



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106822117 A

(43)申请公布日 2017.06.13

(21)申请号 201611189657.2

(22)申请日 2016.12.21

(71)申请人 陈绍良

地址 210006 江苏省南京市秦淮区长乐路  
68号

(72)发明人 陈绍良

(74)专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司 32200

代理人 唐循文

(51)Int.Cl.

A61K 31/4375(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 9/04(2006.01)

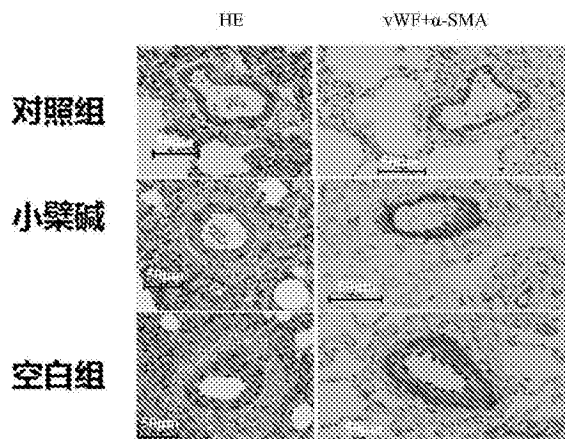
权利要求书1页 说明书4页 附图4页

(54)发明名称

小檗碱的医药用途

(57)摘要

本发明公开一种小檗碱的医药用途,小檗碱抗去甲肾上腺素刺激肺动脉平滑肌细胞的作用突出,能够有效改善右心室功能,同时可以显著降低肺动脉平均压;还具备防治支架内再狭窄及支架内血栓的作用;小檗碱具有防治心肌梗死的独特作用;小檗碱能够有效防治缺血性心肌病及其导致的心力衰竭。



1. 小檗碱在制备防治肺动脉高压及其相关病症药物中的应用。
2. 根据权利要求1所述的应用,其特征在於所述与肺动脉高压相关病症为因肺动脉高压造成的心肌梗死后的心力衰竭。
3. 根据权利要求2所述的应用,其特征在於所述心力衰竭包括右心衰和左心衰。
4. 防治肺动脉高压及其相关病症药物,其特征在於有效成分包括小檗碱。
5. 防治因肺动脉高压造成的心力衰竭的药物,其特征在於有效成分包括小檗碱。
6. 小檗碱在制备防治支架内再狭窄药物中的应用。
7. 根据权利要求6所述的应用,其特征在於所述支架内再狭窄是由于血栓引起的再狭窄。
8. 防治支架内再狭窄药物,其特征在於有效成分包括小檗碱。
9. 防治血栓的药物,其特征在於有效成分包括小檗碱。

## 小檗碱的医药用途

[0001]

### 技术领域

[0002] 本发明属于化学药物技术领域,具体涉及小檗碱的医药用途。

[0003]

### 背景技术

[0004] 肺动脉高压:肺动脉高压以肺动脉压力(正常静息时平均肺动脉压力 $<25$  mmHg)及肺血管阻力(正常静息时 $<2.5$ WU)进行性升高为特征,迅速导致右心衰竭和早发死亡。肺动脉是静脉血管,其中流动的血液携氧量较低。肺动脉高压时肺动脉发生病理性重构,表现为远端细小肺动脉中层的平滑肌极度增生、内皮细胞功能异常受损、原位血栓形成及丛状样改变,使得肺动脉压力及肺血管阻力显著升高,造成右心室后负荷极度增高、右心室功能失代偿和右心衰竭。因此,治疗肺动脉高压的靶点就集中在如何减轻肺动脉病理性重构和改善右心衰竭这两个方向。目前,治疗肺动脉高压的靶向药物主要包括前列环素、内皮素受体拮抗剂及5型磷酸二酯酶抑制剂。上述靶向药物被欧美大型制药企业长期垄断,但是这些靶向药物的疗效却很有限,如治疗3-6个月后6分钟步行实验距离只能增加20-30米、肺动脉平均压力下降介于2-3mmHg。因此,患者最终只能选择肺移植手术治疗。但是,限于供体及其有限,造成大部分患者在等待中死亡。为此,肺动脉高压又被称为“心血管疾病中的癌症”。故研发抗肺动脉高压的药物十分迫切。

[0005] 支架内再狭窄:动脉粥样硬化是主要的死亡病因,冠状动脉粥样硬化(冠心病)是最常见的动脉硬化性疾病。经皮冠状动脉内支架植入术是治疗冠心病最有效的手段。然而,植入后的支架常发生再狭窄及血栓形成,造成急性心肌梗死和需要再次血运重建治疗。目前临床在使用的抗血小板药物虽具有减少支架内血栓的发生,但是反而增加脑出血及消化道大出血的发生。因此,寻找抗支架内细胞增生和血小板聚集一直是研究的重点。

[0006] 心肌梗死:心肌梗死是由于冠状动脉突然闭塞所造成的心肌坏死。心肌坏死后心室收缩功能显著降低,导致心力衰竭、心源性休克及恶性室性心律失常,最终导致患者猝死。防治心肌梗死是临床治疗的难点和重点,目前包括阿司匹林在内的药物虽有减少心肌梗死发生的作用,但出血并发症一直是制约此类药物使用的主要问题。因此,研发新型防治心肌梗死的药物一直是研究的核心。

[0007] 缺血性心肌病及心力衰竭:冠心病是人类的头号杀手,冠心病导致的死亡位列所有死亡病因的第二位。冠心病导致心肌缺血后,心肌纤维化加重、有效做功的心肌细胞数量减少,导致缺血性心肌病和心力衰竭,出现呼吸困难和早期死亡,防治缺血性心肌病及其导致的心室重构始终是研究的重点。目前使用的 $\beta$ -阻滞剂、钙离子拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂均存在多种副作用,且预防缺血性心肌病的作用微弱。故,研发防治缺血性心肌病及心力衰竭的新型药物十分重要。

[0008] 小檗碱:小檗碱又称黄连素。一种常见的异喹啉生物碱,分子式 $C_{20}H_{18}NO_4$ 。它存在于

小檗科等四个科十个属的许多植物中。1826年M.-E.夏瓦利埃和G.佩尔坦从Xanthoxylonclava树皮中首次获得。小檗碱为一种季铵生物碱。从乙醚中可析出黄色针状晶体;熔点85-86℃;溶于水,难溶于苯、乙醚和氯仿。其盐类在水中的溶解度都比较小,例如盐酸盐为1:500,硫酸盐为1:30。小檗碱对溶血性链球菌,金黄色葡萄球菌,淋球菌和弗氏、志贺氏痢疾杆菌等均有抗菌作用,并有增强白血球吞噬作用,对结核杆菌、鼠疫菌也有不同程度的抑制作用,对大鼠的阿米巴菌也有抑制效用。小檗碱在动物身上有抗箭毒作用,并具有末梢性的降压及解热作用。小檗碱的盐酸盐(俗称盐酸黄连素)已广泛用于治疗胃肠炎、细菌性痢疾等,对肺结核、猩红热、急性扁桃腺炎和呼吸道感染也有一定疗效。小檗碱尚具有降低血脂及调节血糖的作用。

[0009]

### 发明内容

[0010] 解决的技术问题:本发明目的之一是针对肺动脉高压,提供一种小檗碱的医药用途;本发明的目的之二是针对支架内血栓,提供一种小檗碱的另一种医药用途;本发明的目的之三是针对心肌梗死,提供一种小檗碱的另一种医药用途;本发明的目的之四是针对缺血性心肌病及其导致的心力衰竭。

[0011] 技术方案:小檗碱在制备防治肺动脉高压及其相关病症药物中的应用。上述与肺动脉高压相关病症为因肺动脉高压造成的心肌梗死后的心力衰竭。上述心力衰竭包括右心衰和左心衰。

[0012] 防治肺动脉高压及其相关病症药物,有效成分包括小檗碱。

[0013] 防治因肺动脉高压造成的心力衰竭的药物,有效成分包括小檗碱。

[0014] 小檗碱在制备防治支架内再狭窄药物中的应用。

[0015] 上述支架内再狭窄是由于血栓引起的再狭窄。

[0016] 防治支架内再狭窄药物,有效成分包括小檗碱。

[0017] 防治血栓的药物,有效成分包括小檗碱。

[0018] 有益结果:小檗碱抗去甲肾上腺素刺激肺动脉平滑肌细胞的作用突出,能够有效改善右心室功能,同时可以显著降低肺动脉平均压;还具备防治支架内再狭窄及支架内血栓的作用;小檗碱具有防治心肌梗死的独特作用;小檗碱能够有效防治缺血性心肌病及其导致的心力衰竭。

[0019]

### 附图说明

[0020] 图1为小檗碱抗去甲肾上腺素示意图;肺动脉平滑肌细胞经过去甲肾上腺素(NE)刺激2小时后,随机分为小檗碱组(Ct1组,小檗碱作用4小时)及对照组。对照组分别于分组后不同时间点(30分钟-4小时)收集细胞,测定肝脏激酶B1(LKB1)和G蛋白偶联受体激酶2(Grk2)的蛋白磷酸化活性。GAPDH是内参蛋白;

图2为小檗碱抑制肺动脉重构对比实验镜像图;肺动脉高压动物随机分为正常对照组、小檗碱组和未治疗的空白组。组织化学染色(HE)及血管内皮vWF染色、平滑肌细胞染色(SMA)。14周时结果显示小檗碱组肺血管病理重构显著减轻;

图3为小檗碱显著升高右心室收缩位移幅度(TAPSE)柱状图;小檗碱治疗组右心室功能显著改善;

图4为小檗碱降低肺动脉平均压对比实验数据柱状图;小檗碱治疗组肺动脉平均压显著降低,图中每三个数据柱为一组,自左往右依次为正常组、空白组和小檗碱组;

图5为小檗碱防治支架内再狭窄实验对照图;女性79岁心绞痛患者,支架术前冠状动脉造影显示左主干末端严重下肢,支架术后即刻显示狭窄基本消失;术后第4个月有余再发心绞痛,冠状动脉造影显示前降支开口及回旋支近端严重支架内狭窄,并累计左主干末端;持续服用小檗碱治疗6个月后冠状动脉造影显示支架内再狭窄基本消失;

图6为小檗碱防治缺血性心肌病的实验结果图;荧光染色(左)及电子显微镜(右A-C)显示小檗碱治疗组心肌细胞凋亡显著减轻;

图7为小檗碱显著改善缺血性心肌病导致的心力衰竭研究结果图;一例缺血性心肌病患者于心肌梗死后第22天心脏超声心动图显示心室功能严重减退,连续服用小檗碱3个月后左心室射血分数明显增高、心肌收缩功能得到改善。

[0021]

## 具体实施方式

[0022] 以下实施例进一步说明本发明的内容,但不应理解为对本发明的限制。在不背离本发明精神和实质的情况下,对本发明方法、步骤或条件所作的修改和替换,均属于本发明的范围。若未特别指明,实施例中所用的技术手段为本领域技术人员所熟知的常规手段。

[0023]

### 实施例1

#### 防治肺动脉高压及右心衰的作用

#### 细胞实验:

选用正常动物肺动脉平滑肌细胞,经去甲肾上腺素刺激不同时间后右心衰时最常见高表达的Grk2和LKB1显著升高,而同时加入小檗碱30分钟后(CTL)组显著降低。结果表明小檗碱抗去甲肾上腺素刺激肺动脉平滑肌细胞的作用突出(图1)

#### 动物实验:

选取20只比格犬,测定肺动脉血流动力学后,随机分为小檗碱(灌胃饲养,0.1g/d,共计14天)和对照组(灌胃小檗碱糖衣层,其中无小檗碱,共计14天)。第14天时右心房内注射去氢野百合碱(60mg/kg),观察8周,复测肺动脉学血流动力学。结果:小檗碱组仅1只动物肺动脉平均压达28mmHg,其余9只动物的平均肺动脉压均<25 mmHg ( $19 \pm 3.0$  mmHg);相反,对照组8只动物平均肺动脉压均>26mmHg ( $28.4 \pm 2.1$  mmHg),1只动物为24.6mmHg,另外1只为24.8mmHg。结果表明,小檗碱具有抑制去氢野百合碱诱导肺动脉高压的作用。继之,给予对照组平均肺动脉压力>25mmHg的8只动物灌胃小檗碱(0.1g/d,共计42天)后,肺动脉平滑肌增生程度显著降低(图2)。

[0024] 临床实验:

6例特发性肺动脉高压患者,分为两组(每组各3例):对照组(按原来剂量服用靶向药物),小檗碱组(在原来靶向药物基础上,加服小檗碱0.3g/d,共计3个月)。治疗3月后,小檗碱组右心室功能显著改善(图3),而且肺动脉平均压显著降低(图4)

### 实施例2

#### 防治支架内再狭窄及支架内血栓的作用

100例药物洗脱支架植入术后的患者,随机分为两组:对照组(不加服小檗碱)和小檗碱组(自术后第3个月时加服小檗碱0.3/d,共计6个月),术后第12个月时复查冠状动脉造影。结果:对照组支架内再狭窄的比例为14%(N=7),小檗碱组仅2例出现再狭窄(4%,  $p=0.035$ )且狭窄程度明显低于对照组( $58\pm 4\%$  对  $76.3\pm 9\%$ ,  $p=0.029$ )。对于对照组中7例再狭窄的患者口服小檗碱(0.3/d,共计6个月),继续随访9个月,结果6例患者狭窄程度显著减轻(图5)。

[0025]

### 实施例3

#### 防治心肌梗死的作用

30只心肌梗死模型动物,随机分为对照组及小檗碱灌胃饲养组,结果显示小檗碱(0.3g, 每日3次,3个月后)心肌细胞凋亡显著减轻(图6左图),电子显微镜证实凋亡小体减少(图6右图A-C)。小檗碱治疗组心肌细胞排列较为完整。

[0026]

### 实施例4

#### 防治缺血性心肌病导致的心力衰竭

40例急性心肌梗死后患者随机分为对照组及小檗碱组(0.3g, 每日3次,3个月后),对照组平均左心室射血分数为41%,而小檗碱组增减到53%( $p=0.037$ )。图7显示一例急性前壁心肌梗死患者梗死后第22天左心室显著扩大、射血分数降低、心肌收缩平坦(上行),经过3个月的小檗碱治疗后心腔缩小、射血分数显著增加、心肌收缩力明显增强(下行)。

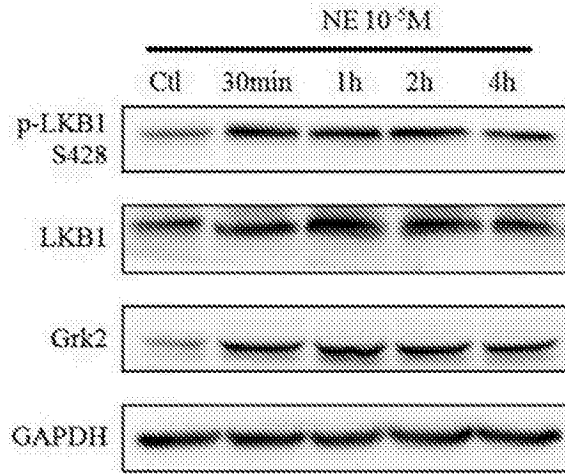


图1

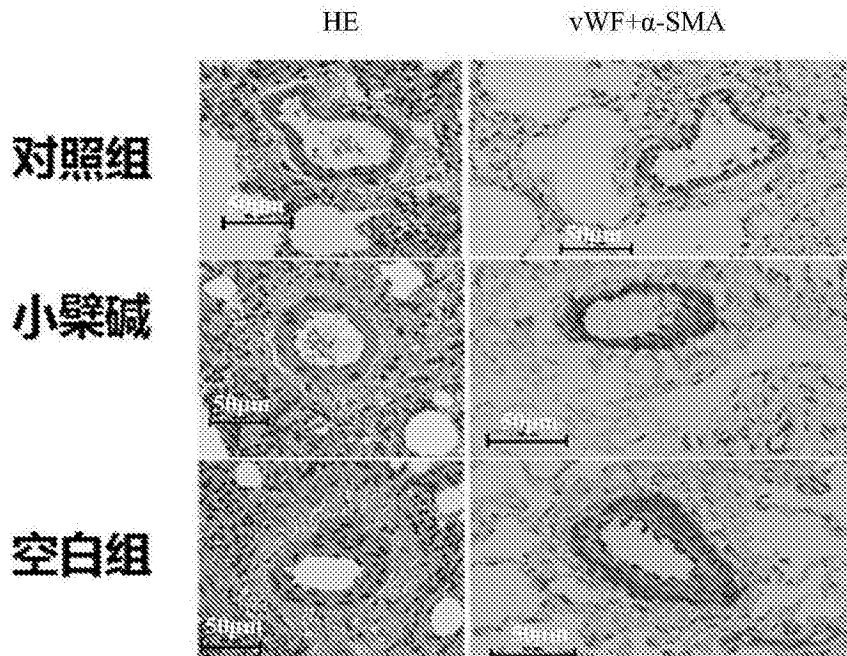


图2

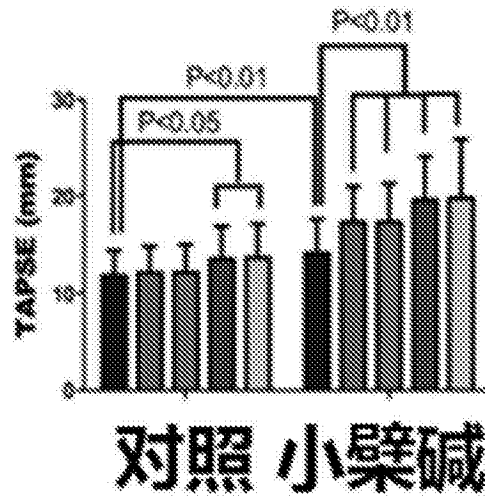


图3

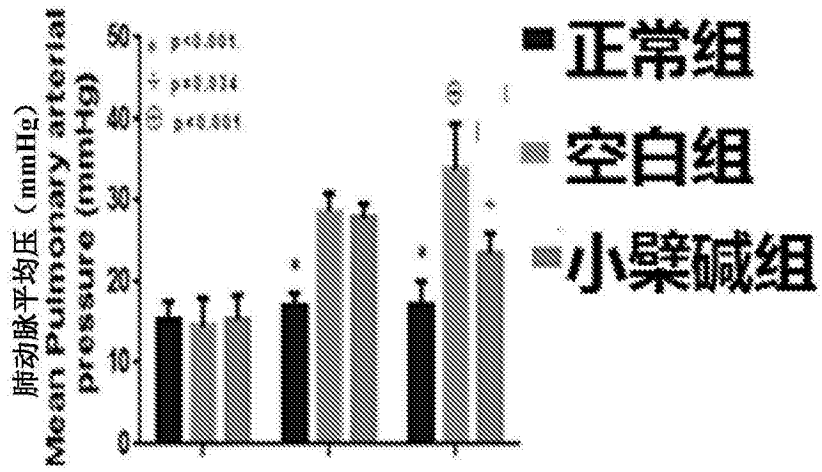
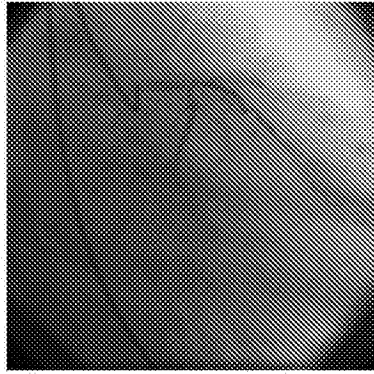
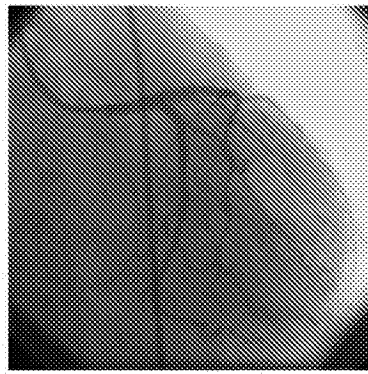


图4

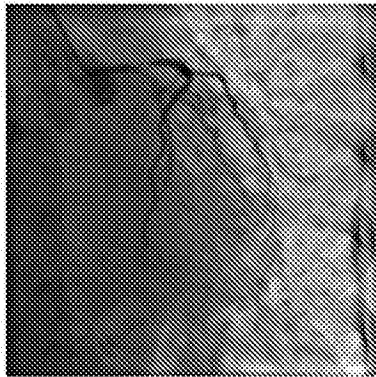




支架术前



支架术后即刻



术后第四个月再狭窄



小檗碱治疗 6 个月后显著改善

图5

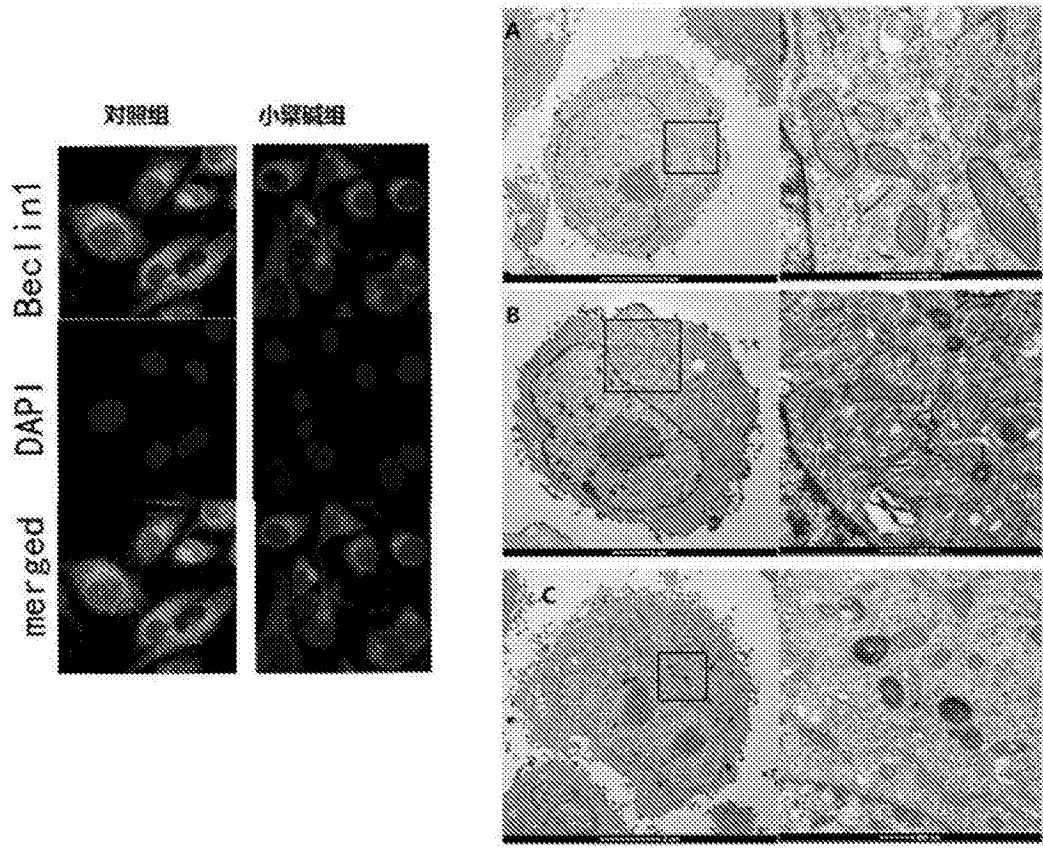


图6

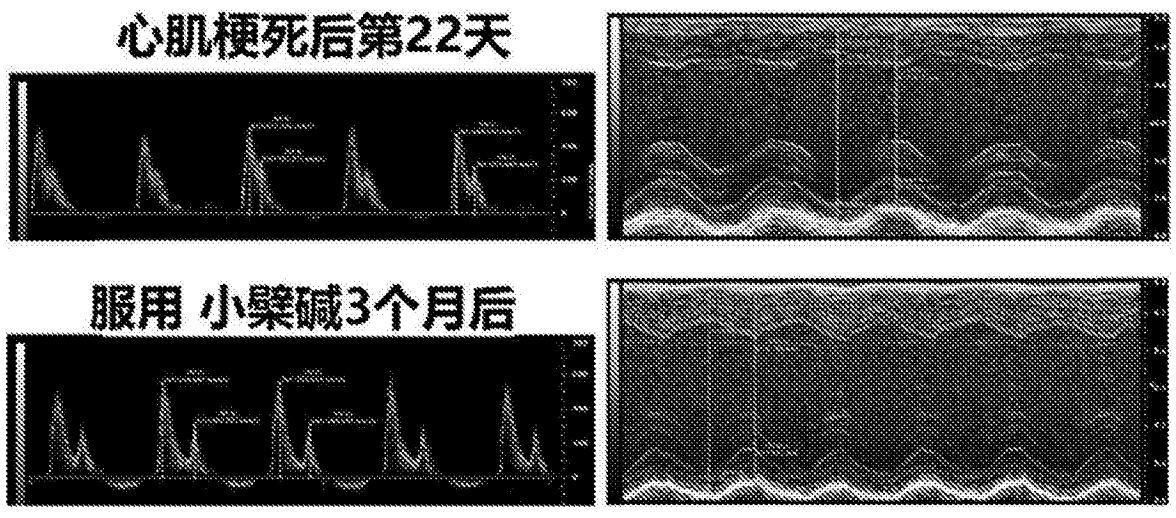


图7