1. 人参固本口服液在治疗白细胞减少症中的用途

申请号

CN202210259179

申请日

2022.03.14

公开(公告)日

2022.05.13

ipc分类号

A61K9/08

优先权号

CN2021102984819 20210319

申请(专利权)人

山东新时代药业有限公司

发明人

孙成磊

摘要

- ABSTRACT : 本发明属于中药技术领域,涉及人参固本口服液的新用途,具体为人参固本口服液在制备预防或治疗白细胞减少症药物中的用途。本发明所述人参固本口服液主要由以下原料制备而成:人参23重量份、熟地黄46重量份、地黄46重量份、山茱萸46重量份、山药92重量份、牡丹皮46重量份、泽泻46重量份、茯苓46重量份、天冬46重量份、麦冬46重量份。本发明所述的人参固本口服液可以明显升高放疗或化疗模型小鼠外周血白细胞或中性粒细胞数量。

权利要求

1. 人参固本口服液在制备预防或治疗白细胞减少症药物中的用途。
2. 如权利要求1所述的用途,其特征在于,所述的白细胞减少症是指病理性因素引起的白细胞减少症。
3. 如权利要求2所述的用途,其特征在于,所述的病理性因素包括但不限于感染、放射物质影响、化学性因素、恶性肿瘤。
4. 如权利要求3所述的用途,其特征在于,所述的化学性因素是指抗肿瘤药物。
5. 如权利要求1-4任一项所述的用途,其特征在于,所述的人参固本口服液主要是由以下原料制备而成:
人参23重量份 熟地黄46重量份 地黄46重量份 山茱萸46重量份
山药92重量份 牡丹皮46重量份 泽泻46重量份 茯苓46重量份
天冬46重量份 麦冬46重量份。

说明书

人参固本口服液在治疗白细胞减少症中的用途

技术领域

本发明涉及人参固本口服液的新用途，具体涉及人参固本口服液在制备治疗白细胞减少症药物中的用途，属于中药技术领域。

背景技术

白细胞是一类有核的血细胞。正常人的血细胞数目是4000-10000/UL(微升)，每日不同的时间和机体不同的功能状态下，白细胞在血液中的数目是有较大范围变化的。

白细胞减少症，是指周围白细胞计数持续下降所引起的一组症状。典型表现为头晕、乏力，肢体酸软，食欲减退，精神萎靡、低热，属祖国医学“虚劳”范畴。

当周围血液的白细胞计数持续低于 $4.0 \times 10^9/L$ 以下时称为白细胞减少症。由于白细胞中的成分主要是中性粒细胞及淋巴细胞，尤以中性粒细胞为主，故大多数情况下，白细胞减少是中性粒细胞减少所致。当中性粒细胞计数低于 $(1.5-1.8) \times 10^9/L$ 时，称为中性粒细胞减少症。一般白细胞少的原因有；病毒感染、伤寒等、也有因为药物引起的。如系药物等引起的粒细胞减少，应立即停药，适当应用生白药物，如集落刺激因子(CsF)、碳酸锂、茜草双酯、多抗甲素等。停止接触放射线或其他化学毒物。由脾功能亢进引起的，易发生反复，严重感染，可做脾切除术。

其病因病机按细胞动力学可分为以下3个方面：

①白细胞生成障碍，包括由干细胞的增殖减低或再生障碍。

②白细胞破坏过多，由于感染、免疫学因素而使白细胞破坏过多，使外周血中白细胞减少。

③粒细胞分布异常，由于各种原因而使边缘池中白细胞增多，循环池中白细胞减少，亦形成可白细胞减少症。白细胞减少症患者自觉症状不多，常以疲乏，头晕为最常见，此外还有食欲减退，四肢痿软，失眠多梦，低热，畏寒，腰痠，心慌等症，常被医生和患者忽视，诊为其他疾病，此时须反复检查白细胞总数，如持续低于 $4.0 \times 10^9/L$ 时，可诊断为白细胞减少症。白细胞减少症：除治疗病因外，应根据不同患者及发病原理选择相应的治疗方案。

白细胞减少症中医学中无相同病名，据其症乏力、头晕、心悸、易外感发热等表现当归属于中医学“气血虚”；“虚劳”；“温病”；“诸虚不足”等范畴。中医学认为白细胞减少症的发生与心、肝、脾、肾四脏有关，其中与脾、肾两脏的关系尤为密切。本虚(即脾肾两虚)是白细胞减少症的根本原因，“脾为后天之本”，气血生化之源，五脏六腑赖以滋养，若脾虚气血无以生化则成血虚之证；“肾为先天之本”，主骨生髓，受五脏六腑之精而藏之，若肾气不足则髓海不充，“精血同源”此时气血生成也会受影响。脾虚，运化水谷精微的滋养功能失常，可导致肾气虚弱；反之，肾阳不足，则不能温煦脾阳，两者相互影响，以致脾肾两虚，营卫气血不足而成本病。此外，热毒侵袭和瘀血凝结也是引起和加重本病的重要原因。热毒(放、化疗)之邪侵犯人体，营阴被劫之故。大部分患者表现为气阴两虚之证，少数则兼有血热之证；根据中医学“久病必瘀”的传统认识，白细胞减少症患者久治不愈，往往见有血瘀的临床症状表现。

发明内容

发明人要说明的是，本发明人参固本口服液新用途来源于临床使用反馈，人参固本口服液临床常用于肿瘤患者后期恢复治疗，在对患者恢复情况总结时发现，部分因化疗导致白细胞减少的患者，其在服用人参固本口服液后，白

细胞数量明显增加。基于以上临床使用反馈，申请人对人参固本口服液的新用途进行了进一步的研究。

本发明的目的之一在于提供人参固本口服液在制备预防或治疗白细胞减少症药物中的用途。

优选的，所述的白细胞减少症是指病理性因素引起的白细胞减少症。

进一步优选的，所述的病理性因素包括但不限于感染、放射物质影响、化学性因素、恶性肿瘤。

更有选的，所述的化学性因素是指抗肿瘤药物。

本发明所述的白细胞减少症多见于感染(细菌、病毒、立克次体或原虫)；化学因素(达到一定剂量的药物，如抗肿瘤药——环磷酰胺)；物理因素(x射线，y射线，中子流等)；化学毒物(苯)；个体对某些药物过敏者(保太松，氯丙嗪，扑尔敏，磺胺，氯霉素，铋剂等)。

本发明目的之二在于提供所述的人参固本口服液的原料组成，即所述人参固本口服液主要由以下原料制备而成：

与现有技术相比，本发明取得了显著的技术效果：

人参固本口服液可以明显升高化疗或放疗小鼠外周血白细胞及中性粒细胞数，说明人参固本口服液可用于治疗临床上因化疗或放疗以及其他原因所致的白细胞减少症。

具体实施例

下面结合具体实施例进一步阐明本发明，应理解这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围，在阅读了本发明之后，本领域技术人员对本发明的各种等价形式的修改均落于本申请所附权利要求所限定的范围。

实施例1 市售人参固本口服液

【成份】人参、地黄、熟地黄、山茱萸、山药、牡丹皮、泽泻、茯苓、天冬、麦冬。辅料：蔗糖、氢氧化钠、纯化水、乙醇。

【性状】本品为棕红色液体；味甜，微苦。

【功能主治】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。

二、药理学实验

为验证人参固本口服液在治疗白细胞减少症中的用途，发明人开展了相关的药效学试验研究。需要说明的是，下述药效学试验所选取的药品为本发明具有代表性的配方及其制备方法所得的药品；本发明所包含的其它配方及制备方法所得药品，发明人同样进行了药效学实验，实验结果显示其他配方及制备方法所得药品具有相同或类似的效果，但由于篇幅限制，在此不一一穷举。

此外，下述药效学实验仅以部分动物模型为例验证本发明的功效，本发明中提到的其他原因引起的白细胞减少症，发明人亦做了相关药效学实验，实验结果显示，具有相同或类似的效果，在此，不再一一穷举。

发明人要说明的是，以下实验研究均是在急性毒性试验、长期毒性试验证明药物安全性基础之上开展，实验研究中的给药剂量均在安全剂量范围之内。

一、人参固本口服液对环磷酰胺致小鼠白细胞减少症的治疗作用

1材料

1.1动物：

ICR小鼠，SPF级，18~22g，实验动物许可证号：SYXK(鲁)2018 0008，由鲁南制药集团股份有限公司提供，实验前适应性饲养一周。

1.2 药物、试剂

1.2.1 药物

市售人参固本口服液

1.2.3 用药剂量

1. 3ml/kg(中高剂量)、2. 6ml/kg(中剂量)、5. 2ml/kg(高剂量)

2. 造模、分组及给药

取小鼠20只，随机分为空白组、模型组、人参固本口服液(高、中、低)三个剂量组，每组10只；实验第1-3天，空白组小鼠腹腔注射生理盐水0.2ml/10g，其余各组小鼠腹腔注射环磷酰胺溶液100mg/kg，每天1次，进行造模；自实验第4天开始，人参固本口服液三个剂量组小鼠灌胃给予相应的药物，空白组、模型组灌胃给予等量的生理盐水，连续给药7天。

3 观察指标

3.1 检测指标

实验第4、7、10天，各组小鼠眼眶采血，检测外周血白细胞计数。

3.52 统计学处理

采用SPSS22.0软件对所得数据进行统计分析，计量资料用表示，多组间比较采用单因素方差分析，两组间采用独立样本T检验方式分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4. 结果及结论

与空白组比较，模型组小鼠在第4、7、10天外周血白细胞计数明显降低($P < 0.01$)。

与模型组相比，人参固本口服液三个剂量组小鼠的外周血白细胞计数明显升高($P < 0.01$)。

表1 各组小鼠外周血白细胞计数比较($n=10$, $\times 10^9/L$)

注：与空白组对比，* $P < 0.01$ ；

与模型组对比，# $P < 0.01$ 。

一、人参固本口服液对放疗致小鼠白细胞减少症的治疗作用

1 材料

1.1 动物：

ICR小鼠，SPF级，18~22g，实验动物许可证号：SYXK(鲁)2018 0008，由鲁南制药集团股份有限公司提供，实验前适应性饲养一周。

1.2 药物、试剂

1.2.1 药物

市售人参固本口服液

1.2.3 用药剂量

1. 3ml/kg(中高剂量)、2. 6ml/kg(中剂量)、5. 2ml/kg(高剂量)

2. 造模、分组及给药

取小鼠20只，随机分为空白组、模型组、人参固本口服液(高、中、低)三个剂量组，每组10只；使用 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 射线辐射法对除空白组以外的小鼠进行放疗，放疗剂量为450伦/分，每次放疗时间为3min，连续放疗7天；放疗期间，

人参固本口服液三个剂量组小鼠灌胃给予相应的药物，空白组、模型组灌胃给予等量的生理盐水，连续给药7天。

3观察指标

3.1检测指标

最后1次放疗结束后，测定各组小鼠外周血中的白细胞数和中性粒细胞数。

3.52统计学处理

采用SPSS22.0软件对所得数据进行统计分析，计量资料用表示，多组间比较采用单因素方差分析，两组间采用独立样本T检验方式分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4. 结果及结论

除空白组外，其余各组小鼠在接受放疗后，其外周血白细胞数及中性粒细胞数均明显下降($P < 0.01$)；但人参固本口服液三个剂量组小鼠外周血白细胞数及中性粒细胞数显著高于模型组，组间差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

表2 各组小鼠外周血白细胞计数及中性粒细胞数比较($n=10$, $\times 10^9/L$)

注：与空白组对比，* $P < 0.01$ ；

与模型组对比，# $P < 0.01$ 。