



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103393686 A

(43) 申请公布日 2013. 11. 20

(21) 申请号 201310311051. 1

(22) 申请日 2013. 07. 15

(71) 申请人 深圳奥萨医药有限公司

地址 518057 广东省深圳市南山区高新中一
道 16 号

(72) 发明人 张磊 白洁 徐欣 王滨燕
徐希平 陈平 王存芳 田敏卿

(51) Int. Cl.

A61K 31/519 (2006. 01)

A61P 1/16 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

噻唑烷二酮类药物与 5- 甲基四氢叶酸药物
组合物的新用途

(57) 摘要

本发明涉及含有药用剂量的噻唑烷二酮类
(TZDs) 降血糖药、药用剂量的 5- 甲基四氢叶酸
的药物组合物用于防治 TZDs 引起的药物性肝损
伤 ; 其中, TZDs 的优选药物及剂量为罗格列酮 1 ~
8mg、吡格列酮 7. 5 ~ 45mg, 5- 甲基四氢叶酸的优
选剂量为 1. 0 ~ 2. 4mg。本发明的优点是 : 在有效
降血糖的基础上, 该药物组合物能够预防、治疗或
缓解 TZDs 引发的肝损伤, 因此可以提高 TZDs 临床
应用的效益 / 风险比。

1. 药用剂量的噻唑烷二酮类降血糖药、药用剂量的 5- 甲基四氢叶酸所组成的药物组合物用于预防、治疗或延缓噻唑烷二酮类药物引起的肝损伤的用途。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于:所述的噻唑烷二酮类降血糖药包括已上市的罗格列酮、吡格列酮和待上市的法格列酮、达格列酮等。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,其特征在于:所述的噻唑烷二酮类降血糖药优选罗格列酮、吡格列酮中的一种,其中罗格列酮的优选含量为 1 ~ 8mg、吡格列酮的优选含量为 7.5 ~ 45mg。

4. 根据权利要求 1 所述的组合物,其特征在于:所述的 5- 甲基四氢叶酸含量为 0.1 ~ 5mg,优选 1.0 ~ 2.4mg。

5. 根据权利要求 1 所述的用途,其特征在于:所述的肝损伤作用主要表现为血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平的升高,但亦包括其它反映肝功能受损的检测指标异常。

噻唑烷二酮类药物与 5- 甲基四氢叶酸药物组合物的新用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药用剂量的噻唑烷二酮类降血糖药、5- 甲基四氢叶酸所组成的药物组合物用于防治噻唑烷二酮类药物肝损伤副作用的新用途。本发明属于医药领域。

背景技术

[0002] 糖尿病是一种常见的内分泌代谢性疾病,其特点是慢性高血糖伴随因胰岛素分泌不足和 / 或作用缺陷引起的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱。糖尿病已成为继心脑血管、癌症之后的人类第三大疾病。据调查,我国糖尿病患病率高达 9.7%,据此推算全国糖尿病患者约有 9240 万人【Yang W, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. N Engl J Med. 2010 ;362 :1090-1101】。另根据国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 统计,2010 年全球糖尿病患者已达 2.85 亿,估计到 2030 年全球将有近 5 亿人患糖尿病。由此,糖尿病药物治疗的有效性和安全性不仅具有临床意义,更具有重要的社会意义。

[0003] 糖尿病主要分为 I 型 (胰岛素依赖型) 和 II 型 (非胰岛素依赖型) 两种,后者约占糖尿病患者总数的 90% 以上。II 型糖尿病的主要病理生理学特征为胰岛 β 细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌减少 (或相对减少) 或胰岛素抵抗所导致的胰岛素在机体内调控葡萄糖能力的下降或两者共同存在【中华医学会糖尿病分会主编. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 版). 北京大学医学出版社,2011 年 9 月第 1 版】。通过改善胰岛素受体的敏感性可以增强胰岛素的作用,这是针对 II 型糖尿病的有效干预途径,因此,开发胰岛素增敏剂成为近年来的研究热点。目前抗糖尿病药物市场上,噻唑烷二酮类 (thiazolidinediones, TZDs) 药物属于胰岛素增敏剂的主要类型。

[0004] TZDs 药物一般具有 5- 苄基噻唑烷 -2,4- 二酮的基本结构,代表药物有罗格列酮 (Rosiglitazone)、吡格列酮 (Pioglitazone),在研药物尚有法格列酮 (Farglitazar, 葛兰素史克公司)、达格列酮 (Darglitazone, 日本武田制药公司) 等。该类药物可激活核过氧化物酶增殖体受体 (PPAR- γ),从转录水平上增强胰岛素的作用。PPAR- γ 在脂肪组织、骨骼肌和肝脏有较高的表达,它与 TZDs 结合后即被激活,构象发生改变,释放辅阻遏物,从而激活基因转录。通过这一机制,TZDs 显著改善 II 型糖尿病患者外周靶组织的胰岛素抵抗,增强对葡萄糖的摄取,从而降低空腹血糖和糖基化血红蛋白水平,并可抑制血浆胰岛素的反馈性升高。

[0005] 在临床应用中,人们逐渐发现 TZDs 对人体有较明显的肝脏毒性作用。例如,曲格列酮 (Trogliatone) 是世界上第一个用于临床治疗 II 型糖尿病的胰岛素增敏剂,于 1996 ~ 1997 年获准上市,但不久发现该药有肝脏毒性,并有死亡病例的报道,因此在 2000 年即停止销售。遭遇同样命运的还有环格列酮 (Ciglitazone) 和恩格列酮 (Englitazone),因受到包括肝毒性在内的严重不良反应的影响,二药也先后被淘汰或撤市。目前常用的 TZDs 仅有吡格列酮、罗格列酮两个,虽然尚未发现它们的严重肝毒性,但由于是同类药物,

二者仍有导致肝功能异常的不良反应,一般 ALT(丙氨酸氨基转移酶)高于正常 2.5 倍以上的患者禁用,1 ~ 2.5 倍者慎用。在治疗前及治疗第 1 年的每 1 ~ 2 个月要求检查肝功能,以后还要定期复查【孙敬芳,等. 胰岛素增敏剂的临床应用及研究进展. 中国药物应用与监测. 2007;(1):24-26】。此外,TZDs 常见的副作用还有体重增加、水肿、诱发心衰和骨折等。

[0006] 糖尿病是一种伴随终身的疾病,需要长期服药,故用药安全性问题不容忽视。上述肝损害等副作用大大限制了 TZDs 的使用,降低了 TZDs 临床应用的效益/风险比。在我们之前获得授权的专利(CN200510106553.6)中,公开了胰岛素增敏剂与 B 族维生素的组合物在血管内皮细胞保护和防治糖尿病并发症方面的优势,但未涉及 TZDs 的药物性肝损伤方面。5-甲基四氢叶酸(5-methyltetrahydrofolate,5-MTHF)是叶酸的天然活性形式,可经人体肠道吸收,由尿排出体外,在体内很少蓄积,所以必须经常从体外摄取以满足机体营养和代谢需要。我们在动物实验中意外发现 5-MTHF 具有显著的肝功能保护作用,因此认为把它与 TZDs 组成复方药物将有额外的获益,即可以预防或缓解 TZDs 引起的药物肝损伤,提高 TZDs 临床应用的效益/风险比。

发明内容

[0007] 本发明旨在克服噻唑烷二酮类(TZDs)抗糖尿病药物存在的肝损伤副作用,选择药用剂量的 5-甲基四氢叶酸(5-MTHF)与 TZDs 组成复方药物,用于治疗 II 型糖尿病,并能够预防、治疗或延缓 TZDs 引起的药物性肝损伤。该药物组合物在提高降血糖治疗的效益/风险比方面明显优于 TZDs 单独使用。

[0008] 所述的“药用剂量”是指具有协同、预防或治疗的药理作用的量。

[0009] 所述的 TZDs 包括已上市的罗格列酮、吡格列酮和待上市的法格列酮、达格列酮等,药学上优选马来酸罗格列酮、盐酸吡格列酮。

[0010] 在本发明中,根据临床资料和实验数据,TZDs 的药用剂量分别为罗格列酮 1 ~ 8mg、吡格列酮 7.5 ~ 45mg;5-MTHF 的药用剂量为 0.1 ~ 5mg,优选剂量为 1.0 ~ 2.4mg。

[0011] 在动物实验中我们发现,药用剂量的 TZDs 和药用剂量的 5-MTHF 组成的药物组合物对 TZDs 引起的转氨酶升高有令人惊奇的效果:本药物组合物不仅使 TZDs 的降血糖效应有所增强(5-MTHF 有轻度降血糖作用),更重要的是可以显著抑制转氨酶的升高,提示其具有肝保护作用,可用于防治 TZDs 的药物性肝损伤。

[0012] 本发明的药物组合物的剂型包括但不限于普通片剂、双层片剂、多层片剂、缓释片剂、单室控释片剂、双室控释片剂、微孔型控释片剂、舌下含片、口腔速崩片、分散片、肠溶片、颗粒剂、丸剂、肠溶胶囊、延迟释放片、定时/位释放片、普通胶囊、缓释胶囊、控释胶囊、含有微丸或小片的胶囊、含有微丸或小片的 pH 依赖型胶囊、口服液、膜剂或贴剂。应该特别指出的是,将含有 TZDs 和 5-MTHF 的药物组合物制成片剂或胶囊。

[0013] 术语“药用剂量”是指为达到有效控制或治疗疾病目的,临床医生根据患病个体病情严重程度对患病个体施与药物的剂量。应当理解本发明提供的药物药用剂量不是对本发明的限制,而是对本发明的优选,通常情况下,在该剂量优选范围内,该药物能够对患病个体产生有效的治疗效果。患病个体是指患有疾病的独立存在的生命体,在本发明中,生命体尤指人类。应当理解,现有技术中,人类药用剂量或药用剂量范围可与哺乳动物,如大鼠、小鼠等,进行换算以得出适合相应动物适用的药用剂量或剂量范围。

[0014] 本发明的优点：

[0015] 本发明提供了含有药用剂量的 TZDs、5-MTHF 的药物组合物的新用途。TZDs 与 5-MTHF 的联合效果并不是各个活性物质的各自作用的简单加和，而是在使 II 型糖尿病患者血糖得到更佳控制的基础上能够显著降低 TZDs 诱发的肝损伤作用，从而提高 TZDs 临床应用的效益 / 风险比。

[0016] 下面结合具体实施方式对本发明做进一步说明，并非对本发明的限定，凡依照本发明内容进行的任何本领域的等同替换，均属于本发明的保护范围。

具体实施方式

[0017] 实施例 1：马来酸罗格列酮 4mg/5- 甲基四氢叶酸 (5-MTHF) 1. 2mg 片的制备

[0018] 配方组成

[0019]	马来酸罗格列酮	4.0g
	5-MTHF	1.2g
	羧甲基淀粉钠	18.0g
	乳糖	80.0g
	微晶纤维素	122g
	10%聚维酮 K-30 水溶液	适量
	1%硬脂酸镁	适量
		制成 1000 片

[0020] 制备方法：将原辅料粉碎过 80 目筛，干燥备用。取马来酸罗格列酮 4.0g 和 5-MTHF 1.2g 按照等量递增法混合均匀，加入微晶纤维素 122g、羧甲基淀粉钠 18g、再加入乳糖 80g，均匀混合，加入适量粘合剂 10% 聚维酮水溶液制软材，30 目制粒，40 ~ 45℃ 干燥 3h；30 目整粒，最后加入适量 1% 硬脂酸镁混匀，含量测定后，压片，包装。制备过程中注意避光，成品检验合格后，铝塑泡罩包装，避光保存。制成的复方片剂中每片含马来酸罗格列酮 4mg、5-MTHF 1.2mg。

[0021] 实施例 2：盐酸吡格列酮 30mg/5-MTHF 1.2mg 胶囊的制备

[0022] 配方组成

	盐酸吡格列酮	30.0g
	5-MTHF	1.2g
	淀粉	80.0g
[0023]	微晶纤维素	60.0g
	羧甲基淀粉钠	20.0g
	60%乙醇	适量
	1%硬脂酸镁	适量

制成 1000 粒

[0024] 制备方法:将原辅料粉碎过 80 目筛,干燥备用。取盐酸吡格列酮 30g、5-MTHF1.2g 按照等量递增法混合均匀,加入淀粉 80g、微晶纤维素 60g、羧甲基淀粉钠 20g,混合均匀,用 60%乙醇适量制成软材,20 目筛制粒,60℃干燥约 2h,20 目筛整粒,控制颗粒的含水量为 2-3%,将干燥后的颗粒与处方量的 1%硬脂酸镁混合均匀,半成品进行检测,测定含量,装入空心胶囊,即得 1000 粒胶囊。制备过程中注意避光。成品检验合格后铝塑泡罩包装,避光保存。制成的复方胶囊中每粒含盐酸吡格列酮 30mg、5-MTHF1.2mg。

[0025] 实施例 3:盐酸吡格列酮 15mg/5-MTHF1.0mg 颗粒剂的制备

[0026] 配方组成

	盐酸吡格列酮	15g
	5-MTHF	1.0g
	乳糖	800g
	淀粉	122g
[0027]	阿拉伯胶	5g
	羧甲基淀粉钠	10g
	甜橙香精	2g
	聚乙二醇	5g

制成1000袋

[0028] 制备工艺:将原、辅料粉碎过 80 目筛,取盐酸吡格列酮 15g、5-MTHF1.0g、乳糖 800g、淀粉 40g、阿拉伯胶 5g、甜橙香精 2g、聚乙二醇 5g 粉碎过筛,加入羧甲基淀粉钠混合均匀制成软材,制粒、40-60℃干燥,含水量为 3%左右,取出,整粒,按常规方法填充成颗粒剂剂即可。制成的复方片剂中每袋含盐酸吡格列酮 15mg、5-MTHF1.0mg。

[0029] 实施例 4:盐酸罗格列酮 2mg/5-MTHF1.2mg 片的制备

[0030] 配方组成

	盐酸罗格列酮	2.0g
	5-MTHF	1.2g
[0031]	乳糖	60
	羧甲基淀粉钠	40.0g
	微晶纤维素	40.0g
	10%聚维酮 K-30 水溶液	适量
	滑石粉	适量
[0032]	制成 1000 片	

[0033] 制备工艺参考实施例 1。

[0034] 实施例 5 : 盐酸吡格列酮 15mg/5-MTHF1.0mg 片的制备

	盐酸吡格列酮	15.0g
	5-MTHF	1.0g
	淀粉	60.0g
[0035]	配方组成 微晶纤维素	60.0g
	交联聚维酮	8.0g
	5%聚维酮 k-30 水溶液	适量
	微粉硅胶	适量
	制成 1000 片	

[0036] 制备工艺参考实施例 1。

[0037] 实施例 6 : 口服 5-MTHF 对 TZDs 造成糖尿病患者转氨酶升高的影响

[0038] 一、方法：

[0039] 收集本市 3 家医院满足下列条件的门诊患者 42 例：(1) 男女不限，年龄范围 30-65 岁；(2) 患 II 型糖尿病，近期连续服用 TZDs 药物 1 个月以上；(3) 无已知的肝脏疾病；(4) 入组前血生化检查 ALT > 40IU/L。将患者分为两组：①对照组 (21 例)：继续服用 TZDs 药物，剂量不变；②试验组 (21 例)：继续服用 TZDs 药物，剂量不变，同时口服 5-MTHF (Merck 产品)，剂量为 1.2mg/天，两组其它治疗或处理保持基本对等。以上治疗 / 处理持续 8 周，分别检测入组 (基线) 及 8 周后患者的空腹血糖 (FPG) 和肝功能 (ALT、AST)。

[0040] 二、结果：

[0041] 人口学资料显示，对照组平均年龄 53.5 ± 9.4 (岁)，男 / 女之比为 9/12，试验组平均年龄 54.3 ± 10.2 (岁)，男 / 女之比为 10/11，两组人口总体上无明显差异。

[0042] 两组相关指标基线值及 8 周后结果与统计见下表 1。我们发现，治疗 8 周后，与自身基线值比较，对照组患者血清 ALT 仍有轻度升高 (81.6 ± 23.2 vs 72.7 ± 16.9 , $P < 0.05$)，

AST 略有上升,但无统计意义 ;而治疗 8 周后试验组患者血清 ALT 和 AST 均显示不同程度的降低,尤以 ALT 降低更为显著 (53.8 ± 12.3 vs 75.5 ± 19.6 , $P<0.01$)。此外,与对照组相比,试验组治疗后的空腹血糖 (FPG) 降低幅度更大,提示 5-MTHF 具有辅助降糖作用。

[0043] 结论 :与单用 TZDs 相比,联合使用 TZDs 与 5- 甲基四氢叶酸使已有转氨酶升高的糖尿病患者的肝功能得到显著改善,提示 5- 甲基四氢叶酸具有保肝作用,并有辅助降糖效应。

[0044] 表 1 患者基线特征及 8 周治疗后相关指标比较

[0045]

例数		ALT (U/L)		AST (U/L)		FPG (mmol/L)	
		基线	8周后	基线	8周后	基线	8周后
对照组	21	72.7±16.9	81.6±23.2*	74.5±13.2	77.1±18.6	8.40±2.93	7.54±2.05*
试验组	21	75.5±19.6	53.8±12.3**	73.1±20.9	62.5±15.2*	8.78±3.56	6.95±2.63**

[0046] 注 :8 周后与基线比较 (配对 t 检验), * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

[0047] 实施例 7 :5-MTHF 对四氯化碳诱导的肝损伤大鼠的影响

[0048] 一、方法 :

[0049] 采用 20% 四氯化碳植物油溶液为诱导剂,对 SD 大鼠用量为 1.5ml/kg 体重,每隔 3 天腹腔注射 1 次,共 8 周,造成大鼠慢性化学性肝损伤模型【张海燕,等. 实用肝脏病杂志,2009 ;12(3) :161 ~ 163】。取造模成功大鼠 40 只,随机化分组为 :5-MTHF 高剂量组 (0.32mg/kg)、5-MTHF 中剂量组 (0.16mg/kg)、5-MTHF 低剂量组 (0.08mg/kg)、模型对照组,另设正常对照组 (造模阶段时腹腔注射等量植物油) 10 只,前 3 组按上述设定的 5-MTHF 剂量每日灌胃一次,后 2 个对照组每日灌胃 0.5% 羧甲基纤维素溶液,连续用药或处理 8 周,第 9 周取血 (备测血清肝功能) 后处死动物,称动物体质量和肝湿质量,肉眼观察肝组织并制作病理切片,HE 染色观察肝组织病理学改变。

[0050] 二、结果 :

[0051] 模型对照组大鼠血清 ALT 和 AST 水平明显高于正常对照组,肉眼观察见肝脏肿大,称肝湿重增加,病理学 HE 染色示肝小叶中大部分肝细胞肿胀,有气球样变,部分胞质中出现脂滴空泡,核居边,细胞界限不清,肝窦狭窄,小叶内及门管区炎症细胞浸润,并伴有肝细胞再生,提示造模成功。与模型对照组比较,5-MTHF 高剂量 (0.32mg/kg) 明显降低大鼠血清 ALT 和 AST 水平 : 59.08 ± 20.52 v. s. 168.37 ± 66.51 , $P<0.01$; 192.63 ± 67.41 v. s. 386.16 ± 92.63 , $P<0.01$;与模型组比较,5-MTHF 中剂量 (0.16mg/kg) 亦明显降低大鼠血清 ALT 和 AST 水平 : 108.32 ± 38.63 v. s. 168.37 ± 66.51 , $P<0.01$; 325.18 ± 86.47 v. s. 386.16 ± 92.63 , $P<0.05$ 。5-MTHF 高、中、低剂量组肝组织肿大在治疗后均有不同程度减轻,肝小叶内及汇管区炎症细胞浸润亦有不同程度改善。主要数据见表 2。

[0052] 结论 :5-MTHF 对四氯化碳诱导的慢性肝损伤具有明显改善作用,尤以中、高剂量 (0.16 ~ 0.32mg/kg/d) 的治疗效果较为显著。

[0053] 表 2 各组大鼠肝湿重、肝重指数及血清转氨酶水平比较

[0054]

组别	N	肝湿重 (g)	肝湿重/体重 (mg/g)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)
正常对照	10	14.67±1.29	2.80±0.08	23.86±11.55	85.73±41.25
模型对照	10	24.61±2.44 [†]	3.90±0.23 [†]	168.37±66.51 [†]	386.16±92.63 [†]
5-MTHF高剂量 (0.32mg/kg)	10	17.44±2.53 ^a	3.11±0.30 ^a	59.08±20.52 ^a	192.63±67.41 ^a
5-MTHF中剂量 (0.16 mg/kg)	10	20.17±1.96 ^a	3.47±0.28 ^a	108.32±38.63 ^a	325.18±86.47 ^b
5-MTHF低剂量 (0.08 mg/kg)	10	22.56±3.02 ^b	3.72±0.36 ^b	134.28±43.79 ^b	379.06±92.41

[0055] 注：与模型对照比较，^aP < 0.01；^bP < 0.05；与正常对照比较，[†]P < 0.01；

[0056] 实施例8：吡格列酮+5-MTHF对糖尿病大鼠的降糖、保肝作用

[0057] 一、方法：

[0058] SD大鼠60只，体重200～230g，雌雄各半，适应性饲养1周后随机抽取10只作为空白对照组，其余50只分别给予链脲佐菌素(STZ)30mg/kg单次腹腔注射，14天后大鼠尾静脉采血测定血糖水平，大于11.1mmol/L确定为糖尿病造模成功；取40余只糖尿病大鼠，随机分为3组，即模型对照组、吡格列酮组、吡格列酮+5-MTF组，后2组分别每日给予吡格列酮3mg/kg/d、吡格列酮+5-MTF(3+0.12mg/kg/d)，空白组、模型组给予等量生理盐水，各组均按每日1次灌喂，用药或处理时间为16周。8周后取血测ALT、AST，16周后大鼠禁食12小时，麻醉动物后腹主动脉放血测血糖、ALT、AST。除去中途死亡大鼠，各组实验数据及统计(采用SPSS10.0统计软件包)见表3。

[0059] 二、结果：

[0060] (1)对糖尿病大鼠血糖的影响实验结果表明：给药16周后，与模型组相比，吡格列酮组、吡格列酮+5-MTF组能够显著地降低血糖。但与吡格列酮组比较，吡格列酮+5-MTF组的降血糖效果更显著(P < 0.05)，提示吡格列酮与5-MTHF合用具有协同降糖效果。详见表3。

[0061] (2)对糖尿病大鼠转氨酶的影响大鼠给药8周后，与模型组相比，吡格列酮组血清ALT、AST活性开始显著升高，吡格列酮+5-MTF组亦有轻度升高。给药16周后，与模型组相比，吡格列酮组血清ALT、AST活性进一步升高，而吡格列酮+5-MTF组转氨酶ALT及AST活性呈现显著降低(ALT接近模型组水平)，与吡格列酮组相比有显著差异(P < 0.05)。这些结果表明5-MTF能够改善吡格列酮引起的肝损害。

[0062] 表3 吡格列酮+5-MTHF给药16周对糖尿病大鼠血糖、转氨酶的影响($\bar{x} \pm s$)

[0063]

组 别	N	FPG (mmol/L)		ALT (U/L)		AST(U/L)	
		基线	16 周后	8 周后	16 周后	8 周后	16 周后
正常对照	10	5.65±2.13	6.08±2.42	40.9±8.6	41.5±8.8	90.5±21.4	89.4±24.8
模型对照	12	17.28±4.76	16.80±5.16 [#]	42.7±15.9	47.3±16.2	93.8±30.2	96.2±34.3
吡格列酮	13	18.01±4.92	12.81±4.35 ^{**}	53.8±13.2 [*]	68.1±12.1 ^{**}	119.6±38.0 ^{**}	131.7±45.8 ^{**}
吡格列酮+5-MTF	13	18.73±5.12	11.70±3.19 ^{**△}	46.1±17.4	52.6±9.8 [△]	106.7±46.8 [*]	112.4±42.3 ^{*△}

[0064] 注：与正常对照组比较，[#]P < 0.01；与模型对照组比较，*P < 0.05，**P < 0.01；

[0065] 复方组与单药组比较，[△]P < 0.05。