



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105267535 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 27

(21) 申请号 201510816220. 6

(22) 申请日 2015. 11. 20

(71) 申请人 青岛金智高新技术有限公司

地址 266000 山东省青岛市市北区山东路  
109号璟台3号楼3102

(72) 发明人 不公告发明人

(74) 专利代理机构 青岛申达知识产权代理有限  
公司 37243

代理人 蒋遥明

(51) Int. Cl.

A61K 36/889(2006. 01)

A61K 36/896(2006. 01)

A61K 9/20(2006. 01)

A61P 9/14(2006. 01)

A61P 7/02(2006. 01)

A61K 35/62(2006. 01)

权利要求书2页 说明书15页

(54) 发明名称

一种防治术后下肢深静脉血栓的药物

(57) 摘要

本发明提供了一种防治术后下肢深静脉血栓的药物,其特征在于原料药包括水蛭、鸡血藤、丹参、怀牛膝、血竭、三七粉、桃仁、草红花、熟地黄、川芎、赤芍、当归尾、黄芪、炒白术、茯苓、党参、黄连、黄柏、苍术、金银花、木瓜、生甘草。通过临床研究和实验研究证实,本发明制剂预防TKA术后下肢DVT形成具有优良效果,同时论证益气活血法对于防治DVT的可行性及重要性,为进一步寻求有效、安全的中医药疗法提供理论依据和临床案例,也为倡导名方的现代应用开拓新视野和启发新思路。

1. 一种防治术后下肢深静脉血栓的药物,其特征在于:原料药包括水蛭、鸡血藤、丹参、怀牛膝、血竭、三七粉、桃仁、草红花、熟地黄、川芎、赤芍、当归尾、黄芪、炒白术、茯苓、党参、黄连、黄柏、苍术、金银花、木瓜和生甘草。

2. 如权利要求 1 所述的防治术后下肢深静脉血栓的药物,其特征在于:各原料药的重量份分别为水蛭 15~25 重量份、鸡血藤 20~30 重量份、丹参 15~30 重量份、怀牛膝 15~30 重量份、血竭 10~15 重量份、三七粉 10~15 重量份、桃仁 15~30 重量份、草红花 10~15 重量份、熟地黄 10~15 重量份、川芎 20~30 重量份、赤芍 20~30 重量份、当归尾 10~15 重量份、黄芪 15~20 重量份、炒白术 10~20 重量份、茯苓 10~15 重量份、党参 10~15 重量份、黄连 10~15 重量份、黄柏 20~30 重量份、苍术 10~20 重量份、金银花 10~15 重量份、木瓜 10~15 重量份、生甘草 10~15 重量份。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的防治术后下肢深静脉血栓的药物,其特征在于:各原料药的重量份分别为水蛭 15~20 重量份、鸡血藤 25~30 重量份、丹参 20~25 重量份、怀牛膝 25~30 重量份、血竭 10~15 重量份、三七粉 10~15 重量份、桃仁 25~30 重量份、草红花 10~15 重量份、熟地黄 10~15 重量份、川芎 25~30 重量份、赤芍 25~30 重量份、当归尾 10~15 重量份、黄芪 15~20 重量份、炒白术 15~20 重量份、茯苓 10~15 重量份、党参 10~15 重量份、黄连 10~15 重量份、黄柏 25~30 重量份、苍术 10~15 重量份、金银花 10~15 重量份、木瓜 10~15 重量份、生甘草 10~15 重量份。

4. 如权利要求 1 至 3 所述的防治术后下肢深静脉血栓的药物,其特征在于:各原料药的重量份分别为水蛭 20 重量份、鸡血藤 25 重量份、丹参 25 重量份、怀牛膝 25 重量份、血竭 15 重量份、三七粉 15 重量份、桃仁 25 重量份、草红花 10 重量份、熟地黄 10 重量份、川芎 25 重量份、赤芍 25 重量份、当归尾 10 重量份、黄芪 20 重量份、炒白术 20 重量份、茯苓 10 重量份、党参 15 重量份、黄连 10 重量份、黄柏 25 重量份、苍术 10 重量份、金银花 10 重量份、木瓜 10 重量份、生甘草 10 重量份。

5. 如权利要求 1 至 4 所述的防治术后下肢深静脉血栓的药物,其特征在于:所述药物的剂型为颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、煎煮液、口服液、糖浆剂。

6. 如权利要求 1 至 5 所述的防治术后下肢深静脉血栓的药物,其特征在于:所述药物的剂型进一步优选制备成滴丸剂。

7. 权利要求 1 至 6 所述的防治术后下肢深静脉血栓的药物的制备方法,其特征在于:当制备成滴丸剂时,包括,

第一步,按重量份称取黄芪、炒白术、茯苓、黄连、黄柏、苍术、金银花、木瓜和生甘草,混合在一起,每次加相对于这几份原料药质量之和 2~4 倍的水,煎煮 1~3 次,每次 1~3 小时,滤过,合并滤液,浓缩至 80℃相对密度为 1.05~1.20 的稠膏,加入相对于稠膏体积 1~3 倍的醇浓度为 80%的乙醇,混匀,静置 12~48 小时使沉淀,取上清液,回收乙醇,放入烘箱 80℃烘干后冷却,粉碎,过 100~150 目筛,得第一粉末;

第二步,取干燥水蛭,洗净,放入水中浸泡 10~15 分钟,使其变软,切断,晒干,用滑石粉拌炒至黄棕色时取出,筛去滑石粉,放凉后磨成细粉,过 100-150 目筛,得第二粉末;

第三步,取剩余的原料药,分别洗净,混合在一起,每次加入相对于该步获得的混合药材质量 8~10 倍量含质量百分比 1.0%碳酸钠的醇浓度为 80%~90%乙醇,加热回流提取 3 次,每次 1~2 小时,合并提取液;所得的提取液减压回收乙醇,浓缩至 0.5g 生药/ml,

用酸调节 pH 为 1.5 ~ 4, 放冷, 滤过, 滤液上树脂体积相当于生药药液体积 2 ~ 4 倍的大孔树脂柱, 先用 1 ~ 1.5 倍柱体积水冲洗, 水洗液弃去, 再用 2 ~ 3 倍柱体积的醇浓度为 85 ~ 95% 乙醇洗脱, 收集洗脱液, 洗脱液减压浓缩至浸膏, 60℃ 真空干燥, 取出, 粉碎, 过 100 ~ 150 目筛, 获得第三粉末;

第四步, 取作为基质聚乙二醇 6000 和聚乙二醇 4000, 按照重量份计 3:2 混合均匀, 置入加热容器中加热并搅拌, 待完全熔融后, 再分次加入第一粉末至第三粉末, 混合粉末与基质的重量份比为 1:4, 搅拌, 直至完全熔融或混溶, 使充分均匀, 于 60-90℃ 状态下保温, 置入滴丸机, 以每分钟 20-80 滴的速度滴入到冷凝剂二甲基硅油中, 滴丸成型后, 取出, 去除冷凝剂, 干燥, 即得。

8. 一种防治术后下肢深静脉血栓的滴丸, 其特征在于: 原料药包括水蛭、鸡血藤、丹参、怀牛膝、血竭、三七粉、桃仁、草红花、熟地黄、川芎、赤芍、当归尾、黄芪、炒白术、茯苓、党参、黄连、黄柏、苍术、金银花、木瓜和生甘草。

## 一种防治术后下肢深静脉血栓的药物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及中医药技术领域,尤其涉及一种防治术后下肢深静脉血栓的药物。

### 背景技术

[0002] 随着我国经济的快速发展和人民生活水平的不断提高,人口老年化问题日益严峻,骨与关节疾病发病率呈逐年上升趋势,特别是膝关节骨性关节炎(KneeOsteoarthritis, KOA)的发病率在老龄人群中呈明显增加趋势。膝关节骨性关节炎可引起中老年人疼痛和残疾,对患者的生活质量产生了严重的不利影响。因此患者对改善生活质量、减轻病痛的要求和期望越来越高。

[0003] 传统的治疗方法已无法满足需要患者的要求与期望,这使得人工全膝关节置换术(Total knee arthroplasty TKA)作为一种终极疗法在我国不断普及和推广。随着TKA的广泛开展,对其并发症的防治研究工作受到越来越多的关注。除关节置换术后感染、膝关节不稳、假体松动等外,TKA术后下肢深静脉血栓形成(deepvenous thrombosis DVT)已成为TKA术后最严重的并发症之一,严重的DVT可以继发威胁到患者生命的肺栓塞(Pulmonary embolismPE)。TKA术后下肢DVT形成是指在关节置换术的强烈刺激因素作用下导致凝血机制活化,血液发生不正常的凝结,堵塞静脉管腔,从而使得静脉回流障碍。近年来根据国外相关文献报道在没有采取任何防治措施的情况下,人工关节置换术后DVT的发生率为40%~60%,平均为48.2%。在采取相应防治措施的情况下,DVT的发生率仍可达25%~30%,而肺栓塞(PE)的发生率为2%~19.7%,死亡率可高达0.1%~0.48%。鉴于人工关节置换术后DVT的高发生率及其所继发的威胁病人生命的肺栓塞,因此增强对DVT病因、病机及危害的认识并进行积极有效的防治已成为当今医务人员的共识,意义极其深远。

[0004] 现代医学认为,血管内膜的损伤、血液高凝状态和静脉血流速度缓慢这三因素是发生深静脉血栓的病变基础。TKA术中不可避免的创伤及应激反应对血管壁的损伤,术后患者长期卧床,下肢固定制动等因素造成血流滞缓、血管内膜损伤和血液高凝状态,是关节置换术后下肢深静脉血栓形成的主要原因。目前人工关节置换术后预防DVT的措施,主要包括:①基本预防措施:手术过程中,术者操作轻巧,尽可能的避免损伤静脉血管壁,术后嘱患者抬高患肢并进行早期患肢主动功能锻炼等。②机械预防措施:足底静脉泵(VFP)、间歇充气加压泵(IPC)及逐梯度压力弹力袜(GCS)。③药物预防措施:如利伐沙班、华法令、低分子肝素等抗凝血药物。目前对各种药物的效价比仍然存在争议。同时各种抗凝药物的副作用也不可忽视,绝大部分的文献都认为虽然术前抗凝可有效降低DVT的发生,但出血的并发症不能忽视,尤其是胃肠出血、硬膜外血肿、腹膜后血肿等。④中医药防治:运用传统中医中药理论,对患者术后进行辨证论治,运用整体观念,调摄机体功能,疏通经络,调节气血运行,具有确切的疗效,且对患者的副作用较小,日益受到重视。

[0005] 在祖国医学中,DVT属“股肿”、“脉痹”、“淤血流注”、“肿胀”范畴,在《黄帝内经·素问》中就已有“脉涩曰痹”的记载,而《血证论》则记载有:“瘀血流注……瘀血消散,则肿痛自消”。行TKA病人多年迈久病,气血亏虚,且术中骨碎筋断,致筋脉受损,血脉凝结,使肢

体气血失和,运行不畅,瘀血阻滞,脉络痹阻,营血回流受阻,营卫失和,不能固摄津液,水津外溢,聚而为湿所致为本病之病机关键。有鉴于此,本发明制剂根据临床治疗 TKA 的有效药物进行组方配伍,用于预防 TKA 术后下肢 DVT,意在益气通经,活血通络,在临床运用中疗效确切。

[0006] 通过临床研究和实验研究证实,本发明制剂预防 TKA 术后下肢 DVT 形成具有优良效果,同时论证益气活血法对于防治 DVT 的可行性及重要性,为进一步寻求有效、安全的中医药疗法提供理论依据和临床案例,也为倡导名方的现代应用开拓新视野和启发新思路。

## 发明内容

[0007] 本发明所要解决的技术问题是提供一种防治术后下肢深静脉血栓的药物,通过临床研究和实验研究证实,本发明制剂预防 TKA 术后下肢 DVT 形成具有优良效果,同时论证益气活血法对于防治 DVT 的可行性及重要性,为进一步寻求有效、安全的中医药疗法提供理论依据和临床案例,也为倡导名方的现代应用开拓新视野和启发新思路。

[0008] 为解决上述技术问题,本发明提供一种防治术后下肢深静脉血栓的药物,其原料药包括水蛭、鸡血藤、丹参、怀牛膝、血竭、三七粉、桃仁、草红花、熟地黄、川芎、赤芍、当归尾、黄芪、炒白术、茯苓、党参、黄连、黄柏、苍术、金银花、木瓜和生甘草。

[0009] 其中,所述药物中各原料药的重量份分别为水蛭 15~25 重量份、鸡血藤 20~30 重量份、丹参 15~30 重量份、怀牛膝 15~30 重量份、血竭 10~15 重量份、三七粉 10~15 重量份、桃仁 15~30 重量份、草红花 10~15 重量份、熟地黄 10~15 重量份、川芎 20~30 重量份、赤芍 20~30 重量份、当归尾 10~15 重量份、黄芪 15~20 重量份、炒白术 10~20 重量份、茯苓 10~15 重量份、党参 10~15 重量份、黄连 10~15 重量份、黄柏 20~30 重量份、苍术 10~20 重量份、金银花 10~15 重量份、木瓜 10~15 重量份、生甘草 10~15 重量份。

[0010] 进一步优选,所述药物中各原料药的重量份分别为水蛭 15~20 重量份、鸡血藤 25~30 重量份、丹参 20~25 重量份、怀牛膝 25~30 重量份、血竭 10~15 重量份、三七粉 10~15 重量份、桃仁 25~30 重量份、草红花 10~15 重量份、熟地黄 10~15 重量份、川芎 25~30 重量份、赤芍 25~30 重量份、当归尾 10~15 重量份、黄芪 15~20 重量份、炒白术 15~20 重量份、茯苓 10~15 重量份、党参 10~15 重量份、黄连 10~15 重量份、黄柏 25~30 重量份、苍术 10~15 重量份、金银花 10~15 重量份、木瓜 10~15 重量份、生甘草 10~15 重量份。

[0011] 最优选,所述药物中各原料药的重量份分别为水蛭 20 重量份、鸡血藤 25 重量份、丹参 25 重量份、怀牛膝 25 重量份、血竭 15 重量份、三七粉 15 重量份、桃仁 25 重量份、草红花 10 重量份、熟地黄 10 重量份、川芎 25 重量份、赤芍 25 重量份、当归尾 10 重量份、黄芪 20 重量份、炒白术 20 重量份、茯苓 10 重量份、党参 15 重量份、黄连 10 重量份、黄柏 25 重量份、苍术 10 重量份、金银花 10 重量份、木瓜 10 重量份、生甘草 10 重量份。

[0012] 其中,所述药物的剂型为颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、煎煮液、口服液、糖浆剂。

[0013] 其中,所述药物的剂型进一步优选制备成滴丸剂。

[0014] 本发明还提供上述滴丸剂的制备方法,其包括:

[0015] 第一步,按重量份称取黄芪、炒白术、茯苓、黄连、黄柏、苍术、金银花、木瓜和生甘

草,混合在一起,每次加相对于这几份原料药质量之和 2~4 倍的水,煎煮 1~3 次,每次 1~3 小时,滤过,合并滤液,浓缩至 80℃ 相对密度为 1.05~1.20 的稠膏,加入相对于稠膏体积 1~3 倍的醇浓度为 80% 的乙醇,混匀,静置 12~48 小时使沉淀,取上清液,回收乙醇,放入烘箱 80℃ 烘干后冷却,粉碎,过 100~150 目筛,得第一粉末;

[0016] 第二步,取干燥水蛭,洗净,放入水中浸泡 10~15 分钟,使其变软,切断,晒干,用滑石粉拌炒至黄棕色时取出,筛去滑石粉,放凉后磨成细粉,过 100-150 目筛,得第二粉末;

[0017] 第三步,取剩余的原料药,分别洗净,混合在一起,每次加入相对于该步获得的混合药材质量 8~10 倍量含质量百分比 1.0% 碳酸钠的醇浓度为 80%~90% 乙醇,加热回流提取 3 次,每次 1~2 小时,合并提取液;所得的提取液减压回收乙醇,浓缩至 0.5g 生药/ml,用酸调节 pH 为 1.5~4,放冷,滤过,滤液上树脂体积相当于生药药液体积 2~4 倍的大孔树脂柱,先用 1~1.5 倍柱体积水冲洗,水洗液弃去,再用 2~3 倍柱体积的醇浓度为 85~95% 乙醇洗脱,收集洗脱液,洗脱液减压浓缩至浸膏,60℃ 真空干燥,取出,粉碎,过 100~150 目筛,获得第三粉末;

[0018] 第四步,取作为基质聚乙二醇 6000 和聚乙二醇 4000,按照重量份计 3:2 混合均匀,置入加热容器中加热并搅拌,待完全熔融后,再分次加入第一粉末至第三粉末,混合粉末与基质的重量份比为 1:4,搅拌,直至完全熔融或混溶,使充分均匀,于 60-90℃ 状态下保温,置入滴丸机,以每分钟 20-80 滴的速度滴入到冷凝剂二甲基硅油中,滴丸成型后,取出,去除冷凝剂,干燥,即得。

[0019] 本发明还提供一种防治术后下肢深静脉血栓的滴丸,其原料药包括:水蛭、鸡血藤、丹参、怀牛膝、血竭、三七粉、桃仁、草红花、熟地黄、川芎、赤芍、当归尾、黄芪、炒白术、茯苓、党参、黄连、黄柏、苍术、金银花、木瓜和生甘草。

[0020] 本发明的有益效果:

[0021] 本发明提供一种防治术后下肢深静脉血栓的药物,通过临床研究和实验研究证实,本发明制剂预防 TKA 术后下肢 DVT 形成具有优良效果,同时论证益气活血法对于防治 DVT 的可行性及重要性,为进一步寻求有效、安全的中医药疗法提供理论依据和临床案例,也为倡导名方的现代应用开拓新视野和启发新思路。

### 具体实施方式

[0022] 本发明提供一种防治术后下肢深静脉血栓的药物,其原料药包括水蛭、鸡血藤、丹参、怀牛膝、血竭、三七粉、桃仁、草红花、熟地黄、川芎、赤芍、当归尾、黄芪、炒白术、茯苓、党参、黄连、黄柏、苍术、金银花、木瓜和生甘草。

[0023] 进一步优选,所述药物仅由上述原料药制备而成。

[0024] 在祖国医学中,DVT 属“股肿”、“脉痹”、“淤血流注”、“肿胀”范畴,行 TKA 病人多年迈久病,气血亏虚,且术中骨碎筋断,致筋脉受损,血脉凝结,使肢体气血失和,运行不畅,瘀血阻滞,脉络痹阻,营血回流受阻,营卫失和,不能固摄津液,水津外溢,聚而为湿所致为本病之病机关键。有鉴于此,本发明制剂根据临床治疗 TKA 的有效药物进行组方配伍,本方重用水蛭为君药,取其破血消瘀的功效,其为虫类,性走窜,又为血肉有情之品,效强而立专,对于下肢深静脉血栓的防治具有十分好的作用;离经之血在身,不能加于好血,而反阻新血之化机,故凡血证,总以祛瘀为要,因此臣药组用丹参、怀牛膝、血竭、三七粉、当归尾、桃仁、

草红花、熟地黄、川芎、赤芍，活血化瘀，养血生新，药物选择上用鸡血藤引药入血分，当归尾力在破血，诸药合用既可以有效的防治下肢深静脉血栓，又可以在治疗的同时，减少其他脏器，特别是肺栓塞的发生，效果十分明显；患者术后，气血两伤，养血的同时，更需要补气以生血，益气以统血，故加入黄芪、党参、炒白术、生甘草、茯苓等药，起到益气健脾，使气血生化有源，统血功能正常，其中黄芪、当归尾具有很好的益气活血，化瘀生新的功效，此外，下肢深静脉血栓的形成，日久化热，西医现代研究随着病程发展，下肢深静脉血栓伴随着局灶甚至全身性的炎症发生，因此加入黄连、黄柏、苍术、金银花等药，起到清热凉血、燥湿的功效，现代医学研究起到抗炎作用，诸药合用共为佐药；本方独具特色之处是加入一味木瓜，本可以养血柔肝，养筋通络，本方针对患者下技术后，需要经过一段时间的休养，故筋骨屈伸不利，以木瓜酸甘化阴，养血柔肝养筋，起到引药下行的作用，故为使药。诸药合用，共奏益气通经，活血通络功效，对于临床防治术后下肢深静脉血栓具有良好的功效。

[0025] 其中，所述药物中各原料药的重量份分别为水蛭 15～25 重量份、鸡血藤 20～30 重量份、丹参 15～30 重量份、怀牛膝 15～30 重量份、血竭 10～15 重量份、三七粉 10～15 重量份、桃仁 15～30 重量份、草红花 10～15 重量份、熟地黄 10～15 重量份、川芎 20～30 重量份、赤芍 20～30 重量份、当归尾 10～15 重量份、黄芪 15～20 重量份、炒白术 10～20 重量份、茯苓 10～15 重量份、党参 10～15 重量份、黄连 10～15 重量份、黄柏 20～30 重量份、苍术 10～20 重量份、金银花 10～15 重量份、木瓜 10～15 重量份、生甘草 10～15 重量份。

[0026] 进一步优选，所述药物中各原料药的重量份分别为水蛭 15～20 重量份、鸡血藤 25～30 重量份、丹参 20～25 重量份、怀牛膝 25～30 重量份、血竭 10～15 重量份、三七粉 10～15 重量份、桃仁 25～30 重量份、草红花 10～15 重量份、熟地黄 10～15 重量份、川芎 25～30 重量份、赤芍 25～30 重量份、当归尾 10～15 重量份、黄芪 15～20 重量份、炒白术 15～20 重量份、茯苓 10～15 重量份、党参 10～15 重量份、黄连 10～15 重量份、黄柏 25～30 重量份、苍术 10～15 重量份、金银花 10～15 重量份、木瓜 10～15 重量份、生甘草 10～15 重量份。

[0027] 最优选，所述药物中各原料药的重量份分别为水蛭 20 重量份、鸡血藤 25 重量份、丹参 25 重量份、怀牛膝 25 重量份、血竭 15 重量份、三七粉 15 重量份、桃仁 25 重量份、草红花 10 重量份、熟地黄 10 重量份、川芎 25 重量份、赤芍 25 重量份、当归尾 10 重量份、黄芪 20 重量份、炒白术 20 重量份、茯苓 10 重量份、党参 15 重量份、黄连 10 重量份、黄柏 25 重量份、苍术 10 重量份、金银花 10 重量份、木瓜 10 重量份、生甘草 10 重量份。

[0028] 各原料药药理如下：

[0029] 水蛭：味咸、苦，性平，入肝经，具有破血逐瘀的功效，用于血瘀闭经，症瘕腹痛、蓄血、损伤瘀血作痛、痈肿丹毒等症的治疗。

[0030] 鸡血藤：拉丁名 *spatholobi caulis*，味苦、甘，性温，入肝、肾经，有扩张血管，补血活血，调经，舒筋活络的作用，对血小板聚集有明显的抑制作用，促进动物肾脏及子宫总磷代谢，主要用于治疗血虚有瘀之月经不调，四肢疼痛不仁，腰膝酸软、疼痛等症状。

[0031] 丹参：味苦、性寒，入心、肝经，有活血化瘀、祛瘀生新、凉血宁心的作用，主要用于血瘀气滞之心胸，胸肋刺痛，胸闷气短，腹胀；妇女气血不和之月经不调，经痛经闭；气血瘀滞，心腹疼痛等症状。

[0032] 怀牛膝：味苦酸，性平，入心、肝、大肠三经，具有活血散瘀，祛湿利尿，清热解毒的功效。主治淋病，尿血，妇女经闭，症瘕，风湿关节痛，脚气，水肿，痢疾，疟疾，白喉，痈肿，跌打损伤等证。

[0033] 血竭：拉丁名 *Draconis Sanguis*，味甘、咸，性平，入心、肝、脾经，具有活血散瘀，止血生肌的功效，用于淤血经闭、痛经，产后瘀阻，症瘕痞块，胸腹刺痛，跌打损伤，淤血肿痛，外伤出血，溃疡不敛等证。

[0034] 三七粉：拉丁名 *notoginseng radix et rhizoma*，为五加科植物三七干燥根和根茎：味甘、微苦，性温，入肝、胃经，有止血化瘀，消肿止痛的作用，主要用于咳血、崩漏等各种出血证，扩张血管、降低血压，改善微循环，增加血流量，预防和治疗心脑血管组织缺血、缺氧症；促进蛋白质、核糖核酸 (RNA)、脱氧核糖核酸 (DNA) 合成，强身健体；促进血液细胞新陈代谢，平衡调节血液细胞；双向调节中枢神经，提高脑力，增强学习和记忆能力；止血、活血化瘀；保肝、抗炎。

[0035] 桃仁：味苦、甘，性平，归心、肝、大肠经，具有活血祛瘀，润肠通便，止咳平喘的作用，用于血瘀闭经，痛经，产后瘀滞腹痛，气滞血瘀，络脉痹阻，关节痹痛，跌打损伤，淤血留于胁下，疼痛难忍，肺痈，肠痈，肠燥便秘等证。

[0036] 草红花：拉丁名 *Carthamus tinctorius*L，性温，味辛，具有活血通经、散瘀止痛的功效。用于经闭、痛经、恶露不行、症瘕痞块、跌打损伤。

[0037] 熟地黄：又名熟地，味甘，性微温，入肝、肾经，具有补血滋阴，益精填髓的作用，用于血虚萎黄；眩晕，心悸，失眠，月经不调，崩不止；肝肾阴亏，盗汗，足膝疼痛，腰膝酸软，耳鸣耳聋，头目昏花；遗精阳痿；不育不孕；月经不调；崩漏下血；须发早白；消渴；便秘；肾虚喘促等证。

[0038] 川芎：味辛，性温，归肝、胆、心包经，具有活血行气，祛风止痛的作用，用于月经不调；经闭痛经；产后瘀滞腹痛；症瘕肿块；胸胁疼痛；头痛眩晕；风寒湿痹；跌打损伤；痈疽疮疡等证。

[0039] 赤芍：味苦，性微寒。归肝经。具有清热凉血、散瘀止痛的功能，用于温毒发斑，吐血衄血，目赤肿痛，肝郁胁痛，经闭痛经，症瘕腹痛，跌扑损伤，痈肿疮疡等证。

[0040] 当归尾：拉丁名 *Angelicae Sinensis Radix*，味甘、辛，性温，入肝、心、脾经，具有补血活血，调经止痛，润肠通便的功效，主治心血不足之头晕目眩，倦怠乏力，心悸气短，血海空虚，冲任虚寒或淤血阻滞之月经不调，经痛，产或腹痛，及其他血瘀作痛及阴虚血少肠燥之便秘等证，其能改善子宫的血液循环、减轻盆腔充血，缓解痛经。

[0041] 黄芪：拉丁名 *astragali radix*，味甘，性温，归脾、肺经，具有补益脾土，升举阳气、固表止汗，托疮生肌等功效，主治脾肺气虚所致之乏力食少便溏，心悸气短，中气下陷之脏器下垂，气不摄血之崩漏便血，久泻脱肛；表虚不固之自汗盗汗，气血不足等证。

[0042] 炒白术：拉丁名 *atractylodis macrocephalae rhizoma*，苦、甘，性温，入脾、胃经，具有健脾益气，燥湿利水，止汗，安胎的功效。用于脾胃气虚，运化无力，食少便溏，肢软神疲，脾虚不运，水湿内停所致小便不利，水肿，胸胁支满，脾胃气虚，胎动不安等证。

[0043] 茯苓：味甘、淡，性平，入脾、肺、膀胱、心经，有渗湿利水、健脾宁心的作用，主要用于水湿停滞之水肿，小便不利；湿热蕴结之热淋，脾虚湿困之食少便溏、痰饮停滞、癫痫等证，茯苓对金黄色葡萄球菌、变形杆菌具有显著的抑制作用。

[0044] 党参：味甘，性平，入肺、脾经，有补气益脾，养血生津的作用，主要用于脾肺气虚或气血两虚之倦怠乏力、气短，咳嗽自汗等症状，党参长于补脾养胃，调理中焦，兼有养血的作用，其性平，健脾运而不燥；滋味阴而不湿，能够改善机体的免疫状态，提高抗病能力，促进消化吸收，提高新陈代谢，促进肠道对营养物质的吸收。

[0045] 黄连：味苦、性寒，入心、肺、胆、胃、大肠经，有清热燥湿、泻火解毒、凉血明目的作用，长于泻心经之火，可用于治疗心火旺所致之心烦不眠，及温热病之壮热神昏、心烦、口渴；还可用于湿热所致之痢疾、里急后重；热毒疮痍、湿疹、口舌生疮、暴发火眼等证。

[0046] 黄柏：味苦，性寒，入肾、膀胱、大肠经，清热燥湿，泻火解毒，除骨蒸清虚热。用于湿热泻痢，黄疸，带下，热淋，脚气，痿痹，骨蒸劳热，盗汗，遗精，疮疡肿毒，湿疹瘙痒。盐黄柏滋阴降火。用于阴虚火旺，盗汗骨蒸。

[0047] 苍术：味辛、苦，性温，入脾、胃、肝经，有燥湿健脾，祛风胜湿，明目的作用，主要用于湿阻中焦之腹痛泻痢，脾胃不和之腹胀疼痛，呕吐纳呆；肝胃不和之腹胁胀痛、呕吐泛酸；以及寒湿外郁经络之风寒湿痹等证。

[0048] 金银花：拉丁名 *Lonicerae japonicaeflos*，味甘、性寒，入心、肺、胃、大肠经，有清热解毒的作用，兼能凉血止痢，主要用于外感风热、温热病热毒较盛，或温病初起热邪尚在上焦而未下行时；热毒下痢、大便下血；暑温证；热毒积聚之疮痍初起，焮热肿痛者，以及其他皮肤感染，该物有较好的退热作用，有抗炎作用，能促进白细胞的吞噬功能，对多种化脓性球菌及肠道致病菌有较强的抑菌作用。

[0049] 木瓜：性平、微寒，味甘，归肝、脾经，具有平肝舒筋，和胃化湿的功效，主治湿痹拘挛，腰膝关节酸重疼痛，吐泻转筋，脚气水肿等证。

[0050] 生甘草：味甘，性平，归十二经，有清热解毒，调和药性，祛痰止咳的作用，并能健脾和中，缓急止痛，主要用于脾胃虚弱之腹胀纳呆，乏力；能缓解腹中拘挛性疼痛，缓和某些药物的烈性和毒性，减轻药物对机体的毒副作用或对胃肠道的刺激，通过加入甘草能起到补气中和，调和各组分的作用。

[0051] 本发明提供的药物可以根据需要，添加常规辅料，制备成任何常用内服剂型，优选为颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、煎煮液、口服液、糖浆剂，进一步优选制备成滴丸剂。

[0052] 本发明还提供上述滴丸剂的制备方法，其包括：

[0053] 第一步，按重量份称取黄芪、炒白术、茯苓、黄连、黄柏、苍术、金银花、木瓜和生甘草，混合在一起，每次加相对于这几份原料药质量之和 2~4 倍的水，煎煮 1~3 次，每次 1~3 小时，滤过，合并滤液，浓缩至 80℃ 相对密度为 1.05~1.20 的稠膏，加入相对于稠膏体积 1~3 倍的醇浓度为 80% 的乙醇，混匀，静置 12~48 小时使沉淀，取上清液，回收乙醇，放入烘箱 80℃ 烘干后冷却，粉碎，过 100~150 目筛，得第一粉末；

[0054] 第二步，取干燥水蛭，洗净，放入水中浸泡 10~15 分钟，使其变软，切断，晒干，用滑石粉拌炒至黄棕色时取出，筛去滑石粉，放凉后磨成细粉，过 100-150 目筛，得第二粉末；

[0055] 第三步，取剩余的原料药，分别洗净，混合在一起，每次加入相对于该步获得的混合药材质量 8~10 倍量含质量百分比 1.0% 碳酸钠的醇浓度为 80%~90% 乙醇，加热回流提取 3 次，每次 1~2 小时，合并提取液；所得的提取液减压回收乙醇，浓缩至 0.5g 生药/ml，用酸调节 pH 为 1.5~4，放冷，滤过，滤液上树脂体积相当于生药药液体积 2~4 倍的大孔树脂柱，先用 1~1.5 倍柱体积水冲洗，水洗液弃去，再用 2~3 倍柱体积的醇浓度

为 85 ~ 95% 乙醇洗脱, 收集洗脱液, 洗脱液减压浓缩至浸膏, 60℃ 真空干燥, 取出, 粉碎, 过 100 ~ 150 目筛, 获得第三粉末;

[0056] 第四步, 取作为基质聚乙二醇 6000 和聚乙二醇 4000, 按照重量份计 3:2 混合均匀, 置入加热容器中加热并搅拌, 待完全熔融后, 再分次加入第一粉末至第三粉末, 混合粉末与基质的重量份比为 1:4, 搅拌, 直至完全熔融或混溶, 使充分均匀, 于 60-90℃ 状态下保温, 置入滴丸机, 以每分钟 20-80 滴的速度滴入到冷凝剂二甲基硅油中, 滴丸成型后, 取出, 去除冷凝剂, 干燥, 即得。

[0057] 以下采用实施例来详细说明本发明的实施方式, 借此对本发明如何应用技术手段来解决技术问题, 并达成技术效果的实现过程能充分理解并据以实施。

[0058] 实施例 1 滴丸 1

[0059] 称取黄芪 20g、炒白术 20g、茯苓 10g、黄连 10g、黄柏 25g、苍术 10g、金银花 10g、木瓜 10g 和生甘草 10g, 混合在一起, 加 400g 的水, 煎煮 2 次, 每次 2 小时, 滤过, 合并滤液, 浓缩至 80℃ 相对密度为 1.10 的稠膏, 加入相对于稠膏体积 2 倍的醇浓度为 80% 的乙醇, 混匀, 静置 24 小时使沉淀, 取上清液, 回收乙醇, 放入烘箱 80℃ 烘干后冷却, 粉碎, 过 100 目筛, 得第一粉末, 取干燥水蛭 20g, 洗净, 放入水中浸泡 15 分钟, 使其变软, 切断, 晒干, 用滑石粉拌炒至黄棕色时取出, 筛去滑石粉, 放凉后磨成细粉, 过 100 目筛, 得第二粉末, 取鸡血藤 25g、丹参 25g、怀牛膝 25g、血竭 15g、三七粉 15g、桃仁 25g、草红花 10g、熟地黄 10g、川芎 25g、赤芍 25g、当归尾 10g、党参 15g, 分别洗净, 混合在一起, 每次加入 2kg 含质量百分比 1.0% 碳酸钠的醇浓度为 90% 乙醇, 加热回流提取 3 次, 每次 2 小时, 合并提取液; 所得的提取液减压回收乙醇, 浓缩至 0.5g 生药 /ml, 用酸调节 pH 为 4, 放冷, 滤过, 滤液上树脂体积相当于生药药液体积 4 倍的大孔树脂柱, 先用 1.5 倍柱体积水冲洗, 水洗液弃去, 再用 3 倍柱体积的醇浓度为 90% 乙醇洗脱, 收集洗脱液, 洗脱液减压浓缩至浸膏, 60℃ 真空干燥, 取出, 粉碎, 过 100 目筛, 获得第三粉末, 取作为基质聚乙二醇 6000 和聚乙二醇 4000, 按照重量份计 3:2 混合均匀, 置入加热容器中加热并搅拌, 待完全熔融后, 再分次加入第一粉末至第三粉末, 混合粉末与基质的重量份比为 1:4, 搅拌, 直至完全熔融或混溶, 使充分均匀, 于 70℃ 状态下保温, 置入滴丸机, 以每分钟 30 滴的速度滴入到冷凝剂二甲基硅油中, 滴丸成型后, 取出, 去除冷凝剂, 干燥, 即得。

[0060] 实施例 2 滴丸 2

[0061] 称取黄芪 15g、炒白术 15g、茯苓 10g、黄连 10g、黄柏 25g、苍术 10g、金银花 10g、木瓜 10g 和生甘草 10g, 混合在一起, 加 400g 的水, 煎煮 2 次, 每次 2 小时, 滤过, 合并滤液, 浓缩至 80℃ 相对密度为 1.10 的稠膏, 加入相对于稠膏体积 2 倍的醇浓度为 80% 的乙醇, 混匀, 静置 24 小时使沉淀, 取上清液, 回收乙醇, 放入烘箱 80℃ 烘干后冷却, 粉碎, 过 100 目筛, 得第一粉末, 取干燥水蛭 15g, 洗净, 放入水中浸泡 15 分钟, 使其变软, 切断, 晒干, 用滑石粉拌炒至黄棕色时取出, 筛去滑石粉, 放凉后磨成细粉, 过 100 目筛, 得第二粉末, 取鸡血藤 25g、丹参 20g、怀牛膝 25g、血竭 10g、三七粉 10g、桃仁 25g、草红花 10g、熟地黄 10g、川芎 25g、赤芍 25g、当归尾 10g、党参 10g, 分别洗净, 混合在一起, 每次加入 2kg 含质量百分比 1.0% 碳酸钠的醇浓度为 90% 乙醇, 加热回流提取 3 次, 每次 2 小时, 合并提取液; 所得的提取液减压回收乙醇, 浓缩至 0.5g 生药 /ml, 用酸调节 pH 为 4, 放冷, 滤过, 滤液上树脂体积相当于生药药液体积 4 倍的大孔树脂柱, 先用 1.5 倍柱体积水冲洗, 水洗液弃去, 再用 3 倍柱体

积的醇浓度为 90% 乙醇洗脱, 收集洗脱液, 洗脱液减压浓缩至浸膏, 60℃ 真空干燥, 取出, 粉碎, 过 100 目筛, 获得第三粉末, 取作为基质聚乙二醇 6000 和聚乙二醇 4000, 按照重量份计 3:2 混合均匀, 置入加热容器中加热并搅拌, 待完全熔融后, 再分次加入第一粉末至第三粉末, 混合粉末与基质的重量份比为 1:4, 搅拌, 直至完全熔融或混溶, 使充分均匀, 于 70℃ 状态下保温, 置入滴丸机, 以每分钟 30 滴的速度滴入到冷凝剂二甲基硅油中, 滴丸成型后, 取出, 去除冷凝剂, 干燥, 即得。

#### [0062] 实施例 3 滴丸 3

[0063] 称取黄芪 20g、炒白术 20g、茯苓 15g、黄连 15g、黄柏 30g、苍术 15g、金银花 15g、木瓜 15g 和生甘草 15g, 混合在一起, 加 500g 的水, 煎煮 2 次, 每次 2 小时, 滤过, 合并滤液, 浓缩至 80℃ 相对密度为 1.10 的稠膏, 加入相对于稠膏体积 2 倍的醇浓度为 80% 的乙醇, 混匀, 静置 24 小时使沉淀, 取上清液, 回收乙醇, 放入烘箱 80℃ 烘干后冷却, 粉碎, 过 100 目筛, 得第一粉末, 取干燥水蛭 15g, 洗净, 放入水中浸泡 15 分钟, 使其变软, 切断, 晒干, 用滑石粉拌炒至黄棕色时取出, 筛去滑石粉, 放凉后磨成细粉, 过 100 目筛, 得第二粉末, 取鸡血藤 25g、丹参 20g、怀牛膝 25g、血竭 10g、三七粉 10g、桃仁 25g、草红花 10g、熟地黄 10g、川芎 25g、赤芍 25g、当归尾 10g、党参 15g, 分别洗净, 混合在一起, 每次加入 2kg 含质量百分比 1.0% 碳酸钠的醇浓度为 90% 乙醇, 加热回流提取 3 次, 每次 2 小时, 合并提取液; 所得的提取液减压回收乙醇, 浓缩至 0.5g 生药/ml, 用酸调节 pH 为 4, 放冷, 滤过, 滤液上树脂体积相当于生药药液体积 4 倍的大孔树脂柱, 先用 1.5 倍柱体积水冲洗, 水洗液弃去, 再用 3 倍柱体积的醇浓度为 90% 乙醇洗脱, 收集洗脱液, 洗脱液减压浓缩至浸膏, 60℃ 真空干燥, 取出, 粉碎, 过 100 目筛, 获得第三粉末, 取作为基质聚乙二醇 6000 和聚乙二醇 4000, 按照重量份计 3:2 混合均匀, 置入加热容器中加热并搅拌, 待完全熔融后, 再分次加入第一粉末至第三粉末, 混合粉末与基质的重量份比为 1:4, 搅拌, 直至完全熔融或混溶, 使充分均匀, 于 70℃ 状态下保温, 置入滴丸机, 以每分钟 30 滴的速度滴入到冷凝剂二甲基硅油中, 滴丸成型后, 取出, 去除冷凝剂, 干燥, 即得。

#### [0064] 实施例 4 药理学急毒性试验

##### [0065] 1 实验材料

##### [0066] 1.1 实验动物

[0067] SD 大鼠, 清洁级, 6~8 周龄, 20 只, 雌雄各半, 体质量 200±20g, 购自山东中医药大学附属医院实验动物中心提供 (动物合格证书: 医动字第 04-54-4 号。许可证号: SYXK(鲁)2013-064。

##### [0068] 1.2 实验药物

[0069] 本发明实施例 1 制备的中药滴丸 1, 溶解配置成含生药浓度 2g/ml 的溶液, 4℃ 冷藏备用。

##### [0070] 2 实验方法

##### [0071] 2.1 分组

[0072] 将 SD 大鼠, 按照随机数字表法, 随机分为 2 组, 每组 10 只, 雌雄各半, 分笼饲养。

##### [0073] 2.2 给药方法

[0074] 实验组: 给予本发明中药滴丸 1, 2ml/200g, 3 次/日

[0075] 对照组: 给予生理盐水, 2ml/200g, 3 次/日

[0076] 2.3 观察指标

[0077] 2.3.1 一般情况

[0078] 观察给药期间及停药观察期间,各组大鼠的一般情况,如发育情况(体温、体重、心率),皮毛情况,精神状态,各天然孔情况,自主活动情况。

[0079] 2.3.2 脏器检查及理化检测

[0080] 根据实验要求,给药期间出现动物死亡,立即解剖,观察各脏器情况,剥离各脏器,称重,并计算脏器指数,心脏取血理化检测;如无死亡,则根据实验要求,在观察期后,予10%水合氯醛麻醉,打开腹腔,观察各脏器情况,腹主动脉取血处死,做理化检测,剥离各脏器,称重,并计算脏器指数。

[0081] 3 结果

[0082] 实验期间无大鼠死亡,根据实验安排进行相关检测。

[0083] 3.1 一般情况

[0084] 给药期间及停药观察期间,各组大鼠发育正常良好,无明显异常,两组比较,体温、体重、心率变化无统计学差异,皮毛色泽正常,无脱毛等,外观正常,无畸形,精神状态良好,各天然孔干净,无异常分泌物,自主活动正常,无异常行为。

[0085] 3.2 脏器检查及理化检测

[0086] 根据实验要求,在观察期后,予10%水合氯醛麻醉,打开腹腔,观察各脏器情况,各组大鼠脏器排列正常,无粘连,无出血,腹主动脉取血处死后,做理化检测,各组大鼠血常规无异常,肝功、肾功检查无异常,剥离各脏器,称重,计算脏器指数,各组大鼠给药前后进行统计学分析,无统计学差异,两组同期进行比较,统计学无差异。

[0087] 4 结论

[0088] 通过大鼠急性毒理试验,大鼠给药量为60g/kg/d,换算成正常成人给药量360g/kg/d,为正常成人每日给药量的180倍,现代药理学认为,临床动物实验,给药剂量为人正常给药剂量的100以上,而无毒性反应,认为该药是安全的,通过本实验可以证实,本发明中药无急毒性,无迟发毒性,因此在临床使用是安全的。

[0089] 本发明大鼠长期毒性试验

[0090] 1 实验材料

[0091] 1.1 实验动物

[0092] SD大鼠,清洁级,6~8周龄,40只,雌雄各半,体质量200±20g,购自山东中医药大学附属医院实验动物中心提供(动物合格证书:医动字第04-54-4号。许可证号:SYXK(鲁)2013-064。

[0093] 1.2 实验药物

[0094] 本发明实施例1制备的中药滴丸1,溶解配置成含生药浓度0.5mg/ml,4℃冷藏备用。

[0095] 2 试验方法

[0096] 2.1 分组

[0097] 将SD大鼠,按照随机数字表法,随机分为4组,分别是空白组、高剂量组(灌胃本发明制剂高剂量1g/ml)、中剂量组(灌胃本发明制剂中剂量0.5g/ml)、低剂量组(灌胃本发明制剂低剂量0.25g/ml)

## [0098] 2.2 给药方法

[0099] 高剂量组:给予本发明中药滴丸,2ml/200g,2次/日

[0100] 中剂量组:给予本发明中药滴丸,2ml/200g,2次/日

[0101] 低剂量组:给予本发明中药滴丸,2ml/200g,2次/日

[0102] 对照组:给予生理盐水,2ml/200g,2次/日

## [0103] 2.3 观察指标

### [0104] 2.3.1 一般情况

[0105] 观察给药期间及停药观察期间,各组大鼠的一般情况,如发育情况(体温、体重、心率),皮毛情况,精神状态,各天然孔情况,自主活动情况。

### [0106] 2.3.2 脏器检查及理化检测

[0107] 根据实验要求,给药期间出现动物死亡,立即解剖,观察各脏器情况,剥离各脏器,称重,并计算脏器指数,心脏取血理化检测;如无死亡,则根据实验要求,在观察期后,予10%水合氯醛麻醉,打开腹腔,观察各脏器情况,腹主动脉取血处死,做理化检测,剥离各脏器,称重,并计算脏器指数。

## [0108] 3 结果

[0109] 实验期间无大鼠死亡,根据实验安排进行相关检测。

### [0110] 3.1 一般情况

[0111] 给药期间及停药观察期间,各组大鼠发育正常良好,无明显异常,两组比较,体温、体重、心率变化无统计学差异,皮毛色泽正常,无脱毛等,外观正常,无畸形,精神状态良好,各天然孔干净,无异常分泌物,自主活动正常,无异常行为。

### [0112] 3.2 脏器检查及理化检测

[0113] 根据实验要求,在观察期后,予10%水合氯醛麻醉,打开腹腔,观察各脏器情况,各组大鼠脏器排列正常,无粘连,无出血,腹主动脉取血处死后,做理化检测,各组大鼠血常规无异常,肝功、肾功检查无异常,剥离各脏器,称重,计算脏器指数,各组大鼠给药前后进行统计学分析,无统计学差异,两组同期进行比较,统计学无差异。

## [0114] 4 结论

[0115] 通过大鼠长期毒性试验,大鼠给药量为20g/kg/d、10g/kg/d、5g/kg/d,换算成正常成人给药量120g/kg/d、60g/kg/d、30g/kg/d,为正常成人每日给药量的90倍、45倍、22.5倍,通过本实验可以证实,本发明中药在长期毒性试验中,无蓄积毒性,无迟发毒性,基本可以认为是安全的,故临床使用是安全的。

## [0116] 实施例5 临床研究

### [0117] 1 临床资料

#### [0118] 1.1 一般资料

[0119] 60例均为2011年3月~2012年5月在骨科进行人工膝、髋关节置换及髋部骨折内固定手术的患者,男性31女性29例,年龄39~57岁,平均42.86岁。随机分为治疗组30例、对照组30例。治疗组:男性15例,女性15例;平均年龄(41.57±10.88)岁。对照组:男性16例,女性14例;平均年龄(43.07±9.83)岁。2组患者术前性别、年龄、手术原因差异无统计学意义(P>0.05)。所有手术均由同一组医师在连续硬膜外麻醉下进行。

#### [0120] 1.2 纳入标准

[0121] 髌、膝关节骨性关节炎,类风湿性关节炎,股骨头坏死及髌部骨折单侧行人工关节置换或内固定手术的患者。

[0122] 1.3 排除标准

[0123] ①严重肝肾疾病、心脑血管疾病、消化道出血患者;②有肝素和中药过敏的患者;③凝血机制障碍,有出血倾向的患者;④彩超示有严重动静脉功能异常的患者。

[0124] 2 方法

[0125] 2.1 给药方法

[0126] 治疗组:予本发明实施例1制备的中药滴丸1,口服,3粒/次,2次/d,早晚分服。

[0127] 对照组:予西药抗凝药物低分子肝素钙(4100IU/支),由葛兰素史克(天津)有限公司生产。腹壁皮下注射低分子肝素钙4100IU/次,2次/d。

[0128] 2组均由术后第2天开始用药,连续用药7d。术后第2天开始2组患者均使用机械方法预防血栓,如下肢动静脉泵。术后根据患者具体情况使用抗生素,控制高血压等基础病,对合并用药情况在病例收集表上详细记录。所有病例均不使用其他中药制剂,不使用其他抗凝药物。术后鼓励患者早日下地,进行肌肉收缩、关节活动等功能锻炼,均使用下肢持续被动活动器(CPM)。观察患者注射部位、皮下及消化道有无出血倾向,有无肺栓塞症状,并进行及时处理。

[0129] 2.2 观察指标

[0130] 术后第2天查凝血4项和D-二聚体(D-dimer)及双下肢血管彩超。术后第8天复查凝血4项和D-dimer及双下肢血管彩超。

[0131] 2.3 统计方法采用SPSS 13.0统计软件进行统计学处理,采用配对样本t检验或独立样本t检验。

[0132] 3 结果

[0133] 经临床检查和下肢彩超证实,60例患者术后共发生1例DVT,发生率为1.43%,发生在对照组。2组患者用药前各项指标组间比较无统计学意义( $P>0.05$ ),说明用药前2组基线齐,有可比性。

[0134] 凝血酶原时间(PT)2组均较本组用药前下降( $P<0.05$ );活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)2组与本组用药前比较均无统计学差异( $P>0.05$ );D-dimer与本组用药前比较,治疗组有统计学差异( $P<0.05$ ),对照组无统计学差异( $P>0.05$ )。各项指标用药前后差值2组间比较均无统计学差异( $P>0.05$ )。

[0135] 表1 两组PT比较 ( $\bar{X}\pm s, n=30$ )

[0136]

组别	用药前	用药后
治疗组	15.15±0.887	12.78±0.784
对照组	15.08±0.907	12.99±0.817

[0137] 表2 两组FIB比较 ( $\bar{X}\pm s, n=30$ )

[0138]

组别	用药前	用药后
治疗组	5.18±1.04	4.98±1.47
对照组	5.30±1.11	5.04±1.74

[0139] 表 3 两组 APTT 比较 ( $\bar{X}\pm s$ , n = 30)

[0140]

组别	用药前	用药后
治疗组	37.09±7.15	36.17±3.99
对照组	39.11±8.08	38.78±6.87

[0141] 表 4 两组 D-dimer 比较 ( $\bar{X}\pm s$ , n = 30)

[0142]

组别	用药前	用药后
治疗组	1.18±0.99	0.59±0.81
对照组	1.09±0.91	0.87±0.83

[0143] 60 例患者术后仅对照组检出 1 例 DVT, 说明本组临床观察中中西药物都能降低 DVT 的发生率。PT 治疗组、对照组均较本组用药前下降 ( $P < 0.05$ ), 有统计学差异, 说明治疗组和对照组都不能延长凝血时间, 机体在用药后仍然处于高凝状态。FIB 和 APTT 治疗组、对照组与本组用药前比较均无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 说明骨科大手术后, 短期内机体处于一个高凝状态, 术后这个高凝状态是正常的机体反应, 无论治疗组还是对照组的用药都无法短期改变这种状态 D-dimer 与本组用药前比较, 2 组的均值在数值上都有下降, 治疗组有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 对照组无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。D-dimer 水平下降说明血栓形成可能性减少, 说明中药和西药都可能抑制血栓的形成, 治疗组有统计学差异, 提示中药可能更能预防血栓形成。2 组各 30 例患者 PT, APTT, FIB 和 D-dimer 治疗前后差值的组间独立样本 t 检验显示  $P > 0.05$ , 组间比较没有统计学意义, 说明本组临床观察中治疗组和对照组在术后对于凝血状态的影响方面没有明显差异。

[0144] 总之, 通过本临床试验研究, 本发明中药可以进行术后的抗凝治疗, 单纯应用中药降低术后高凝状态甚至预防骨科大手术后的血栓是可行的。

[0145] 实施例 6 动物实验研究

[0146] 1 实验材料

[0147] 1.1 实验动物

[0148] SD 大鼠, 清洁级, 6 ~ 8 周龄, 30 只, 雌雄各半, 体质量  $200 \pm 20$ g, 购自山东中医药大学附属医院实验动物中心提供 (动物合格证书: 医动字第 04-54-4 号。许可证号: SYXK(鲁)2013-064)。

[0149] 1.2 实验药物

[0150] 本发明实施例 1 制备的滴丸 1, 浓缩至含生药浓度 0.5mg/ml, 4℃ 冷藏备用。

[0151] 拜阿司匹林, 拜耳医药保健有限公司, 国药准字 H20050059。制备成悬浊液, 浓度为 30mg/ml。(抗血栓作用: 本品对血小板聚集有抑制作用, 可防止血栓形成, 临床用于预防一过性脑缺血发作、心肌梗死、心房颤动、人工心脏瓣膜、动静脉瘘或其他手术后的血栓形成。)

[0152] TXB<sub>2</sub>及 6-keto-PGF<sub>1α</sub> ELISA 试剂盒, 上海晨易生物科技有限公司生产。

[0153] 2 实验方法

[0154] 2.1.1 实验动物分组及建立模型

[0155] 将清洁级 SD 大鼠, 随机分为三组, 分别是正常对照组、模型对照组、治疗组(本发明中药滴丸组)、阳性对照组(拜阿司匹林肠溶片组), 因动物实验尚无法模拟人术后血栓形成, 故参照徐丹在复元胶囊对气虚血瘀证模型大鼠血栓前状态的影响所报道方法进行造模, 方式如下: 大鼠适应性喂养 1 周后, 给予高脂饲料(5kg 普通饲料加猪油 1kg), 并控制饮食(为正常大鼠食量的 2/3); 每日将大鼠放入 10~14℃ 水中游泳, 直至疲劳后打捞出来; 打捞出水面后, 不给予擦拭水迹, 使之暴露于空气中自然晾干, 每日 1 次, 连续 4 周, 即可建立气虚血瘀证模型。

[0156] 2.1.2 给药方法

[0157] 造模成功后, 参照《药理实验方法学》中进行实验, 治疗组灌胃本发明中药滴丸按 1.67ml/kg 给药, 2 次/日; 空白对照组及模型对照组按 1.67ml/kg 灌胃生理盐水, 2 次/日; 阳性对照组按 1.67ml/kg 灌胃拜阿司匹林肠溶片悬浊液, 2 次/日。

[0158] 2.1.3 检测指标及以上各组给予对应实验

[0159] 药物干预后第 3 天、第 7 天, 进行大鼠血浆 TXB<sub>2</sub>及 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量测定。方法如下: 各组随机选取 10 只 SD 大鼠, 处死后立即腹主动脉抽血, 离心后放入 0.2mL 质量分数 2% EDTA 二钠抗凝试管中, 按照 TXB<sub>2</sub>及 6-keto-PGF<sub>1α</sub> ELISA 试剂盒方法, 检测不同时间点各组大鼠 TXB<sub>2</sub>及 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量, 并进行比较。

[0160] 2.2 统计学分析

[0161] 采用 SPSS13.0 统计软件, 计量资料满足方差齐性和正态齐性时, 组间比较采用单因素方差分析; 不符合时, 采用非参数检验; 组内前后比较采用配对 t 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

[0162] 3 实验结果

[0163] 3.1 各组大鼠血清 TXB<sub>2</sub>含量比较

[0164] 3 组在第 3 天、第 7 天组间经单因素方差分析, 模型对照组与治疗组均高于正常对照组, 治疗组低于模型对照组, 差异有统计学意义 (P<0.01)。第 3 天、第 7 天组内经配对 t 检验, 正常对照组和模型对照

[0165] 组差异无统计学意义 (P>0.05), 与治疗组比较, 差异有统计学意义 (P<0.01)。见表 5。

[0166] 表 5 各组大鼠血清 TXB<sub>2</sub>含量比较 (pg/ml,  $\bar{X} \pm s$ )

[0167]

组别	N (只)	时间	血清 TXB <sub>2</sub> 含量
空白对照组	10	第 3 天	157.4±5.7
	10	第 7 天	155.9±6.2
模型对照组	10	第 3 天	434.7±9.3
	10	第 7 天	427.1±10.4
治疗组	10	第 3 天	247.4±8.1
	10	第 7 天	162.3±7.7
阳性对照组	10	第 3 天	241.0±8.4
	10	第 7 天	175.9±7.3

[0168] 给药前,对各组大鼠血清 TXB<sub>2</sub>进行比较, P 均 >0.05,具有可比性;治疗后,组内两时间点比较,空白组无统计学差异, P>0.05;模型对照组治疗前后有统计学差异, P<0.05,治疗期间两时间点无统计学差异, P>0.05,治疗期间,与空白组比较,同期含量有统计学差异 P<0.05;治疗组治疗期间,第 3 天与治疗前有统计学差异, P<0.05,第 7 天与空白组无统计学差异, P>0.05,治疗期间两时间点有统计学差异, P>0.05,治疗期间,与阳性对照组比较,同期含量无统计学差异 P>0.05;阳性对照组治疗期间,第 3 天与治疗前有统计学差异, P<0.05,第 7 天与空白组无统计学差异, P>0.05,治疗期间两时间点有统计学差异, P>0.05。

[0169] 3.2 各组大鼠血清 6-keto-PGF<sub>1α</sub>

[0170] 表 6 各组大鼠血清含量比较 (pg/ml,  $\bar{X} \pm s$ )

[0171]

组别	N (只)	时间	血清 TXB <sub>2</sub> 含量
空白对照组	10	第 3 天	2.14±0.7
	10	第 7 天	2.09±0.9
模型对照组	10	第 3 天	9.86±2.8
	10	第 7 天	9.57±2.4
治疗组	10	第 3 天	5.86±1.9
	10	第 7 天	2.61±0.9
阳性对照组	10	第 3 天	5.04±1.4
	10	第 7 天	1.99±0.7

[0172] 给药前,对各组大鼠血清 6-keto-PGF<sub>1α</sub>进行比较, P 均 >0.05,具有可比性;治疗后,组内两时间点比较,空白组无统计学差异, P>0.05;模型对照组治疗前后有统计学差异, P<0.05,治疗期间两时间点无统计学差异, P>0.05,治疗期间,与空白组比较,同期含量有统计学差异 P<0.05;治疗组治疗期间,第 3 天与治疗前有统计学差异, P<0.05,第 7 天与空白组无统计学差异, P>0.05,治疗期间两时间点有统计学差异, P>0.05;治疗期间,与阳性对

照组比较,同期含量无统计学差异  $P>0.05$ ;阳性对照组治疗期间,第3天与治疗前有统计学差异,  $P<0.05$ ,第7天与空白组无统计学差异,  $P>0.05$ ,治疗期间两时间点有统计学差异,  $P>0.05$ 。

[0173] 3.3 各组大鼠血清  $\text{TXB}_2$ 与 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  比值比较

[0174] 给药前,各组大鼠  $\text{TXB}_2$ 与 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  比值无统计学差异,在第3天、第7天大鼠血清  $\text{TXB}_2$ 与 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  比值比较,模型对照组、治疗组、阳性对照组均低于正常对照组,阳性对照组与治疗组均高于模型对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.01$  或  $P<0.05$ )。

[0175] 4 结论

[0176] 本研究结果发现,模型对照组与治疗组组第3天、第7天时  $\text{TXB}_2$ 含量升高,6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  含量下降,  $\text{TXB}_2$ 与 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  比值上升,提示气虚血瘀大鼠动物模型  $\text{TXB}_2$ 、6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  含量及两者比值存在异常。同时治疗组在给予本发明煎煮剂灌胃处理后,与模型对照组比较,在第3天、第7天两个时间点,  $\text{TXB}_2$ 含量下降,6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  含量增加,  $\text{TXB}_2$ 与 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  比值下降,差异有统计学意义 ( $P<0.01$ ),提示治疗组可有效减少气虚血瘀证模型大鼠  $\text{TXB}_2$ 含量,增加 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  含量,降低  $\text{TXB}_2$ 与 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  比值。

[0177] 通过实验研究,可以证实防治深静脉血栓作用机制。可以指导临床应用本发明制剂。

[0178] 所有上述的首要实施这一知识产权,并没有设定限制其他形式的实施这种新产品和/或新方法。本领域技术人员将利用这一重要信息,上述内容修改,以实现类似的执行情况。但是,所有修改或改造基于本发明新产品属于保留的权利。

[0179] 以上所述,仅是本发明的较佳实施例而已,并非是对本发明作其它形式的限制,任何熟悉本专业的技术人员可能利用上述揭示的技术内容加以变更或改型为等同变化的等效实施例。但是凡是未脱离本发明技术方案内容,依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与改型,仍属于本发明技术方案的保护范围。