

## ·临床研究·

## 长期服用茶碱对慢性阻塞性肺疾病患者运动耐量的影响\*

邵玉霞<sup>1</sup> 鲍永霞<sup>1,2</sup> 吕福祯<sup>1</sup>

**摘要 目的:**探讨长期口服茶碱对缓解期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者运动心肺功能和症状的影响。**方法:**50例缓解期 COPD 患者随机分为2组,治疗组30例口服茶碱6—8mg/kg/d,对照组20例口服安慰剂均6个月,观察治疗前后肺功能、运动心肺功能与症状的变化。**结果:**治疗6个月后显示治疗组肺功能指标(FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF及FVC)及运动心肺功能指标(Wmax、VO<sub>2</sub>max/kg、VO<sub>2</sub>/HR、VEmax)均较治疗前改善( $P<0.05$ );与对照组比较亦有改善( $P<0.05$ )。**结论:**长期口服茶碱可改善缓解期 COPD 患者运动心肺功能,能减少急性发作次数。

**关键词** 茶碱;慢性阻塞性肺疾病;运动心肺功能

**中图分类号:**R493,R563.3 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2007)-08-0724-02

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种慢性炎症性疾病,具有显著的发病率和病死率。COPD患者由于肺功能的下降常不能维持正常的生活,使其生存质量明显下降,所以COPD患者缓解期劳动与生活能力的改善尤为重要。茶碱应用于临床已有半世纪之久,主要用在治疗哮喘和COPD急性发作时的气道痉挛,但其对COPD缓解期心肺功能的影响,目前仍是争论的焦点。近年来已有研究表明,除舒张支气管平滑肌以外,茶碱还具有抑制炎症反应、免疫调节和兴奋呼吸中枢等作用,从而可能改善COPD患者的心肺功能。本研究探讨了长期服用茶碱对缓解期COPD患者肺功能、运动心肺功能及症状的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

参照2002年8月中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的COPD诊治标准<sup>[1]</sup>,选择缓解期、近期无合并感染的50例来自门诊或住院随诊的COPD缓解期患者。所有COPD缓解期患者不伴有其他疾病,其中男性28例,女性22例,平均年龄58±9岁,无哮喘及心血管病史,1秒钟用力呼气容积/用力肺活量(FEV<sub>1</sub>/FVC)为57%±10%,肺活量占预计值百分比(VC%)为81%±19%。试验前2周无上、下呼吸道感染,停用糖皮质激素和支气管扩张剂等36h以上。

将50例患者随机分为两组,治疗组30例,对照组20例,患者在试验前需签知情同意书。两组受试者年龄、身高、体重分布均衡,经方差分析示两组间差异无显著性意义( $P>0.05$ ),具有良好的可比性(表1)。

表1 两组患者一般资料比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	体重(kg)	身高(cm)	FVC(L)	PEF <sup>①</sup> (L/min)
对照组	20	58.3±10.8	64.0±10.6	165.3±7.5	2.41±0.75	210±71
治疗组	30	57.1±11.6	64.9±11.3	166.7±9.2	2.36±0.81	223±86
<i>t</i>		0.36819	0.2827	0.56606	0.22014	0.56013
<i>P</i>		0.16196	0.23654	0.07059	0.31531	0.07231

①PEF(peak expiratory flow): 峰呼气流速

### 1.2 方法

治疗组患者采用茶碱片6—8mg/kg/d,口服,治疗6个月;对照组口服安慰剂(VitB<sub>1</sub>)10mg,每日3次,治疗6个月。每位受试患者在治疗前、后各测定1次肺功能、运动心肺功能。所用运动心肺功能测试系统为美国美加公司的Vmax229型心

肺功能测试系统(附功率计为800 Ergometer立位功率自行车)。运动试验采用负荷递增运动方案,起始功率为20W,以每分钟20W的负荷递增,运动中保持转速50—60r/min,电脑自动连续记录呼吸参数,恢复期负荷降至20W,缓慢踏车3min做整理活动。观察参数:功率、摄氧量、公斤摄氧量、氧脉搏、血氧饱和度、血压、心率、CO<sub>2</sub>排出量、每分通气量、潮气量(VT)、呼吸频率等。

试验期间监测COPD患者服用茶碱的血药浓度。

### 1.3 统计学分析

用SPSS13.0统计软件包进行统计分析。两个均数的比较采用*t*检验。

## 2 结果

### 2.1 两组受试者治疗前后肺功能的比较

见表2。治疗组6个月疗程结束,FVC、PEF及FEV<sub>1</sub>/FVC均有增加,与治疗前比较差异有显著性意义( $P<0.05$ ),与对照组比较差异亦有显著性意义( $P<0.05$ )。对照组疗程结束后,上述指标较治疗前比较差异无显著性意义( $P>0.05$ )。

### 2.2 两组受试者治疗前后运动心肺功能的比较

治疗组在服用茶碱6个月后,反映运动耐量的指标,最大运动负荷(Wmax)与最大公斤耗氧量(VO<sub>2</sub>max/kg)均明显增加,与治疗前比较差异有显著性意义;反映心功能的指标氧脉搏(VO<sub>2</sub>/HR)与反映通气功能的指标最大分钟通气量(VEmax),也较治疗前显著增加( $P<0.05$ )。而对对照组上述指标在治疗前后无明显变化( $P>0.05$ )。另外,在治疗前,两组的运动心肺功能的指标无差异,在治疗后,治疗组优于对照组( $P<0.05$ )(表3)。

### 2.3 两组受试者在观察期间发作次数的比较

两组患者在半年观察期间发作次数比较,治疗组30例患者平均发作次数(12.8±3.9)人次,显著低于20例对照组(25.5±6.4)人次, $P<0.05$ 。治疗组患者中3例出现心动过速,心率最高为110/min;1例出现恶心,均自行缓解。

\*基金项目:哈尔滨市科委攻关课题

1 哈尔滨医科大学附属二院呼吸科,150086

2 通讯作者:鲍永霞(哈尔滨医科大学附属二院呼吸科,150086)

作者简介:邵玉霞,女,主任医师

收稿日期:2006-10-20

表2 两组治疗前后肺功能比较

组别	例数	FVC(L)		FEV <sub>1</sub> /FVC(%)		PEF(L/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	2.41±0.75	2.83±0.54	51.27±14.11	57.54±17.38	210±71	233±82
治疗组	30	2.36±0.81	3.21±0.76 <sup>①②</sup>	52.17±13.43	70.58±8.57 <sup>①②</sup>	223±86	312±90 <sup>①②</sup>
<i>t</i>		0.22014	1.93167	0.22752	3.52798	0.56013	3.14841
<i>P</i>		0.31531	0.00054	0.30465	<0.00001	0.07231	0.00001

①与治疗前比较  $P<0.05$ ;②与对照组比较  $P<0.05$

表3 两组受试者治疗前后运动心肺功能的比较

组别	例数	Wmax(W)		VO <sub>2</sub> max/kg(ml/kg/min)		VEmax(L/min)		VO <sub>2</sub> /HR(ml/beat)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	98.3±35.5	99.6±31.0	21.6±6.3	22.3±6.7	41.9±15.2	42.0±11.6	8.7±3.5	9.0±4.4
治疗组	30	96.0±46.3	128.7±36.0 <sup>①②</sup>	20.4±5.2	27.6±6.3 <sup>①②</sup>	43.7±19.1	63.8±13.1 <sup>①②</sup>	7.2±3.1	9.9±2.7 <sup>①②</sup>
<i>t</i>		0.18811	2.95542	0.7343	2.8415	0.35309	6.02801	1.59186	0.89747
<i>P</i>		0.3668	0.00002	0.03618	0.00003	0.17299	0	0.00166	0.01941

①与治疗前比较  $P<0.05$ ;②与对照组比较  $P<0.05$

### 3 讨论

茶碱属黄嘌呤类衍生物,为经典的支气管扩张药物,其作用主要是通过抑制腺苷酸磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)而实现。长期以临床一直应用其治疗哮喘及 COPD 患者急性发作时的气道痉挛。但是由于茶碱中毒量与治疗量接近,药物动力学复杂,所以茶碱对 COPD 缓解期的确切作用至今尚有许多争论。

近年来研究表明,茶碱具有抑制炎症反应和免疫调节作用,其作用机制可能为抑制炎症递质 IL-4,白三烯等的生成及释放<sup>[2]</sup>,从而降低气道高反应性,有利于患者气道黏膜的恢复,防御继发性外在致病因素<sup>[3]</sup>。亦有研究认为茶碱有促进细胞外钙离子内流的作用,从而增加膈肌的收缩能力及延缓膈肌的疲劳<sup>[4]</sup>。茶碱的另一效应为兴奋呼吸中枢,通过增加呼吸中枢对 CO<sub>2</sub> 的敏感性,改善右心室的收缩功能,使对呼吸肌的氧输送增加,改善呼吸肌的收缩功能<sup>[4]</sup>。特别是有关研究表明在维持较低血药浓度(5—10mg/L)时,茶碱即可有抗炎和免疫调节作用,降低肺动脉高压,故对 COPD 稳定期的治疗具有较好作用<sup>[5-6]</sup>。

本研究观察了 30 例 COPD 患者,经茶碱治疗 6 个月后,其肺功能指标(FVC、PEF、FEV<sub>1</sub>/FVC)和运动心肺功能指标(Wmax、VO<sub>2</sub>max/kg、VO<sub>2</sub>/HR、VEmax)较治疗前均有不同程度的改善,与对照组比较  $P<0.05$ 。研究表明 COPD 缓解期患者长期口服茶碱可以明显减少患者的发作次数,有改善运动耐力与心肺功能的作用。这与国内外相应研究的结果一致。Teramoto<sup>[7]</sup>报道每日 400mg 控释茶碱能有效改善老年 COPD 患者的呼吸系统功能(FEV<sub>1</sub> 增加,RV/TLC 下降,最大吸气压增加)。Tsukino 等<sup>[8]</sup>观察稳定期 COPD 患者口服茶碱能增加 COPD 患者的运动耐力。周彩存等<sup>[9]</sup>将 26 例稳定期 COPD 患者予氨茶碱 0.25g 静脉推注前后做极量运动试验,发现最大运动负荷、最大分钟通气量和最大潮气量分别较用药前增加,有显著性差异。Mureiano 等<sup>[10]</sup>报道,经茶碱治疗的 COPD 患者动脉血氧分压由 8.31kPa 提高到 8.8kPa,动脉血二氧化碳分压由 6.4kPa 降至 5.9kPa。其他研究亦表明用茶碱类药物能改善 COPD 患者的临床症状和肺功能<sup>[11-13]</sup>。

长期口服茶碱具有改善缓解期 COPD 患者运动耐力和心肺功能的作用,其机制可能由于该药抑制炎症反应、免疫调节、兴奋呼吸中枢和增强膈肌功能,因此引起了肺通气量增加,保护了右心功能,从而改善了患者生存质量。

目前,茶碱治疗 COPD 在临床上已具有重要地位,本研究认为茶碱长期口服能够改善缓解期 COPD 患者运动耐力和心肺功能,而且小剂量茶碱价格低,服用方便,患者依从性较好,毒副作用较少,所以是治疗 COPD 缓解期患者的理想药物。

### 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学会.慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治指南[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(8):453—460.
- [2] 张宁,徐永健,张珍祥,等.茶碱抗气道炎症作用的临床研究[J].中华结核和呼吸杂志,1999,22(2):111—112.
- [3] Tsukagoshi H, Shimizu Y, Iwamae S, et al. Evidence of oxidative stress in asthma and COPD: potential inhibitory of theophylline[J]. Respir Med, 2000, 94: 584—588.
- [4] 钟南山, 府军, 朱元钰, 等. 现代呼吸病进展[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1994. 362, 379.
- [5] Thomas P, Pugsley JA, Stewart JH. Theophylline and salbutamol improve pulmonary function in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chest, 1992, 101: 160—165.
- [6] Vaz Fragoso CA, Miller MA. Review of the clinical efficacy of theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am Rev Respir Dis, 1993, 147(suppl): 40—47.
- [7] Teramoto S. Effect of sustained release of theophylline on pulmonary physiologic function in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 2002, 39 (4): 41.
- [8] Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, et al. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 1998, 53(4): 269.
- [9] 周彩存, 徐凤珍, 王爱华, 等. 氨茶碱对慢性阻塞性肺疾病运动耐力和气体交换及呼吸方式的影响 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(6): 369.
- [10] Murciano D, Auclair MH, Pariente R, et al. A randomized controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 1989, 320: 1521.
- [11] 丁进, 应延凤, 王永兴, 等. 茶碱对中重度慢性阻塞性肺疾病稳定期肺功能和症状的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13 (2): 147.
- [12] Culpitt SV, De Matos C, Russell RE, et al. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(10): 1371.
- [13] 徐建军, 王荣英, 葆乐辉对慢性阻塞性肺疾病患者(COPD)肺功能疗效观察的研究[J]. 海南医学, 2000, 11(5): 13.