

早产儿体内茶碱的药动学研究

倪映华^{1,2}, 朱狄峰², 张慧芬¹, 王珏¹, 郦柏平¹, 杨波^{2*} (1. 浙江大学医学院附属儿童医院, 杭州 310003; 2. 浙江大学药学院, 杭州 310058)

摘要: 目的 研究早产儿血清茶碱的药动学, 指导临床合理用药。方法 11例早产儿单次静脉滴注氨茶碱注射液 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 采用荧光偏振免疫法测定茶碱血药浓度, 利用 DAS 软件拟合求得主要药动学参数。结果 早产儿茶碱半衰期为 (43.4 ± 33.2) h, 表观分布容积为 $(0.682\pm 0.113)\text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$, 清除率为 $(14\pm 6)\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。与国内足月儿茶碱代谢数据比较均有显著差异, 与国外早产儿茶碱药动学参数比较半衰期和清除率有显著差异, 而表观分布容积无显著差异。结论 早产儿茶碱药动学与足月儿有显著不同, 且个体差异大, 临床需根据血药浓度监测来调整用药。

关键词: 茶碱; 早产儿; 药动学

中图分类号: R969.1 文献标识码: A 文章编号: 1001-2494(2009)22-1732-03

Pharmacokinetics of Theophylline in Premature Infants

NI Ying-hua^{1,2}, ZHU Di-feng², ZHANG Hui-fen¹, WANG Jue¹, LI Bo-ping¹, YANG Bo^{2*} (1. Children Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 2. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the pharmacokinetics of theophylline in premature infants. **METHODS** The pharmacokinetics of theophylline were examined in eleven premature infants. The drug was assayed by fluorescence polarization immunoassay. **RESULTS** Theophylline had a half-life of (43.4 ± 33.2) h, distribution volume of $(0.682\pm 0.113)\text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ and body clearance of $(14\pm 6)\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. **CONCLUSION** The pharmacokinetics of theophylline in premature infants is significantly different from that in mature infants. The adjustments of dosage regimen in premature infants is made based on monitoring of the serum concentration.

KEY WORDS: theophylline; premature infants; pharmacokinetics

呼吸暂停是早产儿尤其是 34 周以下早产儿的常见疾病之一, 胎龄体重越小, 呼吸暂停发病率越高。国外报道^[1] 出生体重小于 2 500 g 的新生儿呼吸暂停的发生率为 25%, 而出生体重 1 000 g 以下者呼吸暂停发生率为 84%。国内吴秀静等^[2] 的研究提示, 呼吸暂停发生率与胎龄相关, 胎龄 ≤ 28 周组发生率为 64.6%, 而 > 34 周组发生率下降到 28.6%, 2 组间比较有显著差异。严重反复发作的呼吸暂停如处理不当可因脑缺氧性损害造成脑性瘫痪, 脑室周围白质软化等, 故呼吸暂停必须及时发现和治疗。氨茶碱是国内治疗早产儿原发性呼吸暂停的首选药物。茶碱治疗呼吸暂停的有效血药浓度范围窄 ($7\sim 12\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), 体内药动学易受各种因素的影响, 个体差异较大, 治疗浓度与中毒浓度往往重叠, 导致临床上某些患儿的血药浓度易过低或过高, 造成疗效不佳或发生毒副作用。国内已经有不同日龄、胎龄新生儿茶碱药动学研究, 但都主要集中在足月

儿和靠近 37 周的近足月儿^[3-4]。随着围产期激素的使用、机械通气、肺表面活性物质治疗以及其他医疗技术的开展和普及, 早产胎儿的胎龄越来越小, 极低体重儿的成活率越来越高, 这些患儿占住院新生儿的比例不断上升。根据呼吸暂停发生率与胎龄体重成反比的关系可知越来越多的患儿因呼吸暂停而需要茶碱的治疗, 所以本试验研究小于 34 周的早产儿茶碱的动力学资料, 为早产儿临床应用茶碱提供依据。

1 材料与方法

1.1 药品

氨茶碱注射液(天津金耀氨基酸有限公司, 批号 0707081)。葡萄糖氯化钠注射液(含 8%葡萄糖和 0.18%氯化钠, 浙江莎普爱思制药有限公司)。

1.2 仪器与试剂

TDX/FLX 全自动快速血药浓度测定仪(雅培

基金项目: 浙江省科技计划面上科研项目(2008C33023)

作者简介: 倪映华, 女, 学士, 主管药师 研究方向: 临床药学 *通讯作者: 杨波, 女, 教授, 博士生导师 研究方向: 药理 Tel: (0571) 88208400 E-mail: yang924@zju.edu.cn

制药有限公司, 美国)。茶碱单克隆 II 试剂盒 (批号 56444Q100, 美国雅培制药有限公司)。

1.3 对象

入选标准: 胎龄小于 34 周的早产儿, 排除并用可影响茶碱药动学的药物——红霉素、呋塞米、苯巴比妥和氟康唑, 初次使用茶碱。11 例早产儿, 其中男 5 例、女 6 例; 胎龄 30 至 33 周 $[(31.3 \pm 1.2)$ 周], 日龄 1 至 12 d $[(5.3 \pm 3.7)$ d], 体重 1.1~1.75 kg $[(1.54 \pm 0.20)$ kg]。

1.4 方法

氨茶碱均为首次给药。取 0.8 mL 氨茶碱注射液 (2 mL: 0.25 g) 加生理盐水至 10 mL, 氨茶碱稀释液质量浓度为 10 g·L⁻¹。按 5 mg·kg⁻¹ 体重的剂量将氨茶碱稀释液加葡萄糖氯化钠注射液至 5 mL, 恒速静脉泵注 30 min, 于静脉给药结束后 1, 8, 24, 48, 72 h 分别取静脉血 0.5 mL, 分离血清, 立即以荧光偏振免疫分析法 (FPIA) 测定血清茶碱浓度。如 72 h 血药浓度未降到峰浓度的十分之一则每 24 或 48 h 继续采样, 最长的一例采样时间延续到给药结束后 240 h。

1.5 数据处理和统计分析方法

数据采用 DAS (Drug And Statistics, version 2.0) 程序处理。应用 SPSS 软件进行统计分析, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

11 例早产儿不同时间茶碱血药浓度-时间曲线见图 1, 其药动学参数见表 1。早产儿茶碱半衰期为 (43.4 ± 33.2) h, 表观分布容积为 (0.682 ± 0.113) L·kg⁻¹, 清除率为 (14 ± 6) mL·h⁻¹·kg⁻¹。

表 1 早产儿茶碱药动学参数. $n=11, \bar{x} \pm s$

Tab.1 Pharmacokinetic parameters of theophylline in premature infants. $n=11, \bar{x} \pm s$

Parameters	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	$\bar{x} \pm s$
$t_{1/2}/h$	33.3	25.2	33.6	24.0	33.6	136.2	66.6	44.2	24.4	24.7	35.0	43.4 ± 33.2
Ke/h^{-1}	0.023	0.028	0.021	0.029	0.021	0.005	0.010	0.016	0.028	0.028	0.020	0.021 ± 0.008
$V/L \cdot kg^{-1}$	0.752	0.776	0.795	0.614	0.626	0.727	0.619	0.437	0.658	0.843	0.659	0.682 ± 0.113
$CL/L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$	0.017	0.021	0.016	0.018	0.013	0.004	0.006	0.007	0.019	0.024	0.013	0.014 ± 0.006

表 2 不同研究文献中新生儿茶碱药动学参数比较. $\bar{x} \pm s$

Tab.2 Pharmacokinetic parameters of theophylline in neonates in different studies. $\bar{x} \pm s$

Study	n	GA/week	$t_{1/2}/h$	$V/L \cdot kg^{-1}$	$CL/L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$
Our study	11	31.3 ± 1.2	43.4 ± 33.2	0.682 ± 0.113	0.014 ± 0.006
Wang, et al ^[4]	12	Full term	$19.0 \pm 4.0^{(1)}$	$0.82 \pm 0.14^{(1)}$	$0.030 \pm 0.005^{(1)}$
Giaccoia, et al ^[5]	8	28.2 ± 1.3	$19.8 \pm 5.3^{(1)}$	1.15 ± 0.73	$0.039 \pm 0.015^{(1)}$

注: ⁽¹⁾ $P < 0.05$, 分别与本研究比较

Note: ⁽¹⁾ $P < 0.05$, our study

3 讨论

3.1 胎龄和日龄对新生儿体内茶碱的药动学影响

与国内足月新生儿比较, 早产儿茶碱清除率明显下降而消除半衰期延长, 表观分布容积也存在显著差异 (表 2)。一方面新生儿茶碱清除的 55% 是以原形从肾脏排泄, 研究显示^[6], 足月儿肾小球滤过率为 $2 \sim 4$ mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹, 而早产儿仅为 $0.6 \sim 0.8$ mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹, 肾小球滤过率在生后 2 周内迅速升高。另一方面茶碱在肝脏内进行氧化和去甲基化代谢, 肝脏内的氧化依赖于 CYP450 酶系中 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2E1 的作用, 其中 CYP1A2 在茶碱的氧化中占主导作用, 而 CYP1A2 数量和活性随着年龄的增加才逐步发育完全^[6]。这两方面的因素导致足月儿茶碱清除率明显高于早产儿, 半衰期也相应缩短。

Giaccoia 等^[5]研究胎龄 26~32 周的早产儿茶碱半衰期和清除率与本试验结果有显著差异, 表观分布容积与本试验结果无显著差异 (表 2)。由于本试验对象胎龄 30~33 周比 Giaccoia 等研究对象胎龄大, 但日龄为 (1~12) d, 比 Giaccoia 等的研究

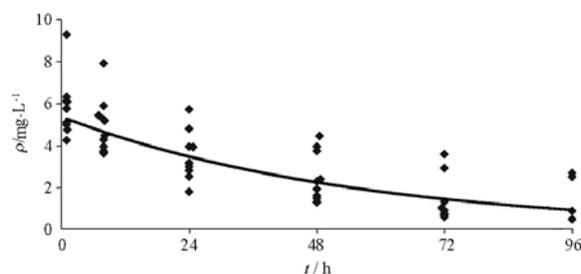


图 1 早产儿茶碱血药浓度和时间图. $n=11, \bar{x} \pm s$

Fig.1 Serum concentration of theophylline versus time in premature infants. $n=11, \bar{x} \pm s$

日龄在 25~57 d 小。胎龄体重越小的早产儿可能肾脏和肝脏的功能发育更加不完全,所以对茶碱的代谢和排泄能力可能更低,但是本试验有更长的半衰期和更低的清除率,考虑 Giacoia 等的研究测定时间是日龄在 25~57 d,随着日龄的增加,患儿对茶碱的清除明显增加。国内研究^[3]提示,新生儿日龄对茶碱的药动学影响,早期新生儿茶碱排泄较 8 d 以上新生儿更为缓慢。Fukuda 等^[7]研究提示,早产儿茶碱清除率受到纠正胎龄(纠正胎龄=出生胎龄+日龄)的显著影响。因此本试验与 Giacoia 等^[5]研究结果比较有更长的半衰期和更低的清除率。

3.2 负荷剂量

早产儿呼吸暂停茶碱治疗浓度范围为(7~12) mg·L⁻¹,本试验中给药 1 h 后的血药浓度仅 1 例在范围内。早产儿茶碱表观分布容积比成人和儿童高,所以需要更高的剂量使血药浓度达到治疗浓度。Hochwald 等^[8]的研究也提示,需要给早产儿更高剂量 8 mg·kg⁻¹ 的氨茶碱。根据本试验的平均表观分布容积计算至少需要 6 mg·kg⁻¹ 的氨茶碱才可以达到 7 mg·L⁻¹ 的治疗浓度,而且本试验中表观分布容积个体差异较小,因而早产儿氨茶碱负荷剂量选择 6 mg·kg⁻¹ 是安全的。

3.3 早产儿茶碱代谢的个体差异

本试验中半衰期和清除率的变异系数分别达 76.5%和 42.8%,可见早产儿对茶碱的代谢能力个体差异大。半衰期最长为 136.2 h,最短为 24 h,相差 5 倍多。本试验中有 1 例患儿半衰期特别长,该患儿胎龄 31 周,日龄 2 d,入院检查肝肾功能正常,

临床诊断仅为早产儿,排除其他合并症如小于胎龄儿等,也未发现可能影响茶碱体内过程的一些因素,因此难以从临床资料解释半衰期这么长的原因,还有待于进一步的研究。目前我院开展早产儿茶碱浓度监测,给相同的药物剂量达到稳态浓度后,茶碱血药浓度在 1~9 mg·L⁻¹ 内高低不一,个体差异大,因而临床仍应检查早产儿肝肾功能,根据血药浓度监测来调整茶碱维持剂量,达到治疗浓度又避免中毒情况。

REFERENCES

- [1] MILLER M J, MARTIN R J. Apnea of prematurity [J]. *Clin Perinatol*, 1992, 19(4): 789-808.
- [2] WU X J, XU Y P, SHI L P. Analysis of apnea in 229 cases of very low birth weight infants [J]. *Clin J Pediatr*(中华儿科杂志), 2003, 41(8): 622-623.
- [3] REN D T, WANG Y, SHEN J, et al. Study on pharmacokinetics of theophylline in different groups of infants [J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2000, 35(6): 399-400.
- [4] WANG J, REN D T, SONG S, et al. Pharmacokinetics of aminophylline in neonates [J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 1995, 15(12): 534-535.
- [5] GIACOIA G, JUSKO W J, MENKE J, et al. Theophylline pharmacokinetics in premature infants with apnea [J]. *J Pediatr*, 1976, 89(5): 829-832.
- [6] KEARNS G L, ABDEL-RAHMAN S M, ALANDER S W, et al. Developmental pharmacology drug disposition, action, and therapy in infants and children [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(12): 1157-1167.
- [7] FUKUDA T, YUKAWA E, KONDO G, et al. Population pharmacokinetics of theophylline in very premature Japanese infants with apnoea [J]. *Clin Pharm Ther*, 2005, 30(6): 591-596.
- [8] HOCHWALD C, KENNEDY K, CHANG J, et al. A randomized, controlled, double-blind trial comparing two loading doses of aminophylline [J]. *J Perinatol*, 2002, 22 (4): 275-278.

(收稿日期: 2009-04-10)

《Goodman & Gilman 药理学和治疗学手册》已出版

科学出版社于 2009 年 4 月出版的中文版《Goodman & Gilman 药理学和治疗学手册》(Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics) 是 Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics 第 11 版的缩编本。众所周知,该书是国际上最权威的药理学著作之一,享有“药理学圣经”(bible of pharmacology)之誉。但对大多数读者而言,该书部头偏大,使用起来多有不便,藉此,McGraw-Hill 公司出版了这本精简版手册,是浓缩经典名著的成功尝试。本书浓缩《Goodman & Gilman 治疗学的药理学基础》(第 11 版)精华,是一本精编的药物指南,同时,作为一本信息齐备、不可或缺的参考书,不但具备原著的权威性,还拥全面而精练地涵盖了临床药理学基础知识,并概括了药物代谢动力学、药物效应动力学及药理学的重点内容;采用了最权威的药物分类方法,对所有主要药物的药理学、药动学、作用机制、临床应用和不良反应进行了介绍,繁简得当,重点突出;吸纳了药理学、治疗学及相关学科的最新成果,及时介绍了各权威学术机构针对相关疾病制订或修订的最新诊疗指南和用药原则,并讨论了重大的患者特异性问题;选择性推荐了美国 FDA 批准的部分新药或药物的新用途。

当当网、卓越网、新华书店及医学专业店有销售。定价 298.00 元。邮购联系人:温晓萍;电话:010-64034601, 64019031;地址:北京市东黄城根北街 16 号(100717)科学出版社。

[本刊讯]