



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104524071 A

(43) 申请公布日 2015.04.22

(21) 申请号 201510068299.9

(22) 申请日 2015.02.07

(71) 申请人 陈红

地址 266000 山东省青岛市四方区大水清沟
村106号2户

(72) 发明人 赵宇

(51) Int. Cl.

A61K 36/8888(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种治疗原发性肾病的药物组合物及其用途

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及一种治疗原发性肾病的药物组合物及其用途。所述药物组合物包括如下组份:黄芪、茯苓、枸杞子、酒仙茅、丹参、白术、菟丝子、泽泻、姜半夏、芡实、猪苓、桂枝、赤芍、甘草、山萸肉、紫苏叶。本发明为纯中药组合物,组方合理,辨证给药,对于原发性肾病尤其是脾肾阳虚型原发性肾病有较好的疗效。

1. 一种治疗原发性肾病的药物组合物,其特征在于,其主要由以下重量份的原料制得:黄芪 12-15 份,茯苓 18-20 份,枸杞子 14-16 份,酒仙茅 13-15 份,丹参 10-12 份,白术 10-12 份,菟丝子 8-10 份,泽泻 8-10 份,姜半夏 15-17 份,芡实 4-6 份,猪苓 5-7 份,桂枝 8-10 份,赤芍 6-8 份,甘草 4-6 份。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物还包括山萸肉 8-12 份和紫苏叶 4-6 份。

3. 如权利要求 2 所述的药物组合物,其特征在于,其主要由以下重量份的原料制得:黄芪 14 份,茯苓 19 份,枸杞子 15 份,酒仙茅 14 份,丹参 11 份,白术 11 份,菟丝子 9 份,泽泻 9 份,姜半夏 16 份,芡实 5 份,猪苓 6 份,桂枝 9 份,赤芍 7 份,甘草 5 份,山萸肉 10 份,紫苏叶 5 份。

4. 如权利要求 1-3 任一所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物是口服制剂。

5. 如权利要求 4 所述的药物组合物,其特征在于,所述口服制剂为片剂或胶囊剂。

6. 如权利要求 1-3 任一所述的药物组合物在制备治疗脾肾阳虚型原发性肾病药物中的用途。

一种治疗原发性肾病的药物组合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种治疗原发性肾病的药物组合物及其用途。

背景技术

[0002] 原发性肾病综合征属中医学“水肿”范畴,中医认为本病是因先天不足,或烦劳过度,损伤正气或久病失治、误治,引起脏腑气血、阴阳不足,外因为风寒湿邪侵袭而诱发。脾为后天之本,肾为先天之本,脾肾阳气互相资助,在温煦肢体,运化水谷精微,气化水液等机能方面起着协同作用。故脾肾阳虚型原发性肾病的主要病机为脾肾阳虚,运化失职、水液停聚、瘀血阻滞。辨证、辨病、正确、合理地使用中药组方,在一定程度上可以显著提高临床治疗脾肾阳虚型原发性肾病的疗效,值得研究并推广应用。

发明内容

[0003] 本发明提供了一种治疗原发性肾病的新的药物组合物,不仅克服了现有技术不足,有较好的疗效,并且毒副作用小。所述药物组合物由以下原料制得:黄芪、茯苓、枸杞子、酒仙茅、丹参、白术、菟丝子、泽泻、姜半夏、芡实、猪苓、桂枝、赤芍、甘草。

[0004] 优选的是,所述药物组合物还包括山萸肉和紫苏叶。

[0005] 为解决其技术问题所采用的技术方案是所述治疗原发性肾病的药物组合物,由下列重量份配比的药物组成:黄芪 12-15 份,茯苓 18-20 份,枸杞子 14-16 份,酒仙茅 13-15 份,丹参 10-12 份,白术 10-12 份,菟丝子 8-10 份,泽泻 8-10 份,姜半夏 15-17 份,芡实 4-6 份,猪苓 5-7 份,桂枝 8-10 份,赤芍 6-8 份,甘草 4-6 份。

[0006] 优选的是,所述药物组合物还包括下列重量份配比的药物:山萸肉 8-12 份和紫苏叶 4-6 份。

[0007] 本发明最优选技术方案是,所述本发明药物组合物,由以下重量份的原料制得:黄芪 14 份,茯苓 19 份,枸杞子 15 份,酒仙茅 14 份,丹参 11 份,白术 11 份,菟丝子 9 份,泽泻 9 份,姜半夏 16 份,芡实 5 份,猪苓 6 份,桂枝 9 份,赤芍 7 份,甘草 5 份,山萸肉 10 份,紫苏叶 5 份。

[0008] 本发明还提供了所述药物组合物的制备方法,具体包括如下步骤:将上述重量份的原料黄芪、茯苓、枸杞子、酒仙茅、丹参、白术、菟丝子、泽泻、姜半夏、芡实、猪苓、桂枝、赤芍、甘草、山萸肉和紫苏叶分别粉碎后,加药物总重量 5 倍量的水,煎煮 3 次,每次 60min,滤过,合并滤液,并将滤液浓缩至相对密度为 1.16-1.18(75℃测),待冷至室温,加乙醇使含醇量达 75%,静置 12 小时,滤取上清液,回收乙醇,浓缩至相对密度 1.12-1.15(75℃测),干燥后即得中药浸膏。

[0009] 本领域技术人员可以在制得的本发明药物活性成分基础上直接入药使用或加入药剂学上可接受的辅料按常规工艺制备成所需制剂。优选的是,本发明药物组合物按照常规制备工艺制备成片剂或胶囊剂。所述胶囊剂,是将活性成分粉碎后和辅料海藻酸钠、

MgCO₃、硬脂酸过 80 目筛,混合均匀,用干法制粒机进行制粒,20 目筛进行整粒,将制得的颗粒填充于硬质胶囊中即得本品。

[0010] 本发明还请求保护上述药物组合物在制备治疗原发性肾病尤其是在制备治疗脾肾阳虚型原发性肾病药物中的用途。在临床观察过程中,治疗组脱落 6 例病例,其中 3 例患者好转后退出,以有效统计疗效,3 例患者无效后退出,以无效统计疗效,其余均完成临床观察。疗效结果如下:临床控制 16 例(29.09%),显效 24 例(43.64%),有效 10 例(18.18%),无效 5 例(9.09%),总有效率 90.91%。对照组脱落 7 例病例,其中 3 例患者好转后退出,以有效统计疗效,4 例患者无效后退出,以无效统计疗效,其余均完成临床观察。疗效结果如下:临床控制 7 例(12.73%),显效 14 例(25.45%),有效 7 例(12.73%),无效 27 例(49.09%),总有效率 50.91%。治疗前二组血浆白蛋白比较无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,治疗后血浆白蛋白二组均较治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$),治疗组与对照组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明治疗组在提高血浆白蛋白方面明显优于对照组。治疗过程中患者生命体征平稳且无过敏等严重不良反应,表明本方的临床运用是安全有效的,值得进一步研究并推广应用。

[0011] 进一步地,本发明所述药物组合物,所述黄芪,甘,温。归肺、脾经。补气固表,利尿托毒,排脓,敛疮生肌。用于气虚乏力,食少便溏,中气下陷,久泻脱肛,便血崩漏,表虚自汗,气虚水肿,痈疽难溃,久溃不敛,血虚痿黄,内热消渴;慢性肾炎蛋白尿,糖尿病。

[0012] 茯苓,甘、淡,平。归心、肺、脾、肾经。利水渗湿,健脾宁心。用于水肿尿少,痰饮眩悸,脾虚食少,便溏泄泻,心神不安,惊悸失眠。

[0013] 枸杞子,甘,平。归肝、肾经。滋补肝肾,益精明目。用于虚劳精亏,腰膝酸痛,眩晕耳鸣,内热消渴,血虚萎黄,目昏不明。

[0014] 仙茅,辛,热;有毒。归肾、肝、脾经。补肾阳,强筋骨,祛寒湿。用于阳痿精冷,筋骨痿软,腰膝冷痹,阳虚冷泻。酒仙茅:净仙茅用黄酒拌匀,润透后炒至微干,取出晾至全干。每 100 斤用黄酒 10 斤。

[0015] 丹参,苦,微寒。归心、肝经。祛瘀止痛,活血通经,清心除烦。用于月经不调,经闭痛经,癥瘕积聚,胸腹刺痛,热痹疼痛,疮疡肿痛,心烦不眠;肝脾肿大,心绞痛。

[0016] 白术,苦、甘,温。归脾、胃经。健脾益气,燥湿利水,止汗,安胎。用于脾虚食少,腹胀泄泻,痰饮眩悸,水肿,自汗,胎动不安。土白术健脾,和胃,安胎。用于脾虚食少,泄泻便溏,胎动不安。

[0017] 菟丝子,甘,温。归肝、肾、脾经。滋补肝肾,固精缩尿,安胎,明目,止泻。用于阳痿遗精,尿有余沥,遗尿尿频,腰膝酸软,目昏耳鸣,肾虚胎漏,胎动不安,脾肾虚泻;外治白癜风。

[0018] 泽泻,甘,寒。归肾、膀胱经。利小便,清湿热。用于小便不利,水肿胀满,泄泻尿少,痰饮眩晕,热淋涩痛;高血脂。

[0019] 半夏,辛,温;有毒。归脾、胃、肺经。燥湿化痰,降逆止呕,消痞散结。用于痰多咳嗽,痰饮眩悸,风痰眩晕,痰厥头痛,呕吐反胃,胸脘痞闷,梅核气;姜半夏多用于降逆止呕。

[0020] 芡实,甘、涩,平。归脾、肾经。益肾固精,补脾止泻,祛湿止带。用于梦遗滑精,遗尿尿频,脾虚久泻,白浊,带下。

[0021] 猪苓,甘、淡,平。归肾、膀胱经。利水渗湿。用于小便不利,水肿,泄泻,淋浊,带下。

[0022] 桂枝,辛、甘,温。归心、肺、膀胱经。发汗解肌,温通经脉,助阳化气,平冲降气。用于风寒感冒,脘腹冷痛,血寒经闭,关节痹痛,痰饮,水肿,心悸,奔豚。

[0023] 赤芍,苦,微寒。归肝经。清热凉血,散瘀止痛。用于温毒发斑,吐血衄血,目赤肿痛,肝郁胁痛,经闭痛经,癥瘕腹痛,跌扑损伤,痈肿疮疡。

[0024] 甘草,甘,平。归心、肺、脾、胃经。补脾益气,清热解毒,祛痰止咳,缓急止痛,调和诸药。用于脾胃虚弱,倦怠乏力,心悸气短,咳嗽痰多,脘腹、四肢挛急疼痛,痈肿疮毒,缓解药物毒性、烈性。

[0025] 山茱萸,又名萸肉、山萸肉、药枣、枣皮,酸、涩,微温。归肝、肾经。补益肝肾,涩精固脱。用于眩晕耳鸣,腰膝酸痛,阳痿遗精,遗尿尿频,崩漏带下,大汗虚脱。内热消渴。

[0026] 紫苏叶,辛,温。归肺、脾经。解表散寒,行气和胃。用于风寒感冒,咳嗽呕恶,妊娠呕吐,鱼蟹中毒。

[0027] 上述诸药合用,有补脾益肾、活血升阳、行水渗湿之效,对原发性肾病尤其是对脾肾阳虚型原发性肾病有明显改善。经临床应用验证,其疗效确切,药性平和,未出现毒副作用及不良反应,安全系数高,临床观察总有效率达到 90% 以上。

具体实施方式

[0028] 以下通过具体实施例进一步描述本发明,但是本发明不仅仅限于以下具体实施例。在本发明的范围内或者在不脱离本发明的内容、精神和范围内,对本发明进行的变更、组合或替换,对于本领域的技术人员来说是显而易见的,且包含在本发明的范围之内。

[0029] 实施例 1

[0030] 按以下重量份称取本发明各原料:黄芪 14 份,茯苓 19 份,枸杞子 15 份,酒仙茅 14 份,丹参 11 份,白术 11 份,菟丝子 9 份,泽泻 9 份,姜半夏 16 份,芡实 5 份,猪苓 6 份,桂枝 9 份,赤芍 7 份,甘草 5 份,山萸肉 10 份,紫苏叶 5 份。

[0031] 制备工艺如下:

[0032] 将上述重量份的原料黄芪、茯苓、枸杞子、酒仙茅、丹参、白术、菟丝子、泽泻、姜半夏、芡实、猪苓、桂枝、赤芍、甘草、山萸肉和紫苏叶分别粉碎后,加药物总重量 5 倍量的水,煎煮 3 次,每次 60min,滤过,合并滤液,并将滤液浓缩至相对密度为 1.16-1.18(75℃测),待冷至室温,加乙醇使含醇量达 75%,静置 12 小时,滤取上清液,回收乙醇,浓缩至相对密度 1.12-1.15(75℃测),干燥后即得中药浸膏。本领域技术人员可以直接入药使用或是在此基础上加入辅料海藻酸钠、MgCO₃、硬脂酸过 80 目筛,混合均匀,用干法制粒机进行制粒,20 目筛进行整粒,将制得的颗粒填充于硬质胶囊中制得本发明中药制剂胶囊剂。

[0033] 使用本发明药物组合物治疗原发性肾病时,服用所制备的胶囊剂,每粒含生药量 0.4g,每日 3 次,每次 3 粒,饭后半小时服用。

[0034] 实施例 2

[0035] 按以下重量份称取本发明各原料:黄芪 12 份,茯苓 18 份,枸杞子 14 份,酒仙茅 13 份,丹参 10 份,白术 10 份,菟丝子 8 份,泽泻 8 份,姜半夏 15 份,芡实 4 份,猪苓 5 份,桂枝 8 份,赤芍 6 份,甘草 4 份,山萸肉 8 份和紫苏叶 4 份。

[0036] 制备工艺同实施例 1。

[0037] 实施例 3

[0038] 按以下重量份称取本发明各原料：黄芪 15 份，茯苓 20 份，枸杞子 16 份，酒仙茅 15 份，丹参 12 份，白术 12 份，菟丝子 10 份，泽泻 10 份，姜半夏 17 份，芡实 6 份，猪苓 7 份，桂枝 10 份，赤芍 8 份，甘草 6 份，山萸肉 12 份和紫苏叶 6 份。

[0039] 制备工艺同实施例 1。

[0040] 实施例 4

[0041] 按以下重量份称取本发明各原料：黄芪 12 份，茯苓 20 份，枸杞子 14 份，酒仙茅 15 份，丹参 10 份，白术 12 份，菟丝子 8 份，泽泻 10 份，姜半夏 15 份，芡实 6 份，猪苓 5 份，桂枝 10 份，赤芍 6 份，甘草 6 份，山萸肉 12 份和紫苏叶 6 份。

[0042] 制备工艺同实施例 1。

[0043] 实施例 5

[0044] 按以下重量份称取本发明各原料：黄芪 15 份，茯苓 18 份，枸杞子 16 份，酒仙茅 13 份，丹参 12 份，白术 10 份，菟丝子 10 份，泽泻 8 份，姜半夏 17 份，芡实 4 份，猪苓 7 份，桂枝 8 份，赤芍 8 份，甘草 4 份，山萸肉 8 份和紫苏叶 4 份。

[0045] 制备工艺同实施例 1。

[0046] 实施例 6 本发明药物组合物治疗原发性肾病的临床观察

[0047] 1、病例资料：选择医院病房及门诊就诊的符合脾肾阳虚型原发性肾病患者 110 例，随机分为治疗组和对照组。其中，治疗组 55 例：男 37 例、女 18 例；年龄最大 59 岁，最小 20 岁，平均年龄 36 岁；病程 7-142 天，平均病程 96 天。对照组 55 例：男 36 例、女 19 例；年龄最大 60 岁，最小 21 岁，平均年龄 35 岁；病程 7-136 天，平均病程 92 天。

[0048] 两组在性别、年龄、病程等方面无显著性差异 ($P > 0.05$)，具有可比性。

[0049] 2、诊断依据：

[0050] (1) 西医诊断标准：

[0051] 参照 1992 年安徽太平会议修订的“关于原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要”中关于肾病综合征的诊断标准。

[0052] 1) 大量蛋白尿 ($24h \geq 3.5g$)；

[0053] 2) 低蛋白血症 (血清白蛋白 $\leq 30g/L$)；

[0054] 3) 明显水肿；

[0055] 4) 高脂血症。

[0056] 以上前两项必备。排除继发性肾病综合征 (系统性红斑狼疮、糖尿病、过敏性紫癜、多发性骨髓瘤等) 才可诊断为原发性肾病综合征。

[0057] (2) 脾肾阳虚症候辨证标准：中医辨证标准参照中华中医药学会肾病分会《原发性肾病综合征的诊断、辨证分型及疗效评定 (试行方案)》。

[0058] 脾肾阳虚证：

[0059] 主症：神疲乏力、面浮肢肿、畏寒肢冷。

[0060] 次症：少气懒言、腰酸身重。

[0061] 舌：胖、或舌边有齿痕。

[0062] 脉：虚无力 (弱、濡、软)。。

[0063] 3、纳入病例标准：

[0064] (1) 年龄 18-60 岁；

- [0065] (2) 符合西医诊断标准；
- [0066] (3) 符合中医脾肾阳虚证候辨证标准；
- [0067] (4) 血清肌酐 $< 450 \mu\text{mol/L}$ ；
- [0068] (5) 签署临床观察“知情同意书”。
- [0069] 4、排除病例标准：
- [0070] (1) 未签署临床观察“知情同意书”；
- [0071] (2) 其他非肾性引起的水肿，如心源性水肿、肝源性水肿、营养不良性水肿，内分泌性水肿等；
- [0072] (3) 对本研究使用药物过敏或不能耐受者；妊娠期或哺乳期妇女；
- [0073] (4) 合并心脑血管、肝、内分泌和造血系统严重原发性疾病者，精神病患者；
- [0074] (5) 继发性肾病综合征，及其他类型的肾性水肿，如肾衰、肾血管病变等；
- [0075] (6) 其他类型的血脂异常，如肝病、营养代谢障碍等；
- [0076] (7) 排除药物性肝肾因素，如抗生素、解热镇痛类西药等。
- [0077] 5、剔除病例标准：
- [0078] (1) 纳入后发现伴有排除标准疾病者；
- [0079] (2) 未按试验方案规定用药的病例；
- [0080] (3) 服药过程资料记录不全，无法判定疗效者。
- [0081] 6、脱落与终止标准：
- [0082] (1) 观察中病人自行退出、失访者；
- [0083] (2) 受试者发生并发症或特殊生理变化等不宜继续接受试验者；
- [0084] (3) 试验中发生严重不良反应者，应及时终止临床试验。
- [0085] 脱落与终止的病例应详细记录原因，并将其最后一次的主要疗效检测结果转接为最终结果进行统计。
- [0086] 7、用法用量：
- [0087] 服用本发明药物组合物治疗，取实施例 1 制备的胶囊剂，每粒胶囊含生药量 0.4g，每日 3 次，每次 3 粒，饭后半小时温开水送服。
- [0088] 对照组：患者采用标准疗程的激素治疗（参照叶任高，陆再英，内科学第 6 版标准）：①强的松初始剂量每日 1mg/kg，晨起顿服；②服用 8 周后逐渐减量，每 2 周减 5mg/d；③当减至 20mg/d，每 4 周减 5mg/d；④最后以最小有效剂量（10mg/d）维持半年左右。同时加服双嘧达莫（潘生丁）50mg 每日 3 次，泮托拉唑（泮立苏）40mg 每日 1 次，辛伐他丁 40mg 每日一次，及对症治疗：严重性全身水肿使用呋塞米（速尿片）40mg/d 口服，口服不能使尿量增加则使用呋塞米（速尿针）40mg/d 静脉注射，最大剂量可用 100mg/d，有高血压者使用硝苯地平（拜新同）30mg/d 口服。
- [0089] 两组患者服药期间忌食海鲜及辛辣刺激之品，8 周为一个疗程，治疗 1 个疗程结束后进行疗效评价。
- [0090] 8、疗效判定标准：
- [0091] 参照 1992 年《全国原发性肾小球疾病分型与临床诊断专题座谈会纪要》所拟定的标准。
- [0092] (1) 临床控制：水肿等症状体征完全消失；治疗后连续 3 次 24h 尿蛋白定量持续小

于 0.1g,血清白蛋白恢复到 35g 以上。血总胆固醇、甘油三脂基本正常,肾功能正常。

[0093] (2) 显效:水肿等症状与体征基本消失,治疗后连续 3 次检查 24h 尿蛋白定量在 0.1-0.5g 之间,血清白蛋白 30-35g 之间,血总胆固醇、甘油三酯接近正常,肾功能正常或基本正常(与正常值相差不超过 15%)。

[0094] (3) 有效:水肿等症状与体征有好转;治疗后连续 3 次 24h 尿蛋白定量 0.5-2g 之间,血总胆固醇、甘油三酯比前有所改善,肾功能有所改善。

[0095] (4) 无效:水肿等症状体征无明显好转,24h 尿蛋白定量 > 2g,实验室检查均无改善。

[0096] 9、治疗效果:

[0097] 在临床观察过程中,治疗组脱落 6 例病例,其中 3 例患者好转后退出,以有效统计疗效,3 例患者无效后退出,以无效统计疗效,其余均完成临床观察。疗效结果如下:临床控制 16 例 (29.09%),显效 24 例 (43.64%),有效 10 例 (18.18%),无效 5 例 (9.09%),总有效率 90.91%。

[0098] 对照组脱落 7 例病例,其中 3 例患者好转后退出,以有效统计疗效,4 例患者无效后退出,以无效统计疗效,其余均完成临床观察。疗效结果如下:临床控制 7 例 (12.73%),显效 14 例 (25.45%),有效 7 例 (12.73%),无效 27 例 (49.09%),总有效率 50.91%。

[0099] 另外,表 1 给出了二组治疗前后血浆白蛋白比较,具体如下:

[0100] 表 1. 二组治疗前后血浆白蛋白比较 ($\bar{X} \pm S$)

[0101]

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	55	21.82±2.14	35.52±2.35 ^{***}
对照组	55	22.18±2.26	32.15±2.25 [*]

[0102] 注:与治疗前比 *P < 0.05, **P < 0.01,与对照组比 [#]P < 0.05, ^{##}P < 0.01。

[0103] 可看出,治疗前二组血浆白蛋白比较无统计学意义 (P > 0.05),具有可比性,治疗后血浆白蛋白二组均较治疗前比较差异有统计学意义 (P < 0.01, P < 0.05),治疗组与对照组比较差异有统计学意义 (P < 0.05)。说明治疗组在提高血浆白蛋白方面明显优于对照组。

[0104] 治疗组治疗过程中生命体征平稳且无过敏等严重不良反应,表明本方的临床运用是安全有效的,值得进一步研究并推广应用。