

布托啡诺在围手术期应用

麻晓晨^{1,2}, 王桂娟^{2,3}, 龚洁^{1,2}, 李新洋^{2,3}, 李希明^{2*}

¹锦州医科大学临沂市人民医院研究生培养基地, 山东 临沂

²临沂市人民医院麻醉科, 山东 临沂

³潍坊医学院麻醉学院, 山东 潍坊

收稿日期: 2022年12月1日; 录用日期: 2022年12月29日; 发布日期: 2023年1月9日

摘要

布托啡诺(Butorphanol)作为一种阿片类受体激动-拮抗剂, 其主要作用于 κ 受体, 对 μ 受体具有激动拮抗的双重作用, 因其对阿片类受体这种独特的药理作用, 故其有良好的镇痛作用的同时, 对呼吸的抑制较少, 躯体依赖性低, 不良反应发生率较低, 近年来广泛应用于临床。本文通过对近年来相关研究进行收集分析, 现将其综述如下, 为布托啡诺围术期镇痛提供思路。

关键词

布托啡诺, 围手术期, 预防性镇痛, 术后镇痛

Butorphanol in Perioperative Applications

Xiaochen Ma^{1,2}, Guijuan Wang^{2,3}, Jie Gong^{1,2}, Xinyang Li^{2,3}, Ximing Li^{2*}

¹Graduate Training Base of Linyi People's Hospital, Jinzhou Medical University, Linyi Shandong

²Department of Anesthesiology, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

³College of Anesthesia, Weifang Medical University, Weifang Shandong

Received: Dec. 1st, 2022; accepted: Dec. 29th, 2022; published: Jan. 9th, 2023

Abstract

Butorphanol, as an opioid receptor agonist-antagonist, acts on the κ receptor and has a dual effect of agonism and antagonism on the μ receptor, and because of its unique pharmacological effect on opioid receptors, it has a good analgesic effect with less inhibition of respiration, low somatic dependence and low incidence of adverse effects, and has been widely used in clinical practice in recent years. It has been widely used in clinical practice in recent years. In this paper, we have col-

*通讯作者。

lected and analyzed the relevant studies in recent years, and now we review them as follows to provide ideas for perioperative analgesia with butorphanol.

Keywords

Butorphanol, Perioperative, Prophylactic Analgesia, Postoperative Analgesia

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着医学人文理念的发展,国际上已达成共识,舒适化医疗是未来发展的趋势,而成就舒适化医疗,围术期镇痛管理不可忽视。当前,医学界越来越重视围术期疼痛管理,各种治疗理念也不断涌现[1] [2] [3]。越来越多的研究肯定了布托啡诺在整个围术期中的镇痛效果,对于减轻内脏痛具有很大优势,减少围术期麻醉相关并发症的发生率,提高了患者满意度。

2. 布托啡诺镇痛机制

布托啡诺是一种阿片类受体激动-拮抗剂,对 $\kappa:\mu:\delta$ 受体的作用强度为 25:4:1。有研究称布托啡诺通过激活 κ 受体,抑制腺苷酸环化酶,降低蛋白质磷酸化水平,使突触后膜兴奋性降低发挥镇痛作用[4] [5]。并且有研究表明[6],在敲除 μ 受体基因的小鼠模型中布托啡诺可通过激动 κ 受体发挥抑制内脏痛的作用,从而预防内脏痛引起的慢性疼痛。与传统吗啡相比,其成瘾性、依赖性有所降低,可以消除 μ 受体激动剂带来的恶心呕吐、术后认知功能障碍等副作用,对呼吸的抑制作用会出现天花板效应[7] [8]。联合使用可减少阿片类药物的用量,预防痛觉敏化(opioid induced hyperalgesia, OIH)的发生[9]。布托啡诺具有一定的镇静作用,对 δ 受体几乎无活性,所以不产生烦躁焦虑感[5]。

3. 布托啡诺在诱导期前的应用

3.1. 预防阿片类诱发的呛咳和插管反应

全身麻醉诱导期,使用舒芬太尼、芬太尼等强阿片类药物会诱发患者呛咳(fentanyl induced cough, FIC),发生率约为 25%~42%。呛咳反应与多种因素有关,且严重的呛咳反应可增加其麻醉诱导风险[10] [11]。有研究发现[12],芬太尼推注前 2 分钟预先输注布托啡诺 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 均可安全有效的降低全麻诱导期间 FIC 的发生率和严重程度,30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 效果更优。许庆等人发现[13]给予布托啡诺 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 与 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 相比效果相当,推荐 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 作为适宜有效剂量。小剂量的布托啡诺 0.1 mg 也能有效抑制呛咳反应,这在以前的研究中没有报道[11]。

置入喉镜和气管导管时,常引起交感神经兴奋,导致血压高,心率快,布托啡诺对于气管插管反应有明显的抑制作用,且联合右美托咪定应用产生协同作用,使布托啡诺的镇痛镇静的作用增强,但针对右美托咪定与布托啡诺联合使用的最佳剂量尚需进一步的研究[14]。

3.2. 减轻丙泊酚的注射痛和依托咪酯诱发的肌阵挛

丙泊酚作为烷基酚复合物,其释放的炎性介质如缓激肽和组胺会刺激血管,造成疼痛,尤其是儿童其注射疼痛的发生率在 28%到 85%之间[15]。预防性使用布托啡诺可减少丙泊酚注射痛的发生,其作用

机理尚不完全清楚,可能发生的机制与阿片类药物作用于中枢或外周末传入神经上的阿片受体,减轻伤害性疼痛有关[16]。

依托咪酯作为非巴比妥类静脉麻醉药,全麻诱导时可诱发肌阵挛。对于其发生机制,目前尚不明确,年龄、性别、术前焦虑等都与其有关系。有研究认为依托咪酯诱发的肌阵挛与惊厥性发作相似,发生机制也类似于某种癫痫[17]。Hua J.等人用布托啡诺预处理,减少了肌阵挛发生率,并减轻了其严重程度,并且不增加头晕和恶心呕吐的发生[18]。

4. 布托啡诺在临床手术中的应用

4.1. 产科手术的应用

分娩疼痛导致产妇一些生理改变,如子宫灌注不足、胎儿缺氧和酸中毒。腰硬联合麻醉作为产科主要的麻醉方式,有恶心、呕吐等不良反应。与其他用于分娩镇痛的阿片类药物相比,布托啡诺镇痛作用强,副作用小,能减轻子宫收缩和产道扩张引发的内脏痛和躯体痛。Yadav J.等人发现[19],孕妇在临产活跃期每4小时按需口服1 mg布托啡诺,给药后15分钟起效,2小时后疼痛达到最低点,不影响孕妇和新生儿Apgar评分,且未发现布托啡诺延迟分娩。Kelly Garrity等人发现[20],有慢性高血压或先兆子痫的分娩患者应用布托啡诺是安全的,布托啡诺不会进一步升高血压,且服用布托啡诺先兆子痫患者的入院率更低。

4.2. 腹腔镜手术中的应用

腹腔镜手术能够减少手术创伤、加快术后恢复、缩短住院时间,符合微创治疗和加速术后快速康复(enhanced recovery after surgery, ERAS)的理念。但是手术操作导致牵拉反应、损伤膈肌、应激引起炎症反应等因素均能导致术后急性疼痛,尤其是内脏痛和肩背痛。秦革萍等学者发现[21],腹腔镜胆囊切除术患者使用布托啡诺后,血清中IL-6、IL-2水平升高得到缓解,患者炎症反应得到改善。Fu H.等人发现[22]与舒芬太尼在同等镇痛效果下,布托啡诺对单切口腹腔镜胆囊切除术(SILC)术后内脏疼痛治疗更有效。

4.3. 儿科手术中的应用

儿科人群的疼痛管理很复杂,口服对乙酰氨基酚或布洛芬通常能很好地控制轻微疼痛,涉及更严重疼痛的情况往往需要使用阿片类药物。对于早产儿和新生儿群体,阿片类药物代谢速度较慢,容易产生蓄积,造成不良后果[23]。布托啡诺应用于小儿的具体用法用量虽尚无统一标准。但有学者将布托啡诺用于小儿腹腔镜疝气手术中发现,布托啡诺能减少患儿苏醒期躁动,增加患儿术后镇痛和镇静作用,具有较高的安全性,值得临床推广[24]。尤其对于1~2岁与3~6岁患儿镇静效果更加显著[25]。

4.4. 无痛诊疗中的应用

阿片类药物复合丙泊酚是胃肠镜检查常用的麻醉方法。布托啡诺相较于其他阿片类镇痛药副作用更少,安全性更高。颜伟等人[26]将10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 布托啡诺与丙泊酚2 mg/kg 联合应用在无痛胃肠镜检查患者中,其效果与1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 芬太尼相比较,发现其麻醉效能相似,有一定镇静作用的同时,患者舒适度较高,且对患者呼吸影响甚微。张贺铭[27]等人发现在无痛纤维支气管镜中应用瑞芬太尼1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 复合布托啡诺7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 比单纯应用瑞芬太尼1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或者布托啡诺15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 患者睫毛反射消失时间更短,苏醒更快,术后不良反应发生率低。

5. 布托啡诺在术后镇痛的应用

术后疼痛(postoperative pain)通常指手术后即刻发生的急性疼痛,一般持续3~7 d。如果不及时处理,

进一步发展为慢性术后疼痛(chronic post-surgical pain, CPSP), 可持续数月甚至数年[2]。而患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)是目前最常用和最理想的术后镇痛方式, 起效快, 可及时控制爆发痛, 维持一定的血药浓度, 方便且舒适度更高[28]。

布托啡诺近年来已被广泛用作术中辅助和术后 PCA, 几项都研究表明, 布托啡诺对治疗术后疼痛等是有益的。Qin Ca 等人[29]对比曲马多 8 mg/ml 联合布托啡诺 0.06 mg/ml 或舒芬太尼 1.5 ug/ml 进行 PCIA 以控制术后疼痛。结果发现曲马多联合布托啡诺 PCIA 治疗术后子宫痉挛疼痛的效果明显优于舒芬太尼 PCIA, 且加速了早期康复, 缩短了住院时间。通过 meta 分析评估布托啡诺用于患者 PCA 的有效性和安全性[30], 发现布托啡诺有良好的镇痛镇静作用, 且副作用较低, 可作为一种成功的术后镇痛剂用于 PCA。

6. 布托啡诺的其他应用

6.1. 预防苏醒期寒战

苏醒期寒战(post-anesthesia shivering, PAS)发生机制不确定, 外周温度下降和痛觉过敏等都可以导致寒战。有 Meta 分析发现布托啡诺降低 PAS 发生率的效果优于哌替啶及芬太尼[31]。尤其在剖宫产产妇中应用布托啡诺 2 mg 可明显减少寒战的发生且镇静效果更佳[32]。

6.2. 对于损伤细胞的抗炎机制

最近有研究指出[33], 布托啡诺通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/叉头样转录因子(PI3K/AKT/FOXO)和缺氧诱导因子-1/血管内皮生长因子(HIF-1 α /VEGF)以及灭活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路来抑制体外细胞氧糖剥夺复氧(OGD/R)模型诱导的心肌细胞凋亡, 是一种具有潜在心脏保护功能的阿片受体激动剂, 为缺血性心脏病患者的镇痛提供了依据。Tang W. 等人[34]通过脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导 H9C2 心肌细胞建立体外脓毒症模型, 发现布托啡诺通过上调 κ 受体表达来减轻脂多糖诱导的心肌细胞炎症和凋亡。Luan G. 等人也进行相似的研究[35], 发现布托啡诺可能通过 κ 受体抑制 NF- κ B、MAPKs 和 TRIF 介导的 IFN 信号通路, 从而促进巨噬细胞从促炎表型向抗炎表型转变, 明显地减轻了脓毒症引起的小鼠肺组织损伤和死亡率。

6.3. 联合区域阻滞的应用

Kumari A. 等[36]评价左布比卡因加曲马多 100 mg 和布托啡诺 2 mg 用于锁骨上臂丛神经阻滞, 结果发现两者都会加快阻滞出现的时间, 但是加入布托啡诺感觉运动阻滞持续时间和镇痛持续时间最长。Bharathi 等[37]学者也证明了, 2 mg 布托啡诺用于臂丛神经阻滞能加速感觉运动阻滞和镇痛的发生, 延长作用时间, 但是需要密切监测。

7. 布托啡诺新型给药途径——经鼻给药

经鼻腔给药方便无创、耐受性好, 因为鼻黏膜下血管异常丰富, 经鼻给有利于药物的渗透和吸收, 起效迅速, 不经过肝脏, 避免首过效应, 在 15 min 内产生镇痛效应, 30~60 min 达高峰, 维持时间可达 4~5 h, 且生物利用度高[38] [39]。杨林等学者发现[40], 行鼻内镜手术的老年患者经鼻腔给予布托啡诺优于静脉途径给药。不仅产生较高质量的、较长时间的术后镇痛, 还可显著降低老年患者早期术后认知功能障碍(POCD)的发病率。

综上所述, 酒石酸布托啡诺不仅具有阿片类药物良好镇痛作用的同时, 也具有有良好的镇静作用, 麻醉诱导前给予可抑制呛咳反应、丙泊酚的注射痛等。在不同类型的手术中应用广泛。还可以抗炎、预防苏醒期寒战, 联合区域阻滞使用可延长阻滞时间, 减少恶心呕吐的发生率。

参考文献

- [1] Chou, R., Gordon, D.B., De Leon-Casasola, O.A., *et al.* (2016) Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain*, **17**, 131-157. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
- [2] 张晓光, 郗文斌, 屠伟峰, 等. 围术期目标导向全程镇痛管理中国专家共识(2021版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2021, 17(2): 119-125.
- [3] 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉与围术期管理学组, 中华医学会麻醉学分会疼痛学组国家老年疾病临床医学研究中心, 国家老年麻醉联盟. 老年患者围术期多模式镇痛低阿片方案中国专家共识(2021版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(3): 170-184.
- [4] Ji, J., Lin, W., Vrudhula, A., *et al.* (2020) Molecular Interaction between Butorphanol and Kappa-Opioid Receptor. *Anesthesia & Analgesia*, **131**, 935-942. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005017>
- [5] 吕顺, 孙德峰. 布托啡诺临床应用的研究进展[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(4): 509-512.
- [6] Ide, S., Minami, M., Ishihara, K., *et al.* (2008) Abolished Thermal and Mechanical Antinociception but Retained Visceral Chemical Antinociception Induced by Butorphanol in Mu-Opioid Receptor Knockout Mice. *Neuropharmacology*, **54**, 1182-1188. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.03.008>
- [7] 佟鑫, 满羽飞, 杨雨霖, 等. 酒石酸布托啡诺在临床麻醉中的应用进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(12): 1177-1181.
- [8] Ahsan, M.Z., Khan, F.U., Zhao, M.J., *et al.* (2020) Synergistic Interaction between Butorphanol and Dexmedetomidine in Antinociception. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **149**, Article ID: 105322. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105322>
- [9] 孟巧. 腹腔镜阑尾炎手术患者术中应用布托啡诺预防瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏的影响分析[J]. 中外医疗, 2022, 41(12): 73-76.
- [10] Zhang, J., Miao, S., Tu, Q., *et al.* (2018) Effect of Butorphanol on Opioid-Induced Cough: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drug Design Development and Therapy*, **12**, 3263-3268. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S180533>
- [11] Yin, F., Zhang, T. (2019) A Small Dose of Butorphanol Prevents Sufentanil-Induced Cough during General Anesthesia Induction. *Journal of Craniofacial Surgery*, **30**, 2499-2501. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000005967>
- [12] Cheng, X.Y., Lun, X.Q., Li, H.B., *et al.* (2016) Butorphanol Suppresses Fentanyl-Induced Cough during General Anesthesia Induction: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e3911. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003911>
- [13] 许庆, 张巍. 不同剂量布托啡诺对芬太尼诱发咳嗽反应的影响[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(11): 2013-2014.
- [14] 张晓婷, 张劲. 布托啡诺联合右美托咪定在全身麻醉诱导气管插管中的应用[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(22): 3757-3758.
- [15] Rahman al-Refai, A.A.-M.H., Petrova Ivanova, M., Marzouk, H., Batra, Y.K. and Al-Qattan, A.R. (2007) Prevention of Pain on Injection of Propofol: A Comparison of Remifentanil with Alfentanil in Children. *Minerva Anestesiologica*, **73**, 219-223.
- [16] Singh, A., Sharma, G., Gupta, R., *et al.* (2016) Efficacy of Tramadol and Butorphanol Pretreatment in Reducing Pain on Propofol Injection: A Placebo-Controlled Randomized Study. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, **32**, 89-93. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.175703>
- [17] Sedighinejad, A., Naderi Nabi, B., Haghghi, M., *et al.* (2016) Comparison of the Effects of Low-Dose Midazolam, Magnesium Sulfate, Remifentanil and Low-Dose Etomidate on Prevention of Etomidate-Induced Myoclonus in Orthopedic Surgeries. *Anesthesia and Pain Medicine*, **6**, e35333. <https://doi.org/10.5812/aapm.35333>
- [18] Hua, J., Miao, S., Shi, M., *et al.* (2019) Effect of Butorphanol on Etomidate-Induced Myoclonus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Design Development and Therapy*, **13**, 1213-1220. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S191982>
- [19] Halder, A. and Agarwal, R. (2013) Butorphanol in Labour Analgesia: A Prospective Cohort Study. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*, **14**, 221-224. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2013.13549>
- [20] Garrity, K., Jang, A. and Wagner, S. (2016) Butorphanol Use in Laboring Patients with Preeclampsia or Chronic Hypertension. *Pregnancy Hypertension*, **6**, 288-290. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.04.010>
- [21] 秦革萍, 张宏鑫, 马平康, 等. 布托啡诺对腹腔镜胆囊切除术患者术后镇痛及细胞因子的影响[J]. 临床医学, 2012, 32(11): 87-88.
- [22] Fu, H., Zhong, C., Fu, Y., *et al.* (2020) Perioperative Analgesic Effects of Preemptive Ultrasound-Guided Rectus

- Sheath Block Combined with Butorphanol or Sufentanil for Single-Incision Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective, Randomized, Clinical Trial. *Journal of Pain Research*, **13**, 1193-1200. <https://doi.org/10.2147/JPR.S252952>
- [23] Thigpen, J.C., Odle, B.L. and Harirforoosh, S. (2019) Opioids: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates, Infants, and Children. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **44**, 591-609. <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00552-0>
- [24] 谢铁骊. 布托啡诺与地佐辛超前镇痛在小儿腹腔镜疝气手术后镇痛中的临床探讨[J]. 中外医疗, 2022, 41(13): 102-105.
- [25] 朱亚军. 布托啡诺治疗不同年龄小儿全麻后苏醒期躁动的效果及安全性分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(22): 176, 191.
- [26] 颜伟, 邱萍, 费国方, 等. 布托啡诺复合丙泊酚用于胃肠镜检查术老年患者的效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2019(9): 1149-1150.
- [27] 张贺铭, 孙绪德. 布托啡诺复合瑞芬太尼对纤维支气管镜麻醉术后不良反应的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(5): 1211-1216.
- [28] 中华医学会麻醉学分会. 成人手术后疼痛处理专家共识[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(9): 911-917.
- [29] Cai, Q., Gong, H., Fan, M., *et al.* (2020) The Analgesic Effect of Tramadol Combined with Butorphanol on Uterine Cramping Pain after Repeat Caesarean Section: A Randomized, Controlled, Double-Blind Study. *Journal of Anesthesia*, **34**, 825-833. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02820-9>
- [30] Zhu, Z. and Zhang, W. (2021) Efficacy and Safety of Butorphanol Use in Patient-Controlled Analgesia: A Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, Article ID: 5530441. <https://doi.org/10.1155/2021/9854850>
- [31] 马崇皓, 张妙, 李怀亮, 等. 布托啡诺预防麻醉后寒战有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(4): 68-75.
- [32] 杜静, 孙传良. 布托啡诺滴鼻用于首次剖宫产产妇镇痛的效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(9): 977-978.
- [33] Wu, Q.L.F., Shen, T. and Zhang, W. (2021) Multiple Pathways Are Responsible to the Inhibitory Effect of Butorphanol on OGD/R-Induced Apoptosis in AC16 Cardiomyocytes. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, **42**, 830-840. <https://doi.org/10.1002/jat.4260>
- [34] Tang, W., Luo, L., Hu, B., *et al.* (2021) Butorphanol Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Inflammation and Apoptosis of Cardiomyocytes via Activation of the Kappa-Opioid Receptor. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **22**, 1248. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10683>
- [35] Luan, G., Pan, F., Bu, L., *et al.* (2021) Butorphanol Promotes Macrophage Phenotypic Transition to Inhibit Inflammatory Lung Injury via kappa Receptors. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 692286. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.692286>
- [36] Kumari, A., Chhabra, H., Gupta, R., *et al.* (2019) Comparative Study of Effectiveness of Tramadol and Butorphanol as Adjuvants to Levobupivacaine for Supraclavicular Brachial Plexus Block. *Anesthesia, Essays and Researches*, **13**, 446-451. https://doi.org/10.4103/aer.AER_110_19
- [37] Bharathi, B., Praveena, B.L. and Krishnaveni, K.N. (2019) Supraclavicular Brachial Plexus Block: Comparison of Varying Doses of Butorphanol Combined with Levobupivacaine—A Double-Blind Prospective Randomized Trial. *Anesthesia, Essays and Researches*, **13**, 174-178. https://doi.org/10.4103/aer.AER_190_18
- [38] 孙德峰, 吴越, 高淑敏, 等. 布托啡诺经鼻腔和静脉两种给药途径超前镇痛用于老年患者鼻内镜手术后镇痛的效果比较[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(10): 2450-2452.
- [39] Gaul, E., Barbour, T., Nowacki, A.S., *et al.* (2021) Intranasal Ketorolac for Acute Pain in Adult Emergency Department Patients. *Western Journal of Nursing Research*, **44**, 1047-1056. <https://doi.org/10.1177/01939459211030336>
- [40] 杨林, 孙德峰, 韩俊, 等. 布托啡诺经鼻腔给药超前镇痛对行鼻内镜手术老年患者早期术后认知功能障碍的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(15): 3679-3682.