



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105853982 A

(43)申请公布日 2016.08.17

(21)申请号 201610362507.0

(22)申请日 2016.05.26

(71)申请人 成都中医药大学附属医院

地址 610000 四川省成都市金牛区十二桥
路39号

(72)发明人 梁超 陈崇利 伍文彬

(74)专利代理机构 成都高远知识产权代理事务
所(普通合伙) 51222

代理人 李高峡 张娟

(51) Int. Cl.

A61K 36/9068(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

A61P 1/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书16页

(54)发明名称

一种防治功能性胃肠病的药物组合物及其
制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种防治功能性胃肠病的药物组合物,它是由下述重量配比的原料药制备而成的制剂:枳壳16~24份、生白术16~24份、干姜8~12份、槟榔16~24份、紫苏叶12~18份、炙甘草12~18份。药效实验表明,本发明药物组合物可明显改善功能性胃肠病小鼠的症状,且对胃排空、肠推进有显著的促进作用,药效甚至优于市售药物吗丁啉,具有广阔的临床应用前景。

1. 一种防治功能性胃肠病的药物组合物,其特征是:它是由下述重量配比的原料药制备而成的制剂:枳壳16~24份、生白术16~24份、干姜8~12份、槟榔16~24份、紫苏叶12~18份、炙甘草12~18份。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征是:它是由下述重量配比的原料药制备而成的制剂:枳壳20份、生白术20份、干姜10份、槟榔20份、紫苏叶15份、炙甘草15份。

3. 如权利要求1或2所述的药物组合物,其特征是:它是由各重量配比原料药的原生药粉、水或有机溶剂的提取物,加入药学上可接受的辅料或者辅助性成分制备而成的制剂。

4. 如权利要求3所述的药物组合物,其特征是:所述的制剂为口服制剂。

5. 如权利要求4所述的药物组合物,其特征是:所述的制剂为散剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂或口服液。

6. 一种权利要求1~5任意一项所述药物组合物的制备方法,其特征是:包括如下步骤:取各重量配比的原料药,直接打粉,或加入水或有机溶剂提取,再加入药学上可接受的辅料或者辅助性成分,即得。

7. 如权利要求6所述的制备方法,其特征是:所述加水提取包括如下步骤:a、称取各重量配比的枳壳、白术、干姜、槟榔、紫苏叶,提取挥发油,备用;b、再加入炙甘草,加水提取,收集提取液,浓缩;c、向浓缩液中加入乙醇,静置,过滤,收集醇沉液;d、将醇沉液与挥发油混合均匀,即得。

8. 如权利要求7所述的制备方法,其特征是:a步骤提取挥发油时间为4小时;b步骤水提条件为:加入药材6倍量水,回流提取2次,每次提取时间0.5h,将所得提取液浓缩至密度为1.20g/ml;c步骤向浓缩液中加入95%v/v乙醇水溶液,至乙醇浓度为85%v/v。

9. 权利要求1~5任意一项所述药物组合物在制备治疗和/或预防功能性胃肠病的药物中的用途。

10. 如权利要求9所述的用途,其特征是:所述的药物是治疗和/或预防功能性便秘的药物。

一种防治功能性胃肠病的药物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种防治功能性胃肠病的药物组合物及其制备方法,属于医药领域。

背景技术

[0002] 功能性胃肠病是指存在明显的消化道症状,却无法用器质性病变或生化异常解释的消化系统功能性疾病,在临床上以功能性消化不良、功能性便秘等最为常见。流行病学调查显示,各种功能性胃肠病占胃肠病总患病率的43%~46%,发病率较高,具有慢性、复发性和难以缓解性等特点,而且迄今尚无针对该类疾病的特效药,患病后不仅明显的影响患者的生活质量,也造成了相当高的医疗费用支出。

[0003] 功能性胃肠病的病因和发病机制至今尚不清楚,一般认为胃肠道的动力障碍是其主要病理生理基础,精神因素和应激因素也与功能性消化不良的发病有密切关系。西医的治疗药物主要包括促动力药、抑酸药、抑制幽门螺杆菌的药物、抗抑郁药等,这些药物短时间内可缓解症状,但是长期使用往往出现较多不良反应,而且停药后易复发,严重影响患者生活质量及身心健康。

[0004] 因此,提供一种防治功能性胃肠病药效明确、成本低廉的中药,成为了一个亟待解决的问题。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种防治功能性胃肠病的药物组合物及其制备方法。

[0006] 本发明提供了一种防治功能性胃肠病的药物组合物,它是由下述重量配比的原料药制备而成的制剂:枳壳16~24份、生白术16~24份、干姜8~12份、槟榔16~24份、紫苏叶12~18份、炙甘草12~18份。

[0007] 优选的,它是由下述重量配比的原料药制备而成的制剂:枳壳20份、生白术20份、干姜10份、槟榔20份、紫苏叶15份、炙甘草15份。

[0008] 进一步的,它是由各重量配比原料药的原生药粉、水或有机溶剂的提取物,加入药学上可接受的辅料或者辅助性成分制备而成的制剂。

[0009] 进一步的,所述的制剂为口服制剂。

[0010] 进一步的,所述的制剂为散剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂或口服液。

[0011] 本发明提供了一种所述药物组合物的制备方法,包括如下步骤:取各重量配比的原料药,直接打粉,或加入水或有机溶剂提取,再加入药学上可接受的辅料或者辅助性成分,即得。

[0012] 进一步的,所述加水提取包括如下步骤:a、称取各重量配比的枳壳、白术、干姜、槟榔、紫苏叶,提取挥发油,备用;b、再加入炙甘草,加水提取,收集提取液,浓缩;c、向浓缩液中加入乙醇,静置,过滤,收集醇沉液;d、将醇沉液与挥发油混合均匀,即得。

[0013] 进一步的,a步骤提取挥发油时间为4小时;b步骤水提条件为:加入药材6倍量水,回流提取2次,每次提取时间0.5h,将所得提取液浓缩至密度为1.20g/ml;c步骤向浓缩液中

加入95%v/v乙醇水溶液,至乙醇浓度为85%v/v。

[0014] 本发明提供了所述药物组合物在制备治疗和/或预防功能性胃肠病的药物中的用途。

[0015] 优选的,所述的药物是治疗和/或预防功能性便秘的药物。

[0016] 本发明提供了一种防治功能性胃肠病的药物组合物。该组合物配方以枳壳和白术为君药;枳壳以走为主,生白术以守为要,一走一守,一急一缓,一消一补,相互为用,同时相互制约,调升清降浊之枢机;以达补而不滞、消而不伤、健脾强胃、消痞除满之功。槟榔、紫苏叶行气醒脾、消积导滞共为臣药,以增消痞除满之效。干姜、炙甘草温中健脾,共为佐药;共助白术、枳壳、槟榔、紫苏叶达健脾行气之效。

[0017] 纵观全方,通过中医辨证论治,结合三因制宜的原则。用药紧扣脾虚气滞病机,辨证而不离辨病,方药精简且相辅相成,以行气健脾之品为主,且药性平和,理气健脾通腑而不伤阴。诸药合用发挥温中健脾、行气消积之功。能调节胃肠道免疫、促进胃排空及小肠推进功能达到治疗痞满的疗效。

[0018] 药效实验表明,本发明药物组合物可明显改善功能性胃肠病小鼠的症状,且对胃排空、肠推进有显著的促进作用,药效甚至优于市售药物吗丁啉,具有广阔的临床应用前景。

[0019] 显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

[0020] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

具体实施方式

[0021] 本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品,通过购买市售产品获得。

[0022] 本发明中首先对六味药材进行原药材研究,结果均符合《中国药典》2010版一部项下的相关要求,则该六味药材可用于后续实验研究使用。

[0023] 实施例1本发明药物组合物的制备

[0024] 原药材处方:枳壳20g、白术20g、干姜10g、槟榔20g、紫苏叶15g、炙甘草15g。

[0025] 1、提取物的制备:称取枳壳20g,白术20g,干姜10g,槟榔20g,紫苏叶15g,药材量共85g。将药材依次加入到1000ml圆底烧瓶中,加入药材量的6倍量的水510ml,连接冷凝管和挥发油提取器开始提取,收集挥发油4h,得到挥发油0.20ml,备用;

[0026] 将药材提取挥发油4h后,再加入炙甘草,加入药材总量的6倍量水,回流提取2次,每次提取时间0.5h,将所得提取液浓缩至密度为1.20g/ml;

[0027] 向浓缩液中缓慢加入95%v/v乙醇水溶液适量,边加边搅拌,使成乙醇浓度为85%v/v。静置过夜,过滤,收集醇沉液,于80℃真空干燥箱(逐渐增加真空度)减压干燥约12小时,得本发明药物组合物的提取物10.44g。

[0028] 2、制备成口服液:每日处方药材量为100g,根据药材提取物的量,按一日服用口服液三次,则得到制备口服液一次的制剂处方为3.48g步骤1制备得到的提取物,按常规一次剂量口服液为10ml,由于3.48g提取物溶于10ml溶剂,口服液会过于黏稠,因此一次剂量定

为服用2支,每支10ml,则一支口服液所需提取物为1.74g;根据药材得到挥发油的量,得到制备口服液一次制剂处方3.48g提取物加入约0.06ml挥发油。

[0029] 成型工艺是以本发明药物组合物的提取物为原料,配液,经过热处理冷藏,活性炭吸附后,加入收集的挥发油,制备成口服液。具体步骤如下:

[0030] (1)热处理冷藏法配液:取600ml水加热至沸腾,缓慢加入精密称定的提取物80.0514g,边加边搅拌至完全溶解,加完再搅拌10~15min,待冷却至室温,于冰箱中(0-4℃)冷藏12h。取出,过滤,将滤液进行第二次热处理冷藏,将药液煮沸,保持微沸10min,待冷却至室温后,于冰箱中(0-4℃)冷藏12h。

[0031] (2)活性炭吸附:取第二次热处理冷藏后的药液,加水补充至460ml(提取物80.0514g),将药液加热煮沸,缓慢加入活性炭(按药液的1%的比例),边加边搅拌,保持沸腾3min,趁热过滤。

[0032] (3)挥发油增溶:取活性炭吸附后的药液,过滤,取滤液共366ml,加热至80℃,加入2.2ml吐温80(按药液的6‰加入),搅拌均匀,待药液冷却至40℃,加入挥发油1ml(80g提取物约760g药材),搅拌10-15min,将剩余的滤液加热至20-30℃,再将加入了吐温80的滤液缓慢加入剩余的滤液中,边加边搅拌,搅拌至均匀后,离心,滤过。

[0033] (4)灭菌:将挥发油增溶后滤过后的药液分装于10ml口服液瓶中,灌封,灭菌,采用流动蒸汽灭菌(100℃)30min,即得本发明口服液。

[0034] 以下通过实验例证明本发明的有益效果。

[0035] 实验及检测方法

[0036] 1、挥发油含量测定方法

[0037] 取供试品适量,置烧瓶中,加水500ml(或适量)与玻璃珠数粒,振摇混合后,连接挥发油测定器与回流冷凝管。自冷凝管上端加水使充满挥发油测定器的刻度部分,并溢流入烧瓶时为止。置电热套中或用其他适宜方法缓缓加热至沸,并保持微沸2.5小时,至测定器中油量不再增加,停止加热,放置片刻,开启测定器下端的活塞,将水缓缓放出,至油层上端到达刻度0线上面5mm处为止。放置1小时以上,再开启活塞使油层下降至其上端恰与刻度线平齐,读取挥发油量,并计算供试品中挥发油的含量(%)。

[0038] 2、柚皮苷及新橙皮苷含量测定方法

[0039] 参照《中国药典》2010版一部高效液相色谱法(附录VID)测定。

[0040] 3、总黄酮含量测定方法

[0041] 参照《中国药典》2010版一部紫外-可见分光光度法(附录V)中的比色法测定,选择Al(NO₃)₃-NaNO₂-NaOH络合法测定总黄酮含量。

[0042] 4、固含物总量测定及出膏率

[0043] 取适量提取液于已恒重蒸发皿中,置于水浴上蒸至浸膏状,于105℃烘箱中干燥3小时,取出置于干燥器中冷却30min,迅速精密称定重量。

[0044] 固含物总量 = $\frac{\text{总重} - \text{空蒸发皿重量}}{\text{所取药液体积}} * V_{\text{总}}$

[0045] 出膏率 = $\frac{\text{固含物总量}}{\text{药材总量}} * 100\%$

[0046] 5、浓缩液水分测定及醇沉除杂率测定

[0047] 取适量待测溶液于已恒重蒸发皿中,置于水浴上蒸至浸膏状,于105℃烘箱中干燥3小时,取出置于干燥器中冷却30min,迅速精密称定重量。

$$[0048] \quad \text{水分含量} = \frac{m - (\text{称定的重量} - \text{恒重蒸发皿重量})}{m} * 100\%$$

$$[0049] \quad \text{醇沉除杂率} = \frac{m * (1 - \text{水分含量}) - \text{醇沉液固含物总量}}{m * (1 - \text{水分含量})} * 100\%$$

[0050] 式中,m为所取浓缩液的重量(g)。

[0051] 实验例1药材中挥发油提取参数对挥发油提取量的影响

[0052] 按处方量称取枳壳20g,白术20g,干姜10g,槟榔20g,紫苏叶15g,药材量共85g。将药材依次加入到1000ml圆底烧瓶中,加入药材量的6倍量的水510ml,连接冷凝管和挥发油提取器开始提取,自冷凝管上端加水使充满挥发油测定器的刻度部分,并溢流入烧瓶时为止。用挥发油提取器收集挥发油,并记录时间及收集的挥发油的量,实验结果见表1。

[0053] 表1挥发油收集量随时间的变化

[0054]

时间 (h)	1	2	3	4	5	关闭电源后 1h
挥发油 收集量 (ml)	0.15	0.18	0.18	0.20	0.20	0.20

[0055] 实验结果表明,由于随着时间的增加,挥发油提取量逐渐增加,从第四个小时开始,随着时间的增加,挥发油的量一直不再增加。因此,提取枳壳、白术、干姜、槟榔、紫苏叶中挥发油的最佳时间为4小时。

[0056] 另外,在实验前,对药材进行浸泡与不浸泡的对比实验,并对其挥发油量及固含物总量进行了测定,实验结果表明未浸泡的挥发油量高于浸泡过的,但两者的固含物总量相差不大。

[0057] 实验中,药材的浸泡时间长短可能对最终结果有影响,在实验中对烧瓶进行加热到沸腾大概需要1h左右,这段时间相当于对药材进行了浸泡时间,因此提前对药材进行浸泡处理时间过长还可能减少挥发油的提取量。因此,对药材提取挥发油前选择不进行浸泡处理。

[0058] 验证性实验

[0059] 分别称取枳壳20g、白术20g、干姜10g、槟榔20g、紫苏叶15g,共85g,称取4份,分别加入到1000ml的已编号的圆底烧瓶中,各加入药材量的6倍量的水510ml,连接冷凝管和挥发油提取器开始提取,自冷凝管上端加水使充满挥发油测定器的刻度部分,并溢流入烧瓶时为止,收集挥发油,实验结果见表2。

[0060] 表2验证试验挥发油收集结果

[0061]

序号	挥发油量 (ml)
1	0.20
2	0.18
3	0.18
4	0.20

[0062] 经验证,本处方中药材挥发油提取4h后,挥发油量不再增加,挥发油能提取完全。因此,药材挥发油的最佳提取时间为4h,该提取工艺稳定,重复性较好。

[0063] 实验例2水提取工艺参数对提取物中指标成分含量的影响

[0064] 在六味药材中枳壳、白术、甘草均含有黄酮,所以选择测定总黄酮的含量作为考察水提工艺的指标条件。

[0065] 分别称取4份药材,每份中含枳壳20g、白术20g、干姜10g、槟榔20g、紫苏叶15g,共85g,将提取挥发油4小时后的药渣与炙甘草15g,按表3所列水提参数进行试验。实验结束后收集提取液(包括提取挥发油时的提取液),混匀并测定柚皮苷含量、新橙皮苷含量、总黄酮含量、固含物总量,实验结果见表3。

[0066] 表3采用不同水提参数所得提取物中指标成分含量对比

[0067]

实验组	提取时间 (小时)	提取次数 (次)	柚皮苷提取转移率 (%)	新橙皮苷提取转移率 (%)	总黄酮含量 / (mg/100g)	固含物总量
1	0.5	1	70.53	72.55	5963.55	28.2388
2	0.5	2	76.98	73.17	8123.60	32.4160
3	1.0	1	56.63	52.43	5781.99	27.2221
4	1.0	2	87.71	82.83	7667.05	33.1868

[0068] 实验结果表明,本发明药物组合物的最佳提取工艺为实验组2采用的条件参数,即将药材提取挥发油4h后,加入炙甘草后加入药材总量的6倍量水,再回流提取2次,每次提取时间0.5h;若采用其它工艺条件,柚皮苷、新橙皮苷的提取转移率及提取物中总黄酮含量、固含物总量均显著降低,提取效果不佳。

[0069] 验证性试验

[0070] 按照本发明处方称取枳壳20g、白术20g、干姜10g、槟榔20g、紫苏叶15g,炙甘草15g,共100g,称取2份,另称取药材处方量的两倍,共200g,称取2份。

[0071] 将四份药材除炙甘草外分别加入到1000ml,1000ml,3000ml,3000ml的圆底烧瓶中,加入药材总量(除炙甘草)的6倍量水,连接上冷凝管和挥发油提取器开始加热提取,自冷凝管上端加水使充满挥发油测定器的刻度部分,并溢流入烧瓶时为止,开始加热提取4h,收集挥发油。

[0072] 提取完挥发油后分别加入炙甘草,加入药材总量的6倍量水,按最佳提取工艺参

数,即提取挥发油4h后,再提取2次,每次提取时间为0.5h,进行验证试验,实验结果如表4所示。

[0073] 表4本发明水提工艺验证实验结果

[0074]

实验组	柚皮苷提取转移率	新橙皮苷提取转移率	提取出的黄酮含量 mg/100g	出膏率
1	87.99%	84.87%	55.75	33.73%
2	80.59%	83.23%	61.47	32.71%
3	86.99%	86.34%	60.38	32.03%
4	80.97%	84.70%	59.18	33.60%
RSD	4.63%	1.50%	4.19%	2.42%

[0075] 验证实验结果表明,本提取工艺参数较为稳定,可作为本发明药物组合物的提取工艺。

[0076] 实验例3纯化工艺对本发明药物组合物水提液的影响

[0077] 1、水提液浓缩密度

[0078] 提取液浓缩密度太低则乙醇用量较大,密度太高则醇沉过程中的有效成分可能被沉淀裹挟到底部,所以提取液浓缩密度一般选择1.1g/ml到1.2g/ml,最佳密度为1.2g/ml。

[0079] 将实验例2所得提取液浓缩至密度为1.20g/ml,待冷却至室温后测定密度,称定重量。

[0080] 2、醇沉浓度

[0081] 取浓缩液三份,每份约100g,缓慢加入95%v/v乙醇水溶液适量,边加边搅拌,使成乙醇浓度为65%v/v、75%v/v、85%v/v。静置过夜,过滤,测定所得醇沉液中柚皮苷提取转移率、新橙皮苷提取转移率、总黄酮含量转移率及除杂率,结果见表5。

[0082] 表5采用不同醇沉浓度所得转移率及除杂率测定结果对比

[0083]

实验组	1	2	3
醇沉浓度	65%	75%	85%
柚皮苷提取转移率	88.31%	90.86%	97.69%
新橙皮苷提取转移率	88.48%	90.23%	96.89%
总黄酮含量转移率	61.69%	63.56%	62.11%
除杂率	54.25%	58.11%	61.74%

[0084] 实验结果表明,醇沉浓度为85%时醇沉转移率及醇沉除杂率最高,总黄酮含量转移率也相对较高,因此最佳醇沉浓度为85%;若采用其它醇沉浓度,柚皮苷提取转移率、新橙皮苷提取转移率及除杂率均显著下降,纯化效果较差。

[0085] 醇沉浓度验证性实验

[0086] 取浓缩液缓慢加入95%乙醇适量,边加边搅拌,使成乙醇浓度为85%。静置过夜,过滤,量取滤液体积。验证试验醇沉柚皮苷和新橙皮苷转移率、总黄酮含量转移率及除杂率,实验结果如表6所示。

[0087] 表6验证性试验醇沉转移率与总黄酮含量转移率及醇沉除杂率测定结果

[0088]

实验组	1(85%)	2(85%)	3 (85%)	RSD
柚皮苷醇沉转移率	93.26%	92.87%	87.54%	3.50%
新橙皮苷醇沉转移率	92.84%	91.81%	91.90%	0.62%
总黄酮含量转移率	54.63%	70.43%	64.60%	12.64%
除杂率	62.98%	63.40%	64.14%	0.92%

[0089] 验证实验结果表明,本精制工艺参数相对较为稳定,本发明药物组合物提取液的最佳醇沉浓度为85%。

[0090] 经上述步骤纯化水提液后,将验证试验醇沉液于旋转蒸发仪中浓缩至密度1.20左右,铺展于白瓷盘中,于80℃真空干燥箱(逐渐增加真空度),减压干燥约12小时,取出,冷却后称重,得棕黑色提取物。

[0091] 实验例4口服液成型工艺的可行性验证

[0092] 1、热处理冷藏配液工艺

[0093] 热处理冷藏后,将药液取出至室温,滤过取滤液量体积,测定柚皮苷和新橙皮苷的含量,结果见表7。

[0094] 表7热处理冷藏后柚皮苷和新橙皮苷含量及转移率结果

[0095]

	本发明提取物	第一次热处理冷藏	第二次热处理冷藏
药液总量	80g	420ml	325ml
柚皮苷总量/mg	4033.12	3916.05	3631.54
新橙皮苷总量/mg	3858.12	3583.47	3326.6
柚皮苷转移率	—	97.10%	92.73%
新橙皮苷转移率	—	92.88%	92.83%

[0096] 以上实验结果表明,配液过程中柚皮苷和新橙皮苷的转移率高于90%,证明本发明采用的热处理冷藏配液工艺可行。

[0097] 中药浓缩液成分比较复杂,其中淀粉、树胶、蛋白质、鞣质、树脂等高分子杂质,在水中溶解呈胶体状分散形成了比较稳定的液体体系。煎煮液浓缩至稠膏后,冷藏,再与一定比例的纯化水混合,冷藏、离心。这样低温状况的高分子杂质在水中的溶解度减少,形成胶体溶液的浓度降低,混合液体的粘度变小,液体的稳定性也降低了;再通过冷藏、离心的方法就能有效的提高杂质的分离程度。

[0098] 2、活性炭吸附

[0099] 取活性炭吸附后的药液,测定活性炭吸附过程中柚皮苷和新橙皮苷的转移率,实

验结果如表8。

[0100] 表8活性炭吸附后柚皮苷和新橙皮苷含量及转移率结果

[0101]

	第二次热处理冷藏	活性炭吸附后的药液
药液总量/ml	325	368
柚皮苷总量/mg	3631.54	3017.19
新橙皮苷总量/mg	3326.6	2878.97
柚皮苷转移率	—	83.08%
新橙皮苷转移率	—	86.54%

[0102] 实验结果表明,活性炭吸附过程中柚皮苷和新橙皮苷的转移率高于80%,证明本发明所采用的活性炭吸附工艺可行。

[0103] 3、挥发油增溶

[0104] 取挥发油增溶后的药液,测定活性炭吸附过程中柚皮苷和新橙皮苷的转移率,实验结果如表9。

[0105] 表9挥发油增溶后柚皮苷和新橙皮苷含量及转移率结果

[0106]

	活性炭吸附后的药液	挥发油增溶后的药液
药液总量/ml	368	324
柚皮苷总量/mg	3017.19	2751.42
新橙皮苷总量/mg	2878.97	2500.59
柚皮苷转移率	—	91.19%
新橙皮苷转移率	—	86.86%

[0107] 实验结果表明,挥发油增溶过程中柚皮苷和新橙皮苷的转移率均高于85%,说明挥发油增溶工艺可行。

[0108] 处方中枳壳、白术、干姜、槟榔、紫苏叶中均含有挥发油,难溶于水,需要增溶。本发明采用吐温80对其进行增溶,不但增加了挥发油的溶解度,对提高口服液的澄清度也有一定的作用。且吐温80较为普遍,价格经济,并且在溶液中可干扰抑菌剂的作用。

[0109] 4、灭菌

[0110] 灭菌后测定柚皮苷和新橙皮苷的转移率,结果如表10。

[0111] 表10灭菌后柚皮苷和新橙皮苷含量及转移率结果

[0112]

	灭菌前的药液(即挥发油 增溶后)	灭菌后的药液
药液总量	324ml	324ml
柚皮苷总量/mg	2751.42	2822.47
新橙皮苷总量/mg	2500.59	2563.34
柚皮苷转移率	—	102.58%
新橙皮苷转移率	—	102.51%

[0113] 实验结果表明,灭菌过程中柚皮苷和新橙皮苷的转移率均高于100%,且放置一段时间后澄清度较好,无沉淀产生,说明该灭菌工艺可行。

[0114] 以上成型工艺验证实验中,柚皮苷和新橙皮苷的转移率均达到80%甚至90%以上,且口服液澄清度比较好,说明本发明成型工艺可行。

[0115] 结论

[0116] 中药口服液是以中药材为原料,采用适当的溶媒和方法,经过提取、纯化、浓缩制成单剂量无菌或半无菌口服液体的制剂。

[0117] 中药、天然药物成分复杂,为了提高疗效、减小剂量、便于制剂,药材一般需要经过提取、纯化处理。由于本实验原处方成分复杂,考虑各味药材的相似性及有效成分的相似性,发明人在原药材研究的基础上,对药材分两部分提取,并对提取物的提取工艺及精制工艺进行研究,确定了本发明药物组合物的提取物的制备工艺为:枳壳、白术、干姜、槟榔、紫苏叶药材加6倍药材量的水,提取4h,收集挥发油。再将药渣与炙甘草药材按6倍药材量的水提取2次,每次0.5h。提取液浓缩至相对密度为1.20g/ml,加入95%乙醇,使其含醇量为85%,滤过,滤液浓缩至相对密度为1.2g/ml,减压干燥,得提取物。

[0118] 在提取、纯化其后续的制剂过程中,制成口服液。研究其成型工艺,用提取物为原料加入适当的辅料,加入收集的挥发油,制得口服液。添加的辅料除具有赋予制剂成型的作用外,还可能改变药物的理化性质,调控药物在体内的释放过程,影响甚至改变药物的临床疗效、安全性和稳定性等。最后制备的脾虚胀满合剂(即本发明口服液),其成型工艺研究过程中采用热处理冷藏的方法,不仅使口服液的澄明度达到要求,而且使挥发油增溶效果更好。在配液、活性炭吸附、挥发油增溶及灭菌过程中,测定的柚皮苷和新橙皮苷转移率均达到80%以上,且口服液澄清度比较好,成型工艺可行。

[0119] 综上,脾虚胀满合剂的制备工艺为:枳壳、白术、干姜、槟榔、紫苏叶药材加6倍药材量的水,提取4h,收集挥发油。再将药渣与炙甘草药材按6倍药材量的水提取2次,每次0.5h。提取液浓缩至相对密度为1.20g/ml,加入95%乙醇,使其含醇量为85%,滤过,滤液浓缩至相对密度为1.2g/ml,减压干燥,得提取物。取提取物17.4g于100ml水中加热溶解,热处理冷藏2次,加入活性炭进行吸附,滤过,再加入挥发油以吐温80增溶,离心,过滤,冷藏过夜,滤过,灌封,灭菌,即得。

[0120] 实验例5本发明药物组合物的药效实验

[0121] 1实验材料

[0122] 1.1实验动物

[0123] 动物昆明种小鼠72只,SPF级,雌雄各半,体重(20±2)g,购买于成都达硕生物科技有限公司,动物生产许可证号:SCXK(川)2013-24。实验小鼠符合我国科学技术委员会颁布的关于《实验动物管理条例》的相关要求。

[0124] 饲养环境小鼠喂养在清洁鼠笼中,每笼6只。室内光照为12小时光照与避光循环,相对湿度为40%-50%,空调控制室温为22±1℃左右,通风条件良好,环境相对安静。动物喂养于成都中医药大学中医脏腑病证实验室动物房,动物使用许可证号为:SYXK(川)2012-179。适应性饲养3天,自由进食饮水,动物的饲养管理按照成都中医药大学中医脏腑病证实验室操作规程进行。

[0125] 饲料固体颗粒饲料均由成都达硕生物科技有限公司提供

[0126] 1.2实验药物

[0127] 本发明脾虚胀满合剂的制备工艺为枳壳、白术、干姜、槟榔、紫苏叶药材按比例加6倍药材量的水,提取4h,收集挥发油。再将药渣与炙甘草药材按6倍药材量的水提取2次,每次0.5h。提取液浓缩至相对密度为1.20g/ml,加入95%乙醇,使其含醇量为85%,滤过,滤液浓缩至相对密度为1.2g/ml,减压干燥,得中间体。取中间体于纯水中加热溶解即得。

[0128] 药物按正常成人与小鼠给药剂量系数折算,按成人剂量的5倍、10倍、20倍灌服小鼠,计算低、中、高剂量组灌胃量分别为8.35g/kg、16.7g/kg、33.4g/kg。小鼠灌胃容积为0.2mL·10g⁻¹·d⁻¹即20mL·kg⁻¹·d⁻¹;因此,将药物浓度配置成0.418g/ml、0.835g/ml、1.67g/ml,置于4℃冰箱中保存备用,用前加温摇匀。

[0129] 多潘立酮混悬液(Domperidone Suspension商品名称:吗丁啉,西安杨森制药有限公司,国药准字:H10910084,批号:141104)规格:1ml:1mg,按成人临床等效剂量3mg·d⁻¹计算,用折算系数法小鼠每天剂量为:0.5mg/kg;小鼠灌胃容积为0.2mL·10g⁻¹·d⁻¹即20mL·kg⁻¹·d⁻¹,因此将多潘立酮混悬液配制成浓度为0.025mg/ml的灌胃液,置于4℃冰箱中保存备用,用前加温摇匀。多潘立酮不溶于水,用3%羧甲基纤维素钠制成混悬液。

[0130] 番泻叶(Folium Sennae产地:广西,生产批号:140701)煎剂:药物购买于成都中医药大学附属医院。取番泻叶500g,加10倍量沸水浸泡10min用纱布滤过,将滤液在75℃水浴中蒸发浓缩成100%(1g/ml的生药)的水煎液,放于4℃冰箱中保存备用,用前加温摇匀。

[0131] 注:药物按正常成人与小鼠给药剂量系数折算,根据公式:小鼠剂量=W×人剂量(W为小鼠与人的折算系数10),计算出小鼠每日给药剂量。脾虚胀满合剂按低(0.5倍于成人临床等效量)、中(成人临床等效量)、高(2倍于临床等效量)三个剂量给药,相当于含生药量分别为8.35g/kg、16.7g/kg、33.4g/kg。多潘立酮混悬液按成人有效剂量为0.5mg/kg。

[0132] 2实验方法

[0133] 2.1动物分组

[0134] 将72只昆明种SPF级小鼠,雌雄各半,按随机数字化表随机平均分为6组:空白组、模型组、阳性对照组(多潘立酮组)、脾虚胀满合剂低、中、高剂量组。每组12只,组内用苦味酸对每只小鼠进行标记区分,称重。

[0135] 2.2模型制备

[0136] 采用“苦寒泻下+饥饿失常+缺水燥结复制脾虚便秘小鼠模型”方法:采用番泻叶苦寒泻下后予以限制饮水、饥饿失常等复合因素建立脾虚便秘小鼠动物模型。除空白组外,其

余各组小鼠每日按 $0.2\text{mL} \cdot 10\text{g}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量给予浓度为 1g/mL 的番泻叶水浸煎液灌胃,连续7天,期间正常饮食。第8天起,停止灌胃番泻叶水浸煎液并控制饮水和喂食,隔天给予低纤维饲料(生大米 $4\text{--}8\text{g}$)喂养,并自由饮水1次,每次0.5小时,持续8天。在脾虚模型的基础上,采用限制饮水和控制饮食方法造成便秘模型,造模时间一共15天。空白组给予正常饮水喂食,前7天给予相同剂量的蒸馏水,第8天起正常饮水喂食饲养,不施加其他任何处理因素。

[0137] 2.3 给药

[0138] 造模结束次日进行灌胃给药,脾虚胀满合剂低、中、高剂量治疗组每日分别灌服质量浓度为 0.418g/mL , 0.835g/mL , 1.67g/mL 的脾虚胀满合剂溶液,西药对照组灌服质量浓度为 0.025mg/mL 的多潘立酮混悬液,正常组和模型组给予等量的蒸馏水,每天1次,灌胃容积为 $0.2\text{mL} \cdot 10\text{g}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续7天。各组小鼠给药情况见表11。

[0139] 表11 各组小鼠给药情况

[0140]

组别	药物	给药剂量 (g/kg)	给药容 积 (ml/kg)	给药周期 (天)	给药途 径
空白组	蒸馏水	-	20	7	灌胃
模型组	蒸馏水	-	20	7	灌胃
阳性对照组	多潘立酮	0.5×10^{-3}	20	7	灌胃
低剂量组	脾虚胀满合剂	8.35	20	7	灌胃
中剂量组	脾虚胀满合剂	16.7	20	7	灌胃
高剂量组	脾虚胀满合剂	33.4	20	7	灌胃

[0141] 2.4 观察指标及检测方法

[0142] 2.4.1 小鼠的一般状态

[0143] 观察小鼠精神状态、进食量、皮毛色泽、二便性状的变化。

[0144] 2.4.2 各标本的采集及检测方法

[0145] 墨汁营养糊制备:取 8g 羧甲基纤维素钠,溶于 250mL 蒸馏水中,然后加入 16g 奶粉、 8g 淀粉、 8g 糖、 2g 墨汁,每加一次搅拌均匀。最后配成 300mL 约 300g 的半固体糊状物。放入 -4°C 冰箱冷藏 12h ,用前 2h 取出,恢复至室温。

[0146] 各组小鼠在末次给药前,禁食不禁水 18h ,末次给药 1h 后,按 0.8mL/只 给予墨汁营养糊灌胃。 20min 之后,先称重,再进行眼底静脉丛取血,以离心管存于 -4°C 冰箱静置 60min 后 3000r/min 离心,取上清液冻存于 -80°C 冰箱待用于后续指标的检测。取血后脱颈处死小鼠,剪开腹腔,以手术线结扎胃贲门、幽门以及回盲部,取出胃、小肠以及脾脏。

[0147] 2.4.3 胃排空率、肠推进率及脾脏指数

[0148] 取小鼠胃体,以滤纸吸干表面水分后称全重,然后沿剪开胃体,用生理盐水充分洗去胃内容物,并以滤纸吸干后,称胃体的净重,胃全重减去胃净重为胃内残留物的重量,用之与所给墨汁糊重量的百分比为胃内残留率,然后 1 减去胃内残留率即为胃排空率。胃排空

率率=1-(胃全重-胃净重)/墨汁糊重×100%。

[0149] 将各组小鼠用镊子轻轻提取上端至幽门、下端至直肠末端的肠管,至于托盘中,轻轻将小肠拉成直线,测量墨汁糊末头端在小肠管内移动的距离和小肠总长度(幽门至直肠末端的长度)。小肠推进率(%)=(墨汁糊移动的距离/小肠总长度)×100%。

[0150] 取小鼠脾脏清除脏器上的脂肪组织和结缔组织用滤纸吸干水分后用电子天平称重,计算脾脏指数。脏器指数=脏器质量/体质量。

[0151] 2.4.4血液采集及血清制备

[0152] 处死小鼠前,先进行眼眶取血。准备好洁净、干燥的规格为1.5ml的离心管并编号,置于试管架中。戴上手套,左手拇指和食指尽可能将小鼠耳后颈部皮肤固定捏紧,取稍侧位,左手拇指尽可能将小鼠眼部周围皮肤往后压,使小鼠眼球突出充血。右手持镊子,钳夹一侧眼球后部,将眼球快速摘除。使鼠倒立,头部向下,使被摘眼球侧对向离心管口,眼眶内很快流出血液,将血液准确滴入预先准备好的EP管内,直到流完(避免离心管口与小鼠眼部周围毛发接触)。小鼠眼眶取血后置于4℃的冰箱内静置60min,再于冷冻离心机内以3000r/min的速度离心10min,取血清于干净的EP管中,置于-80℃冰箱保存。血清在一周内,按试剂盒说明书操作测定CCK含量。

[0153] 2.4.5十二指肠标本采集

[0154] 对小鼠小肠长度测量后剪取2cm左右长的十二指肠组织,尽量清除脂肪组织,用0.9%氯化钠溶液冲洗干净内容物,置于EP管中,置于-80℃冰箱保存待用。检测指标前,取组织每100mg加0.9%氯化钠溶液1ml置玻璃匀浆器冰上进行匀浆,30-50次。将匀浆液置于冷冻过的离心管中,再于冷冻离心机内以3000r/min的速度离心10min,取上清液转到新的EP管中,即为胞浆蛋白,置于-80℃冰箱保存。标本在一周内,按试剂盒说明书操作测定MLCK、CCK含量。

[0155] 2.4.6ELISA法测定小鼠血清CCK及十二指肠MLCK、CAM含量

[0156] (1)标准品稀释

[0157] 在使用前2小时内准备。将冻干品管内GSK-3β加入1ml样品稀释液,彻底溶解后取出500μl加入到500μl样品稀释液中,混匀后作倍比稀释。得到4000pg·ml⁻¹、2000pg·ml⁻¹、1000pg·ml⁻¹、500pg·ml⁻¹、250pg·ml⁻¹、125pg·ml⁻¹、62.5pg·ml⁻¹、31.25pg·ml⁻¹。

[0158] (2)生物素标记抗体工作液在使用前2小时准备

[0159] ①根据每孔需要0.1ml计算总的用量(实际配制时应多配制0.1-0.2ml)。

[0160] ②按10μl生物素标记抗体加抗体稀释液990μl的比例配制工作液,轻轻混匀。

[0161] (3)亲和素-过氧化物酶复合物(ABC)工作液的准备

[0162] ①根据每孔需要0.1ml计算总的用量(实际配制时应多配制0.1-0.2ml)。

[0163] ②按10μl亲和素-过氧化物酶复合物加ABC稀释液990μl的比例配制工作液,轻轻混匀。

[0164] (4)TMB显色工作液的准备

[0165] 在使用前30min按TMB显色液A9份加TMB显色液B1份的比例配制TMB显色工作液。

[0166] (5)加样

[0167] 空白对照孔不加样品,只加显色剂和终止液;标准品孔加入标准品50u1,链霉素-

HRP50u1;待测样品孔加入样本40u1,然后加入抗体10u1、链霉亲合素10-HRP50u1,盖上封板膜,轻轻震荡混匀,37℃温育60分钟。

[0168] (6)洗板

[0169] 小心揭开封板膜,吸去(不可触及板壁)或甩掉酶标仪的液体;在实验台上铺垫几层吸水纸,酶标板朝下用力拍几次;将PBS洗涤缓冲液至少0.35ml注入孔内,浸泡1-2min,重复此过程。

[0170] (7)显色

[0171] 每孔先后加入显色剂A和B各50u1,轻轻震荡混匀,37℃避光显色10分钟。

[0172] (8)终止

[0173] 每孔加终止液50u1,终止反应(此时溶液颜色由蓝色立即变为黄色)。(9)吸光度测定

[0174] 以空白孔调零,450nm波长依序测量各孔的吸光度(OD值)。测定在加终止液后10分钟以内进行。

[0175] (10)样品浓度测算

[0176] 根据标准品的浓度及对应的OD值计算出标准曲线的直线回归方程,再根据样品的OD值在回归方程上计算出对应的样品浓度。

[0177] 2.5统计分析

[0178] 全部实验数据采用SPSS19.0统计软件进行分析。所有计量资料以“均数±标准差”($\bar{x} \pm s$)表示。两组间比较若符合正态分布用t检验,若不符合正态分布用非参数检验;多组之间比较若符合正态分布且方差齐,采用单因素方差分析,组间多重比较用LSD及SNK法;多组之间比较若方差不齐用Welch检验,组间多重比较使用Tamhane T2法。 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。3实验结果

[0179] 3.1脾虚胀满合剂对功能性胃肠病小鼠一般情况的影响

[0180] 空白组小鼠活动正常,大便正常,反应灵敏,食欲良好,背毛光泽,体重增长明显,未见死亡情况。造模各组小鼠至造模第2-7天逐渐出现便溏、肛周污秽、萎靡倦卧、扎堆、进食量减少、活动减少;甚至出现翻毛、背毛稀疏失去光泽、弓背,体重增长缓慢等。造模第8天开始可逐渐出现大便数量较前减少,颗粒变少、质地变硬等。

[0181] 给药后,各组小鼠饮食量逐渐增加,其他情况逐渐改善。表明本发明药物组合物对功能性胃肠病有明确的治疗效果。

[0182] 3.2脾虚胀满合剂对功能性胃肠病小鼠胃排空及肠推进的影响

[0183] 3.2.1脾虚胀满合剂对功能性胃肠病小鼠胃排空的影响,结果见表12。

[0184] 表12脾虚胀满合剂对功能性胃肠病小鼠胃排空率的影响($\bar{x} \pm s, \%$)

[0185]

组别	只数 (n)	治疗剂量 g/kg×7 天	小鼠胃排空率
空白组	12	—	79.55±4.67
模型组	11	—	68.39±3.55Δ
阳性对照组	12	0.5×10 ⁻³	74.55±4.77*
低剂量组	11	8.35	77.08±3.90*#
中剂量组	11	16.7	78.65±2.88*▲
高剂量组	10	33.4	77.13±5.50*#

[0186] 注：与空白组比较 ΔP<0.01；与模型组比较 *P<0.01；与阳性对照组比较 #P<0.05，▲P>0.05。

[0187] 实验结果显示，与空白组比较，模型组小鼠对墨汁半固体糊状物的胃排空率显著下降(P<0.01)；与模型组比较，经治疗给药后，阳性对照组、脾虚胀满合剂低、中、高剂量组小鼠对墨汁半固体糊状物的胃排空率显著提高(P<0.01)；与阳性对照组比较，脾虚胀满合剂低、高剂量组小鼠对墨汁半固体糊状物的胃排空率明显上升(P<0.05)。

[0188] 以上结果表明，本发明药物组合物可显著促进胃排空，疗效甚至优于市售药物吗丁啉。

[0189] 3.2.2脾虚胀满合剂对功能性胃肠病小鼠肠推进的影响，结果见表13。

[0190] 表13脾虚胀满合剂对功能性胃肠病小鼠肠推进率的影响($\bar{x} \pm s, \%$)

[0191]

组别	只数 (n)	治疗剂量 g/kg×7 天	小鼠肠推进率
空白组	12	—	78.35±9.51
模型组	11	—	61.54±7.97Δ
阳性对照组	12	0.5×10 ⁻³	73.44±4.03*
低剂量组	11	8.35	71.78±10.14*#
中剂量组	11	16.7	77.80±8.48*#
高剂量组	10	33.4	77.97±11.10*#

[0192] 注：与空白组比较 ΔP<0.01；与模型组比较 *P<0.01或P<0.05；与阳性对照组比较 #P>0.05。

[0193] 实验结果显示，与空白组比较，模型组小鼠对墨汁半固体糊状物肠推进率明显降低(P<0.01)；与模型组比较，经多潘立酮或脾虚胀满合剂治疗后，各组对墨汁半固体糊状物的肠推进率均明显上升(P<0.01或P<0.05)。

[0194] 以上结果表明，本发明药物组合物可显著促进肠推进，且中、高剂量疗效优于市售药物多潘立酮。

[0195] 3.3脾虚胀满合剂对功能性胃肠病小鼠脾脏指数的影响，结果见表14。

[0196] 表14脾虚胀满合剂对功能性胃肠病小鼠脾脏指数的影响($\bar{x} \pm s, \text{mg/g}$)

[0197]

组别	只数 (n)	治疗剂量 g/kg×7 天	小鼠脾脏指数
空白组	12	—	4.84±0.42
模型组	11	—	3.06±0.37 Δ
阳性对照组	12	0.5×10 ⁻³	3.45±0.48*#
低剂量组	11	8.35	3.56±0.58*
中剂量组	11	16.7	3.86±0.78*
高剂量组	10	33.4	3.87±0.75*

[0198] 注:与空白组比较 $\Delta P < 0.01$;与模型组比较 * $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$, # $P > 0.05$;

[0199] 实验结果显示,与空白组比较,模型组小鼠脾脏指数明显降低($P < 0.01$);与模型组比较,各中药治疗组小鼠脾脏指数显著提高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),阳性对照组小鼠脾脏指数无明显差异($P > 0.05$)。

[0200] 3.4脾虚胀满合剂对功能性胃肠病小鼠血清CCK含量及小鼠十二指肠MLCK、CAM含量的影响,结果见表15~17。

[0201] 表15脾虚胀满合剂对功能性胃肠病小鼠血清CCK含量的影响($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

[0202]

组别	只数 (n)	治疗剂量 g/kg×7 天	小鼠血清 CCK 含量
空白组	12	—	216.63±23.30
模型组	11	—	246.68±7.49 Δ
阳性对照组	12	0.5×10 ⁻³	226.22±23.40*
低剂量组	11	8.35	219.85±27.07*#
中剂量组	11	16.7	233.79±25.72*#
高剂量组	10	33.4	227.66±16.80*#

[0203] 注:与空白组比较 $\Delta P < 0.01$;与模型组比较 * $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$;与阳性对照组比较 # $P > 0.05$ 。

[0204] 实验结果显示,与空白组比较,模型组小鼠血清CCK含量明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,经多潘立酮或脾虚胀满合剂治疗后,各治疗组小鼠血清CCK含量均降低, $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$;与阳性对照组比较,各中药组小鼠血清CCK含量无明显差异($P > 0.05$)。

[0205] 表16对功能性胃肠病小鼠十二指肠MLCK的影响($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

[0206]

组别	只数 (n)	治疗剂量 g/kg×7 天	小鼠十二指肠 MLCK 含量
空白组	12	—	2.533±2.636
模型组	11	—	1.491±0.422△
阳性对照组	12	0.5×10 ⁻³	2.084±0.422*
低剂量组	11	8.35	2.102±0.465*▲
中剂量组	11	16.7	2.515±0.416*#
高剂量组	10	33.4	2.614±0.439*▲

[0207] 注：与空白组比较△P<0.01；与模型组比较*P<0.01或P<0.05；与阳性对照组比较#P<0.05，▲P>0.05。

[0208] 与空白组对比，模型组小鼠十二指肠MLCK含量明显降低(P<0.01)；与模型组比较，经治疗后的各组小鼠十二指肠MLCK含量升高(P<0.01或P<0.05)；与阳性对照组比较，中剂量中药治疗组小鼠十二指肠MLCK含量明显提高(P<0.05)，而低、高剂量组小鼠十二指肠MLCK含量无明显差异(P>0.05)。

[0209] 表17对功能性胃肠病小鼠十二指肠CAM的影响($\bar{x} \pm s, \text{nmol/L}$)

[0210]

组别	只数 (n)	治疗剂量 g/kg×7 天	$\bar{x} \pm S$
空白组	12	—	3.159±0.762
模型组	11	—	4.819±0.975△
阳性对照组	12	0.5×10 ⁻³	3.827±0.809*
低剂量组	11	8.35	3.697±0.484*▲
中剂量组	11	16.7	3.652±0.682*#
高剂量组	10	33.4	3.750±0.910*▲

[0211] 注：与空白组比较△P<0.01；与模型组比较*P<0.01或P<0.05，与阳性对照组比较#P<0.05，▲P>0.05。

[0212] 与空白组相比，模型组小鼠十二指肠CAM含量明显提高(P<0.01)；与模型组比较，各中药组和西药治疗组小鼠十二指肠CAM含量明显下降(P<0.01或P<0.05)；与阳性对照组比较，中剂量中药治疗组小鼠十二指肠CAM含量明显降低(P<0.05)，而低、高剂量组小鼠十二指肠CAM含量无明显差异(P>0.05)。

[0213] 以上结果表明，本发明药物组合物可显著降低功能性胃肠病小鼠血清CCK含量及十二指肠CAM含量，并升高其十二指肠MLCK含量，对功能性胃肠病有明显的治疗作用。