



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102670900 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 11

(21) 申请号 201210147963. 5

(22) 申请日 2012. 05. 14

(73) 专利权人 山西省中医药研究院

地址 030012 山西省太原市并州西街 16 号

(72) 发明人 张晋峰

(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 36/889 (2006. 01)

A61K 36/896 (2006. 01)

A61P 15/00 (2006. 01)

A61P 17/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101112481 A, 2008. 01. 30, 权利要求
1-3.

CN 101129986 A, 2008. 02. 27, 权利要求
1-3.

CN 101623429 A, 2010. 01. 13, 权利要求

1-3.

CN 1140079 A, 1997. 01. 15, 权利要求 1-3.

CN 101618201 A, 2010. 01. 06, 权利要求

1-3.

袁悦明. 中医、中西医结合治疗外阴白色病
变概况. 《山东中医杂志》. 1995, 第 14 卷 (第 8
期), 第 381-383 页.

梁冰. 从血瘀论治外阴白色病损. 《四川中
医》. 2011, 第 29 卷 (第 9 期), 第 27-28 页.

审查员 王芳菲

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种治疗外阴营养不良的外用药物

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗外阴营养不良的外用
药物,是以菟丝子、蒲黄、艾叶、红花、当归、赤芍、
血竭、铜绿、马齿苋、硼砂、甘草为原料药制备得到
的散剂,使用方法为将散剂以热水溶解后坐浴。本
发明药物补肾活血、祛腐生肌、清热利湿,既可解
决标症之痒痛,又可有效改善局部环境,通过外洗
浸润表皮,增加皮肤的水化作用,促进药物吸收及
局部正常代谢活动,并渗入皮肤的深层而增加疗
效,抑制 EGFR、Ki-67 的过度表达,消除或减轻了
患者的自觉症状,使病变组织得以修复,临床药效
试验显示,愈显率 76. 65%,总有效率 90. 36%。

1. 一种治疗外阴营养不良的外用药物,由以下重量份数的原料药制备获得:

菟丝子	20~40	蒲黄	20~40	艾叶	20~40	红花	10~30
当归	20~40	赤芍	20~40	血竭	5~10	铜绿	5~10
马齿苋	60~80	硼砂	10~30	甘草	10~30		

2. 权利要求1治疗外阴营养不良的外用药物的制备方法,按照以下步骤制备:

a) 将1/2重量份数的当归、1/3重量份数的蒲黄粉碎成细粉,备用;

b) 取所述重量份数的菟丝子、艾叶、红花、赤芍、马齿苋、甘草及剩余1/2重量份数的当归、剩余2/3重量份数的蒲黄,加水煎煮二次,合并煎液,滤过,滤液浓缩成60~85℃相对密度1.26~1.33的清膏;

c) 在清膏中加入上述当归和蒲黄细粉,混合均匀,干燥,加入所述重量份数的硼砂、血竭和铜绿,粉碎,得到外用药物散剂。

3. 根据权利要求2所述的治疗外阴营养不良的外用药物的制备方法,其特征是煎煮药物的每次加水量为药物的8~10倍重量,煎煮1~2h。

一种治疗外阴营养不良的外用药物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种治疗外阴营养不良的药物,特别是涉及一种以中药为原料药制备的治疗外阴营养不良的外用药物。

背景技术

[0002] 外阴营养不良是一种女性外阴皮肤和黏膜组织发生变性及色素改变的慢性疾病,以外阴瘙痒和色素脱失为其临床特征,本病晚期常伴有外阴萎缩、阴道狭窄和性交痛等,甚至癌变,恶变率 3 ~ 5%,严重影响妇女的身心健康,为妇科慢性疑难疾病。

[0003] 国际外阴病研究协会与国际病理学家学会 1987 年讨论建议,将外阴营养不良分为鳞状上皮细胞增生(squamous hyperplasia, SH)、硬化性苔癣(lichen sclerosus, LS)和混合型三类。临床上 SH 表现为奇痒,皮肤粘膜变厚、干糙、湿疹样变;LS 表现为轻痒,粘膜变白变薄,似卷烟纸,干糙皲裂,失去弹性,甚至于粘连;混合型两者兼之。SH 在病理学上表现为上皮过度角化、棘细胞层增生、变厚、钉脚向下延伸真皮浅层有淋巴细胞和少量浆细胞浸润;LS 病理学特征为表皮角化过度及角栓形成,表皮萎缩变薄伴基底层液化变性,黑素细胞减少,真皮浅层胶原纤维水肿及纯质化变性,真皮中层有淋巴细胞浸润带;混合型两者兼之。但不论何种病理类型,均有细胞增殖异常。

[0004] 研究表明,外阴营养不良的发生与上皮细胞增殖异常有关。EGFR 及 Ki-67 是反映上皮细胞增殖活性的良好标志物。

[0005] EGFR 是一种细胞膜表面的糖蛋白受体,相对分子量 17000,其基因定位于第 7 号染色体上,在调节人类表皮发育中起重要的作用具有酪氨酸激酶活性,能与其配体表皮生长因子(EGF)结合,将信号传入胞质而引起细胞增殖。慢性外阴营养不良患者病损区皮 Ki-67 抗原(Ki-67 antigen)为细胞周期 S 期至有丝分裂期时存在的一种核抗原,反映细胞增殖,在细胞周期的 G1 后期、S 期、G2 期和 M 期细胞核表达。是目前已知的增殖抗原中最具增殖能力代表性、应用最广泛的细胞增殖标记之一。

[0006] 西医治疗外阴营养不良主要以局部用药为主,包括激素治疗、化疗药物治疗、SOD 复合酶治疗、局部理疗及手术切除病变组织,但临床疗效差、复发率高。

[0007] 古代中医并无“外阴营养不良”的专论,根据临床表现,外阴营养不良应归于祖国医学“阴痒”、“阴蚀”、“阴疮”范畴。多数医家认为其病因病机为肾虚、肝郁、湿热、血瘀,治疗主要以补肾、清热利湿、清热解毒、活血化瘀为主,给药途径主要为内服和外治,或两者并用,其中单纯外治法更为多见。

发明内容

[0008] 本发明的目的是提供一种治疗外阴营养不良的外用药物,该药物补肾活血、化瘀止痒、祛腐生肌,用于治疗外阴营养不良效果显著。

[0009] 对外阴营养不良的病因病机进行研究,认为外阴营养不良的病位在外阴,病机为肾虚血瘀,本质为虚实夹杂、本虚标实,本虚为肾虚,阳气不足,标实为局部脉络瘀阻、湿热。

虚者可因肝肾阴虚、或脾肾阳虚、或血虚风燥，外阴不荣而痒；实者可因湿热下注、或气滞血瘀，蕴结阴器发为阴痒。

[0010] 本发明针对外阴营养不良的上述证型特点提供了一种治疗外阴营养不良的外用药物，是由以下重量份数的原料药制备获得的：

[0011] 菟丝子 20～40 蒲黄 20～40 艾叶 20～40 红花 10～30

[0012] 当归 20～40 赤芍 20～40 血竭 5～10 铜绿 5～10

[0013] 马齿苋 60～80 硼砂 10～30 甘草 10～30。

[0014] 以上各种原料药的选择及用量是发明人经过大量摸索总结得出的，实践证明，各种原料药在上述重量范围内都具有较好的疗效。

[0015] 将上述各原料药制成本发明药物的具体制备方法是：

[0016] a) 将所述 1/2 重量份数的当归、1/3 重量份数的蒲黄粉碎成细粉，备用；

[0017] b) 取所述重量份数的菟丝子、艾叶、红花、赤芍、马齿苋、甘草及剩余 1/2 重量份数的当归、剩余 2/3 重量份数的蒲黄，加水煎煮二次，合并煎液，滤过，滤液浓缩成 60～85℃ 相对密度 1.26～1.33 的清膏；

[0018] c) 在清膏中加入上述当归和蒲黄细粉，混合均匀，干燥，加入所述重量份数的硼砂、血竭和铜绿，粉碎，得到本发明外用药物散剂。

[0019] 其中，加水煎煮药物时，每次加水量为药物的 8～10 倍重量，煎煮 1～2h。

[0020] 本发明的药物散剂仅供外用。使用时，取本发明药物散剂适量，以热水溶解后，坐浴以清洗外阴。

[0021] 本发明药物组方中，菟丝子温补肾阳，艾叶、蒲黄温经散寒活血，共为君药；当归、赤芍、红花活血化瘀，血竭行瘀止痛，铜绿敛疮生肌而为臣药；马齿苋、硼砂清热利湿，为佐药，甘草调和诸药而使药。全方寒热并用，外用可以达到活血祛瘀生肌、清热利湿之效，适用于外阴营养不良的治疗。

[0022] 经临床药效试验研究证明，本发明药物补肾活血、祛腐生肌、清热利湿，外用既可解决标症之痒痛，又可有效改善局部环境，促进药物吸收及局部正常代谢活动，使病变组织得以修复，临床疗效显著。

[0023] 选择外阴营养不良患者 390 例，随机分为试验组和对照组。其中试验组 197 例、对照组 193 例。两组最小 18 岁，最大 65 岁，试验组平均年龄 47.376 ± 9.64 岁，对照组平均年龄 47.565 ± 9.20 岁；病程最短 1 月，最长 40 年，试验组平均病程 88.513 ± 43.02 月，对照组平均病程 88.176 ± 69.03 月；入组病例最多孕 6 次，试验组平均孕次 2.401 ± 1.25 次，对照组平均孕次 2.264 ± 1.14 ；两组年龄、病程、孕次统计分析差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有均衡可比性。

[0024] 诊断标准及病情分级标准。

[0025] 西医诊断标准参照《妇产科学》(乐杰，人民卫生出版社，2004 年第 6 版)制定，分为外阴鳞状上皮细胞增生型、硬化苔藓型和混合型三类。

[0026] 以上三类的症状表现局限在表皮下 1/3 者为轻度，累及 1/3～2/3 为中度，超过 2/3 为重度。

[0027] 中医诊断标准参照 1993 年《中药新药治疗外阴营养不良的临床研究指导原则》制定，主要症状：1、外阴色素脱失，2、阴部痒痛干涩，3、阴部皮肤萎缩粘连，4、阴部皮肤粗糙变

硬、肥厚；次要症状：1、腰膝酸软，2、头晕，3、耳鸣，4、经来腹痛，经色暗有块；舌脉：舌质紫暗或淡紫，边有瘀斑，舌下静脉曲张，舌苔薄白，脉沉细涩。

[0028] 主症 1 必备，加 2、3、4 任一项；次症 1 必备，加 2、3、4、5 任一项，参照舌脉即可确诊。

[0029] 中医证候积分标准：1、外阴皮肤色素减退程度评分标准按白色、花白色、淡红色、淡褐色，依次计为 4 分、3 分、2 分、1 分。2、病损皮肤范围评分标准，I°（1～3 分）：皮损累及阴蒂 1 分，小阴唇每侧各 1 分；II°（4～7 分）：皮损累及阴蒂 1 分，小阴唇每侧各 1 分，阴唇沟每侧各 1 分，大阴唇每侧各 1 分；III°（8～10 分）：皮损累及阴蒂、小阴唇、阴唇沟、大阴唇、会阴、肛门（前面各项计分同前，后两项各 1 分）；IV°（11～12 分）：皮损累及整个外阴甚至阴道、阴道壁每侧各 1 分。3、阴部痒痛程度评分标准：痒痛难忍，不分昼夜，严重影响工作休息者 3 分，阴痒昼轻夜重，或昼重夜轻，影响工作、睡眠之一者 2 分，痒痛时发时止，不影响工作、生活者 1 分，无阴痒者 0 分。4、外阴皮肤萎缩粘连程度评分标准：阴部皮肤萎缩至大阴唇消失，粘连严重，阴蒂消失，手拨后仍不能暴露，阴道口仅容 1 指 6 分，阴部皮肤萎缩至正常的 2/3，粘连明显，阴蒂完全被包绕，手拨后能暴露，阴道口略缩窄，能容两指 4 分，阴部皮肤萎缩至正常的 1/3，略有粘连，仍可见明显阴蒂 2 分，正常 0 分。5、外阴皮肤增厚程度评分标准：阴部皮肤变厚明显，大小阴唇状如膜状，走路时摩擦疼痛 6 分，阴部皮肤变厚明显，大小阴唇明显增大 4 分，阴部皮肤略有变厚，但仍保持原形态 2 分，正常 0 分。

[0030] 中医证候积分 12 分以下为轻度，12～24 分为中度，大于 24 分为重度。

[0031] 所有 390 例病例均符合上述西医和中医诊断标准。

[0032] 治疗方法。

[0033] 试验组使用本发明药物散剂坐浴，每日 1 次，每次取散剂 15g，用 800mL 开水溶解，冷却至 36～42℃，坐浴 20 分钟。6 个月为一疗程，所有患者均经期停用治疗 5～7 天，1 个疗程结束后观察症状、体征改善情况，复查病理组织形态改善情况，计算中医证候积分。

[0034] 对照组根据病理类型采用以下治疗方法：

[0035] 外阴鳞状细胞增生型：0.05% 氯倍他索软膏适量涂抹患处，第一个月每日 2 次；第二、三个月每日 1 次；以后每周 2 次共用 3 个月，共计治疗时间半年；

[0036] 硬化苔藓型：0.5% 丙酸睾酮鱼肝油膏，取适量涂于患处，每日 2 次，共用半年；

[0037] 混合型：0.025% 肤轻松软膏涂擦患处，每日 3～4 次，共 6 周，继用 2% 丙酸睾酮软膏每日 3～4 次，共用 6 周，以后每周 2～3 次共用 3 个月，共计治疗时间半年。

[0038] 6 个月为一疗程，所有患者均经期停用治疗 5～7 天，1 个疗程结束后观察症状、体征改善情况，复查病理组织形态改善情况，计算中医证候积分。

[0039] 疗效判定标准。

[0040] 观察治疗前后症状、体征改善情况，患处皮肤色素及瘙痒、皮损改善情况，中医证候积分变化，病理组织形态学改变情况，患处皮肤 EGFR、Ki-67 表达情况，统计本发明药物外用治疗外阴营养不良的疗效。

[0041] 疗效判定标准参照 1993 年《中药新药治疗外阴营养不良的临床研究指导原则》疗效评定标准制定：

[0042] 痊愈：痒痛症状消失，外阴皮肤粘膜颜色、弹性恢复正常，或基本恢复正常；病理组织细胞形态恢复正常；显效：痒痛症状减轻，病损范围明显缩小，色素明显加深；病理组

织细胞形态分级下降 2 级,即由重度到轻度;中医证候积分减少 $\geq 70\%$ 。

[0043] 有效:痒痛症状减轻,病损范围及颜色均较治疗前减少;病理组织细胞形态分级下降 1 级,即由重度到中度,或由中度到轻度;中医证候积分减少 $\geq 30\%$ 。

[0044] 无效:治疗 1 个疗程后症状和体征、病理组织细胞形态均无改善,中医证候积分减少不足 30%。

[0045] 疗效统计结果显示,在疾病疗效、中医单项症状、EGFR、Ki-67 改善方面,试验组疗效均明显优于对照组,两组比较有显著性差异($P < 0.01$),具体结果见表 1~4。

[0046]

表 1 两组疾病疗效评价

组别	病例	痊愈 (%)	显效 (%)	有效 (%)	无效 (%)
试验组	197	31 (15.74%)	120 (60.91%)	27 (13.71%)	19 (9.64%)
对照组	193	6 (3.11%)	81 (41.97%)	67 (34.72%)	39 (20.21%)

[0047] 用药前后外阴皮肤色素减退程度、病损皮肤范围及阴部痒痛程度评分比较结果显示,试验组、对照组均可降低外阴皮肤色素减退程度、病损皮肤范围及阴部痒痛程度的评分,且试验组减分绝对值大于对照组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$),结果见表 2。

[0048]

表 2 两组间中医单项症状改善情况比较

组别	病例	外阴皮肤脱色	外阴痒痛程度	病损皮肤范围
试验组	197	-2.949 $\pm$ 1.21	-1.695 $\pm$ 0.70	-5.528 $\pm$ 2.21
对照组	193	-2.378 $\pm$ 1.24	-1.383 $\pm$ 0.77	-4.466 $\pm$ 2.54

[0049] EGFR 阳性表达于细胞浆中,综合染色强度及阳性细胞数两个方面进行评分。染色强度阴性(0 分)、淡染(1 分)、染色清晰(2 分)、染色强烈(3 分);阳性细胞数 $\leq 10\%$ (0 分)、 $\leq 25\%$ (1 分)、 $\leq 50\%$ (2 分)、 $> 50\%$ (3 分),根据两项指标相加分为 4 级:0~1 分为-,2 分为+,3~4 分为++,5~6 分为+++。

[0050] 正常人皮肤组织 Ki-67 表达于基底层及其上层,呈弱阳性表达,细胞核呈棕褐色或黄色颗粒者为阳性表达。选取 5 个有代表性的高倍视野,计数 1000 个细胞,计算阳性细胞百分率, $< 10\%$ 为-,10~25% 为+,25~50% 为++, $> 50\%$ 为+++。

[0051] 用药 6 月末患者病损处皮肤 EGFR、Ki-67 表达情况结果显示,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$),试验组 0 分和 1 分所占百分比高于对照组,见表 3、表 4。

表 3 两组间 EGFR 改善情况比较

[0052]

组别	病例	EGFR			
		-	+	++	+++
试验组	197	35 (17.77%)	46 (23.35%)	109 (55.33%)	7 (3.55%)
对照组	193	14 (7.25%)	55 (28.50%)	100 (28.50%)	24 (12.44%)

表 4 两组间 Ki-67 改善情况比较

组别	病例	Ki-67			
		-	+	++	+++
试验组	197	146(74.11%)	42(21.32%)	9(4.57%)	0(0.00%)
对照组	193	115(59.59%)	61(31.61%)	17(8.81%)	0(0.00%)

[0053] 试验期间未发生不良事件,证明试验药物安全性好。

[0054] 外阴营养不良虽发于体表,但其发生与经络气血、五脏六腑等密切相关。本发明药物以补肾活血、化瘀止痒、祛腐生肌为基本治则,结合外阴局部特殊的解剖生理环境,清热利湿、活血化瘀,既可解决标症之痒痛,又可有效改善局部小环境,通过外洗浸润表皮,增加皮肤的水化作用,促进药物吸收及局部正常代谢活动,并渗入皮肤的深层而增加疗效,抑制 EGFR、Ki-67 的过度表达,消除或减轻了患者的自觉症状,使病变组织得以修复,临床应用效果显著。

具体实施方式

[0055] 实施例 1

[0056] 将当归 180g、蒲黄 125g 粉碎成细粉备用。

[0057] 取菟丝子 375g、蒲黄 250g、艾叶 375g、红花 225g、当归 195g、赤芍 375g、马齿苋 750g、甘草 150g,加水 25Kg,煎煮 1.5h。重复上述步骤二次,合并煎液,滤过,将滤液浓缩成相对密度 1.20 (80℃)的清膏,加入上述当归和蒲黄细粉,混匀,干燥后,再加入硼砂 150g、血竭 75g、铜绿 75g,粉碎,制成散剂。

[0058] 实施例 2

[0059] 将当归 130g、蒲黄 115g 粉碎成细粉备用。

[0060] 取菟丝子 350g、蒲黄 230g、艾叶 350g、红花 175g、当归 130g、赤芍 265g、马齿苋 800g、甘草 200g,加水 22Kg,煎煮 1.5h。重复上述步骤二次,合并煎液,滤过,将滤液浓缩成相对密度 1.30 (60℃)的清膏,加入上述当归和蒲黄细粉,混匀,干燥后,再加入硼砂 280g、血竭 80g、铜绿 60g,粉碎,制成散剂。

[0061] 实施例 3

[0062] 将当归 200g、蒲黄 85g 粉碎成细粉备用。

[0063] 取菟丝子 260g、蒲黄 170g、艾叶 220g、红花 250g、当归 200g、赤芍 300g、马齿苋 600g、甘草 300g,加水 20Kg,煎煮 1.5h。重复上述步骤二次,合并煎液,滤过,将滤液浓缩成相对密度 1.32 (85℃)的清膏,加入上述当归和蒲黄细粉,混匀,干燥后,再加入硼砂 200g、血竭 55g、铜绿 80g,粉碎,制成散剂。