

第十九章 镇痛药

第一节.概述

- **疼痛:是组织损伤而产生的痛苦感觉**,是许多疾病的常见症状,也是机体对伤害性刺激的一种保护性反应。剧痛不仅引起患者痛苦,还能引起失眠、休克甚至危及生命。因此缓解疼痛,预防休克,使用镇痛药是必需的。但疼痛的性质和部位往往是诊断疾病的依据,诊断未明的疼痛不宜用镇痛药,以免掩盖病情,延误治疗时机。

疼痛的分型

- (一).按部位分:躯体痛;内脏痛;神经痛
- (二).按性质分:急性痛(acute pain ,锐痛可包括绞痛)如外伤.烧伤.内脏绞痛;慢性痛(chronic pain,钝痛)如炎症痛.痛经.神经痛
- 谷氨酸称快速递质,限于突触间隙内,作用发生快消失快
- 神经肽(P物质-----SP)扩散影响多个神经元,作用缓慢而迟久.
- 疼痛调控机制----闸门学说
- 痛觉过敏和超敏-----突触传递长时程延长(LTP)

- **镇痛药 (analgesics)** 主要作用于中枢神经系统，在不影响意识和其他感觉下，能选择性地缓解或解除各种疼痛，同时又能减轻不愉快情绪反应。
- 目前临床上常用的镇痛药分为三类：
① **阿片受体激动药** (吗啡、可待因, 哌替啶、芬太尼、美散痛等) ② **阿片受体部分激动药** (喷他佐新) ③ **其他类** (延胡索乙素, 罗通定)。

一. 阿片受体激动药

- 阿片(俗称鸦片)
- 为罂粟科植物罂粟未成熟蒴果浆汁的干燥物，含有20多种天然生物碱。可分为两大类：①以吗啡和可待因为代表的菲类生物碱，具有镇痛镇咳作用。
- ②以罂粟碱为代表的异喹啉类生物碱，具有平滑肌松弛作用。

吗啡 (morphine)

- **【体内过程】**
- 口服吗啡虽胃肠易吸收，但首关消除明显，生物利用度低（约25%），故采用注射给药
- 约1/3与血浆蛋白结合。游离型吗啡迅速分布全身组织，仅少量透过血脑屏障进入脑组织发挥作用。也可通过胎盘进入胎儿体内。
- 主要在肝内与葡萄糖醛酸结合。结合物及少量吗啡大部分自肾排泄。

【药理作用】

• 1. 中枢神经系统

- ①**镇痛**:吗啡有强大的镇痛作用,治疗剂量可使痛阈提高60%~70%,作用持续4~5h。
- ②**镇静 欣快**:具有镇静作用,可消除情绪反应,90%~95%的病人有欣快感,欣快感是导致成瘾的基础。
- ③**抑制呼吸**:治疗量吗啡即可抑制呼吸,也是中毒致死的主要原因。
- ④**镇咳作用**:吗啡有强大的镇咳作用但易成瘾,不作镇咳药用。
- ⑤**其它**:吗啡缩瞳作用强,针尖样瞳孔是吗啡中毒.T调定点改变,吗啡可产生恶心、呕吐作用,抑制促激素。

- **2. 平滑肌** ①吗啡具有很强的止泻或便秘作用。②吗啡可诱发胆绞痛。③可引起排尿困难。④大剂量能诱发支气管哮喘。⑤能对抗催产素对子宫的兴奋作用，故可延长产程。
- **3. 心血管系统** ①吗啡可扩张血管，引起体位性低血压。②有缺血预适应(IPC)效应
- **4. 免疫抑制作用**

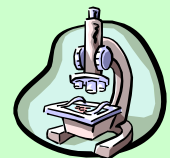
【作用机制】

- **1. 阿片受体及内源性阿片样物质**
- 脊髓胶质区、丘脑内侧、第三脑室和中脑导水管周围灰质区的阿片受体密度较高，这与镇痛有关。
- 受体密度最高的边缘系统及蓝斑与情绪和精神活动有关。
- 中脑盖前核的阿片受体与缩瞳有关。
- 延脑孤束核的阿片受体与呼吸抑制、镇咳、中枢交感张力的降低有关。
- 脑干极后区、孤束核、迷走神经背核等的阿片受体与胃肠活动有关，此外肠平滑肌本身也有阿片受体的分布。延髓催吐化学感受区的阿片受体与恶心、呕吐有关。

- 近年来通过研究，又将阿片受体分为 μ 、 δ 、 κ 、 σ 四个亚型。不同的药物对不同亚型的亲和力及内在活性都不完全相同。
- 机体也存在有内源性阿片样物质，作为阿片受体的天然配基。至今先后从脑内分离出脑啡肽、内啡肽和强啡肽等20多种，统称为内源性阿片样肽。在体内主要起着对痛觉感受的调控作用，维持正常痛阈，发挥生理止痛作用。
- 阿片受体样受体——孤儿阿片受体（

2. 镇痛机制

- 吗啡等阿片类药物可通过：
①激动脊髓胶质区的阿片受体，抑制脊髓背角痛觉上行通路和激活中脑痛觉下行控制环路（模拟内源性阿片样肽的作用，减少突触前膜SP、谷氨酸释放，以及使突触后膜超极化，最终减弱或阻滞痛觉信号的传递，产生脊髓水平的镇痛作用（图）。
②激动脑室导水管周围灰质和丘脑的阿片受体，产生脊髓上水平的镇痛作用。
③激动边缘系统、蓝斑核的阿片受体，则可消除疼痛的情绪反应，提高对疼痛的耐受力。
④据报道，膝关节腔内亦有阿片受体，激动这些阿片受体可产生外周镇痛。



【临床应用】

- **1. 镇痛** ①吗啡对锐痛、钝痛及内脏绞痛均有效，但因易成瘾，仅用于其它镇痛药无效时的急性锐痛，如严重创伤、战伤、烧伤及晚期癌性锐痛。②心肌梗塞引起的疼痛，在病人血压正常时，可用吗啡止痛。此外吗啡的镇静与扩张血管作用，也有利于消除病人的紧张情绪，减轻心脏负担。③剧烈的胆绞痛和肾绞痛，必须与解痉药合用。

- **2. 心源性哮喘** 左心衰竭的病人，可出现急性肺水肿而引起呼吸急促和窒息，称心源性哮喘。除采取吸氧和静脉注射速效强心苷外，静注吗啡，常可产生良好效果。因为：①吗啡扩张外周血管，降低心脏前、后负荷，有利于肺水肿的消除。②吗啡有镇静作用，可以消除病人由于窒息感带来的恐惧、不安情绪③吗啡抑制呼吸中枢，降低呼吸中枢对CO₂的敏感性，从而减弱代偿性呼吸过度兴奋。但对于伴有昏迷、休克、痰液过多的严重肺部疾病患者禁用。

【不良反应】

- 1. **一般反应**
- 2. **耐受性和成瘾性**: 连续反复应用1~2周后, 可产生耐受性 (P-糖蛋白表达)。患者会发生病态性嗜好而产生成瘾性。一旦停药, 可产生戒断症状, 出现烦躁不安、失眠、疼痛、流涕、流泪、出汗、震颤、呕吐、腹泻、虚脱、甚至危及生命。
- 3. **急性中毒**: 昏迷、呼吸深度抑制、瞳孔极度缩小呈针尖样, 发绀及血压下降, 最后死于呼吸麻痹。抢救措施主要是人工呼吸给氧, 使用中枢兴奋药可拉明, 静脉注射吗啡拮抗药纳络酮。

可待因 (codeine, 甲基吗啡)

- 可待因为吗啡衍生物，其镇痛强度为吗啡的1/12；
- 镇咳强度为吗啡的1/4；
- 其抑制呼吸、镇静和欣快作用及成瘾性也较吗啡为弱，但仍属于麻醉药品，限制使用。
- 临床主要用于镇咳、镇痛。对剧烈无痰性的干咳或因过度咳嗽引起的胸痛、失眠有效。

哌替啶 (pethidine, 度冷丁)

- **【药理作用】**
- 1. **中枢神经系统**: 镇痛、镇静作用较吗啡弱, 作用维持时间也较吗啡短, 约2~4h。部分人用后也有欣快感, 成瘾发生较慢, 戒断症状时间也较短。哌替啶也可抑制呼吸, 但较吗啡弱。无镇咳作用, 缩瞳作用。
- 2. **平滑肌**: 不易引起便秘; 也不延缓产程。
- 3. **心血管系统**: 可引起体位性低血压, 也能升高颅内压。

- 【临床应用】

- 1. 镇痛

- 2. 心源性哮喘

- 3. 麻醉前给药 和人工冬眠

- 【不良反应和禁忌证】

- 1. 治疗量时，可引起恶心、呕吐、眩晕、心动过速和体位性低血压。

- 2. 过量中毒，表现为呼吸深度抑制。

美沙酮 (methadone, 美散痛)

- 为强效镇痛药，其镇痛作用强度和持续时间与吗啡相似或略强，且口服与注射效果相似，耐受性和依赖性发生较慢，停药后戒断症状较轻。
- 主要用于各种原因引起的剧痛，也可用于吗啡和海洛因成瘾**脱毒时的替代药物**。因有呼吸抑制作用，孕妇临产前禁用。

芬太尼 (fentanyl)

- 本药为短效镇痛药，镇痛作用强，约为吗啡的100倍，呼吸抑制较吗啡轻。作用出现较快，维持时间短
- 与全身麻醉药和局部麻醉药合用可减少麻醉药用量
- 与氟哌利多合用产生神经阻滞镇痛

苏芬太尼 (sufentanil) 阿芬太尼 (alfentanil)

- 苏芬太尼镇痛作用强于芬太尼;阿芬太尼为超短效镇痛药
- 对心血管系统影响小用于心血管手术

二.阿片受体部分激动药

- 喷他佐辛 (pentazocine, 镇痛新)
- 其镇痛作用为吗啡的1/3, 呼吸抑制作用为吗啡的1/2, 其它作用更弱。
- 与吗啡不同之处是大剂量可引起血压上升, 心率加快。其原因是能升高血浆中儿茶酚胺量
- 有轻度 μ 受体拮抗作用, 成瘾性很小, 不属于麻醉药品管理范围。主要用于各种慢性剧痛。

- **布托啡诺 (butorphanol)**

- 主要用于手术、癌症及心肌梗死时的止痛，也作为麻醉辅助药使用。

- **丁丙诺啡 (buprenorphine)**

本药为阿片受体部分激动剂，镇痛作用强（25倍），持续时间长。成瘾性作用比吗啡小，但久用仍可产生。

- 由于本药作用时间长，成瘾性低，也是阿片类药物成瘾者脱毒治疗的重要替代药物，可用于戒毒，效果与美沙酮相似。

- **纳布啡 (nalbuphine)**

- 用于心肌梗死心绞痛 的止痛

三、其他类镇痛药

- **曲马朵** (tramadol)
- 其镇痛强度约为吗啡的1/3，口服吸收快而完全，维持时间和吗啡相似。无欣快感，治疗量不抑制呼吸，对心血管无明显影响，亦不产生便秘。适用于中、重度急、慢性疼痛。偶见多汗、眩晕、恶心、呕吐、口干、疲倦等。静脉注射过快，可出现面部潮红、多汗和一过性心动过速。长期应用也可成瘾。

布桂嗪 (bucinnazine, 强痛定)

- 镇痛作用为吗啡的1/3，一般注射后10min起效，镇痛作用持续3~6h。本药有安定、镇咳作用，但不抑制呼吸。适用于各种剧痛，也可用于慢性疼痛，但对内脏绞痛效果较差。偶有恶心、眩晕、头痛、困倦等不良反应。成瘾性小。
- 临床用于神经性痛,炎性痛,痛经及晚期癌痛

延胡索乙素（tetrahydropalmatine） 和罗通定（rotundine）

- 镇痛作用不及哌替啶，较解热镇痛药强，镇痛作用与脑内阿片受体及前列腺素无关。对慢性钝痛及内脏绞痛效果好，对创伤或手术后疼痛、晚期癌症的止痛效果较差。久用无成瘾性。常用于内脏钝痛、头痛、月经痛、分娩止痛等。罗通定还有镇静作用及催眠作用。此作用可能与阻断脑干网状结构上行性激活系统有关。对疼痛引起的失眠更为适宜。

【附】 阿片受体阻断药

- **纳络酮** (naloxone)
- 纳络酮化学结构与吗啡相似，与脑内阿片受体的亲和力比吗啡和脑啡肽均大，但无内在活性。
- 临床主要用于吗啡类镇痛药急性中毒，使昏迷者复苏。
- 试用于酒精中毒, 休克, 中风, 脑外伤
- **纳曲酮** (naltrexone)
- 主要用于对阿片类药物及海洛因等毒品产生依赖的患者，可防止复吸

