

1. 人参固本口服液用于预防或治疗干燥综合征的新用途

申请号

CN202210346928

申请日

2022. 04. 01

公开（公告）日

2022. 06. 24

ipc分类号

A61K36/8968

优先权号

CN2021103800117 20210409

申请（专利权）人

山东新时代药业有限公司

发明人

孙成磊；程国良

摘要

– ABSTRACT：本发明属于中药技术领域，具体涉及人参固本口服液用于预防或治疗干燥综合征的新用途。人参固本口服液为鲁南厚普制药有限公司的独家品种，具有滋阴益气、固本培元、清热凉血、活血化瘀、养阴生津、养阴润燥、补益肝肾等功效。经试验证明，其能够显著提高模型大鼠的唾液分泌、改善小鼠外周血中T淋巴细胞亚群以及降低血清中免疫球蛋白水平，可用于制备治疗或预防干燥综合征的药物。

权利要求

1. 人参固本口服液，包括人参、地黄、熟地黄、山茱萸、山药、牡丹皮、泽泻、茯苓、天冬、麦冬，预防或治疗干燥综合征的新用途。
2. 如权利要求1所述的新用途，其特征在于，所述人参固本口服液包括人参10-60份、地黄30-100份、熟地黄40-90份、山茱萸30-80份、山药50-130份、牡丹皮50-80份、泽泻30-90份、茯苓30-120份、天冬50-90份、麦冬60-120份。
3. 如权利要求1所述的新用途，其特征在于，所述人参固本口服液也可经过常规工艺加入药学上可接受的其他活性成分、辅料后制备成临床上可接受的剂型，用于预防或治疗干燥综合征。
4. 如权利要求3所述的新用途，其特征在于，所述剂型为汤剂、冲剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂或散剂。
5. 如权利要求1所述的新用途，其特征在于，所述干燥综合征为原发性干燥综合征。
6. 如权利要求1所述的新用途，其特征在于，所述干燥综合征中医辨证属于燥邪犯肺型、湿热蕴结型、燥热迫血型、气血瘀阻型、阴虚内热型、肝肾阴虚型、气阴两虚型中的一种。
7. 如权利要求6所述的新用途，其特征在于，所述干燥综合征中医辨证属于湿

热蕴结型、气血瘀阻型中的一种。

8. 如权利要求1所述的新用途，其特征在于，所述干燥综合征的临床症状表现包括但不限于干燥性角膜、结膜炎，口腔干燥症，唾液分泌减少，腮腺部酸胀，胸闷腹胀，腰酸足软，失眠盗汗，尿涩痛难解，皮肤粗糙，色黯发斑。

说明书

人参固本口服液用于预防或治疗干燥综合征的新用途

技术领域

本发明属于中药技术领域，具体涉及人参固本口服液用于预防或治疗干燥综合征的新用途。

背景技术

干燥综合症是一种以侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺为主的慢性自身免疫性疾病，又称为自身免疫性外分泌腺体病，发病率高，多发于40岁以上女性。其病理机制主要是由于自身免疫的过度应答反应，造成外分泌腺体大量淋巴细胞、浆细胞浸润，使腺体细胞破坏，功能丧失，从而出现一系列临床症状与表现，包括干燥性角膜、结膜炎，口腔干燥症，唾液分泌减少，腮腺部酸胀，胸闷腹胀，腰酸足软，失眠盗汗等。

干燥综合征是病因病机均较复杂的一种自身免疫性疾病，现代医学认为其发病机理是在遗传、病毒感染等多种致病因素的侵袭下，机体出现免疫异常，如T4/T8淋巴细胞亚群及比值异常，高丙种球蛋白血症等。西医对干燥综合征无有效方法，只能通过激素、免疫抑制剂等缓解症状，这些药物暂时缓解病情，并且副作用大，停药后易复发，容易掩盖病情，延误最佳治疗时机。

干燥综合症归属于中医学“燥证”范畴。引起干燥综合征的原因主要有以下几点：①先天不足：本病多有先天禀赋不足，阴精亏损；或素体阴虚，津液亏少；或久病劳伤均可导致阴津亏虚，清窍失养，而发为本病。女子体阴而用阳，40岁以上女子天癸渐竭，精血亏虚，阴液不足，多因阴虚内热而伤津耗液，导致口眼清窍失养，经脉气血痹阻而多发本病。②后天因素：或为情志所伤，劳倦过度；或为久病失养，精血内夺；或为年高之人天癸将竭；或为误治失治，如误用汗、吐、下法；或过服辛温升散之剂；或亡血失精等，皆可导致阴液不足，正气耗损，而发为本病。③六淫外邪：六淫中，风、暑、燥、火四邪称之为阳邪，阳热亢盛，则消灼津液；又风寒伤人能化热，风热伤人能化燥，热则耗液，燥则伤津。病初起在经在表。络脉痹阻则关节肌肉疼痛，津液干涸则口眼干燥。病久入里必损及五脏六腑。中医根据不同原因引起的干燥综合征，结合临床实际进行辨证治疗，将其分为：燥邪犯肺型、湿热蕴结型、燥热迫血型、气血瘀阻型、阴虚内热型、肝肾阴虚型、气阴两虚型。

人参固本口服液，滋阴益气，固本培元。用于阴虚气弱，虚劳咳嗽，心悸气短，骨蒸潮热，腰酸耳鸣，大便干燥。目前尚未有人参固本口服液可用于预防或治疗干燥综合征的相关报道。

发明内容

本发明提供了人参固本口服液用于预防或治疗干燥综合征的新用途。人参固本口服液中具有滋阴益气、固本培元、清热凉血、活血化瘀、养阴生津、养阴润燥、补益肝肾等功效，可以有效预防或改善干燥综合征。

人参固本口服液，包括人参、地黄、熟地黄、山茱萸、山药、牡丹皮、泽泻、茯苓、天冬、麦冬，预防或治疗干燥综合征的新用途。

所述人参固本口服液包括人参10-60份、地黄30-100份、熟地黄40-90份、山茱萸30-80份、山药50-130份、牡丹皮50-80份、泽泻30-90份、茯苓30-120份、天冬50-90份、麦冬60-120份。

优选的，所述人参固本口服液包括人参30-50份、地黄50-80份、熟地黄40-60份、山茱萸50-70份、山药70-100份、牡丹皮50-80份、泽泻45-60份、茯苓50-90份、天冬60-75份、麦冬60-90份。

优选的，所述人参固本口服液也可经过常规工艺加入药学上可接受的其他活性成分、辅料后制备成临床上可接受的剂型，用于预防或治疗干燥综合征。

进一步优选的，所述剂型为汤剂、冲剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂或散剂。

所述干燥综合征为原发性干燥综合征。

所述干燥综合征中医辨证属于燥邪犯肺型、湿热蕴结型、燥热迫血型、气血瘀阻型、阴虚内热型、肝肾阴虚型、气阴两虚型中的一种。

优选的，所述干燥综合征中医辨证属于湿热蕴结型、气血瘀阻型中的一种。

所述干燥综合征的临床症状表现包括但不限于干燥性角膜、结膜炎，口腔干燥症，唾液分泌减少，腮腺部酸胀，胸闷腹胀，腰酸足软，失眠盗汗。

人参，甘、微苦，微温。归脾、肺、心、肾经。大补元气，复脉固脱，补脾益肺，生津养血，安神益智。用于体虚欲脱，肢冷脉微，脾虚食少，肺虚喘咳，津伤口渴，内热消渴，气血亏虚，久病虚羸，惊悸失眠，阳痿宫冷。

地黄，甘，寒。归心、肝、肾经。清热凉血，养阴生津。用于热入营血，温毒发斑，吐血衄血，热病伤阴，舌绛烦渴，津伤便秘，阴虚发热，骨蒸劳热，内热消渴。

熟地黄，甘，微温。滋阴补血，益精填髓。用于肝肾阴虚，腰膝酸软，骨蒸潮热，盗汗遗精，内热消渴，血虚萎黄，心悸怔忡，月经不调，崩漏下血，眩晕，耳鸣，须发早白。

山茱萸，酸、涩，微温。归肝、肾经。补益肝肾，收涩固脱。用于眩晕耳鸣，腰膝酸痛，阳痿遗精，遗尿尿频，崩漏带下，大汗虚脱，内热消渴。

山药，甘，平。归脾、肺、肾经。补脾养胃，生津益肺，补肾涩精。用于脾虚食少，久泻不止，肺虚喘咳，肾虚遗精，带下，尿频，虚热消渴。麸炒山药补脾健胃。用于脾虚食少，泄泻便溏，白带过多。

牡丹皮，苦、辛，微寒。归心、肝、肾经。清热凉血，活血化瘀。用于热入营血，温毒发斑，吐血衄血，夜热早凉，无汗骨蒸，经闭痛经，跌扑伤痛，痈肿疮毒。

泽泻，甘、淡，寒。归肾、膀胱经。利水渗湿，泄热，化浊降脂。用于小便不利，水肿胀满，泄泻尿少，痰饮眩晕，热淋涩痛，高脂血症。

茯苓，甘、淡，平。归心、肺、脾、肾经。利水渗湿，健脾，宁心。用于水肿尿少，痰饮眩悸，脾虚食少，便溏泄泻，心神不安，惊悸失眠。

天冬，甘、苦，寒。归肺、肾经。养阴润燥，清肺生津。用于肺燥干咳，顿咳痰黏，腰膝酸痛，骨蒸潮热，内热消渴，热病津伤，咽干口渴，肠燥便秘。

麦冬，甘、微苦，微寒。归心、肺、胃经。养阴生津，润肺清心。用于肺燥干咳，阴虚癆嗽，喉痹咽痛，津伤口渴，内热消渴，心烦失眠，肠燥便秘。

本发明的有益效果：

本发明提供了人参固本口服液用于预防或治疗干燥综合征的新用途；人参固

本口服液各组分之间相互配合，相互协同，具有滋阴益气、固本培元、清热凉血、活血化瘀、养阴生津、养阴润燥、补益肝肾等功效。经试验证明，其能够显著提高模型大鼠的唾液分泌量，改善大鼠外周血中T淋巴细胞亚群，降低血清中免疫球蛋白IgG、TNF- α 水平，抑制体液免疫功能亢进，调节免疫平衡，可用于治疗或预防干燥综合征。

具体实施方式

下面通过实施例来进一步说明本发明。应该正确理解的是：本发明的实施例仅仅是用于说明本发明，而不是对本发明的限制，所以，在本发明的方法前提下对本发明的简单改进均属本发明要求保护的范围。

动物实验

建立干燥综合征SD大鼠模型，观察人参固本口服液对干燥综合征模型SD大鼠唾液量、外周血T淋巴细胞亚群及血清IgG、TNF- α 的影响。T淋巴细胞是一种重要的免疫活性细胞，CD4⁺细胞和CD8⁺细胞是T淋巴细胞中功能相异的两个亚群，在免疫应答中分别发挥正负调节作用，形成T细胞网络，CD4⁺/CD8⁺比值代表了整体的免疫平衡；IgG抗体在免疫应答中起着激活补体，中和多种毒素的作用，干燥综合征患者IgG偏高，提示着存在高免疫球蛋白血症，它是干燥综合征系统性受累的一种表现；TNF- α 是一种具有多种生物学活性的细胞因子，可参与多种自身免疫性疾病的发病过程，在维持体内免疫平衡中具有重要作用，TNF- α 水平与干燥综合征病情呈正相关关系。

1. 实验试剂与药品

人参固本口服液，10ml*14支，国药准字Z10940013，鲁南厚普制药有限公司；

醋酸泼尼松片，5mg*100片，国药准字H33021207，浙江仙琚制药股份有限公司；

百白破疫苗，5.0ml/支，国药准字S10820008，成都生物制品研究所；
弗氏完全佐剂，sigma公司。

2. 实验对象

SD大鼠，SPF级，雄性，120只，体重200 $\pm$ 20g；6周龄SD大鼠，SPF级，雄性，5只；来源：济南朋悦实验动物繁育有限公司，生产许可证号SCXK(鲁)20190003。所有大鼠均严格按照国家部属实验动物管理委员会制定的实验动物环境条件标准进行饲养。

3. 实验方法

将5只6周龄SD大鼠麻醉后无菌条件下摘取双侧颌下腺，剔除颌下腺包膜和结缔组织后采用生理盐水冲洗3次，合并所得颌下腺样品，剪碎后称重，加入0.1mol/L pH7.2的磷酸盐缓冲溶液，每克颌下腺样品加入80mL磷酸盐缓冲溶液，冰浴条件下匀浆，4℃下4000转/分钟离心30min，取上清液60mL加入等体积弗氏完全佐剂充分混匀乳化，得乳化蛋白抗原。剩余上清液冻存备用。乳化蛋白抗原冻存备用。

将120只体重200 $\pm$ 20g的大鼠随机均分为4组：模型组，对照组，人参固本口服液高剂量组，人参固本口服液低剂量组，每组30只；每只大鼠于两后足的足趾和腹股沟皮下注射乳化蛋白抗原，每只每次注射量为1mL。以乳化蛋白抗原首次注射之日为第1日。第21和35日再次注射乳化蛋白抗原，每只于两后足的足趾和腹股沟皮下注射乳化蛋白抗原，每只每次注射量为1mL。第1、7、21、35日每只大鼠背部皮下注射百白破疫苗，每只每次皮下注射0.2mL。在造模后第50天处死模型组小鼠2只，通过病理形态学观察，模型小鼠颌下腺发现

特征性淋巴细胞浸润、腺体萎缩等干燥综合征典型病理改变，表明造模成功。

各组大鼠分别灌胃给药，每日灌胃1次，其中人参固本口服液高剂量组：4mL/kg；人参固本口服液低剂量组：2mL/kg；对照组：醋酸泼尼松片，2mg/kg；模型组：灌胃生理盐水。

唾液分泌量：连续灌胃30天，末次给药12h后取干燥棉球，置于大鼠舌下10分钟后取出。唾液分泌量(mg)=棉球湿重-棉球干重。

T淋巴细胞亚群：连续灌胃30天，末次给药12h后大鼠腹主动脉取血，收集于肝素抗凝管中，采用EPICS XL流式细胞仪检测。

血清IgG、TNF- α ：连续灌胃30天，末次给药12h后大鼠眼眶后取血，采集血清，双抗体夹心ABC-ELISA法检测。

4. 实验结果

实验结果见表1、表2、表3。

表1 大鼠唾液分泌量

组别	n	唾液分泌量(mg)
模型组	28	32.55 $\pm$ 1.92
对照组	30	36.08 $\pm$ 2.17*
人参固本口服液高剂量组	30	41.35 $\pm$ 2.26** $\Delta\Delta$
人参固本口服液低剂量组	30	37.18 $\pm$ 1.80**

注：与模型组相比，*具有显著性差异(P<0.05)，**具有极显著性差异(P<0.01)；与对照组相比， Δ 具有显著性差异(P<0.05)， $\Delta\Delta$ 具有极显著性差异(P<0.01)。

与模型组唾液分泌量相比，人参固本口服液高、低剂量组均具有极显著性差异，对照组具有显著性差异；与对照组唾液分泌量相比，人参固本口服液高剂量组具有极显著性差异。说明人参固本口服液可以显著提高模型大鼠的唾液分泌量。

表2 大鼠外周血T淋巴细胞亚群

组别	n	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
模型组	28	43.55 $\pm$ 5.12	15.63 $\pm$ 4.85	2.62 $\pm$ 0.18
对照组	30	39.18 $\pm$ 7.57	17.42 $\pm$ 1.48 Δ	2.29 $\pm$ 0.32*
人参固本口服液高剂量组	30	34.70 $\pm$ 5.92*	18.07 $\pm$ 2.26 Δ	1.96 $\pm$ 0.55*
人参固本口服液低剂量组	30	40.36 $\pm$ 6.35	17.29 $\pm$ 1.79	2.34 $\pm$ 0.21*

注：与模型组相比，*具有显著性差异(P<0.05)，**具有极显著性差异(P<0.01)；与对照组相比， Δ 具有显著性差异(P<0.05)， $\Delta\Delta$ 具有极显著性差异(P<0.01)。

由表2可知，人参固本口服液、醋酸泼尼松均可改善小鼠外周血中T淋巴细胞亚群，调节免疫功能，与模型组相比，CD4⁺/CD8⁺具有显著性差异。

表3 大鼠血清免疫学指标

组别	n	IgG浓度(mg/ml)	TNF- α 浓度(pg/ml)
模型组	28	27.35 $\pm$ 2.70	44.27 $\pm$ 6.80
对照组	30	18.90 $\pm$ 4.75*	36.41 $\pm$ 4.59*

人参固本口服液高剂量组 30 $18.16 \pm 6.02^*$ $31.08 \pm 4.19^{**\Delta}$

人参固本口服液低剂量组 30 $20.42 \pm 5.26^*$ $34.60 \pm 7.34^*$

注：与模型组相比，*具有显著性差异 ($P < 0.05$)，**具有极显著性差异 ($P < 0.01$)；与对照组相比， Δ 具有显著性差异 ($P < 0.05$)， $\Delta\Delta$ 具有极显著性差异 ($P < 0.01$)。

由表3可知，经给药30天后，大鼠血清中IgG浓度明显降低，与模型组相比，具有显著性差异，说明人参固本口服液可以降低大鼠模型中血清免疫球蛋白水平，纠正高球蛋白血症，抑制体液免疫功能亢进；经给药30天后，人参固本口服液高剂量组与模型组相比，TNF- α 浓度明显降低，具有极显著性差异，与对照组相比，具有显著性差异，说明人参固本口服液可以降低大鼠模型中血清TNF- α 水平，维持免疫平衡。