,一次植药1.5 g能够维持有效血药浓度稳定在1 ng/mL以上长达150天,且植入剂可以完全生物降解吸收。相比之下,俄罗斯研制的纳曲酮植入剂可维持治疗时间2~3个月^[37],而澳大利亚的研究报告显示^[17,38],其纳曲酮植入剂在单次植入后的1~3个月内,血药浓度逐步降低至1~2 ng/mL;若增加植入剂量,血药浓度可延长至5~6.5个月。对于体重约70 kg的阿片类药物依赖患者,植入2.3 g纳曲酮于腹部皮下,其血药浓度稳定在2 ng/mL的时间可达5.5个月^[38]。然而,药物剂量的增加和植药体积的增大也会增加不良反应的风险。

2024年6月,中国食品药品监督管理局批准了我国研发生产的盐酸纳曲酮植入剂上市。该植入剂具有缓释时间长、血药浓度稳定和拮抗效应强等显著优势。在II期临床试验中,1.5 g纳曲酮组的15例受试者中有10例(66.7%)在150天的观察期测试中氢吗啡酮激发试验呈阴性结果,表明纳曲酮植入给药150天后依然能够有效拮抗13.5 mg氢吗啡酮,相当于拮抗68 mg纯海洛因,从而显著降低戒毒者的复吸风险^[46]。这种挑战性的药效试验方法及其结果与纳曲酮微球注射剂的临床试验结果高度一致^[26,33,46]。因此,纳曲酮长效缓释植入剂被视为预防阿片类药物复吸的有效药物^[25,29-31],见图1。

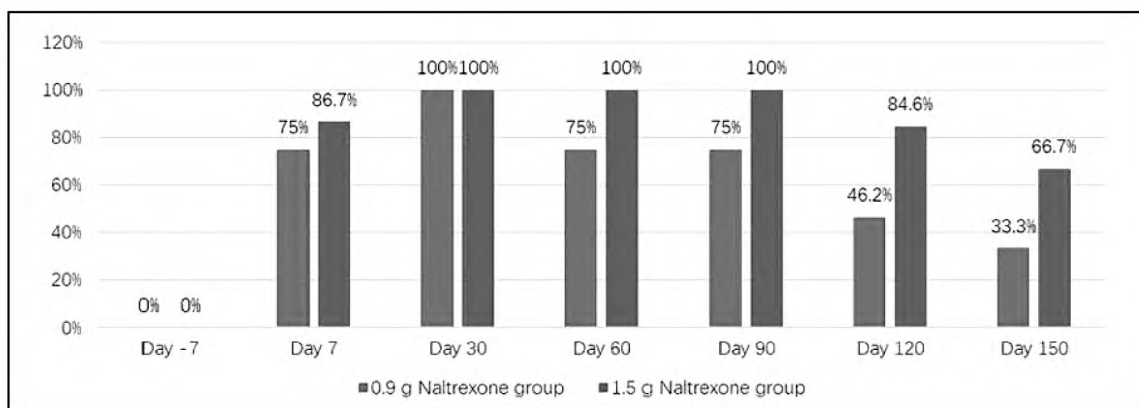


图1 在 0.9 g 和 1.5 g 组受试者接受 4 次递增累积注射最大剂量 13.5 mg 氢吗啡酮耐受性挑战试验结果

以上三种纳曲酮制剂的适应证与禁忌症基本相似,主要用于阿片类使用障碍者(OUD)和酒精成瘾(AUD)的防复发治疗。

2.3 纳曲酮植入剂的技术特点与临床应用

纳曲酮皮下植入剂和纳曲酮微球注射剂是当前全球获批使用的两款主要纳曲酮缓释剂^[18, 26, 37, 46]。在临床实践中,纳曲酮的用药剂量和给药方式对阿片类受体拮抗剂的维持治疗效果具有显著相关性^[19, 24, 32]。

纳曲酮植入剂采用“微球-骨架-包衣”三重缓控释技术能够使药物在更长的时间内保持稳定的释放,没有突释现象,确保有效血药浓度(>1 ng/mL)平稳维持150天以上,使机体内在的阿片受体处于纳曲酮拮抗封闭状态,做好抵御外源性阿片物质和酒精的准备。均衡的释放过程可以有效避免口服片剂的高峰值和低谷值,减少过高血药浓度带来的生

理功能损害等不良反应,保障其治疗的有效性和安全性^[25, 28, 30, 43-44]。

此外,聚丙交酯(PLA)作为微球和植入剂包衣的主要生物材料,具有良好的生物相容性和降解性,可在体内完全降解吸收,无需进行二次手术取药,从而降低了排异反应的发生率^[17]。I期临床试验结果显示,35例受试者的植入剂均被局部完全吸收,平均吸收时间为323±33天(时间在259~377天),说明其具有良好的安全性和有效性^[46]。

在临床试验中,1.5 g纳曲酮剂量组受试者的血药浓度≥2 ng/mL的维持时间长达至少125天,而≥1 ng/mL的时间则更为长久,至少可以达到150天以上^[46]。这表明纳曲酮缓释剂具有起效快、持久稳定的特点。因此,纳曲酮缓释剂的研发与应用对OUD康复具有重要意义^[17, 25, 28, 30, 43-45],见图2。

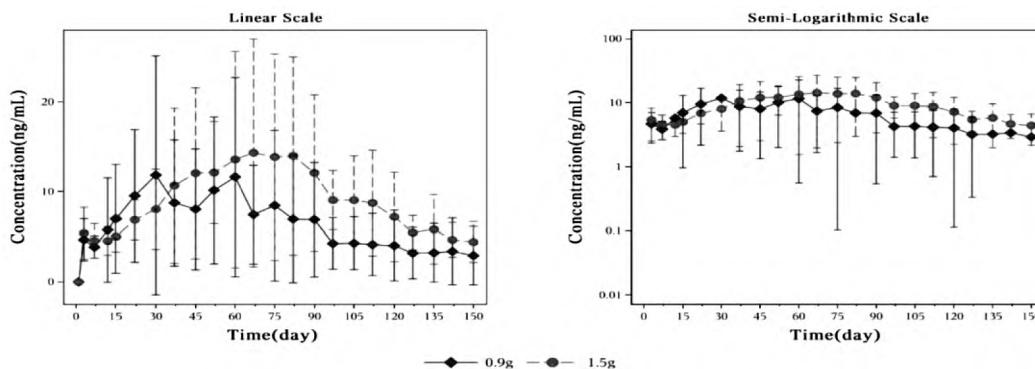


图2 两个剂量组的纳曲酮植入剂平均血浆浓度分析。菱形点实线曲线显示了0.9 g纳曲酮植入剂组中不同时间点的平均血浆浓度,圆点虚线曲线显示了1.5 g纳曲酮植入剂组在150天不同时间点的平均血浆浓度。

3 纳曲酮植入剂的防复发优势和临床实践

纳曲酮植入剂依托其长效缓释技术,在 OUD 的防复发治疗中展现出显著优势。

首先,通过持续和稳定的药物释放,确保了治疗的连续性和有效性,避免了因药物浓度波动而引发的戒断症状或复吸冲动。与传统口服剂型相比,植入剂型显著提高了患者的治疗依从性,减少了因口服药物吸收高峰期对肝脏等器官的瞬时冲击损害,降低了不良反应的发生率。

其二,皮下植入给药方式有助于强化患者的治疗依从性,保持更持久的有效血药浓度,减少对海洛因的渴求和降低复发的风险。有研究在对比纳曲酮植入剂与口服片剂的效果时发现^[45],纳曲酮植入剂组再使用海洛因的风险仅为口服片剂组的五分之一,明显优于口服片剂。当血药浓度 ≥ 1 ng/mL 时,海洛因滥用风险可降低约 35%^[17,28,30,38,44]。进一步研究发现,纳曲酮治疗 OUD 的理想血药浓度为 1 ~ 3 ng/mL^[16,31,44,46]。在此浓度区间内,纳曲酮与阿片受体充分结合,有效阻断海洛因等阿片类药物带来的欣快感,从而显著抑制对海洛因的渴求并降低复发风险。若血药浓度低于 0.5 ng/mL,则疗效欠佳^[16-17,28];而当血药浓度超过 3 ng/mL 时,并未发现其疗效有显著提升,反而可能引发更多不良反应^[18,26]。

其三,随着对 OUD 康复治疗的重视,纳曲酮植入剂不仅在成瘾医疗机构中发挥作用,还可用于更广泛的社戒社康人群中。例如,对于戒断后不稳定的高风险人群,纳曲酮植入剂通过其拮抗效应形成“生物安全围栏”,降低复发的风险。同样,纳曲酮植入剂也成为强制隔离戒毒后回归社区康复无缝衔接的重要手段。在回归社区的第一时间实施预防性的拮抗剂防复发干预措施,帮助康复者平稳过渡。同时,配合认知行为心理干预疗法,将有助于患者实现长期的康复目标。

以上优势在真实世界研究中也获得同样结果。研究显示,100 例海洛因依赖患者接受纳曲酮植入剂治疗后,24 周的保持操守比例达到 96.8%^[34];136 例纳曲酮植入剂观察回访结果显示,平均操守时间长达 9.28 ± 1.05 个月^[35],且患者心理渴求明显下降^[24,35-36]。

尽管纳曲酮植入剂具有先进的缓控释技术和实用性,但在社会应用中仍面临一些政策支持和推广应用等方面的挑战。我们需要提高公众对戒毒康复重要性的认知度,减少社会歧视,完善医保惠民政策

等,并积极探索中国式的毒品治理模式。

4 纳曲酮植入剂实操流程与其安全性

4.1 纳曲酮植入剂植药实操流程

纳曲酮植入剂的植药操作流程简便、安全且可靠,微创手术时间短,平均为 5.65 ± 2.44 min,中位植药时间为 5 min。

具体操作步骤:选择小腹脐下中线 2 ~ 6 cm 处的皮下脂肪层作为植药位置。在利多卡因局部麻醉下,横行皮肤切口 1.0 cm,分离皮下脂肪层以建立植药隧道,随后使用送药器将纳曲酮药粒送入隧道,最后缝合伤口并进行局部包扎,以及后期的定时换药和拆线处理。

4.2 纳曲酮植入剂的不良反应

纳曲酮注射或植入剂均可能引发部分患者的全身和局部性不良反应,这与其药物特点相关。

(1) 全身不良反应:纳曲酮的一般不良反应通常较轻微,无需停药处理^[18-19,25,46]。部分患者可能在植药后出现不适症状,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻、食欲下降、便秘、口渴、头晕、睡眠困难、焦虑、易怒、关节肌肉痛等。极少数病例可能出现抑郁、幻觉、妄想、噩梦、失眠等症状^[25-26,29]。这些不适症状易与急性戒断症状混淆,特别是在植药初期的纳曲酮拮抗效应阶段,这也可能只是一过性的戒断症状。

(2) 局部不良反应:纳曲酮植入剂和深部注射剂的治疗均需注意局部不良反应^[17-18,26],如局部疼痛、压痛、硬结、红肿、皮肤变色及瘙痒等,严重者可能出现脂肪液化及纤维包裹。若出现严重的局部排异反应,可能需要脱敏治疗或停止用药。

(3) 潜在肝毒性风险:这是一个备受关注的不良反应,尤其对于过去有肝脏损害药物使用史的患者。但是,临床研究中并未发现更严重的肝功能损害。

自 1985 年以来,诸多学者对纳曲酮的肝毒性进行了研究并发布了相关报道^[34-36,42]。虽然各项研究的副作用发病率有所差异,但均未发现严重的纳曲酮肝毒性反应。多数研究结果显示,每日摄入纳曲酮 50 ~ 300 mg,持续时间 8 ~ 12 周,重点观察血清检测项目 AST、ALT 和 LDH,均未见到明显的影响结果。2006 年 Yen 等研究人员对 74 例酒精依赖者进行 12 周的纳曲酮治疗,结果显示纳曲酮的肝毒性不明显,但在存在肝硬化、肝萎缩或急性肝炎等疾病风险的情况下可能产生影响^[19]。因此,有酗酒史或其他肝损伤原因(如乙肝、丙肝感染)的患者在使用

纳曲酮前需进行医学评估^[44]。严重肝硬化、急性肝损伤或急性肝炎患者禁用^[46]。

此外,纳曲酮微球注射剂的前期临床研究以及上市后的临床研究均未发现明显肝毒性反应,且在酒精性肝损伤患者中具有良好的耐受性^[26-27]。在一项针对海洛因依赖者的治疗研究中发现,纳曲酮微球注射剂可以改善关键肝脏指标(如ALT)。微球注射后的血药浓度通常在1~5 ng/mL范围内,而口服纳曲酮在摄入后3~4 h内血药浓度可达10~30 ng/mL。因此,缓释制剂显著降低谷峰比值,减轻不良反应发生^[27]。1988年,Gonzalez等报道了每日给肥胖患者服用300 mg纳曲酮的研究结果。在这项研究中,91位受试者中有14位出现血清转氨酶升高,数值达到基线水平的3~19倍。停用纳曲酮后数周至数月,这些数值逐渐回落至基线甚至更低水平。这一现象被认为是一过性的^[28]。

(4) 急性戒断反应症状: OUD期间若不规范使用纳曲酮,可能会诱发急性戒断反应。因此,在使用纳曲酮前的7~10天内,必须禁止使用海洛因、吗啡、芬太尼等任何阿片类药物或物质,否则患者会出现严重的急性戒断症状^[23, 25, 46]。为确保安全,开始纳曲酮治疗前应暂停阿片类药物,以便体内外源性阿片类物质得以清除排泄,降低拮抗反应的风

险^[23, 25]。此外,纳曲酮使用前进行尿液阿片类毒理检测及纳洛酮的催瘾试验也是必要的步骤。若出现戒断症状,可采用可乐定、洛非西定等 α -2肾上腺素能激动剂或其他药物进行对症治疗^[38]。

5 总结与展望

OUD是全球亟需解决的公共卫生问题。纳曲酮植入剂作为一种有效的治疗手段,已在临床应用中展现出显著的优势和潜力。尽管目前仍面临一些挑战,未来的研究将聚焦于进一步优化其控释技术,提高药物的稳定性和生物利用度,减少不良反应的发生,同时延长药物的作用时间,提升治疗效果。

随着技术的不断进步和研究的深入,纳曲酮植入剂有望在全球范围内得到更广泛的应用和推广,为OUD提供更有效的治疗方案,帮助他们摆脱药物依赖,重回健康生活。

作者贡献 张涛: 提出研究课题; 郝伟: 论文撰写指导与重要观点阐述; 曲伟、李晓东、伍望桥、孙志俊、王云华: 撰写各自章节; 贾少微: 提出修改建议; 陈凯凯: 参考文献收集与翻译; 李晓东: 统筹文献综述并优化论文逻辑与语言表达。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 联合国毒品和犯罪问题办公室. 2023年世界毒品报告[R/OL]. (2023-06-29). https://www.unodc.org/res/WDR-2023/Special_points_c.pdf.
- [2] 张勇安,朱虹. 国际禁毒研究报告(2023)(国际禁毒蓝皮书系列)[M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2023.
- [3] Wilson N, Kariisa M, Seth P, et al. Drug and opioid-involved overdose deaths—United States, 2017–2018 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020, 69(11): 290–297.
- [4] Jones MR, Viswanath O, Peck J, et al. A brief history of the opioid epidemic and strategies for pain medicine [J]. Pain Ther, 2018, 7(1): 13–21.
- [5] Products-Vital Statistics Rapid Release-Provisional Drug Overdose Data [EB/OL]. (2025-01-15). <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/drug-overdose-data.htm>.
- [6] Wilkerson RG, Kim HK, Windsor TA, et al. The opioid epidemic in the United States [J]. Emerg Med Clin North Am 2016, 34(2): e1–e23.
- [7] Manchikanti L, Kaye AM, Kaye AD. Current state of opioid therapy and abuse [J]. Curr Pain Headache Rep 2016, 20: 34.
- [8] 国家禁毒委员会办公室. 2023年中国毒情形势报告[R/OL]. (2024-06-19). <http://www.nncc626.com/20240619/d1a1ffb1f3fb4c93bb05f6e73fb50414/c.html>.
- [9] 顾悦, 沈九成, 王鲸, 等. 阿片类药物成瘾者复发影响因素分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 6: 926–930.
- [10] 刘志民, 连智, 孙桂宽, 等. 盐酸纳曲酮预防阿片成瘾者复吸的流行病学调查[J]. 中国药物依赖性杂志, 2008, (6): 439–444.
- [11] 郝伟, 赵敏, 李锦. 成瘾医学理论与实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [12] Na PJ, Deak JD, Kranzler HR, et al. Genetic and non-genetic predictors of risk for opioid dependence [J]. Psychol Med 2024, 54(8): 1779–1786.
- [13] 谌红献, 郝伟. 阿片类药物成瘾机制的研究进展[J]. 中国临床心理学杂志, 1999, 7(4): 253–256.

- [14] Comer SD ,Collins ED ,Klebe HD ,et al. Depot naltrexone: Long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans [J]. *Psychopharmacology* 2002 ,159: 351-360.
- [15] Edinoff AN ,Nix CA ,Orellana CV ,et al. Naltrexone Implant for Opioid Use Disorder [J]. *Neurol Int* 2021 ,14(1) :49-61.
- [16] Hulse GK ,Ngo HTT ,Tait RT. Risk factors for craving and relapse in heroin users treated with oral or implant naltrexone [J]. *Biol Psychiatry* 2010 68(3) :296-302.
- [17] Ngo HTT ,Tait RJ ,Hulse GK. Comparing drug-related hospital morbidity following heroin dependence treatment with methadone maintenance or naltrexone implantation [J]. *Arch Gen Psychiatry* 2008 65(4) :457-465.
- [18] Naltrexone-Side effects [EB/OL]. [2025-05-10]. <https://www.samhsa.gov/substance-use/treatment/options/naltrexone>.
- [19] Yen MH ,Ko HC ,Tang FI ,et al. Study of hepatotoxicity of naltrexone in the treatment of alcoholism [J]. *Alcohol* 2006 38(2) :117-120.
- [20] Mitchell MC ,Memisoglu A ,Silverman BL. Hepatic safety of injectable extended-release naltrexone in patients with chronic hepatitis C and HIV infection [J]. *J Stud Alcohol Drugs* 2012 73(6) :991-997.
- [21] U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) . Stimulant Use Disorders: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry ,(FDA-2023-D-1848) [EB/OL]. (2023-10-5) . <https://www.fda.gov/media/172703/download>.
- [22] Medications for Opioid Use Disorder TIP 63 TREATMENT IMPROVEMENT PROTOCOL For Healthcare and Addiction Professionals , Policymakers , Patients , and Families [EB/OL]. (2021-07) . <https://library.samhsa.gov/product/tip-63-medications-opioid-use-disorder/pep21-02-01-002>.
- [23] Medications for Opioid Use Disorder: For Healthcare and Addiction Professionals , Policymakers , Patients , and Families: Updated 2021 [M/OL]. [2025-05-10]//Rockville (MD) . Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US) , 2018. (Treatment Improvement Protocol (TIP) Series , No. 63.) Chapter 3C: Naltrexone. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574913/>.
- [24] Sigmon SC ,Bisaga A ,Nunes EV ,et al. Opioid detoxification and naltrexone induction strategies: Recommendations for clinical practice [J]. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2012 38: 187-199.
- [25] Iovcheva M ,Zlateva S ,Asparuhova M. Precipitated Withdrawal Reaction to Opiates in Cases of Improper Use of Naltrexone [J/OL]. *J IMAB* 2007 13. http://www.journal-imab-bg.org/statii-07/vol07_1_75-77str.pdf.
- [26] VIVITROL © (naltrexone for extended-release injectable suspension) Intramuscular Initial U. S. Approval: 2006. [EB/OL]. (2022-09-30) . https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021897s057lbl.pdf.
- [27] Kunøe N ,Lobmaier P ,Ngo H ,et al. Injectable and implantable sustained-release naltrexone in the treatment of opioid addiction [J]. *Br J Clin Pharmacol* 2014 77: 264-271.
- [28] Gonzalez JP ,Brogden RN. Naltrexone a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence [J]. *Drugs* 1988 35(3) :192-213.
- [29] Colquhoun R ,Tan DYK ,Hull S. A comparison of oral and implant naltrexone outcomes at 12 months [J]. *J Opioid Manag* 2005 , 1: 249-256.
- [30] O'brien CP ,Greenstein RA ,Mintz J ,et al. Clinical experience with naltrexone [J]. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1975 2: 365-377.
- [31] Comer SD ,Sullivan MA ,Hulse GK. Sustained-release naltrexone: Novel treatment for opioid dependence [J]. *Expert Opin Investig Drugs* 2007 16: 1285-1294.
- [32] Hulse GK ,Morris N ,Arnold-Reed D ,et al. Improving clinical outcomes in treating heroin dependence: Randomized ,controlled trial of oral or implant naltrexone [J]. *Arch Gen Psychiatry* 2009 66: 1108-1115.
- [33] Bigelow GE ,Preston KL ,Schmittner J ,et al. Opioid challenge evaluation of blockade by extended-release naltrexone in opioid-abusing adults: Dose-effects and time-course [J]. *Drug Alcohol Depend* 2012 123(1-3) :57-65.
- [34] 王文甫 盛小奇 匡卫平. 纳曲酮长效缓释剂包埋术 100 例临床分析 [J]. *中国现代医生杂志* 2007 45(18) :18-23.
- [35] 卢金山 吴峰 张咏. 纳曲酮皮下埋植术治疗海洛因依赖效果跟踪 [J]. *中国康复医学* 2010 8(19) :750.
- [36] 胡疏 尹述贵 贾少微 ,等. 植入型长效纳曲酮缓释剂治疗海洛因依赖者心理渴求的临床价值 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志* 2010 3(20) :206-208.
- [37] Waala H ,Frogopsahla G ,Olsen L ,et al. Naltrexone implants-duration ,tolerability and clinical usefulness a pilot study [J]. *Eur Addict Res* 2006 12(3) :138-144.

(下转第 395 页)

- interpretation of mixed findings [J]. *Curr Addict Rep* 2016 3(1):91-97.
- [28] Schwarzer R. Optimistic self-beliefs: assessment of general perceived self-efficacy in thirteen cultures [J]. *World Psychology* , 1997 3(1):177-190.
- [29] Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change [J]. *Psychol Rev* ,1977 84(2):191.
- [30] Fontesse S ,Demoulin S ,Stinglhamber F ,et al. Metadehumanization and self-dehumanization are linked to reduced drinking refusal self-efficacy and increased anxiety and depression symptoms in patients with severe alcohol use disorder [J]. *Psychol Belg* 2021 , 61(1):238-247.
- [31] Chavarria J ,Stevens EB ,Jason LA ,et al. The effects of self-regulation and self-efficacy on substance use abstinence [J]. *Alcohol Treat Q* 2012 30(4):422-432.
- [32] Pettinati HM. Antidepressant treatment of co-occurring depression and alcohol dependence [J]. *Biological Psychiatry* 2004 56(10):785-792.
- [33] Agabio R ,Trogu E ,Pani PP. Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence [J]. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 4(4):Cd008581.
- [34] Kruger ES ,Serier KN ,Pfund RA ,et al. Integrative data analysis of self-efficacy in 4 clinical trials for alcohol use disorder [J]. *Alcohol Clin Exp Res* 2021 45(11):2347-2356.
- [35] Kelly JF ,Magill M ,Stout RL. How do people recover from alcohol dependence? A systematic review of the research on mechanisms of behavior change in Alcoholics Anonymous [J]. *Addict Res Theory* 2009 17(3):236-259.
- [36] Kelly JF ,Stout RL ,Magill M ,et al. Mechanisms of behavior change in alcoholics anonymous: does Alcoholics Anonymous lead to better alcohol use outcomes by reducing depression symptoms? [J]. *Addiction* 2010 105(4):626-636.
- [37] 张佐涛 ,许艳秋. 参加嗜酒者互助协会对酒依赖患者非理性信念、应对方式、家庭环境的影响及疗效研究 [J]. *航空航天医学杂志* 2019 30(11):1370-1372.

收稿日期: 2024-01-18

(上接第 376 页)

- [38] NALTREXONE- naltrexone and triamcinolone implant Complete Pharmacy and Medical Solutions [EB/OL]. (2018-03-19). <https://medlibrary.org/lib/rx/meds/naltrexone/>.
- [39] Wheeler E ,Jones TS ,Gilbert MK ,et al. Centers for Disease Control and Prevention(CDC) . Opioid overdose prevention programs providing naloxone to laypersons-United States 2014 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015 64(23):631-635.
- [40] Kosten TR ,Baxter LE. Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment [J]. *Am J Addict* 2019 28(2):55-62.
- [41] Kosten TR ,George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment [J]. *Sci Pract Perspect* 2002 1(1):13-20.
- [42] Crowley P. Long-term drug treatment of patients with alcohol dependence [J]. *Aust Prescr* 2015 38:41-43.
- [43] Minozzi S ,Amato L ,Vecchi S ,et al. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence [J]. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (2):CD001333.
- [44] Hulse GK ,Arnold-Reed DE ,O'Neil G ,et al. Blood naltrexone and 6-β-naltrexol levels following naltrexone implant: Comparing two naltrexone implants [J]. *Addict Biol* 2004 9:59-65.
- [45] Boyce SH ,Armstrong PAR ,Stevenson J. Effect of inappropriate naltrexone use in a heroin misuser [J]. *Emerg Med J* 2003 20:381-382.
- [46] Qu W ,Wang X ,Dong C ,al. Evaluating the antagonist effect of naltrexone implant via opioid challenge tests with escalating doses of hydromorphone injection in former heroin dependent patients [J]. *Front Psychiatry* 2025 16:1441598.

收稿日期: 2025-01-25