

- 7 田奇伟,唐绍海,郭成立等. 木瓜的抗菌作用(初级). 微生物学通报, 1982, (6): 271
- 8 郭成立,田昌本,唐绍海等. 木瓜治疗急性细菌性痢疾 107 例临床观察. 中华医学杂志, 1984, 64(11): 689
- 9 王淑兰,李淑莲,黄崇田等. 梅杞子等八种中药提取液对体外培养细胞和小鼠腹腔巨噬细胞影响的实验研究. 白求恩医科大学学报, 1990, 16(4): 325
- 10 郑智敏,王寿源,周迪秀等. 木瓜冲剂对急性病毒性黄疸型肝炎的临床疗效分析. 福建中医药, 1987, 18(2): 24
- 11 田奇伟. 木瓜舒肝冲剂治疗急性黄疸型肝炎的临床疗效观察. 中草药, 1989, 20(2): 4
- 12 南京中药厂. 风湿宁产品介绍. 中草药通讯, 1978, (1): 28
- 13 黄冬度. 加味芍药甘草汤治疗三叉神经痛 42 例. 中医杂志, 1983, 24(11): 9
- 14 王之术. 推拿配合中药治疗颈椎病的体会—附 200 例疗效分析. 山西医药杂志, 1979, (5): 42
- 15 黄金昶. 木瓜为缩泉良药. 中医药研究. 1992, (3): 18
- 16 曲竹秋,卢秀鸾,朱朝坤等. 甲亢煎治疗甲状腺机能亢进 60 例临床观察. 中医杂志, 1987, 28(2): 48
- 17 马洪祥,陈玉良,祖素梅等. 木瓜二粉汤治疗糜烂性胃炎 120 例疗效观察. 山西中医, 1996, 12(4): 2
- 18 阮可春. 太真木瓜玉脂黄. 陕西中医, 1985, 6(3): 105
- 19 陈万春,康令醛. 木瓜酶治疗胃柿石症 1 例报告. 上海医学, 1984, 7(10): 581
- 20 梁英杰. 复方木瓜蛋白酶片的试制. 中国中药杂志, 1989, 14(3): 27 (收稿: 1999-03-18)

## 茶碱平喘作用和治疗方法的探讨

孙秀明 李国民 杨妙芳(海军 414 医院呼吸科 南京 210015)

**摘要** 目的: 茶碱类平喘药有较显著治疗作用, 同时存在着较严重毒副作用, 应用方法和观念亟待改进和提高。方法: 参考国内外有关文献结合临床实践进行综合分析、优化。结果: 茶碱类平喘药存在着治疗指数低, 个体间药物敏感性差异大, 特别单独应用更显得势单力薄, 必须与不同类型平喘药联用, 以达到扬长避短, 提高临床治疗价值。结论: 小剂量茶碱类药物与粉雾剂吸入小剂量高活性糖皮质激素联用, 是最理想的平喘复合方剂。

**关键词** 茶碱; 糖皮质激素; 平喘作用

哮喘是呼吸系统常见病, 而茶碱类药物是较早广泛使用的平喘药物之一, 有较肯定的治疗作用, 同时存在着较严重毒副作用。由于新的治疗药物不断涌现, 其使用价值面临着挑战, 治疗方法和观念亟待进一步完善和提高。

### 1 茶碱类药物优劣态势的剖析

#### 1.1 药理作用

茶碱抑制磷酸二酯酶(PDE)和拮抗内源性腺苷作用, 使痉挛支气管缓解, 抑制过敏介质的释放, 从而减轻支气管粘膜的充血和水肿, 使气道阻滞减轻, 其通过刺激肾上腺髓质释放内源性儿茶酚胺, 发挥拟肾上腺素作用, 增强心肌收缩力, 增强呼吸肌的功能, 改善缺氧时的通气功能。由于其广泛地平滑肌松弛作用, 使冠状动脉舒张, 增加心肾血流量, 提高肾小球滤过率, 减少肾小管对钠、水的重吸收, 产生利尿作用, 有利于哮喘病水肿的消除。茶碱在体内与血浆蛋白的结合率较高( $> 60\%$ ),  $t_{1/2}$ 较长( $9 \pm 2.1$ )

h, 并有着较长的后延作用, 如 iv 氨茶碱, 1h 后仅产生中等程度症状改善, 在 24h 后症状明显改善, 后延效应大于 48h, 揭示茶碱对哮喘病治疗作用较慢, 不适用于急性发作期的治疗, 但俟达到有效血药浓度后, 不仅疗效明显而且作用时间持久。近年来发现茶碱类药物还具有抗炎和免疫调节作用, 对抗原刺激诱发的迟相哮喘有显著抑制作用, 可明显降低呼吸道的高反应性, 其抗炎作用表现在抑制粒细胞因子的合成和释放, 抑制炎细胞的激活和浸润, 降低微血管通透性, 阻止 T 细胞从血液转运至气道, 增强粘膜纤毛清除功能, 其( $7.8 \pm 3.5$ )  $\mu\text{g/ml}$  即可抑制致敏原诱发的迟相哮喘反应。其独特免疫和抗炎作用为茶碱平喘作用机制提供了理论根据<sup>[1]</sup>。

#### 1.2 毒副作用

茶碱类药物口服常见为胃肠道不适, 引起食欲减退、恶心呕吐, 甚至可见血性呕吐物。其

中枢兴奋作用可致少数病人发生激动不安、失眠、头痛等症状,茶碱可通过胎盘、可随乳汁排出,使胎儿及新生儿血清茶碱浓度升高,引起激动等不良反应,严重者有茶碱中毒引起死亡报道。茶碱在体内生物转化率个体间差异较大,敏感者当茶碱血药浓度达  $4\mu\text{g}/\text{ml}$  时,即产生舒张平滑肌效果,当浓度大于  $20\mu\text{g}/\text{ml}$  即可产生中毒症状,中毒表现为心律失常,心率加快,肌肉颤动或诱发癫痫。

茶碱类药物作为平喘一线药物已 60 多年,其所以经久不衰,主要由于其疗效较确切、价廉,其毒副作用绝大部分出现在超剂量或大剂量长期使用发生时,只要严格控制用药,其相对安全性较好。

## 2 客观因素的影响

### 2.1 饮食及嗜好的影响

如空腹 po, 2h 内茶碱血药浓度可达峰值,但对胃肠道刺激性增强,餐后可减少刺激性,但吸收减慢。iv 可在 30min 内即可达到有效血药浓度 ( $> 10\mu\text{g}/\text{ml}$ ), 但兴奋、心悸等副作用较明显。食用大蒜亦可影响茶碱作用,如使用大蒜素  $60\text{mg}, \text{tid}$ , 可使同时服用茶碱的血药浓度由  $26.3\mu\text{mol}/\text{L}$  上升至  $42\mu\text{mol}/\text{L}$ , 使  $t_{1/2}$  由 11.1h 延长至 28.5h, 而引起茶碱中毒,将茶碱量减半并减少服药次数(由 0.1g tid 改为 0.05g bid), 茶碱仍可达到有效血药浓度<sup>[2]</sup>。吸烟的烟雾中所含多环芳烃是肝微粒体酶的诱导剂,吸烟者茶碱清除率(CL)比不吸烟者高 66%, 肾 CL 比不吸烟者高 3 倍,烟草还含有大量挥发性烟碱,有着管箭毒样作用造成呼吸肌无力,加重哮喘呼吸困难,烟碱有抗利尿作用,而不利于气道水肿的消除,同时加重对心脏毒性。酒通过对药酶代谢的抑制作用,可降低茶碱 CL 而提高血药浓度,使  $t_{1/2}$  时间延长,易造成茶碱积蓄中毒。茶叶含有茶碱和大量咖啡因,在加强茶碱疗效的同时,大大增加了茶碱的兴奋和对心脏等的毒副作用。

### 2.2 疾病对茶碱 CL 的影响

如肝硬化患者  $t_{1/2}$  为 7~60h, 急性心功能不全患者  $t_{1/2}$  为 3~80h<sup>[3]</sup>, 因而,肝、肾功能不

全,严重心脏病,肺源性心脏病,长期高热病人,由于 CL 低易造成药物积蓄中毒,老年人功能全面衰退,发生中毒可能性逐渐增大。茶碱亲脂性较小,在体内脂肪组织分布很少,因而肥胖病人仍应按标准体重给药,如按实际体重计量可能造成血药浓度过高。

### 2.3 同时使用其它药物的影响<sup>[4]</sup>

西咪替丁可使茶碱 CL 下降 ( $39 \pm 10\%$ ),  $t_{1/2}$  延长 ( $73 \pm 19\%$ ), 大环内酯类抗生素如竹桃霉素、红霉素、螺旋霉素可使茶碱血药浓度提高,有造成死亡的报道,异烟肼是多药物代谢的抑制剂,可使茶碱血药浓度提高 16%, 口服避孕药可使茶碱 CL 下降 29%; 噻苯米唑可抑制茶碱在肝脏代谢,使茶碱血药浓度由  $21\mu\text{g}/\text{ml}$  提高至  $46\mu\text{g}/\text{ml}$ 。喹诺酮类磺胺甲基异噁唑、维拉帕米、嘌呤醇等,均可使茶碱血药浓度升高,  $t_{1/2}$  延长。茶碱常与苯巴比妥配伍以减轻中枢兴奋作用,但苯巴比妥可使茶碱 CL 增加 ( $31 \pm 21\%$ ), 合用时茶碱量应适量增加。苯妥英钠使茶碱 CL 增加 53%, 而茶碱可抑制苯妥英钠的吸收,使两药疗效均明显降低。利福平可加速茶碱肾 CL 和肝代谢。使茶碱清除率提高 40%,  $t_{1/2}$  由 ( $7 \pm 1.7$ )h 缩短到 ( $4.8 \pm 0.9$ )h, 血药浓度下降 27%; 利巴韦林使茶碱  $t_{1/2}$  缩短,血药浓度降低; 心得安为较强  $\beta_2$  受体阻断剂,使支气管细胞内 cAMP 降低,与茶碱主要通过抑制 PDE 使 cAMP 水平提高,而达到气道平滑肌松弛的作用相反,产生药理拮抗。茶碱类药物与锂化物联用,可加快  $\text{Li}^+$  的排出而使锂化物减效; 与氯胺酮合用可致伸肌惊厥的发生; 一般酸性药物可增加茶碱排出,碱性药物可减少其排出,客观条件对茶碱作用是错综复杂,必须分别正确对待。

## 3 对哮喘病因和治疗思想的再认识

### 3.1 哮喘病病因和特征的探讨

传统认为哮喘病是以支气管痉挛为特征性疾病,治疗方法着重于解除支气管痉挛的对症疗法,近年来认为哮喘病本质是气道慢性非特异性炎症,所引起支气管平滑肌肥厚,粘膜充血水肿,分泌物增多,气道变窄,呼吸道敏感性增

高, 导致伴有哮鸣的呼吸困难为特征的疾病。在治疗指导思想, 由解除支气管痉挛为主的症状治疗方法, 转变为防治气道炎症为主, 标本兼治方法, 来提高治疗水平。但以往哮喘病治疗多偏重于控制急性发作时症状, 而放松症状缓解期治疗, 而哮喘病是一种慢性气道炎症, 当哮喘症状被控制后, 病灶“炎症”可能仍然存在, 因而缓解期治疗也不容忽视, 否则未消除炎症, 很容易诱发新一轮哮喘病急性发作, 势必以加大药物剂量或增加用药次数和延长治疗时间, 来强化治疗效果, 从而进一步增加药物毒副作用和削弱机体防病能力, 最终导致药物治疗归于失败, 因而治病必求治本, 才能提高和巩固治疗效果<sup>[5]</sup>。

### 3.2 茶碱用药方法趋向估计

茶碱作为平喘药, 存在着治疗指数低, 个体间药物敏感差异较大, 并易受诸多客观因素的影响, 即使是常规剂量亦可能出现不良反应。茶碱用于平喘治疗, 常需使用较大剂量和较长用药时间方能见效, 因而中毒现象常有发生。茶碱对气管痉挛的缓解作用强而持久, 但作用较慢, 消炎作用较弱, 因而不适于哮喘急性发作的治疗, 尤其是单独使用茶碱进行哮喘治疗, 显得势单力薄, 存在着一定局限性, 为此茶碱必须与不同类型平喘药物联用, 以达到扬长避短, 集中优势, 协同互补, 以提高其临床应用价值。常见茶碱复合剂有: 茶碱与抗组织胺类药物, 如止喘栓为茶碱与异丙嗪复合制剂, 能减弱组胺的支气管平滑肌痉挛作用, 减轻茶碱中枢兴奋作用, 以增强对哮喘症状的控制作用。舒喘灵为茶碱与抗 M-胆碱类药物“异丙阿托品”的复合制剂, 可通过阻断 M 胆碱受体使环磷鸟苷 (cGMP) 含量降低, 提高 cAMP/cGMP 的比值, 缓解气道痉挛, 抑制腺体分泌, 改善微循环, 但抗 M 胆碱类药物可致心跳加快, 增加眼压和茶碱对中枢兴奋作用, 茶碱与  $\beta$ -肾上腺素受体激动剂如麻黄素或异丙肾上腺素联合使用, 起效快, 有强大的平滑肌解痉作用, 抑制抗原-抗体反应, 使用小剂量茶碱即可出现平喘作用, 但使心脏负荷加重, 使病人缺氧情况加剧, 并增强

心脏毒副作用, 长期使用可导致靶细胞“肾上腺素能受体”功能降低而失效, 而使气道痉挛加重, 甚至危及生命。茶碱与糖皮质激素 (GCS) 常联合作用, GCS 通过与皮质激素受体结合成复合体, 作用于炎症反应基因, 降低毛细血管的通透性, 阻止炎症介质合成和释放, 抑制补体参与炎症反应, 对感染性和非感染性炎症均有较好的抗炎作用。GCS 又是强免疫抑制剂, 作用于免疫反应中的许多环节, 可作为变态性哮喘病, 消除哮喘气道慢性炎症和降低气道高反应性的首选药物<sup>[6]</sup>。但由于其抑制免疫作用, 所致机体防御功能下降, 可能使潜在感染病灶活动和扩散, 诱发更严重疾病, 常成为重要死亡原因。长期大剂量使用 GCS, 可使下丘脑-垂体-肾上腺轴受到抑制, 被抑制的轴心功能的恢复一般需要 9~12mo, 在治疗中如骤然停药, 可致原来已被控制的症状重新出现, 故应避免长期用药, 在中、长疗程治疗后应缓慢逐渐减量和减少给药次数, 以求得与逐渐恢复的轴心功能相适应<sup>[7]</sup>。综上所述, 许多茶碱复合制剂, 虽能发挥一定程度优势互补, 但真正能提高临床价值的作用不显著, 茶碱不良反应减轻的同时又出现了新的较严重毒副作用, 因而现有许多复方茶碱类药物, 得到临床认可和肯定较少。

## 4 茶碱有效复合方剂的优选

### 4.1 给药方法优选

茶碱口服吸收良好, 生物利用度可达 96%, 相对安全度较大, 故多采用口服给药方式, iv 起效快, 安全性较差, 特别是静滴速度过快或药物浓度过高 ( $> 25\mu\text{g/ml}$ ), 可致强烈兴奋、心律失常、血压剧降、惊厥等危象。im 可造成局部红肿疼痛, 现已少用。栓剂可避免胃肠道刺激和消化道酶的分解, 并减少肝脏首过效应, 生物利用度较高, 药物作用时间较长, 适用于口服困难患者。由于 GCS 口服药物剂量大, 而分布于作用部位药物浓度低, 对全身毒副作用大, 因而哮喘采用气道吸入给药是合理选择, 再则, 肺泡表面积大, 肺泡气血屏障的膜厚仅约 0.5 $\mu\text{m}$ , 有良好通透性, 而生物代谢酶远较肝脏低, 吸入药物无肝脏首过效应, 生物利用度高,

是较理想给药部位。吸入给药可直接作用于呼吸系统,用剂剂量比口服小,局部药物浓度高,起效快,全身不良反应少。吸入给药多使用气雾剂,借有毒易爆卤烃类抛射剂,将药喷雾吸入,不仅安全性欠佳,且刺激气道并可引起心律不齐和破坏大气臭氧层,而且运载剂量小(每次最大量  $\leq 1\text{mg}$ ),成本高,使用时还要求病人的吸气与手掀门要同步,往往由于病人不能正确使用,而影响疗效,近来推出粉雾剂是以病人吸气的气流为动力,将一定细度药物粉末分散进入气道和肺部,可避免抛射剂有毒刺激和对环境污染,负荷剂量较大,耐受性好,疗效好,使用方便、价廉,为 GCS 类药物的吸入给药提供了更理想的手段<sup>[8]</sup>。

#### 4.2 药物的优选

氨茶碱为茶碱类最常用的药物,其为茶碱和乙二胺的复合物,乙二胺可增加茶碱的水溶性,以提高茶碱利用度,其镇静作用可降低茶碱兴奋 CNS 的不良反应,但乙二胺可引起皮炎、荨麻疹、过敏反应和较强胃粘膜损伤作用,除氨茶碱外,还有二羟丙茶碱、胆茶碱、甘氨酸茶碱,它们除口服后对胃刺激性略轻外,其它与氨茶碱无明显差别,赖氨酸茶碱耐受性好,疗效较好,且 ADR 小。新的黄嘌呤衍生物“3-丙基嘌呤”,其平喘作用为氨茶碱 5 倍,对肺部选择性强,而肺外(如 CNS 兴奋、利尿作用)较茶碱小,有较高药用价值。

常用高效 GCS 类药物有:布地奈德(BUD)为局部应用不含卤类的肾上腺皮质激素,吸入本品有很强的局部抗炎作用,而无全身性肾上腺皮质激素的不良反应;倍氯米松(BDP)其局部抗炎作用强大,约为氢化可的松的 5000 倍,吸入后直接作用于气道和肺部,几乎不产生全

身作用,氟替卡松(FP)平喘作用为 BDP 的两倍。

4.3 基于茶碱和 GCS 的严重毒副作用,主要是在大剂量长期使用情况下发生,而两者联用,可优势互补,产生较强协同增效作用。在互相减量情况下,仍能取得满意的治疗效果,同时使不良反应明显降低,这一设想,已为许多临床资料所证实,如 43 例哮喘患者,每日服小剂量茶碱缓剂 200mg,同时吸入 BDP 0.3mg/d,连续用药 13wk,结果哮喘症状得到较完全控制,“用力呼气容量”和“最大呼气流量”明显提高,肺功能明显改善,使气道上皮结构恢复正常,哮喘急性发作率明显降低<sup>[9]</sup>,证明了小剂量茶碱类药物和吸入小剂量高活性 GCS 类药物联用是当前平喘药剂中疗效最好,毒副作用最小的最佳复合制剂。

#### 参考文献

- 1 邓伟吾. 对茶碱治疗哮喘的有效性、安全性再评价. 新药与临床, 1996, 15(3):156
- 2 蔡明虹. 大蒜素引起茶碱中毒 1 例. 中国医院药学杂志, 1992, 12(10):446
- 3 陈新谦, 金有豫. 新编药理学. 第 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 317
- 4 张海燕. 茶碱与其它药物相互作用. 中国药学杂志, 1991, 26(1):46
- 5 邓伟吾. 治疗支气管哮喘的新概念和方案. 新药与临床, 1995, 14(5):284
- 6 戴家熊. 合理应用糖皮质激素防治支气管哮喘. 新药与临床, 1995, 14(2):88
- 7 中国卫生部药典编委会. 临床用药须知. 见: 中国药典 II 部. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 342~343
- 8 金方. 呼吸道给药新剂型—粉雾剂. 国外医学药学分册, 1996, 23(1):1
- 9 郭传勇, 钟敏章. 茶碱治疗哮喘的新观点. 国外医药合成、生化、制剂分册, 1998, 19(6):349

(收稿: 1999-02-08)