

间,改善分娩结局及肺功能,且不增加不良反应,安全有效。但是治疗期间需密切监测血糖、心率、血压、胎心、电解质及心电图等,以防发生严重不良事件。

参考文献:

- [1] MELLER C H, CARDUCCI M E, CERIANI CERNADAS J M, et al. Preterm premature rupture of membranes [J]. Arch Argent Pediatr, 2018, 116(4): e575-e581.
- [2] TCHIRIKOV M, SCHLABRITZ-LOUTSEVITCH N, MAHER J, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome [J]. J Perinat Med, 2018, 46(5): 465-488.
- [3] 孙雅琳. 未足月胎膜早破的危险因素及妊娠结局分析[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(3): 105-108.
- [4] 张美. 盐酸利托君联合硫酸镁治疗未足月早产胎膜早破的临床疗效及对炎症因子水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(5): 807-809.
- [5] 徐叶红, 李清红, 李亚妮, 等. 单胎妊娠早产胎膜早破呼吸窘迫综合征的危险因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(7): 1297-1300.
- [6] 秦膏阳, 余加林. 某儿童医院 2012-2017 年极低/超低出生体质量儿败血症病原学及危险因素分析[J]. 儿科药理学杂志, 2021, 27(2): 14-17.
- [7] SCHMITZ T, DORET-DION M, SENTILHES L, et al. Neonatal outcomes for women at risk of preterm delivery given half dose versus full dose of antenatal betamethasone: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial [J]. Lancet, 2022, 400(10352): 592-604.
- [8] 李芳. 盐酸利托君联合硫酸镁治疗胎膜早破型先兆早产的效果探讨[J]. 当代医药论丛, 2021, 19(7): 109-110.
- [9] 中华医学会. 临床诊疗指南·妇产科学分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007.
- [10] 王子莲, 胡明晶. 妊娠期糖皮质激素的合理应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(6): 416-417.
- [11] 田文纯. 早产胎膜早破硫酸镁联合盐酸利托君的治疗效果分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017(S2): 446.
- [12] 曾晓艳, 常艳艳. 胎膜早破危险因素及妊娠结局的临床回顾性分析[J/OL]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2018, 18(69): 68-72.
- [13] 王娟, 郑素梅, 李世丹, 等. 足月胎膜早破早期干预对妊娠结局的影响[J]. 大医生, 2020, 5(11): 63-65.
- [14] 邢小芬, 韩云志, 尹红亚, 等. 盐酸利托君与硫酸镁联合治疗早产胎膜早破的临床疗效分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 276(12): 69-71.
- [15] LORTHE E. Epidemiology, risk factors and child prognosis: CNGOF preterm premature rupture of membranes guidelines [J]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2018, 46(12): 1004-1021.
- [16] 李哲. 胎膜早破致早产发生的危险因素及对母儿的影响分析[J/OL]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(7): 75-76.
- [17] 胡岩, 高广华, 黄菊枫, 等. 胎膜早破早产儿 B 族链球菌感染的发生率及转归[J]. 儿科药理学杂志, 2021, 27(1): 11-14.
- [18] 陈晓芳. 产前发热 114 例临床诊断和治疗分析[J/OL]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 11(2): 35-36.
- [19] O'BRIEN J M, SANTOLAYA J L, PALOMARES K, et al. Association of histological chorioamnionitis and magnesium sulfate treatment in singleton and dichorionic twin pregnancies with preterm premature rupture of membranes: preliminary observations [J]. J Perinat Med, 2018, 46(8): 839-844.
- [20] 张美. 盐酸利托君联合硫酸镁治疗未足月早产胎膜早破的临床疗效及对炎症因子水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(5): 807-809.
- [21] LI W, ZHAO X, LI S, et al. Upregulation of TNF- α and IL-6 induces preterm premature rupture of membranes by activation of ADAMTS-9 in embryonic membrane cells [J]. Life Sci, 2020, 1(260): 1182-1187.
- [22] 孙红霞. 未足月胎膜早破应用盐酸利托君+硫酸镁治疗的效果[J/OL]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 14(4): 96-97.
- [23] 黄柏枝, 麦润婵. 产前应用倍他米松或地塞米松对早产儿神经发育的影响研究[J]. 中国医药导报, 2012, 9(31): 84-86.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2023-02-14 修回日期:2023-02-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.03.012

· 论著 ·

左沙丁胺醇在联合雾化吸入中的稳定性研究

刘倩, 王琛, 孙楠, 白应德, 任艳丽 (郑州大学第三附属医院, 郑州 450052)

[摘要] 目的: 建立一种用新型键合纤维素手性固定相拆分沙丁胺醇对映异构体的高效液相色谱法, 并研究联合超声雾化过程中左沙丁胺醇(*R*-沙丁胺醇)的稳定性。**方法:** 使用 Chiralpak IC(250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m) 手性色谱柱, 流动相为正己烷-异丙醇(80:20, V/V, 0.1% 二乙胺), 流速 0.8 mL/min, 柱温 25 $^{\circ}$ C, 检测波长 226 nm 拆分沙丁胺醇对映体。布地奈德-*R*-沙丁胺醇联合超声雾化 30 min 后, 制备样品溶液, 判断 *R*-沙丁胺醇超声雾化中稳定性。**结果:** 沙丁胺醇在新型键合纤维素手性固定相上能够完全分离, 分离度为 2.12, 先流出物为 *R*-沙丁胺醇。对比联合雾化后和刚拆封 *R*-沙丁胺醇吸入溶液色谱图, 峰型及峰面积变化不大, 说明联合雾化中 *R*-沙丁胺醇稳定性较好。**结论:** 本方法可方便地实现沙丁胺醇对映体的分离, 与布地奈德联合雾化 30 min, *R*-沙丁胺醇稳定性较好。

[关键词] 手性拆分; 高效液相色谱法; 雾化吸入; *R*-沙丁胺醇

[中图分类号] R917

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)03-0046-05

作者简介: 刘倩 (1989.05-), 女, 硕士, 主要从事医院药学研究, E-mail: liuqianbw@163.com。

通信作者: 任艳丽 (1965.11-), 女, 教授, 主任药师, 主要从事医院药学研究, E-mail: 13333828059@163.com。

Stability Analysis of Levosalbutamol during Atomization Inhalation

Liu Qian, Wang Chen, Sun Nan, Bai Yingde, Ren Yanli (Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] Objective: To develop the high performance liquid chromatography method for the chiral separating enantiomers of salbutamol, and to explore the stability of levosalbutamol (*R*-salbutamol) during atomization inhalation. **Method:** Salbutamol enantiomers were separated by Chiralpak IC (250 mm×4.6 mm, 5 μm) at 25 °C and the mobile phase used was hexane-isopropanol (80 : 20, V/V, 0.1% diethylamine) at a flow rate of 0.8 mL/min, the detection wavelength was 226 nm. Budesonide and *R*-salbutamol were atomized for 30 min, then the sample solution was prepared to explore the stability of *R*-salbutamol. **Results:** Salbutamol enantiomers was separated completely and the resolution was 2.12. The first effluent was *R*-salbutamol. Compared with the chromatograms of *R*-salbutamol inhalation solution after combined atomization and just unwrapped, the peak type and peak area did not change much, indicating that *R*-salbutamol was stable in combined atomization. **Conclusion:** The method allows easy separation of the enantiomers of salbutamol and good stability of *R*-salbutamol when nebulized for 30 min in combination with budesonide.

[Keywords] chiral separation; high performance liquid chromatography; atomization inhalation; *R*-salbutamol

目前国内上市的硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液多为消旋沙丁胺醇,化学结构式见图 1,其中左旋体(*R*-沙丁胺醇)和右旋体(*S*-沙丁胺醇)各占 50%^[1-2]。有研究表明,起支气管扩张作用的是 *R*-沙丁胺醇,*R*-沙丁胺醇与消旋沙丁胺醇支气管扩张作用相当,同时 *R*-沙丁胺醇迅速起作用后,代谢较快,不良反应更少^[3],治疗指数更高^[4-5]。而 *S*-沙丁胺醇与 β 受体结合后会导致头晕、心悸等不良反应^[6]。患者因病情经常需要布地奈德和沙丁胺醇联合雾化^[7-9],*R*-沙丁胺醇上市后,临床常代替沙丁胺醇使用,但是因 *R*-沙丁胺醇受光照、空气等影响,极易外消旋化为消旋沙丁胺醇,导致药效下降,不良反应增加,目前 *R*-沙丁胺醇雾化吸入溶液与其他药物联合雾化用药的稳定性研究较少,本研究通过新型纤维素固定相手性拆分沙丁胺醇,确定最优拆分条件,并通过布地奈德-*R*-沙丁胺醇联合超声雾化 30 min 后,提取 *R*-沙丁胺醇,判断 *R*-沙丁胺醇超声雾化中外消旋化程度,旨在考察联合雾化中 *R*-沙丁胺醇的稳定性即外消旋化程度。

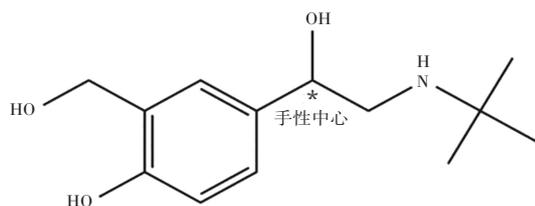


图 1 沙丁胺醇的结构式

1 仪器与试剂

Agilent HP 1200 高效液相色谱仪 (Agilent, 美国); Chiralpak IC 手性色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm, 日本大赛璐公司); 压缩式雾化器 NE-C28P (欧姆龙); 正己烷、异丙醇和无水乙醇均为色谱纯 (天津市科密欧化学试剂有限公司); 二乙胺 (DEA) 为分析纯 (天津市科密欧化学试剂有限公司); 硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液 (浙江福瑞喜药业有限公司, 规格 2.5 mL : 5 mg, 批号 22070506); 盐酸左沙丁胺醇雾化吸入溶液 (健康元药业股份有限公司, 规格 3 mL : 0.31 mg, 批号 22050102); 吸入用布地奈德混悬液 (阿斯利康贸易有限公司, 规格 2 mL : 1 mg, 批号 MAN 2021-04)。

2 方法

2.1 样品溶液的制备与测定

所有实验用溶液均临用临配, 药物均需使用前拆除外包装, 减少光照影响。

2.1.1 沙丁胺醇样品溶液配制 精密量取硫酸沙丁胺醇雾化吸入溶液 0.1 mg (以沙丁胺醇计), 置于 5 mL 容量瓶中, 用乙醇溶解并定容, 摇匀制得样品溶液浓度为 0.02 mg/mL。

2.1.2 *R*-沙丁胺醇样品溶液配制 精密量取盐酸左沙丁胺醇雾化吸入溶液 0.1 mg (以 *R*-沙丁胺醇计), 置于 5 mL 容量瓶中, 用乙醇溶解并定容, 摇匀制得样品溶液浓度为 0.02 mg/mL。

2.1.3 构型确定实验溶液配制 分别精密量取盐酸左沙丁胺醇雾化吸入溶液 0.1 mg (以 *R*-沙丁胺醇计), 加入到 0.1 mg 沙丁胺醇样品溶液中, 置于 5 mL 容量瓶中, 用乙醇溶解并定容, 摇匀制得实验溶液浓度为 *R*-沙丁胺醇 0.02 mg/mL, 沙丁胺醇 0.02 mg/mL。

2.1.4 稳定性实验溶液配制 取吸入用布地奈德混悬液 2 mg (4 mL) 和盐酸左沙丁胺醇雾化吸入溶液 0.62 mg (6 mL) 加入雾化杯中, 雾化 30 min, 精密量取混悬液 1.61 mL (含 *R*-沙丁胺醇 0.1 mg), 置于 5 mL 容量瓶中, 用乙醇溶解并定容, 摇匀制得实验溶液浓度为 0.02 mg/mL。

2.2 色谱条件

手性色谱柱为 Chiralpak IC (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以正己烷为基础溶剂, 异丙醇为流动相改性剂, 因沙丁胺醇为碱性药物, 所以考察碱性添加剂二乙胺 (DEA) 对拆分的影响; 流速 0.8 mL/min; 柱温 25 °C; 检测波长 226 nm; 所用实验溶液经过 0.2 μm 有机相微孔滤膜过滤后, 10 μL 进样。对拆分影响较多的色谱条件有流动相比比例、碱性添加剂浓度、流速、柱温等。通过改变这些因素, 研究其对对映体拆分的影响, 得到最优拆分条件。

2.3 构型确定和稳定性研究

相同色谱条件下, 化合物的出峰时间一致, 且消旋体

的两个对映异构体出峰前后不会发生变化。消旋沙丁胺醇中 *R*-沙丁胺醇和 *S*-沙丁胺醇各占 50%, 其峰面积大致相同, 加入 *R*-沙丁胺醇后, 明显增大、增高的峰则为 *R*-沙丁胺醇, 同时对比 *R*-沙丁胺醇色谱图的保留时间、峰面积以及出峰位置可得出相同结论即增高的峰型和 *R*-沙丁胺醇峰的保留时间一致, 可以确定消旋沙丁胺醇中先后出峰的对映体构型。

通过对比临用临配 *R*-沙丁胺醇色谱图与联合雾化 30 min 后 *R*-沙丁胺醇的色谱图的保留时间、峰面积, 来研究联合雾化中 *R*-沙丁胺醇的稳定性。因为 *R*-沙丁胺醇在生产运输过程中, 外消旋化不能完全避免, 因此即使临用临配也有 *S*-沙丁胺醇的存在, 若联合雾化过程中, 发生外消旋化, 根据保留时间确定的 *S*-沙丁胺醇的峰面积则会明显增加。如若联合雾化中较少药品外消旋化, 则峰面积变化不大。

3 结果

3.1 流动相中异丙醇含量对对映体拆分的影响

在正相色谱中, 不同比例的极性流动相会影响样品分子与固定相的相互作用, 从而影响分离度。因此, 在流速为 0.8 mL/min, 柱温为 25 °C 的条件下, 以正己烷为基础溶剂, 改变异丙醇的比例, 考察其对沙丁胺醇对映体拆分的影响。拆分结果见表 1。随着异丙醇比例的减少, 出峰时间延长, 分离度增加。沙丁胺醇对映体在正己烷-异丙醇 (80 : 20, V/V, 0.1% DEA) 及正己烷-异丙醇 (90 : 10, V/V, 0.1% DEA) 的条件下分离较好 ($R_s > 1.5$), 但是在正己烷-异丙醇 (90 : 10, V/V, 0.1% DEA) 的条件下出峰时间较长, 需要较多的流动相, 因此确定正己烷-异丙醇 (80 : 20, V/V, 0.1% DEA) 作为拆分流动相。

表 1 流动相中异丙醇含量对沙丁胺醇对映体拆分的影响

流动相	t_{R1}/min	t_{R2}/min	分离度
60 : 40 : 0.1	5.44	5.86	0.69
70 : 30 : 0.1	6.63	7.45	1.28
80 : 20 : 0.1	10.21	12.28	2.12
90 : 10 : 0.1	31.45	41.69	3.30

注: 流动相 (V : V : V) 为正己烷 : 异丙醇 : 0.1% DEA

3.2 DEA 浓度对对映体拆分的影响

在流动相中增加碱性添加剂, 竞争样品分子与固定相的结合, 加快洗脱, 并且影响分离度; 但碱性添加剂同样影响色谱柱的正常使用时间, 因此在保证分离度的前提下, 要选择比例较小的碱性添加剂。在柱温为 25 °C, 流速为 0.8 mL/min, 正己烷-异丙醇 (80 : 20, V/V) 的条件下, 配制不同百分比含量的碱性添加剂 (0.1% ~ 0.3%, 本实验选用的添加剂为 DEA)。考察 DEA 浓度对对映体出峰时间与分离度的影响, 实验结果见表 2。不同比例的 DEA 对保留时间的影响不是很明显, 分离度随着 DEA 浓度的增加而降低, 不同 DEA 浓度下, 对映体均分离较好 ($R_s > 1.5$)。为避免高浓度 DEA 对色谱柱的影响, 确定 DEA 浓度为 0.1%。

表 2 DEA 浓度对沙丁胺醇对映体拆分的影响

流动相	t_{R1}/min	t_{R2}/min	分离度
80 : 20 : 0.1	10.21	12.28	2.12
80 : 20 : 0.2	10.13	12.25	1.93
80 : 20 : 0.3	10.10	12.19	1.86

3.3 柱温对沙丁胺醇对映体拆分的影响

对于液相色谱来说, 柱温升高可加快分离过程, 相反, 当柱温低时, 分离度可能提高, 但分离过程时间会加长, 为确定最优的分离条件, 在流速为 0.8 mL/min, 正己烷-异丙醇 (80 : 20, V/V, 0.1% DEA) 的条件下, 改变柱温, 考察对映体出峰时间与分离度, 拆分结果见表 3。不同柱温条件下, 对映体均分离较好 ($R_s > 1.5$), 随着柱温增加保留时间略减少, 且分离度略有增加, 变化不是很明显, 25 °C 接近室温, 操作起来更方便, 所以选择 25 °C 为实验温度。

表 3 柱温对沙丁胺醇对映体拆分的影响

柱温/°C	t_{R1}/min	t_{R2}/min	分离度
15	11.01	13.44	2.13
20	10.65	12.95	2.13
25	10.21	12.28	2.12
30	10.14	12.16	2.19
35	10.16	12.14	2.19

3.4 流速对分离的影响

流速过快会导致分离不充分, 分离度降低, 流速过慢会延长分离时间, 影响分离效率, 为确定最优分离条件, 在正己烷-异丙醇 (80 : 20, V/V, 0.1% DEA), 柱温 25 °C 的条件下, 改变流速, 考察对对映体出峰时间与分离度的影响。拆分结果见表 4。在各种流速下, 对映体均可得到较好的分离, 随着流速增加分离度较少, 出峰时间减少, 出峰时间较少时与溶剂峰有重合的现象, 所以选择 0.8 mL/min 为实验流速。

表 4 流速对沙丁胺醇对映体拆分的影响

流速/(mL/min)	t_{R1}/min	t_{R2}/min	分离度
0.4	20.20	24.22	2.23
0.6	13.57	16.31	2.20
0.8	10.21	12.28	2.12
1.0	8.16	9.83	2.02
1.2	6.81	8.18	2.00

综上所述, 最终确定沙丁胺醇对映体的最佳拆分条件为, 流动相为正己烷-异丙醇 (80 : 20, 0.1% DEA), 紫外检测波长为 226 nm, 流速为 0.8 mL/min, 柱温为 25 °C。在最佳分离条件下, *R*-沙丁胺醇和 *S*-沙丁胺醇得到较好分离, 见图 2。

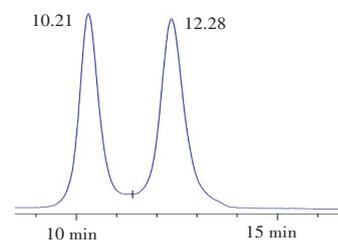


图 2 沙丁胺醇的拆分色谱图

3.5 构型确定

按照“2.1”项下临床配原则,将 *R*-沙丁胺醇样品溶液进样。另将 *R*-沙丁胺醇加入到消旋沙丁胺醇中,处理后得到实验溶液进样。在流动相为正己烷-异丙醇(80:20,0.1% DEA),紫外检测波长为 226 nm,流速为 0.8 mL/min,柱温为 25 °C 的条件下,拆分色谱图见图 3~4。相同色谱条件下,化合物的出峰时间一致,且消旋体的两个对映异构体出峰前后不会发生变化,由图 3 可以看出,对映体中出峰时间在 10.23 min 的流出物为 *R*-沙丁胺醇;沙丁胺醇样品溶液中加入 *R*-沙丁胺醇后,第一个峰峰面积明显增大、峰高增加,再次验证出峰时间在 10.23 min 的流出物的峰即第一个峰为 *R*-沙丁胺醇的峰,即先流出物为 *R*-沙丁胺醇(图 4),后面的小峰为 *S*-沙丁胺醇,而图 3 *R*-沙丁胺醇样品溶液后面也有一个小峰,应为生产运输储存过程中 *R*-沙丁胺醇外消旋化的 *S*-沙丁胺醇。

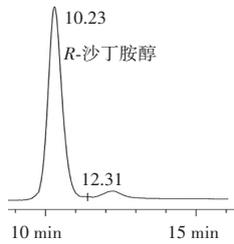


图 3 *R*-沙丁胺醇样品

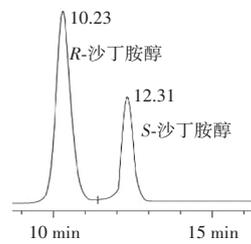


图 4 沙丁胺醇加 *R*-沙丁胺醇

3.6 稳定性研究

将“2.1”中 *R*-沙丁胺醇的样品溶液,进样。吸入用布地奈德混悬液和盐酸 *R*-沙丁胺醇联合超声雾化 30 min 后,按照“实验方法”处理,进样。得到样品溶液以及联合雾化后 *R*-沙丁胺醇溶液的色谱图见图 5~6,色谱数据见表 6。对比图 5 和图 6 可以看出,联合雾化 30 min 后,*S*-沙丁胺醇的峰型变化不明显,表 6 中 A1 为 *R*-沙丁胺醇的峰面积,A2 为 *S*-沙丁胺醇的峰面积,综合图 5、图 6 和表 6 的拆分色谱数据,可以看出联合雾化后 *R*-沙丁胺醇与刚拆封的 *R*-沙丁胺醇峰面积变化不大。确定此雾化 30 min 期间 *R*-沙丁胺醇外消旋化较少,稳定性较好。说明 *R*-沙丁胺醇可与吸入用布地奈德混悬液进行短时间联合雾化。

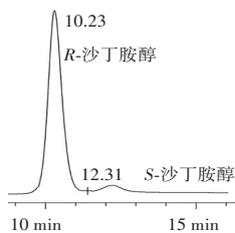


图 5 *R*-沙丁胺醇样品

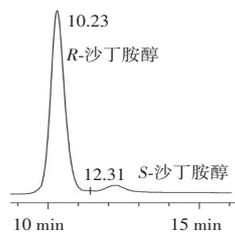


图 6 联合雾化实验溶液

表 6 样品溶液及联合雾化实验溶液拆分色谱数据

项目	流动相	保留时间/min		峰面积/mAu		分离度
		t_{R1}	t_{R2}	A1	A2	
样品溶液	80:20:0.1	10.23	12.31	2 265	157	2.00
实验溶液	80:20:0.1	10.23	12.31	2 260	172	2.00

4 讨论

本研究通过新型纤维素固定相手性拆分沙丁胺醇,根据联合雾化 30 min 后 *R*-沙丁胺醇的外消旋化程度,研究雾化吸入过程中 *R*-沙丁胺醇的稳定性。结果显示采用 Chiralpak IC 手性柱在正相条件下可拆分沙丁胺醇对映体,其最佳分离条件为正己烷-异丙醇(80:20, V/V, 0.1% DEA),流速 0.8 mL/min,柱温 25 °C,分离度为 2.12。本方法准确快速、操作简单、基线分离较好。本实验首次确定了在此分离条件下,先出峰的为 *R*-沙丁胺醇。实验表明,吸入用布地奈德混悬液和盐酸左沙丁胺醇联合超声雾化 30 min 后,*R*-沙丁胺醇稳定性较好,外消旋化较少。

手性药物各个对映体的理化性质相似,但是旋光性不同,同时由于机体对手性药物的选择性,可能导致不同对映体之间药效学、药动学和药物毒副作用的不同^[10-11]。手性药物的单一异构体药物的研究从未停止,目前上市很多,如左氧氟沙星、左氨氯地平、艾司奥美拉唑等,因单一异构体极易受环境影响外消旋化,单一异构体药物的研发、使用过程中,备受关注的就是外消旋化程度。

沙丁胺醇为手性药物,有一对对映异构体,是目前常用的治疗哮喘的速效的 β_2 受体激动剂,作用机制是选择性的作用于支气管平滑肌上的 β_2 受体,激活腺苷酸环化酶,促使 cAMP 的生成增多,细胞膜上游离 Ca^{2+} 的浓度降低,从而使平滑肌舒张产生支气管扩张作用^[12]。研究表明代谢此类化合物的 M 型转硫酶对 *R*-沙丁胺醇的亲合力约是 *S*-沙丁胺醇的 10 倍,导致 *R*-沙丁胺醇代谢较快,迅速起作用后,不良反应更少,而 *S*-沙丁胺醇与 β 受体结合后会导致头晕、心悸等不良反应。此外长期的研究表明,起支气管扩张作用的是 *R*-沙丁胺醇。

沙丁胺醇联合布地奈德雾化是临床常用的雾化疗法,*R*-沙丁胺醇上市后,临床常代替沙丁胺醇使用,如若分开雾化操作繁琐,需多次清洗雾化杯,患者依从性差。与其他药物联合雾化主要担心的是 *R*-沙丁胺醇外消旋化。本研究通过对消旋化沙丁胺醇进行手性拆分,并对拆分过程中影响较大的拆分条件(流动相、添加剂浓度、柱温以及流速等)进行考察,确定了最优拆分条件,在此基础上,通过对比盐酸左沙丁胺醇雾化吸入溶液刚拆封和联合雾化 30 min 后的色谱图,可得 *R*-沙丁胺醇短时间联合雾化稳定性较好,消旋化较少,可为今后临床雾化吸入联合用药提供参考。

参考文献:

- [1] BARNES P J. Molecular mechanisms of anti-asthma therapy [J]. Ann Med, 1995, 27(5): 531-534.
- [2] BARNES P J. Beta-adrenergic receptors and their regulation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(3): 838-836.
- [3] DRAZEN J M, ISRAEL E, BOUSHEY H A, et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma [J]. N Engl J Med, 1996, 335(12): 841-847.
- [4] 张雪梅. 左旋硫酸沙丁胺醇肺部吸入给药的制剂与药效与作用研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2013.

- [5] MADAN D, VIKASH K, KUMAR A, et al. Inhaled levosalbutamol versus inhaled salbutamol in acute exacerbation of asthma [J]. J Evid Based Med Healthc, 2019, 5(48): 3302-3306.
- [6] DONOHUE J F, HANANIA N A, CIUBOTARU R L, et al. Comparison of levalbuterol and racemic albuterol in hospitalized patients with acute asthma of COPD: a 2-week, multicenter, randomized, open-label study [J]. Clin Ther, 2008, 30(1): 898-1002.
- [7] GHARE A P. Comparative study of inhaled levosalbutamol and inhaled salbutamol in bronchial asthma [J]. IJSR, 2016, 5(6): 30-31.
- [8] 龙仕居. 硫酸沙丁胺醇联合布地奈德雾化吸入治疗哮喘急性发作的临床观察[J]. 中国药房, 2010, 21(44): 4165-4166.
- [9] 杨丽, 金英姬, 张亚明. 布地奈德联合沙丁胺醇治疗婴幼儿毛细支气管炎的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(20): 2817-2819.
- [10] 刘文强, 李莉. 手性药物及其中间体拆分方法的研究进展[J]. 药学学报, 2018, 53(1): 37-46.
- [11] 叶晓霞, 俞雄. HPLC 万古霉素手性柱和手性流动相添加剂分离酮洛芬对映体[J]. 药学学报, 2003, 38(3): 211-214.
- [12] MIROSHNICHENKO A G, BULGAKOVA Y S, PERFILEV V Y, et al. Levosalbutamol as alternative to drugs on the basis of racemic salbutamol: review of the results of pre-clinical research [J]. Regul Mech Biosyst, 2017, 8(4): 583-595.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2022-08-01 修回日期:2023-08-30)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.03.013

· 综述 ·

儿童哮喘与睡眠呼吸障碍的相关性

陶明慧 综述, 丁玲, 彭东红 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2024)03-0050-04

Correlation between Childhood Asthma and Sleep-Disordered Breathing

Tao Minghui, Ding Ling, Peng Donghong (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

哮喘作为儿童常见的呼吸系统疾病之一,是一种以慢性气道炎症及气道高反应性为特征的异质性疾病。流行病学研究^[1-3]显示,1990-2010年我国儿童哮喘患病率为1.09%~3.02%,每10年约增加50%;各年龄组患病率均呈上升趋势^[4]。哮喘严重影响儿童的健康、学习和生活,给家庭和社会带来沉重的精神和经济负担。尽管目前有基于证据的评估和治疗指南,仍有>20%的儿童哮喘未达良好控制,可能与患儿家属依从性差、治疗不规范、对共患病诊治不足等有关^[5]。睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing, SDB)是指由于上气道部分或完全阻塞,干扰儿童正常通气及睡眠结构的一系列疾病,主要表现为打鼾、呼吸暂停、张口呼吸、睡眠不宁、日间困倦、注意力不集中等,临床按照严重程度可分为原发性打鼾(primary snoring, PS)和阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSAS)。国外统计显示,儿童PS发病率为1.5%~27.6%^[6],OSAS为1.2%~5.7%^[7];国内流行病学研究证实,学龄儿童PS患病率为12.0%^[8],中国香港地区儿童OSAS患病率为4.8%^[9]。多导睡眠呼吸监测是诊断OSAS的标准方法,指南推荐阻塞性呼吸暂停低通气指数(obstructive apnea/hypopnea index, OAHl)>1次/小时或呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)>5次/小时可诊断为OSAS^[10]。与成人不同,引起儿童SDB常见原因有扁桃体肥大和(或)腺样体肥大、变

应性鼻炎、鼻-鼻窦炎、鼻息肉及颅面发育异常等。哮喘和SDB分别是下气道和上气道的常见炎症性疾病,发病率都呈上升趋势。自Sobel G^[11]于1953年首次提出儿童SDB与哮喘有联系以来,探讨这两种疾病相关性的研究逐渐增多,但部分临床医师仍未对两种疾病共患引起足够的重视。本文将从流行病学、共有危险因素及病理生理等方面对哮喘与SDB的相关性进行综述,为控制不良的哮喘及严重SDB的诊疗提供参考。

1 流行病学

临床诊治过程中发现不少哮喘患儿合并SDB,哮喘控制不佳患儿中SDB发生率为59.6%^[12]。越来越多的学者致力于研究哮喘与SDB的患病率的相关性,证明二者互为危险因素。

1.1 哮喘是SDB的危险因素

不少研究表明哮喘是SDB的危险因素。Redline S等^[13]对399例2~18岁SDB患儿进行研究,用家庭多导睡眠监测评估SDB,根据AHI \geq 10(中度影响)或 $<$ 5(未受影响)分为SDB组和对照组,在调整肥胖和非裔美国种族后,结果显示哮喘儿童患SDB的风险比对照组高3.83倍。2021年我国一项Meta分析^[14]显示,哮喘儿童SDB的发病率是无哮喘儿