

妥洛特罗体内外非特异性抗炎作用研究[△]

傅丽霞^{1*}, 张宇佳¹, 庄媛媛¹, 关晶², 王霞², 高蕊², 白金叶¹, 侯琦¹, 郑稳生¹, 林明宝^{1#a}, 张建民^{2#b}(1. 中国医学科学院药物研究所, 北京 100050; 2. 北京首儿药厂, 北京 101304)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)13-1763-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.13.10

摘要 目的: 研究妥洛特罗体内外非特异性抗炎作用。方法: 设立空白对照, 采用MTT比色法观察妥洛特罗对小鼠腹腔原代巨噬细胞增殖的影响, Griess法观察妥洛特罗对脂多糖刺激原代巨噬细胞NO释放的影响, 酶联免疫吸附法观察妥洛特罗对脂多糖刺激原代巨噬细胞中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17A生成的影响; 同时, 设立模型组, 观察妥洛特罗贴片皮肤局部给药对巴豆油诱导的耳炎模型小鼠耳肿胀度、耳肿胀抑制率的影响和对1% 2,4-二硝基氟苯(DNFB)诱导的迟发型过敏(DTH)模型小鼠耳肿胀度、耳肿胀抑制率、体质量和胸腺、脾脏的脏器质量指数的影响。结果: 与空白对照比较, 妥洛特罗($1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/L}$)对原代巨噬细胞的增殖(半数抑制浓度为 $13.67 \times 10^{-4} \text{mol/L}$)、IL-17A的生成无明显影响, 可明显抑制NO的释放(半数抑制浓度为 $5.45 \times 10^{-4} \text{mol/L}$)和炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的生成($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较, 妥洛特罗贴片皮肤局部给药后耳炎模型和DTH模型小鼠的耳肿胀度明显减小($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)、耳肿胀抑制率增加, 但体质量和胸腺、脾脏的脏器质量指数无明显变化。结论: 妥洛特罗在体内外试验中均表现出一定的抗炎作用。

关键词 妥洛特罗; 贴片; 体内; 体外; 巨噬细胞; 小鼠; 抗炎

Study on the Non-specific Anti-inflammation Effects of Tulobuterol *in vitro* and *in vivo*

FU Lixia¹, ZHANG Yujia¹, ZHUANG Yuanyuan¹, GUAN Jing², WANG Xia², GAO Rui², BAI Jinye¹, HOU Qi¹, ZHENG Wensheng¹, LIN Mingbao¹, ZHANG Jianmin²(1. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China; 2. Beijing Shou'er Pharmaceutical Factory, Beijing 101304, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study non-specific anti-inflammation effects of tulobuterol *in vitro* and *in vivo*. METHODS: By setting up blank control, MTT colorimetry was used to observe the effects of tulobuterol on the proliferation of primary mice peritoneal macrophages; the effects of tulobuterol on NO release in primary macrophages stimulated with lipopolysaccharide were detected by Griess; the effects of tulobuterol on the generation of inflammatory factors TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-17A in primary macrophages stimulated with lipopolysaccharide were determined by ELISA. Meanwhile, by setting up model group, the effects of Tulobuterol patch for local use on ear swelling degree and inhibitory rate of ear swelling in soybean oil induced ear inflammation model mice were observed as well as its effects on ear swelling degree, inhibitory rate of ear swelling and body weight, organ mass index of thymus gland and spleen in 1% 2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB) induced delayedtype hypersensitivity (DTH) model mice. RESULTS: Compared with blank control, tulobuterol ($1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-3} \mu\text{mol/L}$) had not significant inhibitory effect on the proliferation of primal macrophages ($\text{IC}_{50} = 13.67 \times 10^{-4} \text{mol/L}$) and generation of IL-17A, but significantly inhibited the generation of NO ($\text{IC}_{50} = 5.45 \times 10^{-4} \text{mol/L}$) and inflammatory factors TNF- α , IL-1 β and IL-6 ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with model group, ear swelling degree of ear inflammation model mice and DTH model mice relieved significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while inhibitory rate of ear swelling increased and body weight, mass index of thymus gland and spleen had no significant change after receiving Tulobuterol patch for local use. CONCLUSIONS: Tulobuterol shows a certain anti-inflammatory effect *in vitro* and *in vivo*.

KEYWORDS Tulobuterol; Patch; *in vivo*; *in vitro*; Macrophages; Mice; Anti-inflammation

- 出率的影响[J]. 中国方剂学杂志, 1995, 1(2): 45
- [6] 李春香, 陈进成, 丁芳, 等. 桂枝与桂枝汤对大鼠发汗作用的比较研究[J]. 中医杂志, 2011, 52(6): 515.
- [7] 李寒冰, 鄢丹, 王伽伯, 等. 基于神经氨酸酶活性检测的板蓝根品质的生物评价[J]. 药学学报, 2009, 44(2): 162.
- [8] 刘秀. 麻黄道地性质量综合评价模型构建研究[D]. 银川:

△ 基金项目: 国家科技重大专项“重大新药创制”十二五项目(No. 2014ZX09507006004); 国家自然科学基金面上项目(No. 81473398)

* 硕士研究生。研究方向: 抗炎免疫药理学。电话: 010-63165192。E-mail: fulixia23@imm.ac.cn

#a 通信作者: 副研究员, 博士。研究方向: 抗炎免疫药理学。电话: 010-63165192。E-mail: mingbaolin@imm.cams.cn

#b 通信作者: 主任药师。研究方向: 药物制剂工艺。电话: 010-85695699。E-mail: zjm051525@126.com

宁夏医科大学, 2015.

- [9] 黄璐琦, 胡之璧. 中药鉴定新技术新方法及其应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [10] 熊倩, 张密, 郑青山. 麻黄汤不同配伍对大鼠发汗作用的定量评价[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(7): 763.
- [11] 刘国清, 罗佳波. 麻黄汤不同配伍对大鼠发汗作用的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16(5): 318.
- [12] 李春香, 丁芳, 侯小双, 等. 配伍、煎煮及服药时间对麻黄发汗作用的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(13): 1 145.
- [13] 姜寒玉. 麻黄亲缘关系分析及主要药用成分测定研究[D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2006.

(收稿日期: 2015-12-15 修回日期: 2016-03-12)

(编辑: 林静)

妥洛特罗,化学名为1-邻氯苯基-2-叔丁胺基乙醇,系第三代选择性 β_2 受体激动药,由日本Abbot公司研发,并于1981年在日本作为哮喘药上市^[1]。妥洛特罗本身属短效 β_2 受体激动药,被制成透皮贴剂后,可持续作用24 h,被作为长效支气管舒张剂用于临床^[2]。妥洛特罗是第一个被制成透皮贴剂的支气管舒张剂,具有抑制气道的高反应性、减轻支气管黏膜水肿、促进支气管纤毛运动和止咳等作用,临床上广泛应用于缓解支气管哮喘以及慢性阻塞性肺疾病(COPD)所致的呼吸困难等症^[3]。有文献报道,妥洛特罗贴片联合布地奈德雾化可减少患儿痰液中嗜酸性细胞数量,可有效降低气道高反应、减轻气道炎症^[4]。据研究报道,长效 β_2 受体激动药还有气道抗炎作用,可以降低哮喘患者支气管肺泡灌洗液中嗜酸粒细胞的数量^[5]。妥洛特罗贴片能有效减少COPD患者血液中中性粒细胞数量^[6]以及嗜酸性粒细胞对上皮细胞的黏附性^[6]。然而,妥洛特罗除 β_2 受体激动作用外,是否具有直接抗炎活性当前仍未见相关研究报道,因此,本研究采用课题组制备的妥洛特罗贴片,同时以市售妥洛特罗贴剂为阳性参比制剂,研究妥洛特罗体内外非特异性抗炎作用。

1 材料

1.1 仪器

XDS-1B 倒置显微镜(南京翼飞科技有限公司);Power Wave XS2 酶标测定仪(美国BioTek公司);3K15 低温离心机(美国Sigma公司)。

1.2 药品与试剂

妥洛特罗原料药(批号:TLTL001,纯度:98%)、妥洛特罗贴片(批号:20150518,规格:0.3 mg/cm²)均由中国医学科学院药物研究所郑稳生教授课题组制备;妥洛特罗贴剂(商品名:阿米迪,日东电工株式会社,批号:14K01,规格:每贴0.5 mg);Griess试剂(1%磺胺溶液和0.1%萘乙二胺溶液以1:1混合)购自北京化学试剂公司;2,4-二硝基氟苯(DNFB,美国Sigma-Aldrich公司);RPMI1640培养基(美国Hyclone公司);胎牛血清(FBS)、MTT、脂多糖(LPS)、地塞米松(Dex,批号:50022,纯度:>98%)(美国Gibco公司);肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、IL-1 β 、IL-17A 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(美国Biologend公司)。

1.3 动物

昆明种小鼠,SPF级, δ ,18~20 g,由军事医学科学院实验动物中心提供,合格证号:SCXK-(军)2012-0004;ICR小鼠、C57BL/6J小鼠,SPF级, δ ,18~20 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号:SCXK(京)2012-0001。

2 方法

2.1 原代巨噬细胞的制备与培养

取C57BL/6J小鼠ip 3%巯基乙醇诱导巨噬细胞聚集3 d后,处死小鼠,置于75%乙醇浸泡3~5 min;于生物安全柜内,ip 无菌磷酸盐缓冲液(PBS),收集腹腔细胞洗液,以离心半径15 cm、1 500 r/min离心5 min;收集细胞,5% FBS的RPMI1640培养基重悬细胞,台盼蓝染色计活细胞率(>90%);调整细胞密度,接种于96或48孔板(2×10^5 个/孔或 5×10^5 个/孔),于37℃、5% CO₂下孵育2 h后,弃培养液,37℃预温培养液洗1次,弃上清中未贴壁细胞,取培养板中细胞用于试验。

2.2 对原代巨噬细胞增殖的影响(MTT法)

将0(空白对照)、 2×10^{-3} 、 1.5×10^{-3} 、 1×10^{-3} 、 8×10^{-4} 、 6×10^{-4} 、 4×10^{-4} 、 2×10^{-4} 、 1×10^{-4} mol/L的妥洛特罗原料药和阳性对照药Dex(1×10^{-6} mol/L)分别与原代巨噬细胞(2×10^5 个/孔)共同孵

育24 h后,弃培养上清;每孔加入含MTT的培养液(0.5 mg/ml),于37℃、5% CO₂下培养4 h后,弃培养液,每孔加入二甲亚砜(DMSO)150 μ l,振荡混匀10 min,于酶标仪490 nm波长处测定光密度(OD值)。计算细胞增殖抑制率(%)=(1-给药孔OD值/空白对照OD值) $\times 100\%$ 。每个浓度设6个复孔。

2.3 对LPS刺激原代巨噬细胞NO释放的影响(Griess法)

原代巨噬细胞按 1×10^5 个/孔接种于96孔板中,加入0(模型对照)、 1×10^{-3} 、 8×10^{-4} 、 7.5×10^{-4} 、 6×10^{-4} 、 5×10^{-4} 、 4×10^{-4} 、 2×10^{-4} mol/L的妥洛特罗原料药和Dex(1×10^{-6} mol/L)预处理细胞1 h后,加入LPS使终质量浓度为1 μ g/ml,于37℃、5% CO₂下培养24 h;收集上清液,按Griess试剂操作说明测定其中NO的含量,按(1-给药孔NO含量/模型对照NO含量) $\times 100\%$ 计算NO释放的抑制率,用Probit加权回归分析法计算半数抑制浓度(IC₅₀);另按“2.1”项下方法检测细胞增殖抑制率。

2.4 对LPS刺激原代巨噬细胞中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及IL-17A生成的影响(ELISA法)

将原代巨噬细胞接种于48孔板,调整细胞密度为 5×10^5 个/孔,加入0(模型对照)、 1×10^{-3} 、 8×10^{-4} 、 6.4×10^{-4} 、 5.12×10^{-4} mol/L的妥洛特罗原料药和Dex(1×10^{-6} mol/L)预处理细胞1 h后,加入LPS使终质量浓度为1 μ g/ml,于37℃、5% CO₂下培养24 h;收集上清液,按ELISA试剂盒操作说明测定细胞中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-17A的含量,以上各浓度依次记为A、B、C、D、E、F。另设空白对照(不加妥洛特罗、不加LPS的原代巨噬细胞),同法测定,记为G。每个浓度设6个复孔。

2.5 对巴豆油诱导小鼠耳炎的影响

取昆明种小鼠60只,随机分成6组,空白组、模型组、阳性参比组(阿米迪,7.81 mg/kg)和妥洛特罗低、中、高组(妥洛特罗贴片,3.75、7.5、15 mg/kg),各组10只,给药剂量按预实验结果设计。除空白组小鼠给予等体积溶剂外,其余各组小鼠分别于左耳两面涂巴豆油0.02 ml诱导耳炎;30 min后各组小鼠分别于左耳贴相应剂量的药物贴片,医用胶布粘贴加固,空白组和模型组贴等面积空白贴片。给药4 h后,脱颈处死小鼠,沿耳廓基线剪下双耳,直径6 mm打孔器分别取下左右耳相同位置的耳片,分析天平称质量,计算耳肿胀度(耳肿胀度=左耳片质量-右耳片质量)和耳肿胀抑制率[耳肿胀抑制率(%)=(空白组平均耳肿胀度-给药组耳肿胀度)/空白组平均耳肿胀度 $\times 100\%$]。

2.6 对DNFB诱导的迟发型过敏(DTH)的影响

取ICR小鼠60只,随机分为6组,空白组、模型组、阳性参比组(阿米迪,6.25 mg/kg)和妥洛特罗低、中、高组(妥洛特罗贴片,3、6、12 mg/kg),各组10只,给药剂量按预实验结果设计。除空白组小鼠给予等体积溶剂外,其余各组小鼠于腹部脱毛后涂沫1% DNFB溶液0.05 ml致敏,并于第2天以同剂量DNFB加强。同时,于小鼠致敏第1天开始,各组小鼠背部脱毛,给药组分别涂沫相应剂量妥洛特罗,待干后医用胶布粘贴固定,每日1次,连续6 d;空白组和模型组小鼠给予等体积空白胶液。于小鼠致敏后第5天,除空白组外,其余各组小鼠于左耳涂沫1% DNFB溶液0.01 ml,24 h后,处死各组小鼠,沿耳廓基线剪下双耳,用直径6 mm打孔器分别取下左右耳相同位置的耳片,分析天平称质量,计算耳肿胀度及耳肿胀抑制率(%)并摘取下胸腺、脾脏,称其湿质量,计算脏器指数[脏器指数=脏器湿质量(mg)/体质量(g)]。

2.7 统计学方法

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用PASW Statistics 18.0软件进行

统计分析,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD法检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对原代巨噬细胞增殖的影响

妥洛特罗体外在 $1\times 10^{-4}\sim 1\times 10^{-3}$ $\mu\text{mol/L}$ 浓度范围内,随其浓度的增加,对原代巨噬细胞增殖抑制率随之增加,其 IC_{50} 为 13.67×10^{-4} mol/L 。Dex在 1×10^{-6} mol/L 浓度下未见明显毒性。妥洛特罗对原代巨噬细胞增殖抑制率的影响见图1。

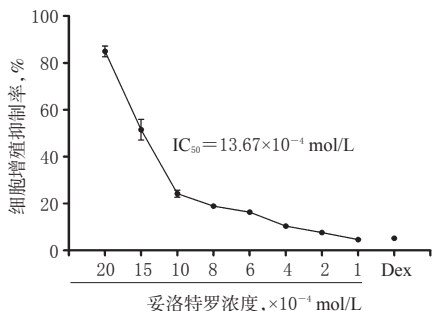


图1 妥洛特罗对原代巨噬细胞增殖抑制率的影响($n=6$)

Fig 1 Effects of tulobuterol on the inhibition rate of proliferation of primary macrophages ($n=6$)

3.2 对LPS刺激原代巨噬细胞NO释放的影响

妥洛特罗可显著抑制LPS刺激原代巨噬细胞NO释放,作用呈一定的浓度依赖性,其 IC_{50} 为 5.45×10^{-4} mol/L 。Dex在 1×10^{-6} mol/L 浓度下对NO释放的抑制率为82.4%。MTT检测结果显示,各孔细胞增殖抑制率变化不明显,提示NO释放的减少不是由妥洛特罗的细胞毒作用引起的。妥洛特罗对LPS刺激原代巨噬细胞NO释放和细胞增殖的影响见图2。

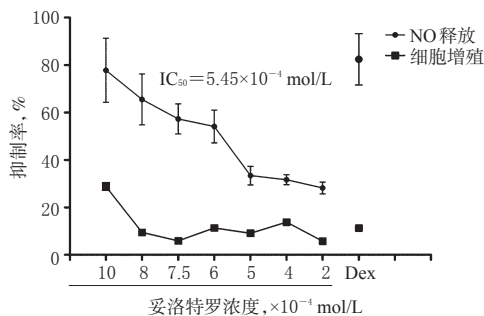


图2 妥洛特罗对LPS刺激原代巨噬细胞NO释放和细胞增殖的影响($n=6$)

Fig 2 Effects of tulobuterol on NO release and proliferation in primary macrophages induced by LPS ($n=6$)

3.3 对LPS刺激原代巨噬细胞中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及IL-17A生成的影响

与G比较,A中原代巨噬细胞TNF- α 、IL-6、IL-1 β 含量增加($P<0.01$);A、B、C、D、E、F中原代巨噬细胞中IL-17A含量无明显变化。与A比较,B、C、D、E中原代巨噬细胞中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的生成被抑制($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且与妥洛特罗浓度呈一定的依赖性。妥洛特罗对LPS刺激原代巨噬细胞中炎症因子生成的影响见图3。

3.4 对巴豆油诱导小鼠耳炎的影响

与模型组比较,阳性参比组和妥洛特罗低、中、高剂量组小鼠的耳肿胀度均明显减少($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其中妥洛特罗高剂量组减少更明显。妥洛特罗贴片对耳炎模型小鼠耳肿胀度和肿胀抑制率的影响见表1。

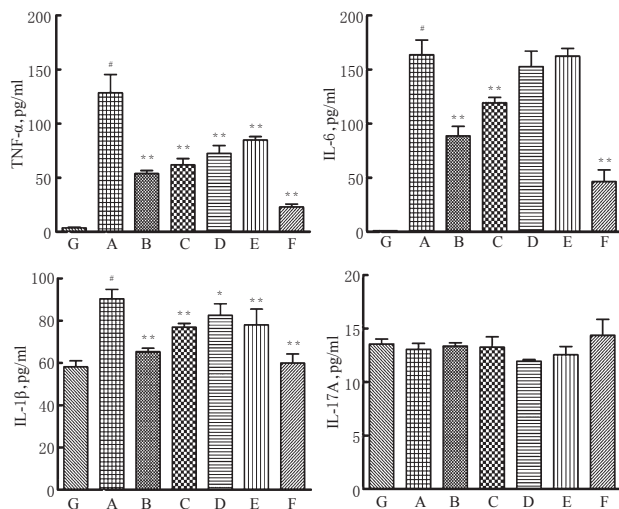


图3 妥洛特罗对LPS刺激原代巨噬细胞中炎症因子生成的影响($n=6$)

注:与G比较, $^{\#}P<0.01$;与A比较, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$

Fig 3 Effects of tulobuterol on the generation of primary macrophages inflammatory factor induced by LPS ($n=6$)

Note: vs. G, $^{\#}P<0.01$; vs. A, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$

表1 妥洛特罗贴片对耳炎模型小鼠耳肿胀度和肿胀抑制率的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Tab 1 Effects of Tulobuterol patch on the ear swelling degree and inhibitory rate of ear swelling in ear inflammation model mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	耳肿胀度,mg	耳肿胀抑制率,%
模型组	26.43 \pm 3.75	
妥洛特罗低剂量组	23.34 \pm 3.79 [*]	11.69
妥洛特罗中剂量组	19.44 \pm 2.20 ^{**}	26.45
妥洛特罗高剂量组	18.51 \pm 2.66 ^{***}	29.97
阳性参比组	20.64 \pm 3.34 ^{**}	21.91

注:与模型组比较, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$;与妥洛特罗低剂量组比较, $^{\#}P<0.05$

Note: vs. model group, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$; vs. low-dose tulobuterol group, $^{\#}P<0.05$

3.5 对DNFB诱导DTH的影响

与模型组比较,阳性参比组和妥洛特罗低、中、高剂量组小鼠的耳肿胀度均明显减少($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其中妥洛特罗低剂量组和妥洛特罗高剂量组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。妥洛特罗各剂量组小鼠的体质量和脏器指数与模型组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。妥洛特罗贴片对DNFB诱导DTH模型小鼠耳肿胀度、肿胀抑制率、体质量和脏器质量指数的影响见表2。

4 讨论

β 受体可分为 β_1 和 β_2 两种亚型,广泛存在于机体组织细胞上,其功能异常与许多疾病有密切关系。现代医学认为,哮喘是一种由多种炎性细胞共同参与的慢性、非特异性的气道炎症性疾病^[7]。哮喘的发病机制非常复杂,目前认为哮喘患者的发病常与气道存在炎症及免疫变态反应、气道神经-受体调节异常以及环磷酸腺苷(cAMP)/环磷酸鸟苷(cGMP)失衡相关^[8]。因此, β_2 受体激动药如福莫特罗、妥洛特罗等,目前已被

表2 妥洛特罗贴片对DNFB诱导DTH模型小鼠耳肿胀度、肿胀抑制率、体质量和脏器质量指数的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 2 Effects of Tulobuterol patch on ear swelling degree, inhibitory rate of ear swelling, body weight and organ mass index in DNFB-induced DTH model mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	耳肿胀度,mg	耳肿胀抑制率,%	体质量,g	胸腺指数,mg/g	脾指数,mg/g
空白组			23.8±1.2	2.74±0.52	5.47±0.74
模型组	10.20±1.40		23.4±1.1	2.82±0.44	5.83±1.29
妥洛特罗低剂量组	8.60±1.91*	15.69	23.2±1.2	2.81±0.53	5.97±0.77
妥洛特罗中剂量组	8.18±1.70**	19.80	23.6±1.3	2.85±0.46	5.92±1.53
妥洛特罗高剂量组	7.48±1.44***	26.67	23.3±1.6	2.45±0.45	5.61±0.52
阳性参比组	8.28±1.61**	18.82	24.0±1.2	3.06±0.60	5.63±1.96

注:与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与妥洛特罗低剂量组比较,# $P<0.05$

Note: vs. model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. low-dose tulobuterol group, # $P<0.05$

广泛应用于哮喘以及其他呼吸困性疾病的临床治疗,其扩张支气管的作用机制表现为通过激动 β_2 受体而激活腺苷酸环化酶,使cAMP和蛋白激酶A(PKA)的含量增加,两者共同作用使呼吸道平滑肌松弛,缓解哮喘症状^[9]。而妥洛特罗贴片是当前面世的首个透皮吸收型的 β_2 受体激动药^[10],是我国儿童哮喘防治指南中推荐的目前唯一的透皮吸收给药制剂^[11]。该药除能有效缓解气喘及改善咳嗽咳痰症状外,也有研究报道其具有降低炎症反应^[12]、减少COPD患者血液中中性粒细胞数量^[13]以及嗜酸性粒细胞对内皮细胞的黏附性^[6]。为此,本研究建立体内、外炎症模型,对妥洛特罗的直接抗炎活性进行研究评价。体外研究结果显示,妥洛特罗可显著抑制LPS诱导原代小鼠腹腔巨噬细胞NO的释放,减少NO的释放在一定程度上可缓解炎症反应;妥洛特罗可显著减少小鼠巨噬细胞培养上清炎症因子的生成。进一步体内研究结果显示,妥洛特罗贴片可显著抑制巴豆油诱导的小鼠耳肿胀和DNFB诱导的DTH炎症反应($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。本文研究结果为妥洛特

罗贴片的直接抗炎活性提供了有力的证据,但是,其对气道炎症的药效作用及其作用机制仍需进一步的深入研究。

参考文献

- [1] 葛新月,潘莉,吴永奇,等.妥洛特罗的合成工艺改进[J].中国药物化学杂志,2015(2):112.
- [2] 王春旭,苏楠,林江涛.妥洛特罗透皮贴剂在慢性气道疾病治疗中的应用[J].中华内科杂志,2014,53(4):334.
- [3] Tamura G, Ichinose M, Fukuchi Y. Transdermal tulobuterol patch, a long-acting β_2 -agonist[J]. *Allergol Int*, 2012, 61(2):219.
- [4] 谢志超,康春华,谢玉香,等.45例妥洛特罗贴佐治小儿喘息性疾病疗效及安全性的研究[J].中华全科医学,2013,11(4):573.
- [5] Tojo K, Hikima T. Bioequivalence of marketed transdermal delivery systems for tulobuterol[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007,30(8):1 576.
- [6] 陈萍,赵海涛. β_2 激动剂在支气管哮喘中的合理应用[J].中华哮喘杂志,2008,2(3):220.
- [7] 胡聪龙,黄信刚.雾化吸入 β_2 受体激动剂治疗哮喘研究进展[J].中外医疗,2014(11):197.
- [8] 蒋宝安,屈斌,郑辉,等.支气管哮喘的发病机制及药物治疗研究进展[J].中国当代医药,2015(13):35.
- [9] 韦干.支气管哮喘临床治疗进展[J].深圳中西医结合杂志,2014,24(9):195.
- [10] 洪建国,李臻.透皮吸收型 β_2 受体激动剂在小儿喘息性疾病中的临床应用[J].中华儿科杂志,2013,51(2):106.
- [11] 沈凤.妥洛特罗贴片经皮给药治疗儿童支气管哮喘的临床观察[J].大家健康·学术版,2013(23):155.
- [12] 朱俊.妥洛特罗贴片治疗婴幼儿喘息性支气管炎42例临床观察[J].交通医学,2013,27(6):689.

(收稿日期:2015-12-29 修回日期:2016-02-18)

(编辑:邹丽娟)

英国提示尼可地尔的溃疡并发症风险

本刊讯 英国药品和健康产品管理局(MHRA)近日更新了关于使用尼可地尔作为稳定型心绞痛二线治疗的建议,认为除非停药,否则部分溃疡可进展为并发症。尼可地尔诱导的溃疡最常见于胃肠道(罕见);其次为皮肤和黏膜,包括眼部(十分罕见)。相关的风险因素包括憩室病患者可能存在瘘形成或者肠道穿孔的风险。与阿司匹林、非甾体抗炎药或糖皮质激素联用也可增加胃肠道溃疡、穿孔或者出血的风险。

溃疡可同时或者陆续发生于同一患者的不同部位。溃疡可发生在尼可地尔治疗期间的任何时间(包括开始治疗或数年后)。已报告的胃肠道溃疡中几乎有三分之二为严重病例。停止尼可地尔治疗是治愈这些溃疡的唯一方法,传统治疗包括手术对尼可地尔所导致的溃疡无效。根据疾病严重程度,溃疡愈合可能需要数周或者数月的时间。

对医疗卫生专业人员提出的建议主要包括:(1)尼可地尔仅用于一线抗心绞痛治疗控制效果不佳,或者一线抗心绞痛治疗(如 β 受体阻滞药或者钙拮抗剂)禁忌或者不耐受患者的

稳定型心绞痛治疗;(2)尼可地尔可引起严重的皮肤、黏膜和眼部溃疡,包括胃肠道溃疡,可进展为穿孔、出血、瘘或脓肿;(3)如发生溃疡,应停止尼可地尔治疗——如果心绞痛症状恶化,需考虑采用替代治疗或者咨询专科医师;(4)请采用黄卡继续报告有关尼可地尔或者任何其他药物的疑似不良反应。

其他更新的建议还包括:(1)尼可地尔禁用于低血容量和急性肺水肿患者,并且不得与可溶性鸟苷酸环化酶激动剂联合使用;(2)在如下情况中尼可地尔应慎用:①心力衰竭患者(纽约心脏协会Ⅲ或Ⅳ级);葡萄糖6磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症患者(考虑高铁血红蛋白血症的风险);②正在接受达泊西汀的患者(考虑立位耐力降低的风险);③与其他增加血钾水平的药物联用,尤其是用于中度至严重肾损伤患者时。(3)根据临床反应,患者可将剂量递增至最大剂量40 mg,每日2次。常用治疗剂量范围仍为10~20 mg,每日2次;对于特别容易出现头痛的患者,可采用较低起始剂量5 mg,每日2次。