

• 论著 •

不同时间点给予纳布啡对神经内镜垂体瘤切除术患者苏醒期呛咳反应的影响^{*}

王小慧 王丽 白延成 李慧明 李岩

(空军军医大学第一附属医院麻醉与围术期医学科, 陕西 西安 710032)

【摘要】 目的 探讨不同时间点给予纳布啡对神经内镜垂体瘤切除术患者苏醒期呛咳反应的影响。**方法** 选取 2018 年 6 月~2019 年 9 月在空军军医大学第一附属医院行神经内镜下垂体肿瘤切除术的患者 90 例。采用随机数字表法将患者分为 3 组。A 组在手术开始前 30 min 给予纳布啡 0.1 mg/kg iv, B 组在手术结束前 30 min 给予纳布啡 0.1 mg/kg iv, C 组给予生理盐水。麻醉诱导给予咪达唑仑 0.02 mg/kg、丙泊酚靶控静脉输注(TCI) 2.0~3.0 μ g/mL、舒芬太尼 0.3 μ g/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg, 采用丙泊酚和瑞芬太尼进行麻醉维持。记录苏醒期咳嗽的发生率;记录停药时、呼之睁眼、拔管时和拔管后 2 min 的平均动脉压(MAP)和心率(HR)的变化;记录停药至拔管时间;记录苏醒期有无缺氧($SpO_2 < 90\%$)、呼吸抑制和其他并发症的情况。**结果** 中重度呛咳的发生率:A 组为 60%, B 组为 13.3%, C 组为 76.6%。与 A 组和 C 组相比, B 组呛咳程度较轻, 差异有统计学意义($P < 0.05$); A 组和 C 组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。苏醒期血流动力学指标组内比较:与 T0 比较, A 组 T1、T2 时的 MAP 和 T3、T4 时的 HR 有所升高($P < 0.05$), B 组 T2、T3 时的 HR 有所升高($P < 0.05$), 但苏醒期各时间点的 MAP 未见明显差异($P > 0.05$), C 组 T1、T2、T3 时的 MAP 和 HR 有所升高($P < 0.05$)。苏醒期血流动力学指标, 与 A 组和 C 组比较, B 组 T2、T3 时的 MAP 和 HR 指标更趋平稳, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组拔管时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在手术结束前 30 min 静脉给予纳布啡 0.1 mg/kg 更利于减轻神经内镜垂体瘤切除术患者的苏醒期呛咳, 且不会引起苏醒时间延长。

【关键词】 神经内镜垂体瘤切除术;不同时间点;纳布啡;呛咳

【中图分类号】 R736.4 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 06. 010

Effects of different time administration nalbuphine on coughing response in patients undergoing endoscopic pituitary adenoma resection

WANG Xiaohui, WANG Li, BAI Yancheng, LI Huiming, LI Yan

(Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of different time administration of nalbuphine on coughing response in patients undergoing endoscopic pituitary adenoma resection. **Methods** 90 patients scheduled for endoscopic pituitary adenoma resection in The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from June 2018 to September 2019 were randomly assigned to three groups, according to random number table method. In group A, 0.1 mg/kg of nalbuphine was given intravenously at 30 minutes before the start of the operation. In group B, 0.1 mg/kg of nalbuphine was given intravenously at 30 minutes before the end of the operation. The nalbuphine was not administered to the group C. Anesthesia induction was done with midazolam 0.02 mg/kg, sufentanil 0.3 μ g/kg, etomidate 0.2 mg/kg and rocuronium 0.6 mg/kg. Anesthesia was maintained by propofol and remifentanyl. The grade of cough during emergence was recorded. The mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were determined at four specific time points

基金项目:国家自然科学基金(81300952);中国医师协会青年麻醉学医师科研基金(21800007)

通信作者:李岩, E-mail: blueliyan@163. com

引用本文:王小慧,王丽,白延成,等.不同时间点给予纳布啡对神经内镜垂体瘤切除术患者苏醒期呛咳反应的影响[J].西部医学,2022,34(6):

829-833. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 06. 010

of withdrawal, response to verbal commences, extubated, and 2 min after extubation. The time from withdrawal to extubation time were recorded. The adverse events include hypoxia and respiratory inhibition was recorded. **Results** The incidence of moderate and severe cough was 60% in group A, 13.3% in group B and 76.6% in group C. Compared with group A and group C, the degree of cough in group B was slighter ($P < 0.05$), but there was no significant difference between group A and group C ($P > 0.05$). Compared with T₀, the MAP at T₁ and T₂ and the HR at T₃ and T₄ in group A were higher than those at T₀ ($P < 0.05$). HR at T₂ and T₃ in group B increased, but there was no significant difference in MAP at each time point during recovery. MAP and HR at T₁, T₂ and T₃ in group C increased. Compared with group A and group C, the MAP and HR indexes at T₂ and T₃ in group B were more stable, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no difference in extubation time between the three groups. **Conclusion** 0.1 mg/kg of nalbuphine was given intravenously at 30 minutes before the end of the operation is more conducive to alleviate the cough of patients undergoing endoscopic pituitary adenoma resection and does not prolong the recovery time.

【Key words】 Endoscopic pituitary adenoma resection; Different time administration; Nalbuphine; Cough

全麻苏醒期由于气管导管的刺激会引起患者不同程度的呛咳反应。患者的呛咳可能导致严重的血流动力学波动、喉痉挛、手术部位出血等并发症^[1-2]。神经内镜经鼻蝶入路切除垂体瘤是目前垂体瘤的主要治疗方法。此术式对麻醉要求更高,特别是全麻苏醒期,患者的呛咳会显著增加颅内压,甚至导致颅内出血和脑水肿等意外^[3-4]。因此,减轻此类手术患者苏醒期的呛咳反应是麻醉医生关注的重点。盐酸纳布啡具有镇静、镇痛作用及不良反应轻微,已广泛用于手术患者的疼痛管理^[5-7],另外,研究^[8]表明,在麻醉诱导期预先给予纳布啡可明显抑制舒芬太尼诱发咳嗽的发生率和强度。国内学者研究^[9]发现,盐酸纳布啡用于麻醉诱导可以显著地减少全麻气管插管时呛咳反应。但纳布啡在苏醒期方面能否对呛咳反应产生有益效应较少报道。因此,本研究探讨不同时间点给予盐酸纳布啡用于预防神经内镜垂体瘤切除手术患者的苏醒期呛咳反应的效果及安全性,为临床提供参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月~2019 年 9 月在空军军医大学第一附属医院行神经内镜垂体瘤切除术的患者 90 例。采用随机数字表法随机分为 A 组、B 组、C 组,每组 30 例。本研究患者均签署知情同意书,并获得本院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①ASA 分级 I~II 级。②年龄 18~65 岁,性别不限。③体重指数(BMI)18~30 kg/m²。④手术时间 5 h 以内。排除标准:①病态肥胖患者(BMI ≥ 30 kg/m²)。②交流障碍或精神疾病病史者。③未控制的高血压病史。④手术时间超过 5 h。

1.3 麻醉方法 A 组在手术开始前 30 min 给予纳布啡(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字:11J03081)0.1 mg/kg iv, B 组在手术结束前 30 min

给予纳布啡(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字:11J03081)0.1 mg/kg iv, C 组给予生理盐水。患者入室后连接心电监护仪和麻醉深度 Narcotrend 监测仪,开放静脉通路,术中常规监测 BP、HR、SpO₂ 及 PETCO₂。麻醉前给药:地塞米松(辰欣药业股份有限公司,国药准字:H37021969)10 mg iv。麻醉诱导均静脉给予:咪达唑仑(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字:20180502)0.02 mg/kg、丙泊酚(北京费森尤斯卡比医药有限公司,国药准字:16ME0867)TCI 2.0~3.0 μg/mL、舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字:81A09132)0.3 μg/kg、罗库溴铵(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字:180604)0.6 mg/kg。麻醉维持:丙泊酚(北京费森尤斯卡比医药有限公司,国药准字:16ME0867)TCI 2.0~3.5 μg/mL 和瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字:80A07191)0.1~0.3 μg/kg·min,维持 Narcotrend 指数 NI 值在 40~60。吸入 60% 的 O₂, 设置通气参数为潮气量 6~8 mL/kg,维持 PETCO₂ 30~45 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。术中间断追加肌松药,严密观察麻醉深度,避免患者呛咳、体动。手术结束前给予盐酸帕洛诺司琼(齐鲁制药有限公司,国药准字:HB8G1004)0.25 mg。术毕停用所有泵注药物。患者自主呼吸恢复,呼之睁眼且 Narcotrend 指数 > 70 时拔除气管导管。术中当血压低于麻醉前基础值的 20% 时静脉注射麻黄碱,必要时可重复给药。

1.4 观察指标

停止丙泊酚和瑞芬太尼的时间为时间零点。苏醒期定义为时间零点至拔管后 2 min。苏醒期呛咳程度评估标准:0=无呛咳;1=轻度呛咳(1~2 次);2=中度呛咳(3~5 次);3=重度呛咳(>5 次)^[10]。记录停药时(T₀)、呼之睁眼时(T₁)、拔管时(T₂)和拔管后 2 min(T₃)4 个时间点的 MAP、HR 数据。

1.4.1 主要观察指标 苏醒期呛咳反应的发生率。

1.4.2 次要观察指标 ①记录 T_0 、 T_1 、 T_2 和 T_3 4 个时间点平均动脉压 (MAP) 和心率 (HR) 的变化。

②记录停药至拔除气管导管的时间。③记录苏醒期的缺氧 ($SpO_2 < 90\%$)、呼吸抑制和其他并发症情况。

④术后随访有无皮肤瘙痒、恶心呕吐及其他并发症。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 19.0 软件对数据分析处理, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以例数 (n) 及率 (%) 统计描述, 等级资料根据呛咳的严重程度用构成比或率来描述。计量资料采用单因素方差分析, 计数资料采取 Fisher 精确概率法或卡方检验。等级资料采用 Ridit 秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般情况比较 3 组患者性别、年龄、BMI、手术时间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组患者术前一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the general data

组别	n	男/女	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	手术时间 (min)
A 组	30	14/16	47.5 $\pm$ 9.4	24.4 $\pm$ 2.7	153.7 $\pm$ 42.3
B 组	30	18/12	44.4 $\pm$ 10.2	24.7 $\pm$ 2.3	128.3 $\pm$ 40.8
C 组	30	17/13	49.0 $\pm$ 9.6	24.1 $\pm$ 2.6	130.5 $\pm$ 54.5
F/χ^2	12		1.754	0.673	2.762
P	0.285		0.179	0.513	0.069

2.2 3 组患者术中血流动力学变化结果 苏醒期血流动力学指标组内比较: 与停药时比较, A 组和 C 组血流动力学指标有所升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B 组血流动力学更趋平稳, MAP 与停药时比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 苏醒期血流动力学指标组间比较: 与对照组相比, B 组在 T_2 、 T_3 时 MAP 更趋平稳, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者 MAP 和 HR 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the changes of MAP and HR

指标	组别	n	T_0	T_1	T_2	T_3	$F_{(组内)}$	$P_{(组内)}$
MAP (mmHg)	A 组	30	89.1 $\pm$ 8.8	99.5 $\pm$ 12.6 ^①	101.4 $\pm$ 12.3 ^①	104.8 $\pm$ 9.5	1.759	0.156
	B 组	30	94.3 $\pm$ 9.1	99.6 $\pm$ 8.8	99.1 $\pm$ 8.9 ^②	99.5 $\pm$ 8.5 ^②	0.093	0.964
	C 组	30	88.8 $\pm$ 10.6	105.1 $\pm$ 9.8 ^①	107.5 $\pm$ 12.2 ^①	107.7 $\pm$ 11.4 ^①	0.661	0.578
	$F_{(组间)}$		2.801	2.877	4.750	9.127		
	$P_{(组间)}$		0.066	0.062	0.011	<0.001		
HR (次/分)	A 组	30	65.8 $\pm$ 13.6	74.7 $\pm$ 16.7	78.3 $\pm$ 14.3 ^①	81.0 $\pm$ 15.8 ^{①②}	5.771	0.001
	B 组	30	65.6 $\pm$ 12.0	75.0 $\pm$ 16.2	78.5 $\pm$ 17.1 ^{①②}	77.4 $\pm$ 16.3 ^{①②}	1.257	0.293
	C 组	30	64.9 $\pm$ 9.9	74.8 $\pm$ 18.8 ^①	81.7 $\pm$ 18.3 ^①	80.4 $\pm$ 13.1 ^①	7.341	<0.001
	$F_{(组间)}$		0.048	0.002	4.750	4.190		
	$P_{(组间)}$		0.953	0.998	0.011	0.018		

注: 与同组 T_0 比较, ① $P < 0.05$; 与 C 组比较, ② $P < 0.05$

2.3 3 组患者呛咳反应指标 3 组患者根据呛咳的严重程度分为无、轻度、中度、重度, 中、重度呛咳的发生率 A 组为 60%, B 组为 13.3%, C 组为 76.6%, Ridit 秩和检验显示, 3 组组间比较差异有统计学意义

($F = 9.506, P = 0.0002$); 各组的平均秩次及 95% CI 组间比较: 与 A 组和 C 组相比, B 组呛咳程度较轻, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组和 C 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组患者呛咳反应比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 3 Comparison of cough response among three groups

组别	n	无呛咳	轻度呛咳	中度呛咳	重度呛咳	$r(95\%CI)$
A 组	30	5(16.7)	7(23.3)	15(50.0)	3(10.0)	1.533(1.197~1.869)
B 组	30	7(23.3)	19(63.3)	4(13.3)	0(0.0)	0.9000(0.677~1.127) ^①
C 组	30	5(16.7)	2(6.7)	16(53.3)	7(23.3)	1.833(1.465~2.201)

注: 与 C 组比较, ① $P < 0.05$

2.4 围术期其他情况比较 停药至拔管时间 A 组: (15.3 $\pm$ 8.1) min, B 组: (17.3 $\pm$ 8.7) min, C 组: (15.5 $\pm$ 7.5) min, 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组患者苏醒期均无缺氧、喉痉挛等事件发生。术后随访 3 组均无发生恶心呕吐和其他麻醉并发症。

3 讨论

在全身麻醉的恢复期, 随着各种反射的恢复, 由于气管导管和未清除的分泌物等因素, 咳嗽受体被激活^[11], 导致咳嗽反应^[12]。据报道^[13-14] 大约 40%~82.5% 的患者会发生苏醒期呛咳反应。在神经外科手术的苏醒期, 患者严重呛咳及血流动力学的波动易

引起严重的脑血管疾病如脑水肿或颅内血肿形成增加,甚至可能引起脑疝^[12]。因此,预防和控制患者苏醒期的呛咳反应对于维持神经外科手术患者的颅内平衡至关重要。

盐酸纳布啡作为阿片受体的激动剂拮抗剂,主要激活 κ 受体并部分拮抗 μ 受体。纳布啡静脉给药 2~3 min 起效,30 min 达峰且作用时间长^[15],本研究结果显示,手术结束前 30 min 静脉给予纳布啡组,患者苏醒期 MAP 和 HR 波动不明显,且患者的呛咳反应发生率低,其原因可能为:纳布啡通过激动 κ 受体,主要参与脊髓水平的镇痛,抑制了疼痛信号传导,同时具有部分镇静作用,且此时间点的纳布啡镇静镇痛作用达峰,从而有效抑制了患者的呛咳反应。然而,手术开始前 30 min 静脉给予盐酸纳布啡对患者苏醒期呛咳反应的影响相对较小,其原因可能为虽然纳布啡作用时间为 3~6 h^[15],但在苏醒期其血药浓度已有所降低。

在神经外科手术的麻醉管理中,早期苏醒和拔管,以利于外科医生对患者进行神经系统功能的评估很关键。本研究表明在神经内镜垂体瘤切除手术中不同时间点给予纳布啡并未导致苏醒延迟。张振等^[16]的研究,对于 65~75 岁的患者,手术结束前给纳布啡,发现患者镇静较深,苏醒时间延长。而本研究静脉使用纳布啡的时间点和剂量与其不同,加之患者年龄相对年轻(18~65 岁),因此并未出现苏醒延迟。在不良反应方面,盐酸纳布啡不同时间点给药均未出现呼吸抑制、皮肤瘙痒等并发症,其原因可能为:①呼吸抑制方面,纳布啡与其他阿片类药物相比,对呼吸抑制的影响具有封顶效应,当达到最大血药浓度时,增大药物剂量也不会引起呼吸衰竭^[17-18]。近期一项研究^[19]表明,在儿童扁桃体切除术中芬太尼组平均 SpO_2 水平较低,RR 较慢,说明芬太尼引起的呼吸抑制比纳布啡更严重;纳布啡组呼吸抑制作用轻微,这归因于其对呼吸抑制的天花板效应,当纳布啡的剂量达到一定的阈值时,这种影响不会进一步恶化。②瘙痒是应用阿片类药物的常见不良反应。一项回顾性研究^[20]发现,静脉注射纳布啡 3~10 mg 优于安慰剂、对照组、苯海拉明、纳洛酮或异丙酚,可有效预防和治疗阿片类药物致瘙痒的副作用,推荐纳布啡作为治疗阿片类药物引起瘙痒的一线用药。Moustafa 等^[21]研究发现,纳布啡和昂丹司琼可有效预防剖宫产术后鞘内吗啡引起的瘙痒,由于纳布啡不会在母乳中排泄,因此更受欢迎。另有研究^[22]证实将纳布啡缓释片应用于尿毒症患者,剂量最高可达 240 mg,2 次/日,可安全有效的治疗尿毒症患者的瘙痒。本研究结

果显示使用盐酸纳布啡并未出现皮肤瘙痒,但是否可有效预防瘙痒仍需进一步研究。

盐酸帕洛诺司琼是一种长效的 5-HT₃ 受体拮抗剂,半衰期长达 40 h,治疗中位有效期超 120 h,能更好地预防麻醉手术引起的恶心呕吐。国内外研究^[23-24]发现,盐酸帕洛诺司琼不仅对于早期的 PONV 具有好的疗效,在预防延迟性 PONV 方面效果更好。此外,有研究^[25]认为,盐酸帕洛诺司琼联合地塞米松在预防全麻患者的 PONV 方面更有效,且无明显副作用。本研究中,3 组患者麻醉前均给予地塞米松,手术结束前均使用盐酸帕洛诺司琼联合预防 PONV,因此,术后随访 3 组患者均未出现恶心呕吐并发症。

4 结论

在手术结束前 30 min 静脉给予 0.1 mg/kg 纳布啡可有效抑制神经内镜垂体瘤切除术患者苏醒期的呛咳反应,且不会引起苏醒延迟。纳布啡在苏醒期方面的应用具有一定的临床价值。

【参考文献】

- [1] ZHANG J, YU Y, MIAO S, *et al.* Effects of peri-operative intravenous administration of dexmedetomidine on emergence agitation after general anesthesia in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2853-2864.
- [2] KURHEKAR P, VINOD K, RAJARATHINAM B, *et al.* Randomized comparison between dexmedetomidine and midazolam for prevention of emergence agitation after nasal surgeries[J]. *Saudi J Anaesth*, 2018, 12(1): 61-66.
- [3] HUANG H W, YAN L M, YANG Y L, *et al.* Bi-frontal pneumocephalus is an independent risk factor for early postoperative agitation in adult patients admitted to intensive care unit after elective craniotomy for brain tumor: A prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0201064.
- [4] ZHAO L H, SHI Z H, CHEN G Q, *et al.* Use of dexmedetomidine for prophylactic analgesia and sedation in patients with delayed extubation after craniotomy: a randomized controlled trial[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2017, 29(2): 132-139.
- [5] NAZIR N, JAIN S. Randomized controlled trial for evaluating the analgesic effect of nalbuphine as an adjuvant to bupivacaine in supraclavicular block under ultrasound guidance[J]. *Anesth Essays Res*, 2017, 11(2): 326-329.
- [6] ABDELHAMID B M, OMAR H. Nalbuphine as an adjuvant to 0.25% levobupivacaine in ultrasound-guided supraclavicular block provided prolonged sensory block and similar motor block durations (RCT)[J]. *J Anesth*, 2018, 32(4): 551-557.
- [7] OMAR MOSTAFA M, MAKRAM BOTROS J, SAYED KHALEEL A M. Effect of dexmedetomidine versus nalbuphine as an adjuvant on paravertebral block to manage postoperative pain after mastectomies[J]. *Anesth Pain Med*, 2018, 8(2): e13308.

- [8] WANG J, DUAN J J, WANG Q Y, *et al.* Pretreatment with Nalbuphine Prevents Sufentanil-Induced Cough During the Anesthesia Induction: A Randomized Controlled Trial[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020,14(16):281-286.
- [9] 尼罗菲尔·吐尔地,李陆军,王全新. 纳布啡在维吾尔族患者腹腔镜胆囊切除全麻诱导时对呛咳反应的影响[J]. *医药前沿*, 2018, 8(22):35-36.
- [10] SUN S, HUANG S Q. Effects of pretreatment with a small dose of dexmedetomidine on sufentanil-induced cough during anesthetic induction[J]. *J Anesth*, 2013,27(1):25-28.
- [11] AOUD M T, ZEENI C, AL NAWWAR R, *et al.* Dexmedetomidine for improved quality of emergence from general anesthesia: a dose-finding study[J]. *Anesth Analg*, 2019,129(6):1504-1511.
- [12] TUNG A, FERGUSSON NA, NG N, *et al.* Pharmacological Methods for reducing coughing on emergence from elective surgery after general anesthesia with endotracheal intubation: protocol for a systematic review of common medications and network meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2019,8(1):32.
- [13] SAFARI M, HONARMAND A, KHAZAEI M. The effects of propofol, ketamine and combination of them in prevention of coughing and laryngospasm in patients awakening from general anesthesia: A randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial[J]. *Adv Biomed Res*, 2016,5:64.
- [14] LUTHRA A, PRABHAKAR H, RATH G P. Alleviating stress response to tracheal extubation in neurosurgical patients: a comparative study of two infusion doses of dexmedetomidine[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2017,8(1):49-56.
- [15] 王明强,杨圣洁,刘志武,等. 纳布啡的国内外临床应用现状[J]. *实用医药杂志*, 2019,36(9):825-829,835.
- [16] 张振,罗辉宇,刘颖,等. 纳布啡对老年患者全麻苏醒期应激反应和躁动的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(12):740-743.
- [17] DENG C, WANG X, ZHU Q, *et al.* Comparison of nalbuphine and sufentanil for colonoscopy: A randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2017,12(12):e0188901.
- [18] ANNA K C, MARZENA Z. The use of nalbuphine in paediatric anaesthesia[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015,47(3):252-256.
- [19] CHEN F, WANG C Y, ZHANG J M, *et al.* Comparison of postoperative analgesic effects between nalbuphine and fentanyl in children undergoing adenotonsillectomy: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study[J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:597550.
- [20] JANNUZZI R G. Nalbuphine for treatment of opioid-induced pruritus: a systematic review of literature[J]. *Clin J Pain*, 2016,32(1):87-93.
- [21] MOUSTAFA A A, BAAROR A S, ABDELAZIM I A. Comparative study between nalbuphine and ondansetron in prevention of intrathecal morphine-induced pruritus in women undergoing cesarean section[J]. *Anesth Essays Res*, 2016,10(2):238-244.
- [22] HAWI A, HARRY A J, BERG J, *et al.* Pharmacokinetics of nalbuphine hydrochloride extended release tablets in hemodialysis patients with exploratory effect on pruritus[J]. *BMC Nephrol*, 2015,8(16):47.
- [23] SINGH P M, BORLE A, GOUDA D, *et al.* Efficacy of palonosetron in postoperative nausea and vomiting (PONV)-a meta-analysis[J]. *J Clin Anesth*, 2016,34:459-482.
- [24] 李小勇,谭剑,肖泽田. 麻醉术后应用盐酸帕洛诺司琼止吐效果及不良反应分析[J]. *当代医学*, 2017,23(6):118-119.
- [25] CHO E, KIM D H, SHIN S, *et al.* Efficacy of Palonosetron-Dexamethasone Combination Versus Palonosetron Alone for Preventing Nausea and Vomiting Related to Opioid-Based Analgesia: A Prospective, Randomized, Double-blind Trial[J]. *Int J Med Sci*, 2018,15(10):961-968.

(收稿日期:2021-09-04;修回日期:2021-11-01;编辑:王小菊)

(上接第 828 页)

- [18] LI Y, HU W, HAN G, *et al.* Involvement of bone morphogenetic protein-related pathways in the effect of aucubin on the promotion of osteoblast differentiation in MG63 cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2018,283:51-58.
- [19] 赵锐,朱悦,陶琳,等. 褪黑素缓解糖皮质激素抑制 MC3T3-E1 细胞成骨分化与矿化的作用机制[J]. *医学研究生学报*, 2021,34(1):8-13.
- [20] LI H, ZHANG S, NIE B, *et al.* KR-12-a5 Reverses Adverse Effects of Lipopolysaccharides on HBMSC Osteogenic Differentiation by Influencing BMP/Smad and P38 MAPK Signaling Pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2019,10:639.
- [21] HAQUE R, IUOVONE P M, HE L, *et al.* The MicroRNA-21 signaling pathway is involved in prorenin receptor (PRR) -induced VEGF expression in ARPE-19 cells under a hyperglycemic condition[J]. *Mol Vis*, 2017,23:251-262.
- [22] 周武,王彬娉,王雅雯,等. 转化生长因子 β 和骨形成蛋白 2 联合诱导小鼠成骨细胞系 MC3T3-E1 细胞的增殖与分化[J]. *中国组织工程研究*, 2021,25(23):3630-3635.
- [23] LI Q, YU B, YANG P. Hypoxia-induced HMGB1 in wound tissues promotes the osteoblast cell proliferation via activating ERK/JNK signaling[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9):15087-15097.
- [24] RAHMAN M S, AKHTAR N, JAMIL H M, *et al.* TGF- β /BMP signaling and other molecular events: regulation of osteoblastogenesis and bone formation[J]. *Bone Res*, 2015, 3:15005.

(收稿日期:2021-01-11;修回日期:2021-03-16;编辑:郭翠)