



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101797258 A

(43) 申请公布日 2010.08.11

(21) 申请号 200910058293.8

A61P 11/00(2006.01)

(22) 申请日 2009.02.06

A61P 11/06(2006.01)

A61P 11/08(2006.01)

(71) 申请人 莫始平

地址 610045 四川省成都市武科东三路 12 号

(72) 发明人 冯玉麟

(74) 专利代理机构 成都九鼎天元知识产权代理有限公司 51214

代理人 刘雪莲

(51) Int. Cl.

A61K 31/573(2006.01)

A61K 31/522(2006.01)

A61K 31/167(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 18 页

(54) 发明名称

含有口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的药物组合物

(57) 摘要

本发明公开了一种主要含有口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的药物组合物, 及该组合物在制备用于治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 及支气管哮喘的药物中的用途, 属于药物制剂技术领域。本发明的药物组合物中所述口服糖皮质激素为泼尼松、泼尼松龙或甲基泼尼松龙, 所述口服支气管扩张剂为福莫特罗、克伦特罗或氨茶碱。本发明的组合物对治疗 COPD 或支气管哮喘的疗效大于同时先后单独使用两种组成成分, 具有协同作用, 并且具有价格低廉的特点, 因此, 本发明的口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的组合制剂对于中国广大农村及城市低收入阶层的 COPD 和支气管哮喘患者疾病的防治具有重大的意义。

1. 一种含有口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的药物组合物,其特征在于:所述口服糖皮质激素为泼尼松、泼尼松龙或甲基泼尼松龙,所述口服支气管扩张剂为口服 β_2 受体激动剂或口服氨茶碱。

2. 根据权利要求1所述的含有口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的药物组合物,其特征在于:所述口服糖皮质激素与口服 β_2 受体激动剂的重量比为:1~30:0.01~0.08。

3. 根据权利要求2所述的含有口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的药物组合物,其特征在于:所述口服糖皮质激素与口服 β_2 受体激动剂的重量比为:1.25~24:0.02~0.06。

4. 根据权利要求3所述的含有口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的药物组合物,其特征在于:所述口服糖皮质激素与口服 β_2 受体激动剂的重量比为:5:0.04。

5. 根据权利要求1所述的含有口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的药物组合物,其特征在于:所述口服糖皮质激素和口服氨茶碱的重量比为:1~30:50~200。

6. 根据权利要求5所述的含有口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的药物组合物,其特征在于:所述口服糖皮质激素和口服氨茶碱的重量比为:1.25~24:60~120。

7. 根据权利要求6所述的含有口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的药物组合物,其特征在于:所述口服糖皮质激素和口服氨茶碱重量比为:5:80。

8. 根据权利要求1~7任一项所述的含有口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的药物组合物,其特征在于:它是以口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂为活性成分,加上药学上可接受的辅料制成的药剂。

9. 根据权利要求1~7任一项在制备用于治疗慢性阻塞性肺疾病及支气管哮喘的药物中的用途。

含有口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂技术领域,具体涉及一种主要含有口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的药物组合物,及该组合物在制备用于治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)及支气管哮喘的药物中的用途。

背景技术

[0002] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)和支气管哮喘是呼吸系统最常见多发的两种重要疾病,其中COPD是一种可以预防、可以治疗的、以气流受限为特征的疾病,气流受限不完全可逆,呈进行性发展,与肺部对有害气体或有毒颗粒的异常炎症反应有关。目前普遍认为其发生机制是:中央气道、外周气道、肺实质和肺血管的慢性炎症引起气道狭窄、肺实质及肺血管床破坏等病理改变,从而最终导致气流受限、肺过度充气、气体交换异常、肺动脉高压等一系列病理生理改变。支气管哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,这种炎症导致气道高反应性,进而引起可逆性的气流受限。因此对于稳定期COPD以及支气管哮喘药物治疗的两个重要方面便是:控制炎症和舒张痉挛的气道。

[0003] 口服糖皮质激素的抗炎作用已为医学界公认,如泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、去炎松、地塞米松等可用于治疗慢性阻塞性肺病及支气管哮喘。大量研究发现短期、一定剂量的口服糖皮质激素可以有效的缓解COPD和支气管哮喘的急性发作,长期维持治疗能够有效的控制气道炎症、持续缓解症状、延迟下次急性发作的时间。但长期口服大剂量糖皮质激素可能会带来较大的副作用,主要是全身性副作用,例如小儿生长延迟或骨质疏松。

[0004] 支气管扩张剂是COPD及支气管哮喘症状治疗的重要药物, β_2 受体激动剂是目前其中应用最广泛的一类,常用的口服 β_2 受体激动剂有克伦特罗、特布他林、福莫特罗、班布特罗等。临床研究证实该类口服药物可以有效地控制症状和改善肺功能。但单独使用口服 β_2 受体激动剂存在副作用,主要为心血管系统副作用,如心动过速。

[0005] 除 β_2 受体激动剂外,茶碱也是支气管扩张剂中的一类,其口服剂有氨茶碱、多索茶碱等,近年来研究发现小剂量的茶碱具有抗炎、免疫调节和支气管保护的作用,在临床上可应用于缓解COPD及支气管哮喘患者的症状。但茶碱具有治疗窗狭窄,治疗剂量和中毒剂量接近的缺点。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种安全有效、价格低廉的药物组合物,以满足广大农村及城市低收入阶层COPD和支气管哮喘患者疾病防治的需要。

[0007] 本发明实现上述发明目的的技术方案为:

[0008] 一种含有口服糖皮质激素和口服支气管扩张剂的药物组合物,其特征在于:所述口服糖皮质激素为泼尼松、泼尼松龙或甲基泼尼松龙,所述口服支气管扩张剂为口服 β_2 受体激动剂或口服氨茶碱。

[0009] 所述口服糖皮质激素与口服 β_2 受体激动剂的重量比为:1~30:0.01~0.08,

所述口服糖皮质激素与口服 β_2 受体激动剂的重量比优选 :1.25 ~ 24 : 0.02 ~ 0.06, 所述口服糖皮质激素与口服 β_2 受体激动剂的重量比最好为 :5 : 0.04。

[0010] 所述口服糖皮质激素和口服氨茶碱重量比为 :1 ~ 30 : 50 ~ 200, 所述口服糖皮质激素和口服氨茶碱重量比优选 :1.25 ~ 24 : 60 ~ 120, 所述口服糖皮质激素和口服氨茶碱重量比最好为 :5 : 80。

[0011] 本发明由口服糖皮质激素与口服支气管扩张剂的药物组合物, 加上药学上可接受的辅料或辅助性成分, 制备成胶囊剂、片剂等各种口服制剂, 用于治疗 COPD 及支气管哮喘。

[0012] 糖皮质激素的抗炎作用已为医学界公认, 而又基于气道炎症是 COPD 和支气管哮喘重要的发病环节, 因此其治疗 COPD 和支气管哮喘方面应有一定疗效。近年来随着研究的深入, 对于激素的应用趋于肯定的态度, 大多数基础和临床方面、大样本研究结果证实, 小剂量全身应用糖皮质激素可以改善 COPD 和支气管哮喘患者的生活质量, 减少急性加重次数, 降低住院天数, 减轻气道炎症, 甚至在一定程度上延缓 FEV1 下降的进程。

[0013] β_2 受体激动剂可以作用于位于气道平滑肌细胞膜上的 β_2 受体, 发挥松弛气道平滑肌的作用, 并能够抑制肥大细胞、中性粒细胞释放炎性介质与过敏介质, 增强纤毛运动, 促进气道粘液分泌, 降低血管通透性和减轻气道粘膜下水肿等。大量研究证实, β_2 受体激动剂可以增加 FEV1、减轻呼吸困难、增加活动耐量、改善生活质量, 减少 COPD 及支气管哮喘的急性发作。

[0014] 经试验研究发现糖皮质激素联合 β_2 受体激动剂具有协同增效作用, 能降低糖皮质激素的用量以减轻副作用, 其协同作用机制包括 :1. 糖皮质激素受体复合物能够启动 β_2 受体基因, 增强其在肺组织细胞膜上的转录和在呼吸道粘膜上的受体蛋白的合成, 或逆转 β_2 受体的下调, 发挥上调受体数量或使“受体增敏”的作用。2. β_2 受体激动剂在激动细胞膜 β_2 受体的同时, 还能够通过细胞分裂素活化蛋白激酶的作用使细胞浆内的无活性糖皮质激素受体磷酸化, 使之“预激活”, 从而增加其对糖皮质激素的敏感性, 增强抗炎作用。糖皮质激素联合 β_2 受体激动剂还可减少 β_2 受体激动剂在心血管系统方面的副作用。

[0015] 茶碱可以通过抑制磷酸二酯酶、阻断腺苷受体、干扰气道平滑肌的钙离子转运使气道平滑肌松弛; 能增加膈肌收缩力, 减少膈肌疲劳, 同时还可以增加呼吸中枢驱动, 有利于 COPD 及支气管哮喘的治疗。

[0016] 通过试验证实, 糖皮质激素和氨茶碱的组合物同样具有协同增效作用, 不仅能降低糖皮质激素的用量以减轻副作用, 而且能克服茶碱治疗窗狭窄, 治疗剂量和中毒剂量接近的缺点。

[0017] 因此, 通过使用组合药物制剂可增加疗效, 降低口服糖皮质激素以及口服支气管扩张剂的使用剂量, 减少或避免口服激素及口服支气管扩张剂的副作用, 对 COPD 及支气管哮喘的防治具有重要意义。

[0018] 与现有技术相比, 本发明的有益效果 : 经过大量的研究, 我们已通过动物模型实验的结果证实 : 本发明的口服糖皮质激素与口服支气管扩张剂的组合物对治疗 COPD 或支气管哮喘的效果并非是组成成分药效的简单叠加, 具有协同作用的效应, 并且疗效大于同时先后单独使用两种组成成分, 因此, 本发明的组合物可以通过增加各组分的疗效、降低各组分的用量来减少长期使用大剂量口服糖皮质激素及口服支气管扩张剂的副作用。除此之外, 本发明的组合物制剂具有价格低廉的特点, 因此, 本发明的口服糖皮质激素和口服支气

管扩张剂的组合制剂对于中国广大农村及城市低收入阶层的 COPD 和支气管哮喘患者疾病的防治来说具有重大的意义。

具体实施方式

[0019] 下面结合具体实施方式对本发明作进一步的详细描述。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例,凡基于本发明内容所实现的技术均属于本发明的范围。

[0020] 实施例 1 复方泼尼松福莫特罗片

[0021] 1000 片复方泼尼松福莫特罗片的配方为:

[0022] 泼尼松 1.25g

[0023] 福莫特罗 0.08g

[0024] 淀粉 100g

[0025] 微晶纤维素 50g

[0026] 羧甲基淀粉钠 20g

[0027] 低取代羟丙基纤维素 20g

[0028] 聚维酮乙醇溶液 适量

[0029] 硬脂酸镁 1%

[0030] 制备方法:将原辅料粉碎过 80 目筛,干燥备用。取 1.25g 泼尼松、0.08g 福莫特罗按照等量递增法混合均匀,按照处方量分别加入淀粉、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠和低取代羟丙基纤维素,按等量递增法混合均匀,用 5% 聚维酮乙醇溶液制软材,20 目筛制粒,40℃ 干燥约 2 小时,18 目筛整粒,将干燥后的颗粒与硬脂酸镁混合均匀,测定含量,确定片重,压制 1000 片,每片含泼尼松 1.25mg,福莫特罗 80 μg。

[0031] 实施例 2 泼尼松龙与福莫特罗的组合物

[0032] 本实施例的组合物中,含泼尼松龙 5mg,福莫特罗 40 μg。

[0033] 实施例 3 甲基泼尼松龙与福莫特罗的组合物

[0034] 本实施例的组合物中,含甲基泼尼松龙 1.25mg,福莫特罗 60 μg。

[0035] 实施例 4 泼尼松与克伦特罗的组合物

[0036] 本实施例的组合物中,含泼尼松 24mg,克伦特罗 10 μg。

[0037] 实施例 5 泼尼松氨茶碱复方制剂

[0038] 1000 片泼尼松氨茶碱复方制剂的配方为:

[0039] 泼尼松 5g

[0040] 氨茶碱 120g

[0041] 微晶纤维素 40g

[0042] 羟丙甲基纤维素 125g

[0043] 乙基纤维素 25g

[0044] 聚维酮乙醇溶液 适量

[0045] 硬脂酸镁 1%

[0046] 制备方法:将原辅料粉碎过 80 目筛,干燥备用。取 5g 泼尼松、120g 氨茶碱按照等量递增法混合均匀,按照处方量分别加入微晶纤维素、羟丙甲基纤维素、乙基纤维素,按等

量递增法混合均匀,用5%聚维酮乙醇溶液制软材,20目筛制粒,40℃干燥约2小时,18目筛整粒,将干燥后的颗粒与硬脂酸镁混合均匀,测定含量,确定片重,压制成1000片。制成的复方片剂中每片含泼尼松5mg、氨茶碱120mg。

[0047] 实施例6 泼尼松龙与克伦特罗的组合物

[0048] 本实施例的组合物中,含泼尼松龙24mg,克伦特罗20 μ g。

[0049] 实施例7 泼尼松龙与氨茶碱的组合物

[0050] 本实施例的组合物中,含泼尼松龙30mg,氨茶碱50mg。

[0051] 实施例8 甲基泼尼松龙与克伦特罗的组合物

[0052] 本实施例的组合物中,含甲基泼尼松龙1mg,克伦特罗60g。

[0053] 实施例9 甲基泼尼松龙与氨茶碱的组合物

[0054] 本实施例的组合物中,含甲基泼尼松龙1mg 氨茶碱200mg。

[0055] 以下通过药效学试验证明本发明的有益效果:

[0056] 一. 各药物组合物对COPD大鼠气道炎症及肺功能的影响研究:

[0057] 1. 模型制备及给药

[0058] 健康雄性Wistar大鼠200只,鼠龄12周,体重250 \pm 20g,应用香烟熏吸加气管内注入脂多糖法建立COPD模型,药物按各自比例用生理盐水溶解,采用随机数字表法将动物分为以下组:

[0059] (1) 健康对照组(n=10):置于室内正常喂养,不做任何干预。

[0060] (2) COPD模型组(n=10):第1、14天气管内注入脂多糖各200 μ g/200 μ l,第2-13、15~28天将大鼠放入50 \times 60 \times 70cm大小的有机玻璃熏箱内被动吸烟,每天熏烟2次,每次10支香烟,时间持续1小时,两次熏烟间隔4小时,玻璃熏箱的右上角保留一个直径为1cm的通气孔,保持箱内气压的稳定。被动吸烟方法:将点燃的红梅牌香烟通过三通管的一端将烟雾吸入到50ml注射器中,然后立即关闭吸烟通路一端,将三通管的另一端打开,推动注射器活塞将其中的烟雾注入到有机玻璃箱内进行大鼠被动吸烟。香烟焦油含量为15mg/支,烟气烟碱量为1.2mg/支。本组动物于每天熏烟前0.5小时及下午用5ml生理盐水灌胃每天2次作为对照。

[0061] (3) 分别服用泼尼松及福莫特罗组(n=10):模型制备方法同COPD模型组,但每天烟熏前0.5小时及下午分别用泼尼松(5mg/kg)及福莫特罗(20 μ g/kg)2.5ml灌胃每天2次。

[0062] (4) 服用泼尼松及福莫特罗组合物组(n=10):模型制备方法同COPD模型组,但每天烟熏前0.5小时及下午用组合制剂(5mg/kg)5ml灌胃每天2次。

[0063] (5) 分别服用泼尼松及克仑特罗组(n=10):模型制备方法同COPD模型组,但每天烟熏前0.5小时及下午分别用泼尼松(5mg/kg)及克仑特罗(10 μ g/kg)2.5ml灌胃每天2次。

[0064] (6) 服用泼尼松及克仑特罗组合物组(n=10):模型制备方法同COPD模型组,但每天烟熏前0.5小时及下午用组合制剂(5mg/kg)5ml灌胃每天2次。

[0065] (7) 分别服用泼尼松及氨茶碱组(n=10):模型制备方法同COPD模型组,但每天烟熏前0.5小时及下午分别用泼尼松(5mg/kg)及氨茶碱(50mg/kg)2.5ml灌胃每天2次。

[0066] (8) 服用泼尼松及氨茶碱组合物组(n=10):模型制备方法同COPD模型组,但每

天烟熏前 0.5 小时及下午用组合制剂 (55mg/kg) 5ml 灌胃每天 2 次。

[0067] (9) 分别服用泼尼松龙及福莫特罗组 ($n = 10$): 模型制备方法同 COPD 模型组, 但每天烟熏前 0.5 小时及下午分别用泼尼松龙 (5mg/kg) 及福莫特罗 (20ug/kg) 2.5ml 灌胃每天 2 次。

[0068] (10) 服用泼尼松龙及福莫特罗组合物组 ($n = 10$): 模型制备方法同 COPD 模型组, 但每天烟熏前 0.5 小时及下午用组合制剂 (5mg/kg) 5ml 灌胃每天 2 次。

[0069] (11) 分别服用泼尼松龙及克仑特罗组 ($n = 10$): 模型制备方法同 COPD 模型组, 但每天烟熏前 0.5 小时及下午分别用泼尼松龙 (5mg/kg) 及克仑特罗 (10ug/kg) 2.5ml 灌胃每天 2 次

[0070] (12) 服用泼尼松龙及克仑特罗组合物组 ($n = 10$): 模型制备方法同 COPD 模型组, 但每天烟熏前 0.5 小时及下午用组合制剂 (5mg/kg) 5ml 灌胃每天 2 次。

[0071] (13) 分别服用泼尼松龙及氨茶碱组 ($n = 10$): 模型制备方法同 COPD 模型组, 但每天烟熏前 0.5 小时及下午分别用泼尼松龙 (5mg/kg) 及氨茶碱 (50mg/kg) 2.5ml 灌胃每天 2 次

[0072] (14) 服用泼尼松龙及氨茶碱组合物组 ($n = 10$): 模型制备方法同 COPD 模型组, 但每天烟熏前 0.5 小时及下午用组合制剂 (55mg/kg) 5ml 灌胃每天 2 次。

[0073] (15) 分别服用甲泼尼松龙及福莫特罗组 ($n = 10$): 模型制备方法同 COPD 模型组, 但每天烟熏前 0.5 小时及下午分别用甲基泼尼松龙 (4mg/kg) 及福莫特罗 (20ug/kg) 2.5ml 灌胃每天 2 次

[0074] (16) 服用甲泼尼松龙及福莫特罗组合物组 ($n = 10$): 模型制备方法同 COPD 模型组, 但每天烟熏前 0.5 小时及下午用组合制剂 (4mg/kg) 5ml 灌胃每天 2 次。

[0075] (17) 分别服用甲泼尼松龙及克仑特罗组 ($n = 10$): 模型制备方法同 COPD 模型组, 但每天烟熏前 0.5 小时及下午分别用甲基泼尼松龙 (4mg/kg) 及克仑特罗 (10ug/kg) 2.5ml 灌胃每天 2 次

[0076] (18) 服用甲泼尼松龙及克仑特罗组合物组 ($n = 10$): 模型制备方法同 COPD 模型组, 但每天烟熏前 0.5 小时及下午用组合制剂 (4mg/kg) 5ml 灌胃每天 2 次。

[0077] (19) 分别服用甲泼尼松龙及氨茶碱组 ($n = 10$): 模型制备方法同 COPD 模型组, 但每天烟熏前 0.5 小时及下午分别用甲基泼尼松龙 (4mg/kg) 及氨茶碱 (50mg/kg) 2.5ml 灌胃每天 2 次

[0078] (20) 服用甲泼尼松龙及氨茶碱组合物组 ($n = 10$): 模型制备方法同 COPD 模型组, 但每天烟熏前 0.5 小时及下午用组合制剂 (54mg/kg) 5ml 灌胃每天 2 次。

[0079] 2. 肺功能的检测

[0080] 实验 4 周后, 用 10% 的水合氯醛 300mg/Kg 腹腔注射将大鼠麻醉, 然后将大鼠固定于手术台上, 常规消毒颈前皮肤, 取颈正中切口, 钝性分离气管前组织, 暴露气管, 将自制气管插管插入鼠气管内并固定。将大鼠置于小动物呼吸功能监测仪内, 测定其第 0.3 秒用力呼气量 ($FEV_{0.3}$)、第 0.3 秒用力呼气量与用力肺活量的比值 ($FEV_{0.3}/FVC\%$)、呼气阻力 (Re) 等指标, 用 Anikes 动物肺功能分析系统进行分析。

[0081] 3. 支气管肺泡灌洗液白细胞计数及分类

[0082] 以血管钳夹闭右肺门, 于气管壁上剪一 T 字形切口, 于切口处插入前端呈尖端的

灌洗管至肺门处,旋转灌洗管以使之插入左主支气管约 1cm,缓慢注入温生理盐水 3ml,缓慢回抽,将回抽液再次注入支气管中;如此共反复三次,应回抽出至少 2mlBALF。将 BALF 离心,3000 转/分 × 15 分钟,取上清液 EP 管分装,存于 -20℃ 待测。取沉渣涂片,计算白细胞总数及分类计数。

[0083] 4. 统计方法

[0084] 应用 SPSS 13.0 统计软件包进行方差分析, LSD 检验。

[0085] 5. 结果

[0086] (1) 泼尼松及福莫特罗组合物对 COPD 大鼠模型的影响

[0087] 1) 如表 1 所示,与 COPD 模型组相比,先后服用泼尼松和福莫特罗能够降低支气管肺泡灌洗液中的白细胞数,但不能使中性粒细胞的比例降至正常水平,而服用泼尼松和福莫特罗混合制剂组能够有效的降低白细胞数目,并且使中性粒细胞的比例降至正常水平。其结果表明组合制剂较单一制剂分别使用对 COPD 的抗炎效果更好。

[0088] 表 1 支气管肺泡灌洗液中白细胞计数及细胞分类比较

[0089]

分组	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	分类		
		中性粒细胞	单核巨噬细胞	淋巴细胞
健康对照组	1.54 ± 0.65	7.96 ± 1.53	88.12 ± 4.54	4.56 ± 0.87
COPD 模型组	$4.76 \pm 1.67^*$	$21.15 \pm 5.62^*$	$73.43 \pm 5.03^*$	5.54 ± 1.03
泼尼松+福莫特罗组	$3.51 \pm 0.72^{**}$	$18.38 \pm 4.34^*$	$76.10 \pm 5.34^*$	4.19 ± 1.34
泼尼松/福莫特罗组	$1.95 \pm 0.78^{\# \Delta}$	$10.45 \pm 4.78^{\# \Delta}$	$86.45 \pm 3.56^{\# \Delta}$	3.89 ± 0.99

[0090] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0091] #:与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0092] Δ :与泼尼松+福莫特罗组比 $P < 0.05$

[0093] 2) 如表 2 所示,先后服用泼尼松和福莫特罗后的 $FEV_{0.3}$ 和 $FEV_{0.3}/F$ 与 COPD 组相比无统计学差异,呼吸阻力下降有统计学意义,而服用组合剂后, $FEV_{0.3}$ 、 $FEV_{0.3}/FVC$ 及 Re 均有明显改善,且与健康对照相比无统计学差异,证明使用泼尼松和福莫特罗的组合制剂较同时使用两种单一药物更能改善肺功能的情况。

[0094] 表 2 肺功能 $FEV_{0.3}$, $FEV_{0.3}/FVC$, Re 比较

分组	$FEV_{0.3}(ml)$	$FEV_{0.3}/FVC(\%)$	$Re (cmH_2O/ml/s)$
健康对照组	7.03 ± 0.88	90.34 ± 6.34	2.98 ± 0.67
[0095] COPD 模型组	$5.89 \pm 0.57^*$	$69.78 \pm 4.56^*$	$4.87 \pm 1.02^*$
泼尼松+福莫特罗组	$6.34 \pm 0.54^*$	$73.46 \pm 2.56^*$	$4.02 \pm 0.86^{\#*}$
泼尼松/福莫特罗组	$6.86 \pm 0.65^{\#}$	$86.48 \pm 3.83^{\# \Delta}$	$3.12 \pm 0.52^{\# \Delta}$

[0096] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0097] #:与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0098] Δ :与泼尼松+福莫特罗组比 $P < 0.05$

[0099] (2) 泼尼松和克仑特罗组合物对 COPD 大鼠模型的影响

[0100] 1) 如表 3 所示,对于白细胞计数方面,同时服用泼尼松和克仑特罗单一制剂和服用其组合制剂均能够降低支气管肺泡灌洗液中的白细胞数,但均未能降至正常水平,但单

一制剂不能有效的改善中性粒细胞的比例分布 ($P > 0.05$), 而服用泼尼松和克仑特罗混合制剂组能够使中性粒细胞的比例降至正常水平。其结果表明组合制剂较同时服用单一制剂对 COPD 的抗炎效果更好。

[0101] 表 3 支气管肺泡灌洗液中白细胞计数及细胞分类比较

[0102]

分组	白细胞计数 ($\times 10^8/L$)	分类		
		中性粒细胞	单核巨噬细胞	淋巴细胞
健康对照组	1.54 ± 0.65	7.96 ± 1.53	88.12 ± 4.54	4.56 ± 0.87
COPD 模型组	$4.76 \pm 1.67^*$	$21.15 \pm 5.62^*$	$73.43 \pm 5.03^*$	5.54 ± 1.03
泼尼松+克仑特罗组	$3.23 \pm 0.63^{**}$	$18.38 \pm 4.34^*$	$73.10 \pm 3.45^*$	4.01 ± 1.34
泼尼松/克仑特罗组	$2.95 \pm 0.62^{**}$	$10.45 \pm 4.78^{*\Delta}$	$86.45 \pm 3.56^{*\Delta}$	3.32 ± 1.06

[0103] *: 与健康对照组比 $P < 0.05$

[0104] #: 与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0105] Δ : 与泼尼松 + 克仑特罗组比 $P < 0.05$

[0106] 2) 如表 4 所示, 先后服用单一剂型泼尼松和克仑特罗、服用泼尼松 / 克仑特罗组合制剂与 COPD 组相比 $FEV_{0.3}$ 和 Re 均有统计学意义, 与对照相比均有差异, 但服用组合剂后 $FEV_{0.3}/FVC$ 较 COPD 组有明显改善, 且与健康对照相比无统计学差异, 证明使用泼尼松和克仑特罗的组合制剂较同时使用两种单一药物能更好地改善肺功能。

[0107] 表 4 肺功能 $FEV_{0.3}$, $FEV_{0.3}/FVC$, Re 比较

[0108]

分组	$FEV_{0.3}(ml)$	$FEV_{0.3}/FVC(\%)$	Re ($cmH_2O/ml/s$)
健康对照组	7.03 ± 0.88	90.34 ± 6.34	2.98 ± 0.67
COPD 模型组	$5.89 \pm 0.57^*$	$69.78 \pm 4.56^*$	$4.87 \pm 1.02^*$
泼尼松+克仑特罗组	$6.12 \pm 0.65^{**}$	$71.36 \pm 1.96^*$	$3.98 \pm 0.56^{**}$
泼尼松/克仑特罗组	$6.59 \pm 0.55^{**}$	$84.12 \pm 3.71^{*\Delta}$	$3.05 \pm 0.71^{**}$

[0109] *: 与健康对照组比 $P < 0.05$

[0110] #: 与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0111] Δ : 与泼尼松 + 克仑特罗组比 $P < 0.05$

[0112] (3) 泼尼松和氨茶碱组合物对 COPD 大鼠模型的影响

[0113] 1) 如表 5 所示, 同时服用泼尼松和氨茶碱单一制剂和服用其组合制剂均能够降低支气管肺泡灌洗液中的白细胞数, 且均能降至正常水平; 单一制剂能较 COPD 组能改善中性粒细胞的比例分布 ($P < 0.05$), 但服用泼尼松和氨茶碱混合制剂组能够使中性粒细胞的比例降至正常水平。其结果表明组合制剂较同时服用单一制剂对 COPD 具有更好的抗炎效果。

[0114] 表 5 支气管肺泡灌洗液中白细胞计数及细胞分类比较

[0115]

分组	白细胞计数 ($\times 10^8/L$)	分类		
		中性粒细胞	单核巨噬细胞	淋巴细胞
健康对照组	1.54 ± 0.65	7.96 ± 1.53	88.12 ± 4.54	4.56 ± 0.87
COPD 模型组	$4.76 \pm 1.67^*$	$21.15 \pm 5.62^*$	$73.43 \pm 5.03^*$	5.54 ± 1.03
泼尼松+氨茶碱组	$1.85 \pm 0.46^\#$	$17.99 \pm 4.65^{*\#}$	$72.34 \pm 3.01^*$	4.01 ± 1.34
泼尼松/氨茶碱组	$1.68 \pm 0.53^\#$	$9.48 \pm 3.69^{\#\Delta}$	$83.45 \pm 3.34^{\#\Delta}$	4.84 ± 0.95

[0116] * :与健康对照组比 $P < 0.05$

[0117] # :与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0118] Δ :与泼尼松+氨茶碱组比 $P < 0.05$

[0119] 2) 如表 6 所示,先后服用单一剂型泼尼松和氨茶碱、服用泼尼松/氨茶碱组合制剂与 COPD 组相比 $FEV_{0.3}$ 均有统计学意义,且与对照相比无统计学差异;但单一剂型服用对 $FEV_{0.3}/FVC$ 基本无改善,而服用组合剂后 $FEV_{0.3}/FVC$ 较 COPD 组有明显改善,且与健康对照相比无统计学差异,单一剂量相对 COPD 组气道阻力下降有统计学意义,但与对照相比仍有统计学差异,而组合制剂组不仅与 COPD 组相比有差异,且与对照组无差异,证明使用泼尼松和氨茶碱的组合制剂较同时使用两种单一药物能更好地改善肺功能。

[0120] 表 6 肺功能 $FEV_{0.3}$, $FEV_{0.3}/FVC$, Re 比较

[0121]

分组	$FEV_{0.3}(ml)$	$FEV_{0.3}/FVC(\%)$	Re ($cmH_2O/ml/s$)
健康对照组	7.03 ± 0.88	90.34 ± 6.34	2.98 ± 0.67
COPD 模型组	$5.89 \pm 0.57^*$	$69.78 \pm 4.56^*$	$4.87 \pm 1.02^*$

[0122]

泼尼松+氨茶碱组	$6.82 \pm 0.34^\#$	$70.43 \pm 1.34^*$	$4.09 \pm 0.87^{**}$
泼尼松/氨茶碱组	$6.99 \pm 0.37^\#$	$85.23 \pm 3.23^{\#\Delta}$	$3.01 \pm 0.69^{\#\Delta}$

[0123] * :与健康对照组比 $P < 0.05$

[0124] # :与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0125] Δ :与泼尼松+氨茶碱组比 $P < 0.05$

[0126] (4) 泼尼松龙及福莫特罗组合物对 COPD 大鼠模型的影响

[0127] 1) 如表 7 所示,与 COPD 模型组相比,先后服用泼尼松龙和福莫特罗能够降低支气管肺泡灌洗液中的白细胞数,但不能使中性粒细胞的比例降至正常水平,而服用泼尼松龙和福莫特罗混合制剂组能够有效的降低白细胞数目,并且使中性粒细胞的比例降至正常水平。其结果表明组合制剂较单一制剂分别使用对 COPD 的抗炎效果更好。

[0128] 表 7 支气管肺泡灌洗液中白细胞计数及细胞分类比较

[0129]

分组	白细胞计数 ($\times 10^8/L$)	分类		
		中性粒细胞	单核巨噬细胞	淋巴细胞
健康对照组	1.54 ± 0.65	7.96 ± 1.53	88.12 ± 4.54	4.56 ± 0.87
COPD 模型组	$4.76 \pm 1.67^*$	$21.15 \pm 5.62^*$	$73.43 \pm 5.03^*$	5.54 ± 1.03
泼尼松龙+福莫特罗组	$3.48 \pm 0.69^{**}$	$17.99 \pm 4.13^*$	$75.89 \pm 5.03^*$	4.20 ± 1.52
泼尼松龙/福莫特罗组	$1.89 \pm 0.69^{\#\Delta}$	$11.01 \pm 3.45^{\#\Delta}$	$84.00 \pm 3.53^{\#\Delta}$	4.89 ± 0.86

[0130] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0131] #:与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0132] Δ :与泼尼松龙+福莫特罗组比 $P < 0.05$

[0133] 2) 如表 8 所示,先后服用泼尼松龙和福莫特罗后的 $FEV_{0.3}$ 和 $FEV_{0.3}/F$ 与 COPD 组相比无统计学差异,呼吸阻力下降有统计学意义,而服用组合剂后, $FEV_{0.3}$ 、 $FEV_{0.3}/FVC$ 及 Re 均有明显改善,且与健康对照相比无统计学差异,证明使用泼尼松龙和福莫特罗的组合制剂较同时使用两种单一药物更能改善肺功能的情况。

[0134] 表 8 肺功能 $FEV_{0.3}$, $FEV_{0.3}/FVC$, Re 比较

分组	$FEV_{0.3}(ml)$	$FEV_{0.3}/FVC(\%)$	$Re (cmH_2O/ml/s)$
健康对照组	7.03 ± 0.88	90.34 ± 6.34	2.98 ± 0.67
[0135] COPD 模型组	$5.89 \pm 0.57^*$	$69.78 \pm 4.56^*$	$4.87 \pm 1.02^*$
泼尼松龙+福莫特罗组	$6.02 \pm 0.64^*$	$70.34 \pm 3.43^*$	$3.98 \pm 0.81^{**}$
泼尼松龙/福莫特罗组	$6.73 \pm 0.65^\#$	$84.89 \pm 3.34^{\#\Delta}$	$3.25 \pm 0.45^{\#\Delta}$

[0136] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0137] #:与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0138] Δ :与泼尼松龙+福莫特罗组比 $P < 0.05$

[0139] (5) 泼尼松龙和克仑特罗组合物对 COPD 大鼠模型的影响

[0140] 1) 如表 9 所示,对于白细胞计数方面,同时服用泼尼松龙和克仑特罗单一制剂和服用其组合制剂均能够降低支气管肺泡灌洗液中的白细胞数,但均未能降至正常水平,但单一制剂不能有效的改善中性粒细胞的比例分布 ($P > 0.05$),而服用泼尼松龙和克仑特罗混合制剂组能够使中性粒细胞的比例降至正常水平。其结果表明组合制剂较同时服用单一制剂对 COPD 的抗炎效果更好。

[0141] 表 9 支气管肺泡灌洗液中白细胞计数及细胞分类比较

[0142]

分组	白细胞计数 ($\times 10^8/L$)	分类		
		中性粒细胞	单核巨噬细胞	淋巴细胞
健康对照组	1.54 ± 0.65	7.96 ± 1.53	88.12 ± 4.54	4.56 ± 0.87
COPD 模型组	$4.76 \pm 1.67^*$	$21.15 \pm 5.62^*$	$73.43 \pm 5.03^*$	5.54 ± 1.03
泼尼松龙+克仑特罗组	$3.15 \pm 0.53^{**}$	$19.23 \pm 5.34^*$	$71.34 \pm 3.34^*$	3.64 ± 1.65
泼尼松龙/克仑特罗组	$2.81 \pm 0.59^{**}$	$11.00 \pm 4.32^{\#\Delta}$	$85.34 \pm 4.58^{\#\Delta}$	4.87 ± 1.35

[0143] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0144] #:与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0145] Δ :与泼尼松+克仑特罗组比 $P < 0.05$

[0146] 2) 如表 10 所示,先后服用单一剂型泼尼松龙和克仑特罗、服用泼尼松龙/克仑特罗组合制剂与 COPD 组相比 $FEV_{0.3}$ 和 Re 均有统计学意义,与对照相比均有差异,但服用组合剂后 $FEV_{0.3}/FVC$ 较 COPD 组有明显改善,且与健康对照相比无统计学差异,证明使用泼尼松龙和克仑特罗的组合制剂较同时使用两种单一药物能更好地改善肺功能。

[0147] 表 10 肺功能 $FEV_{0.3}$, $FEV_{0.3}/FVC$, Re 比较

	分组	FEV _{0.3} (ml)	FEV _{0.3} /FVC(%)	Re (cmH ₂ O/ml/s)
	健康对照组	7.03±0.88	90.34±6.34	2.98±0.67
[0148]	COPD 模型组	5.89±0.57*	69.78±4.56*	4.87±1.02*
	泼尼松龙+克仑特罗组	6.08±0.64 [#]	70.22±1.78*	3.79±0.87 ^{#*}
	泼尼松龙/克仑特罗组	6.48±0.59 [#]	83.82±3.34 ^{#△}	3.14±0.68 [#]

[0149] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0150] #:与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0151] △:与泼尼松龙+克仑特罗组比 $P < 0.05$

[0152] (6) 泼尼松龙和氨茶碱组合物对 COPD 大鼠模型的影响

[0153] 1) 如表 11 所示,同时服用泼尼松龙和氨茶碱单一制剂和服用其组合制剂均能够降低支气管肺泡灌洗液中的白细胞数,且均能降至正常水平;单一制剂能较 COPD 组能改善中性粒细胞的比例分布 ($P < 0.05$),但服用泼尼松龙和氨茶碱混合制剂组能够使中性粒细胞的比例降至正常水平。其结果表明组合制剂较同时服用单一制剂对 COPD 具有更好的抗炎效果。

[0154] 表 11 支气管肺泡灌洗液中白细胞计数及细胞分类比较

[0155]

分组	白细胞计数 ($\times 10^8/L$)	分类		
		中性粒细胞	单核巨噬细胞	淋巴细胞
健康对照组	1.54±0.65	7.96±1.53	88.12±4.54	4.56±0.87
COPD 模型组	4.76±1.67*	21.15±5.62*	73.43±5.03*	5.54±1.03
泼尼松龙+氨茶碱组	1.74±0.36 [#]	18.00±4.47 [#]	70.12±2.98*	3.99±1.04
泼尼松龙/氨茶碱组	1.59±0.57 [#]	10.50±3.74 ^{#△}	84.98±3.05 ^{#△}	4.69±0.83

[0156] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0157] #:与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0158] △:与泼尼松龙+氨茶碱组比 $P < 0.05$

[0159] 2) 如表 12 所示,先后服用单一剂型泼尼松龙和氨茶碱、服用泼尼松龙/氨茶碱组合制剂与 COPD 组相比 FEV_{0.3} 均有统计学意义,且与对照相比无统计学差异;但单一剂型服用对 FEV_{0.3}/FVC 基本无改善,而服用组合剂后 FEV_{0.3}/FVC 较 COPD 组有明显改善,且与健康对照相比无统计学差异,单一剂量相对 COPD 组气道阻力下降有统计学意义,但与对照相比仍有统计学差异,而组合制剂组不仅与 COPD 组相比有差异,且与对照组无差异,证明使用泼尼松龙和氨茶碱的组合制剂较同时使用两种单一药物能更好地改善肺功能。

[0160] 表 12 肺功能 FEV_{0.3}, FEV_{0.3}/FVC, Re 比较

	分组	FEV _{0.3} (ml)	FEV _{0.3} /FVC(%)	Re (cmH ₂ O/ml/s)
	健康对照组	7.03±0.88	90.34±6.34	2.98±0.67
[0161]	COPD 模型组	5.89±0.57*	69.78±4.56*	4.87±1.02*
	泼尼松龙+氨茶碱组	6.75±0.45 [#]	71.52±1.29*	4.33±0.83 ^{#*}
	泼尼松龙/氨茶碱组	7.01±0.57 [#]	84.83±3.12 ^{#△}	3.05±0.87 ^{#△}

[0162] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0163] #:与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0164] Δ :与泼尼松龙+氨茶碱组比 $P < 0.05$

[0165] (7) 甲基泼尼松龙和福莫特罗组合物对 COPD 大鼠模型的影响

[0166] 1) 如表 13 所示,对于白细胞计数方面,同时服用甲基泼尼松龙和福莫特罗单一制剂和服用其组合制剂均能够降低支气管肺泡灌洗液中的白细胞数,但均未能降至正常水平,但单一制剂不能有效的改善中性粒细胞的比例分布 ($P > 0.05$),而服用甲基泼尼松龙和福莫特罗混合制剂组能够使中性粒细胞的比例降至正常水平。其结果表明组合制剂较同时服用单一制剂对 COPD 的抗炎效果更好。

[0167] 表 13 支气管肺泡灌洗液中白细胞计数及细胞分类比较

[0168]

分组	白细胞计数 ($\times 10^8/L$)	分类		
		中性粒细胞	单核巨噬细胞	淋巴细胞
健康对照组	1.54 ± 0.65	7.96 ± 1.53	88.12 ± 4.54	4.56 ± 0.87
COPD 模型组	$4.76 \pm 1.67^*$	$21.15 \pm 5.62^*$	$73.43 \pm 5.03^*$	5.54 ± 1.03
甲泼尼龙+福莫特罗组	$3.44 \pm 0.67^{**}$	$18.09 \pm 5.03^*$	$74.11 \pm 3.56^*$	3.99 ± 1.25
甲泼尼龙/福莫特罗组	$3.00 \pm 0.60^{**}$	$11.10 \pm 4.59^{\# \Delta}$	$84.44 \pm 3.87^{\# \Delta}$	3.34 ± 1.00

[0169] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0170] #:与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0171] Δ :与甲泼尼龙+福莫特罗组比 $P < 0.05$

[0172] 2) 如表 14 所示,先后服用单一剂型甲泼尼龙和福莫特罗、服用甲泼尼龙/福莫特罗组合制剂与 COPD 组相比 $FEV_{0.3}$ 和 Re 均有统计学意义,与对照相比均有差异,但服用组合剂后 $FEV_{0.3}/FVC$ 较 COPD 组有明显改善,且与健康对照相比无统计学差异,证明使用甲泼尼龙/福莫特罗的组合制剂较同时使用两种单一药物能更好地改善肺功能。

[0173] 表 14 肺功能 $FEV_{0.3}$, $FEV_{0.3}/FVC$, Re 比较

[0174]

分组	$FEV_{0.3}(ml)$	$FEV_{0.3}/FVC(\%)$	Re ($cmH_2O/ml/s$)
健康对照组	7.03 ± 0.88	90.34 ± 6.34	2.98 ± 0.67
COPD 模型组	$5.89 \pm 0.57^*$	$69.78 \pm 4.56^*$	$4.87 \pm 1.02^*$
甲泼尼龙+福莫特罗组	$6.03 \pm 0.34^{**}$	$70.99 \pm 1.68^*$	$3.85 \pm 0.67^{\#*}$
甲泼尼龙/福莫特罗组	$6.62 \pm 0.65^{**}$	$83.56 \pm 3.51^{\# \Delta}$	$3.14 \pm 0.63^{**}$

[0175] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0176] #:与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0177] Δ :与甲泼尼龙+福莫特罗组比 $P < 0.05$

[0178] (8) 甲基泼尼松龙和克伦特罗组合物对 COPD 大鼠模型的影响

[0179] 1) 如表 15 所示,同时服用甲基泼尼松龙和克伦特罗单一制剂和服用其组合制剂均能够降低支气管肺泡灌洗液中的白细胞数,且均能降至正常水平;单一制剂能较 COPD 组改善中性粒细胞的比例分布 ($P < 0.05$),但服用甲基泼尼松龙和克伦特罗混合制剂组能够使中性粒细胞的比例降至正常水平。其结果表明组合制剂较同时服用单一制剂对 COPD 具有更好的抗炎效果。

[0180] 表 15 支气管肺泡灌洗液中白细胞计数及细胞分类比较

[0181]

分组	白细胞计数 ($\times 10^8/L$)	分类		
		中性粒细胞	单核巨噬细胞	淋巴细胞
健康对照组	1.54 ± 0.65	7.96 ± 1.53	88.12 ± 4.54	4.56 ± 0.87
COPD 模型组	$4.76 \pm 1.67^*$	$21.15 \pm 5.62^*$	$73.43 \pm 5.03^*$	5.54 ± 1.03
甲基泼尼松龙+克仑特罗组	$1.79 \pm 0.47^\#$	$18.10 \pm 4.54^{*\#}$	$71.78 \pm 2.94^*$	3.84 ± 1.21
甲基泼尼松龙/克仑特罗组	$1.59 \pm 0.65^\#$	$9.55 \pm 3.34^{\#\Delta}$	$84.15 \pm 3.44^{\#\Delta}$	4.91 ± 0.88

[0182] * :与健康对照组比 $P < 0.05$

[0183] # :与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0184] Δ :与甲基泼尼松龙 + 克仑特罗组比 $P < 0.05$

[0185] 2) 如表 16 所示,先后服用单一剂型甲基泼尼松龙和克仑特罗、服用甲基泼尼松龙/克仑特罗组合制剂与 COPD 组相比 $FEV_{0.3}$ 均有统计学意义,且与对照相比无统计学差异;但单一剂型服用对 $FEV_{0.3}/FVC$ 基本无改善,而服用组合剂后 $FEV_{0.3}/FVC$ 较 COPD 组有明显改善,且与健康对照相比无统计学差异,单一剂量相对 COPD 组气道阻力下降有统计学意义,但与对照相比仍有统计学差异,而组合制剂组不仅与 COPD 组相比有差异,且与对照组无差异,证明使用甲基泼尼松龙和克仑特罗的组合制剂较同时使用两种单一药物能更好地改善肺功能。

[0186] 表 16 肺功能 $FEV_{0.3}$, $FEV_{0.3}/FVC$, Re 比较

[0187]

分组	$FEV_{0.3}(ml)$	$FEV_{0.3}/FVC(\%)$	Re ($cmH_2O/ml/s$)
健康对照组	7.03 ± 0.88	90.34 ± 6.34	2.98 ± 0.67
COPD 模型组	$5.89 \pm 0.57^*$	$69.78 \pm 4.56^*$	$4.87 \pm 1.02^*$
甲基泼尼松龙+克仑特罗组	$6.71 \pm 0.54^\#$	$71.63 \pm 1.53^*$	$4.11 \pm 0.68^{**}$
甲基泼尼松龙/克仑特罗组	$7.02 \pm 0.59^\#$	$86.25 \pm 3.52^{\#\Delta}$	$3.14 \pm 0.57^{\#\Delta}$

[0188] * :与健康对照组比 $P < 0.05$

[0189] # :与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0190] Δ :与甲基泼尼松龙 + 克仑特罗组比 $P < 0.05$

[0191] (9) 甲基泼尼松龙及氨茶碱组合物对 COPD 大鼠模型的影响

[0192] 1) 如表 17 所示,与 COPD 模型组相比,先后服用甲基泼尼松和氨茶碱能够降低支气管肺泡灌洗液中的白细胞数,但不能使中性粒细胞的比例降至正常水平,而服用甲基泼尼松龙和氨茶碱混合制剂组能够有效的降低白细胞数目,并且使中性粒细胞的比例降至正常水平。其结果表明组合制剂较单一制剂分别使用对 COPD 的抗炎效果更好。

[0193] 表 17 支气管肺泡灌洗液中白细胞计数及细胞分类比较

[0194]

分组	白细胞计数 ($\times 10^8/L$)	分类		
		中性粒细胞	单核巨噬细胞	淋巴细胞
健康对照组	1.54 ± 0.65	7.96 ± 1.53	88.12 ± 4.54	4.56 ± 0.87
COPD 模型组	$4.76 \pm 1.67^*$	$21.15 \pm 5.62^*$	$73.43 \pm 5.03^*$	5.54 ± 1.03
甲基泼尼松龙+氨茶碱组	$3.49 \pm 0.69^{**}$	$17.03 \pm 4.38^*$	$75.09 \pm 5.98^*$	4.21 ± 1.46
甲基泼尼松龙/氨茶碱组	$2.01 \pm 0.69^{\#\Delta}$	$10.62 \pm 4.34^\#$	$85.93 \pm 3.33^{\#\Delta}$	3.99 ± 0.94

[0195] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0196] #:与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0197] Δ :与甲基泼尼松龙+氨茶碱组比 $P < 0.05$

[0198] 2) 如表 18 所示,先后服用甲基泼尼松和氨茶碱后的 $FEV_{0.3}$ 和 $FEV_{0.3}/F$ 与 COPD 组相比无统计学差异,呼吸阻力下降有统计学意义,而服用组合剂后, $FEV_{0.3}$ 、 $FEV_{0.3}/FVC$ 及 Re 均有明显改善,且与健康对照相比无统计学差异,证明使用甲基泼尼松龙和氨茶碱的组合制剂较同时使用两种单一药物更能改善肺功能的情况。

[0199] 表 18 肺功能 $FEV_{0.3}$, $FEV_{0.3}/FVC$, Re 比较

[0200]

分组	$FEV_{0.3}(ml)$	$FEV_{0.3}/FVC(\%)$	$Re (cmH_2O/ml/s)$
健康对照组	7.03 ± 0.88	90.34 ± 6.34	2.98 ± 0.67
COPD 模型组	$5.89 \pm 0.57^*$	$69.78 \pm 4.56^*$	$4.87 \pm 1.02^*$
甲基泼尼松龙+氨茶碱组	$6.21 \pm 0.49^*$	$74.36 \pm 2.49^*$	$3.93 \pm 0.79^{**}$
甲基泼尼松龙/氨茶碱组	$6.92 \pm 0.58^\#$	$87.11 \pm 3.56^{\#\Delta}$	$3.09 \pm 0.78^{\#\Delta}$

[0201] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0202] #:与 COPD 模型组比 $P < 0.05$

[0203] Δ :与甲基泼尼松龙+氨茶碱组比 $P < 0.05$

[0204] 二. 各药物组合对组织胺诱导豚鼠哮喘发作的影响

[0205] 1. 模型建立及给药

[0206] 取健康雄性 Hartley 豚鼠幼鼠 (200 ~ 250g) 250 只,预先筛选,分别放入玻璃钟罩内,以 $450mmHg \pm 50mmHg$ 的压力喷入 2% 氯化乙酰胆碱和 0.1% 磷酸组织胺等量混合液 15s。喷雾停止后观察豚鼠的引喘潜伏期 (即从喷雾开始到哮喘发作、呼吸极度困难,直至抽搐跌倒的时间),引喘潜伏期 $> 120s$ 者不选用。

[0207] 选用上述致敏豚鼠 190 只,雌雄各半,分为 19 组,每组 10 只,药物按比例用生理盐水溶解,分为:

[0208] (1) 模型组:致敏鼠 10 只,用生理盐水 5ml 灌胃 3 天,每天两次。

[0209] (2) 分别服用泼尼松和福莫特罗组:致敏鼠 10 只,分别用泼尼松 (5mg/kg) 和福莫特罗 (20ug/kg),各 2.5ml,每天 2 次,灌胃 3 天。

[0210] (3) 服用泼尼松和福莫特罗组合物组:致敏鼠 10 只,用泼尼松和福莫特罗组合物制剂 (5mg/kg) 5ml,每天 2 次,灌胃 3 天。

[0211] (4) 分别服用泼尼松和克伦特罗组:致敏鼠 10 只,分别用泼尼松 (5mg/kg) 和克伦特罗 (10ug/kg),各 2.5ml,每天 2 次,灌胃 3 天。

[0212] (5) 服用泼尼松和克伦特罗组合物组:致敏鼠 10 只,用泼尼松和克伦特罗组合物制剂 (5mg/kg) 5ml,每天 2 次,灌胃 3 天。

[0213] (6) 分别服用泼尼松和氨茶碱组:致敏鼠 10 只,分别用泼尼松 (5mg/kg) 和氨茶碱 (50mg/kg),各 2.5ml,每天 2 次,灌胃 3 天。

[0214] (7) 服用泼尼松和氨茶碱组合物组:致敏鼠 10 只,用泼尼松和氨茶碱组合物制剂 (55mg/kg) 5ml,每天 2 次,灌胃 3 天。

[0215] (8) 分别服用泼尼松龙和福莫特罗组:致敏鼠 10 只,分别用泼尼松龙 (5mg/kg) 和

福莫特罗 (20ug/kg), 各 2.5ml, 每天 2 次, 灌胃 3 天。

[0216] (9) 服用泼尼松龙和福莫特罗组合物组: 致敏鼠 10 只, 用泼尼松龙和福莫特罗组合物制剂 (5mg/kg) 5ml, 每天 2 次, 灌胃 3 天。

[0217] (10) 分别服用泼尼松龙和克伦特罗组: 致敏鼠 10 只, 分别用泼尼松龙 (5mg/kg) 和克伦特罗 (10ug/kg), 各 2.5ml, 每天 2 次, 灌胃 3 天。

[0218] (11) 服用泼尼松龙和克伦特罗组合物组: 致敏鼠 10 只, 用泼尼松和克伦特罗组合物制剂 (5mg/kg) 5ml, 每天 2 次, 灌胃 3 天。

[0219] (12) 分别服用泼尼松龙和氨茶碱组: 致敏鼠 10 只, 分别用泼尼松龙 (5mg/kg) 和氨茶碱 (50mg/kg), 各 2.5ml, 每天 2 次, 灌胃 3 天。

[0220] (13) 服用泼尼松龙和氨茶碱组合物组: 致敏鼠 10 只, 用泼尼松龙和氨茶碱组合物制剂 (55mg/kg) 5ml, 每天 2 次, 灌胃 3 天。

[0221] (14) 分别服用甲基泼尼松龙和福莫特罗组: 致敏鼠 10 只, 分别用甲基泼尼松龙 (4mg/kg) 和福莫特罗 (20ug/kg), 各 2.5ml, 每天 2 次, 灌胃 3 天。

[0222] (15) 服用甲基泼尼松龙和福莫特罗组合物组: 致敏鼠 10 只, 用甲基泼尼松龙和福莫特罗组合物制剂 (4mg/kg) 5ml, 每天 2 次, 灌胃 3 天。

[0223] (16) 分别服用甲基泼尼松龙和克伦特罗组: 致敏鼠 10 只, 分别用甲基泼尼松龙 (4mg/kg) 和克伦特罗 (10ug/kg), 各 2.5ml, 每天 2 次, 灌胃 3 天。

[0224] (17) 服用甲基泼尼松龙和克伦特罗组合物组: 致敏鼠 10 只, 用甲基泼尼松龙和克伦特罗组合物制剂 (4mg/kg) 5ml, 每天 2 次, 灌胃 3 天。

[0225] (18) 分别服用甲基泼尼松龙和氨茶碱组: 致敏鼠 10 只, 分别用甲基泼尼松龙 (4mg/kg) 和氨茶碱 (50mg/kg), 各 2.5ml, 每天 2 次, 灌胃 3 天。

[0226] (19) 服用甲基泼尼松龙和氨茶碱组合物组: 致敏鼠 10 只, 用甲基泼尼松龙和氨茶碱组合物制剂 (54mg/kg) 5ml, 每天 2 次, 灌胃 3 天。

[0227] 另选未致敏豚鼠 10 只, 作为用生理健康对照组, 予盐水 5ml 灌胃 3 天, 每天两次。

[0228] 灌胃给药 3 天, 于末次给药后半小时, 进行引喘实验。实验观察 6min (360s), 腹肌 1min 内连续明显收缩三次算作哮喘发作, 记录引喘潜伏期, 结果进行统计学处理。

[0229] 2. 统计分析:

[0230] 使用 SPSS 13.0 统计软件包, 引喘潜伏期采用 t 检验进行比较。

[0231] 3. 结果:

[0232] (1) 泼尼松及福莫特罗组合物对致敏鼠哮喘发作的影响

[0233] 如表 19 所示: 与模型组比较两组对过敏性哮喘潜伏期均有不同程度的延长作用, 特别是泼尼松 / 福莫特罗组合物组, 与模型组有极显著性差异 ($P < 0.001$), 提示组合物较分别用单药可明显提高过敏性哮喘阈, 对过敏性哮喘豚鼠有较好的保护作用。

[0234] 表 19: 引喘潜伏期时间比较

	分组	引喘潜伏期 (s)
	健康对照	350.34 ± 20.21
[0235]	模型组	89.34 ± 19.44*
	泼尼松+福莫特罗组	230.55 ± 24.74* [#]
	泼尼松/福莫特罗组	304.84 ± 26.46 ^{##△}

[0236] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0237] #:与模型组比 $P < 0.05$

[0238] ##:与模型组比 $P < 0.01$

[0239] Δ :与泼尼松+福莫特罗组比 $P < 0.05$

[0240] (2) 泼尼松及克仑特罗组合物对致敏鼠哮喘发作的影响

[0241] 如表 20 所示:与模型组比较两组对过敏性哮喘潜伏期均有不同程度的延长作用,较健康对照组而言尚有统计学差异,但是泼尼松/克仑特罗组与模型组相比有极显著性差异 ($P < 0.001$),提示组合物较分别用单药可明显提高过敏性哮喘阈,对过敏性哮喘豚鼠有较好的保护作用。

[0242] 表 20:引喘潜伏期时间比较

[0243]	分组	引喘潜伏期 (s)
	健康对照	350.34±20.21
	模型组	89.34±19.44*
	泼尼松+克仑特罗组	180.34±22.44*#
	泼尼松/克仑特罗组	260.84±20.13*** Δ

[0244] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0245] #:与模型组比 $P < 0.05$

[0246] ##:与模型组比 $P < 0.01$

[0247] Δ :与泼尼松+克仑特罗组比 $P < 0.05$

[0248] (3) 泼尼松及氨茶碱组合物对致敏鼠哮喘发作的影响

[0249] 如表 21 所示:与模型组比较两组对过敏性哮喘潜伏期均有不同程度的延长作用,且较健康对照组而言均无统计学差异,但泼尼松/氨茶碱组与模型组相比有极显著性差异 ($P < 0.001$),提示组合物较分别用单药可更明显提高过敏性哮喘阈,对过敏性哮喘豚鼠有较好的保护作用。

[0250] 表 21:引喘潜伏期时间比较

[0251]	分组	引喘潜伏期 (s)
	健康对照	350.34±20.21
	模型组	89.34±19.44*
	泼尼松+氨茶碱组	290±23.98#
	泼尼松/氨茶碱组	320.84±23.23*** Δ

[0252] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0253] #:与模型组比 $P < 0.05$

[0254] ##:与模型组比 $P < 0.01$

[0255] Δ :与泼尼松+氨茶碱组比 $P < 0.05$

[0256] (4) 泼尼松龙及福莫特罗组合物对致敏鼠哮喘发作的影响

[0257] 如表 22 所示:两组较模型组均对过敏性哮喘潜伏期有不同程度的延长作用,特别是泼尼松龙/福莫特罗组合物组,与模型组有极显著性差异 ($P < 0.001$),提示组合物较分别用单药可明显提高过敏性哮喘阈,对过敏性哮喘豚鼠有较好的保护作用。

[0258] 表 22:引喘潜伏期时间比较

	分组	引喘潜伏期 (s)
[0259]	健康对照	350.34±20.21
	模型组	89.34±19.44*
	泼尼松龙+福莫特罗组	250.46±23.89* [#]
	泼尼松龙/福莫特罗组	312.46±22.10 ^{##△}

[0260] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0261] #:与模型组比 $P < 0.05$

[0262] ##:与模型组比 $P < 0.01$

[0263] △:与泼尼松+福莫特罗组比 $P < 0.05$

[0264] (5) 泼尼松龙及克仑特罗组合物对致敏鼠哮喘发作的影响

[0265] 如表 23 所示:两组较模型组均对过敏性哮喘潜伏期有不同程度的延长作用,较健康对照组而言尚有统计学差异,但是泼尼松龙/克仑特罗组与模型组相比有极显著性差异 ($P < 0.001$),提示组合物较分别用单药可明显提高过敏性哮喘阈,对过敏性哮喘豚鼠有较好的保护作用。

[0266] 表 23:引喘潜伏期时间比较

	分组	引喘潜伏期 (s)
[0267]	健康对照	350.34±20.21
	模型组	89.34±19.44*
	泼尼松龙+克仑特罗组	190.73±19.97* [#]
	泼尼松龙/克仑特罗组	257.47±22.87 ^{##*△}

[0268] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0269] #:与模型组比 $P < 0.05$

[0270] ##:与模型组比 $P < 0.01$

[0271] △:与泼尼松龙+克仑特罗组比 $P < 0.05$

[0272] (6) 泼尼松龙及氨茶碱组合物对致敏鼠哮喘发作的影响

[0273] 如表 24 所示:两组较模型组均对过敏性哮喘潜伏期有不同程度的延长作用,且较健康对照组而言均无统计学差异,但泼尼松/氨茶碱组与模型组相比有极显著性差异 ($P < 0.001$),提示组合物较分别用单药可更明显提高过敏性哮喘阈,对过敏性哮喘豚鼠有较好的保护作用。

[0274] 表 24:引喘潜伏期时间比较

	分组	引喘潜伏期 (s)
[0275]	健康对照	350.34±20.21
	模型组	89.34±19.44*
	泼尼松龙+氨茶碱组	300.02±24.23 [#]
[0276]	泼尼松龙/氨茶碱组	332.12±22.44 ^{##△}
	*:与健康对照组比 $P < 0.05$	
	#:与模型组比 $P < 0.05$	
	##:与模型组比 $P < 0.01$	
	△:与泼尼松龙+氨茶碱组比 $P < 0.05$	

[0277] (7) 甲基泼尼松龙及福莫特罗组合物对致敏鼠哮喘发作的影响

[0278] 如表 25 所示:与模型组比较两组对过敏性哮喘潜伏期均有不同程度的延长作用,较健康对照组而言尚有统计学差异,但是甲基泼尼松龙/福莫特罗组与模型组相比有极显著性差异 ($P < 0.001$),提示组合物较分别用单药可明显提高过敏性哮喘阈,对过敏性哮喘豚鼠有较好的保护作用。

[0279] 表 25:引喘潜伏期时间比较

[0280]	分组	引喘潜伏期 (s)
	健康对照	350.34±20.21
	模型组	89.34±19.44*
	甲基泼尼松龙+福莫特罗组	178.54±20.12* [#]
	甲基泼尼松龙/福莫特罗组	270.43±26.43 ^{##*Δ}

[0281] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0282] #:与模型组比 $P < 0.05$

[0283] ##:与模型组比 $P < 0.01$

[0284] Δ:与甲基泼尼松龙+福莫特罗组比 $P < 0.05$

[0285] (8) 甲基泼尼松龙及克仑特罗组合物对致敏鼠哮喘发作的影响

[0286] 如表 26 所示:两组较模型组均对过敏性哮喘潜伏期有不同程度的延长作用,特别是甲基泼尼松龙/克仑特罗组合物组,与模型组有极显著性差异 ($P < 0.001$),提示组合物较分别用单药可明显提高过敏性哮喘阈,对过敏性哮喘豚鼠有较好的保护作用。

[0287] 表 26:引喘潜伏期时间比较

[0288]	分组	引喘潜伏期 (s)
	健康对照	350.34±20.21
	模型组	89.34±19.44*
	甲基泼尼松龙+克仑特罗组	220.58±22.01* [#]
	甲基泼尼松龙/克仑特罗组	299.87±25.37 ^{##*Δ}

[0289] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0290] #:与模型组比 $P < 0.05$

[0291] ##:与模型组比 $P < 0.01$

[0292] Δ:与甲基泼尼松龙+克仑特罗组比 $P < 0.05$

[0293] (9) 甲基泼尼松龙及氨茶碱组合物对致敏鼠哮喘发作的影响

[0294] 如表 27 所示:与模型组比较两组对过敏性哮喘潜伏期均有不同程度的延长作用,且较健康对照组而言均无统计学差异,但甲基泼尼松龙/氨茶碱组与模型组相比有极显著性差异 ($P < 0.001$),提示组合物较分别用单药可更明显提高过敏性哮喘阈,对过敏性哮喘豚鼠有较好的保护作用。

[0295] 表 27:引喘潜伏期时间比较

[0296]	分组	引喘潜伏期 (s)
	健康对照	350.34±20.21
	模型组	89.34±19.44*
	甲基泼尼松龙+氨茶碱组	300±20.34 [#]
	甲基泼尼松龙/氨茶碱组	312.33±24.32 ^{##△}

[0297] *:与健康对照组比 $P < 0.05$

[0298] #:与模型组比 $P < 0.05$

[0299] ##:与模型组比 $P < 0.01$

[0300] △:与甲基泼尼松龙+氨茶碱组比 $P < 0.05$