



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1861112 B

(45) 授权公告日 2011. 11. 30

(21) 申请号 200510013504. 8

(22) 申请日 2005. 05. 13

(73) 专利权人 天津天士力制药股份有限公司

地址 300402 天津市北辰区北辰科技园区新
宜白大道辽河东路 1 号

(72) 发明人 韩晶岩 李旭 郑永锋 叶正良

(51) Int. Cl.

A61K 36/537(2006. 01)

A61K 9/20(2006. 01)

A61P 43/00(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1375316 , 2002. 10. 23, 摘要.

刘亚东等. 自拟扩冠养心 II、II 号治疗冠心
病的体会. 内蒙古中医药 6. 2004, (6), 9, 10.

审查员 沈丽鸽

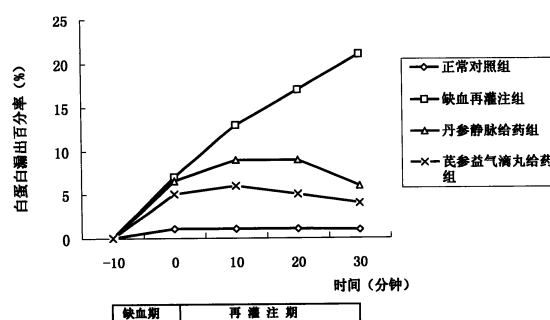
权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 1 页

(54) 发明名称

芪参益气滴丸在制备抑制白蛋白外漏药物中
的应用

(57) 摘要

本发明涉及芪参益气滴丸在制备抑制细静脉
内白蛋白外漏药物中的应用。本发明通过对缺血
再灌注引起的大鼠肠系膜细静脉内荧光素标识白
蛋白外漏的动态、连续性、可视化观察,可见芪参
益气滴丸经口给药对大鼠肠系膜细静脉缺血再灌
注早期和晚期白蛋白的外漏均有显著地抑制作
用。芪参益气滴丸可作为预防和治疗白蛋白外漏
所致微循环障碍性疾病的药物。



1. 芪参益气滴丸在制备抑制细静脉内白蛋白外漏药物中的应用,所述芪参益气滴丸是按重量百分比由下列组分制备而成:黄芪 22.2%~66.8%,丹参 11.6%~33.4%,三七 2.5%~13.5%,降香 14.5%~44.3%。

2. 根据权利要求 1 所述的芪参益气滴丸在制备抑制细静脉内白蛋白外漏药物中的应用,所述芪参益气滴丸是按重量百分比由下列组分制备而成:黄芪 44.7%,丹参 26.7%,三七 6.3%,降香 22.3%。

3. 根据权利要求 1 所述的芪参益气滴丸在制备抑制细静脉内白蛋白外漏药物中的应用,所述芪参益气滴丸是按重量百分比由下列组分制备而成:黄芪 41.2%,丹参 23.8%,三七 4.5%,降香 30.5%。

芪参益气滴丸在制备抑制白蛋白外漏药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明属医药领域,具体涉及芪参益气滴丸在制备抑制细静脉内白蛋白外漏药物中的应用。

背景技术

[0002] 丹参对缺血再灌注引起的微循环障碍有预防和治疗作用。其作用机制包括保护血管内皮细胞、清除过氧化物、抑制白细胞与血管内皮粘附、抑制肥大细胞脱颗粒、抑制细静脉内的白蛋白漏出等。丹参通过对微循环的多环节、多靶点综合作用,发挥了其预防和治疗缺血再灌注引起的微循环障碍作用。然而,在心脑血管疾病的预防和需要长期治疗时,丹参需静脉给药受到各方面因素的限制。如果口服的丹参制剂也能取得与静脉给药近似效果的话,对于预防和治疗心脑血管疾病或其他微循环障碍性疾病将是非常有意义的。

[0003] 芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七和降香组成,用以治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛。中国专利 CN1375316A 公开了该制剂的组成、制法以及在冠心病心绞痛方面的用途,但该药在抗细静脉内白蛋白外漏而改善微循环方面的作用尚未见报道。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供芪参益气滴丸在制备抑制细静脉内白蛋白外漏药物中的应用。

[0005] 本发明通过对缺血再灌注引起的大鼠肠系膜细静脉内 FITC(荧光素)标识白蛋白外漏的动态、连续性、可视化观察,可见芪参益气滴丸经口给药对大鼠肠系膜细静脉缺血再灌注早期和晚期白蛋白的外漏均有显著地抑制作用。

[0006] 芪参益气滴丸是按重量百分比由下列组分制备而成:黄芪 22.2%~66.8%,丹参 11.6%~33.4%,三七 2.5%~13.5%,降香 14.5%~44.3%。其最佳配比为黄芪 44.7%、丹参 26.7%、三七 6.3%、降香 22.3%;或者以黄芪 41.2%、丹参 23.8%、三七 4.5%、降香 30.5%。

[0007] 为了更好的理解本发明,下面通过实验来说明其在制药领域中的新用途。

[0008] 一、芪参益气滴丸在缺血再灌注前给药对大鼠肠系膜细静脉内白蛋白外漏的抑制作用

[0009] (一) 实验方法

[0010] 1. 试验组和对照组

[0011] (1) 正常对照组:不进行缺血再灌注处理。

[0012] (2) 缺血再灌注组:经 10 分钟基础观察之后,用 4G 聚乙烯管将还流于观察部的肠系膜动静脉血管同时结扎 10 分钟(缺血),解除结扎(再灌注)。将时间记录仪调至 0 处。在同一视野连续观察 30 分钟。

[0013] (3) 芪参益气滴丸给药组:在缺血再灌注 60 分钟前,按 0.4g/kg 的给药量,将芪参益气滴丸用生理盐水溶解,一次性灌胃。

[0014] (4) 丹参静脉给药组:在缺血再灌注 10 分钟前,经颈静脉缓慢推注丹参注射液 1ml (1g 丹参提取物 /ml),再用连续推注器按每小时 1.2g/kg 的给药量,经颈静脉连续注入丹参注射剂至观察结束。

[0015] 2. 实验方法

[0016] 取日本庆应义塾大学医学部实验动物中心饲养的 Wistar 雄性大鼠 (体重 200 ~ 250g, Charles River 实验动物, 东京), 按 30mg/kg 的剂量腹腔注射戊巴比妥钠进行麻醉。从右侧颈静脉插入并置 3G 聚乙烯管。沿腹正中线作 2 ~ 3cm 切口, 轻柔地把近回盲部的回肠移至腹腔外, 将肠系膜在附有薄玻片的台板上展开。为维持温度和湿度, 在展开的肠系膜的表面持续滴加 37℃ 的 Krebs-Ringer 缓冲液。肠系膜微循环的动态, 用置于 37℃ 恒温槽内的倒置生物显微镜 (Diaphot TMD-2S, Nikon, 东京) 观察, 并用高感度摄像机摄像, S-VHS 录像机录像。

[0017] 选直径在 25 ~ 40 μm 之间的细静脉非分支部 (长 200 μm 以上) 为观察部位。经 10 分钟基础观察之后, 用 4G 聚乙烯管将观察部的肠系膜动静脉血管同时结扎 10 分钟 (缺血), 解除结扎 (再灌注), 将时间记录仪调至 0 处。在同一视野连续观察 30 分钟。

[0018] 3. 测定方法

[0019] 细静脉血管通透性测定:将 FITC 荧光素标记的白蛋白按 50mg 的剂量, 经颈静脉缓慢注入。用荧光显微摄影系统 (C-2400-08, 浜松), 在波长为 420 ~ 490nm, 发光波长为 520nm 的条件下激发荧光素发光, 观察并记录同一细静脉内外的 FITC 荧光素的变化。根据从细静脉管内向细静脉管外漏出的 FITC 荧光素变化, 经时计算白蛋白的漏出情况, 以表示细静脉血管通透性的变化。

[0020] 每组 6 只大鼠的各测定值用 one-way analysis of variance (ANOVA) 处理, Fisher's posthoc test 检验。各组数值用平均数 \pm 标准误表示, 设 $P < 0.05$ 为有显著意义。

[0021] (二) 结果

[0022] 图 1 显示芪参益气滴丸和丹参静脉给药对缺血再灌注后大鼠肠系膜细静脉 FITC 标记白蛋白外漏的影响。再灌注开始时, 缺血再灌注组的细静脉 FITC 标记白蛋白的外漏与正常对照组相比显著增加。随着再灌注的进行, 缺血再灌注组的 FITC 标记白蛋白的外漏持续增加。丹参静脉给药未能抑制再灌注开始时以及再灌注早期 (再灌注 10 分钟之内) 的白蛋白外漏, 但在再灌注晚期 (再灌注 20 分钟及 30 分钟) 丹参静脉给药组 FITC 标记白蛋白的外漏与缺血再灌注组相比显著地减少。芪参益气滴丸组在再灌注的早期就显著地抑制了 FITC 标记白蛋白外漏, 在再灌注的晚期, 其抑制白蛋白外漏的作用与丹参静脉给药相同。

[0023] 二、芪参益气滴丸在缺血再灌注后给药对大鼠肠系膜细静脉内白蛋白外漏的抑制作用

[0024] (一) 实验方法

[0025] 1. 试验组和对照组

[0026] (1) 正常对照组:不进行缺血再灌注处理。

[0027] (2) 芪参益气滴丸给药组:在缺血再灌注后, 将芪参益气滴丸用生理盐水配成 50mg/ml 的溶液, 在观察的肠系膜表面连续滴加 (2.6ml/min)。

[0028] (3) SOD (超氧化物歧化酶) 给药组:在缺血再灌注 10 分钟时, 用连续推注器按

12000u/kg/hr 的给药量,经颈静脉连续注入 SOD 至观察结束。

[0029] 2. 实验方法:同实施例一。

[0030] 3. 测定方法:同实施例一。

[0031] (二) 结果

[0032] 图 2 显示缺血再灌注 10 分钟后加入芪参益气滴丸和 SOD 对大鼠肠系膜细静脉 FITC 标记白蛋白外漏的影响。再灌注 10 分钟时(芪参益气滴丸和 SOD 投入之前),缺血再灌注组、芪参益气滴丸后给药组、SOD 后给药组的 FITC 标记白蛋白的漏出均显著多于正常对照组。SOD 后药组在连续投入 SOD 20 分钟(再灌注 30 分钟)时,细静脉内 FITC 标记白蛋白的外漏没有改善。芪参益气滴丸后给药组,在连续投入 20 分钟(再灌注 30 分钟)时,明显地改善了细静脉 FITC 标记白蛋白的外漏。芪参益气滴丸后给药组的 FITC 标记白蛋白的外漏率不仅显著地低于缺血再灌注组,也显著地低于 SOD 后给药组。SOD 后给药对缺血再灌注引起的大鼠肠系膜细静脉 FITC 标记白蛋白的外漏,在本观察的期间内没有治疗作用,而芪参益气滴丸后给药有治疗作用。

[0033] 缺血再灌注产生的过氧化物损伤血管内皮和血管基膜,促使白蛋白外漏。肥大细胞脱颗粒释放的血管活性物质更加剧了白蛋白外漏。白蛋白外漏和肥大细胞脱颗粒是微循环障碍的重要标志之一。本发明证明芪参益气滴丸不但具有抑制白蛋白外漏的作用,而且其抑制白蛋白外漏作用在再灌注早期优于丹参静脉给药。芪参益气滴丸将丹参与三七和黄芪、降香配伍,其维护血管通透性的作用得到了加强,对丹参单独使用不能发挥作用的缺血早期白蛋白外漏也有抑制作用。

附图说明

[0034] 图 1:芪参益气滴丸预给药对缺血再灌注后大鼠肠系膜细静脉 FITC 标记白蛋白外漏的影响。

[0035] 图 2:芪参益气滴丸后给药对缺血再灌注后大鼠肠系膜细静脉 FITC 标记白蛋白外漏的影响。

具体实施方式

[0036] 下面结合实施例对本发明的药物做进一步说明,下述各实施例仅用于说明本发明而并非对本发明的限制。

[0037] 实施例一

[0038] 取黄芪 86.5g、丹参 21.3g、三七 3.5g、降香 20.6g、辅料聚乙二醇-6000 30g。将经粉碎的丹参、三七,水煎煮 2 次,每次加 7 倍量水,每次 2 小时,合并煎煮液,滤过,滤液浓缩至 900ml,加入 95%乙醇,使醇浓度达到 70%,静置 12~24 小时,滤过,回收乙醇,浓缩成相对密度为 1.32~1.38(50~60℃)的浸膏;将经粉碎的黄芪,加水煎煮 2 次,每次加 6 倍量水,依次提取 2 小时、1 小时,合并滤液,浓缩至 1500ml 左右时,加 95%乙醇使醇浓度为 60%,静置 12~24 小时,滤过,滤液回收乙醇,浓缩至 400ml 左右时,加 95%乙醇使醇浓度为 80%,静置 12~24 小时,滤过,滤液回收乙醇,浓缩成相对密度为 1.32~1.38(50~60℃)的浸膏;取降香,加 5 倍量水,回流提取 5 小时,收集挥发油;取上述丹参三七浸膏、黄芪浸膏及聚乙二醇-6000,水浴溶化,化匀后,加入降香挥发油,混匀,移至滴丸机中,制成

1000 粒滴丸。

[0039] 实施例二

[0040] 取黄芪 40.6g、丹参 44.8g、三七 11.2g、降香 38.6g、辅料聚乙二醇-6000 30g,按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。

[0041] 实施例三

[0042] 取黄芪 77.3g、丹参 22.8g、三七 4.8g、降香 30.5g、辅料聚乙二醇-6000 28g,按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。

[0043] 实施例四

[0044] 取黄芪 42.3g、丹参 39.2g、三七 8.2g、降香 46.8g、辅料聚乙二醇-6000 25g,按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。

[0045] 实施例五

[0046] 取黄芪 65.2g、丹参 38.9g、三七 9.3g、降香 32.5g、辅料聚乙二醇-6000 40g,按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。

[0047] 实施例六

[0048] 取黄芪 56.2g、丹参 32.5g、三七 6.2g、降香 41.6g、辅料聚乙二醇-6000 22g,按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。

[0049] 实施例七

[0050] 取黄芪 36.5g、丹参 32.4g、三七 6.2g、降香 41.7g、辅料聚乙二醇-6000 22g,按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。

[0051] 实施例八

[0052] 取黄芪 65.6g、丹参 25.8g、三七 9.5g、降香 46.4g,辅料聚乙二醇-6000 35g,按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。

[0053] 实施例九

[0054] 取黄芪 35.5g、丹参 50.8g、三七 16.3g、降香 52.3g、辅料聚乙二醇-6000 35g,按实施例 1 的制备工艺制成本发明的中药制剂。

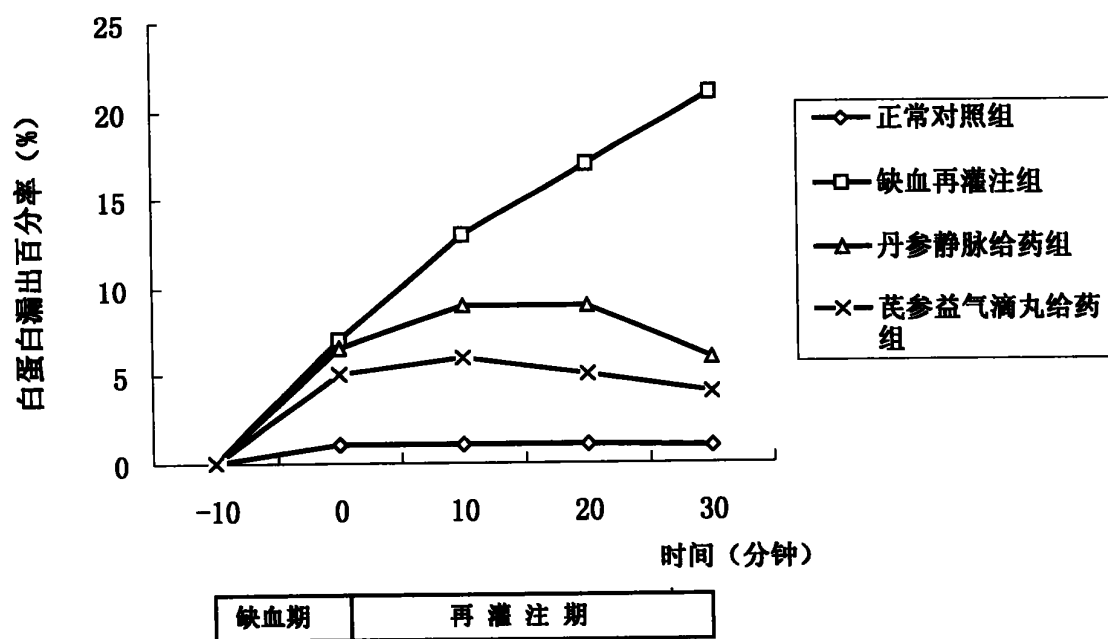


图 1

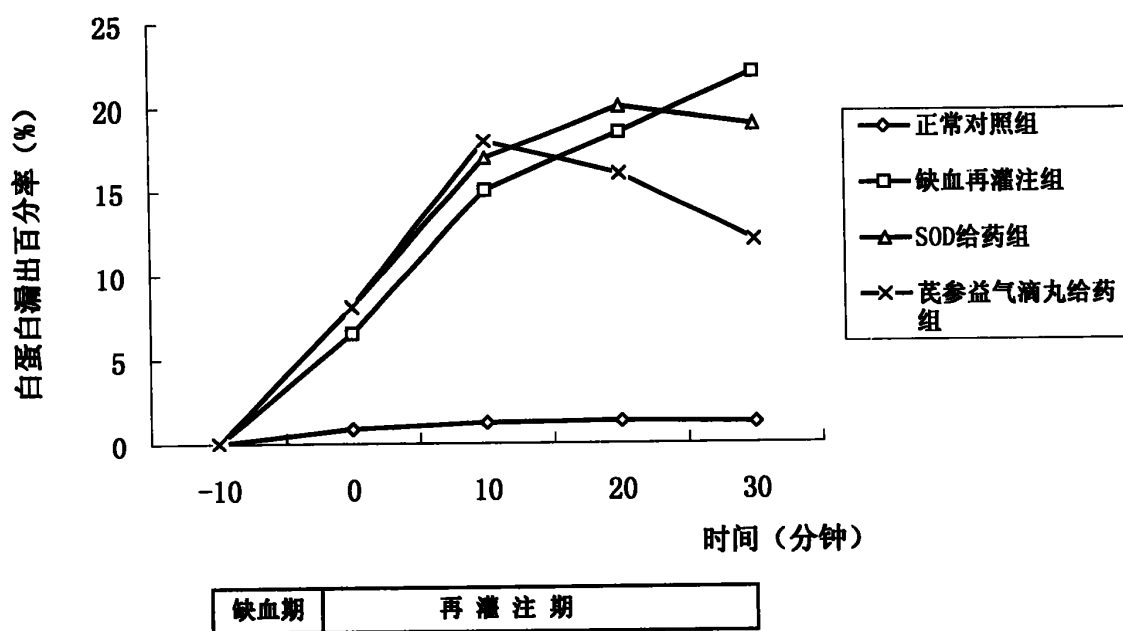


图 2