

· 临床研究 ·

# 多索茶碱治疗 75 例学龄儿童重症支气管哮喘的研究

李 磊<sup>1</sup>, 白 科<sup>2</sup>, 袁程远<sup>1</sup>, 何亚薇<sup>1△</sup>

(1. 成都市第二人民医院儿科 610017; 2. 重庆市儿童医院 ICU 400014)

**摘要:**目的 观察多索茶碱治疗学龄儿童重症支气管哮喘的疗效和不良反应。方法 将 150 例重症支气管哮喘患儿随机分为治疗组(多索茶碱,  $n=75$ )、对照组(氨茶碱,  $n=75$ ), 并辅以常规治疗。观察及比较两组患儿治疗前、后有效率、最大呼气高峰流速(PEF)、血气改变以及药物不良反应等。结果 与对照组相比, 治疗组有效率、PEF 及血气改变的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多索茶碱不良反应发生率明显小于氨茶碱。结论 多索茶碱治疗学龄儿童重症支气管哮喘较氨茶碱起效时间短、作用强、安全, 可作为重症哮喘附加治疗方案的首选。

**关键词:**茶碱; 哮喘; 儿童; 治疗结果

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.22.012

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)22-2216-02

## Effect of doxofylline on 75 cases of school-age children with severe bronchial asthma

Li Lei<sup>1</sup>, Bai Ke<sup>2</sup>, Yuan Chengyuan<sup>1</sup>, He Yarwei<sup>1△</sup>

(1. Department of Paediatrics, the Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610017, China; 2. ICU of Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the effects and side effects of doxofylline on school-age children with severe bronchial asthma. **Methods** 150 patients with severe bronchial asthma were randomly divided into two groups, the patients in one group ( $n=75$ ) were treated with doxofylline, whereas those in control group ( $n=75$ ) were treated with aminophylline. All patients were treated with conventional therapy. According to the clinic manifestation, peak expiratory flow (PEF), and the change of blood gas analysis, the effects of doxofylline were compared with aminophylline. And the side effects of doxofylline were observed. **Results** The differences of the efficiency, PEF, the change of blood gas analysis between the two groups were statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with aminophylline, the side effects of doxofylline were moderate. **Conclusion** In the treatment of severe bronchial asthma in school-age children, the doxofylline is characteristic with shorter onset time, more effective and safer than aminophylline. So doxofylline may be the first choice in the additional treatment of severe bronchial asthma.

**Key words:** theophylline; asthma; child; treatment outcome

支气管哮喘是儿科常见病之一, 其重症患儿若不及时控制将造成严重后果。常规平喘治疗包括应用糖皮质激素(glucocorticoid, GCS)、支气管扩张剂等。多索茶碱是新一代甲基黄嘌呤衍生物, 比传统茶碱类药物治疗指数高, 安全范围大, 平喘作用更优, 不良反应小<sup>[1]</sup>。现将近两年来应用多索茶碱治疗学龄儿童重症支气管哮喘的情况报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2009 年 2 月至 2010 年 12 月就诊于成都市第二人民医院及重庆市儿童医院的 150 例重症支气管哮喘学龄患儿(按 PRACTALL 共识分组)<sup>[2]</sup>, 所有患儿符合全国儿童哮喘防治协作组关于哮喘的诊断和临床分度标准<sup>[3]</sup>, 无心、肝、肾功能异常, 纳入治疗前 1 周末使用茶碱类药物及 GCS, 均排除其他疾病引起的支气管痉挛。其中男 73 例, 年龄 6~12 岁, 平均(8.1±2.2)岁, 女 77 例, 年龄 6~12 岁, 平均(8.3±1.9)岁。采用信封法随机分为两组, 治疗组 75 例(男 37 例, 女 38 例), 对照组 75 例(男 36 例, 女 39 例)。

**1.2 治疗方法** 治疗组予静滴多索茶碱 5~8 mg/(kg·2h); 对照组先予静滴氨茶碱 4~6 mg/kg(≤250 mg)负荷剂量后, 再予 0.7~1 mg/(kg·h)维持 3 h。两组患儿同时予吸氧、吸痰、氧驱动雾化吸入可必特(沙丁胺醇与溴化异丙托品合剂)、静脉应用 GCS 以及抗感染治疗等。监测心电图及血氧饱

和度。

**1.3 临床观察指标及判断标准** 两组患儿接受治疗 0.5、4.0、24.0 h, 观察临床症状、体征及最大呼气高峰流速(peak expiratory flow, PEF)变化, 另检测治疗前及治疗后 24 h PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub> 变化。根据上述指标, 按判断标准对治疗效果进行评估。判断标准: 依据卫生部药政局标准<sup>[4]</sup>, (1)临床控制: 哮喘症状、哮鸣音完全消失, PEF 增加量大于 35%; (2)显效: 哮喘症状、哮鸣音明显减轻, PEF 增加 25%~35%; (3)好转: 哮喘症状、哮鸣音有所减轻, PEF 增加 15%~24%; (4)无效: 临床表现和 PEF 观测值无改善或反而加重。总有效率=(临床控制+显效+好转)/患者总例数×100%。

**1.4 药物不良反应** (1)心血管系统: 心率加快超过基础心率 20 次/min 以上, 或儿童诉明显心悸、胸闷; (2)消化系统: 恶心、呕吐等; (3)神经系统: 烦躁不安、谵妄等。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析, 实验数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组患儿有效率的比较采用  $\chi^2$  检验, 性别的比较采用秩和检验, 年龄、体质量、PaCO<sub>2</sub>(mm Hg)、PaO<sub>2</sub>(mm Hg)的比较采用  $t$  检验。

### 2 结 果

**2.1 两组患儿基本情况比较** 两组患儿年龄、性别和体质量的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

△ 通讯作者, Tel: 13880077878; E-mail: cd\_lilei@163.com.

2.2 临床疗效比较 见表 1。

表 1 两组患儿用药后 0.5、4.0、24.0 h 疗效比较

时间	临床控制 (n)	显效 (n)	好转 (n)	无效 (n)	总有效率 (%)
用药后 0.5 h					
治疗组	6	17	30	22	70.67*
对照组	0	6	23	46	38.67
用药后 4 h					
治疗组	11	27	19	18	76.00*
对照组	7	15	27	26	65.33
用药后 24 h					
治疗组	36	17	16	6	92.00*
对照组	19	19	16	21	72.00

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组同时时间点比较。

治疗组在首次用药后 0.5 h 总有效率(70.67%)与对照组用药 24 h 后的总有效率(72.00%)相近。治疗组在首次用药后 0.5、4.0、24.0 h 治疗总有效率与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.3 治疗前及接受治疗后 24 h PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub> 比较 见表 2。

表 2 两组患儿治疗前、后 PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub> 比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)

组别	n	PaCO <sub>2</sub>		PaO <sub>2</sub>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	75	78.23±10.56	33.35±6.72*	49.41±8.65	88.47±7.67*
对照组	75	72.57±10.68	46.35±7.39	51.97±7.12	79.45±9.66

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

两组患儿治疗前及治疗后 24 h PaCO<sub>2</sub> (mm Hg)、PaO<sub>2</sub> (mm Hg) 比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 提示治疗组患儿血气改善较对照组明显。

2.4 药物不良反应 治疗组中 1 例出现轻微的腹部不适症状, 1 例心率加快。对照组中 4 例出现较明显的消化系统症状(恶心、腹痛), 5 例心率加快, 1 例心悸、胸闷, 2 例出现谵妄。治疗组不良反应发生率明显小于对照组。

3 讨 论

支气管哮喘是儿童期最常见的慢性呼吸系统疾病, 目前研究表明, 哮喘是在遗传因素与环境因素相互作用下, 以慢性气道炎症和气道重塑为基本病理生理改变的综合征, 是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症疾病<sup>[5-6]</sup>。在治疗重症哮喘患儿时常需使用支气管扩张剂。茶碱是常用的支气管扩张剂, 属黄嘌呤类药物。有研究已阐明茶碱对呼吸道平滑肌有直接松弛作用, 其作用机制为茶碱非特异性地抑制磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)活性; 此外茶碱可抑制 PDE3、PDE4, 减慢环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的水解速度, 抑制 PDE5, 减慢环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的水解速度, 从而提高细胞内 cAMP 和 cGMP 的水平, 升高 cAMP/cGMP 比值, 开放钙激活的钾通道, 导致细胞内钙浓度及钙对刺激剂的敏感性降低, 从而舒张支气管平滑肌<sup>[7]</sup>。目前国内最常用于辅助治疗儿童重症哮喘的茶碱类药物是氨茶碱。氨茶碱不良反应较大, 用药早期多见恶心、呕吐、易激动、失眠等不良反应, 当血清浓度超过 20 mg/L 时可出现心动过速、心律失常, 心率超过 40 mg/L 时可出现发热、失水、惊厥, 严重者甚至呼吸、心跳停止致死<sup>[8-9]</sup>。多

索茶碱为一种新型茶碱类药物, 其松弛支气管平滑肌痉挛的作用是氨茶碱的 10~15 倍, 而且起效快, 作用时间长, 具有氨茶碱所没有的镇咳作用<sup>[10]</sup>。药代动力学研究表明该药在肺部分布量很高, 可通过释放内源性肾上腺素与去甲肾上腺素以及对抗腺嘌呤等对呼吸道的收缩作用而松弛平滑肌。多索茶碱除能扩张支气管平滑肌外, 还有抑制细胞因子的合成和释放、抑制炎症细胞活化及免疫调节的作用, 从而控制气道炎症, 降低气道高反应性<sup>[11]</sup>。

本研究采用静脉输入茶碱类药物联合 GCS 及雾化吸入治疗学龄儿童重症支气管哮喘, 比较多索茶碱与氨茶碱两种药物的起效时间、治疗效果及药物不良反应, 以寻找治疗学龄儿童重症支气管哮喘最安全、有效、快速的茶碱类药物。本研究结果显示, 多索茶碱比氨茶碱更为有效, 患儿经多索茶碱治疗后 PEF 及血气改善明显, 达到较高有效率所用时间更短, 予多索茶碱治疗首次用药后 0.5 h 总有效率与氨茶碱用药后 24 h 的总有效率相近, 分别为 70.67%、72.00%。由此可见多索茶碱治疗哮喘起效时间短。国内学者应用多索茶碱治疗支气管哮喘 72 h 后有效率可达 94.70%, 而氨茶碱有效率为 78.90%<sup>[12]</sup>。也有学者应用多索茶碱治疗儿童哮喘急性发作 0.5 h 后有效率可达 94.20%, 而氨茶碱有效率为 69.20%<sup>[13]</sup>。还有学者应用多索茶碱治疗儿童哮喘危重状态 0.5 h 后有效率可达 95.50%, 而氨茶碱有效率为 75.00%<sup>[14]</sup>。本组予多索茶碱治疗用药 0.5、4.0、24.0 h 后, 有效率分别为 70.67%、76.00%、92.00%, 而氨茶碱却分别为 38.67%、65.33%、72.00%。

有研究发现多索茶碱对肺外其他系统如心血管系统、中枢神经系统、消化系统等的腺苷受体亲和力仅是茶碱的 1/10, 因而对这些系统作用轻微, 不良反应更少, 安全范围大<sup>[15]</sup>。多索茶碱临床应用过程中观察到其药物不良反应比氨茶碱更少。本组多索茶碱不良反应发生率明显小于氨茶碱, 治疗组仅有 1 例出现轻微的腹部不适症状, 1 例心率加快, 对照组中 4 例出现较明显的消化系统症状(恶心、腹痛), 5 例心率加快, 1 例心悸、胸闷, 2 例出现谵妄。多索茶碱在成人中应用的不良反应发生率低于 5%, 且程度轻微, 与安慰剂相当, 但在儿童哮喘治疗方面的资料不多。已有的研究结果显示, 多索茶碱在治疗儿童哮喘也具较高的安全性, 可用于治疗中、重度儿童哮喘<sup>[1]</sup>。

本研究应用多索茶碱治疗学龄儿童重症支气管哮喘, 结果显示多索茶碱在改善临床症状、提高治疗有效率和降低药物不良反应方面均优于氨茶碱。多索茶碱治疗学龄儿童重症支气管哮喘较氨茶碱起效时间短、作用强、安全, 可作为重症支气管哮喘附加治疗方案的首选, 值得临床推广应用。目前国内缺乏多索茶碱在小年龄组, 甚至新生儿哮喘患者中的应用经验, 尚需进一步研究观察。

参考文献:

[1] Sankar J, Lodha R, Kabra SK. Doxofylline: The next generation methylxanthine [J]. Indian J Pediatr, 2008, 75 (3): 251-254.  
 [2] Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report [J]. Allergy, 2008, 63(1): 5-34.  
 [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.  
 [4] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药 (下转第 2219 页)

皮瓣覆盖创面。皮瓣移植应遵循以下原则:(1)手术方法简单;(2)质地、色泽、感觉、结构及功能与受区最接近;(3)用较隐蔽部位修复较暴露部位等<sup>[4]</sup>。根据以上原则和创面情况可选用局部的邻位或远位的轴性皮瓣。

肿瘤靠近胸壁内侧,病灶切除后创面较小、对侧乳腺较丰满且无器质性病变者,可采用对侧胸壁的乳腺皮肤组织复合瓣作局部转移修复。局部皮瓣转移手术简单,成功率高,供区可直接拉拢缝合,患者容易接受。尽管对健侧乳腺形态有一定的影响,但无疑是首选的办法。

对于创面较大或邻近的局部皮瓣无法修复的创面,可选用同侧背阔肌肌皮瓣。该皮瓣供区隐蔽,血供丰富,可切取的面积大,切取的形态灵活<sup>[5]</sup>,特别适合曾经接受放疗或病态肥胖、糖尿病、腹部多次手术不能用腹直肌皮瓣的患者<sup>[6]</sup>;由于胸背血管的走行较恒定,在乳腺癌根治术中经常有机会解剖到这一组血管的部分走行,普外科医生对此比较熟悉,很适合普外科医生开展这一术式。它的适应证广泛,只要胸背血管完整几乎都适合。术后并发症少,不会出现腹壁薄弱甚至腹壁疝<sup>[7]</sup>。因此对不能用局部皮瓣修复的病例应该是最好的术式。术前应常规检查胸背血管是否完整及其周围有无淋巴结转移,特别是对曾经作过腋窝淋巴结清扫的病例更要注意胸背血管是否有损伤。如果这些都没有问题,将肌皮瓣设计成以胸背血管为蒂的岛状背阔肌肌皮瓣修复创面。术中要注意胸背血管周围有无肿大的淋巴结,如有淋巴结肿大,术中一定要作冰冻切片证实是否为转移的癌灶,同时要小心彻底清除,术后再送病理检查有无转移病灶,如果有转移病灶,术后再加放疗。

不能用以上两种术式修复创面的病例,横行腹直肌肌皮瓣是最好的选择。该皮瓣血供丰富,携带的组织量大,供区创面可以直接拉拢缝合,不需植皮;由于去除了下腹部脂肪,在治疗肿瘤的同时还达到了腹部的瘦身塑形<sup>[8]</sup>。但过度肥胖、糖尿病、腹部既往有手术史者不宜选用此种术式。术后可能形成腹壁疝,Halyard等<sup>[9]</sup>在应用横行腹直肌肌皮瓣修复缺损中发现有47%的皮瓣出现脂肪坏死,本组可能因为病例较少,未出现这类并发症,但文献报道此为其较常见的并发症。在皮瓣转移过程中,要考虑选用同侧还是对侧腹直肌内的血管作为供血血管,在两侧都可选用的情况下,首选对侧较好,因为腹直肌

肌皮瓣的血管蒂带有腹直肌,蒂部较粗,转移的角度较小时容易出现血管蒂受压影响血供,相反对侧转移的角度较大,避免了这一问题。另外在缝合供区时,可用补片来修复供区,预防腹壁疝的形成。

综上所述,对于乳腺癌胸壁复发再次手术胸壁创面的修复,根据皮瓣移植原则,首选邻位的局部皮瓣,如不能用局部皮瓣,应优先选用背阔肌肌皮瓣,腹直肌肌皮瓣可作为它们的替补术式。

#### 参考文献:

- [1] 肖春花,宁连胜,曹旭晨,等.局部复发性乳腺癌的处理[J].天津医科大学学报,2003,9(4):516-518.
- [2] 张菊,张玲,代晓波,等.36例乳腺癌胸壁复发的临床分析[J].重庆医学,2002,31(12):1228-1229.
- [3] 彭春芳,孙贵银,邹洪元,等.放射性<sup>125</sup>I粒子组织间植入治疗89例晚期恶性肿瘤临床分析[J].重庆医学,2010,39(24):3378-3379.
- [4] 杨志明,温玉明.带血管蒂组织瓣移位手术学[M].成都:四川科学技术出版社,2005:19-20.
- [5] 邢新.皮瓣移植实例彩色图谱[M].沈阳:辽宁科学技术出版社,2004:141-142.
- [6] (美)格里·A·金,帕特里·I·伯根.乳腺外科手术学图谱[M].沈阳:辽宁科学技术出版社,2010:193.
- [7] 尹健,张学慧,肖春花,等.背阔肌肌皮瓣在乳房再造中的应用[J].中华外科杂志,2007,23(6):499-501.
- [8] 陈鑫,吴诚义,杨光伦,等.乳腺癌改良根治术后腹直肌脂肪瓣充填式乳房再造术探讨[J].重庆医学,2009,38(22):2871-2872.
- [9] Halyard MY, McCombs K, Wang WW, et al. Acute and chronic results of adjuvant radiotherapy after mastectomy and transverse rectus abdominis myocutaneous (TRAM) flap reconstruction for Breast [J]. Am J Clin Oncol Cancer, 2004, 27(4): 389-394.

(收稿日期:2011-03-09 修回日期:2011-04-22)

(上接第 2217 页)

- (西药)临床指导原则汇编[M].北京:中华人民共和国卫生部药政局,1993:51.
- [5] Lundback B, Dahl R. Assessment of asthma control and its impact on optimal treatment strategy[J]. Allerg Y, 2007, 62(6): 611-619.
  - [6] Fixmin ED, Stewart A, Martin JG. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma[J]. Eur Respir J, 2007, 29(2): 379-389.
  - [7] 陶哲,王文丽,崔振泽.茶碱的作用机制及在哮喘中的应用[J].中国小儿急救医学,2006,13(6):575-576.
  - [8] 蔡伯藩,李龙芸.协和呼吸病学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2005:431.
  - [9] 银春,冯玉麟.茶碱的作用机制及在慢性阻塞性肺疾病中的应用[J].临床肺科杂志,2008,13(7):885-887.
  - [10] Goldstein MF, Chervlnsky P. Efficacy and safety of doxofylline compared to theophylline in chronic reversible asth-

ma. a double-blind randomized placebo-controlled multicentre clinical trial[J]. Med Sci Monit, 2002, (4): 297-304.

- [11] 车大钊,陆权.儿童哮喘的药物治疗[J].世界临床药物,2009,30(3):182-185.
- [12] 张佑君.多索茶碱治疗支气管哮喘38例临床分析[J].医学信息,2010,23(9):29-30.
- [13] 张家祥,林惠泉,陈锦珊,等.多索茶碱静脉应用治疗儿童哮喘急性发作的临床研究[J].中华儿科杂志,2004,42(2):143-144.
- [14] 孙云,高英,李乐,等.多索茶碱静脉应用治疗儿童哮喘危重状态的疗效分析[J].宁夏医学杂志,2005,27(11):768-769.
- [15] 王春霞,田秀明.多索茶碱临床不良反应评价[J].临床肺科杂志,2007,12(1):37.

(收稿日期:2011-02-10 修回日期:2011-03-18)