

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016年11月24日 (24.11.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/184290 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 36/9068 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/079844
- (22) 国际申请日: 2016年4月21日 (21.04.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
2015102504445 2015年5月15日 (15.05.2015) CN
- (72) 发明人; 及
- (71) 申请人: 富力 (FU, Li) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。
- (72) 发明人: 王凯乾 (WANG, Kaiqian); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。 惠敏 (HUI, Min); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。 李凡 (LI, Fan); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。 樊宏宇 (FAN, Hongyu); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。 王硕 (WANG, Shuo); 中国辽宁省大连市经济技术开发区铁山中路5号, Liaoning 116600 (CN)。
- (74) 代理人: 北京元本知识产权代理事务所 (BEIJING YUANBEN INTELLECTUAL PROPERTY LAW OFFICE); 中国北京市海淀区花园路12号时代玉成403, Beijing 100088 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: USE OF GINSENG EXTRACT, GINSENOSE AND GINSENOSE DERIVATIVE IN THE PREPARATION OF MEDICINE OR HEALTH CARE PRODUCT FOR TREATING CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DISORDERS

(54) 发明名称: 人参提取物、人参皂苷、人参皂苷衍生物在制备治疗巨细胞病毒感染病症的药物或保健品中的应用

(57) Abstract: Disclosed is the use of a ginseng extract, a ginsenoside and a ginsenoside derivative in the preparation of a medicine or health care product for the treatment of human cytomegalovirus infection-related diseases. The related diseases comprise a patient suffering from cardiovascular and cerebrovascular diseases, organ transfers, being perinatal, tumors, burns, AIDS and other diseases being infected by the human cytomegalovirus during treatment. Experiments demonstrate that the ginseng extract, the ginsenoside and the ginsenoside derivative are significant and quickly effective in the treatment of diseases of human cytomegalovirus infections, are less toxic and have less side effects, so that same are a safe, efficient, stable medicine or health care product with a simple preparation process for treating human cytomegalovirus virus infections, and are suitable for industrial production and easily propagated. They provide a new source of medicine for treating human cytomegalovirus infections.

(57) 摘要: 一种人参提取物、人参皂苷、人参皂苷衍生物在制备用于治疗人类巨细胞病毒感染相关疾病药物中的应用。所述相关疾病包括患者在罹患心脑血管疾病、器官移植、围产期、肿瘤、烧伤、艾滋病等疾病的治疗过程中被人类巨细胞病毒感染。试验证明, 人参提取物、人参皂苷、人参皂苷衍生物治疗人类巨细胞病毒感染的疾病中疗效显著, 见效快、毒副作用小, 是一种安全、高效、稳定、制备工艺简单的治疗人类巨细胞病毒感染药物或保健品, 适于工业化生产, 易于推广。为治疗人类巨细胞病毒感染提供了一种新的药物来源。



WO 2016/184290 A1

人参提取物、人参皂苷、人参皂苷衍生物在制备治疗巨细胞病毒感染病症的药物或保健品中的应用

技术领域

本发明属于医药领域，涉及一种治疗人类巨细胞病毒感染的药物或保健食品，特别涉及一种中药人参提取物及其衍生物在治疗巨细胞病毒感染药物或保健食品中的应用。

背景技术

人类巨细胞病毒(human Cytomegalovirus ,HCMV)亦称细胞包涵体病毒，由于感染的细胞肿大，并具有巨大的核内包涵体，故名。HCMV 属于 β 疱疹病毒亚科，直径约 200nm，是最大的动物病毒之一，具有一个 64nm 的、含有病毒 DNA 的内核，外包以 110nm 的 20 面体。完整的颗粒由一囊膜包裹，此囊至少由 25~30 个病毒颗粒所编码的蛋白质或糖蛋白组成。HCMV 的基因组长约 235~240kb，分子量 $150\sim 160\times 10^3$ kDa，线性双链 DNA，属于 DNA 病毒。HCMV 由长(long, L)和短(short, s)两种成分或节段组成。由于两种成分在相互连接处的方向不同或倒置，使 DNA 分子的结构有 4 种同质异构体。分布广泛，其他动物皆可遭受感染，引起以生殖泌尿系统，中枢神经系统和肝脏疾患为主的各系统感染，从轻微无症状感染直到严重缺陷或死亡。

HCMV 基因结构上含有编码 3 种感染细胞特异性的多肽区段：即刻早期蛋白区、早期蛋白区、晚期蛋白，3 种蛋白具有免疫原性和时相性。HCMV 转录一翻译受自身与宿主细胞的调控，即刻早期基因和早期基因的表达受启动子的调控，其检出多见于急性感染，晚期基因转录和翻译受 IE、E 基因和蛋白调控，其检出标志着病毒处于潜伏期，病毒装配成熟，是 HCMV 感染的后期结果。HCMV 基因组上有 3 个诱导细胞转化的形态转化区，即 mtrI、mtr II、mtrIII。mtrI 位于 AD169 株基因组 U 左侧末端的 HindIII 的 E 片段上，长 588bp，可转化 NIH3T3、原代鼠胚细胞。mtr II 位于 HCMV Towne 株 DNA 的 XbaI/BamHI EM 片段上，长 980bp，可转化 NIH3T3、rat-2 细胞，HCMV 的 AD169、TdCMV Tanaka 株上有其相对应的区域，并含有 2 个分离的启动子 P1、P2，所有转化细胞及其形成的肿瘤细胞中均存在 mtr II。mtrIII 位于 XbaI/BamHI 片段上，可编码分子量为 72kD 的主要即刻早期蛋白，该蛋白与病毒的反激活及自身调控有关，mtrIII不存在在转化细胞中。

从细胞水平来看，感染分为 3 种：①产毒性感染；②潜伏感染；③细胞转化或潜伏致癌。体外试验 HCMV 接种到人纤维母细胞后，可形成含病毒抗原的细胞株，并有转化细胞的特点。将 HCMV-DNA 的特定片段提取出来转染细胞，部分细胞可通过 DNA 整合到细胞染色体 DNA，而发生转化，接种到无胸腺的裸鼠上产生肿瘤。刘朝奇等应用 HCMV IE 转染建立的 HPV 永生化的宫颈上皮细胞系，结果发现 HCMV 整合到细胞染色体中，协同 HPV16 促进宫颈上皮细胞恶性转化，在裸鼠中形成肿瘤，说明了 HCMV

与宫颈癌的关系密切。鲁德银等利用紫外线灭活的 HCMV 接种到小鼠宫颈部, 3 次/周, 共 8 周。结果 HCMV 组宫颈癌前病变率为 27.8%(23/83), 癌发生率为 20.5%(17/83)。

CMV 具有典型的疱疹病毒形态, 其 DNA 结构也与 HSV 相似, 但比 HSV 大 5%。本病毒对宿主或培养细胞有高度的种特异性, 人巨细胞病毒(HCMV)只能感染人, 及在人纤维细胞中增殖。病毒在细胞培养中增殖缓慢, 复制周期长, 初次分离培养需 30~40 天才出现细胞病变, 其特点是细胞肿大变圆, 核变大, 核内出现周围绕有一轮“晕”的大型嗜酸性包涵体。机体的细胞免疫功能对 CMV 感染的发生和发展起重要作用, 细胞免疫缺陷者, 可导致严重的和长期的 CMV 感染, 并使机体的细胞免疫进一步受到抑制, 如杀伤性 T 细胞活力下降, NK 细胞功能减低等。机体原发感染 CMV 后能产生特异性抗体和杀伤性 T 淋巴细胞, 激活 NK 细胞。抗体有限 CMV 复制能力, 对相同毒株再感染有一定抵抗力, 但不能抵抗内源性潜伏病毒的活化, 及 CMV 其他不同毒株的外源性感染。而通过特异性杀伤性 T 淋巴细胞和抗体依赖细胞毒性细胞能发挥最大的抗病毒作用。

HCMV 在人群中感染极为普遍, 能引起多种疾病的发生。成人感染则多发于免疫缺陷或免疫抑制状态下。尤其多处于器官移植、骨髓移植而接受免疫抑制剂治疗及恶性肿瘤患者接受放疗和化疗后。极易受 HCMV 感染。艾滋病患者 HCMV 感染发病者也很高。由于 HCMV 感染的普遍性及其可能造成严重后果, 因而在全世界范围内受到高度重视, 对 HCMV 感染的流行病学、诊断技术、治疗与预防以及有关病毒学基础研究均有非常重要的意义。肿瘤患者在接受化疗或放疗后。免疫功能大大低于正常人, 潜伏的人巨细胞病毒(HCMV)易重新激活而导致严重感染, 是影响肿瘤患者生存率和生活质量的重要感染因素。

巨细胞病毒感染症是由巨细胞病毒 (CMV) 引起的先天性或后天性感染, 由 CMV 引起的先天性或后天性感染, CMV 是双链 DNA 病毒, 属于疱疹病毒群, 其形态与其他疱疹病毒相似, 对宿主或组织培养细胞有明显的种属特异性, 人类 CMV 仅能在人胚纤维母细胞中分离、培养。

HCMV 在人群中感染非常广泛, 我国成人感染率达 95%以上, 成人感染多发于免疫缺陷或免疫抑制状态下。尤其多处于器官移植、骨髓移植而接受免疫抑制剂治疗及恶性肿瘤患者接受放疗和化疗后。极易受 HCMV 感染。多数感染者无临床症状, 但在一定条件下侵袭多个器官和系统可产生严重疾病。病毒可侵入肺、肝、肾、唾液腺、乳腺其他腺体, 以及多核白细胞和淋巴细胞, 可长期或间隙地自唾液、乳汁、汗液、尿液、精液、子宫分泌物等处排出病毒。通常口腔, 生殖道, 胎盘, 输血或器官移植等多途径传播。

(一)先天性感染 妊娠母体 HCMV 感染可通过胎盘侵袭胎儿引起先天性感染, 少数造成早产、流产、死产或生后死亡。患儿可发生黄疸, 肝脾肿大, 血小板减少性紫斑及溶血性贫血。存活儿童常遗留永久性智力低下, 神经肌肉运动障碍, 耳聋和脉络视网膜炎等。

(二)围产期感染 产妇泌尿道和宫颈排出 HCMV, 则分娩时婴儿经产道可被感染, 多数和症状轻微或无临床症状的亚临床床感染, 有的有轻微呼吸道障碍或肝功能损伤。

(三)儿童及成人感染 通过吸乳、接吻、性接触、输血等感染、通常为亚临床型, 有的也能导致嗜异

性抗体阴性单核细胞增多症。由于妊娠, 接受免疫抑制治疗, 器官移植, 肿瘤等因素激活潜伏在单核细胞、淋巴细胞中病毒, 引起单核细胞增多症、肝炎、间质性肺炎、视网膜炎、脑炎等。

(四)细胞转化和可能致癌作用 经紫外线灭活的 HCMV 可转化啮齿类动物胚胎纤维母细胞。在某些肿瘤如宫颈癌、结肠癌、前列腺癌、Kaposi 肉瘤中 HCMV DNA 检出率高, HCMV 抗体滴度亦高于正常人, 在上述肿瘤建立的细胞株中还发现病毒颗粒, 提示 HCMV 与其疱疹病毒一样, 具有潜在致癌的可能性。肿瘤患者在接受化疗或放疗后, 免疫功能大大低于正常人, 潜伏的人巨细胞病毒(HCMV)易重新激活而导致严重感染, 是影响肿瘤患者生存率和生活质量的重要感染因素。

由于 HCMV 感染患者大多处于潜伏感染状态; 即使 HCMV 在体内复制活动, 也多为无症状性感染。目前又无有效、安全的抗 HCMV 药物, 故对 HCMV 感染的治疗, 仍限于症状性感染时的对症处理; 更昔洛韦因有骨髓抑制等毒副作用, 因此只能在症状性感染时谨慎使用。丙氧鸟昔(ganciclovirDHPG)有防止 HCMV 扩散作用。如与高滴度抗 HCMV 免疫球蛋白合用, 可降低骨髓移植的 HCMV 肺炎并发症死亡率, 如果耐丙氧鸟昔的 HCMV 感染可选用磷甲酸钠, 虽能持久地减少 HCMV 扩散, 但效果比前者差。国外研制 HCMV 病毒活疫苗, 能诱导产生抗体, 但排除疫苗的致癌潜能, 有待解决。

中药人参是名贵药材, 人参皂苷作为人参的主要有效成分, 被广泛研究和使用的, 其中以人参提取物及其衍生物最为引人瞩目, 其作为人参的主要有效成分, 安全性良好, 已经被制成抗肿瘤口服制剂应用于临床, 作为注射剂被深入研究。

本发明人通过大量的现代科学研究, 采用先进的分离纯化技术从人参药材中提取其治疗人巨细胞病毒感染的有效成分人参提取物及其衍生物, 并对人参提取物及其衍生物及其相应的药物制剂进行了治疗人巨细胞病毒感染的药效学、药理学研究, 结果表明人参提取物及其衍生物单体药理作用清楚, 治疗人巨细胞病毒感染功效强, 毒副作用低, 安全性高, 可以为治疗人巨细胞病毒感染提供一种高效低毒的药物。

发明内容

本发明的首要目的是针对上述治疗人巨细胞病毒感染病症存在的技术问题, 提供人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物在制备治疗人巨细胞病毒感染病症的药物或保健品中的新用途, 人参提取物、人参皂苷、人参皂苷衍生物具有治疗人巨细胞病毒感染的性能和功效。

为实现上述目的, 本发明一方面提供一种人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物在制备用于治疗人巨细胞病毒感染病症的药物或保健品中的应用。

其中, 人巨细胞病毒感染所引起的相关疾病包括患者在治疗心脑血管疾病、肿瘤, 烧伤, 艾滋病, 器官移植或处于围产期等过程中感染人类巨细胞病毒所导致的疾病。

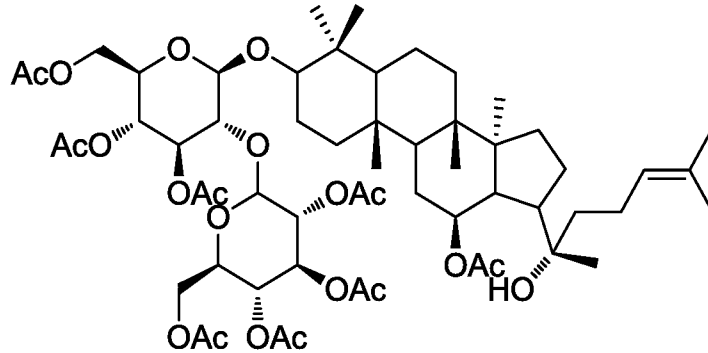
在筛选具有治疗人巨细胞病毒感染作用的天然活性成分的过程中, 发明人发现人参的化学成分中

人参提取物、人参皂苷、人参皂苷衍生物具有强烈的治疗人巨细胞病毒感染的作用。

其中，所述药物由人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物和药学上可接受的载体组成。

特别是，所述的人参提取物选择人参醇提取物、人参水提取物；所述人参皂苷为人参总皂苷、人参二醇类皂苷、20(R)-人参皂苷 rg3；所述人参皂苷衍生物为 20(R)-人参皂苷 rg3 衍生物。

尤其是，所述人参皂苷 rg3 衍生物为 20(R)-人参皂苷 Rg3 八正丁酸酯，其分子式为： $C_{86}H_{144}O_{21}$ ；结构式如式（I）：



(I)

其中，所述人参醇提取物按照如下步骤制备而成：

- 1) 将药材人参与提取溶剂混合均匀后，进行浸泡处理；
- 2) 对浸泡后的人参与提取溶剂混合物进行加热提取，过滤并收集提取液；
- 3) 将收集的提取液浓缩处理，制成浸膏后进行干燥处理，即得。

特别是，步骤 1) 所述浸泡处理时间为 30-60min，优选为 30min。

尤其是，人参药材与提取溶剂的重量份配比为 1:8-12，优选为 1:10。

特别是，所述提取溶剂为体积百分比浓度 $\geq 50\%$ 的乙醇溶液，优选为 50-75%的乙醇溶液。

其中，步骤 2) 中所述加热提取次数为 2-3 次，优选为 3 次。

特别是，每次加热提取过程中，所述人参药材与提取溶剂的重量份配比为 1:8-12，优选为 1:8；每次加热提取的温度为 60-80 $^{\circ}C$ ，优选为 70 $^{\circ}C$ ；加热提取时间为 0.5-2h，优选为 1h。

其中，步骤 3) 中所述浓缩处理过程中浓缩温度 65-85 $^{\circ}C$ ，优选为 80 $^{\circ}C$ ；浓缩后的浸膏的相对密度为 1.05-1.15，优选为 1.1；所述干燥处理过程中温度为 70-90 $^{\circ}C$ ，优选为 85 $^{\circ}C$ 。

特别是，所述人参醇提取物中人参总皂苷含量为 2-5%（检测方法按照国家标准：GB/T19506-2009 附录 B 的方法进行检测）。

其中，所述人参水提取物按照如下步骤制备而成：

- 1) 将药材人参与水混合均匀后，进行浸泡处理；
- 2) 对浸泡后的人参与提取溶剂混合物进行煎煮提取，过滤并收集提取液；
- 3) 将收集的提取液浓缩处理，制成浸膏后进行干燥处理，即得。

特别是，步骤1)所述浸泡处理时间为30-60min，优选为30min。

尤其是，人参药材与水的重量份配比为1:8-12，优选为1:10。

其中，步骤2)中所述煎煮提取次数为2-3次，优选为3次。

特别是，每次煎煮提取过程中，所述人参药材与水的重量份配比为1:8-12，优选为1:8；每次煎煮提取的温度为90-100℃，优选为90-95℃；加热提取时间为0.5-2h，优选为1h。

其中，步骤3)中所述浓缩处理过程中浓缩温度70-95℃，优选为80℃；浓缩后的浸膏的相对密度为1.05-1.15，优选为1.1；所述干燥处理过程中温度为70-95℃，优选为85℃。

特别是，所述人参水提取物中人参总皂苷含量为2-5%（检测方法按照国家标准：GB/T19506-2009附录B的方法进行）。

其中，所述人参总皂苷按照如下步骤制备而成：

1) 将药材人参与提取溶剂混合均匀后，进行浸泡处理；

2) 对浸泡后的人参与提取溶剂混合物进行加热提取，过滤并收集提取液；

3) 将收集的人参提取液采用大孔树脂柱进行分离处理，收集、合并洗脱液，得到人参树脂柱洗脱液；

4) 对人参树脂柱洗脱液进行浓缩、干燥处理，即得。

特别是，步骤1)所述浸泡处理时间为30-60min，优选为30min。

尤其是，人参药材与提取溶剂的重量份配比为1:8-12，优选为1:10。

特别是，所述提取溶剂为体积百分比浓度 $\geq 50\%$ 的乙醇溶液，优选为50-75%的乙醇溶液。

其中，步骤2)中所述加热提取次数为2-3次，优选为3次。

特别是，每次加热提取过程中，所述人参药材与提取溶剂的重量份配比为1:8-12，优选为1:8；每次加热提取的温度为60-80℃，优选为70℃；加热提取时间为0.5-2h，优选为1h。

特别是，还包括将步骤2)收集是人参提取液进行浓缩处理，制成人参浓缩液后再进行所述的大孔树脂柱分离处理。

尤其是，浓缩处理后获得的人参浓缩液每毫升含有生药人参1-3.5g，即相当于1-3.5g生药/ml，优选为2.5g生药/ml。

其中，步骤3)中所述大孔树脂柱层析处理包括以下顺序进行的步骤：3A) 将人参提取液注入大孔树脂柱，接着采用水为洗脱剂进行洗脱；3B) 采用体积百分比浓度为30%-50%的乙醇溶液为洗脱剂进行洗脱并收集乙醇洗脱液，获得人参树脂洗脱液。

特别是，大孔树脂柱层析过程中，人参提取液中人参的重量与大孔树脂体积之比为1: 0.8-2.5，优选为1: 1。

尤其是，大孔树脂柱分离处理过程中，大孔树脂柱的柱直径与树脂的柱高之比为1: 5-10，优选为1:

5-7, 进一步优选为1: 5.5-5.9。

其中, 步骤3) 中所述的大孔吸附树脂选择X-5、AB-8、NK-2、NKA-2、NK-9、D3520、D101、WLD中的一种, 优选为D101。

特别是, 步骤3A) 中水的用量与大孔树脂柱的柱体积之比为2-4: 1, 优选为4: 1; 步骤3B) 中体积百分比浓度为30%-50%的乙醇溶液的用量与大孔树脂柱的柱体积之比为2-8: 1, 优选为4-8: 1, 进一步优选为8: 1。

尤其是, 步骤3B) 中洗脱剂乙醇溶液的体积百分比浓度为50%。

其中, 步骤4) 中浓缩处理过程中浓缩温度 65-90℃, 优选为 80℃; 所述干燥处理过程中温度为75-95℃, 优选为 85℃。

特别是, 所述人参总皂苷含量为 20-50% (检测方法按照国家标准: GB/T19506-2009 附录 B 的方法进行)。

其中, 所述人参二醇类皂苷按照如下步骤制备而成:

- 1) 将药材人参与提取溶剂混合均匀后, 进行浸泡处理;
- 2) 对浸泡后的人参与提取溶剂混合物进行加热提取, 过滤并收集提取液;
- 3) 将收集的人参提取液采用大孔树脂柱进行第一次大孔树脂层析分离处理, 收集、合并洗脱液, 得到人参树脂柱第一洗脱液;
- 4) 将人参树脂柱第一洗脱液采用大孔树脂柱进行第二次大孔树脂层析分离处理, 收集、合并洗脱液, 得到人参树脂柱第二洗脱液;
- 5) 对人参树脂第二洗脱液进行浓缩、干燥处理, 即得。

特别是, 步骤1) 所述浸泡处理时间为 30-60min, 优选为 30min。

尤其是, 人参药材与提取溶剂的重量份配比为 1:8-12, 优选为 1:10。

特别是, 所述提取溶剂为体积百分比浓度 \geq 50%的乙醇溶液, 优选为 50-75%的乙醇溶液。

其中, 步骤2) 中所述加热提取次数为 2-3 次, 优选为 3 次。

特别是, 每次加热提取过程中, 所述人参药材与提取溶剂的重量份配比为 1:8-12, 优选为 1:8; 每次加热提取的温度为 60-80℃, 优选为 70℃; 加热提取时间为 0.5-2h, 优选为 1h。

特别是, 还包括步骤2A), 即将步骤2) 收集的人参提取液进行浓缩处理, 制成人参浓缩液后再进行所述的第一次大孔树脂柱层析分离处理。

尤其是, 浓缩处理后获得的人参浓缩液每毫升含有生药人参1-3.5g, 即相当于1-3.5g生药/ml, 优选为 2.5g生药/ml。

其中, 步骤3) 中所述第一次大孔树脂柱层析处理包括以下顺序进行的步骤: 3A) 将人参提取液注入大孔树脂柱, 接着采用水为洗脱剂进行洗脱; 3B) 采用体积百分比浓度为30%-50%的乙醇溶液为洗脱剂进

行洗脱并收集乙醇洗脱液，获得人参-大孔树脂第一洗脱液。

特别是，大孔树脂柱层析过程中，人参提取液中人参的重量与大孔树脂体积之比为1: 0.8-2.5，优选为1: 1。

尤其是，大孔树脂柱分离处理过程中，大孔树脂柱的柱直径与树脂的柱高之比为1: 5-10，优选为1: 5-7，进一步优选为1: 5.5-5.9。

其中，步骤3) 中所述的大孔吸附树脂选择X-5、AB-8、NK-2、NKA-2、NK-9、D3520、D101、WLD中的一种，优选为D101。

特别是，步骤3A) 中水的用量与大孔树脂柱的柱体积之比为2-4: 1，优选为4: 1; 3B) 中体积百分比浓度为30-50%的乙醇溶液的用量与大孔树脂柱的柱体积之比为2-8: 1，优选为4-8: 1，进一步优选为8: 1。

尤其是，步骤3B) 中洗脱剂乙醇溶液的体积百分比浓度为50%。

特别是，还包括将步骤3) 收集的人参树脂第一洗脱液进行浓缩处理，制成人参树脂第一浓缩液后再进行所述的第二次大孔树脂柱层析分离处理。

尤其是，浓缩处理后获得的人参浓缩液每毫升含有生药人参3.5-6g，即相当于3.5-6g生药/ml，优选为5.0g生药/ml。

特别是，步骤4) 中所述第二次大孔树脂柱层析处理包括以下顺序进行的步骤：4A) 将人参树脂柱第一洗脱液注入大孔树脂柱，接着采用体积百分比浓度为50~60%的乙醇溶液为洗脱剂进行洗脱；4B) 采用体积百分比浓度为70~80%的乙醇溶液为洗脱剂进行洗脱并收集乙醇洗脱液，获得人参树脂第二洗脱液。

特别是，步骤4) 第二次大孔树脂柱层析过程中，人参树脂柱第一洗脱液中人参的重量与大孔树脂体积之比为1: 0.8-2.5，优选为1: 1。

尤其是，大孔树脂柱分离处理过程中，大孔树脂柱的柱直径与树脂的柱高之比为1: 5-10，优选为1: 5-7，进一步优选为1: 5.5-5.9。

其中，步骤4) 中所述的大孔吸附树脂选择HPD-200、D203、XAD-4、HPD-100 中的一种，优选为HPD-100。

特别是，步骤4A) 中体积百分比浓度为50~60%的乙醇溶液的用量与大孔树脂柱的柱体积之比为2-4: 1，优选为4: 1; 步骤4B) 中质量百分比浓度为70~80%的乙醇溶液的用量与大孔树脂柱的柱体积之比为2-8: 1，优选为4-8: 1，进一步优选为8: 1。

其中，步骤5) 中所述浓缩处理过程中浓缩温度 65-95℃，优选为 80℃; 所述干燥处理过程中温度为 70-95℃，优选为 85℃。

特别是，所述人参二醇类皂苷含量为 30-70%检测方法按照国家标准：GB/T19506-2009 附录 B 的方法进行)。

其中，所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 含量为 1%~98%; 优选为 30~80%，进一步优选为 60%。

特别是, 所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 含量 $\geq 1\%$, 优选为 $\geq 30\%$, 进一步优选为 $\geq 60\%$, 更进一步优选为 $\geq 80\%$, 再更进一步优选为 $\geq 98\%$ 。

其中, 所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 衍生物含量为 1%~98%; 优选为 30~80%, 进一步优选为 60%。

特别是, 所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 衍生物含量 $\geq 1\%$, 优选为 $\geq 30\%$, 进一步优选为 $\geq 60\%$, 更进一步优选为 $\geq 80\%$, 再更进一步优选为 $\geq 98\%$ 。

其中, 所述人参醇提取物中人参总皂苷含量为 2-5%; 所述人参水提取物中人参总皂苷含量为 2-5%; 所述人参总皂苷中人参总皂苷含量为 20-50%; 所述人参二醇类皂苷中人参二醇皂苷含量为 30-70%。

特别是, 药学上可接受的载体通常被保健专家认可用于这一目的且作为药剂的非活性成分。有关药学上可接受的载体的汇编可以在《药物赋形剂手册》(Handbook of Pharmaceutical excipients, 第 2 版, 由 A. Wade 和 P. J. Weller 编辑; American Pharmaceutical Association 出版, Washington and The Pharmaceutical Press, London, 1994) 等工具书中找到。

尤其是, 所述的载体包括赋形剂, 如淀粉、水等; 润滑剂, 如硬脂酸镁等; 崩解剂, 如微晶纤维素等; 填充剂, 如乳糖等; 粘结剂, 如预胶化淀粉、糊精等; 甜味剂; 抗氧化剂; 防腐剂、矫味剂、香料等;

其中, 所述药物以片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂、注射剂、喷雾剂、气雾剂、凝胶型、霜剂、酊剂、巴布剂、橡胶贴膏剂或贴膏剂形式存在。

本发明另一方面提供一种含有人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物的治疗人巨细胞病毒感染疾病的药物或保健品。

其中, 所述的人参提取物选择人参醇提取物、人参水提取物; 所述人参皂苷为人参总皂苷、人参二醇类皂苷、20(R)-人参皂苷 rg3; 所述人参皂苷衍生物为 20(R)-人参皂苷 rg3 衍生物。

特别是, 所述人参皂苷 rg3 衍生物为 20(R)-人参皂苷 Rg3 八正丁酸酯。

其中, 所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 含量为 1%~98%; 优选为 30~80%, 进一步优选为 60%。

特别是, 所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 含量 $\geq 1\%$, 优选为 $\geq 30\%$, 进一步优选为 $\geq 60\%$, 更进一步优选为 $\geq 80\%$, 再更进一步优选为 $\geq 98\%$ 。

其中, 所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 衍生物含量为 1%~98%; 优选为 30~80%, 进一步优选为 60%。

特别是, 所述的 20(R)-人参皂苷 Rg3 衍生物含量 $\geq 1\%$, 优选为 $\geq 30\%$, 进一步优选为 $\geq 60\%$, 更进一步优选为 $\geq 80\%$, 再更进一步优选为 $\geq 98\%$ 。

其中, 所述人参醇提取物中人参总皂苷含量为 2-5%; 所述人参水提取物中人参总皂苷含量为 2-5%; 所述人参总皂苷中人参总皂苷含量为 20-50%; 所述人参二醇类皂苷中人参二醇皂苷含量为 30-70%。

特别是, 所述人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物的重量与所述药物或保健品的总重量之比为 0.01-10: 100, 优选为 0.1~10: 100, 进一步优选为 1~10: 100。

特别是，所述药物或保健品中还包括山豆根提取物、苍耳子提取物、半枝莲提取物、苦参提取物、蒲公英提取物、金银花提取物、生姜提取物、葡萄子提取物、石榴子提取物、维生素 C 及其衍生物或维生素 E 及其衍生物中的一种或多种。

所述药物可以采用本领域公知的方法制成各种剂型，如片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂、糖浆剂、溶液剂、注射剂、喷雾剂、气雾剂、凝胶型、霜剂、酊剂、巴布剂、橡胶贴膏剂或贴膏剂等。

本发明还提供了一种治疗人巨细胞病毒感染病症的方法，包括向受试者给予治疗有效量的人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物，其治疗有效量为 0.6~12mg/kg·d，优选为 1~6mg/kg·d，进一步优选为 1.5~3mg/kg·d。

除非另外说明，本文所用的术语“治疗有效量”为需要产生有效作用的药物的用量；“治疗有效量”是可以调整和变化的，最终由医务人员确定，其所考虑的因素包括给药途径和制剂的性质、接受者的体重、年龄等一般情况以及所治疗疾病的性质和严重程度。

与现有技术相比，本发明具有如下的明显优点：

1、本发明对人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物发掘了新的药用价值，将其用于治疗人巨细胞病毒感染的相关疾病，所述相关疾病包括心脑血管疾病、器官移植，围产期，肿瘤，烧伤，艾滋病等疾病治疗过程中患者的人类巨细胞病毒感染，尤其是处于器官移植、骨髓移植而接受免疫抑制剂治疗及恶性肿瘤患者接受放疗和化疗后，处于免疫缺陷或免疫抑制状态下的人巨细胞病毒感染。并可制备成用于治疗人巨细胞病毒感染的药物或保健食品，从而为人参药材的应用开拓了一个新的领域。

2、本发明的系列试验研究证明人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物具有显著的预防、治疗人巨细胞病毒感染的功效。

3、本发明的人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物药理作用强，用于治疗人巨细胞病毒感染的功效显著，见效快、毒副作用小、安全性好，能够长期服用，具有良好的药用前景。

4、本发明的产品原料来源丰富、价廉、临床使用安全，制备工艺简单，可制成各种剂型，且服量小，使用方便，因此易于推广。

5、本发明既可采用人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物活性成分制备治疗人巨细胞病毒感染的药物，又可采用人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物与其它活性成分（例如与山豆根提取物、苍耳子提取物、半枝莲提取物、苦参提取物、蒲公英提取物、金银花提取物、生姜提取物、葡萄子提取物、石榴子提取物、维生素 C 及其衍生物或维生素 E 及其衍生物中的一种或多种）共同组方，制备治疗人巨细胞病毒感染的复方药物。

具体实施方式

下面通过具体实施方式来进一步描述本发明及其有益效果，这些实施例仅是范例性的，并不对本发明的范围构成任何限制。本领域技术人员应该理解的是，在不偏离本发明的配方思路、用途范围下可以对本发明技术方案的细节和形式进行修改或替换，但这些修改和替换均落入本发明的保护范围内。

实施例 1 人参醇提取物的制备方法

1、第一次提取处理

向中药多功能提取罐内中加入粉碎后的人参（300g）、体积百分比浓度为 70%的乙醇溶液（3000g），混合均匀，浸泡 30min 后，开启多功能提取罐电源，加热，对人参药材进行第一次加热提取处理，在温度保持 70℃下恒温提取 1 小时后过滤，得到第一次提取液和第一药渣；其中，人参与提取溶剂（乙醇溶液）的重量配比为 1:10。

本发明中人参参与提取溶剂的重量配比除了为 1:10 之外，其他配比如 1: 8-12 均适用于本发明；浸泡时间除了 30min 之外，其他浸泡时间 $\geq 30\text{min}$ 均适用于本发明，优先为 30-60min；提取溶剂除了体积百分比浓度为 70%的乙醇溶液之外，其他体积百分比浓度 $\geq 50\%$ 的乙醇溶液均适用于本发明，优选浓度为 50-75%的乙醇溶液、无水乙醇；提取温度 60-80℃、加热提取时间 0.5-2h 均适用于本发明。

2、第二次提取处理

向第一药渣中加入体积百分比浓度为 70%的乙醇溶液，加热，对人参药材进行第二次加热提取处理，在温度保持 70℃下恒温提取 1 小时后过滤，得到第二次提取液和第二滤渣；其中，人参与提取溶剂的重量配比为 1:10。

3、第三次提取处理

向第二药渣中加入体积百分比浓度为 70%的乙醇溶液，加热，对人参药材进行第三次加热提取处理，在温度保持 70℃下恒温提取 1 小时后过滤，得到第三次提取液；其中，人参与提取溶剂的重量配比为 1:10。

本发明实施例中人参醇提取物进行第二、第三次提取过程中使用的提取溶剂除了体积百分比浓度为 70%的乙醇溶液之外，其他体积百分比浓度 $\geq 50\%$ 的乙醇溶液均适用于本发明，优选浓度为 50-75%的乙醇溶液、无水乙醇；提取温度 60-80℃均适用于本发明；加热提取时间 0.5-2h 均适用于本发明。

本发明实施例中人参醇提取物制备过程中加热提取次数为 3 次，提取次数为 2-3 次均适用于本发明。

4、浓缩、干燥处理

将 3 次过滤得到的第一、二、三次提取液合并后置于旋转蒸发器中在温度 80℃下进行蒸发浓缩处理，得到相对密度为 1.1 的浸膏，然后置于烘箱中于 85℃下干燥至恒重，即得人参醇提取物。

人参醇提取物为浅棕黄色粉末，有特殊气味，溶于乙醇。采用国家标准（GB/T19506-2009 附录 B 方法，地理标志产品吉林长白山人参）方法测量人参醇提取物中人参总皂苷的含量，含有人参总皂苷 3%。

本发明的人参醇提取物浓缩处理过程中，浓缩温度 65-85℃、浓缩后的浸膏的相对密度为 1.05-1.15 均适用于本发明；干燥过程中温度 70-90℃均适用于本发明。采用本发明方法制备的人参醇提取物中

参总皂苷含量为 2-5%。

实施例 2 人参水提取物的制备方法

1、浸泡处理

将粉碎后的人参(300g)、提取溶剂自来水(3000g)置于中药多功能提取罐内,混合均匀,并进行浸泡处理,其中浸泡时间为 30min;人参与提取溶剂水的重量配比为 1:10。

本发明人参水提取物的制备过程中,浸泡时间 $\geq 30\text{min}$ 均适用于本发明,优先为 30-60min;人参与提取溶剂水的重量配比除了为 1:10 之外,其他配比如 1: 8-12 均适用于本发明。

2、第一次提取处理

浸泡 30min 后,开启多功能提取罐电源,加热,对人参药材进行第一次煎煮提取处理,在温度保持 95°C 下恒温提取 1 小时后过滤,得到第一次提取液和第一药渣;

3、第二次提取处理

向第一药渣中加入自来水,加热,对人参药材进行第二次煎煮提取处理,在温度保持 90°C 下恒温提取 1 小时后过滤,得到第二次提取液和第二滤渣;其中,人参与提取溶剂的重量配比为 1:10。

4、第三次提取处理

向第二药渣中加入自来水,加热,对人参药材进行第三次煎煮提取处理,在温度保持 90°C 下恒温提取 1 小时后过滤,得到第三次提取液;其中,人参与提取溶剂的重量配比为 1:10。

本发明实施例中人参水提取物进行第一、二、三次提取过程中人参药材与提取溶剂水的重量配比除了为 1:10 之外,其他配比如 1: 8-12 均适用于本发明;提取温度 90-100°C 均适用于本发明,优选为 90-95°C;加热提取时间 0.5-2h 均适用于本发明,优选为 1h。

本发明实施例中人参水提取物制备过程中加热提取次数为 3 次,提取次数为 2-3 次均适用于本发明。

5、浓缩、干燥处理

将 3 次过滤得到的第一、二、三次提取液合并后置于旋转蒸发器中在温度 80°C 下进行蒸发浓缩处理,得到相对密度为 1.1 的浸膏,然后置于烘箱中于 85°C 下干燥至恒重,即得人参水提取物。

人参水提取物为浅棕黄色粉末,有特殊气味,水溶性良好。采用 GB/T19506-2009 附录 B 方法测量人参水提取物中人参总皂苷的含量,含有人参总皂苷 2%。

本发明的人参醇提取物的浓缩处理过程中,浓缩温度 70-95°C、浓缩后的浸膏的相对密度为 1.05-1.15 适用于本发明;干燥温度 70-95°C 均适用于本发明。采用本发明方法制备的人参水提取物中人参总皂苷含量为 2-5%。

实施例 3 人参总皂苷的制备方法

1、第一次提取处理

与实施例 1 相同。

2、第二次提取处理

与实施例 1 相同。

3、第三次提取处理

与实施例 1 相同。

4、浓缩处理

将 3 次过滤得到的第一、二、三次提取液合并后置于旋转蒸发器中在温度 80℃ 下进行浓缩处理，得到人参浓缩液（120ml），相当于 2.5g 生药/ml 的人参溶液。

本发明浓缩处理过程中人参浓缩液浓度除了每毫升浓缩液相当于 2.5g 生药之外，其他每毫升浓缩液相当于 1-3.5g 生药（即 1-3.5g 生药/ml）也适用于本发明。

5、大孔树脂柱层析

将人参浓缩液上样于大孔树脂柱上，进行大孔树脂柱分离处理，其中，大孔吸附树脂选择 D101 型大孔吸附树脂，树脂柱内树脂的体积（300ml）与人参重量（干重）之比为 1：1（即如果人参干重 1 公斤，大孔树脂的体积是 1L；如果药材干重 1g，则大孔树脂的体积为 1ml），待浓缩后的上清液完全流入树脂柱后，先用 4 倍柱体积的水洗涤，弃去洗脱液；接着用 8 倍柱体积的体积百分比浓度为 50% 的乙醇溶液洗脱，收集洗脱液，得人参-大孔树脂洗脱液；

本发明人参浓缩液进行大孔树脂柱层析过程中人参提取液中人参的重量与大孔树脂体积之比为 1：0.8-2.5 均适用于本发明；大孔吸附树脂除了 D101 之外，其他 X-5、AB-8、NK-2、NKA-2、NK-9、D3520、D101、WLD 均适用于本发明；水洗脱过程中，水的用量与大孔树脂柱的柱体积之比为 2-4：1 适用于本发明；洗脱剂为乙醇溶液时，乙醇溶液的体积百分比浓度除了 50% 之外，其他 30%-50% 均适用；乙醇溶液的用量与大孔树脂柱的柱体积之比为 2-4：1 适用于本发明。

6、浓缩、干燥处理

将人参-大孔树脂洗脱液置于旋转蒸发器中在温度 80℃ 下进行减压浓缩处理，回收溶剂，浓缩残留物置于干燥箱内于 85℃ 下进行干燥处理，得人参总皂苷 2.6g。

人参总皂苷为浅棕黄色粉末，有特殊气味。采用 GB/T19506-2009 附录 B 方法测量制得的人参总皂苷的含量，含有人参总皂苷 32%。

本发明的人参-大孔树脂洗脱液的浓缩处理过程中，浓缩温度 65-90℃ 均适用于本发明；干燥温度 75-95℃ 均适用于本发明。采用本发明方法制备的人参总皂苷含量为 20-50%。

实施例 4 人参二醇类皂苷的制备方法

1、第一次提取处理

与实施例 3 相同。

2、第二次提取处理

与实施例 3 相同。

3、第三次提取处理

与实施例 3 相同。

4、浓缩处理

与实施例 3 相同。

5、第一次大孔树脂柱层析

与实施例 3 相同，获得人参-大孔树脂第一洗脱液。

6、第二次大孔树脂柱层析

将人参-大孔树脂第一洗脱液置于旋转蒸发器中在温度 80℃下进行浓缩处理，得到人参-大孔树脂第一浓缩液（60ml），相当于 5.0g 生药/ml 的人参溶液；

将人参-大孔树脂第一浓缩液上样于大孔树脂柱上，进行大孔树脂柱分离处理，其中，大孔吸附树脂选择 HPD-100 型大孔吸附树脂，树脂柱内树脂的体积（300ml）与人参重量（干重）之比为 1: 1（即如果人参干重 1 公斤，大孔树脂的体积是 1L；如果药材干重 1g，则大孔树脂的体积为 1ml），待浓缩后的上清液完全流入树脂柱后，先用 4 倍柱体积的体积百分比浓度为 60%的乙醇溶液洗涤，弃去洗脱液；接着用 8 倍柱体积的体积百分比浓度为 80%的乙醇溶液洗脱，收集洗脱液，得人参-大孔树脂第二洗脱液。

本发明浓缩处理过程中人参浓缩液浓度除了每毫升浓缩液相当于 5.0g 生药之外，其他每毫升浓缩液相当于 3.5-6g 生药（即 3.5-6g 生药/ml）也适用于本发明。

本发明人参-大孔树脂第一浓缩液进行大孔树脂柱层析过程中人参-大孔树脂第一浓缩液中人参的重量与大孔树脂体积之比为 1: 0.8-2.5 均适用于本发明；大孔吸附树脂除了 HPD-100 之外，其他 HPD-200、D203、XAD-4 均适用于本发明；60%的乙醇溶液洗脱过程中，60%的乙醇溶液的用量与大孔树脂柱的柱体积之比为 2-4: 1 适用于本发明；80%的乙醇溶液洗脱过程中，80%的乙醇溶液的用量与大孔树脂柱的柱体积之比为 2-4: 1 适用于本发明。

7、浓缩、干燥处理

将人参-大孔树脂第二洗脱液置于旋转蒸发器中在温度 80℃下进行减压浓缩处理，回收溶剂，浓缩残留物置于干燥箱内于 85℃下进行干燥处理，得人参二醇类总皂苷 0.7g。

人参二醇类皂苷为浅黄色粉末，有特殊气味。水溶性良好。采用 2010 年版中国药典一部附录 VI 高效液相色谱法测得制得的人参二醇类皂苷的含量，含有人参二醇类皂苷 59%。

本发明的人参-大孔树脂洗脱液的浓缩处理过程中，浓缩温度 65-95℃均适用于本发明；干燥温度 70-95℃均适用于本发明。采用本发明方法制备的人参二醇类皂苷中人参二醇皂苷含量为 30-70%。

实施例 5 人参醇提取物片剂

1、按照如下配比准备原料

人参醇提取物（人参总皂苷含量 2%）	500 g
淀粉	1000 g
滑石粉	15g
硬脂酸镁	15g

2、将人参醇提取物和淀粉混合均匀后，制成颗粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 6 人参醇提取物片剂

1、按照如下配比准备原料

人参醇提取物（人参总皂苷含量 5%）	100 g
淀粉	1000 g
滑石粉	11g
硬脂酸镁	11g

2、将人参醇提取物和淀粉混合均匀后，制成颗粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 7 人参醇提取物片剂

1、按照如下配比准备原料

人参醇提取物（人参总皂苷含量 3%）	10g
淀粉	1000g
滑石粉	10g
硬脂酸镁	10g

2、将人参醇提取物和淀粉混合均匀后，制成颗粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 8 人参醇提取物胶囊剂

1、按照如下配比准备原料

人参醇提取物（人参总皂苷含量 3%）	30g
山豆根提取物	30 g
维生素 C	600 g
淀粉	1000 g

2、将人参醇提取物、山豆根提取物、维生素 C 和淀粉混合均匀后装胶囊，制成 10000 粒。

实施例 9 人参醇提取物颗粒剂

1、按照如下重量配比备料

人参醇提取物（人参总皂苷含量 3%）	30g
生姜提取物	30 g
维生素 C	600 g

蔗糖粉 5000 g

2、将人参醇提取物、生姜提取物、维生素 C 和蔗糖粉混合均匀制成颗粒后装袋，制成 10000 袋。

实施例 10 人参醇提取物口服液

1、按照如下配比准备原料

人参醇提取物（人参总皂苷含量 3%）	4g
半枝莲提取物	3g
苦参提取物	3g
葡萄糖糖浆	5g
去离子水	适量

2、取人参醇提取物用少量乙醇溶解后，加入半枝莲提取物、苦参提取物、葡萄糖糖浆，最后补加去离子水至 100ml，即得。

实施例 11 人参水提取物片剂

1、按照如下配比准备原料

人参水提取物（人参总皂苷含量 2%）	500 g
淀粉	1000 g
滑石粉	15g
硬脂酸镁	15g

2、将人参水提取物和淀粉混合均匀后，制成颗粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 12 人参水提取物片剂

1、按照如下配比准备原料

人参水提取物（人参总皂苷含量 3%）	100 g
淀粉	1000 g
滑石粉	11g
硬脂酸镁	11g

2、将人参水提取物和淀粉混合均匀后，制成颗粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 13 人参水提取物片剂

1、按照如下配比准备原料

人参水提取物（人参总皂苷含量 5%）	10g
淀粉	1000g
滑石粉	10g
硬脂酸镁	10g

2、将人参水提取物和淀粉混合均匀后，制成颗粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 14 人参水提取物胶囊剂

1、按照如下配比准备原料

人参水提取物（人参总皂苷含量 3%）	30g
山豆根提取物	30 g
维生素 C	600 g
淀粉	1000 g

2、将人参水提取物、山豆根提取物、维生素 C 和淀粉混合均匀后装胶囊，制成 10000 粒。

实施例 15 人参水提取物颗粒剂

1、按照如下重量配比准备原料

人参水提取物（人参总皂苷含量 3%）	30g
生姜提取物	30 g
维生素 C	600 g
蔗糖粉	5000 g

2、将人参水提取物、生姜提取物、维生素 C 和蔗糖粉混合均匀制成颗粒后装袋，制成 10000 袋。

实施例 16 人参水提取物口服液

1、按照如下配比准备原料

人参水提取物（人参总皂苷含量 3%）	4g
半枝莲提取物	3g
苦参提取物	3g
葡萄糖糖浆	5g
去离子水	适量

2、取人参水提取物用少量乙醇溶解后、加入半枝莲提取物、苦参提取物、葡萄糖糖浆，最后补加去离子水至 100ml，即得。

实施例 17 人参总皂苷片剂

1、按照如下配比准备原料

人参总皂苷（人参总皂苷含量 32%）	500 g
淀粉	1000 g
滑石粉	15g
硬脂酸镁	15g

2、将人参总皂苷和淀粉混合均匀后，制成颗粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 18 人参总皂苷片剂

1、按照如下配比准备原料

人参总皂苷（人参总皂苷含量 25%）	100 g
淀粉	1000 g
滑石粉	11g
硬脂酸镁	11g

2、将人参总皂苷和淀粉混合均匀后，制成颗粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 19 人参总皂苷片剂

1、按照如下配比准备原料

人参总皂苷（人参总皂苷含量 50%）	10g
淀粉	1000g
滑石粉	10g
硬脂酸镁	10g

2、将人参总皂苷和淀粉混合均匀后，制成颗粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 20 人参总皂苷胶囊剂

1、按照如下配比准备原料

人参总皂苷（人参总皂苷含量 32%）	30g
山豆根提取物	30 g
维生素 C	600 g
淀粉	1000 g

2、将人参总皂苷、山豆根提取物、维生素 C 和淀粉混合均匀后装胶囊，制成 10000 粒。

实施例 21 人参总皂苷颗粒剂

1、按照如下配比准备原料

人参总皂苷（人参总皂苷含量 32%）	30g
生姜提取物	30 g
维生素 C	600 g
蔗糖粉	5000 g

2、将人参总皂苷、生姜提取物、维生素 C 和蔗糖粉混合均匀制成颗粒后装袋，制成 10000 袋。

实施例 22 人参总皂苷口服液

1、按照如下配比准备原料

人参总皂苷（人参总皂苷含量 32%）	4g
--------------------	----

半枝莲提取物	3g
苦参提取物	3g
葡萄糖糖浆	5g
去离子水	适量

2、取人参总皂苷用少量乙醇溶解后、加入半枝莲提取物、苦参提取物、葡萄糖糖浆,最后补加去离子水至 100ml, 即得。

实施例 23 人参二醇类皂苷片剂

1、按照如下配比准备原料

人参二醇类皂苷（人参二醇皂苷含量 59%）	500 g
淀粉	1000 g
滑石粉	15g
硬脂酸镁	15g

2、将人参二醇类皂苷和淀粉混合均匀后,制成颗粒,加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 24 人参二醇类皂苷片剂

1、按照如下配比准备原料

人参二醇类皂苷（人参二醇皂苷含量 35%）	100 g
淀粉	1000 g
滑石粉	11g
硬脂酸镁	11g

2、将人参二醇类皂苷和淀粉混合均匀后,制成颗粒,加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 25 人参二醇类皂苷片剂

1、按照如下配比准备原料

人参二醇类皂苷（人参二醇皂苷含量 70%）	10g
淀粉	1000g
滑石粉	10g
硬脂酸镁	10g

2、将人参二醇类皂苷和淀粉混合均匀后,制成颗粒,加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 26 人参二醇类皂苷胶囊剂

1、按照如下配比准备原料

人参二醇类皂苷（人参二醇皂苷含量 59%）	30g
山豆根提取物	30 g
维生素 C	600 g
淀粉	1000 g

2、将人参二醇类皂苷、山豆根提取物、维生素 C 和淀粉混合均匀后装胶囊，制成 10000 粒。

实施例 27 人参二醇类皂苷颗粒剂

1、按照如下配比准备原料

人参二醇类皂苷（人参二醇皂苷含量 59%）	30g
生姜提取物	30 g
维生素 C	600 g
蔗糖粉	5000 g

2、将人参二醇类皂苷、生姜提取物、维生素 C 和蔗糖粉混合均匀制颗粒装袋，制成 10000 袋。

实施例 28 人参二醇类皂苷口服液

1、按照如下配比准备原料

人参二醇类皂苷（人参二醇皂苷含量 59%）	4g
半枝莲提取物	3g
苦参提取物	3g
葡萄糖糖浆	5g
去离子水	适量

2、取人参二醇类皂苷用少量乙醇溶解后，加入半枝莲提取物、苦参提取物、葡萄糖糖浆，最后补加去离子水至 100ml，即得。

实施例 29 人参皂苷 rg3 片剂

1、按照如下配比准备原料

人参皂苷 rg3（含量 60%）	500 g
淀粉	1000 g
滑石粉	15g
硬脂酸镁	15g

2、将人参皂苷 rg3 和淀粉混合均匀后，制成颗粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 30 人参皂苷 rg3 片剂

1、按照如下配比准备原料

人参皂苷 rg3 (含量 98%)	100 g
淀粉	1000 g
滑石粉	11g
硬脂酸镁	11g

2、将人参皂苷 rg3 和淀粉混合均匀后，制成颗粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 31 人参皂苷 rg3 片剂

1、按照如下配比准备原料

人参皂苷 rg3 (含量 98%)	10g
淀粉	1000g
滑石粉	10g
硬脂酸镁	10g

2、将人参皂苷 rg3 和淀粉混合均匀后，制成颗粒，加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 32 人参皂苷 rg3 胶囊剂

1、按照如下配比准备原料

人参皂苷 rg3 (含量 98%)	30g
山豆根提取物	30 g
维生素 C	600 g
淀粉	1000 g

2、将人参皂苷 rg3、山豆根提取物、维生素 C 和淀粉混合均匀后装胶囊，制成 10000 粒。

实施例 33 人参皂苷 rg3 颗粒剂

1、按照如下配比准备原料

人参皂苷 rg3 (含量 98%)	30g
生姜提取物	30 g
维生素 C	600 g
蔗糖粉	5000 g

2、将人参皂苷 rg3、生姜提取物、维生素 C 和蔗糖粉混合均匀制成颗粒后装袋，制成 10000 袋。

实施例 34 人参皂苷 rg3 口服液

1、按照如下配比准备原料

人参皂苷 rg3 (含量 98%)	4g
半枝莲提取物	3g
苦参提取物	3g

葡萄糖糖浆	5g
去离子水	适量

2、取人参皂苷 rg3 用少量乙醇溶解后、加入半枝莲提取物、苦参提取物、葡萄糖糖浆,最后补加去离子水至 100ml, 即得。

实施例 35 人参皂苷 rg3 衍生物 (20(R)-人参皂苷 Rg3 八正丁酸酯) 片剂

1、按照如下配比准备原料

人参皂苷 rg3 衍生物 (含量 60%)	500 g
淀粉	1000 g
滑石粉	15g
硬脂酸镁	15g

2、将人参皂苷 rg3 衍生物和淀粉混合均匀后,制成颗粒,加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 36 人参皂苷 rg3 衍生物 (20(R)-人参皂苷 Rg3 八正丁酸酯) 片剂

1、按照如下配比准备原料

人参皂苷 rg3 衍生物 (含量 98%)	100 g
淀粉	1000 g
滑石粉	11g
硬脂酸镁	11g

2、将人参皂苷 rg3 衍生物和淀粉混合均匀后,制成颗粒,加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 37 人参皂苷 rg3 衍生物 (20(R)-人参皂苷 Rg3 八正丁酸酯) 片剂

1、按照如下配比准备原料

人参皂苷 rg3 衍生物 (含量 98%)	10g
淀粉	1000g
滑石粉	10g
硬脂酸镁	10g

2、将人参皂苷 rg3 衍生物和淀粉混合均匀后,制成颗粒,加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀后压制成 10000 片。

实施例 38 人参皂苷 rg3 衍生物 (20(R)-人参皂苷 Rg3 八正丁酸酯) 胶囊剂

1、按照如下配比准备原料

人参皂苷 rg3 衍生物 (含量 98%)	30g
-----------------------	-----

山豆根提取物	30 g
维生素 C	600 g
淀粉	1000 g

2、将人参皂苷 rg3 衍生物、山豆根提取物、维生素 C 和淀粉混合均匀后装胶囊，制成 10000 粒。

实施例 39 人参皂苷 rg3 衍生物（20(R)-人参皂苷 Rg3 八正丁酸酯）颗粒剂

1、按照如下配比准备原料

人参皂苷 rg3 衍生物（含量 98%）	30g
生姜提取物	30 g
维生素 C	600 g
蔗糖粉	5000 g

2、将人参皂苷 rg3 衍生物、生姜提取物、维生素 C 和蔗糖粉混合均匀制成颗粒后装袋，制成 10000 袋。

实施例 40 人参皂苷 rg3 衍生物（20(R)-人参皂苷 Rg3 八正丁酸酯）口服液

1、按照如下配比准备原料

人参皂苷 rg3 衍生物（含量 98%）	4g
半枝莲提取物	3g
苦参提取物	3g
葡萄糖糖浆	5g

2、取人参皂苷 rg3 衍生物用少量乙醇溶解后，加入半枝莲提取物、苦参提取物、葡萄糖糖浆，最后补加去离子水至 100ml，即得。

试验例 1 人参提取物、人参皂苷及其衍生物对 HCMV 感染模型小鼠免疫功能的影响

1、实验材料

1.1 动物、病毒及细胞

昆明种小鼠，雌雄各半，体重 18~22g，由浙江中医药大学动物中心提供，许可证号 SCXK(沪)2008-0016。

病毒和细胞：HCMVAD169 标准株、人胚肺成纤维细胞(HEL)，由山东省医学科学院病毒室提供。

巨细胞病毒单克隆抗体(HCMVMcAb) 引自中国预防医学科学院病毒所诊断室，为早期抗原单克隆抗体。ELISA（enzyme-linked immunosorbent assay，酶联免疫吸附测定法）工作滴度为 1×10^{-5} 。

1.2 药品

人参醇提取物：浅棕黄色粉末，含有人参总皂苷 3%，大连富生天然药物开发有限公司生产，批号：20120601；

人参水提取物：浅棕黄色粉末，含有人参总皂苷 2%，大连富生天然药物开发有限公司生产，批号：

20120602;

人参总皂苷：浅棕黄色粉末，含有人参总皂苷32%，大连富生天然药物开发有限公司生产，批号：

20120502;

人参二醇类皂苷：浅黄色粉末，含有人参二醇类皂苷59%，大连富生天然药物开发有限公司生产，批号：20120403;

20(R)-人参皂苷Rg3（含量>98%），大连富生天然药物开发有限公司生产，批号：20120303；以中国药品生物制品检定所提供的人参皂苷Rg3标准品对照并进行HPLC标定，含量为98.2%；

人参皂苷rg3衍生物（20(R)-人参皂苷Rg3八正丁酸酯）；大连富生天然药物开发有限公司研制，经高效液相色谱两种检测器紫外检测器和蒸发光散射检测器面积归一化法测定，其纯度分别为99.6%。

阳性对照药：更昔洛韦(规格：250mg/支，丽珠集团湖北科益药业有限公司，批号 020506)，临床人日用量 45.5mg/kg 体重。

1.3 病毒标准株 HCMVAD169 的引进和增殖毒种于 1999 年 10 月引自中国预防医学科学院病毒所毒种室，将毒种以 1640 培养液溶解，接种于备用单层的 HEL 细胞上，37℃下 16h 后细胞出现病变，细胞胀大，胞浆内折光颗粒增多，部分细胞变圆，个别细胞脱落。随着培养时间的延长，病变范围扩大，至 96h，病变可达到 90%以上。将细胞病变出现达+++~++++的 HEL 培养上清弃掉，以 PBS 轻轻洗 3 次，加双蒸水，-20℃冻融 3 次，用力吹打，4℃10000r/min 离心 20min，收集上清，既得。

2、实验方法

2.1 分组及给药

昆明种小鼠 210 只，雌雄各半，实验条件下预养 1 周，按性别和体质量随机分为 21 组：正常对照组；模型组；阳性药对照组；人参醇提取物高、中、低剂量组；人参水提取物高、中、低剂量组；人参总皂苷高、中、低剂量组；人参二醇类皂苷高、中、低剂量组；人参皂苷 rg3 高、中、低剂量组；人参皂苷 rg3 衍生物高、中、低剂量组。

阳性对照组给予更昔洛韦(45.5mg/kg/d)，人参醇提取物三个组分别给予人参醇提取物 0.012mg/kg/d，0.06mg/kg/d，0.3mg/kg/d；人参水提取物三个组分别给予人参水提取物 0.012mg/kg/d，0.06mg/kg/d，0.3mg/kg/d；人参总皂苷三个组分别给予人参总皂苷 0.012mg/kg/d，0.06mg/kg/d，0.3mg/kg/d；人参二醇皂苷三个组分别给予人参二醇类皂苷 0.012mg/kg/d，0.06mg/kg/d，0.3mg/kg/d；人参皂苷 rg3 三个组分别给予人参皂苷 rg3 0.012mg/kg/d，0.06mg/kg/d，0.3mg/kg/d；人参皂苷 rg3 衍生物三个组分别给予人参皂苷 rg3 衍生物 0.012mg/kg/d，0.06mg/kg/d，0.3mg/kg/d；均采用小鼠尾静脉注射 HCMV10³，0.1ml/只，正常对照组注射 0.9%生理盐水，0.1ml/只，于染毒第 2 天根据确定的剂量开始灌胃给药，用药 21 天。

2.2 体重、胸腺指数、脾指数的测定

实验过程观察动物时，于给药 21 天测定各组动物的体重，然后取胸腺、脾称重并计算其指数（胸腺

指数、脾脏指数是每 10g 体重胸腺、脾脏脏器的重量(mg))。

2.3 血清溶血素抗体的测定

末次给药后 40 min, 摘取眼球取血, 采血清, 用生理盐水稀释 100 倍, 取 1 mL 稀释血清、0.5 mL 5% 鸡红细胞悬液和 0.5 mL 10% 补体(豚鼠血清)混合均匀, 在 37℃ 恒温箱中保温 30min, 置 0℃ 冰箱 30 min 中止反应。离心, 取上清液, 于分光光度计 540nm 处比色, 测光密度值(OD 值)。

2.4 血清中 IL-2 水平的测定

每组随机选择 6 只小鼠采样, 末次给药后 40 min, 摘取眼球取血, 用离心管收集血液。待血液凝固后进行高速离心, 3000 r/min 离心 5min, 取血清。血清中 IL-2 的测定按照 ELISA 试剂盒说明书进行。

3、实验结果

3.1 感染 HCMV 小鼠存活率和体重测定

实验过程中记录死亡动物数, 感染 HCMV 小鼠的存活率和体重检测结果见表 1。

实验全程给药 21d, 期间模型组小鼠在染毒 2~4d, 最早出现竖毛、偏瘫、全身共济失调和体重减轻等感染中毒症状, 5~7d 开始出现死亡, 至 21d 时仅存活 3 只, 说明造模成功。

人参醇提取物、人参水提取物、人参总皂苷、人参二醇类皂苷、20(R)-人参皂苷 Rg3、20(R)-人参皂苷 Rg3 衍生物组小鼠中毒症状轻, 死亡少, 体重增长良好, 说明这些药物对病毒有一定抑制作用, 能不同程度增加小鼠的存活率。将各组存活动物数分别与模型组进行统计学比较, 证实大剂量组差异显著, 中、小剂量组也对感染 HCMV 的小鼠有一定保护作用。更昔洛韦动物存活数、体重增长和症状表现均与大剂量组相近。

表 1 人参提取物及其衍生物对感染 HCMV 小鼠体重的影响比较 (X±S)

组别		动物数 (n)		平均动物体重g	
		感染前	治疗结束	感染前	治疗结束
正常对照组		10	10	20.8±2.10	30.4±7.00
模型组		10	3	21.8±1.72	19.5±3.38
阳性药物对照组		10	8	20.2±1.12	26.9±3.97
人参醇提 取物	低剂量组	10	4	20.1±0.98	19.8±2.99
	中剂量组	10	4	20.8±0.64	20.5±0.82
	高剂量组	10	5	20.6±1.26	21.4±2.15
人参水提 取物	低剂量组	10	4	21.1±0.57	21.7±0.28
	中剂量组	10	4	20.2±0.19	22.4±0.52
	高剂量组	10	5	21.6±2.02	22.8±1.06
人参总皂 苷	低剂量组	10	5	20.3±0.88	23.0±0.51
	中剂量组	10	5	21.4±0.09	23.4±0.80
	高剂量组	10	7	19.8±1.66	23.9±0.71

人参二醇 类皂苷	低剂量组	10	6	20.2±2.31	24.1±0.88
	中剂量组	10	6	19.8±1.84	24.2±0.76
	高剂量组	10	7	21.0±1.08	24.7±0.82
人参皂苷 rg3	低剂量组	10	6	22.6±2.04	25.1±0.11
	中剂量组	10	6	19.6±1.32	25.8±0.54
	高剂量组	10	8	20.5±0.51	26.6±1.83
人参皂苷 rg3衍生物	低剂量组	10	6	20.9±0.43	26.4±0.18
	中剂量组	10	7	20.3±1.47	27.1±0.49
	高剂量组	10	9	20.2±0.95	27.7±1.84

3. 2 对感染 HCMV 小鼠脾和胸腺指数的影响

胸腺和脾脏是重要的免疫器官,其脏器指数可在一定程度上反映机体免疫功能的强弱。胸腺的主要功能是产生 T 淋巴细胞和分泌胸腺素,主要参与细胞免疫;脾脏中有丰富的淋巴细胞和巨噬细胞。其重量与其功能以及其中免疫细胞数量有关,其高低取决于其中淋巴细胞增殖的程度。本实验的脾和胸腺指数结果见表 2。

表 2 人参提取物及其衍生物对感染 HCMV 小鼠脾和胸腺指数的影响比较 (X±S)

组别		治疗结束动物	脾指数	胸腺指数
正常对照组		10	0.065±0.023	0.036±0.011
模型组		3	0.049±0.034	0.019±0.034
阳性药物对照组		8	0.058±0.017	0.023±0.008
人参醇提取 物	低剂量组	4	0.051±0.032	0.021±0.025
	中剂量组	4	0.053±0.009	0.021±0.024
	高剂量组	5	0.053±0.011	0.023±0.009
人参水提取 物	低剂量组	4	0.052±0.005	0.022±0.026
	中剂量组	4	0.052±0.039	0.024±0.043
	高剂量组	5	0.053±0.041	0.024±0.020
人参总皂苷	低剂量组	5	0.052±0.030	0.024±0.014
	中剂量组	5	0.054±0.044	0.025±0.009
	高剂量组	7	0.055±0.012	0.027±0.018
人参二醇类 皂苷	低剂量组	6	0.055±0.026	0.025±0.007
	中剂量组	6	0.055±0.029	0.025±0.016
	高剂量组	7	0.057±0.018	0.027±0.023
人参皂苷rg3	低剂量组	6	0.056±0.045	0.027±0.011
	中剂量组	6	0.057±0.013	0.029±0.021
	高剂量组	8	0.061±0.021	0.031±0.009
人参皂苷rg3	低剂量组	6	0.059±0.036	0.027±0.006

衍生物	中剂量组	7	0.061±0.027	0.029±0.008
	高剂量组	9	0.062±0.032	0.032±0.017

实验表明，人参醇提取物、人参水提取物、人参总皂苷、人参二醇类皂苷、人参皂苷 rg3、人参皂苷 rg3 衍生物对感染 HCMV 小鼠的免疫器官有明显增重作用，各实验组重量也均高于模型组，特别是人参皂苷 rg3、人参皂苷 rg3 衍生物组的脾指数与胸腺指数分别与模型组相比有显著性差异。上述实验结果说明，人参提取物、人参皂苷及其衍生物能对 HCMV 感染模型小鼠的胸腺、脾脏起到细胞保护作用，有类似抗原的免疫作用，能恢复和促进脾淋巴细胞活性，具有正向的免疫调节作用。所以，人参提取物及其衍生物可用于治疗人类巨细胞病毒感染。

3.3 血清中 IL-2 水平的实验结果

IL-2 即白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)，又名 T 细胞生长因子 (T cell growth factor, TCRF)。主要由活化的 CD4+Th1 细胞产生的具有广泛生物活性的细胞因子。可促进 Th0 和 CTL 的增殖，故为调控免疫应答的重要因子。它是由多细胞来源（主要由活化 T 细胞产生），又具有多向性作用的细胞因子（主要促进淋巴细胞生长、增殖、分化）；对机体的免疫应答和抗病毒感染等有重要作用，能刺激已被特异性抗原或致丝裂因数启动的 T 细胞增殖；能活化 T 细胞，促进细胞因子产生；刺激 NK 细胞增殖，增强 NK 杀伤活性及产生细胞因子，诱导 LAK 细胞产生；促进 B 细胞增殖和分泌抗体；激活巨噬细胞。小鼠血清中 IL-2 水平的实验结果见表 3。

表 3 感染 HCMV 小鼠血清中 IL-2 浓度测定结果 (X±S)

组别		治疗结束动物数只数	IL 2 浓度 (pg/ml)
正常对照组		10	34.45±3.99
模型组		3	21.18±6.24
阳性药物对照组		8	24.54±2.66
人参醇提取物	低剂量组	4	23.94±3.21
	中剂量组	4	23.98±2.55
	高剂量组	5	24.07±3.94
人参水提取物	低剂量组	4	24.12±3.22
	中剂量组	4	24.35±4.69
	高剂量组	5	26.02±3.17
人参总皂苷	低剂量组	5	25.62±4.04
	中剂量组	5	25.11±3.05
	高剂量组	7	26.92±6.05
人参二醇类皂苷	低剂量组	6	25.62±2.69
	中剂量组	6	25.93±3.06
	高剂量组	7	27.11±2.62

人参皂苷 rg3	低剂量组	6	27.02±6.39
	中剂量组	6	27.19±5.60
	高剂量组	8	28.64±4.66
人参皂苷 rg3衍生物	低剂量组	6	27.99±5.38
	中剂量组	7	28.62±4.21
	高剂量组	9	29.32±4.09

表 3 的结果表明:模型组的 IL-2 水平最低,与正常对照组比较差异极显著($P < 0.01$),说明造型成功。人参醇提取物、人参水提取物、人参总皂苷、人参二醇类皂苷、人参皂苷 rg3、人参皂苷 rg3 衍生物均高于模型组,说明人参醇提取物、人参水提取物、人参总皂苷、人参二醇类皂苷、人参皂苷 rg3、人参皂苷 rg3 衍生物对感染 HCMV 小鼠的 IL-2 水平有增高的作用;人参水提取物、人参总皂苷、人参二醇类皂苷、人参皂苷 rg3、人参皂苷 rg3 衍生物组的 IL-2 水平与优于阳性药物对照组。说明人参水提取物、人参总皂苷、人参二醇类皂苷、人参皂苷 rg3、人参皂苷 rg3 衍生物组对感染 HCMV 小鼠的治疗作用强于阳性药物。

3.4 血清中溶血素抗体的测定

小鼠血清中溶血素抗体的测定结果见表 4。

表 4 感染 HCMV 小鼠血清中溶血素抗体测定结果 ($\bar{X} \pm S$)

组别	治疗结束动物数只数	溶血素 (OD值)	
正常对照组	10	0.20±0.06	
模型组	3	0.021±0.01	
阳性药物对照组	8	0.11±0.04	
人参醇提取 物	低剂量组	4	0.09±0.02
	中剂量组	4	0.10±0.03
	高剂量组	5	0.11±0.01
人参水提取 物	低剂量组	4	0.10±0.08
	中剂量组	4	0.11±0.04
	高剂量组	5	0.12±0.07
人参总皂苷	低剂量组	5	0.12±0.09
	中剂量组	5	0.13±0.03
	高剂量组	7	0.15±0.01
人参二醇类 皂苷	低剂量组	6	0.13±0.09
	中剂量组	6	0.14±0.06
	高剂量组	7	0.16±0.02
人参皂苷	低剂量组	6	0.15±0.08
	中剂量组	6	0.16±0.05

rg3	高剂量组	8	0.18±0.03
人参皂苷	低剂量组	6	0.17±0.08
	中剂量组	7	0.18±0.07
rg3衍生物	高剂量组	9	0.19±0.11

试验结果表明, 人参醇提取物、人参水提取物、人参总皂苷、人参二醇类皂苷、人参皂苷 rg3、人参皂苷 rg3 衍生物均对感染 HCMV 小鼠的血清溶血素抗体有提高的作用, 其数值与模型组比较有显著性差异。特别是人参水提取物、人参总皂苷、人参二醇类皂苷、人参皂苷 rg3、人参皂苷 rg3 衍生物组的血清溶血素抗体水平与优于阳性药物对照组。说明人参水提取物、人参总皂苷、人参二醇类皂苷、人参皂苷 rg3、人参皂苷 rg3 衍生物组对感染 HCMV 小鼠的治疗作用强于阳性药物。

权利要求书

- 1、人参提取物、人参皂苷、人参皂苷衍生物在制备用于治疗巨细胞病毒感染病症的药物或保健品中的应用。
- 2、根据权利要求1所述的应用，其特征是所述药物由人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物和药学上可接受的载体组成。
- 3、根据权利要求1或2所述的应用，其特征是所述药物以片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂、注射剂、喷雾剂、气雾剂、凝胶型、霜剂、酊剂、巴布剂、橡胶贴膏剂或贴膏剂形式存在。
- 4、根据权利要求1或2所述的应用，其特征是所述的人参提取物选择人参醇提取物、人参水提取物；所述人参皂苷为人参总皂苷、人参二醇类皂苷、20(R)-人参皂苷 rg3；所述人参皂苷衍生物为 20(R)-人参皂苷 rg3 衍生物。
- 5、根据权利要求4所述的应用，其特征是所述 20(R)-人参皂苷 rg3、20(R)-人参皂苷 rg3 衍生物的含量 $\geq 1\%$ 。
- 6、一种治疗人类巨细胞病毒感染的药物或保健品，其特征是含有人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物。
- 7、根据权利要求6所述的药物或保健品，其特征是所述人参提取物、人参皂苷或人参皂苷衍生物的重量与所述药物或保健品的总重量之比为 0.01-10: 100。
- 8、根据权利要求6所述的药物或保健品，其特征是所述人参提取物选择人参醇提取物、人参水提取物；所述人参皂苷为人参总皂苷、人参二醇类皂苷、20(R)-人参皂苷 rg3；所述人参皂苷衍生物为 20(R)-人参皂苷 rg3 衍生物。
- 9、根据权利要求8所述的药物或保健品，其特征是所述 20(R)-人参皂苷 rg3、人参皂苷衍生物的含量 $\geq 1\%$ 。
- 10、根据权利要求6所述的药物或保健品，其特征是还包括山豆根提取物、苍耳子提取物、半枝莲提取物、苦参提取物、蒲公英提取物、金银花提取物、生姜提取物、葡萄子提取物、石榴子提取物、维生素 C 及其衍生物或维生素 E 及其衍生物中的一种或多种。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/079844

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 36/9068 (2006.01) i; A61P 31/12 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 36/-; A61P 31/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT; CNKI; WPI; EPODOC; CNABS; VEN; troche, capsule, panoxadiol, rg3, ginseng, ginsenoside, cytomegalovirus

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AN, Ning et al. "Effect of Ginsenoside Rg3 on Protein Expression of Lung Cancer Cell Line", CHINESE JOURNAL OF LUNG CANCER, vol. 11, no. 3, 30 June 2008 (30.06.2008), ISSN: 1009-3419, article abstract, page 312, left column, paragraph 1	6-10
X	WO 0050054 A1 (TOTOSY, D.Z.J. et al.), 31 August 2000 (31.08.2000), claims 1-20	6-10
A	CN 103536884 A (QIU, Deshan), 29 January 2014 (29.01.2014), claims 1-5	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
02 June 2016 (02.06.2016)

Date of mailing of the international search report
22 June 2016 (22.06.2016)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
CHEN, Weixing
Telephone No.: (86-10) **62413788**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/079844

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date		
WO 0050054 A1	31 August 2000	AT 380555 T	15 December 2007		
		EP 1161254 B1	12 December 2007		
		ES 2295015 T3	16 April 2008		
		DE 60037402 T2	17 April 2008		
		PT 1161254 E	20 March 2008		
		EP 1161254 A1	12 December 2001		
		US 8039027 B1	18 October 2011		
		AU 3478600 A	14 September 2000		
		WO 0050054 B1	16 November 2000		
		EP 1161254 A4	06 May 2004		
		DK 1161254 T3	05 May 2008		
		DE 60037402 D1	24 January 2008		
		CN 103536884 A	29 January 2014	CN 103536884 B	09 September 2015

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 36/9068(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K 36/-; A61P 31/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT;CNKI;WPI;EPODOC;CNABS;VEN;人参, 人参皂苷, 巨细胞病毒, 片剂, 胶囊, 人参二醇, rg3, ginseng, ginsenoside, cytomegalovirus</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>安宇等. "人参皂苷Rg3对肺癌细胞蛋白表达的影响研究" 中国肺癌杂志, 第11卷, 第3期, 2008年 6月 30日 (2008 - 06 - 30), ISSN: 1009-3419, 文章摘要, 第312页左栏第1段</td> <td>6-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 0050054 A1 (TOTOSY DE ZEPETNEK JOANNE等) 2000年 8月 31日 (2000 - 08 - 31) 权利要求1-20</td> <td>6-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103536884 A (邱德山) 2014年 1月 29日 (2014 - 01 - 29) 权利要求1-5</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	安宇等. "人参皂苷Rg3对肺癌细胞蛋白表达的影响研究" 中国肺癌杂志, 第11卷, 第3期, 2008年 6月 30日 (2008 - 06 - 30), ISSN: 1009-3419, 文章摘要, 第312页左栏第1段	6-10	X	WO 0050054 A1 (TOTOSY DE ZEPETNEK JOANNE等) 2000年 8月 31日 (2000 - 08 - 31) 权利要求1-20	6-10	A	CN 103536884 A (邱德山) 2014年 1月 29日 (2014 - 01 - 29) 权利要求1-5	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	安宇等. "人参皂苷Rg3对肺癌细胞蛋白表达的影响研究" 中国肺癌杂志, 第11卷, 第3期, 2008年 6月 30日 (2008 - 06 - 30), ISSN: 1009-3419, 文章摘要, 第312页左栏第1段	6-10												
X	WO 0050054 A1 (TOTOSY DE ZEPETNEK JOANNE等) 2000年 8月 31日 (2000 - 08 - 31) 权利要求1-20	6-10												
A	CN 103536884 A (邱德山) 2014年 1月 29日 (2014 - 01 - 29) 权利要求1-5	1-10												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</td> <td>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td>“&” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</td> <td></td> </tr> </table>			“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性	“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性	“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件	“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件			
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件													
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性													
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性													
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件													
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2016年 6月 2日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2016年 6月 22日</p>													
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>授权官员</p> <p>陈卫星</p> <p>电话号码 (86-10)62413788</p>													

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/079844

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	0050054	A1	2000年 8月 31日	AT	380555	T	2007年 12月 15日
				EP	1161254	B1	2007年 12月 12日
				ES	2295015	T3	2008年 4月 16日
				DE	60037402	T2	2008年 4月 17日
				PT	1161254	E	2008年 3月 20日
				EP	1161254	A1	2001年 12月 12日
				US	8039027	B1	2011年 10月 18日
				AU	3478600	A	2000年 9月 14日
				WO	0050054	B1	2000年 11月 16日
				EP	1161254	A4	2004年 5月 6日
				DK	1161254	T3	2008年 5月 5日
				DE	60037402	D1	2008年 1月 24日
<hr/>							
CN	103536884	A	2014年 1月 29日	CN	103536884	B	2015年 9月 9日
<hr/>							