

抗炎药物的作用原理

水杨酸类的镇痛、退热、抗炎等作用早被发现，在中西药中的应用已有很久的历史。但其作用原理仅在近年才逐渐阐明。近年来建立了许多抗炎药物实验模型方法，如将各种物质（如鸡蛋黄、左旋糖酐、琼脂、角叉菜胶、甲醛、明胶土以及组胺或5-羟色胺等）注入大鼠关节附近引起的关节炎模型，将消毒棉花团塞入皮下引起肉芽肿，或局部注射组胺或外涂二甲苯使染料溢出以及缺血毛细血管通透性的试验等。这些实验为寻找新抗炎药物提供了筛选方法。现除广泛使用了皮质激素外，又找到大量非激素性抗炎药，特别是灭酸类与吲哚甲新（消炎痛 Indomethacin）类药。它们在抗炎作用上有一定的共性，亦还有一些特殊性。

最近，在关于炎症发生发展中介质的意义已逐渐明确，认为炎症时的红、肿、热、痛及细胞浸润等与介质所引起局部循环改变、毛细血管通透性改变，和细胞活化因子等有关。因而抗炎药物的作用原理研究亦比较集中到这方面来。本文拟就抗炎药与炎症介质、溶酶体关系，对于镇痛及退热作用的解释介绍一些资料，并提到抗炎药与代谢的关系。

一、抗炎药与炎症介质的关系

（一）激肽类（1、2、3）

激肽类主要指缓激肽（Bradykinin）及赖氨酸缓激肽（Kallidin 又名胰舒血管肽）还有蛋氨酸缓激肽等。缓激肽为直链九肽，分子量1060，是最强为内源性血管扩张剂，直接作用于血管平滑肌引起小动脉及小静脉扩张；增高小静脉的通透性， $10^{-9}M$ 浓度下注入皮内可形成丘疹，比组胺强15倍；它亦为强烈的致痛物质；可使细胞聚集与游走。实验上

引起平滑肌（回肠、子宫、支气管）收缩。

在平时，缓激肽是以不活动的而体存在于血浆中，它是血浆 α_2 球蛋白（激肽原），它被激肽原酶（Kallikrein又称胰舒血管素）所分解释出。激肽原酶又以前激肽原酶的形式存在于富含于腺体（腮腺、胰腺等）、血浆、尿及粒细胞中。在炎症时，由一系列的酶促反应促使前激肽原酶转变为激肽原酶，引起激肽生成，参与引起炎症的症状。各种组织损害都可触发这种反应，其中包括血液的接触因子、血浆素（Plasmin，具有纤维蛋白溶解作用），凝血酶、粒细胞膜的降解等。激肽类形成后，迅速（几秒钟）被激肽酶所分解而失活： H_2N -赖-赖-脯-脯-甘-苯丙-丝-脯-苯丙-赖- $COOH$ （全+肽为胰舒血管肽，去赖氨酸的九肽为缓激肽）。

Webster 从血浆中分离出 I-V 五种激肽原酶，其中酶 IV 是凝血的接触因子（Hageman 因子），它首先因组织损伤的接触而被激活，然后经过酶 V、III、II 的依次被激活，于是激活酶 I，即激肽原酶，最后引起激肽产生。激肽原、激肽及其分解产物的关系见图：

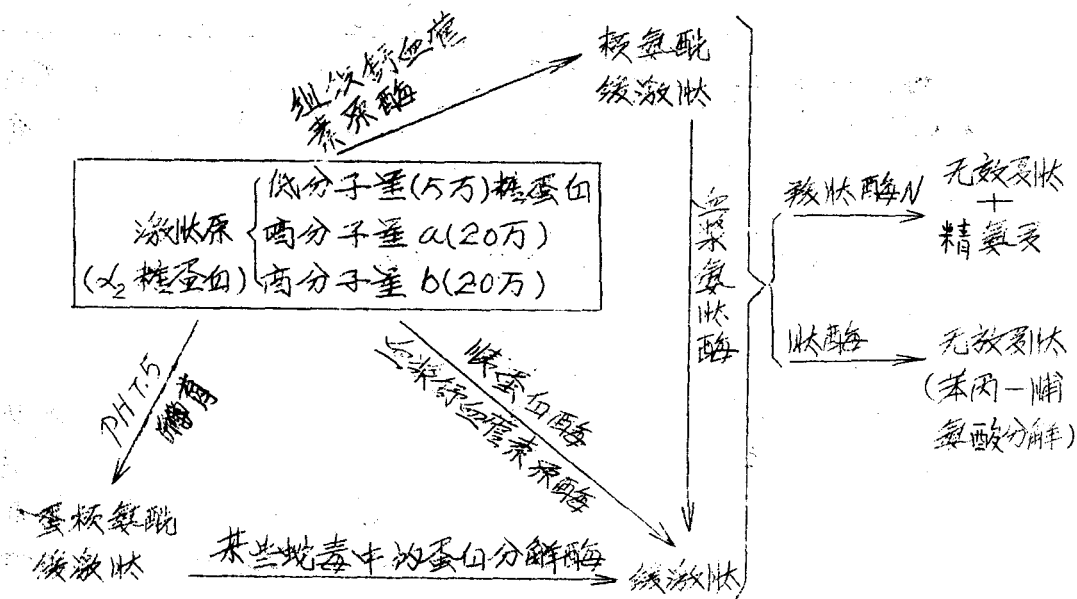


图1. 激肽原及激肽的相互转变关系

激肽类引起的反应与炎症相似，但因激肽类迅速受到水解，在炎症渗出物中不易证实其存在，但仍有一些材料可以证明激肽与炎症关系：烧伤病人血浆，尿及水泡液中缓激肽浓度升高；兔爪烫伤致水肿时有激肽释放；大鼠皮肤压伤所发生的血管通透性改变，早期的⁵组胺及5-HT有关，而晚期的与激肽类及5-HT有关；痛风病人关节渗出物中含有激肽类，类风湿关节炎滑膜渗出液中的激肽浓度还高于痛风者；又发现从家兔炎症渗出物收集的嗜中性粒细胞能促进激肽形成，粒细胞聚及溶酶体都有激肽的活性。

看来组织损伤激活了接触因子，引起激肽释放，对粒细胞引起趋化性；粒细胞聚集后，又释出更多的激肽，引起炎症进行。待粒细胞分解时，激肽的分解速度超过其生成速度，于是炎症逐渐消退。

服用强的松者
的血浆中
用玻璃活化时
不释放激肽

Clinis UT(4)证明了氯化可的松可^阻止激肽的形成。已知用玻璃激活的血浆酶为舒血管素原酶(Kallikrein)或分离的完整粒性白细胞，可使血浆中的蛋白质底物释放激肽。氯化可的松在 2.5×10^{-5} — 2.5×10^{-6} M浓度下，可抑制这种条件下释放激肽，如入粒细胞时，激肽释放比对照为少。氯化可的松可部分地抑制用纯化的尿中舒血管素原酶所引起的激肽释放。糖皮质激素类是阻止酶与其蛋白质底物相互反应，从而减少激肽的释放。这种作用可解释皮质激素的抗炎作用。

Nies A. S.等(5)在研究大肠杆菌内毒素在抗体及补体存在下，激活激肽形成酶，使血浆中的蛋白质底物释放出激肽的过程，发现水杨酸类在药理浓度下(阿司匹林 10^{-5} M, 水杨酸钠 10^{-3} M)，能抑制激肽原变成激肽，但在此条件下氯化可的松(10^{-3} M)则无阻止激肽生成的作用。

因此，已证明阿司匹林等可干扰舒血管素原酶的激活作用，从而按激肽等产生减少，并发现消炎痛也有相似作用。至于氯化可的松阻止激肽形成的作用，在不同条件下有些差异，故仍有些争论。

抑制激肽产生外还证明，阿司匹林可对抗外源性缓激肽的致痛效应。Cullier HOT等(6)将缓激肽给予豚鼠可引起

支气管平滑肌痉挛，证明阿司匹林、保太松、氨基比林对此有明显的对抗作用，但阿司匹林对乙酰胆碱与5-羟色胺所致的支气管痉挛则无对抗效果。扑热息痛、水杨酸钠、乙酰苯胺及辛可芬对抗缓激肽的效果中等。非那西丁、水杨酰胺剂无效。在豚鼠皮肤注射缓激肽提高毛细血管通透性，以加染料渗透的试验中，阿司匹林、保太松、氨基比林都可对抗缓激肽的作用；在豚鼠回肠或大鼠十二指肠肠的离体实验上，上列三药亦有抗缓激肽的作用，但这些作用可能不是特异性的。

Collier HOLT (7) 的进一步实验，又证明了甲天酸及氟天酸对抗缓激肽引起豚鼠所致支气管痉挛的作用，效果与保太松相近，亦不抗组胺、乙酰胆碱、5-羟色胺所致的支气管痉挛。用天酸类后，要加大激肽剂量才能引起支气管痉挛，符合拮抗性竞争关系。同时天酸类不抗激肽所致的降血压作用。

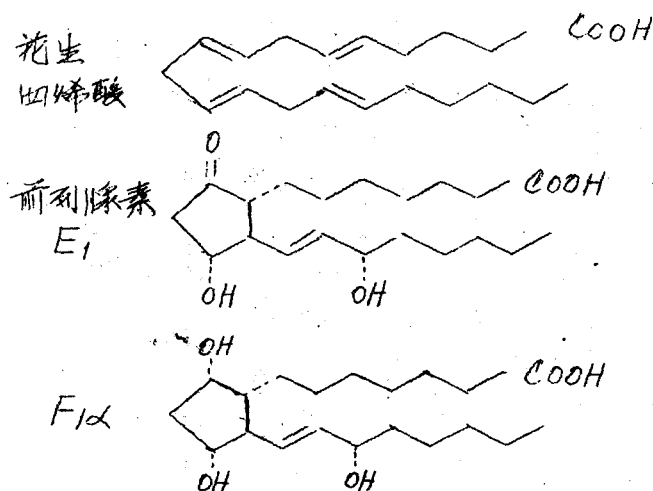
(二) 结缔组织激活肽 (Connective tissue activating peptide, CTAP)

这是能促进结缔组织，如滑膜组织代谢的肽，可来自渗出细胞。在纤维细胞组织培养上，加入这种肽，可引起糖酵解显著增加及出现大量聚合不全的透明质酸，这些异常的代谢活动与类风湿性滑膜炎的表现相似。在组织培养中，氢化可的松、保太松、阿司匹林、消炎痛，氟天酸、甲氟天酸、甲天酸等对CTAP有强力抑制作用，被认为可能是干扰滑膜细胞的激活顺序所致。但金朴与氟奎无抑制作用，羟基氟奎的抑制作用很弱。CTAP在炎症中可能起到一定的辅助作用，抗炎药对它的作用也只做说明作用原理的一部分。

(三) 前列腺素 (Prostaglandin PG) 及有关的物质

PG是一种长链脂肪酸，最少包括13种同类物质，近来(8.9)认为它与炎症有关，因此：①在低浓度下可致血管扩张。PGE₁、E₂最强，少量注射可致剧烈红肿扩展，持续数小时。

②在烧伤组织、水泡液中、实验性胸膜渗出液等炎症渗出物中可找到。③在人为接触性皮炎模型中，用连续皮肤灌洗技术，证明其中PG含量增高；在过敏性接触性的迟发性皮肤炎症灌洗液中有 $PG E_1$ 、 E_2 、 $F_{1\alpha}$ 、 $F_{2\alpha}$ 高浓度，至于PG增高原因未明，可能是在炎症时细胞膜的磷脂与其相关的磷脂酶A会合成前列腺素。组织与人的血小板都含有前列腺素合成酶，与花生四烯酸混合孵育时，可以合成前列腺素。



现在推测抗炎药物的抗炎原理可能与抑制PG合成有关⁽⁸⁾。在上述豚鼠肺匀浆与花生四烯酸合成 $PG F_{2\alpha}$ 的实验中，阿司匹林与消炎痛均证明有抑制作用，二药的半数抑制浓度分别为6.3及0.27微克/毫升，在人体治疗量下血浆药物水平之内。但氧化可的松及抗组胺药新安替根剂无效。另一实验上，阿司匹林及消炎痛可阻止肾上腺素所致狗脾脏灌洗中 $PG E_2$ 释放；也抑制凝血酶所致血小板释放 $PG E_2$ 的作用。这种阻止PG释放的作用没有选择性的，因药物并不抑制5-羟色胺、N-乙酰葡萄糖胺酶和磷脂酶A₁的释放。

有一组实验从另一角度上证明抗炎药抑制PG的合成。最初Piper PJ, Vane JR发现经致敏豚鼠肺在发生过敏反应时，在其灌洗液中，除缓激肽物质(SRS-A)等外，还有一种在体外能使兔主动脉条收缩的物质，称之为RCS，它不是

PG 服用阿司匹林 (1~5 微克/毫升)、水杨酸 (0.2 微克/毫升) 或消炎痛 (0.1~0.5 微克/毫升) 造成血流阻滞, 刺激免疫攻击时, 流出液为 RCS 浓度大为降低, 至不能引起主动脉条收缩。但这些药物对于 RCS 及 PG 都无明显直接对抗作用, 又已证明⁽¹¹⁾, 在豚鼠体内阿司匹林可对抗缓激肽、SRS-A 及花生四烯酸所致的气管痉挛; 在体外实验, 可对抗过氧化花生四烯酸对回肠的收缩。

Fjalland B⁽¹²⁾ 不用免疫攻击, 直接将豚鼠肺切碎用机械搅拌, 可使之释放 RCS 及 PGE₂, 分别用无主动脉条及大鼠胃条的收缩来测定其浓度, 测得各药对此二标本的 50% 收缩抑制浓度 IC₅₀ (以微克/毫升计): ①消炎痛为 0.012 (对 RCS) 及 0.034 (对 PGE₂); ②水杨酸为 0.03 及 0.069; ③保太松 1.23 及 0.91; ④阿司匹林为 1.53 及 1.93; ⑤水杨酸钠则为 106 及 105。测定 IC₅₀ 可供抗炎药物筛选评价的参考。

现在认为^(13,14) 无主动脉收缩物质 (RCS) 是由花生四烯酸合成 PG 的中间产物, 是环状的脂肪酸过氧化物。抗炎药物的作用是在 RCS 之前的阶段阻止合成, 从而减低 PG 生成。

Ferreira SH⁽¹⁵⁾ 用在体脾脏灌注法, 刺激交感神经或注射去甲肾上腺素, 可使狗脾脏释出大量 PGE₂、PGF_{2α}。这些物质大概都是从新合成而放出的。应用消炎痛及阿司匹林, 可以完全抑制 PG 的放出, 乙酰化可无效。Smith JB⁽¹⁶⁾ 发现血小板受凝血酶作用可放出血管通透因子及使回肠收缩的物质, 可供 PG。其产生过程大概是:

血小板 + 凝血酶 → 放出 5HT, ADP → 放出溶酶体磷酸酶 A → 放出花生四烯酸 → ^{化学结构上发生环化} → PGE₂, PGF_{2α}。在这种体外实验条件下, 阿司匹林可阻止 PG 释放, 而且使试验剂口服阿司匹林 0.6 克, 一小时后所采取的血小板, 与服药前相比, 溶酶体酶的释放程度大致相等, 但 PG 的产生却降为对照值的 5~20%⁽⁸⁾。Vane⁽¹⁴⁾ 以结肠收缩为指标测定 PGF_{2α} 的合成, 证明消炎痛与阿司匹林可抑制其合成, 但乙酰化可仅能抑制 20% 以下。

已知用交联胶 (Carrageenan) 注射到大鼠足掌中可

以引起水肿，发生急性炎症。同时有显著的白细胞游走。Dietrich M 氏⁽¹⁷⁾认为非甾体抗炎药很重要的作用是抑制炎症反应最后的“前列腺素相”，这作用与药物抑制单核白细胞游走、炎症组织相平行。他事前一小时对动物给药，然后以6%的右旋糖酐注入腹腔，引起炎症，测定单核白细胞游走入局部的作用。证明消炎痛及保太松有较强烈的作用，阿司匹林及萘普酸在低浓度下起作用。且认为抗炎药则显抑制对慢性炎症炎质为单核白细胞浸润，而抑制多形核细胞的游走的作用较差。

抗炎药物主要是抑制PG合成，但也有材料(Lembek F. 等, 1974)⁽¹⁸⁾指出，兔耳动脉注射PGF_{2α}、缓激肽、P物质等所引起的血管收缩作用，用消炎痛可部分地直接对抗之，又高浓度的消炎痛可对抗缓激肽、PGE₁、PGE₂、PGF_{2α}所引起豚鼠回肠收缩。

总的来看，消炎痛及阿司匹林等抗炎药，在多种实验条件下，均可抑制前列腺素的合成，亦不排除其在次要程度上对前列腺素有某些对抗作用。鉴于近来资料指出，前列腺素与炎症有较明确的关系。故上述抗炎药物为作用最少部分地与抑制前列腺素合成有关。

关于阿司匹林引起或加重胃溃疡，过去多解释为直接的酸性刺激作用，但如保太松或消炎痛等，其局部刺激性并不太强，亦有类似作用。现已用其抑制PG来解释。因有材料表明⁽¹⁹⁾，PGE₁可抑制由食物、组胺或促胃泌素等所引起的狗胃液分泌，亦抑制大鼠的胃酸分泌与减少溃疡形成及穿孔发生率，这些作用并非继发于血管的改变。在人亦能通过静脉滴注PGE₁，抑制基础胃液分泌。最近15甲基PGF_{2α}甲酯证明有促胃溃疡样合作用⁽²⁰⁾。由此来看，更支持溃疡形成不良反应是抗炎药物抑制PG合成所致。

(四) 组胺⁽²⁾

组胺注射于皮下可引起典型的三合反应：①直接扩张血管，引起局部红斑；②可能由于反射原因引起周围血管扩张有边缘

不规则的红军，直径约大于1厘米；③由于血浆渗出发生局部水肿，形成丘疹。组胺释放可能与急性炎症早期有关，在过敏反应中，组胺是引起症状的重要因素。游离组胺^{在组织液中含量很低}，主要由^{嗜碱性粒细胞}组胺酶^{或组胺酶}以不活动形式储存在于肥大细胞的颗粒中，亦可在粒细胞中，当免疫反应或组织损伤时，细胞膜发生改变即可释组胺。组胺释出后，粒细胞中的溶酶体的酶类等亦释放，可参与炎症反应。现认为能激活泛环化酶系统的药可抑制此种释放。尽管组胺所致之血管扩张不足受神经控制，但用拟肾上腺素类药物可完全因克服之。抗组胺药，尤其事先使用，可阻止组胺所引起的症状，特别是皮肤；粘膜的炎症症状。但在非过敏性炎症，组胺可能主要参与炎症早期的短暂阶段，故抗组胺药作为一般性抗炎药的意义不大。

阿司匹林、保太松及消炎痛在较高浓度下可抑制组胺释放，但可能是抗炎过程一系列作用的继发结果。大剂量阿司匹林能对抗外源性组胺的多种效应，但抗组胺药为弱⁽¹⁾，故大概亦不是阿司匹林抗炎的主要原理。

(五) 5-羟色胺(5HT)⁽⁵⁾

外源5HT所引起血管的反应很复杂，依各种条件表现不同。从动脉灌注时，可见先呈红色后呈污蓝色；可发生皮肤血管先扩张后收缩。在动物实验上可见小动脉扩张，小静脉收缩，血管内皮细胞分离，使血浆由小静脉渗出，放在皮肤水泡基底部可致剧痛，但是迟发为，并且很持久。绝大部分的5HT在胃肠道的肠嗜铬细胞中合成，布立这些存在于血小板及脾中。5HT的释放原理尚未明，但血小板凝聚、破坏或直接损伤肠嗜铬细胞时可释放。5HT在炎症中的意义如何尚不明了，可能还与其他介质有关。一些药物在具有抗5HT作用同时，常兼有抗组胺、抗肾上腺素等作用，故其炎作用可能不是单纯抗5HT所致。典型的在中枢神经系统中的5HT抑制剂对人类炎症的血管变化无显著影响。⁽¹⁾

(六) 补体系统⁽¹⁾

补体系统本身并非炎症介质，但在抗体抗原反应中，可按补体激活，引起细胞破坏与炎症。补体系统是一系列的酶 $1 \sim C_9$ ，受到激活后，发生一系列的生化反应，可分别引起多种炎症介质的释放，如： C_2 激肽、 C_{3a} 或 C_{5a} 过敏毒素 a C_{5a} 或 C_5 、6、7的细胞因子，参与引起炎症。其中过敏毒素可致平滑肌收缩，并增高血管通透性。这素与趋化因子、及补体 C_1 等都受到血液中的抑制物所控制。据认为皮质激素可抑制补体、皮质激素、氯奎、保太松等，又可降低中性白细胞对趋化因子的反应，阻止白细胞的局部集中。

二、抗炎药与溶酶体的关系

溶酶体是一种胞浆中的颗粒状细胞器，直径约 $0.5 \sim 1$ 微米，存在于白细胞等多种细胞中。⁽²⁾溶酶体内含有多钟水解酶等成分（见表1），^(21, 22)具有细胞内消化功能。在炎症过程中，溶酶体中的酶可释放出来，先溶解、损害它所在为细胞，然后损害周围组织；溶酶体也可离开细胞，在胞外释放出水解酶，损害周围组织。溶酶体中的物质，一方面如粒细胞性过氧化物酶、溶菌酶等，可以杀菌；另一方面通过破坏肥大细胞、破坏正常组织，增加血管通透性，以及吸引白细胞集中（趋化作用）等，进一步引起炎症过程。溶酶体的释放问题，现已成为研究炎症与抗炎的重要目标。

实验上，常使兔肝细胞或动物粒性白细胞破裂，离心分层，取出溶酶体颗粒层。在一定条件下筛选，测定其中标志酶，如酸性磷酸酶（AP）或 β -葡萄糖醛酸酶（ β GA）等为活性，作为溶酶体酶释放的指标。它发现细胞缺氧自溶吞噬作用，体克紫外线照射，以及下列物质可引起溶酶体酶释放⁽²³⁾：

表1 溶酶体内的成分 (21.22)

类别	种类	举例
蛋白酶类	8	蛋白分解酶 A、B、C、D, 胰凝乳酶, 致溶透性酯酶、肽酶、芳酰胺酶。
核酸酶类	2	酸性 DNA 酶, 酸性 RNA 酶。
磷酸酶类	5	酸性磷酸酶、磷蛋白磷酸酶。
脂酶及酯酶	6	酸性脂酶、磷酸脂酶。
糖甙酶	16	耐有机磷酸盐的酯酶、芳香硫酸酯酶。 β -葡萄糖醛酸酶、半乳糖甙酶。 α -L-果糖甙酶, α -1,4-葡萄糖甙酶。 α -甘露糖甙酶, α -N-乙酰葡萄糖胺甙酶。 α -N 乙酰半乳糖胺甙酶, 透明质酸酶。 溶菌酶, 溶浆素原激活剂 (尿激酶?)。 趋化因子、内热原、吞噬素、炎症蛋白、碱性蛋白、溶红细胞素、粒多糖、糖蛋白。
其他酶		
其他物质		

溶血卵磷脂 (Lysolecithin)、细菌内毒素、链球菌溶血素 O 及 S (Streptolysin O, S)、葡萄球菌 α 毒素、白喉毒素、病毒、维生素 A、热源性菌体类主要是 β H 菌体：胆烷醇酮 (Etiokholanolone) 及孕烷醇酮 (Pregnandone) 等。致癌物质二甲苯基 (DMBA)、氧过多、二性霉素、液体铁、四氯化碳、蔗糖、右旋糖酐、聚吡咯酮 (PVP)、肝素、洗涤剂特里通 (Triton WR 1339) 等。

体外实验证明抗凝剂如肝素 (10⁻³ ~ 10⁻⁴ M) 及强效松、倍他松、氯喹 (10⁻³ ~ 10⁻⁴) 可以对抗上述各种条件或物质所引起之溶酶体酶的释放。也有材料提示阿司匹林、聚丙氧、抗组胺药、胆固醇可阻止溶酶体酶释放, 但仍有一定的争论。Weissmann 认为许多非菌体抗炎药如水杨酸类、消炎痛、氟灭酸等, 在体外试验无稳定溶酶体膜作用, 但不排除其在体内有此作用。

Jgnarro LJ⁽²⁴⁾ 以鼠肝细胞中的颗粒 (3500g 部分) 为对象, 测定标记酶 β -GA 的释放。结果除氢化可的松、氯奎外, 阿司匹林、保太松、氟灭酸、尼氟灭酸 (Niflumic acid) 均能使溶酶体膜稳定, 均在 10^{-4} M 浓度下使酶释放率降低 50%; 消炎痛有中等效力 (抑制 33%); 但甲灭酸、异丁苯乙酸 (Ibuprofen)、金制剂、硫酸软骨素、环磷酰胺均无效。同一作者还发现⁽²⁵⁾ 改用大鼠血中的巨细胞及兔血或兔肠系膜上的巨细胞、分离颗粒, 测定溶酶体酶的释放。对上述各种非甾体抗炎药物均不能抑制酶的释放, 反而促使释放。仅氢化可的松、对甲米松 (Paramethasone) 及氯奎, 对兔肠系膜巨细胞有抑制酶释放的作用。以后⁽²⁶⁾ 采用豚鼠的多形核巨细胞溶酶体作为对象, 测定 β -GA、 β -半乳糖苷酶 (β -GL) 及芳基硫酸酯酶 (AS) 标志酶。发现在 $10^{-5} \sim 10^{-6}$ M 浓度下、氯奎、氢化可的松、保太松钠、阿司匹林、消炎痛钠等, 均可抑制酶的释放达 50% 以上。作为对比的免疫抑制剂环磷酰胺、氟甲苯胺均无效。对非甾体抗炎药异丁丙酚 (Ibuprofen); 尽管有人用蛋白质释放法认为无抑制效果, Philips ML⁽²⁷⁾ 通过测定 AP 与乙酰葡萄糖胺苷酶 (AGA) 证明在 $10^{-4} \sim 10^{-5}$ M 浓度下, 有稳定溶酶体作用。以上材料说明, 由于体外实验条件与方法上的差异, 所得结果有一定的矛盾, 但总的说来, 仍然支持药物对溶酶体的抑制作用与抗炎作用有平行关系。

Chayan 等⁽²²⁾ 提出一种体内试验法: 在小鼠皮肤上涂上巴豆醛 (Crotonaldehyde) 引起炎症, 按皮肤中的溶酶体通透性增加; 皮下注射组胺的局部, 或皮肤在体外与组胺混合孵育, 亦有类似作用, 均可使皮肤组织超微结构改变, 反映溶酶体膜通透性增加。在这种实验中, 证明了阿司匹林、消炎痛、保太松、局部应用可的松等, 都能保护溶酶体膜, 且其作用有量的关系。后又发现⁽²⁸⁾ 大鼠注射免疫助剂可引起关节炎。此时从其肝细胞、后爪等分离出的溶酶体, 其水解酶 (AP 及 β -GA) 活性均比正常动物相应的溶酶体的酶活性升高。如用对甲米松 (0.5 毫克/公斤)、保太松 (25 毫克/公斤) 或消炎痛 (1.0 毫克/公斤) 治疗, 在 21 或 26 天, 此时病灶的肿胀程度可

比对照减轻，同时测定有关酶的活性，则可降低到对照值的34~59%。

最近有材料表明，⁽²⁹⁾溶酶体的稳定性与植物性神经递质有关。体外实验上，去甲肾上腺素、肾上腺素可抑制肝细胞溶酶体酶的释放。苯酚等甲基类固醇类药物，可抑制磷酸二酯酶者，可加强此种作用；肾上腺素能 β 受体阻断药则可阻断这种作用，因此认为稳定溶酶体的作用与环状腺甙酸(CAMP)有关。用豚鼠的及形核细胞分离溶酶体，以 β 葡萄糖醛酸酶(β -GA)为释放为指标，证明肾上腺素与去甲肾上腺素($10^{-4}M$)抑制酶的释放，最低分别可达对照值的14及27%。专门兴奋 α 受体的新福林无效。酪胺及AMP无效，CAMP在 $10^{-7}M$ 浓度下可以抑制酶的释放超过一半。这都支持环状腺甙酸，特别是内源产生的环状腺甙酸，可稳定溶酶体膜，参与抗炎作用。相应地，乙酰胆碱及乙酰甲胆碱($10^{-4}M$)使溶酶体酶的释放分别达到对照值的191及172%，估计这种作用是由环状鸟甙酸(cGMP)中介的，cGMP在 $10^{-6}M$ 浓度下，可使酶释放达到189%。

目前，关于多种慢性炎症，包括类风湿关节炎⁽³⁰⁾及其他自身免疫性疾病⁽³¹⁾的形成过程中，已明确溶酶体的释放是形成组织损害的重要因素。因此抗炎药物稳定溶酶体膜的作用与对抗这炎症⁽³²⁾是密切相关的。

三、镇痛作用原理的探讨

阿司匹林及同类的镇痛退热药的镇痛作用一向被^{认为}是在于中枢神经系统，例如与其退热作用一起解释为抑制视丘部位。但近年来关于疼痛感受器与致痛物质的研究，使镇痛退热药的作用原理发生着根本性的改变⁽³³⁾。

已发现在人皮肤的水泡基底面上涂上乙酰胆碱、5-羟色胺、组胺、特别是近来较注意的缓激肽与P物质(从肠或肠分离得的致痛性肽类)，都可引起疼痛。缓激肽类不仅是致炎物质(已如上述)，已知又是最强的致痛物质。缓激肽类作皮下、肌肉或静脉注射时不致痛，可能因未达到感受器而被激肽酶所

又活。但当作动脉注射时，2微克以下的剂量即可引起剧烈疼痛。在不麻醉的狗、猫注射后12-15秒，可引起挣扎、吠叫、蹬咬等动作。如在脾动脉注入，则还可在内脏大神经上记录到动作电位，作为痛觉的一个指标。事先给予阿司匹林(50-100毫克/公斤)可阻断动作电位的产生，反映是在感受器处发生镇痛作用。在狗脾脏交叉灌流实验上，将受血狗为脾静脉和供血狗为颈静脉分别接通，进行交叉灌流。给供血狗脾静脉注射阿司匹林类镇痛退热药后，从受血狗脾动脉内注射缓激肽，疼痛反应受到阻断；但对受血狗静脉用药，则不能阻断疼痛反应，这说明阿司匹林类止痛作用在外围。相反地，对受血狗静脉注射吗啡类镇痛药，则可以阻止疼痛反应，表明它的止痛作用在中枢神经系统。

在脾动脉注射缓激肽时；在同一血管内注入阿司匹林，只需静脉注射有效量的 $1/10$ 以下(3.8毫克/公斤)，即可阻止疼痛反应；如在臂头动脉注药入脑，则84倍剂量仍不能阻止疼痛反应，亦表明阿司匹林止痛作用在外围。

由上述材料设想，致痛物质作用于血管旁的疼痛化学感受器引起疼痛，阿司匹林类药物是通过阻断致痛物质对感受器发生作用。因此可以解释局部炎症性疼痛或躯体性痛，如牙痛、关节痛等，用阿司匹林等药效果较好。但如对创伤等直接损伤了感觉神经轴突所引起的疼痛，阿司匹林类就基本无效。只有作用于中枢的镇痛药如吗啡类才有止痛效果。

正如前述，已知阿司匹林样抗炎药物抑制PG合成，这可以解释其抗炎和退热作用，但止痛作用则似乎较难与抑制PG合成相联系。因为PG作皮内注射只引起温暖及轻度痒感，涂于水疱底部亦不致痛。Callier等以小鼠扭体反应为指标，认为PGE₂是很强的致痛物质。Vane认为前述的兔主动脉收缩物质(RCS)涉及到炎症时致痛的原因。Ferreira⁽³⁴⁾用皮下灌流法，模拟疼痛的内源性介质持续释放，用以研究PG与致痛关系。发现到，PGE₂可以增强对理化刺激致痛的敏感性，且此种作用是累积性的，不仅依赖于PG量，亦依赖于持续时间。对小鼠腹腔注射时，PGE₂的致痛作用，在腹腔注射后15-30分钟达到高峰。

胺可以致痛, 脂肪酸过氧化物可致较强的痛, PGE₁ 可致痛且较持久。PGE₁ 与缓激肽同时作皮下灌注, 则疼痛加剧。PGE₁ 灌注过PG之处, 再灌注缓激肽致痛更强, 反之, 先灌注缓激肽, 后灌注PG者, 则不痛或微痛。看来, 脂肪酸、过氧化物与PG在高浓度可致痛, 但在炎症可能存在的浓度(例如皮内注射10-100毫微克)下, 则主要可致痛觉过敏。这又具有致痛作用, 故PG可在损伤局部逐步产生, 引起过敏, 估计是使痛觉感受器敏感度提高。这种表现正与炎症时相符, 即炎症区在受压时痛剧、减压时缓解, 且对炎症产物如缓激肽、组胺等特别敏感。实验上还发现, 受冷者事先服用阿司匹林, 不能扭转PG的痛觉过敏等作用; 在小鼠亦不能对抗PG所致扭体反应。这证明阿司匹林类的镇痛主要是通过抑制PG合成, 减低痛觉过敏作用, 而对已形成的PG效果较差。

Lembbeck⁽³⁵⁾用有神经与躯体联系的游离兔耳作灌注实验, 将缓激肽、P物质等从动脉灌注, 以反射性引起兔耳动脉血压下降作为痛觉指标。发现PGE₁ 可以减低缓激肽、P物质、乙酰胆碱等的致痛效果, 认为这是由于PG增加血管通透性, 促使致痛物质达到痛觉感受器部位。他的实验证明消炎痛可减低缓激肽等的致痛作用, 亦用消炎痛抑制PG类的合成与释放来解释。但还有一些材料表明消炎痛对PG类还有部分的直接影响, 因为: 灌注PGE₁ 使缓激肽等的致痛作用达到最大时, 外源补充的PGE₁ 肯定已超过内源产生的量时, 消炎痛仍能减低致痛作用。

四、退热作用原理的探讨

最近, 关于发热的原理有了新的较深入的认识,^(36,37)为镇痛退热药的退热作用原理提供了根据。已发现多种因素可引起体内一种内热原的释放而致发热, 内热原是一种蛋白质、分子量为1~2万, 等电点PH6.8-7.4, 在酸性环境(PH3.5)及富含SH基为还原剂存在下稳定; 但在PH8及56°C时被灭活。注射入体可致发热, 多次注射不会发生耐受性, 如注入胸

脑下时致热强度比静脉给予要低 100 倍左右。不同种族之间抽取的内热原可以部分地交叉发挥致热作用。~~大~~粒细胞、大单核细胞、巨噬细胞等均可提内热原。已证明活化剂，包括：细菌、细菌内毒素、病毒、结核菌素、某些菌体物质（如胆烧酶、羧酮类等），以及抗体抗原复合物或单独的抗原（作用迟发），均可促使血中的粒细胞、血、脾、肝中的单核细胞及肝的星形细胞释放内热原。内热原通过血流到达丘脑下，引起发热，而不是通过神经。因为在末臂下静脉注射内热原不致发热，放开末臂带即低有致热。将内热原作致内动脉注射，致热效果较于静脉注射。用内毒素致热时，其结果与用内热原者相同，认为内毒素先在血中引起内热原释放，间接致热。对兔事先插入一根微导管于丘脑下，由此注入内热原，则使用静脉注射有效量的 $1/100$ 即可致热。现认为在下视丘的前部有对发热敏感的神经元。在下视丘或第三脑室侧壁插入微导管的清醒猫，注入 5-羟色胺可发生持续高热；注入肾上腺素或去甲肾上腺素则有反。有认为这两种递质在平常起到调节体温作用。近发现注入前列腺素 $E_1, E_2, F_2\alpha$ 或其前体物的脂肪酸于下视丘可以致热，如 E_1, E_2 注入第三脑室，在 10 毫微克 ~ 10 毫克剂量时，即致明显发热。Pott, WJ 等⁽³⁸⁾ 将 $PG E_2$ (0.0625 ~ 8.0 微克) 注入清醒的大鼠或猫的侧脑室，可引起与剂量相平行的升温，15 分钟开始；45-60 分钟到高峰，最高可升 $2.5^\circ C$ 。而且 $PG E_2$ 作腹腔内注射则相反地引起降温，亦依剂量大小而更明显，可能是血管扩张的结果。目前推测前列腺素是直接的致热刺激分子介质⁽³⁹⁾，可能当内热原到达下视丘时，引起该处前列腺素合成并释放，于是引起发热。

镇痛退热药已知能抑制前列腺素合成，故可解释其退热作用。但具体药物的反应可能不完全一致，如醋氨酚（扑热息痛）有镇痛退热作用，却无抗炎作用，它能对抗 $PG F_1\alpha, PG F_2\alpha$ 及 PGA_1 脑内注射所致的发热，但却对于致热作用最慢的 $PG E_1$ 的致热作用无对抗作用。

五、对代谢及其他方面的作用

各种酸性的非^甾体性抗炎药物都有一种共同的代谢作用，即氧化磷酸化解偶联或称离作用（简称P-O脱离）。这种作用就是使代谢物氧化过程所产生能量，不能以高能磷酸键形式储存到ATP等高能物质中，以供各种生化反应的能源需要，常将能量以热的形式释放，而ATP量减少，已证明阿司匹林在按商的，但治疗时可以达到的浓度下，引起P-O脱离。Mehlman MA^(40,41)较深入地研究了这一问题，发现阿司匹林是在体内释出水杨酸呈P-O抑制作用。以ADP与氧之比（ADP/O）来反映氧化磷酸化偶联程度，可见以底料丙酮酸受大鼠肝线粒体氧化时，加药^值（0.6—1.8 mM）的ADP/O值比对照组下降很明显，用 α -酮戊二酸或琥珀酸为底料时亦有下降，均为统计学上显著。从用阿司匹林治疗过的大鼠分离的肝线粒体，对上述三种底料试验时，ADP/O值亦比不同药的大鼠为低，统计学上显著，P-O脱离作用可能是ATP酶活性增加所致。这种作用过去被引伸于解释其抗炎作用，认为这可阻止炎症过程中所要求供给的各种生化反应，例如有人假想这种能量过程的障碍可干扰示踪的硫酸根掺入到结缔组织中，影响结缔组织的炎症反应。⁽²⁾但是最典型的P-O脱离剂——二硝基酚（DNP），以及甲状腺素、双羟香豆素等，均无抗炎作用，从根本上反对P-O脱离是抗炎主要根据的看法。故Mehlman也认为P-O脱离不是用于解释其治疗作用，而是用于解释其毒性作用，因为水杨酸类大量摄入，引起中毒时不是降温，而是引致高热，这就是氧化能量以热的形式放出之故。

此外，还发现水杨酸类对糖代谢有复杂的作用⁽⁴²⁾。大剂量不可致肝及肌糖原消耗而合成减低，引起血糖升高与糖尿。但对糖尿病患者，则可能通过促进外周组织利用葡萄糖而降低血糖。大量水杨酸类可使蛋白质及氨基酸降解与合成减少，形成氮平衡。水杨酸也可增加肌肉的脂肪酸氧化，而阻止脂肪合成。Dome AK⁽⁴²⁾归纳水杨酸类的作用有：①及皮质激素样作用；②