

呼吸系统用药的研发进展

田 苗, 刘永贵, 肖桂芝, 沈雪砚, 陈常青

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘 要: 呼吸系统疾病在国内外均为一种常见疾病, 近年来由于环境等问题, 发病率逐年上升, 因此呼吸系统用药市场庞大, 具有较大的发展前景。对国内外呼吸系统药品研发现状进行简述, 并重点介绍了哮喘和慢性阻塞性肺部疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 两大研究领域的新药研发情况, 以期为相关研发人员提供参考。

关键词: 呼吸系统药物; 哮喘; 慢性阻塞性肺部疾病; 新药

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)01-0114-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.003

Research progress in respiratory system drugs

TIAN Miao, LIU Yong-gui, XIAO Gui-zhi, SHEN Xue-yan, CHEN Chang-qing

Center of Drug Informatics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Respiratory disease is very common in the world. In recent years, because of air pollution, the incidence of respiratory disease is rising year by year, so the market of medicine used for the treatment of respiratory disease is huge and has large development space. This article is an overview and summary on the development of respiratory system drugs at home and abroad, which highlights the major respiratory indications like asthma and chronic obstructive pulmonary disease and would provide a reference for the related researchers.

Key words: respiratory system drugs; asthma; chronic obstructive pulmonary disease; new drugs

呼吸系统疾病是一种常见病、多发病, 在世界范围内的发病率与死亡率都较高。随着全球老龄化社会的到来和世界经济的不断发展, 以及空气污染问题日益突出, 导致呼吸系统疾病呈逐年上升的趋势。据国家卫生部统计数据显示, 我国呼吸系统疾病的发病率占总体发病率的 6.94% 左右, 全国每年有 9 200 万人患有各种呼吸系统疾病^[1]。在呼吸系统常见疾病中, 主要由季节性咳嗽、哮喘、慢性阻塞性肺病、流行性感冒和急性鼻咽炎等 5 大类构成, 占整个呼吸系统疾病的 80% 以上。

随着污染的加重和患者的增加, 呼吸系统疾病治疗药物市场在未来将呈持续增长的趋势, 因此呼吸系统疾病药物开发将成为新药研发重点领域之一, 目前美国处于领先地位。截止到 2013 年 3 月 7 日, 全球上市的呼吸系统药物共有 287 个, 目前在研已进入注册阶段及注册前的有 11 个, 临床 II 期和 III 期药物分别有 143 个和 38 个, 大多数处于研

发早期阶段。

1 主要作用靶点

临床上将呼吸系统治疗药物按照所对应的症状分为镇咳、祛痰、平喘三类药物, 通过各类药物的配合应用发挥协同作用, 提高疗效^[2]。同时采用相应的对因治疗措施, 如抗感染、抗过敏、增强机体免疫功能等, 针对不同的靶点发挥作用, 见表 1。

1.1 β_2 肾上腺素受体

β_2 受体是治疗哮喘和慢性阻塞性肺部疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的主要靶点之一。 β_2 肾上腺素受体激动剂是缓解和控制哮喘症状最有效的药物, 能松弛气道平滑肌, 增加黏膜纤毛清除功能, 减少血管渗出, 调节肥大细胞和嗜酸粒细胞的介质释放, 预防过敏性哮喘的发作^[3-4]。根据 Pipeline 数据库统计, 目前已上市的 β_2 肾上腺素受体激动剂有 45 个, 而且针对此靶点开发的新药数量也居首位, 以吸入型长效 β_2 受体激动剂 (LABA) 为主。

收稿日期: 2013-02-20

作者简介: 田 苗 (1985—), 女, 主要从事呼吸系统药物的信息研究。Tel: (022)23006868 E-mail: tianm@tjipr.com

表 1 呼吸系统药物主要靶点分布

Table 1 Main therapeutic target of respiratory system drugs

靶点	上市	注册及注册前	III期	II期	I期	临床前	停止/撤销/未更新
β_2 肾上腺素受体	45	6	7	13	1	15	88
糖皮质激素受体	50	3	3	13	1	12	56
组胺 H_1 受体	38	0	3	6	0	2	64
磷酸二酯酶 4	2	0	2	3	4	7	79
5-脂肪氧化酶	1	0	0	0	0	2	84
半胱氨酸白三烯	3	0	3	1	1	0	76
毒蕈碱样胆碱受体	8	1	2	7	2	4	22

1.2 糖皮质激素受体

炎症是呼吸系统疾病发作和难以控制的因素之一^[5], 糖皮质激素受体是目前为止控制气道炎症最有效的药物作用靶点。吸入性糖皮质激素可从根本上治疗哮喘, 减少发作, 改善患者肺功能, 已经成为治疗哮喘的一线药物。现已上市的新型吸入性糖皮质激素 (ICS) 包括糠酸莫米松 (mometasone furoate)、糠酸氟替卡松 (fluticasone furoate) 和环索奈德 (ciclesonide) 等^[6]。糖皮质激素类新药研发力量强劲, 处于临床前及临床研发阶段的药物数量较多。

1.3 组胺 H_1 受体

组胺是最早发现的自体活性物质, 至少有 3 种亚型的组胺受体广泛存在于人体各组织内, 其中组胺 H_1 受体与 I 型变态反应 (过敏反应) 的关系较为密切^[7]。 H_1 受体阻断剂对过敏反应具有一定的抑制作用, 可用于中度过敏性哮喘和合并鼻炎的过敏性鼻炎, 已上市的药物包括酮替芬、阿伐斯汀、阿司咪唑等。

1.4 磷酸二酯酶 4 (PDE4)

近年来, 磷酸二酯酶 4 (PDE4) 被确定为呼吸系统疾病的一个新治疗靶点。PDE4 选择性抑制剂可以提高细胞内 CAMP 水平, 下调炎症介质的释放、致炎细胞因子的产生^[8]。目前已经开发出两种新型 PDE4 抑制剂, 西洛司特 (cilomilast) 和罗氟司特 (roflumilast)。但是西洛司特部分 III 期试验结果在药物疗效及安全性方面均出现一些问题, 导致该药已停止进一步研发^[9]。

1.5 5-脂肪氧化酶

5-脂肪氧化酶抑制剂, 代表药物有齐留通^[10]。目前针对此类靶点的在研药物数量较少, 仅有两个处于临床前品种。

1.6 半胱氨酸白三烯受体

白三烯调节剂是近几年来研究发现治疗支气管

哮喘的一类新型药物。半胱氨酸白三烯受体拮抗剂, 其作用靶点为半胱氨酸白三烯受体, 此类代表药物有扎鲁司特、普仑司特、孟鲁司特。目前针对此类靶点的在研药物数量较少。

1.7 毒蕈碱样胆碱受体 (M 受体)

值得关注的是以毒蕈碱样胆碱受体 (M 受体) 为靶点的药物, 虽然在研品种总数较其他靶点少, 但上市药物占比较大, 而且每个研发阶段均有品种分布。近年来对特异性 M 受体拮抗剂的研究获得长足的进展, 多数研究集中在寻找选择性 M_3 受体拮抗剂上, 因为 M_3 受体拮抗剂对平滑肌的病理生理状态具有良好的治疗潜能^[11]。

2 药物新制剂

由于呼吸系统药物所针对器官与组织的特殊性及其给药途径的特殊性, 它的开发与研究有其特点。根据药物的化学特征, 为达到高疗效、低毒性的目的, 除使用传统的口服和注射剂型外, 呼吸系统药物的给药途径往往使用局部给药的方式, 这就需要一些特殊的剂型。近年来, 开发了各种呼吸系统药物新制剂, 如口腔速崩片、缓释制剂、控释制剂、口腔吸入剂、鼻腔吸入剂和透皮贴剂等^[12]。

2.1 口腔速崩片

呼吸系统药物口腔速崩片已上市的新品涉及祛痰药单方制剂以及镇咳、平喘 (减鼻充血药) 与抗组胺药等的复方制剂。日本山之内公司与东亚药品公司合作上市了祛痰药盐酸氨溴素口腔速崩片, 置口腔内即可崩解。BioMarin 公司研发的泼尼松龙 (prednisolone) 磷酸钠口腔崩解片于 2006 年 FDA 批准上市, 为肾上腺皮质激素类药物, 用于哮喘等适应症。

2.2 缓释、控释制剂

齐留通控释片是一种白三烯合成抑制剂, 由 Critical Thera 公司于 2007 年首次在美国上市。该控

释剂只需给药 2 次/d, 用于治疗 12 岁或以上儿童及成人的哮喘。渗透制药公司与阿爱制药公司合作开发的复方盐酸非索非那定/盐酸伪麻黄碱 24 h 控释片, 用于治疗成人和 12 岁及其以上儿童伴有鼻充血的季节性过敏症状, 采用 Os2modex 释药系统达到一日 1 次用药。

2.3 口腔吸入剂

吸入剂剂型装置发展的方向是革除破坏大气臭氧层的氟碳烷抛射剂, 以氢氟烷替代或制成不含抛射剂的粉末吸入剂(粉雾剂)以及新颖的给药器具。勃林格殷格翰制药公司新一代喷雾吸入剂 combiven trespimat 用于治疗 COPD, 它是一种短效支气管扩张剂, 不使用抛射剂, 采用弹簧释药的原理自动喷出移动缓慢的薄雾, 将异丙托溴铵与沙丁胺醇缓慢地输入 COPD 患者的肺部。

2.4 鼻腔吸入剂

已上市的新品主要有肾上腺皮质激素类药吸入剂或喷雾剂。主要用于治疗过敏性鼻炎。

2012 年 1 月 20 日, 美国 FDA 批准 Nycomed GmbH 公司环索奈德(Zetonna, ciclesonide)鼻气溶胶喷雾剂用于成人和 12 岁以上青少年季节性和常年过敏性鼻炎对症治疗。Zetonna 鼻气雾剂使用氢氟烷作抛射剂, 将小体积(50 μ L)干燥薄雾状环索奈德输入患者的鼻腔。

2012 年 3 月 23 日, Teva Branded Pharm 公司一种新型非水性的“干性”的皮质激素鼻用喷雾剂 Qnasl 获 FDA 批准上市, 用于治疗 12 岁以上的季节性过敏性鼻炎以及常年过敏性鼻炎患者。Qnasl 是一种通过氢氟烷加压助推给药的液态喷雾剂, 其药效成分为二丙酸倍氯米松。本品成为年销售额 25 亿美元产品类别中首个上市的无水鼻用气雾剂。

2.5 透皮贴剂

日东电工株式会社于 1998 年率先在日本上市了妥洛特罗透皮贴剂(tulobuterol tape), 商品名 Hokunalin[®] Tape。继在日本、韩国上市之后, 该药于 2006 年 11 月获 SFDA 批准进入中国, 是国内首个透皮吸收型长效 β_2 受体激动剂。妥洛特罗贴剂是以 β_2 受体选择性支气管扩张剂妥洛特罗为主要成分的透皮吸收型药物, 该制剂特别适用于小儿等服用口服制剂比较困难的患者。

3 哮喘新药研发现状

哮喘药物是呼吸系统药物研发领域的主要关注点。支气管哮喘是一种世界性的、常见的慢性呼吸道

疾病。据 WHO 估计, 目前全球约有 3 亿哮喘患者^[13]。目前处于各个研发阶段(Phase I~Phase III)的哮喘治疗药物约有 300 余种。

近年来, 支气管哮喘的治疗取得了比较大的进展。首先, 通过给药途径的转变, 即从全身用药到局部吸入给药, 使得不良反应发生率显著降低, 患者对治疗的依从性提高, 哮喘的长期控制成为可能。其次, 从治疗机制上, 平喘药从单纯扩张支气管为目的, 向抗过敏、抗炎症等多环节发展^[14]。哮喘的发病机制及病因各异, 与其治疗有关的靶点主要有 β_2 受体、糖皮质激素受体、磷酸二酯酶 4、白三烯合成途径中的基因、细胞色素 P450 酶系、毒蕈碱受体等。目前治疗哮喘的药物分为控制药物(糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂)和缓解药物(如速效 β_2 受体激动药等)。控制药物需要长期使用, 缓解药物按需使用^[3]。

3.1 ICS/LABA 复方制剂新品

2010 年 2 月美国 FDA 发出建议, 长效 β 受体激动剂类不能作为单药治疗成人或儿童哮喘, 推荐联合 ICS 和 LABA 治疗哮喘。这两者具有协同的抗炎和平喘作用, 减少较大剂量吸入激素引起的不良反应, 尤其适合于中至重度持续哮喘患者的长期治疗^[15]。因此, ICS/LABA 复方制剂成为临床研究中的头号热点, 目前全球已有 5 个品种上市。近年来一些 1 次/d 给药和联合用药等新产品的上市将会促进哮喘药物的应用, 提高患者的用药依从性, 减少不良反应。

3.1.1 Dulera 干粉吸入剂 2010 年 6 月 22 日 FDA 批准默沙东公司哮喘治疗新药 Dulera 干粉吸入剂。Dulera 是吸入式激素糠酸莫米松和长效 β 受体激动剂富马酸福莫特罗的复方药物, 主要针对 12 岁或 12 岁以上患者。本品将与葛兰素史克公司畅销产品 Advair 和阿斯利康公司同类产品 Symbicort 展开竞争。

3.1.2 Flutiform[®] HFA-MDI 计量吸入气雾剂 SkyePharma 公司 Flutiform[®] HFA-MDI 计量吸入气雾剂于 2012 年 4 月首次在英国上市, 用于哮喘的治疗。该产品是由快速起效的长效 β 受体激动剂(富马酸福莫特罗)和常用的皮质类固醇激素(丙酸氟替卡松)组成的固定剂量复方制剂, 其优势是使用了环保氢氟烷气雾推进剂。

3.1.3 Relovair 复方制剂 葛兰素史克公司氟替卡松糠酸/维兰特罗(Relovair)复方目前处于注册前状态, 受 Advair 专利到期的影响, 该品将是葛兰素

史克的又一开发目标, 具有巨大的市场潜力。Relovair 为 1 次/d 的 ICS/LABA 复方治疗药物, 针对哮喘和 COPD 两个适应症。

3.2 重点在研品种

Rottapharm Madaus 公司在研新化学实体安多司特 (andolast) 是一种钙离子激活钾通道激动剂, 主要用于治疗支气管哮喘, 目前处于 III 期研发阶段。II 期临床实验数据显示, 安多司特干粉吸入剂能够安全有效的控制气道阻塞, 防止支气管高反应性。

三氟甲磺酸维兰特罗 (vilanterol trifenate) 是葛兰素史克公司新开发的长效 β_2 受体激动剂, 目前处于 III 期研发阶段, 用于治疗哮喘和 COPD, 可单独用药或与糠酸氟替卡松形成复方制剂。

葛兰素史克公司的美泊珠单抗 (mepolizumab) 以及 Teva 公司的 reslizumab 均为抗 IL-5 单克隆抗体, 主要通过与 IL-5 结合, 阻断嗜酸性粒细胞的作用, 主要开发用于治疗特发性嗜酸性粒细胞综合征、哮喘和鼻息肉。IL-5 是由 CD_4^+ T 细胞 TH_2 亚型产生的一种糖蛋白, 哮喘时明显增多, 能促进骨髓中的嗜酸粒细胞 (EOS) 分化、成熟、增殖并进入血液循环, 并引起外周血和气道中的 EOS 聚集, 参与过敏性哮喘过程并使气道反应性明显增高^[16]。

由于各病例的发病原因和机制存在较大的个体差异, 目前的哮喘治疗药物还存在一定的局限性。另外, 哮喘治疗长期用药的需求使得药物的不良反应及患者的依从性对症状的长期控制有很大影响。因此, 新的能有效控制哮喘发作、不良反应小, 同时可减轻患者经济负担的药物开发依然迫切, 给药剂量的多少、药物价格的高低均会成为这些药物赢得市场的重要因素。

4 COPD 新药研发现状

近年来, COPD 逐渐成为全球范围内主要致死和致残病因之一, 因此, COPD 治疗药物受到越来越多的关注, 成为呼吸系统药物的重要组成部分。COPD 是一种以不完全可逆的气流受限为特征的慢性气道炎症性疾病, 与有害颗粒或气体所致肺部异常炎症反应有关, 其症状包括呼吸困难、慢性咳嗽、多痰。目前 COPD 在美国的慢性病致死率及死亡率中排第 4 位^[17-18]。世界卫生组织估计, 全世界约有 2.1 亿人患有这种疾病, 如不加以控制减少基础风险因子, 尤其是控制吸烟, 未来 10 年内死于 COPD 的患者数将提高 30% 以上。我国 COPD 患者约占 40 岁以上人群的 8.2%, 患病率高^[19]。

随着许多国家 COPD 发病率的稳步增长和生活环境的恶化, COPD 药物用量将会明显上扬, 更多新产品也将投放市场。目前药物治疗有糖皮质激素气雾剂、 β 受体激动剂、抗胆碱能药物或茶碱类药物。现已上市的 COPD 新分子实体 (NCE) 药物 10 个, 其中仅治疗 COPD 一个适应症的有 6 个。2011—2012 年 FDA 新批准治疗 COPD 适应症药物 4 个, 其中 3 个为 NCE 药物, 1 个为复方制剂。

4.1 上市新品

4.1.1 罗氟司特 (Daliresp, roflumilast) 罗氟司特作为第 1 个磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制剂, 通过抑制 PDE4 减少炎症介质的释放, 进而抑制 COPD 和哮喘等呼吸道疾病对肺组织造成的损伤, 适用于严重 COPD 患者治疗。分别被欧盟和美国于 2010 年 7 月 6 日和 2011 年 2 月 28 日批准用于治疗 COPD。

4.1.2 阿地溴铵吸入性粉剂 (Tudorza Pressair, aclidinium bromide) 2012 年 7 月 23 日 FDA 批准 Almirall 公司 Tudorza Pressair 用于 COPD 引起的支气管痉挛, 包括慢性支气管炎和肺气肿的长期维持治疗。Tudorza Pressair 带干粉吸入器, 2 次/d, 属于吸入性长效抗胆碱药, 其作用机制为通过抑制乙酰胆碱对气管平滑肌毒蕈碱受体的作用, 促进支气管扩张。

4.1.3 马来酸茛达特罗 (Arcapta Neohaler, indacaterol maleate) 吸入粉剂 2011 年 7 月 1 日, 诺华制药公司宣布, 美国 FDA 批准其支气管扩张新药 Arcapta Neohaler (750 μ g) 用于治疗 COPD, 包括慢性支气管炎或肺气肿, 1 次/d, 该长效药舒张支气管时间比沙美特罗和福莫特罗长, 起效比沙美特罗更快, 但不用于治疗哮喘或者突发 COPD 衰竭。它是一种新型的 β_2 肾上腺素能激动药, 曾于 2009 年 12 月首次在德国上市。

4.1.4 异丙托溴铵/沙丁胺醇 (combivent respimat) 新一代吸入喷雾吸入剂 2011 年 10 月 7 日, 勃林格殷格翰制药公司宣布, FDA 批准其新一代喷雾吸入剂 combivent respimat 上市, 用于 COPD 治疗, 该产品是一种短效支气管扩张剂, 使用新一代吸入器, 能够产生一种缓慢移动的“薄雾”而无需抛射剂, 是可必特 (Combivent) 替代产品。

4.2 重点在研品种

复方制剂在多种机制的作用下疗效显著, 而且副作用较低, 因此在研的 COPD 药物也以复方制剂为主。

诺华的格隆溴铵/茛达特罗 (glycopyrrolate/indacaterol) 处于注册前阶段, 格隆溴铵是一种长效

毒蕈碱受体拮抗剂,这两种长效药物的作用机制不同,组合应用的效果会更好,预计会有不俗的表现。

茈地溴铵(umeclidinium)是一种长效毒蕈碱受体拮抗剂(LAMA),Theravance 公司开发了 1 次/d 的 LAMA/LABA 组合药物茈地溴铵/维兰特罗用于 COPD 患者的治疗,已进入注册前状态。

Almirall 公司的 Tudorza Pressair (aclidinium bromide) 是一种长效抗胆碱剂,于 2012 年 7 月 23 日获 FDA 批准用于长期维持治疗伴随 COPD 的支气管痉挛,包括慢性支气管炎和肺气肿。目前该药物与福莫特罗的复方制剂处于 III 期临床试验中。

2012 年 5 月 23 日,勃林格殷格翰公司 COPD 药物奥达特罗(olodaterol) II 期研究取得积极数据。奥达特罗是 1 次/d 的长效 β_2 受体激动剂,能够为 COPD 患者提供 24 h 的支气管扩张。目前,该药物处于注册前状态,如果获批,将成为勃林格公司无推进剂吸入器的新应用。勃林格殷格翰公司将 olodaterol 与市售噻托溴铵(tiotropium)结合形成的复方制剂也正在进行 III 期临床试验。

随着治疗 COPD 新品的不断上市,新型的 1 次/d 吸入剂将会成为全球 COPD 患者的新选择,驱动未来几年 COPD 药物的增长,该治疗领域药物充满挑战和机遇。

5 结语

目前呼吸系统疾病在全球有上升的趋势,因此呼吸系统用药的研究与发展都有很大的空间。虽然多种固定剂量复合制剂的出现给大多数哮喘及 COPD 病人带来了福音,但在这一领域仍然存在着一些空白地带值得制药企业加以关注。如针对一些特殊的哮喘病亚群以及哮喘复发患者的治疗方法、针对 COPD 有效的抗炎药物等尚未满足的需求。

国内呼吸系统药物大部分为外企生产,尤其是抗哮喘药吸入剂,国内厂家竞争力较小,可能是无法达到吸入剂较高的制剂工艺要求。另外,对于在国外取得迅猛发展的吸入型 ICS/LABA 的复合制剂在国内的开发和应用力量也相对薄弱。因此对于哮喘、COPD 治疗及新药研发方面,我国需要通过更多的信息传递和治疗方案交流,尽快与国际市场接轨。

参考文献

[1] 蔡德山. 祛痰止咳药品 [J]. 医药经济信息, 2011(5): 10-13.

- [2] 陶维良, 常小红, 李 静. 呼吸系统药物相互作用评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(3): 174-175.
- [3] Johnson M. The β -adrenoceptor [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158(s2): 146-153.
- [4] Löfdahl C G, Svedmyr N. Formoterol fumarate, a new β_2 -adrenoceptor agonists [J]. *Allergy*, 1989, 44(4): 264-271.
- [5] 刘昌起. 呼吸疾病治疗学 [M]. 天津: 天津科技出版社, 2000: 499-529.
- [6] 糜 涛, 刘 健, 刘晓晴. 吸入性糖皮质激素在治疗慢性哮喘中的应用 [J]. 医药导报, 2002, 21(8): 494-496.
- [7] Xie H, He S H. Roles of histamine and its receptors in allergic and inflammatory bowel diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(19): 2851-2857.
- [8] Burnouf C, Pruniaux M P. Recent advances in PDE4 inhibitors as immunoregulators and anti-inflammatory drugs [J]. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(14): 1255-1296.
- [9] Giembycz M A. An update and appraisal of the cilomilast Phase III clinical development programme for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 62(2): 138-152.
- [10] 何慕芝, 蔡 闯, 钟南山. 白三烯调节剂与支气管哮喘药物治疗研究进展 [J]. 中华哮喘杂志, 2010, 4(5): 301-304.
- [11] 王 羽. 毒蕈碱受体 M_3 的表达与呼吸道疾病 [J]. 医学综述, 2012, 18(1): 31-33.
- [12] 黄胜炎. 呼吸系统药物的新品开发 [J]. 世界临床药物, 2007, 28(4): 248-251.
- [13] Pakhale S, Mulpuru S, Boyd M. Optimal management of severe/refractory asthma [J]. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2011(5): 37-47.
- [14] 张久山. 支气管哮喘的防治进展 [J]. 天津医药, 2000, 28(3): 191-192.
- [15] Nelson H S, Weiss S T, Bleecker E R, *et al.* The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol [J]. *Chest*, 2006, 129(1): 15-26.
- [16] 江荣林, 沈华浩. IL-5、Eotaxin 与支气管哮喘 [J]. 国外医学: 呼吸系统分册, 2004, 24(1): 18-20.
- [17] Jemal A, Ward E, Hao Y, *et al.* Trends in the leading causes of death in the United States, 1970—2002 [J]. *JAMA*, 2005, 294(9): 1255-1259.
- [18] Michaud C M, Murray C J, Bloom B R. Burden of disease—implications for future research [J]. *JAMA*, 2001, 285(5): 535-539.
- [19] 李敏华, 许关煜. COPD 治疗领域充满挑战 [J]. 医药经济信息, 2011, 7: 29-31.