

- pharmacokinetic study [J]. *J Mass Spectrom*, 2013, 48(3): 399-405.
- [22] SANTOS-FANDILA A, ZAFRA-GÓMEZ A, BARRANCO A, et al. Quantitative determination of neurotransmitters, metabolites and derivatives in microdialysates by UHPLC-tandem mass spectrometry [J]. *Talanta*, 2013(114): 79-89.
- [23] NASSAR A E, LEE D Y. Novel approach to performing metabolite identification in drug metabolism [J]. *J Chromatogr Sci*, 2007, 45(3): 113-119.
- [24] LI P, BECK W D, CALLAHAN P M, et al. Quantitation of cotinine and its metabolites in rat plasma and brain tissue by hydrophilic interaction chromatography tandem mass spectrometry (HILIC-MS/MS) [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012(907): 117-125.
- [25] HOPFGARTNER G, HUSSER C, ZELL M. Rapid screening and characterization of drug metabolites using a new quadrupole-linear ion trap mass spectrometer [J]. *J Mass Spectrom*, 2003, 38(2): 138-150.
- [26] LAVOIE D S, PAILLEUX F, VACHON P, et al. Characterization of xylazine metabolism in rat liver microsomes using liquid chromatography-hybrid triple quadrupole-linear ion trap-mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(7): 882-888.
- [27] YAO M, MA L, DUCHOSLAV E, et al. Rapid screening and characterization of drug metabolites using multiple ion monitoring dependent product ion scan and postacquisition data mining on a hybrid triple quadrupole-linear ion trap mass spectrometer [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009, 23(11): 1683-1693.
- [28] HUANG J, BATHENA S P, ALNOUTI Y. Metabolite profiling of praziquantel and its analogs during the analysis of *in vitro* metabolic stability using information-dependent acquisition on a hybrid triple quadrupole linear ion trap mass spectrometer [J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2010, 25(5): 487-499.
- [29] ROUX A, XU Y, HEILIER J F, et al. Annotation of the human adult urinary metabolome and metabolite identification using ultra high performance liquid chromatography coupled to a linear quadrupole ion trap-Orbitrap mass spectrometer [J]. *Anal Chem*, 2012, 84(15): 6429-6437.
- [30] SONG Y, YANG X, JIANG Y, et al. Characterization of the metabolism of sibiricaxanthone F and its aglycone *in vitro* by high performance liquid chromatography coupled with Q-trap mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012(70): 700-707.
- [31] GOSETTI F, MAZZUCCO E, ZAMPIERI D, et al. Signal suppression/enhancement in high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217(25): 3929-3937.
- [32] AHMAD S, KALRA H, GUPTA A, et al. HybridSPE: A novel technique to reduce phospholipid-based matrix effect in LC-ESI-MS Bioanalysis [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2012, 4(4): 267-275.
- [33] GHOSH C, SHINDE C P, CHAKRABORTY B S. Influence of ionization source design on matrix effects during LC-ESI-MS/MS analysis [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012(893/894): 193-200.

收稿日期: 2013-10-24

茶碱类平喘药不良反应文献的回顾性分析

赵斌, 解学超*, 王振华, 魏开惠(潍坊市中医院药学部, 山东 潍坊 261041)

摘要: 目的 探讨茶碱类平喘药不良反应(ADR)的特点及相关因素, 为临床合理用药提供参考。方法 采用回顾性研究方法, 利用“中国期刊全文数据库(CNKI)”, “中文科技期刊数据库(VIP)”, “万方数据库(Wanfang)”, 对 1978 年—2013 年国内公开报道的茶碱类平喘药所致的 132 例 ADR 进行统计分析。结果 132 例 ADR 患者中男性 78 例(60%), 女性 52 例(40%)。氨茶碱最高 107 例(81.06%), 临床主要表现为神经精神系统损害、消化系统损害、心血管系统损害等。结论 临床医师、药师应了解茶碱类平喘药 ADR 的规律和特点, 加强其应用监测。本研究可为临床茶碱类平喘药的 ADR 预防和治疗提供参考。

关键词: 茶碱类平喘药; 不良反应; 文献; 数据库; 回顾性分析

中图分类号: R974.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2014)05-0638-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.05.032

Retrospective Analysis of the Adverse Drug Reaction Induced by Theophylline Drugs

ZHAO Bin, XIE Xuechao*, WANG Zhenhua, WEI Kaihui(Weifang Traditional Chinese Medicine Hospital, Weifang 261041, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the features and contributing factors of adverse drug reaction(ADR) induced by theophylline drugs and provide rational use of drugs in clinic. **METHODS** A retrospective analysis was conducted on 132

作者简介: 赵斌, 男, 硕士, 药师 Tel: (0536)8190023 E-mail: zhaobin.pumc@gmail.com *通信作者: 解学超, 男, 副主任中药师 Tel: (0536)8190023 E-mail: wfzyyxb@126.com

cases of ADR publicly reported during the year from 1978 to 2013 via the use of CNKI, VIP and Wanfang Information System. **RESULTS** Of all the 132 cases, there were 78 male patients, accounting for 60%; 52 female patients, accounting for 40%. The ADR induced by aminophylline reach up to 107 cases, making up 81.06%, and clinic ADRs mainly observed on nervous system damage, digestive system damage, and the cardiovascular system. **CONCLUSION** Clinical doctors and pharmacists should understand the pattern and characteristics of ADR induced by theophylline drugs, and strengthen monitoring of its use in order to reduce occurrence of ADRs and provide reference for the prevention and therapy of ADR caused by theophylline drugs.

KEY WORDS: theophylline drugs; ADR; literature; database; retrospective analysis

茶碱类药物属于黄嘌呤类生物碱, 其作为平喘药应用于临床已有半世纪之久, 但是由于其药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)较多, 特别是在吸入型糖皮质激素(ICS)和 β_2 受体激动剂广泛应用于哮喘临床治疗并取得很好的疗效后, 茶碱类药物在哮喘治疗中的临床地位逐渐退至第3, 4位。近年来对茶碱类药物作用机制的进一步研究显示, 除了具有支气管扩张作用外, 低剂量茶碱还具有抗炎和免疫调节作用, 可激活组蛋白去乙酰化酶(HDAC)的活性, 增强糖皮质激素(GCS)的抗炎作用。对激素抵抗型哮喘患者, 茶碱类药物可改善患者对GCS的反应性, 减少GCS用量, 并逆转GCS的敏感性^[1]。同时缓释茶碱制剂的问世, 也使茶碱类药物的临床应用安全性得到有效改善, 故茶碱在哮喘治疗中的地位又出现上升趋势, 2006年全球哮喘防治倡议(GINA)^[2]正式把缓释茶碱类药物列为控制哮喘症状药物之列, 2008年中国支气管哮喘防治指南^[3]指出, 在中国贫穷地区可以把ICS+缓释茶碱类药物作为单用ICS不能控制的慢性哮喘的一线治疗。

然而茶碱类药物治疗浓度范围窄, 治疗指数低, 剂量过大或给药速度过快, 易引起严重的不良反应甚至死亡。且血药浓度与疗效、不良反应关系密切, 易受生理、病理、药物、食物等因素的影响, 个体差异大^[4], 因此该类药物存在的ADR多见。为探讨其ADR发生的一般规律和特点, 笔者通过检索文献, 采用回顾性研究方法^[5-6], 对其ADR进行统计、分析, 为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源及检索方法

利用国内3大全文数据库“中国期刊全文数据库(CNKI)”, “中文科技期刊数据库(VIP)”, “万方数据库(Wanfang)”, 以“茶碱”、“氨茶碱”、“多索茶碱”、“二羟丙茶碱(喘定)”、“甘氨酸茶碱钠”等为题名进行全面检索, 收集1978年—2013年国内公开报道的茶碱类药物所致ADR详细病例132

例, 这些案例来自于国内69种期刊会议论文中的101篇文献^[7]。

1.2 文献筛选标准

文献遴选时, 只选取不良反应详细个案报道, 并制定如下病例排除标准^[8-10]: ①排除患者性别、患者年龄、给药方式、原发疾病、不良反应发生时间等关键信息中2项以上(含2项)记载不详的病例; ②排除文献类型为综述、个人观点、基础研究、媒体报道等; ③排除涉嫌一稿多投或抄袭的病例。

1.3 研究方法

采用回顾性研究方法, 对经筛选的132例ADR病例文献, 应用Office 2003的ACCESS建立“茶碱类平喘药不良反应文献病例数据库”。结合文献中ADR病例的实际情况, 首先确定数据库字段如下^[10]: 序号、性别、年龄、原发疾病、过敏史、用药剂量、配液种类、配液用量、给药途径、合并用药、ADR发生时间、临床表现、临床诊断、处理与转归、文献来源、发表年代; 第2步, 在数据库表中完成病例双份录入, 并核对检错; 第3步, 进行数据库窗体设计与美化; 第4步, 应用宏和模块进行功能集成。

1.4 文献整理与数据分析

依托所建立的数据库平台, 采用回顾性研究方法, 对病例资料中患者性别、年龄、原患疾病、药物用法用量、ADR出现时间、ADR临床表现、累及系统及器官等流行病学信息进行整理, 并应用SPSS 12.0软件对数据库进行统计、分析, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义^[11]。

2 结果统计

2.1 性别与年龄分布

在132例病例中, 患者年龄及性别不详的各2例; 有年龄记载的130例病例中, 最小的为刚出生的早产儿, 最大的92岁, 平均年龄为(51.87±27.26)岁。有性别记载的130例病例中, 男性78例(60%), 女性52例(40%), 其中老年患者(≥61

岁)69例(53.90%),占比例最大。依据性别、年龄记载均详128例病例,以20岁为一龄段计,将性别、年龄信息列表见表1。

表1 患者性别与年龄分布及构成比

Tab 1 Distribution of sex and age of the patient with ADRs caused by theophylline drugs

年龄/岁	男/例	女/例	例数/例	构成比/%
≤20	17	5	22	17.19
21~40	2	15	17	13.28
41~60	6	14	20	15.63
61~80	42	17	59	46.09
>80	9	1	10	7.81
合计	76	52	128	100.00

2.2 茶碱类平喘药引起 ADR 的品种

茶碱类平喘药引起 ADR 的共有茶碱、氨茶碱、多索茶碱、二羟丙茶碱 4 种。132 例 ADR 中氨茶碱占 107 例(81.06%),在所有茶碱类平喘药中比例最高,二羟丙茶碱 12 例(9.09%)、茶碱 7 例(5.30%)、多索茶碱 6 例(4.55%)。

2.3 患者原患疾病

132 例病例中,患者原患疾病被明确诊断为支气管哮喘、喘息性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病和心源性哮喘的有 93 例(70.45%),另有支气管痉

挛症状描述,而无明确诊断的有 23 例(17.42%),用于辅助治疗上呼吸道及肺部感染的有 14 例(10.61%),亦应属于呼吸系统疾病用药范畴,此外,文献原患疾病记录不详的有 2 例(1.52%)。

2.4 药物的给药途径及过敏史

茶碱类平喘药有口服剂型和注射剂型 2 种类型。本研究 132 例病例中,单一用药 104 例(占 78.79%),合并用药 28 例(21.21%);其中静脉滴注 98 例(74.24%),口服用药 25 例(18.94%),静脉推注 7 例(5.30%),肌内注射 2 例(1.52%)。经统计学 χ^2 检验,口服用药和注射用药的群体,茶碱类平喘药致 ADR 所占构成比存在显著性差异($P<0.05$)。报道中提及既往无药物或食物过敏史者 46 例(34.85%),有过敏史者 5 例(3.79%),文中未提及过敏史或过敏史不详者 81 例(61.36%)。

2.5 ADR 累及的器官或系统及主要临床表现

根据世界卫生组织(WHO)对 ADR 的分类,将茶碱类平喘药所致 ADR 进行分类^[12]。茶碱类平喘药致 ADR 涉及器官或系统及临床表现见表 2。在统计的茶碱类平喘药引起的 ADR 中,最多的是神经精神系统损害,其他损害依次为消化系统损害、心血管系统损害等。

表2 ADR 累及器官或系统及临床表现

Tab 2 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及的系统-器官	主要临床表现	例次	构成比/%
精神神经系统损害	抽搐(13),乏力(7),烦躁不安(29),胡言乱语(4),幻觉(2),昏迷(2),焦虑(1),精神错乱(3),失眠(7),失去自控力(4),四肢强直(7),头昏头晕(9),兴奋(2),抑郁(1),意识障碍(18),震颤(3)	112	28.72
消化系统损害	恶心(25),腹痛(3),腹泻(2),腹胀(9),肝功能异常(2),流涎(1),口吐白沫(5),呕吐(23),食欲下降(2),消化不良(7),消化道出血(2)	81	20.77
心血管系统损害	急性心衰(1),心动徐缓(3),心动过速(3),心房纤维颤动(2),心慌(8),心悸(20),心绞痛(1),心律不齐(5),血压升高(2),血压下降(5)	50	12.82
全身性损害	出冷汗(12),电解质紊乱(5),发热(2),寒战(2),全身骨痛难忍(1),全身肿胀(1),胸闷(21)	44	11.28
呼吸系统损害	呼吸困难(31),气喘加剧(13)	44	11.28
皮肤及其附件损害	皮肤红斑疹(2),皮肤潮红(3),面色苍白(8),皮疹(2),瘙痒(7),紫绀(17)	39	10.00
泌尿系统损害	多尿(3),尿失禁(3),尿潴留(8)	14	3.59
其他	视物模糊(3),四肢麻木(2),口鼻外耳道出血(1)	6	1.54
合计		390	100.00

2.6 ADR 发生时间及转归

128 例病例中 ADR 发生时间有详细记载,4 例记载不详。23 例口服茶碱类平喘药所致 ADR 最快发生在用药后 20 min,最慢为连续用药 10 d 后发生,其中 4 例发生在用药 1 h 内,占 17.39%;105 例注射用茶碱类平喘药致 ADR 最快发生在给药 1 min 后,最迟为连续用药 20 d 后发生。其中,

58 例发生在给药 30 min 内,占 55.24%。132 例 ADR 中过敏性休克 26 例(占 19.70%),其中出现死亡病例 11 例,不可治愈(致脑损伤)病例 1 例,其余病例均经立即停药、对症处理或经相应的治疗而恢复。

3 讨论

3.1 茶碱类平喘药致 ADR 与患者性别、年龄的关系

由表 1 可知,茶碱类平喘药所致 ADR 中,男性多于女性(1.46:1),而其所治疗的原患疾病的发病率,男女差异无统计学意义^[13]。这可能与茶碱类药物代谢性别的差异所造成的,茶碱类药物在体内主要由肝药酶 P450 的亚族 CYP1A2 代谢,目前已知 CYP1A2 具有基因多态性,男性与女性的 CYP1A2 酶活性相差也比较大^[14]。在性别和年龄记载均详的 128 例病例中,男性患者的平均年龄为(55.19±29.58)岁,女性患者的平均年龄为(47.31±22.35)岁,男性患者和女性患者年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。为进一步观察年龄分布特点,应用 SPSS 绘图工具,将 130 例病例总体年龄分布情况作图,见图 1。图中高峰相对集中于 0~2 岁和≥65 岁之间的年龄群,其中最高峰为 78 岁(共 7 例)。这可能一方面是由于婴幼儿和老年人呼吸系统疾病发病率高,另一方面婴幼儿和老年人肝脏代谢能力弱易致茶碱类药物蓄积中毒。

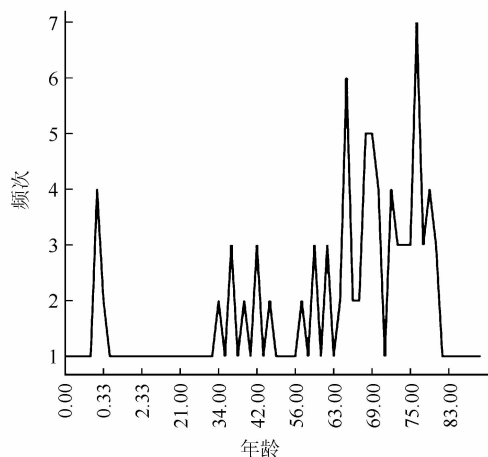


图 1 病例总体年龄分布情况

Fig 1 Distribution of overall age of the patient with ADRs

3.2 茶碱类平喘药致 ADR 与药物品种及原患疾病的关系

由表 2 可知,132 例茶碱类平喘药所致 ADR 中,氨茶碱占 107 例(81.06%),比例最高。这可能一方面由于氨茶碱价格较低、是第 1 个在国内上市且应用广泛的茶碱类注射剂,另一方面是氨茶碱是由茶碱与乙二胺结合形成茶碱复方混合物,其溶解度较茶碱升高,而其药理的作用主要是来自茶碱,与茶碱相同^[14]。氨茶碱虽然提高了茶碱的水溶性,药效较茶碱提高,但其在血液中仍以茶碱形式产生作用,因此没有根本改变茶碱不良反应大的问题,其治疗剂量与中毒剂量较接近,

安全范围较窄,剂量较大或给药速度过快均会引起不良反应。茶碱类平喘药所致 ADR 病例的主要原患疾病为支气管哮喘、喘息性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病和心源性哮喘等,这与茶碱类平喘药的主要适应症为上述疾病有关,即 ADR 的发生与原患疾病无显著关联。

3.3 茶碱类平喘药致 ADR 与出现时间的关系

茶碱类平喘药所致 ADR 可发生在用药后 1 min~20 d 的各个时间段,其中静脉滴注所致 ADR 发生在用药后 1 min~0.5 h 之间的有 58 例,占 ADR 总数 43.94%,占静脉滴注给药的 55.24%,以过敏性休克和全身严重过敏为主;口服用药所致 ADR 多集中在用药后 2 个时间段:一个时间段为用药后 0.5~1 h,有 5 例,占口服给药的 21.74%,以消化系统损害为主;另一个时间段为连续用药 3 d 后,有 18 例,占口服给药的 78.26%,以精神神经系统损害为主。这提示临床使用茶碱类平喘药时,不仅要观察用药后短时间患者的临床反应,还应关注连续多次或长期用药后的患者反应。

3.4 茶碱类平喘药合并用药相互作用的分析讨论

在茶碱类平喘药合并用药所致的 28 例 ADR 中,其中茶碱类平喘药与氟喹诺酮类(fluoroquinolones, FQNLs)的联合使用频率最高将近 70%,其中与左氧氟沙星(13 例)和依诺沙星(4 例)的联用最多,其次涉及到的合并用药有西咪替丁、异烟肼、红霉素等。

茶碱类药物主要在肝脏内代谢灭活,与肝脏微粒体酶系统的细胞色素 P450 代谢有关,不同药物对茶碱的清除率影响不同,增加茶碱清除率的药物有:苯巴比妥、卡马西平、苯妥英钠、利福平、异烟肼以及七烯类抗真菌药物等酶诱导药物;降低清除率的药物有:大环内酯类药物、喹诺酮类药物、西米替丁、口服避孕药、别嘌醇等^[1]。在临床应用中应充分考虑药物的相互作用及个体差异,必要时调整剂量,使茶碱的使用既有效又安全。

临床上, FQNLs 和茶碱类药物合用治疗慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)较为普遍。研究发现, FQNLs 能不同程度地抑制茶碱类药物的代谢,降低茶碱类药物的清除率、延长半衰期,使茶碱类药物体内血药浓度升高,使得原本治疗范围窄需要进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的茶碱类药

物不良反应发生率大大增高^[15]。二者联合应用于 COPD, 可产生协同作用, 以增强疗效。但应注意, 有些喹诺酮类药物对茶碱类药物消除动力学可产生明显影响, 可致茶碱类药物蓄积中毒。因此, 为保证临床上 2 类药物联合应用的安全性及有效性, 进行联合用药的药动学研究是十分必要的。而且对这 2 类药物联合应用的药动学相互作用机制的进一步研究, 也有重要的理论和实际意义。

3.5 茶碱类平喘药个体化给药的探讨

茶碱因其治疗窗较窄、个体差异大, 其不良反应与血药浓度密切相关, 茶碱血药浓度高于 $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时易发生不良反应, 低于 $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时不起作用, 茶碱血药浓度的有效范围应是 $5\sim 20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。因此对茶碱进行 TDM 是预防茶碱中毒和保证疗效的重要手段, 由于其消除有明显的个体差异, 故有必要进行个体化。除了进行必要的 TDM 外, 更应掌握好茶碱的药动学和药效学的特点, 制定更为合理的个体化给药方案。

4 结语

综上所述, 茶碱类平喘药的 ADR 临床主要表现为神经精神系统损害、消化系统损害及心血管系统损害等。由于茶碱类平喘药治疗指数低, 安全范围较窄, 个体差异大, 该类药物存在的 ADR 多见, 因此安全、有效用药显得特别重要。在临床应用中要积极防治 ADR 的发生, 主要措施有: ①对初次给药 1~40 min 内甚至在给药过程中都要严密观察心律的变化, 必要时可做心电图观察; ②静脉注射剂量过大或速度过快时, 可引起心脏兴奋, 出现心悸、头晕甚至心律失常, 因此应根据患者的具体情况, 正确掌握给药剂量、给药途径和给药速度, 保证用药个体化; ③严格控制适应证, 能不用的就尽量不用; ④进行氨茶碱血药浓度监测, 以便及时调整给药剂量; ⑤茶碱类药物与某些药物联用时, 在药动学方面可表现不同程度的相互作用, 从而使茶碱血药浓度或过低, 影响疗效; 或太高, 发生中毒。故应掌握其相互作用的机制与规律, 对于临床调整剂量, 避免发生相互不良反应, 至为重要; ⑥一旦发生 ADR 应

立即停药, 并依据 ADR 的症状、体征, 给予必要的处理。

REFERENCES

- [1] YE L, JIN M L. Research progress and clinical application of theophylline drugs [J]. World Clin Drugs(世界临床药物), 2009, 30(1): 23-26.
- [2] BATEMAN E D, HURD S S, BARNES P J, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary [J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 143-178.
- [3] Chinese Medical Association of Respiratory Disease Branch Asthma Study Group. Bronchial asthma prevention guide [J]. Chin J Tubercul Respirat Dis(中华结核和呼吸杂志), 2008, 31(3): 177-185.
- [4] HE J, ZHANG J, ZHOU Q. Blood concentration monitoring and analysis of theophylline in 286 cases [J]. China Pharm(中国药师), 2009, 12(3): 350-352.
- [5] LIANG M B, MENG X M. Analysis of 114 cases of ADR induced by PPI [J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2013, 10(1): 39-41.
- [6] ZHANG Z, ZHEN J C, ZHAN S Y. Adverse drug reaction and rational use of levofloxacin: A perspective study [J]. Chin J Epidemiol(中华流行病学杂志), 2001, 22(6): 405-407.
- [7] SU N, WU F B, XU T. A literature analysis of adverse drug reactions induced by salmon calcitonin [J]. West China Med J(华西医药), 2013, 28(2): 253-255.
- [8] WU X A. Establishment of database and study on epidemiological characteristics of ADR caused by Shenmai injection [J]. China Pharm(中国药房), 2010, 21(20): 1878-1880.
- [9] WU J R, ZHANG B. Epidemiological characteristics of adverse reaction of Gegensu injection based on database analyze [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2009, 20(6): 588-590.
- [10] YUAN X L, LI T, WANG Q. Adverse drug reactions of Kangai injection based on literature [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2012, 19(12): 20-23.
- [11] WU J R, ZHANG B. Epidemiological characteristic of anaphylactic shock caused by Shuanghuanglian injection [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2007, 29(5): 638-641.
- [12] WU C J. Adverse drug reactions induced by β -lactamase inhibitor: analysis of 155 cases [J]. China Pharm(中国药房), 2008, 19(32): 2537-2538.
- [13] LU Z Y, ZHONG N S. Internal Medicine(内科学) [M]. Vol 7. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 60.
- [14] DINI F L, COGO R. Doxofylline: a new generation xanthine bronchodilator devoid of major cardiovascular adverse effects [J]. Curr Med Res Opin, 2001, 16(4): 258-268.
- [15] ZHOU Y W. The plasma concentration of aminophylline determine and the individuation project design [J]. China Pract Med(中国实用医药), 2008, 5(3): 11-12.

收稿日期: 2013-09-24