



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106138024 A

(43) 申请公布日 2016. 11. 23

(21) 申请号 201510120789. 9

(22) 申请日 2015. 03. 17

(71) 申请人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市江宁区龙眼大道  
639 号

(72) 发明人 李萍 徐晓军 谢治深

(51) Int. Cl.

A61K 31/192(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61P 13/12(2006. 01)

A61P 5/50(2006. 01)

A23L 1/30(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页 附图3页

### (54) 发明名称

鼠尾草酸预防或治疗糖尿病肾病的用途

### (57) 摘要

本发明涉及鼠尾草酸用于制备治疗或预防糖尿病肾病的组合物;组合物为药物、保健品、或功能性食品;鼠尾草酸为市售或按已知方法制备的鼠尾草酸或其药用盐、水合物或无水物;赋形剂或载体为制药或食品领域中常用的赋形剂或载体,如稀释剂,崩解剂,润滑剂。

1. 鼠尾草酸用于制备治疗或预防糖尿病肾病的组合物。
2. 根据权利要求 1-2 中的组合物,其特征为:为市售或按已知方法制备的鼠尾草酸或其药用盐、水合物或无水物。
3. 根据权利要求 1-2 中的组合物,其特征为:  
其中鼠尾草酸药用盐包括碱式盐如钠盐、钾盐和钙盐。
4. 根据权利要求 1-2 中的组合物,其特征为:药物、保健品、或功能性食品,赋形剂或载体为制药或食品领域中常用的赋形剂或载体,如稀释剂,崩解剂,润滑剂等。
5. 根据权利要求 1-2 中的组合物,其特征为通过口服使用。
6. 根据权利要求 1-2 中的组合物,其特征为:I 型糖尿病或 II 型糖尿病。
7. 根据权利要求 1-2 中的鼠尾草酸,其特征为:用于制备保护胰岛细胞、或修复胰岛细胞的组合物。
8. 根据权利要求 1-2 中的鼠尾草酸,其特征为:用于制备保护糖尿病肾病患者的肾脏组织、或、修复糖尿病肾病患者的受损的肾脏组织的组合物。

## 鼠尾草酸预防或治疗糖尿病肾病的用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及天然药物领域,涉及鼠尾草酸预防或治疗糖尿病肾病的用途。

### 背景技术

[0002] 糖尿病是一种由于胰岛素分泌缺陷及(或)其生物学作用障碍引起的以高血糖为特征的代谢疾病,是在遗传基础上,有环境因素参与的遗传易感性疾病,是一种慢性全身性代谢疾病,严重危害人类健康,积极开展糖尿病的防治工作已成为主要的社会公共卫生问题。

[0003] I型糖尿病的发病原因主要是由于胰岛素分泌绝对缺少,II型糖尿病是从胰岛素抵抗为主伴胰岛素相对不足到胰岛素分泌不足为主伴胰岛素抵抗的病理过程。目前公认II型糖尿病是一种在环境因素、生活方式的改变的作用下由多个基因分别或相互作用所导致的复杂遗传病,但是II型糖尿病的病因尚未完全阐明。

[0004] 西医目前常采用饮食、运动疗法磺酰脲类、双胍类、噻唑烷二酮类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、瑞格列奈、胰岛素等来治疗II型糖尿病,仅噻唑烷二酮类可改善胰岛素抵抗。病人在用西药治疗的同时,又不断地出现动脉硬化、冠心病和高血压等并发症,II型糖尿病的复杂机制及其导致的全身病变是西药治疗的薄弱环节。不论是磺酰脲类的促泌剂还是噻唑烷二酮类的增敏剂在实验和临床研究中都不具备明显的减肥功效,而肥胖是II型糖尿病乃至代谢综合征的重要病理基础。

[0005] II型糖尿病不仅是糖代谢紊乱疾病,还是脂肪代谢紊乱疾病。肥胖引起的II型糖尿病患者通常都有高糖和高脂饮食,并常伴有高脂血症。有研究表明提示血糖“正常”的肥胖患者已有 $\beta$ 细胞分泌功能的异常。但是,大部分的肥胖者并不发展为糖尿病,说明机体的自身状况起重要作用。在同样的毒性作用下,易感人群很容易发展成II型糖尿病,而不敏感人群可能终身不发病,或者延迟发病。现代医学并不能够改变机体的易感性,但可以通过改变生活方式,减肥等手段来尽可能地减少早期的诱因,尽量的延长代偿期,从而延迟II型糖尿病的发生,甚至避免发病。

[0006] 现代II型糖尿病的治疗观点已从已往的单纯控制血糖转为降糖、降脂、降压、改善胰岛素抵抗等多环节治疗。但是,对于II型糖尿病患者,药量需逐渐增加,投药种类也常由单一用药逐渐变为联合用药,这不可避免地要考虑药物代谢对肝肾的副作用。故从传统中药中寻找低毒、疗效肯定的天然药物来治疗是目前研糖尿病究热点之一。

[0007] 卫生部制定颁布的《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》中所制定的分类标准是目前采用最广泛的分类方法,即阴虚热盛证、气阴两虚证、阴阳两虚证和血瘀气滞证四型。

[0008] 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最重要的并发症之一,我国的发病率亦呈上升趋势,目前已成为终末期肾病的第二位,仅次于肾小球肾炎,由于存在复杂的代谢紊乱,糖尿病发生肾脏损害,特别是一旦进入临床蛋白尿期,病情一般不可逆转,往往呈进行性发展直至终末期肾病,往往比其他肾脏疾病的治疗更加困难,是引起糖尿病患

者死亡的主要原因之一,DN 的发病机制和治疗药物的研制受到了医学界极大的重视。现代医学上多从饮食控制、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,尚无疗效确切的西药能阻止 DN 肾功能损害的进程。临床其主要诊断的特征为白蛋白排泄率,和白蛋白肌酐比值。

[0009] 糖尿病肾病是现代医学病名,在古医籍中未有与之对应的确切病名,但文献记载的消渴病日久失治、误治后所出现尿独、水肿、肾消、关格等与糖尿病肾病的临床表现十分相似。如《圣济总录》曰:“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,发为水肿。”，《杂病源流犀烛·三消源流》记载:“有消渴后身肿者,有消渴面目足膝肿小便少者。”,因而本病当属中医学中的“消渴”、“水肿”、“虚劳”等范畴。

[0010] 对糖尿病肾病病机的认识,中医各家认识较为一致,多立足本虚标实、虚实夹杂,涉及肝脾肺肾诸脏,糖尿病肾病的病机特点是:以肾、脾、肝及气血阴阳之虚为本;标实以瘀血、水湿、痰浊最多。中医药在防治糖尿病肾病方面显示出独特的优势,从中药中发现改善临床症状、减轻蛋白尿、降低血糖、保护肾功能的天然产物是国内外研究的热点。

[0011] 鼠尾草酸来源于唇形科鼠尾草、迷迭香、快乐鼠尾草、三叶鼠尾草等中,具有抗氧化、改善心血管疾病、减肥降脂等的功效。

[0012] 至今未见有关鼠尾草酸的糖尿病肾病治疗作用的报道。

## 发明内容

[0013] 本发明涉及鼠尾草酸用于制备治疗或预防糖尿病肾病的组合物。

[0014] 本发明的组合物,为市售或按已知方法制备的鼠尾草酸或其药用盐、水合物或无水物。

[0015] 本发明的组合物中鼠尾草酸药用盐包括碱式盐如钠盐、钾盐和钙盐。

[0016] 本发明的组合物为:药物、保健品、或功能性食品,赋形剂或载体为制药或食品领域中常用的赋形剂或载体,如稀释剂,崩解剂,润滑剂等。

[0017] 本发明的组合物为通过口服使用

[0018] 本发明的组合物制备治疗或预防 I 型糖尿病。

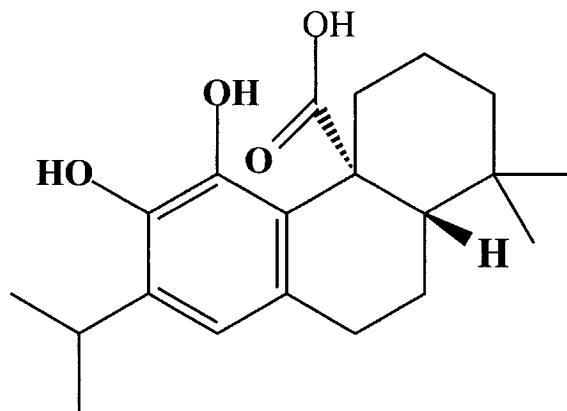
[0019] 本发明的组合物制备治疗或预防 II 型糖尿病。

[0020] 本发明的鼠尾草酸用于制备保护胰岛细胞、或修复胰岛细胞的组合物。

[0021] 本发明的鼠尾草酸用于制备保护糖尿病肾病患者的肾脏组织、或、修复糖尿病肾病患者的受损的肾脏组织的组合物。

[0022] 所述的鼠尾草酸 (Carnosic acid),其分子式是  $C_{20}H_{28}O_4$ ,相对分子质量 332,CAS 号为 3650-09-7,结构如下

[0023]



[0024] 在鼠尾草酸的药理活性研究中,意发明人外发现具有显著的治疗糖尿病肾病作用。

[0025] 本发明通 (1)STZ 造模的糖尿病小鼠,经过 18 周,发展成为糖尿病肾病,灌胃给药 16 周,结果表明治疗作用效果明显,具有显著的统计学差异

[0026] 为了便于理解,下面通过附图和具体实施例对本发明的鼠尾草酸在治疗糖尿病肾病的用途进行详细的描述。需要特别指出的是,具体实施例和附图仅是为了说明,显然本领域的技术人员可以根据本文说明,对本发明进行各种修正或改变,这些修正和改变也将纳入本发明范围之内。

#### 附图说明

[0027] 图 1 :肾脏组织 HE 染色图

[0028] 图 2 :肾组织 PAS 染色

[0029] 图 3 :胰腺 HE 染色图

[0030] 图 1 ( 肾脏组织 HE 染色图 ) 的详细说明

[0031] 图 1 通过上中下三个部分展示肾脏 HE 染色 ;

[0032] 图 1 的上部展示正常组小鼠肾脏组织 ;

[0033] 图 1 的中部展示 STZ 组小鼠肾脏组织 ;

[0034] 图 1 的下部展示 STZ+ 鼠尾草酸小鼠肾脏组织。

[0035] 图 2 ( 肾组织 PAS 染色 ) 的详细说明

[0036] 图 2 通过上中下三个部分展示肾脏 PAS 染色 ;

[0037] 图 2 的上部展示正常组小鼠肾脏组织 ;

[0038] 图 2 的中部展示 STZ 组小鼠肾脏组织 ;

[0039] 图 2 的下部展示 STZ+ 鼠尾草酸组小鼠肾脏组织。

[0040] 图 3 ( 胰腺 HE 染色图 ) 的详细说明

[0041] 图 3 通过上中下三个部分展示胰腺 HE 染色 ;

[0042] 图 3 的上部展示正常组小鼠胰腺组织 ;

[0043] 图 3 的中部展示 STZ 组小鼠胰腺组织 ;

[0044] 图 3 的下部展示 STZ+ 鼠尾草酸组小鼠胰腺组织。

[0045] 本发明的数据记载于如下表格

[0046] 表 1 :鼠尾草酸对 STZ 造模的糖尿病肾病小鼠的血糖的影响 ;

- [0047] 表 2:鼠尾草酸对糖尿病肾病小鼠的尿量的影响;
- [0048] 表 3:鼠尾草酸对糖尿病肾病小鼠的 UAE 的影响;
- [0049] 表 4:鼠尾草酸对糖尿病肾病小鼠的白蛋白肌酐比值的影响。

## 具体实施方式

### [0050] 实施例 1

[0051] 为了研究鼠尾草酸对糖尿病肾病血糖影响,使用 C57BL 小鼠随机分为 3 组,正常对照组 (10 只),STZ 组 (20 只)。STZ 组连续腹腔注射 STZ (50mg/Kg) 5 天,两周后测定禁食血糖,血糖大于等于 13.8mM 为造模成功,将 STZ 组随机分为 STZ 组和鼠尾草酸治疗组,每组 10 只,STZ 组给予和正常鼠尾草酸治疗组采用口服灌胃 (30mg/kg),STZ 组和正常组给予等体积的 CMCNa,12 周后,将小鼠放入小鼠代谢笼中,自由饮食饮水,将尿液用于分析,所测指标均评估肾功能的经典指标。

[0052] 表 2、3、4 所示 STZ 组相比空白对照组,显著升高均在 10 倍以上,说明糖尿病小鼠肾功能出现严重损伤,如图 1、2 所示 STZ 组相比正常组器官损伤明显。综合以上表图可以得出糖尿病肾病造模成功。

[0053] 表 1. 结果表明鼠尾草酸能够有效的降低 STZ 造成的血糖升高,逆转由糖尿病肾病引起的尿量增加 (表 2),有效的降低糖尿病肾病引起的 24h 蛋白排泄率升高 (表 3)。临床上常用尿液中白蛋白和肌酐的比值评估肾功能,鼠尾草酸有效的降低糖尿病肾病引起的白蛋白和肌酐的比值升高 (表 4)。尿量、24h 蛋白排泄率白蛋白和肌酐的比值的结果表明鼠尾草酸治疗后很好的改善肾功能。

[0054] 为了更进一步的评估肾脏器官性损伤的改变,本发明对肾脏进行 PAS 染色和 HE 染色。图 1、2 显示:鼠尾草酸能够有效的修复糖尿病肾病的器官性损伤逆转,如图所示 STZ 组肾小球系膜区增宽,基质增加,肾小球基膜增厚,肾小管基膜增厚及分裂,呈现出极为典型的糖尿病肾病特征,显示造模良好,而鼠尾草酸在一定程度上修复,系膜区相对缩小,改善了基质增生以及肾小管基膜增厚,说明治疗作用明显效果显著。

[0055] 表 1. 鼠尾草酸对 STZ 造模的糖尿病肾病的血糖的影响。

[0056]

| 组别       | 空腹血糖<br>(mmol/L) | P 值      |     |
|----------|------------------|----------|-----|
| 正常对照组    | 8.7±1.58         | 1.69E-09 | *** |
| STZ 组    | 23.73±3.96       |          |     |
| STZ+鼠尾草酸 | 12.87±1.87       | 3.37E-07 | *** |

[0057] 注:\*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001,与 STZ 组相比。

[0058] 表 2. 鼠尾草酸对 STZ 造模的糖尿病肾病的尿量的影响。

[0059]

| 组别       | 尿量 (g)      | P 值          |
|----------|-------------|--------------|
| 正常对照组    | 0.386±0.496 | 5.26E-05 *** |
| STZ 组    | 9.852±5.66  |              |
| STZ+鼠尾草酸 | 2.091±3.36  | 0.00155 **   |

[0060] 注 : \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001, 与 STZ 组相比。

[0061] 表 3. 鼠尾草酸对 STZ 造模的糖尿病肾病的 UAE (尿白蛋白排泄率) 的影响。

[0062]

| 组别       | 24h 尿白蛋白排泄率 (μg) | P 值         |
|----------|------------------|-------------|
| 正常对照组    | 3.26±4.48        | 3.2E-05 *** |
| STZ 组    | 220.49±124.94    |             |
| STZ+鼠尾草酸 | 54.05±76.76      | 0.0021 **   |

[0063] 注 : \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001, 与 STZ 组相比。

[0064] 表 4. 鼠尾草酸对 STZ 造模的糖尿病肾病的 UACR (尿白蛋白 / 肌酐比值) 的影响。

[0065]

| 组别       | 尿白蛋白/肌酐比值 (μg 白蛋白/mg 肌酐) | P 值         |
|----------|--------------------------|-------------|
| 正常对照组    | 17.48±17.04              | 4.1E-06 *** |
| STZ 组    | 401.43±186.01            |             |
| STZ+鼠尾草酸 | 117.83±71.93             | 0.0002 ***  |

[0066] 注 : \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001, 与 STZ 组相比。

[0067] 实施例 2

[0068] 鼠尾草酸的制剂

[0069] 鼠尾草酸片剂

[0070] 鼠尾草酸 10mg, 淀粉 88g, 硬脂酸镁 3g

[0071] 制备工艺 : 取鼠尾草酸过 100 目筛, 加淀粉、硬脂酸镁混合均匀, 制成颗粒, 干燥, 压片, 即得。

[0072] 鼠尾草酸胶囊

[0073] 鼠尾草酸 10mg, 淀粉 88g, 硬脂酸镁 3g

[0074] 制备工艺 : 取鼠尾草酸过 100 目筛, 加淀粉、硬脂酸镁混合均匀, 制成颗粒, 干燥, 装胶囊, 即得。

[0075] 实施例 3

[0076] 鼠尾草酸的食品制剂

[0077] 干酵母 5g、温水 90ml、水少许、面粉 150g、鼠尾草酸 5mg、植物油 10g、低钠盐少许

[0078] 饼干做法 : 把酵母撒在温水里搅拌倒溶化, 放鼠尾草酸。加入面粉搅拌, 再加入植物油, 揉成光滑的面团 ; 面团制成 0.2cm 厚的薄片。压出造型, 刺洞, 表面撒上水, 撒上少许低钠盐, 室温发酵 10 分钟 ; 烤箱预热 120 度, 放在上层, 烤约 10 分钟, 得到含鼠尾草酸的食品。

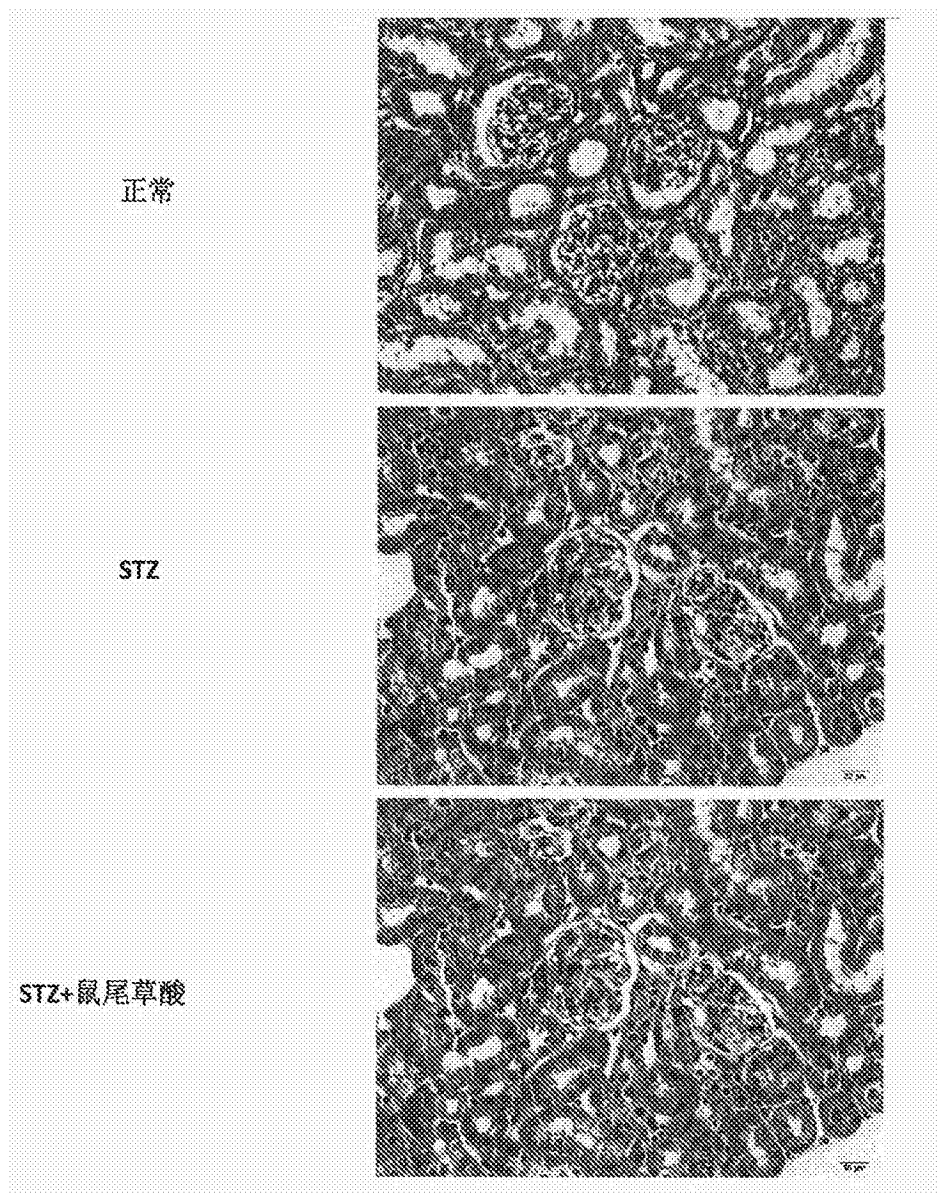


图 1

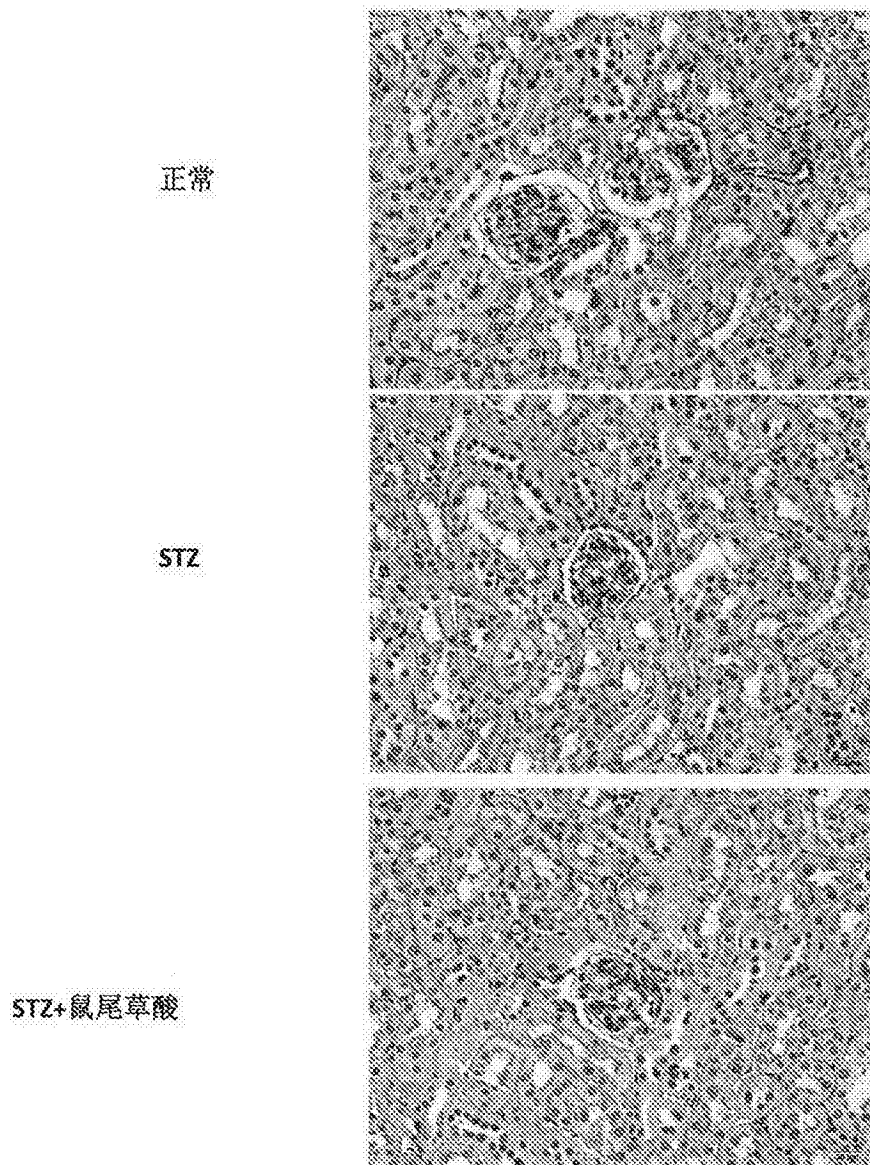


图 2

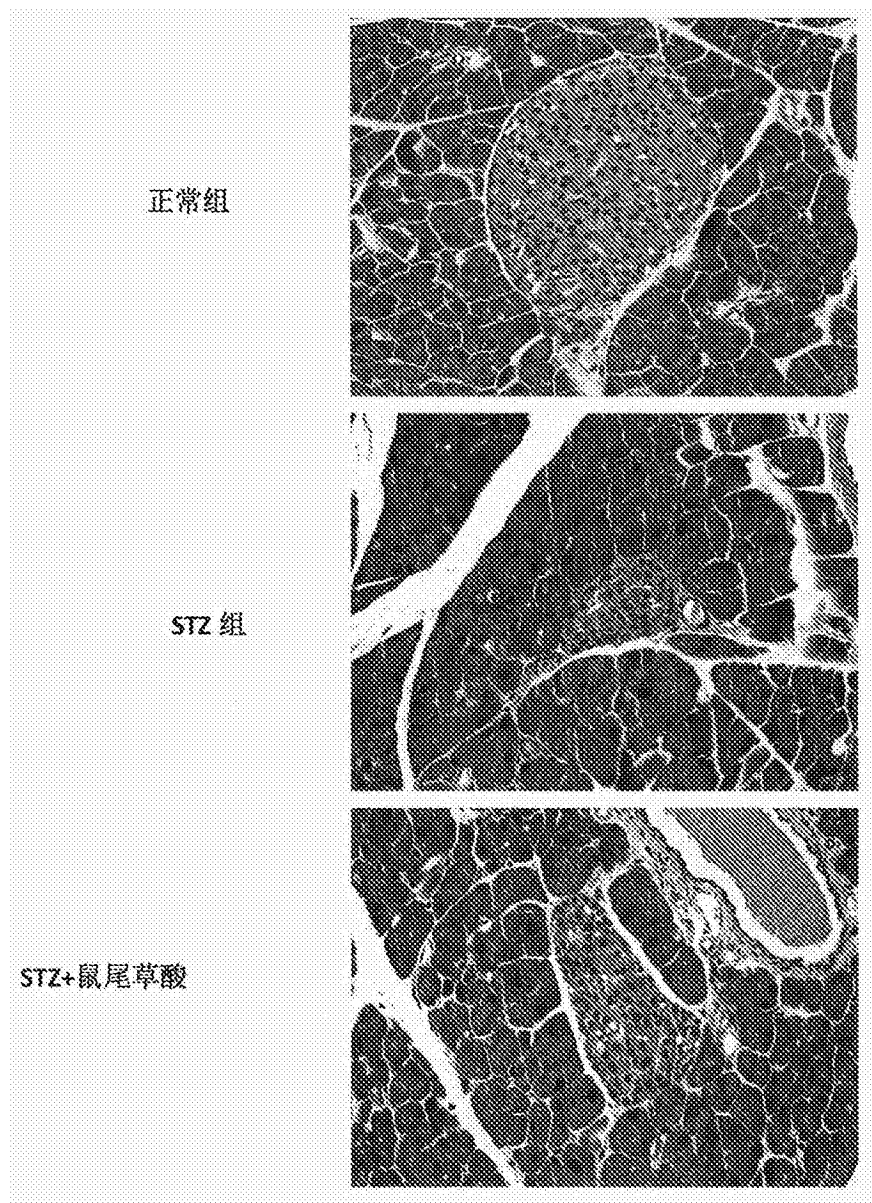


图 3