

· 述 评 ·

中西医非甾体类抗炎药物的研究现状及发展趋势

张洪泉

非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是临床上常用的解热镇痛抗炎药, 广泛应用于风湿性疾病、慢性性关节炎以及各种原因导致的发热、痛性疾病, 还可预防心肌梗死和缺血性脑血管意外发生。随着此类药物抗炎机制和不良反应的研究深入以及前列腺素 (PGs) 合成酶异构体的发现, 选择性环氧合酶-2 (COX-2) 抑制剂因其胃肠道、肾脏和血液的不良反应较少而成为目前人们研究的热点, 并已开始应用于临床。同时近年来, 中药的抗炎免疫作用也受到了广泛关注, 临床及实验证实很多中药具有较好的抗炎作用, 且多无严重的毒副作用。

经典的非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药均具有消炎、止痛、退热作用。其消炎特性主要通过抑制 PGs 合成而产生, 同时 NSAIDs 的止痛效果又促进了其消炎作用, 因为发炎组织形成的 PGs 会降低受体痛觉阈值。NSAIDs 可能通过外围、中枢两种机制减轻疼痛。外围止痛机制在于其作用于大脑及中枢以外的神经系统, 这类止痛效果被认为通过抑制 PGs 合成引起, 因为 PGs 可使外围疼痛受体对痛觉刺激更为敏感, 因此通过抑制 PGs 合成, 可以减少外围神经系统传递的痛觉信号; 而中枢止痛机制则直接作用于大脑中枢的疼痛过程, 很多的证据表明 NSAIDs 可抑制中枢的唤醒反应, 从而减轻炎症性疼痛。此外, NSAIDs 同样是通过抑制作用于大脑温度调节中枢的 PGs 发挥退热作用的。由于 COX 是 PGs 合成的限速酶, 现研究发现 NSAIDs 发挥作用的分子机制就在于抑制了 COX 的活性, 且根据其 COX 作用的选择性可分为非选择性 COX 抑制剂和选择性 COX-2 抑制剂。

水杨酸类是应用最早的非选择性 COX 抑制剂, 其中阿司匹林 (aspirin) 最具代表性。其对 COX-1 和 COX-2 的抑制作用基本相当, 具有较强的解热镇痛及抗风湿作用, 还可通过减少血小板中 TXA₂ 的生成达到抗凝作用。短期应用时不良反应较轻, 但长期应用不良反应多且较重。另外还有苯胺类 (对乙酰氨基酚, 又名扑热息痛, 其解热镇痛作用与阿司匹林相似, 但无明显的抗炎作用, 主要用于退热和镇痛)、吡唑基和茛基乙酸类 (吡唑美辛即消炎痛, 其抗炎作用比阿司匹林强 10~40 倍, 有显著抗炎及解热作用, 对炎性疼痛有明显镇痛效果, 但不良反应较多)、芳基丙酸类 (布洛芬)、烯醇类、吡唑酮类等等。但

均因其抑制了 COX-1 的活性而产生胃肠道毒性等不良反应, 这在一定程度上限制了它们的使用。

为此, 近年来选择性的 COX-2 抑制药相继出现, 如尼美舒利、美洛昔康、塞米昔布、罗非昔布、蔡丁美酮等, 由于它们对 COX-2 高度选择性的抑制, 其不良反应明显低于非选择性 COX 抑制剂, 同时抗炎作用还得到增强。

另外, 一些 NSAIDs 前体药物、加宽干扰炎症反应环节的药物和抑制炎症反应其他环节的药物也相继问世, 这些均充分说明 NSAIDs 具有广阔的研究发展。

尽管 COX-2 抑制剂的开发研究仍存在争议, 但改良传统的 NSAIDs 一定时期内肯定在抗炎镇痛领域占有重要地位。且最新研究还发现 NSAIDs 对多种肿瘤有拮抗作用, 它不但可以诱导肿瘤细胞凋亡, 对肿瘤的侵袭和转移也具有抑制作用。

因此, 随着研究工作的深入, NSAIDs 将不仅在抗炎镇痛方面逐步完善, 其应用范围也必将向其他领域推进。

传统的抗炎中药

现今的抗炎药在中医学认为即以祛除风寒邪、解除痹痛为主要功效的药物, 又称其为祛风湿药。近现代研究认为抗炎、镇痛、抑制异常的免疫反应是它们共同的药理学基础, 此外对心血管系统的作用、抗血小板聚集作用、抗肿瘤、抗生育作用等是其药理作用研究的新发展。

目前较常用的主要有三类: 祛风湿散寒药, 如: 独活, 具有祛风除湿、止痛舒筋活血、宣通百脉等功效; 川乌, 可祛风除湿、温经止痛; 雷公藤, 可祛风除湿、消肿止痛、活血通络、杀虫解毒。祛风湿清热药: 秦艽, 具有祛风湿、止痹痛、退虚热、清湿热、利小便等功效; 豨莶草, 可祛风除湿、通经活络、清热解毒; 防己, 具有祛风除湿、行气止痛、增加冠脉流量、抗心肌缺血、抗心律失常等功效。祛风湿强筋骨药: 五加皮, 可祛风湿、益肝肾、强筋骨。同时还有很多祛风湿方药如独活寄生汤、大活络丹等。

由于中药是我国人民几千年来与疾病作斗争的智慧结晶, 且多无明显毒副作用, 人们愈来愈重视从天然药物中开发抗炎药物, 用现代科学方法研究中药的抗炎机理与临床应用乃是当今世界上新药开发的热点。

综上所述, 以 NSAIDs 为代表的西药和传统的抗炎中药都有着较好的发展趋势和较高的研究价值, 随着分子生物学等现代药理学研究技术的广泛运用, 抗炎药物的研究开发必将呈现出更为广阔的美好前景。

作者单位: 扬州大学医药研究所 (江苏 225001)

Tel: 0514-7978821, E-mail: lixin2001@sohu.com

(收稿: 2004-07-12 修回: 2004-09-03)