

- [18] 杨洋, 鞠道平. 经皮氧分压测定联合彩色多普勒超声在确定糖尿病足截肢平面中的应用[J]. 浙江实用医学, 2013, 18(3): 198-200.
- [19] YANG C, WENG H, CHEN L, et al. Transcutaneous oxygen pressure measurement in diabetic foot ulcers: mean values and cut-point for wound healing [J]. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2013, 40(6): 585-589.
- [20] PAPA G, SPAZZAPAN L, PANGOS M, et al. Compared to coverage by STSG grafts only reconstruction by the dermal substitute Integra plus STSG increases TcPO₂ values in diabetic feet at 3 and 6 months after reconstruction [J]. G Chir, 2014, 35(5-6): 141-145.
- [21] FAZELI FARSAANI S, SOUVEREIN P C, VAN DER VORST M M, et al. Chronic comorbidities in children with type 1 diabetes: a population-based cohort study [J]. Arch Dis Child, 2015, doi: 10.1136/archdischild-2014-307654.
- [22] SHIN J A, LEE J H, LIM S Y, et al. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness [J]. J Diabetes Invest, 2013, 4(4): 334-343.
- [23] GAZZARUSO C, COPPOLA A, FALCONE C. Transcutaneous oxygen tension as a potential predictor of cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with ankle-brachial index [J]. Diabetes Care, 2013, 36(6): 1720-1725.
- [24] PARDO M, ALCARAZ M, BERNAL F L, et al. Transcutaneous oxygen tension measurements following peripheral transluminal angioplasty procedure has more specificity and sensitivity than ankle brachial index [J]. Br J Radiol, 2015, 88(1046): 20140571.
- [25] TONELLI A R, ALKUKHUN L, CIKACH F, et al. Are Transcutaneous O₂ and CO₂ determinations of value in Pulmonary Arterial hypertension? [J]. Microcirculation, 2015. doi: 10.1111/micc.12191.
- [26] BENHAMOU Y, BEGARIN L, DAVID N, et al. Detection of microcirculatory impairment by transcutaneous oxymetry monitoring during hemodialysis: an observational study [J]. BMC Nephrology, 2014, 15: 4. doi: 10.1186/1471-2369-15-4.
- [27] BENHAMOU Y, EDET S, BEGARIN L, et al. Transcutaneous oxymetry as predictive test of peripheral vascular revascularization in haemodialysis population [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(5): 2066-2069.
- [28] SCHLAGER O, GSCHWANDTNER M E, WILLFORT-EHRINGER A, et al. Transcutaneous oxygen tension monitoring in critically ill patients receiving packed red blood cells [J]. J Crit Care, 2014, 29(6): 1057-1062.
- [29] READING S A, YEOMANS M, LEVESQUE C. Skin oxygen tension is improved by immersion in oxygen-enriched water [J]. Int J Cosmet Sci, 2013, 35(6): 600-607.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2015-02-26 修回日期:2015-04-24)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.08.019

• 综述 •

奥卡西平在癫痫患儿体内的药动学及影响血药浓度的因素

马碧泓, 黄琴蓉 综述, 肖农 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R742.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)08-0054-05

Oxcarbazepine Pharmacokinetic Characteristics in Children with Epilepsy, and Influence Factors of Serum Concentration

Ma Bihong, Huang Qinrong, Xiao Nong (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

癫痫是最常见的一种小儿神经系统疾病。我国最近流行病学调查显示癫痫的发病率以 1~10 岁最高^[1], 为成年人的 10~15 倍, 儿童期起病的约占 60%^[2]。在抗癫痫治疗中, 药物治疗仍是首选治疗方法。奥卡西平 (oxcarbazepine, OXC) 是卡马西平 (carbamazepine, CBZ) 的一种 10-酮基类衍化物, 2000 年 1 月由美国食品与药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准上市, 2003 年底于中国正式上市, 现已广泛应用于临床。OXC 作为一种新型抗癫痫药物, 治疗癫痫的疗效及安全

性已经得到国际上的认可, 我国诸多癫痫病专家也建议将其作为新诊断癫痫部分性发作的首选药物^[3]。儿童作为一类特殊群体, 神经系统发育尚不完善, 在长期甚至需要终身服药前提下, 为达到有效控制癫痫发作, 且不影响患儿生活质量的目标, 就需要给予个体化给药, 这就有赖于 OXC 的治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)。本文就 OXC 的作用机制、药代动力学特点及影响血药浓度的因素等作一综述, 为儿科医师在临床用药提供合理的指导。

作者简介: 马碧泓 (1988.07~), 女, 硕士, 主要从事儿童神经疾病康复研究, E-mail: mmm_07_03@163.com。

1 OXC 抗癫痫作用机制

OXC 化学结构与 CBZ 类似,但其耐受性好、不良反应少。OXC 与 CBZ 最显著的区别在于肝药酶诱导及自身诱导作用小^[4,5]。OXC 口服吸收后在体内经肝脏芳香酮还原酶迅速还原为主要抗癫痫活性产物 10-羟基卡马西平(10-hydroxycarbamazepine, MHD)^[6]。田洁等^[7]及 Lloyd P 等^[8]研究表明, MHD 才是真正在体内发挥药理作用的活性物质, OXC 只是作为 MHD 的前体药物。MHD 的作用机制主要是通过阻断电压依赖性的钠离子通道,抑制神经元的重复放电和减少突触冲动的传播,从而稳定过度兴奋的神经元细胞膜^[9];抑制高压激活的钙离子通道减少钙离子内流和增加电压敏感的钾离子通道也参与了抗癫痫的机制^[10-11]。

2 药代动力学特点

OXC 经口服吸收,每天分两次给药,生物利用度约 99%。有研究发现, OXC 通过直肠给药也可以吸收,但给予相同剂量 OXC 后,经直肠吸收途径所产生的 MHD 血药浓度明显低于口服途径所能达到的血药浓度^[12]。OXC 吸收后通过活性代谢产物 MHD 发挥药理作用^[13]。MHD 在 10 位上有一个不对称碳原子,因此有两种异构体,比例约为 4:1 的 S-型和 R-型^[14-15],但两者的肾脏清除率和蛋白结合率相似。在血液中, MHD 主要与白蛋白结合,结合率约为 40%,且相对稳定,不随其血清浓度的改变而发生显著变化。MHD 主要在肾脏进行代谢,大部分与葡萄糖醛酸通过尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)结合而进一步代谢,部分以 MHD 原型排出体外,而约 4% 的部分被氧化成无药理活性的 10,11-二羟基衍生物(DHD)^[16-17]。95% 以上的 OXC 代谢物随尿液排出,其中包括 27% 的 MHD、49% 的 MHD 的葡萄糖醛酸苷、约 4% 的无药理活性的 DHD,还有约 13% 的 OXC 的结合产物,以原形排出比例不到 1%。此外,约 4% 的药物通过大便排出^[16]。儿童由于生理发育不完善,其吸收、分布、代谢及排泄与成人有较大差异,而儿童群体中,个体差异也会影响药代动力学,因此,在 OXC 治疗癫痫患儿中使用 TDM 是很有必要的。

3 癫痫患儿 MHD 血药浓度的影响因素

3.1 给药剂量

汪洋等^[18]对 273 例单独服用 OXC 患儿的研究结果显示, MHD 血药浓度与 OXC 给药剂量呈正相关,且相关系数较高($R=0.611$)。在韩国的一项 OXC 群体药代动力学的研究中显示,随着每公斤体质量给药剂量的增加, MHD 的血药浓度水平也逐渐增加^[19]。墨西哥研究者对年龄 2~77 岁的 OXC 单药治疗的癫痫患者的研究

显示,无论是儿童组(年龄<15 岁,66 例),还是成人组(年龄≥15 岁,148 例), MHD 血药浓度与给药剂量之间均呈线性关系^[20]。更多研究报道^[17]也支持 MHD 的此药动力学特点。

3.2 合并用药

OXC 当单独用药疗效不满意时,临床医师常常通过联合用药从而有效控制癫痫发作。OXC 及其代谢产物 MHD 不受 CYP450 酶影响,但能抑制 CYP2C19 酶,并轻度诱导 CYP3A4 酶、CYP3A5 酶,从而影响其代谢作用,且自身血药浓度也会有所变化^[21-23]。与卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠等酶诱导剂联合使用时,会增加 OXC 的代谢,使 MHD 血药浓度降低^[19-21]。而需要经过 CYP2C19 酶代谢的药物如苯巴比妥、苯妥英钠等,与 OXC 联合使用时,由于其抑制作用,苯妥英钠的血药浓度会升高 40% 以上,苯巴比妥也有轻微升高(约 15%)^[17]。当联合使用丙戊酸时,会升高其血药浓度 20%~30%^[24],但对 OXC 自身的代谢几乎无影响^[18,25-26]。此外,有研究报道, OXC 与拉莫三嗪联合使用时,会降低拉莫三嗪血药浓度^[27],但对 MHD 的药动力学无影响^[28]。

3.3 性别

林志燕等^[29]对 217 例服用 OXC 的癫痫患儿进行 MHD 血药浓度的测定,其中男性患儿占 126 例,女性患儿 91 例,结果显示在推荐剂量 8~46 mg/(kg·d) 范围内,不同性别的 MHD 稳态血药浓度比较差异无统计学意义。Park K J 等^[19]的研究也支持这一结论。而汪洋等^[18]的研究则有不同的结论,在一项 273 例单独服用 OXC 的癫痫患儿(男 196 例,女 77 例)性别差异的研究中,两组经 t 检验,组间比较差异有统计学意义,女性患儿血药浓度高于男性患儿。这可能与男女各样本量的差异(女性病例数远小于男性病例数)有关;另一方面,女性患儿的葡萄糖醛酸较少、肾脏清除率较低等^[30]原因也有影响;此外,抗癫痫药物对生殖内分泌功能的影响,在男女之间产生有差异的代谢过程也是其影响因素之一。

3.4 年龄

Johannessen S I 等^[26]研究结果显示,2~6 岁的儿童肾脏清除率比成人高出约 1 倍。Perucca E^[31]的研究显示,儿童肾脏清除率较成人高,而低龄儿童又较大龄儿童肾脏清除率高。随着年龄的增长,体表面积越大,儿童的肾脏清除率逐渐下降, MHD 消除半衰期延长,年龄越大的儿童,其 MHD 的稳态血药浓度越高。这与国内林志燕等^[29]、汪洋等^[18]的报道均相符。

3.5 其他

体质量越大的患儿,肾脏清除率越低,达到相同的稳态血药浓度,相对于体质量小的患儿所需要的药物剂量更小。OXC 主要在肝脏经肝细胞转化为 MHD,因此,肝功能损害的患儿对 MHD 的代谢有不同程度的影响。

有研究报道,轻到中度的肝功能损害对 MHD 的药代动力学没有影响,但对有严重肝损害的患者尚有待研究^[32]。在肾功能不全的患儿中,其肾脏清除率明显下降,MHD 消除半衰期最多可延长 19 h^[33]。癫痫发作的不同类型、胃肠功能吸收障碍、低蛋白血症、青春期女性患儿月经期间、服药依从性、剂型的选择、品牌的不同等多种因素均有可能影响患儿体内 MHD 的代谢。

4 OXC 药物不良反应与血药浓度、给药剂量之间的关系

OXC 的不良反应主要有皮疹、嗜睡、头痛、头晕、复视、恶心、呕吐、疲劳、低钠血症等。杨洁等^[34]对服用 OXC 的 50 例癫痫患儿的研究结果显示,有 13 例(26%)出现了不良反应,以头晕(6%)、恶心(4%)、皮疹(4%)居多,发生不良反应患儿的 MHD 平均血药浓度为(13.1±4.7)μg/mL,明显高于未发生不良反应的患儿(9.8±2.5)μg/mL,差异有统计学意义($P=0.013$),说明 MHD 血药浓度高的患儿较血药浓度低的患儿发生不良反应的几率更大。Borusiak P 等^[35]对 46 例服用 OXC 的癫痫患儿研究显示,30 例(65.2%)发生不良反应,以恶心呕吐(15.2%)、头晕(15.2%)、视力障碍(13.0%)及疲劳(8.7%)为主,对应的 MHD 平均血药浓度分别为 33.3 μg/mL、39.0 μg/mL、40.7 μg/mL、39.0 μg/mL,因此,认为 MHD 血药浓度在(35~40)μg/mL,发生不良反应的几率将增加。Striano S 等^[36]的研究表明,MHD 血药浓度大于 30 μg/mL 时发生不良反应的可能性更大。而 Neels H N 等^[37]报道,不良反应常出现在 MHD 血药浓度>45 mg/mL 时。

抗癫痫药物的不良反应常常发生于剂量过大时^[38]。徐沛等^[39]也认为抗癫痫药物的剂量和服药过程中患儿的认知及行为改变具有相关性。刘永红等^[40]对 81 例服用 OXC 的癫痫患儿的安全性研究显示,有 3 例出现了不良反应,其中 2 例发生在药物的加量过程中,分别为乏力、恶心;另外 1 例服用 OXC 1 次(150 mg)后出现了剧烈头痛,将剂量调整为 75 mg/d 后,症状逐渐缓解。在抗癫痫药物中,OXC 最易诱发低钠血症。王红梅等^[41]的研究显示,在 56 例单药服用 OXC 的癫痫患儿中,有 3 例出现了无症状性低钠血症,其中 1 例 OXC 服用剂量为 30.0 mg/(kg·d),高于研究中的 OXC 平均服用剂量(25.0±8.9)mg/(kg·d)。有研究^[42-43]报道,较高的 OXC 给药剂量可增加 OXC 所致的低钠血症风险,且 OXC 的不良反应呈剂量依赖性。Lin C H 等^[44]研究报道,OXC 剂量每增加 1 mg,发生低钠血症的风险将增加 0.20%。

综上所述,药物的不良反应与血药浓度、给药剂量密切相关。较高的 MHD 血药浓度会增加不良反应的发生率,不良反应的发生也呈药物依赖性。结合上文 OXC 给药剂量与 MHD 血药浓度呈线性关系的结论,临床上

可以在有效控制癫痫发作的基础上,将给药剂量减到最低,同时 MHD 血药浓度水平也会随之降低,从而避免不良反应的发生。

5 血药浓度监测的临床意义

抗癫痫药物治疗窗窄、服药周期长、服药后个体差异大等特点,都要求进行治疗药物监测(TDM),从而针对每个患儿的具体情况制定出给药方案,才可能使药物治疗安全有效。目前在很多发达国家如美国、英国、加拿大等,TDM 已成为一项日常监测工作,现国内也逐渐开始普遍化。有报道指出,通过开展 TDM,癫痫发作的控制率从 47% 提高到 74%。

目前国内常用的是《中国药典·临床用药须知》建议的 MHD 治疗浓度参考范围 10~35 μg/mL^[45],国外常用的参考范围为(3~35)μg/mL^[46]。此外,还有更多文献报道 3~32 μg/mL^[47]、3~40 μg/mL^[33]、12~30 μg/mL^[37]、12~36 μg/mL^[48]等不同治疗浓度参考范围。在临床上,对服用 OXC 的癫痫患儿进行 MHD 的 TDM,可以让临床医师了解患儿的 MHD 血药浓度水平,判断其是否在推荐的参考范围内,考虑是否需要加量或者更换其他抗癫痫药物,而不至于延误患儿的病情。另外,当患儿 MHD 血药浓度较高时,可以提示临床医师需要调整给药剂量,以保证用药安全。

OXC 是一种新型抗癫痫药物,主要通过它的活性代谢产物 MHD 发挥药理效应,现已广泛应用于临床。儿童作为一类特殊群体,具有特殊的药代动力学特点,给药剂量、合并用药、性别、年龄、体质量、肝肾功能等多种因素都可以影响 MHD 在体内的代谢过程。这就要求临床医师在观察临床症状的同时,结合 TDM,制定出符合患儿自身特点的给药方案,从而更加安全、有效、合理地使用 OXC 治疗癫痫患儿。

参考文献:

- [1] 常琳,王小珊. 中国癫痫流行病学调查研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- [2] 刘砚韬,张伶俐,黄亮,等. 新型抗癫痫药物治疗儿童癫痫的研究进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2014, 10(1): 90-104.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫药物应用专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(4): 56-64.
- [4] PAGLIA G, D'APOLITO O, GAROFALO D, et al. Development and validation of a LC/MS/MS method for simultaneous quantification of oxcarbazepine and its main metabolites in human serum [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2007, 860(2): 153-159.
- [5] LARKIN J G, MCKEE P J, FORREST G, et al. Lack of enzyme induction with oxcarbazepine (600 mg daily) in healthy subjects [J]. Br J Clin Pharmacol, 1991, 31(1): 65-71.
- [6] KRASOWSKI M D. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepilepsy medication [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2010, 3

- (6): 1909-1935.
- [7] 田洁, 宋少刚, 时涛, 等. RP-HPLC 法测定血浆中奥卡西平及其代谢产物的浓度[J]. 中国药师, 2009, 12(12): 1689-1691.
 - [8] LLOYD P, FLESC H, DIETERLE W. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine [J]. Epilepsia, 1994, 35 (Supplement s3): S10-S13.
 - [9] JOHANNESSEN S I, BATTINO D, BERRY D J, et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs [J]. Ther Drug Monit, 2003, 25(3): 347-363.
 - [10] STAFSTROM C E. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy [J]. Curr Opin Neurol, 2010, 23(2): 157-163.
 - [11] MCLEAN M J, SCHMUTZ M, WAMIL A W, et al. Oxcarbazepine: mechanisms of action [J]. Epilepsia, 1994, 35 (Suppl 3): S5-S9.
 - [12] VAN DER KUY P H, KOPPEJAN E H, WIRTZ J J. Rectal absorption of oxcarbazepine [J]. Pharm World Sci, 2000, 22 (4): 165-166.
 - [13] KRASOWSKI M D, MCMILLIN G A. Advances in anti-epileptic drug testing [J]. Clin Chim Acta, 2014, 436: 224-236.
 - [14] DE JESUS ANTUNES N, WICHERT-ANA L, COELHO E B, et al. Analysis of oxcarbazepine and the 10-hydroxycarbazepine enantiomers in plasma by LC-MS/MS: application in a pharmacokinetic study [J]. Chirality, 2013, 25(12): 897-903.
 - [15] FLESC H, CZENDLIK C, RENARD D, et al. Pharmacokinetics of the monohydroxy derivative of oxcarbazepine and its enantiomers after a single intravenous dose given as racemate compared with a single oral dose of oxcarbazepine [J]. Drug Metab Dispos, 2011, 39(6): 1103-1110.
 - [16] 陆志城, 余清声. 奥卡西平的药代动力学及其立体选择性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2003, 19(2): 134-138.
 - [17] FLESC H. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine [J]. Clin Drug Investig, 2004, 24(4): 185-203.
 - [18] 汪洋, 宋新文, 许琼, 等. 癫痫患儿奥卡西平活性代谢产物血药浓度监测结果回顾分析[J]. 中国现代应用药理学, 2012 (5): 461-465.
 - [19] PARK K J, KIM J R, JOO E Y, et al. Drug interaction and pharmacokinetic modeling of oxcarbazepine in Korean patients with epilepsy [J]. Clin Neuropharmacol, 2012, 35(1): 40-44.
 - [20] GONZÁLEZ-ESQUIVEL D F, ORTEGA-GAVILÁN M, ALCÁNTARA-LÓPEZ G, et al. Plasma level monitoring of oxcarbazepine in epileptic patients [J]. Arch Med Res, 2000, 31(2): 202-205.
 - [21] JOHANNESSEN S I, TOMSON T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? [J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45(11): 1061-1075.
 - [22] PERUCCA E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age [J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45(4): 351-363.
 - [23] BANG L M, GOA K L. Spotlight on oxcarbazepine in epilepsy [J]. CNS Drugs, 2004, 18(1): 57-61.
 - [24] PRATOOMSRI W, YATHAM L N, BOND D J, et al. Oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder: a review [J]. Can J Psychiatry, 2006, 51(8): 540-545.
 - [25] TOMSON T, BATTINO D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium [J]. Clin Pharmacokinet, 2007, 46(3): 209-219.
 - [26] JOHANNESSEN S I, LANDMARK C J. Antiepileptic drug interactions-principles and clinical implications [J]. Curr Neuropharmacol, 2010, 8(3): 254-267.
 - [27] MAZZUCHELLI I, ONAT F Y, OZKARA C, et al. Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium [J]. Epilepsia, 2006, 47(3): 504-509.
 - [28] THEIS J G, SIDHU J, PALMER J, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between oxcarbazepine and lamotrigine [J]. Neuropsychopharmacology, 2005, 30(12): 2269-2274.
 - [29] 林志燕, 刘海涛, 舒扬, 等. 年龄性别对癫痫患儿奥卡西平活性代谢物血药浓度的影响分析[J]. 儿科药理学杂志, 2012, 18(6): 38-40.
 - [30] 赵阳, 柳晓泉, 钱之玉, 等. 药物代谢的性别差异[J]. 药学进展, 2001, 25(5): 289-293.
 - [31] PERUCCA E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? [J]. Clin Pharmacokinet, 2000, 38(3): 191-204.
 - [32] GUAY D R. Oxcarbazepine, topiramate, zonisamide, and levetiracetam: potential use in neuropathic pain [J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2003, 1(1): 18-37.
 - [33] FRIIS M L, KRISTENSEN O, BOAS J, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment [J]. Acta Neurol Scand, 1993, 87(3): 224-227.
 - [34] 杨洁, 徐晓华, 贺晴, 等. 癫痫间儿童奥卡西平活性代谢物血药浓度监测与临床评价推荐[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2010, 30(10): 1485-1487.
 - [35] BORUSIAK P, KORN-MERKER E, HOLERT N, et al. Oxcarbazepine in treatment of childhood epilepsy: a survey of 46 children and adolescents [J]. Journal of epilepsy, 1998, 11 (98): 355-360.
 - [36] STRIANO S, STRIANO P, DI NOCERA P, et al. Relationship between serum mono-hydroxy-carbazepine concentrations and adverse effects in patients with epilepsy on high-dose oxcarbazepine therapy [J]. Epilepsy Res, 2006, 69(2): 170-176.
 - [37] NEELS H M, SIERENS A C, NAELAERTS K, et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs [J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(11): 1228-1255.
 - [38] 王学峰. 抗癫痫药物不良反应: 一个值得关注的问题[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11(4): 371-373.
 - [39] 徐沛, 李智平. 儿童抗癫痫药物的不良反应[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(2): 94-97.
 - [40] 刘永红, 黄远桂, 王莲, 等. 奥卡西平治疗儿童部分性发作的临床疗效及安全性观察[J]. 卒中与神经疾病, 2008, 15 (4): 227-229.
 - [41] 王红梅, 吴沪生, 陈春红, 等. 奥卡西平单药治疗儿童部分性癫痫疗效和安全性观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(3): 214-217.

- [42] 陈春红, 吴沪生, 吕俊兰, 等. 奥卡西平联合其他抗癫痫药治疗儿童癫痫的疗效及安全性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2011, 26 (19): 1517-1519.
- [43] 康慧聪, 胡琦, 刘晓艳, 等. 奥卡西平单药及添加治疗部分性癫痫的疗效和安全性前瞻研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2007, 2 (5): 273-275.
- [44] LIN C H, LU C H, WANG F J, et al. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy [J]. Clin Neuropharmacol, 2010, 33(6):293-296.
- [45] 国家药典委员会. 中国药典临床用药须知 化学药和生物制品卷[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 25-26.
- [46] PATSALOS P N, BERRY D J, BOURGEOIS B F, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies [J]. Epilepsia, 2008, 49(7): 1239-1276.
- [47] VAN PARYS J A, MEINARDI H. Survey of 260 epileptic patients treated with oxcarbazepine (Trileptal) on a named-patient basis [J]. Epilepsy Res, 1994, 19(1): 79-85.
- [48] BOUQUIÉ R, DAILLY E, BENTUÉ-FERRER D, et al. Therapeutic drug monitoring of oxcarbazepine [J]. Therapie, 2010, 65(1): 61-65.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-02-28 修回日期:2015-04-21)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.08.020

· 综述 ·

大环内酯类抗生素治疗慢性气道炎症性疾病的疗效与不良反应

汤小娇 综述, 谢晓虹, 刘恩梅 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)08-0058-05

Effectiveness and Side Effect of Macrolide Antibiotics for Treatment in Chronic Inflammatory Airway Diseases

Tang Xiaojiao, Xie Xiaohong, Liu Enmei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

大环内酯类抗生素 (macrolides, MA) 已被用于临床治疗慢性气道炎症性疾病, 包括弥漫性泛细支气管炎 (diffuse panbronchiolitis, DPB)、囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF)、非囊性纤维化的支气管扩张 (non-cystic fibrosis bronchiectasis, NCFB)、哮喘、慢性阻塞性肺部疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、闭塞性细支气管炎 (bronchiolitis obliterans, BO) 等^[1]。本综述旨在总结长期应用大环内酯类抗生素治疗慢性气道疾病的有效性证据及相关机制, 同时关注长期应用的风险。

1 大环内酯类抗生素的发展

MA 是一类分子结构中具有 14~16 碳内酯环的抗菌药物的总称。按化学结构分为 14 元 MA, 包括红霉素、罗红霉素、克拉霉素等; 15 元 MA, 目前仅有阿奇霉素; 16 元 MA 包括麦迪霉素、交沙霉素、螺旋霉素等。14 元、15 元 MA 因其抗炎作用和免疫调节作用而日益受到研究者及临床医师的关注和肯定^[2]。

20 世纪 50~70 年代, 第一代 MA 开始应用于临床, 包括红霉素、竹桃霉素、泰乐霉素等。红霉素是第一个临床应用的 14 元环 MA, 它对革兰阳性菌有较强的抗菌活性, 治疗肺炎球菌等呼吸道感染以及军团菌肺炎、支

原体肺炎等有较好的疗效。

红霉素存在对酸不稳定、胃肠道不良反应明显及抗菌谱窄、有交叉耐药等缺点。20 世纪 80 年代第二代半合成的 MA 问世, 主要有克拉霉素、阿奇霉素、罗红霉素等, 它们具有更好的酸稳定性, 更强的抗菌活性, 口服吸收好、体内分布广、组织浓度高、半衰期长、不良反应少等优点, 在临床中应用广泛。

随着对第一代和第二代 MA 耐药的肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等耐药菌的增多, 第三代 MA 酮内酯类抗生素, 如泰利霉素、赛红霉素也逐步被研发出来。

2 MA 应用于慢性气道炎症性疾病的可能机制

首先, MA 是一类广泛应用于治疗感染性疾病的药物。它通过阻断 50S 核糖体中肽酰转移酶的活性来抑制细菌蛋白质合成, 属于快速抑菌剂。抗菌谱主要为革兰阳性菌、厌氧菌、部分革兰阴性菌及非典型病原体。慢性气道炎症性疾病的急性发作多由感染引起, 因此, 它能减少此类疾病的急性发作^[1]。

其次, MA 通过对炎症因子和炎症细胞的调控从而起到抗炎的作用。较多的研究表明, MA 能明显减少支气管肺泡灌洗液、血浆及痰液中的一些特异性细胞因