

(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
2011年1月6日 (06.01.2011)



PCT



(10) 国际公布号
WO 2011/000150 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 36/888 (2006.01) A61K 9/02 (2006.01)
A61K 36/78 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61K 36/752 (2006.01) A61K 9/12 (2006.01)
A61K 36/736 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 36/634 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 36/54 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 36/539 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 36/535 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)
A61K 36/484 (2006.01) A61P 11/10 (2006.01)
A61K 36/31 (2006.01) A61P 11/12 (2006.01)
A61K 36/284 (2006.01) A61P 11/14 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 36/076 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2009/072537

(22) 国际申请日: 2009年6月30日 (30.06.2009)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **河北以岭医药研究院有限公司 (HEBEI YILING MEDICINE RESEARCH INSTITUTE CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国河北省石家庄市高新技术开发区天山大街 238 号, Hebei 050035 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **吴以岭 (WU, Yiling)** [CN/CN]; 中国河北省石家庄市高新技术开发区天山大街 238 号, Hebei 050035 (CN)。 **张永锋 (ZHANG, Yongfeng)** [CN/CN]; 中国河北省石家庄市高新技术开发区天山大街 238 号, Hebei 050035 (CN)。 **许红辉 (XU, Honghui)** [CN/CN]; 中国河北省石家庄市高新技术开发区天山大街 238 号, Hebei 050035 (CN)。 **李晓燕 (LI, Xiaoyan)** [CN/CN]; 中国河北省石家庄市高新技术开发区天山大街 238 号, Hebei 050035 (CN)。 **姬雪礼 (JI, Xueli)** [CN/CN]; 中国河北省石家庄市高新技术开发区天山大街 238 号, Hebei 050035 (CN)。 **吴晓莉**

(WU, Xiaoli) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市高新技术开发区天山大街 238 号, Hebei 050035 (CN)。 **王超 (WANG, Chao)** [CN/CN]; 中国河北省石家庄市高新技术开发区天山大街 238 号, Hebei 050035 (CN)。 **李云鹏 (LI, Yunpeng)** [CN/CN]; 中国河北省石家庄市高新技术开发区天山大街 238 号, Hebei 050035 (CN)。 **王猛 (WANG, Meng)** [CN/CN]; 中国河北省石家庄市高新技术开发区天山大街 238 号, Hebei 050035 (CN)。

(74) 代理人: **北京邦信阳专利商标代理有限公司 (BOSS & YOUNG PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE)**; 中国北京市朝阳区建国门外大街永安东里甲 3 号通用国际中心 1 号楼 A 座 5 层, Beijing 100022 (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, 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(条约第 21 条(3))。

(54) Title: A MEDICINAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF BRONCHITIS AND PREPARATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种治疗支气管炎的药物组合物及其制备方法

(57) Abstract: A medicinal composition, which is prepared by the following materials: Pericarpium Citri, Rhizoma Pinelliae, Radix Asteris, Flos Farfarae, Poria, Rhizoma Atractylodis Macrocephalae, Semen Armeniacae Amarum, Fructus Perillae, Semen Sinapis Albae, Radix Scutellariae, Ramulus Cinnamomi, Semen Raphani, Fructus Forsythiae, Herba Hououyuniae, and Radix Glycyrrhizae. The medicinal composition plays a role in eliminating sputum, relieving cough, relieving asthma, as well as anti-inflammatory, and has a good curative effect on bronchitis.

(57) 摘要:

一种由陈皮、半夏、紫菀、款冬花、茯苓、白术、苦杏仁、紫苏子、芥子、黄芩、桂枝、莱菔子、连翘、鱼腥草和甘草制成的药物组合物。该药物组合物具有祛痰、止咳、平喘和抗炎的作用,对支气管炎有良好的治疗效果。



WO 2011/000150 A1

一种治疗支气管炎的药物组合物及其制备方法

技术领域

5 本发明属于中药领域，具体涉及一种治疗支气管炎的药物组合物及其制备方法。

背景技术

10 支气管炎是指由于细菌和病毒感染或物理、化学因素刺激引起的气管、支气管黏膜的炎症。常以咳嗽、咯痰、胸骨后不适或疼痛、喘促和伴有一般感冒症状为主要特征。根据病程长短，可分为急性气管-支气管炎和慢性支气管炎两类：一般病程超过二个月，并连续二年以上发病，或一年发病连续三个月以上，引起黏膜及其周围组织炎症者，称慢性支气管炎。发病者以成人多，发病季节以冬春多见。支气管炎属中医“咳嗽”、“痰饮”、“喘症”等范畴。

15 慢性支气管炎是指气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症，临床上以咳嗽、咳痰或伴有喘息及反复发作的慢性过程为特征。病情若缓慢进展，常并发阻塞性肺气肿，甚至肺动脉高压、肺原性心脏病。据我国 1973 年全国部分普查资料统计，慢性支气管炎患病率约为 3.82%，随年龄增长而增加，50 岁以上者可高达 15%左右。1992 年国内普
20 查部分统计资料提示，患病率为 3.2%。

慢性支气管炎的病因极为复杂，除环境因素、气候、遗传、吸烟等因素外，病毒、细菌感染是一个非常重要的因素。除上述病因外，机体内在因素参与慢性支气管炎的发生，如自主神经功能失调，可使副交感神经功能亢进，气道反应比正常人高，对正常人不起作用的微弱刺激，
25 可引起支气管收缩痉挛，分泌物增多，产生咳嗽、咳痰、喘息等症状。目前，西医治疗以控制感染和祛痰、镇咳为主，而对于调整内在因素功能失调显示不足，很多患者往往经过几天急性期，发热、恶寒、痰黄稠消失，但咳嗽、咳痰、喘促症状未缓解，咳痰量明显增多。另外，广谱抗菌药物长期大量应用或合并应用糖皮质激素也是院内二次感染的又一

发病因素。有学者研究，治疗慢性支气管炎运用中医药治疗，在不同的阶段，保持适当的比例，从疗效及节省费用方面是最优的。

中医药对该病证的治疗具有悠久的历史，历代医家对中医治疗咳嗽及喘证的理、法、方、药进行了不断的探索。中药治疗体现标本兼治的原则，根据慢性支气管炎患者的病情变化，分为不同的阶段如外邪犯肺期、痰浊阻肺期、气滞血瘀期、邪实正虚期等进行辨证论治。药理研究表
5 明，中药治疗慢性支气管炎体现镇咳、化痰、平喘，及抗炎等作用；临床研究表
明，中药治疗可明显缓解咳嗽、咳痰、喘息等症状，较之西药不良反应少，大部分患者在治疗期内能进入慢性支气管炎缓解期，可
10 减少使用抗生素的频度，提高患者体质，延长急性发作的间隔时间，从而提高患者生活质量。

因此开发新的治疗支气管炎尤其慢性支气管炎的中药依然是目前所需要的。

15 发明内容

针对上述需要，本发明提供了一种治疗支气管炎的药物组合物及其制备方法。本发明药物组合物由如下重量份比例的原料药制成：

陈皮 94-156	半夏 94-156	紫菀 94-156	款冬花 94-156
茯苓 94-156	白术 94-156	苦杏仁 78-130	紫苏子 78-130
20 芥子 78-130	莱菔子 78-130	桂枝 46-78	黄芩 94-156
连翘 94-156	鱼腥草 225-391	和甘草 31-53。	

优选地，本发明药物组合物由如下重量份比例的原料药制成：

陈皮 94	半夏 156	紫菀 94	款冬花 156
茯苓 94	白术 156	苦杏仁 78	紫苏子 130
25 芥子 78	莱菔子 130	桂枝 46	黄芩 94
连翘 156	鱼腥草 391	和甘草 31。	

更优选地，本发明药物组合物由如下重量份比例的原料药制成：

陈皮 156	半夏 94	紫菀 156	款冬花 94
茯苓 156	白术 94	苦杏仁 130	紫苏子 78

芥子 130 莱菔子 78 桂枝 78 黄芩 156
 连翘 94 鱼腥草 225 和甘草 53。

或由如下重量份比例的原料药制成：

5 陈皮 125 半夏 125 紫菀 125 款冬花 125
 茯苓 125 白术 125 苦杏仁 104 紫苏子 104
 芥子 104 莱菔子 104 桂枝 62 黄芩 125
 连翘 125 鱼腥草 313 和甘草 42。

或由如下重量份比例的原料药制成：

10 陈皮 98 半夏 98 紫菀 104 款冬花 104
 茯苓 144 白术 148 苦杏仁 85 紫苏子 85
 芥子 125 莱菔子 128 桂枝 75 黄芩 151
 连翘 149 鱼腥草 377 和甘草 49。

或由如下重量份比例的原料药制成：

15 陈皮 147 半夏 152 紫菀 149 款冬花 140
 茯苓 105 白术 105 苦杏仁 81 紫苏子 81
 芥子 125 莱菔子 125 桂枝 74 黄芩 149
 连翘 105 鱼腥草 276 和甘草 45。

本发明药物组合物所用原料药中，所述半夏优选为清半夏，所述白术优选为炒白术，所述苦杏仁优选为炒苦杏仁，所述黄芩优选为黄芩片。

20 本发明药物组合物中所述的半夏、陈皮为君药。半夏，味辛，性温，归脾、胃、肺经。半夏具温燥之性，能燥湿化痰，力能下达，是化痰降逆之要药，并具止咳作用。“能引肺中、胃中湿痰下行，纳气定喘”（《医学衷中参西录》），《药性论》谓其“消痰，下肺气，开胃健脾，去胸中痰满”。陈皮，味辛、苦，性温，为肺、脾二经气分要药，功用理气运脾，燥湿化痰。其气味芳香，能行能降，既善理气，又可燥湿，脾气得健，
 25 则杜绝生痰之源。半夏，陈皮共用为君药，理气燥湿，化痰降逆，可统领全方。

本发明药物组合物中所述的紫菀、款冬花、白术、茯苓、杏仁为臣药。紫菀，温润苦泄，具有良好的化痰止咳作用，《本经》谓之“主咳逆

上气，胸中寒热结气”。款冬花，润肺下气，止咳化痰，《本经逢原》概其功能为“润肺消痰，止嗽定喘”。紫苑，款冬花常相须为用，为治疗久咳久喘之良药，皆具“温而不燥，润而不腻”之性，功擅温润肺气，止咳化痰，肺气得润，肃降得权，则痰无贮藏之所，同时其温润之性又可消除方中温燥之品过多而伤阴之弊。白术，味甘、苦，性温，既可补气健脾，又可燥湿利水。《珍珠囊》曰其善“除湿益气，消痰逐水”。茯苓具有健脾利水渗湿之效，善治湿痰咳嗽，如《世补斋医书》云：“茯苓一味，为治痰要药。痰之本，水也，茯苓可以行水；痰之动，湿也，茯苓又可以行湿”。白术，茯苓二药合用，健脾燥湿祛痰，标本兼顾，湿去脾旺，痰无由生。杏仁，味苦，性微温，有苦泄降气、止咳平喘之功，炒用既能降低其毒性，又能增强润肠通便之功。《本草便读》：“凡人皆降，（杏仁）功专降气，气降则痰消嗽止，能润大肠……”。《药性论》曰其“主咳逆上气喘促”。上药共用为臣药，辅助君药健脾燥湿降逆，化痰止咳平喘。

15 本发明药物组合物所述的紫苏子、莱菔子、芥子、桂枝、黄芩、连翘、鱼腥草为佐药。紫苏子，味辛性温，功用降气消痰、止咳平喘。《日华子本草》曰其“止嗽，润心肺，消痰气”。莱菔子，味辛、甘，性平，归脾、胃、肺经，功用降气消痰，治疗痰涎壅盛，气喘咳嗽。《本草纲目》谓其“下气定喘，治痰”。芥子，味辛，性温，归肺经。芥子有辛散利气、温肺祛痰之功，并能祛经络之痰，与苏子、莱菔子相配，针对痰壅气滞以疏气畅络而消痰，共助半夏降逆祛痰之功。桂枝，味辛、甘，性温。本方用之，一是取之辛散温通，可外行肌表而奏解表之效，以驱邪畅络；二是能温通胸中阳气，可温化水湿。配伍茯苓、白术温运脾阳，化湿利水。黄芩，味苦，性寒，归肺经，功用清热燥湿，泻火解毒。黄芩擅长清肺热，丹溪曾言：“黄芩降痰，假其降火也”。连翘，味苦，性凉，连翘外疏肌表、内清郁热，“具升浮宣散之力……能透肌解表，清热逐风，为治风热要药”《医学衷中参西录》，本方取其清热解毒之功，清滞络之热毒。鱼腥草，味辛，性微寒，入肺经，功能清热解毒，排脓。善清肺经热邪，为治疗肺热之要药。方中用黄芩、连翘、鱼腥草能以清肺热，

并清滞络之热毒，防止痰浊热化。

本发明药物组合物中所述的甘草为使药。甘草，用之有二，一为佐药，能补脾益气，且润肺而止咳；二为使药，可调和诸药，缓和药性。

综上所述，本发明药物组合物全方标本兼顾，攻补兼施，温而不燥，融理气、健脾、祛湿、化痰、降气、止咳、平喘、解毒等功效为一方，脾健则痰无由生，痰祛则肺气自顺，而咳喘自平，共奏理气燥湿，化痰止咳之效。

本领域技术人员在本发明启示下并结合本领域常识可以选择与本发明药物组合物中的各成分具有相同或相似功效的中药材以代替本发明药物组合物中的各组分。

本发明药物组合物可以采用本领域常规的制备方法进行制备，例如，本发明药物组合物中的各种药材均可以按照《全国中药炮制规范》或《中药大辞典》炮制。

本发明药物组合物优选采用以下方法进行制备：

- (1) 按组方比例量称取净选的黄芩，粉碎成细粉，备用；
- (2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝，加 8-12 倍量水，蒸馏提取挥发油，提取 3-7 小时，收集挥发油，备用；
- (3) 步骤 (2) 蒸馏后所得的水溶液另器收集，药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 1-3 小时，第一次加 7-11 倍量，第二次加 5-9 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃ 时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，备用；
- (4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 5-7 倍量 40-70% 乙醇提取二次，第一次 1-3 小时，第二次 1-2 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃ 时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，与步骤 (3) 所得清膏合并，备用；

步骤 (1) 所得细粉、步骤 (2) 所得挥发油和步骤 (4) 所得合并后的清膏共同构成本发明药物组合物的活性成分。

本发明药物组合物的剂型包括但不限于硬胶囊剂、片剂、散剂、口服液、软胶囊、丸剂、酏剂、糖浆剂、栓剂、凝胶剂、喷雾剂或注射剂。

本发明药物的剂型可采用本领域常规的制备方法进行制备，例如，范碧亭《中药药剂学》（上海科学出版社1997年12月第1版）记载的制备工艺，制成药剂学可接受的常规剂型。

在制备本发明的各种药物制剂时，本领域技术人员可根据本发明不同的药物剂型并结合本领域常识加入各种药学可接受的辅料，例如，包括但不限于填充剂、崩解剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、甜味剂、矫味剂、防腐剂、基质，或它们的任意混合物。填充剂包括但不限于：淀粉、预胶化淀粉、乳糖、甘露醇、甲壳素、微晶纤维素、蔗糖，或它们的任意混合物；崩解剂包括但不限于：淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙纤维素、交联羧甲基纤维素钠，或它们的任意混合物；润滑剂包括但不限于：硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠、滑石粉、二氧化硅，或它们的任意混合物；助悬剂包括但不限于：聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、蔗糖、琼脂、羟丙基甲基纤维素，或它们的任意混合物；粘合剂包括但不限于：淀粉浆、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素，或它们的任意混合物；甜味剂包括但不限于：糖精钠、阿斯帕坦、蔗糖、甜蜜素、甘草次酸，或它们的任意混合物；矫味剂包括但不限于：甜味剂及各种香精，或它们的任意混合物；防腐剂包括但不限于：尼泊金类、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸及其盐类、苯扎溴铵、醋酸氯乙定、桉叶油，或它们的任意混合物；基质包括不限于：PEG6000，PEG4000，虫蜡，或它们的任意混合物。为使上述剂型能够实现中药药剂学，需在制备这些剂型时还可以加入药学可接受的其它辅料（范碧亭《中药药剂学》，上海科学出版社1997年12月第1版中各剂型记载的辅料）。

作为优选的实施方案，本发明药物组合物的片剂采用如下方法进行制备：

- (1) 按组方比例量称取净选的黄芩，粉碎成细粉，备用；
- (2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝，加 8-12 倍量水，蒸馏提取挥发油，提取 4-6 小时，收集挥发油，备用；
- (3) 步骤 (2) 蒸馏后所得的水溶液另器收集，药渣与白术、茯苓、

甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 1-3 小时，第一次加 7-11 倍量，第二次加 5-9 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 清膏，备用；

5 (4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 5-7 倍量 40-70%乙醇提取二次，第一次 1-3 小时，第二次 1-2 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 清膏，与步骤 (3) 所得清膏合并，备用；

(5) 步骤 (4) 所得合并后的清膏，以步骤 (1) 所得细粉为底料，制粒，整粒，备用；

10 (6) 压片所用原料的重量份比例如下：

步骤 (5) 所得颗粒	340-600	微粉硅胶	1.8-3.5
硬脂酸镁	1.8-3.5		

(7) 将步骤 (2) 所得挥发油加入微粉硅胶中，按常规制剂方法制成片剂，即得。

15 作为进一步优选的实施方案，本发明药物组合物的片剂采用如下方法进行制备：

(1) 按组方比例量称取净选的黄芩，粉碎成细粉，备用；

(2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝，加 9 倍量水，蒸馏提取挥发油，提取 5 小时，收集挥发油，备用；

20 (3) 步骤 (2) 蒸馏后所得的水溶液另器收集，药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 4 小时，第一次加 10 倍量，第二次加 7 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.17 的清膏，备用；

(4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 6 倍量 60%乙醇提取二次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.17 的清膏，与步骤 (3) 所得清膏合并，备用；

(5) 步骤 (4) 所得合并后的清膏，以步骤 (1) 所得细粉为底料，制粒，整粒，备用；

(6) 压片所用原料的重量份比例如下:

步骤(5)所得颗粒 470 微粉硅胶 2.4
硬脂酸镁 2.4

(7) 将步骤(2)所得挥发油加入微粉硅胶中, 按常规制剂方法制成片剂, 即得。

本发明药物是运用中医络病理论, 结合现代医学对支气管炎的病因病理分析, 经多年临床实践总结而来, 具有理气燥湿, 化痰止咳之功效, 对于治疗支气管炎, 尤其慢性支气管炎具有良好的效果。

试验表明本发明药物具有止咳、祛痰、平喘及抗炎的作用, 对于治疗支气管炎具有良好的效果, 特别是对于治疗慢性支气管炎, 效果尤佳; 同时, 试验表明本发明药物组合物无不良作用, 服用安全。

具体实施方式

以下通过实施例和试验例对本发明进行进一步的阐述, 但其不能对发明的范围构成任何限制。

实施例1: 本发明药物片剂的制备(暂命名为: 连花慢支片):

处方:

陈皮 94 克	半夏 156 克	紫菀 94 克	款冬花 156 克
茯苓 94 克	白术 156 克	苦杏仁 78 克	紫苏子 130 克
芥子 78 克	莱菔子 130 克	桂枝 46 克	黄芩 94 克
连翘 156 克	鱼腥草 391 克	甘草 31 克	

制备方法:

(1) 按组方比例量称取净选的黄芩, 粉碎成细粉, 备用;

(2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝, 加 10 倍量水, 蒸馏提取挥发油, 提取 6 小时, 收集挥发油, 备用;

(3) 步骤(2)蒸馏后的水溶液另器收集; 药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次, 每次 1.5 小时, 第一次加 10 倍量, 第二次加 8 倍量水, 合并水提液, 过滤, 加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至

60℃时热测相对密度为 1.17 清膏，备用；

(4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 7 倍量 60%乙醇提取二次，第一次 3 小时，第二次 2 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.17 清膏，与步骤 (3) 所得清膏合并，备用。

(5) 步骤 (4) 所得合并后的清膏，以步骤 (1) 所得细粉为底料，制粒，整粒，备用。

(6) 压片所用原料的重量份比例如下：

步骤 (5) 所得颗粒	455	微粉硅胶	2.2
硬脂酸镁	2.2		

(7) 将步骤 (2) 所得挥发油加入微粉硅胶中，按常规制剂方法制成片剂。

实施例2：本发明药物胶囊剂的制备：

处方：

15	陈皮 156 克	半夏 94 克	紫菀 156 克	款冬花 94 克
	茯苓 156 克	白术 94 克	苦杏仁 130 克	紫苏子 78 克
	芥子 130 克	莱菔子 78 克	桂枝 78 克	黄芩 156 克
	连翘 94 克	鱼腥草 225 克	甘草 53 克	

制备方法：

(1) 按组方比例量称取净选的黄芩，粉碎成细粉，备用；

(2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝，加 9 倍量水，蒸馏提取挥发油，提取 5 小时，收集挥发油，备用；

(3) 步骤 (2) 蒸馏后的水溶液另器收集，药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 1.5 小时，第一次加 8 倍量，第二次加 6 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.16 清膏，备用；

(4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 5 倍量 60%乙醇提取二次，第一次 2 小时，第二次 1.5 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.16

清膏，与步骤（3）所得清膏合并，备用。

（5）按常规制剂方法制成胶囊剂。

实施例3：本发明药物散剂的制备：

处方：

5	陈皮 125 克	半夏 125 克	紫菀 125 克	款冬花 125 克
	茯苓 125 克	白术 125 克	苦杏仁 104 克	紫苏子 104 克
	芥子 104 克	莱菔子 104 克	桂枝 62 克	黄芩 125 克
	连翘 125 克	鱼腥草 313 克	甘草 42 克	

制备方法：

10 （1）按组方比例量称取净选的黄芩，粉碎成细粉，备用；

（2）按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝，加 9 倍量水，蒸馏提取挥发油，提取 5 小时，收集挥发油，备用；

（3）步骤（2）蒸馏后的水溶液另器收集，药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 1.5 小时，第一次加 8 倍量，第
15 二次加 6 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃ 时热测相对密度为 1.16 清膏，备用；

（4）按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 5 倍量 60% 乙醇提取二次，第一次 2 小时，第二次 1.5 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃ 时热测相对密度为 1.16
20 清膏，与步骤（3）所得清膏合并，备用。

（5）按常规制剂方法制成散剂。

实施例4：本发明药物口服液的制备：

处方：

25	陈皮 98 克	半夏 98 克	紫菀 104 克	款冬花 104 克
	茯苓 144 克	白术 148 克	苦杏仁 85 克	紫苏子 85 克
	芥子 125 克	莱菔子 128 克	桂枝 75 克	黄芩 151 克
	连翘 149 克	鱼腥草 377 克	甘草 49 克。	

制备方法：

（1）按组方比例量称取净选的黄芩，粉碎成细粉，备用；

(2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝，加 8 倍量水，蒸馏提取挥发油，提取 3 小时，收集挥发油，备用；

(3) 步骤 (2) 蒸馏后所得的水溶液另器收集，药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 1 小时，第一次加 7 倍量，第二次加 5 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃ 时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，备用；

(4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 5 倍量 40-70% 乙醇提取二次，第一次 1 小时，第二次 1 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃ 时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，与步骤 (3) 所得清膏合并，备用；

步骤 (1) 所得细粉、步骤 (2) 所得挥发油和步骤 (4) 所得合并后的清膏按常规制剂方法制成口服液。

实施例 5: 本发明药物软胶囊的制备:

15 处方:

陈皮 147 克	半夏 152 克	紫菀 149 克	款冬花 140 克
茯苓 105 克	白术 105 克	苦杏仁 81 克	紫苏子 81 克
芥子 125 克	莱菔子 125 克	桂枝 74 克	黄芩 149 克
连翘 105 克	鱼腥草 276 克	甘草 45 克	

20 制备方法:

(1) 按组方比例量称取净选的黄芩，粉碎成细粉，备用；

(2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝，加 12 倍量水，蒸馏提取挥发油，提取 7 小时，收集挥发油，备用；

(3) 步骤 (2) 蒸馏后所得的水溶液另器收集，药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 3 小时，第一次加 11 倍量，第二次加 9 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃ 时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，备用；

(4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 7 倍量 40-70% 乙醇提取二次，第一次 3 小时，第二

次 2 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，与步骤（3）所得清膏合并，备用；

步骤（1）所得细粉、步骤（2）所得挥发油和步骤（4）所得合并后的清膏按常规制剂方法制成软胶囊。

5

实施例 6：本发明药物丸剂的制备：

处方：

陈皮 98 克	半夏 148 克	紫菀 148 克	款冬花 105 克
茯苓 102 克	白术 139 克	苦杏仁 139 克	紫苏子 87 克
芥子 87 克	莱菔子 115 克	桂枝 115 克	黄芩 120 克
连翘 118 克	鱼腥草 250 克	甘草 49 克	

制备方法：

（1）按组方比例量称取净选的黄芩，粉碎成细粉，备用；

（2）按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝，加 10 倍量水，蒸馏提取挥发油，提取 5 小时，收集挥发油，备用；

（3）步骤（2）蒸馏后所得的水溶液另器收集，药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 2 小时，第一次加 8 倍量，第二次加 7 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，备用；

（4）按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 6 倍量 60%乙醇提取二次，第一次 2 小时，第二次 1.5 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，与步骤（3）所得清膏合并，备用；

步骤（1）所得细粉、步骤（2）所得挥发油和步骤（4）所得合并后的清膏按常规制剂方法制成丸剂。

实施例 7：本发明药物酊剂的制备：

处方：

陈皮 148 克	半夏 105 克	紫菀 105 克	款冬花 145 克
茯苓 145 克	白术 114 克	苦杏仁 117 克	紫苏子 125 克

芥子 125 克 莱菔子 86 克 桂枝 57 克 黄芩 144 克
 连翘 144 克 鱼腥草 250 克 甘草 33 克

制备方法:

(1) 按组方比例量称取净选的黄芩, 粉碎成细粉, 备用;

5 (2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝, 加 11 倍量水, 蒸馏提取挥发油, 提取 4 小时, 收集挥发油, 备用;

10 (3) 步骤 (2) 蒸馏后所得的水溶液另器收集, 药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次, 每次 1.5 小时, 第一次加 8 倍量, 第二次加 6 倍量水, 合并水提液, 过滤, 加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃ 时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏, 备用;

(4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁, 加 5 倍量 65% 乙醇提取二次, 第一次 1 小时, 第二次 2 小时, 合并提取液, 过滤, 回收乙醇, 浓缩至 60℃ 时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏, 与步骤 (3) 所得清膏合并, 备用;

15 步骤 (1) 所得细粉、步骤 (2) 所得挥发油和步骤 (4) 所得合并后的清膏按常规制剂方法制成酞剂。

实施例 8: 本发明药物糖浆剂的制备:

处方:

20 陈皮 99 克 半夏 105 克 紫菀 115 克 款冬花 126 克
 茯苓 137 克 白术 145 克 苦杏仁 126 克 紫苏子 117 克
 芥子 105 克 莱菔子 94 克 桂枝 60 克 黄芩 126 克
 连翘 119 克 鱼腥草 300 克 甘草 39 克

制备方法:

(1) 按组方比例量称取净选的黄芩, 粉碎成细粉, 备用;

25 (2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝, 加 9 倍量水, 蒸馏提取挥发油, 提取 6 小时, 收集挥发油, 备用;

(3) 步骤 (2) 蒸馏后所得的水溶液另器收集, 药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次, 每次 3 小时, 第一次加 10 倍量, 第二次加 8 倍量水, 合并水提液, 过滤, 加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至

60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，备用；

- (4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 7 倍量 55%乙醇提取二次，第一次 2.5 小时，第二次 2 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，与步骤 (3) 所得清膏合并，备用；

步骤 (1) 所得细粉、步骤 (2) 所得挥发油和步骤 (4) 所得合并后的清膏按常规制剂方法制成糖浆剂。

实施例9：本发明药物栓剂的制备：

处方：

10	陈皮 145 克	半夏 137 克	紫菀 126 克	款冬花 115 克
	茯苓 105 克	白术 99 克	苦杏仁 94 克	紫苏子 105 克
	芥子 117 克	莱菔子 126 克	桂枝 69 克	黄芩 119 克
	连翘 126 克	鱼腥草 325 克	甘草 44 克	

制备方法：

- (1) 按组方比例量称取净选的黄芩，粉碎成细粉，备用；
- (2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝，加 10 倍量水，蒸馏提取挥发油，提取 5 小时，收集挥发油，备用；
- (3) 步骤 (2) 蒸馏后所得的水溶液另器收集，药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 1.5 小时，第一次加 8 倍量，第二次加 8 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，备用；
- (4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 6.5 倍量 45%乙醇提取二次，第一次 3 小时，第二次 2 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，与步骤 (3) 所得清膏合并，备用；
- 步骤 (1) 所得细粉、步骤 (2) 所得挥发油和步骤 (4) 所得合并后的清膏按常规制剂方法制成栓剂。

实施例 10：本发明药物凝胶剂的制备：

处方：

陈皮 94 克 半夏 125 克 紫菀 119 克 款冬花 123 克
 茯苓 135 克 白术 128 克 苦杏仁 115 克 紫苏子 108 克
 芥子 110 克 莱菔子 130 克 桂枝 66 克 黄芩 120 克
 连翘 128 克 鱼腥草 290 克 甘草 53 克

5 制备方法:

(1) 按组方比例量称取净选的黄芩, 粉碎成细粉, 备用;

(2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝, 加 11 倍量水, 蒸馏提取挥发油, 提取 5 小时, 收集挥发油, 备用;

10 (3) 步骤 (2) 蒸馏后所得的水溶液另器收集, 药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次, 每次 2.5 小时, 第一次加 10 倍量, 第二次加 8 倍量水, 合并水提液, 过滤, 加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃ 时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏, 备用;

15 (4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁, 加 6.5 倍量 50% 乙醇提取二次, 第一次 2 小时, 第二次 1.5 小时, 合并提取液, 过滤, 回收乙醇, 浓缩至 60℃ 时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏, 与步骤 (3) 所得清膏合并, 备用;

步骤 (1) 所得细粉、步骤 (2) 所得挥发油和步骤 (4) 所得合并后的清膏按常规制剂方法制成凝胶剂。

实施例11: 本发明药物喷雾剂的制备:

20 处方:

陈皮 138 克 半夏 144 克 紫菀 105 克 款冬花 120 克
 茯苓 131 克 白术 156 克 苦杏仁 122 克 紫苏子 84 克
 芥子 119 克 莱菔子 95 克 桂枝 51 克 黄芩 95 克
 连翘 155 克 鱼腥草 225 克 甘草 32 克

25 制备方法:

(1) 按组方比例量称取净选的黄芩, 粉碎成细粉, 备用;

(2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝, 加 10 倍量水, 蒸馏提取挥发油, 提取 4 小时, 收集挥发油, 备用;

(3) 步骤 (2) 蒸馏后所得的水溶液另器收集, 药渣与白术、茯苓、

甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 2 小时，第一次加 8 倍量，第二次加 8 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，备用；

5 (4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 6 倍量 55%乙醇提取二次，第一次 3 小时，第二次 1 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，与步骤 (3) 所得清膏合并，备用；

步骤 (1) 所得细粉、步骤 (2) 所得挥发油和步骤 (4) 所得合并后的清膏按常规制剂方法制成喷雾剂。

10 **实施例 12:** 本发明药物注射剂的制备:

处方:

陈皮 154 克	半夏 95 克	紫菀 149 克	款冬花 106 克
茯苓 112 克	白术 137 克	苦杏仁 121 克	紫苏子 109 克
芥子 110 克	莱菔子 115 克	桂枝 58 克	黄芩 135 克
15 连翘 124 克	鱼腥草 294 克	甘草 44 克	

制备方法:

(1) 按组方比例量称取净选的黄芩，粉碎成细粉，备用；

(2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝，加 10 倍量水，蒸馏提取挥发油，提取 4 小时，收集挥发油，备用；

20 (3) 步骤 (2) 蒸馏后所得的水溶液另器收集，药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 2 小时，第一次加 8 倍量，第二次加 8 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，备用；

25 (4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 6 倍量 55%乙醇提取二次，第一次 3 小时，第二次 1 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，与步骤 (3) 所得清膏合并，备用；

步骤 (1) 所得细粉、步骤 (2) 所得挥发油和步骤 (4) 所得合并后的清膏按常规制剂方法制成注射剂。

以下药理学、毒理学试验研究的试验例中所采用的本发明药物组合均按实施例1方法制得(以下称本发明药物)。

5 试验例 1、本发明药物止咳试验

1 对氨水所致小鼠咳嗽的止咳作用

1.1 试验材料

1.1.1 药物: (1) 受试药本发明药物, 6.25g 生药/g, 由石家庄以岭药业股份有限公司提供, 批号: 060501, 实验时用蒸馏水稀释至所需浓度。(2) 西药阳性对照咳平片, 10mg/片, 由北京曙光药业有限责任公司生产, 批号: 060619; 有效期至 200806。(3) 中药阳性对照桂龙咳喘宁胶囊, 1g(生药)/粒(0.3g 粉), 由山西桂龙医药有限公司生产, 批准文号: 国药准字 Z-11; 产品批号: 060112; 有效期至 2007.12。

15 1.1.2 动物: 昆明种小鼠 60 只, II 级, 雌雄各半, 体重 $19.90 \pm 0.66\text{g}$, 由中国医学科学院实验动物研究所提供, 许可证编号 SCXK(京)2000-0006。

1.1.3 动物饲料配方及营养成分: 大鼠维持饲料, 由北京科澳协力饲料有限公司生产, 许可证编号: 京动(2000)第 015 号。主要成分[北京营卫检字(1997)第 083 号]: 水分 $\leq 9.5\%$ 、灰分 $\leq 7.8\%$ 、蛋白质 $\geq 7.8\%$ 、脂肪 $\geq 4.3\%$ 、粗纤维 $\leq 11.0\%$ 、赖氨酸 $\geq 1.39\%$ 、蛋+光氨酸 0.3-0.54%、钙: 1.0%、磷: 0.54%、叶酸 21.1mg/kg、维生素 A $\geq 11.4/\text{kg}$ 、维生素 D $\geq 98\text{ug}/\text{kg}$ 、维生素 B 族 24.11-164mg/kg, 热量: 4.62 兆卡/kg。

25 1.1.4 动物的饲养条件: 中国中医研究院西苑医院实验动物中心屏障环境饲养设施, 许可证: SYXK(京)2003-0808。室温: 22-24℃, 相对湿度: 45-60%。

1.1.5 试剂: 氢氧化铵 北京世纪红星化工有限责任公司生产, 批号: 20060310。

1.2. 试验方法

取健康小鼠 60 只，随机分为 6 组，(1) 空白对照组，给蒸馏水 (25ml/kg); (2) 咳平片组 (12mg/kg); (3) 桂龙咳喘宁组 (2 g 生药/kg); (4) 本发明药物小剂量组 (3g 生药/kg); (5) 本发明药物中剂量组 (6g 生药/kg); (6) 本发明药物大剂量组 (12g 生药/kg)。每日以 25ml/kg 的体积灌胃给药一次，连续 3 天，末次给药后 30 分钟，将小鼠置入 500ml 烧杯，内放一棉球，将 1ml 注射器吸取氨水 0.2ml 注入棉球，迅速倒置烧杯，观察记录小鼠的咳嗽潜伏期和 3min 内咳嗽次数，进行组间比较，t 检验。

10 1.3. 试验结果 见表 1。

表 1: 对小鼠止咳作用的影响

分 组	动物数	剂量	潜伏期(秒)	咳嗽次数 (次/3 分钟)
	(n)	(/kg)	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)
对照组	10	25ml	60.10 ± 11.70	44.80 ± 9.10
咳平片组	10	12mg	118.30 ± 27.23***	28.40 ± 9.75**
小剂量组	10	3g	68.90 ± 21.44	40.80 ± 8.27
中剂量组	10	6g	79.60 ± 22.24*	36.00 ± 9.33*
大剂量组	10	12g	94.80 ± 22.27***	31.50 ± 5.99**
桂龙咳喘宁组	10	2g	85.40 ± 17.03**	35.20 ± 7.60*

注: 与对照组比较 *P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001。

从表中可见，本发明药物中、大剂量组及阳性药组对氨水引发小鼠咳嗽，均有明显延长咳嗽潜伏期时间及减少咳嗽次数的作用，与对照组比较有显著性差异 (P<0.05、P<0.01、P<0.001)。

1.4. 小结

上述实验结果表明，本发明药物对氨水引发小鼠咳嗽，有明显延长咳嗽潜伏期及减少咳嗽次数的作用。

2、对枸橼酸所致豚鼠咳嗽的止咳作用

2.1 试验材料

20

2.1.1 药物: (1) 受试药本发明药物, 6.25g 生药/g, 由石家庄以岭药业股份有限公司提供, 批号: 060501. (2) 中药对照桂龙咳喘宁胶囊, 1g (生药)/粒 (0.3g 粉), 由山西桂龙医药有限公司生产, 批准文号: 国药准字 Z-11; 产品批号: 060112; 有效期至 2007.12. (3) 西药对照咳平片, 10mg/片, 由北京曙光药业有限责任公司生产, 生产日期: 200606; 批号: 060619; 有效期至 200806.

2.1.2 动物: 纯种豚鼠 60 只, I 级, 雌雄各半, 体重 $206.65 \pm 6.92\text{g}$, 由北京科宇动物养殖中心提供, 许可证编号 SCXK(京)2002-0005.

2.1.3 试剂: 枸橼酸 (柠檬酸), 北京化工厂生产, 批号: 960904.

2.1.4 器械: 气泵, 4 升容积玻璃钟罩, 玻璃喷头.

2.2. 试验方法

实验前将豚鼠逐只置于 4L 容器的密闭钟罩内, 以 (400mmHg) 的压力通过玻璃喷头喷入 17.5% 枸橼酸溶液, 喷雾 1 分钟, 记录 5 分钟内豚鼠的咳嗽次数进行筛选, 咳嗽次数少于 10 次者弃用, 挑选合格的豚鼠用于实验. 取筛选后合格豚鼠 60 只, 雌雄各半, 随机分为 6 组, (1) 空白对照组给蒸馏水 (5ml/kg); (2) 咳平片组 (7mg/kg); (3) 桂龙咳喘宁 (1.2g 生药/kg); (4) 本发明药物小剂量组 (1.75g 生药/kg); (5) 本发明药物中剂量组 (3.5g 生药/kg); (6) 本发明药物大剂量组 (7g 生药/kg), 每日以 5ml/kg 的体积灌胃给药一次, 连续 3 天, 对照组给等量生理盐水, 末次给药后 30 分钟, 将豚鼠逐只置入 4L 容积的密闭钟罩内, 以 (600mmHg) 的压力通过玻璃喷头喷入 17.5% 枸橼酸, 喷雾 1 分钟, 观察记录豚鼠的咳嗽潜伏期和 5 分钟内咳嗽次数, 进行组间比较, t 检验.

2.3. 试验结果 见表 2.

表 2: 对豚鼠止咳作用的影响 ($\bar{x} \pm SD$)

分 组	动物数	剂量	潜伏期	咳嗽次数
	(n)	(g/kg)	(秒)	(次/5 分钟)
)		

对照组	10	5ml	86.60 ± 40.07	13.80 ± 4.83
咳平片组	10	7mg	196.80 ± 66.22***	6.10 ± 3.57***
桂龙咳喘宁组	10	1.2	152.00 ± 47.56**	6.90 ± 4.20**
小剂量组	10	1.75	109.30 ± 35.14	9.30 ± 2.63*
中剂量组	10	3.5	138.70 ± 44.87*	8.20 ± 2.15**
大剂量组	10	7.0	181.00 ± 58.73***	7.50 ± 3.27**

注:与对照组比较 *P<0.05;** P<0.01;*** P<0.001。

实验结果表明,本发明药物中、大剂量组均有明显延长咳嗽潜伏期时间及减少咳嗽次数的作用,与对照组比较有显著性差异 (P<0.05、P<0.01、P<0.001)。小剂量组对减少咳嗽次数作用显著 (P<0.05),但对延长咳嗽潜伏期作用不明显。

2.4 小结

上述结果表明,本发明药物具有可明显延长咳嗽潜伏期时间及减少咳嗽次数的作用。

3 结论

以上实验研究表明,本发明药物对氨水或者枸橼酸引发的小鼠咳嗽,有明显延长咳嗽潜伏期及减少咳嗽次数的作用。提示本发明药物具有止咳作用。

试验例 2、本发明药物祛痰试验

1 对小鼠酚红排痰量的影响

1.1. 试验材料

1.1.1 药物: (1) 受试药本发明药物, 6.25g 生药/g, 由石家庄以岭药业股份有限公司提供, 批号: 060501。 (2) 中药对照桂龙咳喘宁胶囊, 1g (生药)/粒 (0.3g 粉), 由山西桂龙医药有限公司生产, 批准文号: 国药准字 Z-11; 产品批号: 060112; 有效期至 2007.12。
 (3) 西药对照沐舒坦, 30mg/片, 德国勃林格殷格翰国际有限公司产品, 生产批号: 206362, 分装批号: 030307。

1.1.2 试剂: (1) 苯酚红 25 克/瓶, 由北京化工厂生产, 批号: 20006017。

(2) NaOH 北京化学试剂公司出品, 批号: 060901。

1.1.3 动物: ICR 种小鼠 60 只, SPF 级, 雌雄各半, 体重 $19.02 \pm 1.2g$, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 许可证编号 SCXK(京)2002-0003。

5 1.1.4 仪器: 紫外可见分光光度计, 型号 UV-120-02, 日本岛津公司产品。

1.2. 试验方法

取健康小鼠 60 只, 随机分为 6 组, (1) 空白对照组, 给蒸馏水 (25ml/kg); (2) 沐舒坦组 (16mg/kg); (3) 桂龙咳喘宁胶囊组 (2g 10 生药/kg); (4) 本发明药物小剂量组 (3g 生药/kg); (5) 本发明药物中剂量组 (6g 生药/kg); (6) 本发明药物大剂量组 (12g 生药/kg)。每日以 25ml/kg 体积灌胃给药一次, 连续 3 天, 实验前禁食不禁水, 末次给药后给小鼠腹腔注射 5% 酚红生理盐水溶液 500mg/kg, 30 分钟后将小鼠处死, 背位固定, 剪开颈部正中皮肤, 分离气管, 气管上 15 切一小口, 将磨平的 7 号针头插入气管内约 0.3cm, 用丝线结扎固定后, 将 1ml 注射器吸取 0.5ml 生理盐水反复冲洗气道 3 次, 将冲洗液吸入试管内, 以上方法重复 3 遍, 以 0.1ml 1mol/L NaOH 加入冲洗液试管内, 使液体呈碱性, 在波长为 546nm 的 UV-120-02 型紫外可见分光光度计测定光密度 (OD) 值, 用酚红作标准曲线, 根据标准 20 曲线计算酚红含量 ($\mu g/ml$), 进行组间比较, t 检验。

1.3. 试验结果 见表 3。

表 3 对小鼠酚红排出量的影响 ($\bar{x} \pm SD$)

分 组	剂 量	动 物	酚红排出量
	(/kg)	(n)	($\mu g/ml$)
对照组	25ml	10	0.507 ± 0.105
桂龙咳喘宁胶囊组	2g	10	$1.136 \pm 0.422^{***}$
沐舒坦组	16mg	10	$1.538 \pm 0.486^{***}$
大剂量组	12g	10	$1.292 \pm 0.683^{**}$
中剂量组	6g	10	$1.018 \pm 0.605^*$

小剂量组	3g	10	0.650 ± 0.384
------	----	----	-------------------

注:与对照组比较; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

从表中可见,本发明药物大、中剂量组及阳性药组均有明显促进分泌量的增加,与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$)。

5 1.4. 小结

上述结果表明,本发明药物对小鼠酚红排出量痰有明显促进分泌量增加的作用。

2 对大鼠毛细管排痰量的影响

2.1 试验材料

10 2.1.1 药物: (1) 受试药本发明药物, 6.25g 生药/g, 由石家庄以岭药业股份有限公司提供, 批号: 060501。 (2) 中药对照桂龙咳喘宁胶囊, 1g (生药)/粒 (0.3g 粉), 由山西桂龙医药有限公司生产, 批准文号: 国药准字 Z-11; 产品批号: 060112; 有效期至 2007.12。
15 (3) 西药对照沐舒坦, 30mg/片, 德国勃林格殷格翰国际有限公司产品, 生产批号: 206362, 分装批号: 030307。

2.1.2 动物: Wistar 种大鼠 60 只, SPF 级, 雌雄各半, 体重 174.38 ± 7.64 g, 由中国医学科学院实验动物研究所提供, 许可证编号: SCXK (京) 2000-0006。

2.2. 试验方法

20 取健康大鼠 60 只, 随机分为 6 组, (1) 空白对照组, 给蒸馏水 (10ml/kg); (2) 沐舒坦组 (11mg/kg); (3) 桂龙咳喘宁胶囊组 (1.5g 生药/kg); (4) 本发明药物小剂量组 (2g 生药/kg); (5) 本发明药物中剂量组 (4g 生药/kg); (6) 本发明药物大剂量组 (8g 生药/kg)。实验时用 3.5% 水合氯醛 (10ml/kg) 大鼠腹腔麻醉, 仰位固定平放,
25 切开颈部皮肤, 分离气管, 在甲状软骨下缘正中处两软骨之间用注射针头扎一小孔, 然后插入玻璃毛细管一根, 玻璃毛细管长 5cm, 内经 0.8mm, 使毛细管插到刚好接触气管内壁, 当毛细管充满时, 立即再换一根, 先测定给药前 1 小时毛细管排痰量, 1 小时后由十二指肠

以 10ml/kg 体积给予药物，对照组给等量生理盐水，观察给药后 1、2 小时平均每小时分泌量，以给药前 1 小时平均分泌量作为正常值，进行组间比较，t 检验。

2.3 试验结果 见表 4。

5 表 4: 对大鼠毛细管排痰法排痰量的影响 ($\bar{X} \pm SD$ n=10)

分 组	剂量	分泌值 (cm)		
	(/kg)	药前 1 小时	药后 1 小时	药后 2 小时
空白对照组	10ml	2.54 ± 0.97	2.92 ± 1.13	2.57 ± 0.98
		差值	0.38 ± 0.67	0.03 ± 0.64
		变化率 (%)	18.40 ± 30.05	3.56 ± 27.60
沐舒坦组	11mg	2.75 ± 1.08	8.76 ± 2.51***	8.50 ± 1.79***
		差值	6.01 ± 1.56***	5.75 ± 1.64***
		变化率 (%)	238.05 ± 77.76	67.48 ± 11.94
小剂量组	2g	2.89 ± 0.81	4.02 ± 0.88*	3.15 ± 0.89
		差值	1.13 ± 0.77*	0.26 ± 0.81
		变化率 (%)	45.11 ± 35.21	12.25 ± 27.55
中剂量组	4g	2.87 ± 0.58	4.87 ± 0.61***	4.10 ± 1.01**
		差值	2.00 ± 0.45***	1.23 ± 0.76**
		变化率 (%)	73.82 ± 25.84	27.83 ± 14.75*
大剂量组	8g	2.54 ± 0.48	5.00 ± 0.65***	4.37 ± 0.79***
		差值	2.46 ± 0.81***	1.83 ± 0.60***
		变化率 (%)	103.98 ± 49.49***	74.08 ± 26.71
桂龙咳喘宁 胶囊组	11g	2.53 ± 0.70	4.36 ± 2.04	5.28 ± 1.73***
		差值	2.01 ± 1.64**	2.93 ± 1.44***
		变化率 (%)	87.31 ± 62.42	132.80 ± 76.71

注: 与对照组比较; *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001。

从表中可见，本发明药物小、中、大剂量组及阳性药组均有明显促进大鼠呼吸道分泌量的增加，与对照组比较有显著性差异（ $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$ ）。

2.4 小结

5 上述结果表明，本发明药物对大鼠呼吸道有明显促进分泌量增加的作用。

3 结论

以上实验研究证实，本发明药物具有祛痰作用。

10 试验例 3、本发明药物平喘试验

1 对组织胺加乙酰胆碱所致豚鼠喘息性平喘的作用

1.1 试验材料

1.1.1 药物：（1）受试药本发明药物，6.25g 生药/g，由石家庄以岭药业股份有限公司提供，批号：060501。（2）中药对照桂
15 龙咳喘宁胶囊，1g（生药）/粒（0.3g 粉），由山西桂龙医药有限公司生产，批准文号：国药准字 Z-11；产品批号：060112；有效期至 2007.12。

（3）西药对照氨茶碱，0.1g/片，北京紫竹药业有限公司产品，批号：20061202。

1.1.2 动物：纯种白色豚鼠，I 级，雌雄各半，体重 $198.55 \pm$
20 6.30 g，由北京科宇动物养殖中心提供，许可证编号：SCXK（京）2002-0005。

1.1.1 试剂：（1）氯化乙酰胆碱 1g/瓶，北京化学试剂公司，批号：060211。

（2）磷酸组织胺 5g/瓶，中国科学院上海生物研究所，生产
25 编号：1702。

1.1.1 仪器：引喘装置：空气压缩机、玻璃气雾喷头，4L 玻璃钟罩。

1.2 试验方法

取健康豚鼠，雌雄各半，预先筛选。将豚鼠逐只放入 4L 玻璃钟

罩内，以（400mmHg）的压力喷入 2% 氯化乙酰胆碱和 0.1% 磷酸组织胺等量混合液，喷雾 20 秒钟。喷雾停止后，观察 6 分钟内豚鼠出现喘息性抽搐的潜伏期（即从喷雾停止后出现喘息性抽搐的时间），喘息性抽搐潜伏期 >120 秒者不选用。取筛选合格的豚鼠 60 只，随机分为 6 组，每组 10 只，（1）对照组给蒸馏水（5ml/kg）；（2）氨茶碱组（0.05g/kg）；（3）桂龙咳喘宁胶囊组（1.2g 生药/kg）；（4）本发明药物小剂量组（1.75g 生药/kg）；（5）本发明药物中剂量组（3.5g 生药/kg）；（6）本发明药物大剂量组（7g 生药/kg），每日以 5ml/kg 体积灌胃给药一次，连续 3 天，对照组给等量生理盐水，末次给药后 30 分钟，进行引喘实验。将豚鼠逐只放入 4L 玻璃钟罩内，以（400mmHg）的压力喷入 2% 氯化乙酰胆碱+0.1% 磷酸组织胺等量混合液喷雾 20 秒钟，观察 6 分钟内（360 秒）豚鼠出现喘息性抽搐的潜伏期（亦称引喘潜伏期），即从喷雾停止后，出现喘息性抽搐的时间及跌倒时间，超过 6 分钟以 360 秒计算，实验结果进行组间比较，t 检验。

1.3 试验结果 见表 5。

表 5: 对乙酰胆碱+磷酸组织胺所致豚鼠喘息作用的影响 (n=10, $\bar{X} \pm SD$)

分 组	剂 量	潜伏期时间	跌倒时间
	(g/kg)	(秒)	(秒)
对照组	5ml	68.6 ± 42.2	129.4 ± 49.5
氨茶碱组	0.05	228.0 ± 43.3***	358.5 ± 3.4***
小剂量组	1.75	94.7 ± 29.6	215.4 ± 53.8**
中剂量组	3.5	116.0 ± 30.9*	242.2 ± 64.2***
大剂量组	7	145.8 ± 45.5**	266.5 ± 58.2***
桂龙咳喘宁胶囊组	1.2mg	123.3 ± 37.0**	215.1 ± 110.2*

注: 与对照组比较: *P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001。

从上表结果可见，本发明药物中、大剂量组及阳性药组对氯化乙酰胆碱+磷酸组织胺所致豚鼠喘息可明显延长喘息潜伏期及跌倒

时间,与对照组比较 $P<0.05$ 、 $P<0.01$ 、 $P<0.001$ 。小剂量组可明显延长跌倒时间与对照组比较 $P<0.05$ 。

1.4. 小结

实验结果表明,本发明药物对氯化乙酰胆碱加磷酸组织氨所致引起的豚鼠喘息有明显平喘作用。

2、对卵蛋白所致豚鼠过敏性支气管痉挛的作用

2.1 试验材料

2.1.1 药物: (1) 受试药本发明药物, 6.25g 生药/g, 由石家庄以岭药业股份有限公司提供, 批号: 060501, 实验用其浸膏粉, 稀释至所需浓度。(2) 中药对照桂龙咳喘宁胶囊, 1g(生药)/粒(0.3g粉), 由山西桂龙医药有限公司生产, 批准文号: 国药准字 Z-11; 生产日期: 2006.01.01; 产品批号: 060112; 有效期至 2007.12。(3) 西药对照氨茶碱, 0.1g/片, 北京紫竹药业有限公司产品, 批号: 20061202。

2.1.2 动物: 纯种白色豚鼠, I 级, 雌雄各半, 体重 $222.33 \pm 20.0g$, 由北京科宇动物养殖中心提供, 许可证编号: SCXK(京)2002-0005。

2.1.3 试剂: (1) 抗原: 卵白蛋白 50g/瓶, Sigma(分), Cat; A5253, 北京惠泽奥科贸有限公司。(2) 佐剂: 百日咳疫苗 300 亿/ml/2ml/支, 中国药品生物制品检定所, 批号: 04-1。

2.1.4 仪器: 引喘装置: 空气压缩机、玻璃气雾喷头, 4L 玻璃钟罩。

2.2 试验方法

实验分两步进行, 先将豚鼠致敏。取健康白色纯种豚鼠 60 只, 每只豚鼠后腿肌肉注射卵白蛋白 4mg (4%卵白蛋白生理盐水 0.1ml), 同时腹腔注射百日咳疫苗 2×10^{10} 菌体致敏, 注射后 14 天用于实验。致敏第 10 天时将动物随机分为 6 组, 每组 10 只, (1) 空白对照组, 给蒸馏水 (5ml/kg); (2) 氨茶碱组 (0.05g/kg); (3) 桂龙咳喘宁胶囊组 (1.2g 生药/kg); (4) 本发明药物小剂量组 (1.75g 生药/kg); (5) 本发明药物中剂量组 (3.5g 生药/kg); (6) 本发明药物大剂量组 (7g 生药/kg), 同时以 5ml/kg 体积灌胃给药, 每天一次, 连续 5

天，对照组给等量生理盐水，末次给药后 30 分钟，将豚鼠逐只置于 4L 密闭玻璃钟罩内，用恒压（400mmHg）喷入 5%卵白蛋白溶液半分钟，观察并记录 6 分钟内（360 秒）豚鼠出现喘息性抽搐的潜伏期、呼吸困 5 难、抽搐跌倒及死亡动物数。无呼吸困难及无抽搐跌倒者，以 360 秒计算。实验结果进行组间比较，t 检验。死亡动物数用卡方 X^2 检验。

2.3 试验结果 见表 6。

表 6:对卵白蛋白所致豚鼠支气管痉挛的影响 (n=10, $\bar{x} \pm SD$)

分 组	剂量	潜伏期	呼吸困难 时间	抽搐跌倒 时间	死亡数
	(g/kg)	(秒)	(秒)	(秒)	(只)
空白对 照组	5ml	51.30 ± 13.51	73.70 ± 25.72	101.50 ± 40.07	9
氨茶 碱组	0.05	330.00 ± 51.69***	352.50 ± 23.72***	360.00 ± 0.00***	0***
小剂 量组	1.75	105.20 ± 46.30**	142.90 ± 72.30*	196.80 ± 111.64*	5
中剂 量组	3.5	123.50 ± 43.90***	167.60 ± 51.53***	249.60 ± 97.03***	3*
大剂 量组	7	188.50 ± 77.64***	257.00 ± 96.84***	306.00 ± 85.04***	2*
桂龙 咳喘宁 组	1.2mg	84.60 ± 32.17**	165.80 ± 78.91**	255.00 ± 103.57***	3*

注:与对照组比较: *P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001。

10 从上表结果可见，本发明药物小、中、大剂量组及阳性药组可延长过敏性支气管痉挛潜伏期、呼吸困难及抽搐跌倒时间，减少动物死亡数，与对照组比较有显著性差异 (P<0.05、P<0.01、P<0.001)。

2.4 小结

实验结果表明, 本发明药物小、中、大剂量组有延长过敏性支气管痉挛潜伏期、呼吸困难及抽搐跌倒时间的作用, 减少动物死亡数, 对卵白蛋白引起过敏性支气管痉挛有明显改善作用。

3 结论

5 以上两项实验研究表明, 本发明药物具有平喘作用。

试验例 4、本发明药物抗炎试验

1 对二甲苯诱发小鼠耳肿的影响

1.1 试验材料

10 1.1.1 动物: 昆明种雄性小鼠 60 只, 体重 19.77 ± 0.91 克, II 级, 由中国医学科学院实验动物研究所繁育场提供, 许可证编号: SCXK (京) 2000-0006。

1.1.2 药物: (1) 受试药本发明药物, 6.25g 生药/g, 由石家庄以岭药业股份有限公司提供, 批号: 060501。 (2) 中药对照桂龙咳喘宁胶囊, 1g (生药)/粒 (0.3g 粉), 由山西桂龙医药有限公司生产, 批准文号: 国药准字 Z-11; 产品批号: 060112; 有效期至 2007.12。 (3) 西药对照阿司匹林肠溶片, 每片 0.3g, 由烟台第二制药厂生产, 批号: 011102。上述药物实验时用蒸馏水配至成所需浓度。

1.2 试验方法

20 取健康小鼠 60 只, 随机分为 6 组, 每组 10 只。(1) 对照生理盐水组 (25ml/kg); (2) 阿斯匹林组 (0.2g/kg); (3) 桂龙咳喘宁胶囊组 (2g 生药/kg); (4) 本发明药物小剂量组 (3g 生药/kg); (5) 本发明药物中剂量组 (6g 生药/kg); (6) 本发明药物大剂量组 (12g 生药/kg)。每天以 25ml/kg 体积灌胃给药一次, 连续给药 25 3 天, 对照组给等量生理盐水。于第 3 天给药后 30 分钟将二甲苯约 0.1ml 滴于小鼠右耳, 15 分钟后脱白处死动物, 用 6mm 打孔器沿左右耳廓相同部位打孔, 两侧耳片用电子秤分别称重, 每鼠的右耳片重减去左耳片重即为肿胀度 (mg), 进行组间耳肿胀度 (mg) 比较, t 检验。

1.3 试验结果 见表 7。

表 7: 本发明药物对二甲苯所致小鼠耳肿的影响 ($n = 10 \bar{X} \pm SD$)

组 别	剂量	动物	肿胀度
	(g/kg)	(只)	(mg)
空白对照组	25ml/kg	10	7.50 ± 2.07
阿斯匹林组	0.2	10	3.50 ± 0.71***
桂龙咳喘宁组	2	10	4.80 ± 1.87**
小剂量组	3	10	6.20 ± 2.25
中剂量组	6	10	5.30 ± 1.77*
大剂量组	12	10	5.00 ± 1.25**

注: 与对照组比较 * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

如表所示, 对照组小鼠右耳明显肿胀, 厚度增加, 两耳片差异明显。本发明药物中剂量、大剂量组及阳性药组对二甲苯所致小鼠耳部炎症有明显抑制作用, 小鼠右耳肿胀明显减轻, 与对照组比较
5 有显著性差异 ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$), 小剂量组对肿胀抑制作用不明显, 与对照组比较无明显差异。实验结果表明, 本发明药物中、大剂量组对二甲苯诱发小鼠耳部红肿模型有较好的抗炎作用。

1.4 小结

10 实验结果表明, 本发明药物中、大剂量组对二甲苯诱发小鼠耳部红肿炎症模型有明显抑制作用。

2 对角叉菜胶所致大鼠足跖肿胀的影响

2.1 试验材料

15 2.1.1 药物: (1) 受试药本发明药物, 6.25g 生药/g, 由石家庄以岭药业股份有限公司提供, 批号: 060501。 (2) 中药对照桂龙咳喘宁胶囊, 1g (生药) /粒 (0.3g 粉), 由山西桂龙医药有限公司生产, 批准文号: 国药准字 Z-11; 产品批号: 060112; 有效期至 2007.12。 (3)

西药对照阿司匹林肠溶片，每片 0.3g，由烟台第二制药厂生产，批号：011102。上述药物实验时用蒸馏水配至所需浓度。（4）角叉菜胶（CARRAGEENAN），SIGMA，批号：117H0151，实验时配制成所需浓度。

2.1.2 动物：Wistar 种雄性大白鼠 60 只，体重 157.05 ± 8.49 克，一级，由中国医学科学院实验动物研究所提供，许可证编号：SCXK（京）2000-0006。

2.2 试验方法

取健康大鼠 60 只，随机分为 6 组，（1）空白对照组，给蒸馏水（10ml/kg）；（2）阿斯匹林组（150mg/kg）；（3）桂龙咳喘宁胶囊组（1.5g 生药/kg）；（4）本发明药物小剂量组（2g 生药/kg）；（5）本发明药物中剂量组（4g 生药/kg）；（6）本发明药物大剂量组（8g 生药/kg）。用毛细管放大测量法测定每只动物左后足容积（ml）作为药前值。每天以 10ml/kg 体积灌胃给药，每日一次，连续给药 3 天，对照组给予等体积生理盐水，于末次给药后 30 分钟将 1%角叉菜在大鼠左足跖部皮下注射 0.05ml/只致炎，测定致炎后 0.5、1、2、4、6 小时大鼠左后足的容积（ml），以致炎前后差值进行组间比较，t 检验。

2.3 试验结果 见表 8。

表 8：对角叉菜胶所致大鼠足跖肿胀的影响（n=10， $\bar{x} \pm SD$ ）

组别	剂量	致炎前			致炎后足容积变化 (ml)		
	(g/kg)	足容积 (ml)	0.5h	1h	2h	4h	6h
对照组		0.96 ± 0.03	1.30 ± 0.06	1.37 ± 0.04	1.42 ± 0.04	1.42 ± 0.05	1.42 ± 0.04
		差值	0.35 ± 0.07	0.41 ± 0.05	0.46 ± 0.05	0.46 ± 0.07	0.46 ± 0.05
		肿胀率 (%)	36.60 ± 8.62	43.25 ± 6.48	48.47 ± 6.41	48.32 ± 8.27	48.26 ± 6.22
	阿斯	0.15	0.98 ± 0.03	1.19 ± 0.04	1.23 ± 0.04	1.27 ± 0.02	1.30 ± 0.04

匹林组		差值	0.21 ± 0.05***	0.25 ± 0.03***	0.29 ± 0.03***	0.32 ± 0.04***	0.26 ± 0.04***
		肿胀率 (%)	21.4 ± 5.49***	25.4 ± 3.87***	29.7 ± 4.00***	32.80 ± 4.78***	26.26 ± 3.95***
		抑制率 (%)	41.53	41.19	38.63	32.11	45.59
桂龙哮喘宁组	1.5	0.98 ± 0.04	1.25 ± 0.06	1.31 ± 0.04	1.36 ± 0.04	1.37 ± 0.06	1.31 ± 0.06
		差值	0.27 ± 0.06*	0.33 ± 0.04***	0.38 ± 0.04***	0.29 ± 0.05***	0.33 ± 0.06*
		肿胀率 (%)	27.29 ± 6.41*	33.2 ± 4.27***	38.61 ± 5.29**	39.85 ± 6.84*	33.72 ± 6.88***
		抑制率 (%)	25.41	23.06	20.35	17.52	30.13
小剂量组	2	0.98 ± 0.03	1.23 ± 0.03	1.30 ± 0.03	1.33 ± 0.03	1.40 ± 0.02	1.35 ± 0.02
		差值	0.25 ± 0.03**	0.32 ± 0.03***	0.35 ± 0.02***	0.29 ± 0.07***	0.38 ± 0.04***
		肿胀率 (%)	25.85 ± 3.70**	33.0 ± 3.70***	36.2 ± 3.20***	43.48 ± 4.27	38.49 ± 5.10**
		抑制率 (%)	29.35	23.66	25.16	10.03	20.25
中剂量组	4	0.98 ± 0.04	1.16 ± 0.05	1.24 ± 0.04	1.29 ± 0.04	1.33 ± 0.03	1.27 ± 0.03
		差值	0.23 ± 0.03***	0.27 ± 0.03***	0.32 ± 0.02***	0.36 ± 0.02***	0.28 ± 0.02***
		肿胀率 (%)	24.0 ± 2.82***	28.4 ± 2.57***	32.8 ± 2.08***	37.18 ± 2.99***	28.86 ± 2.53***

		抑制率 (%)	34.26	34.31	32.31	23.06	40.19
大剂量组	8	0.97 ± 0.04	1.14 ± 0.03	1.21 ± 0.02	1.25 ± 0.04	1.30 ± 0.03	1.24 ± 0.03
		差值	0.23 ± 0.04***	0.30 ± 0.07***	0.36 ± 0.06***	0.2 ± 0.11***	0.35 ± 0.10**
	肿胀率 (%)	22.9 ± 4.21***	31.04 ± 7.81**	36.53 ± 7.28**	41.33 ± 10.17	35.44 ± 11.02***	
		抑制率 (%)	37.32	28.24	24.63	14.46	26.57

注：与对照组比较：*P<0.05；** P<0.01；***P<0.001。

如表所示，本发明药物小、中、大剂量组及阳性药组在致炎后 0.5、1、2、4、6 小时不同时间点均有明显抑制大鼠足跖部位肿胀的作用，与对照组比较有显著性差异 (P<0.05、P<0.01、P<0.001)。

5 2.4 小结

结果表明，本发明药物小、中、大剂量组对角叉菜胶所致大鼠足跖肿胀炎症有明显的抑制作用。

3 对大鼠棉球肉芽肿的影响

3.1 试验材料

10 3.1.1 动物

Wistar 种大鼠 60 只，雌、雄各半，体重 132.37 ± 6.31 克，II 级，由中国医学科学院实验动物研究所繁育场提供，许可证编号：SCXK (京) 2000-0006。

3.1.2 药物

15 (1) 受试药本发明药物，6.25g 生药/g，由石家庄以岭药业股份有限公司提供，批号：060501。

(2) 中药对照桂龙咳喘宁胶囊，1g (生药) /粒 (0.3g 粉)，由山西桂龙医药有限公司生产，批准文号：国药准字 Z-11；批号：060112。

(3) 西药对照阿司匹林肠溶片，每片 0.3g，由烟台第二制药

厂生产，批号：051102。实验时用蒸馏水配至所需浓度。

(4) 注射氨苄西林钠，每瓶 0.5g，由华北制药股份有限公司生产，批号：F0111207。

3.2 试验方法

5 取健康大鼠 60 只，随机分为 6 组，每组 10 只。(1) 空白对照组，给蒸馏水 (10ml/kg); (2) 阿斯匹林组 (150mg/kg); (3) 桂龙咳喘宁胶囊组 (1.5g 生药/kg); (4) 本发明药物小剂量组 (2g 生药/kg); (5) 本发明药物中剂量组 (4g 生药/kg); (6) 本发明药物大剂量组 (8g 生药/kg)。实验时大鼠以 3.5%水合氯醛腹腔麻醉，剃去大鼠腋窝部毛，背位固定，常规消毒腋窝皮肤，打开切口，将已称重的棉球 (每个棉球重 30mg) 经高压灭菌后，每棉球加氨苄西林钠 1mg/0.1ml，500C 烘箱烤干后分别植入大鼠左、右两侧腋窝部皮下。术后 2 小时给药，每日以 10ml/kg 体积灌胃给药，对照组给等量生理盐水。每日一次，连续给药 7 天，7 天后颈椎脱臼处死，取出棉球
10 电子天平称湿重，然后在 60℃烘箱放置 12 小时后称干重。计算致炎后各组肉芽肿的平均湿重及干重 (均减去原棉球重量)，用 t 检验进行组间比较。

3.3 试验结果 见表 9。

表 9: 对大鼠棉球肉芽肿的影响 ($\bar{x} \pm SD$)

组 别	剂量	动物数	湿重	干重
	(g/kg)	(n)	(mg)	(mg)
空白对照组	25ml/kg g	10	611.95 ± 68.09	129.65 ± 11.48
阿斯匹林组	0.15	10	457.85 ± 50.01***	99.20 ± 10.16***
桂龙咳喘宁组	1.5	10	493.65 ± 47.91***	111.40 ± 8.02**
小剂量组	2	10	511.90 ±	117.45 ±

			51.34**	10.02*
中剂量组	4	10	457.75 ± 47.40***	106.20 ± 13.78**
大剂量组	8	10	430.90 ± 47.90***	102.65 ± 12.27***

注:与对照组比较 * P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001。

如表 9 所示,本发明药物小剂量、中剂量、大剂量组及阳性药组对大鼠棉球肉芽肿的湿重及干重均有明显抑制作用,与对照组比较
5 有显著性差异 (P<0.05、P<0.01、P<0.001)。结果表明,本发明药物小、中、大剂量组对大鼠棉球肉芽肿炎症模型有明显抑制作用。

3.4 小结

实验结果表明,本发明药物对大鼠棉球肉芽肿炎症模型有较好的
10 抗炎作用。

4 结论

以上三项实验研究证实,本发明药物具有抗炎作用

试验例 5、本发明药物对慢性支气管炎动物模型的影响

1 试验材料

15 1.1 药物: (1)本发明药物,6.25g 生药/g,由石家庄以岭药业股份有限公司提供,批号:060401,实验用其浸膏粉。(2)桂龙咳喘宁胶囊,1g(生药)/粒(0.3g 粉),由山西桂龙医药有限公司生产,批准文号:国药准字 Z-11;生产日期:2006.01.01;产品批号:060112;有效期至 2007.12。

20 1.2 动物:健康 KM 种小鼠 100 只,SPF 级,雌雄各半,体重 18~20 克,由中国医学科学院实验动物研究所繁育场提供,许可证编号:SCXK(京)2004-0001。

1.3 仪器:塑料箱 40×30×22(cm)。SN-6110 型+探头放射免疫 γ 计数器,上海核所日环光电仪器有限公司生产。

1.4 试剂： 白细胞介素-6 放射免疫试剂盒 (IL-6RIA KIT)， 产品批号： IF₁501， 由天津九鼎医学生物工程有限公司出品。

2 试验方法

动物模型的复制： 实验前将小鼠平均分别放入塑料箱中 (40 × 30 × 22cm)。上面留有直径 1cm 通气孔，连接一个三通，一端接 50mL 注射器，一端接点燃的香烟(上海卷烟厂生产前门牌无过滤嘴香烟)。用注射器通过三通管连续吸注香烟烟雾，每次两支香烟，烟熏 30min，上、下午各烟熏一次。于实验 6 周后随机取几只小鼠处死，即刻取出肺脏经 10%福尔马林固定，组织切片，HE 染色，镜下病理观察出现支气管炎炎症浸润、上皮细胞脱落等病变后，于第 8 周开始将烟熏小鼠随机分为 6 组，每组 15 只。(1) 正常对照组 (蒸馏水 25ml/kg)；(2) 模型组(蒸馏水 25ml/kg + 烟熏组)；(3) 阳性药桂龙咳喘宁胶囊 (2g 生药/kg)+烟熏组；(4) 本发明药物 (3g 生药/kg)+烟熏组；(5) 本发明药物 (6g 生药/kg)+烟熏组；(6) 本发明药物 (12g 生药/kg)+烟熏组。每日以 25ml/kg 体积灌胃给药一次，连续 4 周，对照组及模型组给同体积蒸馏水，各药组均于给药的同时继续进行烟熏 (方法同前)，全程共 11 周。在此期间每天观察动物外观、饮食及死亡情况。11 周后将各组动物眼眶取血，分离血清 3000rpm 离心 5min，取上清测定白细胞介素-6。通过测定白细胞介素-6 在小鼠体内的水平高低，观察小鼠机体炎症反应和抗感染防御的作用。然后处死动物，立即取出肺脏用 10%福尔马林固定，进行组织切片，HE 染色，观察病理变化：

(一) 观察每张切片肺内各级支气管及细小支气管周围炎细胞浸润程度，按肺内含炎细胞浸润的各级支气管及细小支气管占整个切片的比例及炎细胞多少分为：+、++、+++三个等级。(二) 观察每张切片的所有支气管粘膜上皮细胞脱落的程度进行总体评价，分为：-、+、++三个等级。(三) 每张切片随机观察 10 个细小支气管，对每个细小支气管管腔内分泌物及粘膜上皮细胞乳头状增生分别评价，分为：-、+、++、+++四个等级。(四) 细小支气管粘膜壁面积与支气管总面积的比值：每只动物相同倍率镜下取 10 个细小支气管，采用多媒体彩色病理图文分析(MPIAS-500)，固定取像距离描出每个细小支气管总面积和细小支气管腔面积，通过计算可

以求出细小支气管黏膜壁面积，以细小支气管黏膜壁面积与细小支气管总面积的比值均值，反应出细小支气管粘膜上皮细胞增生程度。

3 病理变化评分及统计学处理

5 (1).慢性支气管炎模型对支气管粘膜炎症浸润、支气管分泌物、支气管上皮细胞脱落及粘膜上皮细胞增生指标进行病理观察，每项指标按半定量评分：- 0分；+ 1分；++ 2分；+++ 3分。

(2).实验结果均采用组间均数两两比较，t 检验法分析。

4 实验结果:

4.1.外观及死亡情况

10 外观：模型组在烟熏后，动物神态、活动及饮食情况均较正常对照组稍差，给药组及桂龙咳喘宁胶囊组与正常对照组比较无明显差异。在烟熏及烟熏+给药过程中，各组动物均无死亡。

4.2.对白细胞介素-6的影响 见表10。

表10: 对烟熏所致慢性支气管炎小鼠白细胞介素-6的影响

分 组	动物数	剂量	白介素 -6 测定值
	(n)	(g/kg)	($\bar{X} \pm SD$) (Pg/ml)
对照组	15	25ml	83.65±13.37
模型组	15	25ml	122.27±16.57 ^{△△△}
桂龙咳喘宁胶囊	15	2	90.12±9.68***
本发明药物大	15	3	104.12±16.92**
本发明药物中	15	6	99.07±14.36***
本发明药物小	15	12	105.68±9.98**

15 注：与对照组比较：△△△P<0.001，与模型组比较：**P<0.01；***P<0.001。

从表可见，烟熏模型组白介素-6测定值明显高于对照组(P<0.001)，各烟熏+给药组白介素-6测定值均明显低于烟熏模型组(P<0.01、P<0.001)。表明给药组小鼠对体内白介素-6水平有明显降低作用，从而抑制了小鼠机体炎症反应和抗感染防御的作用。

4.3 病理形态学变化

光学显微镜观察:

(1) 正常对照组: 肺泡结构清晰, 各级支气管及细小支气管粘膜上皮完整, 气管内分泌物少, 支气管粘膜上皮增生不明显, 支气管及小血管旁有少许炎性细胞浸润。

(2) 模型组: 肺泡结构尚清晰, 各级支气管及细小支气管周围出现不同程度的炎性细胞浸润, 支气管粘膜上皮细胞可见轻重不同的变性、坏死、脱落, 支气管腔内有较多的分泌物及出血, 部分支气管粘膜上皮细胞呈乳头状增生。

(3) 烟熏+桂龙咳喘宁胶囊组: 肺泡结构尚清晰, 各级支气管及细小支气管周围可见轻度炎性细胞浸润, 支气管粘膜上皮细胞坏死、脱落与模型组相比有明显减轻, 支气管腔内分泌物与模型组相比显著减少, 粘膜上皮乳头状增生与模型组相比有明显改善。

(4) 烟熏+药物组肺泡结构尚清晰, 各级支气管、细小支气管不同程度的炎症明显少于模型组, 粘膜上皮的脱落明显减轻, 管腔内分泌物与模型组比较显著减少, 上皮细胞增生亦有明显下降。

表 11: 本发明药物对支气管炎炎症浸润的影响 (n=15)

分组	剂量	等级			病理评分 ($\bar{x} \pm SD$)
	(g/kg)	+	++	+++	
正常对照组	25ml	14	1	0	1.07 ± 0.26
模型组	25ml	5	8	2	1.80 ± 0.68 ^{△△△}
本发明药物	3	12	2	1	1.27 ± 0.59*
本发明药物	6	13	2	0	1.13 ± 0.35**
本发明药物	12	14	1	0	1.07 ± 0.26**
桂龙咳喘宁胶囊组	2	11	4	0	1.27 ± 0.46*

注: 与正常对照组比较^{△△△}P<0.01; 与模型组比较* P<0.05; **P<0.01; + 表示肺内含炎细胞浸润的各级支气管及细小支气管占整个切片的 1/3 以下且炎细胞较少; ++ 表示肺内炎细胞浸润的各级支气管及细小支气管占整个切片的 1/3 至 2/3 之间且炎细胞较多; +++ 表示炎性细胞

浸润的各级支气管及细小支气管占整个切片的 2/3 以上且炎细胞非常多。

从表 11 可见，模型组支气管粘膜炎细胞浸润增加与正常对照组比较差异显著 (P<0.01)。各给药组炎细胞浸润与模型组比较明显减轻，差异显著 (P<0.05、P<0.01)。

5 表 12: 本发明药物对支气管粘膜上皮细胞脱落的影响 (n=15)

分组	剂量	等级			病理评分 ($\bar{X} \pm SD$)
	(g/kg)	-	+	++	
正常对照组	25ml	12	3	0	0.20 ± 0.41
模型组	25ml	1	10	4	1.20 ± 0.56 ^{△△△}
本发明药物	3	9	4	2	0.53 ± 0.74*
本发明药物	6	9	6	0	0.40 ± 0.51***
本发明药物	12	8	6	1	0.53 ± 0.64**
桂龙咳喘宁胶囊组	2	5	10	0	0.67 ± 0.49*

注：与正常对照组比较 △ △ △ P<0.001；与模型组比较 * P<0.05；**P<0.01；***P<0.001；- 表示正常；+ 表示支气管粘膜上皮脱落不到支气管腔的 1/3，仅累计半数以下支气管；++ 表示支气管粘膜上皮脱落超过支气管腔的 1/3，且累计半数以上支气管。

10 从表 12 可见，模型组支气管上皮细胞脱落明显重于正常对照组 (P<0.001)；各给药组与模型组比较，支气管上皮细胞脱落均明显减轻 (P<0.001、P<0.01、P<0.05)。

表 13: 本发明药物对细小支气管腔内分泌物的影响 (n=15)

分组	剂量	等级				病理评分 ($\bar{X} \pm SD$)
	(g/kg)	-	+	++	+++	
正常对照组	25ml	61	25	19	45	1.32 ± 0.57
模型组	25ml	20	49	9	72	1.89 ± 0.39 ^{△△}
本发明药物	3	60	32	14	44	1.28 ± 0.33***
本发明药物	6	70	24	10	46	1.21 ± 0.51***
本发明药物	12	64	28	16	42	1.24 ± 0.41***

桂龙咳喘宁胶囊组	2	67	37	12	34	1.09 ± 0.53***
----------	---	----	----	----	----	----------------

注：与正常对照组比较 Δ Δ P<0.01；与模型组比较*** P<0.001；- 表示正常；+ 表示支气管腔内分泌物占支气管腔的 1/3 以下；++ 表示支气管腔内分泌物占支气管腔的 1/3 至 2/3 之间；+++ 表示支气管腔内分泌物占支气管腔的 2/3 以上。

5 从表 13 可见，模型组支气管腔内分泌物及出血多于正常对照组，有显著性差异(P<0.01)；本发明药物各给药组与模型组比较，支气管腔内的分泌物明显减少，有显著性差异(P<0.001)。

表 14: 本发明药物对细小支气管粘膜上皮乳头状增生的影响(n=15)

分组	剂量 (g/k g)	等级				病理评分 ($\bar{X} \pm SD$)
		-	+	++	+++	
正常对照组	25ml	140	10	0	0	0.07 ± 0.10
模型组	25ml	74	60	14	2	0.63 ± 0.32 ^{△△△}
本发明药物	3	116	26	8	0	0.28 ± 0.18**
本发明药物	6	134	16	0	0	0.11 ± 0.11***
本发明药物	12	123	25	2	0	0.19 ± 0.15***
桂龙咳喘宁胶囊组	2	124	26	0	0	0.17 ± 0.16***

10 注：与正常对照组比较 Δ Δ P<0.01；与模型组比较** P<0.01、*** P<0.001；- 表示正常；+ 表示支气管粘膜上皮乳头状增生占整个支气管腔的 1/3 以下且幅度低；++ 表示支气管粘膜上皮乳头状增生占整个支气管腔的 1/3 至 2/3 之间且幅度较高；+++ 表示支气管粘膜上皮乳头状增生占整个支气管腔的 2/3 以上且幅度非常高。

15 从表 14 可见，模型组支气管粘膜上皮乳头状增生高于正常对照组，有显著性差异(P<0.001)；本发明药物各给药组与模型组比较，支气管粘膜上皮乳头状增生明显低于模型组(P<0.01、P<0.001)。

表 15: 本发明药物对细小支气管壁面积/细小支气管总面积比值的比较 (n=15)

分组	剂量	给药+烟熏后 ($\bar{X} \pm SD$)		
	(g/kg)	细小支气管总面积 (μm^2)	细小支气管腔面积 (μm^2)	细小支气管粘膜壁面积/总面积 (μm^2)
对照组	25ml	25949.0 ± 13661.8	13661.8 ± 4250.6	0.481 ± 0.063
模型组	25ml	38135.2 ± 12560.8	11311.0 ± 5776.4	0.715 ± 0.055 ^{△△△}
本发明药物	3	28092.1 ± 7694.7	13924.1 ± 4017.3	0.517 ± 0.056***
本发明药物	6	28993.8 ± 9738.5	12680.5 ± 3926.5	0.554 ± 0.090***
本发明药物	12	38553.5 ± 13752.5	18559.2 ± 5799.7	0.513 ± 0.104***
桂龙咳喘宁胶囊	2	31143.4 ± 5667.7	14963.2 ± 4993.2	0.5332 ± 0.107***

注：细小支气管粘膜壁面积=细小支气管总面积-细小支气管腔面积；与对照组比较；△△△P<0.001；与模型组比较；***P<0.001。

从表 15 可见，模型组细小支气管粘膜壁面积大于对照组，有显著性差异 (P<0.001)；各给药组细小支气管粘膜壁面积明显小于模型组 (P<0.001)；表明各给药组均可减轻细小支气管上皮细胞增生，使细小支气管腔面积变大，通气量增加。

5 结论

小鼠以单一香烟为刺激物，造成小鼠慢性支气管炎模型。在与模型组相同的条件下，用本发明药物灌胃给药。实验结果显示本发明药物给药组小鼠的神态、活动及饮食情况好于模型组，与对照组相似。对小鼠体内白介素-6 水平有明显降低作用，从而抑制了小鼠机体炎症反应和抗感染防御的作用。从微观上看，给药组小鼠支气管粘膜炎症程度、支气管分泌物、支气管上皮细胞脱落及增生等均不同程度地轻于模型组有显

著性差异。

实验表明本发明药物能改善小鼠被动吸烟诱发慢性支气管炎的多种病理变化，提示本发明药物对于治疗慢性支气管炎具有良好的效果。

5 试验例 6、本发明药物毒理学研究

1. 急性毒性试验（最大给药量实验）

本发明药物进行了小鼠急性毒性实验观察，因没有测出 LD_{50} ，故进行了最大给药量的试验。小鼠最大体积最大浓度灌胃给药，结果表明，小鼠最大给药量为 243g 生药/kg，相当于临床用量的 378 倍（临床用量 45g 生药/人/日，人以 70kg 计算），动物未出现不良反应与死亡。实验结束后进行解剖，肉眼观察各脏器未见异常。

2. 长期毒性试验

本试验应用 Wistar 大鼠 120 只，设对照组及本发明药物 8g、16g、32g 生药/kg 剂量组，为临床用量 12.5、25、50 倍（临床用量 45g 生药 / 人/日），连续灌胃给药 24 周，观察本发明药物对动物各项指标的影响。试验结果表明：本发明药物各剂量组对大鼠的体重、摄食量、外周血象、心电图、脏器指数均无明显影响；给药 12 周低剂量组和给药 24 周高、中、低剂量 PT 较对照组降低（ $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ ），是由于测定值标准差小引起统计学上的差异，没有生理学意义，恢复期（停药 4 周）各给药组与对照组比较 PT、APTT 无明显差异。血液生化十二项指标测定结果，给药 12 周低剂量组 GLU 值高于对照组（ $P < 0.05$ ），但在正常生理范围之内。给药 12 周低剂量组 AST、ALB、CRE 和中剂量组 ALP、TP 低于对照组（ $P < 0.05$ ），但均在正常值范围内。给药 24 周中剂量组和高剂量组 AST、TP、CRE 值均低于对照组（ $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ ），高剂量组 ALB、BUN 低于对照组（ $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ ），但均在正常值范围内。恢复期低剂量组 BiLi 高于对照组（ $P < 0.05$ ），CRE 和 BUN 值低于对照组（ $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ ），但均在正常值范围之内。其它指标与对照组比较无明显差异。病理检查各项脏器均未见该药引起的明显病理改变

3 小结

通过急性毒性试验（最大给药量实验）和长期毒性试验，各给药组各项指标均与对照组比较无明显差异。病理检查各脏器均未见该药引起的明显病理改变。

综上所述，本发明药物具有止咳、祛痰、平喘及抗炎的作用，对于
5 治疗支气管炎具有良好的效果，对于治疗慢性支气管炎，效果尤佳。

10

15

20

25

权 利 要 求

1. 一种治疗支气管炎的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物
5 由如下重量份比例的原料药制成：

陈皮 94-156	半夏 94-156	紫菀 94-156	款冬花 94-156
茯苓 94-156	白术 94-156	苦杏仁 78-130	紫苏子 78-130
芥子 78-130	莱菔子 78-130	桂枝 46-78	黄芩 94-156
连翘 94-156	鱼腥草 225-391	和甘草 31-53。	

10 2、根据权利要求1所述的治疗支气管炎的药物组合物，其特征在于，
所述药物组合物由如下重量份比例的原料药制成：

陈皮 94	半夏 156	紫菀 94	款冬花 156
茯苓 94	白术 156	苦杏仁 78	紫苏子 130
芥子 78	莱菔子 130	桂枝 46	黄芩 94
15 连翘 156	鱼腥草 391	和甘草 31。	

3、根据权利要求1所述的治疗支气管炎的药物组合物，其特征在于，
所述药物组合物由如下重量份比例的原料药制成：

陈皮 156	半夏 94	紫菀 156	款冬花 94
茯苓 156	白术 94	苦杏仁 130	紫苏子 78
20 芥子 130	莱菔子 78	桂枝 78	黄芩 156
连翘 94	鱼腥草 225	和甘草 53。	

4、根据权利要求1所述的治疗支气管炎的药物组合物，其特征在于，
所述药物组合物由如下重量份比例的原料药制成：

陈皮 125	半夏 125	紫菀 125	款冬花 125
25 茯苓 125	白术 125	苦杏仁 104	紫苏子 104
芥子 104	莱菔子 104	桂枝 62	黄芩 125
连翘 125	鱼腥草 313	和甘草 42。	

5、根据权利要求1所述的治疗支气管炎的药物组合物，其特征在于，
所述药物组合物由如下重量份比例的原料药制成：

陈皮 98 半夏 98 紫菀 104 款冬花 104
 茯苓 144 白术 148 苦杏仁 85 紫苏子 85
 芥子 125 莱菔子 128 桂枝 75 黄芩 151
 连翘 149 鱼腥草 377 和甘草 49。

- 5 6、根据权利要求1所述的治疗支气管炎的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物由如下重量份比例的原料药制成：

陈皮 147 半夏 152 紫菀 149 款冬花 140
 茯苓 105 白术 105 苦杏仁 81 紫苏子 81
 芥子 125 莱菔子 125 桂枝 74 黄芩 149
 10 连翘 105 鱼腥草 276 和甘草 45。

7、根据权利要求 1-6 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述半夏为清半夏，白术为炒白术，苦杏仁为炒苦杏仁，黄芩为黄芩片。

8、根据权利要求 1-6 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物由下列步骤制成：

- 15 (1) 按组方比例量称取净选的黄芩，粉碎成细粉，备用；
 (2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝，加 8-12 倍量水，蒸馏提取挥发油，提取 3-7 小时，收集挥发油，备用；
 (3) 步骤 (2) 蒸馏后所得的水溶液另器收集，药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 1-3 小时，第一次加 7-11 倍量，
 20 第二次加 5-9 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 的清膏，备用；
 (4) 按组方量称取净选半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 5-7 倍量 40-70%乙醇提取二次，第一次 1-3 小时，第二次 1-2 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃时热测相对
 25 密度为 1.15-1.20 的清膏，与步骤 (3) 所得清膏合并，备用；
 步骤 (1) 所得细粉、步骤 (2) 所得挥发油和步骤 (4) 所得合并后的清膏共同构成该药物的活性成分。

9、根据权利要求1-6任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的剂型为硬胶囊剂、片剂、散剂、口服液、软胶囊、丸剂、

酞剂、糖浆剂、栓剂、凝胶剂、喷雾剂或注射剂。

10、根据权利要求9所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的片剂由以下步骤组成：

(1) 按组方比例量称取净选的黄芩，粉碎成细粉，备用；

5 (2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝，加 8-12 倍量水，蒸馏提取挥发油，提取 4-6 小时，收集挥发油，备用；

(3) 步骤(2)蒸馏后所得的水溶液另器收集，药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 1-3 小时，第一次加 7-11 倍量，第二次加 5-9 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓
10 缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 清膏，备用；

(4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 5-7 倍量 40-70%乙醇提取二次，第一次 1-3 小时，第二次 1-2 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.15-1.20 清膏，与步骤(3)所得清膏合并，备用；

15 (5) 步骤(4)所得合并后的清膏，以步骤(1)所得细粉为底料，制粒，整粒，备用；

(6) 压片所用原料的重量份比例如下：

步骤(5)所得颗粒	360-600	微粉硅胶	1.8-3.2
硬脂酸镁	1.8-3.2		

20 (7) 按常规制剂方法制成片剂，即得。

11、根据权利要求10所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的片剂由以下步骤组成：

(1) 按组方比例量称取净选的黄芩，粉碎成细粉，备用；

25 (2) 按组方比例量称取净选的陈皮、桂枝，加 9 倍量水，蒸馏提取挥发油，提取 5 小时，收集挥发油，备用；

(3) 步骤(2)蒸馏后所得的水溶液另器收集，药渣与白术、茯苓、甘草、款冬花、连翘加水提取二次，每次 4 小时，第一次加 10 倍量，第二次加 7 倍量水，合并水提液，过滤，加入上述蒸馏后的水溶液浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.17 的清膏，备用；

(4) 按组方量称取净选的半夏、紫苏子、芥子、莱菔子、紫菀、鱼腥草、苦杏仁，加 6 倍量 60%乙醇提取二次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，合并提取液，过滤，回收乙醇，浓缩至 60℃时热测相对密度为 1.17 的清膏，与步骤 (3) 所得清膏合并，备用；

5 (5) 步骤 (4) 所得合并后的清膏，以步骤 (1) 所得细粉为底料，制粒，整粒，备用；

(6) 压片所用原料的重量份比例如下：

步骤 (5) 所得颗粒 470 微粉硅胶 2.4
硬脂酸镁 2.4；

10 (7) 将步骤 (2) 所得挥发油加入微粉硅胶中，按常规制剂方法制成片剂，即得。

12、根据权利要求 1-6 任一项所述的治疗支气管炎的药物组合物，其特征在于，所述支气管炎为慢性支气管炎。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/072537

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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: 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)

WPI, EPODOC, PAJ, CNKI, CNPAT, CTCMPD: Rhizoma Pinelliae, Herba Houttuyniae, Pericarpium Citri tangerinae, Pericarpium Citri Reticulatae, Semen Armeniacae Amarum, Fructus Forsythiae, Ramulus Cinnamomi, Radix Scutellariae, Fructus Perillae, Radix Glycyrrhizae, Semen Sinapis Albae, Semen Raphani, Rhizoma Atractylodis Macrocephalae, Radix Asteris, Flos Farfarae, Poria, bronchitis, cough relieving, dissipate phlegm, eliminate sputum, anti-inflammatory, relieving asthma, anti-asthma

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1593560A(XIE Guoyun), 16 Mar. 2005(16.03.2005), Claims 1-2	1-12
A	CN1562296A(XIE Wuyang), 12 Jan. 2005(12.01.2005), Claims 2-8	1-12
E	CN101549061A, HEBEI YILING MEDICINE RESEARCH INSTITUTE CO., 07 Oct. 2009(07.10.2009), Claims 1-12	1-12

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

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 20 Nov. 2009(20.11.2009)	Date of mailing of the international search report 03 Dec. 2009 (03.12.2009)
---	--

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer
ZHOU Hongtao
Telephone No. (86-10)62411154

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2009/072537

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1593560A	16 Mar. 2005(16.03.2005)	none	
CN1562296A	12 Jan. 2005(12.01.2005)	none	
CN101549061A	07 Oct. 2009(07.10.2009)	none	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/072537

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K36/8888 (2006.01) i

A61K36/78 (2006.01) i

A61K36/752 (2006.01) i

A61K36/736 (2006.01) i

A61K36/634 (2006.01) i

A61K36/54 (2006.01) i

A61K36/539 (2006.01) i

A61K36/535 (2006.01) i

A61K36/484 (2006.01) i

A61K36/31 (2006.01) i

A61K36/284 (2006.01) i

A61K36/28 (2006.01) i

A61K36/076 (2006.01) i

A61K9/02 (2006.01) i

A61K9/08 (2006.01) i

A61K9/12 (2006.01) i

A61K9/14 (2006.01) i

A61K9/20 (2006.01) i

A61K9/48 (2006.01) i

A61P11/06 (2006.01) i

A61P11/08 (2006.01) i

A61P11/10 (2006.01) i

A61P11/12 (2006.01) i

A61P11/14 (2006.01) i

A61P29/00 (2006.01) i

A. 主题的分类		
参见附加页		
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)		
IPC: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))		
WPI, EPODOC, PAJ, CNKI, CNPAT, 中国药物专利数据库及其检索系统: 半夏, 鱼腥草, 陈皮, 苦杏仁, 连翘, 桂枝, 黄芩, 紫苏子, 甘草, 白芥子, 莱菔子, 白术, 紫菀, 款冬花, 茯苓, 支气管炎, 止咳, 化痰, 抗炎, 平喘, Rhizoma Pinelliae, Herba Houltuyniae, Pericarpium Citri tangerinae, Pericarpium Citri Reticulatae, Semen Armeniacae Amarum, Fructus Forsythiae, Ramulus Cinnamomi, Radix Scutellariae, Fructus Perillae, Radix Glycyrrhizae, Semen Sinapis Albae, Semen Raphani, Rhizoma Atractylodis Macrocephalae, Radix Asteris, Flos Farfarae, Poria, bronchitis, relieving cough, dissipate phlegm, eliminate sputum, anti-inflammatory, relieving asthma, anti-asthma		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1593560A(谢国云), 16.3 月 2005(16.03.2005), 权利要求 1-2	1-12
A	CN1562296A(谢伍洋), 12.1 月 2005(12.01.2005), 权利要求 2-8	1-12
E	CN101549061A(河北以岭医药研究院有限公司), 07.10 月 2009 (07.10.2009), 权利要求 1-12	1-12
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 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 20.11 月 2009(20.11.2009)		国际检索报告邮寄日期 03.12 月 2009 (03.12.2009)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 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 周红涛 电话号码: (86-10) 62411154

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2009/072537

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1593560A	16.3 月 2005(16.03.2005)	无	
CN1562296A	12.1 月 2005(12.01.2005)	无	
CN101549061A	07.10 月 2009(07.10.2009)	无	

主题的分类

A61K36/8888 (2006.01) i
A61K36/78 (2006.01) i
A61K36/752 (2006.01) i
A61K36/736 (2006.01) i
A61K36/634 (2006.01) i
A61K36/54 (2006.01) i
A61K36/539 (2006.01) i
A61K36/535 (2006.01) i
A61K36/484 (2006.01) i
A61K36/31 (2006.01) i
A61K36/284 (2006.01) i
A61K36/28 (2006.01) i
A61K36/076 (2006.01) i
A61K9/02 (2006.01) i
A61K9/08 (2006.01) i
A61K9/12 (2006.01) i
A61K9/14 (2006.01) i
A61K9/20 (2006.01) i
A61K9/48 (2006.01) i
A61P11/06 (2006.01) i
A61P11/08 (2006.01) i
A61P11/10 (2006.01) i
A61P11/12 (2006.01) i
A61P11/14 (2006.01) i
A61P29/00 (2006.01) i