

ASPIRIN

阿司匹林 临床新用

石振武

苏开仲 编著 张紫洞 审阅

戴诗文

71

责任编辑：郑霄阳

阿司匹林临床新用

石振武 苏开仲 戴诗文 编著
张紫洞 审阅

福建科学技术出版社出版
(福州得贵巷27号)

福建省新华书店发行
福州医校印刷所印刷

开本787×1092毫米 1/32 3.25印张 65千字

1986年7月第1版

1986年7月第1次印刷

印数：1—4,400

书号：14211·129 定价：0.57元

序 言

阿司匹林是现代生活中最流行的“万能药”之一，不论在国内或国外均可谓家喻户晓，妇孺皆知。虽然它的奇特历史早在200年前即已开始，但是多少年来无人能确切地知道它究竟是怎样发挥作用的，对此药之谜仍有待继续深入探讨。

随着医药科学的发展，阿司匹林的研究工作逐步有了进展，发现了不少新的用途，使这个老药焕发出青春。据十年前统计，在美国每年就要消耗9080吨的阿司匹林；英国人每年也服掉2000吨的阿司匹林，此量可制成60亿片，相当于每周每人服用2片。阿司匹林的国内生产能力也很强，质量已达国际水平。据预测，1985年本品的世界产量可达40000吨。

阿司匹林的解热镇痛作用确实，有较强的消炎、抗风湿作用。1971年又发现它具有抑制前列腺素类合成的作用，由于前列腺素的药理作用极为广泛，与多种生理机能和病理状态有密切联系，因此阿司匹林的新用途日益增多。归纳其主要作用有：镇痛、解热、消炎、兴奋呼吸、影响代谢、促尿酸排泄、抗血小板聚集、治疗心血管疾病等，对多种疾病均有一定疗效。

当然，没有任何一种药物堪称是无害或无毒的，阿司匹林也不例外，如果滥用，也会引起一些不良反应。因此目前世界各国创制或改进许多剂型，以便增强疗效，减少毒副作用。我国已有普通片剂、肠溶片、栓剂等多种剂型；复方制

品则以APC片应用最为广泛，但非那西丁具有肾毒性，英、美药典均已删除，我国药典新版也不收载。国外的阿司匹林不仅剂型多（如片剂、胶囊剂、栓剂、散剂、微型胶囊、外用擦剂、泡腾片、多层片、缓冲片、缓释片、口嚼片等），而且其衍生物亦多至数十种，例如可用于静脉注射的赖氨酸阿司匹林即为一例。以阿司匹林为主的专利复方制品全世界至少有150多种，其目的就是为了增强疗效，减少不良反应。

总之，阿司匹林作为非甾体的解热、镇痛、消炎药来说，仍占领领先地位，它具有疗效广、毒性小、价格低、生产易等优点，不失为今后深入开发的一种良药。

本书将阿司匹林的历史、药理作用、各科应用、不良反应和药物相互作用、剂型用法、检验方法以及病人用药须知等内容系统且完整地加以介绍，既有理论依据，又有实践经验，资料丰富而新颖，文字简洁，通俗易懂，是一本良好的药物情报小册子，可供临床医师、药师、护师用药时参考，限于篇幅，本书不可能过于深入地进行详尽探讨，有待今后根据需要再行增改、充实。

张紫洞

一九八六年元月于上海

前 言

药物的疗效与病例选择、药物用法、剂量以及患者在治疗过程中的遵从性是密切相关的，但与药物的新老、价格的贵廉并不成比例。

阿司匹林是一种经过80余年临床考验的老药，因其具有疗效确实、适用范围广、使用安全和价廉等优点，故至今仍被各国药典收载。世界上每年均有大量关于阿司匹林临床应用、药理学、药剂学等方面研究的文献发表。如澳大利亚药学杂志于1983~1984年以“阿司匹林的应用”为题连载12期共14篇文章，这些文章广泛记载了国外近10年来有关阿司匹林的最新进展及其评价。国内在阿司匹林的临床应用范围、制剂种类、销售等方面，与国外相比尚有不足之处。

为了指导临床合理使用阿司匹林，使其充分发挥医疗效益，我们不揣浅陋，收集了国内外近年来发表的大量文献（书后主要参考文献是按采用的先后次序排列），编写成此书，以飨读者。由于我们水平有限，书中难免会有错漏，敬请读者给予指正。

本书在编写过程中始终得到第二军医大学药学系张紫洞教授的指导并提供大量参考资料，张教授在百忙中审阅了全书并欣然作序，谨此致谢！

编著者

1986年元旦于福州军医学校

目 录

概 述

一、历史	(1)
二、药理学基础	(4)
(一) 解热效应	(6)
(二) 镇痛效应	(7)
(三) 抗炎效应	(8)
(四) 抗血小板聚集	(8)
三、药物动力学	(10)
(一) 吸收	(11)
(二) 分布	(14)
(三) 代谢与排泄	(15)
(四) 阿司匹林在新生儿、婴儿和儿童中的药 物动力学研究	(18)
(五) 小结	(18)

临床应用

一、内科	(20)
(一) 抗风湿病	(20)
(二) 治疗心血管疾病	(21)
(三) 治疗脑血管疾病	(26)
(四) 治疗消化系统疾病	(32)
(五) 治疗呼吸系统疾病	(34)

二、外科.....	(35)
(一) 预防术后血栓形成.....	(35)
(二) 治疗婴儿动脉导管未闭.....	(36)
(三) 治疗胆道蛔虫症.....	(36)
(四) 缓解癌症疼痛.....	(37)
(五) 预防骨肿瘤转移.....	(38)
三、妇科与计划生育.....	(41)
(一) 治疗痛经.....	(41)
(二) 其它.....	(42)
四、儿科.....	(43)
(一) 用于儿童发热.....	(43)
(二) 治疗幼年型类风湿性关节炎.....	(44)
(三) 治疗小儿肾性尿崩症.....	(45)
五、眼科.....	(46)
(一) 延缓白内障的发生.....	(46)
(二) 治疗一时性黑蒙.....	(48)
(三) 预防黄斑缺血与青光眼.....	(49)
六、口腔科.....	(50)
(一) 口腔止痛.....	(50)
(二) 治疗牙痛.....	(50)
(三) 拔牙术后的镇痛.....	(51)
七、其它.....	(52)
(一) 诊断方面的应用.....	(52)
(二) 改善失眠患者的睡眠时间.....	(53)
(三) 阻断烟酸潮红的副作用.....	(54)

不良反应与药物相互作用

一、不良反应.....	(55)
-------------	--------

(一) 胃肠道反应.....	(55)
(二) 肝脏毒性.....	(58)
(三) 肾脏毒性.....	(59)
(四) 神经系统反应.....	(60)
(五) 过敏反应.....	(62)
(六) 阿司匹林哮喘.....	(62)
(七) 对血液系统的影响.....	(63)
(八) 对妊娠和哺乳的影响.....	(65)
二、中毒及其救治.....	(67)
(一) 慢性中毒.....	(67)
(二) 急性中毒.....	(68)
(三) 中毒诊断.....	(68)
(四) 救治措施.....	(69)
三、药物相互作用.....	(70)

制剂与用法

(一) 乙酰水杨酸的理化性质.....	(77)
(二) 制剂与用法.....	(78)

病人用药须知

(一) 用药前须知.....	(82)
(二) 用药时须知.....	(84)

附 血药浓度监测

(一) 比色法与分光光度法.....	(86)
(二) 薄层层析法.....	(87)
(三) 高效液相色谱法.....	(88)
(四) 气相色谱法.....	(89)

主要参考文献

概 述

一、历 史

水杨酸盐的现代应用，起源于古代对含有此类成分的药用植物的应用与观察。中外许多文献都记载了柳树 (*Salix alba*)、垂柳 (*S. babylonica*) 和水杨(红皮柳 *S. purpurea*) 等药用植物的医疗功效。

早在公元前400年，希波克拉底就记述过柳树叶的功效。古希腊医生曾制备了用于缓解分娩疼痛和治疗耳痛的煎剂。古罗马作家Pling记载了焙烧过的柳树枝制成糊剂可用于去除鸡眼。公元二世纪，格林在他的药典中列举了柳树制剂的医疗特性。我国汉初（公元前200年）的《尔雅》记载了“水杨”的功效。秦汉时期成书的《神农本草经》记载了柳叶、柳花、柳实等的医疗功效。

在中世纪，帕拉塞尔萨斯 (Paracelsus, 瑞士医师、炼金家, 1493~1541) 就认为，某一特殊地区的植物区系，与该地区居民易患的疾病之间有一定关系。16世纪，Della Porta把这种“外形特征论” (doctrine of signatures) 扩展到野生植物生长的地点。传说英国牧师Stone于1757年曾尝过柳树的树皮，发现其味甚苦，类似“秘鲁树皮”（即金鸡纳皮）。作为“外形特征论”的信仰者，Stone假设“由于柳树喜欢在潮湿的土壤中生长，而在那里主要是疟疾流行，因此，许多疾病就可用柳树皮来治疗，且柳树皮治疗

疟疾和间歇热可能是有效的”。他将生长1~4年的柳枝，装于袋内置面包烘炉旁干燥三个月之久，然后粉碎、过筛，制成一种与金鸡纳树皮相似的呈桂皮红色的粉末。在每次寒热往来之间，他用此种粉末4小时给病人服300mg，奏效甚快。但“秋季热”、“三日热”等病例除外，这些疾病只有用柳树与金鸡纳树皮4:1的混合物才有效。1763年，Stone在伦敦皇家学会报告了用柳皮治疗50例患者的结果，但他治愈的热病究竟是疟疾还是风湿热，或是两者兼有，当时并无明确的认识。此后，瑞士药师兼草药学家Pagenstecher发现绣线菊(*Spiraea Ulmaria*)叶蒸馏而得的制剂也能治疗风湿病、痛风和其它疼痛。

同一时期，我国许多本草著作对垂柳（有时记载“小杨”）及红皮柳（水杨）的根的作用有许多记载，李时珍（1518~1593）在《本草纲目》中写道：柳叶能清热、透疹、利尿、解毒；柳花可祛风、利湿、止血、散瘀；柳枝、柳根却能利水、通淋、祛风、除湿；柳絮能治溃痈、逐脓血；柳白皮可祛风利湿、止痛。

由此可见，中外古籍对柳树的功效记载是一致的。这是水杨酸盐现代应用的基础。

工业革命之后，随着西方化学工业的发展，在提取这些药用植物有效成分的基础上，进行化学合成，几经改造结构，终于合成了阿司匹林。为此类药物的深入研究奠定了基础。

Brugnateli、Fontana (1826) 和Leroux (1829) 分别发现柳树皮的有效成分是一种甙——水杨甙(Salicin)。1835年，Lowing由绣线菊提取物氧化而得绣线菊酸(*Spirasauric acid*)，事实上就是水杨酸。1838年，Piria由水杨甙

制得水杨酸。

1853年Gerhardt合成了水杨酸，他又将其乙酰化，制成乙酰水杨酸，但未认识其深远意义。Kolbe和Laulemann（1868）也设计了一种水杨酸合成的方法，并用于商业性批量生产获得成功。

1876~1879年间，Maclagan用水杨甙治疗急性风湿病，发表了著名的论文。他认为风湿病是源于“瘴气”。他的第一篇论文报告了7例急性风湿病、亚急性风湿病和风湿热，用水杨甙治疗，150~450mg每2、3或4小时一次，获得意外满意的效果。Maclagan比较了水杨甙和水杨酸作为解热药的作用及其对急性风湿病的效果。但他不接受“水杨甙在体内转变成水杨酸，并将其疗效归功于这一转化”的观点。在1877~1881年间，伦敦至少有四所教学医院进行了水杨酸盐的大规模试验。Owen首先证明，水杨酸盐比碱或碱加奎宁治疗风湿热优点更著。因此，水杨酸盐就成为治疗风湿热及其同源疾病的标准疗法。也曾有水杨酸作为解热药和治疗类风湿性关节炎的报道；还有关于水杨酸钠促进尿中尿酸排泄，从而缓解急性痛风的报道。

水杨酸的主要缺点是其对胃肠道有强烈刺激作用；水杨酸钠刺激性小些，但味道不佳。

1898年，德国化学家Felix Hoffmann（1868~1946）在拜耳药厂实验室，简化了Gerhardt（1853）报告的水杨酸乙酰化方法，合成了乙酰水杨酸，并将制得的乙酰水杨酸用于治疗他父亲的慢性关节炎获得成功，认为乙酰水杨酸不仅能有效地减轻疼痛，而且味道较好，对胃的刺激也较水杨酸为小。

1899年Dreser发表了关于乙酰水杨酸药理学的详细报

告，还为其起了一个药名——“Aspirin”（A-acetyl, spira-spiraea），并以此名作为拜耳药厂的注册商标名称。

Wohlgemuth (1899) 和 Wilthour (1899) 最先进行阿司匹林的临床试验。他们发现阿司匹林对风湿性关节炎、各种头痛及不能手术的癌症疼痛均有效，并且很早就发现阿司匹林有刺激胃的副作用。

Aspirin 作为注册商标名由拜耳药厂一直保持到第一次世界大战开始。当时曾在70多个国家注册。阿司匹林的应用越来越广泛，很快就获得“世界上应用最广的药物”的地位。

阿司匹林的发现利用过程，在许多年里一直成为新药研究开发的典范，至今仍有一定参考价值。

二、药理学基础

1899年，Dreser等详细研究了阿司匹林的药理作用，确认其具有解热、镇痛、抗风湿等作用；并认为上述作用是阿司匹林在体内转变成水杨酸的结果。在相当长时期内，人们认为阿司匹林的作用就是水杨酸盐的作用。1946年Lesler等证实，一次口服阿司匹林后，血中以乙酰水杨酸的形式存在1~2小时，而其镇痛作用也恰在这一时程内发生。故认为阿司匹林的作用是其本身的直接作用，而并非水解产物的作用。后来的许多研究也证实了这一观点。但其作用机理，还是在1971年发现阿司匹林的作用与前列腺素类（Prostaglandins, PG）代谢的密切关系后，才有了较清楚的认识。

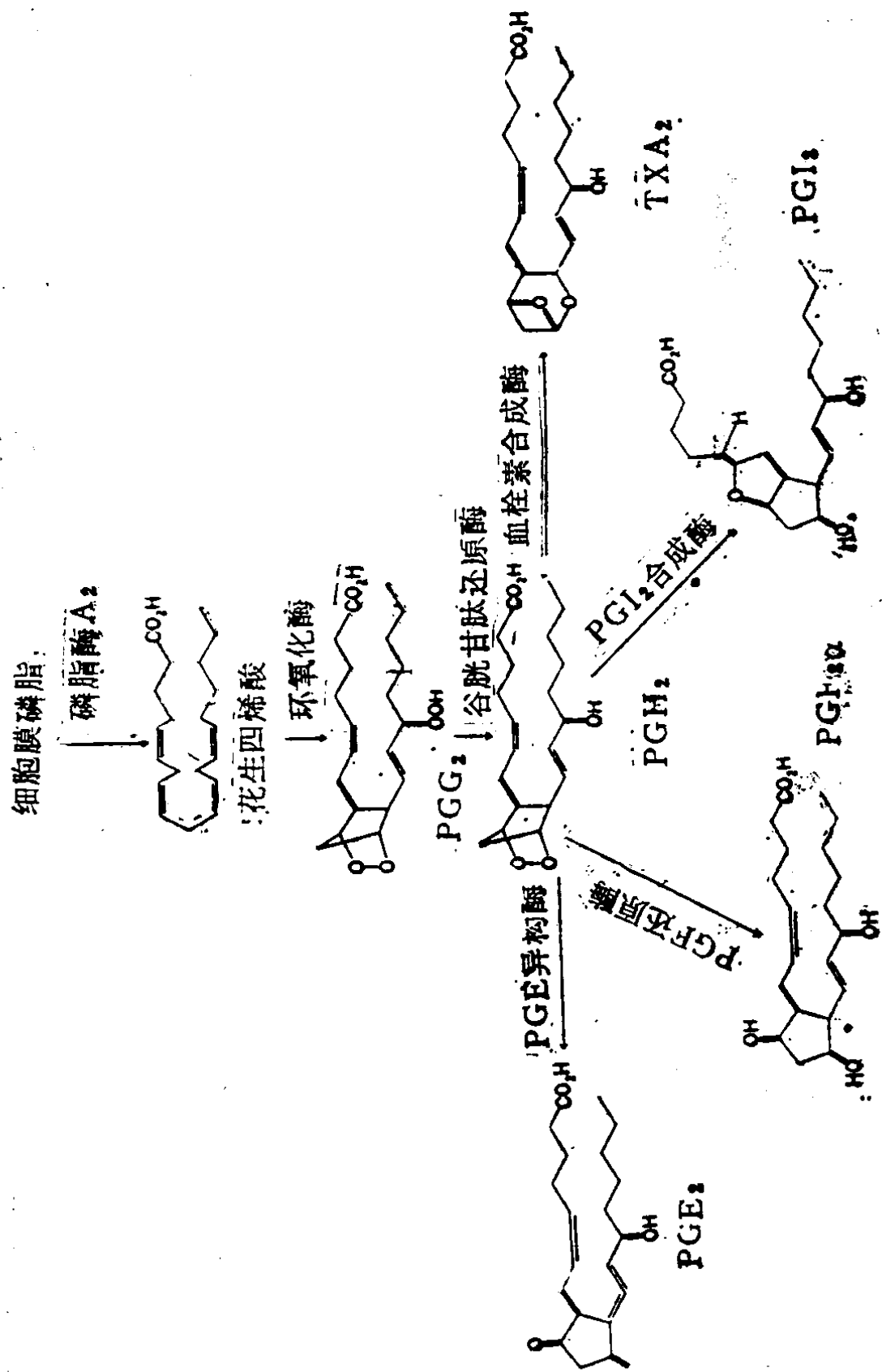


图1 前列腺素类合成途径

前列腺素是一类20碳不饱和脂肪酸，广泛存在于人体各种组织和体液中，是一类“局部激素”或称“自体活性物质”。此类物质在细胞内不贮存，在释放前立即合成。其合成途径为：细胞膜上广泛存在磷脂类物质，由于磷脂酶的催化，磷脂水解产生花生四烯酸；细胞微粒体内存在环氧化酶、谷胱甘肽还原酶、PG还原酶、PG异构酶、血栓素合成酶等，总称前列腺素合成酶，这些酶促使花生四烯酸转变成前列腺素类物质（图1）。

实验证明，治疗剂量的阿司匹林就能选择性地使环氧化酶乙酰化，从而抑制细胞内环氧化酶的活性。这种抑制对多数组织是可逆的，因为有核细胞有重新合成环氧化酶的能力；而对血小板的环氧化酶则是不可逆的乙酰化。由于环氧化酶被抑制，前列腺素的活性受到阿司匹林的干扰，故产生一系列的药理效应。

（一）解热效应

阿司匹林对正常体温几无影响，但能降低发热患者的体温。

丘脑下部体温调节中枢能维持人体产热与散热过程的平衡，使体温恒定在37℃左右。PG可能不参与这一正常体温调节过程。因此，阿司匹林不能使正常体温下降。

当机体受到感染或/和组织损伤时，中性粒细胞产生并释放内热原。内热原进入中枢神经系统，增加PG的产生与释放。PGE是强致热因子，使体温中枢的调节点提高到37℃以上，机体产热过程增加，散热过程减少，体温即上升。实验证明，给动物（猫、兔）脑室注射PGE可引起发热；若

静脉注射致热物质引起动物发热时，脑脊液中PGE 浓度升高。若给动物第三脑室注射阿司匹林，则可降低由于注射PGE₁或PGE₂引起的发热。

在临床上，治疗量的阿司匹林能抑制前列腺素的生物合成，使体温调节点恢复到正常水平，此时皮肤血管扩张，血流量增加，出汗，使散热过程增强，体温即恢复正常。阿司匹林对产热过程没有影响。中毒剂量的阿司匹林亦可引起发热，但这可能与直接影响氧化磷酸化分解偶联和间接地刺激儿茶酚胺的释放有关（Smith 1963）。

（二）镇痛效应

阿司匹林对头痛、牙痛、肌肉痛、关节痛、神经痛、月经痛等持续性钝痛效果较好；而对直接刺激神经末梢所致创伤痛、内脏平滑肌痉挛所致绞痛效果不好。

阿司匹林镇痛作用的部位尚未完全阐明。过去认为是作用于丘脑下部，目前认为主要作用于外周。镇痛剂量的阿司匹林对意识及其它感觉没有影响。

阿司匹林镇痛作用的机理，目前认为是由于它能抑制PG合成。当组织损伤或发生炎症时，局部释放组胺、缓激肽、PG等自体活性物质。组胺、缓激肽是致痛物质；PG能使痛觉感受器敏感化，因而对炎症疼痛起放大作用。实验证明，单独注射一定量的组胺、缓激肽或PGE，疼痛并不强烈；如果将上述剂量的PGE₁、PGE₂或PGF₂α与组胺、缓激肽混合注射，则可引起剧痛。治疗量的阿司匹林，抑制了前列腺素的合成，消除了疼痛的放大环节，因而产生镇痛效应。

(三) 抗炎效应

阿司匹林的抗炎作用也与其抑制前列腺素合成密切相关。机械、热、化学、微生物及其它致炎因子能破坏细胞膜的完整性，激活磷脂酶，促使花生四烯酸释放，从而加强了PG类物质的合成。 PGE_2 和 PGI_2 使毛细血管舒张，导致局部充血红肿；这些物质和组胺、缓激肽及慢反应物质（SRS—A，白三烯类——花生四烯酸 C_5 氧化生成的代谢产物）都能增加毛细血管通透性，导致炎症渗出； PGE_1 能诱导缓激肽等所引起的炎性疼痛。阿司匹林抑制PG合成，故能减轻炎症症状。此外，阿司匹林还可能抑制纤维蛋白溶酶，减少缓激肽的产生；抑制透明质酸酶，降低炎症渗出物的渗透压；抑制血小板聚集，减少5-羟色胺和腺苷类化合物的释放；抑制网状内皮细胞和多核细胞的迁移及吞噬作用，减少细胞浸润，因而能控制急性炎症的症状。

(四) 抗血小板聚集

1971年Smith报道，口服阿司匹林能抑制血小板合成PG类物质；并认为阿司匹林的抗血小板聚集作用可能是由于抑制PG合成的结果。

正常情况下，血小板不会在血管壁上粘附，也不致相互聚集。血管内壁受损时血小板即在损伤部位粘附、聚集，进而形成血栓。此种识别能力与PG类物质代谢有关。已经证实，血小板中环磷腺甾（cAMP）的含量高低，决定着聚集与否。cAMP浓度高，可抑制血小板聚集或促使解聚；cA-

MP含量低，则诱导或加强血小板聚集。血小板中cAMP的含量是受内源性PG类物质控制的，而PGH₂在PGE异构酶作用下生成PGE₂；在PGF还原酶作用下生成PGF_{2α}。PGE₂能抑制腺苷环化酶，降低血小板中cAMP浓度，诱导血小板聚集。

凝血酶、胶原等血小板聚集诱导剂能激活血小板膜上的磷脂酶A₂，使磷脂水解产生花生四烯酸；花生四烯酸经环氧化酶催化生成PG环内过氧化物PGG₂；在谷胱甘肽还原酶作用下，PGG₂转变成PGH₂。PGG₂与PGH₂能直接从血小板颗粒中释放ADP，有力地促进血小板凝集；在血栓素合成酶催化下，PGG₂和PGH₂转变为血栓素A₂（Thromboxane A₂；TXA₂），此物极不稳定（t_{1/2}仅30秒），但具有极强的血小板聚集和血管收缩作用，是目前已知最强的血小板聚集剂。

在血管壁内皮细胞中，花生四烯酸的内过氧化物PGG₂和PGH₂经PGI₂合成酶催化，生成PGI₂，此物是目前已知作用最强的血小板聚集抑制剂和血管扩张剂。血管壁内皮完整时，PGI₂与TXA₂之间保持平衡，维持血液的正常功能，既不出血也不形成血栓。PGI₂在血管壁上的浓度，自内向外逐渐降低。

血管壁内皮受损时，内膜下组织与血小板直接接触，由于该组织中PGI₂含量很低，在TXA₂影响下，血小板就粘附、聚集。在血小板释放反应中可能激活磷脂酶，导致合成更多的PGG₂、PGH₂和PGE₂，如此形成自身持续反应，血小板聚集趋向于不可逆过程。

阿司匹林能使环氧化酶的活性端基乙酰化，因而使之不可逆地灭活。因此，PGG₂、PGH₂合成受阻，TXA₂的合