

中药在制备防治肾炎的药物中的应用

本申请要求于 2023 年 12 月 25 日提交中国专利局、申请号为 202311798771.5、发明名称为“中药在制备防治肾炎的药物中的应用”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明涉及中药技术领域,尤其涉及中药在制备防治肾炎的药物中的应用。

背景技术

慢性肾小球肾炎目前是我国慢性肾衰竭的首要病因。肾小球滤过率（GFR）精确反映了肾脏的滤过功能，是肾小球发生的一种免疫性的炎症反应，在临床上引起肾炎的原因是很多的，当患者受到细菌感染，或者受到病毒感染，或者因为过敏因素，或者因为自身免疫功能紊乱，或者因为药物因素等等，可以形成免疫复合物，免疫复合物沉积在肾小球以后，导致肾小球的基底膜可以增厚，也可以出现肾小球系膜细胞增生，系膜基质增多，也可以出现毛细血管内皮细胞增生。

目前，治疗肾炎多用糖皮质激素，但激素只能抑制免疫和抗炎，不足以全面祛除导致肾小球固有细胞等受损伤的多种致病因素，从而达到彻底修复好受损伤的肾小球固有细胞等的目的。而且激素又有很大的毒副作用。长期使用激素，虽然治好了病，但是免疫力也下降了不少。例如，王丽等对国内各种期刊报道的199例地塞米松不良反应的病例进行统计分析，结果表明：地塞米松的不良反应包括：全身性损害、中枢和外周神经系统损害、精神症状、肌肉骨骼系统损害、皮肤及其附属器官损害、视觉损害、心血管系统一般损害、消化系统损害、呼吸系统损害、内分泌紊乱、生殖系统损害、代谢和营养紊乱、肝胆系统损害、血小板异常、出凝血方面的异常等，其中，过敏性休克应是关注的重点（参见王丽等是《199例地塞米松不良反应文献分析》）。

在副作用的影响下，患者的病情容易反复发作、迁延难愈。中药是以辨证治疗为基础的，中药在治疗肾炎的同时，更可以保护肾功能，延缓慢性肾衰病程进展。中药治疗方法不会给患者带来太大的痛苦，没有太大的副作用，使用起来又很方便，而且能从根本上解决问题。因此，需要寻找一种既可以治疗肾炎，又不存在以上副作用或副作用降低的药物，一般西药的副作用比较大，开发周期长，开发成本高，而找到一种可以防治肾炎的中药，不失为一种好的解决方案。

发明内容

有鉴于此，本发明要解决的技术问题在于提供中药在制备防治肾炎的药物中的应用，利用中药治疗肾炎的同时，进一步起到保护肾的功能，延缓慢性肾衰病程进展，从根本上调理身体。

本发明提供了中药在制备防治肾炎的药物中的应用；其中所述中药由蒲公英、虎杖、北败酱和半枝莲制成。

本发明提供中成药用于治疗肾炎，实验表明，其具有肾功能保护功效，具体表现为促进肾小球滤过。该药物能够延缓慢性肾衰病程进展，从根本上调理身体。

本发明中，所述肾炎为慢性肾小球肾炎。

本发明实施例中，所述肾炎为药物损伤导致的肾炎。

一些实施例中，所述药物为马兜铃酸。

本发明中，所述防治肾炎包括保护肾功能。一些实施例中，所述保护肾功能包括促进肾小球滤过。

本发明中，所述防治肾炎包括改善肾功能障碍水肿。

本发明中，所述防治包括“预防”和/或“治疗”，其中，所述“治疗”是指以有生命的人体或者动物体为直接实施对象，进行消除病因或病灶的过程。所述治疗有益的或所希望的临床结果包括但不限于症状的减轻、疾病程度减弱、疾病状态稳定（即，未恶化）、疾病进展的延迟或减慢、疾病状态的改善或缓和、以及缓解（无论是部分缓解或完全缓解），无论是可检测的或不可检测的。

本发明中,所述防治的对象包括已患有病症或疾病的对象以及易于患上病症或疾病的对象。当提到减缓、减轻、减弱、缓和、缓解等术语时,其含义也包括消除、消失、不发生等情况。

发明中,所述防治的对象,是指接受本发明所述中药治疗的生物体,包括接受疾病或病症治疗的哺乳动物或非哺乳动物,所述哺乳动物示例性的包括牛科动物、马科动物、羊科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿类动物、灵长类动物。作为优选,所述哺乳动物为人。实施例中,以非哺乳类动物为例进行功效的验证,所述非哺乳动物具体为斑马鱼。

本发明中,所述防治肾炎的有效剂量为 $0.061\mu\text{L/mL}$ ~ $0.244\mu\text{L/mL}$ 。例如,其为 $0.061\mu\text{L/mL}$ 、 $0.122\mu\text{L/mL}$ 或 $0.244\mu\text{L/mL}$, 相当于人用剂量 21.65mL ~ 86.62mL 。

如前所述的有效剂量是指:给予细胞、组织或对象时能有效防止或缓解疾病病症或该疾病进展的治疗剂用量。“有效量”还指足以缓解症状,例如治疗、治愈、防止或缓解相关医学病症,或治疗、治愈、防止或缓解这些病症的速度增加的化合物用量。当将活性成分单独给予个体时,治疗有效剂量单指该成分。当应用某一组合时,治疗有效剂量指产生治疗作用的活性成分的组合用量,而无论是组合、连续或同时给予。

本发明中,所述中药由如下质量份的原料制得:蒲公英 372 份、虎杖 372 份、北败酱 372 份和半枝莲 186 份。

一些实施例中,所述中药还包含药学上可接受的载体或辅料,具体地,所述药物组合物为固体制剂、合剂、注射剂、外用制剂、喷剂、液体制剂、或复方制剂。

一些实施例中,所述中药由水煎制得。

一些具体实施例中,所述中药的制备方法包括将所述原料经水煎提取,提取液过滤后离心,上清液加入甜菊素和羟苯乙酯,煮沸后,制得所述中药。

所述水煎次数为 2 次,第一次加药材 5~15 倍质量的水,煎煮 2 小时,第二次加药材 4~10 倍质量的水,煎煮 1 小时。优选的,第一次加 8 倍质量的水,第二次加 5 倍质量的水。

本发明还提供了一种防治肾炎的方法，其包括给予如前所述的中药。

本发明中，所述中药的给予方式包括但不限于口服、喷雾吸入、直肠用药、鼻腔用药、颊部用药、阴道用药、局部用药、非肠道用药如皮下、静脉、肌内、腹膜内、鞘内、心室内、胸骨内和颅内注射或输入、或借助
5 一种外植储器用药。其中优选口服、腹膜内或静脉内用药方式。

本发明的实验方案中用斑马鱼进行建模，通过动物实验用于证明如前所述的中药可以治疗肾炎，对肾功能具有保护功效，具体表现为促进肾小球滤过，且该中药具有良好的安全性，不会产生严重的副作用。

10 附图说明

图 1 示样品处理后斑马鱼全身荧光强度典型图。

具体实施方式

本发明提供了中药在制备防治肾炎的药物中的应用，本领域技术人员
15 可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明。本发明的方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文的方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。

20 本发明提供了中药在防治肾炎中的用途，本发明采用的中药由蒲公英、虎杖、北败酱和半枝莲制成，其具有保护肾功能的作用。肾功能可分为肾小球功能和肾小管功能，肾小球功能主要为肾小球滤过率的判定，可通过化验血尿素氮、肌酐水平来进行评价，也可通过计算内生肌酐清除率来准确的评价肾小球功能。肾小管功能是指肾小管的重吸收及排泄功能，
25 临床上常用尿 NAG 来反映是否存在肾小管的损伤，另外也可通过尿 $\beta 2$ 微球蛋白、尿视黄醇结合蛋白、尿比重、尿渗透压等来评价肾小管的功能。本发明中，通过对肾小球滤过率的检测，证明所述中药具有保护肾功能的作用，特别是在肾功能障碍水肿模型中具有保护肾功能的作用，从而证明该中药存在防治肾炎的作用。

5 本发明筛选获得的中药更加安全，在用于治疗肾炎方面，相对于常用药物地塞米松副作用小，不会产生全身性损害、过敏性休克、中枢和外周神经系统损害、精神症状、肌肉骨骼系统损害、皮肤及其附属器官损害、视觉损害、心血管系统一般损害、消化系统损害、呼吸系统损害、内分泌紊乱、生殖系统损害、代谢和营养紊乱、肝胆系统损害、血小板异常或出凝血方面的异常等方面的副作用。

10 本发明实施例中仅记载了一种中药组合物做受试品的案例，除此之外，研发过程中还进行了许多尝试，例如采用不同的中药材或中药组合物，采用不同的提取方法等，但在这些实验中发现，不论是单独采用蒲公英等中药材进行实验，还是采用其他的中成药，亦或是将蒲公英作为其中一个成分形成的组合物，其对肾功能的保护作用都不及由蒲公英、虎杖、北败酱和半枝莲制得的中药，具体实验结果在此不再赘述。该结果说明，蒲公英、虎杖、北败酱和半枝莲彼此配合，缺一不可，在适当的配比下，能够产生增效协同作用，从而发挥更显著的保护肾功能的作用。

15 本发明采用的试材皆为普通市售品，皆可于市场购得。

下面结合实施例，进一步阐述本发明：

实施例：肾功能保护功效

1. 检测材料

1.1. 样品配制信息

20 中药汤剂：本发明实施例中涉及的中药由蒲公英（君药）、虎杖（臣药）、北败酱（佐使药）和半枝莲（佐使药）制得。其制备方法包括：取蒲公英 372g、虎杖 372g、北败酱 372g、半枝莲 186g，加水煎煮二次，第一次加 8 倍的水煎煮 2 小时，第二次加 5 倍的水煎煮 1 小时，煎液滤过，滤液减压浓缩后，合并浓缩液，离心，滤过，加入甜菊素 1.5g 与羟苯乙酯 0.5g，加热至沸，制成 1000ml，既得。

受试品，溶剂为 1 × E3 培养液，将上述汤剂与 E3 培养基混合。

1.2. 实验动物

斑马鱼均饲养于 28℃ 的养鱼用水中（水质：每 1 L 反渗透水中加入 200 mg 速溶海盐，电导率为 450~550 μS/cm；pH 为 6.5~8.5；硬度为 50~100

mg/L CaCO₃), 由本公司养鱼中心繁殖提供, 实验动物使用许可证号为: SYXK (浙) 2022-0004, 饲养管理符合国际 AAALAC 认证 (认证编号: 001458) 的要求, IACUC 伦理审查号: IACUC-2023-7687-01。

1.3. 仪器、耗材与试剂

- 5 解剖显微镜 (SZX7, OLYMPUS, Japan); CCD 相机 (VertA1, 上海土森视觉科技有限公司, China); 电动聚焦连续变倍荧光显微镜 (AZ100, Nikon, Japan); 显微注射仪 (IM300, Narishige, Japan); 拉针仪 (PC-10, Narishige, Japan); 精密电子天平 (CP214, OHAUS, USA); 6 孔板 (浙江贝兰伯生物技术有限公司, China)。
- 10 甲基纤维素 (批号 C2004046, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司, China); 二甲基亚砷 (DMSO, 批号 BCCD8942, Sigma, Switzerland); 马兜铃酸 (批号 E2015060, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司, China); Dextran tetramethylrhodamine (批号 923446, molecular probes, USA)。

2. 检测方法

15 2.1. 最大检测浓度 (MTC) 测定

- 随机选取受精后 2 天 (2 dpf) 野生型 AB 品系斑马鱼于 6 孔板中, 每孔 (实验组) 均处理 30 尾斑马鱼。水溶给予样品 (浓度见表 1-1), 同时设置正常对照组和模型对照组, 每孔容量为 3 mL。除正常对照组外, 其余各实验组均水溶给予马兜铃酸建立斑马鱼肾功能障碍水肿模型,
- 20 28°C 处理 2 天后, 测定样品对模型斑马鱼的 MTC。

2.2. 肾功能保护功效 (肾小球滤过)

- 随机选取 2 dpf 野生型 AB 品系斑马鱼于 6 孔板中, 每孔 (实验组) 均处理 30 尾斑马鱼。水溶给予样品 (浓度见表 1-2), 同时设置正常对照组和模型对照组, 每孔容量为 3 mL。除正常对照组外, 其余各实验组
- 25 均水溶给予马兜铃酸建立斑马鱼肾功能障碍水肿模型, 28°C 处理 1 天后, 各实验组均静脉注射荧光标记物 (Dextran tetramethylrhodamine), 28°C 继续处理 1 天后, 每个实验组随机选取 10 尾斑马鱼置于荧光显微镜下拍照, 用 NIS-Elements D 3.20 高级图像处理软件分析并采集数据, 分析斑马鱼全身荧光强度, 以该指标的统计学分析结果评价样品肾功能保护功效

（肾小球滤过）。统计学处理结果采用 $\text{mean} \pm \text{SE}$ 表示。用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析， $p < 0.05$ 表明差异具有统计学意义。

3. 检测结果

3.1. MTC

5 在本实验条件下，受试品对肾功能保护功效 MTC 为 $0.244 \mu\text{L/mL}$ 。详见表 1-1。

表 1-1. 样品肾功能保护功效浓度摸索实验结果（ $n = 30$ ）

组别	浓度 ($\mu\text{L/mL}$)	死亡数 (尾)	死亡率 (%)	表型	相当人用剂量 (mL)
正常对照组	-	0	0	未见明显异常	
模型对照组	-	0	0	肾性水肿	
受试品	0.061	0	0	与模型对照组状态相似	21.65
	0.122	0	0	与模型对照组状态相似	43.31
	0.244	0	0	与模型对照组状态相似	86.62
	0.488	0	0	较模型对照组状态差	173
	0.977	5	17	-	346

3.2. 肾功能保护功效评价（肾小球滤过）

10 在本实验条件下，受试品具有肾功能保护功效，具体表现为促进肾小球滤过。详见表 1-2、图 1。

表 1-2. 样品肾功能保护功效评价（肾小球滤过）实验结果（ $n = 10$ ）

组别	浓度 ($\mu\text{L/mL}$)	全身荧光强度 (像素, $\text{mean} \pm \text{SE}$)
正常对照组	-	$405609 \pm 24900^{***}$
模型对照组	-	600535 ± 37985
受试品	0.061	561919 ± 39955

组别	浓度 (μL/mL)	全身荧光强度 (像素, mean ± SE)
	0.122	489486 ± 20169
	0.244	444244 ± 21684*

与模型对照组比较, *p < 0.05, ***p < 0.001

5 以上仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

权 利 要 求

- 1、中药在制备防治肾炎的药物中的应用；
所述中药由蒲公英、虎杖、北败酱和半枝莲制成。
- 5 2、根据权利要求1所述的应用，其特征在于，所述肾炎为慢性肾小球肾炎。
- 3、根据权利要求2所述的应用，其特征在于，所述肾炎为药物损伤导致的肾炎。
- 4、根据权利要求3所述的应用，其特征在于，所述药物为马兜铃酸。
- 10 5、根据权利要求1所述的应用，其特征在于，所述防治肾炎包括保护肾功能和/或改善肾功能障碍水肿。
- 6、根据权利要求5所述的应用，其特征在于，所述保护肾功能包括促进肾小球滤过。
- 7、根据权利要求1所述的应用，其特征在于，所述防治肾炎的有效
15 剂量为 0.061μL/mL~0.244μL/mL，相当于人用剂量 21.65mL~86.62mL。
- 8、根据权利要求1~7任一项所述的应用，其特征在于，所述中药由如下质量份的原料制得：
 蒲公英 372 份、虎杖 372 份、北败酱 372 份和半枝莲 186 份。
- 9、根据权利要求8所述的应用，其特征在于，所述中药的制备方法
20 包括将所述原料经水煎提取，提取液过滤后离心，上清液加入甜菊素和羟苯乙酯，煮沸后，制得所述中药。
- 10、一种防治肾炎的方法，其特征在于，包括给予中药；
 所述中药由如下质量份的原料制得：
 蒲公英 372 份、虎杖 372 份、北败酱 372 份和半枝莲 186 份。

25