

男性慢阻肺合并肾功能损害患者多索茶碱血药浓度影响因素分析

刘勋¹, 孙博^{2*}, 孙惠斌¹, 张颖¹, 赵保红¹ (1.郑州市第二人民医院药学部, 郑州 450006; 2.郑州市第三人民医院药学部, 郑州 450099)

摘要: 目的 分析男性慢性阻塞性肺疾病合并肾功能损害患者多索茶碱血药浓度监测结果, 探讨多索茶碱血药浓度影响因素。方法 采用回顾性分析, 收集 2018 年 7 月—2021 年 7 月郑州市第二人民医院使用多索茶碱治疗的慢性阻塞性肺疾病合并肾功能损害的男性患者病例 121 例, 记录血药浓度监测结果和患者人口学数据、检查指标、合并用药情况等资料。进行单因素分析, 初步探讨可能的影响因素和血药浓度的关联性, 并将因素纳入构建多因素线性回归模型, 用以校正混杂因素的影响。结果 单因素结果显示多索茶碱血药浓度与患者年龄($r=0.32$, $P<0.001$), 体质量($r=-0.40$, $P<0.001$), 肾小球滤过率($r=-0.24$, $P=0.008$)的关联性存在统计学意义。相对于重度肾功能损伤的患者, 轻度损伤的患者多索茶碱血药浓度更低($P=0.017$), 吸烟患者的多索茶碱血药浓度更低($P=0.018$)。在校正了其他因素后, 结果显示年龄越大, 血药浓度越高($b=0.08$, $P=0.032$), 体质量越大, 血药浓度越低($b=-0.14$, $P<0.001$), 吸烟患者的血药浓度相较于不吸烟的患者更低($b=-1.30$, $P=0.048$)。结论 对于合并肾功能损害的男性慢性阻塞性肺疾病患者, 多索茶碱血药浓度与多种因素相关, 年龄更大、体质量更小、肾小球滤过率更低的患者的血药浓度更高, 吸烟可能导致多索茶碱血药浓度降低。

关键词: 多索茶碱; 血药浓度; 肾功能损害; 吸烟

中图分类号: R969.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)02-0238-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.02.013

引用本文: 刘勋, 孙博, 孙惠斌, 等. 男性慢阻肺合并肾功能损害患者多索茶碱血药浓度影响因素分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(2): 238-242.

Analysis of Influencing Factors of Doxofylline Blood Concentration in Male Patients with COPD and Renal Impairment

LIU Xun¹, SUN Bo^{2*}, SUN Huibin¹, ZHANG Ying¹, ZHAO Baohong¹ (1.Department of Pharmacy, Zhengzhou Second Hospital, Zhengzhou 450006, China; 2.Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450099, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the monitoring results of doxofylline blood concentration in male patients with chronic obstructive pulmonary disease and renal impairment, and explore the influencing factors of doxofylline blood concentration. **METHODS** A retrospective analysis was used to collect 121 male patients with chronic obstructive pulmonary disease and renal impairment in Zhengzhou Second Hospital from July 2018 to July 2021, recorded the blood concentration monitoring results, patient demographic data, examination indicators and combined medication. Univariate analysis was performed to initially explore the association of possible influencing factors and the concentration of blood drugs. Factors were included to construct a multivariate linear regression model to correct for the effects of confounders. **RESULTS** Univariate results showed that the blood concentration of doxofylline was correlated with age($r=0.32$, $P<0.001$), body weight($r=-0.40$, $P<0.001$), and glomerular filtration rate($r=-0.24$, $P=0.008$), the association was statistically significant. Compared with patients with severe renal impairment, patients with mild impairment had lower doxofylline plasma concentrations($P=0.017$), and smoking patients had lower doxofylline plasma concentrations($P=0.018$). After adjusting for other factors, the results showed that the older the age, the higher the blood drug concentration($b=0.08$, $P=0.032$ the smoking patients), the heavier the weight, the lower the blood drug concentration($b=-0.14$, $P<0.001$), and blood levels of the smoking patients were lower than those of non-smokers($b=-1.30$, $P=0.048$). **CONCLUSION** For male patients with chronic obstructive pulmonary disease with renal impairment, the plasma concentration of doxofylline is related to various factors. Older, lighter, and lower GFR patients has higher plasma concentrations, and smoking may lead to lower doxofylline plasma concentrations.

KEYWORDS: doxofylline; blood concentration; renal impairment; smoking

慢性阻塞性肺疾病属于全身性的炎症反应性疾病^[1], 临床特征为持续性气流受限和呼吸系统症

状^[2], 发病群体以中老年男性为主。多索茶碱属于新一代茶碱类药物, 此药是甲基黄嘌呤衍生物^[3],

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20191023)

作者简介: 刘勋, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: lx03862790@163.com

*通信作者: 孙博, 男, 硕士, 主管药师

E-mail: sss679031@

163.com

可抑制磷酸二酯酶的活性, 松弛支气管平滑肌, 常被用于治疗慢性阻塞性肺疾病, 该药能够有效抑制气道的高反应性, 不良反应较少^[4]。多索茶碱说明书中对于合并肾功能损害患者的用药指导均为“尚无有效及安全性资料”或“对本品清除率可能不同, 应进行血药浓度监测”。目前对于肾功能损害患者使用多索茶碱的剂量调整关注较少, 本研究通过回顾性分析郑州市第二人民医院男性肾功能损害患者多索茶碱血药浓度, 以此探索多索茶碱血药浓度在男性肾功能损害人群中的变化趋势及影响因素, 以期为该类人群的精准用药提供更多的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2018 年 7 月—2021 年 7 月在笔者所在医院呼吸与危重症医学科住院治疗的肾功能损害患者 121 例。记录患者的一般情况(年龄、体质量), 合并用药信息(左氧氟沙星), 吸烟情况, 血清白蛋白(blood serum albumin, ALB), 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT), 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST), 肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)等数据。纳入标准: ①男性慢性阻塞性肺疾病患者; ②根据慢性肾脏疾病评估及管理临床实践指南, 肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) $<90\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot1.73\text{ m}^{-2}$ ^[5]的肾功能损害患者; ③采集血样测定多索茶碱血药浓度时用药达到稳态, 用药 5 d; ④多索茶碱使用剂量为 300 mg, 每日 1 次, 静脉滴注。排除标准: ①合并使用明确对多索茶碱血药浓度有影响的药物, 如红霉素、克林霉素、异烟肼、 H_2 受体阻断剂、氟喹诺酮类(左氧氟沙星除外)等; ②急性心肌梗死或既往有心动过速病史者; ③病历资料不全者; ④患有严重的癌症或感染性疾病者。

1.2 检测方法、仪器和试剂

1.2.1 检测方法 色谱条件: Wondasil C_{18} Superb 色谱柱($4.6\text{ mm}\times250\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$); 流动相: 甲醇-水(50:50); 流速: $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 检测波长: 273 nm; 柱温: $35\text{ }^\circ\text{C}$; 进样量: $10\text{ }\mu\text{L}$ 。

样品的采集与处理: 所有患者均于用药第 5 天多索茶碱静脉输注完成后第 6 分钟采集静脉血^[6], 静置 20 min 后 $1862\times\text{g}$ 离心 5 min, 取血清 $200\text{ }\mu\text{L}$ 并加入 $600\text{ }\mu\text{L}$ 甲醇, 涡旋震荡 30 s 后, $14962\times\text{g}$

离心 5 min, 取上清液 $10\text{ }\mu\text{L}$ 进样。多索茶碱血药浓度参考范围 $5\sim20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[6]。

1.2.2 仪器和试剂 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司, 1500 系列 HPLC 泵、2489 紫外检测器、2414 示差检测器、2998 二极管矩阵检测器、7725i 手动进样器、1500 柱温箱); MX-S 旋涡混合器(北京大龙); HC-2062 高速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司); 甲醇(色谱纯, 天津市四友精细化学有限公司); 多索茶碱注射液(黑龙江福和制药集团股份有限公司, 批准文号为国药准字 H20000304, 规格: $10\text{ mL}:100\text{ mg}$)。

1.3 分析方法

1.3.1 单因素分析 将年龄、体质量、ALB、ALT、AST、肾小球滤过率等资料与血药浓度进行相关性分析; 将吸烟情况、合并用药情况进行组间比较, 分析其组间差异性; 将 GFR 以 30, 60 为分界点, 分为轻度、中度、重度肾功能损害 3 组, 并进行组间差异性比较。

1.3.2 多因素分析 将所有因素纳入构建多因素线性回归模型, 用以矫正混杂因素的影响。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件, 计数资料采用 $n(\%)$ 表示。计量资料符合正态分布的采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 2 组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析, 多重比较采用 LSD 法, Pearson 法进行相关分析; 不符合正态分布用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用秩和检验, Spearman 法进行相关分析。当 $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

本研究收集符合标准的患者共 121 例, 患者的一般资料见表 1。

2.2 多索茶碱血药浓度分布情况

在收集的 121 例患者中, 1 例多索茶碱血药浓度 $<5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 2 例血药浓度 $>20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 其余 118 例(97.52%)多索茶碱血药浓度在 $5\sim20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 结果见表 2。

2.3 多索茶碱血药浓度相关性分析

多索茶碱血药浓度与患者年龄($r=0.32$, $P<0.001$), 体质量($r=-0.40$, $P<0.001$), GFR($r=-0.24$, $P=0.008$)的关联性存在统计学意义, 见表 3。

2.4 吸烟对多索茶碱血药浓度的影响

不同吸烟情况的患者多索茶碱血药浓度总体

表 1 患者的一般资料

Tab. 1 Patient's general information

项目	$\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$, $n(\%)$
年龄/岁	73.92±9.17
体质量/kg	66.05±10.03
血药浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	9.89±3.45
ALB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	36.90±5.66
AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	19(15, 24)
ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	15(11, 23)
GFR/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$	65.95±17.00
吸烟情况	
无	43(35.54)
已戒烟	32(26.44)
吸烟	46(38.02)
合并用药	
无	73(60.33)
左氧氟沙星注射液	48(39.67)

表 2 多索茶碱血药浓度分布

Tab. 2 Distribution of doxofylline plasma concentrations

血药浓度范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	例数/ n	占比/%	平均浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
<5	1	0.83	4.80
5~10	76	62.81	7.97±1.26
10~20	42	34.71	12.88±2.58
>20	2	1.65	22.95±3.75
总计	121	100.00	9.89±3.45

表 3 血药浓度的相关性影响

Tab. 3 Correlation effect of blood drug concentrations

项目	相关系数	P
年龄	0.32	<0.001
体质量	-0.40	<0.001
ALB	-0.15	0.092
ALT	-0.09	0.303
AST	-0.08	0.402
GFR	-0.24	0.008

分布存在统计差异($F=3.61$, $P=0.030$)。多重比较结果显示, 吸烟和不吸烟患者($P=0.018$)、吸烟和戒烟患者($P=0.033$)多索茶碱血药浓度差异均存在统计学意义, 戒烟和不吸烟患者差异无统计学意义($P=0.962$)。结果见表 4~5。

表 4 吸烟对血药浓度的影响

Tab. 4 Effects of smoking on blood drug concentration

吸烟情况	例数/ $n(\%)$	血药浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	F	P
无	43(35.54)	10.55±3.88		
吸烟	46(38.02)	8.84±2.70	3.61	0.030
已戒烟	32(26.44)	10.52±3.53		

表 5 吸烟情况多重比较分析结果

Tab. 5 Results of a multiple comparison analysis of smoking conditions

吸烟情况	对照组	血药浓度差值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	95% CI	P
无	吸烟	1.71±0.72	0.3, 3.13	0.018
	已戒烟	0.04±0.79	-1.52, 1.6	0.962
吸烟	无	-1.71±0.72	-3.13, -0.3	0.018
	已戒烟	-1.68±0.78	-3.22, -0.14	0.033
已戒烟	无	-0.04±0.79	-1.6, 1.52	0.962
	吸烟	1.68±0.78	0.14, 3.22	0.033

2.5 肾功能对多索茶碱血药浓度的影响

不同肾功能患者多索茶碱血药浓度总体分布存在统计差异($F=4.33$, $P=0.015$)。多重比较结果显示, 轻度与重度肾功能损害者多索茶碱血药浓度差异存在统计学意义($P=0.017$), 重度与中度($P=0.112$)、中度与轻度($P=0.055$)多索茶碱血药浓度差异均无统计学意义。结果见表 6~7。

表 6 肾功能对血药浓度的影响

Tab. 6 Effects of renal function on blood drug concentration

肾功能 损伤程度	GFR/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$	例数/ $n(\%)$	血药浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	F	P
重度	<30	4(3.31)	13.55±3.68		
中度	30~60	34(28.10)	10.71±3.95	4.33	0.015
轻度	60~90	83(68.59)	9.38±3.08		

表 7 肾功能多重比较分析结果

Tab. 7 Results of the multiple comparison analysis of renal function

分组	对照组	血药浓度差值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	95% CI	P
轻度	中度	-1.32±0.68	-2.68, 0.03	0.055
	重度	-4.17±1.72	-7.57, -0.76	0.017
中度	轻度	1.32±0.68	-0.03, 2.68	0.055
	重度	-2.84±1.78	-6.36, 0.67	0.112
重度	轻度	4.17±1.72	0.76, 7.57	0.017
	中度	2.84±1.78	-0.67, 6.36	0.112

2.6 左氧氟沙星对多索茶碱血药浓度的影响

未合并使用左氧氟沙星组和合并使用左氧氟沙星组多索茶碱血药浓度差异无统计学意义($t=0.68$, $P=0.500$)。结果见表 8。

表 8 左氧氟沙星对血药浓度的影响

Tab. 8 Effects of levofloxacin on blood drug concentration

左氧氟沙星注 射液使用情况	例数/ $n(\%)$	血药浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	t	P
未用	73(60.33)	10.06±3.41		
合用	48(39.67)	9.63±3.53	0.68	0.500

2.7 血药浓度多因素分析结果

在矫正了其他因素后,结果显示年龄越大,血药浓度越高($b=0.08$, $P=0.032$),体质量越大,血药浓度越低($b=-0.14$, $P<0.001$),吸烟患者的血药浓度相较于不吸烟的患者更低($b=-1.30$, $P=0.048$),结果具有统计学意义,见表 9。线性回归方程为 $Y=11.96+0.08X_1-0.14X_2+0.05X_3-0.01X_4+0.01X_5+0.29X_{6a}+2.38X_{6b}-1.30X_{7a}-0.31X_{7b}+0.07X_8$, 方程赋值情况见表 10。

表 9 血药浓度多因素分析结果

Tab. 9 Results of the multivariate analysis of blood drug concentration

项目	<i>b</i>	标准误差	95% CI	瓦尔德卡方	<i>P</i>
年龄	0.08	0.04	0.01, 0.15	4.60	0.032
体质量	-0.14	0.03	-0.19, -0.08	22.94	<0.001
ALB	0.05	0.05	-0.06, 0.15	0.71	0.398
ALT	-0.01	0.02	-0.05, 0.04	0.09	0.770
AST	0.01	0.03	-0.06, 0.07	0.04	0.851
肾功能					
轻度	0 ^a				
中度	0.29	0.72	-1.12, 1.71	0.16	0.686
重度	2.38	1.75	-1.04, 5.80	1.85	0.173
吸烟情况					
无	0 ^a				
吸烟	-1.30	0.66	-2.59, -0.01	3.92	0.048
已戒烟	-0.31	0.71	-1.70, 1.08	0.19	0.666
合并用药情况					
未用	0 ^a				
合用	0.07	0.57	-1.05, 1.18	0.01	0.905
截距	11.96	3.71	4.69, 19.23	10.39	0.001

注: ^a表示对照组。

Note: ^aRepresents the control group.

表 10 回归方程编码规则

Tab. 10 Coding rules for regression equations

变量	变量名称	分类变量取值	
		0	1
<i>Y</i>	血药浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$		
<i>X</i> ₁	年龄/岁		
<i>X</i> ₂	体质量/kg		
<i>X</i> ₃	ALB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		
<i>X</i> ₄	ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$		
<i>X</i> ₅	AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$		
<i>X</i> _{6a}	肾功能损害	轻度	中度
<i>X</i> _{6b}		轻度	重度
<i>X</i> _{7a}	吸烟情况	无	吸烟
<i>X</i> _{7b}		无	戒烟
<i>X</i> ₈	合并用药	无	左氧氟沙星注射液

3 讨论

多索茶碱具有抗支气管痉挛作用强、抗炎效果显著、起效快、药效维持时间长等特点^[7],其主要的作用机理为抑制磷酸二酯酶活性,提高细胞内 cAMP 浓度和环磷酸胞苷的胞内水平扩张支气管^[8],还能抑制各种炎性介质及细胞因子的释放,松弛呼吸道平滑肌,从而起到控制炎症减轻症状的作用。茶碱类药物个体差异较大,多索茶碱的给药剂量要视个体病情变化选择最佳剂量和给药方法并监测血药浓度。多索茶碱的治疗窗为 $5\sim 20\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,有学者认为当茶碱的浓度在 $10\sim 20\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时^[9],才能够改善肺功能。血药浓度 $>20\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,易出现中毒症状,需要进行血药浓度监测来减少多索茶碱中毒的可能性^[10]。

3.1 吸烟对多索茶碱血药浓度的影响

本次研究将 121 例肾功能损害的男性患者按照吸烟史分为不吸烟、吸烟和戒烟 3 种情况,结果显示吸烟和不吸烟患者($P=0.018$)、吸烟和戒烟患者($P=0.033$)多索茶碱血药浓度差异均存在统计学意义。茶碱类药物在成年人中约 90%能被肝细胞色素 P450(CYP450)1A2 代谢^[11],烟草的烟雾中会产生一种多环芳香烃类物质,而这种物质最大的作用就是对肝药酶有一定的诱导作用,尤其是肝药酶 CYP1A2,在多环芳烃的作用下会增加活性^[12],所以吸烟会显著降低一些药物的血药浓度水平。应樱等^[13]发现对患者茶碱类血药浓度产生影响的主要是患者是否吸烟,对于一些吸烟的患者,茶碱类血药浓度较低,与本次研究的结果相符。因此对于吸烟的患者,临床医师应多给予关注并根据患者的血药浓度适当调整给药剂量,以使药物达到更好的疗效。

3.2 肾功能对多索茶碱血药浓度的影响

多索茶碱主要在肝脏代谢,经过肾脏排泄,肾功能损害可能会导致药物蓄积,使药物的药动学和药效学均发生改变。单因素分析结果显示肾小球滤过率($r=-0.24$, $P=0.008$)与多索茶碱血药浓度呈弱相关。根据 GFR 评估肾功能,将 121 例患者分为 3 组,发现 $\text{GFR}<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 的患者平均血药浓度明显升高。矫正了其他因素后, GFR 与血药浓度相关性无统计学意义,这说明 GFR 与多索茶碱血药浓度的相关性可能受到其他因素的干扰,血药浓度的变化可能是年龄、体质

量、GFR 等多个因素共同作用的结果。本研究结果显示,轻度和中度肾功能损害的患者,多索茶碱血药浓度并无显著性差异,提示对于轻中度肾功能损害的患者,多索茶碱的用量可保持一致,而对于重度肾功能损害的患者,可适当减小多索茶碱的用量,以减少不良反应发生概率。

3.3 左氧氟沙星对多索茶碱血药浓度的影响

喹诺酮类药物在呼吸系统感染性疾病的治疗中疗效显著,在临床上常将其与茶碱类联合治疗慢性阻塞性肺疾病,能有效改善患者呼吸道病情^[14]。有研究表明喹诺酮类通过抑制肝药酶细胞色素 P450 酶 CYP1A2 亚类,引起主要经 CYP1A2 酶代谢的茶碱类药物代谢抑制,使茶碱类药物的清除率下降^[15]。李朵璐等^[16]通过对体内多索茶碱药动学参数的比较,发现左氧氟沙星增大了多索茶碱的表观分布容积,但对多索茶碱的代谢动力学无影响,也不会引起多索茶碱的代谢抑制及体内蓄积。本次实验设计的合并使用左氧氟沙星组和不合并使用左氧氟沙星组,通过对 2 组数据比较发现并无统计学差异,联合使用左氧氟沙星不会引起多索茶碱血药浓度的升高,与李朵璐等的研究结果一致。但由于其他一些喹诺酮类药物与茶碱类联用时可能使茶碱类药物消除半衰期延长,致患者不良反应发生的危险性增加。因此建议肾功能损害的患者在联合使用喹诺酮类药物和多索茶碱时仍应严密监测血药浓度,必要时调整剂量。

本研究主要研究了肾功能损害患者多索茶碱血药浓度的影响因素,不足之处在于样本量偏小,且收集病例的年龄偏大,本次研究为回顾性分析,结果仍需大规模前瞻性研究予以验证。

对于肾功能损害的慢性阻塞性肺疾病患者,多索茶碱的血药浓度与多种因素相关,年龄更大、体质量更小、肾小球滤过率更低的患者血药浓度更高,同时吸烟的患者可能有更低的血药浓度。在临床实际中不仅要结合患者的临床表现和治疗效果,还需结合吸烟史、合并用药史、患者病理生理特征等及时调整给药方案,做到个体化给药。

REFERENCES

- [1] ZHANG S Y, GAN L S, GE T, et al. Pharmacodynamics evaluation of *Taxus chinensis* extract on chronic obstructive pulmonary disease mice[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(6): 669-674.
- [2] LIN L, WANG H M. Analysis of risk factors of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Clin Pulm Med(临床肺科杂志), 2022, 27(3): 331-335.
- [3] MAO M Q, FANG L N, JIA H, et al. Research progress of doxofylline[J]. China Med Herald(中国医药导报), 2019, 16(4): 68-71, 78.
- [4] CAZZOLA M, MATERA M G. The effect of doxofylline in asthma and COPD[J]. Respir Med, 2020(164): 105904.
- [5] LAI W J, FANG L, FU P. Interpretation of clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease: From K/DOQI to KDIGO[J]. Chin J Pract Intern Med, 2013, 33(6): 448-453.
- [6] SUN H B, ZHANG Z, LIU Z, et al. Effect of dose adjustment based on doxofylline blood concentration monitoring on safety of combination of doxofylline injection and terbutaline solution for nebulization[J]. Adv Drug React J(药物不良反应杂志), 2020, 22(1): 32-37.
- [7] 张才华, 孙大朋. 多索茶碱致机体剧烈抽搐 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 227.
- [8] GAO F Q. Meta analysis of aminophylline and doxofylline in the treatment of bronchial asthma[J]. China Med Herald(中国医药导报), 2022, 19(1): 97-101.
- [9] 王玉娇. 茶碱类药物的研究进展及应用[J]. 中国医药指南, 2016, 14(21): 26-27.
- [10] LIU Z H, ZHANG Y T, HU X. Analysis of influence factors on blood concentration monitoring of theophylline in our hospital[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2016, 25(21): 2514-2520.
- [11] DAI Q, FANG S, ZHAO Y, et al. Retrospective analysis on influence of aminophylline regular doses on blood drug concentration in AECOPD patients[J]. Med J Wuhan Univ(武汉大学学报医学版), 2021, 42(1): 151-155.
- [12] MIYAUCHI M, KISHIDA I, SUDA A, et al. Long term effects of smoking cessation in hospitalized schizophrenia patients[J]. BMC Psychiatry, 2017, 17(1): 87.
- [13] YING Y, TAO F, GU C, et al. The effect of theophylline on the serum drug concentration of patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. China Mod Dr(中国现代医生), 2018, 56(16): 37-39.
- [14] 杜霏. 氨茶碱联用左氧氟沙星治疗慢性阻塞性肺气肿的效果观察[J]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2020, 20(9): 141-142.
- [15] XIE X Y, TANG H H, ZHU Y. Effects of levofloxacin on serum concentration of doxofylline in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Navy Med(海军医学杂志), 2013, 34(4): 226-228.
- [16] LI D L, KAN Q C, LIU L. Effects of levofloxacin on pharmacokinetics of doxophylline in healthy volunteers[J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2008, 27(9): 680-684.

收稿日期: 2022-04-20

(本文责编: 沈倩)