

• 综述 •

慢性阻塞性肺病的新药研发进展

余茜¹, 闫少杰², 黄汉忠^{2*}, 王平保^{2*}, 李树军², 邓超¹

1. 河南大学 药学院, 河南 开封 475000

2. 天津药物研究院 化学制药部, 天津 300193

摘要: 慢性阻塞性肺病患者率与死亡率高, 得到越来越多的药物研发人员的关注。由于传统药物的不良反应与局限性, 新型药物的研发至关重要。现阶段研发的热点主要为新型抗胆碱药物、新一代超长效支气管扩张剂、新型磷酸二酯酶-4 抑制剂、内皮素抑制剂、蛋白酶抑制剂等, 其代表性药物分别为格隆溴铵、茚达特罗、罗氟司特、bimosiamose、米地司坦等。对慢性阻塞性肺病的新型药物的研发进展与前景进行综述。

关键词: 慢性阻塞性肺病; 抗胆碱药; 支气管扩张剂; 磷酸二酯酶-4 抑制剂; 内皮素抑制剂; 蛋白酶抑制剂

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2011)05 - 0333 - 06

Study and development of new drugs on chronic obstructive pulmonary disease

YU Qian¹, YAN Shao-jie², HUANG Han-zhong², WANG Ping-bao², LI Shu-jun², DENG Chao¹

1. School of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475000, China

2. Centre for Chemical Pharmaceutical Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Given the high morbidity and mortality of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), more drug developers get attention to it. Due to the adverse reaction and limitation of traditional medicines, the study and development of the new drug are very important. At present, hot spots in the research of main stage are new anticholinergic drugs, new generation of ultra-long-acting bronchodilators, new phosphodiesterase-4 (PDE-4) inhibitors, endothelin inhibitors, and protease inhibitors etc. The representative drugs are glycopyrrolate bromide, indacaterol, roflumilast, bimosiamose, midesteine, respectively. In this paper, the development and prospect of the new drug on COPD have been reviewed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD); anticholinergic drug; bronchodilator; phosphodiesterase-4 (PDE-4) inhibitors; endothelin inhibitor; protease inhibitor

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以气流受限为特征的可预防和治疗的疾病, 气流受限不完全可逆、呈进行性发展, 与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关^[1], 主要累及肺部, 也可引起全身 (或称肺外) 的不良效应。COPD 是我国乃至全球重要的呼吸系统疾病, 其患病率、住院率、致残率及死亡率高, 已成为一个重要的社会问题。据统计, 全世界每年有 274 万人死于 COPD, 每年受其困扰的人多达 6 亿^[2]。WTO 数据和流行病学数据显

示, COPD 的患病率和死亡率有逐年增加的趋势, 到 2020 年 COPD 将居世界疾病经济负担的第 5 位, 成为全球第三大致死疾病^[3]。

COPD 的临床用药众多, 但主要是以缓解气流受限为主, 包括支气管扩张剂 (异丙托溴铵、多索茶碱等)、糖皮质激素 (吸入性丙酸倍氯米松)、祛痰药 (盐酸氨溴索) 等^[4]。由于或多或少的不良反应, 所以 COPD 新药的研发显得至关重要。

COPD 的发病机制非常复杂, 确切病因仍不十分明确。普遍认为 COPD 的发病机制主要包括气道

收稿日期: 2011-03-29

作者简介: 余茜 (1987—), 女, 研究生, 从事肿瘤药物与心脑血管药物的设计合成与构效关系研究。E-mail: iamiamiamciissy@126.com

*通讯作者 黄汉忠, 研究员。E-mail: huanghz@tjipr.com

王平保, 研究员。E-mail: wangpb@tjipr.com

炎症、氧化应激、蛋白酶/抗蛋白酶失衡以及黏液分泌过剩。气道炎症是一种慢性炎症，涉及多种炎症细胞的相互作用。研究发现，COPD 气道细胞学改变以中性粒细胞、淋巴细胞和肺泡巨噬细胞为主^[5]，它们能释放一些细胞因子，通过介导炎性介质和引起炎症细胞到呼吸道的聚集直接激发或间接放大慢性炎症^[6]。针对机制研发的新药主要有炎症介质拮抗剂 AZD-5122，新型磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 抑制剂罗氟司特，内皮素抑制剂 bimosiamose 等。氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡，倾向于氧化，导致中性粒细胞炎性浸润，蛋白酶分泌增加，产生大量氧化中间产物。氧化应激不但能改变肺组织的基本结构，造成肺实质和气管壁的不可逆损害，还能改变局部免疫应答，增加感染的机会和病情加重的风险^[7]。蛋白酶/抗蛋白酶系统在正常生理条件下保持着平衡状态，是肺结构保持正常的重要因素。当蛋白酶/抗蛋白酶系统失衡时，蛋白酶活性相对增强，尤其是中性粒细胞弹性蛋白酶活性增强，引发炎症性肺病等一系列肺部疾病^[8]。其研发的新药主要是蛋白酶抑制剂，代表药为米地司坦。气道过多的黏液需要黏液-纤毛转运系统清除。而吸烟及恶性烟雾中存在着丙烯醛、尼古丁等刺激物，这些刺激物经上呼吸道吸收后，影响着黏液-纤毛转运系统的正常运作，从而导致黏液分泌增加^[9-12]。其新药主要以缓解黏液分泌为主，代表药主要为新型的抗胆碱药物格隆溴铵、阿地溴铵，新一代支气管扩张剂昂达特罗等。除此之外，近年来研究发现，遗传因素及内分泌因素在 COPD 发病机制中也起着一定的作用，如细胞外机制的完整性和瘦素的合成与分泌对 COPD 发病都产生了不同的影响^[2,13]。

笔者对治疗 COPD 刚上市及正在进行临床研究即将上市的新药进行综述，包括新型抗胆碱药物、新一代超长效支气管扩张剂、新型 PDE-4 抑制剂、复方制剂、内皮素抑制剂、蛋白酶抑制剂等。

1 新型抗胆碱药物

抗胆碱药物一直是治疗 COPD 的常用药物。但传统药物由于选择性差、不良反应多，临床应用受到一定的限制，所以研发新型的抗胆碱药物十分必要。长效吸入型毒蕈碱拮抗剂为选择性的 M3 受体阻断剂，疗效明显、不良反应少，已成为现阶段研发的热点。

1.1 格隆溴铵 (glycopyrrolate bromide)

又称 AD-237、NAA-237、NVA-237、NVF-239。

分子式为 $C_{19}H_{28}BrNO_3$ ，相对分子质量 318.44，结构式见图 1，由日本的 Sosei 生物技术公司研发。目前，日本 Sosei 生物技术公司、英国 Vectura 生物科技公司 and 瑞士诺华诺华公司 (Novartis AG) 在日本、美国、英国等国进行 III 期临床研究。该药预计于 2012 年上市。

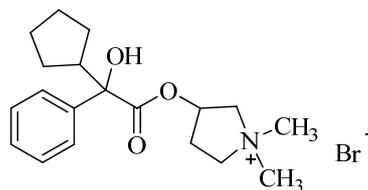


图 1 格隆溴铵的结构

Fig. 1 Structure of glycopyrrolate bromide

格隆溴铵是一种正在研发的强有力的选择性 M3 受体阻断剂，能产生更持久的支气管保护和支气管扩张作用，起效迅速，支气管扩张作用持续 24 h 以上。

在法国、德国、荷兰、西班牙、土耳其及美国进行的 II 期临床试验，选取 250 名中度至重度 COPD 患者，每日 1 次格隆溴铵各 100 μg ，其生命体征和心脏检测没有显著改变，认为是安全的且耐受性好。研究显示，该药物具有 24 h 持久支气管扩张作用。在比利时、法国、日本进行的随机、双盲 II 期临床试验，选取 83 名中度至重度 COPD 患者，每日 1 次格隆溴铵 12.5~100 μg ，共 7 d，起效快，24 h 持久扩张支气管。给予格隆溴铵 50~100 μg ，一秒用力呼气容积 (FEV1) 提高至 >120 mL。在给药后早期肺量测定数据显示与噻托溴铵比较，起效更快。格隆溴铵有很好的耐受性。

在日本进行的 III 期临床试验，160 例中度至重度 COPD 患者，每日 1 次格隆溴铵或噻托溴铵，考察其长期安全性及耐受性，预计于 2012 年完成。在欧洲和美国进行的开放、随机、双盲、安慰剂对照与平行试验的 III 期临床试验，给予 1 065 例重度 COPD 患者每日格隆溴铵 50 μg 或噻托溴铵 18 μg ，共 52 周，考察其有效性、安全性及耐受性。该项研究的首要终点是以治疗 12 周的峰值 FEV1 为基准的，预计于 2011 年完成试验^[14]。

1.2 阿地溴铵 (aclidinium bromide)

又称 LAS-34273、Bretaris、Eklira，分子式为 $C_{26}H_{30}BrNO_4S_2$ ，结构式见图 2，由西班牙 Almirall (ALM.MC) 制药公司研发。目前还未上市，作为

COPD 治疗药, 由西班牙 Almirall (ALM.MC) 制药公司和美国 Forest Laboratories 公司在西班牙、美国、澳大利亚等国进行 III 期临床研究。

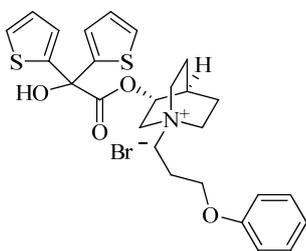


图2 阿地溴铵的结构

Fig. 2 Structure of acclidinium bromide

阿地溴铵相对分子质量为 484.64, 是一种长效吸入型抗胆碱能支气管扩张药, 为毒蕈碱 M3 受体拮抗剂, 对胆碱受体 M3 有高效选择性, 较格隆溴铵作用更强, 起效时间约为用药后 15 min, 达峰时间为 2~3 h, 阿地溴铵吸入后在血浆中快速水解, 因此, 不良反应少, 耐受性好^[15]。

在为期 6 个月的 III 期临床试验中, 来自智利、捷克、德国、法国、匈牙利、意大利、墨西哥、秘鲁、波兰、西班牙、俄罗斯、南非、西班牙、乌克兰以及英国的 828 例中度至重度 COPD 患者接受安慰剂或阿地溴铵。结果显示, 与安慰剂组相比, 阿地溴铵 200、400 μg 剂量组 COPD 患者的呼吸功能均显著改善, 且可显著增加 FEV1。200 μg 阿地溴铵受试组 FEV1 值比对照组多 77~105 mL, 400 μg 阿地溴铵受试组 FEV1 值比对照组多 105~140 mL。该项研究的次要终点也显示阿地溴铵显著优于安慰剂组, 包括 FEV1 峰值、达到具有临床意义的呼吸困难减轻患者的比例和基于呼吸问卷调查的健康状况改善患者的比例。Almirall 制药公司首席执行官 Gallardo 称, 这些结果显示, 阿地溴铵能使饱受 COPD 痛苦的患者达到满意的持续支气管扩张和症状控制, 且耐受性良好^[16]。

阿地溴铵在 III 期研究中达到了所有目标, 将于 2011 年在美国和欧洲申请上市。

2 新一代超长效支气管扩张剂

β₂ 受体激动剂通过舒张气道平滑肌起到支气管扩张作用, 在 COPD 的治疗中占主导地位。之前的长效 β₂ 受体激动剂虽然能良好地控制症状, 患者服药的依从性依然是临床存在的一大难题。所以, 超长效支气管扩张剂的研发是必要的。

茚达特罗 (indacaterol), 又称 QAB-149。化学

名称为 5-((1R)-2-(5,6-二乙基-2,3-二氢-1H-茛满-2-基)氮]-1-羟基乙基)-8-羟基-1H-喹啉-2-酮, 其化学结构见图 3^[17], 是 Novartis 公司研发的一类新型超长效 β₂ 受体激动剂。

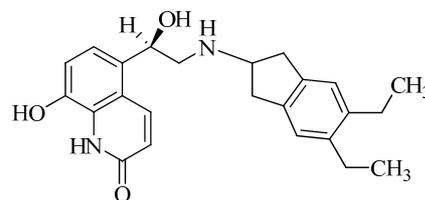


图3 茚达特罗的结构

Fig. 3 Structure of indacaterol

在 INHANCE 试验中, 选取 682 名患者接受每日 1 次福莫特罗 12 μg 和茚达特罗 75、150、300、600 μg 或噻托溴铵 18 μg。在 26 周时, 300 μg 剂量组与噻托溴铵相比, FEV1 显著提高。与噻托溴铵比较, 茚达特罗对气绝症状有显著地改善, 在轻度至中度患者中显示良好的安全性和耐受性。

在 III 期临床研究中, 茚达特罗能持久改善 COPD 患者的肺功能。每日 1 次, 5 min 起效。2009 年 9 月完成了该药的 III 期临床试验, 结果显示, 茚达特罗起效迅速, 支气管舒张效果持久, 每日只需服用 1 次就能明显改善患者的肺功能和喘息症状, 安全性和耐受性好, 可成为 COPD 的新选择^[18]。

2010 年, 茚达特罗于欧盟上市, 是欧盟近 7 年来批准的第一个吸入用 COPD 治疗新药。

2011 年 3 月 8 日, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 顾问委员会的大多数成员建议批准吸入性支气管扩张剂茚达特罗用于治疗 COPD。预计近期上市。

3 新型磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 抑制剂

近年来, 随着对 COPD 机制的进一步研究, 新型 PDE-4 抑制剂已成为 COPD 新药研发的一个热点。由于第一代 PDE-4 抑制剂如咯利普兰 (rolipram) 有肠胃不良反应, 临床应用受到一定限制。现有多种选择性 PDE-4 抑制剂正开发用于 COPD 的治疗, 如罗氟司特 (roflumilast)、西洛茶碱 (cilomilast, Ariflo)、阿洛茶碱 (arofylline)、AWD12-281、SCH351591 等, 其中罗氟司特作为第二代的选择性 PDE-4 抑制剂, 已受到人们的重视。

罗氟司特, 又称 Daxas、BY-217, 相对分子质量为 403.20, 结构式见图 4, 最先由德国安达 (Altana) 公司研制, 目前已是瑞士奈科明公司 (Nycomed Pharma) 旗下的产品, 2010 年 7 月 6 日

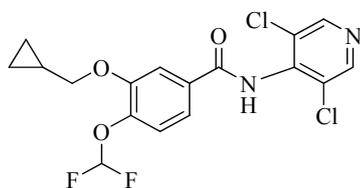


图 4 罗氟司特的结构

Fig. 4 Structure of roflumilast

在欧盟上市，2011 年 3 月 1 日在美国上市。

罗氟司特是一种口服的选择性 PDE-4 抑制剂，该药品已经证明能够以一种崭新的作用方式抑制与 COPD 有关的炎症，已被确定为一个新的治疗靶点，能有效地避免第一代 PDE-4 抑制剂的不良反应。

在兔肺灌洗的肺损伤模型中，与重组表面活性蛋白 C 类表面活性剂联用，可增加血氧分压，降低二氧化碳分压；对患急性呼吸窘迫综合征动物的肺进行的组织病理分析显示，罗氟司特治疗组可显著减少透明膜的形成及肺泡内多形核白细胞的蓄积^[19]。

瑞士制药公司 Nycomed 和美国制药公司 Forest Laboratories 宣布 III 期临床试验的研究结果，罗氟司特可改善中度到重度 COPD 患者的肺功能并减少病情加重。在一组双盲、平行试验 (M2-107) 中，1 411 例中度到重度的 COPD 患者在 6 个月中每日接受罗氟司特 250、500 μg 或安慰剂，结果显示，罗氟司特组服药后 FEV1 ($P < 0.014$)、生命相关质量以及衡量 COPD 恶化的指标 ($P = 0.0114$) 均有改善^[20]。在另一组试验中，中度至重度 COPD 患者接受罗氟司特 1 年，结果显示 FEV1 基线有较大的提高，并适度地减少了 COPD 重度患者的恶化率^[21]。在涉及 12 000 名患者的临床 COPD 试验中，最常见的不良反应为腹泻 (5.9%)、体质量下降 (3.4%)、呕吐 (2.9%)、腹痛 (1.9%) 和头痛 (1.7%)，大部分不良反应都很温和或适中。这些反应主要发生在治疗开始后的第 1 周，且大部分随着持续治疗而消失。而其他一些 PDE4 抑制剂由于不良反应比较持久，限制了其开发，如 Schering AG 公司的咯利普兰^[19]。

4 复方制剂

由于 COPD 发病机制的多样性，用于治疗 COPD 的药物主要是减轻疾病症状，往往需要具有不同药理作用的药联合使用，才能更有效地治疗 COPD。研究显示，复方制剂有着更好的疗效和安全性，是当今一个研发重点。

正在研发中的复方制剂很多，如茚达特罗+莫

米松 (诺华/先灵葆雅公司，II 期临床)、磷霉素+妥布拉霉素 (Gilead Sciences 公司，II 期临床)、胃长宁+茚达特罗 (诺华公司，III 期临床)、倍氯米松+福莫特罗 (Chiesi 公司，III 期临床)。

目前复方制剂研发热点主要集中于吸入型糖皮质激素与长效 β_2 受体激动剂复方制剂和抗胆碱能药物与 β_2 受体激动剂复方制剂。

4.1 吸入型糖皮质激素与长效 β_2 受体激动剂

吸入型糖皮质激素 (ICS) 与吸入型长效 β_2 受体激动剂作用于不同的环节，前者主要针对气道炎症，后者主要作用于气道平滑肌，使疾病得到全面控制。临床研究结果显示，ICS 与长效 β 受体激动剂联合治疗 COPD 在减少急性加重次数、改善肺功能、改善健康状况等方面要比单一药物治疗或安慰剂治疗更有效^[22]。

茚达特罗+莫米松属于长效 β_2 受体激动剂/吸入糖皮质激素类复方制剂，目前正处于 II 期临床研究，尚无研究数据，预计于 2014 年申请上市^[23]。

4.2 抗胆碱能药物与 β_2 受体激动剂

抗胆碱能药物可松弛支气管平滑肌、缓解气流受限，同时减少气道黏液分泌，后者舒张气道平滑肌和加强黏液纤毛清除功能的作用，可降低血管通透性，调节肥大细胞和嗜碱粒细胞的介质释放。胆碱能受体主要存在于中央气道， β_2 受体主要分布于外周气道，两者联合治疗 COPD，分别作用于副交感神经和交感神经，能同时扩张中央大气道和外周小气道，从而提高疗效，改善气道阻塞^[22]。

胃长宁+茚达特罗是由诺华公司研发的长效吸入型毒蕈碱拮抗剂/长效 β_2 受体激动剂复方制剂，目前正处于 III 期临床研究。欧洲、美国等国家正在对 1 998 例严重 COPD 患者进行 III 期临床研究，评估该复方制剂是否比单独使用茚达特罗更有优越性及有效性、耐受性，预计 2013 年申请上市^[24]。

5 炎症介质拮抗剂

COPD 的发病与引发的炎症有着密切联系。所以，近年来炎症介质拮抗剂也成为新的靶点、治疗 COPD 的热点。炎症介质甚多，但对其研究由于种种原因，开发结果不是很理想，其中趋化因子抑制剂对 COPD 的研发较为顺利。中性粒细胞的趋化有多种趋化因子参与，这些因子大部分属于 CXC 族，对 COPD 来说，IL-8 是最主要的成员。COPD 患者支气管肺泡灌洗液中 IL-8 水平升高，且与疾病的严重性相关联。IL-8 促进中性粒细胞聚集和活化，导

致一系列炎症介质和蛋白酶释放,造成肺功能下降^[25]。如英国 AstraZeneca 公司研发的 AZD-5122、英国 GlaxoSmithKline 公司研发的 656933 均为趋化因子抑制剂,现处于 I 期临床研究阶段。

6 内皮素抑制剂

Bimosiamose, 又称 TBC1269, 泛选择蛋白拮抗剂, 是一个唾液酸 sialyl-Lewis 模拟物, 化学结构见图 5, 是中性粒细胞上的黏附分子, 能干扰嗜中性粒细胞与内皮细胞 E-选凝素的黏附, 抑制中性粒细胞黏附至内皮细胞上。由德国的 Revotar 生物制药公司研发, 目前正处于 II 期临床研究。

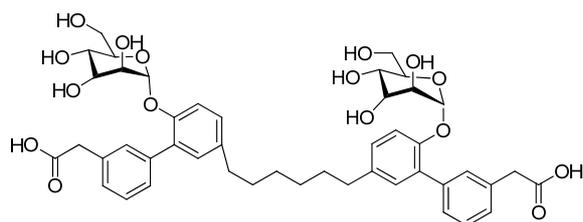


图 5 Bimosiamose 的结构

Fig. 5 Structure of bimosiamose

在德国进行了随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验, 对 18 名臭氧胁迫产生痰液的非吸烟健康志愿者进行了评估。其首要终点不同于中性粒细胞降低痰液的数量, 其次要终点的可变因素包含 3 个生物标志物, 即基质金属蛋白酶-9、白介素-8、人髓过氧化物酶。研究结果显示, bimosiamose 有很好的抗炎效应^[26]。

在德国进行的随机、双盲、安慰剂对照、交换的 II 期临床研究中, 选取 60 名中度至重度的 COPD 患者, 给予 bimosiamose 喷雾剂或安慰剂 28 d, 评估其主要终点, 即诱导痰液的中性白细胞计数和白细胞介素-8 水平的不同。次要终点包含肺功能参数和细胞、肺细胞的生物标记。预计于 2011 年上半年能得到研究结果。

7 蛋白酶抑制剂

以中性粒细胞为主的炎症细胞启动后, 可释放多种蛋白酶, 导致气道黏液高分泌等炎症反应。中性粒细胞弹性蛋白酶是介导该反应的主要蛋白酶。

中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂西维来司他 (sivelestat, ONO-5046)、米地司坦 (midesteine, MR-889)、ONO-6818 等是 20 世纪 90 年代初开发的, 主要用于急性肺损伤, 在 COPD 临床研究中一直未取得理想的结果, 其中仅有西维来司他于 2002

年 6 月 17 日首次在日本上市^[28]。现阶段米地司坦仍在研发过程中, 尚无资料报道。而 ONO-6818 由于在日本 I 期临床试验中有着严重的不良反应被停止研发^[27]。

同时, 具有弹性蛋白水解活性的金属基质蛋白酶 (MMP) 也是药物开发的靶点, 巨噬细胞、中性粒细胞和上皮细胞释放的 MMP-9 似乎是其中最主要的酶。非选择性 MMP 抑制剂马力马司他 (marimastat) 则有明显不良反应, 提示可能需要开发亚型选择性药物, 或者采用吸入途径给药^[28]。

8 其他

此外, 还有一些免疫制剂、p38 MAPK 抑制剂、BPI3K 抑制剂、大环内酯类、趋化因子拮抗剂、白三烯 B₄ 拮抗剂、速激肽受体阻断剂、表皮生长因子受体阻断剂等也是在研发进行之中。其中免疫制剂有英国 GlaxoSmithKline 公司研发的 DOM-0101、德国 MorphoSys 公司研发的 MOR-103, 均正处于临床前研究阶段。

9 结语

慢性阻塞性肺病 (COPD) 是一种进行性加重的气流受限性疾病, 气流受限导致患者呼气期间气体过度滞留肺中, 引起运动耐量下降。近年来, COPD 的药物治理已上了一个大台阶, 不断涌现出缓解症状和不完全治愈的药物, 且越来越多的新药研发成功并且效果良好。

对 COPD 治疗的研究虽取得一定的进展, 但目前 COPD 的治疗多为对症处理, 尚不能完全阻止疾病的进展, 大多限于缓解症状。现阶段 COPD 治疗的主要目的也就是控制症状, 降低恶化率和病死率, 以及提高患者的生活质量。

根据现在对 COPD 的不同发病机制的了解, 仍需改良一些原有的治疗方案, 需要开展国际性的、大规模、多中心综合临床研究, 应用长效支气管舒张剂和复合制剂, 设计和开发一些新的药物, 如抗蛋白酶制剂、新的抗炎制剂、黏液溶解剂以及特异性化学因子抑制剂等。所以, 要实现降低死亡率的最终目标, COPD 的治疗仍然任重而道远。坚信不久的将来, 在研发人员的共同努力下, 慢性阻塞性肺病是可以治愈的, 前景是光明的。

参考文献

- [1] Celli B R, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper [J]. *Eur Respir J*, 2004, 23(6):

- 932-946.
- [2] 刘安怡, 费广鹤. 自然基因突变在 COPD 发病机制中的作用 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 4(15): 527-528.
- [3] Halbert R J, Natoli J L, Gano A, *et al.* Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(3): 523-532.
- [4] Scanlon P D, Connett J E, Waller A, *et al.* Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease: the lung health study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(2 Pt1): 381-382.
- [5] 马楠. 粘附分子及细胞因子在慢性阻塞性肺病发病中的作用 [J]. 国外医学: 呼吸系统分册, 1998, 18(2): 57-59.
- [6] Richman-Eisenstat J B, Jorens P G, Hébert C A, *et al.* Interleukin-8: an important chemoattractant in sputum of patients with chronic inflammatory airway diseases [J]. *Am J Physiol*, 1993, 26(4 Pt1): 413-418.
- [7] Repine J E, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(2): 341-357.
- [8] Massoud D. Therapeutic inhibition of matrix metalloproteinases: MMPs and COPD [J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(4): 587-594.
- [9] Verra F, Escudier E, Lebargy F, *et al.* Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers and nonsmokers [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151(3 Pt 1): 630-631.
- [10] Borchers M T, Wesselkamper S, Wert S E, *et al.* Monocyte inflammation augments acrolein-induced Muc5ac expression in mouse lung [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(3 Pt 1): L489-597.
- [11] Borchers M T, Garty M P, Leikauf G D. Regulation of human airway mucins by acrolein and inflammatory mediators [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(4 Pt 1): 549-555.
- [12] Borchers M T, Wert S E, Leikauf G D. Acrolein-induced Muc5ac expression in rat airways [J]. *Am J Physiol*, 1998, 274(4 Pt 1): 573-581.
- [13] Hansel N N, Gao L, Rafaels N M. Leptin receptor polymorphisms and lung function decline in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(1): 103-110.
- [14] Mason K P, Zgleszewski S, Forman R E, *et al.* An exaggerated hypertensive response to glycopyrrolate therapy for bradycardia associated with high-dose dexmedetomidine [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(3): 906-908.
- [15] 计海婴, 顾宇彤. 抗胆碱能药物研究进展及临床应用 [J]. 中国处方药, 2010, 5: 35-36.
- [16] Sentellas S, Ramos I, Alberti J, *et al.* Aclidinium bromide, a new, long-acting, inhaled muscarinic antagonist: *in vitro* plasma inactivation and pharmacological activity of its main metabolites [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 39(5): 283-290.
- [17] Matera M G, Cazzola M. Ultra-long-acting beta2-adrenoceptor agonists: an emerging therapeutic option for asthma and COPD? [J]. *Drugs*, 2007, 67(4): 503-515.
- [18] 方晓聪, 白春学. 新一代超长效支气管扩张剂——茈达特罗 [J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(9): 572-576.
- [19] 冯波. 第二代 PDE4 抑制剂 Roflumilast [J]. 药学进展, 2002, 26(2): 121-122.
- [20] Rabe K F, Bateman E D, O'Donnell D D, *et al.* Roflumilast-an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366(4985): 563-571.
- [21] Calverley P M, Sanchez-Toril F, McIvor A, *et al.* Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(2): 154-161.
- [22] 陈剑波, 陈平. COPD 药物联合治疗的机制和新思路 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(18): 1391-1392.
- [23] Bousquet J. Mometasone furoate: an effective anti-inflammatory with a well-defined safety and tolerability profile in the treatment of asthma [J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(5): 806-819.
- [24] Cazzola M, Matera M G. Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 155(3): 291-299.
- [25] 侯静静, 朱蕾. 白介素-8 与慢性阻塞性肺疾病 [J]. 国外医学: 呼吸系统分册, 2005, 25(6): 427-429.
- [26] Woodside D G, Vanderslice P. Cell adhesion antagonists: therapeutic potential in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *BioDrugs*, 2008, 22(2): 85-100.
- [27] Inoue Y, Omodani T, Shiratake R, *et al.* Development of a highly water-soluble peptide-based human neutrophil elastase inhibitor; AE-3763 for treatment of acute organ injury [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(21): 7477-7486.
- [28] Gooljarsingh L T, Lakdawala A, Coppo F, *et al.* Characterization of an exosite binding inhibitor of matrix metalloproteinase 13 [J]. *Protein Sci*, 2008, 17(1): 66-71.