

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810211655.8

[51] Int. Cl.

A61K 36/718 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

[43] 公开日 2010年3月31日

[11] 公开号 CN 101683404A

[22] 申请日 2008.9.22

[21] 申请号 200810211655.8

[71] 申请人 北京亚东生物制药有限公司

地址 102200 北京市昌平区中关村科技园区
振兴路8号

[72] 发明人 付立家 付建家

权利要求书1页 说明书7页

[54] 发明名称

一种治疗肝胆湿热证的中药组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种中药组合物及其制备方法，该中药组合物以黄连、赤芍、莲子心、大黄、海金沙、青黛为原料药组成，具有清热解毒，利湿化痰之效。临床用于急性甲、乙型肝炎属于肝胆湿热证者，症见胁肋胀痛，烦热口苦，恶心纳呆，腕闷腹胀，神倦乏力，小便黄赤等。

1、一种用于治疗肝胆湿热证的中药组合物，其特征在于该中药组合物由以下重量份配比的原料药制成：

黄连 3-15 重量份、赤芍 10-25 重量份、莲子心 5-12 重量份、大黄 2-15 重量份、海金沙 10-40 重量份、青黛 5-15 重量份。

2、如权利要求 1 所述中药组合物，其特征在于该中药组合物由以下重量份配比的原料药制成：

黄连 4-10 重量份、赤芍 15-20 重量份、莲子心 6-10 重量份、大黄 6-10 重量份、海金沙 10-20 重量份、青黛 5-10 重量份。

3、如权利要求 1 所述中药组合物，其特征在于该中药组合物由以下重量份配比的原料药制成：

黄连 10 重量份、赤芍 20 重量份、莲子心 8 重量份、大黄 8 重量份、海金沙 15 重量份、青黛 6 重量份。

4、如权利要求 1 所述中药组合物，其特征在于该中药组合物由以下重量份配比的原料药制成：

黄连 8 重量份、赤芍 18 重量份、莲子心 8 重量份、大黄 7 重量份、海金沙 18 重量份、青黛 7 重量份。

5、如权利要求 1 所述中药组合物，其特征在于该中药组合物由以下重量份配比的原料药制成：

黄连 6 重量份、赤芍 18 重量份、莲子心 7 重量份、大黄 7 重量份、海金沙 13 重量份、青黛 8 重量份。

6、如权利要求 1-5 所述任意一种中药组合物的制备方法，其特征在于该包括以下步骤：

a、取黄连、赤芍、莲子心混合粉碎成粗粉，加 10~16 倍量水煎煮 2~4 次，每次 1~3 小时，过滤，合并煎液，浓缩至 50℃时相对密度为 1.08~1.14 的浸膏，50~70℃真空干燥，粉碎成细粉，备用；

b、大黄、青黛、海金沙药材粉碎，过 80 目筛，备用；

c、将步骤 a 所得干浸膏细粉与步骤 b 所得药材细粉混合均匀，制成片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂，即得。

7、如权利要求 6 所述制备方法，其特征在于步骤 a 中将粗粉加 12 倍量水煎煮 3 次，每次 1 小时，过滤，合并煎液，浓缩至 50℃时相对密度为 1.08~1.14 的浸膏，60℃真空干燥。

一种治疗肝胆湿热证的中药组合物及其制备方法

技术领域

本发明提供了一种中药组合物，特别是涉及一种治疗肝胆湿热证的中药组合物。

背景技术

急性病毒性肝炎主要由嗜肝的肝炎病毒 A、B、C、D、E 所引起；一些非特异嗜肝的病毒，如巨细胞病毒、Epstein-Barr 病毒、单纯疱疹病毒等亦可引起肝炎，但少见。我国目前发生的急性病毒性肝炎主要是甲型肝炎；病毒性肝炎可分为肠传性的传染性肝炎和血传性的血清性肝炎，肠传性的肝炎病变自限，血传性的可发展为慢性肝炎。

中医认为，急性肝炎治疗的重点在于祛邪。湿热与疫毒是致病的外因，而肝、脾、肾三脏功能的失调，或气血两虚是发病的主要内因。急性肝炎大多属实证，虽然有脏腑功能失调和气血变化，但其特点是：“邪盛正未衰”。因此，治疗的重点在于祛邪。在临床上，常可见到全身倦怠、乏力气短、纳呆、腰膝酸软等虚弱之象，然而这是由于湿热之邪所致，乃“因病而虚”，正气并未衰弱，切不可一见虚象即妄投补剂，以免助湿助热，造成“闭门留寇”之患，应当把祛邪作为治疗重点，“祛邪即以扶正”。

发明内容

本发明的目的在于提供一种治疗肝胆湿热证的中药组合物。

本发明的另一目的是提供一种治疗肝胆湿热证的中药组合物的制备方法。

本发明的目的还在于提供一种中药组合物在制备治疗急性甲型肝炎药物中的应用。

本发明的目的还在于提供一种中药组合物在制备治疗急性乙型肝炎药物中的应用。

本发明的目的是通过以下技术方案实现的：

本发明所述的治疗肝胆湿热证的中药组合物，由以下重量份配比的原料药制成：

黄连 3-15 重量份、赤芍 10-25 重量份、莲子心 5-12 重量份、大黄 2-15 重量份、海金沙 10-40 重量份、青黛 5-15 重量份。

上述中药组合物优选以下重量份配比的原料药制成：

黄连 4-10 重量份、赤芍 15-20 重量份、莲子心 6-10 重量份、大黄 6-10 重量份、海金沙 10-20 重量份、青黛 5-10 重量份。

上述中药组合物的制备方法包括以下步骤：

a、取黄连、赤芍、莲子心混合粉碎成粗粉，加 10~16 倍量水煎煮 2~4 次，每次 1~3 小时，过滤，合并煎液，浓缩至 50℃时相对密度为 1.08~1.14 的浸膏，50~70℃真空干燥，粉碎成细

粉, 备用;

b、大黄、青黛、海金沙药材粉碎, 过 80 目筛, 备用;

c、将步骤 a 所得干浸膏细粉与步骤 b 所得药材细粉, 混合均匀, 制成片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂, 即得。

上述步骤 a 优选为将粗粉加 12 倍量水煎煮 3 次, 每次 1 小时, 过滤, 合并煎液, 浓缩至 50℃时相对密度为 1.08~1.14 的浸膏, 60℃真空干燥。

本发明药物组合物处方中黄连清热燥湿, 泻火解毒; 赤芍清热凉血, 散瘀止痛; 莲子心清心安神, 交通心肾, 涩精止血; 大黄泻热通肠, 凉血解毒, 逐瘀通经; 海金沙清利湿热, 通淋止痛; 青黛清热解毒, 凉血, 定惊。全方共奏清热解毒, 利湿化痰之效。用于急性甲、乙型肝炎属于肝胆湿热证者; 症见胁肋胀痛, 烦热口苦, 恶心纳呆, 腕闷腹胀; 神倦乏力, 小便黄赤。

下述实验例用于进一步说明但不限于本发明。

实验例 1 药效学试验

一、本发明药物对硫代乙酰胺所致急性肝损伤的保护作用

1 材料与方法

1. 1 实验动物选用 SD 大鼠 40 只, 体重 200—220g, 雌雄兼用, 清洁级。

1. 2 试验药物: 本发明药物, 按照实施例 1 成功制备的本发明中药组合物胶囊剂。阳性对照药物, 市售清肝毒胶囊, 由杭州灵丹王药业有限公司生产, 国药准字 Z20030010。

1. 3 主要试剂: 硫代乙酰胺, 由北京化学试剂公司提供; 戊巴比妥钠, 北京通县育才精细化工厂生产; 萤试剂盒, 由上海伊化临床医学科技公司(上海市医学化验所)提供; 丙氨酸氨基转换酶(ALT)、天门冬氨酸基转换酶(AST)试剂盒由 Roche 公司提供; 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 放免试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。

1. 4 主要仪器: Reicheit-Jung2040 切片机: 德国; BH-2 光学显微镜: Olympus, 日本; Qwin 图像分析系统: Leica, 德国; 752C 紫外可见分光光度计; 上海第三分析仪器厂; GC-911 放射免疫计数器: 中国科学技术大学科技实业总公司; 日立 7170 全自动生物分析仪: 日本。

1. 5 分组及处理 将 40 只大鼠随机分为 4 组: 正常对照组 10 只、模型组 10 只、本发明药物组 10 只、阳性对照组 10 只。本发明药物按照 0.27g/kg 体重给予灌胃, 1 小时后腹腔注射硫代乙酰胺(TAA)600mg/kg 体重, 分别于 6 小时、12 小时后再次灌胃给予本发明药物。阳性对照药物按照 0.27g/kg 体重给予灌胃, 1 小时后腹腔注射硫代乙酰胺(TAA)600mg/kg 体重, 分别于 6 小时、12 小时后再次灌胃给予本发明药物。模型组灌胃给予同容积的蒸馏水, 1 小时后腹腔注射 TAA, 剂量同上, 分别于 6 小时、12 小时后再次灌胃给予蒸馏水; 正常对

照组腹腔注射等量的生理盐水。正常对照组腹腔注射等量的生理盐水。注射 24 小时后，将各组大鼠以 45mg / kg 体重的戊巴比妥钠腹腔注射麻醉，于腹主动脉无菌取血，分离血清、血浆，分别用于 A 、AST、TNF. oL 以及内毒素含量的测定。取肝脏，用 10% 甲醛固定。

1.6 指标测定 ①肝脏损伤情况的病理形态学观察：取肝脏，常规取材，石蜡包埋，HE 染色。光镜下对其进行病理形态学观察，并用 Qwin 图像分析系统测定其损伤面积百分比。测定方法：在 200 倍光镜下，随机选取 10 个视野，测定其损伤面积百分比，取其平均值。②血清中 ALT、AST 活性浓度测定用日立 7170 全自动生化分析仪进行。③血清中 TNF. OL 含量测定，按照试剂盒所附说明书，用 GC-911 放射免疫计数器进行。④血浆中内毒素含量测定按照试剂盒所附说明书，用 752C 紫外可见分光光度计进行。

2 结果

2.1 病理形态学变化

①正常对照组：肝脏结构正常，被膜不增厚，小叶境界清晰，肝板以小叶中央静脉为中心，呈放射状排列。肝板为一个细胞厚度。肝窦未见扩张，亦无狭窄。肝小叶实质细胞未见变性及坏死。中央静脉壁无增厚，门管区三管清晰可见，无淋巴细胞浸润，未见结缔组织增生。间质细胞不增多。

②模型组：肝脏结构基本正常，被膜不增厚，肝小叶境界尚清晰，肝板未见增厚。肝实质可见多发灶状水泡变性及气球样变，并可见新鲜的点状、灶状、带状及桥状坏死。坏死灶可见细胞碎片，并见中性粒细胞、少量嗜酸性粒细胞及淋巴细胞浸润。浸润之炎细胞可见退变及核碎裂。坏死灶内可见圆形嗜酸性小体。点、灶状坏死多见于中央静脉旁小叶下静脉周围，严重处可见小叶中心带呈带状坏死，坏死灶有时可与邻近的中央带或周边带相连，构成桥状坏死。

③本发明药物组大鼠病理所见与模型组相似，但点灶状坏死、中央带坏死及桥状坏死均较模型组为轻。

④阳性药物对照组大鼠病理所见与模型组相似，但点灶状坏死、中央带坏死及桥状坏死均较模型组为轻。

进一步的图像分析结果显示，本发明药物组大鼠的肝脏损伤面积明显低于模型组。见表 1。

表 1 各组大鼠肝脏的损伤情况

组别	n	肝脏损伤面积 (%)
正常对照组	10	0
模型组	10	14.99±2.73

本发明药物组	10	9.55±2.13△△
阳性药物对照组	10	11.37±2.32△△

与模型组比较, △△P<0.01

2.2 本发明药物对肝损伤大鼠血清中 ALT、AST 活性的影响 结果见表 2。

表 2 各组大鼠血清中 ALT、AST 活性的变化 (x±s)

组别	n	ALT (U/L)	AST (U/L)
正常对照组	10	54.40±12.44	165.20±50.84
模型组	10	153.11±67.05**	987.78±393.47**
本发明药物组	10	99.65±66.52	393.44±273.29*△△
阳性药物对照组	10	123.34±68.17	520.54±301.25*△△

与正常对照组比较, *P<0.05, **P<0.01; 与模型组比较, △△P<0.01

2.3 各组大鼠血中 TNF-a、内毒素含量变化见表 3。

表 3 各组大鼠血中 TNF-a、内毒素含量的变化 (x±s)

组别	n	TNF-a (fmol/ml)	内毒素 (Ru/ml)
正常对照组	10	3.39±9.974	0.16±0.06
模型组	10	5.90±0.69**	1.59±0.22**
本发明药物组	10	4.36±0.78*△△	0.99±0.28**△△
阳性药物对照组	10	4.85±0.71*△△	1.21±0.24**△△

与正常对照组比较, *P<0.05, **P<0.01; 与模型组比较, △△P<0.01

本发明药物具有清除内毒素、降低肿瘤坏死因子含量、保护肝细胞的显著作用, 且其作用优于阳性对照药物。

实验例 2 治疗急性甲型肝炎的临床疗效

1. 对象和方法

1.1 对象 住院急性甲型肝炎患者诊断符合 1990 年上海第六届全国病毒性肝炎会议修订的《病毒性肝炎的防治方案》标准。甲型肝炎 16 例, 对照组 21 例, 两组在年龄、性别及病种构成等经 χ^2 检验具有可比性。

1.2 方法 治疗组口服本发明中药组合物胶囊剂 (0.5g/粒), 一次 2 粒, 一日三次, 1 个月为 1 疗程; 对照组口服清肝毒胶囊 (0.5g/粒, 由杭州灵丹王药业有限公司生产, 国药准字 Z20030010), 一次 2 粒, 一日三次, 1 个月为 1 疗程。

1.3 疗效标准 ①显效：疗程结束时，临床症状消失或明显改善，肝脾肿大有所回缩，ALT 及 Sb 降至正常范围。②有效：临床症状好转，肝脾肿大无变化，ALT 及 Sb 较治疗前降低 50%以上。③无效：临床症状无明显好转，ALT 及 Sb 水平较治疗前降低不到 50%，无变化或有所加重。总有效率为显效加有效。

2. 结果

急性甲型肝炎 16 例，显效 10 例(62.4%)，有效 3 例(18.8%)，无效 3 例(18.8%)，有效率 81.2%。急性甲型肝炎 21 例，显效 11 例(52.4%)，有效 3 例(14.3%)，无效 7 例(33.3%)，有效率 66.7%。

由以上试验结果看出，对急性甲型肝炎本发明中药组合物疗效均显著优于清肝毒胶囊。

实验例 3 治疗急性乙型肝炎的临床疗效

1. 对象和方法

对象 住院急性乙型肝炎患者诊断符合 1990 年上海第六届全国病毒性肝炎会议修订的《病毒性肝炎的防治方案》标准。乙型肝炎 30 例，对照组 25 例，两组在年龄、性别及病种构成等经 χ^2 检验具有可比性。

1.2 方法 治疗组口服本发明中药组合物胶囊剂(0.5g/粒)，一次 2 粒，一日三次，2 个月为 1 疗程；对照组口服清肝毒胶囊(0.5g/粒，由杭州灵丹王药业有限公司生产，国药准字 Z20030010)，一次 2 粒，一日三次，2 个月为 1 疗程。

1.3 疗效标准 ①显效：疗程结束时，临床症状消失或明显改善，肝脾肿大有所回缩，ALT 及 Sb 降至正常范围。②有效：临床症状好转，肝脾肿大无变化，ALT 及 Sb 较治疗前降低 50%以上。③无效：临床症状无明显好转，ALT 及 Sb 水平较治疗前降低不到 50%，无变化或有所加重。总有效率为显效加有效。

2. 结果

急性乙型肝炎 30 例，显效 16 例(53.3%)，有效 12 例(40.0%)，无效 2 例(6.7%)，有效率为 93.3%；对照组 25 例，显效 12 例(48.0%)，有效 4 例(16.0%)，无效 9 例(36.0%)，有效率为 64.0%。乙型病毒性肝炎患者有 12 例 HBeAg 呈阳性，疗程结束后复查 8 例阴转。对照组乙型病毒性肝炎患者有 10 例 HBeAg 阳性，疗程结束复查 2 例阴转。两组之间的阴转率有显著差异。

由以上试验结果看出，对急性乙型肝炎本发明中药组合物疗效均显著优于清肝毒胶囊。

具体实施方式

实施例 1 胶囊剂

黄连 100g、赤芍 200g、莲子心 80g、大黄 80g、海金沙 150g、青黛 60g。

取黄连、赤芍、莲子心混合粉碎成粗粉，加 12 倍量水煎煮三次，每次 1 小时，过滤，合并煎液，浓缩至 50℃时相对密度为 1.08~1.14 的浸膏，60℃真空干燥，粉碎成细粉，备用；大黄、青黛、海金沙药材粉碎，过 80 目筛，备用；将所得干浸膏细粉与药材细粉混合均匀，填充胶囊，制成 1000 粒，即得。

实施例 2 胶囊剂

黄连 150g、赤芍 150g、莲子心 150g、大黄 150g、海金沙 150g、青黛 150g。

取黄连、赤芍、莲子心混合粉碎成粗粉，加 12 倍量水煎煮三次，每次 1 小时，过滤，合并煎液，浓缩至 50℃时相对密度为 1.08~1.14 的浸膏，60℃真空干燥，粉碎成细粉，备用；大黄、青黛、海金沙药材粉碎，过 80 目筛，备用；将所得干浸膏细粉与药材细粉混合均匀，填充胶囊，制成 1000 粒，即得。

实施例 3 胶囊剂

黄连 200g、赤芍 250g、莲子心 50g、大黄 80g、海金沙 60g、青黛 50g。

取黄连、赤芍、莲子心混合粉碎成粗粉，加 12 倍量水煎煮三次，每次 1 小时，过滤，合并煎液，浓缩至 50℃时相对密度为 1.08~1.14 的浸膏，60℃真空干燥，粉碎成细粉，备用；大黄、青黛、海金沙药材粉碎，过 80 目筛，备用；将所得干浸膏细粉与药材细粉混合均匀，填充胶囊，制成 1000 粒，即得。

实施例 4 片剂

黄连 80g、赤芍 180g、莲子心 80g、大黄 70g、海金沙 180g、青黛 70g。

取黄连、赤芍、莲子心混合粉碎成粗粉，加 12 倍量水煎煮三次，每次 1 小时，过滤，合并煎液，浓缩至 50℃时相对密度为 1.08~1.14 的浸膏，60℃真空干燥，粉碎成细粉，备用；大黄、青黛、海金沙药材粉碎，过 80 目筛，备用；将所得干浸膏细粉与药材细粉混合均匀，常规工艺制成 1000 片，即得。

实施例 5 颗粒剂

黄连 60g、赤芍 180g、莲子心 70g、大黄 70g、海金沙 130g、青黛 80g。

取黄连、赤芍、莲子心混合粉碎成粗粉，加 12 倍量水煎煮三次，每次 1 小时，过滤，合并煎液，浓缩至 50℃时相对密度为 1.08~1.14 的浸膏，60℃真空干燥，粉碎成细粉，备用；大黄、青黛、海金沙药材粉碎，过 80 目筛，备用；将所得干浸膏细粉与药材细粉混合均匀，常规工艺制成颗粒剂。

实施例 6 实施例 1-5 对肝损伤大鼠血清中 ALT、AST 活性的影响

1、材料方法

与实验例 1 药效学试验方法相同。

2、结果

表四 各组大鼠血清中 ALT、AST 活性的变化(x±s)

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常对照组	10	52.50±10.24	158.35±50.46
模型组	10	149.08±68.42**	979.87±390.25**
实施例 1 胶囊	10	98.76±65.38	391.15±272.40*△△
实施例 2 胶囊	10	130.52±67.50	490.70±279.65*△△
实施例 3 胶囊	10	128.52±67.50	516.70±299.68*△△
实施例 4 片剂	10	110.23±55.50	415.15±189.40
实施例 5 颗粒	10	120.34±57.50	430.56±230.40

与正常对照组比较, *P<0.05, **P<0.01; 与模型组比较, △△P<0.01