



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103099959 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 18

(21) 申请号 201210583197. 7

审查员 李国春

(22) 申请日 2012. 12. 28

(73) 专利权人 青岛华仁技术孵化器有限公司

地址 266071 山东省青岛市市南区香港中路
32 号 8 层 801-A 室

(72) 发明人 孙霞

(74) 专利代理机构 北京科亿知识产权代理事务
所 (普通合伙) 11350

代理人 汤东风

(51) Int. Cl.

A61K 36/898 (2006. 01)

A61K 36/8998 (2006. 01)

A61K 9/02 (2006. 01)

A61K 9/48 (2006. 01)

A61P 1/04 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书15页

(54) 发明名称

一种治疗溃疡性结肠炎的中药制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开一种治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,各种原料药为:白芨,石榴皮,黄芪,白芍,山药,木香,列当,白术,茯苓,防风,山茱萸,五味子,黄连,陈皮。伴湿热盛,痢疾不止加白头翁,败酱草,黄柏。伴食滞肠胃,腹痛、腹胀,泻后痛减者加厚朴,枳壳,葛根,焦三仙。症见肝脾不和,痰湿寒盛加鸡内金,肉豆蔻,补骨脂。本发明可达到止泻消炎、解痉止痛、改善局部血液循环和新陈代谢、增强肠道免疫功能、促进溃疡愈合的目的。并且本发明能使药物直达病所,同时还能局部冲洗清洁,且制作工艺简便,毒副作用小,且给药方便,药剂易于制造,成本低廉,治愈时间短,治愈后不复发。

1. 一种治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,其特征在于,所述中药制剂中各种原料药的重量份数为:白芨 10~20 份,石榴皮 10~20 份,黄芪 10~20 份,白芍 10~20 份,山药 10~20 份,木香 10~20 份,列当 10~20 份,白术 10~20 份,茯苓 10~20 份,防风 10~20 份,山茱萸 10~20 份,五味子 10~20 份,黄连 10~20 份,陈皮 10~20 份。

2. 根据权利要求 1 所述治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,其特征在于,所述中药制剂中各种原料药的重量份数为:白芨 10~15 份,石榴皮 10~20 份,黄芪 10~20 份,白芍 10~15 份,山药 10~20 份,木香 10~15 份,列当 10~20 份,白术 10~15 份,茯苓 10~20 份,防风 10~15 份,山茱萸 10~20 份,五味子 10~20 份,黄连 15~20 份,陈皮 10~20 份。

3. 根据权利要求 1 所述治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,其特征在于,所述中药制剂中各种原料药的重量份数为:白芨 15~20 份,石榴皮 15~20 份,黄芪 10~20 份,白芍 10~20 份,山药 10~20 份,木香 10~20 份,列当 10~20 份,白术 10~20 份,茯苓 10~20 份,防风 10~20 份,山茱萸 15~20 份,五味子 15~20 份,黄连 15~20 份,陈皮 10~20 份。

4. 根据权利要求 1~3 中任一项所述治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,其特征在于,所述中药制剂,进一步包括:白头翁 10~20 份,败酱草 10~20 份,黄柏 10~20 份。

5. 根据权利要求 1~3 中任一项所述治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,其特征在于,所述中药制剂,进一步包括:厚朴 10~20 份,枳壳 10~20 份,葛根 10~20 份,焦三仙各 10 份。

6. 根据权利要求 1~3 中任一项所述治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,其特征在于,所述中药制剂,进一步包括:鸡内金 10~20 份,肉豆蔻 10~20 份,补骨脂 10~20 份。

7. 一种如权利要求 1~3 中任一项所述治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,其特征在于,所述中药制剂剂型为栓剂,其制备步骤包括:

将所述中药制剂的原料药材加水浸泡 30 分钟至 1 小时,加热煮沸 30~40 分钟,过滤,滤液备用;滤渣加水第二次加热,煮沸 30~40 分钟,过滤,滤液备用;滤渣再加水,第三次加热煮沸 30~40 分钟,过滤;将三次滤液合在一起,加热浓缩至糊状药液,溶解于基质中,混合成粘稠的液体,灌注在塑料定型管内,冷却定型制成类弹头状栓剂。

8. 根据权利要求 7 所述治疗溃疡性结肠炎的中药制剂的制备方法,其特征在于,所述制备步骤中,先将基质 50℃~60℃加热融化,加入采用权利要求 7 所述的制备方法制备的药液,水浴搅拌均匀,混合成粘稠的液体,灌注在塑料定型管内,冷却定型制成类弹头状栓剂;所述基质选自:半合成脂肪酸甘油酯、泊洛沙姆、聚乙二醇、羊毛脂中的一种或多种。

一种治疗溃疡性结肠炎的中药制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及含有来源于植物、动物或矿物原料的医用配制品,特别涉及一种治疗溃疡性结肠炎的中药制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 溃疡性结肠炎是一种病因不明的直肠和结肠炎性疾病,可能与感染、遗传、免疫和精神因素相关,是免疫炎性疾病,属中医“肠辟”、“肠风”、“泄泻”等病范畴。主要为情志不遂,饮食不节,过食生冷,嗜食甘膩致脾胃受损,水湿内生,郁而化热,蕴结大肠,腑气不畅,气血凝滞而成。《景岳全书·泄泻》:“泄泻之本,无不由脾胃,若饮食不节,起居不时,以致脾胃受伤,则水反为湿,谷反为滞,精华之气,不能输化,乃致合污下降而泻痢作矣”。

[0003] 溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)是一种原因不明的直肠和结肠黏膜层的非特异性炎症性病变,一般认为与精神神经、自身免疫、过敏、遗传及非特异性感染等因素有关,是消化内科常见的难治病之一。本病多发生于20~40岁人群,男女无明显差异。西药治疗本病效果不理想,且副作用多。

[0004] 现代医学认为UC与免疫功能失调有关,抗原抗体反应使肠黏膜上皮细胞损伤而形成黏膜溃疡,病变主要位于结肠的黏膜层,且以溃疡为主,多累及整个结肠,以结肠黏膜慢性炎症和溃疡形成为病理特点。主要症状有腹泻、脓血便、腹痛和里急后重,病程漫长迁延,反复发作,难以治愈。两医的常规疗法治疗本病的效果不理想,且副作用多。

[0005] 溃疡性结肠炎是一种结、直肠黏膜的弥漫性炎症,其临床特点为原因不明的、时好时坏的血性腹泻。该疾病发病机制虽未完全明了,但一般认为与免疫、精神神经、过敏、遗传及非特异性感染等因素有关。对于暴发型及病情严重的患者,不宜在家里治疗,应尽快送往附近医院就诊。轻型患者建议采取中医中药治疗,在有经验的医生辨证指导下进行调理。

[0006] 西医认为溃疡性结肠炎可能与免疫,精神等因素有关,以腹痛,腹泻,腹胀,黏液脓血便为主要症状,但疗程长,疗效慢。不良反应较多,患者长期用药身体难以接受。西药治疗本病效果不理想,且副作用多。中药药性平和,可以长期使用,并且比较对症,对人体伤害较小。本病不只是结肠局部的病变,而是一种全身性疾病,与脏腑功能障碍、阴阳平衡失调关系密切。临床多采取口服加外用肛肠栓剂或灌肠共同治疗,灌肠或栓剂肛肠给药其目的有两方面:一方面是用于治疗,多采用保留灌肠,其主要适用于无严重肛周疾患、无严重直肠占位性病变及无直肠内出血倾向的便秘、慢性肠炎、慢性溃疡性结肠炎及慢性肾衰竭;另一方面是用于检查,多采用清洁灌肠。主要用于纤维结肠镜检查前及胆道造影检查前作肠道清洁工作,以增强检查效果。肛肠疗法可使药达病所,投之可至,让药物高浓度地作用于病灶,有利于发挥药物的效力而达到消除病邪,修复损伤组织的作用。主要症状有腹泻、脓血便、腹痛和里急后重,病程漫长迁延,反复发作,但传统配方难以治愈。两医的常规疗法治疗本病的效果不理想,且副作用多。

发明内容

[0007] 本发明所要解决的技术问题在于,提供一种治疗溃疡性结肠炎的中药制剂。针对本病西医疗程长,疗效慢。不良反应较多,患者长期用药身体难以接受,西药治疗本病效果不理想,且副作用多;中药病程漫长迁延,反复发作,传统配方难以治愈。两医的常规疗法治疗本病的效果不理想,且副作用多等问题,提出了解决方法。

[0008] 为解决上述技术问题,本发明提供一种配方简单、制作工艺简便的治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,所述中药制剂中各种原料药的重量份数为:白芨 10~20 份,石榴皮 10~20 份,黄芪 10~20 份,,白芍 10~20 份,山药 10~20 份,木香 10~20 份,列当 10~20 份,白术 10~20 份,茯苓 10~20 份,防风 10~20 份,山茱萸 10~20 份,五味子 10~20 份,黄连 10~20 份,陈皮 10~20 份。

[0009] 所述中药制剂中各种原料药的重量份数优选为:白芨 10~15 份,石榴皮 10~20 份,黄芪 10~20 份,白芍 10~15 份,山药 10~20 份,木香 10~15 份,列当 10~20 份,白术 10~15 份,茯苓 10~20 份,防风 10~15 份,山茱萸 10~20 份,五味子 10~20 份,黄连 15~20 份,陈皮 10~20 份。

[0010] 所述中药制剂中各种原料药的重量份数还可以优选为:白芨 15~20 份,石榴皮 15~20 份,黄芪 10~20 份,白芍 10~20 份,山药 10~20 份,木香 10~20 份,列当 10~20 份,白术 10~20 份,茯苓 10~20 份,防风 10~20 份,山茱萸 15~20 份,五味子 15~20 份,黄连 15~20 份,陈皮 10~20 份。

[0011] 所述治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,当伴湿热盛,痢疾不止可以加白头翁 10~20 份,败酱草 10~20 份,黄柏 10~20 份。

[0012] 所述治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,当伴食滞肠胃,腹痛、腹胀,泻后痛减者可以加厚朴 10~20 份,枳壳 10~20 份,葛根 10~20 份,焦三仙各 10 份。

[0013] 所述治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,当症见肝脾不和,痰湿寒盛可以加鸡内金 10~20 份,肉豆蔻 10~20 份,补骨脂 10~20 份。

[0014] 所述治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,其所述药物剂型可以为:片剂、糖衣片剂、薄膜衣片剂、肠溶衣片剂、胶囊剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、口服液、口含剂、颗粒剂、冲剂、丸剂、散剂、膏剂、丹剂、混悬剂、溶液剂、注射剂、栓剂、软膏剂、硬膏剂、霜剂、喷雾剂、滴剂、贴剂和灌肠剂。

[0015] 为解决上述技术问题,本发明还提供了一种治疗溃疡性结肠炎的中药制剂的制备方法,所述中药制剂剂型为胶囊剂的制备方法包括:

[0016] a 称取原料药材加乙醇提取,成浸膏状,为组分 1;

[0017] b 药渣加水提取,浓缩过滤为浸膏状,为组分 2;

[0018] c 将上述两种浸膏浓缩干燥成干膏,混合粉碎,混匀,灌装胶囊中。

[0019] 所述步骤 a 中,可以将所述原料药加 60-90% 的乙醇浸泡 1-2 小时,提取两次,每次 1-2 小时,将 2 次提取液合并静置,过滤,浓缩,80-160 目滤过,6000-10000 转 / 分钟离心后的上清液,经截流分子量为 5000-10000 的超滤柱超滤,超滤液减压浓缩相对密度为 80℃ 时 1.36 的浸膏,成浸膏状,作为组分 1。

[0020] 所述步骤 b 中,可以将上述步骤提取后的药渣加 5-10 倍量的水浸泡 1-2 小时,提取 2 次;每次加热提取 1-2 小时,浓缩至浸膏状,作为组分 2。

[0021] 为解决上述技术问题,本发明再提供了一种治疗溃疡性结肠炎的中药制剂的制备方法,所述中药制剂剂型为栓剂的制备方法包括:

[0022] 将所述中药制剂的原料药材加水浸泡 30 分钟至 1 小时,加热煮沸 30 ~ 40 分钟,过滤,滤液备用;滤渣加水第二次加热,煮沸 30 ~ 40 分钟,过滤,滤液备用;滤渣再加水,第三次加热煮沸 30 ~ 40 分钟,过滤;将三次滤液合在一起,加热浓缩至糊状药液,溶解于基质中,混合成粘稠的液体,灌注在塑料定型管内,冷却定型制成类弹头状栓剂。

[0023] 所述治疗溃疡性结肠炎的中药制剂的制备方法,所述制备步骤中,先将将基质 50℃ ~ 60℃ 加热融化,加入上述步骤所述的制备方法制备的药液,水浴搅拌均匀,混合成粘稠的液体,灌注在塑料定型管内,冷却定型制成类弹头状栓剂;所述基质选自:半合成脂肪酸甘油酯、泊洛沙姆、聚乙二醇、羊毛脂中的一种或多种。

[0024] 所述治疗溃疡性结肠炎的中药制剂,在使用时煎汤剂服用,可以每日 1 剂,水煎分两次服,每 7 天为一疗程;当本中药制剂为丸剂、胶囊剂或片剂使用时,可以一日三次,每 10 天为一疗程。

[0025] 中药灌肠剂:选好原料药,用清水 400ml 煎为药汤 120ml,取上清液凉至药温为 40℃ 左右,嘱患者排便后取侧卧位,用肛管插入肛门约 20cm,用 50ml 注射器吸药液缓慢从肛管灌入(或用输液器输注)直肠行保留灌肠,灌肠后稍垫高臀部平卧 30 分钟,每天灌肠 1 次,治疗 10 天为 1 疗程。或制成栓剂后用助推器从肛门给药,嘱患者排便后取侧卧位,用助推器加栓剂插入肛门约 20cm 给药。

[0026] 中药保留灌肠,可利用直肠黏膜直接吸收,渗透病变组织,或经结肠直接由静脉丛进入下腔静脉,减少了药物有效成份由胃肠吸收被肝脏的分解和破坏,因而可取得较好的临床疗效。传统的中药煎剂,受煎药过程的等因素的影响,用量难以精准。中药灌肠剂保留灌肠,由于其制剂属工业化生产,更加容易吸收,用药量更为精确,并可结合中医辨证论治,随意调节各种方药的用量,故可提高治疗本病的疗效。经直肠给药时,药物可在直肠吸收,且不通过肝脏而直接进入盆腔脏器的 3 个静脉系统,增强肠道免疫功能,迅速康复。灌肠或栓剂能使药物通过直肠黏膜吸收,直达病所,在肠道能有较高的浓度,治疗效果较理想。本发明的中药制剂具有平肝止痛、理气健脾、补脾肺肾、补中益气 and 升阳止泻的功效,主治脾胃不调,和脾胃虚弱。本发明可达到止泻消炎、解痉止痛、改善局部血液循环和新陈代谢、增强肠道免疫功能、促进溃疡愈合的目的。并且本发明能使药物直达病所,同时还能局部冲洗清洁,且制作工艺简便,毒副作用小,且给药方便,药剂易于制造,成本低廉,治愈时间短,治愈后不复发。

具体实施方式

[0027] 溃疡性结肠炎从其临床表现看,属于中医“肠癖”、“泻泄”、“久痢”的范畴。在治疗中我们体会到:本病之根本乃脾胃素虚,而本病之本是脾虚运化失常,水湿痰内生,寒积热结滞留肠胃,再遇新邪如寒热、饮食生冷致使脾胃受损,升降失调,清浊不分,出现纳减腹胀,泻泄连年,愈泄愈虚,气虚阳衰,久病及肾,必然导致脾肾阳虚,以至迁延不愈反复发作。根治本病,胃肠之腑以通为补,“留者攻之”。只有先攻除稽留胃肠之邪,推陈致新,才有邪去正复的可能,万不可有虚单用温补,不敢攻下,然而专攻伏留积结,咨用下法必损中气,有犯虚之戒。中医认为,本病当属“泄泻”、“痢疾”、“肠癖”、“肠风”等

范畴。其病位在肠,涉及脾、胃、肾。本病多由于先天禀赋不足,或感受外邪,饮食所伤,七情不和或脏腑虚弱等,导致脾胃损伤,湿热疫毒蕴结肠中,气血与之相搏结,使肠道传导失司,气血壅滞,肠络受伤,脉络瘀阻,血腐肉败而致。其病机主要为脏腑气血阴阳的失调,常表现为脾虚失运,肠腑失司;或肝犯脾土,肾虚不同,中气失养,运化失司;其中以脾虚为发病之根本,湿热血瘀为发病之标,而湿热与脾虚常常相互影响,互为因果,如果湿热不清,脾虚难复,所以在治疗本病时要注意扶正祛邪,在运用清热解毒药中加入健脾化湿药,这样脾胃功能旺盛,湿热疫毒之邪自然可以消除。现代药理研究证明,健脾化湿药物有显著的免疫调节作用,能够抑菌消炎,抗肿瘤生长,并可抑制大脑皮层,缓解患者的紧张状态。

[0028] 结肠炎属祖国医学的温热痢、肠风、脏毒、内痈等范畴。中医认为是由于个人先天禀赋不足或由外邪伤脾、湿热蕴结,脾失健运、湿浊内阻等所致气血凝滞,壅而为脓为瘀,致腹痛、赤白下痢、肛门灼热、里急后重等症状。慢性结肠炎的防治,中医认为,人是一个有机的整体,任何一个脏器的病变都不是孤立的。它与全身阴阳平衡,气血运行,脏腑之间的相互联系等都有密切关系。而任何仅针对肠道病变的治疗只能取得短期疗效,无助与疾病的彻底康复。慢性结肠炎的防治,应疏通经络,平衡阴阳,调和气血,健脾益气;内服纯中药具有理气止痛,活血化瘀,消肿生肌的作用,外用灌肠。这样内外结合,综合调理,能够彻底治愈溃疡性结肠炎。

[0029] 结肠炎与脾胃密切相关,病位多累及直肠和乙状结肠,采用中药保留灌肠法,使药物直达病所,同时还能局部冲洗清洁,符合对慢性非感染性炎症的处理原则。本发明可达到止泻消炎、解痉止痛、改善局部血液循环和新陈代谢、增强肠道免疫功能、促进溃疡愈合的目的。

[0030] 白术能补气健脾和燥湿利水,用于脾胃虚寒之腹满泄泻;白芍能平肝止痛和敛阴止汗,用于肝脾不调、腹痛泄泻等;茯苓能利水渗湿和健脾安神,用于脾虚泄泻;山药能益气养阴和补脾肺肾。用于脾胃虚弱和止泻等;陈皮能理气健脾,用于肝气乘脾,腹痛泄泻等;芡实,云木香能敛肺滋肾和涩精止泻,用于久泻不止;葛根,补骨脂能生津止渴和升阳止泻;诸药配伍,共奏清热解毒、疏散风热、利咽消肿和滋阴润肺之效。方中白头翁,马齿苋,车前子益气敛阴,助补气生阴之力;白术滋阴润燥、清热除烦;茯苓,补脾益肾,载药上行,薤白,大腹皮,厚朴使药力上行,可行气血,使诸药滋而不腻,补不留瘀;枳壳化痰除湿;陈皮开胃消食,葛根清热消烦,焦三仙和鸡内金健脾消食,是治疗厌食,积食的良药。

[0031] 白头翁味苦,性寒;归胃、大肠经;具有清热解毒,凉血止痢,燥湿杀虫的功效;主治热毒痢疾,鼻衄,血痔,带下,阴痒,痈疮,瘰疬白头翁为治阿米巴痢疾的要药,单用较大剂量,即有效果。常用成方白头翁汤,即以本品为主药,配合黄连、黄柏、秦皮而成,既可用治阿米巴痢疾,也可用治菌痢。《本草正义》载其:白头翁味微苦而淡,气清质轻,《本经》虽谓苦温,然以主治温症狂易,而仲景且以专治热利下重,则必非温药可知。其主热毒滞下,虽曰苦固能泄,而升举脾胃清气,使不陷下,则里急后重皆除,确是此药之实在真谛。

[0032] 木香为菊科植物木香 *Aucklandia lappa* Decne. 的干燥根。木香辛、苦,温。归脾、胃、大肠、三焦、胆经。行气止痛,健脾消食。用于胸脘胀痛,泻痢后重,食积不消,不思饮食。云木香实肠止泻。用于泄泻腹痛。对胃肠道有兴奋或抑制双向作用,有促进消化液分泌、利胆、松弛气管平滑肌、抑菌、利尿、等作用。

[0033] 黄连清热燥湿,泻火解毒。用于湿热痞满,呕吐吞酸,泻痢,黄疸,高热神昏,心火亢

盛,心烦不寐,血热吐衄,目赤,牙痛,消渴,痈肿疔疮;外治湿疹,湿疮,耳道流脓。酒黄连善清上焦火热。用于目赤,口疮。姜黄连清胃和胃止呕。用于寒热互结,湿热中阻,痞满呕吐。萸黄连舒肝和胃止呕。用于肝胃不和,呕吐吞酸。用于湿热内蕴、肠胃湿热、呕吐、泻痢等症。配黄芩、大黄等,能治湿热内蕴之证。对湿热留恋肠胃,常配合半夏、竹茹;配木香、黄芩、葛根等以治泻痢。

[0034] 厚朴苦,辛,温。归脾、胃、肺、大肠经。功效燥湿消痰,下气除满。湿阻中焦,脘腹胀满。本品苦燥辛散,能燥湿,又下气除胀满,为消除胀满的要药。常与苍术、陈皮等同用,如平胃散(《和剂局方》)食积气滞,腹胀便秘。本品可下气宽中,消积导滞。常与大黄、枳实同用,如厚朴三物汤(《金匮要略》)。若热结便秘者,配大黄、芒硝、枳实,以达峻下热结,消积导滞之效,即大承气汤(《伤寒论》)。

[0035] 五味子温;酸、甘;归肺、心、肾经。收敛固涩,益气生津,补肾宁心。用于久嗽虚喘,梦遗滑精,遗尿尿频,久泻不止,自汗,盗汗,津伤口渴,短气脉虚,内热消渴,心悸失眠。果实作中药功能益气生津、敛肺滋肾、止泻、涩精、安神,可治久咳虚喘、津少口干、遗精久泻、健忘失眠等症。五味子果实作中药功能益气生津、敛肺滋肾、止泻、涩精、安神,可治久咳虚喘、津少口干、遗精久泻、健忘失眠等症。药理试验证明能调节中枢神经系统的兴奋和抑制过程,促进肌体代谢,调节胃液和胆汁分泌,对肝炎恢复期转氨酶升高者有降低作用。《本草汇言》:五味子,敛气生津之药也。故《唐本草》主收敛肺虚久嗽耗散之气。凡气虚喘急,咳逆劳损,精神不足,脉势空虚,或劳伤阳气,肢体羸瘦,或虚气上乘,自汗频来,或精元耗竭,阴虚火炎,或亡阴亡阳,神散脉脱,以五味子治之,咸用其酸敛生津,保固元气而无遗泄也。然在上入肺,在下入肾,入肺有生津济源之益,入肾有固精养髓之功。

[0036] 白术味苦、甘,温。归脾、胃经。主治健脾益气,燥湿利水,止汗,安胎。用于脾虚食少,腹胀泄泻,痰饮眩悸,水肿,自汗,胎动不安。《药性论》载其:君,味甘,辛,无毒。能主大风痹,多年气痢,心腹胀痛,破消宿食,开胃,去痰涎,除寒热,止下泄。主面光悦,驻颜,去黑。治水肿胀满,吐呕逆,腹内冷痛,吐泻不住,及胃气虚冷痢。

[0037] 山药味甘、性平,入肺、脾、肾经;不燥不腻,有健脾补肺、益胃补肾、固肾益精、聪耳明目、助五脏、强筋骨、长志安神、延年益寿的功效;主治脾胃虚弱、倦怠无力、食欲不振、久泄久痢、肺气虚燥、痰喘咳嗽、肾气亏耗、腰膝酸软、下肢痿弱、消渴尿频、遗精早泄、带下白浊、皮肤赤肿、肥胖等病症。《本草纲目》概括五大功用“益肾气,健脾胃,止泄痢,化痰涎,润皮”。山药煮粥或者用冰糖煨熟后服用,对身体差、肠炎、肾亏等慢性病均有疗效。补益脾胃:治疗脾胃虚弱、泄泻、体倦、食少、虚汗。益肺滋肾:本品不寒不燥,味甘质润,可治疗肺肾虚损的消渴、遗精、带下等病证。被誉为神仙药。

[0038] 陈皮温;辛、苦;归脾、肺经陈皮的苦味物质是以柠檬苷和苦味素为代表的“类柠檬苦素”,这种类柠檬苦素味平和,易溶解于水,有助于食物的消化。陈皮用于烹制菜肴时。其苦味与其他味道相互调和,可形成独具一格的风味。陈皮含有挥发油、橙皮甙、维生素B、C等成分,它所含的挥发油对胃肠道有温和刺激作用,可促进消化液的分泌,排除肠管内积气,增加食欲。陈皮也是一味常用中药,具有通气的健脾、燥湿化痰、解腻留香、降逆止呕的功效。

[0039] 肉豆蔻收涩药;温里药;行气药。性辛味苦,温。归脾;胃;大肠经。功效主治温中涩肠;行气消食。用于虚泻;冷痢;脘腹胀痛;食少呕吐;宿食不消。《日华子本草》:调中,

下气,止泻痢,开胃,消食。皮外络,下气,解酒毒,治霍乱。《开宝本草》:温中,治积冷心腹胀痛,霍乱中恶,呕沫,冷气,消食止泄,小儿乳霍。《纲目》:暖脾胃,固大肠。

[0040] 枳壳苦、辛、酸,温。归脾、胃经。功能理气宽中,行滞消胀。用于胸胁气滞,胀满疼痛,食积不化,痰饮内停;胃下垂,脱肛,子宫脱垂。《本草经疏》:枳壳,气味所主,与枳实大略相同。但枳实形小,其气全,其性烈,故善下达;枳壳形大,其气散,其性缓,故其行稍迟,是以能入胸膈肺胃之分及入大肠也。其主风痒麻痹,通利关节,止风痛者,盖肺主皮毛,胃主肌肉,风寒湿入于二经,则皮肤瘙痒,或作痛,或麻木,此药有苦泄辛散之功,兼能引诸风药入于二脏,故为治风所需,风邪既散,则节自然通利矣。其疗劳气咳嗽,背膊闷倦者,盖亦指风寒郁于上焦,则肺气滞而为闷倦咳嗽。

[0041] 葛根解表退热,生津,透疹,升阳止泻。用于外感发热头痛、高血压颈项强痛、口渴、消渴、麻疹不透、热痢、泄泻。《本草纲目》载:葛根,性凉、气平、味甘,具清热、降火、排毒诸功效。现代医学研究表明:葛根中的异黄酮类化合物葛根素对高血压、高血脂、高血糖和心脑血管疾病有一定疗效。升举阳气,止渴止泻葛根轻清升散,药性升发,柳举阳气,鼓舞机体正气上升,津液布行。升发脾胃清阳空气而止渴,止泻痢。故常用于治疗内热消渴,麻疹透发不畅,腹泻、痢疾等病症。

[0042] 补骨脂味辛;味苦;性温归经:肾;心包;脾;胃;肺经功能主治:补肾助阳;纳气平喘;温脾止泻。主肾阳不足;下元虚冷;腰膝冷痛;阳痿精;尿频;遗尿;肾不纳气;虚喘不止;脾肾两虚;大便久泻。《本草经疏》:补骨脂,能暖水脏;阴中生阳,壮火益土之要药也。其主五劳七伤,盖缘劳伤之病,多起于脾肾两虚,以其能暖水脏、补火以生土,则肾中真阳之气得补而上升,则能腐熟水谷、蒸糟粕而化精微。脾气散精上归于肺,以荣养乎五脏,故主五脏之劳。七情之伤所生病。风虚冷者,因阳气衰败,则风冷乘虚而客之,以致骨髓伤败,肾冷精流,肾主骨而藏精,髓乃精之本,真阳之气不固,即前证见矣,固其本而阳气生,则前证白除。男子以精为主,妇人以血为主,妇人血气者,亦犹男子阳衰肾冷而为血脱气陷之病,同乎男子之肾冷精流也。

[0043] 焦三仙是三味药,即焦麦芽、焦山楂、焦神曲。这三味药均有良好的消化化滞功能,但又有各自不同的特点。焦麦芽有很好的消化淀粉类食物的作用;焦山楂善于治疗肉类或油腻过多所致的食滞;焦神曲则利于消化米面食物。三药合用,能明显地增强消化功能。因此,临床上医生常将三药合用并称为“焦三仙”。

[0044] 麦芽,经大麦发芽而成,将麦芽置锅内微炒至黄色,喷洒清水,取出晒干,即为焦麦芽。焦麦芽具有健脾和胃、舒肝化滞之功,用于治疗食积不消、脘腹胀满、食欲不振、呕吐泄泻等症。现代研究认为,麦芽中富含淀粉分解酶、转化糖酶、脂化酶、维生素 B 等,有良好的助消化作用。

[0045] 山楂,切片晒干,置锅内用武火炒至外面焦褐色、内部黄褐色为度、喷洒清水,取出晒干,即为焦山楂。口服山楂能增加消化酶,促进脂肪的分解和消化,对因吃肉类或油腻过多所致脘腹胀满、暖气、不思饮食、腹痛、腹泻者,疗效尤佳。此外,现代药物试验表明,山楂有缓慢而持久的降低血压的功效,还可降低胆固醇和甘油三酯,防止动脉粥样硬化,而且还可舒张冠状动脉,增加心肌收缩力,对抗心律失常。因此,有利于防治高血压、高血脂、动脉硬化及冠心病。

[0046] 神曲,为全麦粉和其他药物(青蒿、苍耳,辣蓼、杏仁、赤小豆等芽)混合后经发酵而

成的加工品。取神曲置锅内炒至外表呈焦黑色、内部焦黄色，取出，喷洒些清水，放凉，即为焦神曲。神曲经发酵而成，凡发酵之品都有健脾胃助消化的作用，因此，对于饮食内伤所致的消化的不良、胸痞腹胀颇有效验。

[0047] 鸡内金甘，寒。归脾、胃、小肠、膀胱经。消食健胃，涩精止遗。鸡内金含胃激素、角蛋白、氨基酸以及微量胃蛋白酶、淀粉酶等。口服鸡内金粉后，胃液的分泌量、酸度和消化力均增高，胃运动加强、排空加快。其酸提取液或煎剂能加速从尿中排除放射性锶。

[0048] 茯苓甘、淡，平。归心、肺、脾、肾经。功能利水渗湿，健脾宁心。用于水肿尿少，痰饮眩悸，脾虚食少，便溏泄泻，心神不安，惊悸失眠。渗湿利水，益脾和胃，宁心安神。治小便利，水肿胀满，痰饮咳逆，呕哕，泄泻，遗精，淋浊，惊悸，健忘。《本经》载其：“主胸胁逆气，忧患惊邪恐悸，心下结痛，寒热烦满，咳逆，口焦舌干，利小便。”《别录》：“止消渴，好睡，大腹，淋漓，膈中痰水，水肿淋结。开胸膈，调脏气，伐肾邪，长阴，益气力，保神守中。”《药性论》：“开胃，止呕逆，善安心神。主肺痿痰壅。治小儿惊痫，心腹胀满，妇人热淋。”

[0049] 白芍入肝、脾经，养血柔肝，缓中止痛，敛阴收汗。治胸腹胁肋疼痛，泻痢腹痛，自汗盗汗，阴虚发热，月经不调，崩漏，带下，妇人血闭不通，消瘀血，能蚀脓，益女子血。《日华子本草》：治风、补劳，主女人一切病，并产前后诸疾，通月水，退热，除烦，益气，天行热疾，瘟瘧，惊狂，妇人血运，及肠风，泻血，痔瘻。发背，疮疥，头痛，明目，目赤努肉。赤色者多补气，白者治血。

[0050] 防风味辛、甘，性微温。归膀胱、肝、脾经。祛风解表，胜湿止痛，止痉。主治外感表证，风疹瘙痒，风湿痹痛，破伤风。常配合羌活、桂枝、姜黄防风能升脾阳而止泻。临床常见有因脾胃之虚，怠惰嗜卧，肢体酸疼，大便溏泄，小溲频数者，用升阳益胃汤（《脾胃论》），每奏捷效。若因外伤风邪，肝木乘脾，完谷不化，而泄泻者，用痛泻要方（《医方集解》引刘草窗方），取防风能舒脾泻肝胜湿，为引经之要药。防风配枳实（壳）能通便。方如《太平圣惠方》搜风顺气丸用防风升脾之清气，配枳壳、大黄以宽肠顺气，治中风而引起的风秘、气秘，使清阳升而浊阴降。王好古用防风合苍术、甘草为末（神术散），加生姜、葱白煎服，治内伤冷饮，外感寒邪而无汗者。临床取本方加枳壳（实）、麦芽治心下虚痞，以行气除满，消食去滞。

[0051] 败酱草性味苦平，具有清热解毒、排脓破瘀的功效。能医肠痈、下痢、赤白带下、产后瘀滞腹痛、目赤肿痛。入胃、大肠、肝经。主治清热解毒，消痈排脓，活血行瘀。用于肠痈、肺痈及疮痈肿毒，实热瘀滞所致的胸腹疼痛，产后瘀滞腹痛等症。

[0052] 山茱萸，主治心下邪气寒热，温中，逐寒温痹，去三虫，久服轻身有强阴益精、安五脏、通九窍、止小便淋漓之功；久服明目、强力长年。山茱萸，又名山芋肉、药枣、实枣儿、枣皮、肉枣等，为我国常用名贵中药材，应用历史悠久。它以其补力平和、壮阳而不助火，滋阴而不膩膈，收敛而不留邪等特殊功效被历代医学所喜用。张仲景以山茱萸为君创制了“金匱肾气丸”。据化学分析，山茱萸含有生理活性较强的山茱萸甙、酒石酸、没食子酸、苹果酸、树脂、鞣质和多种维生素等有效成分，具有增强免疫、抗炎、抗菌等药理作用，是中医临床中常用的一味药。

[0053] 列当补肾助阳，强筋骨。用于性神经衰弱，腰腿酸软；外用治小儿腹泻，肠炎，痢疾。《开宝本草》：主男子五劳七伤，补腰肾，令人有子，去风血。对小白鼠免疫功能的影响：列当水溶液 50mg/kg 或 100mg/kgig 给予小鼠观察各项免疫功能指标。结果：脾脏和胸腺

重量从 85 ± 12 和 37 ± 6 mg/kg 增加到 140 ± 12 和 53 ± 6 mg/kg ;巨噬细胞吞噬率从 $53 \pm 5\%$ 增加至 $78 \pm 3\%$;溶血素和溶血空斑值分别从 147 ± 47 和 0.05 ± 0.1 增加为 361 ± 62 和 0.18 ± 0.01 ;腹腔巨噬细胞内的 CAMP 含量从 100 ± 8.6 pmol/ml 增加到 152 ± 10.9 , cGMP 含量从 62 ± 12 (pmol/ml) 降低为 39 ± 7 ;提高淋巴细胞转化率,使 3H-TdR 的参入淋巴细胞的量从 178 ± 19 (cpm) 增加为 589 ± 139 ;使迟发性超敏反应从 0.54 ± 0.15 (mm) 增加力 0.82 ± 0.12 。表明该品的水溶性成分对小鼠的体液及细胞免疫均有增强作用。2. 对人淋巴细胞 E 花结形成和酸性 α -醋酸萘酚酶酯酶 (ANAE) 活性的影响 :正常人外周血淋巴细胞与药物在体外 37°C 共温 1 小时后测定活性 E (Ea) 和总 E (Et) 花结率。花结涂片作 ANAE 染色。结果表明,阳性对照药猪胸腺素 F5 (500ug/ml)、左旋咪唑 (10ug/ml) 和黄芪低浓度 (5mg/ml) 时,补肾药列当低浓度 (5mg/ml) 时均能增加 Ea 花结率,但对 Et 花结率无影响。而列当高浓度 (50mg/ml) 时均可降低 Et 花结率。实验中未见猪胸腺素 F5 和左旋咪唑能增高 ANAE+ 淋巴细胞百分率,但列当在高浓度或低浓度时可降低 ANAE+ 淋巴细胞百分率。可以看出补肾药列当在一定浓度下能促进 Ea 花结形成,E 花结试验是测定人 T 细胞数量的常用方法,一定程度上可反映机体的细胞免疫功能。

[0054] 白芨收敛止血,消肿生肌。用于咳血吐血,外伤出血,疮疡肿毒,皮肤皲裂;肺结核咳血,溃疡病出血。1. 止血作用:白芨能增强血小板第三因子活性,显著缩短凝血时间及凝血酶原形成时间,抑制纤维蛋白溶酶活性,对局部出血有止血作用;动物实验表明,白芨水浸出物对实质性器官(肝、脾)、肌肉血管出血等外用止血效果颇好。2. 保护胃粘膜:1% 白芨煎剂灌胃,对盐酸引起的大鼠胃粘膜损伤有保护作用;对麻醉犬实验性胃、十二指肠穿孔具有治疗作用。3. 抗菌、抗真菌作用:白芨乙醇浸液对金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、人型结核杆菌有抑制作用;水浸剂对奥杜盎小孢子菌有抑制作用;白芨所含有的 3 个联苯类和 2 个双氢菲类化合物对金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、白色念珠菌 ATCC1057 及发癣菌 QM248 有抑制作用。

[0055] 黄柏清热燥湿,泻火除蒸,解毒疗疮。用于湿热泻痢,黄疸,带下,热淋,脚气,痿痹,骨蒸劳热,盗汗,遗精,疮疡肿毒,湿疹瘙痒。盐黄柏滋阴降火。用于阴虚火旺,盗汗骨蒸。《中国药典》载黄柏清热燥湿之力,与黄芩、黄连相似,但以除下焦之湿热为佳。

[0056] 黄芪以补虚为主,能补气固表,利尿托毒,排脓,敛疮生肌。用于气血不足、疮疡内陷、脓成不溃或久溃不敛者。黄芪具有很好的托毒生肌的功能,即久不愈合的脓肿化脓生肌。现代医学研究表明,黄芪内含而多种抗菌有效成分,而且能增强机体的免疫功能,因此还能用于预防某些传染病的发生。《本草逢原》载:“黄芪能补五脏诸虚,治脉弦自汗,泻阴火,去肺热,无汗则发,有汗则止。”是增进抵抗力和防御疾病的良药。

[0057] 石榴皮有涩肠止泻,止血,驱虫的功效。《药性论》载其:“治筋骨风,腰脚不遂,步行挛急疼痛。主涩肠,止赤白下痢。取汁止目泪下,治漏精。”《本草拾遗》载其:“主蛔虫。煎服。”《滇南本草》载其:“治日久水泻,同炒砂糖煨服,又治痢脓血,大肠下血。”“同马兜铃煎治小儿疳虫。”体外实验表明:石榴皮对大肠杆菌、宋内痢疾杆菌、变形杆菌、伤寒杆菌、副伤寒杆菌、绿脓杆菌、霍乱弧菌等 7 种革兰阴性肠内致病菌皆有抑制作用。在试管内,石榴皮煎剂对 4 种痢疾杆菌皆有抗菌作用,但程度上有所差异,以对志贺痢疾杆菌作用最强(1:320),对施氏、弗氏痢疾杆菌次之(1:80),而对宋内痢疾杆菌作用较差(1:20)。平板法的抗菌效果低于试管法。其抗菌作用机制与其所含多量鞣酸有关。

[0058] 本发明实施例：

[0059] 本发明蜜炼丸剂的制作过程为：取白芨 1000g，石榴皮 1000g，黄芪 1000g，白芍 1000g，山药 1000g，木香 1000g，列当 1000g，白术 1000g，茯苓 1000g，防风 1000g，山茱萸 1000g，五味子 1000g，黄连 1000g，陈皮 1000g。把药材加水浸泡 30 分钟至 1 小时，加热煮沸 30 分钟，过滤，滤液备用；滤渣加水，第二次加热，煮沸 30 分钟，再过滤，滤液备用；滤渣再加水，第三次加热煮沸 30 分钟，过滤；将三次滤液合在一起，加热浓缩至糊状，放入烘箱，控制在 75℃，烘干后冷却成粉末状与蜂蜜适量混和在一起搓成细条；以每 5g 为一丸腊封包装。

[0060] 本发明伴湿热盛，痢疾不止时胶囊剂的制作过程为：加白头翁 1000g，败酱草 1000g，黄柏 1000g，白芨 1000g，石榴皮 1000g，黄芪 1000g，白芍 1000g，山药 1000g，木香 1000g，列当 1000g，白术 1000g，茯苓 1000g，防风 1000g，山茱萸 1000g，五味子 1000g，黄连 1000g，陈皮 1000g 加 60-90% 乙醇浸泡 0.5-1.5 小时，提取两次，每次 1-2 小时，合并提取液，滤过，浓缩，80-160 目滤过，6000-10000 转 / 分钟离心后的上清液，经截流分子量为 5000-10000 的超滤柱超滤，超滤液减压浓缩相对密度为 1.35 (80℃) 的浸膏，浓缩至浸膏状，成为组分 1，药渣加入 5-10 倍量的水浸泡 1-2 小时，提取 2 次；加热提取 1-2 小时，提取活性成份，将 2 次提取液合并静置成浸膏状，作为组分 2。将上述两种浸膏浓缩干燥成干膏，混合粉碎，灌装胶囊。

[0061] 本发明伴食滞肠胃，腹痛、腹胀，泻后痛减者时胶囊剂制备方法为：取厚朴 1000g，枳壳 1000g，葛根 1000g，焦三仙各 1000g，白芨 1000g，石榴皮 1000g，黄芪 1000g，白芍 1000g，山药 1000g，木香 1000g，列当 1000g，白术 1000g，茯苓 1000g，防风 1000g，山茱萸 1000g，五味子 1000g，黄连 1000g，陈皮 1000g，先将药材放入 10 倍量乙醇中，加热回流提取 2 次，每次 45 分钟，提取活性成份，将 2 次提取液合并静置。再将药渣加 10 倍量水，加热回流提取 3 次，每次 1 小时，将 3 次提取液合并；合并上述两种提取液，减压回收乙醇并浓缩至药液浓度为 0.5g 生药 / mL，抽滤后，滤液的相对密度约为 1.06 (20℃)；上述滤液经体积为 10L 的大孔吸附树脂柱，先用 10 倍树脂柱体积的去离子水或蒸馏水洗脱，再用 5 倍树脂柱体积的 95% 乙醇洗脱，收集乙醇洗脱液，去除溶剂，得到原料药；装入胶囊制为胶囊剂，每粒胶囊装 0.3g。可以每 12 粒为一版。

[0062] 本发明当症见症见肝脾不和，痰湿寒盛时栓剂制备步骤：取鸡内金 1000g，肉豆蔻 1000g，补骨脂 1000g，白芨 1000g，石榴皮 1000g，黄芪 1000g，白芍 1000g，山药 1000g，木香 1000g，列当 1000g，白术 1000g，茯苓 1000g，防风 1000g，山茱萸 1000g，五味子 1000g，黄连 1000g，陈皮 1000g，将所述中药制剂的原料药材加水浸泡 30 分钟至 1 小时，加热煮沸 30 ~ 40 分钟，过滤，滤液备用；滤渣加水第二次加热，煮沸 30 ~ 40 分钟，过滤，滤液备用；滤渣再加水，第三次加热煮沸 30 ~ 40 分钟，过滤；将三次滤液合在一起，加热浓缩至糊状药液，溶解于基质中，混合成粘稠的液体，灌注在塑料定型管内，冷却定型制成类弹头状栓剂。先将将基质 50℃ ~ 60℃ 加热融化，加入采用权利要求 9 所述的制备方法制备的药液，水浴搅拌均匀，混合成粘稠的液体，灌注在塑料定型管内，冷却定型制成类弹头状栓剂；所述基质选自：半合成脂肪酸甘油酯、泊洛沙姆、聚乙二醇、羊毛脂中的一种或多种。

[0063] 药理药效学实验：

[0064] 1、急性毒性试验

[0065] 应用小鼠进行急性毒性实验表明：小鼠口服灌胃本发明的中药制剂胶囊剂，在

488.8g 生药/kg 剂量下,给药后小鼠出现轻微活动减少,1 小时左右恢复正常,给药后连续观察 7 天,无一动物死亡,其全身状况、饮食、摄水、小便和体重增长均正常,实验结果表明:小鼠口服灌胃本发明的中药制剂胶囊剂的最大给药量为 488.8g 生药/kg/d(LD₅₀ > 488.8g 生药/kg)。本发明的中药制剂每日临床用药总量为 0.1g 生药/kg/d;按体重计,小鼠灌胃本发明的中药制剂的耐受量为临床病人的 4888 倍。提示该药急性毒性低,临床用药安全。

[0066] 2、长期毒性试验

[0067] 选用 SD 大鼠,给予不同浓度(18.0、6.0、2.0g 生药/kg)的本发明的中药制剂丸剂,每天灌胃一次,连续 90 天,末次给药后 24 小时各组活杀 1/2 动物(雌雄各半),其余 1/2 动物继续观察 2 周后活杀。试验期间观察动物的外观、一般行为、摄食量、体重变化,给药后 90 天和停药 2 周进行血液学(RBC、HB、网织红细胞、PLT、CT、WBC 及分类)和血液生化(AST、ALT、ALP、Glu、BUN、Crea、TP、T. BIL、ALB、CHOL)、尿液生化、脏器系数、病理组织学等指标检查。试验结果表明:本发明的中药制剂在高、中、低剂量组动物一般状态良好,外观体征、行为活动、进食量和体重增长均无异常变化;三个剂量组及对照组血液学检查、血液生化学、尿液生化检查均在正常范围,组间无显著差异;各组主要脏器组织病理学检查未见明显异常。上述指标停药 2 周后也未见改变。本试验用药剂量分别为临床用药剂量的 180、60、20 倍,根据试验结果本发明的中药制剂在高、中、低三个剂量(18.0、6.0、2.0g 生药/kg)连续 90 天给药对大鼠无明显影响,无明确的毒性靶器官和敏感指标,恢复期观察也未见延迟性毒性反应,提示本发明的中药制剂临床应用的剂量安全性较高。

[0068] 3、选用 SD 大鼠,给予不同浓度(18.0、6.0、2.0g 生药/kg)的本发明的中药制剂(丸剂,胶囊剂,以及栓剂),每天灌胃一次,连续 90 天,末次给药后 24 小时各组活杀 1/2 动物(雌雄各半),其余 1/2 动物继续观察 2 周后活杀。试验期间观察动物的外观、一般行为、摄食量、体重变化,给药后 90 天和停药 2 周进行血液学(RBC、HB、网织红细胞、PLT、CT、WBC 及分类)和血液生化(AST、ALT、ALP、Glu、BUN、Crea、TP、T. BIL、ALB、CHOL)、尿液生化、脏器系数、病理组织学等指标检查。试验结果表明:本发明的中药制剂在高、中、低剂量组动物一般状态良好,外观体征、行为活动、进食量和体重增长均无异常变化;三个剂量组及对照组血液学检查、血液生化学、尿液生化检查均在正常范围,组间无显著差异;各组主要脏器组织病理学检查未见明显异常。上述指标停药 2 周后也未见改变。本试验用药剂量分别为临床用药剂量的 180、60、20 倍,根据试验结果本发明的中药制剂在高、中、低三个剂量(18.0、6.0、2.0g 生药/kg)连续 90 天给药对大鼠无明显影响,无明确的毒性靶器官和敏感指标,恢复期观察也未见延迟性毒性反应,提示本发明的中药制剂临床应用的剂量安全性较高。

[0069] 4、动物局部刺激试验:

[0070] 本发明灌肠剂的豚鼠皮肤过敏试验和灌肠剂大鼠直肠用药刺激性试验。结果表明:皮肤过敏试验,高剂量组 0.8g(药粉)/g、低剂量组 0.1g(药粉)/g,分别相当于拟临床人用量 [0.04g(药粉)/kg] 的 20 倍、2.5 倍,经皮肤给药,均未见动物产生变态反应;直肠用药刺激性试验高剂量组 5.0g(药粉)/kg,低剂量组 3.2g(药粉)/kg,分别相当于拟临床人用量的 125、80 倍,在规定的时间内观察直肠粘膜均无充血、水肿等现象,病理组织学检查与空白对照组比较无明显差异,未见出现明显的刺激性反应,每组留存的部分动物其全身状况,体重、呼吸、循环、中枢神经系统及四肢活动等,均无明显异常反应。

[0071] 药效学实验

[0072] 一、本发明中药制剂的胶囊剂对正常小鼠小肠运动的影响

[0073] 1 试验材料

[0074] 1.1 试验动物：由中国医学科学院放射医学研究所购入 ICR 小鼠 50 只，雌雄各半，体重 18 ~ 20g，动物许可证号：SCXK 胶 2005-0001。

[0075] 1.2 试验药物：

[0076] 1.2.1 本发明中药制剂的蜜丸剂。将本发明中药制剂的胶囊剂用蒸馏水配制成 0.467、0.233、0.117g 生药 /ml 混悬液待用。

[0077] 1.2.2 硫酸阿托品注射液（河南省新乡市常乐制药厂，H41020226），使用前用生理盐水稀释成 0.01mg/ml 溶液。

[0078] 1.2.3 活性炭；阿拉伯胶（制成含 10%阿拉伯树胶，5%活性炭的炭末蒸馏水混悬液）。

[0079] 1.3 试验设备：T-500 电子天平（常熟双杰测试仪器厂，编号：256），PL203 精密电子天平。

[0080] 2 试验方法

[0081] 选用 18 ~ 20g 体重小鼠，按体重随机分层的方法分为 5 组，即空白对照组、阳性药（阿托品）组、本发明中药制剂的胶囊剂高、中、低剂量组。每组 10 只，雌雄各半。空白对照组和阿托品组灌胃蒸馏水 30ml/kg，高、中、低剂量组分别灌胃本发明中药制剂的胶囊剂混悬液 14、7、3.5g 生药 /kg，1 次 /d。灌胃 7 天后，于实验前一天傍晚禁食不禁水 18h，于第 8 天末次给药 1h（阿托品稀释液 0.1mg/kg5min）后，各组灌胃炭末混悬液 0.2ml/只。20min 后处死动物，打开腹腔分离肠系膜，剪取前端至幽门，后端至回盲部的肠管，置于托盘上。轻轻将小肠摆成直线，测量肠管长度作为“小肠总长度”。从幽门至墨汁前沿的距离作为“墨汁在肠内推进的距离”。公式计算墨汁推进率：墨汁推进率 =（墨汁在肠内推进距离 / 小肠全长）× 100%。

[0082] 3 试验结果

[0083] 与对照组比较，阳性药阿托品组炭末前沿推进率明显减少（ $P < 0.05$ ），本发明中药制剂的胶囊剂 3.5g 生药 /kg 组有一定的使炭末前沿推进率明显减少作用，但随剂量增高，则使炭末前沿推进率加大，并与剂量相关的呈高于对照组的趋势，但无统计学意义。见表 1

[0084] 表 1 本发明中药制剂的蜜丸剂对小鼠小肠运动的影响

[0085]

组别	例数	前沿推进率 %
----	----	---------

[0086]

正常对照组	10	44.78±9.45
模型对照组	10	52.45±8.72
阿托品组	10	53.41±14.26**
本发明胶囊剂3.5g生药/kg	10	57.45±16.32
本发明胶囊剂7g生药/kg	10	77.81±17.36
本发明胶囊剂14g生药/kg	10	81.51±15.45

[0087] 注：与正常对照组比较：**P<0.01。

[0088] 4 试验结论

[0089] 与正常对照组比较,本发明中药制剂的蜜丸剂3.5g生药/kg有一定抑制正常小鼠小肠运动作用;7-14g生药/kg灌胃给药,随剂量增加而表现有促进正常小鼠小肠炭末推进的趋势,但均无明显的统计学意义。

[0090] 二、本发明中药制剂的蜜丸剂对运动机能亢进小鼠小肠运动的影响

[0091] 1、新斯的明注射液(上海信宜金朱药业有限公司生产,批号060204),使用前用生理盐水稀释成0.01mg/ml稀释液。

[0092] 2、小鼠按体重随机分层的方法分为5组,即空白对照组、模型组对照、阳性药(阿托品)组、本发明中药制剂的蜜丸剂高、中、低剂量组。每组10只,雌雄各半。空白对照组、模型对照组和阿托品组灌胃蒸馏水30ml/kg,高、中、低剂量组分别灌胃本发明中药制剂的蜜丸剂混悬液14、7、3.5g生药/kg,1次/d。灌胃7天后,于实验前一天傍晚禁食不禁水18h,于第8天末次给药1h后,除空白对照组外,其余各组均sc新斯的明溶液0.1mg/10ml/kg(阿托品稀释液0.1mg/10ml/kg),5min后各组灌胃炭末混悬液0.2ml/只。20min后处死动物,打开腹腔分离肠系膜,剪取小肠前端至幽门,后端至回盲部的肠管,置于托盘上。轻轻将小肠摆成直线,测量肠管长度作为“小肠总长度”。从幽门至墨汁前沿的距离作为“墨汁在肠内推进的距离”。用公式计算墨汁推进率为:墨汁推进率=(墨汁在肠内推进距离/小肠全长)×100%

[0093] 3、试验结果

[0094] 与空白对照组比较,模型对照组小肠推进明显亢进,说明新斯的明致小鼠小肠推进亢进模型复制成功。与模型对照组比较,阿托品组与低剂量组能够明显抑制肠运动功能亢进小鼠的炭末前沿推进率(分别p<0.01和p<0.05);高剂量组有促进小肠推进的趋势,但无统计学意义。见表2。

[0095] 表2 本发明中药制剂的蜜丸剂对小鼠小肠推进亢进小鼠小肠运动的影响

[0096]

组别	例数	前沿推进率%
正常对照组	10	45.78±7.36
模型对照组	10	41.45±5.716△
阿托品组	10	52.41±12.22***

[0097]

本发明蜜丸剂3.5g 生药/kg	10	55.45±14.91**
本发明蜜丸剂7g生 药/kg	10	59.11±15.29
本发明蜜丸剂14g 生药/kg	10	64.39±12.32

[0098] 注：与正常对照组比较： $\Delta P < 0.05$ ，与模型对照组比较： $**P < 0.01$ ， $***P < 0.001$ 。

[0099] 试验结论：本发明中药制剂的蜜丸剂 3.5g/kg 对肠运动功能亢进小鼠小肠运动有明显抑制作用，随剂量增加，表现出促进肠运动作用的趋势。本试验从对在体和离体肠道功能影响、止泄、抑菌、抗炎抗免疫等方面研究了本发明中药制剂的蜜丸剂治疗肠炎、痢疾的药理作用机理，试验结果表明，本发明中药制剂的蜜丸剂虽不是通过直接抑制小肠推进达到止泄作用，但其能促进肠道消化、吸收，并有一定抑菌作用，且表现出较强的抗炎抗免疫作用。

[0100] 三、本发明的中药灌肠剂的疗效由下面的药效学试验与临床预试证明：

[0101] 对蓖麻油所致小鼠泄泻模型的影响

[0102] 取 ICR 小鼠 40 只，雌雄各半，随机分成模型对照组、思密达组、本发明（灌肠剂）高剂量组、低剂量组。按组分别灌胃给予相应药物 0.2ml/10gB. W.，模型组给予等体积生理盐水，每日一次，连续三天。末次给药 40 分钟后，每只动物灌胃给予 0.2ml 蓖麻油。然后将小鼠放入正下方放有滤纸的单元隔离笼内，每格一只。观察指标：湿粪计数；每单元格正下方铺一 10cm×10cm 面积的滤纸作湿粪计数。以湿粪粒数反应泄泻程度，前 1～6 小时每小时更换滤纸一次，7～24 小时换纸一次，记录 24 小时内各只动物的累积湿粪总数，与模型对照组比较，用 SPSS 软件进行组间 t 检验。结果见表三。

[0103] 表三对蓖麻油所致泄泻的止泻作用 (X±SD)

[0104]

组别	动物数(只)	给药剂量 (g/kg)	24h稀便粒数
模型对照组	10	-	4.9 ± 3.67
思密达组	10	0.37	1.71 ± 1.43 **
本发明高剂量	10	0.66	1.32 ± 1.08 ***
本发明低剂量	10	0.33	1.78 ± 1.27 ***

[0105] 注：与模型对照组比较， $**P < 0.01$ ， $***P < 0.001$

[0106] 从表三可见，本发明灌肠剂能显著抑制蓖麻油所致小鼠泄泻。

[0107] 临床试验：

[0108] 1 临床资料

[0109] 本组病人来源于我院门诊及住院病人，均排除慢性菌痢，阿米巴肠炎，局限性肠炎，肠结核等疾患，共 60 例。其中男 32 例，女 28 例；年龄最小 18 岁，最大 65 岁，平均年龄 37.5 岁；18～30 岁 12 例，31～40 岁 29 例，40 岁以上 19 例；病程最短者 4 个月，

最长者 10 余年。

[0110] 诊断按《中药新药治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎的临床研究指导原则》制定。临床主症：慢性腹泻，粘液脓血便，腹痛，呈慢性反复发作或持续性，伴有不同程度的全身症状，便常规肉眼见粘液血便，显微镜检查见红细胞，脓细胞，并同时查结肠镜或 X 线钡剂灌肠检查。

[0111] 2 治疗方法

[0112] 基本方：白芨 10g，石榴皮 12g，黄芪 10g，白芍 15g，山药 14g，木香 13g，列当 12g，白术 14g，茯苓 14g，防风 15g，山茱萸 13g，五味子 13g，黄连 12g，陈皮 14g。伴湿热盛，痢疾不止加白头翁 14g，败酱草 13g，黄柏 11g。伴食滞肠胃，腹痛、腹胀，泻后痛减者加厚朴 14g，枳壳 15g，葛根 13g，焦三仙各 10g。症见肝脾不和，痰湿寒盛加鸡内金 13g，肉豆蔻 11g，补骨脂 10g。另有病程较长，病情较顽固者，配合中药保留灌肠，将上述药方水煎浓缩至 100ml 保留灌肠，日 1 次。或用锡类散 3g 保留灌肠。

[0113] 3 治疗结果

[0114] 3. 1 疗效判定标准

[0115] 痊愈：临床症状及体征全部消失，便常规 3 次正常，结肠镜复查肠粘膜恢复正常，停药后 6 个月无复发。显效：临床症状基本消失，便常规检查，粘液微量，无血细胞，结肠镜检查肠粘膜轻度炎症反应及部分假息肉形成。有效：临床症状部分消失，结肠镜检查肠粘膜病变有所好转。无效：症状基本无改善或稍好转，或中断治疗。

[0116] 3. 2 治疗结果

[0117] 60 例病人中，痊愈 38 例，占 63%；显效 11 例，占 18.3%；有效 9 例，占 15%；无效 2 例，占 3.3%，总有效率 96.6%。

[0118] 4 讨论

[0119] 溃疡性结肠炎是一种病因不明的直肠和结肠炎性疾病，可能与感染、遗传、免疫和精神因素相关，是免疫炎性疾病，属中医“肠疝”、“肠风”、“泄泻”等病范畴。主要为情志不遂，饮食不节，过食生冷，嗜食甘膩致脾胃受损，水湿内生，郁而化热，蕴结大肠，腑气不畅，气血凝滞而成。《景岳全书·泄泻》：“泄泻之本，无不由脾胃，……若饮食不节，起居不时，以致脾胃受伤，则水反为湿，谷反为滞，精华之气，不能输化，乃致合污下降而泻痢作矣”。根治本病，胃肠之腑以通为补，“留者攻之”。只有先攻除稽留胃肠之邪，推陈致新，才有邪去正复的可能，万不可有虚单用温补，不敢攻下，然而专攻伏留积结，咨用下法必损中气，有犯虚之戒。

[0120] 具体实施例：

[0121] 实施例 1：李某，男，35 岁。诊诉腹痛、五更泻，受凉泄泻，反复发作 5 年左右，多因受凉或饮食生冷而加重，曾多次静滴、口服抗生素未见明显好转（具体用药情况不详），刻下症见左下腹隐痛，大便溏薄，带白色粘液，偶有大便带血，每日 2～3 次，黎明则泄，常伴腰酸，腹胀，肠鸣，纳差，神疲乏力，面色晦暗，形瘦体弱，舌淡黯红，苔白，脉沉细弦。乙状结肠镜检查：肠道 20～25cm 处大量粘液，21cm 处见一针头大出血点，周围粘膜明显充血水肿。18cm 处见芝麻大出血点。18cm～20cm 处粘膜充血肿胀，呈花斑样改变，粘液涂片未见异常。大便培养无细菌生长。用以下药物治疗：白芨 10g，石榴皮 12g，黄芪 10g，白芍 15g，山药 14g，木香 13g，列当 12g，白术 14g，茯苓 14g，防风 15g，山茱萸 13g，

五味子 13g, 黄连 12g, 陈皮 14g。以中药汤剂服用, 连服两个疗程起效, 腹痛止, 便血止, 开始食欲正常, 连服三个月痊愈, 随访无复发。

[0122] 实施例 2: 甘某, 女, 31 岁。症状: 脐周腹痛则欲解大便, 便后痛减, 每日如此者三, 大便不成形, 夹黏冻及不消化食物, 肠鸣, 纳呆, 舌淡红, 苔薄黄腻, 脉细弦。前投苓桂术甘汤初有效, 但停药又起, 大便质烂, 每日 1~2 次, 肝区胀痛, 暖气, 舌红, 苔薄黄, 脉细弦。辨证: 肠鸣大便烂, 以强脾胃而抑肝, 理顺肝脾(胃) 关系。方用: 白芨 12g, 石榴皮 14g, 黄芪 15g, 白芍 15g, 山药 14g, 木香 13g, 列当 12g, 白术 14g, 茯苓 14g, 防风 15g, 山茱萸 13g, 五味子 13g, 黄连 12g, 陈皮 14g, 厚朴 14g, 枳壳 15g, 葛根 13g, 焦三仙各 10g。连服两个疗程。服药第 3 剂后, 大便 1 日 1 次, 成形, 黏液减少, 无不消化物, 无腹痛, 无肠鸣, 再予 7 剂以资巩固。三个月回访无复发。