



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115671219 B

(45) 授权公告日 2024.03.22

(21) 申请号 202211403697.8

A61K 35/74 (2015.01)

(22) 申请日 2022.11.10

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 102579913 A, 2012.07.18

申请公布号 CN 115671219 A

CN 107875201 A, 2018.04.06

CN 107998315 A, 2018.05.08

(43) 申请公布日 2023.02.03

宋倩; 刘健; 忻凌; 周巧; 黄旦; 郭锦晨. 基于关联规则挖掘健脾类中药对痛风性关节炎患者免疫、炎症指标的影响. 辽宁中医杂志. 2017, 第44卷(第11期), 2248-2252.

(73) 专利权人 山东省科学院新材料研究所

地址 250014 山东省济南市历下区科院路19号

赵鑫. 沙棘(Sea buckthorn). 国外医药. 植物药分册. 2008, 第23卷(第01期), 41.

(72) 发明人 付文龙 高中锋 张磊 陈璞

(74) 专利代理机构 济南圣达知识产权代理有限公司 37221

审查员 张倩

专利代理师 郑平

(51) Int. Cl.

A61K 36/8994 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

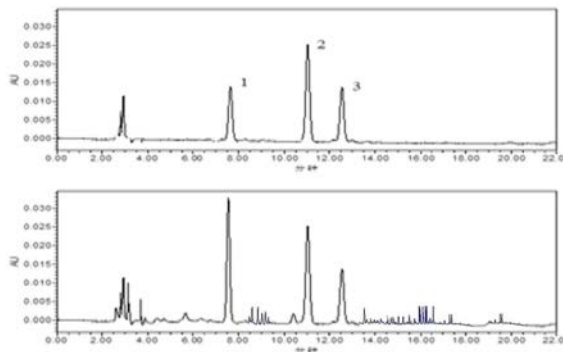
权利要求书1页 说明书5页 附图3页

(54) 发明名称

一种治疗痛风的中药组合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗痛风的中药组合物及其制备方法和应用,属于重要技术领域,以质量份数计,所述中药组合物包括如下组分:普氏栖粪杆菌10~20份、沙棘叶15~25份、太子参10~20份、茯苓5~10份、薏苡仁2~5份、黄柏10~20份和炙甘草5~10份。本发明中药组合物中的皂苷、黄酮、寡糖酯和生物碱等物质显著降低痛风患者尿酸含量,且其中的普氏栖粪杆菌还可促进肠道中短链脂肪酸的合成和益生菌的生长,抑制炎症反应,促进肠道中尿酸排泄。因此,本发明提供的治疗痛风的中药组合物通过合理配伍,能有效缓解和治疗痛风症状,且未观测到副作用。



1. 一种治疗痛风的中药组合物,其特征在于,以质量份数计,中药组合物由如下组分制成:

普氏栖粪杆菌10~20份、沙棘叶15~25份、太子参10~20份、茯苓5~10份、薏苡仁2~5份、黄柏10~20份和炙甘草5~10份。

2. 根据权利要求1所述中药组合物,其特征在于,以质量份数计,中药组合物由如下组分制成:

普氏栖粪杆菌15~20份、沙棘叶15~20份、太子参15~20份、茯苓5~10份、薏苡仁2~5份、黄柏10~20份和炙甘草5~10份。

3. 根据权利要求1所述中药组合物,其特征在于,以质量份数计,中药组合物由如下组分制成:

普氏栖粪杆菌20份、沙棘叶15份、太子参20份、茯苓10份、薏苡仁5份、黄柏20份和炙甘草10份。

4. 权利要求1-3任一所述中药组合物的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括:

将沙棘叶、太子参、茯苓、薏苡仁、黄柏和炙甘草按上述质量份数混合均匀,经粉碎、过筛、乙醇提取、过滤、干燥后,得中药提取物粉末;将普氏栖粪杆菌粉碎成细粉、过筛,灭菌后获得菌粉,将中药提取物粉末和菌粉按上述质量份数混匀即得。

5. 根据权利要求4所述制备方法,其特征在于,所述过筛具体为:过20~80目筛。

6. 根据权利要求4所述制备方法,其特征在于,乙醇提取具体为:加入体积分数70%乙醇加热回流提取三次,每次2~3h。

7. 根据权利要求4所述制备方法,其特征在于,沙棘叶、太子参、茯苓、薏苡仁、黄柏和炙甘草六味中药药材与乙醇的用量比为:10g~100g:100mL~1000mL。

8. 根据权利要求4所述制备方法,其特征在于,所述过滤具体为:采用装有15~25mm孔径滤纸板的板框过滤,实现固液分离,收集得到粗滤液。

9. 根据权利要求4所述制备方法,其特征在于,所述干燥为喷雾干燥,优选的,进口温度为90~100℃,出口温度为40~50℃,进料速率为15~20 mL/min。

10. 根据权利要求4所述制备方法,其特征在于,所述灭菌具体为:采用钴60辐照灭菌。

11. 根据权利要求1-3任一所述中药组合物在制备治疗痛风的药物中的应用。

## 一种治疗痛风的中药组合物及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于中药技术领域,特别涉及一种治疗痛风的中药组合物及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 公开该背景技术部分的信息仅仅旨在增加对本发明的总体背景的理解,而不必然被视为承认或以任何形式暗示该信息构成已经成为本领域一般技术人员所公知的现有技术。

[0003] 痛风属中医学“痹证”“肢体痹”等范畴。痛风性关节炎是由于嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄失常引起的以血尿酸升高,并伴有结缔组织内尿酸钠结晶沉积为特征的一种疾病。疾病急性发作时疼痛多较为剧烈,如刀割样,活动受限,患者较为痛苦。多发于中老年男性及绝经后妇女,有一定的遗传倾向,饮食条件优越者更易患病。我国痛风患病率在1%~3%。

[0004] 痛风的治疗,首先在急性发作期要迅速有效的缓解症状;其次预防性关节炎。虽然临床已有一些防治痛风的药物,能够一定程度控制痛风的症状,但存在治疗痛风的疗效不佳,中药疗效缓慢的缺点。更多的临床资料表明,由于现有药物的限制,不良反应以及该病治疗药物品种少,导致药物选择受限,使痛风没有得到很好的预防和治疗。因此,迫切需要开发新的、能够有效缓解痛风症状、安全无副作用的药物。

### 发明内容

[0005] 为了解决现有技术的不足,本发明的目的是提供一种治疗痛风的中药组合物及其制备方法和应用,本发明提供的中药组合物在四妙丸的基础上,结合临床应用,通过科学合理地配伍,能够有效地缓解痛风的症状和降低尿酸水平,而且未发现副作用。

[0006] 为了实现上述目的,本发明的技术方案为:

[0007] 本发明的第一方面,提供一种治疗痛风的中药组合物,所述中药组合物包括如下原料:

[0008] 普氏栖粪杆菌、沙棘叶、太子参、茯苓、薏苡仁、黄柏和炙甘草。

[0009] 其中,黄柏,取其寒以胜热,苦以燥湿,且善除下焦之湿热,为君药;太子参和茯苓健脾去湿,使运化有权,气血有源,为臣药;薏苡仁和沙棘叶酸苦微寒,薏仁独入阳明,祛湿热而利筋络,为佐药;炙甘草益气补中,缓肝之急,缓和诸药。中药提取物中的皂苷、黄酮、寡糖酯和生物碱等物质具有显著降低尿酸含量的作用。

[0010] 普氏栖粪杆菌一直被报道为肠道中发现的主要丁酸盐生产者之一,同时,在肠道生理学和宿主健康中起着至关重要的作用,能保持肠道内壁的完整性,还可促进肠道中短链脂肪酸的合成和益生菌的生长,抑制炎症反应,促进肠道中尿酸排泄。

[0011] 上述诸药对人体无毒副作用,对痛风患者有良好的治疗功效,能够有效地缓解痛风的症状和降低尿酸水平,而且未发现副作用,具有良好的实际应用之价值。

[0012] 本发明的又一具体实施方式中,以质量份数计,中药组合物包括如下组分:

[0013] 普氏栖粪杆菌10~20份、沙棘叶15~25份、太子参10~20份、茯苓5~10份、薏苡仁2~5份、黄柏10~20份和炙甘草5~10份。

[0014] 本发明的又一具体实施方式中,以质量份数计,中药组合物包括如下组分:

[0015] 普氏栖粪杆菌15~20份、沙棘叶15~20份、太子参15~20份、茯苓5~10份、薏苡仁2~5份、黄柏10~20份和炙甘草5~10份。

[0016] 本发明的又一具体实施方式中,以质量份数计,中药组合物包括如下组分:

[0017] 普氏栖粪杆菌20份、沙棘叶15份、太子参20份、茯苓10份、薏苡仁5份、黄柏20份和炙甘草10份。

[0018] 本发明的第二个方面,提供上述中药组合物的制备方法,所述制备方法包括:

[0019] 将沙棘叶、太子参、茯苓、薏苡仁、黄柏和炙甘草按上述质量份数混合均匀,经粉碎、过筛、乙醇提取、过滤、干燥后,得中药提取物粉末;将普氏栖粪杆菌粉碎成细粉、过筛,灭菌后获得菌粉,将中药提取物粉末和菌粉按上述质量份数混匀即得。

[0020] 其中,过筛具体为:过20~80目筛。

[0021] 乙醇提取具体为:加入体积分数70%乙醇加热回流提取三次,每次2~3h。

[0022] 沙棘叶、太子参、茯苓、薏苡仁、黄柏和炙甘草六味中药药材与乙醇的用量比为:10g~100g:100mL~1000mL。

[0023] 过滤具体为:采用装有15~25mm孔径滤纸板的板框过滤,实现固液分离,收集得到粗滤液。

[0024] 干燥为喷雾干燥,优选的,进口温度为90~100℃,出口温度为40~50℃,进料速率为15~20mL/min。

[0025] 灭菌具体为:采用钴60辐照灭菌。

[0026] 本发明的第三方面,提供上述中药组合物在制备治疗痛风的药物中的应用。

[0027] 上述一个或多个技术方案的有益效果为:

[0028] 1、本发明提供的治疗痛风的中药组合物是在临床上应用的四妙丸基础上加减得到,其中黄柏,取其寒以胜热,苦以燥湿,且善除下焦之湿热,为君药;太子参和茯苓健脾去湿,使运化有权,气血有源,为臣药;薏苡仁和沙棘叶酸苦微寒,薏苡仁独入阳明,祛湿热而利筋络,为佐药;炙甘草益气补中,缓肝之急,缓和诸药。其中药提取物中的皂苷、黄酮、寡糖酯和生物碱等物质具有显著降低尿酸含量的作用;普氏栖粪杆菌一直被报道为肠道中发现的主要丁酸盐生产者之一,同时,在肠道生理学和宿主健康中起着至关重要的作用,能保持肠道内壁的完整性和促进肠道中尿酸的排泄。因此,本发明提供的中药组合物在四妙丸的基础上,结合临床应用,通过科学合理地配伍,能够有效地缓解痛风的症状和降低尿酸水平,而且未发现副作用,具有良好的实际应用之价值

[0029] 2、本发明提供的治疗痛风的中药组合物的制作工艺简便,安全可靠,其中,中药的提取步骤中采用的过滤方式能更好的富集获得有效成分,提高中药组合物的效果。

## 附图说明

[0030] 构成本发明的一部分的说明书附图用来提供对本发明的进一步理解,本发明的示意性实施例及其说明用于解释本发明,并不构成对本发明的不当限定。

[0031] 图1是实施例2中中药提取物液相分析的谱图;

- [0032] 图2是实施例3中各组小鼠的血尿酸含量图；
- [0033] 图3是实施例3中各组小鼠的黄嘌呤氧化酶含量图；
- [0034] 图4是实施例3中各组小鼠肾脏组织中病理切片的实验结果图；
- [0035] 图5是实施例3中各组小鼠肾脏组织中相关蛋白的实验结果。
- [0036] 其中,图1中,1-槲皮素,2-芍药苷,3-太子参皂苷。

### 具体实施方式

[0037] 应该指出,以下详细说明都是示例性的,旨在对本发明提供进一步的说明。除非另有指明,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属技术领域的普通技术人员通常理解相同含义。

[0038] 需要注意的是,这里所使用的术语仅是为了描述具体实施方式,而非意图限制根据本发明的示例性实施方式。如在这里所使用的,除非上下文另外明确指出,否则单数形式也意图包括复数形式,此外,还应当理解的是,当在本说明书中使用术语“包含”和/或“包括”时,其指明存在特征、步骤、操作、器件、组件和/或它们的组合。

[0039] 为了使得本领域技术人员能够更加清楚地了解本发明的技术方案,以下将结合具体的实施例详细说明本发明的技术方案。

#### [0040] 实施例1

[0041] 一种中药组合物及其制备方法。

[0042] 中药提取物的制备:按重量份数计:普氏栖粪杆菌20份、沙棘叶15份、太子参20份、茯苓10份、薏苡仁5份、黄柏20份和炙甘草10份。按比例取100g中药材粉碎过20目筛,加入70%乙醇1000mL回流提取2次,每次1h;采用装有15~25 $\mu$ m孔径滤纸板的板框过滤,收集得到粗滤液,滤液进行喷雾干燥,喷雾干燥的进口温度为90 $^{\circ}$ C,出口温度为50 $^{\circ}$ C,进料速率为15mL/min得中药提取物粉末。

[0043] 普氏栖粪杆菌培养和菌粉制备:

[0044] 普氏栖粪杆菌Fp ATCC27766购自美国模式菌种保藏中心,在厌氧箱中将Fp活菌接种至培养基溶液中,37 $^{\circ}$ C培养48h,分光光度计测活菌数达 $1 \times 10^{10}$ 菌落形成单位/mL,离心取沉淀,4 $^{\circ}$ C下保存备用。

[0045] 将普氏栖粪杆菌粉碎成细粉、过20目筛,钴60辐照灭菌后获得菌粉,将中药提取物粉末和菌粉按上述质量份数混匀即得。

#### [0046] 实施例2

[0047] 组合物的成分分析:

[0048] 将实施例1中的中药提取物溶解于去离子水中,经0.22mm滤膜过滤后用HPLC-MS检测。采用色谱柱型号为(Agilent zorbax phenyl,5mm,4.6 $\times$ 250mm),流动相A为0.1%甲酸水溶液,流动相B为乙腈,流速1mL/min,检测波长254nm,流动相比比例为98:2(A相:B相)。以槲皮素,芍药苷,太子参皂苷,作为标准品,并对其进行液相分析。

[0049] 结果见附图1,上述成分均能有效检出。

[0050] 液相成分分析:建立标准品的成分分析方法,结果表明,各主成分间互不影响,样品中主成分也具有很好的分离效果。

#### [0051] 实施例3

[0052] 动物实验:

[0053] SPF级雄性Balb/c小鼠60只,体重18-22g,由济南朋悦动物中心提供,适应性喂养1周后用于实验。动物房室温25℃,湿度55%,明暗交替12h,自由饮食进水。将小鼠分为正常组、模型组、单独普氏菌组、单独中药提取物组、组合物组和别嘌呤醇组,每组10只。其中普氏菌组按照0.2mL/10g菌液灌胃,每日一次;中药提取物组按照200mg/kg剂量灌胃,每日一次;组合物剂量组灌胃以100mg/kg的中药提取物和0.1mL/10g菌液混合后灌胃,每日一次;阳性药采用别嘌呤醇0.1mg/10g,每日一次;空白和模型组给予生理盐水。给药一周后进行指标检测。

[0054] 建立小鼠痛风性关节炎模型,除空白组外,其余每组喂食高嘌呤饲料,隔天灌胃氧嗪酸钾(400mg/kg),连续造模三周。于末次给药后,禁食不禁水12h,摘眼球取血,分离血清于-20℃保存。仔细剥离肝脏和肾脏,置于液氮中保存备用。

[0055] 数据分析:实验所得数据均用表示,数据由Graphprism pad 8.0统计分析软件对多组间数据进行单因素方差分析,两组间数据比较采用T检验分析。 $P<0.05$ 表示有统计学意义, $P>0.05$ 说明无统计学意义。#:  $P<0.05$ ,与正常组比较;\*: $P<0.05$ ,与模型组比较。

[0056] ①血尿酸、肝脏中黄嘌呤氧化酶的含量测定:按照南京建成生物研究所相应试剂盒的说明书,测定血尿酸、肝脏中黄嘌呤氧化酶的含量。结果见附图2、3。

[0057] 血尿酸的测试结果:由图2结果显示:模型组较空白对照组尿酸含量显著升高( $P<0.05$ );单独的普氏菌组并未有显著的降低尿酸的效果;与中药提取物组合用后,显著降低尿酸的含量,且与阳性组效果相当,说明本发明中的组合物降尿酸的效果要显著优于单独使用菌组和中药组。

[0058] 肝脏中黄嘌呤氧化酶的结果:由图3结果显示,组合物组的含量显著低于单独使用组,表明联合应用后对于肝脏代谢酶的作用显著增强,显著抑制尿酸的生成。

[0059] ②测定肾脏组织中URAT1和GLU9蛋白的表达:采用RIPA裂解液提取肾脏组织总蛋白,采用Western Blot测定不同组别中相关蛋白的表达,结果见附图5。

[0060] 由图5结果可知,模型对照组与空白对照组相比,URAT1和GLU9的蛋白含量显著增加,单独使用组对于蛋白的表达并没有显著的调节作用,组合物组与单独使用组相比,具有显著性差异, $P<0.05$ ;说明本发明中的中药组合物有很好的对肾脏中蛋白的调节作用效果,与阳性对照组相差不大。

[0061] ③送肾脏样本进行HE染色观察,采用数字病理切片扫描系统进行拍片,结果见附图4。

[0062] 肾脏HE染色结果分析:空白组小鼠肾小管结构完整,边缘清晰,细胞索排列整齐。与空白组比较,模型组小鼠肾小囊腔内可见嗜酸性物质,视野内可见淋巴细胞点状浸润,间质中可见出血;与模型组比较,普氏菌组也表现显著的淋巴细胞浸润,肾小囊损伤;组合物组未发现上述现象,与别嘌呤醇组相当。

[0063] 实施例4

[0064] 取组合物对冰醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性的影响

[0065] 取ICR雄性小鼠60只,体重 $20\pm 2$ g,随机分为6组,分别为正常对照组、模型组、阿司匹林组(0.1g/kg)、组合物50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg三个剂量组,每组10只。每天灌胃给药,给药容积0.1mL/10g,连续3天,正常对照组及模型对照组在同等情况下给蒸馏水。最后

一次灌胃给药后1h,小鼠腹腔注射1%冰醋酸溶液0.1mL,并尾静脉注射0.5%伊文思兰溶液0.2mL/,20min后脱颈椎处死小鼠,生理盐水冲洗腹腔后,离心取上清液,用多功能酶标仪在590nm处测定吸光度,分析是否有统计学差异。

[0066] 实验结果见表1:

[0067] 表1、不同剂量组合物对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响

	组别	只数	剂量	吸光度
	正常组	10	-	0.16±0.05
	模型组	10	-	0.63±0.12#
[0068]	阿司匹林组	10	0.1 g/kg	0.25±0.21*
	组合物低剂量	10	50 mg/kg	0.25±0.12*
	组合物中剂量	10	100 mg/kg	0.31±0.05*
	组合物高剂量	10	200 mg/kg	0.26±0.16*

[0069] 实施例5

[0070] 止痛作用:组合物对冰醋酸致小鼠疼痛模型的影响(扭体试验)

[0071] 取ICR雄性小鼠60只,体重 $20 \pm 2$ g,随机分为6组,分别为正常对照组、模型组、阿司匹林组(0.1g/kg)、组合物50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg三个剂量组,每组10只。各给药组灌胃给药,0.2mL/10g,连续3天,模型对照组在同等情况下给蒸馏水。于第3天给药1小时后,小鼠腹腔注射1%冰醋酸溶液0.15mL/只。注射冰醋酸5min后立即观察小鼠扭体情况,记录15min内扭体次数。

[0072] 实验结果见表2:

[0073] 表2、不同剂量组合物对小鼠扭体次数的影响

	组别	只数	剂量	扭体次数
	正常组	10	-	0
	模型组	10	-	40.24±5.27#
[0074]	阿司匹林组	10	0.1 g/kg	19.66±6.23*
	组合物低剂量	10	50 mg/kg	28.35±6.12*
	组合物中剂量	10	100 mg/kg	20.18±7.51*
	组合物高剂量	10	200 mg/kg	19.35±4.82*

[0075] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

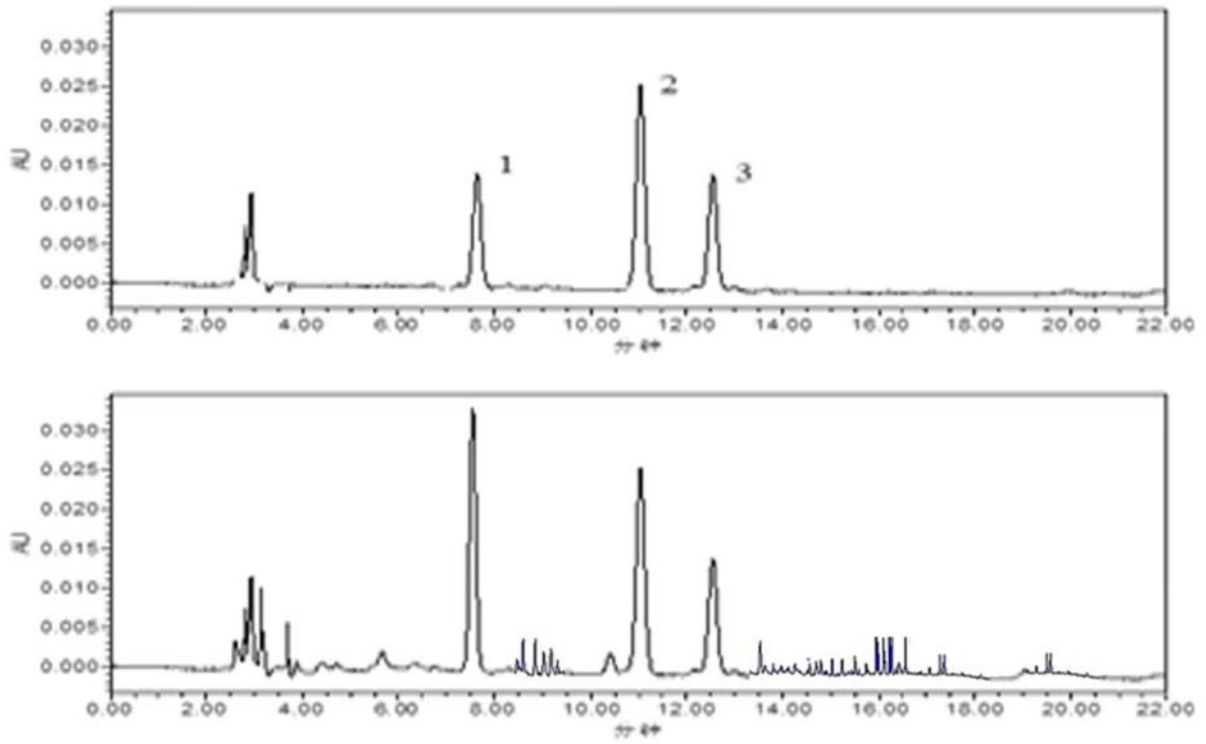


图1

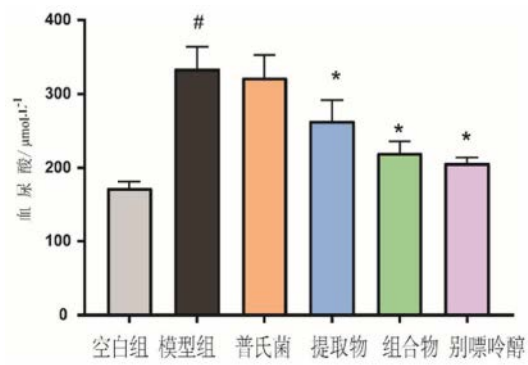


图2



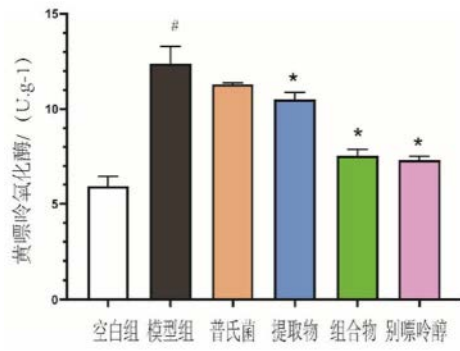


图3

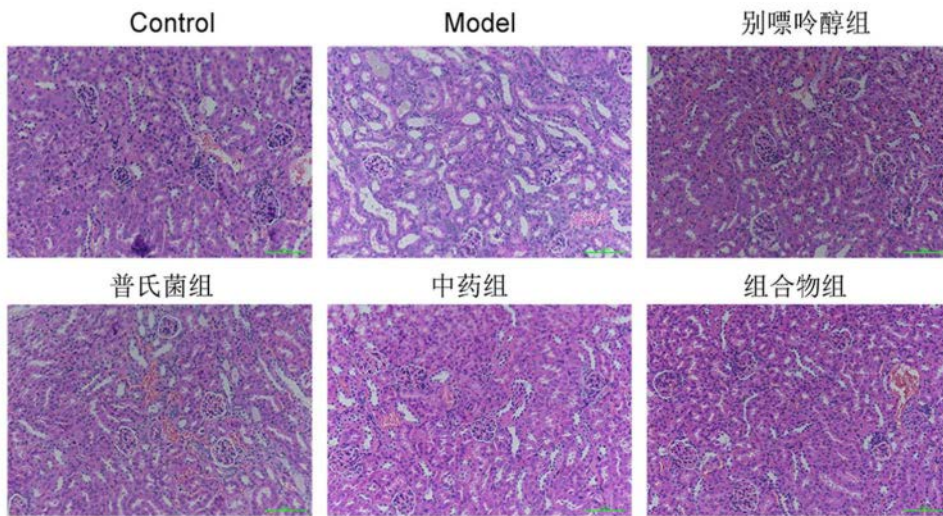


图4

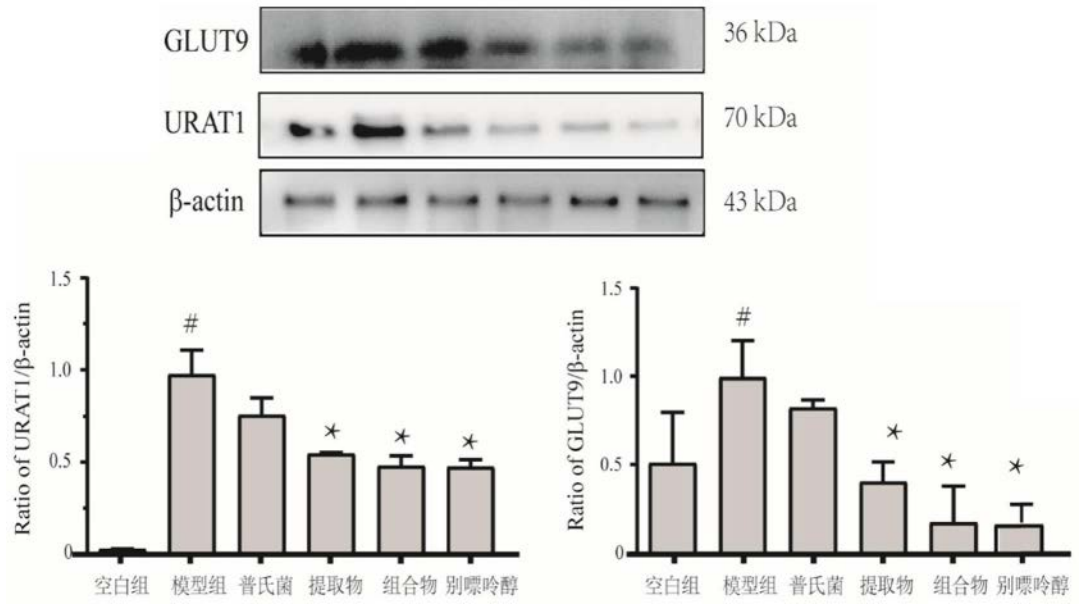


图5