

第20章 解热镇痛抗炎药

Antipyretic-analgesic and Anti-inflammatory Drugs



Pain Treatment

- Analgesics: 阿片受体——中枢镇痛，主要用于严重创伤、手术等剧痛和癌症疼痛，可产生成瘾性
- Antipyretic-analgesic and anti-inflammatory drugs: 抑制PG合成，产生外周的镇痛作用，主要用于慢性钝痛。



抗炎药:

甾体抗炎药（steroid anti-inflammatory drugs, SAIDs, 糖皮质激素类）

非甾体抗炎药（non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs），兼解热镇痛（乙酰水杨酸类）
机制：抑制环氧酶（cyclooxygenase, COX）——
前列腺素（prostaglandin, PGS）的合成。

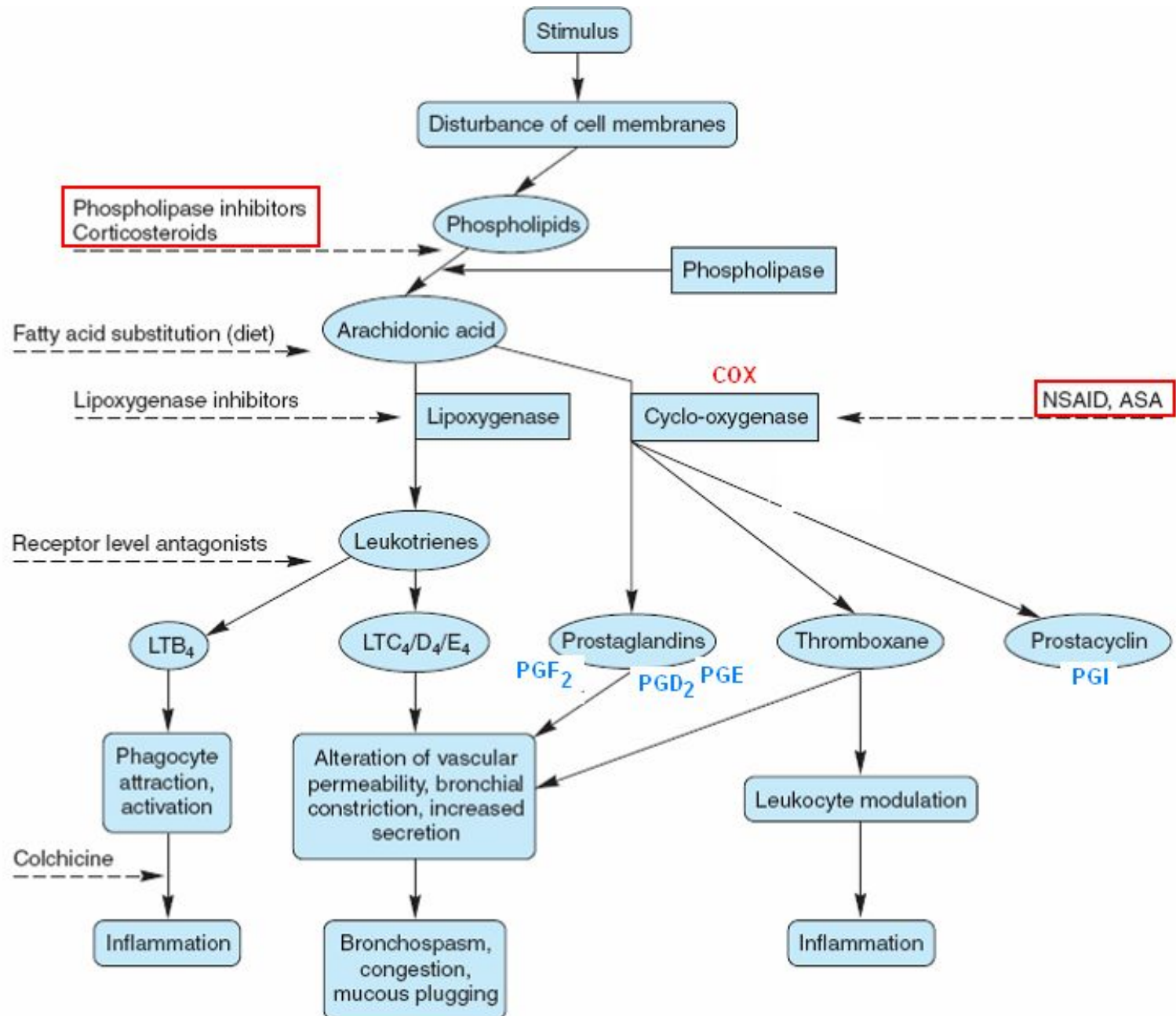


Figure 20-1 . Scheme for mediators derived from arachidonic acid and sites of drug action (dashed arrows). (from YG028/Goodman, 2001)

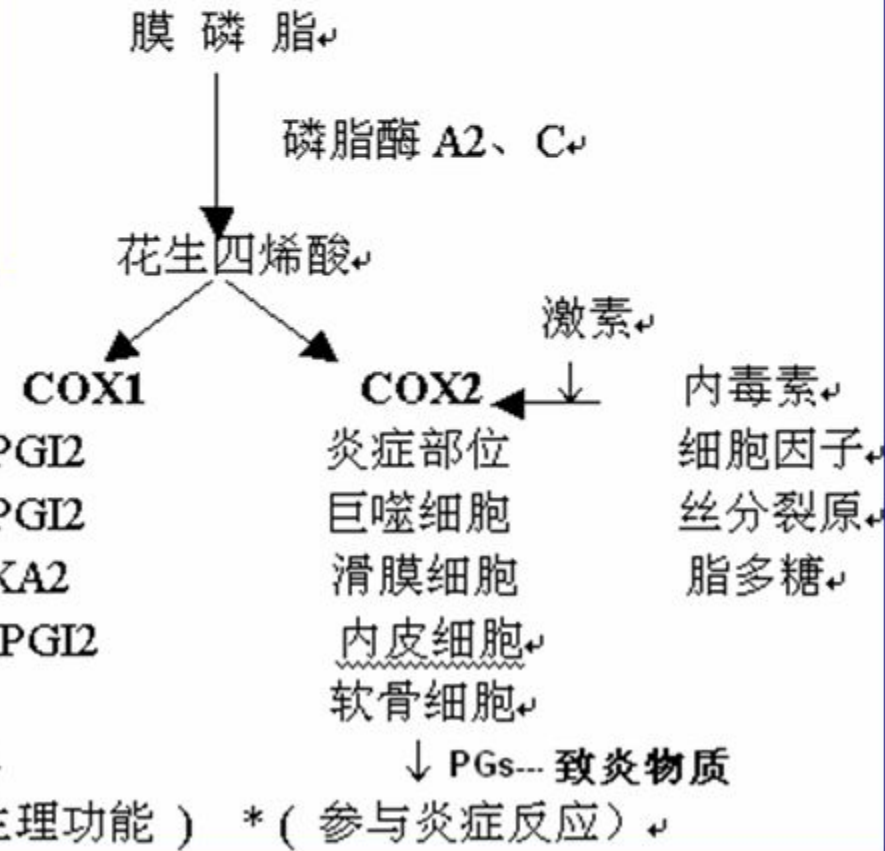
环氧酶分型:

COX-1(结构型): 参与保护胃肠黏膜、血管舒缩、血小板集聚、肾功能调节等。

COX-2(诱导型): COX-2表达, 促进合成PGS ↑, PGS致血管扩张、水肿, 增敏缓激肽致痛, 参与炎症等。

NSAID抗炎作用: 抑制环氧酶, PGS ↓。

1. 炎症



损伤因子 → 细胞因子 IL-1 / IL-6 / IL-8 / TNF → COX2 → PGS ↑



二、镇痛作用：中等强度的镇痛作用，无成瘾性。主要作用部位是在外周。



2. 疼痛

损伤或炎症等→释放致痛物质（缓激肽、组胺、5-HT、PG等）

PG: 致痛作用弱，增敏缓激肽致痛强。

解热镇痛药: 主要作用外周，抑制**PG**合成，
缓解炎症疼痛效果好。



正常体温：**37°C** 一下丘脑体温调节中枢（产、散热）

3. 发热：感染、损伤、炎症等 → 细胞因子 **IL-1,6**、干扰素、**TNF**等生成，进入中枢→使下丘脑**PG**合成、释放↑ →产热↑，体温调定点上升→发热。

药物解热：对脑内直接注入**PG**引起发热无效，通过抑制**PG**合成，解热。

益处：提高机体防御机能，热型有助诊断。

害处：不适，消耗体力，致惊厥。

解热药：降低发热体温，须结合对因治疗。



[共同药理作用]

一、**解热作用**：可降低发热者的体温，使病人的体温恢复正常。而对正常人的体温则没有影响。

感染原和细菌内毒素等外源性致热源



机体



内热原（细胞因子如：**IL-1**、**IL-6**、**TNF**等）



中枢PG的合成增加 ⁽⁻⁾

解热镇痛药



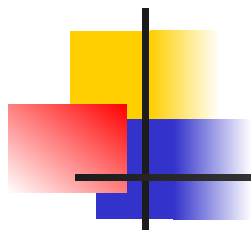
体温调节中枢



体温升高（发热）



二、镇痛作用：中等强度的镇痛作用，无成瘾性。主要作用部位是在外周。



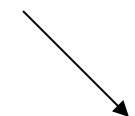
组织损伤、炎症或过敏



化学物质的生成和释放



组织胺、缓激肽



PG

(-)

解热镇痛药

(PGE1、PGE2、PGF2 α)

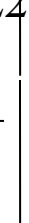
致痛

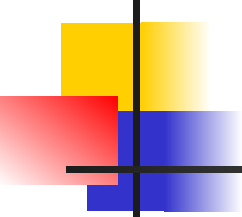
痛觉增敏

致痛

感觉神经末梢

致痛





三、抗炎作用：具有消炎、抗风湿作用，对控制风湿性和类风湿性关节炎的症状有肯定的疗效。

解热镇痛抗炎药临床药理学特点

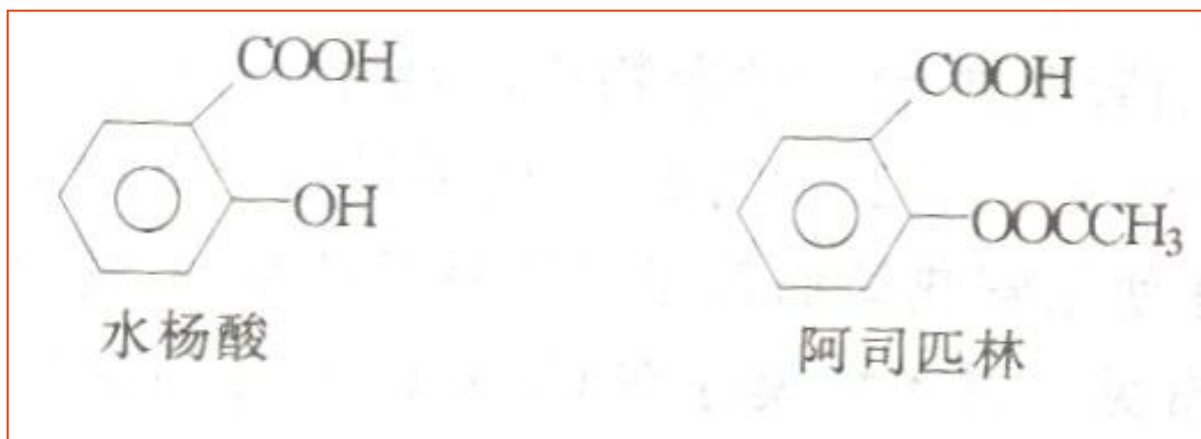
- **起效快；缓解疼痛；减轻炎症和肿胀；改善功能等**
- **不能根治原发病；不能防止疾病发展；停药后可能迅速出现“反跳”甚至症状再现等**
- **不是病因性治疗药**

第一节 非选择性环氧酶抑制药

一、水杨酸类

水杨酸钠、乙酰水杨酸钠等。水杨酸钠因刺激性太大，仅供外用。

阿司匹林 (aspirin, 乙酰水杨酸, acetylsalicylic acid)





[体内过程]

1. 口服吸收迅速。弱有机酸。
2. 吸收后被水解为乙酸和水杨酸
3. 肝脏代谢：
小剂量—按一级动力学消除
大剂量—按零级动力学消除
4. 以代谢产物的形式从肾脏排出,碱化尿液,促进排泄



[药理作用与临床用途]

1. 解热、镇痛及抗炎（抑制环氧酶，PG↓）

解热：降发烧体温，不降正常体温，用于感冒发热、风湿热等，口服0.3-0.6g，持续5-6h。

镇痛：疗效可靠（不及镇痛药），适于慢性钝痛。用于头、牙、神经、肌肉及痛经等。

抗炎、抗风湿：作用显著，症状缓解明显

- ① 风湿热、风湿性关节炎（3-5g/日），疗效显著，可用于鉴别诊断。
- ② 类风湿关节炎：缓解症状，为首选药。

2. 影响血小板功能

阿司匹林（一） PG合成酶

血小板磷脂 → 花生四烯酸 → 环内过氧化物（ PGG_2 、 PGH_2 ） → TXA_2 → 释放ADP → 血小板聚集 → 血栓形成。



**小剂量：抑制血小板环氧酶（不可逆性抑制），
血栓素（ TXA_2 ）↓，抗血栓形成。**

**大剂量：抑制环氧酶（血管内皮），前列环素
（ PGI_2 ）↓，扩血管及抗血小板能力↓。**

治疗：50-100mg/d，防止血栓形成。

- (1) 用于缺血性心脏病（心绞痛、心梗）**
- (2) 用于脑缺血疾病，防止脑血栓形成。**

[不良反应]

1、胃肠道反应：恶心、呕吐、不易发现的胃出血（无痛性出血，抑制**COX-1**，胃粘膜**PGE₂**合成↓），禁用于胃溃疡。

预防：饭后嚼服，用缓释片，合用米索前列醇。

2、凝血障碍：加重出血、凝血时间延长（抗血小板）
大剂量：降低凝血酶原生成（**V_K**对抗）
手术前一周禁用；出血倾向疾病禁用。

3、水杨酸反应： > **5g / d**，恶心、呕吐、头痛、耳鸣、精神错乱等。

4、过敏反应：皮疹、血管神经性水肿、过敏性休克，
诱发“阿司匹林哮喘”。

治疗哮喘：抗组胺药、激素， Adr 无效。

5、瑞夷综合征：儿童病毒感染流感（麻疹、水痘等）
阿司匹林退热，偶致急性脂肪肝变性-脑病
综合征，预后很差，死亡率高。

儿童病毒感染：宜用对乙酰氨基酚（对外周环氧
酶不明显），不用阿司匹林退热。



二、苯胺类

对乙酰氨基酚（acetaminophen, 扑热息痛）

1. 为非那西汀体内代谢物。
2. 解热较强（中枢抑制PG合成酶较强）
镇痛较弱
无抗炎抗风湿作用（外周作用弱）
3. 主要用于退热和镇痛
4. 过量中毒也可引起肝损害

三、吲哚基和茛基乙酸类

吲哚美辛 (idomethacin, 消炎痛)

抑制PG合成最强药物之一，口服吸收迅速完全。

1. 解热、抗炎、镇痛显著，对非炎症疼痛无效。
2. 毒性大，非一线药，用于其他药无效，不长期用。
3. 应用于
 - (1) 风湿、类风湿性关节炎、骨关节炎等
 - (2) 顽固性发热（其他药无效）

[不良反应]

较多，高达30%-50%，20%停药。

- 1. 胃肠反应：诱发或加重溃疡，胃出血等。**
- 2. 中枢症状：有头痛、幻觉、精神症状。**
- 3. 造血系统：各种血细胞减少，再生障碍贫血。**
- 4. 过敏反应：皮疹，哮喘，多见儿童，甚至死亡。**

禁忌：孕妇、儿童、精神异常、溃疡、癫痫及肾病者。



舒林酸 (sulindac)

1. 体内转化为黄基代谢产物——解热、镇痛、抗炎作用
2. 效能<吲哚美辛,> aspirin, 适应症同吲哚美辛



四、芳基丙酸类

布洛芬(ibuprofen)

1. 解热镇痛抗炎，疗效相似阿司匹林
2. 胃肠刺激小
3. 用于类风湿性关节炎，骨关节炎（主要），也用于一般解热镇痛。

萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、恶丙嗪



五. 芳基乙酸类

双氯酚酸 (diclofenac)

1. 解热、镇痛、抗炎作用强于吲哚美辛
2. 常用于类风湿性关节炎，风湿性关节炎、骨关节炎、手术后疼痛、痛经等
3. 不良反应同aspirin
4. 首过消除明显，F为50%

六、烯醇类

吡罗昔康 (proxicam, 炎痛喜康)

1. 解热镇痛抗炎强（类似吲哚美辛），作用持久， $t_{1/2}$ 36-45h，（1次/天）。
2. 应用：风湿、类风湿性关节炎，镇痛效果好。

七、吡唑酮类

保泰松（phenylbutazone, 布他酮）

羟基保泰松

1. 作用持久（ $t_{1/2}$ 50-65h, 血浆蛋白结合率 90%），滑膜腔浓度高（50%血药浓度，持续三周）
2. 抗炎抗风湿强，解热镇痛较弱。
3. 风湿、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎，不良反应多，已少用。



8 烷酮类

萘丁美酮 (nabumetone)

用于治疗类风湿性关节炎取得较好的疗效，不良反应较轻。



第二节 选择性环氧酶-2抑制药

非选择性药物： 抑制COX-2，解热、镇痛和抗炎。
抑制COX-1，引起胃粘膜损害、出血，损害肾功——不良反应。



塞来昔布（celecoxib）

1. 解热、镇痛和抗炎作用。
2. 选择性抑制**COX-2**（强**COX-1** 数百倍），治疗量对**COX-1**型无明显影响。
3. 应用：风湿、类风湿性关节炎，骨关节炎；术后镇痛、牙痛、痛经等。
4. 不良反应：较非选择性药物轻，但仍有损害。

罗非昔布

选择性抑制COX2，主要用于骨关节炎

尼美舒利 (nimesulide)

1. 新型NSAID，较高的选择性抑制COX2。
2. 抗炎作用强、不良反应小；
3. 主要用于类风湿性关节炎、骨关节炎、腰腿痛、牙痛、痛经治疗。



[解热镇痛药的复方配伍]

- 1. 常与中枢抑制药、抗过敏药（抑制卡他症状）、咖啡因（缩脑血管）等配伍，缓解头痛和感冒等症状。**
- 2. 复方常含有非那西丁、氨基比林等，对肾脏和血细胞有毒性，要提高警惕。**



附：抗痛风药

痛风：嘌呤代谢紊乱，血尿酸 \uparrow ，尿酸沉积在肾、关节、结缔组织 \rightarrow 炎症。

治疗：急性发作（关节炎疼痛）——非甾体抗炎药
慢性疾病——降低血尿酸。



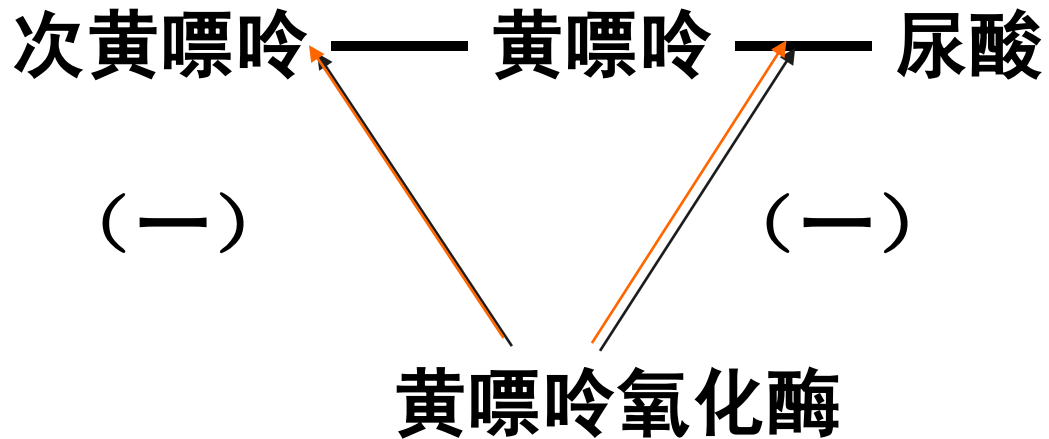
秋水仙碱

对一般性疼痛，其他关节炎无效。

1. 急性痛风性关节炎—抗炎（抑制粒细胞浸润）缓解症状。
2. 不良反应较少，胃肠反应较常见；毒性可见血便、肾毒性、骨髓抑制等。

别嘌醇

1. 抑制尿酸生成，主要治疗慢性痛风



别嘌醇抑制黄嘌呤氧化酶，抑制尿酸生成。

2. 偶见过敏，白细胞↓，转氨酶↑。

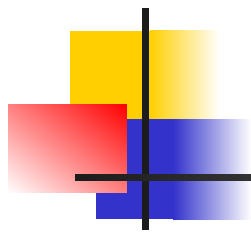


丙磺舒

1. 在近曲小管与尿酸竞争重吸收，促尿酸排泄，无抗炎镇痛作用。

2. 应用：

- (1) 促尿酸排泄，降低血尿酸，治疗痛风。**
- (2) 合用青霉素，提高青霉素血药浓度。**



Thank You

2006.10.8