

Chapter 17 & 19

镇痛药、解热镇痛抗炎药、抗痛风药



癌痛评估脸谱：0：无痛；1～3：轻度疼痛（睡眠不受影响）；4～6：中度疼痛（睡眠受影响）；7～10：重度疼痛（严重影响睡眠）。

一页



缓解疼痛的药，按照作用机制不同：

1、**镇痛药**——作用于中枢神经系统，选择性消除或缓解疼痛。

镇痛作用强大，反复应用易于成瘾。又名：

成瘾性镇痛药 & 麻醉性镇痛药

临床上用于剧痛。

2、**解热、镇痛、抗炎药**（Chapter 19）

对各种钝痛有效。



痛觉及内源性调制系统

疼痛信号的传递

痛觉感受器和致痛物质

痛觉感受器是游离的神经末梢：

特异性低、不易产生适应、容易引起敏感性增强。保护性意义

痛觉产生机制（化学感受器学说）：

致痛物质



受体

- 1、损伤细胞溢出的 K^+ 、 H^+ 、组胺、5-HT、ACh、ATP
- 2、损伤细胞产生的缓激肽、PGE2
- 3、伤害性感受器释放的P物质

——→ 伤害性感受器去极化 ——→ 产生传入冲动



疼痛的分类:

- 1、依据刺激性质: 机械性疼痛、温度性疼痛、化学性疼痛;
- 2、依据发病机理: 病理生理性疼痛、精神心理性疼痛。
- 3、依据疼痛感觉: 快痛、慢痛、顽固性痛
- 4、依据疼痛强度: 轻度痛、中度痛、重度痛
- 5、依据时间模式: 一过性疼痛、间断性疼痛、周期性疼痛、持续性疼痛
- 6、依据机体部位: 躯体性疼痛、内脏性疼痛
- 7、依据神经部位: 中枢神经性疼痛、周围神经性疼痛、植物性神经疼痛
- 8、依据病程长短: 急性痛 (< 6 月)、慢性痛 (> 6 月)
- 9、依据表现形式: 原发痛、牵涉痛、反射痛

皮肤痛

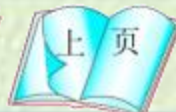
伤害性刺激作用于皮肤：

快痛（先）：立即发生的尖锐而定位明确的“刺痛”，移除刺激，痛觉快速消失；

慢痛（后）：定位不明确的“烧灼痛”，刺激后0.5-1.0s被感觉到，强烈而难以忍受，移除刺激，还持续几秒，并伴有情绪反应及心血管和呼吸等内脏反应，也可引起同一脊髓节段支配的骨骼肌发生紧张性反射。

痛觉传入纤维：

- 1、有髓A_δ纤维：传导快（投射大脑皮质第一感觉区），兴奋阈低，传导快痛。
- 2、无髓C纤维：传导慢（弥散投射大脑皮质和边缘系统），兴奋阈高，传导慢痛。



内脏痛

伤害性刺激作用于内脏，作用特征：

- 1、发生缓慢、疼痛持续、定位不精确；
- 2、对于机械性牵拉、痉挛、缺血、炎症、化学刺激很敏感，对于切割、烧伤等刺激不敏感；
- 3、常伴有不愉快或不安等精神感觉和出汗、恶心、血压下降等自主神经反应。

几乎所有内脏痛都由C 纤维传导；

部分盆腔脏器（尿道、子宫颈、直肠）痛觉由盆神经传导；
食管、气管痛觉由迷走神经传导。

内脏痛弥散、不确定的原因： 内脏痛的传入途径分散！

- 1、一个脏器的传入纤维可经几个节段的脊髓传入中枢；
- 2、一条脊神经可包含几个脏器的传入纤维

阿片受体和内阿片肽

阿片受体

脑内分布广泛、不均匀；肠肌本身也有阿片受体。

阿片受体种类有： μ 、 δ 、 κ ，可能还有 ϵ 、 σ 。

内阿片肽及其痛觉调制作用

脑啡肽：甲硫氨酸脑啡肽、亮氨酸脑啡肽 【有吗啡样作用】

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

内啡肽： α -、 β -、 γ -内啡肽

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Lys-Liy-Gln

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu

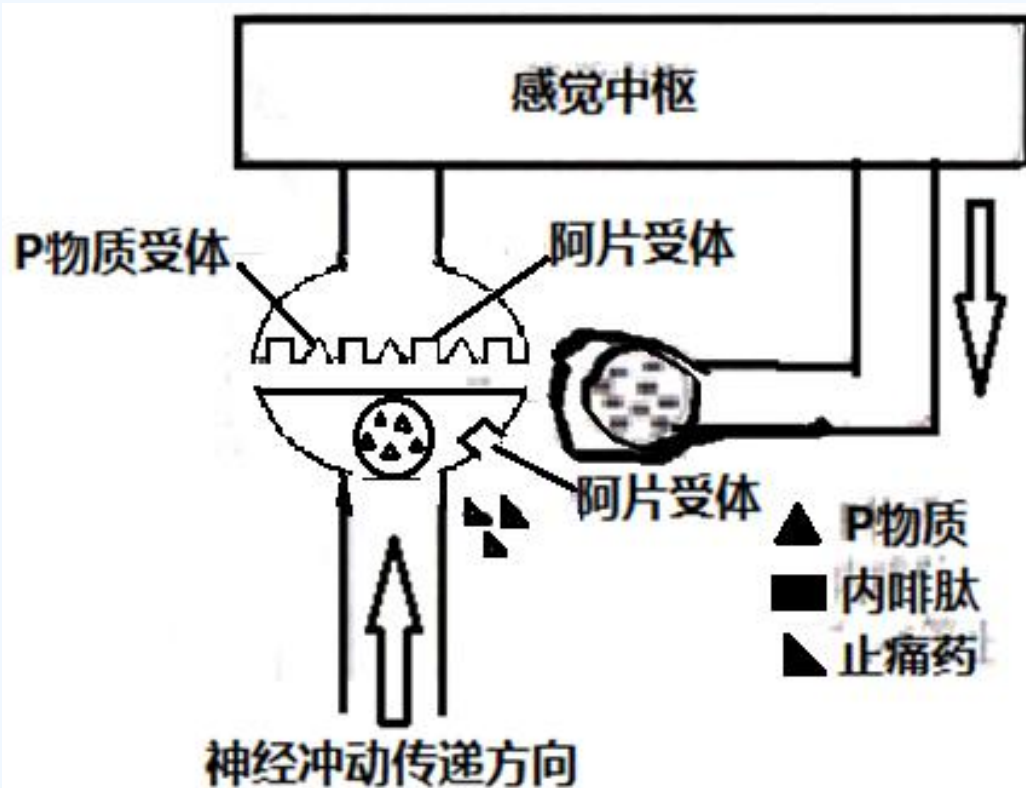


强啡肽：A-、B-强啡肽

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr

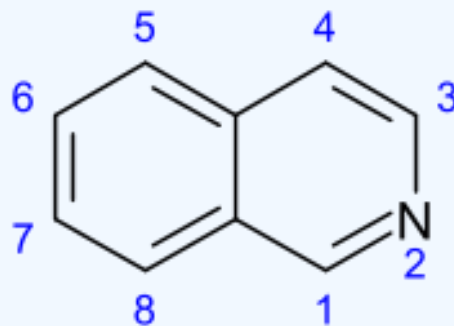
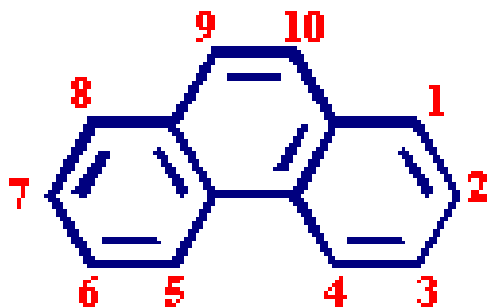
脑啡肽：主要存在于脑内；内啡肽、强啡肽：主要存在于垂体



阿片生物碱类镇痛药

阿片为罂粟未成熟蒴果浆汁的干膏：

含有吗啡、可待因、罂粟碱，等20余种生物碱，化学结构属于菲类和异喹啉类。



菲类：吗啡、可待因，激动阿片受体，镇痛；

异喹啉类：罂粟碱，松弛平滑肌

吗啡

【体内过程】

口服后，易从胃肠道吸收，首关效应消除明显，生物利用度低。

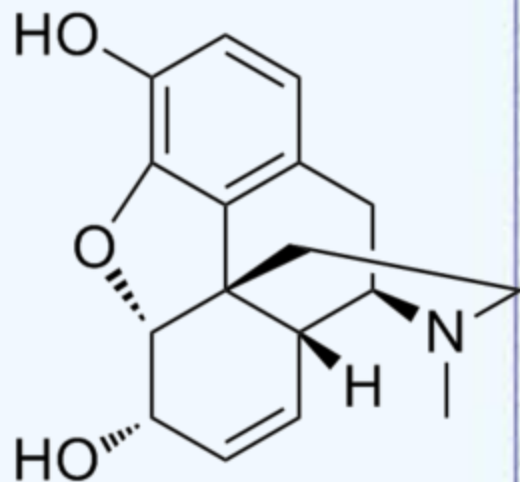
常采用注射。皮下注射30min，60%被吸收。
1/3与血浆蛋白结合，未结合的迅速分布于全身。

少量通过血脑屏障，但足以发挥镇痛作用。

主要在肝脏与葡萄糖醛酸结合失效，结合物以及游离原形于24h内自肾脏排出。

$t_{1/2}=2.5-3h$ 。

少量经乳汁排出，也可通过胎盘屏障。



【药理作用】主要作用于**中枢神经系统**及**胃肠道平滑肌**。

1、中枢神经系统

(1) 镇痛、镇静

对各种疼痛都有效。

(2) 抑制呼吸

降低呼吸中枢对血液 CO_2 张力的敏感性；

抑制脑桥呼吸中枢

(3) 镇咳

抑制延脑咳嗽中枢

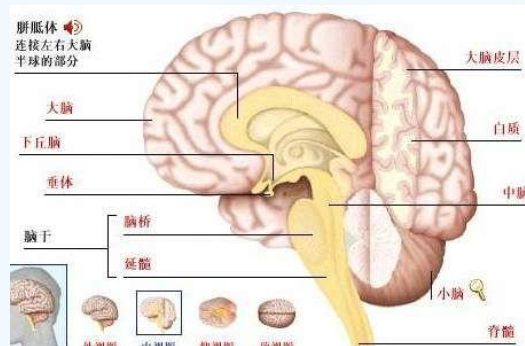
(4) 催吐

兴奋延脑催吐化学感受区，引起恶心、呕吐

(5) 缩瞳

兴奋中脑动眼神经缩瞳核，引起缩瞳。

吗啡中毒——针尖瞳孔。



【药理作用】主要作用于中枢神经系统及胃肠道平滑肌。

2、平滑肌

(1) 消化道

兴奋胃肠道平滑肌，甚至痉挛。

胃排空延迟，肠道食糜通过缓慢，排便受阻，抑制腺体分泌，抑制排便中枢

(2) 胆道

胆道括约肌痉挛，胆汁排空受阻——胆绞痛；

(3) 其他平滑肌

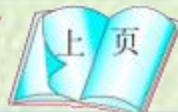
提高膀胱括约肌张力——尿潴留；

收缩输尿管、支气管平滑肌。

3、心血管系统

扩张阻力血管、容量血管——体位性低血压

抑制呼吸， CO_2 累积——脑血管扩张，颅内压增大



【临床应用】

- 1、镇痛
- 2、心源性哮喘
- 3、止泻（抑制中枢，便意迟钝）



【不良反应】

- 1、治疗量：晕眩、恶心、呕吐、便秘、排尿困难、胆绞痛、呼吸抑制、嗜睡
- 2、连续用药：耐受、成瘾。

戒断症状：兴奋、失眠、流泪、流涕、出汗、震颤、呕吐、腹泻、虚脱、意识丧失。

【急性中毒】

昏迷、针尖瞳孔、呼吸高度抑制、血压降低甚至休克。

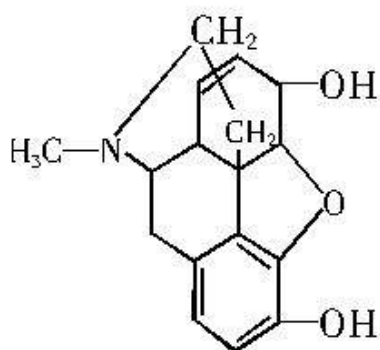
死亡原因：呼吸麻痹

【禁忌】

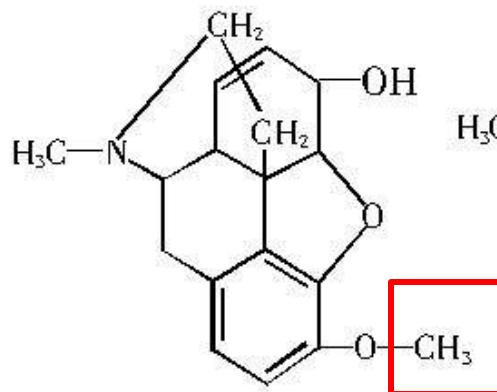
分娩止痛、哺乳期妇女止（通过胎盘和乳汁，抑制胎儿呼吸；抑制催产素功能）；

支气管哮喘、肺心病（抑制呼吸、镇咳；收缩支气管）；

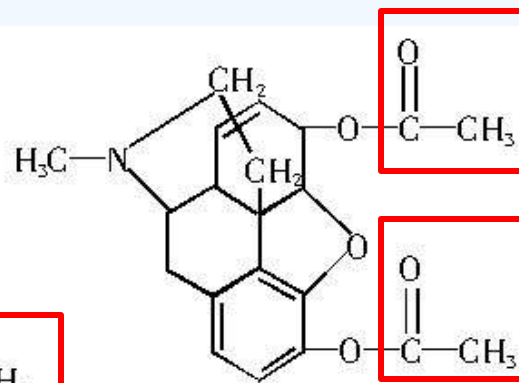
颅脑损伤所致颅内压增高、肝功能严重减退。



吗啡



可待因



海洛因

可待因

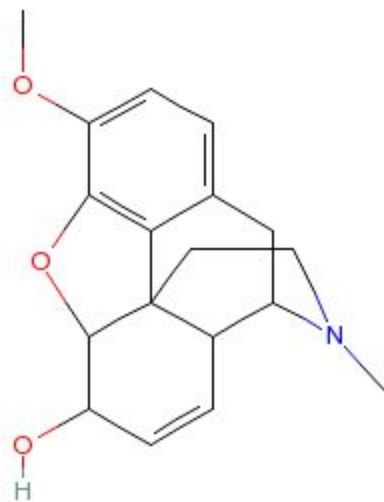
口服后，易从胃肠道吸收。

大部分肝脏代谢，10%的可待因**去甲基生成吗啡**，发挥作用。

镇痛作用为吗啡的1/12，镇咳作用为1/4，持续时间与吗啡相似，镇静作用不明显，欣快症和成瘾性弱于吗啡。

镇咳剂量，轻微抑制呼吸中枢，无明显便秘、尿潴留及体位性低血压副作用。

临床，用于中等程度疼痛的止痛，与解热镇痛药合用有协同作用。典型的中枢性镇咳药。



人工合成镇痛药

成瘾性均低于吗啡：

哌替啶、曲马多、芬太尼、美沙酮、喷他佐辛、二氢埃托啡。

哌替啶（杜冷丁）

最常用人工合成镇痛药。

【体内过程】

口服易吸收，皮下或肌注吸收更迅速，起效更快，**常用注射**。

肝脏代谢（代谢产物去甲哌替啶能兴奋中枢），肾脏排泄。

【药理作用】

【药理作用】

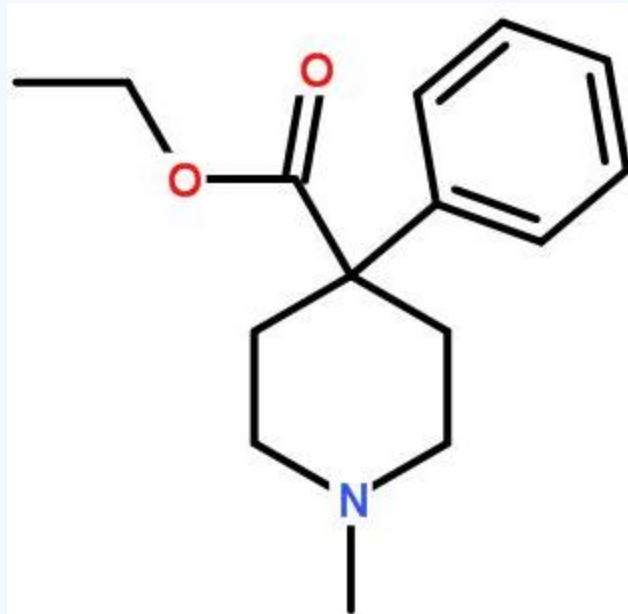
- 1、中枢神经系统：与吗啡相似，作用于阿片受体
- 2、平滑肌：中度提高胃肠平滑肌与括约肌收缩力，比吗啡弱。
- 3、心血管系统：与吗啡相似

【临床应用】

- 1、镇痛
- 2、麻醉前给药及人工冬眠

【不良反应】

与吗啡相似。



曲马多

【体内过程】

口服迅速完全吸收，20-30min后起效， $t_{\max}=2h$ 。

肝脏代谢，肾脏排泄。 $t_{1/2}=6h$ 。

【药理作用】

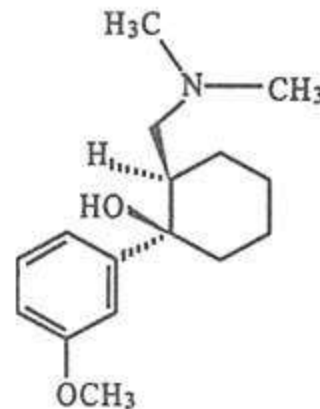
可低亲和性与阿片受体结合。

无呼吸抑制作用，长期应用依赖性小。

镇咳，强度为可待因的1/2。

【临床应用】

广泛用于各种术后痛、癌痛、分娩痛，剧烈关节痛、神经痛。



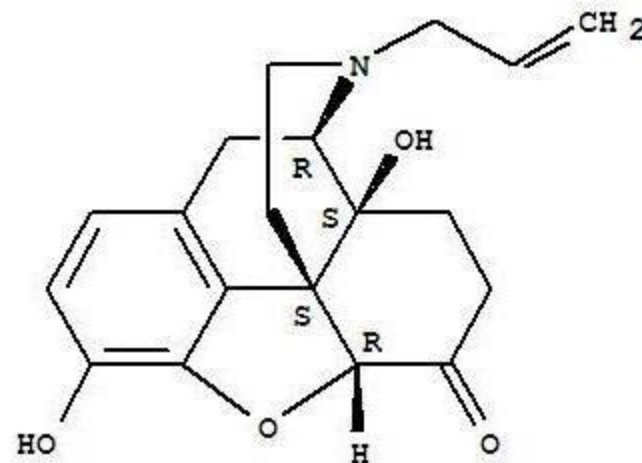
阿片受体拮抗剂

纳洛酮

化学结构与吗啡相似。

无明显药效与毒性。

与吗啡竞争结合阿片受体。



解热镇痛抗炎药与抗痛风药

一类具有解热、镇痛作用的药物，其中许多药物兼有抗炎、抗风湿作用。

甾体抗炎药（SAIDs）是指糖皮质激素类药物，无解热镇痛作用。

解热镇痛抗炎药因其化学结构与肾上腺皮质激素不同，故称非甾体抗炎药（NSAIDs）。

发热、疼痛及炎症的产生机制

发热及体温调节机制

发热——致热原使体温调定点上移而引起调节性体温升高（ $>0.5^{\circ}\text{C}$ ）

发热激活物 【(EP诱导物)】

激活

内致热原细胞

释放

内致热原 (EP)

体温调节中枢

释放

介质

体温升高

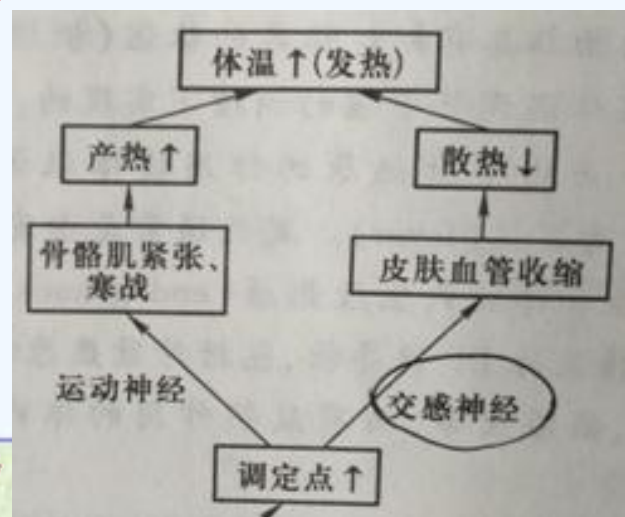
体温调定点升高

- 1、外致热原 (细菌、病毒、真菌、螺旋体、疟原虫)
- 2、体内产物 (抗原-抗体复合物、类固醇类物质)

WBC分泌的 IL-1、TNF、IFN、IL-6

- 1、通过血脑屏障入脑作用于体温调节中枢
- 2、通过终板血管器作用于体温调节中枢
- 3、通过迷走神经向体温调节中枢传递发热信号

正调节介质: PGE、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 、cAMP、CRH、NO
负调节介质: AVP、 α -MSH、annexin A



发热不是体温调节障碍，是将体温调节到较高水平。

体温调节高级中枢：下丘脑前部；

体温调节初级中枢：延髓、脊髓；

大脑皮层也参与体温调节。

炎症：各种致炎性损害因素引起的一种常见病理过程。

致炎原因：生物原因、物理原因、化学原因。

炎症基本病理：变质、渗出、增生。

炎症局部表现：红、肿、热、痛，功能障碍。

炎症全身症状：发热、白细胞增多。

炎症因素：神经、体液、组织，等因素，尤其体液因素。

炎症因素导致炎症介质的释放。



解热镇痛抗炎药的共同作用机制

环氧酶类型

抑制花生四烯酸合成PG途径关键酶COX（环氧酶），是该类药解热镇痛抗炎的共同作用机制。

COX-1（固有型）：血管、胃、肾脏、血小板，等大多组织，负责细胞间信号传递和维持功能的平衡；

COX-2（诱导型）：炎症环境中，以IL-1、TNF为主，刺激炎症相关细胞而诱导产生。

环氧酶类型

NSAIDs: 抑制COX-2,——抗炎; 抑制COX-1——损伤胃肠道。

根据IC₅₀的比值【COX-2 / COX-1】，NSAIDs分类：

- (1) COX无选择性抑制药：萘普生（0.6）、氟比洛芬（1.3）、双氯芬酸（0.7）、萘丁美酮（1.4）；
- (2) COX-1低选择性抑制药：布洛芬（15）、对乙酰氨基酚（7.5）
- (3) COX-1高选择性抑制药：阿司匹林（166）、吲哚美辛（60）、舒林酸（100）、托美汀（175）
- (4) COX-2选择性抑制药：塞来昔布（0.003）、罗非昔布（0.0018）、尼美舒利（<0.007）

药理作用及作用机制

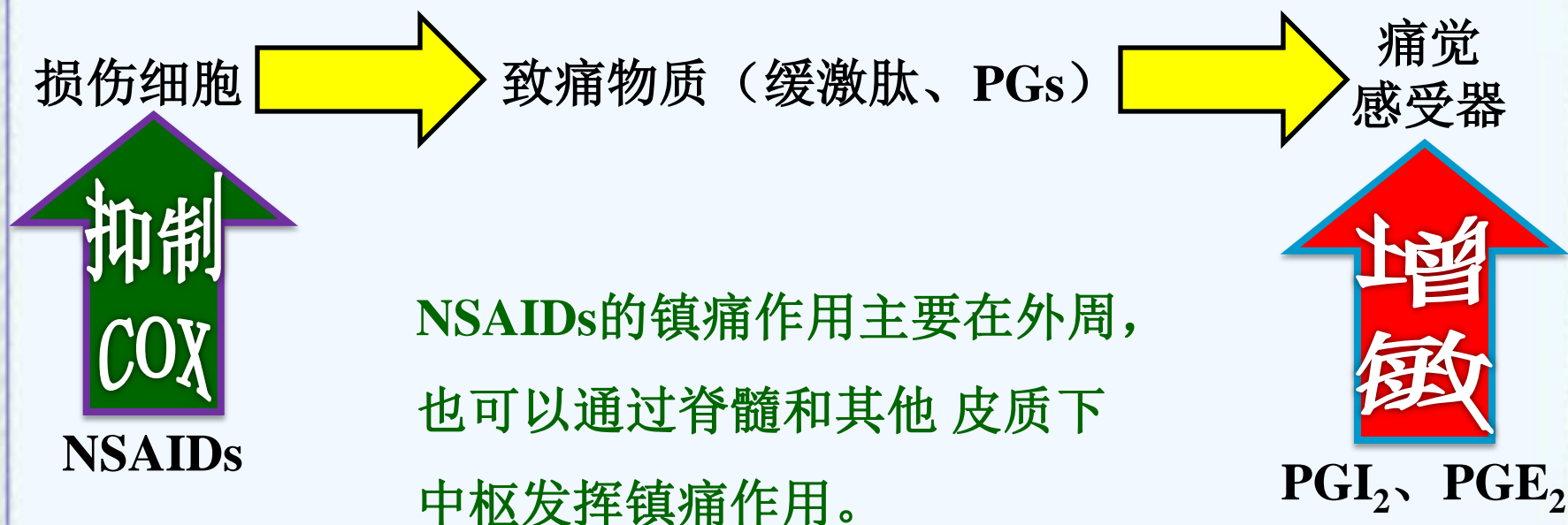
1、解热作用



NSAIDs只能降低发热者的体温，但不能降至正常体温以下，也不影响正常人的体温。

药理作用及作用机制

2、镇痛作用



NSAIDs仅有中等程度的镇痛作用，对慢性钝痛有效，
对急性锐痛、严重创伤的剧痛、平滑肌绞痛无效。

药理作用及作用机制

3、抗炎作用

NSAIDs

抑制炎症部位COX-2，PGs合成减少

抑制WBC游走、聚集

抑制缓激肽形成

稳定溶酶体膜，抑制释放溶酶体酶

减轻
炎症



常用的解热镇痛抗炎药

按结构分为：水杨酸类、苯胺类、吡唑酮类、其他有机酸类、苯噻嗪类。

水杨酸类

包括：乙酰水杨酸、水杨酸钠。

水杨酸本身刺激性大，仅作外用：抗真菌、溶解角质

一、乙酰水杨酸

【体内过程】

口服后，胃吸收小部分，肠吸收大部分。 $t_{\max}=0.5-2h$ 。

吸收后迅速水解为水杨酸。 $t_{1/2}=15min$ 。水解后以水杨酸盐的形式迅速分布全身。



可进入关节腔、脑脊髓、胎盘。

水杨酸与血浆蛋白结合率：**80-90%**。

大部分肝脏代谢物与Gly结合，小部分与葡萄糖醛酸结合，肾脏排出。

剂量小：肾脏排泄物主要为与Gly或葡萄糖醛酸的结合物，小部分以水杨酸盐排出

剂量大：大量以水杨酸盐排出。此时，尿液pH若为碱性，**85%**以水杨酸盐排出，尿液为酸性时仅**5%**排出。大剂量可能会因为血液游离水杨酸水平上升而出现中毒症状。

【药理作用及临床应用】

1、解热镇痛、抗风湿

头痛、牙痛、肌肉痛、神经痛、痛经、感冒发热等；
风湿、类风湿

2、影响血栓形成

抗血小板聚集、抗血栓

【不良反应】

1、胃肠道反应

最为常见。恶心、呕吐，胃出血

2、凝血障碍

3、过敏反应：荨麻疹、血管神经性水肿、休克、哮喘



4、水杨酸反应

轻度中毒：头痛、晕眩、恶心、呕吐、耳鸣、视力听力减退。

严重中毒：过度呼吸、酸碱平衡失调、精神错乱

5、瑞夷综合征

严重肝脏功能不良，脑病。

【药物相互作用】

可置换双香豆素，抗凝作用增强，易出血。

可置换甲磺丁脲，增强降血糖功能，导致低血糖。

可置换肾上腺皮质激素，增强抗炎作用，增强诱发溃疡作用。

抑制甲氨蝶呤肾脏排泄，增强毒性。

被呋塞米抑制肾脏排泄，蓄积中毒。

苯胺类

对乙酰氨基酚【扑热息痛】

【体内过程】

口服易吸收， $t_{\max}=0.5-1h$ 。

60%对乙酰氨基酚与葡萄糖醛酸结合，35%与硫酸结合，失效后经肾脏排出。极少数进一步代谢为毒性的羟化物。

【药理作用】

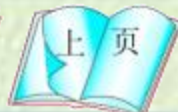
解热镇痛缓和持久，强度类似乙酰水杨酸，但抗炎作用弱，无实际效果。对中枢COX抑制作用强，对外周COX抑制作用弱。

【临床应用】

感冒发热、关节痛、头痛、神经痛、肌肉痛。

阿司匹林过敏，消化性溃疡，阿司匹林哮喘患者。

儿童感冒发热用药（不诱发溃疡、瑞夷综合征）。



【不良反应】

偶见过敏反应，如皮疹，严重者伴有药热、黏膜损害。

过量急性中毒可致肝脏坏死。

高铁血红蛋白血症，紫绀等缺氧症状，溶血性贫血，肾损害。

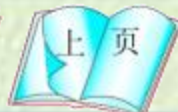
吡唑酮类

包括：氨基比林、保泰松及其羟化物（羟布宗）。

氨基比林可引起致命性粒细胞缺乏症。

保泰松抗炎抗风湿作用强，解热镇痛作用弱。毒性大，不作解热镇痛药用。主要用于其他药物无效的风湿性及类风湿性关节炎、强直性脊柱炎。不良反应多。

羟布宗作用、用途及不良反应同保泰松。但无排尿酸作用，胃肠反应较轻。



吲哚乙酸类

口服吸收迅速、完全。 $t_{\max}=3h$ 。 90%与血浆蛋白结合。

$t_{1/2}=2-3h$ 。

【药理作用及临床应用】

最强COX酶抑制剂之一，显著抗炎、镇痛作用。

对急性风湿性及类风湿性关节炎疗效与保泰松类似。

对强直性脊柱炎、骨关节炎、癌性发热及其他不易控制的发热也有效。

【不良反应】

30-50%患者有不良反应，20%必须停药，多数不良反应与剂量过大有关。

1、胃肠道反应



食欲减退、恶心、腹痛；上消化道溃疡、偶见穿孔、出血；腹泻；急性胰腺炎。

2、中枢神经系统

25-50%患者前额头痛、晕眩，偶有精神失常

3、造血系统

引起粒细胞减少、血小板减少、再生障碍性贫血

4、过敏反应

常见皮疹，严重者哮喘。

本药禁用于儿童、孕妇、机械操作工、精神失常、溃疡、癫痫、帕金森及肾病患者。

痛 风

据统计，目前我国高尿酸血症患者已达1.2亿，其中痛风患者超过1700万人，而且正以每年9.7%的增长率迅速增加。痛风和高尿酸血症已经成为我国仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病。



抗痛风药

嘌呤代谢紊乱，导致血中尿酸水平增高和/或尿酸排泄减少而导致的尿酸盐在组织中沉积的疾病。可伴发肥胖、糖尿病、高血压、高脂血症、心血管疾病。

急性发作用药：秋水仙碱、非类固醇抗炎药、糖皮质激素；
慢性痛风用药：别嘌醇、丙磺舒、苯溴马隆。

别嘌醇

抑制黄嘌呤氧化酶，阻止次黄嘌呤向尿酸转变。

不良反应：偶见皮疹、胃肠反应、转氨酶升高，WBC减少

丙磺舒

口服完全吸收，血浆蛋白结合率85-95%，大部分经肾近曲小管主动分泌排泄。脂溶性大，易被重吸收，故排泄较慢。

竞争性抑制肾小管转运体对尿酸的重吸收。

无镇痛与消炎作用，不可用作急性痛风药物。

竞争性抑制青霉素、头孢菌素在肾小管的分泌，提高这些抗生素的血药浓度。

苯溴马隆

抑制肾小管转运体对尿酸的重吸收。

秋水仙碱

对痛风性关节炎有选择性消炎作用，对于尿酸产生与排泄无效。

本课程内容

