



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103316209 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 25

(21) 申请号 201310267213. 6

(22) 申请日 2013. 06. 30

(71) 申请人 山西省针灸研究所

地址 030006 山西省太原市平阳路北园街 2
号

(72) 发明人 吕玉娥 田佩洲 段永峰 李峰彬
郝重耀 李圣云 王建强 冯婵茹
高向军

(74) 专利代理机构 太原华弈知识产权代理事务
所 14108

代理人 李毅

(51) Int. Cl.

A61K 36/8968 (2006. 01)

A61P 19/08 (2006. 01)

A61K 35/64 (2006. 01)

A61K 35/36 (2006. 01)

A61K 35/58 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种治疗腰椎间盘突出症的药物

(57) 摘要

一种治疗腰椎间盘突出症的药物,是以生黄芪、蜈蚣、全蝎、炮甲珠、杜仲、川断、金银花、乌蛇、当归、赤芍、乳香、没药、元胡、补骨脂、骨碎补、威灵仙、钩藤、青风藤、海风藤、鸡血藤、天冬、麦冬为原料药,粉碎制成散剂。本发明药物具有益气健肾、疏筋壮骨、活血化瘀、通络止痛的功效,用于治疗腰椎间盘突出症通补兼施,标本兼治。经 300 例患者临床疗效观察,总有效率 98%;动物实验显示,应用本发明药物对腰椎间盘突出症模型大鼠血清中 IL-1 和 CGRP 有明显改善,且能明显提高腰椎间盘突出症模型大鼠的机械刺激痛阈值。

1. 一种治疗腰椎间盘突出症的药物,是由以下重量份数的中药为原料药制备获得:

生黄芪	30 ~ 40	蜈蚣	15 ~ 25
全蝎	10 ~ 15	炮甲珠	3 ~ 5
杜仲	10 ~ 15	川断	15 ~ 30
金银花	6 ~ 10	乌蛇	6 ~ 10
当归	10 ~ 15	赤芍	10 ~ 15
乳香	6 ~ 10	没药	6 ~ 10
元胡	6 ~ 10	补骨脂	15 ~ 20
骨碎补	15 ~ 20	威灵仙	15 ~ 30
钩藤	10 ~ 15	青风藤	15 ~ 30
海风藤	15 ~ 30	鸡血藤	15 ~ 30
天冬	10 ~ 15	麦冬	10 ~ 15。

2. 根据权利要求 1 所述的治疗腰椎间盘突出症的药物,其特征是将所述药物制成散剂。

一种治疗腰椎间盘突出症的药物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种治疗腰椎间盘突出症的药物,特别是涉及一种以中药为原料药制备的治疗腰椎间盘突出症的药物。

背景技术

[0002] 腰椎间盘突出症是由于椎间盘变性、纤维环破裂、髓核突出,产生椎间盘和相应椎间关节及其附属组织一系列的病理变化,引起腰痛伴下肢放射性疼痛的临床症候群,是一种临床上的常见病,多发于青壮年男性。本病除了与椎间盘退变直接有关外,腰部外伤、腰部姿势不正、腰部突然负重及腹压增加等都可诱发。全世界腰椎间盘突出症的发病率呈急剧上升趋势,严重危害人类健康。据报道,腰椎间盘突出症的发病率已达 15. 2%,并有低龄化趋势。其病程长、迁延不愈、并发症多、复发率高的特点,给患者、家庭、社会带来极大负担。

[0003] 腰椎间盘突出症属于中医学“痹症”、“腰痛”、“腰腿痛”的范畴,我国古代对之很早就有相关的认识。如《素问·刺腰痛篇》:“衡络之脉令人腰痛,不可以俯仰,仰则恐仆,得之举重伤腰。衡络绝,恶血归之”;“肉里之脉令人腰痛,不可以咳,咳则筋缩急”,明确指出了腰痛的相关症状。《备急千金要方》卷五十九《腰痛第七》:“凡腰痛有五:一曰少阴,少阴肾也。十月万物阳气皆衰,是以腰痛。二曰风脾,风寒着腰,是以腰痛。三曰肾虚,役用伤肾,是以腰痛。四曰骶腰,坠堕伤腰,是以腰痛。五曰取寒眠地,为地气所伤,是以腰痛。痛下止,引牵腰脊,皆痛”,明确指出了腰痛的病因,指出可因感受寒湿、湿热,或跌仆外伤,气滞血瘀,或肾亏体虚所致。其病理变化常表现出以肾虚为本,感受外邪,跌仆闪挫为标的特点。《寿世保元》指出:“血有败瘀,滞泥诸经,壅遏气之道路,经所谓去其血而后调之”;《证治汇补》又说:“标急则治标,本急则治本”。

[0004] 目前腰椎间盘突出症的临床治疗方法基本包括针灸、理疗、手法、热敷、牵引、中药内服,以及一些如小针刀、钩针甚至手术等特殊手段,但临床应用均有不尽人意之处。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种治疗腰椎间盘突出症的药物,该药物具有益气健肾、疏筋壮骨、活血化瘀、通络止痛的功效,用于治疗腰椎间盘突出症通补兼施,标本兼治。

[0006] 本发明的药物是由以下重量份数的中药为原料药制备获得的:

生黄芪	30 ~ 40	蜈蚣	15 ~ 25
全蝎	10 ~ 15	炮甲珠	3 ~ 5
杜仲	10 ~ 15	川断	15 ~ 30
金银花	6 ~ 10	乌蛇	6 ~ 10
当归	10 ~ 15	赤芍	10 ~ 15
乳香	6 ~ 10	没药	6 ~ 10
元胡	6 ~ 10	补骨脂	15 ~ 20

骨碎补	15 ~ 20	威灵仙	15 ~ 30
钩藤	10 ~ 15	青风藤	15 ~ 30
海风藤	15 ~ 30	鸡血藤	15 ~ 30
天冬	10 ~ 15	麦冬	10 ~ 15。

[0007] 以上各种原料药的用量是经过大量试验总结得出的, 试验证明, 各种原料药在上述重量范围内都具有较好的疗效。

[0008] 可以采用中药制剂的常规方法, 将本发明上述药物制成任何一种药剂学上的常规口服剂型, 如片剂、丸剂、散剂、胶囊剂等。不同的剂型并不会带来所述药物临床效果上的显著性差别, 因此并不用于限制本发明的保护范围。本发明优选的剂型是散剂。

[0009] 将本发明药物制成散剂的方法非常简单, 只需将上述所有原料药按照所述重量份数混和均匀, 制成细粉, 即可得到本发明散剂。

[0010] 进而, 在所述散剂中加入制备不同剂型时所需的各种常规辅料, 如崩解剂、润滑剂、粘合剂等, 可以将本发明上述药物制备成如丸剂、片剂、胶囊剂等常规剂型。

[0011] 腰椎间盘突出症是一种在椎间盘退行性变的基础上, 由于某些原因造成纤维环破裂, 髓核突出, 压迫或刺激到神经根或硬膜囊产生的腰痛及下肢放射痛为主要症状的病症, 治疗时应标本兼治。本发明药物组方中, 首先重用黄芪、当归以益气活血通络; 乳香、没药合用, 配合赤芍、元胡共奏行气、活血祛瘀、通络止痛之效, 佐以穿山甲、金银花活血化瘀, 疏通经络; 全蝎、蜈蚣合用, 配合乌蛇祛风通络止痛之力倍增; 杜仲、川断合用, 补肝肾、壮筋骨、通血脉之力益彰, 配合补骨脂补肾助阳, 骨碎补补肾强骨, 活血续筋, 天、麦冬以养阴柔筋; 威灵仙、鸡血藤、钩藤、络石藤、海风藤合用, 祛风通络之力益彰; 诸药相合, 共奏活血化瘀, 滋补肝肾, 祛风除湿, 通络止痛之功。本发明组方重用黄芪、杜仲、川断以达益气补肾之效, 兼以虫类药, 朱良春先生说: “痹证日久, 邪气久羁, 深入筋骨, 久血凝滞不行, 变成痰湿瘀浊, 经络闭塞不通, 非草木之品所能宣达, 必借虫蚁搜剔窜透, 方能瘀去凝开, 气通血和, 经行络畅, 深入之邪除, 困滞之正复”。

[0012] 为进一步考察本发明药物治疗腰椎间盘突出症的临床疗效, 选择 300 例腰椎间盘突出症患者进行了临床疗效观察。

[0013] 共选择门诊及住院病人 550 例, 其中男 430 例、女 120 例, 病程 3 个月 ~ 15 年, 年龄 17 ~ 58 岁。全部病例均符合《中医病症诊断疗效标准》中关于腰椎间盘突出症的标准: 1、有腰部外伤、慢性劳损或受寒湿史, 大部分患者在发病前有慢性腰痛史; 2、常发生于青壮年; 3、腰痛向臀部及下肢放射, 腹压增加, 如咳嗽、喷嚏时疼痛加重; 4、脊柱侧弯, 腰椎生理弧度消失, 病变部位椎旁有压痛感, 并向下肢放射, 腰部活动受限; 5、下肢受累神经支配区有感觉过敏或迟钝, 病程长者可出现肌肉萎缩, 直腿抬高或加强试验阳性, 膝、跟腱反射减弱或消失, 拇趾背伸力减弱; 6、X 线摄片检查: 脊柱侧弯, 腰生理前凸消失, 病变椎间盘可能变窄, 相邻边缘有骨赘增生, CT 检查可显示椎间盘突出部位及程度。

[0014] 根据病人治疗要求, 将病人随机分为治疗组 300 例和对照组 250 例, 两组患者性别、年龄、病情均衡, 无显著性差异。

[0015] 治疗方法:

治疗组内服本发明药物散剂, 每日早、午、晚各服用 1 次, 每次 6g, 水冲服, 一个月为一个疗程;

对照组采用丹参注射液等阿是穴注射法：取穴：椎旁痛点或硬膜外；药物组成：丹参注射液、舒血宁注射液或红花注射液，醋酸曲安奈德，2%利多卡因；方法：1) 用丹参注射液 4～6mL，舒血宁注射液 2～4mL，醋酸曲安奈德 2～4mL 作椎旁痛点注射，每周 2 次，每次 6～10mL，5 次为一疗程，必要时配合针灸；2) 用醋酸曲安奈德 20～50mg，2%利多卡因 2mL，再加注射用水稀释至 20mL 硬膜外注射，第一次 3～4mL 为试验剂量，观察 15 分钟，无任何反应后 5 分钟和 10 分钟各注射一次，每次 8mL，每周一次，三次为一疗程。

[0016] 疗效标准：显效：腰腿痛消失，直腿抬高 70 度以上，能恢复原工作；有效：腰腿痛减轻，腰部活动功能改善；无效：症状、体征无改善。

[0017] 2 个疗程结束后，对有关数据进行统计学处理，评价判定两组患者的治疗效果。

[0018] 内服本发明药物治疗组的 300 例患者中，显效 215 例、有效 79 例、无效 6 例，总有效率 98%；丹参注射液等阿是穴注射法对照组 250 例患者中，显效 119 例、有效 109 例、无效 22 例，总有效率 91.2%。经统计学处理，两组总有效率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，具体结果见表 1。

表 1 两组患者治疗后的疗效比较

组别	例数	显效(%)	有效(%)	无效(%)	总有效率(%)
对照组	250	119(47.6)	109(43.6)	22(8.8)	91.2
治疗组	300	215(71.7)	79(26.3)	6(2.0)	98.0
P 值		$P < 0.05$		$P < 0.05$	$P < 0.05$

[0019] 进一步地，本发明还进行了药物干预腰椎间盘突出症 SD 大鼠模型的实验研究。

[0020] 本发明实验具体是选取新型腰椎间盘突出症 SD 大鼠模型(利用 SD 雄性大鼠自体尾椎髓核与生理盐水制成混悬液，通过穿刺注射到腰椎硬膜外腔，复制髓核突出模型)作为实验对象，选用本发明药物进行治疗，检测 SD 大鼠血清白细胞介素 1(IL-1) 和降钙素基因相关肽(CGRP) 含量变化，同时对动物疼痛行为学进行测定，以评价本发明药物对腰椎间盘突出症的防治作用。

[0021] 1、实验材料

本发明药物散剂。以药物散剂含量计算，本发明药物大剂量组浓度为 0.32g/ml，中剂量组为 0.16g/ml，小剂量组为 0.08g/ml(相当于人临床日用剂量体重比例的 15, 7.5 和 3.75 倍)。

[0022] 2、实验方法

2.1 实验动物及分组

选择 10 月龄成年雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 144 只，体质量 250～300g。单笼独养，自由饮水、摄食，室温 $22 \pm 3^\circ\text{C}$ ，实验开始前进行 5 天的适应性饲养。

[0023] 按随机数字表将 144 只 SD 大鼠分为 6 组：空白对照组(A 组)、模型对照组(B 组)、阳性对照组(C 组)、本发明药物大(D 组)、中(E 组)、小(F 组)剂量组，每组 24 只。

[0024] 2.2 模型制作

2.2.1 自体髓核混悬液的制备

术前一天，1%氯胺酮 50mg/kg 腹腔注射麻醉后将大鼠背部的毛剪短并用脱毛剂脱毛。

手术时采用 1% 氯胺酮 50mg/kg 腹腔注射麻醉,将大鼠尾部和背部消毒,铺无菌巾,距尾根部 1cm 处切断鼠尾并缝合伤口,切开尾部椎间盘,见髓核呈胶冻样,取 5 个髓核并加入 50 μ l 生理盐水,充分搅拌成混悬液备用。

[0025] 2.2.2 建立模型

髓核混悬液制备完成后,将大鼠腰椎置于屈曲侧卧位,以 L4,5 棘突间隙为穿刺点,用 9 号腰椎穿刺针行硬膜外穿刺,成功后用微量注射器注射 20 μ l 大鼠自体髓核混悬液,接着将 2% 利多卡因 30 μ l 注射到硬膜外腔中,拔除穿刺针,大鼠放入笼中观察。

[0026] 2.3.3 造模成功标准

氯胺酮麻醉恢复后,大鼠四肢活动自如,说明硬膜外穿刺和注射失败。双前肢活动自如,双后肢运动、感觉丧失或减,20 ~ 30min 后完全恢复,说明造模成功。

[0027] 2.3 给药方法

造模后第二天开始灌胃给药,本发明药物大、中、小剂量组分别给予相应浓度 (0.32g/ml、0.16g/ml、0.08g/ml) 的药液灌胃给药,剂量均为 10ml/kg $\cdot$ bw,相当于人临床日用剂量体重比例的 15、7.5 和 3.5 倍;阳性对照组用醋酸泼尼松混悬液 (浓度 0.6mg/ml) 灌胃给药,剂量为 10ml/kg $\cdot$ bw,相当于人临床日用剂量 48mg 体重比例的 7.5 倍;空白对照组与模型对照组均给予等量生理盐水灌胃,1 次/天。给药周期 21 天。

[0028] 2.4 取材方法

于术前、术后 3、7、14、28 天测定大鼠机械痛阈值;于术后 3、7、14、28 天每组取 3 只,麻醉后用 4% 多聚甲醛灌注固定,摘除眼球取血,测定 SD 大鼠血清白细胞介素 1 (IL-1) 和降钙素基因相关肽 (CGRP) 的含量变化。

[0029] 2.5 动物机械痛阈的测定

将大鼠前半身体包裹在小布袋内,双后肢露在袋外,用绳适度系紧布袋口。将大鼠置于电子天平上,待其安静后,将电子天平调零。机械痛阈测定器由一个 1mL 注射器改制而成,注射器接 5 号针头,将针尖磨钝。测定时,将注射器钝针尖垂直置于大鼠后爪的 I/II、IV/V 趾蹼上,持注射器垂直由轻到重逐渐向下施压,直到大鼠出现缩爪反应或嘶叫,记录此时的电子天平显示读数,作为机械痛阈值,计量单位 g。每处测量 3 次,测量间隔时间至少 3min,取 3 次的平均值作为该处痛阈值。

[0030] 3、结果

3.1 动物机械痛阈的测定

表 2 各组大鼠不同时点机械刺激痛阈值比较 ($\bar{x} \pm s$, g)

组别	时点	鼠只数	右侧趾间机械痛阈
空白对照组	—	6	41.72 ± 12.13
阳性对照组	—	6	38.11 ± 10.39
模型对照组	30min	6	24.39 ± 6.89 ¹
	10d	6	25.09 ± 12.10 ¹
小剂量组	30min	6	25.67 ± 6.57
	10d	6	38.78 ± 8.43 ²
中剂量组	30min	6	38.22 ± 9.89 ^{2,3,4}
	10d	6	39.94 ± 12.56 ²
大剂量组	30min	6	26.33 ± 4.35
	10d	6	37.44 ± 9.05 ²

注：与空白对照组比较，¹P<0.05；与模型对照组相同时点比较，²P<0.05；与小剂量组 30min 时点比较，³P<0.05；与大剂量组 30min 时点比较，⁴P<0.05。

[0031] 3.2 血清 IL-1 和 CGRP 测定

表 3 治疗后 SD 大鼠血清 IL-1 和 CGRP 含量变化 ($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)

	IL-1	CGRP
空白对照组	204.8511 ± 67.96178	51.5082 ± 17.07290
模型对照组	362.7012 ± 85.50947	106.9236 ± 19.71837
小剂量组	285.9643 ± 67.97406	71.9273 ± 23.10282
中剂量组	214.6843 ± 83.61650	44.8315 ± 16.21180
大剂量组	292.8995 ± 60.59488	78.7968 ± 23.16555
阳性对照组	205.0521 ± 67.96148	51.2087 ± 17.67260

经统计分析，与模型对照组比较，无论是本发明药物大、中、小剂量组，其 P 值均 <0.05，结果具有显著性差异，说明本发明药物具有较好的效果；本发明药物中剂量组分别与大剂量组和小剂量组比较，其 P 值也均 <0.05，结果具有显著性差异，说明本发明药物中剂量组疗效最好，与阳性对照组差异无显著性。

[0032] 4、结论

综上所述，IL-1 和 CGRP 在腰椎间盘突出症模型大鼠血清中均有明显表达，且成正相关性。应用本发明药物，对腰椎间盘突出症模型大鼠血清中 IL-1 和 CGRP 都有明显改善，且本

发明药物能够明显提高腰椎间盘突出症模型大鼠的机械刺激痛阈值。

具体实施方式

[0033] 实施例 1

取生黄芪 300g,蜈蚣 250g,全蝎 100g,炮甲珠 30g,杜仲 100g,川断 300g,金银花 100g,乌蛇 100g,当归 100g,赤芍 100g,乳香 60g,没药 60g,元胡 60g,补骨脂 150g,骨碎补 150g,威灵仙 150g,钩藤 100g,青风藤 150g,海风藤 150g,鸡血藤 150g,天冬 100g,麦冬 100g 混合均匀,粉碎成 100 目的细粉,包装制成散剂,每包 6g。

[0034] 实施例 2

取生黄芪 200g,蜈蚣 100g,全蝎 60g,炮甲珠 15g,杜仲 60g,川断 150g,金银花 60g,乌蛇 60g,当归 60g,赤芍 60g,乳香 30g,没药 30g,元胡 30g,补骨脂 100g,骨碎补 100g,威灵仙 100g,钩藤 60g,青风藤 100g,海风藤 100g,鸡血藤 100g,天冬 60g,麦冬 60g 混合均匀,粉碎成 100 目的细粉,包装制成散剂,每包 6g。

[0035] 实施例 3

取生黄芪 450g,蜈蚣 300g,全蝎 150g,炮甲珠 50g,杜仲 150g,川断 450g,金银花 150g,乌蛇 150g,当归 150g,赤芍 150g,乳香 100g,没药 100g,元胡 100g,补骨脂 300g,骨碎补 300g,威灵仙 300g,钩藤 300g,青风藤 300g,海风藤 300g,鸡血藤 300g,天冬 150g,麦冬 150g 混合均匀,粉碎成 100 目的细粉,包装制成散剂,每包 6g。