

选择性 COX-2 抑制剂帕瑞昔布钠临床研究现状

陈念平 祝胜美

任何手术或创伤后都存在不同程度的疼痛,疼痛的原因可能与手术造成组织机械性损伤,导致外周组织释放和生成多种化学物质和细胞因子(如缓激肽,五羟色胺,前列腺素)有关,疼痛不仅严重影响病人体力和康复,而且会产生抑郁和焦虑等心理问题,因此,有效镇痛成为医生所关注的焦点。帕瑞昔布钠(parecoxib sodium)是选择性环氧化酶-2 抑制剂,在多模式平衡镇痛中发挥着重要的作用,近年来研究发现,帕瑞昔布钠不仅具有传统的非甾体类药物的解热、镇痛、抗炎作用,而且在抗焦虑、抗肿瘤及组织保护方面亦发挥重要作用,本文将对帕瑞昔布钠的临床研究概述如下。

一、药理作用及药代动力学

帕瑞昔布是非甾体类抗炎药,是伐地昔布(valdecoxib)的水溶性非活性前体药物,静脉注射后可迅速被肝脏羧酸酯酶水解成伐地昔布,其代谢主要由细胞色素 P450 (CYP) 3A4 及 2C9 同工酶介导完成,通过特异性抑制 COX-2 阻断花生四烯酸合成前列腺素而发挥抗炎镇痛和解热作用。研究表明,选择性 COX-2 抑制剂帕瑞昔布,其对 COX-2 选择性抑制强度比对 COX-1 的选择性抑制作用强 2.8 万倍,与传统的非甾体类抗炎药效能相似,但却具有更好的安全性和耐受性,COX-1 为结构酶,COX-1 及其产生它的信使核糖核酸广泛分布于各种组织(胃、肾、血小板和内皮细胞),正常情况下保持稳定的水平,各组织产生的前列腺素也保持相对恒定的浓度,以保持细胞正常的活动,包括保护胃黏膜、调节肾功能、保持血管扩张和调节血小板聚集^[1]。COX-2 为诱导酶,在大多数组织中 COX-2 可能无表达或表达甚微,在炎症部位的 COX-2 表达显著增加,帕瑞昔布可选择性抑制 COX-2,而对 COX-1 抑制作用并不明显,因而在发挥抗炎及镇痛作用的同时,不影响胃黏膜、血小板及肾脏功能。

帕瑞昔布的血浆半衰期($T_{1/2}$)为 0.3 ~ 0.7h,静脉和肌肉给药达峰时间(T_{max})为 0.5 ~ 1.5h,且静脉给药的血浆峰浓度较肌肉给药高,剂量的增加与止痛的强度及持续时间相关^[2]。单次静脉注射或肌肉注射帕瑞昔布 40mg 后,7 ~ 13min 出现可感知的镇痛作用,并于 2h 内达到最大效果,镇痛时间范围在 6 ~ 12h 甚至更长,在老年和肝功能损伤的患者,因体内血药浓度较高,应降低给药剂量,但肾功能损伤对该药消除无影响。

二、临床研究

1. 关于镇痛方面的研究:大量临床研究表明,帕瑞昔布在妇科、骨科、普外科,神经外科等多种手术后镇痛中起到了良好的镇痛效果,不仅不良反应少,而且可以节俭阿片类药物的用量。一项对 90 例行子宫扩张、刮宫或宫腔镜手术的患者,全身麻醉前随机接受帕瑞昔布钠 40mg 或生理盐水安慰剂,结果帕瑞昔布钠组术后疼痛评分及术后头痛的发病率明显低于安慰剂组,并且有着更高的满意度,而在复苏评分及复苏质量上并无差异^[3]。有研究表明,腰椎手术后,使用帕瑞昔布钠联合病人吗啡自控镇痛进行围手术期镇痛管理,能显著降低疼痛评分,减少病人对阿片类药物的需求^[4]。帕瑞昔布一般不推荐在 18 周岁以下人群中应用,Subramaniam 等^[5]在儿童角膜损伤中使用单一剂量帕瑞昔布(40mg)镇痛获得了满意的止痛效果,未见与其相关的不良反应。切皮前给药是在术前即对伤害性感受加以阻滞,通过对外周性致敏和中枢性致敏的抑制而达到术后镇痛或减轻疼痛的目的,这方面国内季淑娟等^[6]研究认为,帕瑞昔布钠 40mg 切皮前给药,可以提高肿瘤外科患者术后镇痛效果,减少吗啡用量,有利于患者康复。

2. 抗炎方面的研究:帕瑞昔布能选择性的抑制 COX-2,阻断前列腺素的合成从而发挥抗炎、镇痛和解热作用。Almeida 等^[7]研究认为 COX-2 抑制剂可抑制和降低系统性炎性细胞因子的释放,国内吴跃等^[8]亦有类似发现。他们研究了 74 例 ASA I ~ II 级择期行胃癌根治术患者,使用帕瑞昔布 40mg 术后镇

作者单位:312000 浙江省绍兴市人民医院麻醉科(陈念平);
310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院麻醉科(祝胜美)
通讯作者:祝胜美,电子信箱:smzhu20088@yahoo.com.cn

痛的观察中发现,帕瑞昔布较好地抑制过度应激反应,降低炎症细胞因子水平,提高患者镇痛效果,并能减少 PCA 按压次数。Jean 等^[9]研究了关节内注射帕瑞昔布的效果,发现帕瑞昔布除了抗炎,抑制兴奋性氨基酸释放的作用外,也可起到抑制外伤性膝关节损伤引起的关节炎进展的作用。在一项颌面外科手术镇痛的研究中,有学者发现使用帕瑞昔布镇痛的患者中,其发热的发生率明显低于吗啡镇痛组和安慰剂组,这说明帕瑞昔布在镇痛的同时,亦具有解热、抗炎作用^[10]。

3. 抗肿瘤的研究:近年来研究发现,包括胃癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌等上皮来源的肿瘤以及多发性骨髓瘤(MM)等血液肿瘤中环氧化酶-2 的表达明显增高,表明 COX-2 可作为预防和治疗肿瘤的靶分子,COX-2 的高表达参与多种病理生理过程,包括炎症、损伤、修复及肿瘤的生长和转移,因此,COX-2 与上述疾病的发生与发展密切相关^[11]。同时越来越多的研究表明 COX-2 表达与肿瘤分期、恶性程度及患者预后明显相关,COX-2 抑制剂可抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤血管形成、增强肿瘤细胞对放疗和化疗的反应性及免疫治疗的效果等,已证明 COX 抑制剂对上皮癌的放射治疗有增敏作用^[12,13]。Zagani 等^[14]指出,帕瑞昔布可降低结肠癌的患病风险,其机制可能是通过阻断 NR4A2 和 Wnt 信号(这是环氧合酶-2 抑制剂抗肿瘤活性的重要作用部位),从而下调骨桥蛋白,降低肠道癌症的发病风险。而 Koppe 等^[15]通过建立腹膜种植癌(起源于结肠)的裸鼠模型研究发现,单纯使用放射免疫疗法的大鼠平均存活 87 天,而联合帕瑞昔布钠(1mg/kg)的大鼠平均存活 73.5 天,明显低于前者,因而认为 COX-2 抑制剂帕瑞昔布不能提高放射免疫疗法对起源结肠的腹膜种植癌疗效。目前帕瑞昔布在肿瘤防治方面研究还不多,但多数学者仍支持认为,选择性 COX-2 抑制剂不仅能抗炎和镇痛,对肿瘤的发生、发展和转移均有抑制作用,且与其他抗癌药有协同作用^[16]。

4. 抗焦虑方面的研究:目前,帕瑞昔布钠在抗焦虑方面的研究还不多,Vadalouca 等^[17]研究了 110 例行硬膜外穿刺治疗慢性疼痛的患者中,发现治疗组(54 例,给予帕瑞昔布 40mg)较安慰剂组(56 例)有着明显较低的疼痛和焦虑评分,研究者还同时观察了 112 例硬膜外麻醉下行整形手术的患者,发现治疗组(57 例,给予帕瑞昔布 40mg)较安慰剂组(55 例)亦

有着明显较低的疼痛和焦虑评分,因而认为帕瑞昔布钠对减轻疼痛和治疗期间焦虑水平产生积极的影响,目前所涉及的具体机制尚不清楚,还需进一步的研究来澄清。

5. 组织保护作用的研究:在一项缺血性充血性心力衰竭(CHF)的实验中,研究人员采用大鼠冠状动脉结扎的方法建立大鼠心肌梗死(Am1)模型,然后每天静脉给予帕瑞昔布 0.75mg/kg,连续 7 天,结果发现帕瑞昔布能改善环梗死心肌的功能,这一发现可能有助于提高缺血性心脏病患者的生活质量和生存率^[18]。Straino 等^[19]也发现,帕瑞昔布显著改善 AMI 后心肌的重塑过程,可能是通过阻止心肌和血管细胞凋亡作用来实现。Reksidler 等^[20]在帕金森病动物模型中研究发现帕瑞昔布可以防止酪氨酸羟化酶的表达和病变早期阶段的损伤,具有神经、认知功能的保护作用。在脑缺血鼠模型中,帕瑞昔布抑制神经细胞白细胞介素-1 β ,白细胞介素-6,肿瘤坏死因子- α 和 COX-2 的表达,而对 COX-1 和海马胶 5-bromo-2'-deoxy-uridine(BrdU)无明显影响,因而认为帕瑞昔布在缺血性脑损伤中具有神经保护作用^[21]。

6. 其他方面的研究:有报告指出,帕瑞昔布不会引起既往有荨麻疹或血管性水肿病史患者交叉过敏反应,因此,研究人员建议,这种药物可安全地作为 NSAIDs 类药物过敏反应病人的一种替代用药(但需事前经过激发试验才能选用),甚至可用于那些有过敏反应和抗菌药过敏等高危因素患者的围手术期镇痛^[22]。动物实验中,Ayar A 的研究数据表明,帕瑞昔布抑制自发性和前列腺素诱导的体外大鼠子宫平滑肌收缩的作用,这些结果提示帕瑞昔布可能在早产和痛经的治疗方面具有一定的作用^[23]。

三、安全性研究

1. 对肾功能的影响:研究发现,在年龄 60 岁以下 ASA I ~ II 级行腹腔镜子宫切除术患者中,帕瑞昔布 80mg 单次静脉注射,与生理盐水对照组相比,对尿微球蛋白,尿肌酐,尿谷胱甘肽 S-转移酶及尿量的影响无明显差异,认为短期、少量使用帕瑞昔布对肾功能无影响^[24]。高枫等^[25]研究发现,大鼠双侧输尿管梗阻术后 24h 肾组织中 COX-2 的表达显著增加,而双侧输尿管梗阻后使用帕瑞昔布的大鼠,肾组织中 COX-2 的表达显著减弱,反映肾功能的各项血浆生化指标(水电解质,肌酐、尿素氮及醛固酮)改变亦显著减轻,故认为剂帕瑞昔布对大鼠输尿管梗阻所致受

损的肾功能具有一定的保护作用。而 Patel 等的研究结果认为, COX - 2 的代谢产物对肾缺血/再灌注损伤具有保护作用, 而在肾缺血条件下 COX - 2 选择性抑制剂可能加重肾功能不全和肾损伤, 目前 COX - 2 抑制剂对肾功能的影响还存有争议, 其对肾功能的影响需要进一步研究, 尤其是在肾功能受损或伴随肾脏疾病的病人。

2. 对骨愈合的影响: COX - 2 的转录调节是骨代谢的强力调节因子, 对骨折愈合必不可少, COX - 2 可诱导产生 PG, PG 在骨的新陈代谢中起双向调节作用, 尤以 PGE_2 作用最强, 低剂量 PGE_2 以刺激成骨细胞增殖, 促进骨形成作用为主, 高剂量 PGE_2 则能够提高成骨细胞内 CAMP 水平, 使其向破骨细胞转化, 进而刺激骨吸收, COX - 2 抑制剂通过降低 PGE_2 的合成, 从而降低破骨细胞的活性。Dimmen S 等发现, 帕瑞昔布对大鼠胫骨骨折部位骨痂矿化有抑制作用, 并减少骨折部位骨质密度 (BMD), 提示可能存在早期骨愈合障碍, 表明 COX 抑制剂应该在骨折的早期阶段避免使用。然而亦有学者持不同的观点, Akritopoulos P 等研究认为, 在骨折后高剂量短期内应用帕瑞昔布对骨愈合没有影响, 现阶段, 对帕瑞昔布是否会影响骨的愈合及影响程度如何, 目前各家说法不一, 尚有待进一步研究证实。

3. 对凝血功能的影响: 选择性 COX - 2 抑制剂帕瑞昔布钠对凝血功能方面影响明显优于传统 NSAIDs 药物。在一项部分半月板切除术的研究中, 研究人员发现帕瑞昔布不影响血小板的聚集, 而且镇痛良好, 另一项研究发现, 帕瑞昔布与肝素合用不影响血小板聚集, 不干扰阿司匹林抗血小板作用, 不影响凝血酶原和部分凝血活酶时间及血小板计数。帕瑞昔布和吲哚美辛减少链球菌感染患者肺组织中血栓素合成酶 (通过合成 TXA_2 , 从而引起血管收缩和血小板聚集, 在血栓形成的机制中起重要作用) 的表达, 帕瑞昔布与吲哚美辛一样不抑制尿中血栓素的水平。

4. 对消化道的影响: NSAIDs 最严重和最常见的不良反应是胃肠道反应, 帕瑞昔布钠对 COX - 2 有高度的选择性, 对 COX - 1 选择性很低, 因此具有较好的安全性, 其胃肠道溃疡发生率显著低于传统 NSAIDs。一项随机对照研究中, 纳入研究的 92 例 65 ~ 75 岁的健康老年志愿者, 随机静脉注射高剂量帕瑞昔布 (40mg, 每天 2 次, 7 天) ($n = 29$), 与安慰剂 (7 天, $n = 32$) 或静脉注射酮洛酸 (15mg, 每天 4 次, 5 天, $n = 31$), 内镜研究显示, 胃与十二指肠溃疡发生

率分别为 0%、0%、23%; 胃与十二指肠糜烂和溃疡总发生率分别为 14%、6% 和 90%, 说明了酮洛酸导致了糜烂和溃疡的高发生率 (90%), 而帕瑞昔布与安慰剂相当, 有着较好的胃肠道安全性。另一项随机对照研究中, 123 例健康志愿者, 接受帕瑞昔布 (40mg, 每天 2 次, 7 天) 或酮洛酸 (30mg, 每天 4 次, 5 天) 或安慰剂 (7 天), 评估各组的胃十二指肠溃疡发生率, 结果帕瑞昔布钠组内镜可见的胃十二指肠溃疡发生率 (7%) 与安慰剂组 (12%) 相当, 显著低于酮洛酸组 (85%)。

5. 对心血管的影响: 非甾体类抗炎药尤其是特异性 COX - 2 抑制剂促进了中性粒细胞与血管壁之间的相互关系, 导致粥样硬化的形成, 从而促进冠心病的发生与发展, 但仍需临床研究进一步证实。Nussmeie 等对 1671 例 CABG 术后患者, 使用帕瑞昔布钠和伐地昔布进行术后镇痛的研究显示, 两者均可增加严重冠心病的危险性。Furberg 等在对冠脉搭桥手术患者使用帕瑞昔布钠术后镇痛的研究中认为, 在普通临床试验中, 很难发现发生率较低的罕见不良反应, 只有在 CABG 术后患者等特殊受试者的临床试验中, 才有可能较快地发现选择性 COX - 2 抑制剂所致的不良反应 - 增加高危人群患心血管疾病的危险性, 但研究者同时承认存在许多混杂因素使得此项结论并不适宜推广到一般人群。而 Schug SA 等研究认为, 在围手术期镇痛中, 使用选择性 COX - 2 抑制剂或非甾体抗炎药, 如帕瑞昔布钠和瓦德昔布没有发现增加非心脏手术患者术后不良心血管事件的风险。所以, 用药前我们必须评估患者实际病情, 综合考虑风险和利益来决定用药的剂量和时间。

四、小结与展望

传统的 NSAIDs 药物由于可同时抑制 COX - 1 和 COX - 2, 发挥药理作用的同时也产生胃溃疡、肾功能损害等一系列不良反应。帕瑞昔布除具有良好的抗炎、镇痛效果外, 对胃肠道及凝血功能方面影响明显优于传统 NSAIDs 药物。该药对肾功能影响尚有不同的观点, 需进一步研究证实。术后镇痛证实, 帕瑞昔布与阿片类药物合用镇痛完善, 明显减少阿片药物用量及不良反应。因此, 该药可能是今后多模式镇痛一线药物。COX 抑制剂可抑制血管炎症, 促进内皮血管扩张, 降低血管内皮 C 反应蛋白, 显示出对心血管疾病的有益作用。但是否增加血栓形成、心脑血管意外风险, 以及这些风险与用药剂量、用药时间长短、COX - 2 抑制程度相关性还有待深入研究。鉴于此

用药前尤其是对那些有心血管疾病高危因素或外周动脉疾病的患者,我们应充分评估患者的风险和利益,谨慎使用,建议用药时使用最低有效剂量,并控制在最短疗程(一般控制在3天之内,最长不宜超过7天)。随着研究的深入,它将在肿瘤的防治,纤维化疾病以及神经退行性病变的治疗等领域发挥重要作用。

参考文献

- 郭立志,任进明. 常用选择性环氧化酶-2抑制剂的临床研究进展[J]. 实用疼痛学杂志,2008,4(6):445
- Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, *et al.* Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery[J]. *Anesthesiology*, 2002, 97:306-314
- Luscombe KS, McDonnell NJ, Muchatuta NA. A randomised comparison of parecoxib versus placebo for pain management following minor day stay gynaecological surgery[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2010, 38(1):141-148
- Thienthong S, Sriraj W, Jung S, *et al.* Effect of parecoxib on postoperative pain after lumbar spine surgery [J]. *Spine*, 2008, 33(2):132-139
- Subramaniam R, Joshi C, Sharma A. Analgesic efficacy of single-dose parecoxib for corneal suturing in children[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2007, 24(5):464-465
- 季淑娟,赵峰,黄礼兵,等. 帕瑞昔布钠切皮前给药对肿瘤外科患者术后吗啡镇痛的影响[J]. 实用药物与临床, 2010, 13(1):16-17
- de Almeida JL, Jukemura J, Coelho AM. Inhibition of cyclooxygenase-2 in experimental severe acute pancreatitis[J]. *Clinics*, 2006, 61(4):301-306
- 吴跃,裴卫东. 帕瑞昔布钠对胃癌根治术后镇痛与机体应激反应的影响[J]. 医药导报, 2009, 28(12):1558-1561
- Jean YH, Wen ZH, Chang YC. Intra-articular injection of the cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib attenuates osteoarthritis progression in anterior cruciate ligament-transected knee in rats: role of excitatory amino acids[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15(6):638-645
- 陈念平,祝胜美. 帕瑞昔布钠超前镇痛对颌面外科手术患者围术期疼痛的疗效及安全性评价[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(12):1374-1376
- 陈海飞. 环氧化酶-2及其抑制剂在多发性骨髓瘤中的应用[J]. 国外医学:输血及血液学分册, 2006, 29(3):249-252
- Nakata E, Mason KA, Hunter N, *et al.* Potentiation of tumor response to radiation or chemoradiation by selective cyclooxygenase-2 enzyme in-

- hibitors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58:369-375
- Krysan K, Merchant FH, Zhu L, *et al.* COX-2-dependent stabilization of survivin in non-small cell lung cancer[J]. *FABSEB J*, 2004, 18:206-208
- Zagani R, Hamzaoui N, Cacheux W. Cyclooxygenase-2 inhibitors down-regulate osteopontin and Nr4A2 - new therapeutic targets for colorectal cancers[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(4):1358-1366
- Koppe MJ, Oyen WJ, Bleichrodt RP. Combination therapy using the cyclooxygenase-2 inhibitor Parecoxib and radioimmunotherapy in nude mice with small peritoneal metastases of colonic origin Cancer [J]. *Immunol Immunother*, 2006, 55(1):47-55
- 房昭. 环氧化酶-2及其抑制剂在乳腺癌治疗中的运用[J]. 国外医学:妇产科分册, 2006, 33(2):107-109
- Vadalouca A, Moka E, Chatzidimitriou A. Effect on anxiety levels and procedural pain during epidural catheter placement for surgical operations or for chronic pain therapy[J]. *Pain Pract*, 2009, 9(3):181-194
- Abbate A, Salloum FN, Ockaili RA. Improvement of cardiac function with parecoxib, a cyclo-oxygenase-2 inhibitor, in a rat model of ischemic heart failure[J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 49(6):416-418
- Straino S, Salloum FN, Baldi A. Protective effects of parecoxib, a cyclo-oxygenase-2 inhibitor, in postinfarction remodeling in the rat [J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 50(5):571-577
- Reksidler AB, Lima MM, Zanata SM. The COX-2 inhibitor parecoxib produces neuroprotective effects in MPTP-lesioned rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 560(2-3):163-175
- Kelsen J, Kjaer K, Chen G. Parecoxib is neuroprotective in spontaneously hypertensive rats after transient middle cerebral artery occlusion: a divided treatment response? [J]. *Neuroinflammation*, 2006, 3(1):31
- Colanardi MC, Nettis E, Traetta P. Safety of parecoxib in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria or angioedema[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008, 100(1):82-85
- Ayar A. Tocolytic effect of parecoxib, a new parenteral cyclo-oxygenase-2-specific inhibitor, on the spontaneous and prostaglandin-induced contractions of rat isolated myometrium [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(8):737-741
- Puolakka PA, Rintala S, Yli Hankala A. The effect of parecoxib on kidney function at laparoscopic hysterectomy[J]. *Ren Fail*, 2009, 31(4):284-289
- 高枫,肖冰. 帕瑞昔布对输尿管梗阻后肾功能的保护作用[J]. 陕西医学杂志, 2008, 37(11):1488-1489

(收稿:2011-06-01)

(修回:2011-06-13)