

盐酸纳曲酮植入剂在阿片类药物使用障碍患者中的研究进展

杨瑾¹, 莫国栋^{2*}, 李晓东³, 林悦⁴

(1 中山市第三人民医院药物临床试验机构, 广东中山 528451; 2 中山市第二人民医院南区分院, 广东中山 528447; 3 深圳善康药物研究院, 广东深圳 510800; 4 广东药科大学公共卫生学院, 广州 510006)

【摘要】全球毒品滥用问题构成严重的公共卫生挑战。纳曲酮作为阿片受体拮抗剂,其能阻断外源性阿片类药物与阿片受体的结合。而盐酸纳曲酮植入剂作为新的药物剂型,在防治阿片类药物滥用、服药戒断期间的复发等方面优势凸显。本文从纳曲酮的作用机制、不同剂型的比较、纳曲酮植入剂的剂量与疗效分析、常见不良反应与风险、对心理方面的影响等方面阐述了盐酸纳曲酮植入剂的研究进展,旨在针对开发新型治疗药物及制定干预策略提供参考,从而为患者提供安全有效的戒毒医疗服务,降低阿片类药物成瘾引发的社会危害。

【关键词】阿片类药物使用障碍; 纳曲酮; 植入剂; 临床疗效

Research progress of naltrexone hydrochloride implants in patients with opioid use disorder

YANG Jin*, MO Guodong, LI Xiaodong, et al.

* Drug Clinical Trial Institution of the Third People's Hospital of Zhongshan city, Zhongshan 528451, China.

【Abstract】Global drug abuse poses a severe public health challenge. As an opioid receptor antagonist, naltrexone can block the binding of exogenous opioids to opioid receptors. As a new drug delivery form, the naltrexone hydrochloride implant has shown great advantages in the prevention and treatment of opioid abuse and the period of withdrawal from medication. This paper expounds the research progress of naltrexone hydrochloride implant from several aspects, including the mechanism of action of naltrexone, the comparison of different dosage forms, the analysis of dosage and efficacy, the common adverse reactions and risks, and the effect on psychological aspects, the purpose is to provide references for the development of new therapeutic drugs and the formulation of intervention strategies, so as to provide safe and effective drug detoxification medical services for patients and reduce the social harm caused by opioid addiction.

【Key words】Opioid Use Disorder; Naltrexone; Implants; Clinical efficacy

复手术对肩袖损伤患者腱-骨愈合,肌肉力量的影响[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2021, 36(11): 1192-1194.

[10] Doiron-Cadrin P, Lafrance S, Saulnier M, et al. Shoulder Rotator Cuff Disorders: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Semantic Analyses of Recommendations[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2020, 101(7): 1233-1242.

[11] 门小茜, 刘雨, 耿悦, 等. 肩袖损伤冈上肌脂肪浸润发病机制与治疗的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(15): 1204-1210.

[12] Dickinson RN, Kuhn JE. Nonoperative Treatment of Rotator Cuff Tears[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2023, 34(2): 335-355.

[13] Plancher KD, Shanmugam J, Briggs K, et al. Diagnosis and Management of Partial Thickness Rotator Cuff Tears: A Comprehensive Review[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2021, 29(24): 1031-1043.

[14] Kelley TD, Clegg S, Rodenhouse P, et al. Functional Rehabilitation and Return to Play After Arthroscopic Surgical Stabilization for Anterior Shoulder Instability[J]. Sports Health, 2022, 14(5): 733-739.

[15] Belk JW, Wharton BR, Houck DA, et al. Shoulder

Stabilization Versus Immobilization for First-Time Anterior Shoulder Dislocation: A Systematic Review and Meta-analysis of Level 1 Randomized Controlled Trials[J]. Am J Sports Med, 2023, 51(6): 1634-1643.

[16] 陈勇, 庄全魁, 白亮, 等. 肩关节镜下双排缝合桥技术治疗老年肩袖损伤 46 例[J]. 安徽医药, 2024, 28(2): 330-334.

[17] Mancini MR, Horinek JL, Phillips CJ, et al. Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Review of Surgical Techniques and Outcomes[J]. Clin Sports Med, 2023, 42(1): 81-94.

[18] 李亘, 杨仁豪, 庄澄宇. 富血小板血浆治疗肩袖损伤的研究进展[J]. 中华骨科杂志, 2022, 42(4): 258-264.

[19] 夏传龙, 迟健, 丛强, 等. 富血小板血浆联合关节镜治疗半月板损伤的临床疗效[J]. 中华关节外科杂志电子版, 2023, 17(6): 877-881.

[20] Kwong CA, Woodmass JM, Gusnowski EM, et al. Platelet-Rich Plasma in Patients With Partial-Thickness Rotator Cuff Tears or Tendinopathy Leads to Significantly Improved Short-Term Pain Relief and Function Compared With Corticosteroid Injection: A Double-Blind Randomized Controlled Trial[J]. Arthroscopy, 2021, 37(2): 510-517.

全球阿片类毒品的滥用情况呈现出严峻且不断加剧的趋势^[1]。美国阿片类药物滥用始于20世纪90年代末期,当时美国疼痛协会将疼痛视为第五生命体征,并批准了羟考酮的持续配方方案。同时,美国医院评审联合委员会(TJC)于2000年制定疼痛管理标准,敦促医生为患者提供充足的止痛药,从而导致阿片类药物处方率激增^[2]。然而,目前全球尚无明确的用于缓解慢性疼痛和提升生活质量的阿片类药物长期安全有效的剂量标准。我国自20世纪80年代初重新遭遇以海洛因为代表的阿片类毒品问题。随后,我国启动长达40年的禁毒运动,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^[3]。根据中国国家禁毒委员会的资料显示,截止2024年年底,中国现有吸毒人员74.7万名,其中阿片类毒品滥用者23.9万人,冰毒滥用者34.9万人^[4]。青少年是药物滥用的高危人群^[5],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。药物滥用不仅损害个体身心健康,还可能导致家庭经济压力增大、家庭破裂,甚至引发违法犯罪行为,对社会安全构成重大威胁^[6-7]。

纳曲酮作为阿片受体拮抗剂,其能阻断外源性阿片类物质与阿片受体的结合。纳曲酮在不同的剂量下能够对抗阿片受体激动剂诱发的竖尾、镇痛、呼吸抑制、翻正反射消失及强直性惊厥^[8]。盐酸纳曲酮植入剂主要通过新的药物制剂来防治阿片类药物滥用,并防止服药戒断期间的复发。本文综述了阿片受体拮抗剂——盐酸纳曲酮植入剂的研究进展。

1 纳曲酮的作用机制

盐酸纳曲酮为阿片 μ 、 κ 、 δ 受体拮抗剂,可通过结合并阻断高亲和力的 μ 受体抑制阿片类药物欣快效应^[8]。纳曲酮为防范阿片类药物使用障碍(OD)戒断复发的药物,不仅能拮抗阿片受体、防止复发,还能降低毒品滥用传染病传播风险^[9]。尽管疗效显著,但治疗依从性不佳仍是主要难题。一项研究表明,在113例海洛因成瘾者接受纳曲酮治疗期间,坚持服药7个月的例数仅占30%,仅有20%的患者能坚持至9个月^[10]。原因主要是成瘾者服用纳曲酮后会阻断药物欣快感,减弱了阿片类物质的正性强化效应;此外,纳曲酮本身并不具备成瘾性,停药后也无戒断症状,缺乏负性强化作用^[11-12]。因此,美国食品药品监督管理局(FDA)主张研发长效缓释剂型以提高纳曲酮的临床应用效果^[13]。

2 纳曲酮不同剂型的比较

目前国外的研究已经有该药的透皮制剂、口服缓释制

剂、微丸植入剂、微囊植入剂、微球植入剂、纳曲酮混悬液肌肉注射剂、纳曲酮混悬液皮下注射剂、纳曲酮微球注射剂、复乳剂、吗啡诱导的纳曲酮缓释释放系统的报告^[14-16],而国内有盐酸纳曲酮植入剂和微球^[17-18]的研究报告。

与常见口服制剂相比,植入型长效缓释剂在提高治疗依从性、戒断成功率及维持治疗时间方面具有显著优势。有研究^[12]对比了纳曲酮植入剂与口服片剂的效果,发现纳曲酮植入剂保持活性血药浓度水平更长久,植入给药方式有助于强化患者依从性,减少患者对海洛因的渴求和复发的风险。与口服药相比,肌肉注射减少了对 6β -纳曲索的暴露,未发生严重不良事件。作为预防戒断后复发的有效药物,目前全球已有两款纳曲酮缓释剂型问世,分别是纳曲酮微球深部肌肉注射剂以及皮下植入剂^[19-20]。前者一次注射给药,可维持4周的有效血药浓度;后者则采用微创手术将药物植入皮下脂肪层,实现缓释效果,延长治疗时间。据小鼠实验数据,纳曲酮微球在24h内释放约总剂量的40%,其余部分在1个月内持续释放以维持血浆水平^[21-22]。相比之下,纳曲酮植入剂在植入后1~2d内血药浓度达到峰值,随后逐渐降低保持有效浓度,植入剂的载量与其维持释放时间呈正相关。因此,纳曲酮植入剂对阿片类药物依赖性的康复具有重要意义^[23-24]。

3 纳曲酮植入剂剂量与疗效分析

研究显示^[25],与口服纳曲酮患者相比,植入纳曲酮患者每周海洛因滥用风险可降低约80%。另据研究^[26]观察,当纳曲酮浓度达到3ng/ml时,抗依赖能力显著提高,同时海洛因滥用风险极低。然而,当纳曲酮剂量超出3ng/ml时,并未见其疗效有显著提升,反而可能引发更多不良反应,如局部硬结、瘙痒、厌食等。表明在1~3ng/ml浓度区间内,纳曲酮植入剂能结合阿片受体,阻断海洛因等阿片类药物带来的快感,有效抑制海洛因渴求,降低复发风险。故在使用纳曲酮植入剂时,需依据个体差异选择合适剂量,以获取最佳疗效并避免不良反应。因此,纳曲酮治疗OD的理想血药浓度为1~3ng/ml,<0.5ng/ml效果欠佳^[25]。

4 常见不良反应及风险

纳曲酮注射或植入剂所带来的不良反应包括全身性及局部性问题,这与药物剂型相关。首先,纳曲酮的不良反应通常轻微,一般无需停药^[27]。部分患者可能在植药后出现不适,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻、食欲下降、便秘、口渴、头晕,以及睡眠困难、焦虑、易怒、关节肌肉痛等。此外,极少数病例可能出现抑郁、幻觉、妄想、噩梦、失眠等现象^[28]。请注意,上述不适症状易与急性戒断症状相混淆,特别是在植药初期的纳曲酮拮抗效应阶段。因此,这更可能是一过性的戒断症状。

基金项目:中国医药教育协会团体标准制定项目

*通信作者:莫国栋,Email:mogudong2002@163.com

其次,需要注意局部的不良反应。纳曲酮植入剂和深部注射剂在治疗过程中均有可能引起局部反应^[29],如治疗早期的局部排异反应和不适,例如疼痛、压痛、硬结、红肿、皮肤变色及瘙痒等,严重时甚至可能导致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。

4.1 潜在的肝毒性风险

自1985年以来,诸多学者对纳曲酮的肝毒性展开研究并发表相关报告。虽然各项研究的不良反应发病率有所差异,但均未发现纳曲酮有显著肝毒性^[30]。研究显示^[31],每日摄入50~300 mg纳曲酮,持续观察8~12周,对天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和乳酸脱氢酶(LDH)无明显影响。2006年,Yen等^[32]对74例酒精依赖者进行12周的纳曲酮治疗,结果显示纳曲酮肝毒性不明显,但在患者存在肝硬化、肝萎缩或急性肝炎等疾病风险的情况下可能产生影响。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评估^[33]。严重肝硬化、急性肝损伤或急性肝炎患者禁用。

此外,纳曲酮混悬液深部肌肉注射剂(Vivitrol)为一种药效持续时间为28 d的纳曲酮缓释剂,一次注射剂量为380 mg,前期临床研究及上市后研究均未发现明显肝毒性反应,且在伴有肝损伤的酒精依赖患者中,无需调整剂量即可良好耐受。一项针对海洛因依赖者的治疗研究发现,Vivitrol可改善关键肝脏指标(如ALT)。Vivitrol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数小时内血药浓度可达10~30 ng/ml。与口服纳曲酮相比,缓释制剂显著降低谷峰比值,减轻不良反应^[14]。

4.2 潜在的急性戒断反应

对OUD患者不规范使用纳曲酮会诱发急性戒断反应,因此,要求在使用纳曲酮前的7~10 d内不得使用海洛因、吗啡、芬太尼等所有阿片类药物/物质,否则,患者会出现严重的阿片戒断症状^[11]。开始纳曲酮治疗前须暂停阿片类药物,以利于体内外源性阿片类物质的清除排泄,降低拮抗反应的风险。此外,纳曲酮使用前进行尿液阿片类毒理检测及纳曲酮的催瘾试验也十分必要。若出现阿片戒断症状,可采用阿片受体部分激动剂或其他药物等进行对症治疗^[34]。

5 纳曲酮对心理健康方面的影响

纳曲酮临床疗效和安全性体现在多个领域,尤其是心理健康方面。鉴于OUD患者易患抑郁症、自杀倾向及焦虑等问题^[35],因此有人担忧,纳曲酮是否会加剧此类消极症状。一项针对OUD患者在纳曲酮治疗前后焦虑、抑郁及快感缺失状况的研究显示出积极效果^[36]。测试患者(无论男女)经过1~2个月的治疗,负面情绪均得到有效缓

解,且恢复至正常水平,这一结论可能消除了对于纳曲酮治疗不良反应的争议。

另一项研究关注纳曲酮植入剂治疗与心理健康状况的关系^[37]。研究结果表明,接受纳曲酮治疗的患者中,与心理健康相关的住院率并未上升;相反,因非物质性精神障碍、物质相关精神障碍和全因精神障碍等原因住院的患者数量明显减少。进一步分析发现,这种住院率下降在男性患者群体中更为显著,而在女性患者群体中不明显。值得注意的是,情绪相关障碍在治疗前后无显著变化,且与性别无关。研究者认为,纳曲酮长效植入剂治疗不会增加患者精神健康疾病的风险。然而,有精神病史的年轻女性在接受纳曲酮治疗时应谨慎。

此外,患者使用海洛因的时间和剂量也会影响其未来精神健康问题的发生率。尽管纳曲酮长效注射剂在提高患者依从性方面有所改进,但仍存在一些问题。例如,据2010年的一项研究^[38]发现,约有超过50%的纳曲酮患者使用植入剂之后仍接触并使用海洛因药物,导致影响依从性。这一现象提示,开发作用时间更长的纳曲酮植入剂,可能有助于延长治疗持续时间,有助于进一步提高患者的治疗效果。

6 结论

OUD作为全球最严重的公共卫生问题之一,亟待针对其开发新型治疗药物及制定干预策略。OUD是一个涉及多领域且复杂的难题,需要各方共同努力以解决,从而更有效地应对危机,为患者提供安全有效的戒毒医疗服务,降低阿片类药物成瘾引发的社会危害。

参考文献

- [1] 王奕茹.我国典型城市人群中阿片类药物的药用和滥用时空分布特征分析[D].大连:大连海事大学,2021.
- [2] HEALing Communities Study Consortium, Samet JH, El-Bassel N, et al. Community-Based Cluster-Randomized Trial to Reduce Opioid Overdose Deaths[J]. N Engl J Med, 2024, 391(11): 989-1001.
- [3] 钱栢霆.强制隔离戒毒管理问题与对策研究[D].济南:山东师范大学,2024.
- [4] 中国国家禁毒委员会办公室发布.2024年中国毒情形势报告[N].中国禁毒报,2025-06-27(3).
- [5] 高璐,常霄巍.我国药物滥用现状及趋势分析[J].实用药物与临床,2019,22(9): 985-989.
- [6] 李兰,赖玉清,周鹃,等.江西省某强制隔离戒毒所青少年药物滥用现状调查[J].南昌大学学报(医学版),2017,57(2): 81-85.
- [7] 李兰.江西省青少年非医疗目的使用精神活性物质现状及影响因素分析[D].南昌:南昌大学,2017.
- [8] 李森.盐酸纳曲酮鼻腔喷雾剂的研究[D].北京:中国人民

解放军军事医学科学院, 2007.

[9] Bell J, Strang J. Medication Treatment of Opioid Use Disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87 (1): 82–88.

[10] Rabinowitz J, Cohen H, Tarrasch R, et al. Compliance to naltrexone treatment after ultra-rapid opiate detoxification: an open label naturalistic study[J]. *Drug Alcohol Depend*, 1997, 47 (2): 77–86.

[11] Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, et al. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate[J]. *Addiction*, 2018, 113 (2): 220–237.

[12] Dunbar JL, Turncliff RZ, Dong Q, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of long-acting injectable naltrexone[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2006, 30 (3): 480–490.

[13] Mannelli P, Peindl K, Masand PS, et al. Long-acting injectable naltrexone for the treatment of alcohol dependence[J]. *Expert Rev Neurother*, 2007, 7 (10): 1265–1277.

[14] Syed YY, Keating GM. Extended-release intramuscular naltrexone (VIVITROL®): a review of its use in the prevention of relapse to opioid dependence in detoxified patients[J]. *CNS Drugs*, 2013, 27 (10): 851–861.

[15] Lobmaier PP, Kunøe N, Gossop M, et al. Naltrexone depot formulations for opioid and alcohol dependence: a systematic review[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17 (6): 629–636.

[16] Jarvis BP, Holtyn AF, Subramaniam S, et al. Extended-release injectable naltrexone for opioid use disorder: a systematic review[J]. *Addictio*, 2018, 113 (7): 1188–1209.

[17] 陆兵, 徐国杰, 张汝华. 纳曲酮植入剂不同动物体内的药物释放和吸收[J]. *中国药理学杂志*, 2000, 35 (8): 524.

[18] 何广安, 栾瀚森, 王浩, 等. 纳曲酮微球的研制及体内外评价[J]. *中国医药工业杂志*, 2005, 36 (6): 342–345.

[19] Trivedi MH, Walker R, Ling W, et al. Bupropion and Naltrexone in Methamphetamine Use Disorder[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (2): 140–153.

[20] Friedmann PD, Wilson D, Hoskinson R Jr, et al. Initiation of extended release naltrexone (XR-NTX) for opioid use disorder prior to release from prison[J]. *J Subst Abuse Treat*, 2018, 85: 45–48.

[21] Bartus RT, Emerich DF, Hotz J, et al. Vivitrex, an injectable, extended-release formulation of naltrexone, provides pharmacokinetic and pharmacodynamic evidence of efficacy for 1 month in rats[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28 (11): 1973–1982.

[22] He GA, Hou HM, Liu XJ. Naltrexone microspheres:

in vitro release and effect on morphine analgesia in mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22 (6): 530–533.

[23] Krupitsky E, Blokhina E, Zvartau E, et al. Slow-release naltrexone implant versus oral naltrexone for improving treatment outcomes in people with HIV who are addicted to opioids: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial[J]. *Lancet HIV*, 2019, 6 (4): e221–e229.

[24] Tiihonen J, Krupitsky E, Verbitskaya E, et al. Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: a randomized controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169 (5): 531–536.

[25] Hulse GK, Ngo HT, Tait RJ. Risk factors for craving and relapse in heroin users treated with oral or implant naltrexone[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68 (3): 296–302.

[26] 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 (1): 59–65.

[27] Sarkar S, Addagadda SS, Bhatia G, et al. Adverse drug reactions with naltrexone: Experience from an addiction treatment center[J]. *Indian J Psychiatry*, 2021, 63 (2): 206–207.

[28] Lee JD, Nunes EV Jr, Novo P, et al. Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391 (10118): 309–318.

[29] Lyu YS, Ahn H, Hong S, et al. Safety and Effectiveness of Naltrexone-Bupropion in Korean Adults with Obesity: Post-Marketing Surveillance Study[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 5255–5268.

[30] Brewer C, Wong VS. Naltrexone: report of lack of hepatotoxicity in acute viral hepatitis, with a review of the literature[J]. *Addict Biol*, 2004, 9 (1): 81–87.

[31] Thompson R, Taddei T, Kaplan D, et al. Safety of naltrexone in patients with cirrhosis[J]. *JHEP Rep*, 2024, 6 (7): 101095.

[32] 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.

[33] Lucey MR, Silverman BL, Illeperuma A, et al. Hepatic safety of once-monthly injectable extended-release naltrexone administered to actively drinking alcoholics[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2008, 32 (3): 498–504.

[34] Oesterle TS, Thusius NJ, Rummans TA, et al. Medication-Assisted Treatment for Opioid-Use Disorder[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94 (10): 2072–2086.