

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(43) 国际公布日  
2006年1月26日 (26.01.2006)

PCT

(10) 国际公布号  
WO 2006/007758 A1

- (51) 国际专利分类号<sup>7</sup>: A61K 35/78, 35/84, A61P 11/02, 11/00
- (21) 国际申请号: PCT/CN2004/000824
- (22) 国际申请日: 2004年7月16日 (16.07.2004)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人及  
(72) 发明人: 赵志全(ZHAO, Zhiquan) [CN/CN]; 中国山东省临沂市红旗路西段北侧鲁南制药厂宿舍, Shandong 276005 (CN)。
- (74) 代理人: 隆天国际知识产权代理有限公司(LUNG TIN INTERNATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LTD.); 中国北京市朝阳区慧忠路5号远大中心B座18层, Beijing 100101 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:  
— 包括国际检索报告。
- 所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: TRADITIONAL CHINESE MEDICINE COMPOSITION FOR TREATING ACUTE AND CHRONIC NASOSINUSITIS AND PREPARATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种治疗急慢性鼻渊的中药组合物及其制备方法

(57) Abstract: The invention relates to a Traditional Chinese Medicine composition for treating acute and chronic nasosinusitis and preparation thereof. The Traditional Chinese Medicine composition is made from the starting materials comprising Flos Magnoliae Liliflorae, Fructus Xanthii, Herba Ephedrae, Radix Angelicae Dahuricae, Herba Menthae, Rhizoma Ligustici, Fructus Forsythiae and like and is the form of various clinically acceptable dosage forms, such as granule, tablet, solution for oral administration or like. The Traditional Chinese Medicine composition has good benefits in treating acute and chronic nasosinusitis.

(57) 摘要:

本发明涉及了一种治疗急、慢性鼻渊的中药组合物及其制备方法。该中药组合物是由原料药材辛夷、苍耳子、麻黄、白芷、薄荷、藁本、连翘等制备而成, 其可以是各种临床可接受的剂型, 如颗粒剂、片剂、口服液等。本中药组合物治疗急慢性鼻渊具有良好效果。

WO 2006/007758 A1

## 一种治疗急慢性鼻渊的中药组合物及其制备方法

### 发明领域

本发明涉及一种中药组合物，尤其涉及用于治疗急、慢性鼻渊的中药组合物及其制备方法。

### 背景技术

现代医学认为，急慢性鼻窦炎的病因主要是人体抵抗力降低，鼻道内和外在的病毒及细菌乘隙侵入，造成鼻腔炎症。急慢性鼻渊是我国常见病和多发病，据文献报道，各地鼻病发生率波动在 10.7-44.5%之间，尤其在南方各地，气候潮湿，发病率甚高，其中 76%是发生在 30 岁以下，从 40-50 岁间有 6.4%，50 岁以后仅有 1%或 2%，该病病程长，易反复，常因伴有头痛、头晕、记忆力减退等症状，给患者带来不利影响。

### 发明内容

本发明的一个目的在于提供一种新的治疗急慢性鼻渊的中药组合物。

本发明的另一个目的在于提供一种制备所述治疗急慢性鼻渊的中药组合物的方法。

本发明的中药组合物是以中医药理论为指导，结合现代医学对于急慢性鼻炎的认识以及中医药治疗急慢性鼻渊的最新进展，通过临床观察，筛选有效药物，研制而成的治疗急慢性鼻渊的新配方。本方中苍耳子、辛夷善通鼻窍为君药，白芷、麻黄、薄荷助辛夷、苍耳子疏散外邪、宣通肺气、利窍止痛为臣药，藁本、黄芩、连翘、野菊花、天花粉、生地、丹参、茯苓为佐药，甘草调和诸药为使药。苍耳子，性辛、苦温，入肺经，此药既散风通窍，又能解表、祛风止痛。辛夷，性辛温，入肺、胃经，本品祛风散寒，能上行头面，二药合用起到疏散外邪、宣通鼻窍、祛湿止痛之功。辅以麻黄辛散宣肺，助其通窍之力。白芷，性辛温，入肺、胃经，为治疗鼻渊头痛的要药，又辅君药加强其祛风宣肺、通窍止痛的作用。薄荷，轻清扬散，性升浮，则助辛夷苍耳子疏散风热，利头目。鼻为肺窍，肺气宣则鼻窍自通，故辅以上三味药，以助宣通肺气，疏散外邪之功，同时，也对头痛、鼻塞、喷嚏等兼证起直接治疗作用。黄芩、连翘、野菊花清热解毒，使风热之邪得以从表解，藁本上行头目治疗头痛、头痛之合并症。天花粉、生地滋阴润燥、凉血生津，以制方中辛热药之燥性。茯苓，祛湿托里。丹参，活血化瘀。诸药配合，加强通窍排脓之功；甘草调和诸药，为使药。

本发明的中药组合物由以下原料药材所制成：

辛夷 10-30 重量份	苍耳子 30-90 重量份	麻黄 20-60 重量份
白芷 30-90 重量份	薄荷 10-30 重量份	藁本 5-15 重量份
黄芩 20-40 重量份	连翘 20-40 重量份	

除上述原料药材外，制备本发明的中药组合物的原料药材还进一步包括下述原料药：

野菊花 20-40 重量份	天花粉 20-40 重量份	地黄 30-60 重量份
丹参 20-40 重量份	茯苓 40-120 重量份	

制备本发明的中药组合物的原料药再进一步包括甘草 5-15 重量份，即为：

辛夷 10-30 重量份	苍耳子 30-90 重量份	麻黄 20-60 重量份
白芷 30-90 重量份	薄荷 10-30 重量份	藁本 5-15 重量份
黄芩 20-40 重量份	连翘 20-40 重量份	野菊花 20-40 重量份
天花粉 20-40 重量份	地黄 30-60 重量份	丹参 20-40 重量份
茯苓 40-120 重量份	甘草 5-15 重量份	

制备本发明的中药组合物的原料药材优选为：

辛夷 15-25 重量份	苍耳子 50-70 重量份	麻黄 30-50 重量份
白芷 50-70 重量份	薄荷 15-35 重量份	藁本 8-18 重量份
黄芩 30-50 重量份	连翘 30-50 重量份	野菊花 30-50 重量份
天花粉 30-50 重量份	地黄 50-70 重量份	丹参 30-50 重量份
茯苓 70-90 重量份	甘草 8-15 重量份，	

最佳为：

辛夷 20 重量份	苍耳子 60 重量份	麻黄 40 重量份
白芷 60 重量份	薄荷 20 重量份	藁本 10 重量份
黄芩 40 重量份	连翘 40 重量份	野菊花 40 重量份
天花粉 40 重量份	地黄 60 重量份	丹参 40 重量份
茯苓 80 重量份	甘草 10 重量份	

上述各原料药组成中的苍耳子以炒为佳。

制备本发明的中药组合物的方法为：

按照上述各原料药材的配方进行本发明中药组合物的制备。在辛夷、薄荷、藁本、野菊花四味药中加入 5-10 倍水 (w/v) 以提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器

收集；其余原料药加 5-15 倍水 (w/v) 煎煮 1-3 小时，趁热过滤，滤液备用，过滤后的药渣与上述药渣合并，再加 5-15 倍水 (w/v) 煎煮 1-3 次，每次 0.5-1.5 小时，过滤，合并所有滤液和上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；然后加入药学上可接受的辅料，以常规工艺制成临床上可接受的剂型，如丸剂、片剂、颗粒剂、口服液、胶囊剂、膏剂、乳剂和中药膜剂等。其中所述剂型以颗粒剂为较佳。

制备本发明的中药组合物所使用的常规辅料包括调味剂、分散剂、粘合剂、增稠剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、防腐剂等。

本发明的中药组合物在治疗急慢性鼻渊中有显著的效果，具有收脓涕效果好、见效快的特点，它可作用于炎症反应的多个环节，从而减轻炎症反应的症状，使炎症反应消退，对急慢性炎症均有良好的抗炎作用；对引起急慢性鼻炎及鼻窦炎的常见致病菌有不同程度的抑菌作用；对非特异免疫功能及特异性免疫功能，都有一定的促进作用。

### 具体实施方式

下面结合实施例与药效试验对本发明的药物组合物作进一步的详细说明。

本中药组合物对角叉菜胶所致的大鼠足跖肿胀，对组胺和 5-羟色胺所致的毛细血管通透性增加，羧甲基纤维素钠引起的大鼠白细胞游走以及大鼠皮下棉球肉芽肿增生均有明显抑制作用。提示该组合物作用于炎症反应的多个环节，从而降低炎症反应的症状，使炎症反应消退。对急、慢性炎症均有良好的抗炎作用。体外抑菌试验选择 7 种临床分离菌株共 106 株(其中多数菌株对常用抗菌药物青霉素和链霉素耐药)及 3 株标准菌株，对本发明的中药组合物进行了体外抗菌作用的实验研究，结果表明该药对引起急、慢性鼻炎及鼻窦炎的常见致病菌，如金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、绿脓杆菌、变形杆菌、肺炎杆菌等均有不同程度的抑菌作用。本发明的中药组合物对小鼠非特异免疫功能—单核巨噬细胞吞噬功能具有明显的促进作用，提高小鼠对血中胶体廓清速度；在迟发性变态反应中，本发明的中药组合物也都能增加 DNFB 致敏后的耳壳肿胀度，提高正常机体对超敏反应的感受力，提高其细胞免疫功能；在免疫器官方面，对脾脏重量有增加趋势。在体液免疫方面，对环磷酰胺所致免疫功能低下小鼠溶血素生成都具有一定提高作用。以上研究初步表明，本发明的中药组合物对非特异免疫功能及特异性免疫功能，包括细胞免疫，体液免疫都具有一定的促进作用。本发明的中药组合物对无芽胞厌氧的体外抑菌试验：选择有代表性的各种厌氧菌共 24 株，测定了本发明的中药组合物的体外抗厌氧活性，并以甲硝唑作阳性对照。试验结果表明本发明的中药组合物对 3 种无芽胞

厌氧菌均有一定的抑制作用，但其抑菌活性远低于对照药甲硝唑。体内抗菌试验：采用预防性给药，即感染前3天给药，在较高剂量时对金色葡萄球菌所致小鼠感染有一定的保护作用，ED<sub>50</sub>为14.4g/Kg。这一结果与其在体外具有抗金黄色葡萄球菌作用的结果是一致的。

### 药效试验：

#### I. 抗炎作用

##### 一、实验材料及统计方法

1、**药物**：以实施例10中的清膏为本发明中药组合物的样品进行下述实验，其生药浓度为3g/ml，以下所用浓度均以生药表示。分别取3g/ml的本发明样品40ml、20ml、10ml，加蒸馏水至100ml配成120%、60%、30%的混悬液备用，用时混匀；地塞米松片(合肥制药厂，批号890572)，用蒸馏水配成0.125g/ml的溶液备用；阿斯匹林片(济南第三制药厂，批号9105812-5)，用乙醇溶解，配成2%的溶液备用；扑尔敏片(山东德州制药厂，批号920401)；用蒸馏水配成1%的溶液备用。

2、**试剂**：角叉菜胶(Nacala Tesque, Inc Japan)；5-羟色胺(Koch-Light Lab.Ltd.England)；组胺(上海生化所)；羟甲基纤维素钠(上海赛璐珞厂)。

3、**动物**：Wistar大鼠，同济医科大学实验动物中心提供。

4、**仪器**：72型分光光度计，普通光学显微镜。

5、**统计方法**：所有数据均用均数标准表示，各均数间差异用方差分析进行差异显著性检验。显著性界限为 $p < 0.05$ 。

##### 二、方法与结果

1、**对大鼠足跖肿胀的影响**：Wistar大鼠50只，体重120-160(157±12)g，雌雄各半，随机分成5组，每组10只，设蒸馏水组、阿斯匹林组和本发明样品高、中、低剂量组，分别给予每日灌胃一次，连续3天，末次给药后1小时，每鼠右后足跖皮下注射1%角叉菜胶0.1ml，给药前和后1、2、3、4、5和6小时分别测定固定位置的足跖体积(毛细管放大测量法)，二者之差即肿胀度。结果表明阿斯匹林在上述各时间点对足跖肿胀均有显著抑制作用。高剂量组在致炎后2、3、4、5和6小时时间点有明显抑制作用，中、低剂量组在4、5小时时间点有抑制作用，见表1。

表 1 本发明中药组合物对大鼠足跖肿胀的影响 (X±SD)

组别	剂量 g/kg	动物数 (只)	足跖肿胀度 (cm <sup>3</sup> )					
			1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时
蒸馏水	--	10	0.34±0.04	0.75 ± 0.03	0.99 ± 0.05	1.08±0.04	1.12±0.05	1.06±0.05
阿斯 匹林	0.2	10	0.21±0.03**	0.39 ± 0.09**	0.73 ± 0.04**	0.75 ± 0.05**	0.82±0.03**	0.78±0.03**
本 发 明 样 品 (高)	12	10	0.42±0.09	0.56 ± 0.07**	0.74 ± 0.08**	0.79 ± 0.05**	1.04±0.07**	0.83±0.06**
本 发 明 样 品 (中)	6	10	0.41±0.04	0.72 ± 0.03	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.04**	1.02±0.06**	0.89±0.08
本 发 明 样 品 (低)	3	10	0.32±0.08	0.73 ± 0.08	0.97 ± 0.05	0.98±0.03	1.02±0.05**	0.90±0.04

与蒸馏水比较 \*\* p<0.01

## 2、对血管通透性的影响:

Wistar 大鼠 50 只, 体重 150—190(173±12)g, 雌雄各半, 随机分成 5 组, 每组 10 只, 分别设蒸馏水组、扑尔敏组和本发明样品高、中、低剂量组, 给药容量均为 10ml/kg, 每日灌胃一次, 连续 3 天。末次给药后 1 小时后在背部已剃毛的四个部位, 分别皮内注射 0.1%组胺和 0.1%5-HT 0.1ml(各二点)形成小丘, 然后立即股静脉注射 1%伊纹氏蓝 4ml/kg。5 分钟后断头处死; 剥开背部皮肤, 将着色的皮肤剪下, 切碎, 放入 5ml 生理盐水—丙酮溶液(3:7)内浸泡 24 小时, 离心(3000rpm 20min), 取上清液, 在 610nm 波长处比色(72 型分光光度计)。结果表明扑尔敏、本发明样品的高、中剂量能明显抑制组胺和 5-HT 引起的血管通透性增高, 见表 2。

表 2、本发明的中药组合物对血管通透性的影响(x±SD)

组别	剂量	动物数(只)	致炎剂	光密度 (OD)
蒸馏水	10ml/kg	10	组胺	0.35±0.09
			5-HT	0.27±0.11
扑尔敏	100mg/kg	10	组胺	0.16±0.06**
			5-HT	0.13±0.04**
本发明样品(高)	12g/kg	10	组胺	0.22±0.05**
			5-HT	0.17±0.07*
本发明样品(中)	6g/kg	10	组胺	0.25±0.07**
			5-HT	0.18±0.06*
本发明样品(低)	3g/kg	10	组胺	0.32±0.09
			5-HT	0.25±0.10

与蒸馏水组比较 \*p<0.05 \*\*P<0.01

### 3、对白细胞游走反应的影响:

雄性 Wistar 大鼠 50 只, 体重 130—180(153±13)g。随机分成 5 组, 每组 10 只, 分别设蒸馏水组、地塞米松组和本发明样品高、中、低剂量组。给药容量均为 10ml/kg, 每日灌胃一次, 连续三天。致炎前一天在背部肩胛间区皮下注射 5ml 空气, 形成气囊。末次给药后 1 小时, 抽囊内注入 1.5、3 和 7.5 小时从囊内吸取液体 0.1ml 作白细胞计数。结果表明地塞米松和高剂量组本发明的中药组合物明显抑制白细胞游走反应, 见表 3。

表 3、本发明的中药组合物对大鼠白细胞游走反应的影响(x±SD)

组别	剂量	动物数	白细胞数 (10 <sup>9</sup> /L)		
			1.5 小时	3 小时	7.5 小时
蒸馏水	10ml/kg	10	4.34±0.28	5.79±0.47	26.26±2.48
地塞米松	1.25mg/kg	10	2.18±0.28*	2.80±0.62*	14.27±1.79*
本发明样品(高)	12g/kg	10	3.70±0.46*	4.75±0.47*	21.88±3.27*
本发明样品(中)	6g/kg	10	4.20±0.28	5.55±0.48	26.28±2.30
本发明样品(低)	3g/kg	10	4.46±0.31	5.63±0.45	27.29±1.66

与蒸馏水组比较 \*p<0.01

#### 4、对大鼠皮下棉球肉芽肿增生的影响：

雄性 Wistar 大鼠 50 只，体重 120—160(142±12)g，随机分成 5 组，每组 10 只，分别设蒸馏水组，地塞米松组和本发明样品高、中、低剂量组。浅麻醉无菌条件下，将棉球(29—31mg)植入两侧腹股沟。术前三天给药，每日灌胃十次，连续 10 天。给药结束后断头处死动物，剥出棉球肉芽肿，90℃烤箱内干燥，1 小时后称重。结果表明地塞米松和高、中剂量本发明中药组合物明显抑制皮下棉球肉芽肿增生，抑制率分别为 24.8%、20.0%和 13.3%，见表 4。

表 4、本发明的中药组合物对大鼠棉球肉芽肿的影响(X±SD)

组别	剂量	动物数(只)	肉芽肿重 (mg)	抑制率 (%)
蒸馏水	10mg/kg	10	105±15	
扑尔敏	1.25mg/kg	10	79±13**	24.8
本发明样品 (高)	12g/kg	10	84±14**	20.0
本发明样品 (中)	6g/kg	10	91±12*	13.3
本发明样品 (低)	3g/kg	10	94±13	10.5

与蒸馏水组比较 \*p<0.05 \*\*p<0.01

结论：该项研究对本发明的中药组合物在四种大鼠动物模型上进行了实验。其剂量由人用量折算而来。人用每日剂量 30—45g(10—15g, Tid)相当于生药 16.8—25.2g，按公斤体重计为 0.34-0.50g/kg/日，实验结果表明，本发明的中药组合物对角叉菜胶所致的大鼠足跖肿胀，对组胺和 5-羟色胺所致的毛细血管通透性增加，羧甲基纤维至少钠引起的大鼠白细胞游走以及大鼠皮下棉球肉芽肿增生均有明显抑制作用。提示本发明的中药组合物对炎症反应的多个环节都有作用，从而降低炎症反应的症状，使炎症反应消退。对急、慢性炎症均有良好的抗炎作用。

## II.体外抑菌作用

一、实验材料：1、样品：以实施例 10 中的清膏为例进行下述实验，每毫升含生药 3g。配制方法同前，以蒸气 100℃，30min 灭菌备用。2、药敏纸片：青霉素 G，(10IU/片)，批号 931211；链霉素(10IU/片)，批号 931127；诺氟沙星(10ug/片)。以上药敏纸片均由北京天坛药物生物技术开发部生产。3、培养基：MH(Muller—Hinton)培养基，每 100 中含牛肉膏 3g，蛋白胨 17.5g，可溶性淀粉 1.5g，琼脂 17g，PH 7.4 经高压灭菌(115℃，30 分钟后)备用。链球菌接种于巧克力琼脂平板。4、菌种：选用与该药主治疾病有



关的临床分离所得致病菌及部分标准菌株(金黄色葡萄球菌 ATCC25925, 大肠杆菌 ATCC25922, 绿脓杆菌 ATCC27853)共 109 株。其中金黄色葡萄球菌 21 株, 表皮葡萄球菌 19 株, 溶血性链球菌 3 株, 大肠杆菌 22 株, 绿脓杆菌 16 株, 变形杆菌 15 株, 肺炎杆菌 13 株。受试菌株经同济医科大学微生物学教研室和协和医院检验科细菌室鉴定。

## 二、方法和结果:

1、纸片法药敏试验, 将测试菌分别接种于肉汤中, 置 37℃培养 6—8h, 用无菌棉拭子蘸取菌液均匀涂布于琼脂表面, 置 37℃培养 16—18h 后测量抑菌圈大小。按照统一规定的抗菌药物药敏试验判断标准进行判断。

2、MIC 测定, 将测试菌分别接种于肉汤中, 置 37℃培养 16—18h(大肠杆菌和绿脓杆菌培养 8h)后, 用无菌肉汤稀释成 1:1000 的菌液备用。采用平皿内药液稀释法, 取不同浓度(6g/ml, 3g/ml, 1.5g/ml...0.009375 g/ml)的鼻渊净清膏 2ml 分别加入 18ml MH 培养基中, 摇匀后倒入无菌平皿内, 使培养基内药物终浓度分别为 0.6g/ml 0.3g/ml 0.15g/ml...0.009375g/ml), 同时设药物对照平皿(仅药物与培养基混合, 不接种细菌)和受试菌株对照平皿(培养基内不含药物)。待琼脂凝固后, 用接种环划线接种各实验菌液, 并于平皿底部标明药物浓度和细菌种类及菌株编号, 置 37℃培养箱培养 24h 后观察结果。MIC 为抑制细菌生长的最低药物浓度。

3、结果: 纸片法药敏试验结果见表 5。本试验所收集的临床致病菌 92%的菌株对诺氟沙星敏感, 所有金黄色葡萄球菌和 73%表皮葡萄球菌对青霉素耐药, 44%革兰氏阴性杆菌对链霉素耐药。本发明的中药组合物的体外抗菌活性见表 6。由表 6 可见, 本发明的中药组合物对受试菌株具有不同程度的抑菌作用, 对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌、肺炎杆菌的 MIC<sub>50</sub> 的分别为 0.02812、0.02344、0.18、0.09、0.206>0.6 g/ml; MIC<sub>90</sub> 分别为 0.0375 0.0625 0.42 0.14 >0.6 >0.6g/ml, 对溶血性链球菌的 MIC 范围为 0.075—0.6g/ml。本试验所设药物对照平皿均未见细菌生长, 受试菌株对照生长良好, 表明药物本身不含有活菌, 培养条件符合试验要求。

三、结论: 本发明的中药组合物是中药复方制剂, 具有清热解毒等作用。本试验选择 7 种临床分离菌株共 106 株(其中多数菌株对常用抗菌药物青霉素和链霉素耐药)及 3 株标准菌株, 对本发明的中药组合物进行了体外抗菌作用的实验研究, 结果表明该药对引起急、慢性鼻炎及鼻窦炎的常见致病菌, 如金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、绿脓杆菌、变形杆菌、肺炎杆菌等均有不同程度的抑菌作用。

表 5 临床分离株对 3 种抗菌药物的纸片法药敏试验结果

菌种	株数	青霉素 C			链霉素			诺氟沙星		
		S	M	R (%)	S	M	R (%)	S	M	R (%)
金黄色葡萄球菌	20	0	0	20 (100)	19	0	1 (5)	19	0	1 (5)
表皮葡萄球菌	15	4	0	11 (73)	4	0	11 (73)	13	0	2 (15)
大肠杆菌	21	—	—	—	5	3	13 (62)	15	0	6 (29)
绿脓杆菌	15	—	—	—	2	4	9 (60)	15	0	0 (0)
变形杆菌	15	—	—	—	14	0	1 (7)	14	1	0 (0)
肝炎杆菌	12	—	—	—	7	0	5 (42)	12	0	0 (0)

S: 敏感菌株数, M: 中度敏感菌株数, R (%): 耐药菌株数 (耐药率百分比)。

表 6 本发明中药组合物对 109 株细菌的 MIC 测定

细菌	株数	药物浓度 (g/ml)								MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC 范围
		0.009375	0.01875	0.0375	0.075	0.15	0.3	0.6	>0.6			
金黄色葡萄球菌	21		1	18	2					0.02812	0.0375	0.01875-0.075
表皮葡萄球菌	19	5	3	6	5					0.02344	0.0625	0.009375-0.075
溶血性链球菌	3				1			2				0.075-0.6
大肠杆菌	22					10	6	6		0.18	0.42	0.15-0.6
绿脓杆菌	16				6	9		1		0.09	0.14	0.075-0.6
变形杆菌	15	4	2				3	4	2	0.206	>0.6	0.009375->0.6
肝炎杆菌	13							3	10	>0.6	>0.6	0.6->0.6

### III. 对免疫功能的作用

#### 一、 本发明的中药组合物对小鼠碳粒廓清的影响：

1、材料：样品：以实施例 10 中的清膏为例进行下述实验，每毫升含生药 3g，配制方法同前；云芝多糖胶囊系南京老山制药厂产品，批准文号：苏卫药准字(87)3612—1 号；规格是 0.5 克/粒，用去离子水稀释成 10%浓度混悬液，供试验使用，使用时振摇；印度墨汁系英国 Winsor&Newton 产品；751 分光光度计，上海分析仪器厂产品；动物：昆明种小鼠，由同济医科大学动物实验中心提供；

2、方法：取 20—24g 健康小鼠 50 只，雌雄各半，随机分成 5 组，即蒸馏水组、云芝多糖阳性对照组、本发明样品高、中、低剂量组，各组均按 10ml/kg 体重口服灌胃给药，每日一次，连续 7 天，第 7 天给药后每鼠尾静脉注射印度墨汁 10ml/kg 体重，于 2、10 分钟后分别从眼眶静脉取血 0.03ml，加到 0.1%碳酸钠溶液 2ml 中摇匀，用 751 紫外分光光度计在 680nm 波长处测定光密度，按下列公式计算廓清指数 K 值。 $K=(\log OD_2 - \log OD_{10}) / (t_{10} - t_2) OD_2$  和  $OD_{10}$  分别代表 2、10 分钟所测血样的光密度， $t_{10}$  和  $t_2$  代表测定时间，取血完毕后，小鼠颈椎脱臼处死，分别称取肝、脾重量，然后根据下列公式计算吞噬指数 a 值：

$$a=(\text{体重}/\text{脾肝重}) \times^3 \sqrt{K}$$

各组的 K 值和 a 值均以 XSD 表示，进行 F 检验，比较各组差异显著性。

3、实验结果：蒸馏水组廓清指数 K 值和吞噬指数 a 值分别是  $5.2 \pm 1.7(K \times 1000)$ ，XSD 下同)和  $2.75 \pm 0.5(x \pm sD)$  下同)，而云芝多糖组分别是  $13.75 \pm 5.7$  和  $3.7 \pm 9.50$ ，两者具有显著性差异( $p < 0.01$ )。证实此方法是可靠的，与文献报道一致<sup>[10]</sup>，云芝多糖能增加小鼠吞噬功能，本发明的中药组合物高、中、低剂量组廓清指数和吞噬指数与蒸馏水组比较都具有显著差异( $p < 0.05$ )，与云芝多糖比较，除低剂量组有显著差异外( $p < 0.05$ )，高、中剂量则无显著差异( $p > 0.05$ )，这表明在较高剂量时，本发明的中药组合物具有与云芝多糖类似的增加小鼠吞噬功能的作用，本发明的中药组合物各个剂量组廓清指数与剂量间有一定相关性，剂量增大，吞噬活性增强，高低剂量相比较，具有显著性差异( $p < 0.05$ )，吞噬指数各个剂量组之间则无显著差异 ( $p > 0.05$ )，以上结果表明：本发明的中药组合物可增加单核巨噬细胞系统对血中胶体碳的廓清速度，提高其吞噬功能，见表 7。

## 7、本发明的中药组合物对小鼠碳粒廓清功能的影响(XSD)

组别	剂量	动物数(只)	廓清指数(K 值)	吞噬指数(a 值)
蒸馏水组	10ml/kg	10	5.2±1.7	2.75±0.53
云芝多糖组	1 g/kg	10	13.7±5.7**	3.71±0.50**
本发明样品(低)	3 g/kg	10	8.2±3.1*#	3.45±0.68*#
本发明样品(中)	6 g/kg	10	10.1±4.5**	3.85±0.45**
本发明样品(高)	12 g/kg	10	12.7±4.4**@	3.66±0.75**

与蒸馏水组比较, \*p<0.05, \*\*p<0.01; 与云芝多糖组比较, #p<0.05;

与本发明的中药组合物低剂量组比较@p<0.05

## 二、本发明的中药组合物对迟发性变态反应的影响

(一)、材料: 1、本发明的中药组合物样品, 云芝多糖胶囊同前, 按同法配成试验所需浓度。2、雷公藤片, 系湖北省黄石市制药厂产品, 批准文号: 鄂卫药准字(89)240号, 用去离子水稀释成 0.0033%混悬液供实验使用, 使用时振摇。3、2, 4—二硝氟苯(DNFB)系上海金山化工厂产品, 用丙酮麻油溶液配制成 1%DNFB。4、动物: 昆明种小鼠, 同济医科大学动物实验中心提供

(二)、方法: 取 18—22g 健康小鼠 60 只, 雌雄各半随机分成 6 组, 即蒸馏水空白对照组, 云芝多糖对照组, 雷公藤对照组, 本发明的中药组合物高、中、低剂量组, 按口服灌胃给药, 每日一次, 连续 7 天, 在第一天给药的同时, 各鼠腹部去毛, 范围约为 3×3CM<sup>2</sup>, 用 1%DNFB 丙酮麻油溶液 50ul 均匀涂抹皮肤表面致敏, 第二天再强化致敏一次, 给药第 6 天, 将 1%DNFB 溶液 10ul 均匀涂抹右耳廓两面进行攻击, 左耳作对照。攻击 24 小时后, 颈部脱臼处死小鼠, 剪下左右耳壳, 用打孔器取下直径 3mm 的耳片, 称重, 两耳片重量之差为耳肿胀度, 同时取出各鼠脾脏和胸腺称重, 分别以每 10g 小鼠的脾重(mg)和胸腺重(mg)的, 即:

$$\text{脾指数} = \text{脾重(mg)} / \text{体重(g)} \times 10$$

$$\text{胸腺指数} = \text{胸腺重(mg)} / \text{体重(g)} \times 10$$

将耳壳肿胀度, 脾指数、胸腺指数进行 F 检验, 判断各组差异显著性。

## (三)、结果

雷公藤组其耳壳肿胀度是 0.49±0.24, 较蒸馏水组 1.24±0.47 有明显地下降, 与文献报道雷公藤抑制迟发性变态反应结果完全一致, 而本发明的中药组合物高、中、低三种剂量给药组和云芝多糖给药组其耳壳肿胀度分别是 1.83±0.38, 1.66±0.38, 2.51

$\pm 0.36$  和  $2.31 \pm 0.35$ , 均较蒸馏水组有明显增加, 低剂量组作用更强(见表 8)。对脾脏指数有一定的提高作用, 但无显著意义, 中高剂量对胸腺指数有降低作用, 低剂量对其无影响, 通过本实验揭示本发明的中药组合物能增强小鼠致敏反应, 参与机体的免疫功能的调节作用。

表 8 本发明的中药组合物对小鼠耳壳肿胀、脾指数和胸腺指数的影响( $\bar{x} \pm SD$ )

组别	剂量	动物数	肿胀度 (mg)	脾指数(mg/10g 体重)	胸腺指数 (mg/10g 体重)
蒸馏水组	10ml/kg	10	$1.24 \pm 0.47$	$42.9 \pm 12.3$	$24.8 \pm 6.7$
雷公藤组	330ug/kg	10	$0.49 \pm 0.24^{**}$	$26.7 \pm 16.7^*$	$5.80 \pm 4.5^{**}$
云芝多糖	1 g/kg	10	$2.31 \pm 0.35^{**}$	$44.4 \pm 12.4$	$19.1 \pm 6.3^*$
本发明样品(高)	12g/kg	10	$1.83 \pm 0.38^*$	$49.3 \pm 10.6$	$17.1 \pm 5.9^*$
本发明样品(中)	6g/kg	10	$1.66 \pm 0.38^*$	$51.3 \pm 16.3$	$17.2 \pm 6.7^*$
本发明样品(低)	3g/kg	10	$2.51 \pm 0.36^{**}$	$50.3 \pm 10.4$	$24.1 \pm 4.5$

与蒸馏水组比较,  $*p < 0.05$ ,  $**p < 0.01$ ;

### 三、本发明的中药组合物对环磷酰胺所致小鼠免疫功能低下血清溶血素生成的影响

#### (一)、材料:

- 1、本发明中药组合物、雷公藤、云芝多糖胶囊同前实验。
- 2、环磷酰胺系上海十二制药厂产品, 批准文号: 沪卫药准字(1981)第 0364 号一(十二)。
- 3、SRBC 保存液(Alsever)葡萄糖 2.05g, 氯化钠 0.42g, 柠檬酸钠 0.8g, 柠檬酸 0.05g, 蒸馏水 100ml, 溶解混合过滤, 在 8 磅压力下灭菌 10 分钟, 在 4℃ 保存备用。
- 4、都氏溶液(用测定血红蛋白使用): 碳酸氢钠 1.0 g, 高铁氰化钢, 0.2 g, 氰化钾 0.05g 加蒸馏水 1000ml。
- 5、补体: 取新鲜豚鼠(3 只)混合血清经 SRBC(以 10:1)的体积比例(于 4℃ 吸收 30 分钟, 震荡离心(2000rpm, 10 分钟)取上清液, 用蒸馏水按 1:10 将血清稀释备用。
- 6、SRBC: 在无菌条件下, 从健康成年绵羊颈静脉取血, 将血液放入有玻璃珠的三角烧杯中轻摇 10 分钟以除去纤维蛋白, 加入 2 倍量的保存液, 放入 4℃ 冰箱备用, 临时用生理盐水洗涤 3 次, 经 2000rpm, 10 分钟, 得压积红细胞, 再按所需浓度稀释。
- 7、昆明种小鼠: 由同济医科大学动物实验中心提供。

(二)、方法: 取健康小鼠 60 只, 体重在 20-24g, 雌雄各半随机分成 6 组, 即蒸馏水组, 环磷酰胺组, 环磷酰胺加云芝多糖组, 环磷酰胺加本发明的中药组合物高、中、

低剂量组。给药前先给各鼠(除蒸馏水组外)环磷酰胺按 110mg/kg 皮下注射造成免疫功能低下的病理模型,然后连续口服给药 7 天,在给药第二天每鼠腹腔注射致敏。第八天从小鼠眼眶摘除眼球取血,分离血清,将血清稀释 800 倍,在试管内依次加入经稀释的血清 1ml, 5%SRBCO.5ml, 10%补体 1ml, 加都氏液 3ml, 摇匀后放置 10 分钟,在 540nm 波长处比色记录吸光度,另外取 5%SRBCO.25ml, 加都氏液 4ml, 记录其吸光度值,此值即为实验所用 SRBC 半数溶血时的肖光度值,最后按下式计算样品的半数溶血值。

$$\text{半数溶血值(HC}_{50}\text{)} = \frac{\text{样品的吸光度值}}{\text{SRBC 半数溶血时吸光度值}} \times \text{稀释倍数}$$

(三)、结果:环磷酰胺组半数溶血值(HC<sub>50</sub>)325.4166.10(XSD)明显地低于蒸馏水组 464.8615.85, 其差异有显著性(P<0.01), 通过给环磷酰胺造成体液免疫功能低下, 在给予环磷酰胺同时, 给予本发明的中药组合物, 都能提高半数溶血值, 其高、中、低剂量组 HC<sub>50</sub> 值分别是 427.94±33.63, 396.9675.66 和 397.29±71.32, 与单用环磷酰胺组比较, 差异都具有显著性(P<0.05 或 P<0.01), 云芝多糖组作用非常明显, 其 HC<sub>50</sub> 值与环磷酰胺组比较明显提高(P<0.01), 在本发明的中药组合物各组中, 高剂量组作用最强, 见表 9。

表 9. 本发明的中药组合物对免疫功能低下小鼠血清溶血素生产的影响(x±SD)

组别	剂量	动物数	HC <sub>50</sub> 值 (X±SD)
蒸馏水组	10ml/kg	10	464.84±15.85
环磷酰胺组	11g/kg	10	325.4166.10##
环磷酰胺+低剂量本发明样品	11g/kg	10	397.29±71.32*
	3g/kg		
环磷酰胺+中剂量本发明样品	11g/kg	10	396.96±75.56*
	6g/kg		
环磷酰胺+高剂量本发明样品	11g/kg	10	427.94±33.63**
	12g/kg		
环磷酰胺+云芝多糖	11g/kg	10	539.23±101.13**
	1g/kg		

##与蒸馏水组比较 P<0.01;

\*与环磷酰胺比较 P<0.05; \*\*与环磷酰胺组比较 P<0.01。

本发明的中药组合物对免疫功能药效学结论：实验结果表明，三种剂量本发明的中药组合物对小鼠非特异免疫功能—单核巨噬细胞吞噬功能都具有明显的促进作用，提高小鼠对血中胶体廓清速度，高剂量组较低剂量组作用更为明显；在迟发性变态反应中，三种剂量本发明的中药组合物也都能增加 DNFB 致敏后的耳壳肿胀度，提高正常机体对超敏反应的感受力，提高其细胞免疫功能，其中以低剂量组作用更强；在免疫器官方面，对脾脏重量有增加趋势；在体液免疫方面，三种剂量本发明样品对环磷酰胺所致免疫功能低下小鼠溶血素生成都具有一定提高作用。

以上研究初步表明，本发明的中药组合物对非特异免疫功能及特异性免疫功能，包括细胞免疫，体液免疫都具有一定的促进作用。

#### IV. 对无芽胞厌氧的体外抑菌试验

一、材料和方法：1、试验药品，试验药：本发明实施例 10 的样品清膏，每毫升含生药 3g。用蒸馏水配制 5000mg/ml，以蒸气 100℃，30min 灭菌备用，用时稀释。阳性对照药：甲硝唑，武汉滨湖制药厂生产，批号 960541，配制成 320ug/ml。

2、试验菌株，试验用菌株均为武汉地区临床病例标本的分离株，其中脆弱类杆菌 20 株，齿龈类杆菌 2 株，共计 3 种 24 株。受试菌株经同济医科大学微生物学教研室细菌室鉴定。标准菌株(脆弱类杆菌 5524)购于北京生物药品检验所。所有菌株均冻干存于 -30℃，使用时用无菌生理盐水稀释，接种于厌氧分离培养基，37℃厌氧培养 48h，再挑取单个菌落接种于厌氧菌基础培养基，37℃厌氧培养 24h，调整菌液至  $10^6$ cfu/ml。3、培养基，厌氧培养基，购于上海医工所。

4、试验方法，琼脂平板稀释法，取 5000mg/ml 的本发明的中药组合物和 320ug/ml 甲硝唑 2ml 分别作对倍稀释，最小浓度分别为 39mg/ml 和 0.3ug/ml。分别取两种药物各种浓度药液 2ml 加入 18ml 厌氧琼脂培养基中，摇匀后分别倒入无菌平皿内。待琼脂凝固后，用接种环划线接种各实验菌液，同时接种不含药物的平皿，于平皿底部标明药物浓度和细菌种类及菌株编号，37℃厌氧条件下培养 48h 后观察结果。MIC 为抑制细菌生长的最低药物浓度。

二、结果：本发明的中药组合物和甲硝唑对 24 株无芽胞厌氧菌的最小抑菌浓度见表 10。

表 10 本发明的中药组合物和甲硝唑对 24 株厌氧菌的体外抑菌作用

菌数	株数	药物	MIC
脆弱类杆菌	20	本发明样品 (mg/ml)	31~≥250
		甲硝唑 (ug/ml)	0.06~32
齿龈类杆菌	2	本发明样品 (mg/ml)	125
		甲硝唑 (ug/ml)	0.03,0.125
疮疱丙酸杆菌	2	本发明样品 (mg/ml)	125
		甲硝唑 (ug/ml)	0.06,0.25
脆弱类杆菌 5542	1	本发明样品 (mg/ml)	62.5
		甲硝唑 (ug/ml)	0.125

讨论：本试验选择有代表性的各种厌氧菌共 24 株，测定了本发明的中药组合物的体外抗厌氧活性，并以甲硝唑做阳性对照。试验结果表明本发明的中药组合物对 3 种无芽厌氧菌均有一定的抑制作用，但其抑菌活性远低于对照药甲硝唑。

#### V. 体内抗菌试验

一、 材料和方法：1、药品，试验药：本发明实施例 10 的清膏为样品，棕色液体，每 ml 含生药 3g。用蒸馏水配成不同浓度(0.3、0.6、0.9、1.2、1.5g/ml)的混悬液，用时混匀。对照药：乳酸环丙沙星注射液(200mg/100ml)，广州侨光制药厂生产，批号 95091502，用无菌生理盐水配制成 0.3mg/ml。

#### 2、试验菌株，

用于感染动物的细菌为临床分离的金黄色葡萄球菌，经同济医科大学附属同济医院检验科细菌室鉴定。

3. 菌液制备，试验前一日，取 5 个菌落移种于 5ml 肉汤试管，37℃培养 18h 后作为原菌液。原菌液用生理盐水适当稀释，取稀释后的菌液 1ml 加 5%胃膜素 9ml，制成均匀混悬液。根据 MLD 预试验结果最终用 5%胃膜素制成感染动物用菌液。MLD 为最小 100%致死病菌(Minimal 100% lethal dose of bacteria)。本试验选用 80%—90%小鼠死亡的细菌量感染动物。

4. 试验动物，昆明种小鼠，体重 18—22g，雌雄各半，试验前 18h 禁食供水。试验动物由同济医科大学医学实验动物中心提供。



5、试验方法，按动物体重，性别分层随机分组，每组 10 只，共分 7 组，即蒸馏水阴性对照，环丙沙星(3mg/kg/次)阳性对照，5 组不同剂量的本发明的中药组合物组(3、6、9、12、15g/Kg/日)。用准备好的菌液采用腹腔注射感染动物，每只小鼠 0.5ml。本发明的中药组合物于感染前 3 天及感染后 4 天每天灌胃一次，环丙沙星于感染后即刻及感染后 6h 各静脉注射一次，阴性对照组给予等容量蒸馏水，给药容量为 0.1ml/10g。观察时间 7 天，记录各组小鼠死亡数，按 Bliss 法计算本发明的中药组合物的 ED<sub>50</sub>。

## 二、结果

小鼠感染金黄色葡萄球菌后，本发明的中药组合物及对照组小鼠死亡数见表 11，本发明的中药组合物的 ED<sub>50</sub> 与 95% 可信限分别为 14.4g/kg 和 9.1~22.8g/Kg。

表 11 本发明的中药组合物金黄色葡萄球菌感染小鼠的体内保护试验

菌种	药物名称	剂 量 (g/kg)	对 数 剂 量 X	动物数 (只)	死亡动物 数 (只)	死亡率 (%)	ED <sub>50</sub> 与 95 可 信限 (g/kg)
金 黄 色 葡 萄 球 菌	本 发 明 样 品	3	0.4771	10	9	90	14.4 (9.1~22.8)
		6	0.7782	10	10	100	
		9	0.9542	10	7	70	
		12	1.0792	10	6	60	
		15	1.1761	10	4	40	
	环 丙 沙 星	3mg/kg		10	0	0	
	蒸 馏 水	----		10	9	90	

讨论：由于中药抗菌作用较弱，难以在体内达到有效抗菌浓度，且中药常可能通过调动非特异抗感染能力而起效，故正式试验时感染菌量应低于 MLD，以选取 80-90% 小鼠死亡的细菌量感染动物，并且研究中药体内抗菌作用时常采用预防性给药。本试验蒸馏水组和环丙沙星对照组小鼠死亡率分别为 90% 和 0%，说明所选用的感染菌量是适当的。试验药本发明的中药组合物采用预防性给药，即感染前 3 天给药。研究结果表明，本品在较高剂量时对金黄色葡萄球菌所致小鼠感染有一定的保护作用，ED<sub>50</sub> 为 14.4g/kg。这一结果与其在体外具有抗金葡萄球菌作用的结果是一致的。

以下为本发明中药组合物的制备实施例：

实施例 1：

辛夷 10g    苍耳子 30g    麻黄 20g    白芷 30g    薄荷 10g  
藁本 5g    黄芩 20g    连翘 20g    野菊花 20g    天花粉 20g  
地黄 30g    丹参 20g    茯苓 40g    甘草 5g

其中，苍耳子以炒为佳。

以上十四味，辛夷、薄荷、藁本、野菊花四味药加水 450ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他十味药加水 2000ml 煎煮 2 小时，趁热过滤；过滤后的药渣与上述药渣合并，再加水 2800ml 煎煮 1 次，每次 0.5 小时，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；最后经过常规工序加入药学上可接受的赋形剂辅料制成软胶囊。

实施例 2：

辛夷 10g    苍耳子 30g    麻黄 60g    白芷 30g    薄荷 10g  
藁本 5g    黄芩 20g    连翘 20g    野菊花 20g    天花粉 20g  
地黄 30g    丹参 20g    茯苓 40g    甘草 5g

其中，苍耳子以炒为佳。

以上十四味，辛夷、薄荷、藁本、野菊花四味药加水 230ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他十味药加水 2000ml 煎煮 3 小时，趁热过滤；过滤后的药渣与上述药渣合并，再加水 1600ml 煎煮两次，每次 50 分钟，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；最后经过常规工序加入药学上可接受的赋形剂辅料制成软胶囊。

实施例 3：

辛夷 30g    苍耳子 90g    麻黄 20g    白芷 90g    薄荷 30g  
藁本 15g    黄芩 40g    连翘 40g    野菊花 40g    天花粉 40g  
地黄 60g    丹参 40g    茯苓 120g    甘草 15g

其中，苍耳子以炒为佳。

以上十四味，辛夷、薄荷、藁本、野菊花四味药加水 600ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他十味药加水 2800ml 煎煮 2.5 小时，趁热过滤；过滤

后的药渣与上述药渣合并，再加水 3500ml 煎煮两次，每次 1.5 小时，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；最后经过常规工序加入药学上可接受的赋形剂辅料制成软胶囊。

#### 实施例 4:

辛夷 10g	苍耳子 30g	麻黄 20g	白芷 30g	薄荷 10g
藁本 5g	黄芩 40g	连翘 20g	野菊花 20g	天花粉 20g
地黄 30g	丹参 20g	茯苓 40g	甘草 5g	

其中，苍耳子以炒为佳。

以上十四味，辛夷、薄荷、藁本、野菊花四味药加水 675ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他十味药加水 3800ml 煎煮 1.5 小时，趁热过滤；过滤后的药渣与上述药渣合并，再加水 4500ml 煎煮 3 次，每次 1 小时，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；最后经过常规工序加入药学上可接受的赋形剂辅料制成胶囊。

#### 实施例 5:

辛夷 30g	苍耳子 90g	麻黄 60g	白芷 90g	薄荷 30g
藁本 15g	黄芩 20g	连翘 40g	野菊花 40g	天花粉 40g
地黄 60g	丹参 40g	茯苓 120g	甘草 15g	

其中，苍耳子以炒为佳。

以上十四味，辛夷、薄荷、藁本、野菊花四味药加水 1725ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他十味药加水 7575ml 煎煮 2 小时，趁热过滤；将上述两种药渣合并，再加水 9300ml 煎煮 3 次，每次 1.5 小时，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；最后经过常规工序加入药学上可接受的赋形剂辅料制成胶囊。

#### 实施例 6:

辛夷 15g	苍耳子 50g	麻黄 30g	白芷 50g	薄荷 15g
藁本 8g	黄芩 30g	连翘 30g	野菊花 30g	天花粉 30g
地黄 50g	丹参 30g	茯苓 70g	甘草 8g	

其中，苍耳子以炒为佳。

以上十四味，辛夷、薄荷、藁本、野菊花四味药加水 600ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他十味药加水 3600ml 煎煮 1 小时，趁热过滤；将上述两种药渣合并，再加水 4200ml 煎煮两次，每次 1 小时，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；最后经过常规工序加入药学上可接受的赋形剂辅料制成片剂。

#### 实施例 7:

辛夷 15g	苍耳子 50g	麻黄 30g	白芷 50g	薄荷 15g
藁本 8g	黄芩 50g	连翘 30g	野菊花 30g	天花粉 30g
地黄 50g	丹参 30g	茯苓 70g	甘草 8g	

其中，苍耳子以炒为佳。

以上十四味，辛夷、薄荷、藁本、野菊花四味药加水 500ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他十味药加水 3800ml 煎煮 1.5 小时，趁热过滤；将上述两种药渣合并，再加水 4500ml 煎煮两次，每次 1.5 小时，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；最后经过常规工序加入药学上可接受的赋形剂辅料制成片剂。

#### 实施例 8:

辛夷 25g	苍耳子 70g	麻黄 50g	白芷 70g	薄荷 35g
藁本 18g	黄芩 50g	连翘 50g	野菊花 50g	天花粉 50g
地黄 70g	丹参 50g	茯苓 90g	甘草 15g	

其中，苍耳子以炒为佳。

以上十四味，辛夷、薄荷、藁本、野菊花四味药加水 1200ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他十味药加水 5600ml 煎煮 3 小时，趁热过滤；将上述两种药渣合并，再加水 5400ml 煎煮两次，每次 1 小时，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；最后经过常规工序加入药学上可接受的赋形剂辅料制成软胶囊。

实施例 9:

辛夷 25g    苍耳子 70g    麻黄 50g    白芷 70g    薄荷 35g  
藁本 18g    黄芩 30g    连翘 50g    野菊花 50g    天花粉 50g  
地黄 70g    丹参 50g    茯苓 90g    甘草 15g

其中，苍耳子以炒为佳。

以上十四味，辛夷、薄荷、藁本、野菊花四味药加水 1200ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他十味药加水 5000ml 煎煮 2 小时，趁热过滤；将上述两种药渣合并，再加水 6000ml 煎煮两次，每次 1 小时，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；最后经过常规工序加入药学上可接受的赋形剂辅料制成软胶囊。

实施例 10:

辛夷 20g    苍耳子 60g    麻黄 40g    白芷 60g    薄荷 20g  
藁本 10g    黄芩 40g    连翘 40g    野菊花 40g    天花粉 40g  
地黄 60g    丹参 40g    茯苓 80g    甘草 10g

其中，苍耳子以炒为佳。

以上十四味，辛夷、薄荷、藁本、野菊花四味药加水 900ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他十味药加水 5200ml 煎煮 1.5 小时，趁热过滤；将上述两种药渣合并，再加水 6200ml 煎煮两次，每次 1 小时，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩至 60℃ 相对密度 1.35-1.40 的清膏；与辅料混合制粒，干燥整粒，制成 200 粒，喷挥发油，密闭 24 小时，即得颗粒剂。每粒 0.3 克，相当原料 2.8g，开水冲服，一日 3 次，一次 10-15g，每袋装 10g。

实施例 11:

辛夷 20g    苍耳子 60g    麻黄 40g    白芷 60g  
薄荷 20g    藁本 10g    黄芩 40g    连翘 40g

其中，苍耳子以炒为佳。

以上八味，辛夷、薄荷、藁本三味药加水 450ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他五味药加水 2400ml 煎煮 2 小时，趁热过滤；将上述两种药渣合并，再加水 3000ml 煎煮两次，每次 1 小时，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；最后经过常规工序加入药学上可接受的赋形剂辅料制成软胶囊。

实施例 12:

辛夷 10g    苍耳子 30g    麻黄 60g    白芷 30g  
薄荷 10g    藁 本 5g    黄芩 20g    连翘 20g

其中，苍耳子以炒为佳。

以上八味，辛夷、薄荷、藁本三味药加水 300ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他五味药加水 1500ml 煎煮 1 小时，趁热过滤；将上述两种药渣合并，再加水 2000ml 煎煮两次，每次 1 小时，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；最后经过常规工序加入药学上可接受的赋形剂辅料制成软胶囊。

实施例 13:

辛夷 30g    苍耳子 90g    麻黄 20g    白芷 90g  
薄荷 10g    藁 本 5g    黄芩 40g    连翘 40g

其中，苍耳子以炒为佳。

以上八味，辛夷、薄荷、藁本三味药加水 400ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他五味药加水 3000ml 煎煮 1.5 小时，趁热过滤；将上述两种药渣合并，再加水 3500ml 煎煮 1 次，每次 0.5 小时，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；最后经过常规工序加入药学上可接受的赋形剂辅料制成软胶囊。

实施例 7:

辛夷 20g    苍耳子 60g    麻黄 40g    白 芷 60g    薄 荷 20g  
藁本 10g    黄 芩 40g    连翘 40g    野菊花 40g    天花粉 40g  
地黄 60g    丹 参 40g    茯苓 80g

其中，苍耳子以炒为佳。

以上十三味，辛夷、薄荷、藁本、野菊花四味药加水 800ml 提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其他九味药加水 4000ml 煎煮 2 小时，趁热过滤；将上述两种药渣合并，再加水 4000ml 煎煮两次，每次 1 小时，过滤，合并滤液与上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清膏；最后经过常规工序加入药学上可接受的赋形剂辅料制成软胶囊。

### 权利要求

1. 一种治疗急慢性鼻渊的中药组合物，其特征在于，所述组合物是由以下原料药材制备而成：

辛夷 10-30 重量份 苍耳子 30-90 重量份 麻黄 20-60 重量份  
白芷 30-90 重量份 薄荷 10-30 重量份 藁本 5-15 重量份  
黄芩 20-40 重量份 连翘 20-40 重量份

2. 如权利要求 1 所述的中药组合物，其特征在于，所述原料药材进一步包括：

野菊花 20-40 重量份 天花粉 20-40 重量份 地黄 30-60 重量份  
丹参 20-40 重量份 茯苓 40-120 重量份

3. 如权利要求 2 所述的中药组合物，其特征在于，所述原料药材还包括甘草 5-15 重量份。

4. 如权利要求 3 所述的中药组合物，其特征在于，所述原料药材为：

辛夷 15-25 重量份 苍耳子 50-70 重量份 麻黄 30-50 重量份  
白芷 50-70 重量份 薄荷 15-35 重量份 藁本 8-18 重量份  
黄芩 30-50 重量份 连翘 30-50 重量份 野菊花 30-50 重量份  
天花粉 30-50 重量份 地黄 50-70 重量份 丹参 30-50 重量份  
茯苓 70-90 重量份 甘草 8-15 重量份

5. 如权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于，所述原料药材为：

辛夷 20 重量份 苍耳子 60 重量份 麻黄 40 重量份  
白芷 60 重量份 薄荷 20 重量份 藁本 10 重量份  
黄芩 40 重量份 连翘 40 重量份 野菊花 40 重量份  
天花粉 40 重量份 地黄 60 重量份 丹参 40 重量份  
茯苓 80 重量份 甘草 10 重量份

6. 如权利要求 1、2、3、4 或 5 所述的中药组合物，其特征在于，苍耳子是炒苍耳子。

7. 一种制备权利要求 1 至 6 中任意一种中药组合物的方法，其特征在于，所述方法为：在辛夷、薄荷、藁本、野菊花四味药中加入 5-10 倍水 (w/v) 以提取挥发油，蒸馏后的水溶液及药渣分别另器收集；其余原料药组分加 5-15 倍水 (w/v) 煎煮 1-3 小时，趁热过滤，滤液备用，过滤后的药渣与上述药渣合并，再加 5-15 倍水 (w/v) 煎煮 1-3 次，每次 0.5-1.5 小时，过滤，合并所有滤液和上述辛夷等蒸馏后的水溶液，浓缩成清

膏；然后加入药学上可接受的辅料，以常规工艺制成临床上可接受的剂型。

8. 如权利要求 1 至 5 中任意一种中药组合物，其特征在于，该中药组合物的存在形式是任何一种临床上所能接受的剂型。

9、如权利要求 6 所述的中药组合物，其特征在于，该中药组合物的存在形式是任何一种临床上所能接受的剂型。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的中药物组合物，其特征在于，所述剂型为颗粒剂。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN 2004/000824

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC (7): A61K35/78 35/84, A61P11/02, 11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC (7): A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese Patent Application Published Or Announced Since 1985 And Chinese Non-Patent Documents

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CPRS  
EPODOC WPI PAJ FTR2000 CNKI (Flos Magnoliae Liliflorae(Magnolia liliflora) Fructus Xanthii(Xanthium sibiricum)  
Herba Ephedrae(Ephedra sinica) Radix Angelicae Dahuricae(Angelica dahurica) Herba Menthae (Mentha haplocalyx,  
peppermint, mint, spearmint herba menthae) Rhizoma ligustici(Ligusticum sinense) Radix Scutellariae(Scutellariae  
baicalensis) Fructus Forsythiae(Forsythia suspensa) nasosinusitis rhinitis)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN A 1316251(ZhangGuizhong) 10. Oct. 2001(10.10.01) whole document	1-10
A	CN A 1265909(ZhuWeixin) 13. Sep.2000(13.09.00) whole document	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search  
17.Mar.2005 (17.03.2005)

Date of mailing of the international search report

07 · APR 2005 (07 · 04 · 2005)

Name and mailing address of the ISA/  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,  
100088 Beijing, China  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

ZhaiYu



Telephone No. 86-10-62085330

国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN2004/000824

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>IPC (7) : A61K35/78, 35/84, A61P11/02, 11/00</p> <p>按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类</p>											
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC (7) : A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>从 1985 年以来中国专利局公布的专利申请或公告的专利以及中国出版的非专利文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CPRS EPODOC WPI PAJ FTR2000 CNPAT CNKI (辛夷 苍耳子 麻黄 白芷 薄荷 藜本 黄芩 连翘 鼻窦炎 鼻炎 Flos Magnoliae Liliflorae(Magnolia liliflora) Fructus Xanthii(Xanthium sibiricum) Herba Ephedrae(Ephedra sinica) Radix Angelicae Dahuricae(Angelica dahurica) Herba Menthae (Mentha haplocalyx, peppermint, mint, spearmint herba menthae) Rhizoma ligustici(Ligusticum sinense) Radix Scutellariae(Scutellariae baicalensis) Fructus Forsythiae(Forsythia suspensa) nasosinusitis rhinitis)</p>											
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN A 1316251(张忠贵) 10 10 月 2001(10.10.04) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN A 1265909(朱维新) 13 9 月 2000(13.09.00) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN A 1316251(张忠贵) 10 10 月 2001(10.10.04) 全文	1-10	A	CN A 1265909(朱维新) 13 9 月 2000(13.09.00) 全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
A	CN A 1316251(张忠贵) 10 10 月 2001(10.10.04) 全文	1-10									
A	CN A 1265909(朱维新) 13 9 月 2000(13.09.00) 全文	1-10									
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>											
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>											
<p>国际检索实际完成的日期 17.3 月 2005 (17.03.05)</p>		<p>国际检索报告邮寄日期 07.4 月 2005 (07.04.2005)</p>									
<p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451</p>		<p>受权官员 翟羽 电话号码: (86-10)60285330</p> 									