

第十九章

镇 痛 药

analgesics

概述

疼痛：刺痛；灼痛；内脏痛和躯体深部痛

镇痛药：一类通过激动中枢神经系统特定部位的**阿片受体**(opioid receptor)，产生镇痛作用，并同时缓解疼痛引起的不愉快情绪的药物。

阿片类镇痛药；麻醉性镇痛药；成瘾性镇痛药

第一节 阿片生物碱类



一、吗啡 (morphine) 类

【构效关系】

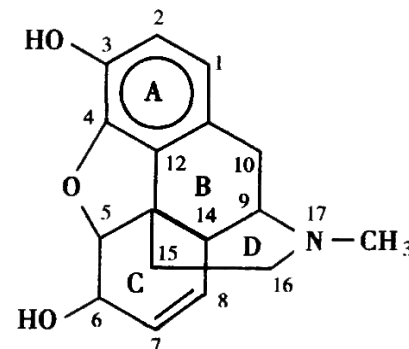
吗啡的分子结构由4部分组成：

1. 基本骨架是以**A、B、C、D**环构成的氢化菲核；

2. 环**B**与环**D**的稠合。这两部分组成吗啡的镇痛作用的基本化学结构：**γ-苯基-N**甲基哌啶。

3. 连接环**A**与环**C**的氧桥。此结构破坏则形成去水吗啡，失去其镇痛效应而产生催吐作用。

4. 环**A**上的一个酚羟基与环**C**上的醇羟基。



吗啡及其衍生物的构效关系

药 名	取代部位和取代基团					
	3	6	17	14	7和8	效应特点
吗啡	-OH	-OH	-CH ₃	-	双键	激动药
可待因	-OCH ₃	-OH	-CH ₃	-	双键	激动药
海洛因	-OCOCH ₃	⁻ OCOCH ₃	-CH ₃	-	双键	激动药
纳洛酮	-OH	=O	⁻ CH ₂ CH=CH ₂	-OH	单键	拮抗药
烯丙吗啡	-OH	-OH	⁻ CH ₂ CH=CH ₂	-	单键	部分激动药

【体内过程】

吸收： 胃肠黏膜、鼻黏膜、肺

po: F 低； **sc、im**吸收好，30min生效

分布： 1/3与血浆蛋白结合；可通过胎盘

代谢： 肝，60%~70%与葡萄糖醛酸结合

排泄： 大部分自肾排，小量自乳汁、胆汁排
血浆 $t_{1/2}$ 为2.5~3.5 h



【药理作用】

1、中枢神经系统

(1) 抑制作用 三镇一抑制

镇痛：强大，对各种疼痛有效

镇静：

消除紧张/恐惧/焦虑/欣快

镇咳：

呼吸抑制

抑制呼吸

小剂量：呼吸变慢而深

大剂量：呼吸慢而浅，致死主因

机制：作用于脑干臂旁核的阿片受体，
降低中枢对CO₂的敏感性，
抑制延髓脑桥呼吸调整中枢

抢救：人工呼吸、给氧；给纳洛酮

【药理作用】

1. 中枢神经系统

(2)兴奋 { 催吐: (+)CTZ
缩瞳: 中脑盖前核
中毒指征: 针尖样瞳孔

2. 平滑肌（兴奋）

兴奋胃肠道平滑肌和括约肌

肠管张力↑，胃肠蠕动↓ → 便秘、止泻

兴奋胆囊括约肌 → 胆囊压力↑ → 胆绞痛

2. 平滑肌（兴奋）

降低子宫对催产素敏感性 → 产程延长

兴奋膀胱括约肌 → 尿潴留

大剂量兴奋支气管平滑肌 → 诱发/加重哮喘

3. 心血管系统

扩张血管 → 直立性低血压

颅内血管扩张 → 颅内压↑

机制：

- ①促组胺释放
- ②降低中枢交感张力
- ③抑制呼吸→升高体内CO₂

4. 其他

(1) 抑制免疫

(一) 淋巴C增殖

(一) HIV蛋白诱导的免疫反应



(2) 促组胺释放 → 扩张皮肤血管 → 脸、颈、胸前皮肤发红

【作用机制】

1962年，邹冈发现作用部位在中枢

1973年，提出并证实阿片受体

1974年，受体分离，找到其拮抗药

脑内存在相应的**内源性配体**，发现脑啡肽、内啡肽、强啡肽等

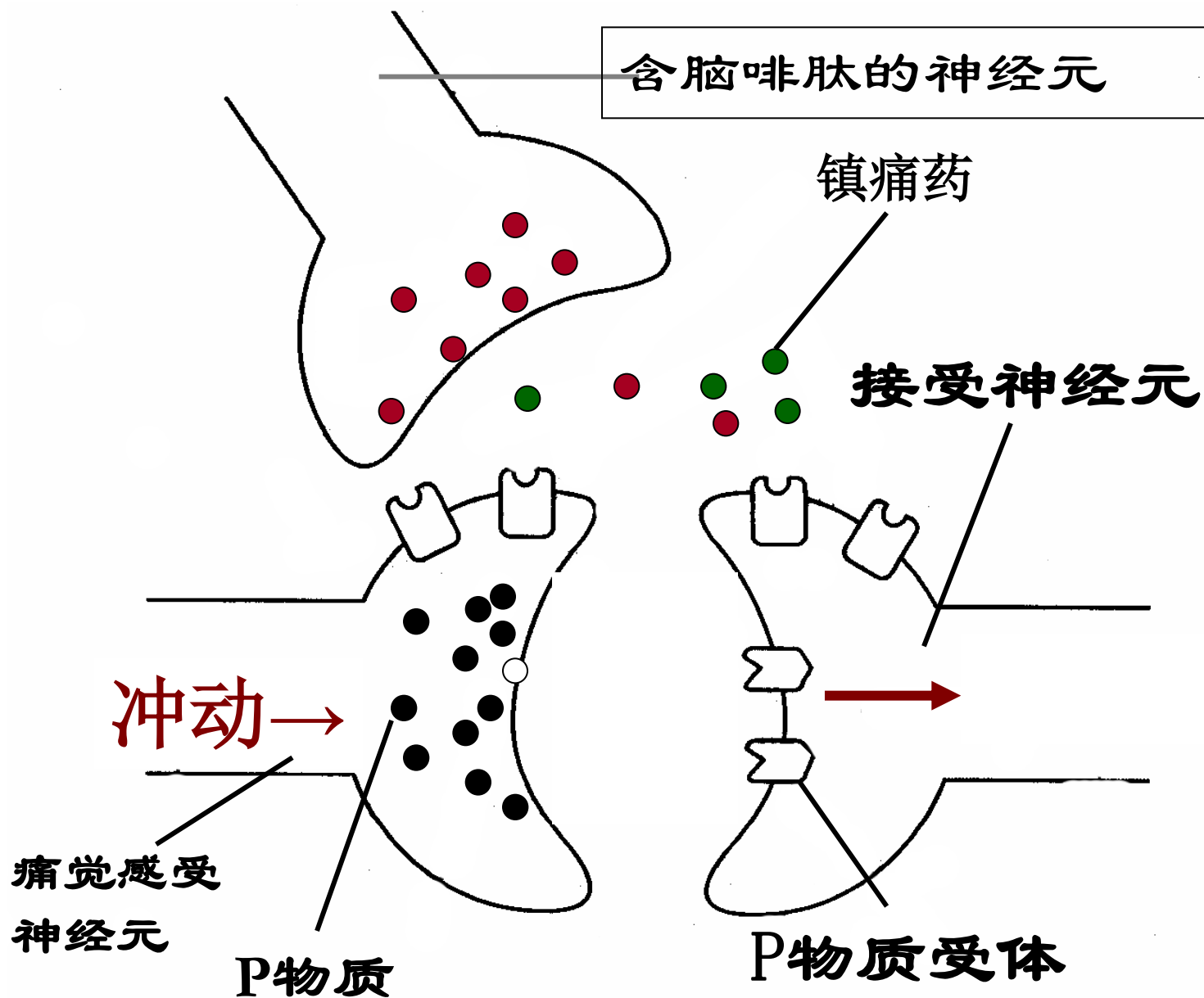
【作用机制】

- 内源性抗痛系统

- 脑啡肽N元 $\xrightarrow{\text{释放}}$ 阿片肽 $\xrightarrow{(+)}$ 阿片受体

- 机制：吗啡与不同脑区的阿片受体结合，模拟内阿片肽，阻断痛觉传导，产生中枢性镇痛作用

作用机制示意图



★ (+)脊髓胶质区、丘脑内侧、脑室及导水管周围灰质阿片R
→ 镇痛

(+) 边缘系统、蓝斑核阿片R
→ 镇静、欣快

(+)中脑盖前核阿片R
→ 缩瞳

(+)延脑孤束核阿片R
→ 镇咳、呼吸抑制

阿片肽及药物对各型阿片受体的影响

药物	阿片受体亚型		
	μ	δ	κ
阿片肽			
β -内啡肽	+++	+++	++
激动药	+		
吗啡	+++		+
部分激动药	++		
喷他佐辛	P	+	++
拮抗药			
纳洛酮	---	-	--



【临床应用】

1. 镇痛：各种剧痛

胆绞痛、肾绞痛等需与解痉药合用；心肌梗死引起的疼痛，血压不低可使用

2. 心源性哮喘

3. 止泻：用阿片酊或复方樟脑酊

急慢性消耗性腹泻

细菌感染者同时应用抗生素

治疗心源性哮喘的机制

- ①扩血管，降低外周阻力
- ②镇静，消除患者紧张情绪，降低氧耗
- ③抑制呼吸，降低呼吸中枢对 CO_2 的敏感性，缓解急促的浅表呼吸

注意：休克、昏迷及严重肺功能不全者禁用

【不良反应】

1. 一般反应

恶心、呕吐、便秘、排尿困难、胆绞痛、呼吸抑制、嗜睡等

2. 耐受性及成瘾性

①精神依赖性

②生理依赖性——戒断综合征

机制：

1. 与神经组织对吗啡产生的适应有关

2. 阿片受体去敏感

3. 与受体内陷、受体下调有关

 **与 μ 受体有关**

成瘾的治疗

★ 脱瘾

替代疗法：美沙酮**或**二氢埃托啡

抑制蓝斑核放电：可乐定

对症治疗：止痛、止泻...

康复治疗

纳曲酮

3. 急性中毒

表现：昏迷、呼吸抑制

瞳孔极度缩小，BP ↓



致死原因

救治：

人工呼吸，吸氧

药物：尼可刹米，纳洛酮

【禁忌证】

- 1.诊断未明确的急腹痛**
- 2.分娩止痛、哺乳期妇女止痛**
- 3.支气管哮喘、肺源性心脏病**
- 4.颅脑损伤及颅内压升高患者**
- 5.肝功能严重减退**

二、可待因（codeine，甲基吗啡）

作用：

镇痛=1/12吗啡，镇咳 =吗啡1/4，

镇静弱，抑制呼吸轻

用途： 中枢性镇咳、中等程度疼痛

注意： 可致依赖性

第二节 人工合成的阿片类镇痛药

哌替啶 (pethidine, 度冷丁, dolantin)

【体内过程】

注射用药

血浆蛋白结合率**60%**

$t_{1/2}$ 约为**3h**

肝代谢成哌替啶酸和**去甲哌替啶**，经肾排出



【药理作用】

1. 中枢神经系统

镇痛＝吗啡的 $1/10 \sim 1/7$ ；持续2~4h

镇静、欣快、抑呼吸、扩血管、

呕吐 \approx 吗啡

不缩瞳、不止咳

【药理作用】

2.平滑肌兴奋（弱、短）

少尿潴留、便秘；

无止泻，无产程延长

3.心血管系统

【临床应用】

- 1. 镇痛 替代吗啡**
- 2. 心源性哮喘**
- 3. 麻醉前给药和人工冬眠**

【不良反应】

治疗量：似吗啡

大量：呼吸抑制

偶震颤、肌痉挛、
反射亢进→惊厥



**小量
地西泮**

久用：耐受性，成瘾性

芬太尼 (fentanyl)

激动 μ 受体, 强、快、短;

麻醉辅助用药, 静脉复合麻醉

+ 氟哌利多——神经阻滞镇痛

美沙酮 (methadone)

口服与注射同样有效；

作用与吗啡相似，主要是 μ 受体激动药，临床可用于镇痛；

其耐受性、依赖性产生较慢且易于治疗，
故临床常用于脱毒

喷他佐辛

(pentazocine, 镇痛新)

阿片受体的部分激动药，

激动 κ 受体，拮抗 μ 受体，故不易产生药物
依赖性；

药理作用与吗啡相似而较弱；

对心血管作用与吗啡不同，

大剂量可使心率加快，血压升高。

适用于各种慢性疼痛

曲马多(tramadol)

镇痛 = $1/3$ 吗啡；镇咳 = $1/2$ 可待因
抑呼吸弱，**无明显**胃肠、心血管作用
适于中度以上疼痛；久用成瘾

布桂嗪(bcinnazine, 强痛定)

镇痛 $\approx 1/3$ 吗啡；用于偏头痛、晚期癌痛等；
有一定成瘾性

第三节 阿片受体拮抗剂

纳洛酮 (naloxone)

纳曲酮 (naltrexone)

本身无明显药理效应及毒性

拮抗阿片受体, (一) $\mu > \kappa > \delta$

纳洛酮 (naloxone)

用于:

1. 解救阿片类急性中毒0.4-0.8mg
2. 阿片类成瘾的鉴别诊断
3. 试用于急性酒精中毒、休克、脑外伤
4. 药理学研究工具药

思考题

1. 比较哌替啶与吗啡。
2. 吗啡治疗心源性哮喘的机制是什么？