

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200310115865.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 36/258 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 2 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100366259C

[22] 申请日 2003.12.3

[21] 申请号 200310115865.4

[73] 专利权人 孙晓波

地址 130021 吉林省长春市朝阳区隆礼嘉
园 C 座 2 门 501

共同专利权人 徐惠波

[72] 发明人 孙晓波 徐惠波 丁 涛 温富春
张 伟 纪凤兰 张殿文

[56] 参考文献

CN1273110A 2000.11.15

西洋参皂苷类成分的研究综述. 特产研
究, 第 3 期. 2001

中药大辞典. 江苏新医学院, 850.851,
上海科学技术出版社. 1977

审查员 杜文华

[74] 专利代理机构 吉林长春新纪元专利代理有限
责任公司

代理人 魏征骥

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

西洋参根总皂苷在制备治疗心肌炎的药物中的
应用

[57] 摘要

本发明涉及西洋参根总皂苷在制备治疗心肌炎
的药物中的应用, 属于中药有效成份的医药用途领
域。本项发明的目的就是应用西洋参根总皂苷制备
治疗心肌炎的药物, 制成的药物不仅能改善心肌代
谢、营养心肌、保护心脏细胞提高心肌的抗病能
力, 而且能直接杀伤病毒, 减轻病毒对心肌的损
伤, 起到抗病毒及整体调节相结合的作用效果, 减
轻西药长期应用对人体产生的副作用, 使其成为理
想的用于治疗心肌炎的药物。也可制成含有西洋参
根总皂苷的药物组合物。

- 1、西洋参根总皂苷在制备治疗心肌炎的药物中的应用。

西洋参根总皂苷在制备治疗心肌炎的药物中的应用

技术领域

本发明属于中药有效成分的医药用途领域。

背景技术

心肌炎是指心肌局限性或弥漫性的急性或慢性炎症病变,可分为感染性和非感染性两大类。感染性心肌炎可由病毒、细菌、螺旋体、立克次体、霉菌、原虫、蠕虫所引起,非感染性心肌炎则包括过敏或变态反应性心肌炎,如风湿病以及理化因素或药物所致的心肌炎等。心肌炎的症状轻重不一,病情严重程度不等。轻者可无自觉症状;严重者可表现为猝死、严重心律失常、心源性休克或心力衰竭,导致急性期死亡;也可表现为各种心律失常、心包炎或急性心肌梗塞等。病毒性心肌炎是临床上最常见、发病人数最多的一类心肌炎,具有流行性,现在较10年前发病率上升了10倍以上,成为我国最常见的心肌病,多发生于人群中病毒感染流行之时,在病毒感染流行期约有5%的病人引起病毒性心肌炎。近年来,对病毒性心肌炎的认识不断加深。可引起心肌炎的病毒很多,如:柯萨奇病毒、腺病毒、流感病毒等等,其中尤以柯萨奇B组病毒引起的心肌炎最多见,因心肌对此病毒表现特别敏感,心肌膜对该病毒有特殊的亲和力。病人感染柯萨奇病毒后,约有5%的累及心脏。心脏各处的心肌细胞皆可发生灶性坏死;坏死灶中伴有炎性细胞浸润,主要是单核细胞,有时也有中性粒细胞,有时炎细胞反应不明显。坏死

灶最终为纤维化取代，且儿童病毒性心肌炎临床表现较成人严重。病毒性心肌炎至今无特效治疗，现代医学一般都是采用对症及支持疗法。主要为减轻心脏负担、注意休息和营养；同时针对出现的心力衰竭、心律失常等症状进行对症治疗，并营养心肌、改善心肌代谢，有时应用肾上腺皮质激素。病毒性心肌炎急性期过后，常常需要很长时间的恢复期的治疗，少则半年，有的甚至 1-2 年，或更长一点时间。近年来研究发现，利用中西医结合方法治疗病毒性心肌炎收到令人满意的效果。因此，中药对于病毒性心肌炎在症状控制、心功能的改善，心肌的恢复及整个机体功能的调节方面得到了广大患者的认可。

西洋参 (*Panax quinquefolium* Linn.) 系五加科人参属植物。西洋参根总皂苷是西洋参根中主要有效成分，具有多种生理活性。它是以西参根为原料，通过水煎液过 D 型大孔树脂柱，再以 30-95% 的乙醇洗脱液获得，其中含有 R_0 、 R_{a0} 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_{g1} 、 R_{g2} 、 R_{g3} 、 R_{h1} 、 R_{h2} 、 F_2 、 R_{A0} 、 F_3 、 F_{11} 等多种有效成分。

发明内容

本项发明的目的就是应用西洋参根总皂苷制备治疗心肌炎的药物，制成的药物不仅能改善心肌代谢、营养心肌、保护心脏细胞，提高心肌的抗病能力，而且能直接杀伤病毒，减轻病毒对心肌的损伤，起到抗病毒及整体调节相结合的作用效果，减轻西药长期应用对人体产生的副作用，使其成为理想的用于治疗心肌炎的药物；也可制成含有西洋参根总皂苷的药物组合物，这种药物组合物可以是一种或多种天然或化学合成的活性成分，也可以是一种或多种中药材或其有效组分与西洋参根总皂

苷组成的药物组合物。

本发明用于制备治疗心肌炎的药物时，其口服或非口服给药均是安全的。在口服情况下，其可以是任何常规形式给药，如散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂、滴丸、软胶囊、漂浮剂、口服液、悬浮液、糖浆、口腔含片、喷雾剂或气雾剂等；当该药物非口服给药时，可采用任何常规形式，如栓剂、注射剂（静脉注射、肌肉注射）、软膏剂、吸入剂等。

本发明制备治疗心肌炎的药物是由有效部位或多种有效成分单体与固体或液体的赋形剂一起构成的，这里使用的固体或液体赋形剂在本领域是众所周知的，下面举几个具体例子，固体制剂的赋形剂有乳糖、淀粉、浆糊精、碳酸钙、合成或天然硫酸铝、氯化镁、硬脂酸镁，碳酸氢钠、干燥酵母等；液体制剂的赋形剂有水、甘油、丙二醇、单糖浆、乙醇、乙二醇、聚乙二醇、山梨糖醇等；软膏剂的赋形剂可以使用脂油，含水羊毛脂、凡士林、甘油、蜂蜡、木蜡、液体石蜡、树脂、高级蜡等组合成的疏水剂或亲水剂。

有效物质的剂量可以根据服用方式，病人的年龄和体重及病情严重程度和其它类似的因素而改变，口服量为：20-1000mg/次·人，每日三次服用；注射剂用量为 10-1000mg/人，每日一次。

其治疗效果是通过西洋参根总皂苷对柯萨奇病毒的抑制作用，减轻心律失常、增加抗心肌病变的能力、改善血液循环、保护心肌细胞免受损伤等作用来实现的。剂量为 7.5-140mg/kg，连续给药 5-10 天。

具体实施方式

实验例 1：对病毒致细胞病变保护作用

(1) 实验材料

药物：西洋参根总皂苷，阳性对照药为黄芪。

细胞株：Hela（宫颈癌细胞）

病毒株：柯萨奇病毒 B₃（CVB₃）株、柯萨奇病毒 B₄（CVB₄）株、柯萨奇病毒 A16（CVA16）、肠道病毒 E71 株。

(2) 试验方法与结果

在细胞上分别加入 10⁻¹-10⁻⁶ 不同浓度的 4 种病毒液，吸附 1h 后洗去病毒液，加入无毒界限药液，每一病毒稀释度各加 3 复孔，同时设病毒对照、细胞对照、阳性药物对照组。置 37℃CO₂ 培养箱内培养，每天在倒置显微镜下观察病变，连续 4d，记录各孔病变情况。结果见表 1。

表 1 对病毒致细胞病变作用

病毒株	黄芪	西洋参根总皂苷	细胞对照	病毒对照
	6.25g/L	1.562g/L		
CVA16	±	±	—	++++
肠道病毒 E71	+	—	—	++++
CVB ₃	±	+	—	++++
CVB ₄	+	±	—	++++

注：—示无细胞病变；±示有延缓细胞病变作用；+示 1/4 以下的细胞病变；++示 1/4-1/2 的细胞有病变；+++示 1/2-3/4 的细胞有病变；++++示 3/4 以上的细胞有病变。

表 1 中结果表明，西洋参根总皂苷能明显的抑制柯萨奇病毒 B₄ 及柯萨奇病毒 A16，对柯萨奇病毒 B₃ 的作用略弱，对肠道病毒 E71 无抑制作用。

实验例 2：对小鼠病毒性心肌炎的影响

(1) 试验材料

动物：Swiss 小鼠，雌雄各半，3-4 周龄，16-18g，由吉林大学白求恩医学部实验动物中心提供。

药物：西洋参根总皂苷，阳性对照药为黄芪。

(2) 试验方法与结果

将小鼠经腹腔接种含 10^4 TCID₅₀CVB₃ 液 0.2ml，1h 后，灌胃给药，连续给药两周。模型对照组小鼠接种相同剂量的病毒，每日给相同剂量的生理盐水灌胃，连续两周。末次给药后，摘眼球取血，分离血清测定心肌三酶谷草转氨酶（AST）、磷酸肌酸激酶（CK）、乳酸脱氢酶（LDH）。结果见表 2。

表 2 对小鼠病毒性心肌炎心肌三酶的影响($\bar{X} \pm s$)

组别	剂量	动物	AST (U/L)	CK (U/L)	LDH (U/L)
病毒对照		10	449.22 ± 113.80	2893.5 ± 1449.90	2130.98 ± 161.86
正常对照		10	182.97 ± 50.71	802.93 ± 473.44	1536.3 ± 148.07
西洋参根总皂苷	200mg/kg	10	260.44 ± 42.68*	706.30 ± 276.23**	1669.73 ± 98.03*
	100mg/kg	10	185.30 ± 36.99*	221.30 ± 127.89**	1518.87 ± 112.46**
	50mg/kg	10	289.35 ± 77.78*	712.47 ± 402.63**	1767.15 ± 105.12*
黄芪	13g/kg	10	244.05 ± 124.52	569.57 ± 507.70**	1527.45 ± 154.46

注：与病毒对照组比，*p < 0.05, **p < 0.01

表 2 中结果表明，西洋参根总皂苷能明显的降低心肌炎模型动物血中心肌三酶，具有治疗病毒性心肌炎的作用。

实验例 3：对氯仿致小鼠心律失常的影响

(1) 试验材料

药物：西洋参皂苷； 试验用阳性药盐酸利多卡因注射液，河北宏宝药业股份有限公司生产，批号：980651-12。氯仿，天津化学试剂一厂生产，批号：920218。

动物：昆明种小鼠，体重 25-30g，购自吉林省中医中药研究院动物室。

（2）试验方法与结果

取 65 只小鼠，随机分为五组：模型组，利多卡因 14mg/kg 剂量给药组，注射用西洋参根总皂苷 28、14、7mg/kg 剂量组。一次静脉注射给药，给药后 15 分钟，将小鼠置于含有 4ml 氯仿棉球的倒置烧杯中。待小鼠呼吸停止后，立即取出，剖开胸腔，观察心室颤动发生率。结果见表 3。

表 3 注射用西洋参根总皂苷对氯仿致小鼠心律失常的影响 (X^2)

组 别		动物数 (只)	心律失常发生百分率 (%)
模型对照组		13	69.2
利多卡因	14mg/kg	13	23.1*
西洋参根总皂苷	28mg/kg	13	15.4*
	14mg/kg	13	30.8
	7mg/kg	13	46.2

注：与模型对照组比，* $p < 0.05$

结果可见，注射用西洋参根总皂苷和盐酸利多卡因能明显的抑制氯仿诱发的小鼠心律失常发生，室颤百分率明显较对照组降低。

实验例 4：对异丙肾上腺素致大鼠心肌缺血的影响

药物：西洋参根总皂苷；试验用阳性药舒心素胶囊，批号：941102。由吉林省集安制药厂提供。氯化钡，由开原化学试剂厂生产。

动物：wistar 大鼠，体重 200—250g，购自吉林省中医中药研究院动物室。

（2）试验方法与结果

取 46 只大鼠，随机分为五组：空白对照组，缺血模型组，舒心素

胶囊 140mg/kg 剂量给药组，西洋参根皂苷 140、70mg/kg 二个剂量组。每日灌胃一次，连续给药五天。第三天给药后 1 小时，除空白对照组外，其余动物均皮下注射 Iso 8mg/kg，24 小时后再给药一次。末次给药前 1 小时再皮下注射一次 Iso 2mg/kg，末次给药后 50 分钟将动物以水合氯醛 300 mg/kg 麻醉。腹静脉采血，分离血清，测定 CK、AST、LDH 活性。结果见表 4。

表 4 对异丙肾上腺素致大鼠心肌缺血心肌三酶的影响 $(\bar{x} \pm s)$

组 别	动物数 (只)	AST (U/L)	CK (U/L)	LDH (U/L)
空白对照组	9	89.1±17.61	707.0±294.27	968.3±266.25
模型组	10	108.9±20.80 [*]	1189.7±571.27 [*]	1380.1±545.18 [*]
舒心素胶囊工 140 mg/kg	9	97.9±30.15	939.4±767.58	1121.3±422.56
西洋参根总皂苷 140mg/kg	9	75.8±16.95 ^{**}	429.8±240.14 ^{**}	625.2±373.88 ^{**}
70mg/kg	9	83.8±12.95 ^{**}	597.9±230.51 ^{**}	1015.4±85.57

注：与空白对照组比较：* P < 0.05 ， **P < 0.01 ， ***P < 0.001

与模型组比较：# P < 0.05， ## P < 0.01， ### P < 0.001

由结果可见，动物出现心肌缺血后血清中心肌三酶明显升高，口服西洋参根总皂苷后明显抑制 CK 和 AST 的升高，降低 LDH 的活性，表现出明显的抗心肌缺血作用。

实验例 5：对血液流变性的影响

(1) 试验材料

动物：wistar 大鼠，体重 200—250g，购自吉林省中医中药研究院动物室。

药物：西洋参根皂苷； 试验用阳性药舒心素胶囊，批号：941102。

由吉林省集安制药厂提供。

(2) 试验方法与结果

取 40 只大鼠，随机分为五组：空白对照组，血瘀模型组，舒心素胶囊 140mg/kg 剂量给药组，西洋参根总皂苷 140、70mg/kg 二个剂量组。每天给药两次，连续给药十五天。每天给药后 1 小时，将大鼠置于 $43 \pm 1^\circ\text{C}$ ，深 35cm 的水槽中游泳。每次当所有游泳大鼠中 50% 出现自然沉降时，全部动物停止游泳。如此连续造型十五天。第十六天末次给药后 1h 于动物腹腔注射戊巴比妥钠 35mg/kg，将动物麻醉，于腹静脉采血，置血液 血浆粘度计上测定全血比粘度（高切值、低切值）、血浆粘度。结果见表 5。

表 5 对血瘀大鼠血液流变性的影响($\bar{X} \pm s$)

组 别	动物数 (只)	全血比粘度 (S)		血浆比粘度 (S)
		高切值	低切值	
空白对照组	8	5.6 ± 0.67	7.7 ± 1.71	1.6 ± 0.11
血瘀模型组	8	$6.4 \pm 0.83 \Delta$	$10.1 \pm 2.72 \Delta$	$1.7 \pm 0.09 \Delta \Delta$
舒心素胶囊 140mg/kg	8	5.8 ± 1.28	8.5 ± 2.40	1.7 ± 0.07
西洋参皂苷 140mg/kg	8	$5.4 \pm 0.53^{**}$	$7.7 \pm 1.49^*$	0.6 ± 0.17
70mg/kg	8	5.8 ± 0.66	8.4 ± 1.62	1.7 ± 0.19

注：与空白对照组比， $\Delta p < 0.05$, $\Delta \Delta p < 0.01$;

与血瘀模型组比， $^* p < 0.05$, $^{**} p < 0.01$

由表 5 结果可见，动物经长时间游泳疲劳，造成气虚而致血瘀模型，表现为血液流变学各项指标明显改变。动物服用西洋参根总皂苷后，上述各项指标均有改善，全血比粘度高、低切值有明显的改变，血浆比粘度有改善的趋势。

实验例 6：毒性

(1) 急性毒性 因限于西洋参根总皂苷给药体积及给药浓度，未能测出小鼠灌胃给药的 LD_{50} ，而测出其一日内灌胃给药的最大给药量为

30g/kg。西洋参根总皂苷给小鼠腹腔注射的 LD_{50} 为 208.80mg/kg, 其 95% 的可信限为 187.45—232.58mg/kg。

(2) 长期毒性 西洋参根总皂苷以 1.5g-0.75g/kg 剂量给大鼠灌胃, 以 2.0、1.0g/kg 剂量给犬口服, 连续 60 天, 血液学及血液生化学各项检查结果均未发现有异常反应。给药组与空白对照组之间各组数据均无显著性差异; 其主要脏器也未见药物引起的明显的病理改变。

上述结果证明西洋参根总皂苷具有明显的抗柯萨奇病毒等多种病毒的作用, 同时西洋参根总皂苷亦能抑制心律失常的发生, 抑制心肌梗塞的发生, 改善心肌组织病变, 改善血瘀动物的血液流变性等作用。这为临床上西洋参根总皂苷单独应用及组方应用治疗病毒性心肌炎提供了理论依据。

实施例一:

胶囊剂: 西洋参根总皂苷 180g, 淀粉 20 g, 混匀, 装入 2 号胶囊, 制成 1000 粒, 规格: 0.2g/粒。成人口服, 1 粒/次, 一日三次, 一个月为一疗程。

注射剂: 西洋参根总皂苷 200g, 加水 7000ml 溶解, 灭菌, 干燥, 无菌密封, 制成 1000 支, 规格: 200mg/支。成人静脉滴注给药, 1 支/次, 溶于 250ml 生理盐水中, 一日一次, 15 天为一疗程。

实施例 3

片剂: 西洋参根总皂苷 180g, 淀粉 20g 混匀, 制成 1000 片, 规格: 0.2g/片; 成人口服, 1 片/次, 一日 5 次, 一个月一个疗程。