

综述 ·

非甾体类抗炎药在儿科的临床应用

曹兰芳¹ 综述,顾月英² 审校

(上海第二医科大学附属仁济医院 1. 儿科; 2. 风湿科,上海 200001)

[中图分类号] R969;R969.3 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2003)04-0389-04

发热、红肿、疼痛是炎症过程中常见症状,其发生机理相当复杂,但炎症细胞在趋化因子作用下向炎症部位聚集,并释放出大量的炎症介质,从而导致炎症的发生是其基本机制。在炎症介质中,花生四烯酸(AA)的代谢产物前列腺素(PGs)、白三烯(LTs)是最重要的。因此阻断AA的代谢就能抑制炎症介质PGs、LTs的生成从而达到减轻炎症的目的。非甾体类抗炎药(NSAIDs)的作用机制是抑制环氧合酶(COX)的活性,从而减少前列腺素的合成,达到解热、镇痛、抗炎的目的。因此近几年NSAIDs品种增加快速,临床应用十分广泛。但也由于NSAIDs有许多副作用,尤其是用于抗风湿、抗栓治疗时疗程长且剂量大,更增加了用药的风险,诸如上消化道出血、肾损害、过敏等,限制了它的临床应用,尤其在小儿,有关NSAIDs临床应用的报道少见。本文将有关NSAIDs在儿科的临床应用作一综述。

1 NSAIDs的作用机制

水杨酸盐的临床应用开始于19世纪,阿司匹林于1899年被德国科学家Hoffman作为第一个NSAIDs合成药推向市场,保泰松于1949年,吲哚美辛于1963年介绍到医学领域,但直到1971年NSAIDs的作用机制才清楚。英国的Joan博士的研究表明:NSAIDs的作用机制是通过抑制了炎症介质前列腺素生物合成中的COX,从而阻断AA经过环内过氧化物转化为前列腺素而实现其抗炎、止痛、解热作用,也正因此消除了保护胃和肾等器官组织的前列腺素,而引致相应的副作用。

进入20世纪90年代,对NSAIDs作用机制的研究有了突破性的进展,经分子生物学研究发现了两种完全不同的COX,即环氧合酶-1(COX-1)和环

氧化酶-2(COX-2),而NSAIDs的抗炎作用,正是由于抑制了COX-2得以实现,而胃肠粘膜和肾等器官组织的毒性产生是抑制了COX-1所致^[1]。

表1提示:COX-1的功能是维持正常的生理活动,它主要存在于胃、小肠、子宫、乳腺、胸腺、睾丸、肾脏及胰腺组织中,浓度相对稳定,在激素或生长因子刺激下,酶的浓度可增加2~4倍,产生的介质包括血栓素A₂参与血小板凝集,并具有血管内皮抗血栓形成作用;前列腺素传递胃粘膜保护机制,胃前列腺素E₂保护胃内壁;肾前列腺素E₂可对肾功能产生生理学影响;COX-2在正常情况下几乎不能被测出,而在炎症期间,其表达水平大幅度上升高达80倍,产生的前列腺素参与炎症过程^[2]。

基于对环氧合酶两种同功酶的研究,NSAIDs也随之分为三类:COX-1优势抑制剂、等势抑制剂、COX-2优势抑制剂。人们常用IC₅₀来表示抑制酶活性所需的药物浓度,即抑制50%酶活性所需的药物浓度。IC₅₀越高的药物其抑制酶活力的能力也就越低。人们把IC₅₀ COX-2/IC₅₀ COX-1的比值作为判断NSAIDs副作用的标准,比值越大则胃肠道副作用越大。如能完全抑制COX-2而不影响COX-1,称之为理想的NSAIDs。特异性NSAIDs要求IC₅₀ COX-2/IC₅₀ COX-1的比值为0.01或更低。目前把该比值>2定为COX-1优势抑制剂,它们包括:阿司匹林、扶他林、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、萘普生、炎痛喜康、氟联苯丙酸、抗炎酸、舒林酸等。该比值在≥0.2但≤2之间定为等势抑制剂,包括6-MNA, BF389,乙哌乙酸,二氧苯氧苯乙酸。该比值<0.2为COX-2优势抑制剂,包括NS-389、CGP28238、T-614、塞来昔布(西力葆)、万络。

由于选择性COX-2抑制剂是新一代的NSAIDs,它具有对酶特异性的抑制作用,并能产生

[收稿日期] 2002-10-14; [修回日期] 2003-02-17

[作者简介] 曹兰芳(1953-),女,硕士,儿科教授。主攻方向:小儿免疫、呼吸系统疾病。

抗炎、止痛效果,且不导致消化道溃疡、出血或影响血小板功能,前景令人鼓舞,但有关 COX-2 特异性

抑制药物西力葆与万络在儿科的临床应用还未见报道,值得大家关注^[3]。

表 1 COX-1 与 COX-2 的比较

酶	COX-1	COX-2
表达的组织	血小板、内皮细胞、胃、肾、平滑肌、大多数组织	前列腺、脑、活化的单核细胞及成纤维细胞,炎症期滑膜细胞,正在排卵的滤泡。可能在绝大多数被生长因子、细胞因子或激素刺激的组织表达
表达的范围	能增加 2~4 倍	能增加 10~80 倍
调节	基本的	可诱导的
同源性	与 COX-2 类似(75%)	与 COX-1 类似(75%)
糖皮质激素的作用	很少或无	抑制表达
酶的作用	看家基因,产生前列腺素来调节正常肾脏,胃肠功能及血管内环境的稳定	“炎症反应基因”,炎症时产生前列腺素,控制有丝分裂,其产生前列腺素参与细胞生长,并在调节排卵时起信号传递作用

2 NSAIDs 的临床应用原则及指征

近几年由于边缘学科的发展,小儿风湿病受到了人们的普遍关注,导致 NSAIDs 在儿科逐渐被应用于临床^[4],但由于其副作用较多,应用时存在许多问题,如 NSAIDs 在治疗小儿类风湿关节炎时,常常把它作为第一线药物,单独长期使用,导致许多病人停药后出现关节畸形,功能障碍^[5],因此了解 NSAIDs 的使用原则显得十分必要。

NSAIDs 的使用原则: 剂量个体化。应明确即使按体重给药,仍可因个体差异而使血中药物浓度各不相同。应结合临床对不同病人选择不同剂量。小剂量 NSAIDs 有退热止痛作用,而大剂量才有抗炎效果,因此必须明确治疗目的:止痛或抑制炎症,因后者剂量是前者的 3~4 倍。如无炎症或炎症较轻时可优先使用无抗炎作用的解热镇痛药,如扑热息痛等。同时需注意选用一种 NSAIDs,在足量使用 2~3 周后无效,再更换另一种,待有效后逐渐减量,疗效必须在使用恰当剂量后 6~8 周才能评价^[6]。不同时使用两种 NSAIDs,因疗效不增加,而副作用却更明显。在使用中,如有 2~3 种胃肠道危险因素存在,应加用预防溃疡病的药物;有一种肾脏危险因素时,选用合适的 NSAIDs,有两种以上肾脏危险因素时,避免使用 NSAIDs。在用 NSAIDs 时,注意与其他药物的相互作用,如 NSAIDs 可降低抗高血压制剂的降压作用;应用抗凝剂时避免同时服用阿司匹林;与洋地黄合用时应注意防止洋地黄中毒等。必须明确 NSAIDs 虽常作为治疗类风湿性关节炎的一线药物,能减轻临床症状和某些体征,但不能根治炎症,对类风湿性关节炎的免疫病理机

制无决定性影响,从而不能防止组织损伤、关节的破坏和畸形。

临床适应证: 风湿性疾病和慢性关节炎包括幼年型特发性关节炎(JIA)和强直性脊柱炎、反应性关节炎、赖特关节炎、银屑病关节炎、炎性肠病关节炎及继发于其它结缔组织病的关节疾病,如系统性红斑狼疮和白塞氏病等,其中最常应用的是幼年型特发性关节炎。NSAIDs 治疗特发性关节炎可减轻患病关节的疼痛、肿胀、晨僵等炎症症状,减轻关节局部和周身发热,改善关节功能,使加快的血沉减慢^[7],但不能改变 JIA 的活动性、疾病进展及其免疫反应造成的关节破坏和畸形。目前国内存在大量长期单独使用 NSAIDs 治疗 JIA,或频繁轮换使用一种或多种 NSAIDs,这些用法不仅达不到治愈的目的,而且会贻误病情,使患者失去宝贵的治疗时机,并带来许多药物副作用。有人认为:类风湿性关节炎病程初 18 个月或许是治疗的关键,在此期间,药物可以逆转或抑制疾病的进展^[8]。非风湿疾病:各种局灶性和全身性感染或炎症疾病引起的发热、肿胀和疼痛,在对原发病因进行抗感染治疗的同时,并用某种 NSAIDs 可促进病情改善和缩短病程。如牙龈炎、牙周炎、肺炎、上感、秋季腹泻、乙脑高热、急性菌痢等^[9]。如软组织风湿症,其主要表现为受累部位的疼痛、无力、发僵、局限性肿胀和活动受限等,有的症状可长期持续,如肌纤维组织炎、肌腱炎、腱鞘滑囊炎和腱鞘囊肿等,应用 NSAIDs 可达到对症处理的目的^[10]。痛性疾病:NSAIDs 因具有良好的镇痛与解热作用,目前越来越多 NSAIDs 应用于围术期。在手术前、中、后应用 NSAIDs 单次或重复给药,均可有效地减轻术后早期的轻、中度疼痛^[11]。另外,因某些原因引起的软组织(如肌肉、肌腱、韧带

等)拉伤、扭伤、挫伤和撕裂和偏头痛等^[12,13]。其它:预防血管栓塞性疾病,如川崎病^[14]和风湿热;痛经,芬必得+阿托品,效果明显;治疗小儿白日尿频,消炎痛每日1 mg/kg,分3次口服,疗程8~14 d。

虽然NSAIDs具有共同的抗炎、镇痛、解热、抗栓作用,但不同的药物其作用并非完全平衡,如小剂量消炎痛、阿司匹林退热效果佳,但抗炎则需加大剂量和延长疗程;又如双氯芬酸和阿西美辛,其镇痛剂量就已达到抗炎、解热作用。另则NSAIDs半衰期不同,疗效及不良反应也不同,因此在临床上应根据患儿不同情况,合理选用不同的NSAIDs。

总之,NSAIDs是一种解除肿胀、疼痛、高热的对症药物,在进行病因治疗的同时,选择NSAIDs应考虑:疗效确切,不良反应小,有良好的耐受性,质量保证,服用方便,价格合理。

3 NSAIDs的副作用及对策

尽管NSAIDs有显著的消炎止痛作用,但它的副作用也较多见,据报道NSAIDs占有报道药物相关副反应的1/3左右。这类药物对胃肠道、肝脏、肾脏、造血器官、皮肤、呼吸道和中枢神经系统均有不同程度的不良反应。小儿中常见的副反应有头痛、头晕、恶心呕吐、上消化道出血、十二指肠溃疡、尿少、肾、肝功能下降、水肿、视力模糊、多形红斑、支气管痉挛、血小板功能下降、骨髓抑制、骨折愈合延迟等,其中最常见的是胃肠道损害和肾功能影响^[15,16]。

3.1 胃肠道损害

自从20世纪70年代纤维内镜普遍应用于胃肠道的临床诊断以后,对NSAIDs所致的胃肠粘膜损伤的观察更加清楚,检出率比以往更加增高。张秋生等^[16]对104例小儿胃镜结果分析,发现NSAIDs诱发上消化道出血12例,其中10例无痛性出血中有8例与NSAIDs有关,占9.2%,因此他认为NSAIDs是小儿上消化道出血的重要诱因。国外作者^[17]于1991~1993年观察了344例服NSAIDs的患儿,发现其中57例出现腹痛占27.9%。在这组患儿中47例作胃镜检查,16例有阳性发现占34.0%;在未服NSAIDs组,14.6%患儿出现腹痛症状,其中14例作胃镜检查发现1例有阳性表现占7.1%。但随访3年,未发现1例因服NSAIDs而死于胃肠损伤。另一作者观察了32个年龄7.1±2.9岁患儿,每日服用萘普生糖浆10~20 mg/kg,分2次口服,连续4~8周,未见胃肠反应和肝、肾、皮肤等副反

应,可见小儿对NSAIDs的胃肠损伤较成人少见,可能与小儿用药时间较短有关。但在胃肠道损害的病人中,多数为胃粘膜炎症和糜烂,症状可轻可重。部分患者发生溃疡病,严重者可并发出血甚至穿孔,其发生机制是NSAIDs抑制了环氧化酶的活性,减少了内源性前列腺素的合成,而前列腺素通过抑制胃酸分泌和细胞保护作用达到防止有害物质损伤胃肠粘膜;另外NSAIDs可直接损伤胃肠粘膜,导致通透性增加;有些患者还可发生蛋白丢失性肠病。

在NSAIDs诱发胃肠病变的治疗措施中,最重要的是停止继续服用这类药物,1~2周后大部分可自然缓解。如并发溃疡或出血时,另加用抗溃疡、止血和保护胃肠粘膜药物,如每次加用前列腺素制剂-咪索前列醇(喜克溃)4 μg/kg,4次/日,饭前服用,疗效较为可靠;H₂受体拮抗剂对预防NSAIDs损伤胃肠粘膜的效果不甚满意,质子泵抑制剂疗效较好,尤其对那些已发生溃疡病但因病情需要仍需继续服用NSAIDs的,疗效较为可靠;其次硫糖铝和胶体枸橼酸铋也可起到减轻NSAIDs对胃肠粘膜的损伤作用。

3.2 肾脏的毒副作用

NSAIDs对肾脏有一定的刺激作用,可引起蛋白尿、血尿、管型尿等。尤其是非那西丁、扑热息痛、阿司匹林、氨基比林和安乃近等均有肾损害的报道,它们可引起急性肾间质肾炎、肾病综合征,但发生率很低,极少出现肾衰、氮质血症、肾乳头坏死,如正常使用则少见严重肾损害;滥用与成瘾则致肾衰。对那些原有肾功能不全、心衰、肝功能不全等患儿,更应注意其副反应^[18,19]。

另外,由于NSAIDs可干扰前列腺素介导的利尿激素作用和肾素释放、醛固酮分泌作用,导致钠重吸收、钾排泄增加等,因此几乎所有患儿都可产生水钠潴留,临床出现水肿占3%~5%。但NSAIDs对肾脏功能及水、电解质代谢的影响,停药后大多可恢复,预后良好^[19]。

3.3 其它

NSAIDs可引起多种血液系统损害,包括各种血细胞减少、缺乏和凝血机制障碍。粒细胞减少和再生障碍性贫血是较常见的,尤消炎痛和保泰松致粒细胞减少和再生障碍性贫血更多见;萘普生可致溶血性贫血。由于NSAIDs干扰了血小板前列腺素合成而降低了血小板粘附,其中阿司匹林抗凝作用持久,其它NSAIDs抗凝作用短暂。NSAIDs在精神神经系统可出现耳鸣、注意力丧失与幻觉,偶尔抑郁、欣快、视力模糊。据报道,口服消炎痛患儿近10%出现头痛等中枢神经系统症状,其它NSAIDs

的发生率 < 5 %。大剂量阿司匹林可引起水杨酸综合征,表现为眩晕、耳鸣、呕吐,由于刺激呼吸中枢,可因通气过度而致呼吸性碱中毒。有人曾报道^[20]因误服小儿布洛芬而出现惊厥、代谢性酸中毒。另外,NSAIDs 还可出现过敏性皮疹、过敏性哮喘,甚至引起骨破坏,骨折愈合延迟。

表 2 小儿应用 NSAIDs 的相关毒性^[21]

	胃肠道刺激	消化性溃疡	中枢神经系统	耳鸣	肝炎	哮喘	肾功能	骨髓
阿司匹林	+++	++	+	+++	++	++	+	--
布洛芬	+	+	±	+	+	+	+	
萘普生	++	++	+	+	+	+	+	+
消炎痛	++++	+++	++++	+	+	+	++	+
扶他林	+	+	+	±	+	+	+	+

综上所述,由于 NSAIDs 抑制了 COX,从而抑制了炎症介质前列腺素的产生,取得了较为明显的解热、镇痛、抗炎、抗栓等作用,尤其是 COX-2 特异性抑制剂的产生,更开阔了它的应用前景,但仍不能忽视它较为多见的副作用。尽管有关 NSAIDs 副作用的报道在小儿较少,但仍需严格掌握应用指征,注意剂量范围及疗程,尤其和许多药物如利尿剂、氨甲喋呤、类固醇激素等同时应用,更需谨慎。

[参 考 文 献]

[1] David L, Dewitt D, Elizabeth A, et al. PGH synthase isoenzyme selectivity: the potential for safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. Am J Med, 1993, 95(Suppl 2A): 40-44s.

[2] Crofford L. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions [J]. J Rheumatol, 1997, 24(Suppl 49): 15-19.

[3] Honkanen V, Lahdenne P. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol [J]. Paediatr Drugs, 2001, 3(11): 817-858.

[4] De Silva B, Banney L, Uttley W, et al. Pseudoporphyria and nonsteroidal anti-inflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis [J]. Pediatr Dermatol, 2001, 17(6): 480-483.

[5] Ailioaie C, Lupusoru - Ailioaie LM. Antirheumatic effects of first-line agents in the treatment of juvenile chronic arthritis [J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 1997, 101(3-4): 134-138.

[6] Principi N. Guidelines for the therapeutic use of NSAIDs in pediatric [J]. Minerva Pediatr, 1997, 49(9): 379-386.

[7] Randy Q, Cron D, Seema S, et al. Current treatment by united states and Canadian pediatric rheumatologists [J]. J Rheumatol, 1999, 26(8): 2036-2038.

[8] 谢宝官. 非甾体抗炎药物的合理使用 [J]. 解放军医学情报, 1995, 9(6): 288-290.

[9] 王素如, 亢福顺, 晏媛. 消炎痛在儿科疾病中的应用 [J]. 广西医学, 1998, 2(3): 47.

[10] Girschick HJ, Seyberth HW, Huppertz HI. Treatment of childhood hypophosphatasia with nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. Bone, 1999, 25(5): 603-607.

[11] Joseph D, Tobias MD. Weak analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of children with acute pain [J]. Pediatr Clin North Am, 2000, 47(3): 527-543.

[12] Wasiewski WW. Preventive therapy in pediatric migraine [J]. J Child Neurol, 2001, 16(2): 71-78.

[13] Tobias JD. Weak analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of children with acute pain [J]. Pediatr Clin North Am, 2000, 47(3): 527-543.

[14] Cammu F, Vande Velde A, Vanler sherghie C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol in children [J]. Acta Anaesthesiol Belg, 2001, 52(1): 13-20.

[15] Scheiman JM. Preventing NSAID toxicity to the upper gastrointestinal tract [J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 1999, 2(4): 205-213.

[16] 张秋生, 吴子刚, 容恩妮, 等. 儿童胃镜检查 104 例临床分析 [J]. 中国内镜杂志, 2000, 6(1): 29-30.

[17] Dowd JE, Cimaz R, Fink CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children [J]. Arthr Rheum, 1995, 38(9): 1225-1231.

[18] Pospishil YO, Antonovych TM. NSAIDs associated nephropathy [J]. Pol J Pathol, 1998, 49(1): 35-39.

[19] Cuzzolin L, Dalcere M, Fanos V. NSAIDs-induced nephrotoxicity from the fetus to the child [J]. Drug Saf, 2001, 24(1): 9-18.

[20] Oker EE, Hermann L, Baum CR, et al. Serious toxicity in a young child due to ibuprofen [J]. Acad Emerg Med, 2000, 7(7): 821-823.

[21] Keenan GF, Giannini EH, Athreya BH. Antiinflammatory drug use in children with juvenile rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 1995, 22(6): 1149-1151.

(本文编辑: 吉耕中)