

阿司匹林在小儿科的应用 (连载之七)

Kingsley Coulthard (澳大利亚, 弗林德斯医学中心临床药师)

根据澳大利亚统计局1977~1978年间的调查认为, 30%的澳大利亚儿童经常应用多种形式的药物。对镇痛药来说, 在调查的前两天内, 约有170,000名5~14岁的儿童服用疼痛缓解剂, 这种治疗曾经医生处方者还不到25%。阿德莱得市对406名养育6个月婴儿的母亲进行调查表明, 约66%的婴儿在出生的头6个月已用过镇痛剂, 31%用过催眠药。这种半数以上的治疗却是直接从药房买到的。鉴于在小儿人口中应用镇痛药是这样的普遍, 显然是父母对公共药师的特别信赖, 因而讨论此类药物在儿童方面的应用是很有必要。

发热的机理: 在发热疾病过程中体温是受到“体温调节中枢”调节的, 该中枢是由位于下丘脑的一群热敏神经元组成的, 它可控制体温的正常恒定及促进发热, 早期的理论认为, 发热过程是由外源性热原亦即来自病毒或细菌的一种物质, 对此中枢的作用而引起的。但是近年来对上述的认识已大不一样。通常认为外源性热原的大小及分子复杂性是不大可能达到体温调节中枢的区域。

现在证实一种由机体合成和贮存的内源性热原确是存在, 并能影响下丘脑的体温调节中枢, 这样的一种物质已被分离和鉴定。

一些白细胞(如中性粒细胞、单核细胞及酸性粒细胞等)受到外热原的刺激后, 就释放内热原。这种内热原可增加下丘脑热敏神经元的产热速率; 前列腺素类在这种增强活性中具有一定作用。这种活性可受到垂体后叶的测知, 后者反过来又使血管运动中枢兴奋。该中枢指挥周围神经纤维使外周血管收缩, 由于散热减少而导致体温升高。

已知这种发热的机理, 那么解热药在何处发挥作用? 现已提出了许多作用部位, 将其分为外周的和中枢的部位来考虑此理论会更易理解些。

外周: ①白细胞首先要受到细菌内毒素、吞噬作用等的刺激而使细胞“激活”, 然后释放内热原——解热药就可抑制此激活阶段。②激活后的白细胞释放内热原, 此释放作用可被降热药物所阻断。③循环的内热原直接产生化学灭活作用。④解热药可阻止内热原进入中枢神经系统。虽然对这些外周机理中的每一点都可以找到实验证明, 但大多数的证据都不能支持上述理论。这样就需要考虑中枢作用部位——两种可能的解释已引起充分的注意。

中枢: ①解热药与内热原竞争中枢神经系统内的受体部位。②现认为前列腺素类在体温调节中起着重要作用, 因此可用通过抑制环氧化酶进而抑制前列腺素的合成来阐明解热药作用。也有人提出药物抑制了前列腺素“瀑布式”反应的较高部位, 即在花生四烯酸阶段。现在有证据支持解热药的作用部位在中枢。

体温取决于保热与散热的平衡。①皮肤血管收缩以及②减少出汗均可使保热增加; 而产热增加可由于①细胞内代谢增加以及②战栗——体温调节中枢激发点增加而刺激运动中中枢而引起战栗。

发热有害吗? 关于治疗发热必然会引起一个古老的争论。有些人认为发热是机体对抗病毒及细菌侵入的防御功能。但是大多数公众及可能还有卫生专业人员都遵守发热应当治疗的理论, 通常采用药理学的方法。当

他们的孩子出现发热症状时，一个作者如强烈地相信并用“发热恐怖症”来描述其父母的担心。据调查半数以上的父母都相信，发热40℃或低一点就出现严重的神经系统副作用。结果在到达这一体温之前，约有85%的患儿应用了解热药。现有的资料趋向于支持发热是无害的观点。送到医院急诊室的500多例发热达40℃或更高的患儿，仅有4%需住院治疗（一例因寻求药物延迟而死亡）。一篇综述文献提出发热的严重并发症是癫痫性发热（发热持续一小时以上）和中暑——这两种情况极为罕见。发热的其它潜在性损害有脱水和谵妄。发热最常见的副作用是病人不适，为此原因，大多数成年人都服用解热镇痛药。

发热性惊厥是幼儿常见的症状，发病率约占学龄前儿童总数的3~4%。在发热出现过程中能否用解热药作为预防惊厥的有力治疗措施？这一问题是复杂的，事实上在惊厥发作时，30%的双亲并未注意到发热的存在，而且61%的惊厥病例，发热持续的时间尚不到12小时。另外，发热性惊厥出现时体温会有中度增高，即81%出现体温低于40℃。这或许受到一种奇怪观点的支持，就是体温增加的速率比体温的绝对变化在引起惊厥方面更为重要。虽然说低于41℃的体温是相对无害的，而且也许难以阻止发热性惊厥的出现，但是通常推荐解热疗法，这既可使病人舒适或者减少病人和父母的焦虑，也可减少惊厥发作这种潜在的不良反应。

降温的方法：因此我们需要问问自己采用何种降低发热的方法。许多降温方法都是有效的——药物、环境（脱衣服和风扇）、海绵擦浴、冷水灌肠和卧床休息。取微温的水、冰水和异丙醇水溶液用海绵擦浴这些办法都可能对降低发热是有效的。这三种方法中的后两种值得注意，并不是由于它们可能的效果，而是因采用这些方法所带来的潜在不良反应。三种处理法在发热儿童中的应用

已有评价。

冰水或酒精水溶液擦浴优于温水，但病人感到不舒服，因为引起外周血管收缩、颤抖和其它不愉快的症状比温水法要多。另外，外周血管收缩可导致潜在性损害——使散热减少，因而不应忽视体内温度增加的可能性。用异丙醇水溶液海绵擦浴时，也可由于醇中毒而并发昏迷。因而用大约30℃的温水擦浴是较适合的方法。在用温水擦浴时有两个因素需要考虑。首先，如果小儿脱水，体液容量的消耗导致一定程度的外周血管收缩，可因温水擦浴而加重。其次，因内热原引起的发热，必须针对下丘脑进行治疗，因为擦浴仅仅是使热量作物理性的散发而不改变体温调节中枢的作用点，那末产热照样增加，结果发生颤抖和其他不愉快的症状。

因此需考虑应用药物治疗以保证在作用点上发生改变（这些情况与那些仅由于穿着过多或处于高温环境而引起发热是不同的——改变环境即可降温）。

曾经明确全身性药理作用的药物可供使用，哪些药物真可产生解热效应呢？几乎任一前列腺素合成抑制剂都有降低体温的作用——阿司匹林、扑热息痛、甲氧萘丙酸、扑炎痛（为一种扑热息痛与阿司匹林的酯，在澳大利亚现已停用）、消炎痛和保泰松等都已证实有解热作用。由于前三种药的有效性较好且较安全，故已引起重视。而甲氧萘丙酸的解热效力至少与阿司匹林相等，但由于经验不足和缺乏适当的剂型可能被淘汰。

阿司匹林或扑热息痛——哪一种可推荐用于小儿发热的治疗？这里对两种药物的选择应以任一药物疗法优劣对比的相同标准为依据，亦即效力、安全性、费用及小儿易接受的剂型等。仅以费用差异在阿司匹林与扑热息痛之间进行选择，这在澳大利亚是不会受到影响的。

解热效力：已经进行几项研究以检查阿司匹林与扑热息痛的解热效力。虽然有些不

同的报告，但从解热作用（mg对mg）的开始、效果及持续时间看，两药几无临床选择的区别。现认为由于解热药的退热作用与其抑制前列腺素合成的能力是成正比的，而阿司匹林有较强的抑制作用，可能解热作用比扑热息痛更强。但是也有一些证据表明，扑热息痛在中枢神经系统中涉及前列腺素合成酶类的抑制作用比外周更强。因此从解热的角度看（正好与外周抗炎效力相反）扑热息痛与阿司匹林具有同等效力。对于两药合用与单用的比较研究表明，虽然两药合用并不加快也不提高解热的程度，但可延长维持效应的时间。但是由于反复给药，要注意两药混淆的危险性。

安全性：虽然大剂量急速应用扑热息痛在缺乏适当治疗情况下可诱发致死性肝脏和肾脏毒性，但其治疗剂量可显著避免不良反应。儿童对其产生肝脏作用的敏感性低于成人，这可能是不同代谢途经的结果。虽然阿司匹林为了解热目的而用治疗剂量很少发生不良反应，但如果按同样方式用药，阿司匹林的此类效应比扑热息痛可能会大。此外，水杨酸中毒反应初期的症状为恶心、呕吐、呼吸深快、过度兴奋及体温升高等，可能与要治疗的发热性疾病的临床表现非常相似。扑热息痛较为有利的一点是，阿司匹林应用时较多的潜在禁忌症，如药物相互作用及出血性疾病。

病人的可接受性：可口乐服与其他剂型特性对于儿童口服用药的遵从性是十分重要的。阿司匹林溶液不稳定，一个易于克服的因素，就是采用可溶或可分散的阿司匹林。

趋向于采购和贮存扑热息痛合剂；因之除了扑热息痛合剂的味道有着相当不同之外，在某些制剂中加入乙醇则是不受欢迎的。

对于那些骚动、挣扎的发热婴儿，即使应用最可口的合剂也是十分困难的。改用其它给药途经可克服父母（或护士）为了口服

给药所进行的“搏斗”。另外，在昏迷、恶心、呕吐及惊厥也不可能口服给药。

一些对扑热息痛和阿司匹林直肠给药的疗效研究的报道表明，此种疗法与口服给药法同样有效，但是由于从栓剂中吸收较慢，因而发挥作用的时间也慢。不过阿司匹林经这种途径所产生的胃肠道副作用比口服出现的少。应引起注意的是这种配方设计的吸收程度和解热效力都受到选用的剂量、栓剂基质以及需要保留的时间是否合适而产生不同的影响。

海绵擦浴：如果在内热原引起的情况下，解热药和温水擦浴这两种方式都是有价值的，那么二法合用会不会产生任何问题呢？虽然至少有两项研究企图回答这个问题，但仍存在着争论，因为他们的结论是矛盾的。一个研究证实擦浴与扑热息痛合用，体温下降较大，另一个研究从擦浴以至扑热息痛都未能改善解热效应。但从一般实践看来，这种合用是有益的。

抗炎作用的价值：虽然药物治疗仅仅是患青少年类风湿性关节炎儿童的所有方法之一，但是选用适当药物较好控制这种疾病起重大作用。在这种情况下，非甾体抗炎药是作为首选药物，尽管有许多药物竞争，但水杨酸盐——阿司匹林仍是该类药物治疗最广泛者。

虽然对水杨酸盐抗炎治疗所需的血药浓度尚未很好地确立，但通常为 150~300 mg/L，最大治疗效应浓度在 200~300mg 之间。血药浓度超过 300mg/L 时可出现临床水杨酸毒性。由于治疗指数狭小，加上水杨酸代谢可达饱和。故需抗炎治疗的小儿应用阿司匹林及增加剂量都应格外小心。

青少年类风湿病患者开始使用的剂量范围在 60~120mg/kg/24 小时。虽然在小儿常常以 100mg/kg/24 小时为首次剂量，但此剂量可使大约 50% 儿童出现毒性作用。在年龄较大或较重（超过 40kg）的儿童，这种

毒性作用可达100%。故开始治疗应用较小剂量(即70mg/kg/24小时),根据临床效应和血药浓度监测调节滴定的速率,可减少起初与剂量有关的不良反应。虽然血药浓度在300mg/L以上临床上水杨酸盐中毒更为常见,但在治疗范围的血药浓度时,可出现恶心、呕吐、耳鸣、头痛、眩晕等症状。发热及脱水的病儿更易发生水杨酸中毒,因而在发热期间内需调整给药剂量。

产品的选择:正象许多其它疾病一样,对于青少年类风湿性关节炎的治疗遵从性,可受到治疗方案的影响,如给药次数及剂型的可接受性。对很小的婴儿,固体剂型常使服用困难。这样最好是改用阿司匹林散剂。由于这样长期治疗通常不乐意接受,且可出现胃肠症状如消化不良,因此鼓励使用最近引进的溶解完全,更为可口的制剂。但是澳大利亚市场上出售的两种制剂都含有可增加尿液pH的助溶剂。这种pH的改变,可增加水杨酸的清除率,这样要维持有效血药浓度,就需用较大剂量。在较大的儿童中,固体剂型药品常可接受,于是可用肠溶衣片及缓释制剂,特别有利的是儿童不需将药品带到学校去服用。然而由于吸收无法预测,而且缺乏儿科的经验,有必要进行临床和实验室的监测。

并发症:胃肠道反应——水杨酸盐疗法可引起恶心、呕吐、厌食、腹痛及腹泻等。应记住这些效应可能是由于胃粘膜的局部刺激作用和/或全身毒性作用而引起。对前一种原因可采用进食或饮牛乳或改变剂型以减少反应,后者则必须减少剂量。如出现对水杨酸盐持续不能耐受时,宜改用其它非甾体抗炎药。此外,镜检可见粪便中微量出血,但是导致贫血的比例极低。

肝脏毒性——许多报告已证实长期服用水杨酸盐与发生肝毒性作用之间有关。在应用水杨酸盐治疗青少年类风湿性关节炎的病人中,约25~90%出现肝功能检验值升高。

通常,肝脏毒性并不是一个临床问题,也许与剂量有关,且一般是可逆的。但是对进行性肝病可能有一定的危险,故建议此种疗法应不断地测定肝功能。若转氨酶上升过高并伴有出血则应立即停止治疗。

水杨酸盐中毒——关于阿司匹林在小儿科应用的讨论中,没有哪一篇完全不涉及水杨酸中毒事件的。多年来,在美国的药物引起中毒死亡表中,阿司匹林名列前茅。讨论的目的是想从两个方面引起注意。第一,相当小量的阿司匹林也可出现水杨酸中毒反应;第二,包装破坏也可造成偶然中毒事故。水杨酸盐产生严重毒性反应是与服用剂量有关的。阿司匹林剂量小到200mg/kg即可致死,而且一茶匙的水杨酸甲酯曾造成两岁半儿童的死亡。特别应注意的是估计的治疗给药与毒性发展的关系,同时也与在治疗发热性疾病时观察到的水杨酸盐中毒早期症状(发热、出汗、呕吐、上腹痛等)极为类似。由于较高的阿司匹林误服事件及死亡发生率,以致不得不采取措施限制每瓶或锡箔包装中有调味的儿童药片的数量,或者应用儿童防护容器来减少中毒的发生。采用儿童防护容器是十分成功的,估计已使阿司匹林误服事件下降40~55%。虽然我们无意识地将水杨酸盐中毒与口服相联系,但也不应忽视因误用含有水杨酸的牙用凝胶或皮肤科制剂引起全身中毒的可能性。

雷耶氏(Reye's)综合征:1963年首次描述该综合征,其以脑病及肝脂肪变性为显著临床特征,现用发现该综合征的澳大利亚病理学家的名字命名。该症在年龄18岁以下的每100,000人口中约发生0.3~0.9例,儿童高峰年龄范围在5~15岁。雷耶氏综合征是危及生命的一种疾病,其死亡率约占22~42%。急性发病出现肝毒性症状(脂肪肝、肝转氨酶升高和血氨增加)和脑病症状(从兴奋过度到谵妄和昏迷),其前驱症状与轻度病毒样病类似,有咽喉痛、感冒、咳嗽、

头痛、发热和呕吐。尽管有些雷耶综合征的文献，但其病原学仍不清楚。与此征有关的因素有杀虫剂、病毒性疾病（特别是流感和水痘）及药物（如水杨酸盐类）。

有关雷耶综合征与服用水杨酸盐相互关系的报道很多，从病例中分离出水杨酸盐的阳性率高达74~97%。但许多研究者认为这种关系完全是假（阳性）的。因为在病毒性疾病中出现前驱症状时、就用水杨酸盐治疗过。在这种情况下药物浓度较高是由于肝脏代谢被抑制的结果。由于此综合征与水杨酸盐相互关系的报告近来日益增多，当前美国的消费者、卫生官员、药品制造工业及专业人员等对此都十分关心和争论。消费者要求FDA规定所有阿司匹林的产品标签都必须注明，“在流感季节”父母不要给小儿使用阿司匹林。1982年5月美国儿科科学院的传染病委员会建议：对于患有流感或水痘的儿童应避免使用任何解热药，因为这些药物和雷耶综合征可能有联系。现在不仅从立法范畴来看，这种争论远未结束，而且正如年龄问题一样，水杨酸盐是否促进雷耶综合征或仅仅有部份联系尚无定论。

儿童急性胃肠炎：发展中国家儿童腹泻的发病率及死亡率达到惊人的程度，每年可能大约2千万儿童死亡。在这许多国家中应用口服补液溶液获得成功。但这种疗法对保健人员的时间以及发展中国家的设施都是沉重的负担。因此采用价廉、简单而容易利用的方法以控制体液的丧失，对腹泻疾病具有重要的效果。

1980年来自西澳大利亚的一组小儿科医生报告了他们在印度尼西亚给患有胃肠炎及脱水的营养不良的婴儿和幼儿应用阿司匹林的实验。若应用较小量的阿司匹林（25 mg/kg/24小时）共4天，与对照组相比则发现粪便中水份的丢失明显减少，而体重增加。显然，这只是初步报告，这种方法的广泛应用却需作进一步大量病例的研究，并对不良反应细心观察；最后还应对“家庭病人”及住院病人进行比较评价。

[AJP 《澳大利亚药理学杂志》，64 (756) : 224~227, 1983 (英文)]

戴诗文译 张紫洞校



· 文摘 ·

奎宁过量引起的不良反应

奎宁广泛地用于治疗双腿痛性痉挛。曾有报道，因过量服用奎宁可引起失明，而且也可发生对药物的特异体质敏感性。在敏感的人们中，视觉功能严重减弱可与服用过量联系起来。

近来关于此问题已报道两例。第一个病例是一个32岁有酒精中毒病史的男子，他把开给他母亲的硫酸奎宁服下2克。当住进医院时，他已耳聋、失明，并很痛苦，两天后听力恢复，他的视力逐渐恢复和改善，但甚至16个月后还不能完全恢复。

第二个病例是一个60岁的老年妇女，曾患有抑郁病史，她服了为他丈夫开写的硫酸奎宁4克。在几小时内，视力和听力两者严重损害。一天或两天

之内听力恢复，但她的视力将永远受到影响。

在讨论了此题以后，作者阐明：“在此两例中，给病人近亲开的药物可公认为有自身中毒的危险。”作者指出：“开药给该家庭成员时一般应该谨慎，而且开给奎宁常应考虑其影响，如有可能应尽量避免应用此药”。

评论：药师可以提醒病人，如果正确应用奎宁是安全的，但过量服用则是很危险的。同时要安全保管—特别当心家庭成员易于遭到自我中毒。

[AJP 《澳大利亚药理学杂志》，65(773) : 623, 1984 (英文)]

李怀玲译 张紫洞校