



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104547514 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 29

(21) 申请号 201410812739. 2

(22) 申请日 2014. 12. 24

(71) 申请人 广东聚智诚科技有限公司

地址 528225 广东省佛山市南海区狮山镇南海软件科技园内产业智库城 A 座科研楼 A606 室

(72) 发明人 邓凤桂

(51) Int. Cl.

A61K 36/8968(2006. 01)

A61P 37/02(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

治疗系统性红斑狼疮合并血管炎的中药组合物及其用途

(57) 摘要

本发明属于医药领域,涉及一种治疗系统性红斑狼疮合并血管炎的中药组合物及其用途。为了弥补现有技术的不足,减轻系统性红斑狼疮患者的痛苦,本发明提供了一种治疗系统性红斑狼疮合并血管炎的中药组合物,其由下列重量份的原料制成:牛蒡子 10-12 份、荆芥 5-8 份、黄芪 6-9 份、菟丝子 3-5 份、生地 10-12 份、穿心莲 10-12 份、川芎 3-5 份、雷公藤 3-5 份、银杏叶 10-12 份、桂枝 8-10 份、旱莲草 6-9 份、银柴胡 10-12 份、半枝莲 10-12 份、丹参 10-12 份、蒲黄 12-15 份、麦冬 9-12 份。该治疗药物具有显著的调节 T 细胞亚群活性,并对于血管炎具有治疗作用,其疗效显著,具有广阔的临床应用前景。

1. 一种治疗系统性红斑狼疮合并血管炎的中药组合物,其特征在于,其由下列重量份的原料制成:牛蒡子 10-12 份、荆芥 5-8 份、黄芪 6-9 份、菟丝子 3-5 份、生地 10-12 份、穿心莲 10-12 份、川芎 3-5 份、雷公藤 3-5 份、银杏叶 10-12 份、桂枝 8-10 份、旱莲草 6-9 份、银柴胡 10-12 份、半枝莲 10-12 份、丹参 10-12 份、蒲黄 12-15 份、麦冬 9-12 份。

2. 如权利要求 1 所述的中药组合物,其特征在于,所述的中药组合物还含有当归 5-8 份和三七 12-15 份。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的中药组合物,其特征在于所述的中药组合物为散剂、水剂、片剂或胶囊剂。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的中药组合物,其特征在于所述的中药组合物的制备方法包含下述步骤:取处方量上述中药材碎成粗粉,按照粗粉总重量的 4~9 倍加入体积浓度为 40%~95% 的乙醇溶液,回流提取三次,回流时间为 2~5h,滤过,滤液回收乙醇,冷却过滤,用水洗涤,干燥后即得中药浸膏;本领域技术人员可在该制备方法技术上制备得到临床上常用中药药物剂型,如片剂、胶囊剂等。

5. 权利要求 1 或 2 所述的中药组合物在制备治疗系统性红斑狼疮合并血管炎药物中的用途。

治疗系统性红斑狼疮合并血管炎的中药组合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,涉及一种治疗系统性红斑狼疮合并血管炎的中药组合物及其用途。

背景技术

[0002] 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus; SLE)是一种弥漫性、全身性自身免疫病,主要累及皮肤粘膜、骨骼肌肉、肾脏及中枢神经系统,同时还可能累及肺、心脏、血液等多个器官和系统,表现出多种临床表现,随着时间流逝,系统性红斑狼疮不根治会严重引发很多的并发症,这一问题引起人们的关注。对于系统性红斑狼疮的治疗需谨慎,只有根治系统性红斑狼疮才可以避免并发症。其中以心血管系统的并发症最为多见。红斑狼疮的血液系统损害以血管炎最为常见,患者常以四肢出现不明原因的大片瘀痕瘀点为主要临床表现,如果没有及时的发现并治疗而任其发展,就会导致指端、趾尖的四肢末端出现凹陷及溃疡坏死等严重后果。

[0003] 系统性红斑狼疮病因及发病机理尚不明确,系统性红斑狼疮患者血清中可检测到多种自身抗体和免疫学异常,淋巴细胞功能异常及多种细胞因子分泌失衡在该病的发生发展中起重要作用,有研究证实系统性红斑狼疮病人外周血中 $CD^{3+}CD^{4+}T$ 细胞下降, $CD^{3+}CD^{8+}T$ 上升,IL-10水平上调,其中IL-10作为Th类细胞因子的代表在SLE发病机制中倍受关注。白介素是一大类非均一的调节细胞生长、分化、介导信号传递的多肽类,IL-10在系统性红斑狼疮研究中较受关注。IL-10是一个多效性细胞因子,具有免疫刺激和免疫抑制双重作用,其免疫刺激作用主要是提高B细胞的存活率,促进B细胞的增殖、MHC-II类抗原表达以及抗体的分泌。有研究表明IL-10可以刺激系统性红斑狼疮患者PBMCs产生抗dsDNA抗体。研究表明系统性红斑狼疮患者无论在活动期还是缓解期,其体内IL-10水平始终高于正常人。

[0004] 系统性红斑狼疮目前尚无根治办法,很多患者需要长期甚至终身治疗。西医治系统性红斑狼疮多采用激素的疗法,激素治系统性红斑狼疮具有卓著的疗效,但激素具有相当大的副作用,长期大量的使用激素不利于患者的身心健康,不仅如此,激素的减停极有可能导致病情加重。中医治系统性红斑狼疮多采用中药调剂的办法,中药调剂治系统性红斑狼疮虽具有卓著疗效,但疗效仅停留在缓解症状侧面上,很难从根本上对系统性红斑狼疮进行治疗,中医治系统性红斑狼疮是一个长期的过程,一般坚持治疗半年后才看到疗效。因此,目前系统性红斑狼疮的治疗方法都存在一定局限性。因此,寻找一种新的有效药物来治疗系统性红斑狼疮合并血管炎患者有非常重要的意义。

发明内容

[0005] 为了弥补现有技术的不足,减轻系统性红斑狼疮及其并发症血管炎给患者造成的痛苦,本发明提供了一种治疗系统性红斑狼疮合并血管炎的中药组合物,其疗效显著、安全可靠,具有广阔的临床应用前景。

[0006] 本发明的技术方案为：

一种治疗系统性红斑狼疮合并血管炎的中药组合物，该中药组合物由下列重量份的原料制成：牛蒡子 10-12 份、荆芥 5-8 份、黄芪 6-9 份、菟丝子 3-5 份、生地 10-12 份、穿心莲 10-12 份、川芎 3-5 份、雷公藤 3-5 份、银杏叶 10-12 份、桂枝 8-10 份、旱莲草 6-9 份、银柴胡 10-12 份、半枝莲 10-12 份、丹参 10-12 份、蒲黄 12-15 份、麦冬 9-12 份。

[0007] 上述所述的中药组合物中，还可以含有当归 5-8 份和三七 12-15 份。该两味中药可以进一步增强本发明上述中药组合物对系统性红斑狼疮合并血管炎的治疗效果。上述所述的中药均取其常用入药部位入药。

[0008] 本发明还请求保护上述中药组合物在制备治疗系统性红斑狼疮合并血管炎药物中的用途。本发明药效实施例 7 显示，在 T 淋巴细胞亚群分析试验中，与 SLE 模型组相比，本发明中药组合物能使 SLE 样小鼠下降的 CD³⁺CD⁴⁺T 细胞上升，使上升的 CD³⁺CD⁸⁺T 细胞下降，纠正 T 细胞亚群的失衡状态；在血清 IL-10、抗 ds-DNA 抗体含量测定试验中，与 SLE 模型组相比，本发明中药组合物能显著降低 SLE 小鼠血清 IL-10 和抗 ds-DNA 抗体水平的升高，其中中药组合物中剂量组与正常对照组无显著性差异，说明本发明的药物对于 SLE 小鼠治疗效果显著；在尿微量白蛋白的测定试验中，SLE 模型组白蛋白含量明显升高，反映 SLE 小鼠肾脏有损伤，本发明能显著降低 SLE 小鼠尿液中白蛋白的含量，中药组合物低、中剂量组效果尤为显著，优于阳性药，并且中药组合物低、中剂量组与正常对照组无显著性差异，表明本发明的药物对于 SLE 小鼠肾脏损伤具有突出的治疗效果。本发明实施例 8 显示，与模型组比较，本发明中药组合物低、中、高各个剂量组均显著或极显著地降低了全血低切指数、红细胞聚集指数、卡松粘度和血浆粘度，降低幅度存在量效关系，其中高剂量有显著差异 ($P < 0.05$)。本发明中药组合物在活血化瘀方面优于阳性对照药昆明山海棠片。

[0009] 为了更好地表达本发明的中药组合物，本发明的中药组合物可以制备成临床上常用的剂型。比如，粉状制剂、散剂、丸剂、丹剂、膏剂、颗粒剂、口服液、糖浆、片剂、胶囊剂等制剂，所述药物制剂均可按照本领域技术人员所熟知的中药制剂制备方法制备得到。优选地，本发明中药组合物按照常规制备工艺制备成散剂、水剂、片剂或胶囊剂。

[0010] 本发明还提供了一种上述所述中药组合物的制备方法，其主要包含下述步骤：取处方量上述中药材碎成粗粉，按照粗粉总重量的 4 ~ 9 倍加入体积浓度为 40% ~ 95% 的乙醇溶液，回流提取三次，回流时间为 2 ~ 5h，滤过，滤液回收乙醇，冷却过滤，用水洗涤，干燥后即得中药浸膏；本领域技术人员可在该制备方法技术上制备得到临床上常用中药药物剂型，如片剂、胶囊剂等。

[0011] 本发明中药组合物在治疗系统性红斑狼疮合并血管炎方面，与现有技术相比具有如下优势：

1) 与当前治疗的化学治疗药物相比，本发明中药组合物为天然纯中药制剂，不良反应和副作用显著降低，且本发明中药组合物作用全面，药物治疗效果更佳，并提高了患者的生活质量。

[0012] 2) 本发明中药组合物中含有多种药物组分，作用靶点众多，药理实验显示其与现有的系统性红斑狼疮治疗药物在治疗方面具有显著的协同作用，并且可以大幅度减少系统性红斑狼疮并发症，提高病人的用药依从性。

具体实施方式

[0013] 以下通过具体实施例进一步描述本发明,但本领域技术人员应该知晓,所述实施例并不以任何方式限制本发明。

[0014] 一) 制剂实施例部分

实施例 1 本发明中药组合物及制备工艺

中药组分的重量份:牛蒡子 10 份、荆芥 5 份、黄芪 6 份、菟丝子 3 份、生地 10 份、穿心莲 10 份、川芎 3 份、雷公藤 3 份、银杏叶 10 份、桂枝 8 份、旱莲草 6 份、银柴胡 10 份、半枝莲 10 份、丹参 10 份、蒲黄 12 份、麦冬 9 份

取处方量上述中药材碎成粗粉,按照粗粉总重量的 4~9 倍加入体积浓度为 40%~95% 的乙醇溶液,回流提取三次,回流时间为 2~5h,滤过,滤液回收乙醇,冷却过滤,用水洗涤,干燥后即得中药浸膏;本领域技术人员可在该制备方法技术上制备得到临床上常用中药药物剂型,如片剂、胶囊剂等。

[0015] 实施例 2 本发明中药组合物及制备工艺

中药组分的重量份:牛蒡子 12 份、荆芥 8 份、黄芪 9 份、菟丝子 5 份、生地 12 份、穿心莲 12 份、川芎 5 份、雷公藤 5 份、银杏叶 12 份、桂枝 10 份、旱莲草 9 份、银柴胡 12 份、半枝莲 12 份、丹参 12 份、蒲黄 15 份、麦冬 12 份。

[0016] 制备方法同实施例 1。

[0017] 实施例 3 本发明中药组合物及制备工艺

中药组分的重量份:牛蒡子 11 份、荆芥 7 份、黄芪 7 份、菟丝子 4 份、生地 11 份、穿心莲 11 份、川芎 4 份、雷公藤 4 份、银杏叶 11 份、桂枝 9 份、旱莲草 8 份、银柴胡 11 份、半枝莲 11 份、丹参 11 份、蒲黄 13 份、麦冬 10 份。

[0018] 制备方法同实施例 1。

[0019] 实施例 4 本发明中药组合物及制备工艺

中药组分的重量份:牛蒡子 10 份、荆芥 5 份、黄芪 6 份、菟丝子 3 份、生地 10 份、穿心莲 10 份、川芎 3 份、雷公藤 3 份、银杏叶 10 份、桂枝 8 份、旱莲草 6 份、银柴胡 10 份、半枝莲 10 份、丹参 10 份、蒲黄 12 份、麦冬 9 份、当归 5 份、三七 13 份

制备方法同实施例 1。

[0020] 实施例 5 本发明中药组合物及制备工艺

中药组分的重量份:牛蒡子 12 份、荆芥 8 份、黄芪 9 份、菟丝子 5 份、生地 12 份、穿心莲 12 份、川芎 5 份、雷公藤 5 份、银杏叶 12 份、桂枝 10 份、旱莲草 9 份、银柴胡 12 份、半枝莲 12 份、丹参 12 份、蒲黄 15 份、麦冬 12 份、当归 8 份、三七 12 份。

[0021] 制备方法同实施例 1。

[0022] 实施例 6 本发明中药组合物及制备工艺

中药组分的重量份:牛蒡子 11 份、荆芥 7 份、黄芪 7 份、菟丝子 4 份、生地 11 份、穿心莲 11 份、川芎 4 份、雷公藤 4 份、银杏叶 11 份、桂枝 9 份、旱莲草 8 份、银柴胡 11 份、半枝莲 11 份、丹参 11 份、蒲黄 13 份、麦冬 10 份、当归 6 份、三七 15 份。

[0023] 制备方法同实施例 1。

[0024] (二) 药效实施例部分

实施例 7 本发明中药组合物对系统性红斑狼疮 MRL/lpr 小鼠的影响

1. 实验材料

1.1 实验动物及分组

8 周龄系统性红斑狼疮 (SLE)MRL/lpr 小鼠 50 只,雌性,由上海斯莱克实验动物有限公司提供,适应性饲养一周后,按体重随机分为 5 组,每组 10 只。ICR 小鼠 10 只,雌性,作为正常对照组小鼠。

[0025] 正常对照组:灌胃给予溶剂;

SLE 模型组:灌胃给予溶剂;

泼尼松组:灌胃给予 5mg/kg 的泼尼松;

中药组合物低剂量组:灌胃给予本发明实施例 1 制备的药物 0.5g/kg;

中药组合物中剂量组:灌胃给予本发明实施例 1 制备的药物 1g/kg;

中药组合物高剂量组:灌胃给予本发明实施例 1 制备的药物 4g/kg。

[0026] 所有试验组每天给药 1 次,连续给药 3 周,于给药结束时取血备用,摘取脾脏。

[0027] 1.2 试剂

(1) IL-10、抗 ds-DNA 抗体试剂盒购自上海柯丰生物试剂有限公司

(2) PBS: 称取下列试剂 8.5gNaCl, 0.2gKCl, 2.85gNa₂HPO₄·12H₂O, 0.27gKH₂PO₄, 用 1L 双蒸水定容,以上试剂均是为市售分析纯

(3) 红细胞裂解液:先配制 0.83%NH₄Cl,再配制 tris 溶液(称取 tris20.594g 溶于 500-700ml 蒸馏水中,再用 1MHCl 调 pH7.65 至 1L),把 0.83%NH₄Cl 与 tris 溶液按 9:1 比例混合后即得。

[0028] (4) 抗小鼠荧光标记单克隆抗体 CD3 (FITC),为 BeckmanCoulter 公司产品

(5) 抗小鼠荧光标记单克隆抗体 CD4 (PE)、CD8a (PE),Caltaglaboratories 产品

2. 实验方法

2.1 T 淋巴细胞亚群分析

脾细胞单细胞悬液的制备:把小鼠的脾脏放入盛有冷 PBS 液的培养皿中清洗,在玻璃匀浆器中加入 3mlPBS 研磨,再用 200 目不锈钢网过滤,把脾匀浆液离心以转速 1500rpm/min 离心 7 分钟,弃上清液,并加入红细胞裂解液 2.5ml,混匀,静置 2 分钟后再加入 PBS 液 2ml 终止裂解反应,再以 1500rpm/min 离心 7 分钟,弃去上清液,用 PBS 洗三次后加入 PBS,在荧光显微镜下计算细胞数。以上的操作均需冰上。

[0029] 用以上脾细胞单细胞悬液,计细胞数后,把细胞浓度调整为 5×10^6 cells/ml。每一组取其中一只小鼠脾细胞样本做亚群分析,把已调整浓度的小鼠脾细胞样本加入流式细胞分析专用管,每只小鼠脾细胞样本制备两管,每管加入样本 100 μ l。

[0030] 在含有样品专用管的第一管加 5 μ lCD3 (FITC)和 3 μ lCD4 (PE),第二管加 5 μ lCD3 (FITC)和 3 μ lCD8 (PE)。室温闭光孵育 20min,各管加入 500 μ l 鞘液,振荡混匀。准备上机分析。

[0031] 2.2 血清 IL-10、抗 ds-DNA 抗体含量测定

按试剂盒操作说明操作即可。

[0032] 2.3 尿微量白蛋白的测定:

实验试剂:10% (v/v) 的冰醋酸溶液 (PH2.8);0.303mol/L 甘氨酸-冰醋酸缓冲液 (PH3.0);称取 22.72g 甘氨酸,用 10% 冰醋酸溶液稀释成 1000ml,加 NaN₃100mg,室温密

封可稳定 1 年；溴酚蓝(1.924mmol/L) 贮存液：精确称取 257.36mgBPB,用无水乙醇溶至 200ml,4℃ 冰箱可稳定 1 年；溴酚蓝(0.231mmol/L) 显色剂：取 60mlBPB 贮存液,加入 2.5mlTritonX-100,用甘氨酸-冰醋酸缓冲液稀释至 500ml,室温密封可保存 1 年。

[0033] 标本的采集和检测：于第 20 天将小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。叠氮钠处理后,离心(2000r/min)10min,量取储存的小鼠尿液 2ml,各加显色剂 1ml,混匀(防止产生气泡),用紫外分光光度计于 600nm 下测定吸光度 A。吸光度 A 反映尿微量白蛋白的含量大小,A 值越小,尿微量白蛋白含量越低。

[0034] 实验数据按照以下方法进行统计学处理：采用 SPSS10.0 统计软件,计算数据以均数 ± 标准差(x±s)表示,多组资料比较采用方差分析,组内比较采用 t 检验。以 p<0.05 为有统计学意义。

[0035] 实验结果

3.1 本发明对 SLE 小鼠 T 淋巴细胞亚群的影响

CD³⁺CD⁴⁺淋巴细胞是辅助性 T 细胞 (Th), CD³⁺CD⁸⁺淋巴细胞主要起抑制性调节作用,SLE 小鼠模型组 CD³⁺CD⁴⁺淋巴细胞水平比正常对照组的下降,SLE 小鼠模型组 CD³⁺CD⁸⁺淋巴细胞水平比正常对照组的上升,本发明能使 SLE 小鼠下降的 CD³⁺CD⁴⁺T 细胞上升,使上升的 CD³⁺CD⁸⁺T 下降,其中中药组合物中剂量组效果较好,这表明,本发明的药物能够纠正 SLE 小鼠 T 细胞亚群的失衡状态。试验结果见表 1。

[0036] 表 1 本发明对 SLE 小鼠 T 淋巴细胞亚群的影响

组别	CD ³⁺ CD ⁴⁺ (%)	CD ³⁺ CD ⁸⁺ (%)
正常对照组	14.80	4.00
SLE 模型组	12.00	6.80
泼尼松组	12.50	6.60
中药组合物低剂量组	13.90	4.90
中药组合物中剂量组	14.20	4.20
中药组合物高剂量组	13.80	5.40

3.2 本发明对血清 IL-10、抗 ds-DNA 抗体含量的影响

与正常对照组比较,SLE 模型小鼠的 IL-10 和抗 ds-DNA 抗体水平明显升高,与 SLE 模型组相比,本发明能显著降低 SLE 小鼠血清 IL-10 和抗 ds-DNA 抗体水平,其中中药组合物低、中剂量组效果尤为显著,优于阳性药,其中中药组合物中剂量组与正常对照组无显著性差异。这表明,本发明的药物对于 SLE 小鼠治疗效果显著。试验结果见表 2。

[0037] 表 2 本发明对 SLE 小鼠血清 IL-10、抗 ds-DNA 抗体含量的影响

组别	IL-10 (pg/ml)	抗 ds-DNA 抗体 (OD)
正常对照组	238 ± 80.1	0.071 ± 0.017
SLE 模型组	765 ± 105.4	1.86 ± 0.24
泼尼松组	438 ± 100.8*#	0.71 ± 0.37*
中药组合物低剂量组	385 ± 94.5*#	0.63 ± 0.39*#
中药组合物中剂量组	296 ± 79.6#	0.34 ± 0.81#
中药组合物高剂量组	499 ± 113.1**#	0.79 ± 0.83***#

*与正常对照组相比, $p < 0.05$; **与正常对照组相比, $p < 0.01$;

#与 SLE 模型组相比, $p < 0.05$; ##与 SLE 模型组相比, $p < 0.01$ 。

[0038] 3.3 本发明对 SLE 小鼠尿微量白蛋白含量的影响

微量白蛋白尿反映肾脏异常渗漏蛋白质,正常对照组尿液中仅出现极少量白蛋白,SLE 模型组白蛋白含量明显升高,反映 SLE 小鼠肾脏有损伤;与模型组相比,本发明能显著降低 SLE 小鼠尿液中白蛋白的含量,中药组合物低、中剂量组效果尤为显著,优于阳性药,并且中药组合物低、中剂量组与正常对照组无显著性差异。这进一步表明,本发明的药物对于 SLE 小鼠肾脏损伤具有突出的治疗效果。试验结果见表 3。

[0039] 表 3 本发明对 SLE 小鼠尿微量白蛋白含量的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	吸光度 A (OD)
正常对照组	0.087 ± 0.016
SLE 模型组	0.785 ± 0.214**
泼尼松组	0.416 ± 0.113*#
中药组合物低剂量组	0.189 ± 0.081*#
中药组合物中剂量组	0.177 ± 0.049*#
中药组合物高剂量组	0.481 ± 0.205*#

*与正常对照组相比, $p < 0.05$; **与正常对照组相比, $p < 0.01$; #与 SLE 模型组相比, $p < 0.05$; ##与 SLE 模型组相比, $p < 0.01$ 。

[0040] 在 T 淋巴细胞亚群分析试验中,与 SLE 模型组相比,本发明能使 SLE 样小鼠下降的

CD³⁺CD⁴⁺T 细胞上升,使上升的 CD³⁺CD⁸⁺T 下降,纠正 T 细胞亚群的失衡状态;在血清 IL-10、抗 ds-DNA 抗体含量测定试验中,与 SLE 模型组相比,本发明能显著降低 SLE 小鼠血清 IL-10 和抗 ds-DNA 抗体水平的升高,其中中药组合物中剂量组与正常对照组无显著性差异,说明本发明的药物对于 SLE 小鼠治疗效果显著;在尿微量白蛋白的测定试验中,SLE 模型组白蛋白含量明显升高,反映 SLE 小鼠肾脏有损伤,本发明能显著降低 SLE 小鼠尿液中白蛋白的含量,中药组合物低、中剂量组效果尤为显著,优于阳性药,并且中药组合物低、中剂量组与正常对照组无显著性差异,表明本发明的药物对于 SLE 小鼠肾脏损伤具有突出的治疗效果。

[0041] 实施例 8 本发明中药组合物对大鼠血瘀模型的改善作用

取健康 SD 大鼠,体重 180-200g,70 只,雌雄各半,按体重随机分为 7 组:正常对照组、模型组、昆明山海棠片组、颈痛灵组、以及本发明中药组合物(按实施例 1 所述中药组合物处方和制备工艺制得)低、中、高组,每组 10 只。灌胃给药,连续给药 14 天,正常对照组和模型组给 0.5%CMC,其余给对应的药物所述的药物如下所示:

昆明山海棠片组:灌胃给予 2g/kg 的昆明山海棠片;

中药组合物低剂量组:灌胃给予本发明实施例 1 制备的药物 0.5g/kg;

中药组合物中剂量组:灌胃给予本发明实施例 1 制备的药物 1g/kg;

中药组合物高剂量组:灌胃给予本发明实施例 1 制备的药物 4g/kg。

[0042] 连续给药第 13 天后,除正常对照组外,其余组动物按 1mg/Kg 皮下注射盐酸肾上腺素,2 次/天,间隔 4h,第一次注射后 2h 将动物放进 4℃冰水中 15min。给药第 15 天取 4-5ml 血肝素抗凝测定血液流变学参数,取肝脏称重折算脏器系数。

[0043] 结果显示,模型组与正常对照比较,全血低切指数、红细胞聚集指数、卡松粘度和血浆粘度均有显著增高($P < 0.05$)。与模型组比较,本发明中药组合物低、中、高各个剂量组均显著或极显著地降低了全血低切指数、红细胞聚集指数、卡松粘度和血浆粘度,降低幅度存在量效关系,其中高剂量有显著差异($P < 0.05$)。同样实验条件下,阳性对照药昆明山海棠片组也降低了全血高切指数、全血低切指数、红细胞聚集指数,但其对血液流变学指数的改善效果均不及本发明中药组合物。

[0044] 表 4 本发明中药组合物对大鼠血瘀模型血流变的影响($\bar{X} \pm S$)

组别	全血高切 相对指数	全血低切 相对指数	红细胞 聚集指数	血浆粘度	卡松粘度
正常对照	4.36±0.28	28.74±2.11	6.59±0.29	1.20±0.04	4.68±0.34
模型组	4.57±0.86	32.31±4.10 [#]	7.72±1.11 ^{##}	1.44±0.10 ^{##}	5.16±0.33 ^{##}
昆明山海棠 片组	3.91±0.40 [*]	30.90±2.75 [*]	7.97±0.47	1.43±0.07	5.02±0.24
中药组合物 低剂量组	4.31±0.18	30.33±5.58	7.14±0.64 [*]	1.39±0.04 [*]	4.95±0.17 [*]
中药组合物 中剂量组	4.13±0.24	29.96±2.76	6.83±0.48 ^{**}	1.36±0.07 [*]	4.87±0.36 ^{**}
中药组合物 高剂量组	3.87±0.39 [*]	28.01±4.34 [*]	6.69±1.36 [*]	1.34±0.08 [*]	4.79±0.34 [*]

注：与正常对照比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$ ；

与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ ，^{**} $P < 0.01$ 。