

对乙酰氨基酚制剂治疗癌痛的安全剂量

周俊翔*, 蒋刚#, 蔡红(四川省肿瘤医院药学部, 成都 610041)

中图分类号 R971.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2683-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.32

摘要 目的:探讨对乙酰氨基酚(APAP)制剂治疗癌痛的安全剂量。方法:基于卫生部《癌症疼痛诊疗规范》、美国国立综合癌症网络《成人癌痛临床实践指南》、世界卫生组织三阶梯止痛治疗原则、美国食品与药品管理局药物警戒以及相关文献资料进行综述和探讨。结果与结论:APAP主要通过抑制环氧合酶活性,减少前列腺素合成而发挥镇痛作用。过量服用其毒性中间产物N-乙酰对苯醌亚胺可致肝损伤。建议使用APAP制剂治疗癌痛时,其最大日剂量不超过2 000 mg/d。若镇痛效果不佳,患者不宜随意加大用药剂量,而应在专业人员的指导下调整给药剂量或行阶梯止痛治疗。

关键词 对乙酰氨基酚制剂;癌痛;肝毒性;合理使用

对乙酰氨基酚(Acetaminophen, APAP)属于乙酰苯胺类解热镇痛药,于1893年首次合成,是目前国际医药市场上使用最广泛的非处方药(Over-the-counter, OTC)类解热镇痛药,临床常用于感冒引起的发热以及缓解轻、中度疼痛。目前,在我国上市的解热镇痛复方制剂中大多都含有APAP,西药类如力克舒(复方酚咖伪麻胶囊)、泰诺(酚麻美敏混悬液)、泰诺林(对乙酰氨基酚缓释片)、银得菲(氢酚伪麻那敏片)、白加黑(氢酚伪麻美芬片/氢麻苯美片)、快克(复方氢酚烷胺胶囊)、感康(复方氢酚烷胺片)等,中成药类如维C银翘片、感冒清胶囊、感冒冲剂等。此外,APAP与阿片类药物组合制成的复方制剂常用于癌痛的治疗。在推荐剂量范围内,APAP具有良好的安全性和耐受性,解热和镇痛作用与阿司匹林相似,并且没有阿司匹林抑制血小板聚集的作用和胃肠道毒性反应,但是药物滥用或使用不当导致APAP过量将会引起严重的不良反应,尤以肝毒性最为严重。

根据美国多中心急性肝衰竭研究学组从25个研究单位获取的统计资料显示,一半以上的急性肝衰竭是由药物性肝损伤引起,而药物性肝损伤中约75%由APAP引起^[1]。在美国,每年APAP中毒的急诊患者约56 000例,26 000例住院接受治疗,450例死亡;79%的APAP中毒患者因使用镇痛药导致,其中38%的患者是因为同时服用两种以上不同类型的镇痛药所导致^[2]。在英格兰和威尔士地区,每年约有200例患者因APAP中毒需转诊三级医院治疗,20例需进行肝移植手术,APAP不但是引起中毒的常见原因,而且还是导致急性肝病患者肝移植失败死亡的相关危险因素之一^[3]。

我院是四川省最大的三级甲等肿瘤专科医院,目前我院有3种含APAP成分的止痛药,其中2种处方药,1种OTC,分别是:氢酚羟考酮片、氢酚双氢可待因片和APAP片,具体见表1。除氢酚羟考酮片说明书中并未限定该药每天服用剂量上限以外,氢酚双氢可待因片和APAP片说明书中均明确规定了每日最大使用剂量,即按APAP用量计算,氢酚双氢可待因片每日最大服用APAP 4 000 mg,APAP片每日最大服用剂量2 000 mg。根据我院癌痛治疗药品金额排序显示,氢酚羟考酮片连续3年排名首位。使用含APAP制剂治疗的患者大多为中度癌痛,治疗期间患者存在重复使用各种含APAP的解热镇痛药或随意加大镇痛给药剂量而导致APAP用量过大发生毒性反应的风险。因此,为在癌痛治疗中安全、合理地使用含APAP制剂,本文拟就此类药物的安全剂量进行探讨。

表1 我院用于治疗癌痛的APAP制剂

药品名称	药品分类	规格	说明书中用法用量
氢酚羟考酮片	处方药	5 mg(羟考酮)+325 mg(APAP)/片	成人常规用量为每6 h 1片,必要时可超过推荐剂量给药
氢酚双氢可待因片	处方药	10 mg(双氢可待因)+500 mg(APAP)/片	成人及12岁以上儿童:每4~6 h 1~2片,每次不得超过2片,每日最大剂量为8片
APAP片	乙类OTC	500 mg/片	6~12岁儿童,每次0.5片,12岁以上儿童及成人每次1片,若持续发热或疼痛,可间隔4~6 h重复用药1次,24 h内不得超过4次

1 APAP镇痛作用机制

尽管APAP在临床使用已有超过100多年的历史,但目前

- [24] Narimatsu S, Watanabe T, Masubuchi Y, *et al.* Characterization of a chemically reactive propranolol metabolite that binds to microsomal proteins of rat liver[J]. *Chem Res Toxicol*, 1995, 8(5): 721.
- [25] 马剑茵, 邵青, 栾连军, 等. 普萘洛尔对映体人体葡醛酸化立体选择性代谢研究[J]. *中国药理学杂志*, 2004, 39(3): 212.

- [26] Wu XZ, Noda A, Noda H, *et al.* Side-chain metabolism of propranolol: involvement of monoamine oxidase and aldehyde reductase in the metabolism of N-desisopropylpropranolol to propranolol glycol in rat liver[J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2001, 129(4): 361.
- [27] Otton SV, Gillam EM, Lennard MS, *et al.* Propranolol oxidation by human liver microsomes--the use of cumene hydroperoxide to probe isozyme specificity and region-and stereoselectivity[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1990, 30(5): 751.

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学、循证药学。电话: 028-85420311。E-mail: zhoujunxiang87@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学、药事管理。电话: 028-85420338。E-mail: jiang379@139.com

(收稿日期: 2013-10-08 修回日期: 2014-05-29)

对其镇痛作用机制仍没有清楚的认识。传统的观点认为, APAP主要通过抑制具有致痛作用和炎性疼痛放大作用的前列腺素(Prostaglandins, PG)在合成过程中的限速酶——环氧合酶(Cyclooxygenase, COX)的活性, 包括抑制其两种同工酶COX-1和COX-2, 减少PG合成, 以达到缓解疼痛的作用。但是, APAP与阿司匹林等其他非甾体抗炎药(Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)有明显的区别, 虽然都具有解热镇痛作用, 但APAP抗炎作用弱, 胃肠道刺激相对较小。有研究指出, APAP可能的作用位点为脑内COX-3, 其通过对中枢COX-3的抑制, 减少脑内前列腺素E₂(PGE₂)的合成, 以达到止痛的作用^[4]。另外也有研究认为, APAP可在中枢神经系统与花生四烯酸作用生成AM404, 通过AM404调节疼痛通路中的分子靶点^[5]。

2 APAP导致肝毒性机制

治疗剂量的APAP约90%~95%被肝脏代谢^[6], 主要代谢途径为与葡萄糖醛酸、硫酸、半胱氨酸结合, 其余约5%在细胞色素P₄₅₀混合功能氧化酶的作用下^[7], 转化生成毒性较大的自由基代谢产物——*N*-乙酰对苯醌亚胺(NAPQI), NAPQI在体内可迅速被谷胱甘肽共价结合灭毒, 经肾脏排出体外。过量服用APAP使葡萄糖醛酸化和硫酸化代谢途径达到饱和状态, 而经CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6、CYP2E1代谢的毒性中间产物NAPQI大量生成, 耗竭体内谷胱甘肽, 多余的NAPQI与细胞内含巯基的大分子蛋白等富电子基团共价结合, 抑制肝细胞蛋白活性, 最终导致肝损伤。

线粒体功能障碍是APAP引起肝毒性的另一重要原因。体内细胞代谢所需95%的能量由线粒体提供, 线粒体的损伤将直接导致细胞死亡。APAP毒性代谢产物NAPQI可选择性地失活三磷酸腺苷(ATP)酶复合物中高亲和位点, 抑制钙离子依赖的ATP酶活性, 导致线粒体结构损伤, 线粒体发生肿胀、溶解、空泡化, 4~6 h即可引起肝细胞发生病理性改变^[8]。Kaushal R等^[9]研究发现, APAP可引起线粒体膜流动性的改变, 由此导致线粒体功能损伤。Masubuchi Y等^[10]研究认为, 线粒体膜流动性减小是APAP致肝毒性的主要作用机制。

此外有研究认为, APAP所致肝毒性还与氧化应激反应有关^[11]。一方面, APAP经细胞色素P₄₅₀酶代谢生成NAPQI的过程中产生的超氧阴离子(O²⁻)与H₂O通过歧化反应生成过氧化氢(H₂O₂), 并在催化剂的作用下进一步生成活泼的氢氧自由基, 激发自由基链反应, 加速细胞脂质过氧化。另一方面, APAP中毒时, 肝组织中一氧化氮(NO)合成增加, 与O²⁻反应生成氧化性更强的过氧亚硝基阴离子(ONOO⁻), 这种强氧化性物质可对细胞内重要功能性蛋白的氨基酸残基进行氧化、硝化, 引起生物大分子功能受损^[11-12]。

3 癌痛治疗指南推荐用量

按照世界卫生组织(WHO)癌痛治疗药品的三阶梯分类法, APAP片属于第一阶梯止痛药, 该阶梯的药物特点是镇痛作用较弱, 没有成瘾性和耐受性, 可致消化道溃疡、肝肾毒性、抑制血小板聚集等不良反应。氨酚羟考酮片和氨酚双氢可待因片属于第二阶梯止痛药, 均为复方制剂, 具有中度镇痛作用。第二阶梯药物处方方便, 较吗啡等强阿片类药物更易被患者接受。相关指南认为具有轻至中度癌痛的患者应接受非阿片类药物治疗, 可联合使用辅助性药物, 当使用一种非阿片类药物达最大推荐剂量, 而疼痛仍未能缓解时, 应直接升阶梯

到第二阶梯药物。WHO三阶梯止痛治疗原则推荐APAP片最大剂量4 000 mg/d; 氨酚双氢可待因片(路盖克)常用剂量1~2片, 每4~6 h 1次; 氨酚羟考酮片(泰勒宁)常用剂量为1片/次, 每4~6 h 1次^[13]。

根据卫生部《癌症疼痛诊疗规范》(2011年版), 非阿片类药物APAP和NSAIDs是癌痛治疗的基本药物, 适用于轻度疼痛, 中度疼痛可选用弱阿片类药物或合并使用非阿片类药物。对于轻、中度癌痛患者而言, 若能达到良好的止痛效果, 且无严重的不良反应, 也可以考虑使用强阿片类药物; 在使用阿片类药物的同时合用非阿片类药物, 不仅可以增强阿片类药物的止痛效果, 还可以减少阿片类药物的用量。氨酚羟考酮片为APAP与强阿片类药物羟考酮组成的复方制剂, 氨酚双氢可待因片为APAP与弱阿片类药物双氢可待因组成的复方制剂。值得注意的是, 非阿片类镇痛药具有“封顶效应”, 使用剂量达到一定水平以上时, 增加用药剂量并不能增强镇痛效果, 但药物不良反应将明显增加。该指南推荐APAP每日最大使用剂量不应超过2 000 mg。

美国国立综合癌症网络(NCCN)《成人癌痛临床实践指南》(2013年版)中指出, 按照数字评分法(Numerical rating scales, NRS)评为轻度疼痛(NRS1-3分)的患者, 若未使用镇痛药物, 则考虑给予不含阿片类药物的NSAIDs和APAP, 或考虑使用短效阿片类药物进行静脉滴注; 对不伴有肿瘤急症的骨痛或出现与炎症有关的疼痛也可以试用NSAIDs^[14]。指南推荐APAP每日最大使用剂量不应超过4 000 mg, 650 mg、每4 h 1次或1 g、每6 h 1次, 长期服用不超过3 000 mg/d。

2011年1月13日, 美国食品与药品管理局(Food and drug administration, FDA)发布了降低有关APAP处方药肝损伤风险的措施, 要求药品生产企业在2014年1月14日前变更APAP处方药的规格, 并修订含APAP处方药的说明书。2014年1月FDA限制处方药中APAP的剂量不超过325 mg, 并要求制药企业在药品说明书中增加黑框警告严重肝损伤风险, 逐步撤销市场在售药物中单剂量APAP含量超过325 mg的复方制剂。FDA认为, 每片不超过325 mg的APAP复方制剂对治疗疼痛依然有效, 且没有证据显示使用超过325 mg每剂量单位的APAP复方制剂给患者带来的治疗收益大于由此可能导致的严重肝脏损伤的风险。在此剂量限制下, 患者可每次服用1~2片或其他单位的APAP制剂, 每日不超过6次, 且不超过4 000 mg的最大日剂量。但是, 含APAP的OTC类药品不受此政策影响, 目前正在评估降低OTC类APAP制剂肝损伤风险的措施。

4 APAP中毒与解救

APAP服用过量是造成肝毒性的重要原因, 此外同时使用可能影响细胞色素P₄₅₀酶活性的药物或物质也可能会显著增加APAP的肝毒性。研究表明, 细胞色素P₄₅₀酶诱导剂如乙醇可以增加CYP2E、CYP3A的活性, 增加NAPQI的生成, 从而增加APAP的肝毒性^[9]。FDA警告以下人群具有严重肝损害发生风险: 超过APAP每日最大剂量使用者[成人4 000 mg/d, 12岁以下儿童75 mg/(kg·d)]; 同时使用其他含有APAP的药物者; 使用APAP同时每天饮酒量大于3杯以上者。现已证实慢性酒精中毒是APAP致肝损伤的危险因素, 只要中等剂量的APAP与乙醇同时服用, 即可发生肝损伤, 甚至肝衰竭^[15]。在伴有肝病的患者中研究显示, 相对于肝功能正常患者肝脏, 肝硬

化患者体内 CYP2E1 水平下降了 59% ($P < 0.05$); 慢性肝病患者体内谷胱甘肽浓度较正常人升高, 其浓度下降仅与长期饮酒有关, 而且只有当谷胱甘肽的储量减少 30% 以上时才可能引起肝损伤^[16]。因此有研究认为, 尽管肝病患者对 APAP 的代谢速度比非肝病患者慢, 但重复用药不会引起蓄积, 服用推荐剂量并不增加肝毒性风险。

APAP 中毒所导致的肝损伤通常在过量服用药物数小时后即有表现, 可见恶心、呕吐、食欲下降、腹痛、乏力、出汗等急性胃肠道症状; 用药后 24~48 h, 常无明显症状; 用药 2~5 d, 表现为嗜睡、黄疸、肝区压痛, 并伴有实验室指标改变, 如氨基转移酶通常在用药 24~36 h 内开始升高, 在用药后 2~3 d 达到峰值, 丙氨酸氨基转移酶平均达 4 149 U/L, 轻、中度中毒时丙氨酸氨基转移酶/天冬氨酸氨基转移酶轻度升高 $< 1\ 000$ U/L, 重度中毒者升高 $> 3\ 000$ U/L^[7], 此外重度中毒时还可见胆红素水平升高, 其峰值出现在氨基转移酶升高后, 但一般低于病毒性肝炎、特异性药物反应和急性肝功能衰竭患者; 用药后 4~6 d 可出现肝功能衰竭、表现为肝性脑病^[17]。

APAP 中毒的早期治疗非常重要, 12 h 内给药疗效好, 超过 24 h 疗效较差^[17]。N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC) 是 APAP 过量的特异性解毒药^[18]。NAC 是一种巯基化合物, 在体内可通过脱乙酰基作用转变为合成谷胱甘肽的前体物质, 从而提高肝脏细胞内谷胱甘肽浓度, 此外还可以直接作用于氧自由基, 发挥抗氧化作用, 有效减轻肝脏损伤。腺苷蛋氨酸(S-adenosyl-L-methionine, SAMe) 是人体内一种重要的生物活性物质, 系合成半胱氨酸和谷胱甘肽的前体。有研究证实 SAMe 的保肝机制与 NAC 相似^[19]。一项对比 SAMe 与 NAC 用于 APAP 中毒后解毒效果的研究显示, SAMe 能明显降低 APAP 引发的丙氨酸氨基转移酶浓度升高, 维持肝组织基本形态, 效果优于等剂量 NAC^[20]。另外, 还原性谷胱甘肽由于结构中含有巯基, 能与体内强氧化性代谢产物发生氧化还原反应, 减弱或消除其毒性, 故也可用于 APAP 中毒的治疗。动物及人体研究证实, 还原性谷胱甘肽可拮抗多种物质包括 APAP 所致肝损伤^[21]。

5 结语

鉴于 APAP 过量可能导致严重的肝损伤, 在患者购买含有 APAP 成分的药品时, 药师应当向患者交代 APAP 过量可能带来的风险。使用 OTC 类 APAP 制剂治疗癌痛的患者应严格按照药品说明书中的用法用量使用, 而使用氨酚羟考酮片或氨酚双氢可待因片等处方类镇痛药需遵循医师或药师的指导, 建议按照 APAP 最大日剂量不超过 2 000 mg/d 计算服药量; 对伴有肝病的患者使用 APAP 制剂时应监测血清肝酶水平; 使用含 APAP 制剂时不要同时服用含有酒精的饮料。若镇痛效果不佳, 患者自觉疼痛不能忍耐, 不宜随意加大用药剂量, 应及时咨询医师或药师, 在专业人员的指导下调整给药剂量或行阶梯止痛治疗。

参考文献

[1] 向晓星, 于乐成, 陈成伟. 2005 年亚特兰大药物性肝病临床专题研讨会介绍[J]. 肝脏, 2006, 11(2): 123.
[2] Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, et al. Estimates of acetaminophen (Paracetamol) -associated overdose in the United States[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006, 15(6): 398.

[3] Macdonald TM. Acetaminophen: risk-management urgently required[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006, 15(6): 406.
[4] 吴孟娇, 万敬员. COX-3: 对乙酰氨基酚的作用靶点?[J]. 生理科学进展, 2010, 41(1): 40.
[5] 苏县辉, 苏瑞斌. 对乙酰氨基酚作用机制的新学说[J]. 国外医学: 药学分册, 2006, 33(2): 157.
[6] 赵映, 方渡, 陈林明, 等. 对乙酰氨基酚的肝毒性研究进展[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(15): 114.
[7] 赖荣陶, 谢青. 对乙酰氨基酚所致肝损伤的临床诊治新进展[J]. 肝脏, 2011, 16(2): 159.
[8] 张华年. 对乙酰氨基酚肝毒性研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(10): 1 284.
[9] Kaushal R, Dave KR, Katyare SS. Paracetamol hepatotoxicity and microsomal function[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 1999, 7(1): 67.
[10] Masubuchi Y, Suda C, Horie T. Involvement of mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced liver injury in mice[J]. *J Hepatol*, 2005, 42(1): 110.
[11] 汪倩, 徐瑞娟, 杨劲. 对乙酰氨基酚肝毒性机理及药物干预靶点[J]. 药学与临床研究, 2011, 19(3): 247.
[12] Hinson JA, Bucci TJ, Irwin LK, et al. Effect of inhibitors of nitric oxide synthase on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. *Nitric Oxide*, 2002, 6(2): 160.
[13] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 268-269.
[14] Swarm R, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al. *Adult Cancer Pain*[EB/OL]. [2014-01-03]. http://wenku.baidu.com/link?url=Mtwk6kUyJ4ke0jBhrLpQUwdao4xHHJrb-S_smvN1s7DW2k94cGuACKWJU4ixr7wZf8ERHKTE-bW9zxXVltzYmWFWw4krQkS-6eb_6ddvqncq.
[15] Lukasic GM, Klimaszky KD. Alcohol/paracetamol syndrome: clinical issues[J]. *Przegl Lek*, 2002, 59(425): 381.
[16] 潘钰卿, 邢练军, 魏华风. 对乙酰氨基酚在肝病患者中的治疗应用[J]. 世界临床药物, 2005, 26(7): 414.
[17] 王生俊. 扑热息痛的毒副作用与酒精[J]. 北方药学, 2010, 7(3): 45.
[18] 杜雨蒙, 丁劲松. 对乙酰氨基酚肝肾毒性及其解毒药物的研究进展[J]. 中南药学, 2013, 11(2): 112.
[19] 高志良. S-腺苷蛋氨酸在健康及受损肝脏中的作用及新机制探讨[J]. 临床消化病杂志, 2008, 20(6): 377.
[20] Terneus MV, Brown JM, Carpenter AB, et al. Comparison of S-adenosyl-L-methionine (SAMe) and N-acetylcysteine (NAC) protective effects on hepatic damage when administered after acetaminophen overdose[J]. *Toxicology*, 2008, 244(1): 25.
[21] 左笑丛, 刘玉兰. 对乙酰氨基酚过量用药的救治[J]. 中国新药杂志, 2000, 9(10): 730.

(收稿日期: 2014-01-27 修回日期: 2014-06-23)