



第十九章 镇痛药
Chapter 19 Analgesics



第一节 概述

- **疼痛**是一种因组织损伤或潜在的组织损伤而产生的痛苦感觉，为机体受到伤害性刺激后产生的一种防御反应，伴有紧张、不安的主观感觉。**是一种主观感受。**
- **疼痛**是许多疾病的特异性症状，疼痛的部位，性质是诊断疾病的重要依据之一。对于诊断清楚的疼痛，也应合理用药。



疼痛分类

按痛觉的发生部位，可分为：

□ 躯体痛somatic pain

❖ 快痛（剧痛）——定位精确、发生快短

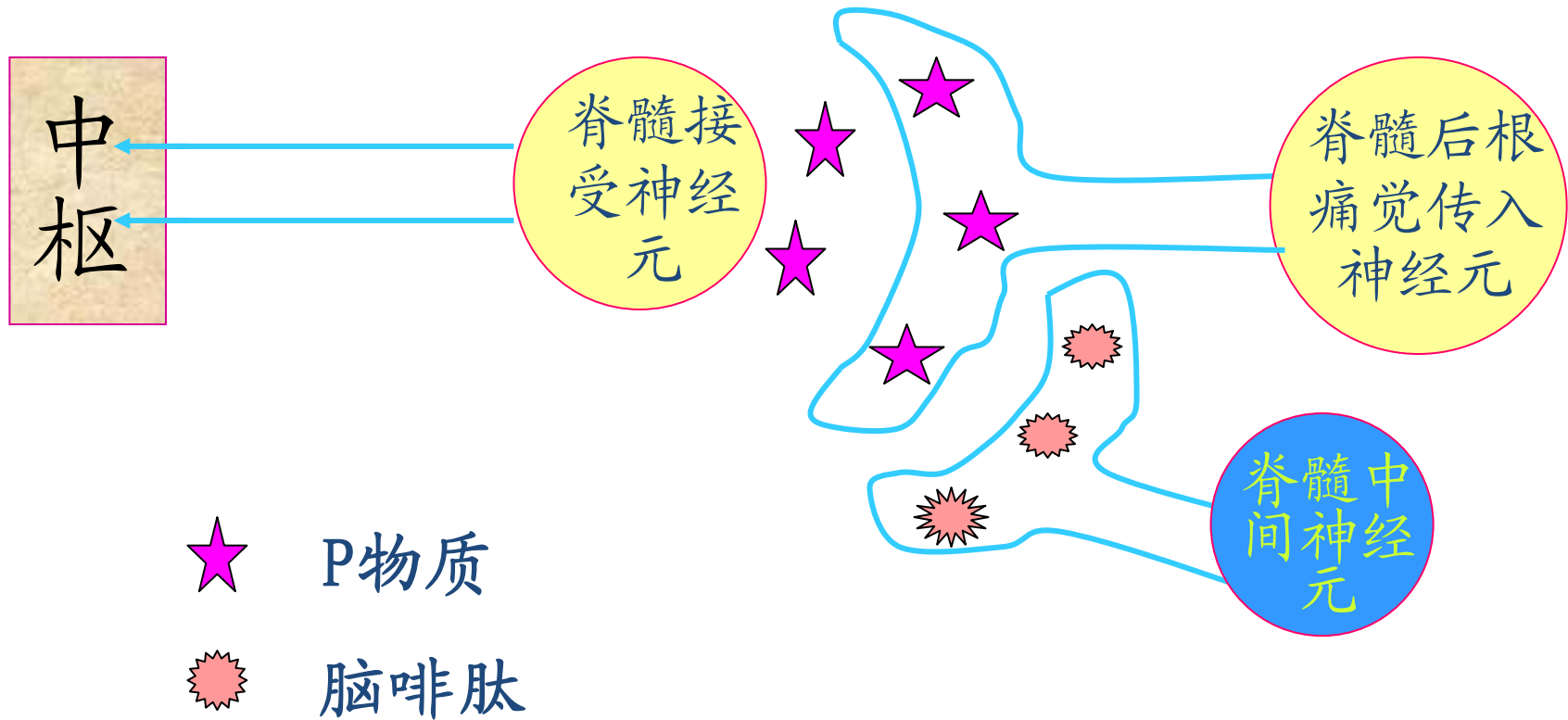
❖ 慢痛（钝痛）——定位不精、发生慢长

□ 内脏痛visceral pain

□ 神经痛neuropathic pain



痛觉传导及阿片类的镇痛作用





阿片受体分型： μ 、 κ 、 δ 、 σ

受体	作用	内源性配基	代表药物
μ	脊髓以上镇痛、呼吸抑制 心率减慢、欣快感、依赖性	β -内啡肽	吗啡、哌替啶
κ	脊髓镇痛、镇静、缩瞳 轻度呼吸抑制	强啡肽	喷他佐新 丁丙诺啡
δ	调控受体活性	亮啡肽	?
σ	烦躁不安、瞳孔散大、幻觉、 兴奋、呼吸和心率增快、 血压升高	?	喷他佐辛



缓解疼痛的药物分类

广义镇痛药：

- ❖ 镇痛药：又称“阿片类镇痛药”、“麻醉性镇痛药”、“成瘾性镇痛药”、“中枢性镇痛药”
- ❖ 解热镇痛抗炎药
- ❖ 局麻药
- ❖ 部分抗抑郁药
- ❖ 对某些特殊疼痛状态有效的药物（卡马西



安徽医科大学 镇痛药分类

□ 镇痛药：

- ❖ 阿片受体激动药：吗啡、可待因、哌替啶、芬太尼、埃托啡、美沙酮
- ❖ 部分激动药：喷他佐辛、丁丙诺啡
- ❖ 其他镇痛药：强痛定、曲马朵



- ❖ 阿片类药物的作用机制：通过与不同部位的阿片受体结合，模拟内阿片肽发挥作用。
- ❖ 脑啡肽通过抑制脊髓感觉神经末梢释放P物质→干扰痛觉冲动传入中枢
- ❖ 疼痛时，外周感觉神经的阿片受体上调，内源性阿片肽可由免疫细胞释放，产生局部镇痛。



第二节 阿片受体激动药

指主要作用于 μ 受体的激动药，典型代表——吗啡，临床麻醉应用最广泛的——芬太尼及其衍生物。麻醉性镇痛药主要指此类。

□ 特点：

- ❖ 镇痛作用强大，
- ❖ 反复应用易成瘾，
- ❖ 呼吸抑制。

□ 需按《麻醉药物管理条例》严加管理。



阿片源于希腊文opium-----意为“浆汁”，指罂粟果实浆汁的干燥物，内含20多种生物碱中，仅有吗啡、可待因、罂粟碱具有临床应用价值。

- 成份：

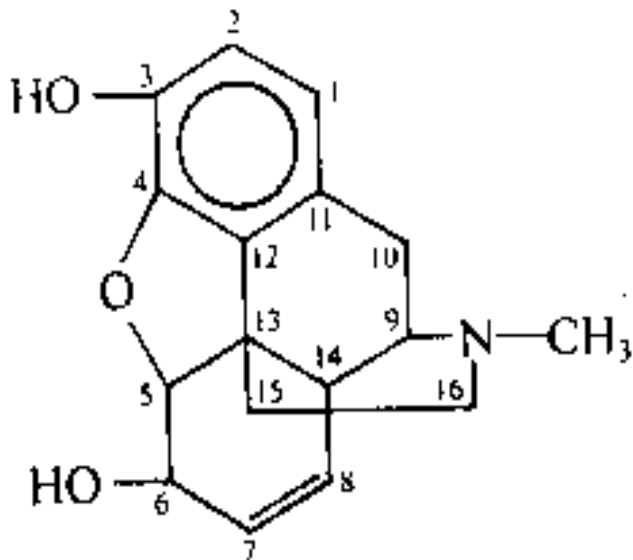
- ◆ 菲类： 吗啡（10%）-----镇痛

- ◆ 异喹啉类：罂粟碱-----平滑肌解痉

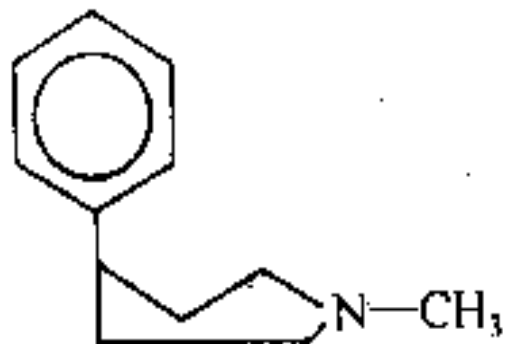


安徽医科大学

吗啡 morphine



a. 吗啡



b. γ -苯基 -N-甲基哌啶

图 3-1 吗啡的化学结构



安徽医科大学 **体内过程**

- 口服首过消除明显；皮下、肌肉注射吸收较好。
- 脂溶性低，少量通过血脑屏障，但足以发挥药理作用。
- 血浆蛋白结合率低（约35%）
- 主要在肝脏代谢，大部分自肾排出 $T_{1/2}=2.5-3.5h$
- 可通过胎盘，也可经乳汁分泌



药 理 作 用

- 中枢神经系统
- 平滑肌
- 心血管系统



(1)镇痛：对各种躯体内脏疼痛均有效

- 对持续性钝痛的效果大于间断性锐痛。
- 对组织损伤、炎性疼痛及肿瘤所致疼痛的效果大于神经性疼痛。
- 椎管内给药产生节段性镇痛，无意识消失，对视听觉无影响。

该作用与激动丘脑内侧、脑室、导水管周围灰质及脊髓胶质区的阿片受体有关。



(2) 镇静、致欣快作用

□ 有明显镇静作用，能消除紧张、焦虑和恐惧等情绪反应

🗨️ 提高患者对疼痛的耐受力

🗨️ 安静环境下易诱导入睡，但易被唤醒

🗨️ 部分病人可出现欣快症 (euphoria)

(此作用与病人所处的状态有关)



(3) 呼吸抑制

✦ 降低呼吸中枢对 CO_2 的敏感性

✦ 抑制脑桥呼吸调整中枢

☞ 剂量依赖性使呼吸频率减慢，潮气量减少

☞ 抑制呼吸时，不伴随对血管运动中枢的抑制

☞ 呼吸抑制是吗啡中毒致死的主要原因

✦ 呼吸抑制为吗啡激动延脑呼吸中枢的 μ_2 阿片受体所致

□ 大剂量收缩支气管。



(4) 镇咳作用

- 镇咳作用强，对各种剧咳均有效；易成瘾；
- 与激动延脑孤束核阿片受体有关。



(5) 其他中枢作用

- **缩瞳作用：激动中脑盖前核阿片受体，**
 - ❖ **使动眼神经兴奋，引起瞳孔缩小。**
 - ❖ **针尖样瞳孔是吗啡中毒的特征之一。**



(5) 其他中枢作用

- ❑ 催吐作用：兴奋延脑催吐化学感受区（CTZ），引起恶心、呕吐。
- ❑ 抑制下丘脑释GnRH,CRF,降低血浆ACTH,LH,FSH等的浓度
- ❑ 促进垂体后叶释放抗利尿激素。
- ❑ 抑制脊髓多突触传导，但兴奋单突触传导，因而脊髓反射，肌张力可增强。



□ 止泻致便秘

- ❖ 明显提高胃肠道平滑肌张力，抑制推进性蠕动
 - ❖ 回盲瓣及肛门括约肌张力提高；
 - ❖ 消化液分泌减少；
 - ❖ 中枢抑制，便意迟钝。
- 使奥狄氏括约肌收缩，胆囊内压力升高，引起胆绞痛(阿托品可拮抗)
- 提高膀胱括约肌张力，引起排尿困难。
- 增加支气管平滑肌张力，诱发/加重哮喘。
- 对抗催产素对子宫的兴奋作用，延长产程。



安徽医科大学 心血管系统

- 扩张阻力血管及容量血管
- 机制：促进组胺释放；作用于孤束核阿片受体，使中枢交感张力降低，
- Morphine能模拟缺血预适应(IPC)保护缺血心肌，减少梗死病灶，减少死亡心肌数目
(K^+ 激活)
- 抑制呼吸， CO_2 潴留，可产生继发性脑血管扩张，引起颅内压增高。



1. 镇痛：对各种疼痛均有效

- 用于其它镇痛药无效的急性锐痛，如严重创伤、烧伤等；
- 血压正常的心肌梗塞引起的心绞痛
 - ❖ 镇痛作用
 - ❖ 镇静作用
 - ❖ 扩张血管作用
- 内脏绞痛，需加用解痉药（阿托品）
- 用于晚期癌痛（按照三级止痛的原则）
- 椎管内镇痛。



2. 心源性哮喘

□ 左心衰竭引起急性肺水肿致呼吸困难，可在强心苷、氨茶碱及吸氧的同时，静注吗啡。

□ 机制：

- ❖ ①扩张血管，降低外周阻力，减轻心脏负荷；
- ❖ ②镇静作用，消除恐惧不安，减轻心脏负荷；
- ❖ ③降低呼吸中枢对CO₂的敏感性，缓解呼吸困难。



3. 止泻:

□ 用于各型腹泻以减轻症状。

- ❖ * 常用阿片酊、复方樟脑酊；
- ❖ * 对细菌性痢疾，应合用抗生素。

4. 麻醉前给药、复合麻醉用药。

缓解疼痛和焦虑情绪

大剂量吗啡静脉输注曾一度用于复合全麻以施行心脏手术。近年来已被芬太尼及其衍生物取代。



1.一般不良反应：是其主要作用的延伸

- ❖ 恶心，呕吐，眩晕；
- ❖ 嗜睡，偶见烦躁不安；
- ❖ 便秘；
- ❖ 排尿困难，尿潴留；
- ❖ 胆绞痛；
- ❖ 呼吸抑制，颅内压升高；
- ❖ 体位性低血压。



2. 耐受性、成瘾性

- 连续应用吗啡可出现明显的耐受性（3-5天）
最终成瘾，一旦停药则出现戒断症状。
- 戒断表现：兴奋、失眠、流泪、流涕、出汗、
震颤、呕吐、腹泻、甚至虚脱、意识丧失等。
- 甚至造成社会危害。



2. 耐受性、成瘾性

- 耐受性、成瘾性与内源性阿片肽生成与释放减少有关（负反馈机制）。
- 戒断症状可能也与**蓝斑核**NA能神经元活动增强有关。——**可乐定**拮抗
- 脱瘾治疗：
 - ❖ 脱毒（替代疗法）——**美沙酮**
 - ❖ 康复
 - ❖ 回归社会



3.急性中毒:

用量过大引起。

□中毒症状：昏迷、深度呼吸抑制、瞳孔极度缩小呈针尖样（两侧对称，严重缺氧时扩大）；
血压下降，紫绀、尿少、体温下降

□呼吸抑制是吗啡中毒致死的主要原因。

□抢救措施：

❖纳洛酮（0.4-0.8mg）可拮抗吗啡所致的呼吸抑制作用，如纳洛酮无效则morphine中毒诊断可疑。

❖对症治疗：给氧、人工呼吸、补液

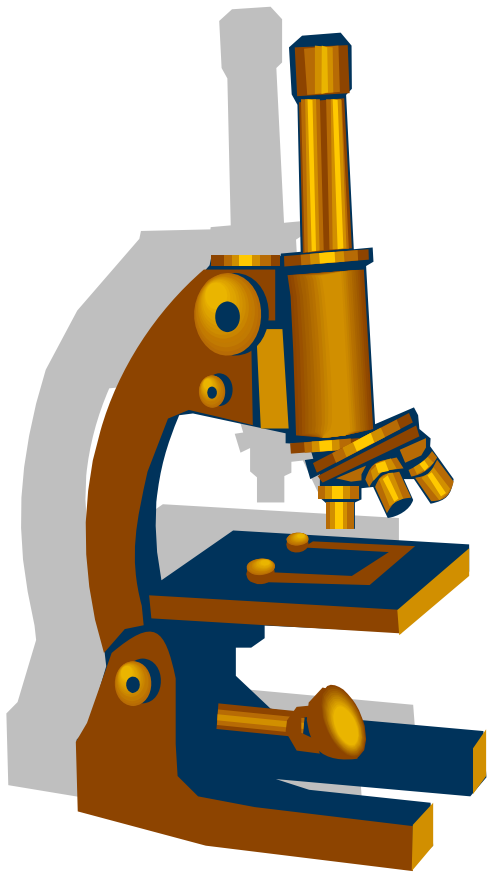


安徽医科大学 **六、禁忌症**

- ❑ 新生儿、婴儿；
- ❑ 禁用于孕妇、产妇、哺乳妇。对抗催产素对子宫的兴奋作用，延长产程。
- ❑ 禁用于支气管哮喘及肺心病患者。呼吸抑制作用和组胺释放使支气管收缩
- ❑ 颅脑外伤、颅内压增高者禁用。(脑血管扩张)



安徽医科大学 人工合成镇痛药



- 哌替啶（度冷丁
pethidine,
dolantin）
- 芬太尼 fentanyl
- 美沙酮
- 二氢埃托啡



哌替啶 *Pethidine, dolantin*

□1. 中枢神经系统:

- ❖ 与吗啡相似，作用于CNS的 μ 阿片受体，产生镇静及镇痛作用。镇痛效力为吗啡的1/10，持续时间仅2~4小时。少数患者有欣快感。
- ❖ 成瘾性较吗啡慢而轻；呼吸抑制作用较弱；易致眩晕、恶心、呕吐；对咳嗽中枢抑制较轻；有较弱阿托品样作用，故无缩瞳作用。

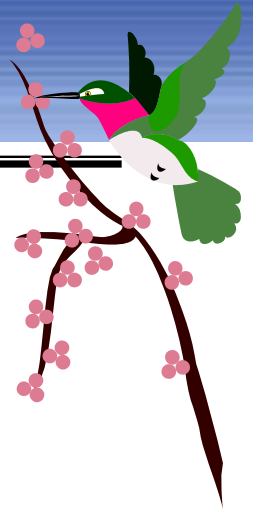


□ 2. 平滑肌

- ❖ 中度提高胃肠道平滑肌及括约肌张力，减少推进性蠕动，因持续时间短不易引起便秘也无止泻作用。较少引起尿潴留。
- ❖ 可引起胆道括约肌痉挛，但比吗啡弱。

□ 3. 心血管系统

- ❖ 扩张血管，引起体位性低血压；
- ❖ 抑制呼吸，导致 CO_2 蓄积，脑血管扩张，颅内压升高。



1. 镇痛：

- 用于各种剧痛，
- 对内脏绞痛应合用解痉药阿托品等。
- 因哌替啶能通过胎盘，且新生儿对哌替啶的呼吸抑制作用极敏感；
 - ❖ 故产妇临产前**2~4小时内**不宜使用。



□2. 心源性哮喘：（可替代吗啡）

- ❖ ①扩张血管，降低外周阻力，减轻心脏负荷；
- ❖ ②消除恐惧不安情绪，减轻心脏负荷；
- ❖ ③降低呼吸中枢对CO₂的敏感性，缓解呼吸困难。

□3. 麻醉前给药、静脉复合全麻及人工冬眠：

- ❖ 哌替啶的镇静作用可消除患者术前的紧张、恐惧情绪，并减少麻醉药用量。
- ❖ 哌替啶、氯丙嗪和异丙嗪组成冬眠合剂。



安徽医科大学 不良反应

1 一般不良反应：

- ❖ 眩晕，恶心，呕吐，体位性低血压，呼吸抑制，心悸。
- ❖ 无便秘和尿潴留；
- ❖ 不缩瞳；反出现瞳孔散大、口干、心动过速等阿托品样表现。

2 特殊不良反应：

- ❖ 久用可成瘾和依赖，偶致震颤、肌肉痉挛、反射亢进及惊厥。中毒出现的兴奋症状纳洛酮使其加重，只能用地西泮或巴比妥类解除。
- ❖ 禁忌症同吗啡。



美沙酮

- 药理作用
- 镇痛作用与吗啡相当，持续时间长。
- 镇静弱，耐受性、成瘾性较慢，戒断症状略轻。
- 呼吸抑制、缩瞳、便秘和升高胆内压较弱。
- 治疗吗啡和海洛因的成瘾。
- 禁用于分娩止痛。



- 芬太尼 fentanyl
- 舒芬太尼 sufentanyl
- 阿芬太尼 alfentanyl
- 瑞芬太尼 remifentanyl

——被誉为21世纪的阿片类药物



- 脂溶性高，易通过血脑屏障，然后进行再分布（尤其肌肉、脂肪组织）
- 注药20~90min后，Ct出现“第二较低峰值”，与药物从周边室转移到血浆有关——由胃壁、肺释放入循环中。
- 单次注射作用时间短暂（再分布），但消除半衰期较长4.2h。



- 与芬太尼相比,镇痛作用强;
- 脂溶性是fentanyl的2倍,易透过血脑屏障,蛋白结合率高,但分布容积小。
- $T_{1/2\beta}$ 短,但镇痛强、作用时间长;
 - ❖ 原因:
 - * 与阿片受体亲和力强;
 - * 代谢产物去甲舒芬太尼也有药理活性(相当与芬太尼)。



- “超短效镇痛药”
- 与芬太尼相比：脂溶性低，蛋白结合率高，分布容积1/4， $T_{1/2\beta}=1/3\sim 1/2$ 。
- 脂溶性低，但起效快原因：pKa6.8低于生理PH，在PH=7.4时，85%呈非解离状态，易与透过血脑屏障，故起效迅速。



- 适用于短时手术的麻醉和全身麻醉的诱导和维持
- 在临床麻醉中主要用作复合全麻的组成部分
- 本药不宜与单胺氧化酶抑制剂合用，禁用于支气管哮喘、呼吸抑制和重症肌无力及高敏感性患者。孕妇及心律失常病人慎用



- 可被组织或血浆中非特异性酯酶迅速水解。清除率不依赖肝肾功能。
- 静脉输注即时半衰期——始终在4min以内。



□镇痛作用：（以芬太尼为1）

衍生物	镇痛强度	效价比值	持续时间
芬太尼 (30min)	1	1	1
阿芬太尼 效)	1/4	1/15-30	1/3(超短)
舒芬太尼	5~10	1	2
瑞芬太尼	~	1	



- 呼吸抑制作用程度基本相似，使呼吸频率减慢；但持续时间各不相同。
- 心血管抑制轻：——突出优点
 - ❖ 心肌收缩力(-)；BP(-)；
 - ❖ 芬太尼、舒芬太尼引起心动过缓，可用阿托品对抗；
 - ❖ 小剂量芬太尼、舒芬太尼可减弱气管插管引起的高血压反应；——与孤束核及第IX、X对脑神经阿片受体结合,抑制来自咽喉部的刺激。
- 可引起恶心、呕吐；无组胺释放作用。



安徽医科大学 临床应用

- 对心血管影响小，几乎取代吗啡在心血管手术麻醉中的应用。
- 芬太尼是当前临床麻醉中最常用的麻醉性镇痛药
- 瑞芬太尼是超短效镇痛药，长时间滴注消除半衰期不延长——21世纪的阿片类药物



- 复合全麻的组成部分。
- II型神经安定镇痛术(NLA):芬太尼+氟哌利多——**氟芬合剂**
- 心血管手术麻醉；——安全性好
- 舒芬太尼镇痛最强，复合全麻效果更佳，心血管状态更稳定
- 阿芬太尼—短效，很少蓄积，适于静脉滴注；
- 瑞芬太尼—消除迅速；更适于静脉滴注；
 - ❖ 缺点：术后无镇痛作用。



- 芬太尼、舒芬太尼
- 可引起胸壁和腹壁肌肉僵硬，影响通气
——肌松药或阿片受体拮抗药处理。
- 反复注射出现延迟性抑制。
- 依赖性。



第三节 阿片受体激动-阻断药

喷他佐辛pentazocine(镇痛新)

- ❖ 阿片受体的部分激动药，可激动 κ 、 σ 受体，但拮抗 μ 受体。
- ❖ 心血管作用不同于吗啡，可提高NA水平——加快心率、升高血压，不用于心绞痛。
- ❖ 可减弱morphine 的镇痛作用。成瘾性很小，属非麻醉性镇痛药。能促进吗啡戒断症状的产生。
- ❖ 用于慢性中度疼痛和麻醉前给药。



丁丙诺啡

- ❖ 镇痛作用>哌替啶、吗啡
- ❖ 其效慢，持续时间长，成瘾性轻
- ❖ 用于中度至重度疼痛——各种术后疼痛、癌性疼痛、烧伤、肢体痛、心绞痛
- ❖ 用于戒毒
- ❖ 少用于麻醉
- ❖ 依赖性小，长期使用也能产生耐受与成瘾，戒断症状轻



布托啡诺

作用类似于喷他佐辛，镇痛强度是吗啡3~7倍，
喷他佐辛20倍

用于中至重度疼痛及麻醉前给药

使心脏兴奋，不用于心梗镇痛

纳布啡

镇痛作用稍弱于吗啡，依赖性小，不增加心脏
负荷，可用于心梗和心绞痛止痛

用于中至重度疼痛



第四节 阿片受体阻断药

纳洛酮 (naloxone)

- ❖ 与吗啡结构极相似，为阿片受体完全、竞争性阻断药，对4型阿片受体都有拮抗作用，强度依次为 $\mu > \kappa > \delta$
- ❖ 能拮抗吗啡、哌替啶、芬太尼、二氢埃托啡的作用，消除中毒症状，少量即可解除呼吸抑制、瞳孔缩小、胃肠道痉挛、颅内压 \uparrow 等
- ❖ 拮抗麻醉性镇痛药的残余作用；
- ❖ 对吗啡成瘾者可迅速诱发戒断症状。



第四节 阿片受体阻断药

纳曲酮 (naltrexone)

只有口服制剂，用于戒毒治疗，临床麻醉未用。

纳美芬 用于术后阿片类的呼吸抑制和阿片过量中毒解救



第五节 非阿片类中枢性镇痛药

□ 曲马朵 tramadol:

❖ 机制:

- 有较弱的 μ 受体激动作用。
- 抑制NA、5-HT再摄取。

❖ 其镇痛、镇咳作用比吗啡弱，无呼吸抑制、便秘

❖ 不抑制吗啡戒断，也不为纳洛酮所催瘾。

❖ 耐受性、依赖性轻。

❖ 用于术后、创伤、晚期癌痛



第五节 非阿片类中枢性镇痛药

左旋四氢帕马丁

- 其消旋体即为延胡索乙素
- 镇痛弱于哌替定，比解热镇痛药强，无呼吸抑制、平滑肌痉挛，无成瘾性
- 还有镇静、催眠、镇咳作用
- 适于慢性持续性疼痛和内脏钝痛；对急性锐痛、晚期癌痛效果差



第五节 非阿片类中枢性镇痛药

氟吡汀

机制：激活下行镇痛调控系统NA的功能，降低骨骼肌的紧张性。

与阿片受体无亲和力，无呼吸抑制、镇咳等阿片样作用

镇痛居于强效和弱效镇痛药之间，对多种原因引起的疼痛均有效

