

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 35/78
A61P 19/02

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97108820.9

[45] 授权公告日 2001 年 8 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1069042C

[22] 申请日 1997.1.28 [24] 颁证日 2001.5.2
[21] 申请号 97108820.9
[73] 专利权人 袁 浩
地址 510405 广东省广州市三元里广州中医药大学
大学附院 8 幢 301 室
[72] 发明人 袁 浩
[56] 参考文献
广州中医学院学报 1991. 1. 1 袁浩 柳豆叶治疗开放性骨折
染性创面 40 例临床总结
审查员 岳雪莲

[74] 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司
代理人 成明新

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图页数 16 页

[54] 发明名称 木豆叶在制备治疗股骨头缺血性坏死的
药物中的用途

[57] 摘要

本发明公开了一种木豆叶药物的新用途。其特征为
木豆叶用于制备治疗股骨头 缺血性坏死的药物的用途。
本发明具有保护微循环、促进血管新生、穿过股骨 坏死
区周围的增生硬化层、进入死骨中心进行吸收死骨重建
新骨之作用,对治 疗股骨头坏死起到特效的作用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

00.11.21

权 利 要 求 书

- 1、木豆叶在制备治疗股骨头缺血性坏死的药物中的用途。

木豆叶在制备治疗股骨头缺血性坏死的药物中的用途

本发明属于一种木豆叶药物的新用途。

木豆叶[Cajanus Cajan(L)Millsp 又名柳豆、扭豆、豆蓉(广州)、柳点(澄迈)]具有清凉解毒、活血化瘀、抗菌消炎的作用,该药根部有清热解毒、止血止痛和杀虫作用,嫩叶嚼烂用于治疗口疮,压汁内服可消黄疸,捣烂的浆汁对外伤和疮毒有祛腐生肌作用,叶的煎剂对咳嗽、腹泻等有效,故此木豆叶在治疗外伤,烧伤感梁和褥疮等取得较好的疗效。但将其用于治疗其它疾病,目前还未见有报道。

本发明的目的在于提供一种木豆叶在制备治疗股骨头缺血性坏死的药物中的新用途,用于治疗股骨头缺血性坏死。

本发明是这样实现的,木豆叶用于制备治疗股骨头缺血性坏死的药物的用途。

下面结合实施例与附图对本发明作详细描述。

例一: NO.5018 朱殷雷,男,20岁,地址:南京东妙峰庵一号二幢二单元302室。

93年2月17日因头痛三天到当地军区医院治疗先后诊为中枢神经系统感染,脑干脑炎。在此期间,先后服过地塞米松、强的松950mg。93年10月27日出现腿痛,11月8日右下肢行走困难,有跛行,病情恶化。94年2月4日经军区医院诊为:双侧股骨头坏死,建议作股骨头置换术未被接受,邮购木豆叶活骨丸内服保守治疗。

图1为服药前双侧股骨头正位X光片,X线示两侧股骨头见不规则大透亮区,占全头2/3以上,关节间隙无明显改变。

图2为服药四个月双侧股骨头正位X光片,X线示服药三个月床上活动自如,无痛,服药四个月,囊变区缩小,骨密度增高。

图3为服药七个月双侧股骨头正位X光片。

图4为服药七个月双侧股骨头蛙位X光片，服药七个月囊变区进一步缩小，区内斑块成骨，骨密度增高，右侧见软骨下“新月征”。

图5为服药十个月双侧股骨头正位X光片。

图6为服药十个月双侧股骨头蛙位X光片，服药十个月疼痛消失，髋关节活动灵活，囊区进一步缩小，双股骨头清晰。

图7为服药十三个月双侧股骨头正位X光片。

图8为服药十三个月双侧股骨头蛙位X光片，服药十三月骨密度进一步增高，头围、头内尚有软骨成骨透亮区。

图9为服药十八个月双侧股骨头正位X光片。

图10为服药十八个月双侧股骨头蛙位X光片，服药十八个月全头密度较均匀，间有软骨成骨区，骨小梁生长基本达到临床治愈，恢复轻工作。

例二：No. 5006，王强，男40岁，地址：浙江省嘉兴市公安局。

嗜酒三十年，因过度饮酒，93年右髋出现疼痛服用强的松止痛一年。94年3月经当地武警总队医院发现股骨头坏死，同年4月来我院邮购木豆叶活骨丸治疗。

图11为服药前双侧股骨头正位X光片。

图12为服药前双侧股骨头蛙位X光片，X线示右股骨头全头坏死，大部塌陷，内有多处小死骨与肉芽区相间，顶部有大块死骨，左侧全头坏死塌陷，内呈大块死骨，头颈交接区形成肉芽带。诊断为：双侧股骨头坏死（左ⅢB，右ⅢB）。

图13为服药四个月双侧股骨头正位X光片。

图14为服药四个月双侧股骨头蛙位X光片，服药一个月病情有所改善，死骨逐渐吸收，服药四个月双股骨头变圆，死骨吸收，以膜内成骨为主，骨密度明显增高，疼痛明显减轻，髋关节活动松弛。

图15为服药九个月双侧股骨头正位X光片， 服药九个月左侧死骨吸收，以膜内成骨为主，密度增高，骨小梁形成，头部囊区内成骨，骨密度增高扶双拐下地活动，服药一年恢复工作。

例三：No.5126，黄碧玉，女52岁，地址：Yamti Halim Kakap No 26 Jeluk Batung Bandac Lamung ndoneia。

因双肾功能衰竭1993年6月30 日在印度尼西亚作肾移植术后产生肾排异现象，因服用激素造成双侧股骨头坏死，1994年3月26 日在亚加达做左侧人工髋，术后功能差。

1994年8月11日来我院治疗，因患者肾有排斥现象， 服用激素造成体虚无法进行血管植入术，改为保守治疗，服用木豆叶活骨丸。

图16为服药前双侧股骨头正位X光片，X线示右股骨头全头坏死，头颈交接处骨密度减低头中间呈小片状死骨分析。

图17为服药三个月右侧股骨头正位X光片， 服药三个月右头死骨吸收，肾排异现象消失。X线示头内呈棉絮状新骨形成，骨密度增高，软骨下死骨带大部分吸收。

图18为服药七个月右侧股骨头正位X光片， 服药七个月右头死骨全吸收，骨密度增高，骨小梁形成，髋无痛，肾功能维持正常，健康状况明显改善。

图19为服药一年右侧股骨头正位X光片， 服药一年右头死骨完全吸收，软骨成骨，全头骨密度增高，头顶部软骨成骨。

图20为服药十六个月右侧股骨头正位X光片，服药十六个月， 无痛，明显好转，机体免疫增强，肾功能正常，赴美旅游，身体健康，说明活骨丸能增强机体免疫力，并且对肾脏抗排异有明显作用。

例四：No.5099，沈煊，男，50岁，地址：浙江省慈溪市浒山镇南门大街136号。

88年5月，因过敏性紫癜共用地塞米松3600mg，强的松5400mg，

治病前亦服用过激素，93年10月出现左髋疼痛，94年8月25 日住股骨头坏死中心保守治疗。

图21为双侧股骨头正位X光片，X线示左侧股骨头全头坏死，有塌陷，头颈交接处有肉芽区，右侧股骨头内有大片死骨呈现，诊为双侧股骨头坏死(左ⅢA，右ⅡA)。服药后自觉良好，疼痛明显减轻，活动功能增强，出院后恢复原工作，继续服药。

图22为服药十个月双侧股骨头正位X光片。

图23为服药十个月双侧股骨头蛙位X光片， 服药十个月囊变区缩小，骨密度增高，骨小梁均匀出现，头圆。

图24为服药一年半双侧股骨头正位X光片。

图25为服药一年半双侧股骨头蛙位X光片， 服药一年半双髋部无疼痛，头圆，以膜内成骨为主，死骨完成吸收，骨小梁生长，部分软骨成骨，基本达到临床治愈。

图26为功能像。

例五：No.5078，张书国之子，男，11岁，地址：河南封邱县娄堤乡西张庄。

93年5月左髋疼痛，有跛行，在当地治疗无效，遂来信，及X线片要求服药治疗，此时患儿已患病十个月。

图27为服药前双侧股骨头正位X光片，X线示左股骺全部坏死，头呈现扁形，干后端囊性改变，诊断为小儿股骨头坏死(左侧Ⅲ～Ⅳ期)。

图28为服药后三个月双侧股骨头正位X光片， 服药三个月左股骺死骨碎裂，开始吸收，干后端囊变区密度呈云雾状增高。

图29为服药六个月双侧股骨头正位X光片， 服药六个月左股骺死骨继续吸收，干后端囊变区略有缩小，骨小梁形成。

图30为服药九个月双侧股骨头正位X光片， 服药九个月左股骺死骨大部分吸收，软骨成骨明显，干后端密度增高，骨小梁明显形成。

图31为服药一年双侧股骨头正位X光片，服药一年左股骺死骨全部吸收，软骨成骨明显，干后端密度增高，成骨明显。

图32为服药十五个月左侧股骨头正位X光片，服药十五个月左股骺死骨完全吸收，成骨明显，干后端继续成骨，接近基本治愈。

一、木豆叶用于治疗股骨头缺血性坏死的药物的制备：

木豆叶70份、北芪10份、川芎10份、海马5份、骨碎补5份，按比率投料，酒精提取，精制成小颗粒，装胶囊0.3g/粒。

二、木豆叶活骨丸(又名袁氏活骨丸)临床疗效观察(102例)

木豆叶活骨丸主要成分为木豆叶。经二年多来的临床验证，其中验证病例有住院临床观察和邮购药临床验证二部分。现初步总结邮购药二个疗程(每疗程一百天)以上病例102例(其中47例为双侧股骨头坏死患者)。分优、良、可、差四级评估。

临床资料

性别	男	女
人数	69	33
占比例	67.6%	32.4%

年龄分组

	<10	10-20	21-40	41-60	61-80
人数	12	8	32	41	9

致病因素

	外伤	酒精	激素	小儿股骨头坏死	骨性关节炎	不明原因
人数	30	28	23	14	3	4

病髋分期表

分期	I	II	III	IV	V	VI
髋数	7	49	76	15	2	0
合计	149(其中47例为双侧股骨头坏死患者)					

疗效与疗程相关表

疗程/等级	优	良	可	差
第一疗程				
第二疗程		15		21
第三疗程	4	22		1
第四疗程	5	8		1
第五疗程	6	6		2
第六疗程	8	3		
共计	23	54		25
占百分比	22.5%	53%		24.5%

讨论:

(一)服用木豆叶活骨丸，症状改善较快。服药二至四周，患者即有疼痛减轻，关节功能好转。服药三个月，感到明显减轻。服药一年疼痛基本消失，活动较自如。一般一至一年半可恢复轻工。

(二)该药不但对 I、II、III 早期有效，而且对 III 晚期，IV V VI 期均有效，但对变形的股骨头无法改变。晚期患者修复较慢约三至四年。

(三)服药二至三个月，X线片即可呈现修复的现象。死骨吸收，透明区增加，提示软骨成骨。透明带和死骨区骨密度增加或骨纹理周围呈现小片状、棉絮状散在骨密度增高，提示膜内成骨，有时增生硬化带的骨密度减低，渐趋清晰，而透明肉芽带模糊，密度增高像云雾状

向头顶死骨上升，这都提示，增生硬化带外的微血管穿过硬化壁层进入老化的肉芽区，使恢复成骨的能力，证明此药有效。死骨吸收→软骨成骨或膜内成骨进程的快慢，证明药物疗效程度。坏死区内透明囊变区与坏死骨块在关节液浸泡下的自溶区和软骨成骨区要加以区分。其区分的方法有二：①囊变区有囊壁，而软骨成骨区则无。②软骨成骨区经二至三个月后逐渐出现钙化点，而其它二者都无此现象。木豆叶活骨丸从动物实验证明：具有促使微血管向缺血区生长与对照组有显著性差异 $P>0.01$ 。因此，服药一至二年可以使坏死的股骨头达到基本临床治愈。

④从我们的大量临床实践（服药观察病例800余例、血管植入手术1200余例），事实证明：股骨头坏死并非不可逆，关键是取决与血运的供给，有充分的血运可促进使坏死的病变逆转，否则反之。在股骨头坏死的治疗过程中要注意处理好二对矛盾；一是修复与血运；二是体重的压应力与股骨头的机械强度；血运是主要矛盾的主要方面。

股骨头的机械强度是随着血供的变化与股骨头的成骨的主要模式而不断变化，我们要随时采取相应的措施来防止股骨头的塌陷，又要增加股骨头的支撑强度，那就要借助于手术，植入缝匠肌肌瓣，骨的诱导因子和血管束以更快的改善血供和头机械强度，争取在一年半左右修复。

⑤从例三可以看到该药在免疫反应上起到双向调节作用。动物实验证明它有聚集巨噬细胞，增加吞噬能力，促进胸腺皮层增生，但它又可以抑止移植肾的排异作用。例三移植肾后，用激素来抗排异而导致股骨头的坏死，左侧换头功能恢复不满意而来求医。鉴于机体抵抗力低下，放弃血管植入术，改用活骨丸进行保守治疗。服药二周右髋疼痛明显减轻，停用激素，肾功能逐渐恢复到正常，精神体力大有改善，股骨头坏死很快修复，死骨完全吸收，软骨成骨，骨密度不断

增高。服药三个疗程达到临床基本治愈。服药9个月就能赴美旅游。

④70至80余岁的老人，服药使股骨头坏死改善，而全身骨质疏松都得到了改善，骨密度增高。对退行性骨性关节炎乃致于慢性胃病得到治愈(很多类似例六的情况)。

疗效评定标准

优:①患者主诉症状明显改善或基本无痛，髋关节松动灵活，能去拐行动。

②X线显示:死骨全部吸收，骨密度明显增高，仅有头顶小块软骨成骨。此即为临床基本治愈。

良级:①症状明显改善，尚有些轻痛，髋关节活动感觉到较松动，但仍需拐保护股骨头。

②X线显示大部死骨吸收尚保留有少量死骨，进入软骨成骨阶段。头颈部骨密度均匀增高，骨小梁清晰。

可级:①自觉临床症状有所改善，尚有疼痛，需另保护。

②X线显示:死骨部分吸收，骨密度轻度增高或减低。

差级:①自觉症状无改善或加重，髋关节功能下降。

②X线显示:股骨头坏死无改善或有发展，塌陷更为明显。

注:外地邮购药治疗，关节功能无法量化，只能按其主诉与X线作为疗效评定的主要参数。亦可参考其自觉症状的自我评估优、良、可、差的级别。

从上述实例可知，本发明具有保护微循环，促进血管新生，穿过股骨坏死区周围的增生硬化层，进入死骨中心进行吸收死骨重建新骨之作用，对治疗股骨头坏死起到特效的作用。

说明书附图

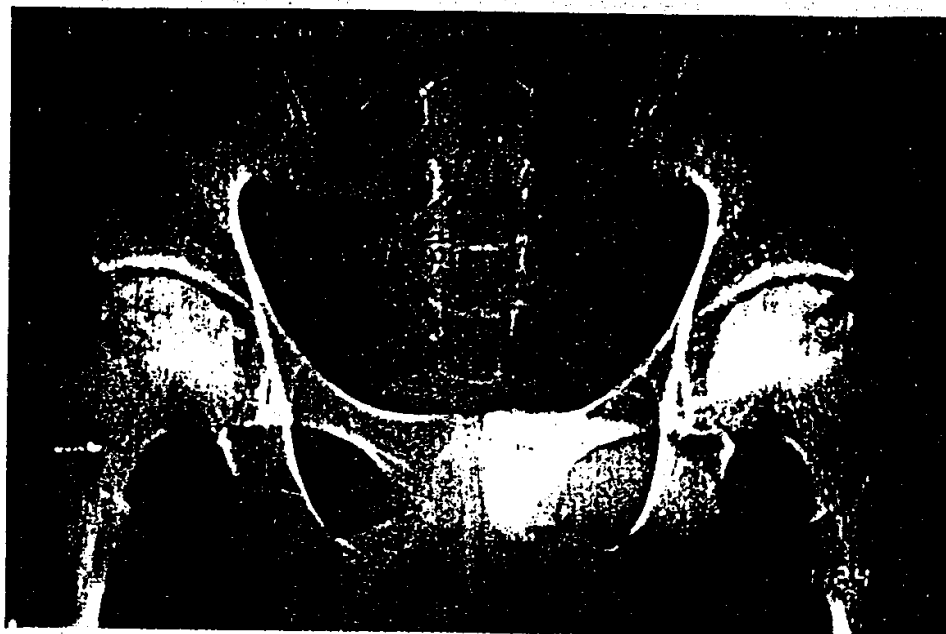


图 1

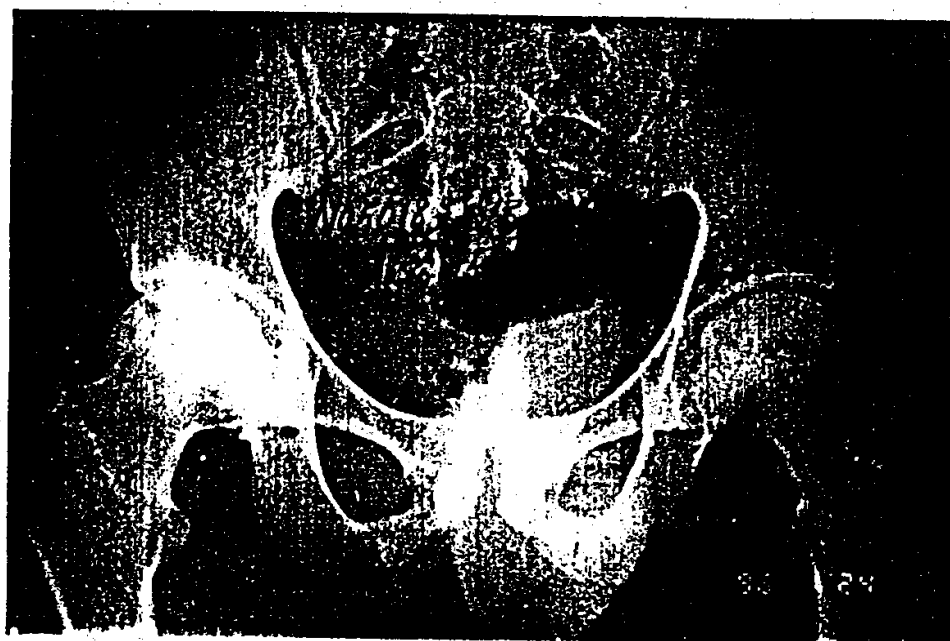


图 2



图 3



图 4



图 5



图 6

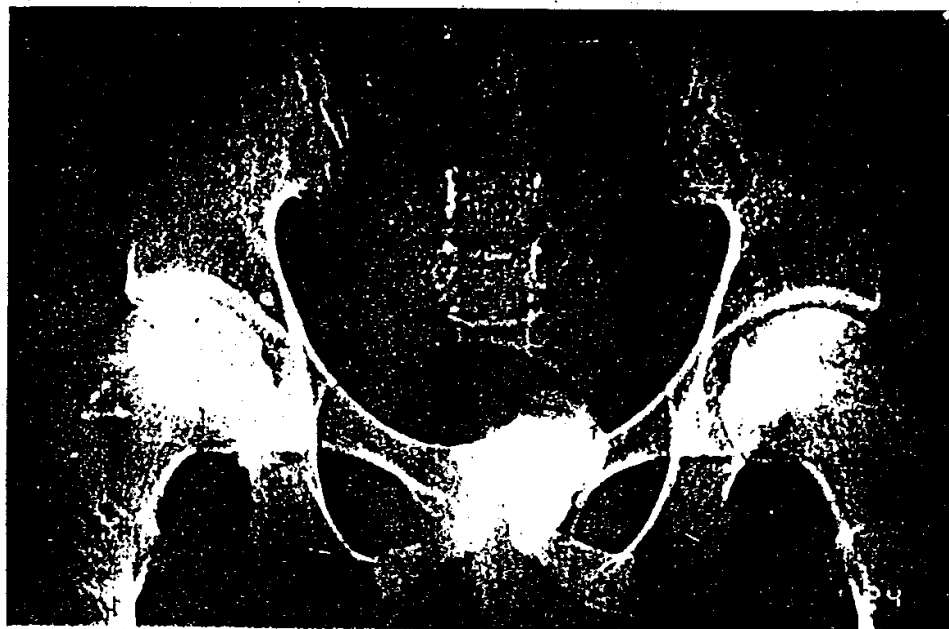


图 7

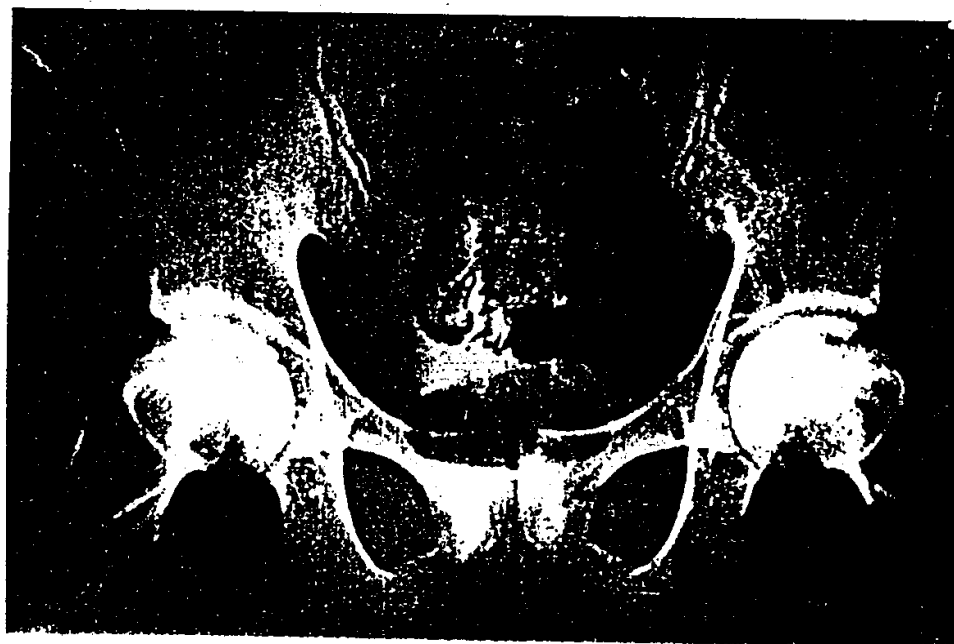


图 8



图 9



图 10



图 11



图 12

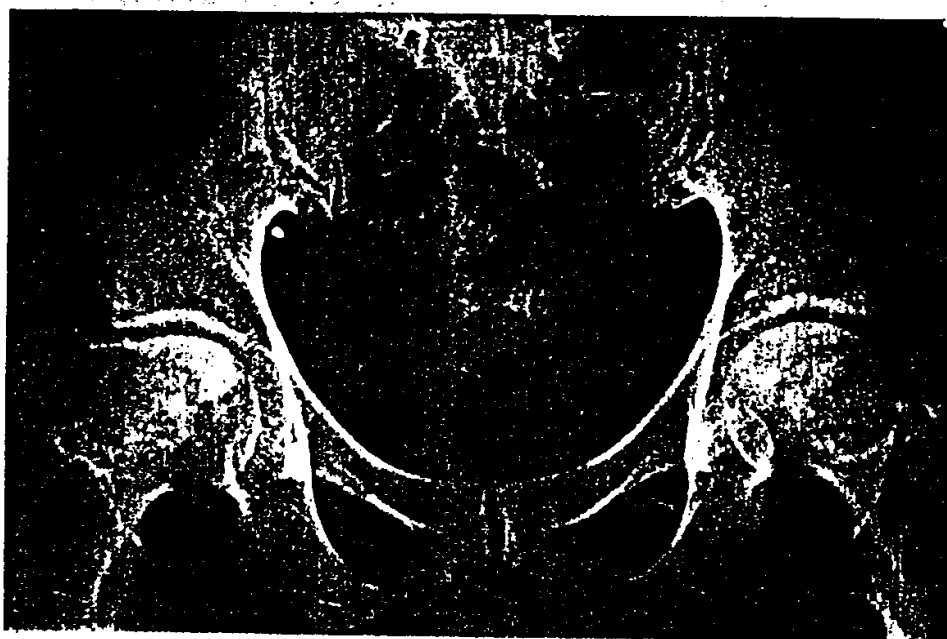


图 13



图 14



图 15



图 16



图 17



图 18



图 19



图 20



图 21



图 22



图 23



图 24



图 25



图 26

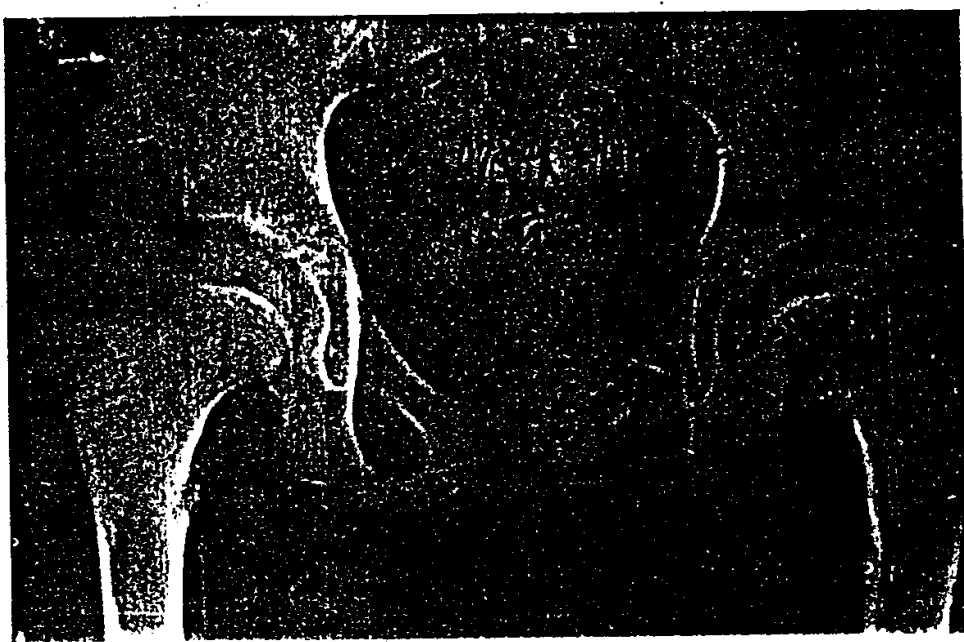


图 27

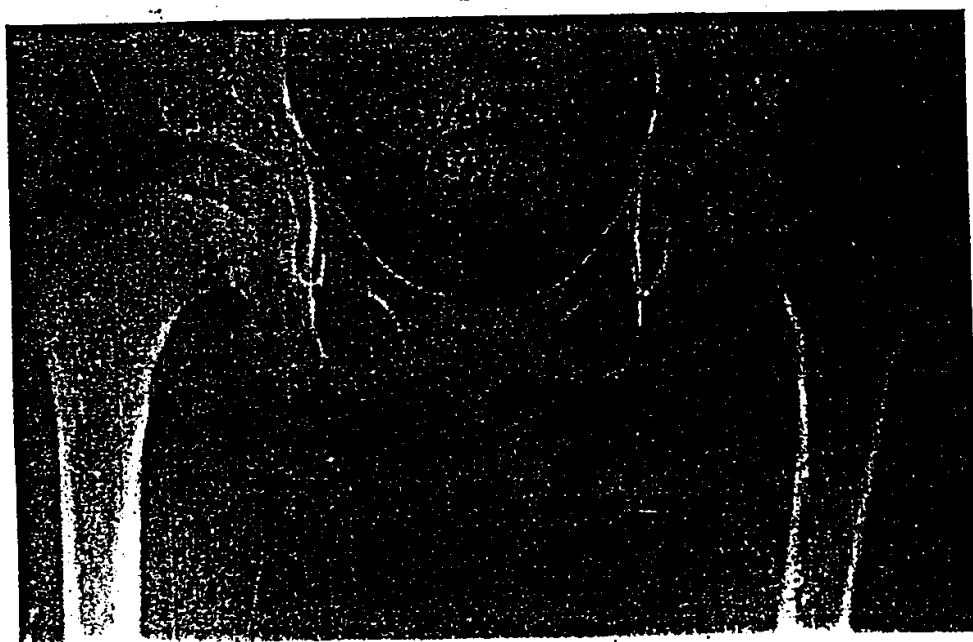


图 28

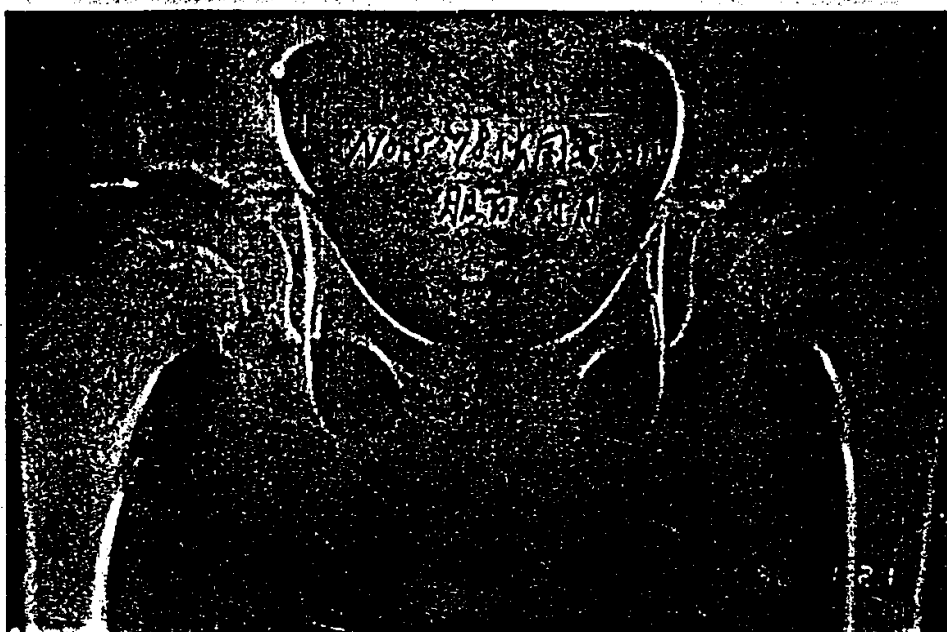


图 29



图 30



图 31



图 32