



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101524469 B

(45) 授权公告日 2012. 02. 01

(21) 申请号 200910130890. 7

A61P 9/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 04. 17

A61K 35/56 (2006. 01)

(73) 专利权人 山东大学齐鲁医院

审查员 姚张欢

地址 250012 山东省济南市历下区文化西路
107 号

(72) 发明人 陈玉国 吕瑞娟 李晓鲁 徐峰
孙祎 边园 王文君 唐梦熊

(74) 专利代理机构 北京思海天达知识产权代理
有限公司 11203

代理人 吴荫芳

(51) Int. Cl.

A61K 36/8968 (2006. 01)

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 9/48 (2006. 01)

A61K 9/10 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

一种治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂及其制备方法。中药复方制剂各种组份的重量份数比为：人参 10～30 份，丹参 10～30 份，红花 10～30 份，香附 10～30 份，白术 10～30 份，当归 10～30 份，桃仁 10～30 份，赤芍 10～30 份，五味子 10～30 份，三七 10～30 份，肉桂 10～30 份，附子 10～15 份，麦冬 10～30 份，黄芪 10～30 份，细辛 10～30 份，羌活 10～30 份，鸡血藤 10～30 份，苍术 10～30 份，蟾衣 10～15 份，银杏叶 5～10 份，川芎 10～30 份。本发明能抑制血小板聚集和血栓形成，改善微循环，增加冠脉血流；具有强心作用，能提高心排量和心脏指数，同时具有扩张血管、降压等功效，可有效用于临床充血性心力衰竭患者的治疗。

1. 一种治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂,其特征在于,各种原料药的重量份数比为:人参 10~30 份,丹参 10~30 份,红花 10~30 份,香附 10~30 份,白术 10~30 份,当归 10~30 份,桃仁 10~30 份,赤芍 10~30 份,五味子 10~30 份,三七 10~30 份,肉桂 10~30 份,附子 10~15 份,麦冬 10~30 份,黄芪 10~30 份,细辛 10~30 份,羌活 10~30 份,鸡血藤 10~30 份,苍术 10~30 份,蟾衣 10~15 份,银杏叶 5~10 份,川芎 10~30 份。

2. 根据权利要求 1 所述治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂,其特征在于,各种原料药的重量份数比为:人参 10~15 份,丹参 10~15 份,红花 10~15 份,香附 10~15 份,白术 10~15 份,当归 10~15 份,桃仁 10~15 份,赤芍 10~15 份,五味子 10~15 份,三七 10~15 份,肉桂 10~20 份,附子 10~15 份,麦冬 10~20 份,黄芪 10~20 份,细辛 10~20 份,羌活 10~20 份,鸡血藤 10~20 份,苍术 10~20 份,蟾衣 10~15 份,银杏叶 5~10 份,川芎 10~20 份。

3. 根据权利要求 1 所述治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂,其特征在于,各种原料药的重量份数比为:人参 10~20 份,丹参 10~20 份,红花 10~20 份,香附 10~20 份,白术 10~20 份,当归 10~20 份,桃仁 10~20 份,赤芍 10~20 份,五味子 10~20 份,三七 10~20 份,肉桂 10~15 份,附子 10~15 份,麦冬 10~15 份,黄芪 10~15 份,细辛 10~15 份,羌活 10~15 份,鸡血藤 10~15 份,苍术 10~15 份,蟾衣 10~15 份,银杏叶 5~10 份,川芎 10~15 份。

4. 根据权利要求 1 所述治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂,其特征在于,各种原料药的重量份数比为:人参 15~25 份,丹参 15~25 份,红花 15~25 份,香附 15~25 份,白术 15~25 份,当归 15~25 份,桃仁 15~25 份,赤芍 15~25 份,五味子 15~25 份,三七 15~25 份,肉桂 15~25 份,附子 10~15 份,麦冬 15~25 份,黄芪 15~25 份,细辛 15~25 份,羌活 15~25 份,鸡血藤 15~25 份,苍术 15~25 份,蟾衣 10~15 份,银杏叶 5~10 份,川芎 15~25 份。

5. 根据权利要求 1~4 中任一项所述治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂,其特征在于,所述中药复方制剂的剂型为:蜜炼丸剂、水合丸剂、胶囊、口服液、片剂、滴丸剂或糖浆剂。

6. 一种如权利要求 1~4 中任一项所述治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂的制备方法,其特征在于,所述中药复方制剂的剂型为蜜炼丸剂,其制备方法包括以下步骤:

将蟾衣,附子和银杏叶浸入 95% 的乙醇浸泡三次,每次浸泡时间分别为 2 小时、1 小时、1 小时;每次浸泡后 80~85℃ 热提取;所用乙醇与蟾衣,附子和银杏叶的重量份数比分别为:第一次 10 倍量、第二次 6 倍量、第三次 6 倍量;合并三次乙醇提取液,浓缩至相对密度为 1.06 的浓缩液,静置备用;将其余原料药加水浸泡 30 分钟至 1 小时,加热煮沸 30 分钟,过滤,滤液备用;滤渣加水,第二次加热,煮沸 30 分钟,再过滤,滤液备用;滤渣再加水,第三次加热煮沸 40 分钟,过滤;将三次滤液和前述静置液合在一起,加热浓缩至糊状,放入烘箱,控制在 80℃,烘干后冷却,与蜂蜜混在一起搓成细条;以每 5g 为一丸腊封包装。

7. 一种如权利要求 1~4 中任一项所述治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂的制备方法,其特征在于,所述中药复方制剂的剂型为胶囊剂,其制备方法包括以下步骤:将所述原料药加重量 10 倍量乙醇,加热回流提取 3 次,每次 2 小时,将 3 次提取液合并,减压回收乙

醇,并浓缩至药液浓度为 0.5g 生药/mL,抽滤后,滤液的相对密度为 20℃时 1.08;所述滤液流经体积为 10L 的大孔吸附树脂柱,之后用 10 倍树脂柱体积的去离子水或蒸馏水洗脱,再用 5 倍树脂柱体积的 95%乙醇洗脱,收集乙醇洗脱液,去除乙醇溶剂,得到原料药药粉,装入胶囊制为胶囊剂,每粒胶囊装 0.4g。

8. 一种如权利要求 1~4 中任一项所述治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂的制备方法,其特征在于,所述中药复方制剂剂型为口服液,其制备方法包括以下步骤:将蟾衣,附子和银杏叶浸入 95%的乙醇浸泡三次,每次浸泡时间分别为 2 小时、1 小时、1 小时;每次浸泡后 80~85℃热提取;所用乙醇与蟾衣,附子和银杏叶的重量份数比分别为:第一次 10 倍量、第二次 6 倍量、第三次 6 倍量;合并三次乙醇提取液,浓缩至相对密度为 1.06 的浓缩液,静置备用;将其余原料药切碎加入到多功能提取罐内,加入重量份数比为 3000 份的水浸泡 30~40 分钟,煎煮 1.5 小时后,取出第一次煎煮液备用;药渣加入重量份数比为 3000 份的水煎煮 1 小时后,取出第二次煎煮液,将前述两次煎煮液合并过滤,滤液减压浓缩至重量份数比为 1000 份的溶液,静置沉淀 24~36 小时,吸取上清液,与前述静置液合并,浓缩至相对密度 1.04-1.05 后 14000-16000rps 高速离心,取上清液浓缩至相对密度 1.10-1.14,喷雾干燥或加入糊精喷雾干燥得浸膏粉,加糖浆制成口服液。

9. 一种如权利要求 1~4 中任一项所述治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂的制备方法,其特征在于,所述中药复方制剂剂型为滴丸剂,其制备方法包括以下步骤:按照所述原料药重量份数比将香附,羌活,细辛,川芎和三七加入其重量之和 5-7 倍量的水,放入多功能提取罐中,保持气压在 0.04-0.06mPa 煎煮 2 小时,提取其水溶性成分;重复上述步骤再次提取 1.5 小时,提取液过滤 100 目筛;用吸附树脂精制滤液后乙醇洗脱;洗脱液减压浓缩至密度 1.33-1.35,其中输入空气压力为 0.04-0.06mPa,真空度为 -0.076~-0.088mPa,静置备用;其余原料药加入其重量之和 5-7 倍量的水;放入多功能提取罐,保持气压为 0.04-0.06mPa,煎煮 2 小时;重复上述步骤再次提取 1 小时;滤提取液过 100 目筛;真空浓缩滤液,至生药量 1:1W/V;浓缩液加乙醇沉淀;乙醇沉淀液用 100 目筛滤过;真空浓缩滤液,进气压力为 0.04-0.06mPa,真空度为 0.076-0.088mPa;使用葡聚糖凝胶色谱精制,用乙醇洗脱;洗脱液浓缩至密度 1.33-1.35,静置;取上述两种静置液滴入二甲基硅油中冷却得滴丸剂。

一种治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及含有来源于植物、动物或矿物组份的医用配制品,特别涉及一种治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 的病理生理变化是一个非常复杂的动态过程,包括神经、体液调节因素的代偿性变化、肌原纤维丧失、细胞骨架排列紊乱、心肌细胞凋亡、胶原合成增加、肌细胞 Ca^{2+} 稳态的紊乱、细胞膜受体密度的改变、细胞因子的激活、细胞信息传递的变化等,以及由此一系列变化导致的心肌结构重构和心肌舒缩性能的降低,最终致心衰。该过程中,几乎细胞的每一个代谢环节都出现了变化,测定任何指标可能都有阳性结果。深入研究则需从这繁杂的现象中找到与心衰发生、发展关系密切的因素。

[0003] 充血性心力衰竭属于中医学“喘证”、“胸痹”、“心悸”等范畴,《素问·痹论》曰:“心痹者,脉不通,烦则心下鼓,暴上气而喘。”其喘息、心慌、乏力、气短,并动则尤甚,属气虚表现;胸闷、胸痛、舌质紫暗,为瘀血内阻之征;且这类患者病程长,“久病必虚”、“久病入络”,故其主要病机为气虚阳虚夹血瘀,气虚阳虚为本,血瘀为标;病位在心,涉及肺、肾。随着人口老龄化以及急性心梗后及早再灌注干预存活患者的增加,心衰人数迅速增加。美国 65 岁以上人群中心衰患者占 6%~10%,我国的一项调查显示,心衰患者占同期内科住院患者的 3.8%,心衰的防治面临严峻挑战。近年来欧美相继公布慢性心力衰竭诊断指南,制定了以血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 和 β 受体阻滞剂为基石的规范治疗策略,但药物的不良反应常常限制了药物的使用,患者又不能仅仅根据症状判断治疗效果,使“有效药物”和“有效剂量”个体化推广产生疑问。如何提高心衰治疗的效果,减少不良反应的发生,成为我们面临的一个新问题,基于此,我们探索以中医理论,辨证施治治疗充血性心力衰竭。

[0004] 中医目前治疗心衰的方略主要有“温阳、活血、利水”,这与西医传统的“强心、利尿、扩血管”的方法可谓异途同归。西医治疗心力衰竭应用的洋地黄类强心剂其治疗量和中毒量非常接近,容易诱发心律失常;儿茶酚胺类正性肌力药如多巴胺、多巴酚丁胺等连续给药可使心肌 β 受体下调,腺苷酸环化酶失敏而产生耐药性;磷酸二酯酶抑制剂如氨联吡啶酮、二联吡啶酮,前者因损害肝功能、血小板减少等副作用被禁止使用,后者新近的研究结果发现该药降低生存率。最近国外的钙离子增敏剂甲甲咪吡、甲氧咪吡,虽符合心肌的生理情况,但甲甲咪吡因其强烈的毒性而难以开发使用,甲氧咪吡尚处于初步研究阶段。扩张血管、强心、利尿是西医治疗心力衰竭的基本方法,洋地黄类强心药易中毒,且不能用于合并心率减慢患者;利尿剂则易引起电解质紊乱。中药可部分替代治疗心衰西药的作用,减少强心、利尿西药的使用,从而避免了不良反应的发生。

[0005] 中医研究心力衰竭的临床相关症状和治疗方药常散见于中医的各代文献中,总而言之,主要采用“活血化瘀、益气温阳、利水祛湿”等治则,常选用生脉散、真武汤、葶苈大枣泻肺汤等方剂加减治疗。而单味正性肌力中药的研究,始于近代,主要药物包括福寿草、铃

兰、北五加皮、万年青、葶苈子、蟾酥等强心甙类,以及人参、附子、黄芪、麦冬、枳实、生姜、肉桂等非强心甙类两种。但是中医方药的临床疗效没有取得显著的突破,特别是对重度和顽固性心力衰竭的治疗,未能取得主导地位,仅作为辅助性治疗,无法与西药竞争。而在观察指标方面,由于缺乏统一性,严重制约了中医药治疗心力衰竭的发展。

[0006] 回顾中医文献,由于局限于传统的病因病机的认识,所以治疗方法除温阳、活血、利水外,还有泻肺、养阴、益气等方法,虽然研究结果也证明有改善心肌收缩力,改善症状等作用,但并没有带来突破性进展。目前,心衰治疗不应仅仅局限于纠正血流动力学异常和缓解症状,还应兼顾到对神经内分泌激活的干预和对心室重塑的干预。随着现代医学对心衰病理生理认识和医疗观念的改变,不能不对中医治疗心衰的一些观念和措施做进一步思考和研究。我们经过长期临床观察,结合现代医学对心衰病理生理机制认识和医疗观念的发展趋势,认为充血性心力衰竭病程较长,迁延不愈,常阳损及阴,阴损及阳,致阴阳两虚,病情复杂,发病机理可见气虚、阳虚、阴虚、血瘀、毒邪等表现。在此基础上,拟定心衰治疗以益阴助阳、益气解毒、活血利水为大法,组方用于临床,已取得良好疗效。

发明内容

[0007] 本发明所要解决的技术问题在于,提供一种治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂及其制备方法,针对目前防治慢性充血性心力衰竭的药物尚存在许多不足,如西医治疗仍以化学药物治疗为主,治疗周期长,副作用大,疗效不确切,且不易坚持,中医传统治疗方法也没有专门的治疗慢性充血性心力衰竭中药问世。

[0008] 为解决上述技术问题,本发明提供一种治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂,各种组份的重量份数比为:人参 10 ~ 30 份,丹参 10 ~ 30 份,红花 10 ~ 30 份,香附 10 ~ 30 份,白术 10 ~ 30 份,当归 10 ~ 30 份,桃仁 10 ~ 30 份,赤芍 10 ~ 30 份,五味子 10 ~ 30 份,三七 10 ~ 30 份,肉桂 10 ~ 30 份,附子 10 ~ 15 份,麦冬 10 ~ 30 份,黄芪 10 ~ 30 份,细辛 10 ~ 30 份,羌活 10 ~ 30 份,鸡血藤 10 ~ 30 份,苍术 10 ~ 30 份,蟾衣 10 ~ 15 份,银杏叶 5 ~ 10 份,川芎 10 ~ 30 份。

[0009] 所述治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂,各种组份的重量份数比可优选为:人参 10 ~ 15 份,丹参 10 ~ 15 份,红花 10 ~ 15 份,香附 10 ~ 15 份,白术 10 ~ 15 份,当归 10 ~ 15 份,桃仁 10 ~ 15 份,赤芍 10 ~ 15 份,五味子 10 ~ 15 份,三七 10 ~ 15 份,肉桂 10 ~ 20 份,附子 10 ~ 15 份,麦冬 10 ~ 20 份,黄芪 10 ~ 20 份,细辛 10 ~ 20 份,羌活 10 ~ 20 份,鸡血藤 10 ~ 20 份,苍术 10 ~ 20 份,蟾衣 10 ~ 15 份,银杏叶 5 ~ 10 份,川芎 10 ~ 20 份。

[0010] 所述治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂,各种组份的重量份数比还可优选为:人参 10 ~ 20 份,丹参 10 ~ 20 份,红花 10 ~ 20 份,香附 10 ~ 20 份,白术 10 ~ 20 份,当归 10 ~ 20 份,桃仁 10 ~ 20 份,赤芍 10 ~ 20 份,五味子 10 ~ 20 份,三七 10 ~ 20 份,肉桂 10 ~ 15 份,附子 10 ~ 15 份,麦冬 10 ~ 15 份,黄芪 10 ~ 15 份,细辛 10 ~ 15 份,羌活 10 ~ 15 份,鸡血藤 10 ~ 15 份,苍术 10 ~ 15 份,蟾衣 10 ~ 15 份,银杏叶 5 ~ 10 份,川芎 10 ~ 15 份。

[0011] 所述治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂,各种组份的重量份数比也可优选为:人参 15 ~ 25 份,丹参 15 ~ 25 份,红花 15 ~ 25 份,香附 15 ~ 25 份,白术 15 ~ 25 份,当

归 15 ~ 25 份, 桃仁 15 ~ 25 份, 赤芍 15 ~ 25 份, 五味子 15 ~ 25 份, 三七 15 ~ 25 份, 肉桂 15 ~ 25 份, 附子 10 ~ 15 份, 麦冬 15 ~ 25 份, 黄芪 15 ~ 25 份, 细辛 15 ~ 25 份, 羌活 15 ~ 25 份, 鸡血藤 15 ~ 25 份, 苍术 15 ~ 25 份, 蟾衣 10 ~ 15 份, 银杏叶 5 ~ 10 份, 川芎 15 ~ 25 份。

[0012] 所述治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂, 在使用时可煎汤剂服用时, 每日 1 剂, 水煎分两次服, 每 30 天为一疗程。

[0013] 所述治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂, 所述剂型可以为: 蜜炼丸剂、水合丸剂、胶囊、口服液、片剂、滴丸剂或糖浆剂。

[0014] 为解决上述技术问题, 本发明提供了一种治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂的制备方法, 所述中药复方制剂的剂型为蜜炼丸剂时, 其制备方法包括以下步骤:

[0015] 将蟾衣、附子和银杏叶浸入 95% 的乙醇浸泡三次, 每次浸泡时间分别为 2 小时、1 小时、1 小时; 每次浸泡后 80 ~ 85°C 热提取, 减轻毒性; 所用乙醇与蟾衣、附子和银杏叶的重量份数比分别为: 第一次 10 倍量、第二次 6 倍量、第三次 6 倍量; 合并三次乙醇提取液, 浓缩至相对密度为 1.06 的浓缩液, 静置备用; 将其余组份加水浸泡 30 分钟至 1 小时, 加热煮沸 30 分钟, 过滤, 滤液备用; 滤渣加水, 第二次加热, 煮沸 30 分钟, 再过滤, 滤液备用; 滤渣再加水, 第三次加热煮沸 40 分钟, 过滤; 将三次滤液和前述静置液合在一起, 加热浓缩至糊状, 放入烘箱, 控制在 80°C, 烘干后冷却, 与蜂蜜混在一起搓成细条; 以每 5g 为一丸腊封包装。

[0016] 为解决上述技术问题, 本发明还提供了一种治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂的制备方法, 所述中药复方制剂的剂型为胶囊剂时, 其制备方法包括以下步骤: 将所述组份加重量 10 倍量乙醇, 加热回流提取 3 次, 每次 2 小时, 将 3 次提取液合并, 减压回收乙醇, 并浓缩至药液浓度为 0.5g 生药/mL, 抽滤后, 滤液的相对密度为 20°C 时 1.08; 所述滤液流经体积为 10L 的大孔吸附树脂柱, 之后用 10 倍树脂柱体积的去离子水或蒸馏水洗脱, 再用 5 倍树脂柱体积的 95% 乙醇洗脱, 收集乙醇洗脱液, 去除乙醇溶剂, 得到组份药粉, 装入胶囊制为胶囊剂, 每粒胶囊装 0.4g。

[0017] 为解决上述技术问题, 本发明又提供了一种治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂的制备方法, 所述中药复方制剂的剂型为口服液时, 其制备方法包括以下步骤: 将蟾衣, 附子和银杏叶浸入 95% 的乙醇浸泡三次, 每次浸泡时间分别为 2 小时、1 小时、1 小时; 每次浸泡后 80 ~ 85°C 热提取, 减轻毒性; 所用乙醇与蟾衣, 附子和银杏叶的重量份数比分别为: 第一次 10 倍量、第二次 6 倍量、第三次 6 倍量; 合并三次乙醇提取液, 浓缩至相对密度为 1.06 的浓缩液, 静置备用; 将剩余药物切碎加入到多功能提取罐内, 加入重量份数比为 3000 份的水浸泡 30 ~ 40 分钟, 煎煮 1.5 小时后, 取出第一次煎煮液备用; 药渣加入重量份数比为 3000 份的水煎煮 1 小时后, 取出第二次煎煮液, 将两次煎煮液合并过滤, 滤液减压浓缩至重量份数比为 1000 份的溶液, 静置沉淀 24 ~ 36 小时, 吸取上清液, 合并两次浓缩液, 浓缩至相对密度为 1.04-1.05, 14000-16000rps 高速离心, 取上清液浓缩至相对密度为 1.10-1.14, 喷雾干燥或加入少量糊精喷雾干燥得浸膏粉; 加入糖浆制成口服液制剂。

[0018] 与现有技术相比, 本发明方法获得的提取物便于固体制剂的制备。当本发明提取物制备成固体制剂时, 通常提取液必须经喷雾干燥成为浸膏粉, 再制粒, 从而减少制剂中辅料用量, 降低临床服用剂量。若将水提取及醇沉后的样品液进行喷雾干燥, 极易粘壁, 难以

得到干燥粉末, 损耗极大, 即使得到粉末, 因吸湿性很强, 也难以制成颗粒, 给固体制剂的制备带来不便。而本发明经高速离心的药液由于去除杂质较为彻底, 浓缩、喷雾干燥后, 即可得到干燥疏松的粉末, 制粒后成品率高, 可适合于大规模生产。

[0019] 为解决上述技术问题, 本发明再提供了一种治疗充血性心力衰竭的中药复方制剂的制备方法, 所述中药复方制剂的剂型为滴丸剂时, 其制备方法包括以下步骤: 将香附, 羌活, 细辛, 川芎和三七加其重量之和 5-7 倍量的水, 放入多功能提取罐中, 保持气压在 0.04-0.06mPa, 煎煮 2 小时, 提取其水溶性成分; 重复上述步骤再次提取 1.5 小时, 提取液过滤 100 目筛; 用吸附树脂精制滤液, 用乙醇洗脱; 洗脱液减压浓缩至密度为 1.33-1.35, 其中输入空气压力为 0.04-0.06mPa, 真空度为 -0.076 ~ -0.088mPa, 静置备用; 其余组份加入其重量之和 5-7 倍量的水; 放入多功能提取罐, 保持气压为 0.04-0.06mPa, 煎煮 2 小时, 提取其水溶性成分; 重复上述步骤再次提取 1 小时; 滤提取液过 100 目筛; 真空浓缩滤液, 至生药量 1 : 1W/V; 浓缩液加乙醇沉淀; 乙醇沉淀液用 100 目筛滤过; 真空浓缩滤液, 进气压力为 0.04-0.06mPa, 真空度为 0.076-0.088mPa; 使用葡聚糖凝胶色谱精制, 用乙醇洗脱; 洗脱液浓缩至密度为 1.33-1.35, 静置; 取上述两种静置液滴入二甲基硅油中冷却, 即得滴丸剂。

[0020] 滴丸机技术参数如下: 滴灌温度保持 85-95℃, 冷凝液液体石蜡温度低于 8℃, 滴头内径为 1.6mm, 滴头外径为 2.5mm, 滴头距离液体石蜡表面距离为 15cm; 离心, 转速 800-1100rpm, 15 分钟后, 除去石蜡即可。为快速起效, 本发明滴丸被制成可在舌下迅速溶解吸收的小丸, 它能快速入血, 直达心肌, 迅速增强心肌收缩力, 增加冠状动脉血流量, 保护心肌细胞, 改善心脏功能。

[0021] 本发明的治疗心力衰竭疾病的中药, 益气强心、健脾利水、活血化瘀, 具有标本兼治的功能, 疗效确切, 效果显著。与现有技术相比, 本发明具有明显优势: 本发明是经过现代医学工艺提取、研制的纯中药针剂; 利于临床的广泛应用。研究表明使用后, 对心脏有正性肌力作用, 增强心肌收缩力, 增加冠状动脉血流量, 保护心肌细胞, 改善心脏功能。能明显改善心衰患者的血流动力学紊乱, 改善心功能和左心室重构; 其机制可能与改善心肌细胞能量代谢有关。本发明可以有效治疗心衰, 纠正血流动力学紊乱, 改善心衰者的心功能, 提高近期疗效; 可以逆转衰竭心肌心室重构, 从而改善心衰者的远期预后; 也提示可长期应用而无明显副作用。

具体实施方式

[0022] 心衰是各种心脏疾病导致心功能不全的一种综合征, 心肌收缩力下降使心排出量不能满足机体代谢的需要。一旦出现心衰, 大部分患者就步入一个进行性恶化的过程。因此, 心衰是一种严重危害人类健康的疾病, 是老年人死亡的主要原因之一。目前, 心衰是许多国家和地区唯一明显上升的主要心血管病症, 其主要原因是人口老龄化和对其他主要心血管病治疗效果的改善, 使冠心病、高血压以及其他患者生存时间延长, 发生心衰的机会增加。从国外资料看, 西方国家冠心病和高血压发病率目前比较稳定, 变化趋势处于持平状态, 而心衰的发病仍明显上升。我国冠心病和高血压发病仍有上升趋势, 人口老龄化趋势和西方国家近似。因此, 可以预计, 我国心衰的发病会呈明显升高趋势, 人群中心衰患者人数不断扩大, 对我国心血管病和老年病防治领域构成新的重要挑战, 有必要加强这一方面的

临床医学研究。充血性心力衰竭引起的水肿属中医水肿阳虚水泛范畴,其主要原因在于本虚,尤其与心肾阳虚有关。肿胀自下肢开始,凹陷而难起,多称阴水。心脾阳虚,气不化水,致下焦水湿泛滥,而肾阳衰弱则水气内盛,水肿腰以下尤甚。肾气虚弱,肺失肃降,膀胱气化不利,小便量少,则为浮肿。治宜温阳利水。现代医学认为:心力衰竭的发病机理较为复杂与多种因素有关,但心肌收缩力减弱是共同的病理基础。

[0023] 目前西医治疗充血性心力衰竭对部分病例尚欠理想。利尿剂可使电解质失衡;洋地黄制剂个体差异很大,有时中毒量与治疗量接近甚至重迭,或因对洋地黄耐受性差,容易造成中毒或导致心律失常;部分血管扩张剂有一定的副作用或不宜长期应用。所以我们试图用中医中药进行治疗,充血性心力衰竭分别属于中医的“水肿”、“心悸”、“心痛”、“喘症”、“肺胀”等范畴。中医认为充血性心力衰竭的病机关键是心气阳虚,心血瘀阻。气阳虚病位主要在心,与肺、脾、肾等脏器有密切关系。本病性质多属本虚标实。心阳虚为本,血瘀、痰浊为标。治宜益气温阳、活血化瘀为法,根据临床实际情况灵活运用,可使本病得到较好的治疗。心衰为本虚标实之证,在本为心气亏虚,在标为血脉瘀阻,水饮内停。类似中医的“心水”病证,当标实为主要矛盾时,中医古籍大多主张以攻逐水饮为重点。如《证治准绳》曰:“若心气不足,肾水凌之,逆上而停心者,必折逆气,泻其水,补其阳。心脏功能的好坏决定于正气之盛衰,正气存内,邪不可干。且发病以老年人为最高,老年之病多为虚,故此病机为本虚标实。虚包括五脏之虚,但以心虚为主要矛盾,心虚必累及阴阳气血,轻则为气虚血虚,重则阴阳气血俱虚,甚则厥脱。实则“痰”和“瘀”。至于虚与实孰先孰后的问题,一般理论认为先有虚,后有实。心虚引起气血失畅,气与血,阴阳互根,气为血帅,血为气母,血随气行,运行则血行,气是主动,血是被动。气虚则生痰,痰湿内停则气机不利,气滞致血瘀,气虚血行乏力,又致血瘀,血瘀可反作用于气,致气滞或气虚进一步加重。心脉痹阻,血液瘀滞是其主要病因。

[0024] 中药是世界上历史悠久的天然药物之一,在针对心力衰竭的治疗中,具有一定的优势和特色。从祖国传统医学的观点认为,心力衰竭属于中医学的“惊悸”、“怔忡”、“喘证”、“心痹”等范畴。在心力衰竭发生发展过程中,气虚血瘀水停是其基本病理机制,故而治疗心力衰竭当以益气为治病之本,活血利水为治病之标,标本兼顾为主。然而在我国传统的中医药治疗方面,一直没有疗效非常确切的药物,大多数中成药均是在经验方的基础上进行药味加减,并结合西医的治疗措施。既没有针对疾病进行深入研究,也没有开发出具有独特疗效的中药新药。根据中医辨证“久病入络、久病兼淤、久病必伤气”等特点,结合多年的临床实践,人们提出“活血通络、益气通阳”论治冠心病的观点。以此理念我们发明一种具有益气活血,化瘀通络,扩张血管、兴奋心脏、增强冠脉血流和心肌收缩力的作用的新药。

[0025] 慢性心力衰竭是各种心脏疾病的最后归宿,单纯用西药难以取得良好疗效,且副作用大。本病属中医学“心悸”、“喘证”、“水肿”、“痰饮”等范畴,病机为本虚标实,心、肺、脾、肾功能失调,心病日久,累及肺、脾、肾等致水饮痰浊内生,上凌心肺而致喘,外溢肌肤而为肿。治疗重在扶正、活血、利水。方中当归补中益气,生精养血;黄芪补气升阳,利水退肿;红花、丹参和三七活血化瘀;肉桂温经通阳;白术利气宽胸;人参皂苷具明显的扩冠、强心、加强心肌收缩力、增加心排血量、降低心肌耗氧量、降低血液黏度及周围血管阻力作用,同时能降低和消除氧自由基,从而防护心肌免受缺血损伤,补益心脾。诸药合用,共奏补脾养心、行气利水、活血化瘀之功。

[0026] 药理研究表明,黄芪具有正性肌力作用,含葡萄糖醛酸、胆碱等,能扩张外周血管,降低血压,加强心肌收缩性,提高心输出量,同时可抑制血小板磷酸二酯酶,改善微循环;当归、红花、丹参可减慢心率,增加冠脉流量,抗心肌缺血,增强心肌收缩力;蟾衣可抗心律失常,降低心率,显著降低动脉压峰值;川芎,麦冬能镇静利尿,扩张血管,改善冠脉循环。当归、川芎、赤芍、桃仁、红花、丹参均为活血祛瘀之品,以达活血化瘀、理气通络的作用。但胸痹患者一般病史较长常虚实夹杂为患,所谓虚,不外气、血、阴、阳之亏虚;实常为气滞、痰浊、寒凝,故临床需在基本药物上,随证加减,灵活施治。研究显示,冠心病患者多表现为气虚、血瘀、痰浊、寒凝或阴虚、气滞等,但以气虚血瘀为主证。同时,许多研究证实,冠心病患者服用益气活血中药后,症状得到改善,心功能显著提高。本通心方中附子、蟾衣活血化瘀通络;黄芪、鸡血藤益气行血、温通阳气,以加强活血通络之功;五味子,肉桂补气扶正,加强抵抗力。诸药合用共奏活血通络、益气通阳之功效,标本兼顾。现代药理研究证实,附子、蟾衣能抑制血小板聚集和血栓形成,改善微循环,增加冠脉血流;黄芪的提取物具有强心作用,能提高心排量和心脏指数,同时具有扩张血管、降压、改善微循环等功效;白术、细辛具有扩张血管、兴奋心脏、增强冠脉血流和心肌收缩力的作用。

[0027] 当归:其味甘而重,故专能补血,其气轻而辛,故又能行血,补中有动,行中有补,诚血中之气药,亦血中之圣药。大约佐之以补则补,故能养营养血,补气生精,安五脏,强形体,益神志,凡有形虚损之病,无所不宜。佐之以攻则通,故能祛痛通便,利筋骨,治拘挛、瘫痪、燥、涩等证。营虚而表不解者,佐以柴、葛、麻、桂等剂,大能散表卫热,而表不敛者,佐以大黄之类,又能固表。惟其气辛而动,故欲其静者当避之,性滑善行,大便不固者当避之。凡阴中火盛者,当归能动血,亦非所宜,阴中阳虚者,当归能养血,乃不可少。

[0028] 黄芪以补虚为主,能补气固表,利尿托毒,排脓,敛疮生肌。用于气血不足、疮疡内陷、脓成不溃或久溃不敛者。黄芪具有很好的托毒生肌的功能,即久不愈合的脓肿化脓生肌。现代医学研究表明,中药黄芪味甘,微温,归肺脾经;可升阳补气,《珍珠囊》“黄芪甘温纯阳,其用有五:补诸虚不足,一也;益元气,二也;壮脾胃,三也;去肌热,四也;活血生血,五也”。现代药理研究发现:黄芪及其有效成分黄芪皂甙及 α -酪氨酸具有扩张血管,降低外周阻力,减轻心脏负荷从而减少心肌耗氧。黄芪还能提高心肌细胞抗缺氧“再给氧”损伤的能力,减轻心肌细胞的损伤程度,维持心肌细胞搏动功能,改善心肌细胞能量代谢保护细胞超微结构,提高细胞内SOD活性,增强清除氧自由基能力。现代研究发现:黄芪皂甙具有正性肌力作用,存在剂量效应关系,而与黄芪生药中钙离子浓度无关;并证实黄芪皂甙IV是其有效成分,其可以使心肌细胞中cAMP升高,激活依赖ATP的蛋白激酶,使钙通道蛋白磷酸化,钙离子内流增加;同时细胞内cAMP升高,促进肌浆网钙离子释放,从而使心肌细胞兴奋-收缩耦联加强。黄芪内含而多种抗菌有效成分,而且能增强机体的免疫功能,因此还能用于预防某些传染病的发生。《本草逢原》载:“黄芪能补五脏诸虚,治脉弦自汗,泻阴火,去肺热,无汗则发,有汗则止。”是增进抵抗力和防御疾病的良药。

[0029] 附子辛、甘,大热;有毒。归心、肾、脾经。具有回阳救逆,补火助阳,逐风寒湿邪之功效。主治亡阳虚脱,肢冷脉微,阳痿,宫冷,心腹冷痛,虚寒吐泻,阴寒水肿,寒湿痹痛等。《本草汇言》云:“附子,回阳气,散阴寒。凡属阳虚阴极之候,肺肾元热证者,服之有起死之殊功”现代实验证明附子能增强心肌收缩力,加快心率,增加心输出量,增加心肌耗氧量。采用中药血清药理研究方法,观察到口服附子粗制剂后,动物血清有明显增强心肌收缩力和加快

心肌收缩速度的作用,给药 2 小时后含药血清作用达高峰,表明附子煎液中确合强心成分,并且此成分口服有效。附子用药过量可引起心律不齐。从附子中提取的去甲乌药碱(DMC)是附子强心的主要成分,氯化甲基多巴胺、去甲猪毛菜碱也有强心作用。去甲乌药碱正性肌力作用显著,在浓度降低至 10^{-9} g/ml 时,对蟾蜍离体心脏仍有强心作用。去甲乌药碱正性肌力作用呈量效关系,在 10^{-9} - 5×10^{-8} g/ml 范围内,可使心收缩幅度增加 22% -98%,心排出量增加 15% -80%。麻醉犬和豚鼠静脉滴注去甲乌药碱每分钟 2μ g/kg,可使收缩期左室内压力(LVP)分别上升 12%和 58%,左室内压力上升的最大速率(dp/dt max)分别增加 73%和 26%。静脉滴注戊巴比妥钠,或用灌流液灌注,均可形成急性实验性心力衰竭动物模型,去甲乌药碱可使衰竭心脏收缩幅度恢复正常。由此可见,去甲乌药碱对离体和在大体心脏,正常和衰竭心脏,均具有明显的强心作用。目前研究认为,去甲乌药碱是 β 受体部分激动剂,其强心作用与兴奋 β 受体有关。

[0030] 桃仁苦,甘,平为血瘀血闭之专药。苦以泄滞血,甘以生新血。《药品化义》:桃仁,味苦能泻血热,体润能滋肠燥。若连皮研碎多用,走肝经,主破蓄血,逐月水,及遍身疼痛,四肢木痹,左半身不遂,左足痛甚者,以其舒经活血行血,有去瘀生新之功,若去皮捣烂少用,入大肠,治血枯便秘,血燥便难,以其濡润凉血和血,有开结通滞之力。

[0031] 丹参苦,微寒。归心、肝经。祛瘀止痛,活血通经,清心除烦。用于月经不调,经闭痛经,症瘕积聚,胸腹刺痛,热痹疼痛,疮疡肿痛,心烦不眠。用于胸肋胁痛,风湿痹痛,症瘕结块,疮疡肿痛,跌仆伤痛,月经不调,经闭痛经,产后瘀痛等。治疗胸肋疼痛、症瘕结块,以及月经不调、经闭经痛具有良效。盖丹参能破宿血,补新血,安生胎,落死胎,止崩中滞下,调经脉。丹参其化学成分主要分为 2 类:一为脂溶性丹参酮,一为水溶性丹参素等。不管是临床还是实验研究多数学者都肯定了丹参具有扩张冠状动脉,提高心肌抗缺氧能力,扩张外周血管,改善微循环,调节组织的修复与再生,抑制凝血激活纤溶,增强免疫力,抗菌等作用。尤其是其可以在心功能不良时,在不影响耗氧的情况下能改善心肌收缩力,减慢心率,使心功能明显改善,并可使血流加速,毛细血管床开放增多。

[0032] 鸡血藤性苦、甘,温。归肝、肾经,补血,活血,通络。用于月经不调,血虚萎黄,麻木瘫痪,风湿痹痛活血舒筋;养血调经,《本草纲目拾遗》载其能医手足麻木;肢体瘫痪;风湿痹痛;凌霄花,鸡血藤内服是治疗血淤不散,养血化淤活血的良药。

[0033] 红花性温,味辛。主治活血通径、散瘀止痛。用于经闭、痛经、恶露不行、症瘕痞块、跌打损伤。《本草汇言》:红花,破血、行血、和血、调血之药也。主胎产百病因血为患,或血烦血晕,神昏不语;或恶露抢心,脐腹绞痛;或沥浆难生;或胞衣不落,子死腹中,是皆临产诸证,非红花不能治。若产后血晕、口噤指搦;或邪入血室,谵语发狂;或血闷内胀,僵仆如死,是皆产后诸证,非红花不能定。凡如经闭不通而寒热交作,或过期腹痛而紫黑淋漓,或跌扑损伤而气血瘀积,或疮疡痛痒而肿溃不安,是皆气血不和之证,非红花不能调。《药品化义》:红花,善通利经脉,为血中气药,能泻而又能补,各有妙义。若多用三、四钱,则过于辛温,使血走散。同苏木逐瘀血,合肉桂通经闭,佐归、芍治遍身或胸腹血气刺痛,此其行导而活血也。若少用七、八分,以疏肝气,以助血海,大补血虚,此其调畅而和血也;若止用二、三分,入心以配心血,解散心经邪火,令血调和,此其滋养而生血也;分量多寡之义,岂浅鲜哉。现代实验表明红花对心血管系统有明显的作用:1. 抑制心脏作用:红花煎剂小剂量能使蟾蜍离体心脏及兔在体心脏轻度兴奋,使心跳有力,振幅加大;大剂量则对心脏有抑制作用,使心

率减慢,心肌收缩力减弱,心搏出量减少。2. 对冠脉血流量的实验研究表明:红花水提取物及红花水溶性混合物-红花黄色素有增加冠脉血流量及心肌营养性血流量的作用;而红花乙醇提取物的扩张冠脉及增加冠脉血流量的作用则不明显或无影响。3. 对实验性心肌缺血及心肌梗塞的实验研究表明:在兔、大鼠、犬等造成实验性心肌缺血或心肌梗塞的动物模型上,红花及其制剂均有不同程度的对抗作用。红花可使因垂体后叶素引起的大鼠或家兔急性心肌缺血有明显保护作用;可使反复短暂阻断冠状动脉血流造成麻醉犬急性心肌缺血的程度明显减轻,范围缩小,心率减慢,并保护急性心肌梗塞区的边缘,从而缩小梗塞范围及降低边缘区心电图 ST 段抬高的幅度,从而改善缺血心肌氧的供求关系。红花因含红花黄素,有改善心肌缺血再灌注损伤的血流动力学从而达到保护心肌改善功能的作用。红花黄素有明显增加冠状动脉血流量改善心肌供血的作用。另外,红花黄素对内源性和外源性凝血有明显的抑制作用,可显著延长凝血酶原时间和凝血时间,对凝血过程诸多环节如血小板黏附,血栓形成和纤维蛋白交联等有抑制作用。

[0034] 香附气平,味辛微苦微甘。理气解郁,调经止痛。用于肝郁气滞,胸、胁、脘腹胀痛,消化不良,月经不调,经闭痛经,寒疝腹痛,乳房胀痛。《纲目》载:散时气寒疫,利三焦,解六郁,消饮食积聚,痰饮痞满,跗肿,腹胀,脚气,止心腹、肢体、头、目、齿、耳诸痛,痈疽疮疡,吐血,下血,尿血,妇人崩漏带下,月候不调,胎前产后百病。香附具有良好的理气解郁作用,用于肝气郁结之胸胁及胃腹胀痛。

[0035] 三七性甘味微苦,性温,归肝、胃经以根、根状茎入药。是名贵中药材,生用可止血化瘀、消肿止痛,具有良好的止血功效、显著的造血功能;能加强和改善冠脉微循环,三七入药历史悠久,作用奇特被历代医家视为药中之宝,故有“金不换”之说法。三七“味微甘而苦,颇似人参之味。”“凡杖扑伤损,瘀血淋漓者,随即嚼烂罨之即止,青肿者即消散。若受杖时,先服一、二钱,则血不冲心,杖后尤宜服之,产后服亦良。大抵此药气温,味甘微苦,及阳明、厥阴血分之药,故能治一切血病”。《本草求真》记载:“三七,世人仅知功能止血止痛。殊不知痛因血瘀而疼作,血因敷散而血止。三七气味苦温,能于血分化其血瘀。”三七能增加冠脉血流量,减慢心率,减少心肌耗氧量,增加心肌耐氧能力,改善微循环,解除平滑肌痉挛的作用。

[0036] 赤芍苦,微寒。归肝经。功能主治清热凉血,散瘀止痛。用于温毒发斑,吐血衄血,目赤肿痛,肝郁胁痛,经闭痛经,症瘕腹痛,跌扑损伤,痈肿疮疡。赤芍能清血分实热,散瘀血留滞。本品功能与丹皮相近,故常与丹皮相须为用。但丹皮清热凉血的作用较佳,既能清血分实热,又能治阴虚发热;而赤芍只能用于血分实热,以活血散瘀见长。

[0037] 细辛味辛,温祛风,散寒,行水,开窍。治风冷头痛,鼻渊,齿痛,痰饮咳逆,风湿痹痛。《药性论》载:治咳逆上气,恶风,风头,手足拘急,安五脏六腑,添胆气,去皮风湿痒,能止眼风泪下,明目,开胸中滞,除齿痛,主血闭,妇人血沥腰痛。细辛具有强心、抗心肌缺血、升高血压作用。离体实验表明,细辛挥发油对兔、豚鼠心脏有明显的兴奋作用,表现为正性肌力,正性频率作用,并能增加冠脉流量。对犬实验性心源性休克,细辛能提高其平均动脉压、左室压峰值和冠状血窦流量等作用,其作用强度与多巴胺相似,但其不加快心率。

[0038] 五味子温;酸、甘;归肺、心、肾经。收敛固涩,益气生津,补肾宁心。用于久嗽虚喘,梦遗滑精,遗尿尿频,久泻不止,自汗,盗汗,津伤口渴,短气脉虚,内热消渴,心悸失眠。果实作中药功能益气生津、敛肺滋肾、止泻、涩精、安神,可治久咳虚喘、津少口干、遗精久泻、健

忘失眠等症。药理试验证明能调节中枢神经系统的兴奋和抑制过程,促进肌体代谢,调节胃液和胆汁分泌,对肝炎恢复期转氨酶升高者有降低作用。

[0039] 麦冬性甘、味微苦,微寒。归心、肺、胃经。功能与主治养阴生津,润肺清心。用于肺燥干咳,虚癆咳嗽,津伤口渴,心烦失眠,内热消渴,肠燥便秘,咽白喉。治肺燥干咳,吐血,咯血,肺痿,肺痈,虚劳烦热,消渴,热病津伤,咽干口燥,便秘。本品甘寒清润,善清心肺之热而养阴除烦,兼可清润胃肠而止渴润燥。具有抗实验性心律失常、增加冠脉流量的作用。

[0040] 苍术性辛、味苦,温。归脾、胃、肝经。功能主治燥湿健脾,祛风散寒,明目。用于脘腹胀满,泄泻水肿,脚气痿痹,风湿痹痛,风寒感冒,夜盲。对心血管系统的影响显示,苍术对蟾蜍心脏有轻度抑制作用,对蟾蜍后肢血管有轻度扩张作用。苍术浸膏小剂量静脉注射,可使家兔血压轻度上升,大剂量则使血压下降。苍术燥湿健脾功效相关的药理作用为调整胃肠运动功能、抗溃疡、保肝。抑菌等。苍术主要有效成分是以 β -桉叶醇及茅术醇为代表的挥发油。苍术对血糖的影响,抗缺氧、中枢抑制、抗肿瘤、促进骨骼钙化及对心血管系统的影响等作用,则是其药理作用的现代研究进展。

[0041] 人参味甘、微苦,微温,归脾、肾经,善大补元气,补脾益肺,生津止渴,安神益智。善治气虚诸症及失眠健忘,心悸怔忡,血虚萎黄,阳萎宫冷。《本草正》云:“人参气虚血虚俱能补,阳气虚竭者,此能回之于无何有之乡;阴血溃崩者,此能障之于已决裂之后。惟其气壮而不辛,所以能固气;惟其味甘而纯正,所以能补血。故凡虚而发热,虚而自汗,虚而眩晕,虚而困倦,虚而惊惧,虚而短气,虚而遗泄,虚而泄利,虚而头疼,虚而腹痛,虚而欲食不运,虚而痰涎壅滞,虚而咳血吐血,虚而淋漓便闭,是皆必不可缺者。第欲以气血相较,则人参气味颇轻而属阳者多,为气分之药。”《本草汇言》“人参补气生血,助精养神之药也。故真气衰弱,短促气虚,以此补之,如荣卫空虚,用之可治也;惊悸怔忡,健忘恍惚,以此宁之;元神不足,虚羸无力,以此培之,如中气衰竭,用之可升也。”其中人参皂苷具明显的扩冠、强心、加强心肌收缩力、增加心排血量、降低心肌耗氧量、降低血液黏度及周围血管阻力作用,同时能降低和消除氧自由基,从而防护心肌免受缺血损伤。

[0042] 肉桂性大热,味辛、甘。是补火助阳,引火归源,散寒止痛,活血通经的良药。用于阳痿、宫冷、心腹冷痛、虚寒吐泻、经闭、痛经、温经通脉。主治肾阳不足;命门火畏寒肢冷;腰膝酸软;阳痿遗精;小便不利或频数;短气喘促;浮肿尿少诸证;命门火衰;火不归源;戴阳;格阳;及上热下寒;面赤足冷;头晕耳鸣;口舌糜破;脾肾虚寒;脘腹冷痛;食减便溏;肾虚腰痛;寒湿痹痛;寒疝疼痛;宫冷不孕;痛经经闭;产后瘀滞腹痛;阴疽流注;或虚寒痈疡脓成不溃;或溃后不敛。《别录》载其:主心痛,胁风,胁痛,温筋,通脉,止烦、出汗。主温中,利肝肺气,心腹寒热、冷疾,霍乱转筋,头痛,腰痛,止唾,咳嗽;能堕胎,坚骨节,通血脉,理疏不足;宣导百药,无所畏。

[0043] 川芎入肝、脾、三焦三经。功用主治行气开郁,法风燥湿,活血止痛。治风冷头痛眩晕,胁痛腹疼,寒痹筋挛,经闭,难产,产后瘀阻块痛,痈疽疮疡。用于月经不调,经闭痛经,痈腹痛,胸胁刺痛,跌扑肿痛,头痛,风湿痹痛。《纲目》载:“燥湿,止泻痢,行气开郁。”川芎嗪解除血管平滑肌(主动脉条)痉挛(肾上腺素、氯化钾引起)。还能扩张冠状血管,增加冠脉血流量。对抗垂体后叶素引起的心肌缺血缺氧。减轻结扎冠脉引起的心肌梗死病变程度。

[0044] 银杏叶甘、苦、涩,平。归心、肺经。功能主治敛肺,平喘,活血化瘀,止痛。用于肺

虚咳喘；冠心病，心绞痛，高血脂，抗凝固，有一定概率提高记忆力。银杏叶虽能促进血液循环，预防心血管病，但不能同时服用其它治心血管药物（例如阿司匹林）。银杏，在地球上已存在了一亿五千万年，其寿命之长居各植物之首，被科学家称为“植物活化石”。银杏的叶子含有多种化学成分可入中药，近年来中国科学院和国内外众多医学专家研究发现：银杏叶中可提取 160 多种有效的药用成分。其中，黄酮类化合物 35 种；17 种氨基酸和多种微量元素。可以预防与治疗心血管疾病。防止成年人因血管老化引起的高血压、脑中风、糖尿病等，可使成年人尤其在中老年时期维持正常的心脏输出量以及正常的神经系统功能的天然物质，使人尽可能保持正常的细胞生命周期。

[0045] 蟾衣是蟾酥浆液的表皮包衣，孙思邈称：“蟾蜕（衣）除恶肿，神也”。李时珍《本草纲目》称：“蟾衣乃其蓄足五脏六腑之精气，吸纳天地阴阳之华宝，如若获之一，一切恶疾，未有不愈”。中医认为蟾衣具有解毒消肿、止痛、辟秽浊之功效，广泛用于疮痈肿毒、咽喉肿痛等的治疗。现代研究认为：蟾衣主含蟾衣二烯醇化合物，包括蟾毒配质及蟾衣毒素，具有强心、升压、抗炎作用，蟾毒配质还有较强的麻醉作用。最近科研人员发现蟾衣还有抗肿瘤、抗病毒等多种神奇功能，可用于治疗多种恶性肿瘤、肝炎、带状疱疹、肝腹水、肾病、乳腺增生、子宫肌瘤等疑难杂症。

[0046] 本发明蜜炼丸剂的制作过程为：将蟾衣 500g，附子 500g 和银杏叶 100g 叶浸入 95% 的乙醇浸泡三次，每次浸泡时间分别为 2 小时、1 小时、1 小时；每次浸泡后 80 ~ 85℃ 热提取，减轻毒性；所用乙醇与蟾衣，附子和银杏叶的重量份数比分别为：第一次 10 倍量、第二次 6 倍量、第三次 6 倍量；合并三次乙醇提取液，浓缩至相对密度为 1.06 的浓缩液，静置备用，将人参 3000g，丹参 3000g，红花 3000g，香附 3000g，白术 3000g，当归 3000g，桃仁 3000g，赤芍 3000g，五味子 3000g，三七 3000g，肉桂 3000g，麦冬 3000g，黄芪 3000g，细辛 3000g，羌活 3000g，鸡血藤 3000g，苍术 3000g，川芎 3000g。把药材加水浸泡 30 分钟至 1 小时，加热煮沸 30 分钟，过滤，滤液备用；滤渣加水，第二次加热，煮沸 30 分钟，再过滤，滤液备用；滤渣再加水，第三次加热煮沸 40 分钟，过滤；将三次滤液合在一起，加热浓缩至糊状，放入烘箱，控制在 80℃，烘干后冷却成粉末状与蜂蜜混和在一起搓成细条；以每 5g 为一丸腊封包装。

[0047] 本发明胶囊剂的制作过程为：取人参 3000g，丹参 3000g，红花 3000g，香附 3000g，白术 3000g，当归 3000g，桃仁 3000g，赤芍 3000g，五味子 3000g，三七 3000g，肉桂 3000g，麦冬 3000g，黄芪 3000g，细辛 3000g，羌活 3000g，鸡血藤 3000g，苍术 3000g，蟾衣 500g，附子 500g，银杏叶 100g，川芎 3000g。加 10 倍量乙醇，加热回流提取 3 次，每次 2 小时，将 3 次提取液合并，减压回收乙醇并浓缩至药液浓度为 0.5g 生药/mL，抽滤后，滤液的相对密度约为 1.08 (20℃)；上述滤液经体积为 10L 的大孔吸附树脂柱，先用 10 倍树脂柱体积的去离子水或蒸馏水洗脱，再用 5 倍树脂柱体积的 95% 乙醇洗脱，收集乙醇洗脱液，去除溶剂，得到组份药；装入胶囊制为胶囊剂，每粒胶囊装 0.4g。可以每 12 粒为一板。

[0048] 本发明口服液剂的制作过程为：将蟾衣 500g，附子 500g 和银杏叶 100g 叶浸入 95% 的乙醇浸泡三次，每次浸泡时间分别为 2 小时、1 小时、1 小时；每次浸泡后 80 ~ 85℃ 热提取，减轻毒性；所用乙醇与蟾衣，附子和银杏叶的重量份数比分别为：第一次 10 倍量、第二次 6 倍量、第三次 6 倍量；合并三次乙醇提取液，浓缩至相对密度为 1.06 的浓缩液，静置备用，将人参 3000g，丹参 3000g，红花 3000g，香附 3000g，白术 3000g，当归 3000g，桃

仁 3000g, 赤芍 3000g, 五味子 3000g, 三七 3000g, 肉桂 3000g, 麦冬 3000g, 黄芪 3000g, 细辛 3000g, 羌活 3000g, 鸡血藤 3000g, 苍术 3000g, 川芎 3000g。切碎加入到多功能提取罐内, 加入重量份数比为 3000 份的水浸泡 30 ~ 40 分钟, 煎煮 1.5 小时后, 取出第一次煎煮液备用; 药渣加入重量份数比为 3000 份的水煎煮 1 小时后, 取出第二次煎煮液, 将两次煎煮液合并过滤, 滤液减压浓缩至重量份数比为 1000 份的溶液, 静置沉淀 24 ~ 36 小时, 吸取上清液, 合并两次浓缩液, 浓缩至相对密度为 1.04-1.05, 14000-16000rpm 高速离心, 取上清液浓缩至相对密度为 1.10-1.14, 喷雾干燥或加入少量糊精喷雾干燥得浸膏粉; 加入药用辅料(例如糖浆)按常规制剂方法制成口服液制剂。

[0049] 本发明滴丸剂的制备方法包括以下步骤: 将香附 1500g, 细辛 1500g, 羌活 1500g, 川芎 1500g 和三七 1500g 加 5-7 倍量的水, 放入多功能提取罐中, 保持气压在 0.04-0.06mPa, 煎煮 2 小时, 提取其水溶性成分; 重复上述步骤再次提取 1.5 小时, 提取液过滤 100 目筛; 用大孔吸附树脂精制滤液, 用乙醇洗脱; 洗脱液减压浓缩至密度为 1.33-1.35, 其中输入空气压力为 0.04-0.06mPa, 真空度为 -0.076 ~ -0.088mPa, 静置备用; 其余药材人参 1500g, 丹参 1500g, 红花 1500g, 白术 1500g, 当归 1500g, 桃仁 1500g, 赤芍 1500g, 五味子 1500g, 肉桂 1500g, 麦冬 1500g, 黄芪 1500g, 鸡血藤 3000g, 苍术 1500g, 蟾衣 500g, 附子 500g, 银杏叶 100g, 加 5-7 倍量的水; 放入多功能提取罐, 保持气压为 0.04-0.06mPa, 煎煮 2 小时, 提取其水溶性成分; 重复上述步骤, 再次提取 1 小时; 滤提取液过 100 目筛; 真空浓缩滤液, 至生药量 1 : 1W/V; 浓缩液加乙醇沉淀; 乙醇沉淀液用 100 目筛滤过; 真空浓缩滤液, 进气压力为 0.04-0.06mPa, 真空度为 0.076-0.088mPa; 使用葡聚糖凝胶色谱精制, 用乙醇洗脱; 洗脱液浓缩至密度为 1.33-1.35, 静置, 滴入二甲基硅油中冷却, 即得滴丸剂。

[0050] 滴丸机技术参数如下: 滴灌温度保持 85-95℃, 冷凝液液体石蜡温度低于 8℃, 滴头内径为 1.6mm, 滴头外径为 2.5mm, 滴头距离液体石蜡表面距离为 15cm; 离心, 转速 800-1100rpm, 15 分钟后, 除去石蜡即可。为快速起效, 本发明滴丸被制成可在舌下迅速溶解吸收的小丸, 它能快速入血, 直达心肌。

[0051] 本发明中药复方制剂药效学研究:

[0052] 1、心气虚模型小鼠应用本发明中药复方制剂后, 对悬挂引起的紧张有明显抑制作用; 使睡眠时间延长; 肌张力增加、站立时间延长; 采用水迷宫法测得记忆力增加; 常压下耐缺氧时间延长; 使心气虚小鼠心率恢复;

[0053] 2、正常小鼠应用本发明中药复方制剂后, 对强迫游泳法和悬挂法引起的紧张有明显的镇静作用; 使小鼠的睡眠时间明显延长; 对免疫功能明显的提高, 使单核吞噬细胞吞噬指数和吞噬活性明显增加, 促进小鼠血清溶血素的形成。

[0054] 3、对神经内分泌型高血压模型大鼠的血压有明显的降低作用; 心率明显恢复; 睡眠时间显著延长, 与戊巴比妥钠有明显的协同作用; 用水迷宫法试验可见, 使模型大鼠的记忆力增加, 在迷宫中停留的时间明显缩短; 用断头法试验可见, 本发明中药组合物使大鼠断头后的张嘴时间明显延长。

[0055] 急性毒性实验:

[0056] 本发明中药组合物的小鼠口服最大给药量为 210g 生药/kg, 按公斤体重计算, 相当于成人日用量 8.8g 的 1215 倍, 按体表面积计算, 相当于 167 倍; 腹腔给药测得其 LD₅₀ 为 41.375 生药/kg, 其 95% 可信限为 35.243 ~ 42.068g 生药/kg。说明本发明中药复方制剂

口服毒性低,临床应用较安全。

[0057] 长期毒性实验:

[0058] 本发明中药复方制剂对小鼠按 7.69、19.18 和 43.21g 生药/kg 连续用药 12 周(1.0ml/100g 体重,每天 2 次)及停药 3 周后,结果表明:本发明中药复方制剂对大鼠的毛发、行为、大小便、体重、脏器重量、血象、肝肾功能、血糖、血脂等指标均无明显影响,脏器肉眼没有发现异常变化和组织学检查结果表明,用药 12 周及停药 3 周后,大鼠各脏器均无明显改变。说明本发明中药复方制剂对大鼠长期用药后毒性小,停药后也没有异常反应,应用安全。

[0059] 药理药效

[0060] 一、本发明对实验性心力衰竭家犬冠脉肾血流量的影响

[0061] 1 材料和方法:

[0062] 1.1 实验材料:

[0063] 1.1.1 动物:健康成年杂种犬 20 只,体重 13.27 ± 0.59 kg,雌雄兼用。

[0064] 1.1.2 药物:本发明滴丸剂;戊巴比妥钠;地高辛 0.25mg/片;肝素钠注射液;0.9%氯化钠注射液。上述实验药物除戊巴比妥钠、肝素外均在实验前用生理盐水配制成等体积 3ml/kg,经十二指肠给药。

[0065] 1.2 实验分组:将实验动物随机分为四组,每组 5 只。A 组:为空白对照组,实验中饲以生理盐水 3ml/kg;B 组:本发明低剂量组,5g 生药/kg;C 组:本发明高剂量组,10g 生药/kg;D 组:阳性对照组,地高辛片 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。

[0066] 1.3 实验方法:实验动物用戊巴比妥钠 30mg/kg 静脉麻醉,气管插管,连接电动人工呼吸机分离右侧股静脉、连接恒速蠕动泵,以备输入戊巴比妥钠;分离右侧股动脉,插管,测量动脉血压 BP;左侧第四肋间开胸,暴露心脏,剪开心包,做心包床,分离冠状动脉左旋支和主动脉,分别放置电磁流量计探头,测量冠脉血流量 CBF 和心排血量 CO。腹部手术分离肾动脉和放置电磁流量计探头,测量肾动脉血流量 KBF。上述各项指标同步记录于多道生理记录仪。实施腹部手术,十二指肠插管,以备给予所试药物。静脉推注肝素注射液 125U/kg 进行肝素化,30 分钟后,记录各项指标,作为用本发明滴丸前基础值。经蠕动泵恒速输入 2%戊巴比妥钠,输入量为 $0.2\text{ml}/\text{min} \cdot \text{kg}$ 。以左室内压变化最大速率下降 70%作为心力衰竭指标,达此值后调整戊巴比妥钠给入量为 $0.08\text{ml}/\text{min} \cdot \text{kg}$,持续 15 分钟,使左室舒张末压保持稳定,记录各项心力衰竭后指标,药前值。十二指肠给入所试药物。分别于药后 10、20、30、40、60、90、120、180 分钟记录各项观测指标。

[0067] 1.4 统计学方法采用 t 检验和 χ^2 检验。

[0068] 2、结果:本发明滴丸剂两个剂量组有不同程度的增加 CBF 的作用,用药后 90 分钟,10g 生药/kg 剂量组 CBF 从药前 $20.78 \pm 8.06\text{ml}/\text{min}$ 增至 $39.61 \pm 16.51\text{ml}/\text{min}$,增加 $81.16\% \pm 17.24\%$,与用药前比较以及与对照组比较均 $P < 0.05$,差异有统计学意义。本发明滴丸剂两个剂量组对 CO 影响不相似。两个剂量组均能明显增加 KBF,与药前比较及与对照组比较差异均有显著性统计学意义 ($P < 0.05$)。

[0069] 3、本研究证实,本发明滴丸剂能有效地改善冠状动脉和肾动脉的血流,不但能有助于各种原因的心脏病所导致的心衰的治疗,而且对心衰所导致的冠状动脉、肾动脉血流量的降低和肾功能的损伤有明显的疗效。

[0070] 病例 1: 黄某, 男, 67 岁, 冠心病病史 8 年, 心悸、心绞痛、心律失常, 心电图显示: 心肌供血不足, 室性早搏。5 年来, 经常出现心力衰竭症状, 时有呼吸困难, 不能平卧, 双下肢凹陷性水肿, 舌青紫, 脉沉细结代。临床诊断: 冠心病、心绞痛、心律失常、心力衰竭、心功能 III 级 (NYHA)。使用如下配方治疗: 人参 10g, 丹参 15g, 红花 15g, 香附 10g, 白术 10g, 当归 15g, 桃仁 15g, 赤芍 10g, 五味子 15g, 三七 15g, 肉桂 20g, 附子 10g, 麦冬 15g, 黄芪 20g, 细辛 10g, 羌活 10g, 鸡血藤 15g, 苍术 15g, 蟾衣 10g, 银杏叶 5g, 川芎 20g。服用本发明汤剂, 日服 2 次, 服药 10 日, 症状减轻, 服药 30 日, 心律失常发作明显减轻, 继续用药 6 个月巩固, 1 年后无上述不适临床治愈。

[0071] 实施例 2: 冯某, 女, 54 岁, 冠心病病史 3 年, 心电图: 心肌供血不足、房颤。临床主诉: 静坐时有呼吸困难、不能平卧、疲乏无力, 咳嗽白痰、双下肢重度水肿、舌青紫、脉沉细结代。临床诊断: 冠心病、心绞痛、房颤、心力衰竭、心功能 III 级 (NYHA); 肺感染。服用本发明汤剂, 使用如下配方: 人参 15g, 丹参 10g, 红花 15g, 香附 15g, 白术 10g, 当归 15g, 桃仁 20g, 赤芍 10g, 五味子 10g, 三七 15g, 肉桂 20g, 附子 10g, 麦冬 15g, 黄芪 20g, 细辛 10g, 羌活 10g, 鸡血藤 20g, 苍术 15g, 蟾衣 10g, 银杏叶 5g, 川芎 20g。10 日后症状减轻, 2 个月后上述不适无复发, 巩固用药半年, 基本达临床痊愈。

[0072] 实施例 3: 患者沈某, 男性, 65 岁, 有高血压病史, 冠心病病史 3 年, 曾因患急性心肌梗死经溶栓治疗观察, 两个月后出院, 仍有胸闷、气短、乏力等不适, 患者长期卧床, 不能下地活动, 稍活动后病情加重, 心电图提示陈旧性心梗, 并 ST-T 改变, 心脏超声提示左室舒缩功能减退, 冠脉造影示冠状动脉粥样硬化, 血管严重狭窄, 并行 PCI 术。后以心力衰竭、心功能 III 级 (NYHA) 转中医治疗, 加服本发明制备的中药丸剂, 使用如下配方:

[0073] 人参 20g, 丹参 15g, 红花 15g, 香附 10g, 白术 10g, 当归 20g, 桃仁 20g, 赤芍 10g, 五味子 15g, 三七 15g, 肉桂 20g, 附子 10g, 麦冬 15g, 黄芪 15g, 细辛 10g, 羌活 15g, 鸡血藤 10g, 苍术 15g, 蟾衣 10g, 银杏叶 5g, 川芎 20g。制成蜜炼丸剂服用。每日服用三次, 每次四颗, 同时加心搏康治疗, 50 天后病人症状明显好转。经治疗 5 个月后心电图 ST-T 段明显改善, 心脏超声示左室收缩功能异常改善, 继续巩固服用半年, 停药后至今未复发。

[0074] 实施例 4: 患者秦某, 女性, 72 岁, 冠心病心绞痛史 5 年, 伴有高血压病。时感心悸, 脉搏增快, 心前区不适, 疲乏无力。辅助检查: 白细胞计数升高, 心电图示 ST-T 改变, 以冠心病、心律失常、心力衰竭、心功能 III 级 (NYHA) 就诊。加用如下配方: 人参 20g, 丹参 20g, 红花 15g, 香附 10g, 白术 15g, 当归 20g, 桃仁 15g, 赤芍 10g, 五味子 15g, 三七 15g, 肉桂 15g, 附子 10g, 麦冬 20g, 黄芪 15g, 细辛 15g, 羌活 15g, 鸡血藤 10g, 苍术 15g, 蟾衣 10g, 银杏叶 5g, 川芎 20g。服用根据本发明制备的中药丸剂, 每日服用三次, 每次四颗。经过三个月的治疗, 病情趋于稳定, 但有轻度的心脏扩大、心功能减退、心律失常或心电图变化, 再经过 3 个月的治疗, 患者症状进一步好转。

[0075] 临床资料

[0076] 1.1 诊断及分级标准 心功能分级参照美国纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能分级方案执行。

[0077] 1.2 纳入及排除标准 临床明确诊断冠心病、高血压性心脏病、肺源性心脏病、扩张型心脏病、风湿性心脏病、心功能 III ~ IV 级患者均纳入标准范围; 排除恶性肿瘤、心包炎、急性心肌梗死、肝肾功能衰竭、妊娠及哺乳期女性患者。

[0078] 1.3 一般资料 全部病例近 3 年来我院住院病例,均经临床症状、体征、心脏彩色多谱勒测定,按 NYHA 分级标准心功能符合 III ~ IV 级,将全部病例随机分为治疗组和对照组。治疗组 32 例,年龄 50 ~ 75 岁;心功能 III 级 20 例,心功能 IV 级 12 例;其中冠心病 15 例,高血压性心脏病 10 例,肺源性心脏病 5 例,扩张型心脏病 1 例,风湿性心脏病 1 例。对照组 32 例,年龄 55 ~ 75 岁;心功能 III 级 22 例,心功能 IV 级 10 例;其中冠心病 14 例,高血压性心脏病 10 例,肺源性心脏病 6 例,扩张型心脏病 1 例,风湿性心脏病 1 例,两组在年龄、心衰病因、心功能分级、原发病等经统计学处理,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

[0079] 2 治疗方法

[0080] 2.1 对照组 给予包括休息、低钠饮食、吸氧、口服利尿剂,ACEI 制剂等规范化治疗。心率过快者(110 次/min)临时静脉注射西地兰 0.4mg,速尿 10-30mg,并给予病因及对症支持治疗。部分病例给予地高辛 0.125 ~ 0.25mg,每日 1 次口服,必要时静滴硝普钠和多巴胺治疗。

[0081] 2.2 治疗组 在对照组治疗基础上加用本发明中药治疗。每日 1 剂,水煎成 300mL,分 2 次温服。两组均以 4 周为 1 疗程。

[0082] 2.3 观察指标及方法 两组治疗前后详细记录临床症状、体征和明尼苏达生活质量调查积分,采用心脏彩色多谱勒测定治疗心功能变化包括 SV、CO、CI、LVEF 等指标,治疗前后均肝肾功能等检查,并观察不良反应。

[0083] 2.4 统计学方法 计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

[0084] 3 疗效观察

[0085] 3.1 疗效标准:参照卫生部《中药新药临床研究指导原则》中有关慢性充血性心力衰竭的疗效标准订。显效:心力衰竭基本控制,心功能提高 2 级以上,症状体征及各项检查明显改善。有效:心功能提高 1 级,但不及 2 级,症状体征及各项检查有所改善。无效:心功能提高不及 1 级,甚至恶化。

[0086] 3.2 治疗结果

[0087] 3.2.1 两组疗效比较两组总有效率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗组疗效明显优于对照组。(见表 1)

[0088] 表 1 两组临床疗效比较

[0089]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	32	28(87.5%)	3(9.3%)	1(3.1%)	31(96.9%)*
对照组	32	16(50%)	11(34.3%)	5(15.6%)	27(84.4%)

[0090] 注:两组比较 * $P < 0.05$

[0091] 3.2.2 两组治疗前后心功能比较两组治疗后心功能与治疗前比较均有改善,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$);治疗后治疗组心功能与对照组比较改善更显著 ($P < 0.01$)。(见表 2)

[0092] 表 2 两组治疗前后心功能指标比较

[0093]

组别	例数	时间	SV(mL/)	CO(L/min)	CI(L/min.m ²)	LVEF (%)
治疗组	32	治疗前	46.23 ± 3.73 ^a	3.91 ± 1.28 ^a	1.89 ± 0.67 ^a	35.56 ± 3.65 ^a
		治疗后	66.45 ± 3.87 ^{bc}	5.50 ± 1.38 ^b	2.98 ± 0.68 ^{bc}	39.73 ± 2.95 ^{bc}
对照组	32	治疗前	45.17 ± 2.45	3.85 ± 1.25	1.89 ± 0.69	36.84 ± 4.07
		治疗后	58.73 ± 3.47 ^b	4.88 ± 1.05 ^b	2.28 ± 2.69 ^b	44.52 ± 2.83 ^b

[0094] 注：与对照组治疗前比较， $aP > 0.05$ ；与对照组治疗后比较， $bP < 0.01$ ，与组内治疗前比较， $cP < 0.05$ 。

[0095] 3.2.3 两组不良反应比较：对照组治疗过程中出现恶心、呕吐 5 例，经停用地高辛，补钾等治疗后缓解，治疗组未出现明显不良反应。