



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111228362 A

(43)申请公布日 2020.06.05

(21)申请号 202010136104.0 *A61P 31/14*(2006.01)

(22)申请日 2020.03.02 *A61K 9/16*(2006.01)

(71)申请人 贵州百灵企业集团制药股份有限公司 *A61K 35/64*(2015.01)

地址 561000 贵州省安顺市市辖区经济技术开发区西航路212号

(72)发明人 耿子涵 陈士林 崔晓兰 李洁
陈运琴 陈华容 吴玉春 孙田甜
柏春梅 赵晶晶

(74)专利代理机构 杭州新源专利事务所(普通合伙) 33234

代理人 李大刚 董晨楠

(51)Int.Cl.

A61K 36/81(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54)发明名称

双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用

(57)摘要

本发明公开了一种双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用。本发明可以有效抑制冠状病毒的生长,从而使得双羊喉痹通颗粒具有在治疗由冠状病毒感染引发的疾病中的新用途。

1. 双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用。
2. 根据权利要求1所述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用,其特征在於:所述的双羊喉痹通颗粒对人类冠状病毒HCoV-229E株具有抑制作用。
3. 根据权利要求1或2所述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用,其特征在於:双羊喉痹通颗粒在治疗人类冠状病毒HCoV-229E株感染引发的呼吸道感染疾病中的应用。
4. 根据权利要求3所述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用,其特征在於:双羊喉痹通颗粒在治疗人类冠状病毒HCoV-229E株感染引发的小鼠呼吸道感染疾病中的应用。
5. 根据权利要求1所述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用,其特征在於:所述的双羊喉痹通颗粒对大鼠冠状病毒8190株具有抑制作用。
6. 根据权利要求1或5所述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用,其特征在於:双羊喉痹通颗粒在治疗大鼠冠状病毒8190株感染引发的呼吸道感染疾病中的应用。
7. 根据权利要求6所述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用,其特征在於:双羊喉痹通颗粒在治疗人类冠状病毒HCoV-229E株感染引发的大鼠呼吸道感染疾病中的应用。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用,其特征在於:所述双羊喉痹通颗粒的临床用量为24-36g/60kg/d。
9. 根据权利要求8所述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用,其特征在於:所述双羊喉痹通颗粒的临床用量为30g/60kg/d。

双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种双羊喉痹通颗粒的应用,特别是一种双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用。

背景技术

[0002] 双羊喉痹通颗粒的主要成分有野烟叶、羊耳菊、矮地茶、羊奶奶叶、僵蚕、荆芥、薄荷,辅料为蔗糖;其主要的用途为清热解毒,利咽止痛,用于急喉痹(急性咽炎)、急乳蛾(急性扁桃体炎)所致的咽喉肿痛。

[0003] 而新型冠状病毒,属于 β 属的冠状病毒,有包膜,其基因特征与 SARSr-CoV和 MERsR-CoV有明显区别,目前研究显示与蝙蝠SARS样冠状病毒同源性达85%以上。其传染源主要是新型冠状病毒感染的患者,传播途径主要依靠呼吸道飞沫和接触传播,临床表现以发热、乏力、干咳为主要表现。在新型冠状病毒感染的肺炎治疗方案(试运行第六版)中,公开了目前针对该病毒的一些治疗手段,包括抗菌药物治疗、抗病毒治疗和中医治疗等。由于本病属于中医疫病范畴,根据临床表现的不同,可以选用相应的中药进行治疗,具体地:在医学观察期,可以使用藿香正气胶囊、金花清感颗粒、连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊、防风通圣丸等进行治疗;在临床治疗期,针对轻型患者,推荐处方:生麻黄6g、生石膏15g、杏仁9g、羌活15g、葶苈子15g、贯众9g、地龙15g、徐长卿15g、藿香、佩兰9g、仓术15g、云苓45g、生白术30g、焦三仙各9g、厚朴15g、焦槟榔9g、煨草果9g、生姜15g;针对普通型患者,推荐处方:仓术15g、陈皮10g、厚朴10g、藿香10g、草果6g、生麻黄6g、羌活10g、生姜10g、槟榔10g;针对重型患者,推荐处方:生麻黄6g、杏仁9g、生石膏15g、甘草3g、藿香10g(后下)、厚朴10g、仓术15g、草果10g、法半夏9g、茯苓15g、生大黄5g(后下)、生黄芪10g、葶苈子10g、赤芍10g;危重型患者,推荐处方:人参15g、黑顺片10g(先煎)、山茱萸15g,送服苏合香丸或安宫牛黄丸。然而,截止目前,公众所能获知的专利、文献、刊物等资料中,均未公开将双羊喉痹通颗粒用于治疗冠状病毒感染引发的疾病中的用途。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于,提供一种双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用。本发明可以有效抑制冠状病毒的生长,从而使得双羊喉痹通颗粒具有在治疗由冠状病毒感染引发的疾病中的新用途。

[0005] 本发明的技术方案:双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用。

[0006] 前述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用中,所述的双羊喉痹通颗粒对人类冠状病毒HCoV-229E株具有抑制作用。

[0007] 前述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用中,双羊喉痹通颗粒在治疗人类冠状病毒HCoV-229E株感染引发的呼吸道感染疾病中的应用。

[0008] 前述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用中,双羊喉痹通颗粒在治疗人类冠状病毒HCoV-229E株感染引发的小鼠呼吸道感染疾病中的应用。

[0009] 前述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用中,所述的双羊喉痹通颗粒对大鼠冠状病毒8190株具有抑制作用。

[0010] 前述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用中,双羊喉痹通颗粒在治疗大鼠冠状病毒8190株感染引发的呼吸道感染疾病中的应用。

[0011] 前述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用中,双羊喉痹通颗粒在治疗人类冠状病毒HCoV-229E株感染引发的大鼠呼吸道感染疾病中的应用。

[0012] 前述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用中,所述双羊喉痹通颗粒的临床用量为24-36g/60kg/d。

[0013] 前述的双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用中,所述双羊喉痹通颗粒的临床用量为30g/60kg/d。

[0014] 与现有技术相比,本发明可以有效抑制冠状病毒的生长,从而使 得双羊喉痹通颗粒具有在治疗由冠状病毒感染引发的疾病中的新用途。

[0015] 使用双羊喉痹通颗粒在治疗由冠状病毒感染引发的疾病中具有 良好的治疗效果,其药物疗效可通过双羊喉痹通颗粒抗冠状病毒的体 外细胞实验来表现。

[0016] 以下是本发明的实验例。

[0017] 实验例1:双羊喉痹通颗粒抗冠状病毒的体外细胞实验

[0018] 1、试验材料

[0019] 1.1、细胞株:人肺癌细胞A549购自北京北纳创联生物技术研 究院,本室传代,液氮保存备用。

[0020] 1.2、病毒株:人类冠状病毒(HCoV-229E),由中国医学科学 院医药生物技术研究所提供,本实验室传代,-80℃冰箱保存备用

[0021] 1.3受试药物

[0022] 名称:双羊喉痹通颗粒

[0023] 批号:20200202

[0024] 规格:10g/袋

[0025] 用法用量:10g/次,3次/日

[0026] 生产厂家:贵州百灵企业集团制药股份有限公司

[0027] 1.4、试验试剂

[0028]

| 试剂名称 | 生产厂家 | 批号 |
|---|-----------------------------|-----------|
| DMEM 培养基 | CORNING | 14019014 |
| PBS 溶液 | CORNING | 14819005 |
| 胰酶 | CORNING | 110519010 |
| 胎牛血清 | CORNING | 35081006 |
| 双抗 | GIBCO | 1796440 |
| Trizol Reagent | ambion by life technologies | 257403 |
| Human Coronavirus (HCoV-229E) Real Time RT-PCR kit | 上海之江生物科技股份有限公司 | P20191201 |
| QIAamp 病毒 RNA 纯化试剂盒 | 凯杰企业管理上海有限公司 | 163052733 |
| Cell Counting KIT-8 | 东仁化学科技上海有限公司 | NN699 |

[0029] 1.5、试验仪器

| | | | |
|--------|--------------------------|----------------------------|-----------------|
| | 仪器名称 | 生产厂家 | 型号 |
| | 电子分析天平 | Ohaus Corp. Brock. NJ. USA | AR1140 |
| | CO2 培养箱 | Thermo | Thermo -371 |
| | 生物安全柜 | Thermo | Thermo MSC1.2 |
| | 洁净工作台 | AIRTECH | SW-CJ-2FD |
| | 离心机 | eppendorf | Centrifuge 5430 |
| [0030] | 全自动细胞计数仪 | Countstar | IC 1000 |
| | 倒置显微镜 | OLYMPUS | CKX41 |
| | 荧光倒置显微镜 | OLYMPUS | IX71 |
| | Real-Time PCR Instrument | Applied biosystems | QuantStudio 5 |
| | 八连排管迷你离心机 | Kylin-Bell Lab Instruments | LX-300 |
| | 迷你涡旋振荡器 | 海门市其林贝尔仪器制造有限公司 | OL-901 |
| | 多功能酶标仪 | 德国 PerkinElmer 公司 | Enspire 型 |

[0031] 2、试验方法及结果

[0032] 2.1、药物制备

| | | | |
|--------|-----------|--------------|----------------------------|
| | 名称 | 配制后浓度 | 剂量设置 |
| [0033] | 双羊喉痹通颗粒 | 500ug 药物/ml | 试验时将配制后药液做2倍倍比稀释,共做7个浓度加入。 |

[0034] 2.2、药物对体外培养A549细胞的毒性试验

[0035] 将配制后浓度的药物用培养液做2倍倍比稀释,共7个稀释度,加到已长成单层的A549细胞培养板中,100μL/孔,每个稀释度做3个复孔,同时设正常细胞对照。将培养板置37℃,5%CO₂培养箱中培养,每日倒置显微镜下观察细胞病变情况,连续96h,确定细胞不出现明显病变的最低稀释倍数(最大无毒浓度TC₀),并按 Reed-Muench法计算50%细胞毒性浓度(TC₅₀)。

[0036] 表1. 药物对体外培养A549细胞的毒性作用

| 药物浓度 | 配制后浓度 | 细胞病变 (CPE) | | | | | | |
|-------|-------------|------------|-----|-----|------|------|------|-------|
| | | 1:2 | 1:4 | 1:8 | 1:16 | 1:32 | 1:64 | 1:128 |
| 双羊喉痹通 | 500ug 药物/ml | 222 | 222 | 111 | --- | --- | --- | --- |

| | | | | | | | | |
|--------|------|-----|--|--|--|--|--|--|
| [0038] | 颗粒 | | | | | | | |
| | 细胞对照 | --- | | | | | | |

[0039] 表2 药物对体外培养A549细胞的毒性作用

| 药物指标 | TC ₅₀ | TC ₀ |
|------------|------------------|-----------------|
| 双羊喉痹通颗粒 | 44.56 | 31.25 |
| 单位: ug /ml | | |

[0041] 表1、2结果显示了药物的最大无毒浓度(TC₀),以下试验时采用TC₀浓度以下的6个

浓度进行。

[0042] 2.3、药物在体外培养A549细胞上对人类冠状病毒(HCoV-229E)的抑制作用

[0043] 取已长成单层细胞的培养板,倒掉培养液,用细胞维持液冲洗细胞面3遍后,接种HCoV-229E病毒液,100TCID₅₀,100μL/孔,置37℃5%CO₂培养箱中吸附1h后,依次加入无毒浓度以下7个稀释度的各药液,100μL/孔,同时设正常细胞对照和病毒对照。置37℃5%CO₂培养箱中培养,每日倒置显微镜下观察细胞病变情况,96小时后病毒对照组细胞病变为+++~++++时记录试验结果;并取上清液检测病毒核酸和细胞活力。

[0044] 细胞病变按6级标准判断:

[0045] - :细胞生长正常,无病变出现;

[0046] ± :细胞病变少于整个单层的10%;

[0047] + :细胞病变约占整个单层细胞的25%以下;

[0048] ++ :细胞病变约占整个单层细胞的50%以下;

[0049] +++ :细胞病变约占整个单层细胞的75%以下;

[0050] ++++ :细胞病变约占整个单层细胞的75%以上。

[0051] 按Reed-Muench计算50%抑制浓度(IC₅₀)和治疗指数(TI), $TI = TC_{50}/IC_{50}$

[0052] 2.3.1、病毒核酸检测方法(RT-PCR法):

[0053] 细胞中核酸裂解处理

[0054] 1)按照说明书将各个试剂配好备用;2)吸取560μl配制好的Buffer AVL-carrier RNA至1.5ml的离心管中;3)加入140μl细胞培养上清液至第2)步准备好的管中,涡旋振荡15秒;4)室温下(15-25℃)孵育10分钟;5)快速离心以去除附着于内壁与内盖的水滴;6)加入560μl乙醇(96-100%)至样本中,短暂离心15秒混匀,混匀后,快速离心去除附着于内壁与内盖的水滴;7)小心吸取630μl上一步获得的溶液至QIAamp Mini column上(柱子放置于1个2毫升的收集管内),小心不要碰到柱子的边缘,盖上盖子,6000 x g(8000rpm)下离心1分钟。将QIAamp Mini column移至一个新的2ml收集管,丢弃带有流出液的旧管;8)小心打开盖子,重复第7步操作;9)小心打开盖子,加入500μl Buffer AW1,盖上盖子,6000x g(8000rpm)下离心1分钟,将QIAamp Mini column移至一个新的2ml收集管,丢弃带有流出液的旧管;10)小心打开盖子,加入500μl Buffer AW2,盖上盖子全速离心(20000xg;14000rpm)3分钟;11)将柱子放在一个干净的1.5ml的离心管,丢弃含有流出液的旧管,小心打开盖子,加60μl平衡好的Buffer AVE至膜上,盖上盖子,室温下孵育一分钟,6000xg(8000rpm)离心1分钟,于-20℃1月或-80℃下保存1年。

[0055] 核酸测定:

[0056] 对照品核酸处理:DEPC-H₂O作为阴性对照。阳性对照品进行10、100、1000倍梯度稀释。

[0057] 试剂配制:取n×18μl HCoV-229E核酸荧光PCR检测混合液, n×1μl内部对照品,与n×1μl RT-PCR酶(n为反应管数),振荡混匀数秒,3000rpm离心数秒。

[0058] 加样:取上述混合液20μl置于PCR管中,然后将样品核酸提取液、DEPC-H₂O、阳性对照品各5μl分别加入PCR管中,改进管盖,离心数秒使所有液体置于底部,立即进行PCR扩增反应。

[0059] PCR扩增:反应管置于定量荧光PCR仪上,循环参数设置为:45℃×10min;95℃×

15min;再按95℃×15sec→60℃×60sec,循环40次;单点荧光检测在60℃,反应体系为25μl。

[0060] 荧光通道检测选择:选用FAM和HEX/VIC/JOE通道。

[0061] 备注:使用ABI系列PCR仪,请务必于passive reference和 quencher处均选择“none”。

[0062] 计算方法

| | | | | |
|--------|---|-----|----------|----------------------|
| [0063] | | 通道 | Ct值 | 结果判断 |
| | 1 | FAM | UNDET或40 | 样本低于检测值限,报告为阴性 |
| | 2 | FAM | ≤38 | 报告为阳性 |
| | 3 | FAM | 38~40 | 复检一次,如仍为38~40,则报告为阴性 |

[0064] 2.3.2、细胞活力检测方法(CCK8法):

[0065] 检测原理:CCK8检测试剂盒,是一种基于WST-8(化学名:2-(2-甲氧基-4-硝苯基)-3-(4-硝苯基)-5-(2,4-二磺基苯)-2H-四唑单钠盐)的广泛应用于细胞增殖和细胞毒性的快速高灵敏度检测试剂盒,工作原理为:在电子耦合试剂存在的情况下,WST-8可以被线粒体内的脱氢酶还原生成高度水溶性的橙黄色的甲臞产物(formazan)。颜色的深浅与细胞的增殖成正比,与细胞毒性成反比。使用酶标仪在450nm波长处测定OD值,间接反映活细胞数量。

[0066] 检测方法:将已接种HCoV-229E病毒液并加入不同浓度各药液的A549细胞继续培养96h后,吸去上清液,向96孔板每孔加入含10% CCK8溶液的DMEM培养液100μL。将培养板在培养箱内继续孵育1小时,用酶标仪测定在450nm处的吸光度值。

[0067] 表3. 药物在体外培养A549细胞上HCoV-229E的抑制作用

| 药物 浓度 | 起始浓度 (ug/ml) | 细胞病变(CPE) | | | | | | |
|----------------|-----------------|-----------|------|------|------|------|------|-------|
| | | 1:2 | 1:4 | 1:8 | 1:16 | 1:32 | 1:64 | 1:128 |
| [0068] 双羊喉痹通颗粒 | 31.25 | --± | ±--± | ±--± | 111 | 111 | 222 | 222 |
| 细胞对照 | | --- | | | | | | |
| 病毒对照 | | 434 | | | | | | |

[0069] 表4. 药物在体外培养A549细胞上HCoV-229E的抑制作用

| 药物 指标 | IC ₅₀ (ug/ml) | TI |
|----------------|--------------------------|------|
| [0070] 双羊喉痹通颗粒 | 1.41 | 31.6 |

[0071] 表3、4结果显示:药物在不同浓度下对HCoV-229E致体外培养A549细胞病变有不同程度的抑制作用。

[0072] 表5. 药物在体外培养A549细胞上HCoV-229E的抑制作用

| 药物浓度 | 起始浓度 (ug/ml) | RT-PCR 核酸检测 (copies/ml) | | | | |
|----------------|--------------|-------------------------|--------------------|--------------------|------|------|
| | | 1:2 | 1:4 | 1:8 | 1:16 | 1:32 |
| [0073] 双羊喉痹通颗粒 | 31.25 | | 1.24×10^7 | 5.43×10^6 | | |
| 细胞对照 | | --- | | | | |
| 病毒对照 | | 2.23×10^7 | | | | |

[0074] 表5结果显示:细胞对照组无HCoV-229E病毒核酸表达;病毒感染后对照组可检测出HCoV-229E病毒核酸表达;双羊喉痹通颗粒在3.91ug/ml剂量时可明显降低HCoV-229E病毒核酸表达。

[0075] 表6. 药物在体外培养A549细胞上HCoV-229E的抑制作用

| 药物浓度 | 起始浓度 (ug/ml) | 细胞活力% (CCK8) | | | | | |
|----------------|--------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 1:2 | 1:4 | 1:8 | 1:16 | 1:32 | 1:64 |
| [0076] 双羊喉痹通颗粒 | 31.25 | 58.87 | 76.19 | 80.84 | 84.63 | 77.06 | 86.80 |
| 细胞对照 | | 100 | | | | | |
| 病毒对照 | | 65.58/65.22 | | | | | |

[0077] 表6结果显示:细胞对照组活力为100%,说明细胞状态良好;病毒感染后对照组细胞活力明显降低,与CPE结果相吻合。

[0078] 3、小结

[0079] 采用人类冠状病毒229E (HCoV-229E) 感染A549细胞,通过观察药物的TC₀、TC₅₀、IC₅₀、TI,病毒核酸表达量以及培养细胞活力,综合评价药物在体外对HCoV-229E的抑制作用。

[0080] 结果显示:双羊喉痹通颗粒在体外对人类冠状病毒229E (HCoV-229E) 有明显抑制作用。

具体实施方式

[0081] 下面结合实施例对本发明作进一步的说明,但并不作为对本发明 限制的依据。

[0082] 实施例1.双羊喉痹通颗粒在治疗冠状病毒感染引发的疾病中的应用。

[0083] 所述双羊喉痹通颗粒的人临床用量为24-36g/60kg/d。

[0084] 优选为:所述双羊喉痹通颗粒的人临床用量为30g/60kg/d。

[0085] 口服,一次10g,一日三次。禁忌:孕妇禁用。糖尿病患者禁服。注意事项:1、忌烟酒、辛辣、鱼腥食物。2、不宜在服药期间同时服用温补性中药。3、儿童应在医师指导下服用。4、脾虚大便溏者慎用。5、属风寒感冒咽痛者,症见恶寒发热、无汗、鼻流清涕者慎用。6、

扁桃体有化脓及全升高热者应去医院就诊。7、服药3天症状无缓解，应去医院就诊。8、对本品过敏者禁用，过敏体质者慎用。9、本品性状发生改变时禁止使用。10、儿童必须在成人监护下使用。11、请将本品放在儿童不能接触的地方。12、如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或药师。

[0086] 实施例2。双羊喉痹通颗粒在治疗人类冠状病毒(HCoV-229E株)感染引发的疾病中的应用。

[0087] 所述的双羊喉痹通颗粒对人类冠状病毒HCoV-229E株具有抑制作用。

[0088] 所述双羊喉痹通颗粒的人临床用量为24-36g/60kg/d。

[0089] 优选为：所述双羊喉痹通颗粒的人临床用量为30g/60kg/d。

[0090] 口服，一次10g，一日三次。禁忌：孕妇禁用。糖尿病患者禁服。注意事项：1、忌烟酒、辛辣、鱼腥食物。2、不宜在服药期间同时服用温补性中药。3、儿童应在医师指导下服用。4、脾虚大便溏者慎用。5、属风寒感冒咽痛者，症见恶寒发热、无汗、鼻流清涕者慎用。6、扁桃体有化脓及全升高热者应去医院就诊。7、服药3天症状无缓解，应去医院就诊。8、对本品过敏者禁用，过敏体质者慎用。9、本品性状发生改变时禁止使用。10、儿童必须在成人监护下使用。11、请将本品放在儿童不能接触的地方。12、如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或药师。

[0091] 实施例3。双羊喉痹通颗粒在治疗人类冠状病毒HCoV-229E株感染引发的呼吸道感染疾病中的应用。

[0092] 所述双羊喉痹通颗粒的人临床用量为24-36g/60kg/d。

[0093] 优选为：所述双羊喉痹通颗粒的人临床用量为30g/60kg/d。

[0094] 口服，一次10g，一日三次。禁忌：孕妇禁用。糖尿病患者禁服。注意事项：1、忌烟酒、辛辣、鱼腥食物。2、不宜在服药期间同时服用温补性中药。3、儿童应在医师指导下服用。4、脾虚大便溏者慎用。5、属风寒感冒咽痛者，症见恶寒发热、无汗、鼻流清涕者慎用。6、扁桃体有化脓及全升高热者应去医院就诊。7、服药3天症状无缓解，应去医院就诊。8、对本品过敏者禁用，过敏体质者慎用。9、本品性状发生改变时禁止使用。10、儿童必须在成人监护下使用。11、请将本品放在儿童不能接触的地方。12、如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或药师。

[0095] 实施例4。双羊喉痹通颗粒在治疗人类冠状病毒HCoV-229E株感染引发的小鼠呼吸道感染疾病中的应用。

[0096] 所述双羊喉痹通颗粒的临床用量为24-36g/60kg/d。

[0097] 优选为：所述双羊喉痹通颗粒的临床用量为30g/60kg/d。

[0098] 口服，一次10g，一日三次。

[0099] 实施例5。双羊喉痹通颗粒在治疗大鼠冠状病毒8190株感染引发的疾病中的应用。

[0100] 所述双羊喉痹通颗粒的人临床用量为24-36g/60kg/d。

[0101] 优选为：所述双羊喉痹通颗粒的人临床用量为30g/60kg/d。

[0102] 口服，一次10g，一日三次。禁忌：孕妇禁用。糖尿病患者禁服。注意事项：1、忌烟酒、辛辣、鱼腥食物。2、不宜在服药期间同时服用温补性中药。3、儿童应在医师指导下服用。4、脾虚大便溏者慎用。5、属风寒感冒咽痛者，症见恶寒发热、无汗、鼻流清涕者慎用。6、

扁桃体有化脓及全升高热者应去医院就诊。7、服药3天症状无缓解，应去医院就诊。8、对本品过敏者禁用，过敏体质者慎用。9、本品性状发生改变时禁止使用。10、儿童必须在成人监护下使用。11、请将本品放在儿童不能接触的地方。12、如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或药师。

[0103] 实施例6。双羊喉痹通颗粒在治疗大鼠冠状病毒8190株感染引发的呼吸道感染疾病中的应用。

[0104] 所述双羊喉痹通颗粒的人临床用量为24-36g/60kg/d。

[0105] 优选为：所述双羊喉痹通颗粒的人临床用量为30g/60kg/d。

[0106] 口服，一次10g，一日三次。禁忌：孕妇禁用。糖尿病患者禁服。注意事项：1、忌烟酒、辛辣、鱼腥食物。2、不宜在服药期间同时服用温补性中药。3、儿童应在医师指导下服用。4、脾虚大便溏者慎用。5、属风寒感冒咽痛者，症见恶寒发热、无汗、鼻流清涕者慎用。6、扁桃体有化脓及全升高热者应去医院就诊。7、服药3天症状无缓解，应去医院就诊。8、对本品过敏者禁用，过敏体质者慎用。9、本品性状发生改变时禁止使用。10、儿童必须在成人监护下使用。11、请将本品放在儿童不能接触的地方。12、如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或药师。

[0107] 实施例7。双羊喉痹通颗粒在治疗大鼠冠状病毒8190株感染引发的大鼠呼吸道感染疾病中的应用。

[0108] 所述双羊喉痹通颗粒的临床用量为24-36g/60kg/d。

[0109] 优选为：所述双羊喉痹通颗粒的临床用量为30g/60kg/d。

[0110] 口服，一次10g，一日三次。