

(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



(10) 国际公布号

WO 2020/051973 A1

(43) 国际公布日

2020 年 3 月 19 日 (19.03.2020)

(51) 国际专利分类号:

A61K 33/26 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/110877

(22) 国际申请日: 2018 年 10 月 18 日 (18.10.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201811048203.2 2018年9月10日 (10.09.2018) CN

(71) 申请人: 东南大学 (SOUTHEAST UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国江苏省南京市玄武区四牌楼二号, Jiangsu 210096 (CN)。

(72) 发明人: 周东蕊 (ZHOU, Dongrui); 中国江苏省南京市鼓楼区丁家桥89号, Jiangsu 210009 (CN)。

(74) 代理人: 南京经纬专利商标代理有限公司 (NANJING JINGWEI PATENT & TRADEMARK AGENCY CO., LTD); 中国江苏省南京市鼓楼区中山路179号12楼B座, Jiangsu 210005 (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

(54) Title: APPLICATION OF TERRA FLAVA USTA IN PREPARATION OF MEDICAMENTS FOR PREVENTING AND TREATING ALLERGIC DISEASES, MENTAL DISEASES, METABOLIC DISEASES, AND ENDOCRINE DISORDERS

(54) 发明名称: 伏龙肝在制备防治过敏性疾病、精神类疾病、代谢类疾病和内分泌紊乱疾病药物中的应用

(57) Abstract: Application of terra flava usta in preparation of medicaments for preventing and/or treating allergic diseases, mental diseases, metabolic diseases, and endocrine disorder-related diseases; and application of the terra flava usta in preparation of medicaments for improving the body immunity, improving the diversity of intestinal microorganisms, and promoting the growth of various probiotics.

(57) 摘要: 伏龙肝在制备预防和/或治疗过敏性疾病、精神类疾病、代谢类疾病和内分泌紊乱相关疾病药物中的用途; 伏龙肝在制提高机体免疫力、提高倡导微生物的多样性与促进多种益生菌生长的药物中的用途。



WO 2020/051973 A1

伏龙肝在制备防治过敏性疾病、精神类疾病、代谢类疾病和内分泌紊乱疾病药物中的应用

技术领域

本发明涉及伏龙肝的新用途，具体涉及伏龙肝在制备防治过敏性疾病、精神类疾病、代谢类疾病和内分泌紊乱疾病药物中的应用。

背景技术

过敏性疾病从新生儿到老年人的各个年龄阶段都可能发生。过敏性疾病主要类型有皮肤过敏反应、呼吸道过敏反应、消化道过敏反应及过敏性休克等，常见疾病有如下几种：过敏性皮炎，过敏性鼻炎，过敏性哮喘，过敏性紫癜，过敏性休克，过敏性肠病等。其中过敏性皮炎包括药疹、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、皮肤划痕症、食物过敏与环境因素引起过敏。过敏性肠病主要是指过敏性结肠炎、溃疡性结肠炎和克罗恩病。

近年来，过敏性疾病的发病率逐年升高，比如婴儿湿疹发病率天津市大港区妇幼保健院2007年对新生儿的调查显示发病率为75.6%；2013年重庆市一家医院的调查研究结果为64.8%；2011年北京市门诊调查发现42日龄儿童湿疹发病率已达57.3%。目前全球约有3亿哮喘患者，其中每年约有一千五百万人因为该病而丧失劳动能力，中国目前已有2000万的哮喘患者。我国大城市居民过敏性鼻炎的发病率已经上升到了10-19%。其他过敏性疾病（如过敏性皮炎、食品过敏等）的发病率也逐年升高。因此，给社会带来了沉重的经济负担和造成巨大的经济损失，已经成为严重的公共卫生问题。

过敏性疾病的治疗主要采用抗组胺类药物和激素类药物，抗组胺类药物如扑尔敏、息斯敏、敏克、开瑞坦等。抗组胺药物都有副作用，长期使用会使人嗜睡、疲倦、脑力迟钝。激素类药物，如主要有肾上腺皮质激素，如强的松、地塞米松以及环磷酰胺、硫唑嘌呤等，常用激素会严重损伤肝脏、肾脏等内部器官，还会影响儿童的生长发育。

此外，随着人们生活方式的改变，多种精神类疾病、代谢类疾病与内分泌失调症也逐年增多，对人类的健康具有重要影响。

发明内容

发明目的：本发明的目的是通过大量实验筛选，深入研究伏龙肝的功效，开发其新的临床功效。

为解决上述技术问题，本发明采用的技术方案是：

伏龙肝在制备预防和/或治疗过敏性疾病、精神类疾病、代谢类疾病和内分泌紊乱相关疾病药物中的应用。

所述的过敏性疾病包括过敏性皮炎、过敏性鼻炎、过敏性哮喘、过敏性紫癜、过敏性休克、过敏性肠病等。

所述的过敏性皮炎包括药疹、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、皮肤划痕症、食物过敏与环境因素引起过敏皮炎；过敏性肠病包括过敏性结肠炎、溃疡性结肠炎和克罗恩病。

所述的精神类疾病包括抑郁症、孤独症或老年痴呆疾病。

所述的代谢类疾病包括血压高、糖尿病或肥胖症。

所述的内分泌紊乱相关疾病包括青春痘、女性月经不调症、睡眠障碍、大便干燥和便秘。

伏龙肝在制备提高机体免疫力、提高肠道微生物的多样性与促进多种益生菌生长的药物中的应用。

本发明可将伏龙肝与药学上可接受的载体制备成口服制剂或外用制剂。所述的药物可以口服的固体或流体形式，也可以制成外用涂抹膏状制剂或散剂。

本发明提供的伏龙肝可增加益生菌的种类与数量，尤其是增加放线菌门细菌的种类和数量。

本发明提供的伏龙肝可降低抗生素对于肠道微生态的影响，促进肠道微生态用过抗生素后尽快恢复平衡。

作为本发明的一种改进，本发明提供的伏龙肝可以单独服用，也可以与任意食品和药食同源食品，以及无对抗作用的中药或西药混合在一起服用。

本发明较现有技术相比，具有的有益效果如下：

1) 本发明提供的伏龙肝含有的氧化物和多种无机离子，具有调节肠道微生态结构与组成作用；所含有的氧化物和无机离子对肠道微生态中多种益生菌起着营养作用。

2) 本发明提供的伏龙肝通过调节肠道微生态，有进一步刺激多种免疫细胞发育的作用；伏龙肝含有的多种氧化物和离子作为多种益生菌的必需营养物，支持益生菌的生长，益生菌可以进一步刺激免疫细胞的发育，进一步维持免疫平衡，达到预防与治疗过敏性疾病的作用。

3) 本发明营养的多种益生菌通过刺激免疫细胞的发育，产生免疫因子，这些免疫因子进一步调节儿童大脑和神经的发育，因此具有调节神经发育的功能。

4) 本发明营养的多种益生菌代谢产物，可以调节人体内分泌活动，达到预防与治疗内分泌

泌紊乱引起的多种疾病。

具体实施方式

下面对本发明的较佳实施例进行详细阐述，以使本发明的优点和特征能更易于被本领域技术人员理解，从而对本发明的保护范围做出更为清楚明确的界定。

实施例 1：

治疗孤独症

(1) 制剂制备：伏龙肝粉碎，高压灭菌备用。辅料为优质干玉米粉与麸皮，伏龙肝粉：玉米粉：麸皮为 2：1：1（质量比），制成胶囊，每个胶囊中含药 0.5-0.55 克，制好后备用。

(2) 孤独症研究对象：招募孤独症患儿 50 例作为研究被试，患者通过美国精神障碍诊断和统计手册（DSM-IV）儿童孤独症的诊断标准来确诊，年龄小于 3.5 岁，其中男孩 36 例，女孩 14 例。在这些被试中，轻度自闭症患儿 16 例，中度自闭症患儿 18 例，重度自闭症患儿 16 例。实验对象随机分为两组，治疗组和对照组，每组 25 人，轻度患者 8 例、中度患者 9 例，重度患者 8 例。

(3) 治疗方法：治疗组口服伏龙肝胶囊，每天 3 次，每次 2 粒，与食物混合一起服用。用药 3 个月后进行治疗效果评测。对照组服用淀粉安慰剂。用药期间，患者正常参加康复治疗 and 正常饮食。同时采用高通量测序仪检测肠道微生物治疗前后的变化。

(4) 治疗效果评价：治疗前后采用 CARS 量表、ABC 量表、Gesell 发育量表（社会适应 DQ、个人社交 DQ、语言 DQ），采用问卷形式对孤独症儿童的各项进行评测。采集的数据采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。

(5) 结果：结果显示治疗组治疗前后 CARS 量表、ABC 量表数值差异显著（ $P < 0.05$ ），而对照组治疗前后评分无明显变化。治疗后治疗组与对照组比较，CARS、ABC 量表评分均明显降低，差异显著（ $P < 0.05$ ），结果见表 1。治疗后治疗组患儿社会适应 DQ、语言 DQ、个人社交 DQ 值与对照组比较均明显升高，差异显著（ $P < 0.05$ ）。结果见表 1 和表 2。

(6) 肠道微生物变化：采用高通量测序仪测序分析 16s rRNA，结果显示治疗组肠道微生物的多样性显著增加（ $P < 0.01$ ），随机森林（Random Forests）分析显示（表 3），放线菌门细菌种类与数量显著增加（ $P < 0.01$ ）。

表 1 CARS 量表、ABC 量表评分比较（分， $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	CARS 评分	ABC 评分
----	----	---------	--------

		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	48.01±7.88	46.35±8.64	80.19±12.47	79.59±10.18
治疗组	25	47.98±8.59	30.77±8.05	80.88±12.18	60.19±11.46
P 值		0.990	<0.001	0.844	<0.001

表 2 Gesell 发育量表评分 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	社会适应 DQ		语言 DQ		个人社交 DQ	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	38.87±8.56	38.32±9.16	31.46±7.23	30.69±7.63	29.83±9.21	29.59±9.29
治疗组	25	37.24±8.98	47.13±9.42	32.39±8.21	41.01±8.19	28.19±8.91	38.98±8.78
P 值		0.514	0.002	0.673	<0.001	0.525	<0.001

表 3. 随机森林分析治疗组肠道细菌含量显著增加的类型

ID	细菌类型	重要分值 (Importance Score)	细菌含量 (mean ± SD)	
			处理组	对照组
1	p_Actinobacteria; c_Actinobacteria; o_Corynebacteriales; f_Corynebacteriaceae; g_Corynebacterium 1; s_Corynebacterium stationis	0.0052922	0.4502±0.1616	0±0
2	p_Actinobacteria; c_Actinobacteria; o_Micrococcales; f_Brevibacteriaceae; g_Brevibacterium	0.007985	0.7145±0.0123	0±0
3	p_Actinobacteria; c_Actinobacteria; o_Corynebacteriales; f_Corynebacteriaceae; g_Corynebacterium 1; s_Corynebacterium marinum DSM 44953	0.008883	0.1456±0.102	0±0
4	d_Bacteria; p_Actinobacteria; c_Actinobacteria; o_Corynebacteriales; f_Dietziaceae; g_Dietzia	0.009633	0.0310±0.0218	0±0
5	p_Firmicutes; c_Bacilli; o_Bacillales; f_Staphylococcaceae	0.005214	0.0619±0.0369	0±0
6	p_Bacteroidetes; c_Bacteroidia; o_Bacteroidales; f_Prevotellaceae; g_Prevotella	0.007456	0.2710±0.0048	0±0
7	p_Firmicutes; c_Bacilli; o_Lactobacillales; f_Lactobacillaceae; g_Lactobacillus; s_Lactobacillus ruminis	0.002356	0.8979±0.0103	0.0010±0.0008
8	p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_Clostridiaceae; g_Clostridium	0.004987	0.3124±0.0095	0.0101±0.0146
9	p_Firmicutes; c_Clostridia; o_Clostridiales; f_Lachnospiraceae; g_Anaerostipes; s_Anaerostipes caccae	0.005012	0.3254±0.0107	0.0004±0.0011

10	p__Firmicutes;c__Clostridia;o__Clostridiales;f__Lachnospiraceae;g__Lachnospira	0.006236	0.6152±0.1236	0.0002±0.0006
----	--	----------	---------------	---------------

实施例2 伏龙肝治疗过敏性哮喘合并过敏性鼻炎患者的实验研究

(1) 制剂制备：将伏龙肝粉碎，高压灭菌备用。辅料为优质干大麦粉与小麦粉，伏龙肝粉、大麦粉与小麦粉混合比例为伏龙肝粉：大麦粉：小麦粉为 3：1：1（质量比），制成胶囊，每个胶囊中含药 0.5-0.55 克，制好后备用。

(2) 过敏性哮喘合并过敏性鼻炎被试选择：60 例过敏哮喘合并过敏性鼻炎患者随机分成治疗组和对照组。治疗组 30 例，男 16 例，女 14 例，年龄 5~54 岁，平均 28.5 ± 11.5 岁。病程 1~15 年，平均 (7 ± 6.5) 年；对照组 30 例，男 15 例，女 15 例，年龄 5~55 岁，平均 (29.5 ± 12.5) 岁；病程 1~15 年，平均 (7 ± 5.5) 年。两组被试患者性别、年龄、病程无统计学差异。入选病例均符合过敏性哮喘和过敏性鼻炎诊断标准（过敏性哮喘诊断标准：参考中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的《支气管哮喘防治指南(2008)》）。

(3) 治疗方法：治疗组服用伏龙肝胶囊，每天 3 次，用量 4 粒/次，可与食物混合一起服用。用药 3 个月后进行治疗效果评测。对照组服用淀粉安慰剂。同时采用高通量测序仪进行肠道微生物变化的检测。

(4) 治疗效果评价：治疗 3 个月后，观察治疗效果。

①哮喘控制评分标准：哮喘完全控制评分为 25 分，哮喘控制良好评分为 20~24 分，哮喘未控制评分为 <20 分。

②鼻炎症状评分标准：A.参照《过敏性鼻炎处理袖珍参考 2009》中的过敏性鼻炎评分标准评价患者的症状。治疗前后鼻炎症状评分均由同一名经验丰富的医生来完成。

B.RQLQ 评分量表：治疗前后进行评分。

③血清总 IgE 检测：空腹静脉血，试剂盒检测 IgE 含量。

④过敏性鼻炎疗效评价指标：改善率按 $[(\text{治疗前总分} - \text{治疗后总分}) / \text{治疗前总分}] * 100\%$ 计算，其中，显效 $\geq 51\%$ ；有效 $\leq 50\%$ ， $\geq 21\%$ ；无效 $\leq 20\%$ 。

⑤总有效率：有效：哮喘评分为 25 分，同时，过敏性鼻炎疗效评价指标 $\geq 51\%$ ；好转：哮喘评分为 20~24 分，同时过敏性鼻炎疗效评价指标 $\leq 50\%$ ， $\geq 21\%$ ；无效：哮喘 <20 分，同时过敏性鼻炎疗效评价指标 $\leq 20\%$ 。

(5) 结果：采集的数据采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。结果显示，伏龙肝胶囊制剂治疗的有效率达 96.67%，显著高于对照（16.67%），结果见表 4 和表 5。

(6) 肠道微生物的变化：采用高通量测序仪测序分析 16s rRNA，结果显示治疗组肠道

微生物的多样性显著增加（ $P < 0.01$ ），随机森林（Random Forests）分析显示（表 6），放线菌门细菌种类与数量显著增加（ $P < 0.01$ ）。

表 4. 治疗前后两组患者观察指标比较（分， $\bar{X} \pm S$ ）

	组别	例数	哮喘控制评分 (分)	鼻炎症状评分 (分)	RQLQ 评分 (分)	血清总 IgE (IU/ml)
治疗前	治疗组	30	15.46±4.66	5.88±1.69	23.36±4.07	97.07±11.75
	对照组	30	15.74±4.93	6.20±1.25	23.48±4.53	98.82±10.82
治疗后	治疗组	30	25.36±3.98	2.49±1.44	11.18±5.38	51.04±8.97
	对照组	30	16.36±5.63	5.69±1.53	20.40±4.05	91.05±7.78
与对照组 相比	P 值		<0.05	<0.01	<0.01	<0.05
与治疗前 相比	P 值		<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

表 5. 两组患者治疗总效果比较（例）

组别	例数	有效	好转	无效	总有效率
治疗组	30	22	5	3	90%
对照组	30	3	2	25	16.67%
P 值					<0.001

注：经卡方检验：df=1, $X^2=32.411$, $P < 0.001$ 。

表 6. 随机森林分析治疗组肠道细菌含量显著增加的类型

ID	细菌类型	重要分值 (Importance Score)	细菌含量 (mean ± SD)	
1	p_Actinobacteria; c_Actinobacteria; o_Micrococcales; f_Brevibacteriaceae; g_Brevibacterium; s_Brevibacterium epidermidis	0.00697	0.8563±0.0405	0±0

2	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Micrococcaceae; g__Enteractinococcus; s__uncultured bacterium	0.00798	0.45691±0.023	0±0
3	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Micrococcaceae; g__Yaniella; s__uncultured bacterium	0.00601	0.6532±0.1258	0±0
4	p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales	0.00602	0.4510±0.1236	0±0
5	p__Firmicutes; c__Bacilli; o__Lactobacillales; f__Lactobacillaceae; g__Lactobacillus	0.00889	0.1456±0.0780	0±0
6	p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Clostridiaceae	0.00857	0.0258±0.019	0±0
7	p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae	0.00768	0.3561±0.0456	0.0021±0.0015
8	p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Clostridium	0.00658	0.1478±0.0897	0.0007±0.0008

实施例3 伏龙肝治疗湿疹的实验研究

(1) 制剂制备：将伏龙肝粉碎，高压灭菌备用。辅料为优质干玉米粉和黄豆粉，伏龙肝中药粉、玉米粉与黄豆粉混合比例为伏龙肝粉：玉米粉：黄豆粉为 2：1：1（质量比），压片制成片剂，每个片剂重量为 0.5 克，制好后备用。

(2) 成人湿疹被试选择：120 例患者随机分成治疗组和对照组。治疗组 60 例，男 30 例，女 30 例，年龄 16~65 岁，平均(45.3±8.3)岁。病程 1~30 年，平均(15.5±6.8) 年；对照组 60 例，男 30 例，女 20 例，年龄 16~66 岁，平均(45.9±7.9)岁；病程 1~30 年，平均(15.2±8.9) 年。两组被试患者性别、年龄、病程无统计学差异。入选病例均符合湿疹诊断标准。

(3) 治疗方法：治疗组每天口服三次上述伏龙肝片剂，每天 3 次，每次 2 片。对照组采用常规方法处理。用药 6 个月后进行治疗效果评测。

(4) 治疗效果评价：治疗 6 个月后，停药后 9 个月，观察治疗效果。疗效标准 治愈：皮疹全部消退，瘙痒症状消失；显效：皮疹消退 80% 以上，瘙痒症状明显减轻；好转：皮肤消退 50%，瘙痒症状未减轻；无效：皮疹消退不明显，瘙痒症状未减轻或无效。以治愈、显效病例数合计计算有效率。

(5) 结果：结果显示治疗有效率，见表 7。根据统计分析，治疗组和对照组的临床疗效有显著差异（ $P < 0.001$ ）。无不良反应。

(6) 肠道微生物变化：采用高通量测序仪测序分析 16s rRNA，结果显示治疗组肠道微生物的多样性显著增加（ $P < 0.01$ ），随机森林（Random Forests）分析显示（表 8），放线菌门细菌种类与数量显著增加（ $P < 0.01$ ）。

表 7 两组患者治疗总效果比较（例）

组别	N	治愈	显效	好转	无效	有效例数	有效率
治疗组	60	45	10	2	3	55	91.67%
对照组	60	3	7	6	44	10	16.67%
P 值							$P < 0.001$

注：经卡方检验： $df=1$, $X^2=67.972$, $P < 0.001$ 。

表 8 随机森林分析治疗组肠道细菌含量显著增加的类型

ID	细菌类型	重要分值 (Importance Score)	细菌含量 (mean $\pm$ SD)	
1	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Corynebacteriales; f__Corynebacteriaceae; g__Corynebacterium 1; s__Corynebacterium stationis	0.0053	0.1457 $\pm$ 0.0478	0 $\pm$ 0
2	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Corynebacteriales; f__Dietziaceae; g__Dietzia; s__Dietzia timorensis	0.0086	0.0456 $\pm$ 0.006	0 $\pm$ 0
3	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Brevibacteriaceae; g__Brevibacterium	0.00566	0.479 $\pm$ 0.0027	0 $\pm$ 0
4	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Brevibacteriaceae; g__Brevibacterium; s__Brevibacterium epidermidis	0.00856	0.2597 $\pm$ 0.0908	0 $\pm$ 0
5	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Dermabacteraceae; g__Brachybacterium	0.00796	0.7895 $\pm$ 0.0236	0.0012 $\pm$ 0.0013

实施例 4 伏龙肝降血压功能实验研究

(1) 制剂制备：将伏龙肝粉碎，高压灭菌备用。辅料为优质干大麦粉和黄豆粉，伏龙肝粉、玉米粉与黄豆粉混合比例为伏龙肝粉：大麦粉：黄豆粉为 1：1：1（质量比），制成片剂，每个压片重量为 0.5 克，制好后备用。

(2) 高血压病人选择：60 例符合 I 级高血压患者，随机分成治疗组和对照组。治疗组 30 例，男 15 例，女 15 例，年龄 35~60 岁，平均(49.3 $\pm$ 7.3)岁。对照组 30 例，男 15 例，女 15 例，年龄 35~61 岁，平均(50.1 $\pm$ 8.4)岁。两组被试患者性别、年龄、病程无统计学差异。被试未用药物或者停用降压药 1 周后，签署知情同意书。

入选病例均符合中医症候诊断标准（中华人民共和国药品监督管理局(2002)指定《中药新药临床研究指导原则》阴虚阳亢型主症），并符合 1999 年 WHO/SH 四次高血压指南诊断标准：

非药物状态下 2 次或 2 次以上非同日重复血压测定所得平均值：收缩压 140mmHg 和/或舒张压 90 mmHg，一级高血压 140~159/90~99，根据高血压指南要求需要药物治疗的。

排除标准：①急性冠脉综合征(ACS)；②急性脑卒中事件 1 个月内；③继发性高血压，高血压危象；④继发性血脂异常患者；⑤II 级及 II 级以上高血压患者；⑥I 型糖尿病和 II 型糖尿病合并急性代谢紊乱；⑦外伤或手术 3 个月内；⑧急性感染性疾病 1 个月内；⑨患者有明显的原因，不能配合完成者。

(3) 治疗方法：治疗组每天口服 3 次伏龙肝片剂，每次 2 粒。对照组采用常规方法处理或自动放弃用任何药物治疗。用药 12 周后进行治疗效果评测。

(4) 治疗效果评价：治疗时间为 12 周，停药后 4 周，评价治疗效果。体征观察：治疗前 1d 及治疗开始后 1、4、7 d，以后 2 次 /周，固定时间（上午 8:00-10:00;下午 15:00-17:00）监测血压，每周测两次取平均值，被测者安静休息 10 分钟，取坐位右上肢血压。

症状观察：观察眩晕、头痛、心悸、失眠、耳鸣。

疗效标准 显效：治疗后舒张压下降 10 mmHg 并下降到正常或下降 20 mmHg 以上，收缩压降到正常。有效：治疗后舒张压下降未达到 10 mmHg，但已降到正常范围，或下降 10-19 mmHg，如为收缩期高血压,收缩压下降 30 mmHg。无效：治疗后血压下降未达到有效标准。

症状疗效判定标准：①显效：临床症状明显改善积分减少 $\geq 70\%$ ；②有效：临床有所好转，症状积分减少 $\geq 30\%$ ；③无效：临床症状无明显改善，甚或加重，症状积分减少 $\leq 30\%$ 。

(5) 结果：结果显示治疗有效率，见表 9。根据统计分析，治疗组和对照组的临床疗效有显著差异（ $P < 0.001$ ）。无不良反应。

(6) 肠道微生物变化：采用高通量测序仪测序分析 16s rRNA，结果显示治疗组肠道微生物的多样性显著增加（ $P < 0.01$ ），随机森林（Random Forests）分析显示（表 10），放线菌门细菌种类与数量显著增加（ $P < 0.01$ ）。

表 9 两组患者治疗 1 个月后疗效比较（n,%）

组别	N	显效	有效	无效	有效例数	有效率
治疗组	30	20	7	3	27	90%
对照组	30	3	3	24	6	20%

注：经卡方检验：df=1, $X^2=29.697$, $P < 0.001$ 。

表 10 随机森林分析治疗组肠道细菌含量显著增加的类型

ID	细菌类型	重要分值 (Importance Score)	细菌含量 (mean $\pm$ SD)	
1	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Micrococcaceae; g__Enteractinococcus; s__uncultured bacterium	0.00512	0.1946 $\pm$ 0.0149	0 $\pm$ 0
2	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Micrococcaceae; g__Enteractinococcus; s__uncultured bacterium	0.00479	0.2763 $\pm$ 0.0488	0 $\pm$ 0
3	p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales	0.00452	0.4876 $\pm$ 0.1756	0 $\pm$ 0
4	p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella	0.00823	0.4231 $\pm$ 0.0214	0 $\pm$ 0
5	p__Firmicutes; c__Bacilli; o__Lactobacillales; f__Lactobacillaceae; g__Lactobacillus	0.00861	0.5348 $\pm$ 0.1204	0.0127 $\pm$ 0.0053

实施例 5 伏龙肝降血糖功能研究

(1) 制剂制备：将伏龙肝粉碎，高压灭菌备用。辅料为优质玉米粉、黄豆粉与小麦粉，混合比例为伏龙肝粉：玉米粉：黄豆粉：小麦粉为 2：1：1：1（质量比），制成片剂，每个压片重量为 0.5 克，制好后备用。

(2) II 型糖尿病被试选择：80 例患者随机分成治疗组和对照组。治疗组 40 例，男 20 例，女 20 例，年龄 35~65 岁，平均(44.3 $\pm$ 9.5)岁。病程 1~10 年，平均(5.3 $\pm$ 2.8) 年；对照组 40 例，男 20 例，女 20 例，年龄 36~65 岁，平均(43.9 $\pm$ 7.9)岁；病程 1~10 年，平均(4.7 $\pm$ 1.9) 年。两组被试患者性别、年龄、病程无统计学差异。入选病例均符合糖尿病诊断的标准（参照 1998 年 ADA 关于糖尿病诊断的标准），确诊为 2 型糖尿病中医科门诊患者。

中医辨证具备以下实证中 3 项和虚证中 2 项即可。

实证：嗜食肥甘，胃脘胀满，呃逆噎腐，口中异味，大便秘臭，胁肋胀满疼痛，易怒焦虑、消谷善饥、便秘、大渴引饮，月经不调，肢体沉重，口中黏腻，或手胀肢肿，纳呆便黏，急躁易怒，心烦口苦，大便干结。虚证：口干、口渴多饮、多食易饥，五心烦热、腰膝酸软、眩晕耳鸣。

(3) 治疗方法：80 例门诊患者保持原治疗方案和饮食运动方案不变。自观察之日起，治疗组每天口服 1 次伏龙肝片剂，每次 4 粒。对照组采用常规方法处理。用药 90 天后停用 10 天，然后进行治疗效果评测。

(4) 降糖疗效评定：治疗 90 天后，停药后 10 天观察治疗效果。疗效标准为显效：治疗后空腹血糖 <7.0mmol/L，或餐后 2h 血糖<7.8mmol/L，或降糖幅度较治疗前下降 30% 以上；

有效：治疗后空腹血糖 $<8.3\text{mmol/L}$ ，或餐后 2h 血糖 $<11.0\text{mmol/L}$ ，或降糖幅度较治疗前下降 10%~30%；无效：治疗后血糖下降未达上述标准者。以显效、有效病例数合计计算有效率。

(5) 结果：结果显示治疗有效率，见表 11。根据统计分析，治疗组和对照组的临床疗效有显著差异 ($P < 0.001$)。无不良反应。

(6) 肠道微生物变化：采用高通量测序仪测序分析 16s rRNA，结果显示治疗组肠道微生物的多样性显著增加 ($P < 0.01$)，随机森林 (Random Forests) 分析显示 (表 12)，放线菌门细菌种类与数量显著增加 ($P < 0.01$)。

表 11 两组患者治疗 9 个月后疗效比较 (n,%)

组别	N	显效	有效	无效	有效例数	有效率
治疗组	40	26	11	3	37	92.5%
对照组	40	3	2	35	5	12.5%

注：经卡方检验： $df=1$, $X^2=51.328$, $P < 0.001$ 。

表 12 随机森林分析治疗组肠道细菌含量显著增加的类型

ID	细菌类型	重要分值 (Importance Score)	细菌含量 (mean $\pm$ SD)	
1	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Brevibacteriaceae; g__Brevibacterium	0.004698	0.6951 $\pm$ 0.0203	0 $\pm$ 0
2	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Corynebacteriales; f__Corynebacteriaceae; g__Corynebacterium 1; s__Corynebacterium marinum DSM 44953	0.005649	0.2134 $\pm$ 0.1041	0 $\pm$ 0
3	p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Clostridium	0.007356	0.3146 $\pm$ 0.0714	0 $\pm$ 0
4	p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae	0.006589	0.6317 $\pm$ 0.0289	0 $\pm$ 0
5	p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Faecalibacterium	0.005482	0.4293 $\pm$ 0.0124	0 $\pm$ 0
6	p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Veillonellaceae; g__Dialister	0.004367	0.7124 $\pm$ 0.1409	0.0109 $\pm$ 0.0082

实施例 6 伏龙肝治疗青春痘功能研究

(1) 制剂制备：将伏龙肝粉碎，高压灭菌备用。辅料为优质干玉米粉和黄豆粉，伏龙肝

粉、玉米粉与黄豆粉混合比例为伏龙肝粉：玉米粉：黄豆粉为 2：1：1（质量比），制成片剂，每个压片重量为 0.5 克，制好后备用。

（2）青春痘患者被试选择：80 例患者随机分成治疗组和对照组。治疗组 40 例，男 25 例，女 15 例，年龄 13~20 岁，平均(14.3±3.4)岁。病程 1~4 年；对照组 40 例，男 24 例，女 16 例，年龄 13~20 岁，平均(15.1±4.1)岁；病程 1~4 年。两组被试患者性别、年龄、病程无统计学差异。入选病例为有经验的皮肤科医师诊断为青春痘。

（3）治疗方法：治疗组每天口服伏龙肝制剂，每天 2 粒。对照组采用常规方法处理。用药 4 周后进行治疗效果评测。

（4）治疗效果评价：根据《中医病症诊断疗效标准》结合临床拟定。治愈：皮肤损害消退，自觉症状消失好转；好转：自觉症状明显减轻，皮损消退 30%以上；未愈：皮损及症状均无变化或消退不及 30%。以治愈、好转病例数合计计算有效率。

（5）结果：结果显示治疗有效率，见表 13。根据统计分析，治疗组和对照组的临床疗效有显著差异（ $P < 0.001$ ）。无不良反应。

（6）肠道微生物变化：采用高通量测序仪测序分析 16s rRNA，结果显示治疗组肠道微生物的多样性显著增加（ $P < 0.01$ ），随机森林（Random Forests）分析显示（表 14），放线菌门细菌种类与数量显著增加（ $P < 0.01$ ）。

表 13 两组患者治疗 4 周后疗效比较（n,%）

组别	N	治愈	好转	无效	有效例数	有效率
治疗组	40	25	10	5	35	87.5%
对照组	40	3	6	31	9	22.5%

注：经卡方检验：df=1, $X^2=34.141$, $P < 0.001$ 。

表 14. 随机森林分析治疗组肠道细菌含量显著增加的类型

ID	细菌类型	重要分值 (Importance Score)	细菌含量 (mean ± SD)	
1	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Corynebacteriales; f__Corynebacteriaceae; g__Corynebacterium 1; s__Corynebacterium stationis	0.00468	0.2017±0.0587	0±0
2	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Dermabacteraceae; g__Brachybacterium	0.00668	0.7413±0.0145	0±0
3	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Micrococcaceae; g__Enteractinococcus; s__uncultured	0.00457	0.2169±0.0415	0±0

	bacterium			
4	p__Bacteroidetes;c__Bacteroidia;o__Bacteroidales	0.00452	0.4896±0.0758	0±0
5	p__Firmicutes;c__Bacilli;o__Lactobacillales;f__Lactobacillaceae; g__Lactobacillus	0.00379	0.4563±0.0896	0.0078±0.0042

实施例 7 伏龙肝辅助治疗抑郁症功能研究

(1) 制剂制备：将伏龙肝粉碎，高压灭菌备用。辅料为优质干麸皮、玉米粉和黄豆粉，伏龙肝粉、麸皮、玉米粉与黄豆粉混合比例为伏龙肝粉：麸皮：玉米粉：黄豆粉为 1：1：1：1（质量比），制成片剂，每个压片重量为 0.5 克，制好后备用。

(2) 抑郁症被试选择：70 例患者志愿者均符合抑郁症疾病的诊断标准(《中国精神障碍分类与诊断标准》，第 3 版)。将被试随机分为观察组，共 35 例，男性患者 15 例，女性患者 20 例，年龄 18~60 岁，平均(44.2 ± 12.4) 岁，平均病程(14.6±7.8) 月；对照组 35 例，男性患者 14 例，女性患者 21 例，年龄 18~59 岁，平均(44.5 ± 10.7) 岁，平均病程(15.7 ± 8.7) 月。两组患者在年龄、性别、病程等指标，无统计学差异。

(3) 治疗方法：给药前，观察组与对照组被试均设潜隐期 2 周，避免其他抑郁药物对本研究的影响。观察组除采用帕罗西汀治疗外，每天口服 3 次伏龙肝制剂，每次 2 粒。对照组采用帕罗西汀治疗。用药 12 个周后进行治疗效果评测。

(4) 治疗效果评价：治疗不同时段，采用汉密顿抑郁量表（Hamilton Depression Scale, HAMD）评分和比较分析，治疗前，两组患者的 HAMD 评分均基本相当，组间差异无统计学意义。而治疗后 4 周、6 周、10 周、12 周，观察组较对照组患者的 HAMD 评分出现了明显改善，组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表 15。

表 15 两组患者的 HAMD 指标评分情况($\bar{x} \pm s$)

组别	被试数量	治疗前	治疗 4 周	治疗 6 周	治疗 10 周	治疗 12 周
观察组	35	27.14±5.17	15.76±4.23	11.89± 5.89	10.17±3.77	8.74±5.79
对照组	35	26.85±4.75	21.37±5.47	16.78±4.31	13.69±3.85	10.22±4.96
t		0.244	-4.800	-3.964	-3.865	-1.148
P		0.808	<0.001	<0.001	<0.001	0.255

(5) 两组患者的不良反应发生情况比较：治疗期间，两组患者均出现了口干、出汗、恶心、呕吐、体重增加、食物模糊等不良反应，但是，观察组不良反应发生率均明显低于对照组患者，其中，出汗、口干、恶心呕吐、体重增加、视物模糊、头疼等不良反应的发生率组

间具有统计学差异，见表 16。

(6) 肠道微生物变化：采用高通量测序仪测序分析 16s rRNA，结果显示治疗组肠道微生物的多样性显著增加 ($P < 0.01$)，随机森林 (Random Forests) 分析显示 (表 17)，放线菌门细菌种类与数量显著增加 ($P < 0.01$)。

表 16 两组患者治疗期间发生不良反应情况对比

组别	出汗	口干	恶心呕吐	体重增加	视物模糊	头晕	便秘/腹泻	头疼
观察组	1	3	3	1	1	0	0	2
对照组	7	16	12	7	7	5	5	7
P	0.055	0.01	0.001	0.055	0.055	0.468	0.468	0.151

注：总例数小于 40，采用的是 Fisher 确切概率法。

表 17. 随机森林分析治疗组肠道细菌含量显著增加的类型

ID	细菌类型	重要分值 (Importance Score)	细菌含量 (mean $\pm$ SD)	
1	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Corynebacteriales; f__Dietziaceae; g__Dietzia; s__Dietzia timorensis	0.00456	0.1356 $\pm$ 0.0042	0 $\pm$ 0
2	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Brevibacteriaceae; g__Brevibacterium	0.00685	0.5236 $\pm$ 0.0054	0 $\pm$ 0
3	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Micrococcaceae; g__Enteractinococcus; s__uncultured bacterium	0.00756	0.3102 $\pm$ 0.0112	0 $\pm$ 0
4	p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae	0.00356	0.2674 $\pm$ 0.0145	0 $\pm$ 0
5	p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae	0.00458	0.4789 $\pm$ 0.01245	0.0041 $\pm$ 0.0011

实施例 8 伏龙肝治疗功能性便秘研究

(1) 制剂制备：将伏龙肝粉碎，高压灭菌备用。辅料为优质干玉米粉，伏龙肝中药粉、与玉米粉混合比例为伏龙肝粉：玉米粉为 1：1（质量比），制成片剂，每个压片重量为 0.5 克，制好后备用。

(2) 功能性便秘被试选择：100 例患者随机分成治疗组和对照组。治疗组 50 例，男 20 例，女 30 例，年龄 16~71 岁，平均(43.5 $\pm$ 9.4)岁。病程 1~10 年，平均(5.5 $\pm$ 2.8) 年；对照组 50 例，男 29 例，女 21 例，年龄 16~70 岁，平均(44.9 $\pm$ 8.9)岁；病程 1~10 年，平均(5.1

±3.9) 年。两组被试患者性别、年龄、病程无统计学差异。入选病例均符合功能性便秘诊断标准（罗马 II 标准）。

(3) 治疗方法：治疗组每天口服 2 次上述伏龙肝片剂，每次 2 片。对照组采用常规方法处理。用药 1 个月后进行治疗效果评测。

(4) 治疗效果评价：参照《中医病症诊断疗效标准》中的成人便秘疗效标准制定。(1) 治愈: 1 天内排便 1 次，便质正常，排便通畅，1 个月内无复发; (2) 显效: 2 天内排便 1 次，便质趋于正常，排便通畅，1 个月内无复发; (3) 有效: 3 天内排便 1 次，便质转润，排便欠畅; (4) 无效: 临床症状无明显改善。以治愈、显效病例数合计计算有效率。

(5) 结果：结果显示治疗有效率，见表 18。根据统计分析，治疗组和对照组的临床疗效有显著差异 ($P < 0.001$)。无不良反应。

(6) 肠道微生物变化：采用高通量测序仪测序分析 16s rRNA，结果显示治疗组肠道微生物的多样性显著增加 ($P < 0.01$)，随机森林 (Random Forests) 分析显示 (表 19)，放线菌门细菌种类与数量显著增加 ($P < 0.01$)。

表 18 两组患者治疗 1 个月后疗效比较 (n, %)

组别	N	治愈	显效	有效	无效	有效例数	有效率
治疗组	50	35	8	3	4	46	92%
对照组	50	9	5	10	26	24	48%

注：经卡方检验：df=1, $X^2=23.048$, $P < 0.001$ 。

表 19. 随机森林分析治疗组肠道细菌含量显著增加的类型

ID	细菌类型	重要分值 (Importance Score)	细菌含量 (mean ± SD)	
1	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Brevibacteriaceae; g__Brevibacterium epidermidis	0.00569	0.3568±0.0998	0±0
2	p__Actinobacteria; c__Actinobacteria; o__Micrococcales; f__Micrococcaceae; g__Enteractinococcus; s__uncultured bacterium	0.00356	0.1796±0.0125	0±0
3	p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Anaerostipes; s__Anaerostipes caccae	0.00345	0.5621±0.0945	0±0
4	p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Clostridium	0.00784	0.3426±0.1274	0±0
5	p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Faecalibacterium	0.00476	0.4863±0.0471	0±0

6	p__Firmicutes;c__Clostridia;o__Clostridiales;f__Veillonellaceae; g__Dialister	0.00534	0.7564±0.1453	0.0045±0.0017
---	--	---------	---------------	---------------

上述实施例仅为本发明的优选技术方案，而不应视为对于本发明的限制，本发明的保护范围应以权利要求记载的技术方案，包括权利要求记载的技术方案中技术特征的等同替换方案为保护范围，即在此范围内的等同替换改进，也在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1、伏龙肝在制备预防和/或治疗过敏性疾病、精神类疾病、代谢类疾病和内分泌紊乱相关疾病药物中的应用。

2、伏龙肝在制备提高机体免疫力、提高肠道微生物的多样性与促进多种益生菌生长的药物中的应用。

3、根据权利要求1所述的应用，其特征在于，所述的过敏性疾病包括过敏性皮炎、过敏性鼻炎、过敏性哮喘、过敏性紫癜、过敏性休克、过敏性肠病等。

4、根据权利要求3所述的应用，其特征在于，所述的过敏性皮炎包括药疹、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、皮肤划痕症、食物过敏与环境因素引起过敏皮炎；过敏性肠病包括过敏性结肠炎、溃疡性结肠炎和克罗恩病。

5、根据权利要求1所述的应用，其特征在于，所述的精神类疾病包括抑郁症、孤独症或老年痴呆疾病。

6、根据权利要求1所述的应用，其特征在于，所述的代谢类疾病包括血压高、糖尿病或肥胖症。

7、根据权利要求1所述的应用，其特征在于，所述的内分泌紊乱相关疾病包括青春痘、女性月经不调症、睡眠障碍、大便干燥和便秘。

8、根据权利要求1所述的应用，其特征在于，将伏龙肝与药学上可接受的载体制备成口服制剂或外用制剂。

9、根据权利要求2所述的应用，其特征在于，伏龙肝增加放线菌门细菌的种类和数量。

10、根据权利要求2所述的应用，其特征在于，伏龙肝可降低抗生素对于肠道微生态的影响，促进肠道微生态用过抗生素后尽快恢复平衡。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/110877

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 33/26(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 5/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i;
A61P 11/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i

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)

A61K; A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNMED; CPRSABS; SIPOABS; DWPI; CNKI; 万方; WANFANG: 伏龙肝, 灶心土, 灶中黄土, 釜下土, 釜月下土, 痢疾, 大便, 内分泌, 益生菌, 微生物, 肥胖, 孤独, 血压, 痘, 便秘, 神经病, 抑郁, 糖尿病, 孤独, 伏龙肝, 睡眠, 月经, 过敏, 代谢, 精神病, furnace soil, flava usta, terra flave, allergic, mental, metabolic, endocrine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106729543 A (LU, LITING) 31 May 2017 (2017-05-31) entire document	1, 2, 5, 8, 9, 10
X	巩江等 (GONG, Jiang et al.). "伏龙肝药理学研究概况 (Overview on Pharmaceutical Research on Terra Flava Usta)" <i>安徽农业科学 (Journal of Anhui Agricultural Sciences)</i> , Vol. 38, No. 35, 31 December 2010 (2010-12-31), p. 20497	1, 3, 4, 7, 8
X	沈卫珍等 (SHEN, Weizhen et al.). "铝类矿物药临床应用的研究进展 (Clinical Applications of Chinese Mineral Medicines Mainly Contain Aluminum)" <i>中国中医药现代远程教育 (Chinese Medicine Modern Distance Education of China)</i> , Vol. 12, No. 19, 16 October 2014 (2014-10-16), pp. 160-163	1, 7, 8
X	CN 107551201 A (LIU, PING) 09 January 2018 (2018-01-09) entire document	1, 3, 8
X	CN 106860602 A (ZHOU, XIAODONG) 20 June 2017 (2017-06-20) entire document	1, 6, 8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 May 2019

Date of mailing of the international search report

29 May 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

National Intellectual Property Administration, PRC (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/110877

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103479904 A (LI, BAOMING) 01 January 2014 (2014-01-01) entire document	1, 5, 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/110877

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
CN	106729543	A	31 May 2017	None		
CN	107551201	A	09 January 2018	None		
CN	106860602	A	20 June 2017	None		
CN	103479904	A	01 January 2014	CN	103479904	B 13 May 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/110877

A. 主题的分类 A61K 33/26(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 5/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																							
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 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)) CNMED; CPRSABS; SIPOABS; DWPI; CNKI; 万方: 伏龙肝, 灶心土, 灶中黄土, 釜下土, 釜月下土, 痴呆, 大便, 内分泌, 益生菌, 微生物, 肥胖, 孤独, 血压, 痘, 便秘, 神经病, 抑郁, 糖尿病, 孤独, 伏龙肝, 睡眠, 月经, 过敏, 代谢, 精神病, furnace soil, flava usta, terra flave, allergic, mental, metablic, endocrine																							
C. 相关文件 <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>X</td> <td>CN 106729543 A (卢丽婷) 2017年 5月 31日 (2017 - 05 - 31) 全文</td> <td>1, 2, 5, 8, 9, 10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>巩江等. "伏龙肝药学研究概况" 安徽农业科学, 第38卷, 第35期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 第20497页</td> <td>1, 3, 4, 7, 8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>沈卫珍等. "铝类矿物药临床应用的研究进展" 中国中医药现代远程教育, 第12卷, 第19期, 2014年 10月 16日 (2014 - 10 - 16), 第160-163页</td> <td>1, 7, 8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107551201 A (刘萍) 2018年 1月 9日 (2018 - 01 - 09) 全文</td> <td>1, 3, 8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 106860602 A (周小东) 2017年 6月 20日 (2017 - 06 - 20) 全文</td> <td>1, 6, 8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103479904 A (李保明) 2014年 1月 1日 (2014 - 01 - 01) 全文</td> <td>1, 5, 8</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	X	CN 106729543 A (卢丽婷) 2017年 5月 31日 (2017 - 05 - 31) 全文	1, 2, 5, 8, 9, 10	X	巩江等. "伏龙肝药学研究概况" 安徽农业科学, 第38卷, 第35期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 第20497页	1, 3, 4, 7, 8	X	沈卫珍等. "铝类矿物药临床应用的研究进展" 中国中医药现代远程教育, 第12卷, 第19期, 2014年 10月 16日 (2014 - 10 - 16), 第160-163页	1, 7, 8	X	CN 107551201 A (刘萍) 2018年 1月 9日 (2018 - 01 - 09) 全文	1, 3, 8	X	CN 106860602 A (周小东) 2017年 6月 20日 (2017 - 06 - 20) 全文	1, 6, 8	X	CN 103479904 A (李保明) 2014年 1月 1日 (2014 - 01 - 01) 全文	1, 5, 8
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	CN 106729543 A (卢丽婷) 2017年 5月 31日 (2017 - 05 - 31) 全文	1, 2, 5, 8, 9, 10																					
X	巩江等. "伏龙肝药学研究概况" 安徽农业科学, 第38卷, 第35期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 第20497页	1, 3, 4, 7, 8																					
X	沈卫珍等. "铝类矿物药临床应用的研究进展" 中国中医药现代远程教育, 第12卷, 第19期, 2014年 10月 16日 (2014 - 10 - 16), 第160-163页	1, 7, 8																					
X	CN 107551201 A (刘萍) 2018年 1月 9日 (2018 - 01 - 09) 全文	1, 3, 8																					
X	CN 106860602 A (周小东) 2017年 6月 20日 (2017 - 06 - 20) 全文	1, 6, 8																					
X	CN 103479904 A (李保明) 2014年 1月 1日 (2014 - 01 - 01) 全文	1, 5, 8																					
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																							
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或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(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "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 "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 "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 "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 "&" 同族专利的文件																							
国际检索实际完成的日期 2019年 5月 9日		国际检索报告邮寄日期 2019年 5月 29日																					
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(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		授权官员 许磊 电话号码 62411134																					

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/110877

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	106729543	A	2017年 5月 31日	无	
CN	107551201	A	2018年 1月 9日	无	
CN	106860602	A	2017年 6月 20日	无	
CN	103479904	A	2014年 1月 1日	CN 103479904 B	2015年 5月 13日