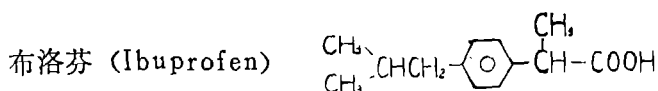


临床应用非甾体抗炎药概述

沈阳药学院药化教研室 李少顺

芳基和杂芳基丙酸类化合物是70年代发展起来的一大类非甾体抗炎药，多具有相似的化学结构和相近的生物学活性。临床上大多具有较强的抗炎、镇痛和解热作用，且毒副作用较低，优于以前市售的其他类型非甾体抗炎药。随着对其作用机理和构效关系的深入研究，每年都有数十种化合物研究合成出来，因之不断有新药上市。本文仅对此类药物的生物活性、药物动力学及临床应用情况加以综述。



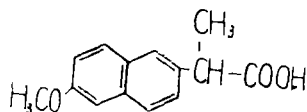
布洛芬是应用最早、使用最广泛的一个非甾体抗炎药。最早在加拿大和欧洲使用，目前全世界许多国家都有出售。1981年仅美国销售额达1.84亿美元，1982年比1981年增加5%，在我国临床也有应用。

布洛芬口服可迅速吸收，1小时达最高血浓度，半衰期为4小时，大部分以原形和无活性的氧化代谢物从尿中排泄，给药后24小时基本排出完全。

临床主要用于治疗慢性风湿性关节炎、关节痛、神经痛及神经炎、腰背痛、颈肩腕综合症、上呼吸道感染、子宫附件炎、月经困难症、红斑、感冒综合症、慢性气管炎、手术及外伤的消炎和镇痛。胃肠道副作用小于阿司匹林。布洛芬一般给药剂量为每日600mg，近几年来，相继有人报导采用布洛芬大剂量疗法，每日给药量增加至1600~2000mg，使有效率增加，而副作用无明显变化。日本有人采用布洛芬大剂量疗法治疗腰疼、变形性关节炎、颈肩腕综合症，临床观察30名患者，每日给药900~1200mg，总有效率达93.3%。

总的来看布洛芬消炎作用较弱，它用于炎症不显著的骨性关节炎较用于急性痛风、活动型类风湿性关节炎、强直性脊椎炎等炎症较重的疾患更为合适。

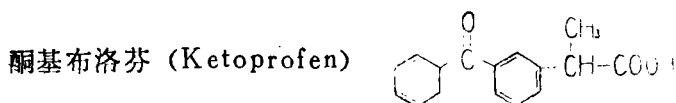
萘普生 (Naproxen)



萘普生也是临床应用最广泛的非甾体抗炎药之一，1976年首先在美国上市，1981年销售额达1.57亿美元，仅次于布洛芬，1982年增加33%，已超过布洛芬的销售额。

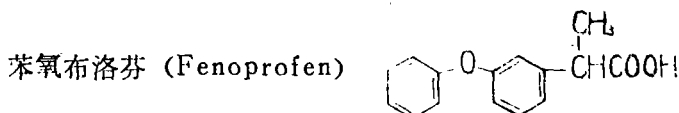
萘普生与蛋白结合能力很强，口服给药可迅速完全吸收，半衰期为13小时，每天两次给药是比较理想的。在人体中代谢为6-去甲萘普生，以原形或6-去甲萘普生的葡萄糖醛酸结合物从尿中排泄。

动物实验表明，萘普生的抗炎活性是保太松的11倍，镇痛和解热活性分别是阿司匹林的7倍和22倍。萘普生主要用于减轻或消除风湿性关节炎的症状。有人进行对比实验，每天给予布洛芬2.4g、苯氧布洛芬2.4g、萘普生750mg治疗风湿性关节炎，结果表明，萘普生有最大的抗关节炎活性、最强的选择性和最低的毒副作用。另一项实验表明，每天给予萘普生500mg与阿司匹林3.6g的作用强度相等。萘普生还用于治疗骨关节炎、假性关节疼痛和急性痛风，其致溃疡作用小于阿司匹林和消炎痛，对胃酸分泌无明显影响。



酮基布洛芬应用也较早。口服给药吸收快，60分钟达最高血浓度，注射给药30分钟达最高血浓度，半衰期为2小时，给药后6小时完全从尿中排出。阿司匹林与酮基布洛芬同时给药时，阿司匹林能降低酮基布洛芬与血浆蛋白的结合率，提高其在血浆中的清除率，阿司匹林也能降低酮基布洛芬的肾清除率。

酮基布洛芬具有很强的抗炎作用，临床用于治疗风湿性关节炎，服用剂量较小（每次50mg，每日3次）为其优点。但口服给药对胃肠的刺激作用较大，因而限制了它的临床应用。最近日本有人从改变给药途径，把它制成注射剂。除水杨酸盐类外，目前酮基布洛芬是唯一的非甾体抗炎药的注射剂。临床用于手术后、外伤、各种癌症、痛风发作、症候性神经痛等急性病症的镇痛、消炎和解热。

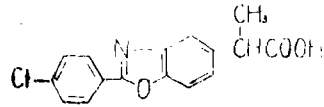


苯氧布洛芬⁽¹⁾是1976年美国上市的第二个芳基丙酸衍生物。它是一个典型的脂溶性羧酸衍生物，口服给药可迅速吸收，给药后2小时达最高血浓度，半衰期大约为3小时，一次给药口服剂量，在24小时以内，大约有90%以苯氧布洛芬葡萄糖醛酸结合物和4'-羟基苯氧布洛芬的形式排出。

苯氧布洛芬是一个多效性药物，它不但与其它芳基丙酸类药物一样能抑制前列腺素的合成和释放，还能抑制胶原诱导的血小板凝聚作用。在体外具有纤维蛋白溶解、稳定溶酶体膜、阻碍吞噬作用和补体功能等活性。

苯氧布洛芬具有抗炎、镇痛和解热作用，能减轻风湿性关节炎的症状，对骨关节炎、痛风、关节强硬也有效。对风湿性关节炎和风湿性头痛的治疗作用与羟基保太松相同，临床可代替羟基保太松使用。对严重手术后疼痛的疗效优于阿司匹林。而对慢性疾病的效果不如阿司匹林，但比阿司匹林有更好的耐受性。其主要副作用是胃肠道反应、胃微出血，但比阿司匹林轻。偶有个别患者出现粒细胞缺乏症、血小板减少、肝细胞毒害和肾功能衰竭、肾病综合症等。

苯恶布洛芬 (Benoxaprofen)

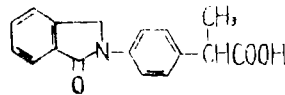


苯恶布洛芬是1981年西德批准上市的新药，1982年4月美国批准临床使用⁽¹⁶⁾。口服给药吸收较好，一次给药100、200和400mg，最高血浓度分别为13.0、33.5和45.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，半衰期为30~35小时。多剂量给药时，每24小时给药25和50mg，4~8天达血浆平衡浓度，而每12小时给药100mg，3~6天达最高血浓度(35~45 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。当药物与食物同时给予时，药物吸收减慢，但吸收总量保持不变。

苯恶布洛芬具有很强的抗炎、解热活性和中等强度的镇痛活性，并且毒性低，致溃疡倾向小。它的作用方式不同于其它芳酸类非甾体抗炎药，对前列腺素合成的抑制作用很弱， ED_{50} 为10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，而消炎痛为0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；对大鼠棉球肉芽肿的抑制作用与保太松相等。苯恶布洛芬的解热作用是阿司匹林和扑热息痛的3倍；其镇痛活性与磷酸可待因相同。临床用于治疗风湿性关节炎、腰痛、颈肩腕综合症和肩关节周围炎，效果很好。

苯恶布洛芬有较严重的不良反应，如皮肤反应，特别是光敏感性(发痒、红斑与烧灼感等)及毛发过多等。英国已暂停使用。

茛酮苯丙酸 (Indoprofen)

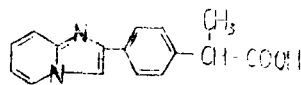


茛酮苯丙酸是1981年西德上市的新药。口服可迅速吸收，给药后90分钟达最高血浓度，半衰期大约为90分钟。主要以原形和茛酮苯丙酸的5-或6-羟基生物从尿中排出。

茛酮苯丙酸的抗炎活性是保太松的20倍；镇痛作用是保太松的100倍，是阿司匹林的5倍，与消炎痛相同；解热活性是保太松的1.6倍，比消炎痛小。它具有抗炎活性强、剂量低的特点，口服给药对炎症抑制作用的 ED_{50} 为1~2 mg/kg ，但毒性也比较大，对大鼠的 LD_{50} 为84 mg/kg ，而保太松为1060 mg/kg 。虽然茛酮苯丙酸的毒性较大，但由于它的作用强度大，小剂量给药是安全的。动物实验表明每天10 mg/kg 的剂量，连续给药25天，无明显毒性，对体重、红血球沉降速度和纤维蛋白的含量均无影响。对狗和猴的亚急性和慢性毒性实验表明，长期应用此药无明显毒性，且对胃肠道的耐受性好于保太松。

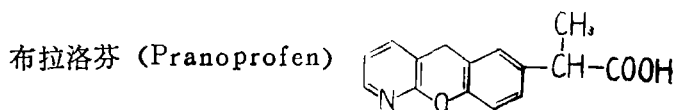
临床用于治疗风湿性关节炎、骨关节炎、椎关节僵硬及非关节性风湿病。有人用茛酮苯丙酸对161名手术后、骨折、骨骼肌疼痛患者进行观察，一次给药100mg，极有效16%，很有效34%，有效36%，总有效率达86%，其效果与阿司匹林一次给药600mg相同，且比阿司匹林有更好的耐受性。

Miroprofen



本品有较强的镇痛作用，比消炎痛强数倍，解热作用与消炎痛相同，其作用机理是抑制激肽的游离和阻止 PGE_2 的生物合成。

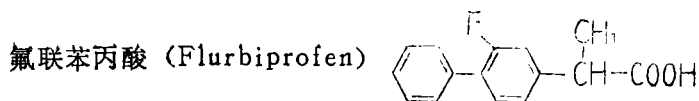
临床对扁桃体摘出手术后的128个病例进行观察，有效率为86.3%，而对照药消炎痛的有效率为71.7%，对轻症患者的疗效明显优于消炎痛，而对中、重症患者的疗效与消炎痛相同。对急性上呼吸道感染、感冒综合症、急性咽喉炎、急性喉头炎、急性扁桃体炎，给与本品150mg、与给与布洛芬100mg进行比较，从179名患者所观察得到的结果表明，使症状明显改善者，其作用次于布洛芬，中等程度改善者与布洛芬相同。副作用：179例患者中，胃肠道症状5例、中枢神经症状1例、皮肤症状1例、总发病率为8.4%，而对照药布洛芬的发病率为3.4%。



布洛洛芬由日本首先开发使用。口服可迅速吸收，给药后1小时达最高血浓度，半衰期约1.5小时。24小时内，以原形及葡萄糖醛酸结合物自尿中排泄65.5%。

布洛洛芬具有镇痛、抗炎和解热作用，对硝酸银、刀豆素A等引起的大鼠关节炎及Randall—Selitto法的疼痛反应，对苯基苯醌引起的小鼠炎症性疼痛的镇疼作用强于消炎痛、布洛芬和阿司匹林；对角叉菜胶、白陶土等引起的足肿胀的消炎作用较布洛芬、阿司匹林强，与消炎痛相同；对大鼠依文斯兰——角叉菜胶脑膜炎渗出性炎症及豚鼠紫外线红斑急性炎症的消炎作用也较消炎痛、布洛芬和阿司匹林强；对棉球肉芽肿，大鼠佐剂关节炎的抑制作用比布洛芬、阿司匹林强，与消炎痛相同；对得自绿脓杆菌的复合多糖体（TTG）诱发的家兔发热的解热作用比布洛芬、消炎痛强，对正常体温无影响；对胃粘膜的作用半数致溃疡量/角叉菜胶浮肿半数抑制量比消炎痛、布洛芬、阿司匹林大；小鼠胃粘膜实验表明，布洛洛芬对PGE₂样物质的抑制作用低于消炎痛作用的1/16。

临床用于治疗慢性风湿性关节炎、关节变形症、腰疼、颈肩腕综合症、牙周炎及拔牙后的消炎镇痛、急性上呼吸道感染、外伤及小手术后的镇痛解热。不良反应：偶见食欲不振、恶心、呕吐、胃痛、腹痛、胃脘部不适、便秘、腹泻、口腔炎等；偶见皮疹和瘙痒等；罕见GOT、GPT及硷性磷酸酯酶上升；偶见头痛、困倦、疲乏感、耳鸣；罕见失眠、眩晕；偶见浮肿；罕见尿素氮上升。有人报导布洛洛芬用于耳鼻喉科的炎症效果很好，临床观察12例病人，每日三次给药，每次225mg，四日后头痛85%、颊部痛75%、咽头痛55%、咽下痛65%、耳痛88%具有明显和中等程度改善，只有一例出现胃部不快感。

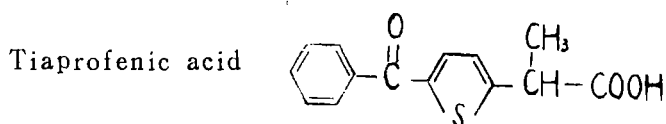


氟联苯丙酸首先由英国开发。空腹口服吸收迅速，1小时达最高血浓度，半衰期为3.3小时，饭后口服3.5小时达最高血浓度。

动物实验表明，它的抗炎活性与苯恶布洛芬和消炎痛相似，但本品对前列腺素的生物合成

有很强的抑制作用。口服对实验性紫外线红斑 ED_{50} 为 0.19mg/kg ，对大鼠角叉菜胶足肿胀抑制的 ED_{50} 为 0.48mg/kg ，对小鼠 Whittle 法血管渗透性抑制的 ED_{50} 为 2.3mg/kg ，对大鼠佐剂关节炎第一次和第二次炎症抑制的 ED_{50} 为 3.0mg/kg ，对小鼠醋酸扭体实验的 ED_{50} 为 3.1mg/kg ，对大鼠 Randall—Selitto 法实验的 MED 为 0.33mg/kg 。本品的毒性也较大，对小鼠的 LD_{50} 为 640mg/kg (雄)、 800mg/kg (雌)。

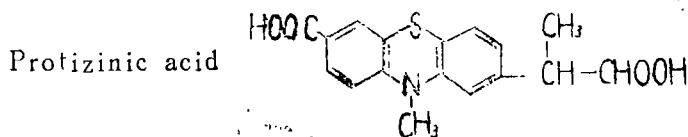
临床主要用于治疗风湿性关节炎和变形性关节炎。其副作用的范围和程度大致与布洛芬相似。长期用药要进行定期临床检查，发现异常时需减量或停药，或考虑采取其它疗法。对治疗慢性炎症和疼痛，应避免一种药物长期使用；对感染性炎症，可与适当的抗菌素并用；最好避免与其它镇痛药同时使用。



Tiaprofenic acid 是 1981 年西德上市新药。本品口服后部分从胃吸收，主要从肠道吸收。易与血浆蛋白结合，表观分布容积比较小。一次给药 $100\sim 200\text{mg}$ ， $0.1\sim 1$ 小时达最高血浓度，给药后 4 小时下降至最高血浓度的 $1/5$ ，24 小时基本从体内排泄完全。主要以两种代谢产物从尿中排出，一是羰基还原为羟基的代谢物，另一是苯环对位氧化成酚，这两种代谢物在一般种属中是共同的。

本品对 Whittle's 法角叉菜胶诱导的炎症的抑制作用与消炎痛相等，对持续性和增生性炎症模型的作用强度小于消炎痛；本品也具有明显的镇痛活性，但与消炎痛都具有致溃疡倾向。

临床用于治疗风湿性关节炎、椎关节僵硬、术后疼痛。有人用本品和布洛芬对 214 名患者有疼痛性关节肿胀、关节功能缺陷和关节僵硬的患者进行双盲法实验，每天给予本品 600mg 、布洛芬 1.2g ，结果本品显效和有效率为 71.42% ，布洛芬为 64.28% 。两种药都表现出较低的副作用，总发病率为 21.42% ，但这些副作用是比较缓和和暂时的。



本品吸收迅速，并在炎症组织中有较高的浓度。不通过副肾和中枢神经系统而直接起抗炎作用。本品能明显抑制前列腺素生物合成，其作用强于消炎痛；本品对急性和持续性炎症都有明显的抑制作用，对大鼠实验性足肿胀、持续性足肿胀及肉芽增殖的抑制作用等于或强于保太松和布洛芬，对风湿病及实验性紫外线红斑的抑制作用优于消炎痛；本品还具有较强的镇痛作用，对大鼠醋酸扭体反应的抑制作用比甲灭酸、保太松、氟灭酸强，在大鼠 Randall 和 Selitto 法实验中，能提高炎症足的疼痛阈值，且持续时间长，而对正常足的疼痛阈值无影响；本品还具有膜稳定作用以及蛋白热变性的抑制作用，这种作用比保太松强。

临床主要用于治疗慢性风湿性关节炎、变形性关节炎、腰背痛以及拔牙后消炎镇痛。其

