

儿科常用退热药的国内外研究进展

郭素香¹ 综述,程燕² 审校

(1. 天津中医药大学,天津 300193; 2. 天津中医药大学第二附属医院儿科,天津 300150)

[中图分类号] R96 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)06-0759-03

发热是一种炎性反应的临床表现,这种炎性反应是细胞因子所介导的机体防御机制产生的。发热对人体有一定的伤害,尤其是儿童,其神经系统发育不完善,对体温的调节能力有限,容易引起良性热惊厥、癫痫发作、心动过速等诸多不适,有时还使感染创伤的炎症加重,40℃以上显著高热还可以导致永久性脑损伤。所以当明确诊断后,退热药的使用也有重要的意义。现就国内外对发热的相关机制及退热药的药理作用的研究综述如下。

1 发热的病理机制

各种外源性致热原通过宿主炎性细胞导致内源性致热源产生。内源性致热原即细胞因子、肿瘤坏死因子和干扰素-α,在10~15 min内即可使体温升高;外源性致热原所引起的发热是一个延迟发生的过程。内源性致热原细胞因子直接刺激下丘脑产生前列腺素E₂(PGE₂),PGE₂影响体温调定点使之发生变化,然后通过神经元传导至外周导致产热增加和散热不良,机体核心体温升高^[1]。

环氧化酶(COX)是花生四烯酸转化为PG的关键限速酶,存在两种同工酶:COX1和COX2。前者主要存在于血管、胃等组织中,参与血管舒缩、血小板聚集、胃黏膜血流、胃粘液分泌及肾功能的调节;后者催化花生四烯酸生成PGs,此外损伤因子诱导的各种细胞因子也可以诱导COX2的表达,增加PGs的合成。所以COX2抑制剂除了具有退热作用外,具有更明显的抗炎特性,对中枢神经系统介导的疼痛也更有效,并且其不良反应也较少。

2 国内外常用退热药

退热剂的机制在于抑制COX的生物合成,减少

大脑前列腺素的合成,使体温调定点降至正常水平,分为非选择性COX抑制药和选择性COX2抑制药。目前国内外临床常见退热剂如下:阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、尼美舒利、萘普生等。

2.1 阿司匹林(aspirin)

又名乙酰水杨酸,主要在胃肠道吸收,吸收后迅速被水解为水杨酸,发挥药理作用。水杨酸的血浆蛋白结合率为80%~90%,升高的pH值有利于其吸收,但是碱化的尿液加速其排泄。小剂量水杨酸化合物的半衰期为2~3 h。目前认为它主要通过抑制COX的合成,从而抑制花生四烯酸向PGE₂的转化。阿司匹林同时具有抗炎的作用,能更明显地降低那些伴有明显炎症的发热患者的体温^[2]。所以对某些发热并兼有明显炎症的患者能使堵塞的咽鼓管再通或使吞咽通畅^[3]。副作用主要是严重的胃肠道反应及发现水杨酸盐类与瑞氏综合症的发病率有密切关系,目前阿司匹林在儿科主要用于风湿热引发的关节炎以及其他胶原血管病。

注射用赖氨匹林(来比林)为乙酰水杨酸和赖氨酸的复合盐,水中溶解度好,pH值5~6,适合于配伍注射剂合用。其作用机制与阿司匹林一致^[4]。来比林含有人体必需氨基酸,具有促进组织修复,增进神经细胞代谢,提高中枢神经组织活力,改善组织缺氧等作用,同时避免了口服乙酰水杨酸对胃肠道的刺激及儿童服药困难的缺点。它退热快,效果确定,明显优于复方氨基比林^[5]。

2.2 对乙酰氨基酚(acetaminophen)

又名N-乙酰-对-氨基酚,非选择性环氧化酶抑制剂,解热镇痛的作用与阿司匹林一样,但不具备阿司匹林抗炎的作用,因为它能抑制大脑前列腺素的合成,但是对外周前列腺素的合成无明显作用^[6]。它在肠道几乎完全被吸收,血浆蛋白结合率为50%,其代谢产物N-乙酰基-对位-苯并醌亚胺具有

[收稿日期]2008-05-05;[修回日期]2008-09-15
[作者简介]郭素香,硕士研究生。主攻方向:中西医结合儿科,呼吸系统疾病、消化系统疾病。

很高的活性,并被谷胱甘肽脱氨基。在对乙酰氨基酚中毒剂量下,这种代谢产物蓄积并可引起肝坏死。其不良反应包括严重的超敏反应及轻度的胃肠道不适。国外有报道^[7~9]对乙酰氨基酚减弱疟原虫从血液的清除,美国儿科研究会传染病委员会建议伤寒发热的患儿应避免使用一切退热剂。此外对乙酰氨基酚对于新生儿以及小婴儿也缺乏疗效,尤其是在多次给药以后更有可能生成具有肝细胞损害作用的活性中间代谢产物。因为儿童的葡萄糖醛酸结合系统不完善,但是他们的硫酸化代谢途径较大龄儿童发生的几率高,并成为主要的代谢途径。

2.3 布洛芬 (ibuprofen)

布洛芬是芳基丙酸衍生物,因其良好的解热、镇痛、抗炎作用而得到广泛的应用。口服吸收迅速,45~90 min 达峰值,T_{1/2} 约为 1.9 h,最大退热时间为 183 min,对 3 个月到 12 岁的儿童有确切的退热作用,比对乙酰氨基酚作用更快,体温下降更明显和维持时间更长^[10]。与血浆蛋白的结合率极大,具有浓度依赖性,当剂量大于 600 mg 时,血液中非结合药物增加,导致布洛芬清除率的增加和药物吸收量(AUC)的减少。布洛芬主要以葡萄糖醛酸结合代谢物的形式从尿液中排泄,其共轭产物的排泄与肾功能有关,肾脏疾病的终末期会引起其共轭产物的蓄积。肝脏疾病和纤维囊性病也会改变布洛芬的动力学分布^[11]。现已经证明布洛芬的血药浓度与镇痛、退热作用有相关性。布洛芬退热一般单独使用或联合对乙酰氨基酚。临床证明布洛芬的退热作用优于对乙酰氨基酚^[12,13],二者均无明显不良事件,无论是在小年龄组(<2岁)还是在大年龄组(2~12岁),但是不良事件更容易发生在小年龄组。从实验结果来看,布洛芬组的不良事件发生率略高于对乙酰氨基酚组(小年龄组:17.6% vs 15.0%;大年龄组:11.9% vs 10.7%),但是两者的实际区别无太大的临床意义^[14]。布洛芬服用剂量 6~7 mg/kg 的疗效等效于阿司匹林 10~15 mg/kg 或者对乙酰氨基酚 8~12 mg/kg,当其剂量达到 10 mg/kg 时功效等价于对乙酰氨基酚 12.5 mg/kg,并且持续时间比对乙酰氨基酚长。尽管目前临床很多医生采用对乙酰氨基酚和布洛芬联合交替使用的方法退热,但并没有科学依据支持这种做法的安全性及优于单一用药的有效性^[15]。布洛芬可引起肾脏损害,对伴有有效血容量减少的患儿和肾功能障碍者慎用^[3]。王爱玲等^[16]研究发现布洛芬组退热总有效率及体温复升率较对乙酰氨基酚组差异均有显著性,说明布洛芬退热作用迅速而强大,维持时间长,体温复升率低。

2.4 尼美舒利 (nimesulide)

N-4 硝基-2 苯氧基苯基甲磺酰胺,选择性抑制 COX-2 非甾体抗炎药,有很弱的前列腺素的合成的抑制作用,同时具有抑制白细胞功能的作用。口服后 1~4 h 达到最大血药浓度,既有口服剂型也有栓剂。其代谢物为 4-羟基衍生物,80% 经肾脏排泄。它具有良好的解热、镇痛、抗炎的活性,这使它尤其适用于儿科常见的炎症伴有发热的情况。其退热疗效并不明显优于布洛芬和对乙酰氨基酚,但是它每日服用的频率较少,胃肠道不良反应、皮疹发生率仅为 5%~10%,虽然关于尼美舒利的急性肝衰和肾毒性在成人已有报道,但是关于儿科短期应用的相关报道并未出现^[17]。此外有服用尼美舒利引起多灶性固定性药疹的相关报道^[18]。

2.5 其他退热剂

萘普生(naproxen)属丙酸衍生物,具有明显的解热、抗炎、抗风湿的作用,剂量为 5~10 mg/kg,2 次/d。口服吸收迅速而完全,给药后 2~4 h 血浆浓度达峰值,T_{1/2} 为 13~14 h,约 95% 自尿中以原形及代谢产物排出。萘普生起效略慢于赖氨匹林,但是两者疗效相似,并且维持疗效时间长于后者,并且赖氨匹林有阿司匹林的不良反应如出汗多、价格贵,而萘普生不良反应少,无明显胃肠道刺激症状,对血液未见明显影响及严重过敏反应,解热作用和缓,无大量出汗不良反应^[19]。

3 总结

解热剂的使用现在很泛滥,而且这种趋势还在继续发展,但临床上解热剂并没有完全发挥其所有的药理作用,例如抗炎的作用。研究显示,解热药主要被用作退热,而很少用来镇痛^[20]。非甾体类抗炎药由于其抑制前列腺素合成的作用,能诱发急性肾功能衰竭。有研究报道在 20 个月里,7 名儿童接受布洛芬治疗剂量(每日 11.5~32 mg/kg)治疗 1~3 d,就导致了急性肾功能衰竭,最大血清肌酐清除率 180~650 $\mu\text{mL/L}$ 。但是停药 3~9 d 后所有的患儿的肌酐清除率都恢复正常水平^[14]。其他肾损害还包括间质性肾炎。所以非甾体类抗炎药在中度的血容量不足的情况下使用,存在一定的危险性^[21]。

[参 考 文 献]

- [1] Nelson WE, Behrman RE, Kliegman R, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics [M]. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996, 1002-1003.

[2] Insel PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout[M].//Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman AG. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York:McGraw-Hill Companies, Inc, 1998, 617-657.

[3] 叶清,彭六保. 小儿常用解热药及其合理应用[J]. 中国医师杂志, 2002, 4(10):1154-1155.

[4] 胡皓夫. 发热的概念与解热、抗炎免疫药的临床应用[J]. 中国实用儿科杂志, 1999, 14(6):371.

[5] 许彩娟. 来比林治疗小儿发热 80 例临床疗效观察[J]. 海南医学, 2007, 18(5):54.

[6] Laurence DR, Bennett PN. Arthritis and anti-inflammatory drugs [M].// Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ. Clinical Pharmacology. 7th ed. New York:Churchill Livingstone, 1996, 211-228.

[7] Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, Aladjem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage[J]. Eur J Pediatr, 1993, 152(9):747-749.

[8] Peter G. Salmonella infections[M].// American Acadmy of Pediatrics. Red Book:Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1997, 462-468.

[9] Gomez HF, Cleary TG. Salmonella[M].// Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases[M]. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998, 1321-334.

[10] 原大坤,王耀平. 布洛芬和扑热息痛的临床应用效果和安全性比较[J]. 国外医学儿科学分册, 2002, 29(1):55.

[11] Alexopoulos E. Drug-induced acute interstitial nephritis[J]. Ren Fail, 1998, 20(6):809-819.

[12] McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever[J]. Arch Dis Child, 1996, 74(2):164-167.

[13] Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on the efficacy and comfort in children with fever[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1997, 51(5):367-371.

[14] Ashraf E, Ford L, Geetha R. Cooper S. Safety profile of ibuprofen suspension in young children[J]. Inflammopharmacology, 1999, 7(3):219-225.

[15] Chandra J, Bhatnagar SK. Antipyretics in children[J]. Indian J Pediatr, 2002, 69(1):69-74.

[16] 王爱玲,赵青华,王雪静. 小儿常用退热药物的临床疗效[J]. 新四军医学大学学报, 2007, 28(6):499.

[17] Ulukol B, Köksal Y, Cin S. Assessment of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen and nimesulide in children with upper respiratory tract infections[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1999, 55(9):615-618.

[18] Rallis E, Stavropoulou E, Paraskevopoulos I. Nimesulide-induced, multifocal, urticarial fixed drug eruption confirmed by oral provocation test[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008, 74(4):403-404.

[19] 霍习敏,梁银素,胡岩. 蔡普生治疗小儿发热 100 例[J]. 中国新药与临床杂志, 1999, 18(5):325-326.

[20] Maison P, Guillemot D, Vauzelle-Kervroëdan F, Balkau B, Sermet C, Thibult N, et al. Trends in aspirin, paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drug use in children between 1981 and 1992 in France[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1998, 54(8):659-664.

[21] Ulinski T, Guigonis V, Dunan O, Bensman A. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. Eur J Pediatr, 2004, 163(3):148-150.

(本文编辑: 吉耕中)

· 消息 ·

2009 中国儿肾中青年学者论坛征文通知

2008 年 11 月中华医学会儿科学分会肾脏病学组在西安会议讨论制定了儿童常见肾脏病的诊疗指南。为了在我国儿科临床更好地学习、实施这些诊治指南,并为我国儿科肾脏病学中青年学者提供学术交流的讲台,湖南省小儿肾脏病临床中心、中南大学湘雅二医院小儿肾脏病研究室与海南省人民医院儿童医学中心联合将于 2009 年 4 月 22 日至 26 日在海南省三亚市举办 2009 中国儿肾中青年学者论坛。会议主题为“解读指南,规范临床”。会议内容:(1)邀请国内儿童常见肾脏病诊疗指南的起草专家蒋小云、夏正坤、丁洁、徐虹、黄松明、易著文、周建华等教授就以下内容:①激素敏感性肾病综合征;②激素耐药性肾病综合征;③IgA 肾病;④泌尿道感染;⑤紫癜性肾炎;⑥狼疮性肾炎;⑦乙肝病毒相关性肾炎作指南解读。(2)邀请知名儿科肾脏病专家杨霁云、陈述枚、魏珉、赵孟准、向伟教授作学术讲演。(3)进行儿肾中青年学者学术交流。

为了让广大儿科同仁参加此次学术盛会,特向全国儿科同仁征文。征文内容包括儿科肾脏病相关的科研论著、临床研究、循证研究、病例报告、综述等。请于 2009 年 3 月 31 日前将 800 字以内的摘要以 Word 文档发至下列邮箱。联系人:中南大学湘雅二医院小儿肾脏病研究室易著文,E-mail:yizhuwen@yahoo.com.cn 联系电话:0731-5292170 地址:湖南省长沙市人民中路 86 号湘雅二医院小儿肾脏病研究室 邮编:410011。

热诚欢迎全国同仁积极投稿。

2009 中国儿肾中青年学者论坛组委会
2008 年 11 月 1 日