[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00112428.5

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/522
A61P 11/06 A61P 11/06
//(A61K31/522.31：495,
31：46,
31：137,31：137)

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1136851C

[22] 申请日 2000.7.28 [21] 申请号 00112428.5

[71] 专利权人 苏州第三制药厂
地址 215001 江苏省苏州市齐门路渔郎桥浜
[72] 发明人 陆 明 吴向之
审查员 刘 健

[74] 专利代理机构 苏州创元专利商标事务所有限公司
代理人 范 晴

权利要求书 2 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 一种治疗支气管哮喘和喘息性慢性支气管炎的药物及其制造方法

[57] 摘要

本发明公开了一种治疗支气管哮喘和喘息性慢性支气管炎的药物及其制造方法，是由盐酸双氯醇胺、二羟丙茶碱、山莨菪碱、盐酸去氯羟嗪和溴己新等茶碱类 β2 受体兴备剂和抗 M 胆碱类药物组成的复方平喘祛痰药，其中的各味药物各自作用在不同的环节，具有相互协同作用，能大大加强对喘、痰症状的缓解作用，是一只强效、长效和副作用少的新型平喘祛痰特效药物。

ISSN1008-4274

1．一种治疗支气管哮喘和喘息性慢性支气管炎的药物，其特征在于主要由下列重量的原料制成：

二羟丙茶碱 28.4--56.82%

去氯羟嗪 7.1--14.2%

溴己新 2.27--4.55%

山莨菪碱 0.85--2.84%

盐酸双氯醇胺 0.0056--0.011%

其余为药用辅料。

2．根据权利要求1所述的治疗支气管哮喘和喘息性慢性支气管炎的药物，其特征在于药用辅料为：

淀粉 28.4--60.8%

微晶纤维素 1.7%

硬脂酸镁 1.14%。

3．如权利要求1所述的一种治疗支气管哮喘和喘息性慢性支气管炎的药物的制造方法，其特征在于包括下列步骤：

（1）淀粉烘干备用，并将少量淀粉制成10%的淀粉浆；

（2）用少量热蒸馏水溶解盐酸双氯醇胺，加入适量淀粉浆拌匀备用；

（3）将山莨菪碱、溴己新、去氯羟嗪与适量干淀粉采用等量递升法混匀备用；

（4）将二羟丙茶碱与余下的干淀粉置拌和机内搅拌，5分钟后加入步骤（3）混粉，搅拌15分钟，然后再加入（2）及余下的淀粉浆，并用少量蒸馏水洗涤（2）容器，洗涤液倒入拌和机中，制软材，用28目筛制颗粒，80℃鼓风干燥24小时，至水份小于3.0%停止，冷却到30--40℃，加入微晶纤维素与硬脂酸镁，拌匀，用22目不锈钢筛整粒，备用；

（5）测中间体含量，根据二羟丙茶碱含量计算应装粒重；

（6）按装药要求灌装胶囊。

4．如权利要求1所述的一种治疗支气管哮喘和喘息性慢性支气管炎的药物的制造方法，其特征在于包括下列步骤：

（1）将山莨菪碱、溴己新、二羟丙茶碱与淀粉采用等量递升法拌匀备用；

（2）将盐酸双氯醇胺溶于少量热蒸馏水中备用；

（3）将去氯羟嗪溶于80--85℃热蒸馏水中备用，每1kg去氯羟嗪溶于约1000ml蒸馏水中；

（4）将步骤（2）、（3）及10%淀粉浆倒入（1）中制成软材，用26目筛制颗粒，80℃鼓风干燥24小时，至水份小于3.0%停止，冷却到30--40℃，加入微晶纤维素与硬脂酸镁，拌匀，用22目不锈钢筛整粒，备用；

（5）测中间体含量，根据二羟丙茶碱含量计算应装粒重；

（6）按装药要求灌装胶囊。

一种治疗支气管哮喘和喘息性慢性支气管炎的药物及其制造方法

本发明涉及一种药物。

支气管哮喘和喘息性慢性支气管炎是目前世界上的常见病、多发病，这两种病发作时共同的病理特点是支气管的阻塞和粘液分泌亢进，这主要是由于胆碱能受体和肾上腺 β_2 受体兴奋性下降，数量可能减少及肾上腺 α 受体兴奋性增高所致，临床上一般采用肾上腺 β_2 受体兴奋剂、联合胆碱受体阻滞来治疗。

本发明的目的是：提供一种治疗支气管哮喘和喘息性慢性支气管炎的药物及其制造方法。

本发明的技术方案是：一种治疗支气管哮喘和喘息性慢性支气管炎的药物，主要由下列重量的原料制成：

二羟丙茶碱 28.4--56.82%

去氯羟嗪 7.1--14.2%

溴己新 2.27--4.55%

山莨菪碱 0.85--2.84%

盐酸双氯醇胺 0.0056--0.011%

淀粉 28.4--60.8%

微晶纤维素 1.7%

硬脂酸镁 1.14%

蒸馏水 适量。

一种治疗支气管哮喘和喘息性慢性支气管炎的药物的制造方法，包括下列步骤：

（1）淀粉烘干备用，并将少量淀粉制成 10%的淀粉浆；

（2）用少量热蒸馏水溶解盐酸双氯醇胺，加入适量淀粉浆拌匀备用；

（3）将山莨菪碱、溴己新、去氯羟嗪与适量干淀粉采用等量递升法混匀备用；

（4）将二羟丙茶碱与余下的干淀粉置拌和机内搅拌，5 分钟后加入步骤（3）混粉，搅拌 15 分钟，然后再加入（2）及余下的淀粉浆，并用少量蒸馏水洗涤（2）容器，洗涤液倒入拌和机中，制软材，用 28 目筛制颗粒，80℃鼓风干燥 24 小时，至水份小于 3.0%停止，冷却到 30--40℃，加入微晶纤维素与硬脂酸

镁，拌匀，用22目不锈钢筛整粒，备用；

（5）测中间体含量，根据二羟丙茶碱含量计算应装粒重；

（6）按装药要求灌装胶囊。

另一种治疗支气管哮喘和喘息性慢性支气管炎的药物的制造方法，包括下列步骤：

（1）将山莨菪碱、溴己新、二羟丙茶碱与淀粉采用等量递升法拌匀备用；

（2）将盐酸双氯醇胺溶于少量热蒸馏水中备用；

（3）将去氯羟嗪溶于80--85℃热蒸馏水中备用，每1kg去氯羟嗪溶于约1000ml蒸馏水中；

（4）将步骤（2）、（3）及10%淀粉浆倒入（1）中制成软材，用26目筛制颗粒，80℃鼓风干燥24小时，至水份小于3.0%停止，冷却到30--40℃，加入微晶纤维素与硬脂酸镁，拌匀，用22目不锈钢筛整粒，备用；

（5）测中间体含量，根据二羟丙茶碱含量计算应装粒重；

（6）按装药要求灌装胶囊。

本发明的优点是：

1．药理作用

本发明采用了β_2受体兴奋性（双氯醇胺，它能选择性地舒张支气管平滑肌，而对心血管系统作用较小）和胆碱能受体阻滞剂（山莨菪碱，它能抑制鸟苷酸环化酶，从而阻止环磷酸鸟苷的合成，稳定肥大细胞膜），从而起到“双相平喘作用”，同时针对发病时粘液分泌亢进的特点，加入几乎无副作用的祛痰药溴己新，使痰液中的酸性粘多糖纤维断裂，减低痰的粘稠度。二羟丙茶碱不但是辅助平喘药，也是磷酸二脂酶抑制剂，且能增强隔肌收缩力，还兼有增强支气管粘膜柱状上皮细胞的纤毛活动，有利于排痰。去氯羟嗪是抗组织胺药，能有助于症状的缓解，还可以减轻双氯醇胺与二羟丙茶碱可能有的兴备作用。由于以上各味药物各自作用在不同环节，相互有协同作用，对喘、痰症状的缓解作用大大加强，使本发明成为一只强效、长效和副作用少的新型平喘祛痰特效药。

2．处方依据

支气管哮喘是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞等多种炎性细胞参与的气道慢性炎症。经典的哮喘发病机理学说主要有免疫学说和神经体液学

说，目前对它们在哮喘发病过程中的作用仍在进一步研究之中。

免疫学说认为，哮喘发作是因为致敏原触发Ⅰ型变态反应，肥大细胞被激活，释放各种介质。其中，组织胺、慢反应物质-A（SRS-A）和前列腺素主要作用于毛细血管和平滑肌，引起支气管平滑肌收缩和痉挛。

神经体液学说认为，化学介质通过刺激迷走神经末梢，反射性引起胆碱能受体兴奋，导致细胞内环鸟苷酸（cGMP）水平升高，导致支气管平滑肌收缩。

上述两种学说可以解释哮喘发作时的一些临床症状特点，如哮喘发作前的胸闷、咳嗽和过敏症状（流泪、流涕、打喷嚏）和哮喘好发于夜间或入睡后。后者与夜间或入睡后迷走神经兴奋性增高有关。同样，应用针对抑制炎性反应和提高细胞内环鸟苷酸水平的药物在控制哮喘发作的治疗中也发挥了较好的疗效。

3．处方合理

支气管哮喘是多发病和常见病。有关它发病的机理和治疗方案的选择仍是研究的重点。我国医学研究强调应对适合于治疗中国人哮喘的最佳治疗方案和剂量进行探讨，以期获得疗效好、副反应少的药物。对急性发作期和持续性哮喘发作的患者主张采用联合或间歇性使用β_2受体兴奋剂，小剂量茶碱，抗胆碱药物或皮质激素治疗。根据这一原则，本发明无疑是一种可供选择的治疗方案。

（1）组份合理

盐酸双氯醇胺是选择性β_2受体兴奋剂，选择性作用于支气管平滑肌，提高细胞内环鸟苷酸水平，舒张支气管平滑肌。

山莨菪碱为M-胆碱能受体阻断剂，通过降低迷走神经的张力而舒张支气管平滑肌。

山莨菪碱与盐酸双气醇胺具有协同作用，可联合使用，使平喘作用加强和药效时间延长。

盐酸去氯羟嗪具有抗组胺和镇静作用。对控制哮喘发作前的胸闷、咳嗽和过敏症状（流泪、流涕、打喷嚏）具有良好的作用。与盐酸双氯醇胺和二羟丙茶碱合用时具有块同作用，有利于控制夜间哮喘的发作。

二羟丙茶碱通过抑制磷酸二酯酶，提高细胞内环鸟苷酸的浓度舒张支气管平滑肌。

盐酸溴己新是祛痰剂，能促进哮喘病人，特别是喘息型慢性支气管炎患者的痰液排出。有助于哮喘症状的改善，减少继发性感染的发生。

综上所述本发明组方有以下两点合理性：

一是各活性成份分别针对哮喘发病的不同环节，提高治疗有效率。

二是各活性成份间存在相互协同作用，使平喘作用加强和药效时间延长。兼有平喘、抗过敏和化痰的作用。

（2）. 剂量合理

本发明的组份中除盐酸双氯醇胺和盐酸溴己新外，其它活性成份的含量均为低剂量，如每粒胶囊中含山莨菪碱 3mg，盐酸去氯羟嗪 30mg，二羟丙茶碱 100mg，采用这种剂量组合的理由和目的在于：

一是减少某些活性成份剂量的基础是组份的合理性，而疗效得以保证。

二是减少某些活性成份剂量的目的是尽可能减少不良反应发生率和不良反应的严重程度，提高服药的安全性。

下面结合实施例对本发明作进一步的描述：

实施例：一种治疗支气管哮喘和喘息性慢性支气管炎的药物，采用下列处方和工艺：

处方一：

二羟丙茶碱 28.4%

去氯羟嗪 8.52%

溴己新 3.41%

山莨菪碱 1.42%

盐酸双氯醇胺 0.0099%

淀粉 55.4%

微晶纤维素 1.7%

硬脂酸镁 1.14%

处方二：

二羟丙茶碱 31.25%

去氯羟嗪 9.94%

溴己新 4.55%

山莨菪碱 0.85%

盐酸双氯醇胺 0.0085%

淀粉 50.56%

微晶纤维素 1.7%

硬脂酸镁 1.14%

工艺一：

（1）淀粉于105℃烘干24小时备用，并取10%的淀粉制成10%的淀粉浆；

（2）用少量热蒸馏水溶解盐酸双氯醇胺，加入适量淀粉浆拌匀备用；

（3）将山莨菪碱、溴己新、去氯羟嗪与适量干淀粉采用等量递升法混匀备用；

（4）将二羟丙茶碱与余下的干淀粉置拌和机内搅拌，5分钟后加入步骤（3）混粉，搅拌15分钟，然后再加入（2）及余下的淀粉浆，并用少量蒸馏水洗涤（2）容器，洗涤液倒入拌和机中，制软材，用28目筛制颗粒，80℃鼓风干燥24小时，至水份小于3.0%停止，冷却到30--40℃，加入微晶纤维素与硬脂酸镁，拌匀，用22目不锈钢筛整粒，备用；

（5）测中间体含量，根据二羟丙茶碱含量计算应装粒重；

（6）按装药要求灌装胶囊。

工艺二：

（1）将山莨菪碱、溴己新、二羟丙茶碱与淀粉采用等量递升法拌匀备用；

（2）将盐酸双氯醇胺溶于少量热蒸馏水中备用；

（3）将去氯羟嗪溶于80--85℃热蒸馏水中备用，每1kg去氯羟嗪溶于约1000ml蒸馏水中；

（4）将步骤（2）、（3）及10%淀粉浆倒入（1）中制成软材，用26目筛制颗粒，80℃鼓风干燥24小时，至水份小于3.0%停止，冷却到30--40℃，加入微晶纤维素与硬脂酸镁，拌匀，用22目不锈钢筛整粒，备用；

（5）测中间体含量，根据二羟丙茶碱含量计算应装粒重；

（6）按装药要求灌装胶囊。

药效试验

试验目的：检定舒喘平的平喘、祛痰作用

受试药品：舒喘平

提供单位：苏州第三制药厂

批号：950318

含量：0.1g/粒

制剂标示量：豚鼠灌服用：0.8，1.2mg/ml；小鼠灌服用：1.3，2.0mg/ml

配制方法：水溶性溶液

动物：来源：扬州大学实验动物中心

合格证：苏动（环）93104；苏科条动（质）9100013

种属品系：豚鼠（体重见后）

ICR 小鼠

体重：20±2g（小鼠）

性别：雌雄各半

各组动物数（见后）

一．舒喘平对豚鼠哮喘整体平喘的作用

1．对白三烯（LTD_4）诱发的豚鼠哮喘的影响

取幼年豚鼠（体重<200g，雌雄兼用）48 只，随机分成 6 组，每组 8 只。空白对照组灌胃生理盐水（20ml/kg/次），舒喘平Ⅰ、Ⅱ组灌胃舒喘平 8，12mg/kg/次；阳性对照组分别灌胃盐酸双氯醇胺 3μg/kg/次；溴己新 1.2mg/kg/次，山莨菪碱 0.8 mg/kg/次。给药前一天用药物引喘法（引喘装置：由空气压缩机、气雾喷头、水银检压计、4L 玻璃钟罩构成雾室），将豚鼠分别放入钟 罩内，以 400mmHg 压力喷入 100μg/ml LTD_4（LTD_4批号：014988，由 PENINSULA LABORATORIES，INC.提供）15 秒钟。取出，观察豚鼠的引喘潜伏期（从喷雾开始到哮喘发作、直至抽搐跌倒的时间），筛选引喘潜伏期<120 秒者。合格者休息 24 小时以上用于实验。次日分组，分别灌胃给药，用药 45 分钟后以同法、相同条件测试引喘潜伏期，潜伏期超过 360 秒者则以 360 秒计算。比较各组之间和用药前后变化。结果见表 1。

表 1 舒喘平对豚鼠 LTD4 引喘的影响（n=8，mean±SD）

组别	n（只）	跌倒率	潜伏期（s）
空白对照组	8	100.0%（8/8）△△▲▲	53.9±20.9△△▲▲
舒喘平Ⅰ组	8	12.6%(1/8)**	350.5±25.1**
舒喘平Ⅱ组	8	0(0/8)**	360.0±0**

盐酸双氯醇胺	8	37.5%(3/8)** △△▲	264.9±84.8**△
溴己新	8	62.5%(5/8) ** △△▲▲	231.8±109.2** △△▲
山莨菪碱	8	50.0%(4/8) ** △△▲▲	232.1±124.1**△

与舒喘平Ⅱ组比较△p<0.05，△△p<0.01；与舒喘平Ⅰ组比较▲p<0.05，▲▲p<0.01；与空白对照组比较**<0.01。

2．对乙酰胆碱-组胺诱发的豚鼠哮喘的影响

取豚鼠48只，随机分成6组，每组8只。（分组、给药、引喘装置同1）。将豚鼠分别放入钟罩内，以400mmHg压力喷入2%氯化乙酰胆碱-0.1%组胺等容积混合液15秒钟。同上法测定引喘潜伏期，次日取预筛合格的豚鼠分组给药。给药后再同法、同条件测定豚鼠的引喘潜伏期，潜伏期超过360秒者则以360秒计算。比较各组之间和用药前后的变化。舒喘平两个剂量组与盐酸双氯醇胺比较有差异，但无统计学意义，与溴己新、山莨菪碱比较差异均显著。结果见表2。

表2 舒喘平对豚鼠用乙酰胆碱-组胺引喘的平喘作用（n=8，mean±SD）

组别	n（只）	跌倒率	潜伏期（s）
空白对照组	8	100.0%（8/8）△△	54.8±30.0△△
舒喘平Ⅰ组	8	0(0/8)**	360.0±0**
舒喘平Ⅱ组	8	0(0/8)**	360.0±0**
盐酸双氯醇胺	8	25%(2/8)** △	291.1±120.2**
溴己新	8	50%(4/8) ** △△	207.8±123.6** △△
山莨菪碱	8	50%(4/8) ** △△	233.1±128.5**△

与舒喘平Ⅰ/Ⅱ组比较△p<0.05，△△p<0.01；

与空白对照组比较**<0.01。

二．对豚鼠离体气管的松驰作用

1．对离体气管静息状态和痉挛状态的影响

豚鼠24只，体重在300--400g之间，雌雄兼用，每组6只。取豚鼠木槌击毙，立即于腹面正中切开颈部皮肤，细心分离出气管，将气管平分为5--6片，每片纵切口处用线缝好，使气管以纵切口联接。将气管标本固定于含克-亨氏液的离体器官浴槽内，37℃恒温，供给95%O_2+5%CO_2，平衡60分钟。用LMS-2B型二导生理记录仪记录给药前后气管平滑肌的张力变化。静息状态下累积加

药，记录、观察气管平滑肌的舒缩反应；用克-亨氏液冲洗三次，稳定后加 mg/L 组胺（浴槽终浓度）使气管上升最大幅度时加入舒喘平及对照用各成份。进行记录。如表 3

表 3 舒喘平对豚鼠离体气管片的松驰作用（mean±SD）

浴槽终浓度（mg/L）（组胺 50）	舒喘平（n=6）	盐酸双氯醇胺（n=6）（μg/L）	山莨菪碱（n=6）	溴己新（n=5）
100	37.9±8.4	27.6±1.8**	21.4±3.6**	4.2±0.7**
200	54.1±9.7	38.4±3.5**	27.5±4.3**	6.2±1.0**
400	67.4±5.4	43.7±4.4**	31.0±1.2**	6.5±2.1**
600	70.0±3.5	46.1±4.8**	33.3±0.7**	6.6±1.9**
PD2	7.2±1.21	6.31±0.82**	6.04±0.53**	3.10±0.43**

与舒喘平组比较*p<0.05;** p<0.01。

三．舒喘平的祛痰作用

1．对小鼠酚红排泌量的影响

取 ICR 小鼠 60 只，随机分成 6 组，每组 10 只。空白对照组按 20ml/kg 灌胃生理盐水，舒喘平Ⅰ、Ⅱ组灌胃 13，20 mg/kg 舒喘平，阳性对照组分别灌胃盐酸双氯醇胺 5.2μg/kg；溴己新 2.1 mg/kg,山莨菪碱 1.3 mg/kg。第 1\2 天上、下午各灌胃一次，第三天上午给药后半小时，小鼠腹腔注射 5%苯酚红生理盐水溶液 10 ml/kg，注射后 30 分钟，处死小鼠（实验前禁食 8--12 小时），分离气管，取相等长度的气管，放入盛有 1ml 生理盐水和 0.1ml、1mol/L NaOH 的小烧杯内，振荡 30 分钟，546nm 波长处比色，在酚红标准曲线下折算出酚红量。与对照组、对照阳性组比较。如表 4

表 4 舒喘平对气道酚红排泌量的影响（n=10，mean±SD）

组别	n（只）	酚红排泌量（μg/ml）
空白对照组	10	2.4±0.63△△▲▲
舒喘平Ⅰ组	10	3.6±0.41**
舒喘平Ⅱ组	10	4.4±0.72**
阳性药对照组		

盐酸双氯醇胺	10	3.2±0.75**△△
山莨菪碱	10	3.0±0.54**△△▲
溴己新	10	3.3±0.29**△△▲

与舒喘平Ⅱ组比较△△p<0.01；与舒喘平Ⅰ组比较▲p<0.05；▲▲p<0.01。

与对照组比较**p<0.01。

四．结论

1．舒喘平 8，12 mg/kg/次灌服豚鼠能明显抑制 LTD_4、乙酰胆碱-组胺诱发的豚鼠哮喘发作和延长引喘潜伏期。

2．舒喘平对组胺所引起的离体气管收缩有明显的松驰作用，对正常的气管平滑肌无松驰作用。

3．舒喘平 13，20 mg/kg 灌服小鼠，能明显增加小鼠气道酚红的排出量，具有促进呼吸道分泌作用。

4．实验结果表明舒喘平的平喘、祛痰疗效优于这三种成份单用时的效果，而舒喘平的处方中所含有盐酸双氯醇胺、溴己新、山莨菪碱的量远小于各自单用时的剂量，且具备了平喘、祛痰两种作用。舒喘平复方制剂具有减少各成份的用量、增加疗效的优点。

扬州大学医药研究中心

急毒性试验

药物来源：苏州第三制药厂

小白鼠来源：上海第一医学院动物房

给药途径：口服（灌胃）

选用♂正常小白鼠，体重为 20--25 克，随机分组，每组 10 只（20 克×2，21 克×2，22 克×2，23 克×2，24 克×1，25 克×1），分五组。用分析天平称取药物后，将药物用生理盐水配制成所需浓度，然后按组将药物灌入胃内。

计算公式：按改良寇氏计算

$LgLD50=XK-d/2\Sigma(pi+pi+1)$

$XK=lg2560=3.4082$

$d=lg(2560/2048)=0.0969$

$\Sigma=(0.1+0.2)+(0.2+0.3)+(0.3+1.0)=2.1$

IgLD50=3.4082×（0.0969/2）×2.1=3.4082-0.101745=3.306455

LD50=2025.14mg/kg

实验中见小鼠灌胃后 2--10 分钟内抽痉，后肢瘫痪死亡。

上海第一医学院华山医院抗菌素临床应用研究室

急毒（腹腔 LD50）性试验

动物：上医动物房♂小白鼠，17--21 克，每组十只，随机分组。

药物：称重后配成 200mg/ml，过滤后取上清液。

浓度及死亡数：

1．1311 mg/kg 8

2．1048 mg/kg 6

3．834.4 mg/kg 1

4．670.7 mg/kg 0

按改良冠氏法计算：

LgLD50=XK-d/2Σ(pi+pi+1)

XK=lg1311=3.1176

d=lg(1311/1048)=0.0969

Σ=(0+0.1)+(0.1+0.6)+(0.6+0.8)=2.2

IgLD50=3.1176-（0.969/2）×2.2=3.1176-0.10659=3.0110

LD50=1025.65mg=1.03g/kg

小白鼠腹腔注射后 3--7 分钟抽痉死亡.存活小白鼠观察 6 天。

药物来源：苏州第三制药厂

上海第一医学院华山医院抗菌素临床应用研究室

临床扩大验证报告

上海第一医学院华山医院内科呼吸组

苏州市第三人民医院内科呼吸组

苏州市第四人民医院呼吸组

南京市第一人民医院内科

苏北人民医院内科

常熟市人民医院内科

舒喘平是一种由β_2受体激动剂和抗 M 胆碱类等药物组成的复合制剂。为进一步验证该药确切的临床平喘效果，由六个单位分别选择支气管哮喘现症患者 116 例，其中随机抽样 54 例服用舒喘灵作自身对照。根据患者治疗前后的肺功能检查，其它平喘药物用量和临床症状变化的结果比较，苏药舒喘平的平喘效果比舒喘灵明显。

对象与方法

一．病例选择

经询问病史和体检后，选择门诊支气管哮喘现症患者 116 例，其中男 64 例，女 52 例，年龄 37.88±9.57 岁（13--74 岁）；病程 24.15±11.82 年（4--50 年）。其中随机选 54 例作对照组。

二．治疗方法

患者于治疗前一天晚 8 时起停用任何其它平喘药物，次晨 8 时受检。其中 54 例先服苏药舒喘平 2 粒，后每日 3 次，每次 1 粒，连续观察 6 小时，再连续治疗 3 天。经停药 3 天，再服舒喘灵每日 3 次，每次 2 粒（每粒含舒喘灵 4mg），作同期自身对照观察。

三．观察方法

1．全部病例均于服药前、服药后 2、4、6 小时及连续治疗 3 天后分别进行肺通气功能测定 3 项肺功能项目，观察服药后的变化，以求客观反映疗效，并同期观察患者的血压、心率的变化。肺功能 3 项指标包括：

（1）肺活量（VC）：最大深吸气缓慢呼气所能呼出的最大气量。

（2）用力肺活量（FVC）：深吸气后作最大用力呼气所能呼出的气量。

（3）第一秒时间肺活量（FEV_1）：深吸气后作最大用力呼气，在第一秒内所能呼出的气量。气道阻塞时其值减少。

2．病情、对症药物用量：患者于治疗前后各 3 天均每日详细记录各种平喘药物用量，并按哮喘发作程度的症状记分，比较口服苏药舒喘平与舒喘灵后的变化。

结果与讨论

一．肺功能：

116 例支气管哮喘现症病人口服舒喘平的 2、4、6 小时和 3 天后，其 VC、

FVC、FEV_1 均比治疗前有明显好转（见表）。54 例自身对照的患者先服舒喘平后 2、4、6 小时和 3 天的肺功能以及停药后 3 天再服舒喘灵的 2、4、6 小时和 3 天的肺功能变化比较（见表 2）表明，服舒喘平的 2、4、6 小时和 3 天后的 VC、FVC、FEV_1 除 FVC 的 2、4 小时和 FEV_1 的 2、4 小时、3 天后这几项肺功能无差异外（$p>0.05$），余项均比对照组有明显的好转（$p<0.01$）。

由此可见，两种药物对支气管哮喘虽均有一定的平喘效果，但舒喘平对 VC、FVC、FEV_1 均有明显改善，而舒喘灵对 VC、FVC、FEV_1 只有不同程度的改善或无变化，故舒喘平比舒喘灵的平喘效果明显。

二，病情比较：

31 例口服舒喘平前其症状指数积分 3 天共计 167 分，治疗后 3 天降低为 82 分，故用药后症状明显改善（$p<0.01$），但服舒喘灵后症状改善不明显（$p>0.05$）。经 X^2 检验，$X^2=54.291$，$p<0.01$，两给间有明显差异（见表 3）。

三．对症用药量：

将治疗前后的氨茶碱、氯喘、平喘气雾剂、强的松和去氯羟嗪的用量分别进行统计，由表 3 可见，31 例口服舒喘平后，其五种药物的用量均比较治疗前有明显减少，（$p<0.05$--0.01）。但是，口服舒喘灵后除强的松与氯喘的用量比服药前有所减少外，其它三种药的用量均无改变（$p>0.05$）。经 X^2 检验表明，舒喘平组的四种药物用的减少比舒喘灵组为显著（$p<0.05$--0.01）。

四．副作用：

116 例患者在首次口服舒喘平后，其中诉口干 25 例，手抖 14 例，乏力 3 例，心悸 4 例和头昏 4 例，当药物改为每日 3 次，每次 1 粒时，上述症状不明显，并不影响治疗。经观察血压、心率均无明显改变。

表 1 舒喘平治疗支气管哮喘前后肺功能变化比较

	N*	治疗前	治疗后					
			N	2 小时	N	4 小时	N	6 小时	N	3 天
VC $\bar{X}\pm SD$	116	2092±788.6	116	436±438.8	94	440±494	94	417±476	103	458±572
(ml) P				<0.01		<0.01		<0.01		<0.01
FVC $\bar{X}\pm SD$	116	1894.3±769	116	398±450	94	385±497	94	389±484	115	394±644
(ml) P				<0.01		<0.01		<0.01		<0.01
FEV_1 $\bar{X}\pm SD$	116	1056.6±497.3	116	365±413	94	410±495	94	419±497	114	335±567
(ml) P				<0.01		<0.01		<0.01		<0.01

*例数=N

表 2 54 例自身对照试验服药后肺功能（$\bar{X}\pm SD$）变化比较

	舒喘平 $\bar{X}\pm SD$				舒喘灵 $\bar{X}\pm SD$				P
	2 小时	4 小时	6 小时	3 天	2 小时	4 小时	6 小时	3 天	
VC	436±40.7	440±51	417±49.1	458.7±56.4	317.6±41	279±41.8	151.4±68.1	192±80	<0.05
P	<0.01	<0.05	<0.05	>0.05	<0.01	<0.05	<0.01	>0.05	
FVC	398.2±51.2	385.7±41.7	398±50	394.3±60	369.4±48.8	311±48.5	167±66	168±76	<0.05
P	<0.01	<0.05	<0.01	<0.001	>0.05	>0.05	<0.01	<0.05	
FEV_1	366.5±38.3	410±51	419±51	335±53.1	341.5±57.4	285.7±40.7	177±43.6	236±66.9	<0.01
P	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	

表 3 31 例自身对照治疗后对症药物用量和病情变化

		舒喘平		舒喘灵		X^2 检验	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	X^2	P
氨茶碱	3 天总数	223	96	121	108		
(0.1/片)	$\bar{X}\pm SD$	111.5±7.7	48±16.9	63.5±60.1	53.5±62.9	51.253	<0.01
	P	<0.001		>0.05			
氯喘	3 天总数	94.5	32	101	84		
(5mg/片)	$\bar{X}\pm SD$	47.2±34.2	16±5.6	55.5±31.8	39±9.8	40.362	<0.05
	P	<0.01		<0.05			
去氯羟嗪	3 天总数	64	17	60	45		
(25mg/片)	$\bar{X}\pm SD$	32±7	8.5±0.7	30±18.3	22.5±21.9	41.763	<0.05
	P	<0.01		>0.05			
强的松	3 天总数	47	25	88	49		
(5mg/片)	$\bar{X}\pm SD$	23.5±3.5	12.5±10.6	44±4.8	24.5±30.4	39.25	>0.1
	P	<0.05		<0.05			
平喘气雾	3 天总数	283	112	186	165		
剂(次)	$\bar{X}\pm SD$	141.5±37.4	56±69.2	93±121.6	82.5±113.8	51.39	<0.01
	P	<0.01		>0.05			
症状指数	3 天总数	167	82	45	30		
(积分数)	$\bar{X}\pm SD$	41.7±40.8	20.5±32.3	11.2±89	7.5±5.5	54.291	<0.01

P	<0.01	>0.05

舒喘平治疗喘息型慢性支气管炎的临床观察（附60例总结）

上海第一医学院华山医院内科呼吸组

苏州市第三人民医院内科呼吸组

苏州市第四人民医院内科呼吸组

常熟市人民医院内科

南京市第一人民医院内科

苏北人民医院内科

舒喘平系由喘定、654-2、必漱平、氨哮素等药物组成的复合制剂，由苏州市第三制药厂制造，并提供验证其临床平喘效果。我们选择了喘息型慢性支气管炎60例，进行治疗前后的肺功能检查与临床症状变化等比较。现总结如下：

对象与方法

一．病例选择

按1979年国内慢支诊断标准，由呼吸专科经询问病史及体检确定喘息型慢支发作期的60例，其中男性47例，女性13例，年龄58.09±9.25（31--76岁）；病程15.35±8.13（2--40年）。

二．观察方法

患者于治疗前一天晚8时起停用任何其它平喘药物，次晨8时受检，先服苏药舒喘平2粒，2小时后作肺功能检查，以后每日3次，每次2粒，连续观察3天、7天，并作肺功能检查。一般临床统计见表1。

疗效分析

一．肺功能测定

1．肺活量（VC）

最大深吸气缓慢呼气所能呼出的最大气量。

2．用力肺活量（FVC）

深吸气后作最大用力呼气所能呼出的气量。

3．第一秒时间肺活量（FEV_1）

深吸气后作最大用力呼气，在第一秒内所能呼出的气量。气道阻塞时其值减少。

60 例慢支患者口服舒喘平的 2 小时、3 天和 7 天后其 VC、FVC、和 FEV_1 均比治疗前有明显好转（见表 2）。

二．临床症状变化

全部病例口服舒喘平后总的有效率和控控显率见表 3。

结果和讨论

舒喘平对喘息型慢支有较明显的平喘作用，且作用时间快，维持时间也较长。从表 2 可知，2 小时后的 VC、FVC 和 FEV_1 比用药前就有明显增加（$P<0.01$）。3 天和 7 天后的肺功能仍为明显增加（$P<0.01$）。

舒喘平对慢支临床症状的改善也是比较明显，由表 3 可知，总有效率为 100%，控显率为 56.6%，且治疗过程中提示能有效减少痰量，平均为比用药前痰量可减少 1/3 量。

个别病例出现头晕、乏力、思睡、口干和手抖的副反应，但于饭后服用或减为服 1 粒的剂量后，不适感很快消失，并不影响治疗。

总之，舒喘平内含有 β_2 受体激动剂和抗 M 胆碱类药，因此，对 β_2 有选择性兴备作用，促使平滑肌松驰，且对副交感神经张力过高也可抑制，起到双相平喘作用。当发病时，粘液分泌亢进，加用了必嗽平，以及其它抗过敏药的成份，也起到减少分泌、抗过敏的疗效，达到有效控制症状，因此，该复方制剂可称为高效、长效和副反应不多的一种新型平喘药物，值得推广应用。

表 1　60 例慢支一般资料

男	女	年龄（岁）	病程（年）	合并症	
（例）		$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$	肺气肿	支扩
47	13	58.09±9.50	15.35±8.13	60	2

表 2　口服舒喘平前后肺功能变化比较（$\bar{X}\pm SD$）

		治疗前	治疗后		
			2 小时	3 天	7 天
VC（ml）	$\bar{X}$	1769	7816	7730	4910
	SD	518.87	247.4	314.8	274.7
	P		<0.01	<0.01	<0.01
FVC	$\bar{X}$	1620	4808	5678	5080
	SD	543.55	291.6	301.8	200.1

（ml）	P		<0.01	<0.01	<0.01
	$\bar{X}$	808.4	5380	3800	1940
FEV_1	SD	347.55	136.7	202.6	116.2
（ml）	P		<0.01	<0.01	<0.01

表 3 舒喘平的总疗效

临控（例）	显效（例）	好转（例）	无效（例）	控显率（%）	有效率（%）
17	17	26	0	56.6%	100%