



全国高职高专医药院校康复治疗技术专业工学结合“十二五”规划教材

药理学基础

供高职高专康复治疗技术、药学、医学检验技术
及其他相关医学类专业使用

Yaowuxue Jichu

姚苏宁 张健 主编



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>



任务六 解热镇痛抗炎药的基本知识

学习目标

- 知识目标**
- (1) 掌握非甾体抗炎药的基本药理作用及作用机制；
 - (2) 掌握阿司匹林的作用、临床应用及不良反应；
 - (3) 熟悉对乙酰氨基酚、吲哚美辛、布洛芬及萘普生的作用特点、临床应用及主要不良反应；
 - (4) 了解吡罗昔康、尼美舒利及芬酸类药物的作用特点、应用及不良反应。

能力目标

- (1) 能正确选择合理的解热镇痛药；
- (2) 指导患者正确使用解热镇痛抗炎药及其复方制剂。

案例引导

李某,女,63岁,因长期患有风湿性关节炎而一直使用非甾体类抗炎药,某天突然发作急性上消化道出血而死亡。

案例分析:解热镇痛抗炎药在临床上广泛使用,其中大部分作为非处方药。但该类药物均有一定的胃肠不良反应,尤其针对老年患者,在使用过程中可能会诱发和加重原有的消化系统疾病,甚至出现上消化道出血和穿孔。

一、基本药理作用剂及作用机制

解热镇痛抗炎药(antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory drugs)是一类具有解热、镇痛作用,大多数还有抗炎、抗风湿作用的药物。由于其化学结构不含甾核,有别于糖皮质激素(甾体抗炎药),故又称为非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)。

解热镇痛抗炎药的解热、镇痛、抗炎三大作用主要通过抑制一种致炎致痛介质 PG(前列腺素)的生物合成而体现的(图 3-6-1)。

前列腺素是体内重要的生物活性物质,可参与多种生理、病理过程,如炎症、发热、疼痛、凝血、胃酸分泌和平滑肌的舒张及收缩等。解热镇痛抗炎药通过抑制花生四烯酸代谢中的关键酶——环氧酶(COX),而抑制 PG 的生物合成。环氧酶(COX)有 COX-1 和 COX-2 两种同工酶。COX-1 为结构型,主要存在于血管、胃、肾等组织中,参与血管

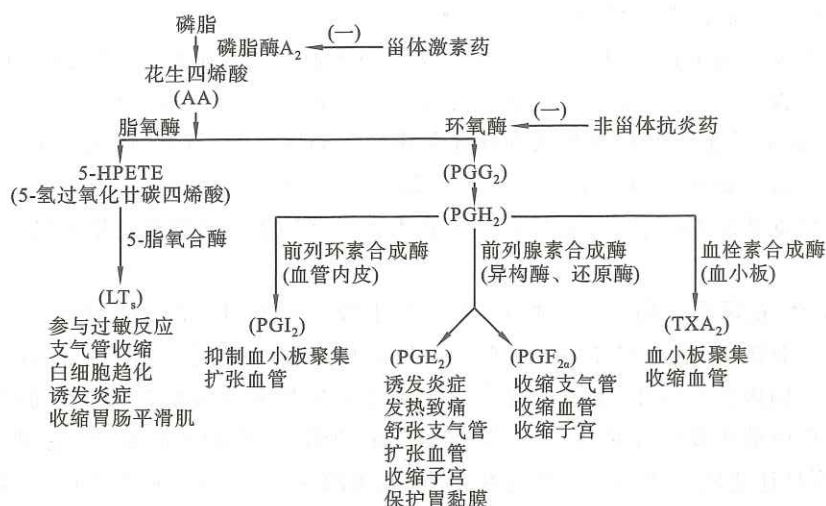


图 3-6-1 花生四烯酸代谢过程及前列腺素的产生

舒缩、血小板聚集、胃黏膜血流、胃黏液分泌和肾功能等的调节,其功能与调节外周血管阻力、调节血小板聚集、保护胃黏膜及调节肾血流量的分布有关。COX-2 为诱导型,多种损伤因子及细胞因子可诱导其表达,参与炎症、发热、疼痛等病理过程。该类药物的解热、镇痛、抗炎、抗风湿作用与其抑制 COX-2 有关,而不良反应(如胃肠道反应)则是通过抑制 COX-1 而导致的。

1. 解热作用 解热镇痛抗炎药能降低发热患者的体温,而对正常体温几乎没有影响,这有别于氯丙嗪对体温的影响。

解热作用机制:下丘脑体温调节中枢通过对产热和散热两个过程的精细调节,使机体体温维持在 37°C 左右。当外热源(如细菌、病毒、内毒素、抗原抗体复合物等)进入机体时,刺激中性粒细胞,使其产生并释放内热源(如白介素-1、干扰素、肿瘤坏死因子、巨噬细胞炎症蛋白-1 等),内热源透过血脑屏障进入中枢,使前列腺素合成和释放增加,并作用于体温调节中枢,使体温调定点上移至 37°C 以上,机体产热增加,散热减少,引起发热。解热镇痛抗炎药通过抑制环氧酶(COX),使前列腺素合成减少,阻断其对体温调节中枢的作用,使升高的体温调定点下移,从而使体温降低。

发热是机体的一种防御反应,而热型又是诊断疾病的重要依据。故对一般发热可不必急于应用解热药,但热度过高或持久发热可消耗体力,引起头痛、失眠、谵妄、昏迷等,尤其小儿高热易致惊厥,故此时应及时使用解热药,并同时进行治疗。

2. 镇痛作用 解热镇痛抗炎药具有中等程度的镇痛作用,对头痛、牙痛、神经痛、肌肉痛、关节痛、月经痛等慢性钝痛有良效,其镇痛作用虽比吗啡、哌替啶类弱,但其没有成瘾性,也不抑制呼吸,所以是治疗各种慢性钝痛的最主要药物。解热镇痛抗炎药对



严重创伤性剧痛和内脏平滑肌绞痛基本无效。

当组织发炎或损伤时,局部产生并释放某些致痛、致炎物质,如缓激肽、组胺、5-羟色胺和前列腺素等,直接作用于痛觉感受器而引起疼痛。其中前列腺素本身有致痛作用,又能提高痛觉感受器对缓激肽等其他致痛物质的敏感性,具有“痛觉增敏”作用。解热镇痛抗炎药主要通过抑制炎症局部环氧酶的活性,减少前列腺素的合成,既可降低前列腺素对痛觉感受器的刺激,又可降低痛觉感受器对其他致痛物质的敏感性,故能产生镇痛作用。

3. 抗炎、抗风湿作用 除苯胺类(非那西丁和对乙酰氨基酚)外,大多数解热镇痛抗炎药都具有抗炎、抗风湿作用。主要用于风湿热、风湿性关节炎和类风湿性关节炎的治疗。但无病因治疗作用,也不能完全阻止炎症的发展和并发症的发生。前列腺素是参与炎症反应的重要活性物质,不仅能使炎症细胞激活,溶酶体酶释放,毛细血管通透性增加,而且还能协同和增强其他炎性介质(如缓激肽等)的致炎致痛作用,加重炎症反应。本类药物通过抑制环氧酶,使前列腺素合成减少,局部的红、肿、热、痛等症状因此得以缓解。此外,其作用还与稳定溶酶体膜有关。

4. 抗血小板聚集作用 研究表明,小剂量的解热镇痛抗炎药物可抑制血小板中环加氧酶(血栓素合成酶)的活性,从而使由环加氧酶催化而产生的血栓素 A_2 (TXA_2) 生成减少。由于 TXA_2 在体内能加速血小板聚集和血管收缩,所以 TXA_2 生成减少,会产生抑制血小板聚集的作用,阻止血栓形成。而大剂量的解热镇痛抗炎药物则可通过抑制内皮细胞的环氧酶(COX)活性,减少前列环素(PGI_2)的生成。 PGI_2 是 TXA_2 的生理性拮抗剂, PGI_2 的生成减少可使 TXA_2 的功能增强而促进血栓形成。血小板内的环氧酶较内皮细胞内的环氧酶对小剂量解热镇痛抗炎药物更为敏感,因此采用小剂量的解热镇痛抗炎药物,可以产生持续有效的抑制 TXA_2 的作用,阻止血小板聚集和防止血栓形成。可用于防治冠状动脉及脑血管栓塞性疾病。

二、常用药物

常用的解热镇痛抗炎药根据其对环氧酶作用的选择性,可分为选择性环氧酶抑制药和非选择性环氧酶抑制药两大类,按化学结构不同又可分为水杨酸类、苯胺类、吡唑酮类、有机酸类。

(一) 非选择性的环氧酶抑制药

水杨酸类

阿司匹林(aspirin, 乙酰水杨酸)

【体内过程】

阿司匹林口服后小部分在胃、大部分在小肠吸收,1~2 h 血药浓度达峰值。吸收后迅速被胃黏膜、血浆、红细胞和肝脏中的酯酶水解成乙酸和水杨酸,后者以盐的形式存在。水杨酸盐与血浆蛋白结合率为 80%~90%,游离型水杨酸盐可分布于全身组织