



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102596189 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 18

(21) 申请号 201080049217. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 09. 13

A61K 31/09 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 11/12 (2006. 01)

1002039. 4 2010. 02. 09 GB

12/558, 517 2009. 09. 12 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 04. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2010/051525 2010. 09. 13

(87) PCT申请的公布数据

W02011/030163 EN 2011. 03. 17

(71) 申请人 雷克特本克斯尔有限责任公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 H·阿尔布雷希特 K·C·金

J·西格雷夫 B·K·鲁宾

G·索罗芒

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限

公司 11127

代理人 丁香兰 庞东成

权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 5 页

(54) 发明名称

抑制粘蛋白分泌的方法

(57) 摘要

一种抑制个体中的粘液分泌的方法, 所述方法包括施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物。

1. 一种抑制个体中的粘液分泌的方法,所述方法包括施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述组合物包含约 600mg ~ 1200mg 愈创甘油醚。

3. 如权利要求 2 所述的方法,其中,所述组合物包含约 600mg 愈创甘油醚。

4. 如权利要求 2 所述的方法,其中,所述组合物包含约 1200mg 愈创甘油醚。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物包括将所述组合物作为片剂施用。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物包括将所述组合物作为粉末施用。

7. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物包括将所述组合物作为胶囊施用。

8. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物包括将所述组合物作为液体施用。

9. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物包括将所述组合物作为液体凝胶施用。

10. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述粘液分泌在个体的上呼吸道中产生。

11. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述组合物还包含一种或多种活性剂。

12. 如权利要求 11 所述的方法,其中,所述一种或多种活性剂选自镇咳剂、减充血剂和抗组胺剂组成的组。

13. 如权利要求 12 所述的方法,其中,所述镇咳剂包括氢溴酸右美沙芬。

14. 如权利要求 12 所述的方法,其中,所述减充血剂选自盐酸苯肾上腺素、盐酸伪麻黄碱和麻黄碱组成的组。

15. 如权利要求 12 所述的方法,其中,所述抗组胺剂选自马来酸氯苯吡胺、马来酸溴苯吡胺、酒石酸苯茛胺、马来酸吡拉明、琥珀酸多西拉敏、柠檬酸苯托沙敏、盐酸苯海拉明、异丙嗪、富马酸氯马斯汀和非索非那定组成的组。

16. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述组合物包含立即释放部分和持续释放部分,以便在治疗上实现为时约 12 小时的对所述粘液分泌的抑制。

17. 一种使用有效量的包含愈创甘油醚的组合物治疗患有疾病或病症的个体的方法,所述疾病或病症的特征在于粘蛋白分泌增多。

18. 如权利要求 17 所述的方法,其中,所述组合物包含约 600mg ~ 1200mg 愈创甘油醚。

19. 如权利要求 18 所述的方法,其中,所述组合物包含约 600mg 愈创甘油醚。

20. 如权利要求 18 所述的方法,其中,所述组合物包含约 1200mg 愈创甘油醚。

21. 如权利要求 17 所述的方法,其中,施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物包括将所述组合物作为片剂施用。

22. 如权利要求 17 所述的方法,其中,施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物包括将所述组合物作为粉末施用。

23. 如权利要求 17 所述的方法,其中,施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物包括将所述组合物作为胶囊施用。

24. 如权利要求 17 所述的方法,其中,施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物包括将

所述组合物作为液体施用。

25. 如权利要求 17 所述的方法,其中,施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物包括将所述组合物作为液体凝胶施用。

26. 如权利要求 17 所述的方法,其中,所述粘液分泌在个体的上呼吸道中产生。

27. 如权利要求 17 所述的方法,其中,所述组合物还包含一种或多种活性剂。

28. 如权利要求 27 所述的方法,其中,所述一种或多种活性剂选自镇咳剂、减充血剂和抗组胺剂组成的组。

29. 如权利要求 28 所述的方法,其中,所述镇咳剂包括氢溴酸右美沙芬。

30. 如权利要求 28 所述的方法,其中,所述减充血剂选自盐酸苯肾上腺素、盐酸伪麻黄碱和麻黄碱组成的组。

31. 如权利要求 28 所述的方法,其中,所述抗组胺剂选自马来酸氯苯吡胺、马来酸溴苯吡胺、酒石酸苯茚胺、马来酸吡拉明、琥珀酸多西拉敏、柠檬酸苯托沙敏、盐酸苯海拉明、异丙嗪、富马酸氯马斯汀和非索非那定组成的组。

32. 如权利要求 17 所述的方法,其中,所述组合物包含立即释放部分和持续释放部分,以便在治疗上实现为时约 12 小时的对所述粘液分泌的抑制。

33. 如权利要求 17 所述的方法,其中,所述愈创甘油醚的每日剂量为 2400mg。

34. 如权利要求 17 所述的方法,其中,所述特征在于粘蛋白分泌增多的疾病或病症选自气道的感染性病症和炎性病症。

35. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述愈创甘油醚的每日剂量为 2400mg。

抑制粘蛋白分泌的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化合物在抑制个体中的粘液分泌中的用途。具体而言,本发明涉及愈创甘油醚的抑制粘液分泌的用途。

背景技术

[0002] 愈创甘油醚 (guaifenesin), 其化学名称为 3-(2-甲氧基苯氧基)-1,2-丙二醇, 是一种祛痰剂。祛痰剂是一种帮助从肺、支气管和气管中将粘液和其他物质带出的药物。愈创甘油醚被认为通过使粘液稀释、使痰和支气管分泌物变稀和通过润滑受刺激的呼吸道来发挥作用。通过稀释粘液, 愈创甘油醚降低了粘液分泌物的粘性, 其结果提高了从气管和支气管除去积聚的分泌物的咳嗽反射和纤毛作用的效率。个体所感受到的效果是干咳变得有痰并且频度降低。

[0003] 在现有技术中公开有抑制粘蛋白的方法。但是, 这些方法针对的是慢性疾病如哮喘等的治疗。W02004/043392 公开了一种使用具有至少两个芳香族环的限定分子式的化合物来调整粘蛋白合成的方法, 和所述化合物在控制与如慢性阻塞性肺病 (COPD) (包括慢性支气管炎) 和炎性肺病、哮喘、囊性纤维化和急性或慢性呼吸道传染病等疾病相关的粘蛋白过度产生中的治疗应用。

发明内容

[0004] 本申请人已经开发出一种抑制个体中的粘液分泌的方法, 该方法包括施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物。

[0005] 根据本发明的第一个方面, 提供一种抑制个体中的粘液分泌的方法, 该方法包括施用有效量的包含愈创甘油醚的组合物。该组合物可以含有约 600mg ~ 1200mg 的愈创甘油醚。

[0006] 愈创甘油醚可以以如片剂、粉末、胶囊、液体或液体凝胶 (liquigel) 等许多适当形式施用。愈创甘油醚可以口服。

[0007] 粘蛋白会在个体的上呼吸道产生。

[0008] 组合物可以含有选自包括但不限于镇咳剂 (如氢溴酸右美沙芬)、减充血剂 (盐酸苯肾上腺素、盐酸伪麻黄碱或麻黄碱)、抗组胺剂 (如马来酸氯苯吡胺、马来酸溴苯吡胺、酒石酸苯茛胺、马来酸吡拉明、琥珀酸多西拉敏、柠檬酸苯托沙敏、盐酸苯海拉明、异丙嗪和富马酸氯马斯汀、非索非那定) 的组中的一种或多种其他活性剂或者其组合。

[0009] 组合物可以具有立即释放部分和持续释放部分, 以便在治疗上实现为时约 12 小时的对粘液分泌的抑制。

[0010] 愈创甘油醚的每日剂量可以是 2400mg。

[0011] 根据本发明的第二个方面, 提供了一种使用有效量的包含如本发明的第一个方面中所述的愈创甘油醚的组合物治疗患有疾病或病症的个体的方法, 所述疾病或病症的特征在于粘蛋白分泌增多。

[0012] 特征在于粘蛋白分泌增多的疾病或病症可以选自气道的炎性病症。

附图说明

[0013] 下面将参照附图更详细地描述本发明的示例性实施方式。

[0014] 图 1 对治疗方案进行了说明。

[0015] 图 2 是显示愈创甘油醚对于 MUC5AC 粘蛋白分泌的效果的图 :30 分钟。

[0016] 图 3a 和 3b 是显示愈创甘油醚对于 MUC5AC 粘蛋白分泌的效果的图 :6 小时。

[0017] 图 4a 和 4b 是显示愈创甘油醚对于 MUC5AC 粘蛋白分泌的效果的图 :24 小时。

[0018] 图 5a 和 5b 是显示愈创甘油醚对于 MUC5AC 粘蛋白分泌的效果的图 :48 小时。

[0019] 图 6 是显示愈创甘油醚对于粘液纤毛清除的效果的图。

[0020] 图 7a 和 7b 是显示代谢作用的图。

[0021] 图 8a、8b 和 8c 是显示粘液流变学的图。

[0022] 图 9a 和 9b 是显示粘性和弹性相对于时间和剂量的矢量和的图。

具体实施方式

[0023] 材料和方法

[0024] 细胞 :

[0025] 生长在表面积为 1cm^2 或 4.2cm^2 的 Millipore Transwells 上的 EpiAirway 培养 (正常人支气管上皮) 细胞。所述细胞购自 MatTek, 并于使用前在气-液界面培养 2 周 (粘液合成和分泌) 或 3 周 (粘液纤毛输送和粘液流变)。

[0026] 愈创甘油醚 (GGE) 处理 :

[0027] 对于粘液纤毛清除, 在进行各实验的早上制备在培养基中的 2mg/mL 的愈创甘油醚储备溶液, 并使之保持较冷, 然后稀释至较暖的介质中, 达到 $0.2\ \mu\text{g/mL}$ 、 $2\ \mu\text{g/mL}$ 、 $20\ \mu\text{g/mL}$ 或 $200\ \mu\text{g/mL}$ 的目标浓度。各培养物的基底外侧隔室中的培养基被含有 GGE 的介质置换, 并且使培养物返回至 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 的培育箱中保持所指定的时间。对于独立的培养物重复进行三次实验。

[0028] 体内实验所使用的浓度为 $0.2\ \mu\text{g/mL} \sim 20\text{mg/mL}$, 由此明确对于人所使用的临床剂量的边界。

[0029] 粘蛋白分泌的测量 :

[0030] 通过在处理细胞之前立即溶解在 PBS (磷酸盐缓冲盐水) 中来制备愈创甘油醚溶液。使用 45M1 抗体 (Labvision, Fremont, CA) 通过 ELISA 来对 MUC5AC 粘蛋白进行定量。使用 $200\ \mu\text{L}$ PBS 从顶部表面洗涤在气/液界面上生长的汇合的 1cm^2 NHBE 细胞, 并使用添加至底部隔室的新制的完全生长的培养基进行培育。将培养物培育 24 小时以通过向培养物的顶部表面添加 $100\ \mu\text{L}$ PBS 来收集顶部流体 (预处理样品或 PT)。添加 PBS 是为稀释表面上的高粘的薄粘液层。由于插入物的尺寸很小, 因此在不添加 PBS 的情况下收集足以用于药理学和流变学的量的粘液不可行。在收集 $100\ \mu\text{L}$ 稀释的粘液样品 (PT) 后, 将培养物分为 3 组 (6 小时、24 小时和 48 小时), 每组 16 个插入物, 并使用不同浓度的愈创甘油醚 ($0\ \mu\text{g/mL}$ 、 $0.2\ \mu\text{g/mL}$ 、 $2\ \mu\text{g/mL}$ 、 $20\ \mu\text{g/mL}$) 处理每一时间组, 每剂量使用 4 个插入物。由此, 为此研究使用总共 48 个插入物 (4 个插入物 / 剂量 \times 4 剂量 / 时间点 \times 3 个时间点)。在药物处

理之后的 30 分钟从所有培养物中收集顶部流体,以观察愈创甘油醚是否影响粘蛋白的“分泌”。顶部粘液样品以两步收集——首先向顶部表面添加 100 μ L PBS(第 1 次洗涤),然后添加 100 μ L 含有 5mM 二硫苏糖醇 (DTT) 的 PBS(第 2 次洗涤)。分析来自每次洗涤的样品中的 MUC5AC 含量,并将两个值(第 1 次洗涤和第 2 次洗涤)之和表达为培养物的“释放的 MUC5AC”。在三个不同时间点(即,6 小时、24 小时和 48 小时),洗涤培养物以如上所述收集顶部流体(“释放的粘蛋白”),并使用裂解缓冲剂(PBS, pH7.2, 1mM Triton X-100, 2mM EDTA, 1mM PSMF 和 5mM DTT)(“细胞粘蛋白”)进行裂解。用各样品中的粘蛋白的量(分泌的、释放的或细胞裂解物)除以由同一个孔中收集的 PT 样品中的粘蛋白的量,以获得“分泌指数”,从而补偿培养物中的变化。处理方案描绘在图 1 中。

[0031] 粘液纤毛清除的测量:

[0032] 使培养物 (4.2cm²) 与基底外侧的愈创甘油醚接触 1 小时或 6 小时。从温育箱中取出培养物并将其放置在数字成像显微镜系统的镜台上。使用 25 \times 物镜收集 10 秒的视频数据。使用在视频图像上的透明模板覆盖物和秒表对视频图像分析内源性细胞碎片的移动速率,以测量每个培养物上的至少 5 个颗粒,每种条件下总共进行 30 ~ 45 次测量。

[0033] 粘液的收集:

[0034] 在进行对清除的分析之后,由培养物的顶部表面获得粘液而不稀释。

[0035] 活力:

[0036] 然后使用 PBS 洗涤培养物的顶部表面,并使用水溶性四唑盐 (WST) 分析 (Boehringer) 来测量作为活力指标的代谢活性。

[0037] 流变测量:

[0038] 利用平行板几何学,使用 AR1000 受控应力流变仪 (TA Instruments, New Castle, DE) 测量顶部粘液分泌物 (20 μ L) 的流变性质。由对震荡应力的应变响应确定动态线性粘弹性行为,并将其记作储能或弹性模量 (G'),和损耗或粘性 (G'') 模量,其为频率 ω 的函数,例如粘度 $\eta' = G'' / \omega$ 。流变数据也可以使用矢量符号表示,所述矢量符号例如作为粘性与弹性之比的正切 δ ,和作为粘性和弹性机械阻抗的矢量和的 G^* (机械阻抗)。当使用处于线性范围内的应力来评价材料时,材料性质不依赖于应力。

[0039] 为进行 0.1rad/s ~ 1000rad/s 的频率扫描,使用在 0.5Pa 保持 2 分钟时的蠕变试验评价了粘弹性。应变响应被拟合于不连续的弛豫谱,转化为推迟谱,然后使用由 PI 开发的方法转化为储能和损耗模量(其为频率的函数)。评价了在 1rad/s 和 100rad/s 时的线性粘弹性,并且使用了震荡应力扫描和稳定的剪切流实验来评估非线性范围内的行为。通过观察 G' 和 G'' 相交处的应力,分析了震荡扫描数据。该点表明,材料显示了比弹回行为 (recoil behavior) 更加粘性的行为(不可逆的变形和流动)。

[0040] 所有流变测量都由不知道处理组情况的技术人员进行。

[0041] 统计:

[0042] 对于粘蛋白分泌,通过比较使用针对不成对样品的学生 t 测试的平均值来评估对照组与愈创甘油醚处理组之间的差异,并且认为 $p < 0.05$ 具有显著性。除非另外指出,否则图中的所有值表示 4 个培养物的平均值 \pm SEM(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)。

[0043] 对于粘液纤毛清除,通过比较使用 ANOVA 的平均值来评估对照组和愈创甘油醚处理组之间的差异,并利用 Bonferroni 事后检定来评估与在处理后的同时测试的对照组的

差异。小于 0.05 的 p 值被认为具有统计显著性。

[0044] 对于流变实验,使用 StatView™ 5 统计包来分析数据。目视确定原料是否关于平均值正态分布。ANOVA 用于比较用不同浓度的愈创甘油醚的处理痰的结果。进行 Fisher 受保护最小显著差异测试,以确定多种比较的显著性。除非另外指出,否则数据以组平均值 ± 1 标准误差表示。按照惯例, $p < 0.05$ 被认为是具有统计显著性。

[0045] 结果

[0046] 在图 2 中,使用指定浓度的愈创甘油醚处理 EpiAirway 培养物 30 分钟。将分泌的 MUC5AC 与处理前的值进行比较。

[0047] 在 30 分钟的处理期间,对照组与愈创甘油醚组之间不存在显著差异 ($p < 0.05$)。

[0048] 在图 3a 中,白色方框表示与细胞有关的粘蛋白的量,而黑色方框表示在给定治疗时段中所释放的粘蛋白的量。因此,白色方框和黑色方框的加和表示在给定时段内产生的粘蛋白的总量。比较对照组(无愈创甘油醚)与愈创甘油醚组之间的 MUC5AC 的总量的统计差异。

[0049] 使用愈创甘油醚处理 NHBE 细胞 6 小时未影响所释放的粘蛋白的量(图 3b)。然而,在为时 6 小时的处理时段内产生的粘蛋白的总量受到愈创甘油醚 ($2 \mu\text{g/ml}$ 和 $20 \mu\text{g/ml}$) 存在的显著 ($p < 0.01$) 抑制。

[0050] 使用 $2 \mu\text{g/mL}$ 或 $20 \mu\text{g/mL}$ 的愈创甘油醚的 24 小时处理显著地抑制了粘蛋白释放(图 4b)和粘蛋白产生(图 4a)。

[0051] 使用愈创甘油醚 ($2 \mu\text{g/mL}$ 和 $20 \mu\text{g/mL}$) 处理 48 小时显著地 ($p < 0.01$) 抑制了粘蛋白的产生(图 5a)。然而,在此时段内所释放的粘蛋白的量似乎并未受到显著影响。

[0052] 愈创甘油醚对于粘液纤毛清除的作用:

[0053] 如图 6 所示,愈创甘油醚似乎提高了处理 1 小时的培养物的表面上的细胞碎片的迁移性,但是关于剂量响应存在极少的证据,事实上,只有 $2 \mu\text{g/mg}$ 的作用具有统计显著性。不过,在 6 小时这个时间点,存在剂量响应的强烈倾向,并且所测试的所有三种浓度的表面材料的移动明显比对照组迅速,如图 6 所示。

[0054] 使用所指定的浓度的愈创甘油醚处理 EpiAirway 培养物 1 小时或 6 小时。通过表面上的内源性碎片的移动速率评估粘液纤毛清除性。*** 表示在同一时间显著地不同于对照的培养物, $p < 0.005$ 。

[0055] 活力:

[0056] 如 WST 分析所表明,关于细胞的活力不存在不利作用。事实上,在用愈创甘油醚处理的细胞中似乎存在代谢活性提高的倾向,但是这并未达到统计显著性。来自三个同样的实验之一的数据显示如下。

[0057] 如图 7a 和 7b 所示,使用指定浓度的愈创甘油醚处理 EpiAirway 培养物 1 小时或 6 小时。使用分开添加至培养物的顶部或底部表面的 WST 分析评估代谢活性。

[0058] 流变性:

[0059] 分析来自 5 组实验的总计 96 个试样。在常温接收来自首批四个实验的粘液,这些样品的流变性的分析显示极端的非均质性,并且所获得的流变扫描曲线与降解相一致。图 7 和 8 中显示的结果因此源于接收自第五批的 22 个试样。所有试样都是非牛顿粘弹性凝胶。

[0060] 结果证明了当以大致 1rad/s 的纤毛频率测量时存在试样在 1 小时 ($p < 0.05$)、特

别是 6 小时粘性、弹性和复数模量 (G^*) 的显著的愈创甘油醚剂量依赖性降低,但是在对应于咳嗽的 100rad/s 时则不显著。

[0061] 粘液流变性。图 3a : G'' 粘性,图 8b : G' 弹性,图 8c G^* 机械阻抗 (粘性和弹性的矢量和)。显示的数据是来自结合 1 小时和 6 小时时间点的数据的平均值和标准误差。

[0062] G^* :由时间和剂量分离的在 1rad/s (图 9a) 和 100rad/sec (图 9b) 时的粘性和弹性的矢量和。

[0063] 在所有三个处理时间段 (6 小时,24 小时和 48 小时) 中,2 μ g/mL 和 20 μ g/mL 的愈创甘油醚抑制了由气 / 液界面上生长的 NHBE 细胞产生粘蛋白。类似地,使用 2 μ g/mL 和 20 μ g/mL 愈创甘油醚处理 24 小时显示了粘蛋白释放的显著 ($p < 0.05$) 降低。

[0064] 为了解愈创甘油醚对于粘液纤毛清除的作用,测量了粘液纤毛输送速率。这些实验的目的在于研究通过将分化的原生人类气管 - 支气管上皮细胞暴露于愈创甘油醚而诱发的粘液纤毛清除的潜在变化。最初的计划是使用雾化器将气溶胶化的直径为 1 μ m 的荧光微球沉积在培养物的表面上。但是,由于尚不清楚的原因,虽然可以在培养物上鉴定出微球,但是仅非常少的培养物表现出移动,尽管内源性细胞碎片明显移动。转换为收集内源性碎片的视频。

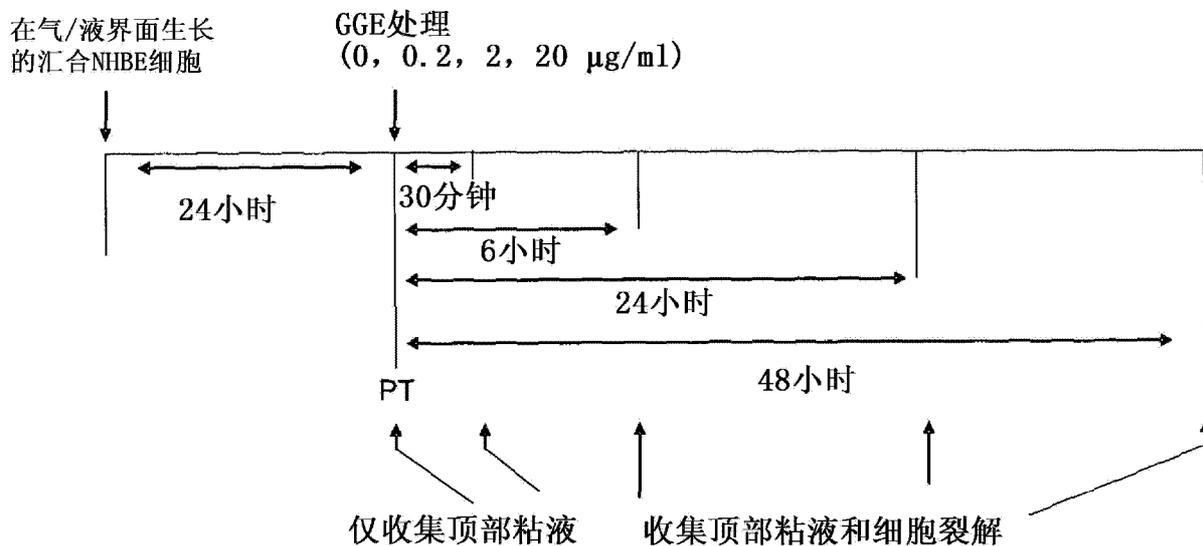
[0065] 粘性 (损耗模量) 是流变探针或施加的应力的能量损耗,因此是抵抗流动的。弹性 (储能模量) 是传回给探针的弹回能量。复数模量 G^* 也称为机械阻抗。作为储能模量和损耗模量的矢量和, G^* 测量表明对于变形的抵抗性。粘弹性是非牛顿流体 (凝胶) 的性质。动态粘弹性测量粘液对于所施加的应力的应变响应。由于粘液遭遇了低应力 (纤毛搏动) 和高应力 (咳嗽) 条件,测量了响应于动态应力而发展出的应变。

[0066] 这些结果与取自作为粘液凝胶的分化细胞的分泌物相一致。虽然来自实验 1 ~ 4 的试样的降解产生了表明降解的不一致的结果 (若需要可提供所有原始结果),但是最后一组实验的结果也得到了良好的保存并且这些结果是很有力的。与粘性 (损耗模量) 降低平行的复数模量的降低与纤毛输送的增加相一致。这些试样的流变特性表明产生了粘性约等于弹性的杯状细胞,而不是弹性通常大于粘性的粘膜下腺体分泌物。这些结果与 EpiAirway 培养物的所报道的结构相一致。将这些结果与来自暴露于愈创甘油醚的人类组织外植体的结果进行比较可提供有用信息。

[0067] 愈创甘油醚以临床相关的浓度、以剂量依赖性方式在体外抑制了在气 / 液界面上生长的汇合性人类支气管上皮细胞的粘蛋白产生。粘液产生的减少与粘液纤毛输送增加和粘液的粘弹性降低相关。

[0068] 可以进行其他修改和改善,而不偏离此处所描述的本发明的范围。

GGE处理和取样方案



收集粘液和裂解物

图 1

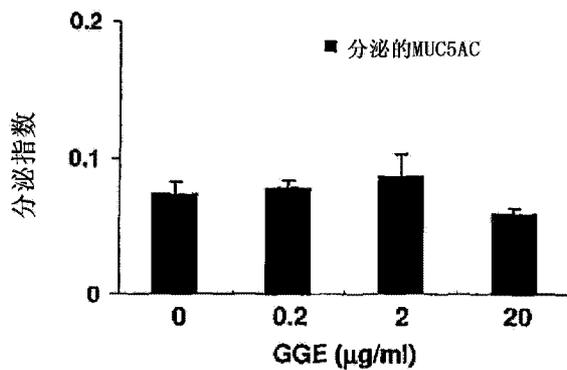


图 2

GGE处理之后6小时

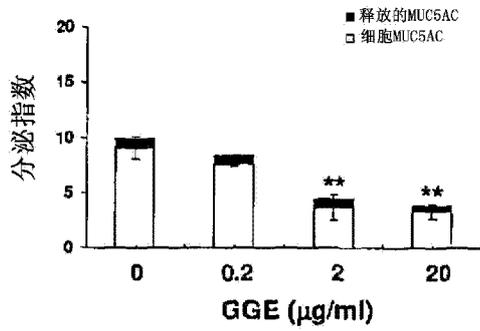


图3a

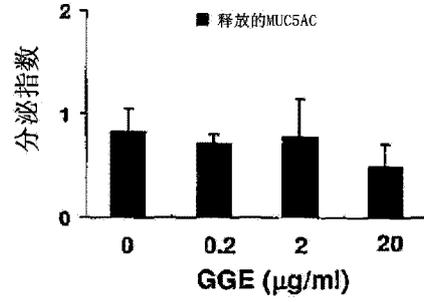


图3b

GGE处理之后24小时

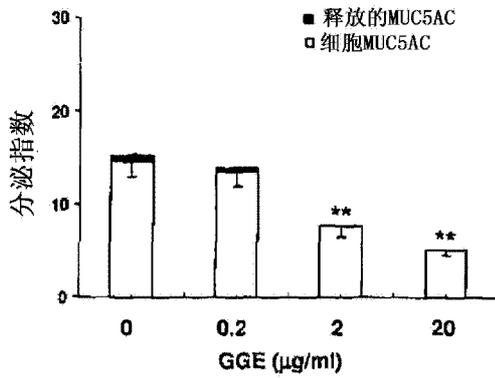


图4a

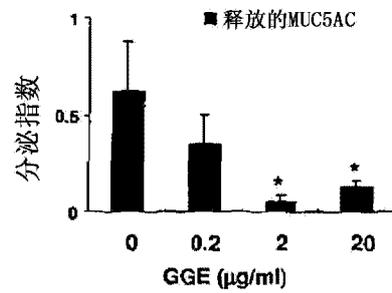


图4b

GGE处理之后48小时

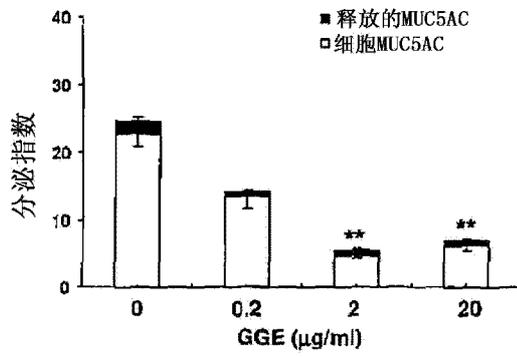


图5a

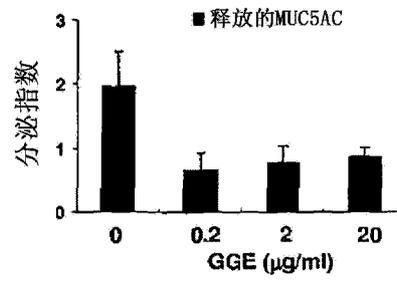


图5b

粘液纤毛清除速率

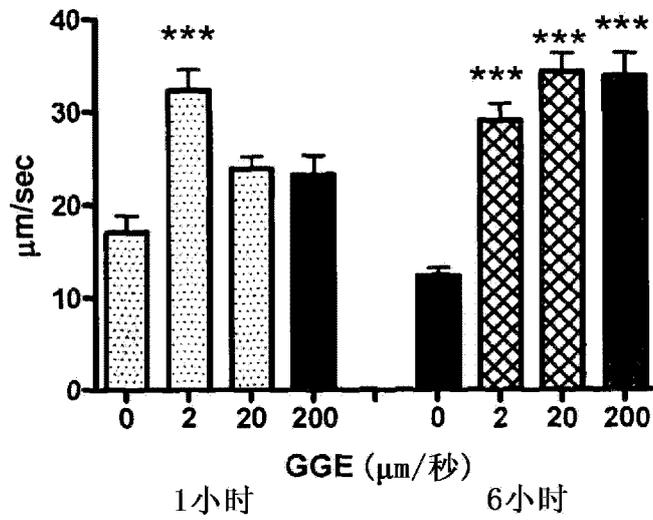


图6

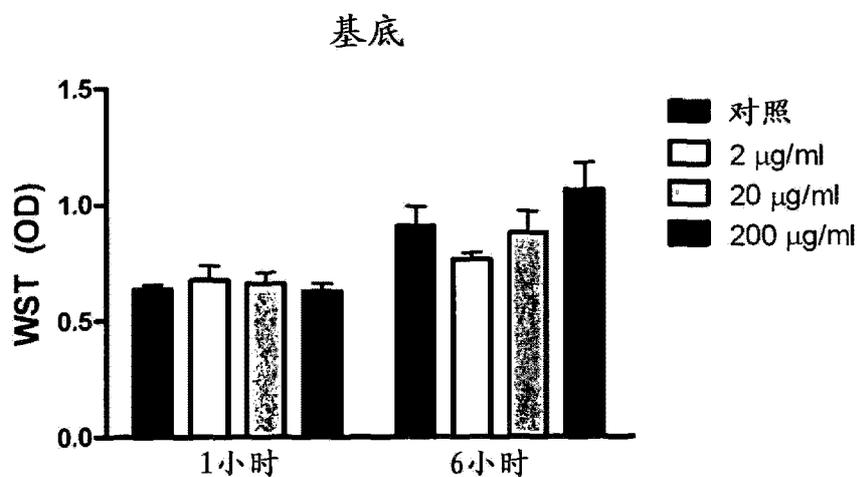
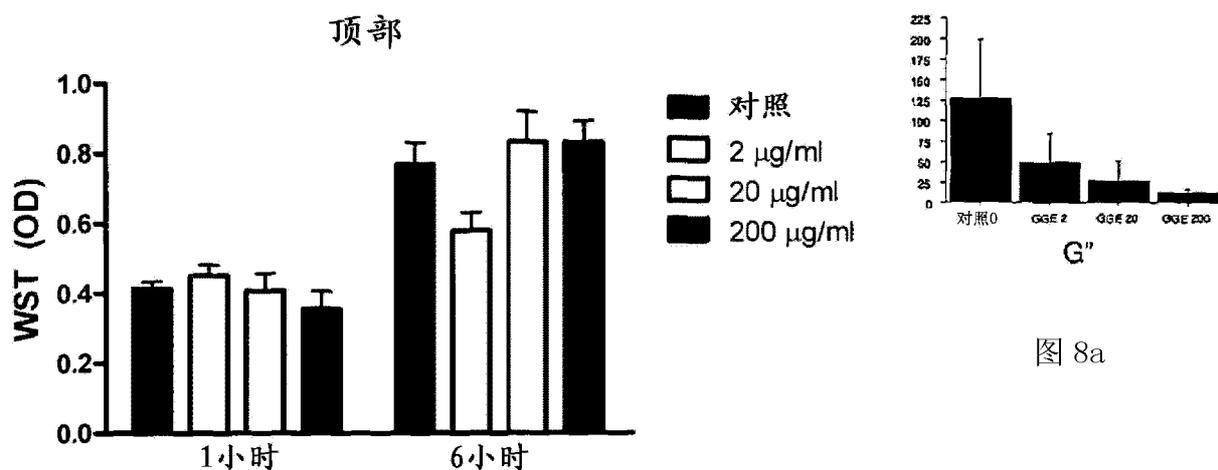


图 7a(顶部) 和图 7b(基底)

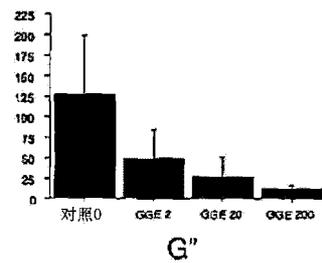


图 8a

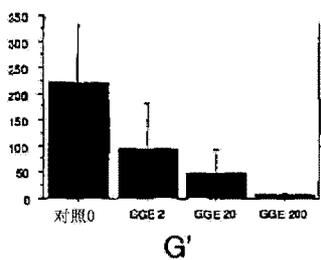


图 8b

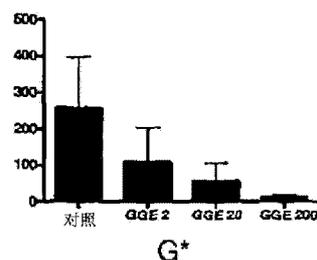


图 8c

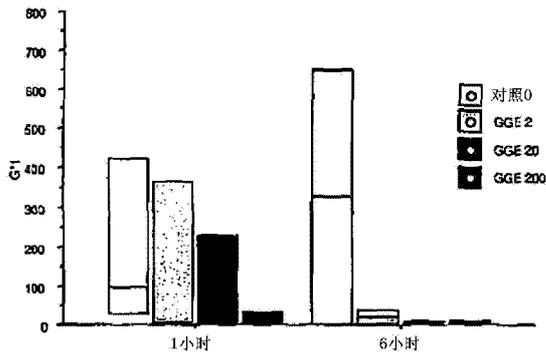


图 9a

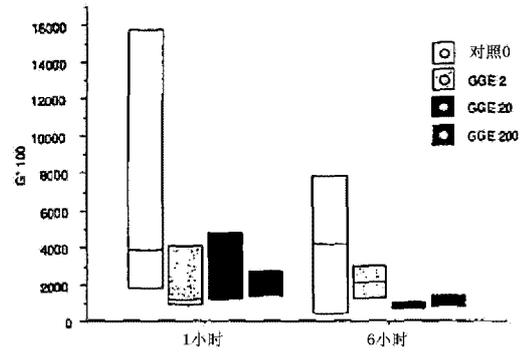


图 9b