

Harvard-MIT 卫生科学与技术部

HST.151: 药理学原理

授课教师: Carl Rosow 博士

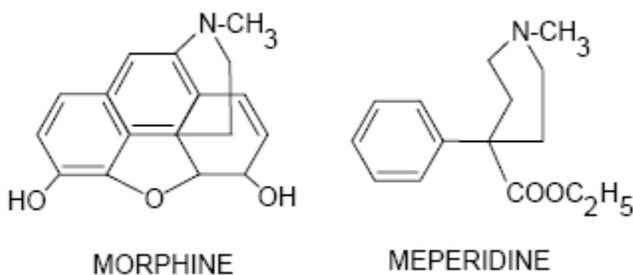
阿片类镇痛药的药理学

定义

1. 阿片—罂粟中的混合生物碱
2. 鸦片是天然生物碱，即吗啡或可待因
3. 阿片类物质是天然或人工合成的化合物，具有吗啡样特性。目前已合成数百种阿片生物碱及肽，但所有临床上可用阿片类镇痛药都是生物碱。

构效关系

1. 大多数阿片类镇痛药类似吗啡(见图)。
2. 吗啡 (Morphine) 的显著特征包括 5 元环, 3-和 6-羟基(酚羟基), N-甲基哌啶环及 13 位上的四价碳, 吗啡具旋光性, 而只有左旋异构体具镇痛作用。



3. 吗啡结构的简单修饰可使镇痛活性增强
 - 可待因是吗啡 3 位甲氧基化取代
 - 海洛因是吗啡 3 位和 6 位氧乙酰基取代。
4. 用一些较大的结构(烯丙基、环丙基、环丁基)取代 N-甲基的化合物通常具有阿片拮抗剂特性, 将吗啡和氧吗啡酮的 N-烯丙基取代分别产生拮抗剂纳洛芬和纳洛酮。
5. 吗啡广泛修饰后仍然有激动剂活性, 哌替啶(度冷丁, Meperidine)是一种只有吗啡结构片断的人工合成的阿片类物质(见上图)。

阿片类镇痛药的分类

1. 基于内在活动
 - 激动剂(吗啡、芬太尼)
 - 拮抗剂(纳洛酮、纳曲酮)
 - 混合激动剂-拮抗剂(纳布芬、布托啡诺)
2. 基于 μ , κ , δ 阿片受体亚型的相互作用
 - 三种受体都被克隆, 也在基因敲除小鼠中证实.
 - 每种受体有 2-3 (或以上)种亚型, 但基因产物仍未确定。都属于 G 蛋白偶联受体超家族.
 - 大多数阿片类镇痛药是相对选择性 μ 阿片受体激动剂, 各 μ 受体激动剂效果下面讨论.
 - 少数镇痛药(喷他佐辛, 纳布啡, 布托啡诺)是 κ 受体激动剂, 但不具高选择性。实验性选择 κ 受体激动剂产生镇痛作用, 但也产生罕见作用, 如利尿及躁动.
 - 选择性 δ 激动剂主要是肽类, 该受体可能与 μ 受体一起发挥作用(变构效应相互作用?) .

内源性阿片肽

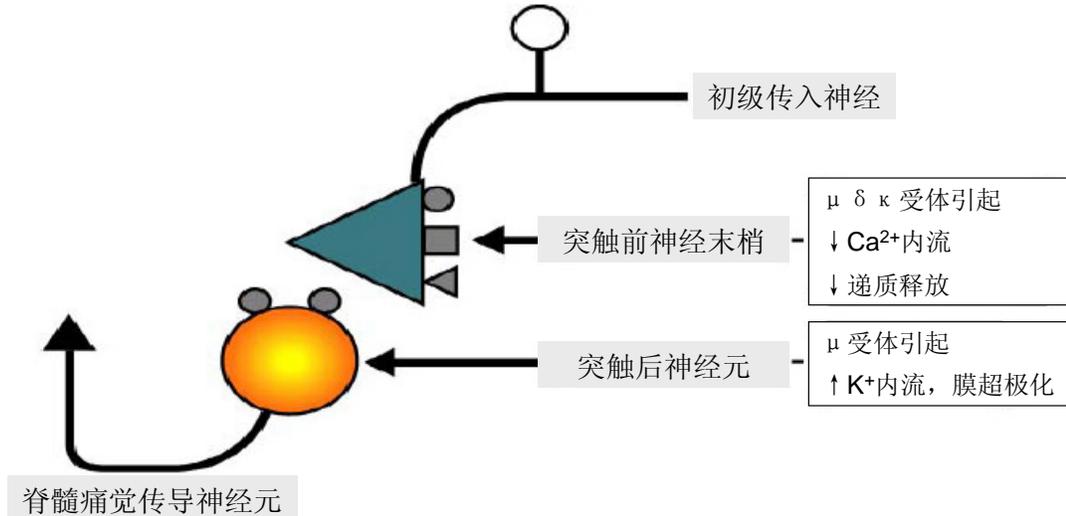
1. 脑啡肽包括多种来自前脑啡肽大分子(也称为前脑啡肽A)的化合物 .
 - 重要的化合物为 5 肽, 如**甲硫脑啡肽**和**亮脑啡肽**, 为 δ 受体相对选择性配体.
 - 广泛分布于中枢神经系统
 - 吗啡样作用, 调节神经递质的释放(见第 3 页)
 - 与交感神经终端和肾上腺中的儿茶酚胺类共存.
2. 内啡肽(主要是 β -内啡肽)类自阿黑皮素大的前体分子(POMC) .
 - POMC 还是 ACTH 和 MSH 的前体物质, 与 β -内啡肽一起发现.
 - **β -内啡肽**是一个 31 肽氨基酸, 在人和动物体内具有镇痛活性, 优先与 μ 受体结合.
 - 主要集中在垂体和下丘脑.
3. 强啡肽是来自强啡肽原分子(也称为前脑啡肽B) .
 - 强啡肽A是一个 17 肽氨基酸, 是一种强的高度选择性 κ 受体激动剂.
 - 与脑啡肽分布类似.
4. 阿片肽位于能使它们发挥神经递质或神经调质功能的地方.
5. 调整脊髓的痛觉传导和改变神经丛的乙酰胆碱释放.

6.在不同的领域发挥功能，如激素的分泌、体温调节和心血管系统控制.

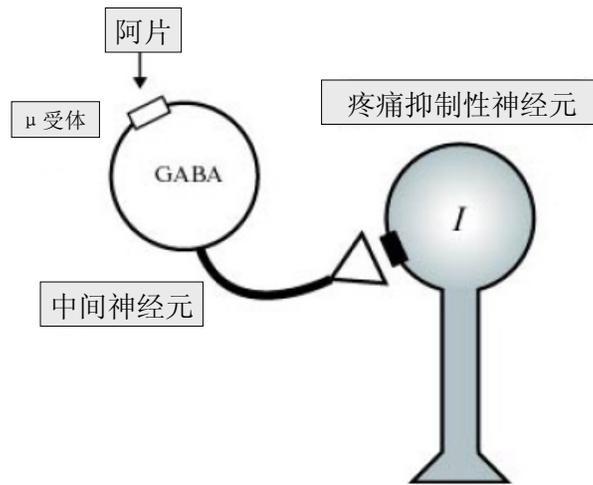
阿片类激动剂—药效学

1.一般作用机制

- 阿片类镇痛药与 Gi/GO 相互作用抑制腺苷酸环化酶.



- 通过增加钾离子外流使突触后膜超极化
- 突触前作用阻止钙再摄取，因而抑制神经递质释放，阿片类药物已被证明能够抑制许多神经递质的释放，包括 P 物质、乙酰胆碱、去甲肾上腺素、谷氨酸和 5 羟色胺等
- 阿片类镇痛药作用于中枢神经不同位点，可产生特殊的镇静和兴奋作用，例如，吗啡兴奋迷走神经核，而抑制仅隔数毫米远的呼吸中枢.
- 神经元兴奋机制往往是对抑制性中间神经元的抑制.



2. 一般临床性质

阿片类镇静药的急性和慢性效果

急性	
镇痛	缩瞳
呼吸抑制	恶心呕吐
镇静	骨骼肌张力过强
欣快感	便秘
血管舒张	尿潴留
心动过缓	胆道痉挛
咳嗽抑制	
慢性	
耐受性	依赖性

- 临床使用的所有 μ 阿片受体激动剂都产生这样的效果。
- 药物间无质的差别(如组胺释放)，通常不涉及特殊的阿片受体机制。
- 阿片类镇痛药的理化性质以及起效速度和作用时间差别很大，因此临床选择往往是基于药物代谢动力学考虑。

3.中枢神经系统的作用

a. 镇痛和情绪

机制:

- **经背侧角直接的脊髓影响**使疼痛信息受到抑制,这可能牵涉到速激肽样 P 物质释放的突触前抑制
- 通过脑干的**下行抑制性通路**的激活减少疼痛信号传导
- 阿片类药物作用于**边缘皮层**改变疼痛情绪反应.
- 阿片类药物可作用于**外周感觉神经元**受体,在伴随组织炎症时的疼痛可能很重要.

临床特点:

- 选择性止痛剂量时不产生催眠或损害知觉.
- 通常情况下,病人报告说,疼痛依然存在,但强度降低,不再困扰他们.
- 情绪兴奋,有时可以产生欣快感、幸福感,飘飘欲仙被认为是阿片类药物滥用的重要原因.
- 某些类型的疼痛对阿片类药物的反应性好,效果更持久,灼痛较切口锐痛要好,神经痛(如神经根压迫痛)就非常抗拒.
- 相对效价(见文)通常取决于术后痛,其它疼痛的类似数据一般不详,实际给药量在不同病人之间不同.

b. 镇静催眠

- 昏睡、沉闷感、以及注意力难以集中屡见不鲜.
- 睡觉可能与疼痛缓解有关,尽管这些药物都不是安眠药,老年人或衰弱病人及服用其他中枢神经抑制剂(乙醇、苯二氮卓类)的人群最容易出现这种情况.

c. 中枢神经系统毒性

- 烦躁不安和情绪激动不常发生(使用哌替啶和可待因发生率较高).
- 哌替啶主要代谢产物—去甲哌替啶,可引起惊厥。
- 阿片类药物通常避免在颅脑损伤或颅内高压(ICP)使用.
 1. 减低通气量,升高PaCO₂,进一步提高ICP.
 2. 瞳孔的影响可能掩盖神经病学迹象.

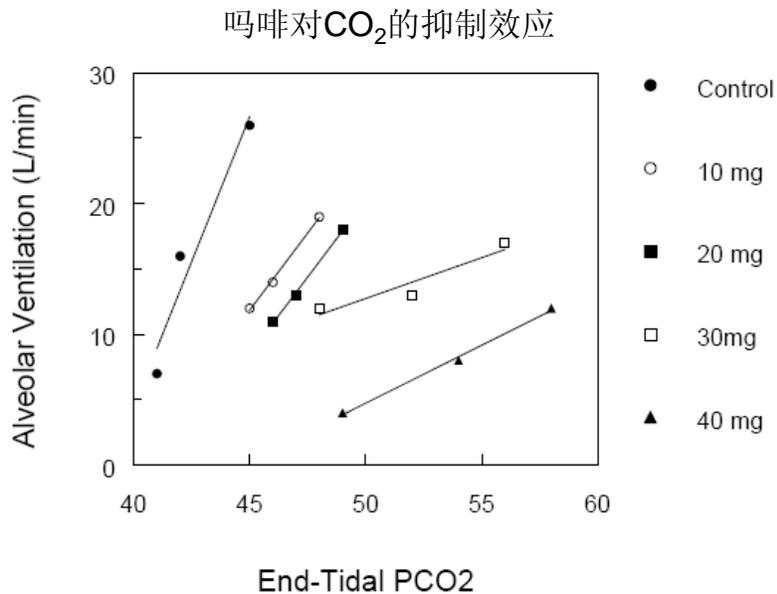
d.呼吸抑制

机制:

- 直接影响延髓的呼吸中枢.
- 剂量相关性抑制高碳酸血和缺氧的通气反应, 右移 CO₂ 效应曲线(见图).
- 可能涉及 μ_2 受体特殊亚型.

临床特点:

- 一般镇痛剂量下动脉氧饱和度往往下降.
- 促进呼吸是异常的, 尽管表面上呼吸频率和意识状态正常.
- 具有量效关系, 首先, 二氧化碳和低氧反应受到抑制, 则呼吸频率减慢, 大剂量可能引起不规则或周期性呼吸, 并最终导致呼吸暂停.
- 当原先存在病理性状况(如甲状腺功能减退、肺或中枢神经系统疾病)或先前给药(酒精、一般全麻药、苯二氮卓类药物)时最可能出现
- 睡眠抑制了对二氧化碳反应性并增强阿片效应.
- 呼吸抑制是阿片类药物主要毒性, 几乎总是过量用药致死的原因.
- 相同剂量的阿片类药物都产生同等呼吸抑制作用, 在这方面没有令人信服的证据表明镇痛药的危险性比吗啡优还是劣



- 给予阿片类拮抗剂或随着耐受性的发展,可降低镇痛和呼吸抑制作用。两个主要的临床意义:
 1. 耐受个体需要大量的阿片类药物缓解疼痛,与呼吸抑制风险的增加不成比例
 2. 没有一些镇痛拮抗药就很难逆转呼吸抑制作用(见"纳洛酮")

e. 咳嗽抑制

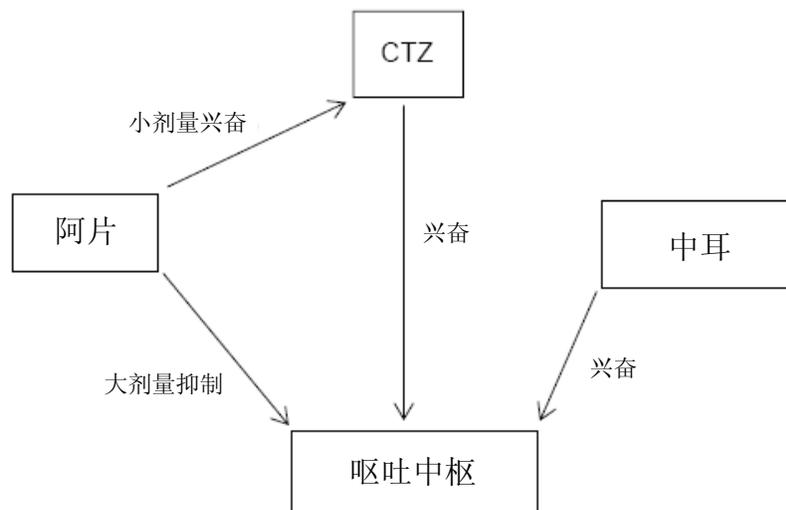
- 抑制延髓咳嗽中枢 (以及可能外周反射).
- 与镇痛或呼吸抑制分子机制不同,阿片类右旋异构体(如右美沙芬)抑制咳嗽,而该类型化合物没有镇痛活性.

f. 瞳孔缩小

- 刺激眼球运动神经的埃-韦二氏核(副交感神经)使瞳孔缩小.
- 针孔样瞳孔是阿片类药物过量的一种特征性体征.
- 经纳洛酮、阿托品或神经节阻滞剂拮抗.

g. 恶心呕吐

- 对延髓的呕吐中枢有复杂的影响.
- 直接兴奋了第四脑室底部的催吐化学感受区(CTZ),完全兴奋呕吐中枢
- 刺激前庭器显著增强了催吐效应,促使非卧床病人较静卧病人更容易发生呕吐.
- 动物(人?)中,高剂量可以抑制呕吐中枢



h. 肌肉僵直

- 大量静脉给药可造成全身骨骼肌僵直，是由于 μ 介导的纹状体多巴胺合成的增加和纹状体 GABA 释放抑制。
- 芬太尼及其类似物中最为普遍。
- 导致某些过量致死事故。

4. 心血管影响

- 降低交感中枢张力，引起血管扩张及体位性低血压。
- 对容量血管和阻力血管都有影响。
- 刺激中枢迷走神经细胞核导致心动过缓
- 很少或没有心肌抑制。

5. 组胺释放

- 吗啡、可待因、度冷丁导致组胺从组织肥大细胞的非免疫学置换。
- 注射部位偶有发红、荨麻疹、瘙痒，很少出现低血压、全身发红。
- 不是变态反应—阿片类很少出现真正的变应反应。
- 使用阿片类药物后常见面部瘙痒发热——感觉迟钝，与组胺无关。

6. 平滑肌影响

a. 胃肠

- 整个胃肠道的平滑肌痉挛，大小肠道变得高渗，但节律性蠕动减弱，肠排空时间延迟及肛门括约肌痉挛造成便秘。
- 胃排空延迟，其重要性是它可延缓口服药物的吸收。
- 作用机制涉及中枢神经系统影响及肠道神经丛阿片受体末梢作用，对平滑肌影响：吗啡>哌替啶>激动-拮抗剂阿片类药物。
- 阿片类长期给药常需要泻药及粪便柔软剂治疗便秘，最近有证据表明，吸收不好的四价阿片拮抗剂也可有效地反转该作用。
- 致便秘作用可用于治疗腹泻，如地芬诺酯(止泻宁中)和洛哌丁胺(盐酸洛哌丁胺)，为吸收不好的阿片类药物，不产生中枢作用。

b. 胆道系统

- 胆道平滑肌收缩及奥迪括约肌痉挛.
- 罕见促成胆绞痛.
- 效应可以被纳洛酮拮抗, 胰高血糖素、硝酸甘油、或阿托品产生的部分反转作用.

c. 泌尿道

- 增加输尿管收缩和尿道括约肌紧张性, 但降低逼尿肌收缩力, 减小膀胱注意力. 可造成尿潴留.
- 可能包括中枢和外周机制.

7. 妊娠及新生儿影响

- 都可穿过胎盘.
- 无致畸作用, 但长期使用可能导致子宫内胎儿身体依赖性, 分娩后新生儿停药可危及生命.
- 阿片类药物在分娩时使用可造成婴儿呼吸抑制.

8. 耐受性

- 反复用药可降低药物作用(或更高剂量产生相同的效果), 第一个迹象通常是止痛时间缩短, 然后强度下降, 值得深思.
- 与其他阿片类药物存在交叉耐受.
- 作用机制不明确, 涉及腺苷酸环化酶和/或G蛋白偶联适应性反应, 并非药代动力学影响.
- 镇静效应产生最快如镇痛、呼吸抑制、欣快感, 但像便秘或缩瞳等作用耐受性产生较慢, 这就产生了一些重要的临床后果:
 1. 海洛因成瘾或美沙酮维持治疗病人高剂量可能也没有多大快感, 但持续便秘和缩瞳.
 2. 晚期癌症和其他一些需要高剂量镇痛的病人也能耐受呼吸抑制(见前), 但经常需要治疗便秘.

9. 身体依赖性

- 停药后产生固定的戒断综合症(禁忌), 给予小剂量阿片类药物时症状消失.
- 对身体依赖性病人给予拮抗剂(纳洛酮)可快速产生较严重戒断反应.
- 戒断症状包括流鼻涕、呕吐、,腹泻、鸡皮疙瘩、瞳孔散大、发冷颤抖、觅药行为等
- 身体依赖性与心理依赖或成瘾性不同, 常见轻度身体依赖性.
- 适当药物治疗引起的成瘾很罕见, 对成瘾者的非理性恐惧是导致不充分止痛的主要原因.

10. 使用美沙酮治疗阿片类药物身体依赖性:

- 阿片类药物脱毒治疗——由短效阿片类逐渐过渡换用为美沙酮(半衰期 35 小时), 再逐渐减量使用。戒断症状可出现, 但出现时间延缓, 症状较轻, .可佐以可乐定和镇静剂
- 维持治疗——长期使用美沙酮维持耐受状态和身体依赖性, 几个公认的好处:
 1. 减少戒断症状, 所以觅药(及非法活动)减少.
 2. 产生阿片类欣快感, 所以非法注射海洛因不会加强. (行为可能会或可能不会减少).
 3. 口服美沙酮降低使用针头的风险.
 4. 获得美沙酮需要经常接触看护者, 可以接受辅导和其他治疗.

阿片受体激动剂—药代动力学

1. 起效时间和持续时间常常是阿片类选择的依据.
2. 理化性质差异巨大, 因此吸收和分布差异很大.

一些阿片激动剂的理化性质

药物	pKa	离子化百分率% ¹	分配系数 ²
吗啡	7.9/9.4	76	1.4
哌替啶	8.5	95	38.8
芬太尼	8.4	91	860

1. pH7.4

2. 衡量脂溶性,对 pH7.4 未电离药物百分比来说,这是经更正的 n-辛醇/水分配系数.

阿片类药物动力学参数

药物	T _{1/2α(β)} (分钟)	T _{1/2(γ)} (小时)	容积 _{蒸馏} (L/Kg)	清除率 (ml/kg/min)	结合率%
吗啡	1.7 (19.8) ¹	3-4	3.2-4.7	12.4-15.2	30
哌替啶	7-11	3-4	2.8-4.2	10.1-16.4	64
芬太尼	1.8 (13.2) ¹	4-7	3.2-4.2	11.2-13.3	84

1. 经三室模型得出的优化数据

1. 吗啡的药代动力学

1. 吸收迅速, 分布广泛, 血浆清除率快.

2. 主要由肝脏生物转化清除(70%首过消除).

- 主要为 3-葡萄糖苷酸(无活性)
- 6-葡萄糖苷酸 高活性代谢产物, 但临床效果不确定, 可能解释了肾衰竭中阿片抑制作用, 也可能对长期用药很重要.
- N-脱甲基作用产生去甲吗啡

3. 极性代谢产物经肾排出.

4. 相对亲水性药物, 因此渗入和排出中枢神经系统缓慢。这说明药物起效缓慢和作用时间长, 药物效应滞后于血浆浓度的变化.

2. 哌替啶的药代动力学

1. 吸收迅速，分布广泛，血浆清除率快.
2. 主要经肝脏生物转化清除(48-56 %首过消除).
 - N-脱甲基变为去甲哌替啶，氧化变为哌替啶酸或去甲哌替啶酸.
 - 去甲哌替啶是一种中枢神经兴奋剂，并可以产生惊厥，代谢半衰期 8-12 小时，因此有大量蓄积中毒的可能性，毒性常常与肾衰时使用高剂量有关.

3. 芬太尼的药代动力学

1. 吸收迅速，分布广泛，中度肝脏清除
2. 超过六成经首过消除代谢为无活性产物.
3. 亲脂性强，迅速越过血脑屏障和其他膜屏障，因此效应与血浆浓度变化平行.
4. 脂溶性强，即可能经多种途径给药：经透皮贴剂、鼻腔喷雾、颊粘膜产生镇痛作用(芬太尼"棒棒糖").

阿片受体激动剂一个体用药量

1. 对镇痛的需求有很大的可变性，通常成人吗啡剂量(10 毫克) , 仅对 70 %急性疼痛有效.
2. 有效浓度范围("治疗窗")对每一个病人是有限的，但不同病人间差别很大，.暗示："菜谱"样的镇痛作用可能是不适当或花费不少时间.
3. 对老年人、低血容量、衰弱、甲状腺功能减退者或使用其他中枢神经抑制剂的人起始用药量要小.
4. 不要害怕给高耐受病人采用足够剂量治疗.
5. 密切关注母体药物和/或肝代谢产物, 或肾功能衰竭者药物的累积.

阿片受体拮抗剂

1. 纳洛酮

- 完全的、竞争性拮抗 μ, κ, δ 受体(与 μ 亲和力最强)
- 单独给予几乎没有效应，在动物身上有些对行为的影响.
- 迅速逆转阿片过量，但由于重新分布导致效应维持时间短，病人可能会再次麻醉性镇痛药中毒 .

2. 纳曲酮

- 高剂量口服戒除海洛因成瘾(阻断注射海洛因欣快感) .
- 效应主要来自活性代谢物，6 β -纳曲醇.

阿片受体激动剂-拮抗剂

1. 在寻找更少滥用的强效镇痛剂中发展起来的.
2. 都有镇痛药(激动剂)的性能以及拮抗吗啡效应.
3. 两个基本机制:
 - μ 受体部分激动剂: 丁丙诺啡对 μ 受体有高亲和力，但效应有限。单独给药有吗啡样效应，对吗啡样激动剂有竞争作用，并可能会降低吗啡作用效果.
 - κ 受体激动剂/部分激动剂: 纳洛芬、喷他佐芬、纳布啡、布托啡诺作为 κ 激动剂(大概是 κ_3) ,可产生镇痛作用。还充当 μ 受体竞争性拮抗剂(高亲和力，但无受体效应) .
4. 临床特性:
 - 中重度疼痛的强效镇痛剂.
 - 相对有限毒性(呼吸抑制,平滑肌)
 - 降低滥用，但也降低病人接受度(情绪提高可能有临床重要性!) .
 - 使用 κ 激动剂偶见躁动或幻觉
 - 拮抗剂特性意味着对使用阿片激动剂接受长期治疗的病人就能停药.
5. 既无激动剂对抗拮抗剂效应,也无 μ / κ 选择性似乎预言具有临床实用性或病人可接受.