



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102614465 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 10

(21) 申请号 201210109977. 8

(22) 申请日 2012. 04. 16

(73) 专利权人 山东省中医药研究院

地址 250014 山东省济南市燕子山西路 7 号
山东省中医药研究院

(72) 发明人 孙蓉 尹长健 孙建光 韩涛
曹志群 吕莉莉 张勇 王伟芹
黄伟 龚彦胜

孙建光. 加减逍遥散治疗肝郁脾虚证慢性乙型肝炎疗效观察. 《中国医药警戒》. 2011, 第 8 卷 (第 5 期), 第 269-271 页, 第 270 页左栏 3. 1, 271 页右栏最后 1 段.

孙建光等. 滋肾清肝饮联合替比夫定治疗肝肾阴虚型慢性乙型肝炎疗效观察. 《中西医结合肝病杂志》. 2011, 第 21 卷 (第 6 期), 第 333-336 页, 第 334 页左栏 1. 3. 1, 第 336 页右栏第 2 段.

审查员 何华山

(51) Int. Cl.

A61K 36/9066 (2006. 01)

A61P 1/16 (2006. 01)

A61P 31/20 (2006. 01)

(56) 对比文件

- CN 1113779 A, 1995. 12. 27, 全文.
- JP 特开平 9-48734 A, 1997. 02. 18, 全文.
- CN 1338303 A, 2002. 03. 06, 全文.
- CN 101116739 A, 2008. 02. 06, 全文.
- US 2009/0280200 A1, 2009. 11. 12, 全文.
- CN 101985027 A, 2011. 03. 16, 全文.
- CN 102362916 A, 2012. 02. 29, 全文.

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

一种治疗慢性乙型肝炎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慢性乙型肝炎的中药复方制剂及其制备方法,其特征在于,所用中药材原料是由柴胡、白芍、当归、青皮、薏苡仁、生甘草、白术、板蓝根、败酱草、车前草、郁金,以上原料按重量份配比组合制成制剂,其所制成的复方制剂可疏肝解郁、养血健脾,对慢性乙型肝炎之肝郁脾虚证所致的胁痛、乏力、纳呆、腹胀等症具有显著疗效,可有效阻抑慢性肝炎向肝硬化、肝癌的转化,安全且无任何毒副作用。

1. 一种治疗肝郁脾虚型的慢性乙型肝炎的中药复方制剂,其特征在于,所用中药材原料的重量份配比是:

柴胡 12~20 份	白芍 12~18 份
当归 12~28 份	青皮 7~12 份
薏苡仁 11~38 份	生甘草 2~10 份
白术 6~20 份	板蓝根 6~28 份
败酱草 7~25 份	车前草 8~28 份
郁金 7~30 份	

2. 用于制备权利要求 1 所述的一种治疗肝郁脾虚型的慢性乙型肝炎的中药复方制剂的方法,其特征在于,包括以下步骤:

a、取各重量份的柴胡、白芍、当归、青皮、薏苡仁、生甘草、白术、板蓝根、败酱草、车前草、郁金混合后,得混合物,在混合物中加入相当于该混合物 8~12 倍重量的水,浸泡 30 分钟,加热提取 1~2 小时,过滤,所得药渣和药液备用;

b、将步骤 a 中的药渣加入相当于其 5~10 倍重量的水,加热提取 0.5~2 小时,过滤,所得药液备用;

c、将步骤 a 和步骤 b 中的药液合并,浓缩至浸膏状,加入辅料,制成中药制剂。

一种治疗慢性乙型肝炎的中药复方制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及中草药为组成成分的中药方剂,具体地说是一种治疗慢性乙型肝炎的中药复方制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 慢性乙型肝炎常见证型有肝郁气滞证、肝胆湿热证、肝郁脾虚证、脾胃虚弱证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、气滞血瘀证,在我国有较高的发病率。慢性乙肝是一个复杂的、难治的、隐形的疾病,当其发展到一定程度,常会引起乏力,下肢或全身水肿,以及食欲不振、恶心、腹胀等消化道症状,若进一步发展,则可能造成黄疸甚至引起肝区疼痛或肝脾肿大,给病人带来了极大的痛苦,而且它与肝硬化、肝癌的发病关系密切。在我国,幼龄感染者中90%可以发展为慢性肝炎,其中又有40%可以发展为肝硬化,而成人感染者中也有5%转为慢性乙肝,其中有5-20%会发展为肝硬化,而每年因肝病死亡者约30万,它严重危害着人类的身心健康。目前,国内外尚无满意的治疗方法和特效药物。近年来中医药在肝病治疗方面有了长足的进展。

发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种治疗慢性乙型肝炎的中药复方制剂及其制备方法,该药物可疏肝解郁、养血健脾,缓解慢性乙型肝炎之肝郁脾虚证所致的胁痛、乏力、食少、腹胀等症,阻抑慢性肝炎向肝硬化、肝癌发展。

[0004] 本发明的目的是以如下方案实现的:一种治疗慢性乙型肝炎的中药复方制剂,其特征在于,所用中药材原料的重量份配比是:

[0005]

柴胡 10~30 份

白芍 8~20 份

当归 10~30 份

青皮 6~14 份

薏苡仁 10~40 份

生甘草 1~11 份

白术 5~25 份

板蓝根 5~30 份

败酱草 5~28 份

车前草 6~30 份

郁金 6~35 份

[0006] 其所用中药材原料的重量份优选配比是:

[0007]

柴胡 12~20 份	白芍 12~18 份
当归 12~28 份	青皮 7~12 份
薏苡仁 11~38 份	生甘草 2~10 份
白术 6~20 份	板蓝根 6~28 份
败酱草 7~25 份	车前草 8~28 份
郁金 7~30 份	

[0008] 用于制备一种治疗慢性乙型肝炎的中药复方制剂的方法,其特征在于,包括以下步骤:

[0009] a、取各重量份的柴胡、白芍、当归、青皮、薏苡仁、生甘草、白术、板蓝根、败酱草、车前草、郁金混合后,得混合物,在混合物中加入相当于该混合物 8~12 倍重量的水,浸泡 30 分钟,加热提取 1~2 小时,过滤,所得药渣和药液备用;

[0010] b、将步骤 a 中的药渣加入相当于其 5~10 倍重量的水,加热提取 0.5~2 小时,过滤,所得药液备用;

[0011] c、将步骤 a 和步骤 b 中的药液合并,浓缩至浸膏状,加入辅料,制成中药制剂。

[0012] 所述制剂为片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、糖浆剂、煎膏剂、合剂、滴丸剂、颗粒剂、口服液以及各种药剂学上可以接受的剂型。

[0013] 本发明的积极效果是柴胡具有疏肝解郁,调畅气机的作用,使肝郁得以条达;白芍能养血敛阴,柔肝缓急,治疗血虚肝郁、胁肋疼痛;当归可养血和血。三者合用,补肝体而调肝用,使血和则肝和,血充则肝柔。青皮辛散温通,能舒肝理气、散结止痛,治肝郁气滞之胸胁胀痛;白术能健脾益气,治各种脾气虚证;生甘草能补脾益气、缓急止痛,又可调和诸药;而上述药物与薏苡仁、板蓝根、败酱草、车前草以及郁金的组合,可使肝郁得疏,血虚得养,脾弱得复,对缓解胁痛、乏力等症状具有明显的效果。

具体实施方式

[0014] 实施例一:

[0015] 所用中药材原料的重量配比是:

[0016]

柴胡 13g	白芍 13g
当归 15g	青皮 10g
薏苡仁 18g	生甘草 5g
白术 8g	板蓝根 8g
败酱草 7g	车前草 9g
郁金 8g	

[0017]

[0018] 制备方法：

[0019] a、取各重量的柴胡、白芍、当归、青皮、薏苡仁、生甘草、白术、板蓝根、败酱草、车前草、郁金混合后，得混合物，在混合物中加入相当于该混合物 8 倍重量的水，浸泡 30 分钟，加热提取 1 小时，过滤，所得药渣和药液备用；

[0020] b、将步骤 a 中的药渣加入 5 倍重量份的水，加热提取 0.5 小时，过滤，所得药液备用；

[0021] c、将步骤 a 和步骤 b 中的药液合并，浓缩至浸膏状，加入辅料，制成中药制剂。

[0022] 实施例二：

[0023] 所用中药材原料的重量配比是：

[0024]

柴胡	16g	白芍	16g
当归	20g	青皮	10g
薏苡仁	20g	生甘草	5g
白术	9g	板蓝根	10g
败酱草	15g	车前草	12g
郁金	9g		

[0025] 制备方法：

[0026] a、取各重量的柴胡、白芍、当归、青皮、薏苡仁、生甘草、白术、板蓝根、败酱草、车前草、郁金混合后，得混合物，在混合物中加入相当于该混合物 10 倍重量的水，浸泡 30 分钟，加热提取 1.5 小时，过滤，所得药渣和药液备用；

[0027] b、将步骤 a 中的药渣加入相当于其 7 倍重量的水，加热提取 1 小时，过滤，所得药液备用；

[0028] c、将步骤 a 和步骤 b 中的药液合并，浓缩至浸膏状，加入辅料，制成中药制剂。

[0029] 实施例三：

[0030] 所用中药材原料的重量配比是：

[0031]

柴胡	19g	白芍	16g
----	-----	----	-----

[0032]

当归	25g	青皮	10g
薏苡仁	25g	生甘草	5g
白术	10g	板蓝根	15g
败酱草	16g	车前草	12g
郁金	10g		

[0033] 制备方法：

[0034] a、取各重量的柴胡、白芍、当归、青皮、薏苡仁、生甘草、白术、板蓝根、败酱草、车前草、郁金混合后，得混合物，在混合物中加入相当于该混合物 12 倍重量的水，浸泡 30 分钟，加热提取 2 小时，过滤，所得药渣和药液备用；

[0035] b、将步骤 a 中的药渣加入相当于其 10 倍重量的水，加热提取 2 小时，过滤，所得药液备用；

[0036] c、将步骤 a 和步骤 b 中的药液合并，浓缩至浸膏状，加入辅料，制成中药制剂。

[0037] 对以上三种实施例进行药效学实验，得到结果如下：

[0038] 1. 试验分组与给药

[0039] 成年 Wistar 雄性大鼠 56 只，体重 250 ~ 300g。购入大鼠后适应性饲养一周后，分为空白组，模型组，药物 1、2、3 组等五组。空白组 8 只其余每组 12 只，除空白组大鼠外，其余 48 只大鼠均按 0.5ml/100g 体重皮下注射 10% CCL₄ 豆油溶液，首次剂量加倍，每周注射 2 次，共四周。药物组大鼠在实验开始第二周开始，每次束缚前 30min 给各组大鼠灌胃给药，1 次/d，共用 3 周。（以人用药量的 30 倍作为大鼠给药量，灌胃容积为 20ml/kg 体重）。空白组则分别灌服同等换算体积的蒸馏水。

[0040] 2. 肝郁脾虚动物模型的建立

[0041] 购入大鼠后适应性饲养一周后，分为空白组，模型组，药物 1、2、3 组等五组。实验开始第一周的周四，除空白组外其它各组大鼠均按 0.5ml/100g 体重皮下注射 10% CCL₄ 豆油溶液，首次剂量加倍，每周注射 1 次，共四周。第四周从模型组中任选两只大鼠测 ALT、AST 来确定肝损伤的程度。肝损伤造模一周后，以慢性束缚方法制作慢性应激性大鼠模型，将模型组与药物组大鼠头部向上尾部向下束缚于束缚筒内，束缚时给其留有一定的活动空间避免动物因为束缚过紧而窒息死亡，放入饲养箱中，早 8 点到 11 点，每日 3h，连续 21 天。在束缚的 21 天中，要观察动物从开始到结束时的各种行为表现并予以记录。空白组不予束缚，但于相同时间点禁食，放置于各自饲养箱中 3h/d，连续 21 天。

[0042] 3. 检测指标

[0043] (1) 血清中 ALT 和 AST 的水平

[0044] 试验测得模型组谷丙转氨酶及谷草转氨酶含量均显著高于空白组 ($p < 0.001p < 0.05$)，药物 1、2、3 组与模型组相比有一定程度的降低 ($p < 0.05$, $p < 0.05$)。

[0045] 表 1 血清中 ALT 和 AST 的水平(IU/L, $\bar{x} \pm S$)

[0046]

组别	数量(只)	ALT 和 AST 的水平	
		ALT	AST
空白组	8	50.73 ± 8.30**	139.64 ± 41.67*
模型组	12	73.84 ± 14.06	204.82 ± 72.19
药物1组	12	55.29 ± 9.77*	142.28 ± 49.36*
药物2组	12	53.76 ± 8.53*	140.11 ± 46.78*
药物3组	12	52.89 ± 7.53*	140.05 ± 45.27*

[0047] 注:与模型组比较* P < 0.05, ** P < 0.01

[0048] (2) 血清中 5-HT、NE、DA 水平

[0049] 试验结果显示,多巴胺含量测定显示,药物 1、2、3 组与模型组相比有明显降低 (p < 0.01), 5-HT 模型组含量降低。

[0050] 表 2 血清中 5-HT、NE、DA 水平(ng/ml, $\bar{x} \pm S$)

[0051]

组别	数量 (只)	5-HT、NE、DA 水平		
		5-HT	DA	NE
空白组	8	0.135±0.008	0.211±0.0001	0.047±0.00023
模型组	12	0.131±0.003	0.212±0.0001	0.046±0.00079
药物1组	12	0.132±0.003*	0.211±0.0001**	0.047±0.00064
药物2组	12	0.133±0.003*	0.211±0.0001**	0.047±0.00056
药物3组	12	0.134±0.003*	0.211±0.0001**	0.047±0.00059

[0052] 注:与模型组比较* P < 0.05, ** P < 0.01

[0053] (3) 血清中 TBI LI、DBILI、TP、ALB 的水平

[0054] 观察试验结果可知,空白组总蛋白含量与模型组相比有显著差异 (p < 0.05, p < 0.05), 药物 1、2、3 组白蛋白和总蛋白含量均不同程度高于模型组 (p < 0.001, p < 0.05)。

[0055] 表 3 血清中 TBILI、DBILI、TP、ALB 的水平(g/L, $\bar{x} \pm S$)

[0056]

组别	数量	血清中 TBILI、DBILI、TP、ALB 的水平			
		ALB	DBILI	TBILI	TP
空白组	8	26.03±4.82*	5.93±1.66	8.23±3.82	76.87±9.04*
模型组	12	22.93±3.48	7.78±3.79	8.09±2.06	58.45±14.84
药物1组	12	33.45±4.01***	6.25±1.29	8.82±2.15	72.98±5.03*
药物2组	12	32.39±3.86***	6.20±1.35	8.79±2.33	73.66±5.11*
药物3组	12	32.56±4.57***	6.21±1.22	8.76±2.52	73.58±5.05*

[0057] 注：与模型组比较* P < 0.05, *** P < 0.001

[0058] (4) 血清中 MTL、GSA、VIP 的水平

[0059] 空白组 MTL 含量显著高于模型组 (p < 0.001), 而同时 XYHC 组 MTL 含量显著升高 (p < 0.001)。空白组和药物 1、2、3 组血管活性肠肽均升高 (p < 0.01, p < 0.01, p < 0.001)。

[0060] 表 4 血清中 MTL、GSA、SS、VIP 的水平 (ng/L, $\bar{x} \pm S$)

[0061]

组别	数量 (只)	血清中 MTL、GSA、VIP 的水平		
		MTL	GAS	VIP
空白组	8	148.510±27.170***	33.054±10.363	0.021±0.001**
模型组	12	27.710±21.089	41.291±17.116	0.020 ± 0.0003
药物1组	12	92.280±14.910***	45.514±10.153	0.021 ± 0.0005***
药物2组	12	93.550±13.650***	44.367±10.389	0.021 ± 0.0005***
药物3组	12	92.530±14.230***	45.509±10.218	0.021 ± 0.0005***

[0062] 注：与模型组比较** P < 0.01, *** P < 0.001

[0063] (5) 血清中 IL-2、6、8 的水平

[0064] 结果显示, IL-6 模型组与空白组比较含量明显升高 (p < 0.05), IL-2、IL-8 有升高的趋势, 药物 1、2、3 组对上述变化有一定的调节作用。

[0065] 表 5 血清中 IL-2、6、8 的水平 ($\bar{x} \pm S$)

[0066]

组别	数量 (只)	血清中 IL-2、6、8的水平		
		IL-2	IL-6	IL-8
空白组	8	10.561±3.172	20.785±5.161*	0.396±0.109
模型组	12	12.745±3.172	29.589±7.990	0.465±0.147
药物1组	12	9.453±1.020*	24.967±3.498	0.411±0.217
药物2组	12	9.533±1.050*	24.817±4.277	0.405±0.189
药物3组	12	9.483±1.070*	24.577±3.781	0.408±0.226

[0067] 注：与模型组比较* P < 0.05

[0068] 通过上述药效学实验,给大鼠注射 10% CCL₄ 豆油溶液和慢性束缚的方法制造肝郁脾虚证模型,血中 ALT、AST、TP、ALB、MTL 水平降低,白介素 -2、6 水平升高;经过该发明中药复方制剂给药后,动物上述症状和各项指标均有改善,为本制剂的有效性提供了可靠的依据。