

粘附至内皮细胞上。核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)通过调节 TNF $\alpha$ ,趋向因子 IL-8 和 MMP 的表达控制炎症。NF- $\kappa$ B 抑制有许多可能的方法,包括内源 NF- $\kappa$ B 基因转移抑制剂、I $\kappa$ B 和能抑制 I $\kappa$ B 降解的药物或抑制细胞内 NF- $\kappa$ B 活性调节剂。几个选择的小分子诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂包括 GW273629、噻吩吡啶啉和 L-N $_6$ -(1-亚氨基乙基)赖氨酸(L-NIL)或 L-NIL-5-四唑-氨基化合物,在炎症动物模型上有效。哮喘和健康志愿者,单次剂量给予 L-NIL,其 NO 呼出量都降低,提示 iNOS 抑制剂对包括 COPD 的气道炎症疾病有很好的疗效。p38 促分裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)抑制剂 RWJ67657(4-氮苄基咪唑),能抑制 LPS 诱导的血浆 IL-6, IL-8 和 TNF $\alpha$  增多。在健康志愿者试验中,p38 MAPK 抑制剂 doramapimod (BIRB796)能抑制许多 LPS 诱导的炎症反应。磷酸肌醇-3 激酶(PI $_3$ K)抑制剂能抑制中性粒细胞和 MMP 导致的肺损坏。

### 3.6 视黄醛衍生物

视黄醛衍生物治疗 COPD 的细胞损伤,越来越受到关注。估计这类化合物的主要活性是修复组织损伤、阻断疾病进展和提高肺功能。但是,目前它们仅有望治愈 COPD 的肺气肿。

### 3.7 抗氧化剂

COPD 与氧化剂应激水平升高有关,抗氧化剂治疗可能阻断疾病氧化应激和破坏疾病进展。N-乙酰半胱氨酸(NAC)是一个应用广泛的粘液溶解剂,有抗氧化剂性质,成为数量最多的内源性抗氧化剂谷胱甘肽合成的底物。而且,NAC 长期给药能减

少 COPD 患者病情恶化。锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)是一种内源性细胞抗氧化剂,能阻断辐射诱导的肺损伤。几种非肽基 SOD 模拟物,如 M40403 能降低炎症动物模型的组织损伤。其他的抗氧化剂包括电子自旋阱剂,如 N-叔丁基- $\alpha$ -苯基硝酸灵能阻止鼠的氧过多诱导的氧化应激反应。但这类化合物还没有用于 COPD 的临床试验。

### 3.8 “粘液活化”药

气道粘液分泌过多是 COPD 的一个病理生理特征,能导致发病和死亡。提高粘液清除率能减少粘液分泌过多的效应,从而缓解症状,逆转杯形细胞增生,可能对疾病进展有长期的疗效。虽然有许多粘液溶解药在应用,但它们对 COPD 的疗效并不确切。气道上皮内嘌呤受体 P2Y $_2$  受体的活化能提高粘膜纤毛清除率。这些受体的天然配体是三磷酸尿苷(UTP),但 UTP 代谢快,合成的激动剂正在研究中。其中 diquafosol (INS365)正在做慢性支气管炎的临床试验。实验研究已经描述出导致气道杯形细胞增生和粘蛋白合成增多的许多途径。包括上皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶、钙激活氯离子通道(CLCA)和抗凋亡因子 Bcl-2。相关抑制剂可能对抑制 COPD 患者粘液分泌增多有长期的疗效。

### 3.9 防御素

防御素是一种小阳离子蛋白质,有广谱抗菌活性和天然免疫作用。具有  $\beta$ -防御素-1 基因变体的 COPD 患者,有显著的慢性支气管炎特征,这可能是抗菌力降低的原因。能增加防御素的化合物有可能促进 COPD 的宿主防御和肺修复。

## 非甾体类抗炎药在超前镇痛中的作用

黄世杰编译

(军事医学科学院毒物药物研究所,北京 100850)

**摘要** 非甾体类抗炎药(NSAID)抑制环氧合酶,降低外周和中枢前列腺素的产生。减弱有害刺激引起的外周和中枢的敏感化,使有害刺激引起的疼痛反应减轻。这些性质似乎使 NSAID 成为超前形式给药的理想药物,即在有害刺激作用前给予,预期可降低外周和中枢的敏感化,从而减轻疼痛。

**关键词:** 非甾体类抗炎药;超前镇痛;酮咯酸;手术镇痛;替诺昔康

**中图分类号:** R971 $^+$ .1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2004)04-0228-03

非甾体类抗炎药(NSAID)是使用最广泛的药物

之一。NSAID 通过抑制外周组织和中枢神经系统中的环氧合酶而产生镇痛和减轻炎症。在临床医生和研究者中对有害刺激引起疼痛前使用镇痛药介入来

减轻刺激引起的疼痛强度的兴趣日益增长。本文叙述了疼痛的神经生物学,着重介绍对有害刺激反应引起的外周和中枢的敏感化。对临床上考虑使用超前镇痛(pre-emptive analgesia)和评价NSAID在超前镇痛中的作用提供必要的背景资料。

## 1 疼痛与神经系统敏感化

### 1.1 疼痛机制

各种化学、机械或热刺激能激活外周的伤害感受器。激活形成的动作电位通过细的有髓鞘的A $\delta$ 纤维和无髓鞘的C纤维传导。这些冲动首先通过背根神经节,然后由脊髓背角传向丘脑,沿脊丘束与丘脑皮质束到达脑区。有害刺激信号只有在边缘系统的前扣带回激活后,大脑皮层才感觉为疼痛。痛觉通路上每一点均可提供1个机会来减轻或加强一定刺激引起的疼痛反应。

### 1.2 外周敏感化

P物质直接由损害的A $\delta$ 和C纤维释放,直接或间接使肥大细胞脱颗粒,引起血管扩张和形成水肿。P物质激活磷脂酶A<sub>2</sub>,从而产生花生四烯酸(AA),AA由环氧合酶(COX)和其他酶转化为前列腺素(PG)和类前列腺素。缓激肽是另一种损害组织释放的介质,它使PG释放,以及使肥大细胞释放组胺和5-羟色胺(5-HT)。5-HT加强和放大PG、白介素、缓激肽和组胺的效应,在炎症早期起关键作用。另一个释放的因子是降钙素基因相关肽(CGRP)。以上这些物质增加毛细血管的渗透性和扩张局部血管,参与白细胞粘附与渗出反应。白细胞释放多种酶包括氧自由基,引起组织的进一步损毁和炎症介质的释放。以上所有介质均增加外周的敏感化,使感觉神经放电阈降低,刺激产生的疼痛放电数增加。

### 1.3 中枢敏感化

中枢敏感化指脊髓神经元对疼痛刺激的反应加强。受影响的神经元受域扩大,甚至扩大到对侧同一皮区。这些效应导致痛觉过敏(通常刺激引起的疼痛增强)及异常性疼痛(非痛刺激引起痛觉)。在受外周疼痛刺激的背角中P物质和CGRP释放。这些介质诱发兴奋性氨基酸和神经递质的释放,延长背角神经元的激活时间,降低上行神经传导的阈值。PG在外周和中枢敏感化中起重要作用。

## 2 NSAID在调节疼痛传入中的作用

NSAID能抑制COX,从而降低外周和中枢中的

PG。COX催化AA转化为不稳定的中间产物PGG<sub>2</sub>和PGH<sub>2</sub>。PGH<sub>2</sub>是产生PG的特异合成酶与异构酶的基质。COX有两种异构酶:COX-1在外周和中枢神经系统中均有表达;COX-2多见于中枢神经系统,除了肾和输精管外,在外周不存在。仅在诱导后,COX-2才成为外周中产生PG的主要酶。细菌脂多糖、细胞损伤释放的介质均可上调COX-2异构酶。在外周中,开始是COX-1释放PG,经过2~8h,COX-2信使RNA表达为最大。中枢神经系统中COX-2表达是持续的,在非选择性COX抑制剂和COX-2抑制剂中,除COX-1抑制剂外,均能衰减中枢介导的痛觉过敏反应。鞘内给予PGE<sub>2</sub>引起剂量依赖性的痛觉过敏,而鞘内给予PGE<sub>2</sub>拮抗剂则减轻痛觉过敏。大鼠鞘内给予酮咯酸可抑制福尔马林试验的II相反应,即抑制中枢敏感化有关的痛觉过敏。总之,NSAID抑制脊髓PGE<sub>2</sub>的产生,在动物模型上抑制COX-2似乎是防止痛觉过敏的主要机制。

## 3 超前镇痛的定义

超前镇痛指有害刺激作用开始前就开始镇痛药介入,减轻神经系统对这些刺激的敏感性,从而减轻疼痛。超前镇痛对外科手术病人特别有用。在意识到足够量的挥发性麻醉药也不能防止有害刺激引起的中枢敏感化时,此种重要性就更清楚了。超前镇痛研究结果不同,与下述因素有关:(1)测量疼痛及其影响比较困难;(2)疼痛全过程中给药是否足够;(3)对照组病人也可能产生超前镇痛效应;(4)病例少,多种比较降低了检出效果;(5)有害刺激强度与持续时间不同,中枢敏感化有似然性(likelihood)。

疼痛的测量:评价镇痛效果需要将病人的疼痛量化,在测量方法中能恰当地区分程度。通常使用10cm直观模拟疼痛标尺(VAS),从一端无痛开始,到另一端最严重疼痛结束,病人通过感觉到的疼痛强度在此线上作出标记。由于VAS使用面太窄,因此还研制了对特殊疾病和描绘疼痛对情绪或活动影响的其他疼痛标尺。疼痛调查表(BPI)现用于测定病人疼痛的程度,给药后缓解的程度及疼痛对生活质量的影 响。已有多种对癌症与非癌症病人使用的BPI。

## 4 NSAID和超前镇痛

用医学主题词包括NSAID、超前镇痛、围手术期缓解镇痛、围手术期介入、PG、抑制PG和痛觉过敏检

索取得的文献建立了计算机数据库。狭义的超前镇痛限制在围手术期不同点上使用相同剂量和给药途径的 NSAID,但符合此要求的文献不多。只有 34% (10/29) 的试验文献证实术前给 NSAID 的超前镇痛作用。O'Hanlon 等的研究中,在全麻诱导时或超前 30 min 给乳房活检病人随机静注替诺昔康 (20 mg)。诱导前给药组病人 4 h 的疼痛得分较低,直到出院。给予吡罗昔康的腹腔镜妇科手术病人也得到类似的结果。Norman 等对修复踝骨骨折病人在用止血带前或用止血带后静注酮咯酸。止血带前用药组 NSAID 外周和中枢效果均较好。而用止血带后给药组只观察到中枢效应。Ashworth 等的研究表明,超前静注酮咯酸可降低术后疼痛和减少镇痛药用量。

Buggy 等研究发现,腹腔镜输卵管结扎病人在诱导麻醉前 1~2 h 或术后立即肌注双氯芬酸的效果并没有差别。故说明双氯芬酸没有超前镇痛作用。Parket 等在子宫切除临床试验中确定了 NSAID 的超前镇痛作用,但其临床意义仍不清楚。术前 30 min 或手术结束时给予酮咯酸 30 mg,平均 VAS 在超前给药组为 24 mm,在术后给药组为 28 mm。超前给药组吗啡用量为  $1.9 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ ,术后给药组为  $2.2 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 。回归分析说明疼痛的程度和吗啡用量两组间有明显差别,但此差别可能没有临床意义。数据库中多数文献未显示超前给药的效果,故 NSAID 作为主要手段,并非都达到超前镇痛的效应。

## 5 NSAID 用于多模式超前镇痛

广义超前镇痛,考虑到整个围手术期防止疼痛

敏感化的重要性,以降低总的疼痛体验。达到此目的可用多解剖学的和药理作用的部位为基础的直接治疗,称为多模式超前镇痛。有效的多模式镇痛,可由下列一部分或全部组成:(1)用局麻的神经性阻断,可能是硬膜外麻醉、脊髓麻醉、神经阻断、切皮前浸润或关闭伤口前浸润麻醉;(2)静脉、鞘内或硬膜外途径,在术前或围手术期间使用阿片类药物;(3)术前、术中、术后使用 NSAID;(4)使用其他非常用镇痛药,例如  $\alpha_2$ -肾上腺素能受体激动剂(可乐定和右美托咪定)及 NMDA 拮抗剂(氯胺酮和右美沙芬)。

因为 PG 在疼痛机制中非常重要,所以 NSAID 在多模式镇痛中有肯定效果。这类药物已在临床上广泛使用,安全记录良好,可改善病人的症状,同时风险最小。

## 6 结语

NSAID 是用于围手术期疼痛和炎症的一类重要药物。虽然实验室研究已证实 NSAID 能减轻外周和中枢神经系统的敏感化,但证实它们产生有临床意义的超前镇痛效果更为困难。超前给药的效果一般较弱,而解释这些结果,必然考虑到研究设计和使用药物的药理学。正确使用药物,必须在疼痛发生前给药,使药物有充分的时间完成吸收过程和到达作用部位。此外,根据药代动力学特点,保证到达作用部位的药物有足够的有效浓度。总之,目前的研究资料表明,围手术期中短时使用 NSAID 不足以产生有意义的长期疼痛缓解,但今后 NSAID 在多模式镇痛和通常的缓解疼痛方面的应用会增加。

## 《中国医院用药评价与分析》征稿启事

《中国医院用药评价与分析》杂志是经国家科技部、国家新闻出版总署批准,由卫生部主管,中国医药生物技术协会、中国药房杂志社主办的国家级医药类学术性刊物。本刊刊号:CN11-4975/R,ISSN1672-2124,双月刊,大 16 开,64 页,国内、外公开发行。

主要刊登内容包括:适时地对全国各级各类医院的临床用药现状进行评价、分析、总结,包括药品质量评价与分析、药品疗效评价与分析、医院用药数据统计与分析,并对医院未来用药趋势进行预测;及时沟通和反映临床用药与医药工商企业及医药、卫生管理部门之间的信息和动态,以指导医药产品结构调整和新药的研究与开发;探讨临床合理、科学用药,特别是针对特殊人群个体化给药的特点、经验,从而减少资源浪费和药物不良反应;同时,与国外医药界保持同步,及时把国际上最新医院用药信息介绍给国内广大医药从业人员。主要辟有:专家论坛、用药评价、用药分析、用药观察、药物经济学、合理药物、综述讲座、信息之窗等栏目。

本刊专题计划拟订如下:2004 年:第 4 期心血管系统专题;第 5 期呼吸系统专题;第 6 期消化系统专题。2005 年:第 1 期内分泌代谢专题;第 2 期神经精神专题;第 3 期血液系统专题。欢迎各界人士踊跃投稿,投稿须知见 2004 年第 1 期。

投稿地址:北京市朝阳区大屯安慧北里逸园甲 16 号 1807 室《中国医院用药评价与分析》编辑部收,邮编:100101,电话:(010)64813551,传真:(010)64813550, E-mail: pharmacy-bj@163.com。