

手性沙丁胺醇(R/S)人体药动学过程及其有效与安全性的相关研究进展^Δ

陈阳^{1*}, 卢金淼¹, 蔡杰¹, 王广飞¹, 张晓波^{2#1}, 李智平^{1#2} (1. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院临床药学部, 上海 201102; 2. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院呼吸科, 上海 201102)

中图分类号 R974⁺.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)03-0381-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.03.026



摘要 沙丁胺醇(SAL)是一种经典短效 β_2 受体激动剂,能够舒张气道平滑肌,缓解支气管痉挛,抑制炎症因子释放,常用作平喘药。目前市售SAL以外消旋(R/S)混合物为主,其中R-SAL为优势异构体。R/S-手性SAL在药动学及药理作用方面存在差异,但由于药理学优势争议及经济因素,R-SAL尚未完全代替SAL。除应用于传统哮喘治疗外,SAL在罕见神经系统疾病领域有一定治疗潜力,在炎症与疼痛辅助治疗方面也有应用。在安全性方面,SAL有罕见不良反应报道,总体安全性高。本文对SAL对映异构体的区别及在其他领域的临床应用进展进行综述,为临床更好地应用该药提供参考。

关键词 沙丁胺醇;药动学;药效学;安全性

Progress of Pharmacokinetics of Chiral Salbutamol (R/S) and Its Efficacy and Safety in Humans^Δ

CHEN Yang¹, LU Jinmiao¹, CAI Jie¹, WANG Guangfei¹, ZHANG Xiaobo², LI Zhiping¹ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, National Children's Medical Center/Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 2. Dept. of Respiratory Medicine, National Children's Medical Center/Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China)

ABSTRACT Salbutamol (SAL) is a classic short-acting β_2 adrenergic receptor agonist, which can alleviate airway smooth muscle, relieve bronchospasm, inhibit the release of inflammatory factors, and is commonly used as an antiasthmatic drug. Currently, commercially available SAL is dominated by racemic (R/S) mixtures, of which R-SAL is the dominant isomer. R/S-chiral SAL has different pharmacokinetics and pharmacological effects, yet R-Sal has not completely replaced SAL due to the controversy of pharmacological advantages and economic factors. In addition to the treatment of asthma, SAL has potential in the field of rare neurological diseases and in anti-inflammatory and pain adjuvant therapy. SAL has high safety while rare adverse drug reactions have been reported. This paper reviews the distinction between enantiomers of SAL and its application in other fields, and provide comprehensive reference for further clinical application.

KEYWORDS Salbutamol; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Safety

哮喘是一种儿童期起病的慢性疾病,特征为呼吸道炎症和支气管收缩。急性发作期,支气管平滑肌收缩,支气管内壁发生肿胀,并可能导致死亡。流行病学调查结果显示,约2 500万美国人受哮喘影响,哮喘发生率为79‰^[1]。据世界卫生组织统计,美国每年有3 000余人死于哮喘^[1]。在全球范围

内,预估3亿~4亿人患有哮喘及哮喘相关疾病。哮喘无法治愈,只能通过药物控制, β_2 受体激动剂是哮喘治疗药物中最常用类型^[2]。沙丁胺醇(salbutamol, SAL)是一种经典短效 β_2 受体激动剂,迄今已有40余年用药历史,其药效、安全性及特异性受到广泛认可,是治疗哮喘的一线用药^[3]。目前,市售SAL是一种由R-SAL和S-SAL异构体按照50:50比例组成的R/S-SAL混合物。本文对SAL人体药动学过程及其有效与安全性研究进展进行综述。

1 SAL的药学特点

1.1 SAL的研发历史

哮喘治疗最早可追溯至19世纪使用肾上腺素(adrenaline, AD),直到20世纪初,AD仍是治疗哮喘的首选药

^Δ 基金项目:上海市科学技术委员会科研项目(No. 18DZ1910604)

* 主管药师,硕士。研究方向:儿科临床药学。E-mail: chenyangfdek@163.com

通信作者1:主任医师,博士生导师。研究方向:儿童呼吸系统疾病。E-mail: zhangxiaobo0307@163.com

通信作者2:主任药师,博士生导师。研究方向:临床药学。E-mail: zpli@fudan.edu.cn

物。其受体选择性低,会兴奋刺激交感神经系统,导致焦虑、心悸和血压升高等心血管不良反应^[4]。改进的异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)保留了支气管扩张的药理学特性而没有心血管不良反应,取代 AD 作为哮喘治疗的首选^[5]。然而,ISO 会导致心率增加,仍不是理想药物^[6]。1960 年,新型短效 β_2 受体激动剂——SAL 在英国获得专利并商业化^[7]。SAL 修改了 AD 和去甲肾上腺素的碱性儿茶酚核,因不被儿茶酚 O-甲基转移酶分解,其药效比 ISO 更持久。如今,SAL 已过专利保护期,在全球范围内作为仿制药使用,被列入世界卫生组织基本药物清单。“Salbutamol”是沙丁胺醇的国际非专利名称,SAL 的单旋手性异构体被称为“levalbuterol”和“levosalbutamol”。

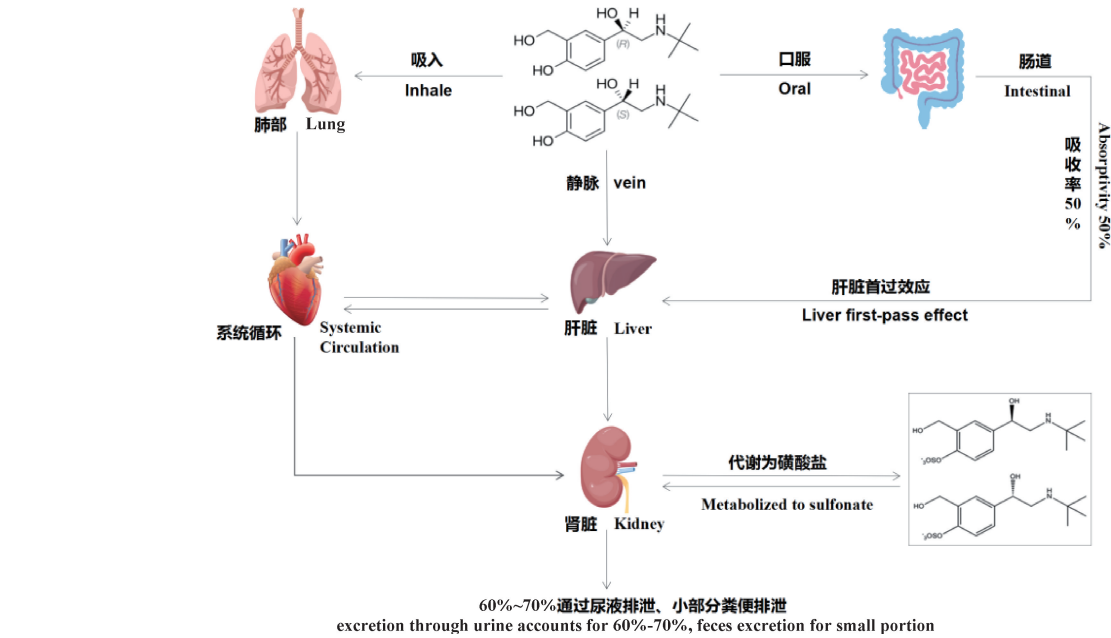


图 1 SAL 人体药动学过程流程图
Fig 1 Pharmacokinetics of SAL in humans

1.3 R/S-手性 SAL 的药动学差异特征

SAL 通常有 3 种给药方式,即静脉注射、口服及雾化吸入给药。60%~70%通过尿液排出,其他通过粪便排出,主要代谢为 4'-O-磺酸盐从尿液排泄(见图 1)。SAL 在 3 种给药途径下的血浆浓度相似,均引起心率增加,但口服给药效果较差^[10-11]。在连续静脉注射 24 h 后,SAL 耐受性增强。人体 β_2 受体有立体特异性,R-SAL 结合亲和力为 S-SAL 的 100 倍,因此,R-SAL 可以更好地与 β_2 受体结合。

SAL 治疗哮喘的效果主要来自于 R-SAL。吸入 R/S-SAL 后,肺组织对映异构体浓度没有显著差异,只在外周肺组织观察到轻微选择性(血浆 S:R 比例为 1.2:1.1)^[12]。群体药动学显示,R/S 双室模型清除率不同(16.3 L/h *vs.* 8.8 L/h)^[13]。R 对映体代谢清除率为 S 对映体的 10 倍,再加上 S-SAL 硫酸化延迟,R-SAL 会优先被酶代谢,因此服用 R/S-SAL 后,不同异构体循环代谢时间不同。吸入 R/S-SAL 2~3 h 后,肺内已无法检测到 R-SAL,但 S-SAL 却仍可持续存在 12 h^[14]。因此,持续使用 R/S-SAL 会出现 S-SAL 积累,导致支气管反应性增加却

1.2 SAL 的药理与构型

SAL 的药理作用对象为支气管平滑肌 β_2 受体,叔丁基使其更具选择性。 β_2 受体激活导致腺苷酸环化酶将腺苷三磷酸(ATP)转化为环磷酸腺苷(cAMP),开始信号级联反应,抑制肌球蛋白磷酸化和降低细胞内钙离子浓度。SAL 增加对钙离子和钾离子敏感通道电导,导致支气管平滑肌超极化和松弛^[8]。SAL 只有 1 个位于乙醇胺 e 侧链手性中心,故存在 2 种异构体(见图 1),被称为 R/S 对映体,外消旋体是 2 种对映体等摩尔量复合物。R-SAL 对映体是活性支气管扩张剂,被称为优势异构体。相反,非活性 S-SAL 对映体被称为惰性异构体。R/S 对映体在物理化学上具有相似的熔点、沸点,相对溶解度和化学反应性,但药理作用和代谢速率不同^[9]。

没有扩张作用。为避免该现象,静脉给药早期给予负荷剂量,可以提高 R-SAL 浓度,防止 S-SAL 浓度积累带来不良效应。儿童药动学过程与成人无差异,对于儿童患者,用药剂量要兼顾体重和年龄,不能仅单一考虑体重因素给药^[15-16]。

2 SAL 的临床有效性

2.1 外消旋与单旋 SAL 的疗效差异

部分哮喘患者在过度使用 R/S-SAL 后会出现哮喘症状“矛盾作用”,R/S-SAL 中 S-SAL 导致该现象。如果长时间给予 R/S-SAL,不仅不能起到支气管保护作用,反而会增加支气管对组胺和其他致痉剂的高反应性^[17]。R-SAL 主要起到抗炎作用,S-SAL 则会促进炎症进程^[18]。实验结果证实,单独使用 R-SAL 会降低气道平滑肌细胞内钙水平和钙敏感性,并抑制由卡巴胆碱、组胺和应变原导致的平滑肌收缩;相反,S-SAL 会显著增加细胞内钙水平和三磷酸肌醇,增强卡巴胆碱引起的收缩反应^[19]。S-SAL 能促进副交感神经元释放乙酰胆碱,通过胆碱能作用机制抵消 R-SAL 的支气管扩张作用^[19]。S-SAL 还会抑制皮质类固醇的抗炎作用,增加粒细胞-巨噬细胞集落刺激

因子释放,抵消地塞米松的作用^[20-21]。

尽管 R-SAL 比 SAL 更具有治疗优势,但 Qureshi 等^[22]认为,R-SAL 与 SAL 在治疗儿童急性重度哮喘的临床改善或不良反应等方面并没有显著差异。R-SAL 相对于 SAL 的药理学优势仍是一个有争议的问题,推测与持续治疗时间或个体基因因素有关,有待进一步研究^[21]。考虑到 R/S-SAL 中 S-SAL 带来的不良反应,1999 年 R-SAL (Xopenex) 在美国获批上市。有学者认为,R-SAL 的成本比 SAL 高 3~4 倍,但疗效方面没有显著优势,这种经济原因会阻碍 R-SAL 代替 SAL^[8]。

2.2 SAL 老药新用——罕见神经系统疾病治疗潜力

多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 是常见的神经系统疾病,理论上 SAL 对 MS 有治疗作用。前列腺素 E2 通过增加细胞内 cAMP 抑制巨噬细胞白细胞介素 12 (IL-12) 产生,而 β_2 受体激动剂也可提高 cAMP 水平。研究表明,SAL 可增加 cAMP 水平,并选择性抑制健康受试者体内外单核细胞产生 IL-12^[23]。SAL 还可以降低体外单核细胞表面 CD80 的表达,而 CD80 是参与 T 细胞共刺激的重要分子^[23]。尽管目前还没有 SAL 治疗 MS 的相关报道,但已有学者就 SAL 在免疫作用的方面进行验证,并将其作为 MS 患者附加疗法进行研究^[24]。对于常染色体隐性遗传神经肌肉疾病——脊髓性肌萎缩 (spinal muscular atrophy, SMA),临床研究结果显示,口服 SAL 后患者外周血运动神经元存活基因 2 水平显著增加,有可能帮助改善成年慢性受试者的运动功能^[25]。尽管 R/S-手性 SAL 在治疗哮喘方面有一定区别,但在治疗神经系统疾病方面仍处于探索阶段,尚未见 R/S-手性 SAL 治疗差异性报道,有待进一步研究。

2.3 炎症与疼痛辅助治疗中的应用

除经典的治疗哮喘以外,SAL 还有许多其他应用。例如,SAL 可作为肾绞痛患者发作时的镇痛辅助剂,人输尿管平滑肌和尿路上皮组织存在 β 肾上腺素受体,应用 SAL 可以促进输尿管松弛,减少输尿管收缩频率,降低肾盂压力,起到镇痛辅助治疗效果^[26]。R-SAL 用于治疗慢性结肠炎,能显著降低炎症细胞因子水平,减轻结肠 CD4 细胞浸润,抑制核因子 κ B 信号通路激活,改善炎症反应^[27]。R-SAL 还可通过调节 Th17/Tregs 细胞反应和甘油磷脂代谢,缓解咪唑莫特诱导的银屑病^[28]。SAL 刺激钾离子流入细胞导致血钾水平降低,可应用于治疗急性高钾血症^[29]。产科将 SAL 作为宫缩抑制剂用于放松子宫平滑肌,延缓早产^[30]。

3 SAL 的安全性研究

3.1 常见安全问题

SAL 最常见的不良反应包括轻微震颤、焦虑、头痛、肌肉痉挛、口干和心悸,其他包括心动过速、心律失常、皮肤潮红、心肌缺血以及睡眠和行为障碍。如重症监护室机械通气患者雾化吸入 SAL 后引发全身效应导致心房颤动^[31];SAL 与氨茶碱联合应用时出现心动过速等^[32]。

SAL 气雾剂使用的抛射剂氟氯烷烃 (CFC) 会消耗臭氧,因此逐渐被氢氟烷烃 (HFA) 代替。在成人及儿童哮喘患者中进行的临床研究结果表明,HFA-SAL 与 CFC-SAL 在支气管收缩保护方面具有同等效力,并且安全性方面也相似^[33]。

3.2 罕见不良反应

SAL 的罕见不良反应包括支气管痉挛、荨麻疹、血管性水肿、低血压和过敏反应。长期或者高剂量使用 SAL 会导致低钾血症,尤其是肾衰竭以及使用某些利尿剂和黄嘌呤衍生物的患者^[34]。SAL 会引起患者瞳孔直径发生变化^[35];1 例哮喘患者使用 SAL 雾化剂后产生闭角型青光眼,可能是药物泄露接触眼球所致^[36]。此外,还有长期使用 SAL 的患儿出现低氧血症的报道^[37]。

成人或儿童使用 SAL 后会发生乳酸酸中毒^[38-41]。可能是 β 肾上腺素受体受到刺激时增加脂肪分解,产生游离脂肪酸,抑制丙酮酸转化为辅酶 A;同时,儿茶酚胺激增,刺激糖酵解和糖原分解产生更多的丙酮酸,增加的丙酮酸通过无氧糖酵解使乳酸水平升高。患者联合使用糖皮质激素时,类固醇又会增强 β_2 受体敏感性,进一步导致乳酸酸中毒^[38]。但 Bayrak 等^[42]认为,使用 SAL 不改变患者乳酸水平。

4 结语

SAL 是首个被用于治疗哮喘的特异性 β_2 受体激动剂,可缓解急性哮喘的支气管痉挛症状。其对 α 受体的活性几乎可以忽略不计,对心脏的不良反应小,用药安全性高,仅存在一些罕见的不良反应。尽管 R-SAL 的 β_2 受体激动剂活性在 R/S-SAL 混合物中占主导作用,但 SAL 与 R-SAL 并没有显著的疗效差异,因此,目前市售 SAL 以外消旋混合物为主。除治疗哮喘外,SAL 还可以被用于肾绞痛、慢性结肠炎和银屑病等疾病的辅助治疗,在神经系统疾病方面也有治疗潜力,有待进一步研究。

参考文献

[1] STERN J, PIER J, LITONJUA A A. Asthma epidemiology and risk factors[J]. Semin Immunopathol, 2020, 42(1): 5-15.

[2] CASTILLO J R, PETERS S P, BUSSE W W. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5(4): 918-927.

[3] REDDEL H K, BACHARIER L B, BATEMAN E D, et al. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes[J]. Eur Respir J, 2022, 59(1): 2102730.

[4] BENSON R L, PERLMAN F. Clinical effects of epinephrine by inhalation; a survey[J]. J Allergy, 1948, 19(2): 129-140.

[5] GAY L N, LONG J W. Clinical evaluation of isopropyl-epinephrine in management of bronchial asthma[J]. J Am Med Assoc, 1949, 139(7): 452-457.

[6] ANDERSON S, ATKINS P, BÄCKMAN P, et al. Inhaled medicines: past, present, and future[J]. Pharmacol Rev, 2022, 74(1): 48-118.

[7] NELSON H S. Beta-adrenergic bronchodilators[J]. N Engl J Med, 1995, 333(8): 499-506.

[8] SLATTERY D, WONG S W, COLIN A A. Levalbuterol hydrochloride[J]. Pediatr Pulmonol, 2002, 33(2): 151-157.

[9] BAKALE R P, WALD S A, BUTLER H T, et al. Albuterol. a pharmaceutical chemistry review of R-, S-, and RS-albuterol[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 1996, 14(1): 7-35.

[10] DU X L, ZHU Z, FU Q, et al. Pharmacokinetics and relative bioavailability of salbutamol metered-dose inhaler in healthy volunteers[J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(7): 663-666.

[11] 王建新, 陈得光, 蔡传真, 等. 硫酸沙丁胺醇缓释胶囊药代动力学

- 和生物利用度研究[J]. 中国药学(英文版), 2000, 9(1): 31-34.
- [12] JACOBSON G A, RAIDAL S, ROBSON K, et al. Bronchopulmonary pharmacokinetics of (R)-salbutamol and (S)-salbutamol enantiomers in pulmonary epithelial lining fluid and lung tissue of horses[J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(7): 1436-1445.
- [13] VET N J, DE WINTER B C M, KONINCKX M, et al. Population pharmacokinetics of intravenous salbutamol in children with refractory status asthmaticus[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(2): 257-264.
- [14] GUMBHIR-SHAH K, KELLERMAN D J, DEGRAW S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cumulative single doses of inhaled salbutamol enantiomers in asthmatic subjects[J]. Pulm Pharmacol Ther, 1999, 12(6): 353-362.
- [15] BLAKE K, MADABUSHI R, DERENDORF H, et al. Population pharmacodynamic model of bronchodilator response to inhaled albuterol in children and adults with asthma[J]. Chest, 2008, 134(5): 981-989.
- [16] BØNNELYKKE K, JESPERSEN J J, BISGAARD H. Age dependent systemic exposure to inhaled salbutamol[J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 64(2): 241-244.
- [17] KEIR S, PAGE C, SPINA D. Bronchial hyperresponsiveness induced by chronic treatment with albuterol; Role of sensory nerves[J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 110(3): 388-394.
- [18] BARAMKI D, KOESTER J, ANDERSON A J, et al. Modulation of T-cell function by (R)- and (S)-isomers of albuterol; anti-inflammatory influences of (R)-isomers are negated in the presence of the (S)-isomer[J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 109(3): 449-454.
- [19] ZHANG X Y, ZHU F X, OLSZEWSKI M A, et al. Effects of enantiomers of beta 2-agonists on ACh release and smooth muscle contraction in the trachea[J]. Am J Physiol, 1998, 274(1): L32-L38.
- [20] JOHANSSON F, RYDBERG I, ABERG G, et al. Effects of albuterol enantiomers on *in vitro* bronchial reactivity[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 1996, 14(1): 57-64.
- [21] AMEREDES B T, CALHOUN W J. Levalbuterol versus albuterol[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2009, 9(5): 401-409.
- [22] QURESHI F, ZARITSKY A, WELCH C, et al. Clinical efficacy of racemic albuterol versus levalbuterol for the treatment of acute pediatric asthma[J]. Ann Emerg Med, 2005, 46(1): 29-36.
- [23] MAKHLOUF K, WEINER H L, KHOURY S J. Potential of beta2-adrenoceptor agonists as add-on therapy for multiple sclerosis: focus on salbutamol (albuterol)[J]. CNS Drugs, 2002, 16(1): 1-8.
- [24] DE ALMEIDA G M, SCOLA R H, Ducci R D P, et al. Does oral salbutamol improve fatigue in multiple sclerosis? A pilot placebo-controlled study[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 46: 102586.
- [25] TIZIANO F D, LOMASTRO R, ABIUSI E, et al. Longitudinal evaluation of SMN levels as biomarker for spinal muscular atrophy: results of a phase II b double-blind study of salbutamol[J]. J Med Genet, 2019, 56(5): 293-300.
- [26] JOHNSON G, TABNER A, FAKIS A, et al. Salbutamol for analgesia in renal colic: study protocol for a prospective, randomised, placebo-controlled phase II trial (SARC)[J]. Trials, 2022, 23(1): 352.
- [27] DENG L J, GUO H H, WANG S P, et al. The attenuation of chronic ulcerative colitis by (R)-salbutamol in repeated DSS-induced mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 9318721.
- [28] LIU F, WANG S P, LIU B, et al. (R)-Salbutamol improves imiquimod-induced psoriasis-like skin dermatitis by regulating the Th17/tregs balance and glycerophospholipid metabolism[J]. Cells, 2020, 9(2): 511.
- [29] MONTASSIER E, LEMOINE L, HARDOUIN J B, et al. Insulin glucose infusion versus nebulised salbutamol versus combination of salbutamol and insulin glucose in acute hyperkalaemia in the emergency room: protocol for a randomised, multicentre, controlled study (INSAGA)[J]. BMJ Open, 2020, 10(8): e039277.
- [30] EL-ENIN A S M A, ELBAKRY A M, HOSARY R E, et al. Formulation, development, and *in-vitro/ ex-vivo* evaluation of vaginal bioadhesive salbutamol sulfate tablets for preterm labor[J]. Pharm Dev Technol, 2020, 25(8): 989-998.
- [31] JASIŃSKI T, OWCZUK R, WUJTEWICZ M. The effect of nebulized salbutamol on atrial electrical properties in mechanically ventilated critically ill patients - a randomized, double-blind study[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2018, 50(4): 270-276.
- [32] SANDHOSHINI M S. Drug interaction of aminophylline and salbutamol induced extreme tachycardia in chronic obstructive pulmonary diseases -a case report[J]. Res J Pharm Technol, 2019, 12(8): 3896-3898.
- [33] PARTRIDGE M R. Green respiratory healthcare: need for proportionality[J]. Thorax, 2020, 75(5): 369.
- [34] KATSUNUMA T, FUJISAWA T, MAEKAWA T, et al. Low-dose l-isoproterenol versus salbutamol in hospitalized pediatric patients with severe acute exacerbation of asthma: a double-blind, randomized controlled trial[J]. Allergol Int, 2019, 68(3): 335-341.
- [35] AKÇA H S, ISLAM M M, AKGÜN U Y, et al. Relationship of inhaled ipratropium and inhaled salbutamol with pupil dilation: a prospective observational study[J]. J Exp Clin Med, 2021, 38(4): 457-460.
- [36] KOLA M, HACIOĞLU D, ERDÖL H, et al. Bilateral acute angle closure developing due to use of ipratropium bromide and salbutamol[J]. Int Ophthalmol, 2018, 38(1): 385-388.
- [37] OZER M, BUYUKTIRYAKI B, SAHINER U M, et al. Repeated doses of salbutamol and aeroallergen sensitisation both increased salbutamol-induced hypoxia in children and adolescents with acute asthma[J]. Acta Paediatr, 2018, 107(4): 647-652.
- [38] SHARIF Z, AL-ALAWI M. Beware of beta! A case of salbutamol-induced lactic acidosis in severe asthma[J]. BMJ Case Rep, 2018, 2018: bcr2017224090.
- [39] PEARMAIN L, GUPTA R, BRIGHT-THOMAS R J. Lessons of the month 1; salbutamol induced lactic acidosis; clinically recognised but often forgotten[J]. Clin Med (Lond), 2020, 20(1): 101-104.
- [40] PHOOPHIBOON V, SINGHAGOWINTA P, BOONKAYA S, et al. Salbutamol-induced lactic acidosis in status asthmaticus survivor[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 23.
- [41] COLOMBO M, PLEBANI A, BOSCO A, et al. Severe lactic acidosis and persistent diastolic hypotension following standard dose of intermittent nebulized salbutamol in a child: a case report[J]. J Med Case Rep, 2022, 16(1): 160.
- [42] BAYRAK O, AKSAY E, ORAY N C, et al. Does salbutamol associated with increase in lactate levels in emergency department patients? [J]. J Crit Care, 2021, 61: 29-33.

(收稿日期:2022-08-11 修回日期:2022-11-08)