



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118973595 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 15

(21) 申请号 202280093354.8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2022.03.15

A61K 36/185 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/7048 (2006.01)

2024.09.09

A61P 25/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 13/12 (2006.01)

PCT/CN2022/080818 2022.03.15

A61P 9/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/173268 ZH 2023.09.21

(71) 申请人 苏中药业集团股份有限公司

地址 225500 江苏省泰州市苏中路1号

申请人 江苏苏中药业研究院有限公司

(72) 发明人 唐海涛 王丹丹 葛海涛 王殿广

彭小兰 梁慧 王富江

(74) 专利代理机构 江苏圣典律师事务所 32237

专利代理师 黄天天 肖明芳

(54) 发明名称

一种黄蜀葵花黄酮类有效部位及其制备方法与应用

(57) 摘要

一种黄蜀葵花黄酮类有效部位及其制备方法与应用。该黄蜀葵花黄酮类有效部位包含一定质量比的棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、金丝桃苷、异槲皮苷、杨梅素、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷等黄酮类成分。该黄蜀葵花黄酮类有效部位用乙醇提取后,经进一步萃取纯化制备得到。该黄蜀葵花黄酮类有效部位具有治疗肾病、眼部疾病、特发性肺纤维化的作用。

(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
2023 年 9 月 21 日 (21.09.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/173268 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 36/185 (2006.01) **A61P 13/12** (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/080818

(22) 国际申请日: 2022 年 3 月 15 日 (15.03.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 苏中药业集团股份有限公司(SUZHONG PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省泰州市苏中路 1 号, Jiangsu 225500 (CN)。江苏苏中药业研究院有限公司(JIANGSU SUZHONG PHARMACEUTICAL RESEARCH INSTITUTE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区新锦湖路 3-1 号中丹生态生命科学产业园二期 C 栋 7 楼, Jiangsu 210000 (CN)。

(72) 发明人: 唐海涛(TANG, Haitao); 中国江苏省泰州市苏中路 1 号, Jiangsu 225500 (CN)。王丹丹(WANG, Dandan); 中国江苏省泰州市苏中路 1 号, Jiangsu 225500 (CN)。葛海涛(GE, Haitao); 中国江苏省泰州市苏中路 1 号, Jiangsu 225500 (CN)。王殿广(WANG, Dianguang); 中国江苏省泰州市苏中路 1 号, Jiangsu 225500 (CN)。彭小兰(PENG, Xiaolan); 中国江苏省泰州市苏中路 1 号, Jiangsu 225500 (CN)。梁慧(LIANG, Hui); 中国江苏省泰州市苏中路 1 号, Jiangsu 225500 (CN)。王富江(WANG, Fujiang); 中国江苏省泰州市苏中路 1 号, Jiangsu 225500 (CN)。

(74) 代理人: 北京精金石知识产权代理有限公司(JJS INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中

国北京市海淀区知春路 1 号学院国际大厦 1510, Beijing 100191 (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, JM, 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, SC, 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, 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))。
- 包括经修改的权利要求(条约第 19 条(1))。

(54) Title: EFFECTIVE PARTS OF FLAVONOIDS FROM FLOS ABELMOSCHUS MANIHOT, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种黄蜀葵花黄酮类有效部位及其制备方法与应用

(57) Abstract: Disclosed are effective parts of flavonoids from Flos Abelmoschus manihot, and a preparation method therefor and the use thereof. The effective parts of flavonoids from Flos Abelmoschus manihot contain a certain mass ratio of cotton-sein-8-O- β -D-glucuronide, hyperoside, isoquercitrin, myricetin, quercetin-3'-O-glucoside and other flavonoid constituents. The effective parts of flavonoids from Flos Abelmoschus manihot are obtained by means of extraction using ethanol and then further extraction and purification. The effective part of flavonoids from Flos Abelmoschus manihot have the effects of treating nephropathy, eye diseases and idiopathic pulmonary fibrosis.

(57) 摘要: 一种黄蜀葵花黄酮类有效部位及其制备方法与应用。该黄蜀葵花黄酮类有效部位包含一定质量比的棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、金丝桃苷、异槲皮苷、杨梅素、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷等黄酮类成分。该黄蜀葵花黄酮类有效部位用乙醇提取后, 经进一步萃取纯化制备得到。该黄蜀葵花黄酮类有效部位具有治疗肾病、眼部疾病、特发性肺纤维化的作用。

WO 2023/173268 A1

一种黄蜀葵花黄酮类有效部位及其制备方法与应用

技术领域

本发明属于中药制药领域，具体涉及一种黄蜀葵花黄酮类有效部位及其应用。

背景技术

药用黄蜀葵花为锦葵科植物黄蜀葵 *Abelmoschus manihot* (L.) Medic 的干燥花冠，其味甘、寒，归肾、膀胱经；具有清利湿热，消肿解毒功效，用于痈疽肿毒，水火烫伤。该药始载于《嘉佑本草》，《嘉佑本草》记载：黄蜀葵花，主诸恶疮脓水久不瘥者，作末敷。

《本草纲目》曰：黄蜀葵花，其花气味甘、寒、滑、无毒，治诸恶疮脓水久不瘥者，作末敷之即愈，为疮家要药。

黄酮类化合物是黄蜀葵花的主要成分之一，同时也是其药理活性成分之一，黄葵胶囊已上市多年，其主要活性成分为黄蜀葵花提取物。研究证实黄蜀葵花提取物中的黄酮类成分不仅对疮疡有明显的治疗作用，对缺血导致心、脑、组织等损伤也具有明显的保护作用，此外，众多文献报道表明，黄蜀葵花总黄酮在抗炎、解热镇痛、保护心脑血管缺血损伤、降血糖、抗病毒等方面可能具有较好效果。例如，专利 CN201210082553.7 公开了一种黄蜀葵花的总黄酮提取物，含有棉皮素-3'-葡萄糖苷、槲皮素-3'-葡萄糖苷和异槲皮苷重量比为 (11-16) : (2.5-6) : (4-6.5) 的黄酮，可用于制备治疗肾炎疾病。专利 CN200610097615.6 则公开了一种黄蜀葵花总黄酮提取物，按重量百分比总黄酮含量为 50-90%，其所含黄酮成分为：槲皮素-3-洋槐糖苷 1.0-5.0%、金丝桃苷 8-24.0%、异槲皮苷 7.0-20.0%、槲皮素-3'-葡萄糖苷 5.0-15.0%、棉皮素-3'-葡萄糖苷 3.0-10.0%、杨梅素 0.5-5.0%、棉皮素 0.5-5.0%、槲皮素 2.0-8.0%，以及其它数种黄酮类成分，其所述黄蜀葵花总黄酮提取物可用于制备治疗肾炎药物，黄酮成分定性和定量明确，疗效可靠。

尽管生物类黄酮具有各种治疗作用，但是，黄酮种类众多，目前主要可以分为 7 种不同的亚型，且不同的黄酮成分组成将导致不同的治疗作用。例如，虽然文献报道生物类黄酮可有效预防或治疗糖尿病视网膜病变，但具有五个羟基的化合物，如槲皮素对眼部血流量有负面影响，而当黄酮脱氢为黄烷酮时，则获得了眼部血流量的显著改善。此外，增加血流量的化合物还导致缺血性损伤后视网膜功能恢复的显著增加。如何开发此类化合物有效用于治疗眼部疾病如黄斑变性、视觉疲劳和白内障甚至提升对糖尿病视网膜病变的效果，是研究的重要任务。

脉络膜新生血管 (CNV) 见于许多眼底疾病，如年龄相关性黄斑变性 (AMD)、中心性渗出性脉络膜视网膜炎以及高度近视引起的黄斑病变等，其中以 AMD 继发的 CNV 最常

见，已成为老年人不可逆性视功能损害的主要原因之一。血流量不足也是视觉疲劳的一个影响因素，增强眼部血流量，或者作用于眼部平滑肌，有助于恢复视觉疲劳。

近端肾小管重吸收葡萄糖是由钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)1 和 SGLT2 转运体介导，其中约有 90%的葡萄糖重吸收由 SGLT2 介导，其余 10%由 SGLT1 介导。SGLT2 抑制剂通过选择性结合 SGLT2 受体，抑制肾小管葡萄糖的重吸收，可以降低肾糖阈，增加尿糖排泄，达到明显的降血糖目的。近年来临床研究发现 SGLT2 抑制剂对非糖尿病导致的慢性肾脏病(CKD)具有肾脏保护作用。SGLT2 抑制剂能通过降低 TGF β -1,PAI1,STAT 1,MMP 7 以及抑制 AGEs-RAGE 轴，减少胶原蛋白、纤连蛋白的表达，从而减少细胞外基质积累，缓解 DN 肾脏纤维化进展。SGLT2 抑制剂除了调节管球反馈、减少蛋白尿进程、抗炎、抗纤维化的作用外，还能降低糖尿病患者体内尿酸(SUA)，例如，相比对照组，SGLT2 抑制剂(恩格列净、卡格列净、达格列净、托格列净、鲁格列净、依格列净)显著降低血清尿酸水平。SGLT2 抑制剂通过减少血浆容量，降低前后负荷、改善心肌能量代谢、改善心肌重构可有益于心力衰竭的防治。

文献报道的黄蜀葵花提取方法有乙醇回流提取、超声提取、常温浸泡提取，但黄蜀葵花提取物的成分复杂，有效成分含量变化较大，且提取转移率偏低，提取能耗高，溶剂用量大。因此，有必要探索一种可以联合治疗肾病特别是糖尿病肾病以及同时可以治疗眼部疾病等多种疾病的黄蜀葵花治疗药物及其提取工艺。

申请人统计黄葵胶囊的不良反应病例发现，最近某一年度共收到关于黄葵胶囊不良反应 194 例，按照药物不良反应表现统计，出现次数超过 10 例次的有恶心、瘙痒、皮疹、呕吐、腹泻、上腹部胀满不适等，均为已知不良反应。最近出现新的 ADR 表现有头晕、头痛、食欲下降等。另外，在已收到的严重不良反应中，有 1 例涉及到肝细胞损害，有可能是黄葵胶囊损害肝细胞的信号。因此，开发一种新的黄蜀葵花黄酮提取物以降低副作用且用于治疗疾病的药物具有临床意义。

发明内容

针对上述不足，本发明提供了一种黄蜀葵花黄酮类有效部位及其应用。本发明通过萃取耦合树脂法制备得到了一种高纯度黄蜀葵花黄酮类有效部位，发现其具有更好的肾病治疗活性，例如糖尿病肾病、造影剂肾损伤或红斑狼疮肾炎，其还具有治疗眼部疾病的作用。同时本发明所述的黄蜀葵花黄酮类有效部位或提取物或组合物具有较低的副作用，为患者提供了一种更好的治疗药物。

为解决上述技术问题，本发明采用的技术方案如下：

第一方面，本发明提供了一种黄蜀葵花黄酮类有效部位，包括如下质量比的黄酮类成

分：棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：金丝桃苷：异槲皮苷：杨梅素：槲皮素-3'-O-葡萄糖苷的质量比为：10: 3.0~20: 4.0~18: 1.9~6.0: 6.0~20。

具体地，棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：金丝桃苷：异槲皮苷：杨梅素：槲皮素-3'-O-葡萄糖苷的质量比为：10: 4.0~17: 4.50~16: 1.9~5.5: 7.0~16；优选为：10: 6.0~15: 5.0~13: 2.0~5.0: 8.0~14；进一步地，含有槲皮素，其中棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：槲皮素为10:1.0~10.0，优选为10:1.0~6.0，优选为10:1.5~5.0；更进一步地，含有芦丁，其中棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：芦丁为10:0.05~0.6，优选为10:0.1~0.4，进一步优选为10:0.1~0.3；再进一步，含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷，其中棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：槲皮素-3-O-洋槐糖苷为10:0.1~2.5，10:0.1~0.9，优选为10:0.15~0.5。

第二方面，本发明提供了一种黄蜀葵花黄酮类有效部位，包括如下质量比的黄酮类成分：异槲皮苷：槲皮素：槲皮素-3'-O-葡萄糖苷：杨梅素：棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：金丝桃苷的质量比为：0.8-1.2：0.05-1.6：0.2-4.6：0.05-1.2：0.2-3.5：0.25-3.6。

具体地，所述的黄蜀葵花黄酮类有效部位包括如下质量比的黄酮类成分：异槲皮苷：槲皮素：槲皮素-3'-O-葡萄糖苷：杨梅素：棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：金丝桃苷的质量比为：0.8-1.2：0.1-1.2：0.4-3.1：0.10-0.9：0.4-3.1：0.5-3.0；进一步为0.8-1.2：0.16-1.0：0.6-2.4：0.14-0.75：0.6-2.5：0.6-2.4；进一步为0.8-1.2：0.2-0.8：0.8-2.1：0.18-0.6：0.8-2.0：0.7-2.0；进一步为0.8-1.2：0.2-0.7：0.8-1.6：0.2-0.5：0.8-1.8：0.8-1.4；进一步为0.8-1.2：0.2-0.6：1.0-1.2：0.2-0.4：0.9-1.7：1.0-1.3。

具体地，所述的黄蜀葵花黄酮类有效部位包括如下质量比的黄酮类成分：异槲皮苷：槲皮素：槲皮素-3'-O-葡萄糖苷：杨梅素：棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：金丝桃苷的质量比为：0.8-1.2：0.09-1.6：0.2-2.0：0.05-1.2：0.5-3.0：0.25-3.6。

具体地，所述的黄蜀葵花黄酮类有效部位包括如下质量比的黄酮类成分：异槲皮苷：槲皮素：槲皮素-3'-O-葡萄糖苷：杨梅素：棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：金丝桃苷的质量比为：0.8-1.2：0.12-0.7：0.8-1.6：0.2-0.5：0.85-1.7：1.0-1.4。

进一步具体地，所述异槲皮苷的质量比数值为1.2或1.0。

进一步具体地，所述的黄蜀葵花黄酮类有效部位进一步含有芦丁，异槲皮苷与芦丁的质量比为1:0.001-0.08，优选为1:0.005-0.06，优选为1:0.006-0.05，优选为1:0.007-0.04，优选为1:0.009-0.04，或者优选为1:0.008-0.03，优选为1:0.009-0.03；进一步地，含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷，异槲皮苷与槲皮素-3-O-洋槐糖苷的质量比为10:0.1~2.5，10:0.1~0.9，优选为10:0.15~0.5。

进一步具体地，所述的黄蜀葵花黄酮类有效部位含有的槲皮素、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷、

杨梅素、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、异槲皮苷及金丝桃苷的总含量为 55%以上, 优选 60%以上, 优选为 65-85%, 优选为 69-82%; 进一步地, 槲皮素-3'-o-葡萄糖苷含量为 12.1-25%, 更进一步地槲皮素-3'-o-葡萄糖苷含量为 12.6-23%或者为 13-20%、13-20%, 或者为 14-25%; 或者进一步地, 槲皮素的含量高于 0.7%, 进一步地高于 1.0%, 进一步地为 1.0%-10%, 进一步地为 1.5%-5%; 或者更进一步地, 棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷为 8.5-30%, 进一步地为 12%-23%。

进一步具体地, 所述的有效部位含有槲皮素、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷、杨梅素、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、异槲皮苷、芦丁及金丝桃苷的总含量为 55%以上, 优选 60%以上, 优选 65-85%或 66-84%, 优选为 69-82%或 69-90%; 进一步地, 槲皮素-3'-o-葡萄糖苷含量为 12.1-25%, 更进一步地槲皮素-3'-o-葡萄糖苷含量为 12.6-23%或者为 13-20%。

第三方面, 本发明提供了一种植物提取物, 含有黄酮类成分, 包括如下质量含量的成分: 金丝桃苷 10-25%、异槲皮苷 8-19%、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 5-30%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 12.1-25%; 进一步地金丝桃苷 12-23%、异槲皮苷 10-17%、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 8.5-25%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 12.6-23%; 进一步地金丝桃苷 13-22%、异槲皮苷 11-17%、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 12-21%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 13-20%。

具体地, 所述的提取物还含有槲皮素 2-10%, 优选槲皮素 2.5-9%, 优选槲皮素 3-8.5%, 进一步为 1.5%-5%; 更进一步地, 含有杨梅素 2-11%, 优选杨梅素 3-7%, 优选杨梅素 3-5%, 进一步地, 含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷 0.08-2.5%, 优选 0.1-1.5%, 进一步地 0.1-0.9%, 再进一步地 0.1-0.5%; 进一步地, 所述植物为黄蜀葵秋葵的花, 可以为全花, 或花冠, 优选为黄蜀葵花。

第四方面, 本发明提供了一种黄蜀葵花提取物, 含有黄酮类成分, 包括如下质量含量的成分: 金丝桃苷 8-26%、异槲皮苷 12.0-19.8%、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 8.5-30%、杨梅素 3.0-4.9%或 5.1-6.0%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 14-25%、槲皮素 1.6-4.9%; 进一步地金丝桃苷 11-22%、异槲皮苷 12.0-17%、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 12-23%、杨梅素 1.6-4.9%或 5.1-9.0%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 13-22%、槲皮素 1.4-8%或 1.4-7.8%。

具体地, 所述的提取物还包含质量含量为 0.01-1.0%的芦丁, 进一步为 0.05-0.8%, 进一步为 0.09-0.8%, 进一步为 0.1-0.6%; 进一步地, 含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷 0.08-2.5%, 优选 0.1-1.5%, 进一步地 0.1-0.9%, 再进一步地 0.1-0.5%。

具体地, 所述的黄蜀葵花提取物中黄酮类成分的质量含量为 55%以上, 优选 60%以上, 优选为 65-85%或 66-84%, 优选为 69-82%或 69-90%。

第五方面, 本发明提供了一种组合物, 包括如下质量比的黄酮类成分: 异槲皮苷: 槲

皮素：槲皮素-3'-O-葡萄糖苷：杨梅素：棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：金丝桃苷的质量比为：1：0.05-1.6：0.2-4.6：0.05-1.2：0.2-3.5：0.25-3.6；进一步为1：0.1-1.2：0.4-3.1：0.10-0.9：0.4-3.1：0.5-3.0；进一步为1：0.16-1.0：0.6-2.4：0.14-0.75：0.6-2.5：0.6-2.4；进一步为1：0.2-0.8：0.8-2.1：0.18-0.6：0.8-2.0：0.7-2.0；进一步为1：0.2-0.7：0.8-1.6：0.2-0.5：0.8-1.8：0.8-1.4；进一步为1：0.2-0.6：1.0-1.2：0.2-0.4：0.9-1.7：1.0-1.3 或者为1.2：0.05-1.6：0.2-4.6：0.05-1.2：0.2-3.5：0.25-3.6；进一步为1：0.1-1.2：0.4-3.1：0.10-0.9：0.4-3.1：0.5-3.0；进一步为1：0.16-1.0：0.6-2.4：0.14-0.75：0.6-2.5：0.6-2.4；进一步为1：0.2-0.8：0.8-2.1：0.18-0.6：0.8-2.0：0.7-2.0；进一步为1：0.2-0.7：0.8-1.6：0.2-0.5：0.8-1.8：0.8-1.4；进一步为1：0.2-0.6：1.0-1.2：0.2-0.4：0.9-1.7：1.0-1.3。

具体地，所述的组合物还包括芦丁，所述的异槲皮苷与芦丁的质量比为1:0.001-0.08，优选为1:0.005-0.06，优选为1:0.006-0.05，优选为1:0.007-0.04，优选为1:0.008-0.03，优选为1:0.009-0.03；进一步地，槲皮素-3'-o-葡萄糖苷在黄酮类成分中的含量为12.1-25%，更进一步地槲皮素-3'-o-葡萄糖苷含量为12.6-23%或者为13-20%，进一步地，含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷0.08-2.5%，优选0.1-1.5%，进一步地0.1-0.9%，再进一步地0.1-0.5%。

进一步具体地，所述的组合物含有槲皮素、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷、杨梅素、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、异槲皮苷、芦丁及金丝桃苷的总含量为55%以上，优选60%以上，优选65-85%，优选为69-82%。

第六方面，本发明提供了一种药物组合物，所述的药物组合物包含上述有效部位、上述黄蜀葵提取物或上述组合物，所述的药物组合物还包括药学上可接受的载体。

具体地，所述药学上可接受的载体包括溶剂、乳化剂、崩解剂、填充剂、增溶剂、抗氧化剂、pH 调节剂、渗透压调节剂、抑菌剂、稀释剂、润湿剂、粘合剂和/或成膜剂，所述的润滑剂不包含硬脂酸镁。

具体地，所述的药物组合物的剂型包括注射剂、片剂、栓剂、软膏剂、凝胶剂、丸剂、片剂、颗粒剂、胶囊剂或合剂、混悬剂、分散片。

第七方面，本发明提供了上述有效部位、上述黄蜀葵提取物、上述组合物或上述药物组合物在制备肾病药物中的应用，优选所述的肾病为糖尿病肾病或者伴有肾纤维化的糖尿病肾病或肾炎。

第八方面，本发明提供了上述有效部位、上述黄蜀葵提取物、上述组合物或上述药物组合物在制备眼部疾病药物中的应用，所述眼部疾病优选为黄斑变性、视觉疲劳或白内障、糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、中心性渗出性脉络膜视网膜炎、高度近视引起的黄斑病变。

第九方面，本发明提供了上述有效部位、上述黄蜀葵提取物、上述组合物或上述药物组合物在制备红斑狼疮肾炎，或者造影剂导致的肾损伤、或者肺纤维化、或者心力衰竭、或者降低尿酸、或者 SGLT2 抑制剂的药物中的应用。

第十方面，本发明提供了上述有效部位或上述黄蜀葵提取物的制备方法，所述的方法包括以下步骤：（1）黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位用乙醇提取，制得提取液；（2）提取液浓缩后经萃取，制得萃取液；（3）萃取液去除溶剂后经大孔树脂洗脱，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位或提取物；优选提取方法为渗漉。

具体地，步骤（1）所述乙醇的用量为黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位的 10-25 倍，所述乙醇为 60-95% 的乙醇溶液；步骤（2）所述的萃取用的萃取剂为正丁醇、石油醚或乙酸乙酯，所述萃取的方法为连续逆流萃取，所述萃取的料液比为 0.8-4:1，所述萃取的萃取级数为 1 级-5 级；步骤（3）所述的大孔树脂型号为 D101、HPD100 或 AB-8。

具体地，步骤（2）进一步包括在萃取之前，对提取液经活性炭吸附、醇沉或酸沉处理。

具体地，步骤（3）所述的大孔树脂的洗脱工艺为：大孔树脂径高比为 1:4-1:9，上样液浓度为 0.10-0.30g 生药/mL，上样液体积为 4-12BV，以 1-4BV/h 流速上样，用 4-8BV 纯水和 1-5BV 的 3-15% 乙醇以 0.5-4BV/h 流速进行除杂，用 2-8BV 50-80% 乙醇以 1-5BV/h 流速进行洗脱。

第十一方面，本发明提供了上述有效部位或上述黄蜀葵提取物的制备方法，所述的方法包括以下步骤：其制备方法包括如下步骤：（1）黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位用乙醇提取，制得提取液；（2）提取液加入澄清剂，水浴处理，过滤去上清；（3）上清液经聚酰胺树脂洗脱，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位或提取物；优选提取方法为渗漉。

具体地，步骤（1）所述乙醇的用量为黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位的 10-25 倍，所述乙醇为 60-95% 的乙醇溶液；步骤（2）所述的水浴温度为 50-70℃，水浴时间为 30-90min；步骤（3）所述的树脂径高比为 1:4-1:9，上样液浓度为 0.10-0.60g 生药/mL，上样液体积为 4-12BV，用 4-8BV 纯水和 4-8BV 的 60-95% 乙醇进行洗脱。

第十二方面，本发明提供了上述有效部位或上述黄蜀葵提取物的制备方法，其制备方法包括如下步骤：（1）黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位用乙醇提取，制得提取液；（2）提取液调节 pH 值为 2.0-3.0，冷藏，过滤取沉淀，加水溶解；（3）溶解液经萃取，制得萃取液；（4）萃取液去除溶剂后经聚酰胺树脂洗脱，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位或提取物；优选提取方法为回流。

具体地，步骤（1）所述乙醇的用量为黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位的 10-25 倍，所述乙醇为 60-95% 的乙醇溶液；步骤（2）所述的 pH 调节剂为盐酸、硫酸、醋酸、磷酸、枸橼酸、

酒石酸或马来酸；步骤（3）的萃取用的萃取剂为正丁醇、石油醚或乙酸乙酯，所述萃取的方法为连续逆流萃取，所述萃取的料液比为 0.8-4:1，所述萃取的萃取级数为 1 级-5 级；步骤（4）所述的树脂径高比为 1:4-1:9，上样液浓度为 0.10-0.60g 生药/mL，上样液体积为 4-12BV，用 4-8BV 纯水和 4-8BV 的 60-95%乙醇进行洗脱。

本发明所述的黄蜀葵花黄酮类有效部位，除检测金丝桃苷、芦丁、异槲皮苷、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷（hibifolin）、杨梅素、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷、槲皮素这 7 种成分以外，还在检测过程中，同时对本发明实施例制备得到的固形物样品进行了槲皮素-3-O-洋槐糖苷含量进行峰面积按比例进行含量折算，含量折算计算方式为=金丝桃苷对照品峰面积/金丝桃苷对照品浓度*校正因子*槲皮素-3-O-洋槐糖苷峰面积*定容体积/称样量（折水后），含量计其不高于 2.0%，进一步地不高于 0.9%，优选为 0.1%-0.7%。检测的多种黄酮总成分含量在 70%以上，进一步地在 75%以上，更进一步地在 80%-90%。

有益效果：

（1）本发明所述的黄蜀葵花黄酮类有效部位或提取物具有治疗多种肾炎的作用，例如糖尿病肾病、造影剂肾损伤或红斑狼疮肾炎，还具有治疗眼部疾病的作用，尤其是与抑制血流量和抑制眼血管相关的各种疾病，例如年龄相关性黄斑变性、中心性渗出性脉络膜视网膜炎以及高度近视引起的黄斑病变等，特别地，本发明所述的黄蜀葵花黄酮类有效部位或提取物还具有治疗肺纤维化的作用。

（2）本发明所述的制备方法，工艺简单，生产周期短，处理条件温和，能耗低且黄蜀葵花 7 种黄酮类成分分离效果好。所用的原料、试剂来源广泛，成本低，容易实现工业化大规模生产。

（3）本发明所述的黄蜀葵花黄酮类有效部位或提取物或组合物具有较低的副作用，为患者提供了一种更好的治疗手段。

附图说明

图 1 为不同给药对大鼠重复给药三个月病理变化检测结果图。其中，A:正常组;B: 实施例 9.2 样品组;C:黄葵胶囊组;D: 实施例 2-A4 组。

图 2 为 DKD 组、HK 组和 HT 组病理结果图。

图 3 为 DKD、HK 和 HT 组的 SLC5A2 mRNA 表达检测结果图。

具体实施方式

下面结合具体实施例，对本发明作进一步详细的阐述，下述实施例不用于限制本发明，仅用于说明本发明。以下实施例中所使用的实验方法如无特殊说明，实施例中未注明具体

条件的实验方法，通常按照常规条件，下述实施例中所使用的材料、试剂等，如无特殊说明，均可从商业途径得到。

以下实施例的黄蜀葵花为黄蜀葵干燥花冠，如无特别说，为同一批次黄蜀葵花。

对各实施例制备得到的黄蜀葵花黄酮类有效部位进行 7 种成分的含量的测定。这 7 种成分是指：金丝桃苷、芦丁、异槲皮苷、棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷、杨梅素、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷、槲皮素。有效部位样品制备过程中，还对有效部位干燥前的溶液进行了各成分含量的测试，干燥前后样品含量有一定的变化。检测方法采用《一测多评法测定黄蜀葵花中 7 个成分》（《药物分析杂志》，2013 年第 12 期，2082-2087）中报道的 UPLC 法测定其中成分的含量。

所述的萃取的料液比（也即萃取剂：提取液）是指体积比。

实施例 1.黄蜀葵花黄酮类有效部位的制备

将 100g 黄蜀葵花粉碎至粗粉，用 15 倍的 60%乙醇渗漉提取，得黄蜀葵花提取液；黄蜀葵花提取液去除正丁醇，水稀释，经活性炭吸附后，用正丁醇连续逆流萃取，萃取的料液比（也即萃取剂：提取液）为 1.5:1，萃取的进样速度为 40mL/min，萃取的萃取机转速为 40Hz，萃取的萃取级数为 2 级，将萃取液在 40℃下减压回收溶剂后，经 D101 大孔树脂处理，大孔树脂的处理工艺为：大孔树脂径高比为 1:6，上样液（水溶液）浓度为 0.15g 生药/mL，上样液体积为 7BV，以 2BV/h 流速上样，用 6BV 纯水和 3BV 5%乙醇以 2BV/h 流速先后进行除杂，用 4BV 60%乙醇以 2BV/h 流速进行洗脱得到洗脱液，然后将该洗脱液在 50℃下减压回收乙醇后得到黄蜀葵花黄酮提取物，测试含量根据含量测定结果通过加入法，调整 7 种成分含量，使得其各成含量如下表所示，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位总固形物 2.23g，7 种成分合计 1769mg，占总固形物比例为 79.32%。

表 1.样品的含量测定数据

成分	金丝桃苷	芦丁	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素
含量 (mg)	326.96	6.14	252.79	480.33	101.78	421.87	179.03
各成分/异槲皮苷	1.293	0.024	1.000	1.900	0.403	1.669	0.708
各成分/hibifolin	0.68	0.01	0.53	1	0.21	0.88	0.37
各成分/总固形物 (%)	14.66	0.28	11.34	21.54	4.56	18.92	8.03

实施例 2.黄蜀葵花黄酮类有效部位的制备

实施例 2-1 将 100g 黄蜀葵花粉碎至粗粉，用 18 倍的 70%乙醇渗漉提取，得黄蜀葵花提取液；黄蜀葵花提取液去除乙醇，水稀释，用乙酸乙酯连续逆流萃取，萃取的料液比（也即萃取剂：提取液）为 2.5:1，萃取的进样速度为 80mL/min，萃取的萃取机转速为 40Hz，萃取的萃取级数为 4 级，将萃取液在 40℃下减压回收溶剂后，经 D101 大孔树脂处理，大孔树脂的处理工艺为：大孔树脂径高比为 1:5，上样液浓度为 0.15g 生药/mL，上样液体积为 6BV，以 2BV/h 流速上样，用 6BV 纯水和 3BV 5%乙醇以 2BV/h 流速进行除杂，用 4BV 60%乙醇以 1.5BV/h 流速进行洗脱得到洗脱液，然后将该洗脱液在 60℃下减压回收乙醇后得到黄蜀葵花黄酮提取物，测试含量，根据含量测定结果通过加入法，调整 7 种成分含量，使得其各成含量如下表所示，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位总固形物 2.99。槲皮素-3-O-洋槐糖苷含量为 0.28%。

表 2-1.样品的含量测定数据

成分	金丝桃苷	芦丁	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素	7 种成分合计
含量（mg）	427.66	9.57	379.17	662.80	148.54	579.18	241.21	2448.13
各成分/异槲皮苷	1.128	0.025	1.000	1.748	0.392	1.527	0.636	/
各成分/hibifolin	0.65	0.01	0.57	1	0.22	0.87	0.36	0.01
各成分/总固形物（%）	14.30	0.32	12.68	22.17	4.97	19.37	8.07	81.88

实施例 2-A.黄蜀葵花黄酮类有效部位的制备

按照上述实施例 2 方法，黄蜀葵花放大 10 倍，另行制备 2 批黄蜀葵花黄酮类有效部位，获得表 2-2.样品的含量测定数据的样品。槲皮素-3-O-洋槐糖苷含量为 0.20-0.50%。

表 2-2.样品的含量测定数据

实施例	芦丁	金丝桃苷	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素	7 种成分合计
2-A1	0.2	20.83	17.41	14.89	4.46	17.04	1.89	76.72
2-A2	0.15	18.19	13.6	17.33	4.67	16.12	3.94	73.99

其中，2-A1 含有按峰面积折算的含量为 0.24%，

各成分的比例关系如下表 2-3 所示。

表 2-3.样品各组分之间的含量比例数据

实施例	芦丁	金丝桃苷	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素
2-A1	0.01	1.20	1.00	0.86	0.26	0.98	0.11
2-A2	0.01	1.34	1.00	1.27	0.34	1.19	0.29
2-A1	0.01	1.40	1.17	1	0.30	1.14	0.13
2-A2	0.01	1.05	0.78	1	0.27	0.93	0.23

实施例 2-A3，取金丝桃苷、异槲皮苷、hibifolin、杨梅素、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷、槲皮素、槲皮素 3-O-洋槐糖苷原料，按照实施例 2-A1 的比例进行组方混合（以槲皮素 3-O-洋槐糖苷替换芦丁，比例调整为 0.02），制备得到总黄酮组合物。

实施例 2-A4，取金丝桃苷、异槲皮苷、hibifolin、杨梅素、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷、槲皮素、槲皮素 3-O-洋槐糖苷原料，按照实施例 2-A1 的比例进行组方混合（以槲皮素 3-O-洋槐糖苷替换芦丁，比例调整为 0.05），制备得到总黄酮组合物。

实施例 2-B

为制得质量符合均一性要求的黄蜀葵花有效部位，根据多批实施例 2-1 的提取物各成分含量结果，研究药材与提取物种所述成分的含量关系，将 3 批来源不同、成分差异较大的黄蜀葵花按软件计算方式进行混合，取混合后的黄蜀葵花 2000g 用 18 倍的 70%乙醇渗漉提取，得黄蜀葵花提取液，去除乙醇，水稀释，用乙酸乙酯连续逆流萃取，萃取的料液比（也即萃取剂：提取液）为 3:1，萃取的进样速度为 120mL/min，萃取的萃取机转速为 60Hz，萃取的萃取级数为 4 级，将萃取液在 50℃下减压回收溶剂后，加水稀释，离心，取上清液经 D101 大孔树脂处理，大孔树脂的处理工艺为：大孔树脂径高比为 1:6，上样液浓度为 0.15g 生药/mL，上样液体积为 7BV，以 2BV/h 流速上样，用 6BV 纯水和 3BV5%乙醇以 2BV/h 流速进行除杂，用 4BV 60%乙醇以 2BV/h 流速进行洗脱得到洗脱液，浓缩，在 60℃下减压干燥，即得总固形物，含芦丁 0.22%，金丝桃苷 20.58%，异槲皮苷 17.81，hibifolin16.07%，杨梅素 5.15%，槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 17.37%，槲皮素 1.77%，含槲皮素-3-O-洋槐糖苷峰面积折算为 0.43%。各组分之间的质量比例如下表 2-4 所示：

表 2-4 .样品各组分之间的含量比例数据

芦丁	金丝桃苷	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素	槲皮素 3-O-洋槐糖苷
----	------	------	-----------	-----	---------------	-----	--------------

0.01	1.16	1.00	0.90	0.28	0.98	0.09	0.02
0.01	1.28	1.11	1.00	0.31	1.08	0.10	0.03

实施例 3 黄蜀葵花黄酮类有效部位的制备

实施例 3.1 将 100g 黄蜀葵花粉碎至粗粉，用 18 倍的 60%乙醇渗漉提取，得黄蜀葵花提取液；黄蜀葵花提取液去除乙醇，水稀释，用乙酸乙酯连续逆流萃取，萃取的料液比（也即萃取剂：提取液）为 3:1，萃取的进样速度为 100mL/min，萃取的萃取机转速为 40Hz，萃取的萃取级数为 5 级，将萃取液在 40℃下减压回收溶剂后，经 D101 大孔树脂处理，大孔树脂的处理工艺为：大孔树脂径高比为 1:8，上样液浓度为 0.15g 生药/mL，上样液体积为 8BV，以 2BV/h 流速上样，用 6BV 纯水和 3BV 5%乙醇以 2BV/h 流速进行除杂，用 4BV 60%乙醇以 3BV/h 流速进行洗脱得到洗脱液，然后将该洗脱液在 60℃下减压回收乙醇后得到黄蜀葵花黄酮提取物，测试含量根据含量测定结果通过加入法，调整 7 种成分含量，使得其各成含量如下表所示，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位总固形物 3.18g。槲皮素-3-O-洋槐糖苷含量 0.20-0.50%。

表 3.样品的含量测定数据

成分	金丝桃苷	芦丁	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素	7 种成分合计
含量（mg）	434.84	10.18	399.27	699.92	147.98	605.99	246.54	2544.72
各成分/异槲皮苷	1.089	0.025	1.000	1.753	0.371	1.518	0.617	/
各成分/hibifolin	0.62	0.01	0.57	1	0.21	0.87	0.35	/
各成分/总固形物（%）	13.67	0.32	12.56	22.01	4.65	19.06	7.75	80.02

3.2 按照实施例 3.1 的制备方法，黄蜀葵花药材 500g 进行重复实验，得到 2 批含量数据如下表 4 所示。槲皮素-3-O-洋槐糖苷含量 0.30-0.80%。其中 A 代表“各成分/总固形物（%）”，B 代表“各成分/异槲皮苷”。

表 4

批次		金丝桃 苷	芦丁	异槲皮 苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素 -3'-o-葡 萄糖苷	槲皮素	7 种成 分合计
3.2-1	A	15.39	0.38	13.52	17.58	3.38	14.41	4.65	69.30
	B	1.14	0.03	1.00	1.30	0.25	1.07	0.34	/
3.2-2	A	14.78	0.55	15.35	13.12	3.27	13.46	5.04	65.57
	B	0.96	0.04	1.00	0.85	0.21	0.88	0.33	/

实施例 4 黄蜀葵花黄酮类有效部位的制备

实施例 4-1 将 100g 黄蜀葵花，用 18 倍的 70%乙醇渗漉提取，得黄蜀葵花提取液；黄蜀葵花提取液去除乙醇，水稀释，用正丁醇连续逆流萃取，萃取的料液比（也即萃取剂：提取液）为 3:1，萃取的进样速度为 120mL/min，萃取的萃取机转速为 60Hz，萃取的萃取级数为 5 级，将萃取液在 50℃下减压回收溶剂后，经 D101 大孔树脂处理，大孔树脂的处理工艺为：大孔树脂径高比为 1:6，上样液浓度为 0.15g 生药/mL，上样液体积为 7BV，以 2BV/h 流速上样，用 6BV 纯水和 3BV5%乙醇以 2BV/h 流速进行除杂，用 4BV 60%乙醇以 2BV/h 流速进行洗脱得到洗脱液，然后将该洗脱液在 60℃下减压回收乙醇后得到黄蜀葵花提取物，测试含量，根据含量测定结果通过加入法，调整 7 种成分含量，使得其各成含量如下表所示，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位总固形物 2.05g。

表 5.样品的含量测定数据

成分	金丝桃 苷	芦丁	异槲皮 苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素 -3'-o-葡 萄糖苷	槲皮素	7 种成分 合计
含量（mg）	286.21	9.36	243.67	446.73	99.84	367.12	149.38	1602.31
各成分/异 槲皮苷	1.175	0.038	1.000	1.833	0.410	1.507	0.613	/
各成分 /hibifolin	0.64	0.02	0.55	1	0.22	0.82	0.33	
各成分/总 固形物（%）	13.96	0.46	11.89	21.79	4.87	17.91	7.29	78.16

实施例 4-2

将黄蜀葵花，用 18 倍的 70%乙醇渗漉提取，提取液去除乙醇至 0.5-1.0g 生药/ml，加入量 ZTC1+1-II 澄清剂分别为 4%B 组分和 2%A 组分,水浴温度 60℃,水浴保温时间 60 min，离心，滤过，稀释，经聚酰胺树脂处理，树脂的处理工艺为：树脂径高比为 1:7，上样液浓度为 0.15-0.5g 生药/mL，上样液体积为 8BV，用 5BV 纯水和 5BV 80%乙醇洗脱得到洗脱液，浓缩，在 60℃下减压干燥，测试含量，根据含量测定结果通过加入法，调整 7 种成分

含量，使得其各成含量如下表所示，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位总固形物即得，含槲皮素-3-O-洋槐糖苷含量为 0.39%。

成分	芦丁	金丝桃苷	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素	总黄酮
各成分/总固形物 (%)	0.31	13.64	13.27	17.12	3.86	15.26	6.95	70.42
各成分/异槲皮苷	0.02	1.03	1	1.29	0.29	1.15	0.52	0.02
各成分/hibifolin	0.02	0.80	0.78	1	0.23	0.89	0.41	0.02

实施例 5.黄蜀葵花黄酮类有效部位的制备

实施例 5-1 将 100g 黄蜀葵花，用 15 倍的 70%乙醇渗漉提取，得黄蜀葵花提取液；黄蜀葵花提取液去除乙醇，水稀释，用正丁醇连续逆流萃取，萃取的料液比（也即萃取剂：提取液）为 2.5:1，萃取的进样速度为 80mL/min，萃取的萃取机转速为 50Hz，萃取的萃取级数为 4 级，将萃取液在 50℃下减压回收溶剂后，经 D101 大孔树脂处理，大孔树脂的处理工艺为：大孔树脂径高比为 1:6，上样液浓度为 0.2g 生药/mL，上样液体积为 6BV，以 2BV/h 流速上样，用 1BV 纯水和 4BV5%乙醇以 2BV/h 流速进行除杂，用 3BV 60%乙醇以 2BV/h 流速进行洗脱得到洗脱液，将洗脱液在 60℃下减压回收乙醇后得到黄蜀葵花提取物，测试含量，根据含量测定结果通过加入法，调整 7 种成分含量，使得其各成含量如下表所示，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位总固形物 2.86g。

实施例 5-2

将黄蜀葵花，用 15 倍的 70%乙醇回流提取，提取液去除乙醇至 0.5-1.0g 生药/ml，加入 10%盐酸溶液调节 pH 值为 2.0-3.0，冷藏，滤过，洗涤，取沉淀，加水溶解，用乙酸乙酯连续逆流萃取，萃取的料液比（也即萃取剂：提取液）为 3:1，萃取的萃取级数为 4 级，将萃取液在 50℃下减压回收溶剂后，加水稀释，经聚酰胺树脂处理，树脂的处理工艺为：树脂径高比为 1:6，上样液浓度为 0.15-0.5g 生药/mL，上样液体积为 6BV，用 4BV 纯水和 4BV 70%乙醇洗脱得到洗脱液，浓缩，在 60℃下减压干燥，即得。槲皮素-3-O-洋槐糖苷含量为 0.47%。

成分	芦丁	金丝桃苷	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素	总黄酮
各成分/	0.2	20.29	16.44	13.07	5.2	18.18	2.91	76.28

总固形物 (%)								
各成分/异槲皮苷	0.01	1.23	1	0.80	0.32	1.11	0.18	0.01
各成分/hibifolin	0.02	1.55	1.26	1	0.40	1.39	0.22	0.02

实施例 6.黄蜀葵花黄酮类有效部位的制备

将 100g 黄蜀葵花，用 16 倍的 60%乙醇渗漉提取，得黄蜀葵花提取液；黄蜀葵花提取液去除乙醇，水稀释，用乙酸乙酯连续逆流萃取，萃取的料液比（也即萃取剂：提取液）为 2:1，萃取的进样速度为 100mL/min，萃取的萃取机转速为 40Hz，萃取的萃取级数为 4 级，将萃取液在 50℃下减压回收溶剂后，经 D101 大孔树脂处理，大孔树脂的处理工艺为：大孔树脂径高比为 1:6，上样液浓度为 0.3g 生药/mL，上样液体积为 3BV，以 2BV/h 流速上样，用 3BV 纯水和 3BV 5%乙醇以 2BV/h 流速进行除杂，用 4BV 70%乙醇以 2BV/h 流速进行洗脱得到洗脱液，测试含量并通过加入 7 种具体成分，调整 7 种成分含量，使得其各成含量如下表所示，然后将该洗脱液在 60℃下减压回收乙醇后得到黄蜀葵花提取物，测试含量，根据含量测定结果通过加入法，调整 7 种成分含量，加入量不超过总重的 10%，使得其各成含量如下表所示，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位总固形物 3.16g。

表 6.样品的含量测定数据

成分	金丝桃苷	芦丁	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素	7 种成分合计
含量 (mg)	396.27	8.32	203.99	651.22	116.93	423.88	153.92	1954.53
各成分/异槲皮苷	1.943	0.041	1.000	3.192	0.573	2.078	0.755	/
各成分/hibifolin	0.61	0.01	0.31	1	0.18	0.65	0.24	/
各成分/总固形物 (%)	12.54	0.26	6.46	20.61	3.70	13.41	4.87	61.85

实施例 7.黄蜀葵花黄酮类有效部位的制备（对比例）

实施例 7-1 将 500g 黄蜀葵花粉碎至粗粉，用 20 倍的 70%乙醇渗漉提取，得黄蜀葵花提取液；减压回收溶剂后，经 D101 大孔树脂处理，大孔树脂的处理工艺为：大孔树脂径高比为 1:4，上样液浓度为 0.15g 生药/mL，上样液体积为 6BV，以 2BV/h 流速上样，用 7BV 纯水和 4BV5%乙醇以 2BV/h 流速进行除杂，用 4BV 60%乙醇以 1.5BV/h 流速进行洗脱得

到洗脱液，将洗脱液在 60℃下减压回收乙醇后得到黄蜀葵花总固形物 16.12g，其各成分含量如下表所示。

表 7.样品的含量测定数据

成分	金丝桃苷	芦丁	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素	7 种成分合计
含量（mg）	2908	58	2421	2670	310	2522	95	16120
各成分/异槲皮苷	1.20	0.02	1.00	1.10	0.13	1.04	0.04	/
各成分/总固形物（%）	17.60	0.35	14.65	16.16	1.88	15.27	0.58	66.49

实施例 7-2

将 100g 黄蜀葵花粉碎至粗粉，用 18 倍的 70%乙醇渗漉提取，得黄蜀葵花提取液；减压回收溶剂后，经 D101 大孔树脂处理，大孔树脂的处理工艺为：大孔树脂径高比为 1:5，上样液浓度为 0.15g 生药/mL，上样液体积为 6BV，以 2BV/h 流速上样，用 6BV 纯水和 3BV5%乙醇以 2BV/h 流速进行除杂，用 4BV 60%乙醇以 1.5BV/h 流速进行洗脱得到洗脱液，将洗脱液在 60℃下减压回收乙醇后得到黄蜀葵花总固形物 3.56g。

表 7.样品的含量测定数据

成分	金丝桃苷	芦丁	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素	7 种成分合计
含量（mg）	582.48	13.22	454.17	495.16	73.96	437.40	33.12	2089.51
各成分/异槲皮苷	1.283	0.029	1.000	1.090	0.163	0.963	0.073	/
各成分/总固形物（%）	16.36	0.37	12.76	13.91	2.08	12.29	0.93	58.69

实施例 8.黄蜀葵花黄酮类有效部位的制备（对比例）

将 100g 黄蜀葵花粉碎至粗粉，用 18 倍的 70%乙醇渗漉提取，得黄蜀葵花提取液；黄蜀葵花提取液去除乙醇，水稀释，用乙酸乙酯连续逆流萃取，萃取的料液比（也即萃取剂：提取液）为 2.5:1，萃取的进样速度为 80mL/min，萃取的萃取机转速为 40Hz，萃取的萃取级数为 4 级，将萃取液在 40℃下减压回收溶剂后，经 D101 大孔树脂处理，大孔树脂的处理工艺为：大孔树脂径高比为 1:5，上样液浓度为 0.15g 生药/ml，上样液体积为 6BV，

以 2BV/h 流速上样，用 6BV 纯水和 3BV5%乙醇以 2BV/h 流速进行除杂，用 4BV 60%乙醇以 1.5BV/h 流速进行洗脱得到洗脱液，测试含量，然后在洗脱液中加入芦丁，金丝桃苷，使得其各成含量如下表所示，然后在 60℃下减压回收乙醇后得到黄蜀葵花总固形物 4.28g。

表 8.样品的含量测定数据

成分	金丝桃苷	芦丁	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素	7 种成分合计
含量（mg）	1742.42	66.53	382.26	668.04	144.57	583.08	243.28	3830.18
各成分/异槲皮苷	4.558	0.173	1.000	1.748	0.216	1.525	0.636	/
各成分/总固形物（%）	40.71	1.55	8.93	15.61	3.38	13.62	5.68	89.49

实施例 9.

9.1.黄蜀葵花黄酮类有效部位的制备

将 25kg 黄蜀葵花粉碎至粗粉，用 18 倍的 70%乙醇渗漉提取，得黄蜀葵花提取液；黄蜀葵花提取液去除乙醇，水稀释，用乙酸乙酯连续逆流萃取，萃取的料液比（也即萃取剂：提取液）为 2.5:1，萃取的萃取级数为 4 级，将萃取液在 40℃下减压回收溶剂后，经 D101 大孔树脂处理，大孔树脂的处理工艺为：大孔树脂径高比为 1:5，上样液浓度为 0.15g 生药/mL，上样液体积为 3BV，以 1.5BV/h 流速上样，用 6BV 纯水和 3BV 10%乙醇以 2BV/h 流速进行除杂，用 4BV60%乙醇以 1.5BV/h 流速进行洗脱得到洗脱液，将该洗脱液在 60℃下减压回收乙醇后得到黄蜀葵花总固形物通过加入 7 种具体成分，调整 7 种成分（加入成分含量不超过总重的 20%），使得其各成含量如下表所示，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位总固形物。槲皮素-3-O-洋槐糖苷含量 0.20-0.50%。

表 9-1.样品的含量测定数据

成分	金丝桃苷	芦丁	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素	7 种成分合计
各成分/总固形物（%）	13.80	0.14	13.63	13.84	4.33	15.63	7.52	69.00
各成分/异槲皮苷	1.00	0.011	1.00	1.00	0.333	1.167	0.556	

9.2.黄蜀葵花黄酮类有效部位的制备

参考实施例 2-B，将 30kg 黄蜀葵花混合物粉碎至粗粉，用 18 倍的 70%乙醇渗漉提取，得黄蜀葵花提取液；黄蜀葵花提取液去除乙醇，水稀释，用乙酸乙酯连续逆流萃取，萃取的料液比（也即萃取剂：提取液）为 2.5:1，萃取的进样速度为 80mL/min，萃取的萃取机转速为 40Hz，萃取的萃取级数为 4 级，将萃取液在 40℃下减压回收溶剂后，经 D101 大孔树脂处理，大孔树脂的处理工艺为：大孔树脂径高比为 1:5，上样液浓度为 0.15g 生药/mL，上样液体积为 5BV，以 1.5BV/h 流速上样，用 3BV 纯水和 4BV5%乙醇以 2BV/h 流速进行除杂，用 5BV 60%乙醇以 1.5BV/h 流速进行洗脱得到洗脱液，将-洗脱液在 65℃下减压回收乙醇后得到黄蜀葵花总固形物，真空干燥，粉碎，检测 7 种成分黄酮含量（%），结果如下，其中槲皮素-3-O-洋槐糖苷含量 0.20-0.50%。

表 10.样品的含量测定数据

成分含量	金丝桃苷	芦丁	异槲皮苷	hibifolin	杨梅素	槲皮素-3'-o-葡萄糖苷	槲皮素	7 种成分合计
各成分/总固形物（%）	19.80	0.15	16.83	15.06	4.45	17.05	3.70	77.16
各成分/异槲皮苷	1.178	0.009	1	0.911	0.267	1.022	0.222	

实施例 11.黄蜀葵花黄酮类有效部位的滴眼液的制备

制备过程：按实施例 1-7 任一种方法制备得到的有效部位，加注射用水搅拌溶解，加至 100L，并调节 pH 至 7，过滤、灌装，灭菌，即得滴眼液。所用 pH 调节剂为氢氧化钠或/和盐酸。

实施例 12. 糖肾模型药理实验

实施例 12-1

动物模型：链脲佐菌素（STZ）+高脂饲料糖肾模型，C57BL /6 小鼠，20±10g,SPF 级，雄性。

给药方式：灌胃给药

实验造模：实验小鼠适应性饲养 3 天后，喂养高脂高糖饲料（实验室自制，配方：猪油：蔗糖：蛋黄：基础饲料=18：20：3：59），连续 8 周，然后开始按 100mg/kg 剂量腹腔注射 STZ 柠檬酸钠溶液，连续 7 天，第 8 天尾静脉检测小鼠血糖水平，以血糖大于 16.7mmol/L

为糖尿病模型成模标准。以血糖大于 13.8mmol/L，出现尿蛋白、肾功能异常，说明建模成功。

实验分组：正常组，模型组，阳性药组（达格列净片，45.5mg/kg），实施例 2-1 方法制备样品组（62.4mg/kg）和实施例 6 方法制备样品组（62.4mg/kg）、实施例 8 方法制备样品组（62.4mg/kg），总共 6 组，每组 15 只，给药 4 周后检测尿蛋白及尿肌酐及计算每日摄食量及小鼠状态。检测结果如下表 12-1 所示。

表 12-1

组别	尿蛋白/mg	尿蛋白/尿肌酐	腹泻/只数	腹胀/只数
正常组	19.37±13.28	0.24±0.08	0	0
模型组	58.36±36.31 [*]	2.82±1.12 [*]	0	0
阳性药组	17.51±12.34 [#]	1.04±1.09 [#]	0	0
实施例 8 样品组	39.62±18.67	1.81±0.37 [#]	3	2
实施例 2-1 样品组	20.15±15.67 [#]	1.04±2.21 [#]	1	0
实施例 6 样品组	29.74±17.78	1.11±0.98 [#]	4	3

注：* 与正常对照组比较，P<0.05；#与模型对照组比较，P<0.05；& 与实施例 2-1 组比较，P<0.05。

实施例各组对尿蛋白均有降低作用，其中实施例 2-1 样品组可显著降低尿蛋白和尿蛋白/尿肌酐（ACR）。小鼠状态观察结果显示，实施例 2 样品组腹泻、腹胀小鼠明显少于其他各组。

实施例 12-2

动物模型：db/db 小鼠，16 周龄， C57BL /6 小鼠，16 周龄。

给药方式：灌胃给药

实验造模：db/db 小鼠饲养 17 周后，检测尿蛋白，出现尿蛋白、肾功能异常，则模型成功，用于后期实验。

实验分组：C57BL /6 小鼠分为正常组，将 db/db 小鼠分为模型组，阳性药组（达格列净片，45.5mg/kg），实施例 3-1 方法制备样品组（62.4mg/kg）和实施例 9.1 方法制备样品组（62.4mg/kg）、实施例 2-A3 方法制备样品组（62.4mg/kg），总共 6 组，每组 15 只，给药 4 周后检测尿蛋白及尿肌酐及每日摄食量，并观察小鼠状态。检测结果如下表 12-2 所示。

表 12-2

组别	尿蛋白/mg	尿蛋白/尿肌酐	腹泻/只数	腹胀/只数
----	--------	---------	-------	-------

正常组	17.21±10.07	0.29±0.16	0	0
模型组	61.97±32.17*	2.68±1.03*	0	0
阳性药组	15.09±10.27 [#]	1.17±1.26 [#]	0	0
实施例 3-1 样品组	17.28±14.54	1.29±1.21 [#]	1	0
实施例 9-1 样品组	16.91±13.32 [#]	1.17±1.91 [#]	2	0
实施例 2-A3 样品组	19.38±14.67 [#]	1.31±1.28 [#]	1	1
实施例 7-1 样品组	36.42±14.23	1.45±1.29 [#]	5	3

注: * 与正常对照组比较, P<0.05; #与模型对照组比较, P<0.05; & 与实施例 7-1 组比较, P<0.05。

实施例各组对尿蛋白均有降低作用, 各样品组可降低尿蛋白和尿蛋白/尿肌酐 (ACR)。小鼠状态观察结果显示, 实施例 3-1 和实施例 9-1 样品组腹泻、腹胀小鼠明显少于其他各组。

实施例 13. 黄酮对眼部血流量和脉络膜新生血管的作用

实验动物: 大鼠, 体质量 150-180g, SPF 级, 雌雄各半。

给药方式: 灌胃给药

实验造模: 选择健康雄性 Brown-Norway 大鼠, 氯胺酮肌肉注射 (50mg/kg) 麻醉动物, 用 0.5% 托吡卡胺和新福林混合散瞳剂散瞳, 采用氩黄激光 (美国科以人公司) (波长 568nm, 参数: 光斑直径 100μm, 曝光时间 0.1s, 功率 150-200mW), 在 120D 专用前置镜下, 距视盘 2-4 盘径, 围绕视盘在视网膜大血管间光凝 8 个点, 看到 Bruch 膜被击破后产生小气泡为合格光凝点, 有视网膜、脉络膜或玻璃体出血者剔除。

实验分组:

药物分组及给药剂量: 正常组、模型组, 阳性对照药组 (维替搏芬 1.35mg/kg)、实施例 2-1 样品组 (69.9mg/kg), 实施例 3.1 样品组 (87.36mg/kg), 实施例 7 样品组 (87.36mg/kg)、实施例 9.1 样品组 (87.36mg/kg), 实施例 9.2 样品组 (87.36mg/kg, 按照实施例 9.2 制备得到的固形物) 每组 15 只, 给药 4 周后检测眼部脉络膜血流抑制率及脉络膜血管新生面积。检测结果如下表 13 所示。

表 13

组别	脉络膜血流抑制率	脉络膜血管新生面积/μm ²
正常组	0	0
模型组	39.78±10.45*	34.67±1.78*
阳性药对照组	87.98±11.23 [#]	19.80±1.23 [#]

实施例 2-1 样品组	80.67±13.78 [#]	23.24±1.33 [#]
实施例 3 样品组	83.76±14.68 [#]	22.89±1.34 [#]
实施例 7-2 样品组	61.98±16.21 [#]	28.78±1.45 [#]
实施例 9.1 样品组	84.19±15.92 [#]	24.57±1.39 [#]
实施例 9.2 样品组	85.27±11.34 [#]	23.79±1.41 [#]

注: *与正常对照组比较, P<0.01; #与模型对照组比较, P<0.05

结论:

各实施例样品对脉络膜血流抑制率及脉络膜血管新生面积均有抑制作用, 实施例 2 样品组、实施例 3 样品组、实施例 9.1 样品、实施例 9.2 样品能够显著降低脉络膜血管新生。

实施例 14.黄酮对造影剂肾损伤的作用

实验动物: SD 大鼠, 体质量 200-250g, SPF 级, 雌雄各半。

给药方式: 灌胃给药

实验造模: 选择健康雄性 SD 大鼠, 首先, 肌内注射给予呋塞米 (10ml/kg), 之后每隔 15 分钟尾静脉注射前列腺素合成抑制剂 (吲哚美辛, 10mg/kg, 溶于二甲基亚砜, 1.25% NaHCO_3 溶液稀释) 及一氧化氮合酶抑制剂 (N-硝基-L-精氨酸甲酯基, L-NAME, 10 mg/kg, 溶于 0.9% NaCl 溶液) 和 76%泛影葡胺 (10ml/kg)。

建模成功标准 根据 2012 年 KDIGOAKI 临床指南推荐的急性肾损伤诊断标准 (符合以下情况之一者即可被诊断): ① 48 小时内血清肌酐升高超过 26.5 $\mu\text{mol/L}$ (0.3mg/dl); ②血清肌酐升高超过基线 50%—确认或推测 7 天内发生; ③ 尿量减少<0.5ml/ (kg*h), 且持续 6 小时以上。其中, 在动物模型中常使用血清肌酐升高超过基线 50%作为急性肾损伤的诊断标准, 即建模成功标准。

药物分组及给药剂量: 正常组、模型组, 阳性对照药组 (厄贝沙坦 50mg/kg/d)、实施例 2-1 样品组 (69.9mg/kg), 实施例 3.1 样品组 (87.36mg/kg), 实施例 7 样品组 (87.36mg/kg)、实施例 9.1 样品组 (87.36mg/kg), 实施例 9.2 样品组 (87.36mg/kg, 按照实施例 9.2 制备得到的固形物) 每组 15 只, 给药 4 周后检测眼部脉络膜血流抑制率及脉络膜血管新生面积。检测结果如下表 14 所示。

表 14

组别	血清肌酐	血清尿素氮
正常组	10.12±3.89	2.48±0.89

模型组	35.21±4.32 [*]	9.89±0.56 [*]
阳性药对照组	16.67±1.23 [#]	3.01±0.98 [#]
实施例 2-A1 样品组	15.56±4.39 [#]	2.98±0.34 [#]
实施例 3.1 样品组	17.67±2.78 [#]	3.12±0.67 [#]
实施例 4-2 样品组	18.80±4.67 [#]	4.02±0.91 [#]
实施例 8 样品组	25.23±9.89 [#]	4.21±1.21 [#]
实施例 6 样品组	27.43±8.79 [#]	5.23±0.78 [#]

注: *与正常组比较, P<0.01; #与模型组比较, P<0.05

结论:

模型组造影剂肾损伤大鼠血清肌酐、 血清尿素氮显著高于各给药组; 实施例 9.1 样品组、实施例 2-A1 样品组、实施例 3.1 样品、实施例 8 样品和实施例 6 样品均对血清肌酐、血清尿素氮均不同程度降低。

实施例 15.黄酮对红斑狼疮肾炎的作用

选择 MRL/lpr 雄性小鼠(红斑狼疮肾炎小鼠)26 只,观察 1 组,体质量为 18 ~ 22 g, 13 周龄,购于南京君科生物工程有限公司,取雄性 C57BL /6 小鼠 24 只作为正常组,体质量 18 ~ 22 g, 13 周龄,购于武汉华联科生物技术有限公司。

药物分组及给药剂量: 正常组、MRL/lpr 小鼠模型组, 阳性对照药组(地塞米松 1mg/kg)、实施例 2-B 样品组(69.9mg/kg), 实施例 3.1 样品组(87.36mg/kg), 实施例 7 样品组(87.36mg/kg)、实施例 9.1 样品组(87.36mg/kg), 实施例 8 样品组(87.36mg/kg, 按照实施例 9.2 制备得到的固形物) 每组 15 只, 给药 4 周。

实验指标:

给药结束后, 接取 24 小时尿液, 用于检测尿蛋白, 尿液接取后, 所有小鼠摘眼球取血, 离心获得血清, 用于抗核抗体检测, 同时, 取出肾脏, 速置于液氮中速冻, 转移到负八十冰箱保存, 用于肾脏免疫检测。检测结果如下表 15 所示。

表 15

组别	尿蛋白	抗核抗体滴度对数	肾脏 IgG 水平	肾脏 C3 水平
正常组	13.89±3.23	0.32±0.45	0.78±0.78	0.98±0.22
模型组	37.23±3.89 [*]	1.71±0.21 [*]	2.21±0.24 [*]	2.20±0.34 [*]

阳性药对照组	11.67±3.45 [#]	0.81±0.11 [#]	1.32±0.67 [#]	1.21±0.67 [#]
实施例 2-B 样品组	18.51±2.34 [#]	0.91±0.23 [#]	1.28±0.56 [#]	1.35±0.44 [#]
实施例 3.1 样品组	16.56±2.45 [#]	1.12±0.34 [#]	1.35±0.67 [#]	1.45±0.23 [#]
实施例 5-2 样品组	13.78±4.21 [#]	0.69±0.67 [#]	1.21±0.32 [#]	1.13±0.88 [#]
实施例 8 样品组	21.45±3.56 [#]	1.19±0.98	1.89±0.65 [#]	1.67±0.12 [#]
实施例 7 样品组	22.89±4.53 [#]	1.20±0.12	1.76±0.56 [#]	1.78±0.35 [#]

注: *与正常组比较, P<0.01; #与模型组比较, P<0.05

结论:

模型组红斑狼疮肾炎小鼠尿蛋白、 血清抗核抗体水平、 肾组织内 IgG 和 C3 沉积量均明显高于各给药组; 而实施例 9.1 样品组、实施例 2-B 样品组、实施例 3.1 样品、实施例 8 样品和实施例 7 样品均对尿蛋白、 血清抗核抗体水平、 肾组织内 IgG 和 C3 沉积能够起到改善作用, 且实施例 2-B 样品、实施例 3.1 样品、实施例 5-2 样品效果较优。

实施例 16. 黄酮毒理作用

实验动物: 大鼠, 体质量 150-180g, SPF 级, 雌雄各半。

给药方式: 灌胃给药

药物分组及给药剂量: 正常组、黄葵胶囊组(提取物 8g/kg), 实施例 2-A1 样品组(5g/kg), 实施例 9.1 样品组 (8g/kg), 每组 30 只, 每天 1 次, 连续 12 周, 给药剂量按提取物计算。

实验结果:

给药结束后, 较正常组相比, 黄葵胶囊组肾脏重量、脏体和脏脑系数升高, 病理显示, 黄葵胶囊组有中度肾小管肥大, 而实施例 9.2 样品组和实施例 2-A1 组, 病理检测未出现肾小管肥大, 检测结果如下表 16, 图 1, 所示。

表 16

组别	肾脏重量	脏器系数	
		肝脏	脾脏
正常组	3.390±0.470	0.158±0.013	2.477±0.193
实施例 9.2 样品组	3.289±0.321	0.159±0.032	2.153±0.156
黄葵胶囊组	3.931±0.433 [*]	0.234±0.052 [*]	2.748±0.190 [*]
实施例 2-A1 样品组	3.432±0.345	0.187±0.124	2.453±0.134

与正常组相比, *P<0.05

实施例 17 总黄酮有效部位对特发性肺纤维化的作用

实验动物：昆明种小鼠 60 只，雌雄各半，体重 18-22 克，清洁级。

动物分组：随机分为 6 组，即正常组、模型组、对照药组(罗格列酮 5mg/kg)、实施例 2-A3 方法制备样品组(70mg/kg)、实施例 9.2 方法制备样品组(70mg/kg)、黄葵胶囊样品组(以提取物计 180mg/kg)，每组小鼠 10 只。

实验造模：实验小鼠适应性饲养 3 天后，用 4%的水合氯醛(0.01ml/g)腹腔注射麻醉。取仰卧固定位，常规消毒，行颈正中切口，钝性分离暴露气管，模型组，对照药组、治疗组于气管软骨环间隙穿刺缓慢注入博莱霉素(5mg/kg)，正常对照组注入等体积生理盐水，注药后立即将小鼠直立旋转 3-5min，使药液均匀分布于两侧肺内，然后缝合皮肤，并在缝合处消毒，待清醒后送清洁级观察室饲养。

给药方式：造模第二天开始给药，给药组按上述剂量给药，每天一次，正常组和模型组按同样的方法给予同等体积的蒸馏水 10ml/kg，连续给药 28 天。

肺组织病理切片染色：给药结束后，取右肺，按常规病理学方法进行固定、包埋、切片、HE 染色。将肺泡炎和肺纤维化的程度分为四级。

实验结果如下表 17 所示：

表 17

组别	肺泡炎程度	纤维化程度
正常组	0.43±0.58	0.29±0.38
模型组	1.69±0.66 [*]	1.87±0.69 [*]
对照药组	1.03±0.49 [#]	1.15±0.81 [#]
实施例 2-A3 样品组	1.23±0.55 [#]	1.20±0.67 [#]
实施例 9.2 样品组	1.19±0.68 [#]	1.17±0.90 [#]
黄葵胶囊组	1.48±0.62 [#]	1.69±0.63 [#]

注: *与正常组比较, P<0.01; #与模型组比较, P<0.05

实验结果表明，模型组小鼠肺组织肺泡炎和肺纤维化程度显著加重，呈典型的肺纤维化实质病变。给药 28 天，各剂量组小鼠肺系数明显降低，肺组织肺泡炎及肺纤维化程度明显减轻。总黄酮有效部位可明显降低肺纤维化小鼠的肺泡炎和肺纤维化程度，对肺纤维化小鼠的肺部具有保护作用，可以减缓由纤维化对肺部组织造成的损伤。

实施例 18 SGLT2 作用机制研究

Sodium-glucose cotransporter2 (SLC5A2, 也称 SGLT2) 是一个编码基因, 该基因编码钠-葡萄糖共转运体, 且可以重吸收肾小球滤过的大约 90% 以上的葡萄糖。SLC5A2 只在肾脏近端小管上皮细胞膜内刷状缘表达, 被认为是近端小管的标志物。主要功能为回收滤过的钠和葡萄糖。在糖尿病及糖尿病肾病患者肾脏组织中, 抑制 SLC5A2 蛋白的表达能够起到排钠、排水降糖的作用, 从而能够保护糖尿病和糖尿病患者肾脏组织。

动物模型: db/db 小鼠, 18 周龄

给药方式: 灌胃给药

实验分组: db/db 小鼠 UACR>200mg/g 时分为 3 组, 糖尿病肾病组 (DKD)、黄葵胶囊组 (DKD+HK, 0.84g/kg/d) 和总黄酮组 (DKD+HT, 实施例 2-A2 样品, 0.0755g/kg/d), 黄葵胶囊组和总黄酮组给药四周 (28d)。Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 方法测 db/db 小鼠尿液中微量白蛋白 (UACR), Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) 方法检测 SLC5A2mRNA 表达水平, ImmunoHistoChemistry (IHC) 的方法检测 SLC5A2 蛋白表达水平。

实验结果:

与 DKD 组相比, HK 组 (黄葵胶囊组)、HT 组 (总黄酮组) 分组前体重 DKD (N=5), HK (N=5), HT (N=6)、给药第一周体重和第四周体重 DKD (N=5), HK (N=5), HT (N=6) 无显著性差异。给药第一周血糖和第四周血糖 DKD (N=5), HK (N=5), HT (N=6) 无显著性差异。给药第一周 UACR 值 DKD (N=5), HK (N=5), HT (N=6), 无显著性差异。给药第四周 HT 组与 DKD 相比, *P<0.05; UACR 值明显降低, 有显著性差异。肾脏均值 DKD (N=5), HK (N=5), HT (N=6); 无显著性差异。肾脏指数 DKD (N=5), HK (N=5), HT (N=6); *P<0.05, 肾脏指数明显增加, 有显著性差异。如图 2 所示, DKD 组部分肾小球呈分叶状, 基底膜明显增厚, 肾小球毛细血管受压明显。系膜区系膜细胞增生及系膜基质明显扩增; HK 组肾小球基底膜增厚明显改善, 肾小球毛细血管完好, 系膜细胞和系膜基质增生明显改善; HT 组肾小球基底膜明显变薄, 肾小球无增生且肾小球毛细血管间质无增生, 系膜细胞和系膜基质增生无扩增。如图 3 所示, IHC-P 量化结果表明与 DKD 组 (N=5) 相比, 黄葵 HK 组 (N=5)、HT 组 (N=6) 相比, SLC5A2 蛋白表达水平明显降低。RT-PCR 结果验证免疫组化结果表明, 与 DKD 组 (N=5) 相比, 黄葵 HK 组 (N=5)、HT 组 (N=6) 相比, SLC5A2mRNA 表达水平明显降低。与 DKD 组 (N=5) 相比, 黄葵 HK 组 (N=5)、HT 组 (N=6) 相比, SLC5A2 IHC-P 量化表达量与肾小球数量的比值明显降低, 与 IHC-P 量化结果相一致。

因此, 黄葵胶囊和总黄酮能够有效降低 db/db 小鼠的微量白蛋白尿。黄葵胶囊和总黄

酮能够抑制近曲小管细胞膜上 SLC5A2 蛋白的表达，能够降低 DKD 小鼠肾脏 SLC5A2 蛋白的表达，能够有效抑制 SLC5A2 蛋白的活性，从而有效减少 DKD 小鼠肾脏对葡萄糖的重吸收。

以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式，其描述较为具体和详细，但并不能因此而理解为对本发明专利范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本发明的保护范围。因此，本发明的保护范围应以所附权利要求为准。

权 利 要 求 书

1.一种黄蜀葵花黄酮类有效部位，其特征在于包括如下质量比的黄酮类成分：

棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：金丝桃苷：异槲皮苷：杨梅素：槲皮素-3'-O-葡萄糖苷的质量比为：10: 3.0~20: 4.0~18: 1.9~6.0: 6.0~20。

2.权利要求1所述的有效部位，其特征在于棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：金丝桃苷：异槲皮苷：杨梅素：槲皮素-3'-O-葡萄糖苷的质量比为：10: 4.0~17: 4.50~16: 1.9~5.5: 7.0~16；优选为：10: 6.0~15: 5.0~13: 2.0~5.0: 8.0~14；进一步地，含有槲皮素，其中棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：槲皮素为10:1.0~10.0，优选为10:1.0~6.0，优选为10:1.5~5.0；更进一步地，含有芦丁，其中棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：芦丁为10:0.05~0.6，优选为10:0.1~0.4，进一步优选为10:0.1~0.3；再进一步，含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷，其中棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：槲皮素-3-O-洋槐糖苷为10:0.1~2.5，10:0.1~0.9，优选为10:0.15~0.5。

3.一种黄酮类有效部位，其特征在于包括如下质量比的黄酮类成分：

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.05-1.6
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.2-4.6
杨梅素	0.05-1.2
棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷	0.2-3.5
金丝桃苷	0.25-3.6

。

4.权利要求3所述的有效部位，其特征在于包括如下质量比的黄酮类分：

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.1-1.2
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.4-3.1
杨梅素	0.10-0.9
棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷	0.4-3.1
金丝桃苷	0.5-3.0

；优选为：

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.16-1.0

槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.6-2.4
杨梅素	0.14-0.75
棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷	0.6-2.5
金丝桃苷	0.6-2.4

；进一步优选为：

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.2-0.8
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.8-2.1
杨梅素	0.18-0.6
棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷	0.8-2.0
金丝桃苷	0.7-2.0

；进一步优选为：

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.2-0.7
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.8-1.6
杨梅素	0.2-0.5
棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷	0.8-1.8
金丝桃苷	0.8-1.4

；进一步优选为：

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.2-0.6
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	1.0-1.2
杨梅素	0.2-0.4
棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷	0.9-1.7
金丝桃苷	1.0-1.3

；或

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.09-1.6
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.2-2.0
杨梅素	0.05-1.2
棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷	0.5-3.0
金丝桃苷	0.25-3.6

；或

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.12-0.7
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.8-1.6
杨梅素	0.2-0.5
棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷	0.85-1.7
金丝桃苷	1.0-1.4；

5.根据权利要求 3-5 任一项所述的有效部位，其特征在于所述异槲皮苷的质量比数值为 1.2 或 1.0。

6.根据权利要求 3-5 任一项所述的有效部位，其特征在于进一步含有芦丁，异槲皮苷与芦丁的质量比为 1:0.001-0.08，优选为 1:0.005-0.06，优选为 1:0.006-0.05，优选为 1:0.007-0.04，优选为 1:0.009-0.04，或者优选为 1:0.008-0.03，优选为 1:0.009-0.03；进一步地，含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷，异槲皮苷与槲皮素-3-O-洋槐糖苷的质量比为 10:0.1~2.5，10:0.1~0.9，优选为 10:0.15~0.5。

7.根据权利要求 1-5 任一项所述的有效部位，其特征在于含有的槲皮素、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷、杨梅素、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、异槲皮苷及金丝桃苷的总含量为 55%以上，优选 60%以上，优选为 65-85%，优选为 69-82%；进一步地，槲皮素-3'-o-葡萄糖苷含量为 12.1-25%，更进一步地槲皮素-3'-o-葡萄糖苷含量为 12.6-23% 或者为 13-20%、13-20%，或者为 14-25%；或者进一步地，槲皮素的含量高于 0.7%，进一步地高于 1.0%，进一步地为 1.0%-10%，进一步地为 1.5%-5%；或者更进一步地，棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷为 8.5-30%，进一步地为 12%-23%。

8.根据权利要求 7 所述的有效部位,其特征在于:所述的有效部位含有槲皮素、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷、杨梅素、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、异槲皮苷、芦丁及金丝桃苷的总含量为 55%以上,优选 60%以上,优选 65-85%或 66-84%,优选为 69-82%,或 69-90%;进一步地,槲皮素-3'-o-葡萄糖苷含量为 12.1-25%,更进一步地槲皮素-3'-o-葡萄糖苷含量为 12.6-23%或者为 13-20%。

9.一种植物提取物,含有黄酮类成分,其特征在于包括如下质量含量的成分:

金丝桃苷 10-25%、异槲皮苷 8-19%、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 5-30%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 12.1-25%;进一步地金丝桃苷 12-23%、异槲皮苷 10-17%、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 8.5-25%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 12.6-23%;进一步地金丝桃苷 13-22%、异槲皮苷 11-17%、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 12-21%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 13-20%。

10.根据权利要求 9 的提取物,其特征在于含有槲皮素 2-10%,优选槲皮素 2.5-9%,优选槲皮素 3-8.5%,进一步为 1.5%-5%;更进一步地,含有杨梅素 2-11%,优选杨梅素 3-7%,优选杨梅素 3-5%,进一步地,含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷 0.08-2.5%,优选 0.1-1.5%,进一步地 0.1-0.9%,再进一步地 0.1-0.5%;进一步地,所述植物为黄蜀葵或秋葵的花,优选为黄蜀葵花。

11.一种黄蜀葵花提取物,含有黄酮类成分,其特征在于包括如下质量含量的成分:金丝桃苷 8-26%、异槲皮苷 12.0-19.8%、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 8.5-30%、杨梅素 3.0-4.9%或 5.1-6.0%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 14-25%、槲皮素 1.6-4.9%;进一步地金丝桃苷 11-22%、异槲皮苷 12.0-17%、棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 12-23%、杨梅素 1.6-4.9%或 5.1-9.0%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 13-22%、槲皮素 1.4-8%或 1.4-7.8%。

12.根据权利要求 11 所述的黄蜀葵花提取物,其特征在于,还包括质量含量为 0.01-1.0%的芦丁,进一步为 0.05-0.8%,进一步为 0.09-0.8%,进一步为 0.1-0.6%;进一步地,含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷 0.08-2.5%,优选 0.1-1.5%,进一步地 0.1-0.9%,再进一步地 0.1-0.5%。

13.根据权利要求 12 所述的黄蜀葵花提取物,其特征在于,所述的黄蜀葵花提取物中黄酮类成分的质量含量为 55%以上,优选 60%以上,优选为 65-85%或 66-84%,优选为 69-82%或 69-90%。

14.一种组合物，包括如下质量比的黄酮类成分：异槲皮苷：槲皮素：槲皮素-3'-O-葡萄糖苷：杨梅素：棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷：金丝桃苷的质量比为：1：0.05-1.6：0.2-4.6：0.05-1.2：0.2-3.5：0.25-3.6；进一步为1：0.1-1.2：0.4-3.1：0.10-0.9：0.4-3.1：0.5-3.0；进一步为1：0.16-1.0：0.6-2.4：0.14-0.75：0.6-2.5：0.6-2.4；进一步为1：0.2-0.8：0.8-2.1：0.18-0.6：0.8-2.0：0.7-2.0；进一步为1：0.2-0.7：0.8-1.6：0.2-0.5：0.8-1.8：0.8-1.4；进一步为1：0.2-0.6：1.0-1.2：0.2-0.4：0.9-1.7：1.0-1.3 或者为1.2：0.05-1.6：0.2-4.6：0.05-1.2：0.2-3.5：0.25-3.6；进一步为1：0.1-1.2：0.4-3.1：0.10-0.9：0.4-3.1：0.5-3.0；进一步为1：0.16-1.0：0.6-2.4：0.14-0.75：0.6-2.5：0.6-2.4；进一步为1：0.2-0.8：0.8-2.1：0.18-0.6：0.8-2.0：0.7-2.0；进一步为1：0.2-0.7：0.8-1.6：0.2-0.5：0.8-1.8：0.8-1.4；进一步为1：0.2-0.6：1.0-1.2：0.2-0.4：0.9-1.7：1.0-1.3。

15.根据权利要求 14 所述的组合物，其特征在于：所述的组合物还包括芦丁，所述的异槲皮苷与芦丁的质量比为1:0.001-0.08，优选为1:0.005-0.06，优选为1:0.006-0.05，优选为1:0.007-0.04，优选为1:0.008-0.03，优选为1:0.009-0.03；进一步地，槲皮素-3'-o-葡萄糖苷在黄酮类成分中的含量为12.1-25%，更进一步地槲皮素-3'-o-葡萄糖苷含量为12.6-23%或者为13-20%，进一步地，含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷0.08-2.5%，优选0.1-1.5%，进一步地0.1-0.9%，再进一步地0.1-0.5%。

16.根据权利要求 15 所述的组合物，其特征在于：所述的组合物含有槲皮素、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷、杨梅素、棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷、异槲皮苷、芦丁及金丝桃苷的总含量为55%以上，优选60%以上，优选65-85%，优选为69-82%。

17.一种药物组合物，其特征在于：所述的药物组合物包含权利要求 1-8 任一项所述的有效部位、权利要求 9-13 任一项所述的黄蜀葵提取物、或权利要求 14-16 任一项所述的组合物，所述的药物组合物还包括药学上可接受的载体。

18.根据权利要求 17 所述的药物组合物，其特征在于：所述药学上可接受的载体包括溶剂、乳化剂、崩解剂、填充剂、增溶剂、抗氧剂、pH 调节剂、渗透压调节剂、抑菌剂、稀释剂、润湿剂、粘合剂和/或成膜剂，所述的润滑剂不包含硬脂酸镁。

19.根据权利要求 18 所述的药物组合物，其特征在于：所述的药物组合物的剂型包括注射剂、片剂、栓剂、软膏剂、凝胶剂、丸剂、片剂、颗粒剂、胶囊剂或合剂、混悬剂、分散片。

20.权利要求 1-8 任一项所述的有效部位、权利要求 9-13 任一项所述的黄蜀葵提取物、权利要求 14-16 任一项所述的组合物、或权利要求 17-19 任一项所述的药物组合物在制备肾病药物中的应用；优选所述的肾病为糖尿病肾病或者伴有肾纤维化的糖尿病肾病或肾炎。

21.权利要求 1-8 任一项所述的有效部位、权利要求 9-13 任一项所述的黄蜀葵提取物、权利要求 14-16 任一项所述的组合物、或权利要求 17-19 任一项所述的药物组合在制备眼部疾病药物中的应用，所述眼部疾病优选为黄斑变性、视觉疲劳或白内障、糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、中心性渗出性脉络膜视网膜炎、高度近视引起的黄斑病变。

22.权利要求 1-8 任一项所述的有效部位、权利要求 9-13 任一项所述的黄蜀葵提取物、权利要求 14-16 任一项所述的组合物、或权利要求 17-19 任一项所述的药物组合在制备红斑狼疮肾炎，或者造影剂导致的肾损伤、或者肺纤维化、或者心力衰竭、或者降低尿酸的药物中的应用。

23.权利要求 1-8 任一项所述的有效部位或权利要求 9-13 任一项所述的黄蜀葵提取物，其制备方法包括如下步骤：（1）黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位用乙醇提取，制得提取液；（2）提取液浓缩后经萃取，制得萃取液；（3）萃取液去除溶剂后经大孔树脂洗脱，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位或提取物；优选提取方法为渗漉。

24.根据权利要求 23 所述的制备方法，其特征在于：步骤（1）所述乙醇的用量为黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位的 10-25 倍，所述乙醇为 60-95%的乙醇溶液；步骤（2）所述的萃取用的萃取剂为正丁醇、石油醚或乙酸乙酯，所述萃取的方法为连续逆流萃取，所述萃取的料液比为 0.8-4:1，所述萃取的萃取级数为 1 级-5 级；步骤（3）所述的大孔树脂型号为 D101、HPD100 或 AB-8。

25.根据权利要求 24 所述的制备方法，其特征在于：步骤（2）进一步包括在萃取之前，对提取液经活性炭吸附、醇沉或酸沉处理。

26.根据权利要求 25 所述的制备方法，其特征在于大孔树脂的洗脱工艺为：大孔树脂径高比为 1:4-1:9，上样液浓度为 0.10-0.30g 生药/mL，上样液体积为 4-12BV，以 1-4BV/h 流速上样，用 4-8BV 纯水和 1-5BV 的 3-15%乙醇以 0.5-4BV/h 流速进行除杂，用 2-8BV 50-80%乙醇以 1-5BV/h 流速进行洗脱。

27.权利要求 1-8 任一项所述的有效部位或权利要求 9-13 任一项所述的黄蜀葵提取

物，其制备方法包括如下步骤：（1）黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位用乙醇提取，制得提取液；（2）提取液加入澄清剂，水浴处理，过滤去上清；（3）上清液经聚酰胺树脂洗脱，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位或提取物；优选提取方法为渗漉。

28.根据权利要求 27 所述的制备方法，其特征在于：步骤（1）所述乙醇的用量为黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位的 10-25 倍，所述乙醇为 60-95%的乙醇溶液；步骤（2）所述的水浴温度为 50-70℃，水浴时间为 30-90min；步骤（3）所述的树脂径高比为 1:4-1:9，上样液浓度为 0.10-0.60g 生药/mL，上样液体积为 4-12BV，用 4-8BV 纯水和 4-8BV 的 60-95%乙醇进行洗脱。

29.权利要求 1-8 任一项所述的有效部位或权利要求 9-13 任一项所述的黄蜀葵提取物，其制备方法包括如下步骤：（1）黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位用乙醇提取，制得提取液；（2）提取液调节 pH 值为 2.0-3.0，冷藏，过滤取沉淀，加水溶解；（3）溶解液经萃取，制得萃取液；（4）萃取液去除溶剂后经聚酰胺树脂洗脱，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位或提取物；优选提取方法为回流。

30.根据权利要求 29 所述的制备方法，其特征在于：步骤（1）所述乙醇的用量为黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位的 10-25 倍，所述乙醇为 60-95%的乙醇溶液；步骤（2）所述的 pH 调节剂为盐酸、硫酸、醋酸、磷酸、枸橼酸、酒石酸或马来酸；步骤（3）的萃取用的萃取剂为正丁醇、石油醚或乙酸乙酯，所述萃取的方法为连续逆流萃取，所述萃取的料液比为 0.8-4:1，所述萃取的萃取级数为 1 级-5 级；步骤（4）所述的树脂径高比为 1:4-1:9，上样液浓度为 0.10-0.60g 生药/mL，上样液体积为 4-12BV，用 4-8BV 纯水和 4-8BV 的 60-95%乙醇进行洗脱。

1.一种黄蜀葵花黄酮类有效部位，其特征在于包括如下质量比的黄酮类成分：

棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：金丝桃苷：异槲皮苷：杨梅素：槲皮素-3'-O-葡萄糖苷的质量比为：10: 3.0~20: 4.0~18: 1.9~6.0: 6.0~20，同时含有槲皮素，棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：槲皮素质量比为 10:1.0~10.0。

2.权利要求 1 所述的有效部位，其特征在于棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：金丝桃苷：异槲皮苷：杨梅素：槲皮素-3'-O-葡萄糖苷的质量比为：10: 4.0~17: 4.50~16: 1.9~5.5: 7.0~16；优选为：10: 6.0~15: 5.0~13: 2.0~5.0: 8.0~14；

进一步地，棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：槲皮素的质量比为 10:1.0~6.0，优选为 10:1.5~5.0；

更进一步地，含有芦丁，其中棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：芦丁的质量比为 10:0.05~0.6，优选为 10:0.1~0.4，进一步优选为 10:0.1~0.3；

再进一步，含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷，其中棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷：槲皮素-3-O-洋槐糖苷为 10:0.1~2.5，10:0.1~0.9，优选为 10:0.15~0.5。

3.一种黄酮类有效部位，其特征在于包括如下质量比的黄酮类成分：

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.05-1.6
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.2-4.6
杨梅素	0.05-1.2
棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷	0.2-3.5
金丝桃苷	0.25-3.6

同时含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷，异槲皮苷与槲皮素-3-O-洋槐糖苷的质量比为 10:0.1~2.

5。

4.权利要求 3 所述的有效部位，其特征在于包括如下质量比的黄酮类分：

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.1-1.2
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.4-3.1
杨梅素	0.10-0.9
棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷	0.4-3.1
金丝桃苷	0.5-3.0

；优选为：

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.16-1.0
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.6-2.4
杨梅素	0.14-0.75
棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷	0.6-2.5
金丝桃苷	0.6-2.4

；进一步优选为：

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.2-0.8
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.8-2.1
杨梅素	0.18-0.6
棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷	0.8-2.0
金丝桃苷	0.7-2.0

；进一步优选为：

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.2-0.7
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.8-1.6
杨梅素	0.2-0.5
棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷	0.8-1.8
金丝桃苷	0.8-1.4

；进一步优选为：

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.2-0.6
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	1.0-1.2
杨梅素	0.2-0.4
棉皮素-8-O- β -D-葡萄糖醛酸苷	0.9-1.7
金丝桃苷	1.0-1.3

；或

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.09-1.6
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.2-2.0
杨梅素	0.05-1.2
棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷	0.5-3.0
金丝桃苷	0.25-3.6

；或

异槲皮苷	0.8-1.2
槲皮素	0.12-0.7
槲皮素-3'-O-葡萄糖苷	0.8-1.6
杨梅素	0.2-0.5
棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷	0.85-1.7
金丝桃苷	1.0-1.4。

5.根据权利要求 3-5 任一项所述的有效部位，其特征在于所述异槲皮苷的质量比数值为 1.2 或 1.0。

6.根据权利要求 3-5 任一项所述的有效部位，其特征在于进一步含有芦丁，异槲皮苷与芦丁的质量比为 1:0.001-0.08，优选为 1:0.005-0.06，优选为 1:0.006-0.05，优选为 1:0.007-0.04，优选为 1:0.009-0.04，或者优选为 1:0.008-0.03，优选为 1:0.009-0.03；进一步地，异槲皮苷与槲皮素-3-O-洋槐糖苷的质量比为 10:0.1~0.9，优选为 10:0.15~0.5。

7.根据权利要求 1-5 任一项所述的有效部位，其特征在于含有的槲皮素、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷、杨梅素、棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷、异槲皮苷及金丝桃苷的总含量为 55%以上，优选 60%以上，优选为 65-85%，优选为 69-82%；进一步地，槲皮素-3'-O-葡萄糖苷含量为 12.1-25%，更进一步地槲皮素-3'-O-葡萄糖苷含量为 12.6-23%或者为 13-20%、13-20%，或者为 14-25%；或者进一步地，槲皮素的含量高于 0.7%，进一步地高于 1.0%，进一步地为 1.0%-10%，进一步地为 1.5%-5%；或者更进一步地，棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷为 8.5-30%，进一步地为 12%-23%。

8.根据权利要求 7 所述的有效部位，其特征在于：所述的有效部位含有槲皮素、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷、杨梅素、棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷、异槲皮苷、芦丁及金丝桃苷的总含量为 55%以上，优选 60%以上，优选 65-85%或 66-84%，优选为 69-82%，或

69-90%；进一步地，槲皮素-3'-o-葡萄糖苷含量为 12.1-25%，更进一步地槲皮素-3'-o-葡萄糖苷含量为 12.6-23%或者为 13-20%。

9.一种植物提取物，含有黄酮类成分，其特征在于包括如下质量含量的成分：

金丝桃苷 10-25%、异槲皮苷 8-19%、棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷 5-30%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 12.1-25%、槲皮素 2-10%；进一步地金丝桃苷 12-23%、异槲皮苷 10-17%、棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷 8.5-25%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 12.6-23%；进一步地金丝桃苷 13-22%、异槲皮苷 11-17%、棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷 12-21%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 13-20%。

10.根据权利要求 9 的提取物，其特征在于，含有槲皮素 2.5-9%，优选槲皮素 3-8.5%，进一步为 1.5%-5%；更进一步地，含有杨梅素 2-11%，优选杨梅素 3-7%，优选杨梅素 3-5%，进一步地，含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷 0.08-2.5%，优选 0.1-1.5%，进一步地 0.1-0.9%，再进一步地 0.1-0.5%；进一步地，所述植物为黄蜀葵或秋葵的花，优选为黄蜀葵花。

11.一种黄蜀葵花提取物，含有黄酮类成分，其特征在于包括如下质量含量的成分：

金丝桃苷 8-26%、异槲皮苷 12.0-19.8%、棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷 8.5-30%、杨梅素 3.0-4.9%或 5.1-6.0%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 14-25%、槲皮素 1.6-4.9%；进一步地金丝桃苷 11-22%、异槲皮苷 12.0-17%、棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷 12-23%、杨梅素 1.6-4.9%或 5.1-9.0%、槲皮素-3'-o-葡萄糖苷 13-22%、槲皮素 1.4-8%或 1.4-7.8%。

12.根据权利要求 11 所述的黄蜀葵花提取物，其特征在于，还包括质量含量为 0.01-1.0%的芦丁，进一步为 0.05-0.8%，进一步为 0.09-0.8%，进一步为 0.1-0.6%；进一步地，含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷 0.08-2.5%，优选 0.1-1.5%，进一步地 0.1-0.9%，再进一步地 0.1-0.5%。

13.根据权利要求 12 所述的黄蜀葵花提取物，其特征在于，所述的黄蜀葵花提取物中黄酮类成分的质量含量为 55%以上，优选 60%以上，优选为 65-85%或 66-84%，优选为 69-82%或 69-90%。

14.一种组合物，包括如下质量比的黄酮类成分：异槲皮苷：槲皮素：槲皮素-3'-O-葡萄糖苷：杨梅素：棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷：金丝桃苷的质量比为：1：0.05-1.6：0.2-4.6：0.05-1.2：0.2-3.5：0.25-3.6，同时含有含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷 0.08-2.5%；进一步为 1：0.1-1.2：0.4-3.1：0.10-0.9：0.4-3.1：0.5-3.0；进一步为 1：0.16-1.0：0.6-2.4：0.14-0.75：0.6-2.5：0.6-2.4；进一步为 1：0.2-0.8：0.8-2.1：0.18-0.6：0.8-2.0：0.7-2.0；进一步为 1：0.2-0.7：0.8-1.6：0.2-0.5：0.8-1.8：0.8-1.4；进一步为 1：0.2-0.6：1.0-1.2：

0.2-0.4: 0.9-1.7: 1.0-1.3 或者为 1.2: 0.05-1.6: 0.2-4.6: 0.05-1.2: 0.2-3.5: 0.25-3.6; 进一步为 1: 0.1-1.2: 0.4-3.1: 0.10-0.9: 0.4-3.1: 0.5-3.0; 进一步为 1: 0.16-1.0: 0.6-2.4: 0.14-0.75: 0.6-2.5: 0.6-2.4; 进一步为 1: 0.2-0.8: 0.8-2.1: 0.18-0.6: 0.8-2.0: 0.7-2.0; 进一步为 1: 0.2-0.7: 0.8-1.6: 0.2-0.5: 0.8-1.8: 0.8-1.4; 进一步为 1: 0.2-0.6: 1.0-1.2: 0.2-0.4: 0.9-1.7: 1.0-1.3。

15.根据权利要求 14 所述的组合物,其特征在于:所述的组合物还包括芦丁,所述的异槲皮苷与芦丁的质量比为 1:0.001-0.08,优选为 1:0.005-0.06,优选为 1:0.006-0.05,优选为 1:0.007-0.04,优选为 1:0.008-0.03,优选为 1:0.009-0.03;进一步地,槲皮素-3'-o-葡萄糖苷在黄酮类成分中的含量为 12.1-25%,更进一步地槲皮素-3'-o-葡萄糖苷含量为 12.6-23%或者为 13-20%,进一步地,含有槲皮素-3-O-洋槐糖苷 0.1-1.5%,进一步地 0.1-0.9%,再进一步地 0.1-0.5%。

16.根据权利要求 15 所述的组合物,其特征在于:所述的组合物含有槲皮素、槲皮素-3'-O-葡萄糖苷、杨梅素、棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖醛酸苷、异槲皮苷、芦丁及金丝桃苷的总含量为 55%以上,优选 60%以上,优选 65-85%,优选为 69-82%。

17.一种药物组合物,其特征在于:所述的药物组合物包含权利要求 1-8 任一项所述的有效部位、权利要求 9-10 任一项所述的植物提取物、权利要求 11-13 所述的黄蜀葵花提取物或权利要求 14-16 任一项所述的组合物,所述的药物组合物还包括药学上可接受的载体。

18.根据权利要求 17 所述的药物组合物,其特征在于:所述药学上可接受的载体包括溶剂、乳化剂、崩解剂、填充剂、增溶剂、抗氧剂、pH 调节剂、渗透压调节剂、抑菌剂、稀释剂、润湿剂、粘合剂和/或成膜剂,所述的润滑剂不包含硬脂酸镁。

19.根据权利要求 18 所述的药物组合物,其特征在于:所述的药物组合物的剂型包括注射剂、片剂、栓剂、软膏剂、凝胶剂、丸剂、片剂、颗粒剂、胶囊剂或合剂、混悬剂、分散片。

20.权利要求 1-8 任一项所述的有效部位、权利要求 9-10 任一项所述的植物提取物、权利要求 11-13 所述的黄蜀葵花提取物、权利要求 14-16 任一项所述的组合物、或权利要求 17-19 任一项所述的药物组合物在制备肾病药物中的应用;优选所述的肾病为糖尿病肾病或者伴有肾纤维化的糖尿病肾病或肾炎。

21.权利要求 1-8 任一项所述的有效部位、权利要求 9-10 任一项所述的植物提取物、权利要求 11-13 所述的黄蜀葵花提取物、权利要求 14-16 任一项所述的组合物、或权利要求 17-19 任一项所述的药物组合在制备眼部疾病药物中的应用,所述眼部疾病优选为黄

斑变性、视觉疲劳或白内障、糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、中心性渗出性脉络膜视网膜炎、高度近视引起的黄斑病变。

22. 权利要求 1-8 任一项所述的有效部位、权利要求 9-10 任一项所述的植物提取物、权利要求 11-13 所述的黄蜀葵花提取物、权利要求 14-16 任一项所述的组合物、或权利要求 17-19 任一项所述的药物组合在制备红斑狼疮肾炎，或者造影剂导致的肾损伤、或者肺纤维化、或者心力衰竭、或者降低尿酸的药物中的应用。

23. 权利要求 1-8 任一项所述的有效部位、权利要求 9-10 任一项所述的植物提取物、权利要求 11-13 所述的黄蜀葵花提取物，其制备方法包括如下步骤：（1）黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位用乙醇提取，制得提取液；（2）提取液浓缩后经萃取，制得萃取液；（3）萃取液去除溶剂后经大孔树脂洗脱，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位或提取物；优选提取方法为渗漉；所述萃取的方法为连续逆流萃取，所述萃取的料液比为 0.8-4:1，所述萃取的萃取级数为 1 级-5 级。

24. 根据权利要求 23 所述的制备方法，其特征在于：步骤（1）所述乙醇的用量为黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位的 10-25 倍，所述乙醇为 60-95% 的乙醇溶液；步骤（2）所述的萃取用的萃取剂为正丁醇、石油醚或乙酸乙酯；步骤（3）所述的大孔树脂型号为 D101、HPD100 或 AB-8。

25. 根据权利要求 24 所述的制备方法，其特征在于：步骤（2）进一步包括在萃取之前，对提取液经活性炭吸附、醇沉或酸沉处理。

26. 根据权利要求 25 所述的制备方法，其特征在于大孔树脂的洗脱工艺为：大孔树脂径高比为 1:4-1:9，上样液浓度为 0.10-0.30g 生药/mL，上样液体积为 4-12BV，以 1-4BV/h 流速上样，用 4-8BV 纯水和 1-5BV 的 3-15% 乙醇以 0.5-4BV/h 流速进行除杂，用 2-8BV 50-80% 乙醇以 1-5BV/h 流速进行洗脱。

27. 权利要求 1-8 任一项所述的有效部位、权利要求 9-10 任一项所述的植物提取物、权利要求 11-13 所述的黄蜀葵花提取物，其制备方法包括如下步骤：（1）黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位用乙醇提取，制得提取液；（2）提取液加入澄清剂，水浴处理，过滤去上清；（3）上清液经聚酰胺树脂洗脱，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位或提取物；优选提取方法为渗漉。

28. 根据权利要求 27 所述的制备方法，其特征在于：步骤（1）所述乙醇的用量为黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位的 10-25 倍，所述乙醇为 60-95% 的乙醇溶液；步骤（2）所述的水浴温度为 50-70℃，水浴时间为 30-90min；步骤（3）所述的树脂径高比为 1:4-1:9，上样液浓度为 0.10-0.60g 生药/mL，上样液体积为 4-12BV，用 4-8BV 纯水和 4-8BV 的

60-95%乙醇进行洗脱。

29.权利要求 1-8 任一项所述的有效部位、权利要求 9-10 任一项所述的植物提取物、权利要求 11-13 所述的黄蜀葵花提取物，其制备方法包括如下步骤：（1）黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位用乙醇提取，制得提取液；（2）提取液调节 pH 值为 2.0-3.0，冷藏，过滤取沉淀，加水溶解；（3）溶解液经萃取，制得萃取液；（4）萃取液去除溶剂后经聚酰胺树脂洗脱，制得黄蜀葵花黄酮类有效部位或提取物；优选提取方法为回流。

30.根据权利要求 29 所述的制备方法，其特征在于：步骤（1）所述乙醇的用量为黄蜀葵花或黄蜀葵药用部位的 10-25 倍，所述乙醇为 60-95%的乙醇溶液；步骤（2）所述的 pH 调节剂为盐酸、硫酸、醋酸、磷酸、枸橼酸、酒石酸或马来酸；步骤（3）的萃取用的萃取剂为正丁醇、石油醚或乙酸乙酯，所述萃取的方法为连续逆流萃取，所述萃取的料液比为 0.8-4:1，所述萃取的萃取级数为 1 级-5 级；步骤（4）所述的树脂径高比为 1:4-1:9，上样液浓度为 0.10-0.60g 生药/mL，上样液体积为 4-12BV，用 4-8BV 纯水和 4-8BV 的 60-95%乙醇进行洗脱。

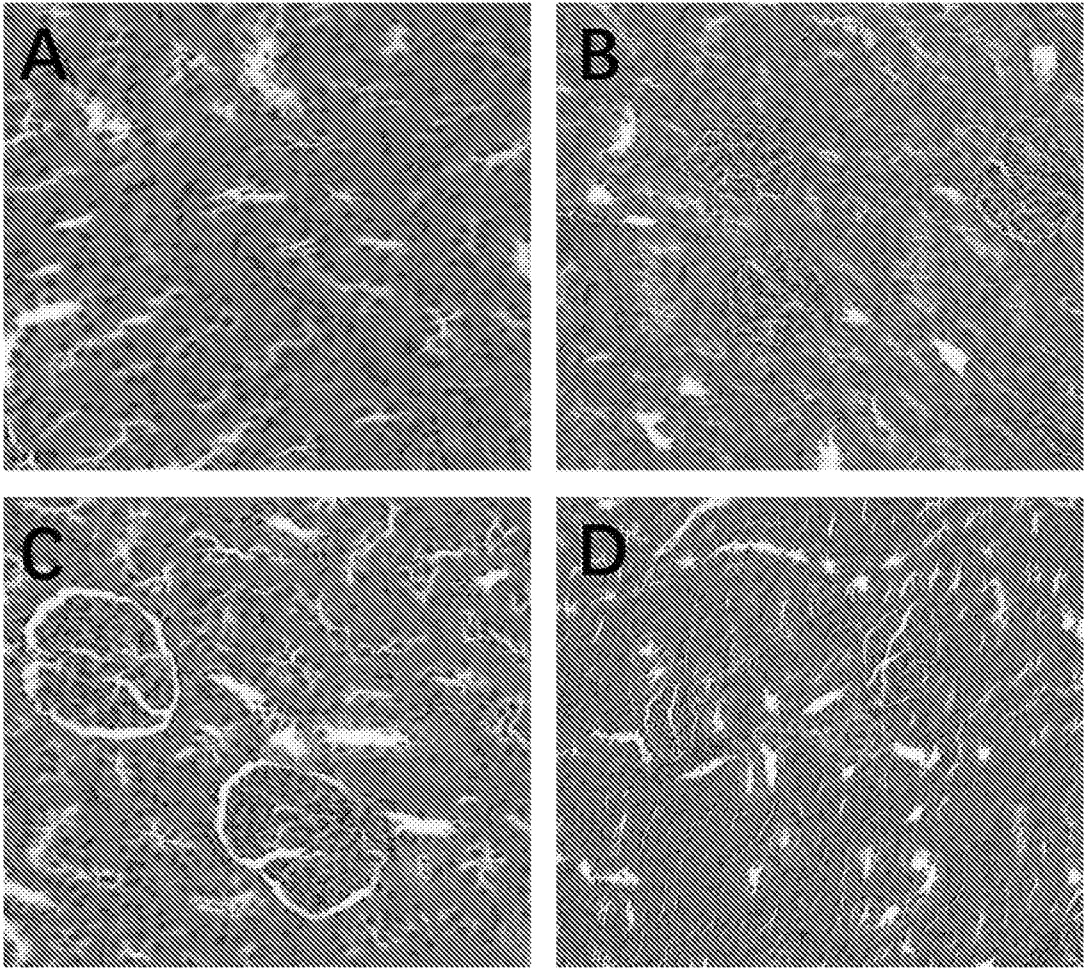


图 1

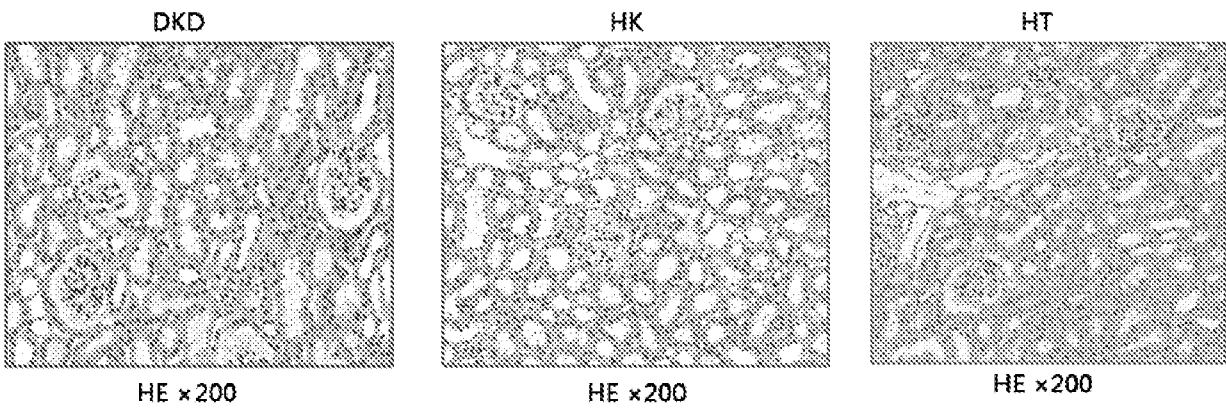


图 2

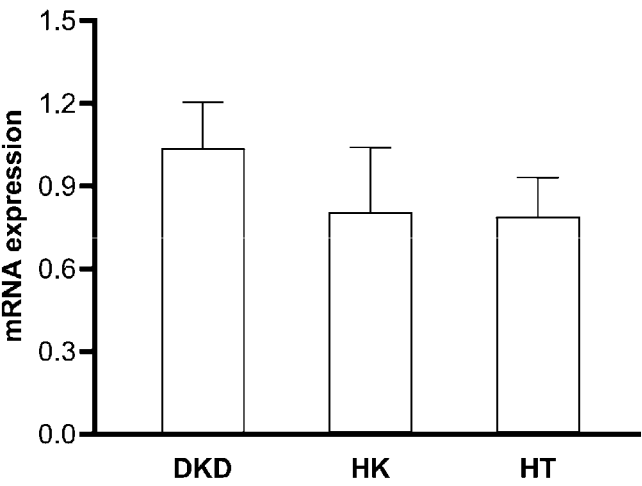


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/080818

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 36/185(2006.01)i; A61K 31/7048(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 9/00(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)

CNABS, CNMED, CNTXT, DWPI, VEN, EPTXT, WOTXT, USTXT, JPTXT, CNKI, MEDNPL, CJFD, STN, 超星读秀, DUXIU, 中国药物专利数据库(网页), China Medicine Patent Database (webpage), 药品标准数据库, Drug Standard Database, 百度, BAIDU: 黄蜀葵, 黄蜀葵花, 黄酮, 有效部位, 槲皮素, 槲皮素-3'-O-葡萄糖苷, 杨梅素, 棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖苷酸, 异槲皮苷, 芦丁, 金丝桃苷, 肾病, 眼病, 肺纤维化, 心力衰竭, 尿酸, 制备, abelmoschus manihot, abelmoschus manihot flower, flavonoid, effective part, quercetin, quercetin-3'-O-glucoside, myricetin, gossypoin-8-O-beta-D-glucuronide, isoquercitrin, rutin, hyperoside, Nephropathy, Ocular disease, Lung Fibrosis, Heart failure, Uric acid, preparing +

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 112870236 A (JIANGSU SZYY GROUP PHARMACEUTICAL LIMITED et al.) 01 June 2021 (2021-06-01) claims 1-10, and description, paragraph 3	1-20, 22-30
Y	CN 112870236 A (JIANGSU SZYY GROUP PHARMACEUTICAL LIMITED et al.) 01 June 2021 (2021-06-01) claims 1-10, and description, paragraph 3	21
Y	周静波 等 (ZHOU, Jingbo et al.). "黄蜀葵花半浸膏片剂治疗非增殖期2型糖尿病视网膜病变的临床研究 (Clinical Study of Abelmoschus Manihot Semi-extracted Tablets in Treating Non-proliferative Type 2 Diabetic Retinopathy)" <i>中国中西医结合杂志 (Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine)</i> , Vol. 40, No. 08, 31 August 2020 (2020-08-31), abstract	21
X	CN 108567802 A (JIANGSU SZYY GROUP PHARMACEUTICAL LTD.) 25 September 2018 (2018-09-25) claims 1-9	1-20, 23-30



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

25 November 2022

Date of mailing of the international search report

15 December 2022

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/CN2022/080818

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 112972508 A (JIANGSU SZYY GROUP PHARMACEUTICAL LIMITED et al.) 18 June 2021 (2021-06-18) claims 1-10	22
Y	CN 102319275 A (JIANGSU SZYY GROUP PHARMACEUTICAL LTD.) 18 January 2012 (2012-01-18) description, page 1	22
X	CN 1994337 A (ZHOU YAQIU et al.) 11 July 2007 (2007-07-11) claims 1-6	1-20, 23-30
Y	CN 108567802 A (JIANGSU SZYY GROUP PHARMACEUTICAL LTD.) 25 September 2018 (2018-09-25) claims 1-9	21-22
A	CN 107519220 A (JIANGSU SZYY GROUP PHARMACEUTICAL LTD.) 29 December 2017 (2017-12-29) claims 1-10	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/080818

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	112870236	A	01 June 2021	CN	112870236	B	06 September 2022
CN	108567802	A	25 September 2018	CN	108567802	B	31 August 2021
CN	112972508	A	18 June 2021	None			
CN	102319275	A	18 January 2012	CN	102319275	B	21 November 2012
CN	1994337	A	11 July 2007	CN	1994337	B	09 January 2013
CN	107519220	A	29 December 2017	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/080818

A. 主题的分类

A61K 36/185(2006.01)i; A61K 31/7048(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 9/00(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))

CNABS, CNMED, CNTXT, DWPI, VEN, EPTXT, WOTXT, USTXT, JPTXT, CNKI, MEDNPL, CJFD, STN, 超星读秀, 中国药物专利数据库(网页), 药品标准数据库, 百度: 黄蜀葵, 黄蜀葵花, 黄酮, 有效部位, 槲皮素, 槲皮素-3'-O-葡萄糖苷, 杨梅素, 棉皮素-8-O-β-D-葡萄糖苷, 异槲皮苷, 芦丁, 金丝桃苷, 肾病, 眼病, 肺纤维化, 心力衰竭, 尿酸, 制备, abelmoschus manihot, abelmoschus manihot flower, flavonoid, effective part, quercetin, quercetin-3'-O-glucoside, myricetin, gossypoin-8-O-beta-D-glucuronide, isoquercitrin, rutin, hyperoside, Nephropathy, Ocular disease, Lung Fibrosis, Heart failure, Uric acid, preparing +

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	CN 112870236 A (江苏苏中药业集团股份有限公司等) 2021年6月1日 (2021 - 06 - 01) 权利要求1-10, 说明书第3段	1-20、22-30
Y	CN 112870236 A (江苏苏中药业集团股份有限公司等) 2021年6月1日 (2021 - 06 - 01) 权利要求1-10, 说明书第3段	21
Y	周静波等. “黄蜀葵花半浸膏片剂治疗非增殖期2型糖尿病视网膜病变的临床研究” 中国中西医结合杂志, 第40卷, 第08期, 2020年8月31日 (2020 - 08 - 31), 摘要	21
X	CN 108567802 A (江苏苏中药业集团股份有限公司) 2018年9月25日 (2018 - 09 - 25) 权利要求1-9	1-20、23-30
Y	CN 112972508 A (江苏苏中药业集团股份有限公司等) 2021年6月18日 (2021 - 06 - 18) 权利要求1-10	22
Y	CN 102319275 A (江苏苏中药业集团股份有限公司) 2012年1月18日 (2012 - 01 - 18) 说明书第1页	22

☒ 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

2022年11月25日

国际检索报告邮寄日期

2022年12月15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

许淼

电话号码 86-010-62411052

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	CN 1994337 A (周亚球等) 2007年7月11日 (2007 - 07 - 11) 权利要求1-6	1-20、23-30
Y	CN 108567802 A (江苏苏中药业集团股份有限公司) 2018年9月25日 (2018 - 09 - 25) 权利要求1-9	21-22
A	CN 107519220 A (江苏苏中药业集团股份有限公司) 2017年12月29日 (2017 - 12 - 29) 权利要求1-10	1-30

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/080818

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	112870236	A	2021年6月1日	CN 112870236 B	2022年9月6日
CN	108567802	A	2018年9月25日	CN 108567802 B	2021年8月31日
CN	112972508	A	2021年6月18日	无	
CN	102319275	A	2012年1月18日	CN 102319275 B	2012年11月21日
CN	1994337	A	2007年7月11日	CN 1994337 B	2013年1月9日
CN	107519220	A	2017年12月29日	无	