



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103830337 A

(43) 申请公布日 2014. 06. 04

(21) 申请号 201410113228. 1

(22) 申请日 2014. 03. 25

(71) 申请人 崔新明

地址 266200 山东省青岛市即墨市温泉镇七
沟村 179 号

(72) 发明人 桑顺

(51) Int. Cl.

A61K 36/66 (2006. 01)

A61K 36/8888 (2006. 01)

A61P 1/16 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种治疗慢性酒精中毒性肝病的中药组合物

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域, 涉及一种中药组合物, 特别涉及一种治疗慢性酒精中毒性肝病的中药组合物及其制备方法。针对目前慢性酒精中毒性肝病缺少全面有效的治疗, 而同时化学治疗易复发, 疗效不能持续的现有技术缺陷, 本发明的提供一种治疗或预防慢性酒精中毒性肝病的中药组合物, 其包括如下组分: 延胡索 10 份、汉防己 15 份、茵陈 6 份、女贞子 10 份、川芎 10 份、当归 6 份、槐花 20 份、白蒺藜 20 份、柴胡 10 份、黄芩 12 份、黄芩 15 份、桂枝 30 份、茯苓 6 份、甘草 10 份。该中药组合物在治疗慢性酒精中毒性肝病方面具有很好的治疗效果, 具有显著的临床推广价值。

1. 一种治疗慢性酒精中毒性肝病的中药组合物,其特征在于它主要由以下重量份的原料制得:延胡索 10 份、汉防己 15 份、茵陈 6 份、女贞子 10 份、川芎 10 份、当归 6 份、槐花 20 份、白蒺藜 20 份、柴胡 10 份、黄芩 12 份、黄芩 15 份、桂枝 30 份、茯苓 6 份、甘草 10 份。

2. 如权利要求 1 所述的治疗慢性酒精中毒性肝病的中药组合物,其特征在于:所述中药组合物中还含有半夏 8 份和荆芥 10 份。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的治疗慢性酒精中毒性肝病的中药组合物,其特征在于:所述的中药组合物为合剂、片剂或胶囊剂。

4. 一种制备如权利要求 1 或 2 所述的治疗慢性酒精中毒性肝病的中药组合物的方法,其特征在于,它包括以下步骤:取各药材,加药材总重量的 5-15 倍的水,浸泡 10-60 分钟,煎煮 1-4 次,每次 1-3 小时,滤过,合并滤液,滤液减压浓缩至相对密度 1.05-1.25 的浸膏,该相对密度是在 60 摄氏度下的检测结果,加入乙醇至含醇量为 60-90%v/v,静置 24 小时,取上清液,回收乙醇至浓缩,即得。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的中药组合物在制备治疗或预防慢性酒精中毒性肝病药物中的用途。

6. 如权利要求 5 所述的药物用途,其特征在于:所述的慢性酒精中毒性肝病为酒精肝、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎或者由酒精肝引发的肝纤维化或肝硬化。

7. 如权利要求 6 所述的药物用途,其特征在于:所述的慢性酒精中毒性肝病为酒精性脂肪肝。

一种治疗慢性酒精中毒性肝病的中药组合物

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种中药组合物及其作为慢性酒精中毒性肝病治疗药物的应用。

背景技术

[0002] 慢性酒精中毒性肝病是现代社会的常见病,长期的过度饮酒,通过乙醇本身和它的衍生物乙醛可使肝细胞反复发生脂肪变性、坏死和再生,导致慢性酒精中毒性肝病,包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化。慢性酒精中毒性肝病早期一般无特异性症状和体征,随着病情的发展,出现一些消化系统和肝病的指征,逐渐会引发酒精性肝炎、肝纤维化、以及发生肝硬化。轻症会出现腹胀、乏力、肝区不适、厌食,还有黄疸、肝肿大和压痛、面色灰暗、腹水、浮肿、蜘蛛痣、发热、白细胞增多(主要因此是中中性粒细胞增多)。如果慢性酒精中毒性肝病持续发展变严重的话,消化道症状会比较明显,有恶心,呕吐,食欲减退,乏力,消瘦,肝区疼等不同症状,严重者呈急性重型肝炎或肝功衰竭。因此,预防和缓解慢性酒精中毒性肝病具有十分重要的意义。

[0003] 酒精性脂肪肝是由于长期大量饮酒导致的肝脏疾病,是慢性酒精中毒性肝病中的一个分型。影响酒精性肝损伤进展或加重的因素较多,目前国内外研究已经发现的危险因素主要包括:饮酒量、饮酒年限、酒精饮料品种、饮酒方式、性别、种族、肥胖、肝炎病毒感染、遗传因素、营养状况等。根据流行病学调查资料,酒精所造成的肝损伤是有阈值效应的,即达到一定饮酒量或饮酒年限,就会大大增加肝损害风险。然而,由于个体差异较大,也有研究显示饮酒与肝损害的剂量效应关系并不十分明确。酒精饮料品种较多,不同的酒精饮料对肝脏所造成的损害也有差异。饮酒方式也是酒精性肝损伤的一个危险因素,空腹饮酒较伴有进餐的饮酒方式更易造成肝损伤。女性对酒精介导的肝毒性更敏感,与男性相比,更小剂量和更短的饮酒期限就可能出现更重的慢性酒精中毒性肝病。饮用同等量的酒精饮料,男女血液中酒精水平明显有差异。

[0004] 慢性酒精中毒性肝病临床诊断标准:1. 有长期饮酒史,一般超过5年,折合乙醇量男性 $\geq 40\text{g/d}$,女性 $\geq 20\text{g/d}$,或2周内大量饮酒史,折合乙醇量 $>80\text{g/dt}$;但应注意性别,遗传易感性等因素的影响;乙醇量(g)换算公式=饮酒量(ml) \times 乙醇含量($\%$) $\times 0.8$;2. 临床症状为非特异性,可无症状,或有右上腹胀痛、食欲不振、乏力、体质量减轻、黄疸等;随着病情加重,可有神经精神症状和蜘蛛痣、肝掌等表现;3. 血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(AL. T)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT),总胆红素(TBi1),凝血酶原时间(PT),平均红细胞容积(MCV)和缺糖转铁蛋白(CDT)等指标升高。其中AST/ALT >2 、GGT升高、MCV升高为慢性酒精中毒性肝病的特点,而CDT测定虽然较特异但临床未常规开展。禁酒后这些指标可明显下降,通常4周内基本恢复正常(但GGT恢复较慢),有助于诊断;4. 肝脏B超或CT检查有典型表现;5. 排除嗜肝病毒现症感染以及药物,中毒性肝损伤和自身免疫性肝病等。

[0005] 符合第1、2、3项和第5项或第1、2、4项和第5项可诊断慢性酒精中毒性肝病;仅

符合第 1、2 项和第 5 项可疑诊慢性酒精中毒性肝病。

[0006] 酒精性脂肪肝最有效的预防措施是戒酒,或者控制饮酒量,尽量饮用低度酒或不含酒精的饮料。目前市场上存在较多的慢性酒精中毒性肝病预防保健品,但保健品的品牌繁多,治疗机理不清,疗效难以确定。此外酒精性脂肪肝患者需良好的营养支持,应在戒酒的基础上提供高蛋白,低脂饮食,并注意补充维生素 B、维生素 C、维生素 K 及叶酸等。药物治疗仍然是治疗慢性酒精中毒性肝病的最主要手段。如血清 ALT、AST 或 GGT 轻度升高,可及时进行药物治疗,防止疾病恶化。S-腺苷蛋氨酸治疗可以改善酒精性脂肪肝患者的临床症状和生物化学指标。多烯磷脂酰胆碱对酒精性脂肪肝患者有防止组织学恶化的趋势。甘草酸制剂,水飞蓟素类、多烯磷脂酰胆碱和还原型谷胱甘肽等药物有不同程度的抗氧化,抗炎、保护肝细胞膜及细胞器等作用,临床应用可改善肝脏生物化学指标。但这些药物在治疗过程中存在治疗靶点单一,长期用药容易出现耐受性等问题很难对慢性酒精中毒性肝病达到全面持续治疗效果,因此寻找一种安全有效的慢性酒精中毒性肝病治疗药物具有十分重要的社会意义和经济意义。

[0007] 中医药治疗酒精性脂肪肝的历史源远流长,而且作为现代肝病综合治疗的一个重要方面,近年来越来越受到关注。人们从传统中草药中寻求单药有效成分或复方来治疗癌症具挑战性。纵观世界新药的研究方向,80 年代以前主要是研究开发单一的化学药物及其制剂,80 年代以后开始发展生物技术和天然植物药物,药物研究方向趋于多样性。结合现代中医药发展理论,从提高药物疗效、降低副作用的角度出发,经过对中药成分进行筛选提取和 / 或配伍制得的制剂,其副作用小,安全性高,具有化学合成药不能比拟的优势。

发明内容

[0008] 中医对酗酒的危害认识甚早,其经典著作《金匱要略 - 黄疸病脉证并治》中就有“酒疸”之名。以后有“少年饮酒无度,多成水臌”,“酒疸之因,其人以酒为事。或时浩饮,大醉当风入水,兼以膏粱积热,则酒疸之证成矣”;“湿从内生者,必其人膏粱酒醴过度。”等诸多论述。根据近年来中医辨病与辨证相结合的研究发展,目前中医认为,慢性酒精中毒性肝病的主要病机在于内湿为患,寒湿内蕴或湿郁化热,进一步至脾虚肝郁,肝失疏泄,气滞血淤,最终导致肝,脾,肾等脏腑功能失常和衰竭。临床上,中医根据该病不同病变阶段的病机演变特点和辨证论治原则,大致分为湿浊中阻,湿热蕴结,寒湿困脾,肝郁脾虚,肝阴不足等证型,分别采用除湿和中,清热利湿,温中化湿,疏肝健脾化湿,活血化瘀,养阴柔肝,等法治疗,如辨证准确,用药得当,尚可取得良好的效果。

[0009] 针对目前慢性酒精中毒性肝病尚无非常全面有效的药物治疗,本发明的第一个目的在于提供一种慢性酒精中毒性肝病的中药组合物,该中药组合物在治疗酒精性损伤、酒精性脂肪肝等疾病方面具有很好的抗癌活性。本发明所述的中药组合物,按照重量组分计,包括如下组分:延胡索 10 份、汉防己 15 份、茵陈 6 份、女贞子 10 份、川芎 10 份、当归 6 份、槐花 20 份、白蒺藜 20 份、柴胡 10 份、黄芩 12 份、黄芩 15 份、桂枝 30 份、茯苓 6 份、甘草 10 份。

[0010] 作为本发明所优选的一种实施方式,上述中药组合物中还可以进一步包含半夏 8 份和荆芥 10 份。该两种药物与上述中药组合物联用可进一步增强肝脏的新陈代谢能力,并可以降低药物对机体的药物毒性。

[0011] 制备本发明中药组合物的方法如下：取上述重量组分的各药材，加药材总重量的5-15倍的水，浸泡10-60分钟，煎煮1-4次，每次1-3小时，滤过，合并滤液，滤液减压浓缩至相对密度1.05-1.25的浸膏，该相对密度是在60摄氏度下的检测结果，加入乙醇至含醇量为60-90% (v/v)，静置24小时，取上清液，回收乙醇至浓缩，即得。本发明上述中药组合物可以进一步制备成临床上常用的药物制剂，优选为合剂、片剂、胶囊剂。

[0012] 本发明还公开上述中药组合物的一种用途，即上述中药组合物在制备治疗或预防慢性酒精中毒性肝病药物中的用途。其中所述的慢性酒精中毒性肝病为慢性酒精中毒性肝病、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎或者由慢性酒精中毒性肝病引发的肝纤维化或肝硬化。本发明通过考察本发明中药组合物对大鼠酒精性脂肪肝模型的治疗实验，发现本发明提供的中药组合物能够明显降低脂肪肝大鼠模型的AST和ALT，能够显著降低脂肪大鼠模型的TG、TC和LDL-C，并且能够显著降低模型大鼠的肝脏指数。这表明本发明的中药组合物对治疗或预防脂肪肝疾病时作用全面、具有明显协同作用，取得了预料不到的药物疗效。其对脂肪肝的治疗效果优于现有治疗药物水飞蓟宾。

[0013] 总之，本发明与现有技术相比，具有很好治疗脂肪肝的活性，并且可以本发明为纯中药制剂，对人体特别是对肝脏无毒性。本发明作为脂肪肝治疗药物使用时，药物作用全面，在疏肝解郁、健脾消导的同时，还能够取得活血化淤、化痰祛湿的功效，能够迅速使脂肪肝患者病情好转；并且本发明中药组合物制备简单，基本无毒，原料易得，适于大众化使用，具有很好的应用前景。

具体实施方式

[0014] 以下通过具体实施方式进一步描述本发明，但本发明不仅仅限于以下实施例。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，对本发明所述的中药组合物进行适当改进、替换功效相同的组分，对于本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明的范围之内。

[0015] 第一部分，本发明中药组合物的制备

实施例1 本发明的中药组合物合剂

处方：延胡索10份、汉防己15份、茵陈6份、女贞子10份、川芎10份、当归6份、槐花20份、白蒺藜20份、柴胡10份、黄芩12份、黄芩15份、桂枝30份、茯苓6份、甘草10份。

[0016] 制备方法：取上述重量组分的各药材，加药材总重量的5倍的水，浸泡30分钟，煎煮2次，每次2小时，滤过，合并滤液，滤液减压浓缩至相对密度1.1的浸膏，该相对密度是在60摄氏度下的检测结果，加入乙醇至含醇量为75% (v/v)，静置24小时，取上清液，回收乙醇浓缩，加水至1000ml，搅匀，分装，流通蒸汽灭菌35min，即得合剂。

[0017] 实施例2 本发明的中药组合物片剂

处方：延胡索10份、汉防己15份、茵陈6份、女贞子10份、川芎10份、当归6份、槐花20份、白蒺藜20份、柴胡10份、黄芩12份、黄芩15份、桂枝30份、茯苓6份、甘草10份。

[0018] 制备方法：取上述重量组分的各药材，加药材总重量的10倍的水，浸泡60分钟，煎煮1次，每次1小时，滤过，合并滤液，滤液减压浓缩至相对密度1.25的浸膏，该相对密度是在60摄氏度下的检测结果，加入乙醇至含醇量为80% (v/v)，静置24小时，取上清液，回收乙醇至浓缩，真空干燥、制粒，压片即得。

[0019] 实施例 3 本发明中药组合物胶囊

处方:延胡索 10 份、汉防己 15 份、茵陈 6 份、女贞子 10 份、川芎 10 份、当归 6 份、槐花 20 份、白蒺藜 20 份、柴胡 10 份、黄芩 12 份、黄芩 15 份、桂枝 30 份、茯苓 6 份、甘草 10 份。

[0020] 制备方法:取上述重量组分的各药材,加药材总重量的 8 倍的水,浸泡 45 分钟,煎煮 4 次,每次 1.5 小时,滤过,合并滤液,滤液减压浓缩至相对密度 1.2 的浸膏,该相对密度是在 60 摄氏度下的检测结果,加入乙醇至含醇量为 90% (v/v),静置 24 小时,取上清液,回收乙醇至浓缩,真空干燥,制粒,装胶囊即得。

[0021] 实施例 4 本发明的中药组合物合剂

处方:延胡索 10 份、汉防己 15 份、茵陈 6 份、女贞子 10 份、川芎 10 份、当归 6 份、槐花 20 份、白蒺藜 20 份、柴胡 10 份、黄芩 12 份、黄芩 15 份、桂枝 30 份、茯苓 6 份、甘草 10 份、半夏 8 份、荆芥 10 份。

[0022] 制备方法:取上述重量组分的各药材,加药材总重量的 5 倍的水,浸泡 30 分钟,煎煮 2 次,每次 2 小时,滤过,合并滤液,滤液减压浓缩至相对密度 1.1 的浸膏,该相对密度是在 60 摄氏度下的检测结果,加入乙醇至含醇量为 75% (v/v),静置 24 小时,取上清液,回收乙醇浓缩,加水至 1000ml,搅匀,分装,流通蒸汽灭菌 35min,即得合剂。

[0023] 实施例 5 本发明的中药组合物片剂

处方:延胡索 10 份、汉防己 15 份、茵陈 6 份、女贞子 10 份、川芎 10 份、当归 6 份、槐花 20 份、白蒺藜 20 份、柴胡 10 份、黄芩 12 份、黄芩 15 份、桂枝 30 份、茯苓 6 份、甘草 10 份、半夏 8 份、荆芥 10 份。

[0024] 制备方法:取上述重量组分的各药材,加药材总重量的 10 倍的水,浸泡 60 分钟,煎煮 1 次,每次 1 小时,滤过,合并滤液,滤液减压浓缩至相对密度 1.25 的浸膏,该相对密度是在 60 摄氏度下的检测结果,加入乙醇至含醇量为 80% (v/v),静置 24 小时,取上清液,回收乙醇至浓缩,真空干燥、制粒,压片即得。

[0025] 实施例 6 本发明中药组合物胶囊

处方:延胡索 10 份、汉防己 15 份、茵陈 6 份、女贞子 10 份、川芎 10 份、当归 6 份、槐花 20 份、白蒺藜 20 份、柴胡 10 份、黄芩 12 份、黄芩 15 份、桂枝 30 份、茯苓 6 份、甘草 10 份、半夏 8 份、荆芥 10 份。

[0026] 制备方法:取上述重量组分的各药材,加药材总重量的 8 倍的水,浸泡 45 分钟,煎煮 4 次,每次 1.5 小时,滤过,合并滤液,滤液减压浓缩至相对密度 1.2 的浸膏,该相对密度是在 60 摄氏度下的检测结果,加入乙醇至含醇量为 90% (v/v),静置 24 小时,取上清液,回收乙醇至浓缩,真空干燥,制粒,装胶囊即得。

[0027] 第二部分,本发明中药组合物的药效学考察**实施例 7 本发明中药组合物对酒精性脂肪肝的治疗****1 酒精性脂肪肝模型的制备**

使用体重为 125 -155 g 的清洁级健康成年雄性 SD 大鼠,自由饮用 55° 二锅头白酒配制不同浓度及含 10% 白糖的酒水饮料,其白酒度按照 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%(V/V) 逐渐递增,每个浓度持续 10 天,40%时维持 20 周,总造模时间 30 周,构建酒精性脂肪肝病理动物模型。各组大鼠实验期间均予自由进食全价营养颗粒饲料。

[0028] 2 分组与给药

模型大鼠适应性饲养 1 周后,随机分成正常组、模型组以及给药组,具体分组情况见下表,每组 10 只。每天下午 14 :30 时灌胃药物,剂量如下:

正常对照组:灌胃给予同体积的蒸馏水;

模型对照组:灌胃给予同体积的蒸馏水;

水飞蓟宾组:灌胃给予 25mg/ (kg. d) 水飞蓟宾;

低剂量组:灌胃给予本发明实施例 4 所制备中药组合物合剂,生药给药量 0.1 g/ (kg. d);

中剂量组:灌胃给予本发明实施例 4 所制备中药组合物合剂,生药给药量 1 g/ (kg. d);

高剂量组:灌胃给予本发明实施例 4 所制备中药组合物合剂,生药给药量 10 g/ (kg. d);

3 检测指标

末次给药后,戊巴比妥钠麻醉大鼠,解剖,腹主静脉取血测定生化指标,取肝脏进行称重。

[0029] 3.1. 肝功能

试验结果表明(详见表 1),酒精性脂肪肝模型组大鼠血清 ALT、AST 含量与正常组相比大幅度升高,各给药组的大鼠血清 ALT、AST 含量与模型组相比明显下降,尤其是,复方各剂量组与模型组相比具有极显著性差异,与水飞蓟宾组相比有极显著性差异,这说明本发明中药组合物各中药在对大鼠脂肪肝的预防或治疗上取得了协同性的作用。

[0030] 表 1 本发明中药组合物对大鼠模型肝功能的影响

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常对照组	30.95±6.07	42.57±7.59
模型对照组	284.26±60.14	467.31±62.75
水飞蓟宾组	196.26±39.02*	332.54±53.54*
低剂量组	78.33±16.25***#▼▼	94.56±9.25***#▼▼
中剂量组	61.40±13.43***#▼▼	81.20±7.15***#▼▼
高剂量组	57.14±15.28***#▼▼	76.27±5.19***#▼▼

与模型组比较,*P < 0.05 ;与模型组比较,**P < 0.01 ;

与水飞蓟宾组比较,*P < 0.05 ;与水飞蓟宾组比较,**P < 0.01.

3.2 血脂

试验结果表明(详见表 2),复方各剂量组的总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的水平与大鼠脂肪肝模型组相比有显著性差异或极显著性差异,与水飞蓟宾组或低分子量肝素组相比也具有显著性差异或极显著性差异(高密度脂蛋白水平除外),这说明本发明中药组合物中中药联合应用,在大鼠脂肪肝模型上,在降低 TG、TC 和 LDL-C 上取得了很好的协同作用。

[0031] 表2 本发明中药组合物对大鼠模型血脂的影响

组别	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
正常组	0.81± 0.10	1.84± 0.21	1.35± 0.16	0.49± 0.05
模型组	2.86± 0.30	5.97± 0.66	0.87± 0.11	3.20± 0.22
水飞蓟宾组	2.25± 0.31*	4.89± 0.52*	1.15± 0.16**	2.86± 0.18*
低剂量组	2.13± 0.24*▼	4.84± 0.52*	1.06± 0.32*	1.72± 0.19**###▼▼
中剂量组	1.95± 0.11**##▼▼	3.75± 0.35**##▼▼	1.20± 0.15**	0.95± 0.08**###▼▼
高剂量组	1.64± 0.20**###▼▼	2.53± 0.26**###▼▼	1.08± 0.18**	1.51± 0.09**###▼▼

与模型组比较,*P < 0.05 ;与模型组比较,**P < 0.01 ;

与水飞蓟宾组比较,#P < 0.05 ;与水飞蓟宾组比较,##P < 0.01。

[0032] 3.3. 肝指数

试验结果表明(详见表3),酒精性脂肪肝模型组大鼠肝指数与正常组相比有极显著性差异,各给药组的大鼠的肝指数与模型组相比有极显著性差异,尤其是,复方各剂量组与吡组或低分子肝素组相比有显著性差异或极显著性差异,这说明本发明中药组合物各中药在大鼠脂肪肝模型上,在降低肝脏指数这个指标上取得了很好的协同作用。

[0033] 表3 本发明中药组合物对大鼠脏器指数的影响

组别	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
正常组	0.81± 0.10	1.84± 0.21	1.35± 0.16	0.49± 0.05
模型组	2.86± 0.30	5.97± 0.66	0.87± 0.11	3.20± 0.22
水飞蓟宾组	2.25± 0.31*	4.89± 0.52*	1.15± 0.16**	2.86± 0.18*
低剂量组	2.13± 0.24*▼	4.84± 0.52*	1.06± 0.32*	1.72± 0.19**###▼▼
中剂量组	1.95± 0.11**##▼▼	3.75± 0.35**##▼▼	1.20± 0.15**	0.95± 0.08**###▼▼
高剂量组	1.64± 0.20**###▼▼	2.53± 0.26**###▼▼	1.08± 0.18**	1.51± 0.09**###▼▼

与正常组比较, ¥P < 0.05 ;与正常组比较, ¥¥P < 0.01 ;

与模型组比较,*P < 0.05 ;与模型组比较,**P < 0.01 ;

与水飞蓟宾组比较,#P < 0.05 ;与水飞蓟宾组比较,##P < 0.01。