

(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
2021 年 1 月 28 日 (28.01.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/013270 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 36/90 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61K 36/634 (2006.01) A61P 11/04 (2006.01)
A61K 36/355 (2006.01) A61P 11/02 (2006.01)
A61K 36/27 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/104912

(22) 国际申请日: 2020 年 7 月 27 日 (27.07.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910679807.5 2019 年 7 月 25 日 (25.07.2019) CN

(71) 申请人: 南京三同医药科技有限公司 (NANJING SANTONG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市栖霞区仙林街道仙林大学城纬地路 9 号江苏仙林生命科技创新园 A3 幢 2023 室, Jiangsu 210046 (CN)。

(72) 发明人: 刘万里 (LIU, Wanli); 中国江苏省南京市建邺区云锦美地花园聚锦苑 3 幢三单元 505 室, Jiangsu 210000 (CN)。 郑艳辉 (ZHENG, Yanhui);

中国江苏省南京市建邺区云锦美地花园聚锦苑 3 幢三单元 505 室, Jiangsu 210000 (CN)。

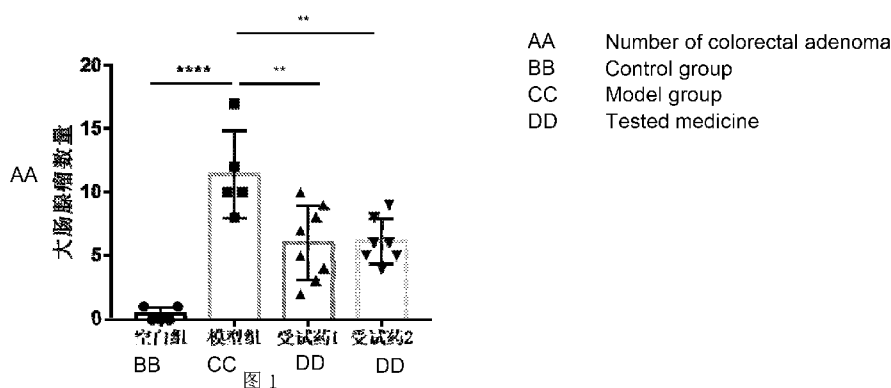
(74) 代理人: 南京天华专利代理有限公司 (NANJING TIANHUA PATENT AGENT CO., LTD.); 中国江苏省南京市鼓楼区山西路 67 号世贸中心大厦 A1 座 23 层, Jiangsu 210009 (CN)。

(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, IT, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, 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,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING POLYP

(54) 发明名称: 一种治疗息肉的药物组合物



(57) Abstract: A pharmaceutical composition for treating polyp and applications thereof. The composition comprises Smilax glabra, Lonicera japonica, Forsythia suspensa, and Cynanchum atratum, also comprises one or more of Pinellia ternate, dried tangerine peel, Wolfiporia extensa, Glycyrrhiza uralensis, Panax ginseng, Atractylodes macrocephala, Dioscorea opposita, liushenqu, dried Crataegus pinnatifida, Aucklandia lappa, Coptis chinensis, Dictamnii albus cortex, Frutis bassia scoparia, Pteris multifida, Cortex Moutan, and dried Gardenia jasminoides.

(57) 摘要: 一种治疗息肉的药物组合物及其应用, 该组合物包括土茯苓、忍冬藤、连翘、白薇, 还包括半夏、陈皮、茯苓、甘草、人参、白术、山药、六神曲、焦山楂、木香、黄连、白鲜皮、地肤子、凤尾草、丹皮、焦山梔中的一种或多种。

[见续页]

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)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种治疗息肉的药物组合物

技术领域

本发明涉及天然药物领域，具体而言涉及一种治疗息肉的中药组合物。

背景技术

息肉 (polyp)，是指人或哺乳动物组织表面长出的赘生物，通常把生长在黏膜表面上的赘生物统称为息肉，包括增生性、炎症性、错构瘤、腺瘤及其他肿瘤等。息肉属于良性肿瘤的一种，临床表现多见炎性息肉、腺瘤性息肉和某些胃肠道息肉病综合征，这些病变虽属良性，但其中一部分有恶变倾向。按其发病部位分，常见的有肠道息肉病、子宫息肉、宫颈息肉、喉息肉、鼻息肉、大肠息肉、胃息肉、结肠息肉、胆囊息肉等。

炎性息肉是指粘膜组织的慢性炎症，粘膜组织过度增生及肉芽组织增生向粘膜表面突出形成带蒂的肿物。其形成有两种可能：一是溃疡面中央残留黏膜突出；二是溃疡面肉芽组织增生凸起，邻近黏膜覆盖。

腺瘤性息肉 (adenomatous polyp) 又称“息肉状腺瘤”。黏膜的腺瘤多呈息肉状，常见于胃肠黏膜，更多在结肠。单发性或多发性，有蒂或无蒂。家族性息肉病患者，结肠黏膜有多个大小不等的息肉状腺瘤，数目可多达数百甚至数千，使整个结肠和直肠黏膜布满息肉，易发生恶性变。

消化道息肉泛指来源于消化道黏膜上皮、隆起于粘膜表面，向消化道腔内突起的赘生物。根据息肉生长的位置分别称之为食管息肉、胃息肉、小肠息肉、大肠息肉（结肠及直肠）息肉、胆囊息肉。

胃肠道息肉病综合征是以累及结肠为主的多发性息肉病，大部分伴有肠道外表现。按照胃肠道累及的程度、伴随的肠外表现、有无遗传倾向及其不同的遗传方式和息肉的大体与组织学表现而分类。一般可分为腺瘤性与错构瘤性息肉病综合征两大类。

（一）腺瘤性息肉病综合征

特点是多发性腺瘤伴有结肠癌的高发率。主要有以下三种：

1. 家族性结肠息肉病
2. Gardner 综合征
3. Turcot 综合征

（二）错构瘤息肉综合征

包含一组疾病，其特点是某些肠段被一些组织的无规律地混合体所累及，具有非肿瘤性

但有肿瘤样增殖的特征。

1. Peutz-Jeghers 综合征（黑色素斑-胃肠多发性息肉综合征）；

2. 幼年性息肉病综合征：息肉最常见于直肠，但可发生于整个结肠，偶见于胃和小肠；

3. Cronkhite-Canada 综合征（CCS）：该病是由 Cronkhite 和 Canada 于 1955 年首先报道的一组临床综合征，该病于 1985 年在国内首次报道，国内通常称之为胃肠道息肉-色素沉着-秃发-指（趾）甲萎缩综合征。CCS 是一种罕见的后天获得性疾病，该病的病因及发病机制至今尚不明确，大多数研究认为可能与感染、精神紧张、过度劳累、缺乏生长因子、砷中毒有关。国外学者有研究表明其多与甲状腺机能减退、自身免疫疾病等相关。目前缺乏特异性治疗方案，主要采取对症治疗、营养支持和激素治疗。

目前，临床针对息肉的治疗手段有限，以各种方式的手术切除为主。但是对于多发性的息肉以及息肉本身易复发的特点，手术切除并不能满足临床需求。

发明内容

本发明的目的是提供一种治疗息肉的中药组合物，该组合物由土茯苓、忍冬藤、连翘、白薇组成。本发明中药组合物，其中土茯苓、忍冬藤、连翘、白薇的用量可以采用临床常用量，例如土茯苓用量为 3-100g，忍冬藤用量为 3-100g，连翘用量为 3-100g，白薇用量为 2-50g。优选土茯苓用量为 10-60g，忍冬藤用量为 10-60g，连翘用量为 5-30g，白薇用量为 5-30g。进一步优选土茯苓用量为 15-30g，忍冬藤用量为 15-30g，连翘用量为 10-15g，白薇用量为 10-15g。本发明提供的中药组合物，其中土茯苓、忍冬藤、连翘、白薇的用量比例可以为 3-100:3-100:3-100:2-50，进一步优选为 10-60:10-60:5-30:5-30，最优选为 15-30:15-30:10-15:10-15。

本发明的再一个目的是提供所述中药组合物及其口服制剂在治疗人或哺乳动物息肉中的应用，优选为治疗人类息肉中的应用。

本发明所述的息肉是指生长在人体或哺乳动物黏膜表面上的赘生物，按其组织病理学分包括增生性、炎症性、错构瘤、腺瘤性等。本发明所述的息肉属于良性肿瘤的一种，临床表现多见炎性息肉、腺瘤性息肉和某些胃肠道息肉病综合征，但其中一部分有恶变倾向。本发明所述的息肉按其发病部位分，常见的有消化道息肉、子宫内膜息肉、宫颈息肉、喉息肉、鼻息肉等。本发明所述的息肉是指胃肠道息肉病综合征。本发明所述的胃肠道息肉病综合征是指 Cronkhite-Canada 综合征。

本发明所述的息肉优选消化道息肉、宫颈息肉、喉息肉。本发明所述的消化道息肉是指发生在消化道全段的单发或者多发性息肉，包括：食管息肉、胃息肉、小肠息肉、大肠息肉

(结肠息肉、直肠息肉)、肛门息肉、胆囊息肉；本发明所述消化道息肉亦可以为同时发生在胃和小肠和或大肠（含结直肠、肛门）的多发性息肉，此类息肉在本申请中亦称为胃肠道息肉。

特别有益的是，本发明所提供的中药组合物还可以根据患者病症的不同联合其他药物对症使用。例如可以联合以下中药中的一种或多种使用，包括半夏、陈皮、茯苓、甘草、人参、白术、山药、六神曲、焦山楂、木香、黄连、白鲜皮、地肤子、凤尾草、丹皮、焦山栀。或者本发明中药组合物与以下药物组合物中的一种或多种联合使用，如半夏、陈皮、茯苓、甘草、人参、白术组成的药物组合物；山药、六神曲、焦山楂组成的药物组合物；木香、黄连组成的药物组合物；白鲜皮、地肤子组成的药物组合物；丹皮、焦山栀组成的药物组合物。与本发明组合物所联合使用的中药及中药组合物均采用临床常规剂量。

本发明所提供的中药组合物还可以联合包括糖皮质激素、免疫抑制剂、抗生素、抑酸药中的一种或多种使用。

本发明的另一个目的是提供上述中药组合物的口服制剂，包括胶囊剂、片剂、颗粒剂、口服液。胶囊剂包括硬胶囊、软胶囊、缓释胶囊等；片剂包括普通片、口含片、缓释片等。为制备上述药物制剂，本发明的药物组合物可以采取本领域常规的方法提取，以所得提取物（液）制备适宜的口服制剂。本发明的药物组合物可以分别提取合并提取物（液），也可以混合后共同提取获得提取物（液）。

本领域常规的提取方法包括水煎煮法、浸渍法、渗漉法、改良明胶法、回流法、溶剂提取法、水蒸气蒸馏法、升华法、超临界流体萃取法、膜分离技术、超微粉碎技术、中药絮凝分离技术、半仿生提取法、超声提取法、旋流提取法、加压逆流提取法、酶法、大孔树脂吸附法、超滤法、分子蒸馏法等，优选水煎煮法、浸渍法、渗漉法、溶剂提取法、超声提取法、超临界流体萃取法。

按照制剂需要加入医药可接受的辅料以及保健食品可接受的辅料，例如糖粉、硬脂酸镁、乳糖、碳酸氢钠、淀粉、糊精等。

本发明所述的土茯苓是指为百合科植物光叶菝葜 (*Smilax glabra Roxb.*) 的干燥根茎，别名光叶菝葜；光菝葜；蓝果土茯苓；久老薯；进山虎；金刚藤；金刚豆藤；尖尾叶；花藤；花草藤；花草藤；蜚壳藤；硬饭团；光滑菝葜；冷饭头；土伏茯；红菝葜；山地栗；菝葜；草禹馀粮；光叶菝葜；九牛力；千尾根；禹馀粮；土伏苓；山尾薯；小白土茯苓；羊舌藤；硬板头；冷饭藤；山遗量；狗佬薯；冷饭团；禹余粮；冷饭陀；龙须菜；马甲筋；毛尾薯；绵鼻子藤；千斤力；山归来；山奇量；山猪粪；十八陀；土草藤；草藤；狗朗头；饭团根；

山奇良；草禹余粮；土茯苓；白余粮；白茯苓；红土苓；狗郎头；土苓；硬饭头；刺猪苓；仙遗粮；仙人换；山遗粮。

所述的忍冬藤为忍冬科植物忍冬 (*Lonicera japonica* Thunb) 干燥藤茎，别名老翁须、金钗股、大薜荔、水杨藤、千金藤(《苏沈良方》)、鸳鸯草(《墨庄漫录》)、鹭鸶藤(《履巉岩本草》)、忍冬草(《证治要诀》)、左缠藤(《余居士选奇方》)、忍寒草(《洪氏集验方》)、通灵草、蜜桶藤(《土宿本草》)、金银花藤(《丹溪心法》)、金银藤(《乾坤生意秘赜》)、金银花杆(《滇南本草》)、甜藤(《本草述》)、右篆藤(《分类草药性》)、右旋藤(《贵州民间方药集》)、二花秧、银花秧(《河南中药手册》)。

本发明所述的连翘为木犀科落叶灌木连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl. 的果实，别名黄寿丹、黄缓丹、缓带。

本发明所述的白薇为萝藦科多年生草本植物白薇 *Cynanchum atratum* Bge. 和蔓生白薇 *Cynanchum versicolor* Bge. 的根和根茎，别名知薇老；半拉瓢；白幕；白马尾；白马薇；白龙须；老瓜瓢；山烟根子；翅果白薇；瓢儿瓜；九龙须；知微老；知微草；针线包；伊麻干-呼和；骨美；老尖角；杨角柳；老鸱瓢；大瓢儿瓜；牛皮消；牛角风；牛角胆草；大瓜葵；老犍子夹；春草；老虎瓢；老鸱瓢根；老瓜瓢根；瓢儿瓜；拉瓜瓢根；大白薇；马耳细辛；嫩白薇；白前；芒草；百条根；隔心苕；土白前；苦胆草；龙胆白薇；老龙角；老君须；白微；香白薇；羊角柳；羊角细辛；直生白薇；老和尚帽子；羊奶子；山蛤蜊瓢；薇草；微草；山烟；山瓜拉瓢；婆婆针线包；软白薇；百荡草；直立白薇；山鹤瓢；山黄瓜；山黄瓜瓢；山老瓜瓢；山老鸱瓢；三百根；荞麦细辛。

附图说明

图 1 为受试药对小鼠大肠腺瘤个数的影响；

图 2 为小鼠大肠腺瘤照片。

具体实施方式

以下通过实施例形式再对本发明的内容作进一步的详细说明，但不应就此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。在不脱离本发明上述技术措施前提下，根据本领域普通技术知识和惯用手段做出的相应替换或变更的修改，均包括在本发明的范围内。

实施例 1

患者，女，47 岁，教师，2011 年 11 月 3 日初诊。

患者主诉：腹泻、皮肤色素沉着、指甲变软半年余。

患者自诉：2011年5月下旬开始出现水样腹泻，日行3~5次，常伴有低热，自服“日夜百服宁、黄连素”等对症治疗后低热有好转，但仍有间断性解不成形黄色便，6月初患者自觉双手指甲变软、剥脱，面部及手指皮肤色素沉着，曾至江苏省某中医院就诊，拟诊“更年期综合征”，具体治疗不详，病情未见好转。患者因“腹泻伴低热1月余，加重3d”于2011年6月11日于我院（南京市中西医结合医院）脾胃病科门诊就诊。此次门诊就诊患者行肠镜检查（2011-06-16）：结肠多发息肉病变性质待定（Cronkhite-Canada待确诊）；肠镜病理（2011-06-23）：（升结肠、距肛门25cm）绒毛管状腺瘤，伴腺上皮轻度不典型增生，（距肛门50cm）绒毛管状腺瘤，伴腺上皮中度不典型增生。门诊医师建议患者至上级医院就诊。

2011年7月初，患者开始出现脱发，消瘦明显，且合并乏力、纳差、食之无味，患者至江苏省某人民医院住院诊疗，诊断考虑多发性消化道息肉综合征（CCS），并予相关血清生化等检查未见明显异常，此次入院主要以对症、营养支持治疗为主，病情不详。2011年9月12日患者于南京市某医院就诊，以“腹泻、皮肤色素沉着、指甲变软4月余”为主诉，诊断为“Cronkhite-Canada综合征”，并住院治疗。患者腹泻间作，日行2~3次，不成形、黏腻感，食欲不振，乏力明显。查体：神情，精神萎，十指指端皮肤可见色素沉着，远端指甲软化、剥脱，面部可见散在色素沉着斑，头发脱落明显，无其他阳性体征。入院后行肠镜检查（2011-09-16）：内镜下见全结肠有数百枚息肉样隆起，大小约0.4cm×0.4cm到1.0cm×1.5cm，表面呈乳头状，表面黏膜充血、个别有糜烂，内镜下选取较大的息肉切除6枚；患者胃镜检查（2011-09-18）：食管、贲门未见异常，胃底、胃体、胃角、胃窦见弥漫性分布数十枚大小不等息肉样隆起，较大约0.8cm×1.0cm，表面充血，取胃体大弯7块行活检。治疗上内镜下切除小部分息肉，其余无特殊，予营养支持，经请示上级医师予出院，告知患者其病情疑难、危重，无特效药物及治疗方法，建议患者可寻求中医药等方法保守治疗。

2011年11月3日，患者以“腹泻、皮肤色素沉着、指甲变软半年余”为主诉，至我院脾胃病科刘万里专家门诊就诊，来诊时患者忧虑重重，自知其所患疾病罕见、病因不明，且目前世界范围内无特效药治疗。患者诉大便日行2~3次，时不成形，黏腻不爽，臭秽无比，伴脐周隐痛间作，纳差明显，口淡、口不知味，胃脘嘈杂、泛酸，无恶寒发热，皮肤作痒阵发，夜寐差，常常整夜不能寐，烦躁不安，小便正常，月经已绝。近半年体重下降10kg。查体：消瘦，少神，面色萎黄，未闻及特殊气味，十指指腹及面部色素沉着明显，指甲薄软，见剥脱，头发稀疏，眉毛脱落；舌质红，苔薄，脉细弦。予中药汤剂口服，主方：土茯苓15g，忍冬藤15g，连翘15g，白薇10g，1剂/天，水煎服，分早晚温服，另辅以白鲜皮、地肤子、牡丹皮、焦山栀等中药针对患者肤痒、烦躁、夜寐不宁等症状予以治疗。

2诊：2011年11月10日，腹泻症状改善，日行1~2次，稍成形，纳食渐佳，可进食少

量流质，夜寐渐佳，皮肤瘙痒仍有，此外有口干、眼干症状明显，余较前一般。予前方加白薇至 20g，白鲜皮加至 15g，地肤子加至 15g，另加焦栀子 10g，西洋参 15g。后患者坚持前来复诊，每次复诊时二便、纳食、夜寐等情况均不断改善，口服以上中药方剂巩固疗效，直至“口干、眼干、皮肤瘙痒”等好转后，予 11 月 3 日方减去地肤子、白鲜皮、牡丹皮。患者坚持中医药治疗半年，病情平稳，无明显腹泻，无腹痛腹胀，无恶寒发热，无恶心呕吐等不适。

2012 年 6 月，患者至南京市某医院复查胃肠镜检查（只见出院小结，无胃肠镜报告）。胃镜示：食管、贲门未见异常，胃体下部、胃窦见多个散在大小不等息肉样隆起，数量较前大幅减少，最大约 0.8cm×1.0cm，表面充血，取胃窦 2 块息肉行活检；（胃窦）病理示增生性息肉。肠镜示：全结肠处共有十数枚息肉样隆起，数量较前大幅减少，表明呈乳头状、表明黏膜充血，取结肠 2 块行活检（报告未见），此次胃肠镜复查结果较前改善明显。其后患者一直坚持应用中医药治疗，期间未应用激素、免疫抑制剂、抗生素等西药。

中药治疗近 1 年，患者再次至南京市某医院复查胃肠镜。肠镜（2012-10-15）：结肠镜检查未见息肉，未活检。胃镜（2012-10-15）及胃镜病理（2012-10-16）提示：中度慢性浅表性胃炎伴急性活动及息肉样增生，部分区见多量嗜酸性粒细胞浸润。此次复查结果患者甚是满意，治疗疗效突显。患者病情稳定，大便日行 1~2 次，成形偏多，无腹胀腹痛，无恶寒发热，纳食渐正常，味觉渐恢复正常，但饮食生冷食物胃脘不适，乏力明显改善，夜寐正常，小便正常，体重上升约 5 kg。查体：神清，精神渐佳，十指指腹及面部色素沉着较前稍改善，指甲薄软，未再剥脱，新发重生，仍稀疏；舌质淡红，苔薄，脉细弦。尤其是此次复查提示全结肠镜下未见息肉，患者信心倍增，后一直在刘万里主任门诊复诊，服用中药巩固治疗，并每年定期至南京市某医院复查胃镜肠镜。

随诊结果：一方面从临床症状角度分析，患者病情持续好转，平素无明显不适主诉，二便正常，纳食正常，夜寐及一般情况均无不适，且患者十指指腹及面部色素沉着均消失，指甲再生，头发已正常生长如正常人一般。另一方面患者胃镜肠镜随诊情况好转。2014 年 9 月患者胃镜检查：未见息肉，浅表性胃炎伴糜烂；胃镜病理：（窦后）轻度慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生、急性活动，（体小）中度慢性浅表性胃炎伴急性活动。2014 年 9 月肠镜检查：未见息肉，未活检。2017 年 10 月肠镜检查：未见息肉，未活检。2017 年 10 月胃镜检查：十二指肠球部溃疡（S1 期），十二指肠降部息肉。胃镜病理：未见息肉（十二指肠降部）慢性活动性肠炎，（体大）轻度慢性萎缩性胃炎。经中医药治疗后患者病情明显好转，且随诊长达 7 年多病情稳定，生活质量得到极大提高。

实施例 2

患者：女，47岁；

病史：2019年3月20日外院查胃镜示：慢性非萎缩性胃炎、胃息肉（部分夹除）。肠镜示：结肠息肉（部分夹除）；肠镜病理诊断示：横结肠增生性息肉；患者诉无自觉不适。

2019年4月19日刘万里专家门诊初诊：

主方：土茯苓 30g、忍冬藤 30g、连翘 15g、白薇 15g；1剂/天，水煎服，分早晚温服。

4月26日二诊：病史同前，无自觉不适。舌质红，苔薄黄，脉弦细。

原方白薇减至 10g、忍冬藤减至 15g、连翘减至 10g。

5月10日三诊：病史同前，大便日解 1-2 次，尚通畅。舌质红，苔薄，脉弦。

原方白薇减至 10g、忍冬藤减至 15g、连翘减至 10g。

5月24日四诊：病史同前，自觉无不适。大便日解 1-2 次。舌质红，苔薄，脉弦。

原方白薇减至 10g、忍冬藤减至 15g、连翘减至 10g。

6月7日五诊：病史同前，自觉无明显不适，大便欠通畅。舌质淡，苔薄，脉细弦。

原方白薇减至 10g、忍冬藤减至 15g、连翘减至 10g。

6月21日复查胃镜、肠镜：均未见息肉病变。

实施例 3 建立腺瘤性息肉小鼠模型并评价受试药复方的药效

1 实验材料

1.1 动物

Balb/c小鼠，SPF级，体重18-22g，雄性，北京维通利华实验动物技术有限公司，许可证号码：SCXK（苏）2016-0003。小鼠分笼饲养于南京中医药大学动物实验中心，饲养许可证：SYXK2018-0049，光照适度，室温22~25℃，湿度50~60%。

1.2 药物与试剂

受试药 1：太子参 15g 白术（炒）10g 白茯苓 15g 薏苡仁（生）30g 土茯苓 30g 忍冬藤 30g 连翘 15g 白薇 10g。总生药量：155g/人/天。制备：5付（775g）煎至 387ml，浓度 2g 生药/ml，给药体积 0.1ml/10g，给药剂量 20g/kg。

受试药 2：土茯苓 30g 忍冬藤 30g 连翘 15g 白薇 10g。总生药量：85g/人/天。制备：5付（425g）煎至 387ml，浓度 1.1g 生药/ml，给药体积 0.1ml/10g，给药剂量 11g/kg。

造模试剂：AOM（氧化偶氮甲烷），sigma，批号：SLCC0424。DSS（葡聚糖硫酸钠盐），MP biomedical，批号：Q1723。

2 实验方法

2.1 动物分组、造模及给药

分组：小鼠适应性饲养后，按照体重分层随机分为空白组、模型组、受试药1、受试药2组。

建立AOM联合DSS三循环模型：除空白组外，各组小鼠在第1周第1天给予腹腔注射AOM 10 mg/kg，并同时连续给予2.5% DSS饮用水1周，小鼠自由饮用，再予普通饮用水自由饮用2周，共3周为一个循环。同第一循环，在第4周、第7周第1天腹腔注射10 mg/kg剂量的AOM，并分别给予2周的2.5% DSS饮用，其余时间给予普通饮用水，共9周3个循环。空白组小鼠在模型组腹腔注射的同一天腹腔注射生理盐水，从实验开始至实验结束均给予普通饮用水自由饮用。

给药：从第1周第1天开始，阳性药组小鼠灌胃给予受试药1或2，每日1次，造模期间持续灌胃9周，造模完成后继续灌胃给药1周，共计给药10周。

2.2 指标检测

造模期间密切观察记录各组小鼠体重、饮食、排便等情况；于第10周最后一天，颈椎脱臼处死小鼠并剖取大肠（自盲肠末端至肛门整段结直肠），沿肠管纵向剖开，生理盐水漂洗清理肠道粪便，以肠粘膜面朝上置于解剖台，拍照、肉眼下观察肠粘膜组织的表现，炎症反应情况及有无肿瘤的发生，如有肿瘤发生，则记录肿瘤发生数目、位置、大小等。（附肠息肉照片于后）。

2.3 统计学方法

数据结果用均数±标准差（mean±SD）表示，各组间的差异比较采用 Graphpad Prism 7 软件的 one-way ANOVA 分析方法，组间比较采用 Dunnett's 检验， $P<0.05$ 有统计学意义。

3.结果

经过 AOM 联合 DSS 造模，模型小鼠大肠部位明显形成一定数量腺瘤，而给予受试药 1 和受试药 2 均能显著抑制腺瘤的生成，明显减少腺瘤个数，抑制率分别为 47% 和 46%。（表 1 和图 1、图 2）

表 1 受试药对小鼠大肠腺瘤个数的影响

组别	剂量 (g/kg)	n	平均腺瘤个数	抑制率
空白组	--	5	0.40±0.55	
模型组	--	5	11.40±3.44***	

受试药 1 组	20	8	$6.00 \pm 2.93^{##}$	47%
受试药 2 组	11	7	$6.14 \pm 1.77^{##}$	46%

*** $P < 0.001$, 与空白组相比; $^{##}P < 0.01$, 与模型组相比。

权 利 要 求 书

- 1、一种中药组合物，特征在于包括土茯苓、忍冬藤、连翘、白薇。
- 2、权利要求 1 所述的中药组合物，特征在于土茯苓用量为 3-100g，忍冬藤用量为 3-100g，连翘用量为 3-100g，白薇用量为 2-50g。
- 3、权利要求 1 所述的中药组合物，特征在于土茯苓用量为 10-60g，忍冬藤用量为 10-60g，连翘用量为 5-30g，白薇用量为 5-30g。
- 4、权利要求 1 所述的中药组合物，特征在于土茯苓用量为 15-30g，忍冬藤用量为 15-30g，连翘用量为 10-15g，白薇用量为 10-15g。
- 5、权利要求 1 所述的中药组合物，特征在于土茯苓、忍冬藤、连翘、白薇的用量比例为 3-100:3-100:3-100:2-50。
- 6、权利要求 1 所述的中药组合物，特征在于土茯苓、忍冬藤、连翘、白薇的用量比例为 10-60:10-60:5-30:5-30。
- 7、权利要求 1 所述的中药组合物，特征在于土茯苓、忍冬藤、连翘、白薇的用量比例为 15-30:15-30:10-15:10-15。
- 8、权利要求 1-7 任一所述的中药组合物，特征在于还包括半夏、陈皮、茯苓、甘草、人参、白术、山药、六神曲、焦山楂、木香、黄连、白鲜皮、地肤子、凤尾草、丹皮、焦山栀中的一种或多种。
- 9、权利要求 1-7 任一所述的中药组合物，特征在于还包括以下药物组合物中的一种或多种：半夏、陈皮、茯苓、甘草、人参、白术；山药、六神曲、焦山楂；木香、黄连；白鲜皮、地肤子；丹皮、焦山栀。
- 10、权利要求 1-7 任一所述的中药组合物在制备治疗人或哺乳动物息肉药物中的应用。
- 11、权利要求 1-7 任一所述的中药组合物在制备治疗人或哺乳动物消化道息肉、子宫内膜息肉、宫颈息肉、喉息肉、鼻息肉药物中的应用。
- 12、权利要求 11 所述的应用，特征在于消化道息肉为胃肠道息肉和胆囊息肉。
- 13、权利要求 10 所述应用，特征在于所述息肉为胃肠道息肉病综合征。
- 14、权利要求 13 所述应用，特征在于所述胃肠道息肉病综合征为 Cronkhite-Canada 综合征。

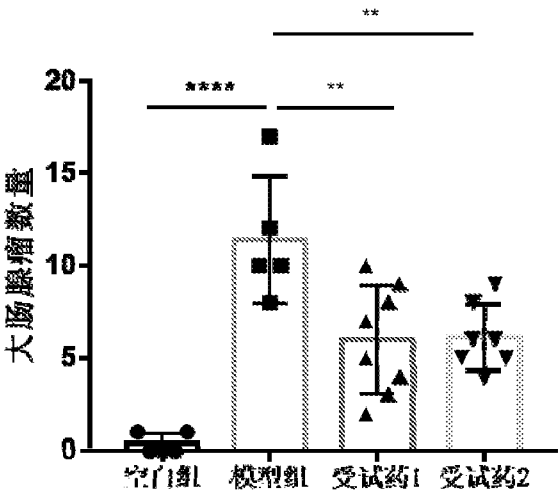


图 1

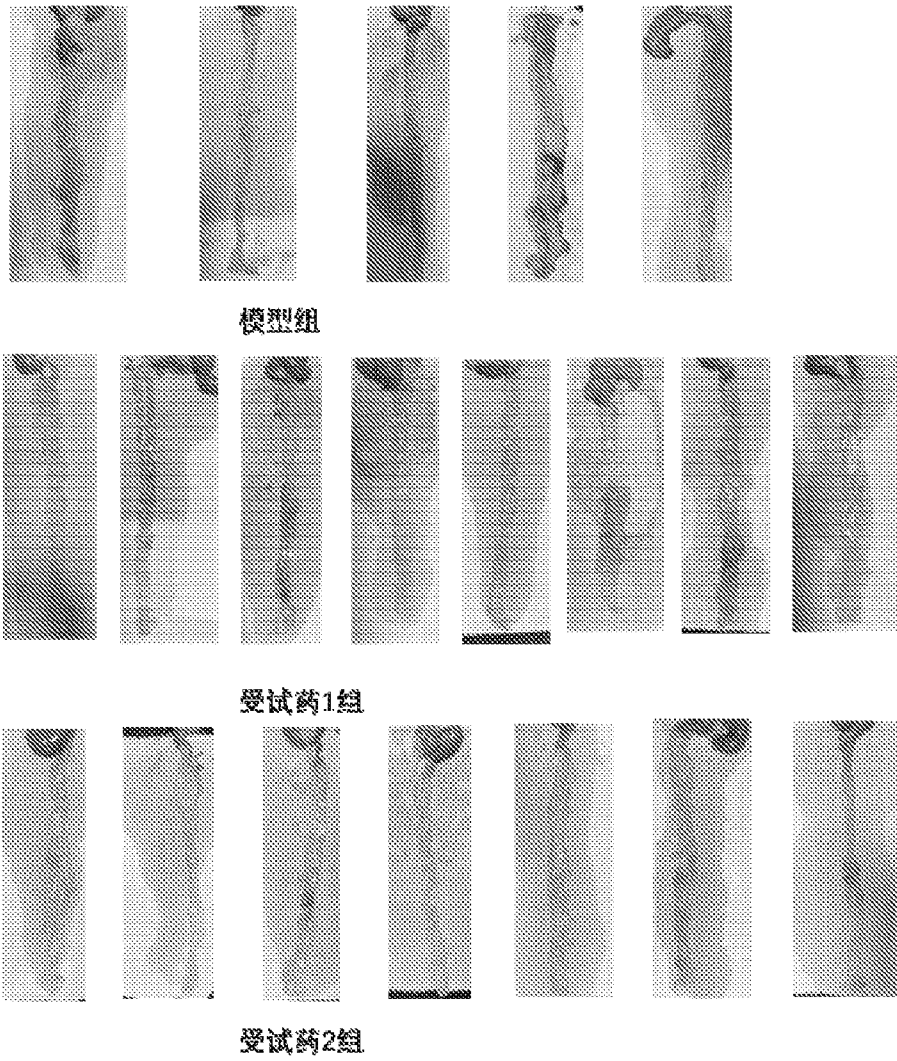


图2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/104912

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 36/90(2006.01)i; A61K 36/634(2006.01)i; A61K 36/355(2006.01)i; A61K 36/27(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i; A61P 11/04(2006.01)i; A61P 11/02(2006.01)i; A61P 1/00(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)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CNABS, VEN, CNTXT, E药全库, 中国药物专利数据库, 百度学术搜索, 超星, 读秀, 土茯苓, 忍冬藤, 连翘, 白薇, 半夏, 陈皮, 茯苓, 甘草, 人参, 白术, 山药, 神曲, 山楂, 木香, 黄连, 白鲜皮, 地肤子, 凤尾草, 丹皮, 山梔, 息肉, 胃肠道息肉病综合征, Cronkhite-Canada综合征, Poria cocos, Caulis Lonicerae, Fructus Forsythiae, Radix Cynanchi Atrati, Rhizoma Pinelliae, Pericarpium Citri tangerinae, Pericarpium Citri Reticulatae, Poria, Radix Glycyrrhizae, Radix Ginseng, Rhizoma Atractylodis Macrocephalae, Rhizoma Dioscoreae, Massa Medicata Fermentata, Fructus Crataegi, Radix Vladimiri, Radix Aucklandiae, Rhizoma Coptidis, Cortex Dictamnii radialis, Cortex Dictamnii, Fructus Kochiae, Herba Pteridis Multifidae, Cortex Moutan Radicis, Cortex Moutan, Gardenia, Polyps, Gastrointestinal polyposis syndrome, Cronkhite Canada syndrome

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	单书健 (SHAN, Shujian). "柴牡七白煎治疗白塞综合征 (Non-official translation: Behcet's Syndrome Treated with Chai Mu Qi Bai Jian)" <i>重订古今名医临证金鉴 奇症卷 (Non-official translation: New Edition of Ancient and Modern Famous Doctors' Clinical Practices, Vol. Syndrome)</i> , 31 August 2017 (2017-08-31), pp. 213-214	1-9
X	郑继方 等 (ZHENG, Jifang et al.). "白薇 (Radix cynanchi atrati (Bai Wei))" <i>兽医中药学 (Non-official translation: Traditional Chinese Veterinary Herbal Medicine)</i> , 31 December 2012 (2012-12-31), p. 264	1-4



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

13 August 2020

Date of mailing of the international search report

03 September 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (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/CN2020/104912

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	单书健 (SHAN, Shujian). "柴牡七白煎治疗白塞综合征 (Non-official translation: Behcet's Syndrome Treated with Chai Mu Qi Bai Jian)" 重订古今名医临证金鉴 奇症卷 (Non-official translation: New Edition of Ancient and Modern Famous Doctors' Clinical Practices, Vol. Syndrome), 31 August 2017 (2017-08-31), pp. 213-214	10-14
A	郑继方 等 (ZHENG, Jifang et al.). "白薇 (Radix cynanchi atrati (Bai Wei))" 兽医中药学 (Non-official translation: Traditional Chinese Veterinary Herbal Medicine), 31 December 2012 (2012-12-31), p. 264	5-14,
A	顾润环 等 (GU, Runhuan et al.). "土茯苓 (Smilax glabra)" 杏林耕耘录: 两位名中医的医验医论 (Non-official translation: Record of Work in Xinglin: Experiences and Conclusions from Two Famous TCM Doctors), 31 January 2013 (2013-01-31), pp. 44-45	1-14
A	CN 104324175 A (SICHUAN JINTANG HAINA BIOMEDICAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE) 04 February 2015 (2015-02-04)	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/104912

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 104324175 A	04 February 2015	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/104912

A. 主题的分类

A61K 36/90(2006.01)i; A61K 36/634(2006.01)i; A61K 36/355(2006.01)i; A61K 36/27(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i; A61P 11/04(2006.01)i; A61P 11/02(2006.01)i; A61P 1/00(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))

WPI, EPDOC, CNPAT, CNKI, CNABS, VEN, CNTXT, E药全库, 中国药物专利数据库, 百度学术搜索, 超星, 读秀, 土茯苓, 忍冬藤, 连翘, 白薇, 半夏, 陈皮, 茯苓, 甘草, 人参, 白术, 山药, 神曲, 山楂, 木香, 黄连, 白鲜皮, 地肤子, 凤尾草, 丹皮, 山梔, 息肉, 胃肠道息肉病综合征, Cronkhite-Canada综合征, Poria cocos, Caulis Loniceræ, Fructus Forsythiae, Radix Cynanchi Atrati, Rhizoma Pinelliae, Pericarpium Citri tangerinae, Pericarpium Citri Reticulatae, Poria, Radix Glycyrrhizae, Radix Ginseng, Rhizoma Atractylodis Macrocephalae, Rhizoma Dioscoreae, Massa Medicata Fermentata, Fructus Crataegi, Radix Vladimiriæ, Radix Aucklandiae, Rhizoma Coptidis, Cortex Dictamni radiceis, Cortex Dictamni, Fructus Kochiae, Herba Pteridis Multifidae, Cortex Moutan Radicis, Cortex Moutan, Gardenia, Polyps, Gastrointestinal polyposis syndrome, Cronkhite Canada syndrome

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
X	单书健. “柴牡七白煎治疗白塞综合征” 《重订古今名医临证金鉴 奇症卷》, 2017年 8月 31日 (2017 - 08 - 31), 第213-214页	1-9
X	郑继方等. “白薇” 《兽医中药学》, 2012年 12月 31日 (2012 - 12 - 31), 第264页	1-4
A	单书健. “柴牡七白煎治疗白塞综合征” 《重订古今名医临证金鉴 奇症卷》, 2017年 8月 31日 (2017 - 08 - 31), 第213-214页	10-14

☒ 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

2020年 8月 13日

国际检索报告邮寄日期

2020年 9月 3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

王婵

电话号码 (86-10) 62089159

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	郑继方等. “白薇” 《兽医中药学》，2012年 12月 31日 (2012 - 12 - 31)， 第264页	5-14
A	顾润环等. “土茯苓” 《杏林耕耘录：两位名中医的医验医论》，2013年 1月 31日 (2013 - 01 - 31)， 第44-45页	1-14
A	CN 104324175 A (四川金堂海纳生物医药技术研究所) 2015年 2月 4日 (2015 - 02 - 04)	1-14

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/104912

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 104324175 A	2015年 2月 4日	无	