**解热镇痛抗炎机制及药物解析**

**王昊博**

常见炎症和抗炎机制：

1. 炎症的启动：由生物性因子、物理性因子、化学性因子以及免疫反应引起，激活炎症细胞，巨噬细胞释放肿瘤坏死因子和白介素、中性粒细胞释放活性氧和蛋白酶、淋巴细胞分泌细胞因子等
2. 常见的炎症介质
3. 组胺
4. 前列腺素
5. 白三烯
6. 活性氧
7. 蛋白酶
8. 解热镇痛抗炎药的抗炎机制

此类药物与糖皮质激素抗炎机制不同，称为非甾体类抗炎药NSAIDs

抑制体内环氧化酶COX活性，减少局部组织前列腺素PG的生物合成

1. 细胞膜磷脂 在 磷脂酶A2（PLA2） 作用下释放 花生四烯酸AA
2. 花生四烯酸 经 环氧化酶（COX） 作用下生成 前列腺素PG 和 血栓素TXA2

 花生四烯酸 经 脂氧化酶（LO） 作用下生成 白三烯LT 、脂氧素、羟基环氧素

1. 前列腺素PG有很多亚类：如PGE2 PGD2 PGF2等，量很小就可以引起炎症反应。

其中PGI2有血管舒张，致痛，血小板解聚功能

PGE2有血管舒张，致痛功能

PGF2有支气管收缩功能

PGD2是致痉原

总体归类三种作用，致热，致炎，致痛

1. 非甾体类抗炎药通过抑制环氧化酶COX的生物合成进行抗炎，其中COX有COX-1和COX-2两种同工酶，COX-1是出现在合适部位的有益酶，COX-2是致炎的那一种。显然，一些药物对两种酶的低选择性会造成药物的副作用。

COX-1酶：

主要存在于血管、胃、肾组织中

参与血管舒缩（外周血管阻力）、胃黏膜血流和黏液分泌、肾血流量调节、血小板聚集

NSAIDs的药理作用机制及不良反应：

1. 抗炎作用：抑制环氧化酶COX（-2）
2. 镇痛作用：进入细胞磷脂双层，抑制PG合成，阻断信号传导镇痛。对临床常见的钝痛有效，对尖锐的一过性刺痛（直接刺激感觉神经末梢引起）无效。与阿片类物质合用可以减少阿片药物用量
3. 解热作用：抑制下丘脑PG生成
4. 抗凝：对血小板聚集发挥强大的、不可逆的抑制性

包括COX-1的抑制和COX-1和COX-2一些共同的缺点

1. 胃肠道反应：使得COX-1生成的PG对抑制胃酸分泌保护胃黏膜的作用减弱，造成出血恶心呕吐溃疡等
2. 肾损害：抑制肾血流量，出现急性肾损害
3. 肝损伤：轻者转氨酶升高，重者肝细胞变性坏死
4. 心血管系统不良反应：NSAIDs对前列腺素的抑制作用以及抗利尿作用和收缩血管作用，对血压影响较大，容易造成心律不齐和血压升高以及心悸
5. 血液系统：抑制血小板聚集，延长出血时间，只有阿司匹林出现不可逆性反应

非选择性环氧化酶抑制药：

1. 水杨酸类
2. 基本性质：口服易吸收，与血浆白蛋白结合率80-90%，并与其他药物竞争蛋白结合位点

显然，此药为酸性药物，碱性尿排出增加

1. 临床应用：

①解热、镇痛、抗（大剂量）风湿

②抑制COX后抑制血小板中TXA2的生成，抑制其聚集

1. 不良反应：

①胃肠道

②出血

③水杨酸反应：阿司匹林量过大（＞5g/d）时，出现头晕头痛恶心呕吐耳鸣以及视力听力减退，是水杨酸中毒的表现。立即停药并注射碳酸氢钠碱化尿液促进排泄

④过敏反应：少数哮喘患者服用阿司匹林等其他解热镇痛药后诱发哮喘，称“阿司匹林哮喘”。（机制：由于花生四烯酸合成PG受阻，故而花生四烯酸生成其他途径的炎症介质增多如白三烯，使得内源性支气管收缩物质居于优势导致支气管痉挛进而诱发哮喘。其中肾上腺素治疗无效，只有用糖皮质激素或抗组胺药物治疗）

⑤瑞夷综合征：儿童感染病毒性疾病时使用阿司匹林退热时，偶然可引起急性肝脂肪变性-脑病综合征。故而儿童病毒感染不宜用阿司匹林

1. 苯胺类
2. 对乙酰氨基酚：又名扑热息痛，较高剂量时可代谢成毒性中间体，谷胱甘肽可进行解毒。

药理作用：解热镇痛与阿司匹林相当，但是无抗炎作用

 在中枢系统抑制PG合成，但是在外周组织对COX无明显作用，故而无明显胃肠道刺激作用，也无抗炎作用。

1. 吲哚类
2. 吲哚美辛：是最强的PG合成酶抑制药之一，同时抑制磷脂酶A2和磷脂酶C，抗炎作用强大，对癌性发热等其不易控制的发热常能见效。不良反应多（胃肠，造血，过敏，中枢神经系统眩晕头痛）
3. 芳基乙酸类
4. 双氯芬酸：效果弱毒性强，常外用
5. 芳基丙酸类
6. 布洛芬：不良反应较少，主要为胃肠道反应，还有视力障碍

解热镇痛抗炎药用药原则：38 度以下不用退热药，对乙酰氨基酚、芬必得首选。 不同退热药可交叉使用，添加激素慎重，退热无效时用物理降温

选择性环氧化酶-2抑制药：塞来昔布，尼美舒利