

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105311470 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 10

(21) 申请号 201510793047. 2

(22) 申请日 2015. 11. 18

(71) 申请人 暨南大学

地址 510632 广东省广州市天河区黄埔大道
西 601 号

(72) 发明人 王一飞 利奕成 任哲 刘秋英

(74) 专利代理机构 北京精金石专利代理事务所
(普通合伙) 11470

代理人 刘晔

(51) Int. Cl.

A61K 36/899(2006. 01)

A61P 13/12(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61K 36/282(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

含有艾叶的药物组合物用于制备治疗糖尿病
肾病药物中的用途

(57) 摘要

本发明属于中药技术领域,涉及含有艾叶的
药物组合物用于制备治疗糖尿病肾病药物中的用
途。所述药物组合物包括以下重量份数的制备原
料:艾叶 18-25 份、天麻 15-20 份、玉米须 13-18
份、苦瓜子 10-17 份、人参叶 8-15 份、刺人参 7-12
份、泽泻 5-12 份、川芎 5-12 份、山药 8-13 份、淫羊
藿 5-10 份、黄芩 5-15 份和甘草 7-13 份。本发明
涉及的药物组合物的组方合理,协同作用强,对糖
尿病肾病具有非常显著的效果。

1. 含有艾叶的药物组合物用于制备治疗糖尿病肾病药物中的用途,其特征在于,所述药物组合物包括以下重量份数的制备原料:

艾叶 18-25 份、天麻 15-20 份、玉米须 13-18 份、苦瓜子 10-17 份、人参叶 8-15 份、刺人参 7-12 份、泽泻 5-12 份、川芎 5-12 份、山药 8-13 份、淫羊藿 5-10 份、黄芩 5-15 份和甘草 7-13 份。

2. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述药物组合物包括以下重量份数的制备原料:

艾叶 18 份、天麻 15 份、玉米须 13 份、苦瓜子 10 份、人参叶 8 份、刺人参 7 份、泽泻 5 份、川芎 5 份、山药 8 份、淫羊藿 5 份、黄芩 5 份和甘草 7 份。

3. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述药物组合物包括以下重量份数的制备原料:

艾叶 25 份、天麻 20 份、玉米须 18 份、苦瓜子 17 份、人参叶 15 份、刺人参 12 份、泽泻 12 份、川芎 12 份、山药 13 份、淫羊藿 10 份、黄芩 15 份和甘草 13 份。

4. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述药物组合物包括以下重量份数的制备原料:

艾叶 22 份、天麻 18 份、玉米须 15 份、苦瓜子 15 份、人参叶 12 份、刺人参 10 份、泽泻 8 份、川芎 10 份、山药 10 份、淫羊藿 7 份、黄芩 9 份和甘草 9 份。

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的用途,其特征在于,所述药物组合物被制成片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂或丸剂。

6. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述药物组合物的制备方法包含下述步骤:

A) 称取艾叶,粉碎,过 100 目筛,加入其重量 6-10 倍量的水,浸泡 0.5-1h,水蒸汽法加热提取 1-3 次,每次 2-3 小时,过滤,合并滤液,得到艾叶提取液,保留艾叶药渣;

B) 称取天麻,粉碎,过 100 目筛,加入其重量 5-10 倍量体积分数为 60-80% 的乙醇溶液,浸泡 6-20 小时,在 40-60℃ 温度下超声提取两次,每次 1-3 小时,超声频率为 20-30kHz,过滤,合并滤液,得到天麻提取液,保留天麻药渣;

C) 称取玉米须、苦瓜子、人参叶、刺人参、泽泻、川芎、山药、淫羊藿、黄芩和甘草,粉碎,与所述的艾叶药渣和天麻药渣合并,加入 6-10 倍量体积分数为 70-80% 的乙醇溶液,回流提取 1-3 次,每次 1-2 小时,过滤,合并滤液;

D) 将所述艾叶提取液、所述天麻提取液与步骤 C) 所述滤液混匀,回收乙醇,减压浓缩至相对密度为 1.20-1.30 的稠膏,减压干燥,粉碎后过 100-200 目筛,即得药物组合物。

含有艾叶的药物组合物用于制备治疗糖尿病肾病药物中的用途

技术领域

[0001] 本发明属于中药技术领域，尤其涉及含有艾叶的药物组合物用于制备治疗糖尿病肾病药物中的用途。

背景技术

[0002] 糖尿病肾病即糖尿病肾小球硬化症，是糖尿病最典型的微血管并发症之一，随病情进展将导致肾功能衰竭，是糖尿病最重要的致死原因之一。糖尿病肾病与中医文献中记载的“肾消”、及消渴病继发的“尿浊”、“水肿”、“胀满”、“关格”等相似。早中期常以蛋白尿、水肿为主要表现，晚期肾衰患者则可表现为胀满、呕逆等。此为消渴病日久，肾体受损，肾用失司，肾元虚衰所致，可称其为消渴病肾病。

[0003] 目前西医治疗多从强化血糖控制、降压、调整脂代谢等方面着手，或是采用透析、肾移植等治疗手段，虽然有效，但给患者带来沉重的经济负担。中医治疗有着丰富的经验，效果明显，无依赖性，整体辩证，个体施治，使人体脏器调和，阴阳平衡，恢复良性循环，取得良好的治疗效果。另外中医治疗还有安全性高，副作用小，不易复发等优点。根据现代中医糖尿病肾病的认识，糖尿病肾病的发病因素除与长期高血糖有关外，与素体肾亏(禀赋不足，素体肾虚，或后天劳倦过度伤肾)、情志郁结(郁怒不解，思虑过度)、饮食失宜(过食肥甘厚味，醇酒辛辣之品，或偏食豆制品，或嗜咸味)等密切相关。病本在肾，常涉及肝、脾、肺，后期涉及于心，五脏俱病。病性多虚实夹杂。早期以气阴两虚为主，晚期则气血阴阳俱虚，浊毒内留，最终则肾元衰败，五脏俱伤。

[0004] 中国专利申请 201210311984.6 公开了一种用于治疗糖尿病肾病的药物组合物，该药物组合物由以下原料制得：黄芪、百合干、桃仁、水蛭、大黄、泽泻、金樱子、芡实、牛膝、杜仲。该药物组合物具有益气养阴，清热祛湿，活血通络的功效，但是该药物组合物在降血糖，补肾健脾方面效果不是十分显著。

发明内容

[0005] 本发明要解决的技术问题是提供含有艾叶的药物组合物用于制备治疗糖尿病肾病药物中的用途，该药物组合物具有降血糖、保肾护肾和益气活血的功效，还具有疗效好，副作用低，服用方便等优点。此外，本发明还提供相应的制造工艺将该药物组合物在保证疗效的前提下制成方便易用的制剂。

[0006] 为了解决上述技术问题，本发明提供含有艾叶的药物组合物用于制备治疗糖尿病肾病药物中的用途。

所述药物组合物包括以下重量份数的制备原料：艾叶 18-25 份、天麻 15-20 份、玉米须 13-18 份、苦瓜子 10-17 份、人参叶 8-15 份、刺人参 7-12 份、泽泻 5-12 份、川芎 5-12 份、山药 8-13 份、淫羊藿 5-10 份、黄芩 5-15 份和甘草 7-13 份。

[0007] 优选地，所述药物组合物包括以下重量份数的制备原料：艾叶 18 份、天麻 15 份、玉

米须 13 份、苦瓜子 10 份、人参叶 8 份、刺人参 7 份、泽泻 5 份、川芎 5 份、山药 8 份、淫羊藿 5 份、黄芩 5 份和甘草 7 份。

[0008] 优选地，所述药物组合物包括以下重量份数的制备原料：艾叶 25 份、天麻 20 份、玉米须 18 份、苦瓜子 17 份、人参叶 15 份、刺人参 12 份、泽泻 12 份、川芎 12 份、山药 13 份、淫羊藿 10 份、黄芩 15 份和甘草 13 份。

[0009] 优选地，所述药物组合物包括以下重量份数的制备原料：艾叶 22 份、天麻 18 份、玉米须 15 份、苦瓜子 15 份、人参叶 12 份、刺人参 10 份、泽泻 8 份、川芎 10 份、山药 10 份、淫羊藿 7 份、黄芩 9 份和甘草 9 份。

[0010] 优选地，所述药物组合物被制成片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂或丸剂。

[0011] 相应的，所述药物组合物的制备方法包含下述步骤：

A) 称取艾叶，粉碎，过 100 目筛，加入其重量 6-10 倍量的水，浸泡 0.5-1h，水蒸汽法加热提取 1-3 次，每次 2-3 小时，过滤，合并滤液，得到艾叶提取液，保留艾叶药渣；

B) 称取天麻，粉碎，过 100 目筛，加入其重量 5-10 倍量体积分数为 60-80% 的乙醇溶液，浸泡 6-20 小时，在 40-60℃ 温度下超声提取两次，每次 1-3 小时，超声频率为 20-30kHz，过滤，合并滤液，得到天麻提取液，保留天麻药渣；

C) 称取玉米须、苦瓜子、人参叶、刺人参、泽泻、川芎、山药、淫羊藿、黄芩和甘草，粉碎，与所述的艾叶药渣和天麻药渣合并，加入 6-10 倍量体积分数为 70-80% 的乙醇溶液，回流提取 1-3 次，每次 1-2 小时，过滤，合并滤液；

D) 将所述艾叶提取液、所述天麻提取液与步骤 C) 所述滤液混匀，回收乙醇，减压浓缩至相对密度为 1.20-1.30 的稠膏，减压干燥，粉碎后过 100-200 目筛，即得药物组合物。

[0012] 本发明所用组分的来源、性味、归经及功效：

艾叶：本品为菊科植物艾的干燥叶；其味辛、苦、温，归肝、脾、肾经；艾叶具有温经止血、散寒止痛、调经安胎、除湿止痒、通经活络等功效。

[0013] 天麻：为兰科植物天麻的干燥块茎。味甘，性平；归肝经；息风止痉，平肝阳，祛风通络。

[0014] 玉米须：本品为禾本科玉蜀黍属植物玉米的花柱和花头；味甘、淡，性平；归膀胱、肝、胆经；利尿消肿，平肝利胆。

[0015] 苦瓜子：本品为葫芦科植物苦瓜的种子；味苦、甘，性温；温补肾阳。

[0016] 人参叶：本品为五加科植物人参的干燥叶；味苦、甘，性寒；归肺、胃经；补气，益肺，祛暑，生津。

[0017] 刺人参：本品为五加科刺人参属植物刺人参，以根及根状茎入药；味甘，性温；补气助阳；止咳；通络。

[0018] 泽泻：本品为泽泻科植物泽泻的干燥块茎；味甘，性寒；归肾、膀胱经；利小便，清湿热。

[0019] 川芎：本品为伞形科植物川芎的干燥根茎；味辛，性温；归肝、胆、心包经；活血行气，祛风止痛。

[0020] 山药：为薯蓣科植物薯蓣的干燥根茎；味甘，性平；归脾、肺、肾经；补脾养胃，生津益肺，补肾涩精。

[0021] 淫羊藿：本品为小檗科植物淫羊藿、箭叶淫羊藿、柔毛淫羊藿、巫山淫羊藿、或朝鲜

淫羊藿的干燥地上部分；味辛、甘，性温；归肝、肾经；补肾阳，强筋骨，祛风湿。

[0022] 黄芩：本品为唇形科植物黄芩的干燥根；味苦，性寒；归肺、胆、脾、大肠、小肠经；清热泻火，燥湿解毒，止血，安胎。

[0023] 甘草：为豆科植物甘草、胀果甘草或光果甘草的干燥根。味甘，性平；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。

[0024] 本发明药物组合物组方分析：

依据中医对糖尿病肾病的辨证和现代药理对相关中药材的药理和药性认识，遵循中药的配伍理论，合理科学的搭配各味药材，形成本发明中药组方。本发明组方以艾叶、天麻和玉米须为君药，通经活络，息风止痉，利尿消肿，平肝利胆；以苦瓜子、人参叶和刺人参为臣药，温补肾阳，补气益肺，生津，通络；以泽泻、川芎、山药、淫羊藿和黄芩为佐药，活血行气，补肾涩精，清热泻火，燥湿解毒；以甘草为使药，补脾益气，清热解毒，祛痰止咳，缓急止痛，调和诸药。诸药配合，相辅相成，协同作用，共奏通经活络、温补肾阳、平肝利尿、补肾涩精和补脾益气等功效，对治疗糖尿病肾病具有十分显著的疗效。

[0025] 与现有技术相比，本发明具有如下有益效果：

1、本发明药物组合物采用了天麻、艾叶和玉米须等药材，通过各组分活性成分的协同作用，实现了对糖尿病肾病的良好治疗效果；

2、与化学治疗药物相比，所述药物组合物为天然纯中药制剂，不良反应和副作用显著降低，且所述药物组合物作用全面，药物治疗效果更佳，显著提高了糖尿病患者的用药依从性，并提高了患者的生活质量。

[0026] 3、本发明药物组合物具有保肾护肾的作用，还具有疗效好，成本低，显效率高，服用方便等优点。

[0027]

具体实施方式

[0028] 本领域技术人员应理解，以下实施例中所公开的技术代表本发明人发现的在本发明的实践中发挥良好作用的技术。然而，在所公开的具体实施方案中可以做出许多改变，并仍然获得相同或相似的结果，而不脱离本发明的精神和范围。

[0029] 实施例 1

本发明涉及的药物组合物包括以下重量份数的制备原料：艾叶 18 份、天麻 15 份、玉米须 13 份、苦瓜子 10 份、人参叶 8 份、刺人参 7 份、泽泻 5 份、川芎 5 份、山药 8 份、淫羊藿 5 份、黄芩 5 份和甘草 7 份。

[0030] 制备方法如下：

A) 称取艾叶，粉碎，过 100 目筛，加入其重量 7 倍量的水，浸泡 0.5h，水蒸汽法加热提取 2 次，每次 2 小时，过滤，合并滤液，得到艾叶提取液，保留艾叶药渣；

B) 称取天麻，粉碎，过 100 目筛，加入其重量 6 倍量体积分数为 75% 的乙醇溶液，浸泡 12 小时，在 50℃ 温度下超声提取两次，每次 2 小时，超声频率为 25kHz，过滤，合并滤液，得到天麻提取液，保留天麻药渣；

C) 称取玉米须、苦瓜子、人参叶、刺人参、泽泻、川芎、山药、淫羊藿、黄芩和甘草，粉碎，与所述的艾叶药渣和天麻药渣合并，加入 8 倍量体积分数为 80% 的乙醇溶液，回流提取 2

次,每次 2 小时,过滤,合并滤液;

D) 将所述艾叶提取液、所述天麻提取液与步骤 C) 所述滤液混匀,回收乙醇,减压浓缩至相对密度为 1.20 的稠膏,减压干燥,粉碎后过 100 目筛,即得药物组合物;

E) 向所述的药物组合物中加入胶囊剂常用辅料,装入胶囊壳中,即得药物组合物胶囊剂。

[0031] 实施例 2

艾叶 25 份、天麻 20 份、玉米须 18 份、苦瓜子 17 份、人参叶 15 份、刺人参 12 份、泽泻 12 份、川芎 12 份、山药 13 份、淫羊藿 10 份、黄芩 15 份和甘草 13 份。

[0032] 制备方法与实施例 1 类似。

[0033] 实施例 3

本发明涉及的药物组合物包括以下重量份数的制备原料:艾叶 22 份、天麻 18 份、玉米须 15 份、苦瓜子 15 份、人参叶 12 份、刺人参 10 份、泽泻 8 份、川芎 10 份、山药 10 份、淫羊藿 7 份、黄芩 9 份和甘草 9 份。

[0034] 制备方法与实施例 1 类似。

[0035] 本发明涉及的药物组合物对糖尿病肾病大鼠模型的治疗作用

1、制备模型

选择健康雄性成年 SD 大鼠 40 只,体重 0.35kg~0.4kg,用高脂饲料喂养,不限摄水。将大鼠进行单侧肾脏结扎手术后用链脲佐菌素注射腹腔。手术前大鼠禁食 12h,注射戊巴比妥钠溶液进行麻醉,确认麻醉后,将大鼠沿肾蒂结扎肾脏动静脉及输尿管。术后 2 周时,各组大鼠禁食 18h,然后一次性腹腔注射 1% 链脲佐菌素溶液 0.55g/kg,具体给药体积为 5.5ml/kg,注射后大鼠自由摄食摄水。造模完成 72h 后,经尾静脉采血测血糖。造模成功标准:①空腹血糖 ≥ 16.65mmol/L;②尿糖强阳性;③尿量大于对照组的 50%,即造模成功。

[0036] 2、实验分组及给药

造模结束后,将 40 只大鼠随机分为 4 组,每组 10 只,分别为模型组、吡咯列酮组、中药 A 组和中药 B 组。各组分别给予下述治疗药物:

模型组:灌胃等体积的蒸馏水;

吡咯列酮组:灌胃吡咯列酮 0.25g/kg•d;

中药 A 组:灌胃本发明实施例 1 制备的药物组合物胶囊剂 0.3 g/kg•d;

中药 B 组:灌胃本发明实施例 2 制备的药物组合物胶囊剂 0.3 g/kg•d;

上述各组每天灌胃给药一次,连续 8 周,正常饲养。采血测定空腹血糖以及尿微量白蛋白。

[0037] 3、指标测定

(1) 血糖的测定:所有大鼠分别于给药前和给药 8 周后取尾静脉血检测空腹血糖,将取出的血样放入蛋白沉淀剂中,室温放置 7min 后,离心 5min (3000r/min),取上清液,用葡萄糖氧化酶法测定血糖值。

[0038] (2) 尿中微量白蛋白的测定:将给药 8 周后大鼠分别放于代谢笼中饲养,收集隔夜 12 小时尿,准确记录尿量。取 4ml,叠氮钠处理后,离心 (2000r/min) 10min,取上清液置于 -20℃ 冰箱中保存待测尿白蛋白。取相应浓度的白蛋白标准液 400ml 加入上清液中,分别加入 200ml 0.231mmol/L 溴酚蓝显色剂,混匀,用紫外分光光度计,于 600nm 波长下测定

OD 值。

[0039] 4、实验结果与讨论

表 1 本发明涉及的药物组合物对糖尿病肾病大鼠空腹血糖的影响

组别	只数	给药前血糖值 (mmol/L)	给药后血糖值 (mmol/L)
模型组	10	24. 05±1. 97	23. 12±2. 11
吡咯列酮组	10	23. 66±2. 14	18. 45±2. 23**
中药 A 组	10	23. 41±2. 26	17. 64±2. 40**
中药 B 组	10	23. 30±1. 95	15. 73±2. 17****

注 :与模型组比较, *P < 0.05, ** P < 0.01 ;与吡咯列酮组比较, #P < 0.01。

[0040] 由表 1 可知, 吡咯列酮组、中药 A 和 B 组给药后大鼠的血糖值明显降低, 与模型组相比, 有显著性的差异(P < 0.01) ;中药 A 和 B 组的血糖值优于吡咯列酮组, 其中中药 B 组具有统计学差异(P < 0.01) ;可见, 本发明涉及的药物组合物可以显著降低糖尿病肾病大鼠的血糖, 本发明涉及的药物组合物可用于治疗糖尿病肾病。

[0041] 表 2 本发明涉及的药物组合物对糖尿病肾病大鼠尿微量白蛋白的影响

组别	只数	OD 值
模型组	10	1. 019±0. 192
吡咯列酮组	10	0. 803±0. 175**
中药 A 组	10	0. 735±0. 171**
中药 B 组	10	0. 714±0. 168**

注 :与模型组比较, *P < 0.05, ** P < 0.01。

[0042] 由表 2 可知, 与模型组相比, 吡咯列酮组和中药 A、B 组的尿微量白蛋白含量均有显著性差异(P < 0.01)。可见, 本发明药物组合物在治疗糖尿病肾病大鼠尿微量白蛋白方面有很好的协同作用, 其治疗效果优于吡咯列酮组, 但不具有统计学差异, 本发明涉及的药物组合物在延缓糖尿病肾病病情发展方面具有治疗优势。

[0043] 本发明涉及的药物组合物对糖尿病肾病临床患者志愿者的疗效观察

一、诊断标准

中医诊断标准 :尿中有泡沫, 乏力, 恶心呕吐, 面色萎黄或晦暗, 身重浮肿, 腰膝酸软及腹胀, 夜尿频多, 健忘, 失眠, 头晕耳鸣, 手足心热, 舌质紫暗或舌淡或瘀斑, 舌苔厚腻, 脉沉细或涩 ;辨证为脾肾虚弱、肺失通调、水瘀互结、水浊不分。

[0044] 二、临床疗效评价标准

显效 :临床症状改善明显, 腰膝酸软、疲乏无力、口干咽燥、夜尿频多等消失或基本消失, 血糖水平波动在正常范围内, 血压≤128/80mmHg, 24h 尿蛋白<30mg, 血尿素氮及肌酐均降至正常水平 ;

有效 :临床症状减轻, 腰膝酸软、疲乏无力、口干咽燥、夜尿频多等得到明显改善, 空腹血糖控制理想, 血压波动在 140/90mmHg 左右, 24h 尿蛋白和血尿素氮肌酐均有下降, 但未完全好转 ;

无效 :临床症状改善不明显, 血压及血糖无下降或有下降但不理想, 24h 尿蛋白定量及血尿素氮肌酐均未下降, 或下降未达到有效标准。

[0045] 三、临床试验

1、一般资料

将所有入选糖尿病肾病临床志愿者患者 300 人随机分成 3 组, 治疗 A 组 100 例, 治疗 B

组 100 例,对照组 100 例。年龄为 40 岁 -60 岁,3 组年龄、性别、症状等影响因素,经统计学处理,无显著性差异,符合分组条件。

[0046] 2、治疗方法

治疗 A 组 :服用实施例 1 制备得到的胶囊,每日 3 次,每次 4 粒,连服 1 个月 ;

治疗 B 组 :服用实施例 2 制备得到的胶囊,每日 3 次,每次 4 粒,连服 1 个月 ;

对照组 :服用糖脉康颗粒(国药准字 Z10970026,5g*10 袋 / 盒),一次 1 袋,一日 3 次,连服 1 个月。

[0047] 3、治疗结果,如表 3 所示。

[0048] 表 3 治疗效果

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗 A 组	100	78	15	7	93%
治疗 B 组	100	81	10	9	91%
对照组	100	69	16	15	85%

本试验采用糖脉康颗粒作为对照组,通过与本发明涉及的药物组合物治疗效果进行比较,体现本发明涉及的药物组合物在治疗尿病肾病方面的显著疗效,治疗 A 组和治疗 B 组的显效率均大于 75%,总有效率均大于 90%,优于对照组的显效率和总有效率。可见,本发明涉及的药物组合物疗效好,显效率高,可以作为治疗糖尿病肾病的药物使用。

[0049] 由于已经通过以上较佳实施例描述了本发明,在本发明的精神和 / 或范围内,任何针对本发明的替换 / 或组合来实施本发明,对于本领域的技术人员来说都是显而易见的,且包含在本发明之中。