

## $\beta_2$ 受体激动剂及其在哮喘治疗中的应用

卜晓凡, 赵京\*

(首都儿科研究所附属儿童医院 哮喘与教育防治中心, 北京 100020)

**【摘要】** 支气管扩张剂是治疗呼吸系统疾病的常见平喘药物, 在其治疗中占有极其重要的地位。其中  $\beta_2$  受体激动剂是目前临床应用最广、种类最多的支气管扩张剂, 且已成为治疗支气管哮喘的一线药物。本文对  $\beta_2$  受体激动剂的作用机制、种类及临床应用、给药方式进行阐述。

**【关键词】**  $\beta_2$  受体激动剂; 作用机制; 支气管哮喘

**【中图分类号】** R971.93; R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)06-0012-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.004

## $\beta_2$ adrenoceptor agonist and its application in asthma

BU Xiao-fan, ZHAO Jing\*

(Center of Asthma Prevention and Education and Lung Function, Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China)

**【Abstract】** Bronchodilator is a common antiasthmatic drugs and plays an extremely important role in the treatment of respiratory diseases. Among them, the  $\beta_2$  adrenoceptor agonists are currently the most widely used bronchodilator and with the most species, and has become the first-line treatment drug of bronchial asthma. This article describes the mechanism, types, clinical application, and drug delivery of  $\beta_2$  adrenoceptor agonists.

**【Key words】**  $\beta_2$  adrenoceptor agonist; mechanism of action; asthma

肾上腺素是第1个支气管扩张剂, 现在  $\beta_2$  肾上腺素能受体激动剂 (简称  $\beta_2$  受体激动剂) 是临床最常用的支气管舒张剂, 已成为治疗支气管哮喘的一线药物。

### 1 $\beta_2$ 受体激动剂的作用机制

$\beta$  肾上腺素能受体是细胞膜的镶嵌蛋白, 属于 G 蛋白偶联受体, 是研究最广泛的一类受体。已知  $\beta$  肾上腺素受体有 3 个亚类即  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ , 他们在肺内的分布和功能均不同。 $\beta_2$  肾上腺素受体广泛分布于支气管平滑肌、纤毛上皮细胞、杯状细胞、肥大细胞和肺泡上皮 II 型细胞的表面<sup>[1]</sup>。 $\beta_2$  受体激动剂结合受体后是通过多种途径发挥药理作用。

$\beta_2$  受体激动剂通过选择性地结合细胞表面的

$\beta_2$  肾上腺素受体, 通过 G 蛋白耦联传递信息, 激活腺苷酸环化酶, 该酶将三磷酸腺苷 (ATP) 转变成 3', 5'-环磷酸腺苷 (cAMP) 使平滑肌细胞内 cAMP 增高。cAMP 作为第二信使, 激活蛋白磷酸酶, 使底物磷酸化, 使细胞内游离钙减少, 从而舒张气道平滑肌, 达到支气管舒张效应。但这些作用只出现于应用相对较高剂量的  $\beta_2$  受体激动剂的情况下。研究显示, 当  $\beta_2$  受体激动剂浓度很低时, 并不引起 cAMP 升高, 只开放钾离子通道直接使平滑肌舒张,  $\beta_2$  受体激动剂的直接舒张平滑肌的作用是其支气管舒张作用的主要机制<sup>[2]</sup>。

$\beta_2$  受体激动剂除了扩张支气管的主要作用外, 还有其他的机制在哮喘治疗中起作用。大量肾上腺素受体广泛分布于支气管内肥大细胞上,  $\beta_2$  受体激动剂通过刺激这些  $\beta_2$  肾上腺素受体而产生很强的

[收稿日期] 2018-02-26

[作者简介] 卜晓凡, 女, 住院医师; 研究方向: 儿科; Tel: 18501659342; E-mail: buxiaofan001@163.com

[通讯作者] \*赵京, 女, 主任医师; 研究方向: 儿童哮喘及变态反应性疾病; Tel: (010)85695568; E-mail: janezhao0607@163.com

肥大细胞膜保护作用, 抑制肥大细胞脱颗粒、减少组胺和白三烯等炎症递质释放, 从而减轻气道黏膜充血水肿、缓解气道痉挛<sup>[3]</sup>。随着新型  $\beta_2$  受体激动剂的不断涌现, 进一步证实了  $\beta_2$  受体激动剂的肥大细胞膜保护作用是其产生支气管扩张效应的主要药理机制之一。有研究显示, 特布他林的肥大细胞膜稳定作用大于沙丁胺醇; 长效  $\beta_2$  受体激动剂的肥大细胞膜稳定作用更为明显<sup>[1]</sup>。

此外,  $\beta_2$  受体激动剂可以通过激活毛细血管后静脉上  $\beta_2$  肾上腺素受体, 降低气道中液体的渗出; 还具有增加气道的黏液纤毛清除能力及明显的黏液清除作用, 保持气道功能的完整性; 同时还能刺激气道内副交感神经突触上的  $\beta_2$  受体抑制气道内的胆碱能神经介质的传递<sup>[4]</sup>。

## 2 $\beta_2$ 受体激动剂的种类及临床应用

$\beta_2$  受体激动剂是治疗哮喘发作首选药物。根据作用起效时间分为速效及缓效, 根据作用持续时间分为短效及长效, 所以每种  $\beta_2$  受体激动剂至少具有这两种特性。 $\beta_2$  受体激动剂的不良反应有心悸、骨骼肌震颤、心律失常、低血钾等 (口服不良反应大, 而吸入者小)。速效的  $\beta_2$  受体激动剂应按需短期使用, 长期应用速效  $\beta_2$  受体激动剂 (包括吸入和口服) 可造成  $\beta_2$  受体功能下调, 药物疗效下降, 停药一段时间后可恢复。

### 2.1 速效 $\beta_2$ 受体激动剂

目前最有效、临床应用最广泛的支气管舒张剂, 吸入性速效  $\beta_2$  受体激动剂是治疗任何年龄儿童急性喘息发作的首要选择<sup>[4]</sup>。速效  $\beta_2$  受体激动剂 (SABA) 特点是起效迅速、维持时间短, 与吸入型糖皮质激素 (ICS) 具有协同作用, 主要应用于哮喘急性发作期的缓解, 按需间歇使用而不宜长期、单药使用。代表药物是沙丁胺醇和特布他林。沙丁胺醇常以吸入给药为主, 不良反应小, 吸入后 5 ~ 10min 起效, 作用最强时间在 1 ~ 1.5h, 作用维持时间为 3 ~ 4h; 口服 15 ~ 30min 起效, 作用维持时间为 3 ~ 4h<sup>[3]</sup>。为提高疗效, 减少不良反应, 联合抗胆碱能药物 (异丙托溴铵) 吸入治疗<sup>[5]</sup>, 两者联合 (可必特) 在治疗哮喘急性发作、毛细支气管炎及婴幼儿喘息、急性喉炎等时, 能起到良好的协同作用, 增强支气管弛张程度, 延长有效时间。特布他林以吸入给药方式为主, 作用维持时间相对较

长。吸入后 5 ~ 15min 起效, 作用最强时间约在 1h, 作用持续时间为 4 ~ 6h; 口服 30min 起效, 作用维持 6h 以上<sup>[3]</sup>。

### 2.2 长效 $\beta_2$ 受体激动剂

由于长效  $\beta_2$  受体激动剂分子结构中有较长的侧链, 作用维持时间长, 具有舒张支气管和协同抗炎的作用, 也可降低气道高反应性。有研究显示长效  $\beta_2$  受体激动剂 (LABA) 应用于 < 6 岁儿童是安全有效的<sup>[6]</sup>。此类药物在慢性持续性哮喘治疗中的地位已得到认可, 特别是 LABA 与 ICS 联合治疗持续性哮喘已列入类哮喘诊治指南。鉴于临床的有效性和安全性的考虑, 不应单独使用 LABA<sup>[7]</sup>。代表药物是福莫特罗和沙美特罗。福莫特罗属于速效和长效  $\beta_2$  受体激动剂。主要特点是起效迅速, 作用持续时间长, 支气管舒张效应呈剂量依赖性, 吸入福莫特罗后支气管舒张效应是沙丁胺醇的 10 倍以上<sup>[1]</sup>。吸入后约 2min 起效, 2h 达效应高峰, 可产生剂量依赖性的第一秒用力呼气容积 (FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量 (FVC) 和呼气峰流速 (PEF) 增加, 气道扩张作用可持续 12h 左右<sup>[8]</sup>。另一特点是具有较强的抗炎活性, 抑制气道血管通透性增高和抗原引起的炎症细胞在气道的浸润。沙美特罗属于长效  $\beta_2$  受体激动剂, 主要特点是起效缓慢, 作用时间长, 吸入后约 15 ~ 30min 起效, 维持时间约 12h。沙美特罗是沙丁胺醇的衍生物, 除了具有明显的支气管扩张作用外, 还具有明显的抗炎作用和降低血管通透性作用。动物实验证实, 沙美特罗具有一定的气道抗炎作用, 其抗炎作用是沙丁胺醇的 10 ~ 20 倍<sup>[8]</sup>。作用强度在一定范围内呈剂量依赖关系; 最大有效剂量为每次 50 $\mu$ g 次, 每日 2 次, 增加剂量并不能提高疗效, 而可能增加药物不良反应。

ICS 和 LABA 联合应用具有协同抗炎和平喘作用, 可获得相当于 (或优于) 加倍 ICS 剂量时的疗效<sup>[7]</sup>, 能够更好改善症状评分, 改善肺功能。目前研究认为  $\beta_2$  受体激动剂可以预激活激素受体, 增强其对激素的敏感性; 另一方面激素可以促进  $\beta_2$  受体基因的表达且增加敏感性受体的数量, 两类药物相辅相成, 从而可减少激素用量及不良反应, 并可增加患者用药的依从性, 尤其适用于中重度哮喘患者的长期治疗<sup>[3]</sup>。另外, 有研究表明长期单独应用长效  $\beta_2$  受体激动剂治疗可能与部分哮喘人群病

情加重并与病死率升高相关<sup>[3]</sup>。因此在哮喘治疗中要避免长期单独应用 $\beta_2$ 受体激动剂控制症状,尤其是中/重度持续性哮喘。虽然目前临床所用 $\beta_2$ 受体激动剂具有较强的受体选择性,但是过量或不恰当使用可能导致严重不良反应。使用时应注意避免不同剂型 $\beta_2$ 受体激动剂的联合使用,并且在持续高剂量吸入治疗时,需监测心电图和血清钾离子浓度<sup>[9]</sup>。

### 3 给药方式

目前 $\beta_2$ 受体激动剂治疗儿童呼吸道疾病常用给药方法有吸入、口服、静脉、透皮等,其中吸入治疗被世界卫生组织(WHO)和欧美推荐为哮喘等呼吸道疾病的首选疗法<sup>[10]</sup>。

#### 3.1 吸入给药

吸入给药作用于局部,起效迅速、刺激性小、药物负荷小、不良反应小,为安全有效的主要治疗方法。吸入性速效 $\beta_2$ 受体激动剂是目前最有效的哮喘缓解药物,是所有年龄急性哮喘的首选治疗药物<sup>[3]</sup>。吸入治疗方法包括压力定量气雾剂(pMDI)、干粉吸入剂(DPI)和雾化溶液。

哮喘急性发作,用空气压缩泵或pMDI加储物罐吸入速效 $\beta_2$ 受体激动剂,可以快速缓解气道平滑肌痉挛。吸入后5min左右见效,疗效持续时间为3~4h,首次吸入时产生的肺功能改变最大,再次雾化吸入有累加作用。雾化治疗对患者主动配合程度的要求低、药物微粒在气道的分布更佳,比气雾剂疗效更好<sup>[11]</sup>。对于重症发作的哮喘,可采用氧气驱动进行雾化,既可提高疗效,又能保证氧供,氧流量应该达到6~8 L·min<sup>-1</sup>。第1小时可每20min吸入1次,连用3次,以后根据病情每1~4h可重复吸入。

pMDI加储物罐(例如沙丁胺醇气雾剂)可在哮喘发作时按需使用,可以2揿吸入型SABA(200 $\mu$ g沙丁胺醇或等效剂量的其他药物)起始,通过储雾罐给药时一次1揿,共2揿(根据患儿的年龄决定是否使用面罩);轻至中度发作,必要时第1小时可每20min一次,每次4~10揿,1h后根据病情重复使用<sup>[12]</sup>,临床疗效与雾化吸入治疗相似。也可作为运动性哮喘的预防药物,但不应作为控制用药,长期单一使用。如需要长期规则使用,则表明哮喘未能很好控制,一般需要进一步检查,

而不能仅增加 $\beta_2$ 激动剂剂量,应找出是否有其他因素,如不断地接触变应原、气道抗炎药物治疗量不足、选择药物剂型不适当、吸入技术掌握不佳或伴有变应性鼻炎等情况,应针对以上情况,调整治疗方案。

目前临床上常使用的干粉吸入剂主要有两种,信必可(布地奈德/福莫特罗),剂量规格有80/4.5和160/4.5 $\mu$ g两种,12岁及以上患者使用时每日2次、每次1~2吸。研究显示布地奈德/福莫特罗可减少哮喘的急性发作次数<sup>[6]</sup>。由于起效迅速,适用于学龄儿童急性和持续性哮喘的治疗及运动性哮喘的预防,可重复给药<sup>[3]</sup>。在治疗期间,若患者症状加重,可直接提高吸入量而不需另外加用SABA或ICS。另一种舒利迭(沙美特罗/氟替卡松),剂量规格主要有100/50和250/50 $\mu$ g两种,12岁及以上患者使用时每日2次、每次1吸。主要用于学龄期儿童持续哮喘的控制治疗和运动性哮喘的预防<sup>[3]</sup>。由于该药起效慢,不作为哮喘急性发作的缓解治疗药物。用药期间,如果患者出现哮喘急性症状,可按需使用短效 $\beta_2$ 受体激动剂(SABA)作为应急治疗药物。

#### 3.2 非吸入给药

对于哮喘发作期的患儿,除了吸入速效 $\beta_2$ 受体激动剂治疗外,为持续缓解气道平滑肌痉挛,减轻哮喘发作症状和减少夜间症状可选用 $\beta_2$ 受体激动剂的透皮贴剂或口服药物,但应注意药物剂量和用药间隔时间。

透皮贴剂:给药的药物经皮肤吸收,全身不良反应小,且每天只需贴敷1次,效果可维持24h,可用于轻中度喘息患儿,如妥洛特罗贴<sup>[13]</sup>。妥洛特罗贴在药理作用上属于SABA,制成透皮贴剂后药物通过相对稳定的速度缓慢释放,可达到长效作用的效果。舒张支气管平滑肌作用强而持久,对心脏的兴奋作用较弱,具有一定抗过敏、促进支气管纤毛运动和止咳祛痰作用,可有效用于缓解多种原因所致的呼吸道阻塞性症状<sup>[14]</sup>。

口服给药:硫酸特布他林(博利康尼,2.5mg),每次20~50 $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>,每日3次(短效)。以下3种均为中长效,适用于控制夜间咳嗽症状:盐酸丙卡特罗(美普清)口服15~30min起效,维持8~10h,还具有一定抗过敏作用。<6岁:1.25 $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>,每日1~2次;≥6岁:25 $\mu$ g

或 5mL, 每日 2 次; 沙丁胺醇缓释剂 (爱纳灵, 4mg), 4 ~ 12 岁 4mg, 每日 2 次; 特布他林前体 (帮备)  $1\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 每片 10mg, 2 ~ 6 岁儿童 5mL; 6 ~ 12 岁 10mL, 每晚 1 次。但由于其潜在的心血管刺激、焦虑、骨骼肌震颤等不良反应, 一般不主张长期使用<sup>[7]</sup>。

静脉给药: 对持续雾化吸入无效或无法雾化吸入的严重哮喘发作者可考虑静脉注射  $\beta_2$  受体激动剂, 可用沙丁胺醇 (舒喘灵) 静脉注射, 学龄儿童剂量为每次  $5\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 如病情十分严重, 亦可将舒喘灵 2mg 加入 10% 葡萄糖溶液 250mL 内静脉滴注, 速度为  $1\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 即速率保持在  $8\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$  左右, 静脉滴注 20 ~ 30min, 起效时间约为 20 ~ 30 min, 严密观察病情, 使用心电监测系统, 若病情好转静点速度可减慢, 维持时间在 4 ~ 6h, 故 6 ~ 8h 可重复用药。对学龄前儿童舒喘灵剂量应减半。一般情况下尽量不采用静脉滴注  $\beta_2$  受体激动剂。

#### 【参考文献】

- [1] Cazzola M, Page C P, Calzetta L, et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators[J]. Pharmacological Reviews, 2012, 64(3):450-504.
- [2] Kolinski M, Plazinska A, Jozwiak K. Recent progress in understanding of structure, ligand interactions and the mechanism of activation of the  $\beta_2$  adrenergic receptor[J]. Curr Med Chem, 2012, 19(8):1155-1163.
- [3] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 支气管舒张剂在儿童呼吸道常见疾病中应用的专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2015, (4):373-379.
- [4] 俞善昌, 盛锦云, 陈育智. 复方异丙托溴铵雾化吸入在儿童急性喘息性疾病中的应用[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(3):258-261.
- [5] Watanasomsiri A, Phipatanakul W. Comparison of nebulized ipratropium bromide with salbutamol vs salbutamol alone in acute asthma exacerbation in children[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006, 96(5):701-706.
- [6] Bisgaard H, Le Roux P, Bj  rmer D, et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma[J]. Chest, 2006, 130(6):1733-1743.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3):167-181.
- [8] 吴培培, 胡杰贵.  $\beta_2$  受体激动剂在呼吸系统疾病中的应用[J]. 临床肺科杂志, 2010(7):993-995.
- [9] Carroll CL, Coro M, Cowl A, et al. Transient occult cardiotoxicity in children receiving continuous beta-agonist therapy [J]. World J Pediatr, 2014, 10(4):324-329.
- [10] 舒宏, 崔一民, 侯曙光. 肺部吸入给药制剂及临床应用[J]. 临床药物治疗志, 2014(2):18-24.
- [11] 洪建国, 陈强, 陈志敏, 等. 儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(4):265-269.
- [12] The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2018 [EB/OL]. (2018-02-21) [2018-02-26]. <http://www.ginasthma.org/gina-reports/>.
- [13] 洪建国, 李臻. 透皮吸收型  $\beta_2$  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(2):106-108.
- [14] Kume H, Kondo M, Ito Y, et al. Effects of sustained-release tulobuterol on asthma control and beta-adrenoceptor function[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2002, 29(12):1076-1083.