



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106668611 B

(45)授权公告日 2020.01.21

(21)申请号 201710131068.7

A61K 35/57(2015.01)

(22)申请日 2017.03.07

A61K 35/618(2015.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106668611 A

(43)申请公布日 2017.05.17

(73)专利权人 中山大学

地址 510275 广东省广州市海珠区新港西路135号

(72)发明人 李沛波 姚宏亮 苏薇薇 王永刚

吴忠 彭维

(74)专利代理机构 广州容大专利代理事务所

(普通合伙) 44326

代理人 刘新年 黄开艳

(51)Int.Cl.

A61K 36/899(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

A23L 33/105(2016.01)

(56)对比文件

CN 1732916 A,2006.02.15,

CN 105497620 A,2016.04.20,

CN 104041645 A,2014.09.17,

David Pajuelo等.Chronic dietary supplementation of proanthocyanidins corrects the mitochondrial dysfunction of brown adipose tissue caused by diet-induced obesity in Wistar rats.《British Journal of Nutrition》.2011,第107卷第170-178页,尤其是第170页摘要,第177页左栏倒数第1段.

冯颖等.原花青素预防膳食诱导肥胖的实验研究.《中国营养学会会议论文集》.2008,第344-345页.

审查员 张萌迪

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种促进棕色脂肪组织生成的中药组合物及其制备方法

(57)摘要

本发明公开一种促进棕色脂肪组织生成,治疗肥胖的中药组合物及其制备方法。所述的中药组合物由沙棘3~50份、山银花3~30份、薤白3~50份、牡蛎10~50份、郁李仁3~30份、鸡内金10~30份、酸枣仁3~30份、丁香3~30份、昆布3~30份、榧子3~20份、代代花3~10份、干芦根3~30份、覆盆子3~20重份、黄芥子3~20份、青果3~30份、菊苣3~20份制成。原料均为既是食品又是中药材的物质,具有安全易得、制备方法简单和价格低廉等优点。

1. 一种用于促进棕色脂肪生成并提高产热功能的中药组合物,其特征在于,所述的中药组合物按重量份计,由以下原料制成:沙棘3~50份、山银花3~30份、薤白3~50份、牡蛎10~50份、郁李仁3~30份、鸡内金10~30份、酸枣仁3~30份、丁香3~30份、昆布3~30份、榧子3~20份、代代花3~10份、干芦根3~30份、覆盆子3~20份、黄芥子3~20份、青果3~30份、菊苣3~20份。

2. 一种用于促进棕色脂肪生成并提高产热功能的中药组合物,其特征在于,所述的中药组合物按重量份计,由以下原料制成:沙棘20份、山银花20份、薤白20份、牡蛎15份、郁李仁15份、鸡内金15份、酸枣仁15份、丁香15份、昆布15份、榧子10份、代代花10份、干芦根10份、覆盆子10份、黄芥子10份、青果10份、菊苣5份。

3. 如权利要求1或2所述中药组合物在制备防治肥胖症药物中的应用。

4. 如权利要求1或2所述的中药组合物,其制备方法包括以下步骤:

(1) 取所述原料粉碎,混匀,得混合物;

(2) 所述混合物用5~100%的乙醇提取1~3次,每次料液比1:10~15,每次提取0.5~3小时,提取液滤过后合并;

(3) 将合并的提取液浓缩成原料含量0.5~3g/ml的浸膏,加上药学上常用的辅料或辅助性成分,浸膏烘干,粉碎,制成适合于口服的制剂形式。

## 一种促进棕色脂肪组织生成的中药组合物及其制备方法

[0001] 技术领域

[0002] 本发明涉及一种促进棕色脂肪组织生成,治疗肥胖的中药组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0003] 肥胖是指人体脂肪组织过度蓄积导致机体正常生理功能不同程度损害的一种病理状态。其病因复杂,认为与环境、遗传、生理、代谢、行为及心理等诸多因素有关,通常以体重指数(body mass index,BMI)来确诊肥胖。肥胖严重影响人类的身心健康,是许多2型糖尿病等代谢性疾病、心脑血管疾病、呼吸系统疾病以及恶性肿瘤等慢性非传染性疾病的危险因素,被世界卫生组织认定为影响健康的主要危险因素之一。随着全球经济飞速发展以及生活方式的变化,世界肥胖问题日益严重。全球目前有超过15亿的超重和肥胖人口,预计到2030年超重人群将增加到21.6亿,肥胖人群将增加到11.2亿。因此,肥胖相关并发症的发病率及病死率将不断增加,肥胖的防治日趋严峻,如何安全有效地治疗肥胖成为迫切需要解决的问题。

[0004] 目前,肥胖的治疗主要包括改变生活方式、手术治疗和药物治疗3种方法:(1)改变生活方式,包括饮食疗法和参加有氧运动,但生活方式的干预往往让人难以坚持,大多只能取得短暂的成功;(2)手术治疗,主要包括Bariatric手术、去脂整形术和胃内水球疗法,虽然手术是目前最有效的治疗方法,但其存在很大的风险;(3)目前可选的减肥药物非常有限,如化学药物利莫那班(rimonabant)和西布曲明(sibutramine)已退出欧洲联盟的市场。因此,目前可用于减肥的有效措施非常少,迫切需要新的减肥方法出现。

[0005] 哺乳动物体内主要存在2种类型的脂肪组织,即白色脂肪组织(white adipose tissue,WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue,BAT)。其中,白色脂肪组织占正常健康成人质量的10%,主要功能是储存脂肪以作为人体能源库和皮下隔热垫;棕色脂肪负责分解引发肥胖的白色脂肪,将白色脂肪转化成二氧化碳、水和热量,它可以加快人体新陈代谢,促进白色脂肪消耗,防止肥胖的发生。棕色脂肪组织产生热量主要依赖于解偶联蛋白1(UCP1)的活化,UCP1是特异性存在于棕色脂肪细胞中的一种线粒体蛋白,能将线粒体氧化磷酸化脱偶联后,代谢脂肪酸,产生能量,这对机体维持体温非常重要。有关啮齿类动物的实验研究发现,诱导白色脂肪组织向棕色脂肪组织转化(白色脂肪组织“棕色化”)可以减轻该动物体质量、提高该动物机体的血糖稳态。另有研究表明,在超重和肥胖人群中棕色脂肪组织的数量明显减少,棕色脂肪组织的数量与BMI、脂肪含量呈反比,棕色脂肪组织确实存在于成人体内并发挥作用,并且肥胖的发生也与棕色脂肪组织数量的减少有着密切联系。棕色脂肪组织的存在及生理功能提示了一种控制肥胖症的新策略。通过调控棕色脂肪的分化通路,使棕色脂肪增加或促使白色脂肪向棕色脂肪转化可能成为治疗肥胖的有效方法,已成为肥胖研究的热点。

### 发明内容

[0006] 本发明提供一种促进棕色脂肪组织生成并提高其功能以预防和治疗肥胖的中药

组合物及其制备方法。

[0007] 所述的中药组合物按重量份计,由以下原料制成:沙棘3~50份、山银花3~30份、薤白3~50份、牡蛎10~50份、郁李仁3~30份、鸡内金10~30份、酸枣仁3~30份、丁香3~30份、昆布3~30份、榧子3~20份、代代花3~10份、干芦根3~30份、覆盆子3~20重份、黄芥子3~20份、青果3~30份、菊苣3~20份。

[0008] 优选配比为:沙棘20份、山银花20份、薤白20份、牡蛎15份、郁李仁15份、鸡内金15份、酸枣仁15份、丁香15份、昆布15份、榧子10份、代代花10份、干芦根10份、覆盆子10份、黄芥子10份、青果10份、菊苣5份。

[0009] 所述的中药组合物可用于防治肥胖症的药物、保健品或食品中。

[0010] 所述的中药组合物的制备方法包括以下步骤:

[0011] (1)取所述原料粉碎,混匀,得混合物;

[0012] (2)所述混合物用5~100%的乙醇提取1~3次,料液比为3~30,每次提取0.5~3小时,提取液滤过后合并;

[0013] (3)将合并的提取液浓缩成原料含量0.5~3g/ml的浸膏,加上食品或药学上常用的辅料或辅助性成分,浸膏烘干,粉碎,制成食品或适合于口服的制剂形式。

[0014] 本发明的组合物可制成果冻、茶剂、饮料、冲剂、胶囊、颗粒、咀嚼片、片剂或口服液体制剂。也可作为食物的辅料或佐料等添加到食物中从而达到减肥效果。

[0015] 经过大量的药理学研究证明本发明组合物能促进棕色脂肪组织生成、提高棕色脂肪组织UCP1蛋白的表达以增强肥胖模型小鼠棕色脂肪组织分解白色脂肪组织和产热功能,可明显抑制肥胖模型小鼠的体重异常增长,可用于制备促进棕色脂肪组织生成、增强棕色脂肪组织功能以预防和治疗肥胖的食品、保健食品或药物,用于临床中肥胖的预防和治疗。原料均为既是食品又是中药材的物质,具有安全易得、制备方法简单和价格低廉等优点。

## 具体实施方式

[0016] 下面结合实施例对本发明做进一步的说明。

[0017] 各实施例中所涉及的固体混合物中之固体,液体中之液体,以及液体中之固体的百分比分别是以wt/wt、vol/vol、wt/vol计算,除非另有说明。

[0018] 实施例1:本发明中药组合物的制备方法1

[0019] 取沙棘20g、山银花20g、薤白20g、牡蛎15g、郁李仁15g、鸡内金15g、酸枣仁15g、丁香15g、昆布15g、榧子10g、代代花10g、干芦根10g、覆盆子10g、黄芥子10g、青果10g、菊苣5g,经初步剪碎后,再用粉碎机粉碎,混匀。将混匀的组合物药材用15倍量的50%的乙醇提取1小时,过滤收集提取液,第二次加入10倍量的50%的乙醇提取1小时,过滤收集提取液,将两次提取液合并,浓缩成原料含量2g/ml的浸膏,浸膏烘干,粉碎。

[0020] 实施例2:本发明中药组合物的制备方法2

[0021] 取沙棘10g、山银花10g、薤白10g、牡蛎5g、郁李仁5g、鸡内金5g、酸枣仁5g、丁香5g、昆布10g、榧子5g、代代花5g、干芦根10g、覆盆子10g、黄芥子3g、青果10g、菊苣5g,经初步剪碎后,再用粉碎机粉碎,混匀。将混匀的组合物药材用15倍量的30%的乙醇提取1小时,过滤收集提取液,第二次加入10倍量的30%的乙醇提取1小时,过滤收集提取液,将两次提取液合并,浓缩成原料含量1.5g/ml的浸膏,加入食品添加剂,兑入适量纯净水中,即得本发明中

药组合物的饮料。

[0022] 实施例3:本发明中药组合物的制备方法3

[0023] 取沙棘20g、山银花20g、薤白10g、牡蛎10g、郁李仁10g、鸡内金10g、酸枣仁15g、丁香10g、昆布10g、榧子10g、代代花5g、干芦根15g、覆盆子10g、黄芥子5g、青果10g、菊苣20g,经初步剪碎后,再用粉碎机粉碎,混匀。将混匀的组合物药材用15倍量的60%的乙醇提取1小时,过滤收集提取液,第二次加入10倍量的40%的乙醇提取1小时,过滤收集提取液,将两次提取液合并,浓缩成原料含量2g/ml的浸膏,加入适量淀粉,干燥,粉碎,加入适量微晶纤维素,混合均匀,制备成本发明中药组合物的胶囊剂。

[0024] 实施例4:本发明中药组合物对肥胖模型小鼠的体重、棕色脂肪生成及其UCP1蛋白表达的影响

[0025] 1、实验动物:

[0026] 4-5周龄C57BL/6J雄性小鼠,SPF级,平均体质量(14.9±0.8)g,由广东省医学实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(粤)2013-0002。

[0027] 2、实验方法:

[0028] 2.1本发明中药组合物的制备

[0029] 取沙棘200g、山银花200g、薤白200g、牡蛎150g、郁李仁150g、鸡内金150g、酸枣仁150g、丁香150g、昆布150g、榧子100g、代代花100g、干芦根100g、覆盆子100g、黄芥子100g、青果100g、菊苣50g,经初步剪碎后,再用粉碎机粉碎,混匀。将混匀的组合物药材用15倍量的50%的乙醇提取1小时,过滤收集提取液,第二次加入10倍量的50%的乙醇提取1小时,过滤收集提取液,将两次提取液合并,浓缩成浸膏,供本药理研究使用。

[0030] 2.2动物模型建立及分组

[0031] 将70只小鼠随机分为正常对照组(n=10)和肥胖造模组(n=60),正常对照组以普通饲料喂养,肥胖造模组喂饲高脂饲料(含基础饲料79%、猪油10%、蛋黄粉10%、胆固醇1%)。喂饲10周后,选择体质量高于正常对照组小鼠平均体质量20%的个体为肥胖模型动物。本实验成功诱导肥胖模型小鼠46只(成功率为76.7%),将肥胖模型小鼠按照随机数字表法分为肥胖模型对照组(12只)、本发明组合物低剂量组(12只)、本发明组合物中剂量组(12只)、本发明组合物高剂量组(10只)。除正常对照组喂饲普通饲料外,其他各组继续喂养高脂饲料,同时,本发明组合物低剂量组、本发明组合物中剂量组、本发明组合物高剂量组分别按0.1ml/10g灌胃给予浓度为0.7g生药/ml、1.4g生药/ml、2.8g生药/ml的本发明组合物混悬液,正常对照组和肥胖模型对照组灌胃给予等体积蒸馏水,1次/天,连续6周。

[0032] 2.3指标监测

[0033] 最后一次给药后,动物禁食不禁水过夜,于第2天清晨进行空腹体质量称量并记录,随后将动物麻醉,断头处死,迅速取肩胛间区棕色脂肪组织,除去附着的肌肉及白色脂肪组织,称重并记录。随后,将取出的棕色脂肪组织于10%福尔马林溶液中固定,按免疫组化染色试剂盒说明书采用ABC法进行免疫组织化学染色。将染色的切片于200倍显微镜下观察,每张切片随机摄取10个视野,用Image-Pro Plus 6.0软件分析UCP1阳性表达的光密度值(IOD)。

[0034] 3、实验结果:

[0035] 由表1可见,与正常对照组比较,肥胖模型对照组小鼠的体质量显著增加(P<

0.01),棕色脂肪重量明显减少( $P<0.05$ ),棕色脂肪重量/体重显著降低( $P<0.01$ ),UCP1蛋白表达明显减少( $P<0.01$ )。提示该高脂饲料喂养所致的肥胖模型小鼠的体质量异常增长、棕色脂肪组织生成减少、棕色脂肪组织的分解和产热功能减弱。与肥胖模型组比较,本发明组合物低、中、高剂量组小鼠的体质量显著降低( $P<0.05$ 或 $0.01$ ),棕色脂肪重量显著增加( $P<0.05$ 或 $0.01$ ),棕色脂肪重量/体重显著( $P<0.05$ 或 $0.01$ ),UCP1蛋白表达明显增加( $P<0.05$ 或 $0.01$ )。提示本发明组合物可以促进肥胖模型小鼠棕色脂肪的生成,提高棕色脂肪组织UCP1蛋白的表达以增强肥胖模型小鼠棕色脂肪组织分解白色脂肪组织和产热功能,明显抑制肥胖模型小鼠的体重异常增长。

[0036] 表1本发明组合物对小鼠体质量、棕色脂肪组织重量及UCP1蛋白表达的影响( $\bar{X}\pm SD$ )

组别	动物数 (只)	给药剂量 (g 生药 /kg)	体重 (g)	棕色脂肪 重量(g)	棕色脂肪重 量/体重(%)	UCP1 蛋白表达 的 IOD 值
正常对照组	10	-	24.52±1.65	0.14±0.03	0.57±0.07	298.3±19.8
[0037] 肥胖模型对照组	12	-	36.52±3.81 <sup>##</sup>	0.10±0.02 <sup>#</sup>	0.27±0.06 <sup>##</sup>	231.7±29.71 <sup>##</sup>
组合物低剂量组	12	7	30.24±2.89 <sup>*</sup>	0.14±0.01 <sup>*</sup>	0.46±0.07 <sup>*</sup>	271.4±46.9 <sup>*</sup>
组合物中剂量组	12	14	28.24±3.57 <sup>**</sup>	0.17±0.03 <sup>**</sup>	0.60±0.04 <sup>**</sup>	295.3±52.1 <sup>**</sup>
组合物高剂量组	10	28	25.83±6.89 <sup>**</sup>	0.19±0.05 <sup>**</sup>	0.73±0.10 <sup>**</sup>	315.2±42.7 <sup>**</sup>

[0038] 注:与正常对照组比较:<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型对照组比较:<sup>\*</sup> $P<0.05$ <sup>\*\*</sup> $P<0.01$

[0039] 根据中医组方理论,在本发明组方基础上进行变化,具有同样或类似作用的组合物均属本发明所保护范围。