



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110652574 A

(43)申请公布日 2020.01.07

(21)申请号 201911101212.8

(22)申请日 2019.11.12

(71)申请人 暨南大学

地址 510632 广东省广州市黄埔大道西601号

(72)发明人 杨钦河 张玉佩 邓远军

(74)专利代理机构 重庆市信立达专利代理事务所(普通合伙) 50230

代理人 陈炳萍

(51)Int.Cl.

A61K 36/9066(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

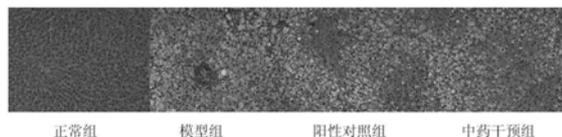
权利要求书1页 说明书6页 附图4页

(54)发明名称

一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物及其应用

(57)摘要

本发明公开了一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物及其应用,具体涉及中医药领域,包括黄芪5-50份、红曲5-50份、荷叶5-40份、枸杞5-40份、茵陈5-40份、姜黄5-30份和厚朴5-30份,所述中药组合物应用于制作组合中药剂,所述组合中药剂包括汤剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂和片剂。本发明通过中医理论为依据,组方配伍得当,具有疏肝健脾、益气活血的功效,契合非酒精性脂肪性肝病的中医病机特点,有利于降低血脂、肝脂和改善肝组织脂肪变性,明显改善肠道菌群失调和肠黏膜损伤,降低血清炎症因子含量,有多方位整体防治非酒精性脂肪性肝病的作用,且成本低,较容易获取,服用方便。



1. 一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物,其特征在于:其中所使用的主料按重量计包括:黄芪5-50份、红曲5-50份、荷叶5-40份、枸杞5-40份、茵陈5-40份、姜黄5-30份和厚朴5-30份。

2. 根据权利要求1所述的一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物,还包括该组合物高纯溶液的制备方法,其特征在于:具体步骤如下:

步骤一:取黄芪、红曲、荷叶、枸杞、茵陈、姜黄和厚朴中药材,脱水干燥处理,并使用中药粉碎机粉碎干燥的药材,使用筛网过筛后取药材粉碎细末,即中药颗粒剂,分类放置各中药颗粒剂;

步骤二:按比例取黄芪、红曲、荷叶、枸杞、茵陈、姜黄和厚朴颗粒剂放于蒸馏瓶中,并倒入蒸馏水溶解,记录混合物初始体积,搅拌均匀后静置浸泡,得到中药混合溶液待用;

步骤三:对步骤二中的中药混合溶液进行加热蒸馏,并在蒸馏过程中对中药混合溶液进行轻微搅拌,蒸馏结束后待中药混合溶液冷却后,使用离心机对蒸馏物进行离心,取清液;

步骤四:在步骤三制备的清液中加入生理盐水,使稀释清液体积与初始体积齐平时,得到中药组合物高纯溶液,将其密封并低温存储。

3. 根据权利要求2所述的一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物高纯溶液的制备方法,其特征在于:所述步骤一中筛网的网孔密度设置为20-50目,所述中药颗粒剂还可通过购买中药颗粒剂成品获得。

4. 根据权利要求2所述的一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物高纯溶液的制备方法,其特征在于:所述步骤二中浸泡时间设置为5-8min,中药混合溶液的蒸馏水中含药量为1.8-2.0g/mL。

5. 根据权利要求2所述的一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物高纯溶液的制备方法,其特征在于:所述步骤三中蒸馏时间设置为20-30min。

6. 一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物的应用,其特征在于:所述中药组合物应用于制作组合中药剂,所述组合中药剂包括汤剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂和片剂。

7. 根据权利要求6所述的一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物的应用,其特征在于:所述组合中药剂用于非酒精性脂肪性肝病的防治。

一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及中医药领域,更具体地说,本发明涉及一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物及其应用。

背景技术

[0002] 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种与遗传-环境-代谢应激相关且无过量饮酒史、肝细胞脂肪变性和脂质贮积为特征的临床病理综合征。

[0003] 近年来,随着肥胖和代谢综合征的全球化流行,NAFLD已经成为一个全球性的公共卫生问题,在我国也已成为最大的慢性肝病之一,发病率约为15%-30%,且日益呈现低龄化的趋势。目前,西医在治疗NAFLD方面尚无公认的理想药物,临床上长期降脂保肝等药物治疗NAFLD会引起较大副作用,不能满足临床要求。NAFLD的发病机制复杂且涉及全身多种器官组织,因此单纯的降血脂、抗氧化、抗炎等药物治疗效果并不理想。近年研究表明肠道微环境失调和肠黏膜损伤在NAFLD发病过程中有重要作用。高脂饮食导致肠道菌群结构失调,肠黏膜屏障损伤和通透性增高,肠道细菌及内毒素等产物等透过肠黏膜屏障进入门静脉,激活肝脏炎症反应,促进NAFLD的发生发展。

[0004] 因此,寻找能够多方位综合防治NAFLD的药物是本领域亟待解决的问题,中医药以中医理论为指导,其多途径、多靶点作用的特点能有效发挥对人体多器官和组织整体调节的效果,在防治慢性疾病方面有独特的优势和潜力,发明一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物及其应用很有必要。

发明内容

[0005] 为了克服现有技术的上述缺陷,本发明的实施例提供一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物及其应用,通过中医理论为依据,组方配伍得当,具有疏肝健脾、益气活血的功效,契合非酒精性脂肪性肝病的中医病机特点,有利于降低血脂、肝脂和改善肝组织脂肪变性,明显改善肠道菌群失调和肠黏膜损伤,降低血清炎症因子含量,有多方位整体防治非酒精性脂肪性肝病的作用,且成本低,较容易获取,服用方便,以解决上述背景技术中提出的问题。

[0006] 为实现上述目的,本发明提供如下技术方案:一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物,其中所使用的主料按重量计包括:黄芪5-50份、红曲5-50份、荷叶5-40份、枸杞5-40份、茵陈5-40份、姜黄5-30份和厚朴5-30份。

[0007] 一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物,还包括该组合物高纯溶液的制备方法,具体步骤如下:

[0008] 步骤一:取黄芪、红曲、荷叶、枸杞、茵陈、姜黄和厚朴中药材,脱水干燥处理,并使用中药粉碎机粉碎干燥的药材,使用筛网过筛后取药材粉碎细末,即中药颗粒剂,分类放置各中药颗粒剂;

[0009] 步骤二:按比例取黄芪、红曲、荷叶、枸杞、茵陈、姜黄和厚朴颗粒剂放于蒸馏瓶中,

并倒入蒸馏水溶解,记录混合物初始体积,搅拌均匀后静置浸泡,得到中药混合溶液待用;

[0010] 步骤三:对步骤二中的中药混合溶液进行加热蒸馏,并在蒸馏过程中对中药混合溶液进行轻微搅拌,蒸馏结束后待中药混合溶液冷却后,使用离心机对蒸馏物进行离心,取清液;

[0011] 步骤四:在步骤三制备的清液中加入生理盐水,使稀释清液体积与初始体积齐平时,得到中药组合物高纯溶液,将其密封并低温存储。

[0012] 优选的,所述步骤一中筛网的网孔密度设置为20-50目,所述中药颗粒剂还可通过直接购买中药颗粒剂成品获得。

[0013] 优选的,所述步骤二中浸泡时间设置为5-8min,中药混合溶液的蒸馏水中含药量为1.8-2.0g/mL。

[0014] 优选的,所述步骤三中蒸馏时间设置为20-30min。

[0015] 一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物的应用,所述中药组合物应用于制作组合中药剂,所述组合中药剂包括汤剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂和片剂。

[0016] 优选的,所述组合中药剂用于非酒精性脂肪性肝病的防治。

[0017] 本发明的技术效果和优点:

[0018] 1、通过中医理论为依据,组方配伍得当,具有疏肝健脾、益气活血的功效,契合非酒精性脂肪性肝病的中医病机特点,有利于降低血脂、肝脂和改善肝组织脂肪变性,明显改善肠道菌群失调和肠黏膜损伤,降低血清炎症因子含量,有多方位整体防治非酒精性脂肪性肝病的作用,且成本低,较容易获取,服用方便。

附图说明

[0019] 图1是各组大鼠肝组织HE染色的显微镜放大200倍照片图。

[0020] 图2是各组大鼠肝组织油红O染色的显微镜放大200照片图。

[0021] 图3是各组大鼠肝脏病理积分的结果分析图。

[0022] 图4是各组大鼠血脂含量的结果分析图。

[0023] 图5是各组大鼠肝脂含量的结果分析图。

[0024] 图6是各组大鼠血清炎症因子含量的结果分析图。

[0025] 图7是各组大鼠结肠组织HE染色的显微镜放大100倍照片图。

[0026] 图8是各组大鼠肠道菌群间的差异分析图。

[0027] 图9是各组大鼠肠道菌群结构在门分类水平的结果分析图。

具体实施方式

[0028] 下面将结合本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0029] 实施例1:

[0030] 本发明提供了一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物,其中所使用的主料按重量计包括:黄芪10份、红曲10份、荷叶8份、枸杞8份、茵陈8份、姜黄5份和厚朴5份;

[0031] 一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物,还包括该组合物高纯溶液的制备方法,具体步骤如下:

[0032] 步骤一:取黄芪、红曲、荷叶、枸杞、茵陈、姜黄和厚朴中药材,脱水干燥处理,并使用中药粉碎机粉碎干燥的药材,使用筛网过筛后取药材粉碎细末,即中药颗粒剂,筛网的网孔密度设置为20目,所述中药颗粒剂还可直接通过购买中药颗粒剂成品获得,分类放置各中药颗粒剂;

[0033] 步骤二:按比例取黄芪、红曲、荷叶、枸杞、茵陈、姜黄和厚朴颗粒剂放于蒸馏瓶中,并倒入蒸馏水溶解,记录混合物初始体积,搅拌均匀后静置浸泡,浸泡时间设置为5min,得到中药混合溶液待用,中药混合溶液的蒸馏水中含药量为1.8g/mL;

[0034] 步骤三:对步骤二中的中药混合溶液进行加热蒸馏,并在蒸馏过程中对中药混合溶液进行轻微搅拌,蒸馏时间设置为20min蒸馏结束后待中药混合溶液冷却后,使用离心机对蒸馏物进行离心,取清液;

[0035] 步骤四:在步骤三制备的清液中加入生理盐水,使稀释清液体积与初始体积齐平时,得到中药组合物高纯溶液,将其密封并低温存储。

[0036] 一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物的应用,所述中药组合物应用于制作组合中药剂,所述组合中药剂包括汤剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂和片剂;

[0037] 所述组合中药剂用于非酒精性脂肪性肝病的防治。

[0038] 本实施例中制备的中药组合物高纯溶液药,溶液纯度高、透明度高,该中药组合物高纯溶液的药用成分浓度为36%,药用成分提取率为89%,另外,本实施例通过对小鼠进行中药组合物高纯溶液的使用测试,使用中药组合物高纯溶液对小鼠灌胃,并进行长期监测,结果显示中药组合物高纯溶液的药用成分吸收率为66%,七周有效修复率为70%。

[0039] 实施例2:

[0040] 本发明提供了一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物,其中所使用的主料按重量计包括:黄芪15份、红曲12份、荷叶10份、枸杞10份、茵陈10份、姜黄6份、厚朴6份;

[0041] 一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物,还包括该组合物高纯溶液的制备方法,具体步骤如下:

[0042] 步骤一:取黄芪、红曲、荷叶、枸杞、茵陈、姜黄和厚朴中药材,脱水干燥处理,并使用中药粉碎机粉碎干燥的药材,使用筛网过筛后取药材粉碎细末,即中药颗粒剂,筛网的网孔密度设置为30目,所述中药颗粒剂还可直接通过购买中药颗粒剂成品获得,分类放置各中药颗粒剂;

[0043] 步骤二:按比例取黄芪、红曲、荷叶、枸杞、茵陈、姜黄和厚朴颗粒剂放于蒸馏瓶中,并倒入蒸馏水溶解,记录混合物初始体积,搅拌均匀后静置浸泡,浸泡时间设置为5-8min,得到中药混合溶液待用,中药混合溶液的蒸馏水中含药量为1.9g/mL;

[0044] 步骤三:对步骤二中的中药混合溶液进行加热蒸馏,并在蒸馏过程中对中药混合溶液进行轻微搅拌,蒸馏时间设置为25min蒸馏结束后待中药混合溶液冷却后,使用离心机对蒸馏物进行离心,取清液;

[0045] 步骤四:在步骤三制备的清液中加入生理盐水,使稀释清液体积与初始体积齐平时,得到中药组合物高纯溶液,将其密封并低温存储。

[0046] 一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物的应用,所述中药组合物应用于

制作组合中药剂,所述组合中药剂包括汤剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂和片剂;

[0047] 所述组合中药剂用于非酒精性脂肪性肝病的防治。

[0048] 对比实施例1,本实施例中制备的中药组合物高纯溶液药,溶液纯度高、透明度高,该中药组合物高纯溶液的药用成分浓度为38%,药用成分提取率为95%,另外,本实施例通过对小鼠进行中药组合物高纯溶液的使用测试,使用中药组合物高纯溶液对小鼠灌胃,并进行长期监测,结果显示中药组合物高纯溶液的药用成分吸收率为73%,七周有效修复率为78%。

[0049] 实施例3:

[0050] 本发明提供了一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物,其中所使用的主料按重量计包括:黄芪20份、红曲18份、荷叶15份、枸杞15份、茵陈18份、姜黄10份和厚朴12份;

[0051] 一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物,还包括该组合物高纯溶液的制备方法,具体步骤如下:

[0052] 步骤一:取黄芪、红曲、荷叶、枸杞、茵陈、姜黄和厚朴中药材,脱水干燥处理,并使用中药粉碎机粉碎干燥的药材,使用筛网过筛后取药材粉碎细末,即中药颗粒剂,筛网的网孔密度设置为50目,所述中药颗粒剂还可直接通过购买中药颗粒剂成品获得,分类放置各中药颗粒剂;

[0053] 步骤二:按比例取黄芪、红曲、荷叶、枸杞、茵陈、姜黄和厚朴颗粒剂放于蒸馏瓶中,并倒入蒸馏水溶解,记录混合物初始体积,搅拌均匀后静置浸泡,浸泡时间设置为8min,得到中药混合溶液待用,中药混合溶液的蒸馏水中含药量为2.0g/mL;

[0054] 步骤三:对步骤二中的中药混合溶液进行加热蒸馏,并在蒸馏过程中对中药混合溶液进行轻微搅拌,蒸馏时间设置为30min蒸馏结束后待中药混合溶液冷却后,使用离心机对蒸馏物进行离心,取清液;

[0055] 步骤四:在步骤三制备的清液中加入生理盐水,使稀释清液体积与初始体积齐平时,得到中药组合物高纯溶液,将其密封并低温存储。

[0056] 一种用于防治非酒精性脂肪性肝病的中药组合物的应用,所述中药组合物应用于制作组合中药剂,所述组合中药剂包括汤剂、颗粒剂、胶囊剂、散剂和片剂;

[0057] 所述组合中药剂用于非酒精性脂肪性肝病的防治。

[0058] 对比实施例1和2,本实施例中制备的中药组合物高纯溶液药,溶液纯度高、透明度高,该中药组合物高纯溶液的药用成分浓度为40%,药用成分提取率为93%,另外,本实施例通过对小鼠进行中药组合物高纯溶液的使用测试,使用中药组合物高纯溶液对小鼠灌胃,并进行长期监测,结果显示中药组合物高纯溶液的药用成分吸收率为73%,七周有效修复率为75%。

[0059] 根据实施例1-3得出下表:

	药用成分浓度/%	七周有效修复率/%	药用成分提取率/%	药用成分吸收率/%
[0060] 实施例 1	36	70	89	66
实施例 2	38	78	95	73
实施例 3	40	75	93	72

[0061] 由上表可知,实施例2中原材料比例适中,加工温度适中,加工时间适宜,通过实施例2制备的中药组合物高纯溶液药用成分提取率最高,药用成分吸收率最高,便于吸收,七周有效修复率最高,养护效果最好,另外中药组合物成分中:黄芪甘,性微温,归脾、肺经,具有补气升阳、益肺固表之功效;红曲甘,性微温,归肝、脾、大肠经,具有活血化瘀,健脾消食之功效;荷叶苦、涩,性平,归心、肝、脾经,具有清暑化湿、升发清阳、凉血止血之功效;枸杞甘,性平,归肝、肾经,具有补肝肾、益精血、明目之功效;茵陈苦、辛,性微寒,归肝、胆经,具有利湿退黄、清热解毒之功效;姜黄辛、苦,性温,归肝、心、脾经,具有活血行气、通经止痛之功效;厚朴苦、辛,性温,归脾、胃、肺、大肠经,具有燥湿、行气、平喘之功效;诸药合用主要作用于肝脾二脏,具有疏肝健脾、益气活血之功效,能够有效调理肠道菌群结构,修复人体肠黏膜屏障损伤,有效防治非酒精性脂肪性肝病。

[0062] 实施例4:

[0063] 取实施例2制备的中药组合物高纯溶液备用,准备SPF级雄性SD大鼠适应性饲养1周后,用随机数字表法将大鼠随机分为4组,每组数量为10只,四组大鼠分别为:正常组、模型组、阳性对照组和中药干预组,对四组大鼠进行对比实验处理,处理方式:正常组大鼠按10mL/kg大鼠体重进行蒸馏水灌胃;模型组大鼠按10mL/kg大鼠体重进行蒸馏水灌胃;阳性对照组大鼠每日按10mL/kg体重用复合益生菌浓度为0.6g/kg的蒸馏水灌胃,复合益生菌由内蒙古农业大学“乳品生物技术与工程”教育部重点实验室赠送,含有活菌数大于6000亿CFU/100g;中药干预组每日按10mL/kg体重给予相应的中药溶液灌胃;

[0064] 另外正常组大鼠以基础饲料喂养,其他各组均以高脂饲料喂养,高脂饲料由基础饲料、猪油、胆固醇、胆盐和蔗糖组成,且基础饲料、猪油、胆固醇、胆盐和蔗糖的质量比设置为:166:20:3:1:1,各组动物自由饮水进食,持续16周。

[0065] 实施例5:

[0066] 利用实施例4构建的非酒精性脂肪性肝病大鼠模型,验证本中药复方对非酒精性脂肪性肝病的防治作用:

[0067] 在第16周无菌采集实施例4各组大鼠新鲜粪便,并将采集的粪便置于冻存管内,-80℃低温保存,由广州基迪奥生物科技有限公司完成肠道微生物16S rDNA测序和数据分析,16周末麻醉实施例4的实验动物后,采集腹主动脉血分离血清,检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素1 β (IL-1 β);采集肝组织,检测肝组织TC、TG;肝组织行HE和油红O染色后观察病理改变并计算肝组织病理积分;采集回肠末端组织行HE染色观察病理改变;

[0068] 统计分析:数据采用SPSS 13.0统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间

均数比较采用单因素方差分析,方差齐时用Bonferroni法进行组间比较,方差不齐时用Tamhane's T2法检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义;

[0069] 病理结果如图1-图3所示,HE染色和油红O染色结果表明,模型组大鼠肝脏呈明显的脂肪变性,肝脏病理积分显著高于正常组($P<0.01$),阳性对照组和中药干预组肝组织脂肪变性有不同程度改善,阳性对照组病理评分比模型组平均低36%,中药干预组病理评分比模型组平均低62%;

[0070] 血脂检测结果如图4所示,检测低密度脂蛋白胆固醇,与正常组对比,模型组大鼠血清TC、TG、LDL-C显著升高($P<0.01$),HDL-C显著降低($P<0.01$);与模型组比较,中药干预和阳性对照组血清TC、TG均有显著下降($P<0.05$, $P<0.01$),中药干预组LDL-C下降有统计学意义($P<0.05$);

[0071] 结果表明:中药干预和阳性对照药能够显著改善大鼠血脂代谢紊乱,中药干预在降低血清LDL-C方面优于阳性对照药;

[0072] 肝脂检测结果如图5所示,与正常组比较,模型组大鼠肝脏TC和TG显著升高($P<0.01$);与模型组比较,中药干预和阳性对照组TC和TG均有显著下降($P<0.05$, $P<0.01$);

[0073] 结果表明:中药干预和阳性对照药能够显著改善肝脏脂质沉积;

[0074] 血清炎症因子检测结果如图6所示:与正常组比较,模型组大鼠血清TNF- α 和IL-1 β 显著升高($P<0.01$);与模型组比较,中药干预和阳性对照组TNF- α 和IL-1 β 均有显著下降($P<0.01$);

[0075] 结果表明:中药干预和阳性对照药能够显著降低血清炎症因子水平;

[0076] 回肠组织病理如图7所示,正常组回肠绒毛形态细长、排列整齐均一,黏膜结构完整;模型组回肠绒毛排列紊乱,部分绒毛倒伏、萎缩,间质轻度肿胀;中药干预组和阳性对照组绒毛排列较整齐,形态明显改善。

[0077] 各组大鼠肠道菌群间的差异分析如图8所示,主成分分析(PCA)结果表明所有样本菌群大致分为3簇,正常组聚为1簇与其他三组完全区分,模型组、阳性对照组和部分中药干预组聚集一起,大部分中药干预组聚为1簇,表明中药干预能够明显改变大鼠肠道菌群的结构。

[0078] 门分类水平上物种相对丰度如图9所示,各组中厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)和变形菌门(Proteobacteria)为优势菌群,三者合占比均在90%以上,其中正常组中疣微菌门(Verrucomicrobia)占比只有0.01%,但在模型组中占比高达6.48%;中药干预和阳性对照组中,疣微菌门分别下降到2.92%和2.41%,表明中药干预明显降低了疣微菌门相对丰度。

[0079] 最后应说明的是:以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

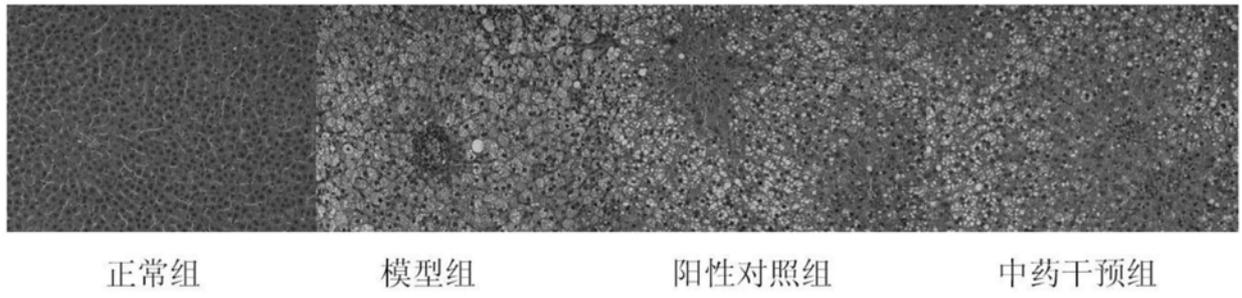


图1

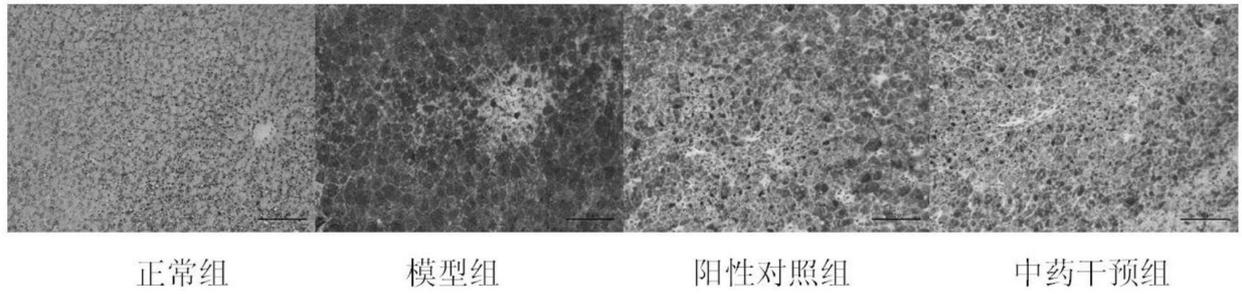


图2

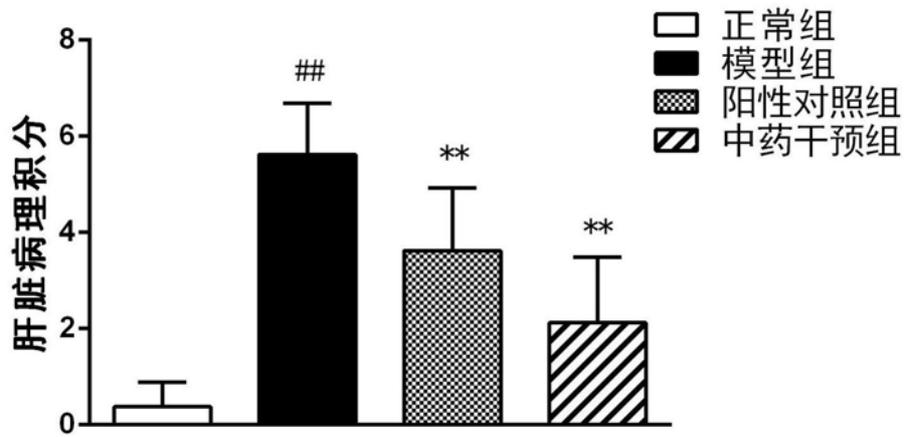


图3

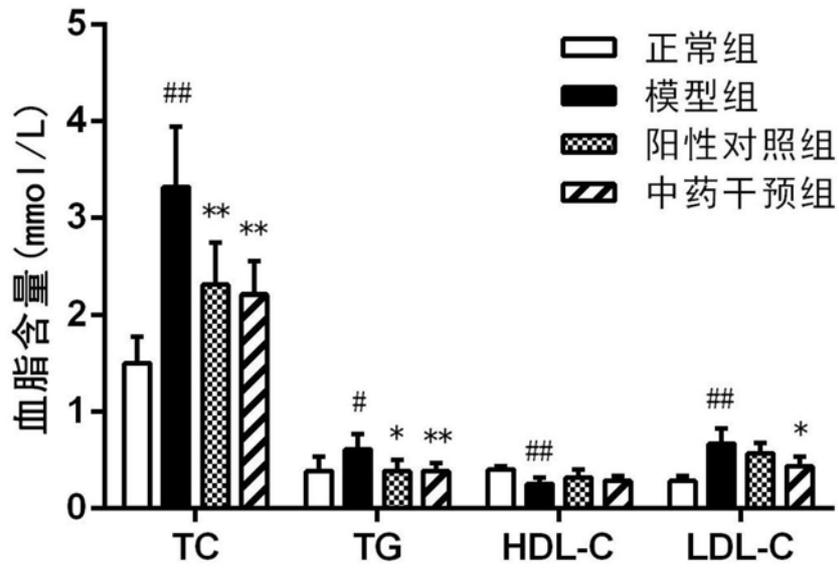


图4

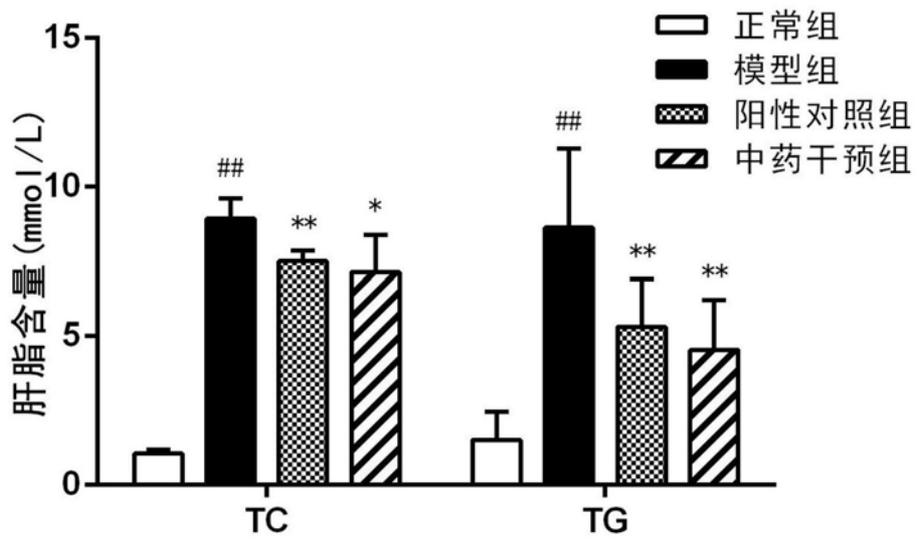


图5

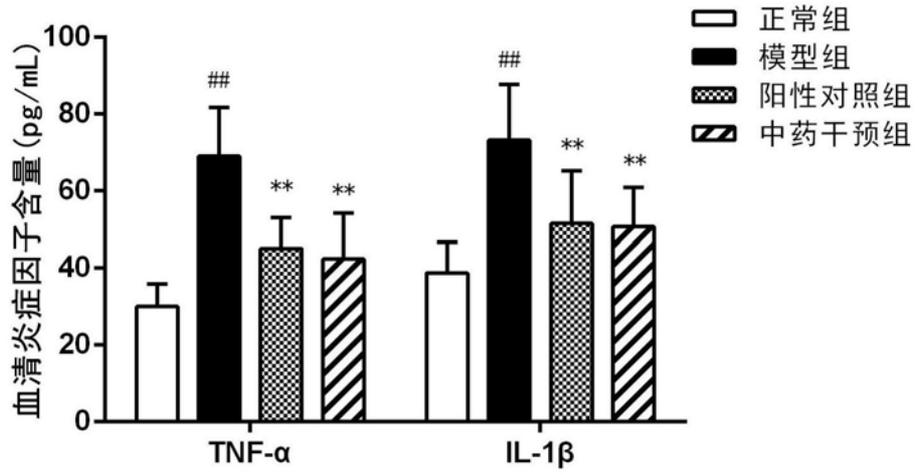


图6

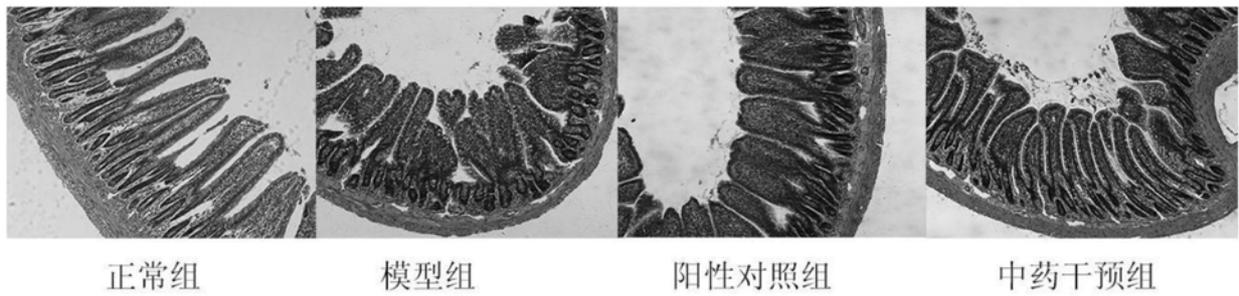


图7

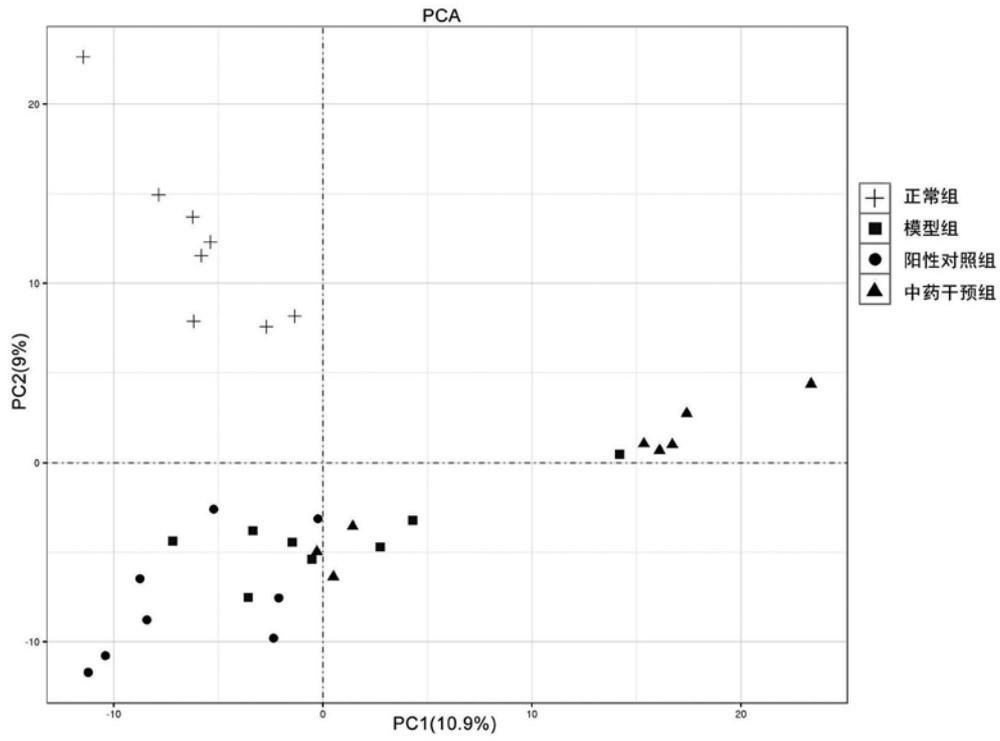


图8

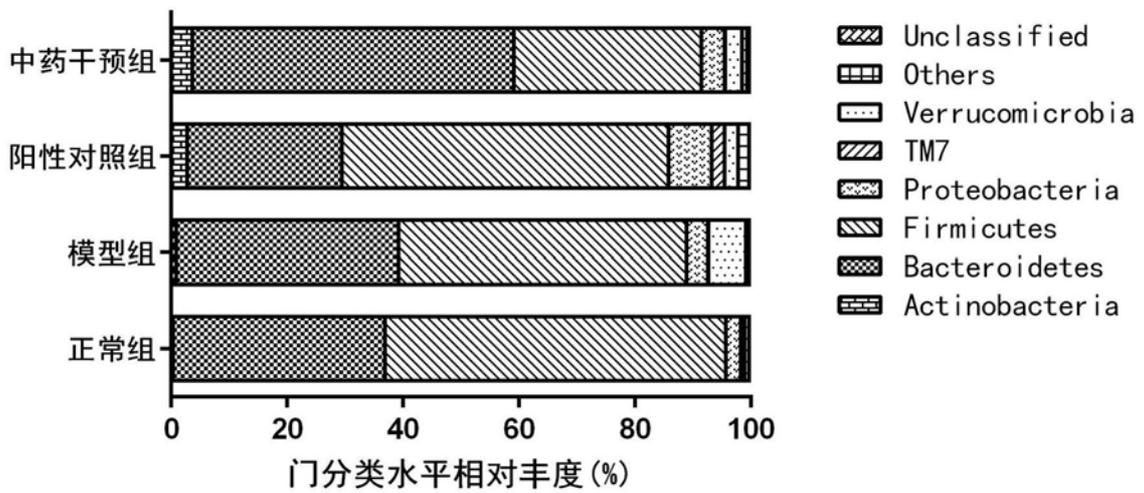


图9