(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107496393 B
(45)授权公告日 2020.03.27

(21)申请号 201710590380.2

(22)申请日 2017.07.19

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107496393 A

(43)申请公布日 2017.12.22

(73)专利权人 佛山市第五人民医院
地址 528000 广东省佛山市南海区西樵镇江浦东路63号
专利权人 佛山科学技术学院
佛山市康复医学会

(72)发明人 陈钢 黄文柱 刘连 王志军 刘腾 彭咏波 严文

(74)专利代理机构 广东广信君达律师事务所 44329
代理人 张燕玲

(51)Int.Cl.
A61K 31/122(2006.01)
A61K 31/352(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 11/14(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 31/06(2006.01)
A61P 31/16(2006.01)

(56)对比文件
岑慧等.染料木素对肺病疾病的治疗作用的研究进展.《山东医学》.2015,第55卷(第32期),105-107.
吴佳佳等.大黄素对哮喘小鼠肺组织形态及BALF中炎性细胞因子分泌水平的影响.《四川中医》.2017,第35卷(第4期),66-68.

审查员 姜晖

权利要求书1页 说明书8页
序列表2页

(54)发明名称

一种用于治疗呼吸道疾病的复方药物组合物及其用途

(57)摘要

本发明属于天然药物领域,公开了一种用于治疗呼吸道疾病的复方药物组合物及其用途。该复方药物组合物的活性成分是由重量比为1:1～1:10的大黄素和染料木素组成。该复方药物组合物可用于制备预防或治疗呼吸道疾病药物中;所述呼吸道疾病包括普通咳嗽、普通咳痰、带有咳嗽和痰的肺气肿、支气管炎、哮喘、慢性或急性支气管收缩、喘鸣性婴儿综合征、慢性阻塞性肺病、支气管腺瘤、孤立性肺结节、肺结核、脓胸、肺脓肿、普通感冒、流行性感冒和肺组织细胞增多病。

CN 107496393 B

1.一种用于治疗呼吸道疾病的复方药物组合物,其特征在于:该复方药物组合物的活性成分是由大黄素和染料木素组成;所述大黄素和染料木素的重量比为1:1～1:10。

2.根据权利要求1所述的一种用于治疗呼吸道疾病的复方药物组合物,其特征在于:所述大黄素和染料木素的重量比为1:1～1:5。

3.根据权利要求1所述的一种用于治疗呼吸道疾病的复方药物组合物,其特征在于:该复方药物组合物还含有药物上可接受的载体。

4.根据权利要求1～3任一项所述的一种用于治疗呼吸道疾病的复方药物组合物在制备预防或治疗呼吸道疾病药物中的用途,其特征在于:所述呼吸道疾病包括普通咳嗽、普通咳痰、带有咳嗽和痰的肺气肿、支气管炎、哮喘、慢性或急性支气管收缩、喘鸣性婴儿综合征、慢性阻塞性肺病、普通感冒和流行性感冒。

一种用于治疗呼吸道疾病的复方药物组合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于天然药物领域，特别涉及一种用于治疗呼吸道疾病的复方药物组合物及其用途。

背景技术

[0002] 咳嗽和痰是由物理或化学因素——例如冷空气，外来物质包括致病微生物、空气污染物、变应原等——引起的，并且可根据原因分类如下：1)如果喉、气管、支气管、咽、鼻旁窦和膈等中的咳嗽受体被物理化学因素刺激，所述刺激将被传至脑髓质的咳嗽中心，由此产生咳嗽反射；2)如果副交感神经系统被物理或化学因素激活，支气管的平滑肌收缩，由此可能出现诸如支气管痉挛和支气管收缩的症状；3)物理或化学因素将炎性介质等从肥大细胞中释放。去除上述因素可抑制咳嗽和痰。但是，至今为止开发的大部分药物主要是合成的化学物质，因此可引起各种副作用。开发的用于补偿这些缺陷的天然药物不能表现出对咳嗽和痰很好的抑制作用。

[0003] 哮喘——一种代表性呼吸道疾病——反复而间歇性地表现为诸如呼吸困难、咳嗽和喘鸣性呼吸等的症状。哮喘可分作心源性哮喘和支气管哮喘。尽管哮喘的发生率根据国家、人种和年龄等而变化，报道称2007年在英国7.9％的成人、13.7％的儿童和9.4％的老人患有哮喘。在韩国，由于生活方式的改变、环境污染和压力增大等原因，哮喘的发生率已经升高。近来，由于环境污染变得严重，哮喘的严重程度已最大化，发生哮喘的年龄变小并且症状持续时间变长。

[0004] 呼吸道阻塞是哮喘的特征，其通过三步发生。具体地，支气管的平滑肌收缩，肺部粘膜变厚，支气管和细支气管中的粘液聚积，从而成阻塞呼吸道。在这几步中，只有支气管平滑肌的收缩可容易地恢复。在外因性(过敏性)哮喘的发生机制中，IgE非常重要，IgG部分地与之相关。IgE释放激活肥大细胞而引起超敏反应的介质，例如组胺、SRS-A、ECF-A、NCF、PAF、激肽和PGs等。内因性(非过敏性)哮喘——尽管其机制还不清楚——看起来是由自主神经介导的。对内因性哮喘患者的胆碱刺激引起一种介质(如组胺)直接通过终末器官从肥大细胞中分离，杯状细胞分泌增加，肺部血管扩张，气管、支气管和细支气管收缩，从而增加支气管痉挛和粘液分泌。

[0005] 目前，尚未开发出根本性治疗哮喘的方法，但研制了预防痉挛和并发症的各种方法和药物；然而，它们仅仅是改善症状而不能从根本上治疗疾病，而且它们可能引起严重的副作用。为了克服已有药物的局限性，需要开发能够从根本上治疗病因并有效地改善疾病症状的新药。但是，呼吸道疾病涉及从中分离的各种白细胞、细胞因子和炎性介质，因此仅凭单一组分化合物很难实现有效治疗。具有各种成分和作用机制的天然提取物可成为有效的药物，因此，需要开发一种基于天然药物来源的药物。

发明内容

[0006] 为了克服现有技术中存在的缺点和不足，本发明的首要目的在于提供一种用于治

疗呼吸道疾病的复方药物组合物;该复方药物组合物由大黄素和染料木素组成。

[0007] 本发明的另一目的在于提供一种上述用于治疗呼吸道疾病的复方药物组合物的制备方法。

[0008] 本发明的再一目的在于提供一种上述用于治疗呼吸道疾病的复方药物组合物的应用。

[0009] 本发明的目的通过下述技术方案实现：

[0010] 一种用于治疗呼吸道疾病的复方药物组合物,该复方药物组合物的活性成分是由大黄素和染料木素组成。

[0011] 所述大黄素和染料木素的重量比为1:1～1:10。

[0012] 所述大黄素和染料木素的重量比为1:1～1:5。

[0013] 该复方药物组合物还含有药物上可接受的载体。

[0014] 该复方药物组合物由常规制备工艺制备得到。

[0015] 上述的一种用于治疗呼吸道疾病的复方药物组合物在制备预防或治疗呼吸道疾病药物中的用途。

[0016] 所述呼吸道疾病包括普通咳嗽、普通咳痰、带有咳嗽和痰的肺气肿、支气管炎、哮喘、慢性或急性支气管收缩、喘鸣性婴儿综合征、慢性阻塞性肺病、支气管腺瘤、孤立性肺结节、肺结核、脓胸、肺脓肿、普通感冒、流行性感冒和肺组织细胞增多病。

[0017] 所述支气管炎包括慢性支气管炎、急性支气管炎、卡他性支气管炎、阻塞性支气管疾病或炎性支气管疾病;所述哮喘包括支气管哮喘、变应性气喘、IgE介导的支气管变应性哮喘、非变应性哮喘、过敏性哮喘和非过敏性哮喘。

[0018] 可以以多种途径将本发明的组合物施用于哺乳动物,包括人。本发明的组合物可以通过通常使用的方法施用,例如,其可通过口服、直肠内给药或通过静脉、肌肉、皮下、子宫内或脑室内注射给药。本发明的组合物可被配制为口服剂型例如粉剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、悬浮剂、乳剂、糖浆、气雾剂等,或肠胃外剂型例如经皮给药剂、栓剂和灭菌的注射溶液等。

[0019] 本发明与现有技术相比具有如下突出的优点及有益效果：

[0020] 发明人在对大黄素(ED)和染料木素(GEN)配伍药理活性的研究中发现,将大黄素和染料木素组合给药,特别是当两者重量比为1:1-1:10配伍时具有很好预防或治疗呼吸道疾病的协同作用。

具体实施方式

[0021] 下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述,但本发明的实施方式不限于此。

[0022] 实施例1:复方组合药物1

[0023] 将大黄素和染料木素以重量比例1:1混合;为了均匀混合,向合并的提取物中加入约2至3倍重量的水,然后将其于50-60℃在真空下浓缩;然后,向所得浓缩物中再次加入等量水对其进行均匀悬浮,将所得悬浮液冻干来制备粉末形式的复方组合药物1。

[0024] 实施例2:复方组合药物2

[0025] 将大黄素和染料木素以重量比例1:5混合;为了均匀混合,向合并的提取物中加入约2至3倍重量的水,然后将其于50-60℃在真空下浓缩;然后,向所得浓缩物中再次加入等

量水对其进行均匀悬浮，将所得悬浮液冻干来制备粉末形式的复方组合药物2。

[0026] 实施例3：复方组合药物3

[0027] 将大黄素和染料木素以重量比例1:10混合；为了均匀混合，向合并的提取物中加入约2至3倍重量的水，然后将其于50-60℃在真空下浓缩；然后，向所得浓缩物中再次加入等量水对其进行均匀悬浮，将所得悬浮液冻干来制备粉末形式的复方组合药物3。

[0028] 实施例4：复方组合药物祛痰活性测定

[0029] 实验方法：为了测定实施例1-3的复方药物组合的祛痰活性，参考方法(J.Pharmacol.Moth.1984;11:151-157.;Pulmonary Pharmacology&Therapeutics 2008;21:259-263.)来进行实验。

[0030] 对8周龄雄性小鼠经口服给予阳性对照药(氨溴索)和测试药，30分钟后，经腹膜内注射500mg/kg酚红(酚红溶解在生理盐水中)。30分钟后，用二乙醚麻醉鼠，切断腹部大动脉取血，然后切下整个气管。将离体的气管置于1ml生理盐水中清洗30min，在室温下以10,000rpm离心5分钟，向上清液加入1N NaOH(10％的1N NaOH,v/v)，然后测量在546nm下的吸光度来测定酚红浓度作为祛痰活性。所获结果在下表1所示，实验结果为所述提取物整体上具有极好的活性，特别是复方组合药物2具有最佳痰液分泌活性。

[0031] 表1复方组合药物祛痰活性

[0032]

	口服剂量（mg/kg）	分泌痰液能力（%）
复方组合药物 1	50	23.4
	100	29.5
	200	33.5
复方组合药物 2	50	30.8
	100	34.4
	200	40.8
复方组合药物 3	50	26.8
	100	31.1
	200	35.4
阳性药物	250	32.9

[0033] 实施例5：复方组合药物止咳活性测定抗组胺活性测定

[0034] 为测定实施例1-3的复方药物的止咳活性，在以下步骤中用经典方法(J.Pharmacol.Sci.2003;93:465-470.Am.J.Respir.Crit.Care.Med.1998;158:42-48.)进行模拟实验。即将雄性豚鼠(6周龄)经口服给予测试药物，1h后，将所述豚鼠置于体积描记器室中，然后将咳嗽诱导物柠檬酸喷雾以引起咳嗽；可可碱为阳性止咳药的对照。并且，将所述豚鼠暴露于0.2M柠檬酸10min，记录15min内的咳嗽次数；具体结果如表2所示，实验结果为所述组合药物整体上具有极好的活性。

[0035] 表2复方组合药物祛痰活性

	口服剂量（mg/kg）	止咳能力（%）
复方组合药物 1	50	21.9
	100	34.1
	200	43.9
复方组合药物 2	50	32.9
	100	44.7
	200	50.2
复方组合药物 3	50	27.5
	100	37.3
	200	40.4
阳性药物	250	58.7

[0036]

[0037] 实施例6:复方组合药物抗组胺活性测定

[0038] 为测定实施例1-3的复方药物的抗组胺活性,参考文献方法(J.Health Sci.,2006;52(6),711-717.Biol.Pharm.Bull.2001;24(7),829-834.)进行实验。用卵白蛋白致敏的雄性大鼠(7周龄)的腹膜肥大细胞测定抗组胺活性,酮替芬作为阳性对照。对卵白蛋白致敏的大鼠分别经口服给予5mg/kg的酮替芬,经口服给予浓度为200mg/kg的测试药4天,然后分离腹膜肥大细胞。用浓度为0.01mg/ml、0.1mg/ml和1.0mg/ml的酮替芬和浓度为0.1mg/ml、1.0mg/ml和10mg/ml的测试药物处理分离的腹膜肥大细胞(2×10^5/ml)。最后,用浓度为10μg/ml的可激发非免疫组胺释放的化合物48/80处理所述肥大细胞。对从肥大细胞释放的组胺进行定量来检测所述测试材料是否抑制组胺从所述肥大细胞中释放。测量从未给予药物的大鼠肥大细胞中释放的组胺的相对量,其结果在下表3所示;实验结果表明组合物具有极好的活性,复方组合药物2具有较佳抗组胺活性。

[0039] 表3复方组合药物抗组胺活性

	口服剂量（mg/kg）	肥大细胞处理浓度（mg/ml）	组胺释放量（%）
复方组合药物 1		0	45.9
	200	0.1	41.1
		1.0	36.7
		10.0	25.7
复方组合药物 2		0	44.9
	200	0.1	39.8
		1.0	34.2
		10.0	20.2
复方组合药物 3		0	47.5
	200	0.1	35.7
		1.0	26.1
		10.0	21.8
阳性药物		0	46.7
	5	0.1	43.5
		1.0	33.2
		10.0	19.8

[0040]

[0041] 实施例7:复方组合药物抑制支气管收缩的实验

[0042] 按经典方法(Clin Exp Allergy.2003;33:999-1004.Anesth Analg.1999;89:191-196.Br J Pharmacol.1999;128:577-584.)进行实验,75mg/kg戊巴比妥钠给雄性哈特利豚鼠(350～400g)腹膜内给药来使其麻醉,然后切取气管。将离体气管在克雷伯-亨泽莱特溶液(Krebs-Henseleit solution)中切为约3～5mm的片段,然后将其固定在器官浴槽中并且灌注10^{-4}M组胺来使离体气管收缩。向其中加入实验材料(0.50mg/ml)来测定所述离体气管的张力度变化;硝普酸钠二水合物(sodium nitroprusside dihydrate)作为阳性对照药物(2.6×10^{-5}mg/ml)。由10^{-4}M组胺引起的收缩是100%,通过用在相同条件下得到的实验材料给药组和阳性对照药物给药组的松弛率(%)减去赋形剂对照组的松弛率(%)计算实验材料给药组和阳性对照药物给药组的松弛率(%)。计算所得支气管松弛率(抑制支气管收缩活性)在表4中示出,并且对于表现出最佳活性的复方组合药物2,测量根据剂量的气管松弛率,结果如表4所示。

[0043] 表4复方组合药物支气管松弛活性

[0044]

	浓度（mg/ml）	支气管松弛率（%）
复方组合药物 1	0.5	15.1
	1.0	31.7
	2.0	49.7
复方组合药物 2	0.5	22.7
	1.0	54.9
	2.0	71.5
复方组合药物 3	0.5	17.3
	1.0	42.8
	2.0	50.5
阳性药物 SNP	2.6×10^{-5}	31.7

[0045] 实施例8:用鼠哮喘模型进行的抗哮喘作用实验

[0046] 鼠哮喘模型来确定复方2的抗哮喘作用,用Tang等方法(Pulmonary Pharmacology&Therapeutics 2001;14:203-210.Immunology and Cell Biology2001;79:141-144.)进行实验,并进行乙酰甲胆碱的气道高反应性。

[0047] 在0,7天将为进行腹膜内注射制备的卵白蛋白溶液以每只小鼠500μl(20μg)的剂量对Balb/c小鼠腹膜内给药,并且用为进行OVA吸入—借助nubulizer—制备的溶液将其致敏,然后从第14天至第20天每日吸入所制备的5%OVA 30min;30mg/kg的孟鲁司特钠为阳性对照,并且所有实验材料以200mg/kg的量使用。并且,在致敏后从第14天至第20天内每天将阳性对照药物和实验材料口服给药,1h后进行OVA吸入,然后根据以下评价项目来进行实验。

[0048] 1)对乙酰甲胆碱的气道高反应性(AHR)的检测:最后一次OVA吸入24h后(第21天),将小鼠置于全身体积描记器中,将浓度为0、10和20mg/ml的乙酰甲胆碱溶液每种0.4ml以气雾剂的形式引入,使小鼠分别吸入3min。并且从吸入时起测量Penh 4min,并且平均值被设置为乙酰甲胆碱相应剂量的Penh(呼气间歇,enhanced pause)。孟鲁司特作为阳性药物,复方2具有更好地抑制气道高反应性的作用,具体如表5所示。

[0049] 表5复方组合药物支气管松弛活性

[0050]

	根据乙酰胆碱剂量的 Penh 值		
	0 mg/ml	10 mg/ml	20 mg/ml
正常组	1.2 ± 0.15	1.7 ± 0.22	7.2 ± 2.35
诱导组	1.5 ± 0.23	15.6 ± 3.33	31.2 ± 4.48
复方组合药物 1 200 mg/kg	1.5 ± 0.29	11.9 ± 2.11	23.1 ± 4.67
复方组合药物 2 200 mg/kg	1.4 ± 0.27	8.1 ± 1.45	18.9 ± 2.58
复方组合药物 3 200 mg/kg	1.5 ± 0.31	9.5 ± 2.17	19.6 ± 3.88
阳性药物 30mg/kg	1.4 ± 0.21	8.6 ± 1.56	19.1 ± 4.39

[0051] 2)血浆中IgE值的检测(第21天):对1)检测过的动物,眶血取样收集约0.05ml离心,将血浆分2份,并以1:10的比例稀释以通过IgE酶联免疫实验检测血浆中免疫球蛋白E(IgE)值。具体如表6所示,结果表明,与接受阳性对照药物组相比,接受本发明实施复方组合药物2具有较低的IgE值,所述IgE介导炎症。

[0052] 表6复方组合药物IgE水平(ng/ml)

[0053]

	IgE 水平（ng/ml）
正常组	0.7 ± 0.59
诱导组	21.7 ± 2.95
复方组合药物 1 200 mg/kg	14.5 ± 2.69
复方组合药物 2 200 mg/kg	10.6 ± 1.87
复方组合药物 3 200 mg/kg	13.5 ± 4.11
阳性药物 30mg/kg	13.4 ± 3.37

[0054] 3)支气管肺泡灌洗液(BALF)中的细胞数量和白细胞分布的检测(第22天):据2)取过血样的动物腹膜内注射50mg/kg硫喷妥钠将其麻醉,然后用镊子固定左肺,将0.4ml PBS溶液注射入支气管和肺,然后回吸(extracted)并将其灌洗液收集,重复3次。然后以1500g离心所述灌洗液,丢弃上清液,然后向所得沉淀加入0.2ml PBS以使其再次悬浮。用自动血细胞分析仪检测所述悬浮液的白细胞、中性粒细胞NEU、嗜酸性粒细胞EOS和淋巴细胞总数;具体结果如表7。

[0055] 表7复方组合药物IgE水平(ng/ml)

[0056]

	WBC（$\times 10^3$）	
	NEU	EOS
正常组	16.7 ± 5.9	5.7 ± 2.8
诱导组	24.7 ± 6.5	424.6 ± 126.4
复方组合药物 1 200 mg/kg	17.5 ± 6.9	311.5 ± 101.6
复方组合药物 2 200 mg/kg	14.6 ± 5.8	224.7 ± 106.8
复方组合药物 3 200 mg/kg	15.8 ± 9.1	275.6 ± 118.5
阳性药物 30mg/kg	23.7 ± 7.37	463.9 ± 147.6

[0057] 4)肺组织观察:将镊子固定的左肺取下,用10%的甲醛溶液固定1天,然后用切片机将用组织处理器浸蜡的组织切为3-4μm厚的组织切片。用曙红将制备的载玻片染色,然后用香脂覆盖盖玻片,在显微镜下观察来检测支气管的堵塞程度和炎症细胞的浸润程度。根据浓度的支气管阻塞程度和炎症细胞浸润程度在表8所示。通过H&E着色染色的肺组织照片正常组、诱导组、阳性对照组和药物组,根据支气管阻塞程度和炎症细胞浸润程度,1=无、2=轻微、3=微弱、4=中度、5=重度;进行统计分析,复方组合药物2显示更好的抑制支气管阻塞和炎症细胞浸润的作用。

[0058] 表8复方组合药物IgE水平(ng/ml)

[0059]

	光学显微镜	
	支气管组塞	炎症细胞浸润程度
正常组	0±0	0±0
诱导组	3.7±0.5	3.6±0.4
复方组合药物 1 200 mg/kg	2.1±0.9	2.3±0.6
复方组合药物 2 200 mg/kg	1.6±0.5	1.7±0.8
复方组合药物 3 200 mg/kg	1.8±0.7	1.8±0.5
阳性药物 30mg/kg	3.3±0.7	3.4±0.6

[0060] 5)RT-PCR:实验前迅速取下右肺组织并于-80℃贮存。用RNA-Bee从组织中分离RNA,用分光计在260nm下将分离的RNA定量,然后加入4μg RNA和2μl OligodT(Promega),加入DEPC水使总体积达10μl,并使所得混合物于65℃反应5分钟。然后加入5×反应缓冲液5μl+RNA酶2μl+dNTP 5μl+RNA酶抑制剂1μl+DEPC水2μl,使总体积25μl混合物在42℃下反应1小时,然后在100℃反应5分钟制备cDNA。用制备的引物(IL-1β:5′-TCATGGGATGATGATGATAACCTGCT-3′和5′-CCCATACTTTAGGAAGACACGGATT-3′,IL-4:5′-TCATCGGCATTTTGAACGAG-3′和5′-GAATCCAGGCATCGAAAAGC-3′,IL-13r2a:5′-GGTTATGCCAAATGCACTTGAG-3′和5′-ATGGCTTTTTGTGCATATCAGAT-3′)进行PCR。PCR条件为94℃下30s、56℃下30s和72℃下1min的32个循环。将PCR的反应物在2%琼脂糖凝胶中进行电泳并用EB染色,然后紫外照射并且比对所得密度,将其除以肌动蛋白密度来分析该值;结果如表9所示,研究表明炎症介导细胞因子(IL-1β,IL-4,IL-13r2a)的表达被复方组合药物2更强地抑制。

[0061] 表9复方组合药物PCR结果

[0062]

	细胞因子表达		
	IL-1β	IL-4	IL-13r2a
正常组	0.62±0.25	0.57±0.22	0.62±0.35
诱导组	0.95±0.23	1.96±0.73	1.2±0.68
复方组合药物 1 200 mg/kg	0.35±0.19	0.79±0.41	0.7±0.27
复方组合药物 2 200 mg/kg	0.34±0.17	0.61±0.32	0.49±0.28
复方组合药物 3 200 mg/kg	0.35±0.21	0.75±0.47	0.56±0.18
阳性药物 30mg/kg	0.54±0.27	1.56±0.51	0.61±0.39

[0063] 实施例9:配制复方组合药物片剂

[0064] 处方如下:

[0065]

大黄素	75 克
染料木素	300 克
微晶纤维素	72 克

[0066]

淀粉	15 克
羧甲基淀粉钠	20 克
硬脂酸镁	2.5 克
10%淀粉浆	5.5 克
	压制 1000 片

[0067] 制备工艺如下：

[0068] 将药物和辅料分别过80目筛，将大黄素与48克微晶纤维素和12克羧甲基淀粉钠充分混合，10％淀粉浆制软材，18目筛制粒，60℃下干燥，得颗粒1；将染料木素与24克微晶纤维素、15克淀粉和8克羧甲基淀粉钠充分混合，10％淀粉浆制软材，18目筛制粒，60℃下干燥，得颗粒2；按等量递增原则，将颗粒1和颗粒2充分混合，16目筛整粒，加入硬脂酸镁，混匀，压片，片重500mg。

[0069] 上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。

[0001] SEQUENCE LISTING

[0002] <110> 佛山市第五人民医院;佛山科学技术学院;佛山市康复医学会

[0003] <120> 一种用于治疗呼吸道疾病的复方药物组合物及其用途

[0004] <130> 1

[0005] <160> 6

[0006] <170> PatentIn version 3.3

[0007] <210> 1

[0008] <211> 26

[0009] <212> DNA

[0010] <213> Artificial

[0011] <220>

[0012] <223> 引物IL-1β-R

[0013] <400> 1

[0014] tcatgggatg atgatgataa cctgct 26

[0015] <210> 2

[0016] <211> 25

[0017] <212> DNA

[0018] <213> Artificial

[0019] <220>

[0020] <223> 引物IL-1β-R

[0021] <400> 2

[0022] cccatacttt aggaagacac ggatt 25

[0023] <210> 3

[0024] <211> 20

[0025] <212> DNA

[0026] <213> Artificial

[0027] <220>

[0028] <223> 引物IL-4-F

[0029] <400> 3

[0030] tcatcggcat tttgaacgag 20

[0031] <210> 4

[0032] <211> 20

[0033] <212> DNA

[0034] <213> Artificial

[0035] <220>

[0036] <223> 引物IL-4-R

[0037] <400> 4

[0038] gaatccaggc atcgaaaagc 20

[0039] <210> 5

[0040] <211> 22

[0041] <212> DNA

[0042] <213> Artificial

[0043] <220>

[0044] <223> 引物IL-13r2a-F

[0045] <400> 5

[0046] ggttatgcca aatgcacttg ag 22

[0047] <210> 6

[0048] <211> 23

[0049] <212> DNA

[0050] <213> Artificial

[0051] <220>

[0052] <223> 引物IL-13r2a-R

[0053] <400> 6

[0054] atggcttttt gtgcatatca gat 23