

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200310101281.1

[51] Int. Cl.

A61K 38/21 (2006.01)

A61K 36/06 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1274363C

[22] 申请日 2003.10.16

[21] 申请号 200310101281.1

[71] 专利权人 泰宗生物科技股份有限公司

地址 台湾省台北市内湖区基湖路 35 巷
11 号 7 楼

[72] 发明人 柯万盛

审查员 周 洋

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

代理人 周长兴

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

C 型肝炎辅助治疗剂

[57] 摘要

一种 C 型肝炎辅助治疗剂，用以搭配 C 型肝炎复合疗法(干扰素和 Ribavirin) 以治疗 C 型肝炎，其由重量比 50 至 90 的冬虫夏草、重量比 10 至 50 的黄耆所组成。由该辅助治疗剂以调节 C 型肝炎患者的免疫机能，并搭配既有的干扰素疗法杀死病毒，从而提升 C 型肝炎的疗效。

1、一种 C 型肝炎辅助治疗剂，包含：重量比 50 至 90 的冬虫夏草中国被毛孢及重量比 10 至 50 的黄耆；该 C 型肝炎辅助治疗剂用以搭配 C
5 型肝炎复合疗法干扰素和 Ribavirin 以治疗 C 型肝炎。

2、如权利要求 1 所述的 C 型肝炎辅助治疗剂，其特征在于，冬虫夏草指其无性型的中国被毛孢菌丝体深层发酵培养物。

3、如权利要求 1 所述的 C 型肝炎辅助治疗剂，其特征在于，冬虫夏草的重量比为 70 至 80，黄耆为 20 至 30。

10 4、如权利要求 1 所述的 C 型肝炎辅助治疗剂，其特征在于，还包含重量比 5 至 10 的锌。

5、如权利要求 4 所述的 C 型肝炎辅助治疗剂，其特征在于，包含：重量比 75 至 80 的冬虫夏草中国被毛孢、重量比 10 至 20 的黄耆，以及重量比 5 至 10 的锌。

C 型肝炎辅助治疗剂

5 技术领域

本发明涉及一种做为辅助治疗 C 型肝炎具有冬虫夏草、黄耆成分的治疗剂，其可搭配 C 型肝炎复合疗法(干扰素和 Ribavirin)以提高 C 型肝炎的治愈率。

10 背景技术

C 型肝炎病毒是一种 RNA 病毒，在 1989 年发现，以前称为非 A 非 B 型肝炎(Non-A, Non-B hepatitis)，多半由输血引起，发现此病毒后，检验人员在输血前，所有血液皆事先筛检，发生率遂大幅下降。

C 型肝炎依据 okamoto 氏的分类分别为 I、II、III、IV 四种基因型，
15 在台湾的 C 型肝炎主要为 geno typeII 约占 73%，其次为 typeIII 占 13%及 typeIV 占 3%。使用干扰素治疗 C 型肝炎以对于 III 型和 IV 型比较有效，而对于 II 型和 I 型效果较差。单独使用干扰素治疗慢性肝炎的病毒廓清率不佳约仅 20-30%，因此，全世界目前皆采用干扰素合并 Ribavirin 的组合疗法来治疗 C 型肝炎，据称可达到加倍的效果。另外一种长效型的干
20 扰素(如 pegylated 干扰素)也正在发展中，其是利用生物科技使干扰素缓慢释放，其半衰期较传统干扰素长十倍而维持在病患血液中，使病患每周就诊的次数减少。

目前 C 型肝炎的治疗方式，以利用干扰素合并抗病毒药物 Ribavirin 的复合疗法(combination therapy)较单独采用干扰素治疗有较佳的疗效，
25 但是，治疗后发现也仅有 18%达到持续性病毒清除，当然，若延长干扰素疗程到一年的时间，固然可以提高其持续性病毒清除到 30%，但药物的副作用及花费等负担，仍是病者所无法忍受的。以药物的副作用而言：

干扰素的副作用

注射初期：有重感冒如发烧、头痛、肌肉酸痛、噁心症状，不过在一至二周后即会消失。
30

晚期：会产生疲倦、肌肉酸痛、白血球轻度下降、贫血忧郁及焦虑、焦躁不安、体重减轻及掉头发等症状。

抗病毒药物 Ribavirin 的副作用：有贫血、咳嗽、搔痒、红疹及失眠等症状。

5

发明内容

本发明的目的在于提供一种 C 型肝炎辅助治疗剂，该辅助治疗剂搭配 C 型肝炎复合疗法(干扰素和 Ribavirin)，其效果优于目前任何一种治疗方式，尤其服用该辅助治疗剂后，肝硬化病人体内的自然杀手细胞、CD8+
10 细胞、CD4+细胞和 CD4+/CD8+细胞比率明显增加，IgG、IgA 则会降低，血清中补体浓度也相对提高，因此有提同患者免疫机能的功效。

具体实施方式

为实现上述目的，本发明提供的 C 型肝炎辅助治疗剂用以搭配 C 型肝炎复合疗法(干扰素和 Ribavirin)以治疗 C 型肝炎，包含：
15

重量比 50 至 90 的冬虫夏草(*Cordyceps sinensis*)及

重量比 10 至 50 的黄耆(*Astragalus memsrancens*)。

其中，冬虫夏草指其无性型的中国被毛孢(*Hirsutella sinensis*)菌丝体深层发酵培养物。

20 其中，冬虫夏草指冬虫夏草所分离纯化而得的菌丝体(菌种)，包含：

中国拟青霉(*Paecilomyces sinensi*)、中国金孢霉(*Chrysosporium sinense*)、虫生簇孢(*Sporothrix insectorum*)、葡萄穗霉(*Stachybotrys sp.*)、中国弯颈霉(*Tolypocladium sp.*)、蝙蝠蛾拟青霉、蝙蝠蛾被毛孢等菌丝体深层发酵培养物。

25 其中，冬虫夏草较佳的重量比为 70 至 80，黄耆为 20 至 30。

其中，还包含重量比 5 至 10 的锌。

其中，包含：重量比 75 至 80 的冬虫夏草、重量比 10 至 20 的黄耆，以及重量比 5 至 10 的锌。

30 该辅助治疗剂中的主要成分及其对治疗 C 型肝炎的药理功效，分述如下：

冬虫夏草(*Cordyceps sinensis*)

成分：冬虫夏草含有许多活性物质，包括：胺基酸、多醣类 (polysaccharide)、虫草素(cordycepin)、虫草酸(cordycepic acid)、麦角醇 (ergosterol)、核苷酸(nucleotide)、超氧歧化酵素(SOD)及微量元素(trace elements)。其中，核苷酸有使细胞活泼，自然提高人体机能与抵御致病物的能力。

药理功效：冬虫夏草的药理作用包括抗菌、消炎、解热、镇静、促进血管扩张、平喘、抗心律不整、促进新陈代谢、抗老化、抗肿瘤(癌症)及刺激免疫活性。一般多用于祛痰、镇咳、增强精力、病后复原与肾虚阳萎，于下列疾病亦有疗效，如：肺结核、贫血、狭心症、肾炎、肝炎、肝硬化、高血压、糖尿病及多种癌症治疗在临床上亦有实例。

另在药理研究文献中，冬虫夏草曾被提及的作用大致有：对细胞免疫或体液免疫，具有抑制、促进的双向调节作用。其水萃取物可促进胸腺细胞有丝分裂，直接刺激 T 淋巴细胞增值。与桃仁并用治疗肝炎后肝硬化，可以增加淋巴细胞转换率，自然杀手细胞功能，CD4+/CD8+比值。对肝炎后肝硬化治疗显示其抑制体液免疫作用，降低 IgG、IgA 等。

黄耆(*Astragalus memsrancens*)

成份：黄耆为多年生豆科草本植物黄耆的根，种类繁多，学名：*Astragalus memsrancens*，俗名：Milk-Vetch Root。是一种生长在中国南方多年生草本植物，使用部位为根部，根部中心为深黄色，尝起来带有甜味。黄耆药用部位为根部，是一种极为普通、非常安全的多年生草本植物，也是中医最广泛用来补气的补养药物。近代科学家对黄耆的药理作用和化学成份进行广泛的研究，分析黄耆主要含多糖、单糖、黄酮类、生物碱(胆碱、甜菜碱)、多种氨基酸、葡萄糖醛酸及微量叶酸等，及硒、硅等多种微量元素。

药理功效：根据可靠文献报导，黄耆已成为治疗癌症和爱滋病这两种疾病所需的重要免疫调整剂，作为一种可以支援已经转弱的免疫系统、可以强化人体内的干扰素系统的草药。另外，近年来在国外的健康食品也逐渐加入黄耆作为主成份之一，以提供消费者以天然物药品作为治疗疾病的另一选择。就黄耆的药理功效而言，经实验得知，其在抗体生成方面：对

免疫反应早期阶段的脾脏抗原结合细胞(包括 T 细胞、B 细胞的前驱体细胞)有促进增生作用。对正常人或病患均有增进脾脏中环磷酸腺甘(cAMP), 及血液中 IgG, IgA 和 IgM 的能力。在细胞免疫方面, 对慢性气管炎、慢性肝炎患者及健康人均有增强细胞免疫的功能。

- 5 黄耆对免疫功能有广泛而重要的影响, 具有增强或调节的作用。在动物实验中证明, 黄耆可促进病毒诱生 γ -干扰素而抑制病毒繁殖。

冬虫夏草的鉴定

- 本发明所采用的冬虫夏草, 广义的包括了在文献中所称的冬虫夏草对应的无性世代所分离纯化而得的菌丝体(菌种), 包括有: 中国被毛孢
- 10 (Hirsutella sinensis)、中国拟青霉(Paecilomyces sinensi)、中国金孢霉(Chrysosporium sinense)、虫生簇孢(Sporothrix insectorum)、葡萄穗霉(Stachybotrys sp.)、中国弯颈霉(Tolypocladium sp.)、蝙蝠蛾拟青霉、蝙蝠蛾被毛孢等菌丝体的深层发酵培养物, 而在以下的本发明所有的叙述及操作中所称的冬虫夏草是指中国被毛孢(Hirsutella sinensis)。中国被毛孢虽然
- 15 1989 年被报导为冬虫夏草的无性型, 但其一直是学术的争论焦点。因此, 申请人通过业已取得的美国专利权 US6251606 及 US6271003 两件冬虫夏草鉴定技术, 对中国被毛孢进行是否为冬虫夏草的生物鉴定, 结果证实中国被毛孢确为冬虫夏草的无性型。另外, 其他的研究报告也指出, 通过比较它们之间的 ITS 序列发现天然的冬虫夏草和中国被毛孢的遗传距离是很
- 20 低的(<0.02)(即相似率很高), 而和中国拟青霉(Paecilomyces sinensi)、葡萄穗霉(Stachybotrys sp.), 弯颈霉(Tolypocladium sp.)的遗传距离相当大(即相似率低), 分别为 0.34, 0.21 和 0.25。因此, 本发明选择以中国被毛孢代表冬虫夏草做为操作的对象。但此选择并非据此否定其他如中国拟青霉、葡萄穗霉、弯颈霉等不具有冬虫夏草的成分, 而无法做为本发明的治疗剂成分
- 25 并达到预期的功效。

冬虫夏草(中国被毛孢)的毒性测试

- 以冬虫夏草为成分的保健食品已是市场中的主流, 但为使本发明所采用的冬虫夏草在长时间剂量的服用后, 不致对人体产生不良影响, 尤其是对免疫功能降低的 C 型肝炎患, 因此, 针对冬虫夏草(Cordyceps sinensis)(中
- 30 国被毛孢)的毒性, 委托台湾中国医药研究所(National Research Institute of

Chinese Medicine), 进行亚急性毒性测试。

1、执行方式

进行连续 14 天口服每日一剂本发明的冬虫夏草菌丝体水萃取物 (Water fractin of Cordyceps MeOH extracts) 的亚急性安全毒理试验。萃取物
5 给药剂量是以临床给药剂量 10 倍为参考指标, 每日一剂连续口服两周, 并连续观察实验动物(大白鼠)以下各项情况:

(1). 行为表现(自发性运动)。
(2). 体重、食物及水摄取量的变化。
(3). 血液学的检验: 如血红素、血小板、红血球、白血球的分类, 以
10 及凝血时间等。

(4). 血液生化检验—血液生化 12 项检查, 如 bilirubin, AST, ALT, BUN, Creatinine, glucose, total protein, albumin, K, Na, Ca。

(5). 尿液生化检验: 如沉降比、蛋白质、电解质含量、pH 值。

(6). 器官与组织切片: 心、肝、肺、肾、胃、胆等主要脏器的显微病
15 理解剖检验。

实验动物连续服用, 冬虫夏草菌丝体水萃取物 15 天, 经观察统计后发现, 对服用饲料、饮水量、尿量与对照组比较并无影响, 血中生化值显示, 全身营养标准的参考值血浆蛋白增加, 而相对的 BUN, 尿中蛋白质亦增加, 但是鼠类与人类不同点的一为尿中含有蛋白质且随血浆的量而增
20 加, 并不是因药物所引起的毒性现象。

由以上结果可以得知, 本发明的冬虫夏草菌丝体水萃取物, 对于实验动物大白鼠并无亚急性毒性的影响。

实验性前临床试验

为进一步验证本发明的辅助治疗剂的药效, 特与医师合作进行实验性
25 前临床试验, 将辅助治疗剂与干扰素和 Ribavirin 合并治疗 C 型肝炎, 其结果治疗率接近 90%, 并能有效改善 C 型肝炎患者使用干扰素和 Ribavirin 的各种副作用。

所有的受试病患皆接受为期 24 周的敷干扰素和 Ribavirin 合并治疗, 再搭上本发明的辅助治疗剂或是安慰剂(placebo), 进行标准的双盲试验
30 (double-blind), 治疗 24 周再另外追踪 24 周, 成为总共为 48 周实验性前

临床实验。在整个实验期间，收集血液样本及资料。

第2周开始将病患分组并给予实验组补充本发明的辅助治疗剂或安慰剂，于第24周干扰素合并 Ribavirin 治疗结束，辅助治疗剂或安慰剂仍持续提供至第48周结束。血液样本及资料包括：

- 5 ·抽血检验相关生化数值-WBC、Hemoglobin、Platelet、BUN、Creatinine、SGOT / SGPT、HCV-RNA 定性。

·不适症状种类及频率

实验性临床实验进行的实验条件和实验结果依次如下列所示：

实验性前临床试验一

- 10 1、治疗药物：治疗期6个月，皮下注射罗氏 Roferon-A(IFN)3 百万单位，每周3次(无搭配抗病毒药 Ribavirin)，并于治疗期第2周开始口服本发明的辅助治疗剂或安慰剂，一直持续到第6个月结束。

2、受试人数：28人，皆未曾接受过干扰素治疗，进行随机编组。

- 15 3、“IFN+辅助治疗剂”组：10人，单纯干扰素治疗搭配本发明的辅助治疗剂。

4、“IFN”组：18人，单纯干扰素治疗搭配安慰剂。

5、持续病毒清除率%(SVR)：如表1

表1 实验性前临床试验一结果

| 组别 \ 时间 | 3个月 | 6个月 | 治疗结束后6个月 | 治疗结束后12个月 |
|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| "IFN+辅助治疗剂"组 | 4/10(40%) | 7/10(70%) | 7/10(70%) | 7/10(70%) |
| "IFN"组 | 10/18(55.5%) | 6/18(33.3%) | 2/18(11.1%) | 2/18(11.1%) |

括号中为其占总受试人口的百分比

- 20 6、结论：

(1). 加入本发明的辅助治疗剂搭配治疗，可以提升干扰素治疗效果。

(2). 加入本发明的辅助治疗剂搭配治疗，可以降低治疗后的复发率。

实验性前临床试验二

1、治疗药物：采用复合疗法，皮下注射罗氏 Roferon-A(IFN)3 百万单位每周 3 次，加抗病毒药 Ribavirin 1000 毫克每周 2 次。并于治疗期第二周开始口服本发明的辅助治疗剂或安慰剂，治疗期一共 6 个月。

- 5 2、受试人数：20 人，皆未曾接受过干扰素治疗，进行随机编组。
 3、“IFN+辅助治疗剂”组：8 人，标准复合疗法搭配辅助治疗剂。
 4、“IFN”组：12 人，标准复合疗法搭配安慰剂。
 5、持续病毒清除率%(SVR)：如表 2

表 2 实验性前临床试验二结果

| 组别 \ 时间 | 3 个月 | 6 个月 | 治疗结束后 6 个月 | 治疗结束后 12 个月 |
|--------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| "IFN+辅助治疗剂"组 | 3/8(37.5%) | 7/8(87.5%) | 7/8(87.5%) | 7/8(87.5%) |
| "IFN"组 | 0/12(0%) | 2/12(16.7%) | 2/12(16.7%) | 0/12(0%) |

10 括号中为其占总受试人口的百分比

6、结论：

(1) 加入本发明的辅助治疗剂搭配治疗，可以提升复合疗法 (IFN+Ribavirin) 的治疗效果。

15 (2) 加入本发明的辅助治疗剂搭配治疗，可以降低治疗后的复发率；8 个受试患者中，有 7 个在治疗后 2 年仍维持病毒安全清除的状态。

(3) 在这个试验中，加入抗病毒药 Ribavirin 似乎没有改善治疗的效果。

实验性前临床试验三

20 1、治疗药物：治疗期 6 个月，皮下注射罗氏 Roferon-A(IFN)3 百万单位每周 3 次，加抗病毒药 Ribavirin 1000 毫克每周 2 次，并于治疗期第二周开始口服本发明的辅助治疗剂或安慰剂。

2、受试人数：32 人，皆未曾接受过干扰素治疗，进行随机编组。

3、“IFN+辅助治疗剂”组：16 人，标准复合疗法搭配本发明的辅助治

疗剂。

4、"IFN"组：16人，标准复合疗法搭配安慰剂。

5. 持续病毒清除率%(SVR)：如表3

5

表3 实验性前临床试验三结果

| 组别 \ 时间 | 3个月 | 6个月 | 治疗结束后6个月 | 治疗结束后12个月 |
|--------------|-------------|-------------|------------|------------|
| "IFN+辅助治疗剂"组 | 16/16(100%) | 16/16(100%) | 15/16(94%) | 1/16(6%) |
| "IFN"组 | 10/16(63%) | 10/16(63%) | 3/16(19%) | 13/16(81%) |

括号中为其占总受试人口的百分比

6、治疗时副作用比较

| 副作用 | "IFN+辅助治疗剂"组人数 | "IFN"组人数 |
|--------------------|----------------|----------|
| 10 发烧、头痛、肌肉酸痛 | 13(83%) | 14(90%) |
| 疲倦 | 12(75%) | 12(75%) |
| 关节痛 | 13(83%) | 12(75%) |
| 异常眼球运动 | 10(63%) | 13(83%) |
| 轻微脱发 | 9(56%) | 10(63%) |
| 15 红疹 | 11(69%) | 11(69%) |
| 忧郁 | 10(63%) | 11(69%) |
| 易怒 | 2(13%) | 3(19%) |
| 失眠 | 12(75%) | 13(83%) |
| 体重减轻 | 9(56%) | 14(90%) |
| 20 贫血 | | |
| 10g/dl<血红蛋白<11g/dl | 5(31%) | 9(56%) |
| 9g/dl<血红蛋白<10g/dl | 1(6%) | 2(13%) |
| 血红蛋白<9g/dl | 1(6%) | 0(0%) |

白血球减少

| | | |
|-----------------------|--------|--------|
| 3,000/UL<白血球<3,500/UL | 3(19%) | 5(31%) |
| 2,500/UL<白血球<3,000/UL | 0(0%) | 0(0%) |
| 白血球<2,500/UL | 3(19%) | 1(6%) |

5 括号中代表其占总受试人口的百分比

7、结论：

(1)加入本发明的辅助治疗剂搭配复合疗法(IFN+Ribavirin)治疗，展现了病毒的清除率提升的效果，同时也降低了复发率。

10 (2)在治疗时的副作用中，有加入本发明的辅助治疗剂的那一组，异常眼球运动、体重减轻、血红素及白血球细胞减少等副作用，都有减缓的情形。

由上述的各种实验结果及数据可知，本发明的辅助治疗剂确实可搭配目前的C型肝炎治疗方式，并能有效的增加其疗效，及减轻病患于治疗时的副作用。

15 如上述的本发明的C型肝炎辅助治疗剂主要是由冬虫夏草、黄耆所组成，然而在实际的实施过程中尚可添加其他微量的元素以增加其对C型肝炎治疗的治疗效果。例如，在本发明的C型肝炎辅助治疗剂中加入微量的锌(Zinc)元素，可以补充C型肝炎患者体内所流失的锌，而且锌元素自来就对于人体免疫细胞(T细胞)的生成有直接关系，因此，将锌加入于本发明的C型肝炎辅助治疗剂中，可以增生患者的免疫细胞暨达到提升免疫功能的效果。该加入的微量锌元素的重量比约5-10。上述的锌元素补充，还可通过其他方式，非以直接加入本发明的C型肝炎辅助治疗剂中为唯一的实施方式。

20