

一种中药组合物及其制备方法和应用

5

技术领域

本发明属于中药领域，涉及一种中药组合物及其制备方法和该中药组合物在制备用于预防或治疗血脂升高、甘油三酯升高、胆固醇升高、高脂血症、动脉粥样硬化药物中的应用。

10

背景技术

血脂是血液中各种脂类物质的总称，其中最重要的是胆固醇和甘油三酯，甘油三酯也称中性脂肪，其它重要脂类还包括脂蛋白，其中又包括低密度脂蛋白和高密度脂蛋白。健康人的平均血胆固醇含量在 2.8~5.17mmol/L 之间，平均血甘油三酯含量在 0.56~1.7mmol/L 之间。无论是胆固醇含量增高，还是甘油三酯的含量增高，或是两者皆增高，均统称为高脂血症。

国家卫生与计划生育委员会 2015 年初发布的《中国居民营养与慢性病调查报告》显示，2012 年中国成人血脂异常患病率 40.40%，相比 2002 年的患病率水平出现大幅度增加，其中高胆固醇血症患病率 4.9%，高甘油三酯血症的患病率 13.1%。呈现为国民血脂异常的普遍暴露状态，这对我国血脂异常防治工作提出更为严峻的挑战。

动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）是冠心病、脑梗死、外周血管病的主要原因。高脂血症为动脉粥样硬化的病变基础，其特点是受累动脉病变从内膜开始，一般先有脂质和复合糖类积聚、出血及血栓形成，进而纤维组织增生及钙质沉着，并有动脉中层的逐渐蜕变和钙化，导致动脉壁增厚变硬、血管腔狭窄。病变常累及大中肌性动脉，一旦发展到足以阻塞动脉腔，则该动脉所供应的组织或器官将缺血或坏死。由于在动脉内膜积聚的脂质外观呈黄色粥样，因此称为动脉粥样硬化。

动脉粥样硬化性心血管疾病被称为发达国家的“头号杀手”，在发展中国家患病率正迅速增加。其中，动脉粥样硬化导致冠状动脉心肌梗死和卒中死亡占主要比例。到 2035 年，美国预计有超过 1.3 亿成年人（45.1%）会患有某种心血管疾病，心血管疾病的总花费将高达 1.1 万亿美元。中国心血管病患病率及死亡率仍处于上升阶段，心血管病现患病人数 2.9 亿，心血管病死亡率居首位，占居民疾病死亡构成的 30% 以上。当然，有高脂血症并不意味着一定会患心血管疾病，但积极治疗高脂血症，却是预防心血管疾病的重要措施之一。

合理的饮食及适当的锻炼是控制预防血脂升高，从而减少动脉粥样硬化性心血管疾病危害的有效和必要的措施。然而在饮食锻炼无效时，药物治疗成为必不可少的手段。

目前临床上应用的降血脂类化药品种较多，主要是他汀类 (Statin)和贝特类 (Fibrates)。尽管具体机理不同，但主要都是通过直接作用于脂肪的合成和代谢通路起效。由于停药后血脂反弹几率非常高，因此化学合成降血脂药物需要长期服用，这不仅导致经济资源的损耗，同时也大大增加了毒副作用的产生几率。例如，长期服用常常伴随着产生不同程度的副反应，包括肌肉疼痛，肝脏以及肾脏功能损伤等。此外，化学降血脂药的使用，并不能从根本上预防和控制血管斑块的形成和发展。

以中国传统天然药物为基础的降脂类药物有广东宏兴降脂丸、成都地奥脂必妥、北京维信血脂康等。这些药从其说明书中可以看到，或多或少都存在一定的副作用，例如血脂康的副作用表现为胃肠道不适，如胃痛、腹胀、胃部灼热等，偶可引起血清氨基转移酶和肌磷酸激酶可逆性升高。且从文献报道可见，这些药通常建议与化学降脂药同时使用，或主要建议老年人使用等。

因此，对于具有良好地预防和治疗血脂升高、甘油三酯升高、胆固醇升高、高脂血症的传统中药药物仍有强烈的临床需求。同时，目前，尚未有以中国传统天然药物为基础的预防和控制血管斑块形成、治疗动脉粥样硬化的药物。因此，社会 and 市场需求巨大。

发明内容

本发明的目的在于提供一种中药组合物，其制备方法及其在制备预防或治疗血脂升高、甘油三酯升高、胆固醇升高、高脂血症、动脉粥样硬化等的药物中的应用。动物模型实验和临床实验显示，本发明中药组合物具有优良的降低血脂，降低胆固醇，特别是降低血甘油三酯的效果，同时，动物模型实验和临床实验也揭示本发明中药组合物，具有减缓动脉粥样斑块形成，并清除动脉粥样斑块的良好效果。

本发明发明人经长期钻研中国传统医学理论并结合临床实践，提出了一种明显有别于现代医学的预防和治疗血脂升高、甘油三酯升高、胆固醇升高、高脂血症、动脉粥样硬化理论的用药方案。我们认为，高血脂和随后的动脉粥样硬化形成的核心原因，用中国传统医学的逻辑和语言可以归纳为：痰饮入血。若进入现代医学的语境，则类似于血液粘稠。血液粘稠既是高血脂和动脉粥样硬化的病因，也是痰饮入血表现的病症。由于中国传统医学的痰饮入血表现为现代医学的血液粘稠，因此我们认为对其的调节治疗，是预防、治疗高脂血症和动脉粥样硬化的核心和有效途径。

“痰饮”在《黄帝内经》中被定义为离经之水，也就是在循环代谢中的一种体液，这种体液较粘稠的叫痰，较清稀的叫饮，合称痰饮。中国传统医学中的“痰饮”多数是指指在消化道和肺以及呼吸道中的粘稠或清稀的液体，这种液体难以被代谢掉，即使排出体外也又会从消化道或呼吸道继续生成出来，绵绵不绝。这些粘稠的液体还可以从消化道、呼吸道溢出留存在皮肤下、肌肉中、骨关节中，甚至内脏和大脑中，变成各种包块、囊肿、息肉，甚至肿瘤也被认为与痰饮留注在机体中有关，中国传统医学认为很多疾病

都和这种难以被身体排出体外，又难以被代谢掉的粘液有关。但中国传统医学没有论述过痰饮进入血液之中留存并导致血液黏稠。

在现代医学中，“血液粘稠”的概念下包含了数十个生化指标。例如，高血脂的一些指标（血清总胆固醇，低密度胆固醇，高密度胆固醇，转脂蛋白，甘油三酯），高血糖的一些指标（空腹血糖，糖化血红蛋白，空腹胰岛素，C肽，糖化血清蛋白，果糖胺），血小板的指标（血小板数量，血小板粘附度，血小板沉降度等），红血球的一些指标（红血球的数量，红血球沉降度，红血球粘附度，红血球积压度，红细胞变形性，红细胞的大小），血液粘稠度本身测定指标（表观粘度，相对粘度，还原粘度，比粘度等）以及一些其它相关指标（纤维蛋白原，免疫球蛋白等）。以上这些指标都对血液粘稠度有着比较密切的影响，但依然不是全部。血液粘稠表现不一，现代医学尚未提供一个合理且公认的致病原因，对其的治疗也停留在针对某些指标的阶段，例如，通过服用药物来控制高血脂、高血糖问题。但由于高血液粘稠度没有从根本上解决，所以降脂、降糖效果持续时间短，需要长期服用，无法达到治愈的效果。

痰饮进入血液引发血液粘稠，会大大增加高血脂和血糖发生的风险，进而引发动脉粥样硬化，堵塞血管，再而引发心脑血管疾病。我们据此理论，在医学临床实践中，开发了高效和长效降低血脂，特别是降低甘油三酯，有效预防和治疗高脂血症和动脉粥样硬化的中药组合物。

本发明提供一种中药组合物，其包括按以下重量份计的原料药：柴胡 10-35 份、枳实 5-25 份、生大黄 3-20 份，黄芩 3-20 份、白芍 3-20 份、干姜 3-15 份、水蛭 5-20 份、甘草 3-20 份、党参 3-20 份、白术 3-20 份、半夏 3-25 份。

优选地，本发明中药组合物包括按以下重量份计的原料药：柴胡 20-30 份、枳实 10-20 份、生大黄 5-15 份，黄芩 5-10 份、白芍 5-15 份、干姜 5-10 份、水蛭 7-15 份、甘草 5-15 份、党参 5-15 份、白术 5-15 份、半夏 10-20 份。

更优选地，本发明中药组合物还进一步包括按以下重量份计的原料药：生牡蛎 3-45 份，优选 10-35 份。更优选地，在此基础上，本发明中药组合物还进一步包括按以下重量份计的原料药：红曲 3-15 份，优选 5-12 份。

优选地，本发明中药组合物由按如上所述重量份的原料药制成。

更优选地，本发明中药组合物由按以下重量份计的原料药制成：柴胡 25 份、枳实 15 份、生大黄 10 份，黄芩 6 份、白芍 10 份、干姜 6 份、水蛭 10 份、甘草 10 份、党参 10 份、白术 10 份、半夏 15 份。

更优选地，本发明中药组合物由按以下重量份计的原料药制成：柴胡 25 份、枳实 15 份、生大黄 10 份，黄芩 6 份、白芍 10 份、干姜 6 份、水蛭 10 份、甘草 10 份、党参 10 份、白术 10 份、半夏 15 份、生牡蛎 30 份。

更优选地，本发明中药组合物由按以下重量份计的原料药制成：柴胡 25 份、枳实 15 份、生大黄 10 份，黄芩 6 份、白芍 10 份、干姜 6 份、水蛭 10 份、甘草 10 份、党参 10 份、白术 10 份、半夏 15 份、生牡蛎 30 份、红曲 10 份。

以上组成中，份为重量份，重量是以生药计算的。在生产时可按照相应比例增大或减少，如大规模生产可以以公斤为单位，或以吨为单位，重量可以增大或者减小，但各组成之间的生药材重量配比的比例不变。

本发明相关原料药介绍如下：

5 柴胡，药用部位为伞形科植物柴胡或狭叶柴胡的干燥根（*Bupleurum chinense* DC. 或 *Bupleurum scorzonifolium* Willd.）。有和解表里，疏肝升阳之功效。

枳实，为芸香科植物酸橙及其栽培变种或甜橙的干燥幼果（*Immature Bitter Orange*、*Immature Sweet Orange*、*Fructus Aurantii Immaturus*）。有破气消积，化痰散痞之功效。

生大黄，本品为蓼科植物掌叶大黄（*Rheum palmatum* L.），唐古特大黄（*Rheum tanguticum* Maxim. ex Balf.），或药用大黄（*Rheum officinale* Baill.）的干燥根及根茎。
10 有泻热毒，破积滞，行瘀血之功效。

黄芩，唇形科多年生草本植物黄芩（*Scutellaria baicalensis* Geprgi）的干燥根。有清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎等功效。

白芍，为毛茛科植物芍药（*Paeonia lactiflora* Pall.）的干燥根。具温阳祛湿、补体
15 虚、健脾胃等功效。

干姜，为姜科植物姜（*Zingiber officinale* Rosc.）的干燥根茎。冬季采挖，除去须根和泥沙，晒干或低温干燥。趁鲜切片晒干或低温干燥者称为“干姜片”。有温中散寒，回阳通脉，温肺化饮等功效。

水蛭，为水蛭科动物蚂蟥（*Whitmania pigra* Whitman），水蛭（*Hirudo nipponica* Whitman）或柳叶蚂蟥（*Whitmania acranutata* Whitman）的干燥全体。夏、秋二季捕捉，
20 用沸水烫死，晒干或低温干燥。具有破血通经，逐瘀消症的功效。

甘草（*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.），别名：国老、甜草、乌拉尔甘草、甜根子。豆科、甘草属多年生草本，药用部位是根及根茎。用于心气虚，心悸怔忡，脉结代，以及脾胃气虚，倦怠乏力，调和某些药物的烈性及对胃肠道的反应。

25 党参，为桔梗科植物党参、素花党参、或川党参等的干燥根。有补中，益气，生津的功效。

白术，菊科植物白术（*Atractylodes macrocephala* Koidz.）的干燥根茎。有健脾益气，燥湿利水，止汗的功效。

半夏，为天南星科植物半夏（*Pinellia ternata* (Thunb.) Breit.）的干燥块茎。有燥
30 湿化痰，降逆止呕，消痞散结之功效。

生牡蛎，为牡蛎科动物长牡蛎（*Ostrea gigas* Thunberg），大连湾牡蛎（*Ostrea talienwhanensis* Crosse）或近江牡蛎（*Ostrea rivularis* Gould）的贝壳。有重镇安神，潜阳补阴，软坚散结之功效。

红曲，为曲霉科真菌红曲霉（*Monascus purpureus* Went.）的菌丝体寄生在粳米上
35 而成的红曲米。具有健脾消食，活血化瘀之功效。

本发明的药方是在对伤寒论经方及相应药材充分研究的基础上，结合临床实践形成的。本发明药方以柴胡为君药，柴胡疏通肝脏的气机，使得肝脏的功能得以恢复正常运转，这是代谢脂肪的关键所在，柴胡还是非常好的免疫、消炎、退烧、降温的药物，其可以对全身的免疫机制进行调节，并在恢复一些关键的激素重新分解平衡血脂方面起到关键作用，对甲状腺素的功能恢复也有很好的作用；生大黄为臣药，生大黄起到通肠道、消除肠道的炎症和有害菌群的关键作用，枳实也是臣药，配合柴胡通达脏腑上下，配合生大黄更好地梳理肠道功能，消除肠道中的炎症和有害菌群，黄芩也是臣药，用来降低胃酸的分泌、减少胃泌素，同时也用于消除胃中的炎症和肠道中的有害菌群；甘草、党参、白芍、白术、半夏都是辅助药物，用来去除肠胃中的多余粘液，减少血液粘稠物质的来源，减低血液粘度；本方中使用干姜，而非生姜，可以减少大黄的肠胃反应，使得此方剂适宜中长期服用，满足治疗高血脂、动脉斑块的治疗时间要求；方剂中包括的水蛭用来活血破淤，消除人体血管中的各种血小板、红血球的集聚堆积和粘黏，有利于消除血管中的斑块；方剂中可增加生牡蛎，用来消解人体肠胃中的积滞的未充分消化物质，同时生牡蛎可以帮助软化过于疲劳的肝脏，将肝的脂肪更好的消解掉；方剂中还可增加红曲，用于增加降解胆固醇的作用，但其不是关键成分。

本发明的中药组合物可通过提取或本领域其他已知方式来获得药物活性物质。所述药物活性物质可以通过分别提取天然复方药物原料得到，也可以通过共同提取天然复方药物原料得到。

优选的，通过水提法制备。更优选的，本发明中药组合物的制备方法包括称取原料药，第一次加水 4-12 倍量，在 75-95℃ 保温 30-120 分钟，得到第一次煎煮液；第二次加水 3-10 倍量，在 75-95℃ 保温 30-120 分钟，得到第二次煎煮液；合并二次煎煮液，滤过，合并滤液。更优选的，本发明中药组合物的制备方法包括称取原料药，第一次加水 8 倍量，煮沸 80℃ 保温 60 分钟，得到第一次煎煮液；第二次加水 6 倍量，煮沸后 80℃ 保温 60 分钟，得到第二次煎煮液；合并二次煎煮液，滤过，合并滤液。获得的提取物可进一步浓缩制成浸膏形式，可以是干浸膏也可以是流浸膏。优选减压(-0.05Mpa, 60℃)浓缩至相对密度 1.05-1.15 (60℃)。

本发明中药组合物，视需要还可以加入药学上可接受的载体制成制剂。本发明中药组合物提取或加工获得的药物活性物质在制剂中所占重量百分比为 0.1-99.9%，其余为药学上可接受的载体。

本发明中药组合物可以是任何可药用的剂型，这些剂型包括：汤剂、片剂、糖衣片剂、薄膜衣片剂、肠溶衣片剂、胶囊剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、口服液、口含剂、颗粒剂、冲剂、丸剂、散剂、膏剂、丹剂、混悬剂、粉剂、溶液剂、注射剂、栓剂、软膏剂、硬膏剂、霜剂、喷雾剂、滴剂、贴剂。优选口服剂型，进一步优选汤剂、胶囊剂、片剂、口服液、颗粒剂、丸剂、散剂、丹剂、膏剂等。最优选汤剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂。

本发明进一步提供所述的中药组合物在制备预防或治疗血脂升高的药物中的应用。

本发明进一步提供所述的中药组合物在制备预防或治疗甘油三酯升高的药物中的应用。

本发明进一步提供所述的中药组合物在制备预防或治疗胆固醇升高的药物中的应用。

5 本发明进一步提供所述的中药组合物在制备预防或治疗高脂血症的药物中的应用。

本发明进一步提供所述的中药组合物在制备预防或控制血管斑块形成的药物中的应用。

本发明进一步提供所述的中药组合物在制备预防或治疗动脉粥样硬化的药物中的应用。

10 本发明进一步提供所述的中药组合物在制备预防或治疗慢性代谢疾病的药物中的应用。

本发明进一步提供一种预防或治疗血脂升高的方法，包括给予有此需要的人预防或治疗有效量的如上所述的本发明中药组合物。

15 本发明进一步提供一种预防或治疗甘油三酯升高的方法，包括给予有此需要的人预防或治疗有效量的如上所述的本发明中药组合物。

本发明进一步提供一种预防或治疗胆固醇升高的方法，包括给予有此需要的人预防或治疗有效量的如上所述的本发明中药组合物。

本发明进一步提供一种预防或治疗高脂血症的方法，包括给予有此需要的人预防或治疗有效量的如上所述的本发明中药组合物。

20 本发明进一步提供一种预防或控制血管斑块形成的方法，包括给予有此需要的人预防或治疗有效量的如上所述的本发明中药组合物。

本发明进一步提供一种预防或治疗动脉粥样硬化的方法，包括给予有此需要的人预防或治疗有效量的如上所述的本发明中药组合物。

25 本发明进一步提供一种预防或治疗慢性代谢性疾病的方法，包括给予有此需要的人预防或治疗有效量的如上所述的本发明中药组合物。

本发明中药组合物在使用时可每日服用一到三次，制成单位剂量形式时，每次服用 1-10 剂。本发明中药组合物经过水煎后，可浓缩干燥制得干浸膏粉，再加入适量辅料，制成颗粒剂（每剂含 1250mg 干浸膏粉，相当于生药 20g），每日服用一到三次，每次服用 1-2 剂，或者也可以装入胶囊或制成片剂（每剂含 312.5 mg 干浸膏粉，相当于生药 5g），每日服用一到三次，每次服用 2-8 粒胶囊或片剂，具体用法用量可根据具体病人情况酌情调整。

本发明的中药配方，是在“痰饮入血”和伤寒论理论和实践基础上的创新性构建。本发明发明人在充分研究考虑配方中各组分性质和功效的基础上，进一步优化了组分配比。特别是，本发明组方创造性地包含干姜和水蛭，并在临床实践中优化了它们的配比。

35 本发明中药组合物对血液粘稠有非常明显的作用，通过两个途径改善总血粘稠度，第一是通过改善肠胃消化和排泄减少肠胃中的粘稠物质—痰饮，减少血液粘稠的来源，第二

是通过新陈代谢作用直接代谢掉血液粘稠的有机组成部分，包括血脂。本发明中药组合物还能减少红血球聚集度、沉降度、切度，减少血小板的聚集度和沉降度、切度。临床实验显示，本发明中药配方具有优良的降低血脂，降低胆固醇，特别是降低血甘油三酯的效果，有效率超过 90%。对于重度血甘油三酯升高（甘油三酯>5.6 mmol/L），效果显著，在较短时间内（14 天，治疗一个疗程）就可以降低 90%以上。本发明中药组方具有的良好效果，也经第三方机构开展的动物模型实验得以证实。此外，实验显示本发明中药组合物也具有特异性地减缓动脉粥样斑块形成，并清除动脉粥样斑块的良好效果。

附图说明

10 以下，结合附图来详细说明本发明的实施方案，其中：

图 1：ApoE^{-/-}小鼠阴性对照组与动脉粥样斑块模型对照组主动脉全长油红 O 染色对比图片。A.阴性对照组油红 O 染色代表性图片；B.造模后模型对照组油红 O 染色代表性图片。

15 图 2：本发明中药组合物对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样斑块形成影响对比图片（主动脉全长油红 O 染色）。A.阴性对照组油红 O 染色代表性图片；B.模型对照组油红 O 染色代表性图片；C.本发明中药组合物 833mg/kg 剂量组油红 O 染色代表性图片；D.本发明中药组合物 1677mg/kg 剂量组油红 O 染色代表性图片。

20 图 3：本发明中药组合物对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样斑块形成影响对比图片（主动脉弓切片 HE 染色）主动脉弓切片 HE 染色阴性对照组、模型对照组、阳性对照组、本发明中药组合物 833mg/kg 剂量组和 1677mg/kg 剂量组对比图。

图 4：本发明中药组合物对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样斑块形成影响对比图片（主动脉弓切片天狼星染色）主动脉弓切片天狼星染色阴性对照组、模型对照组、阳性对照组、本发明中药组合物 833mg/kg 剂量组和 1677mg/kg 剂量组对比图。

25 图 5：本发明中药组合物对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样斑块形成影响对比图片（颈动脉油红 O 染色）颈动脉油红 O 染色阴性对照组、模型对照组、阳性对照组、本发明中药组合物 833mg/kg 剂量组和 1677mg/kg 剂量组对比图。

图 6：本发明中药组合物对 14 例总胆固醇和甘油三酯共同升高的患者的治疗结果。A.治疗前后总胆固醇分析；B.治疗前后甘油三酯分析。

30 图 7：本发明中药组合物对 11 例高胆固醇血症患者的治疗结果，治疗前后总胆固醇分析。

图 8：本发明中药组合物对 88 例高甘油三酯血症患者的治疗结果，治疗前后甘油三酯分析。

具体实施方式

35 下面结合具体实施方式对本发明进行进一步的详细描述，给出的实施例仅为了阐明本发明，而不是为了限制本发明的范围。

下述实施例中的试验方法，如无特殊说明，均为常规方法；下述实施例中所用的原料、试剂材料等，如无特殊说明，均为市售购买产品。

本申请说明书中，如果没有特殊说明，各受试药物的制备过程中溶剂的用量都是以药材重量为基准的体积倍数。

5

实施例 1 本发明中药组合物的制备

实施例 1-1:

称取如下原料药：柴胡 25g、枳实 15g、生大黄 10g、黄芩 6g、白芍 10g、干姜 6g、水蛭 10g、甘草 10g、党参 10g、白术 10g、半夏 15g、生牡蛎 30g，置密闭容器内煮提两次，第一次加水 8 倍量，煮沸后 80 摄氏度保温 60 分钟，得到煎煮液；第二次加水 6 倍量，煮沸后 80 摄氏度保温 60 分钟，得第二次煎煮液；合并二次煎煮液，滤过，合并滤液。减压(-0.05Mpa, 60℃)浓缩至相对密度 1.05-1.15 (60℃)，减压冷冻干燥得干浸膏粉 A，提取得膏率为生药量的 25%。

在获得的干浸膏粉 A 中以 4:1 的比例加入 β-环糊精，制得干浸膏粉 A 颗粒。颗粒干燥冷却后，装袋作为颗粒剂（每袋含中药干浸膏粉 1250 mg，相当于生药 20g）。

实施例 1-2:

称取如下原料药：柴胡 25g、枳实 15g、生大黄 10g、黄芩 6g、白芍 10g、干姜 6g、水蛭 10g、甘草 10g、党参 10g、白术 10g、半夏 15g，置密闭容器内煮提两次，第一次加水 8 倍量，煮沸后 80 摄氏度保温 60 分钟，得到煎煮液；第二次加水 6 倍量，煮沸后 80 摄氏度保温 60 分钟，得第二次煎煮液；合并二次煎煮液，滤过，合并滤液。减压(-0.05Mpa, 60℃)浓缩至相对密度 1.05-1.15 (60℃)，减压冷冻干燥得干浸膏粉 B，提取得膏率为生药量的 25%。

在获得的干浸膏粉 B 中以 4:1 的比例加入 β-环糊精，制得干浸膏粉 B 颗粒。颗粒干燥冷却后，装袋作为颗粒剂（每袋含中药干浸膏粉 1250 mg，相当于生药 20g）。

实施例 1-3:

称取如下原料药：柴胡 25g、枳实 15g、生大黄 10g、黄芩 6g、白芍 10g、干姜 6g、水蛭 10g、甘草 10g、党参 10g、白术 10g、半夏 15g、红曲 10g、生牡蛎 30g。置密闭容器内煮提两次，第一次加水 8 倍量，煮沸后 80 摄氏度保温 60 分钟，得到煎煮液；第二次加水 6 倍量，煮沸后 80 摄氏度保温 60 分钟，得第二次煎煮液；合并二次煎煮液，滤过，合并滤液。减压(-0.05Mpa, 60℃)浓缩至相对密度 1.05-1.15 (60℃)，减压冷冻干燥得干浸膏粉 C，提取得膏率为生药量的 25%。

在获得的干浸膏粉 C 中以 4:1 的比例加入 β-环糊精，制得干浸膏粉 C 颗粒。颗粒干燥冷却后，装袋作为颗粒剂（每袋含中药干浸膏粉 1250 mg，相当于生药 20g）。

实施例 2 本发明中药组合物对混合型高脂血症大鼠模型的影响研究

35

2.1 试验目的：建立混合型高脂血症大鼠模型，研究本发明中药组合物对该模型的影响。

2.2 供试品：实施例 1-1 中制得的干浸膏粉 A。性状：棕色粉末；保存条件：2—8℃、干燥。

5 2.3 对照品：阿托伐他汀钙片（立普妥）。性状：白色椭圆形薄膜衣片；规格：10mg/片；包装：铝/铝水泡眼包装；生产单位：辉瑞制药有限公司；保存条件：密闭。

2.4 试验用溶媒、乳化剂及其它介质：

2.4.1 羧甲基纤维素钠

保存条件：常温；

10 0.5%羧甲基纤维素钠溶液配制方法：准确称量 5.0 g CMC-Na，磁力搅拌器室温边搅拌边缓慢加入装有约 800 mL 纯净水的烧杯中，搅拌至溶解，2~8℃过夜，第二天量筒中定容至 1000 mL 后混匀，2~8℃保存备用。

2.4.2 名称：纯净水

生产单位：广东省医学实验动物中心比较医学实验室。

15 2.5. 主要仪器与试剂

BS-3000A 电子分析天平，感量：0.1g，上海友声衡器有限公司；

BS224S 电子分析天平，感量：0.1mg，赛多利斯科学仪器（北京）科技有限公司；

5418 台式高速离心机，德国 EPPENDORF；

7020 型全自动生化分析仪，日本株式会社日立高新技术；

20 异氟烷：批号 217171101，失效日期 20201101，深圳市瑞沃德生命科技有限公司；

乌拉坦：批号 20160920，有效期至 20210920，国药集团化学试剂有限公司；

氯化钠注射液，批号：H18052802-2，广东科伦药业有限公司；

麻醉用 20%乌拉坦溶液：称取 20.0 g 乌拉坦，加氯化钠注射液至 100 mL，混匀，

0.2 μm 滤膜除菌；

25 TC 试剂盒：批号 20180722、20190222，有效期至 20200110、20200820，上海科华生物工程股份有限公司；

TG 试剂盒：批号 20180822、20190222，有效期至 20200223、20200825，上海科华生物工程股份有限公司；

30 HDL-C 试剂盒：批号 20181012，有效期至 20191011，上海科华生物工程股份有限公司；

LDL-C 试剂盒：批号 20190212，有效期至 20200226，上海科华生物工程股份有限公司。

2.6 实验系统

种系：SD 大鼠；级别：SPF 级；雄性，190.2~223.9g；

35 来源和动物合格证号：购自广东省医学实验动物中心，动物生产许可证号为 SCXK（粤）2018-0002，动物合格证号 44007200066274；

识别方法：采用被毛染色法，使用饱和苦味酸对动物进行编号，在动物体表不同部位的被毛涂染斑点，以示不同号码。以动物皮肤染色和笼具双重编号标记识别。

动物福利：本试验涉及的与动物试验相关的内容和程序将遵从实验动物使用和管理的相关法律法规及本机构实验动物伦理委员会的相关规定，保证实验动物的福利。

5 安死术：造模后淘汰动物采用二氧化碳吸入致死，试验结束后的动物 20%乌拉坦溶液按照 6 mL/kg 体重腹腔注射麻醉后放血处死，尸体暂存于尸体冷冻柜，统一进行无害化处理。

检疫观察：对购入大鼠检疫 3 天，每天观察 1 次，未发现不健康的动物。

饲养管理：动物饲养在广东省医学实验动物中心 SPF 级动物房，实验动物使用许可证号：SYXK（粤）2018-0002，动物实验证明号：00219646。动物饲养条件：群养，5 只/箱，饲养温度与湿度：20~26 °C，40~70 %，采用 12 h:12 h 昼夜间断照明；饲养室条件始终保持稳定，以保证试验结果的可靠性。试验期间动物按实验要求喂相应颗粒饲料，动物自由进食饮水。

2.7 剂量设计与分组

15 剂量设计：经预试，受试样品 2000 mg/kg 体重、5000 mg/kg 体重剂量下分别灌胃 4 只 SD 大鼠，72 h 内未见动物死亡。受试样品的成人剂量为 5 g/日，按成人体重 60 kg 计算，以人体推荐量的 5 倍、10 倍作为试验的剂量，则试验剂量分别为 417 mg/kg 体重和 833 mg/kg 体重。阳性药阿托伐他汀钙片临床用量为 10 mg/日，按成人体重 60 kg 计算，以 20 倍人体推荐量作为阳性药的试验剂量，即阳性药阿托伐他汀钙片试验剂

20 量为 3.3 mg/kg 体重。

分组：检疫结束后，动物随机分为阴性对照组 10 只，其余为模型组。模型组给予模型饲料 2 周后，不禁食，异氟烷吸入麻醉后，眼眶静脉窦采血，3000 rpm 离心 10 min，分离血清，测定总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平。淘汰 TG 水平较低的药物，选取 40 只根据 TG

25 水平随机分为模型对照组，阳性对照组、受试样品 417 mg/kg 和 833 mg/kg 组剂量组，10 只/组。

表 1 剂量设计与分组情况表

组别	n	剂量 (mg/kg体重)	相当于人体 推荐量	给予途径及体积	受试液浓度 (mg/ mL)
阴性对照组	10	—	—	灌胃1次/日， 10 mL/kg体重	—
模型对照组	10	—	—	灌胃1次/日， 10 mL/kg体重	—
阳性对照组	10	3.3	20倍	灌胃1次/日， 10 mL/kg体重	0.33

受试样品剂量417 mg/kg组	10	417	5倍	灌胃1次/日, 10 mL/kg体重	41.7
受试样品剂量833 mg/kg组	10	833	10倍	灌胃1次/日, 10 mL/kg体重	83.3

2.8 试验方法

2.8.1 高脂高胆固醇模型饲料：在维持饲料中添加 20.0%蔗糖、5%猪油、1.0%胆固醇、0.1%胆酸钠，适量的酪蛋白、碳酸氢钙、石粉等。除了粗脂肪外，模型饲料的水分、粗蛋白、粗脂肪、粗纤维、粗灰分、钙、磷、钙：磷均要达到维持饲料的国家标准。由广东省医学实验动物中心提供。

2.8.2 供试品配制方法：称取相应供试品至已标定容器中，加少量纯净水研磨溶解，再补足纯净水至容器的标定刻度线，搅拌溶解，使剂量浓度为 166.7 mg/mL，依次倍比稀释成剂量 83.3 mg/mL、41.7 mg/mL。

2.8.3 阳性药阿托伐他汀钙片配制方法：取 1 片阿托伐他汀钙片（规格：10 mg/片）至已标定容器中，加 0.5% CMC-Na 溶液研磨均匀后补足 0.5% CMC-Na 溶液至 60 mL 使成约 0.33 mg/mL，用前摇匀。

2.8.4 造模方法：阴性对照组给予维持饲料，其余各组给予模型饲料至试验结束。其中除阴性对照组外，其余各组给药期 d30~d36 期间用西方高脂饲料。

2.8.5 给药方法：造模成功后，阳性对照组及供试品 417 mg/kg 和 833 mg/kg 剂量组每天按 10 mL/kg 体重灌胃相应剂量药液，阴性对照组和模型对照组给予同体积的纯净水，连续 67~68 天（每组前 5 只动物给药 67 天，每组后 5 只动物给药 68 天）。

2.8.6 检测指标

2.8.6.1 一般状态：每天观察动物的临床情况 1 次，至试验结束。

2.8.6.2 体重：实验开始、实验结束称量动物体重 1 次；每周测量体重 1 次。

2.8.6.3 血脂：给药满 2、4、7、9 周（d14、d28、d52、d65），不禁食异氟烷吸入麻醉眼眶静脉窦采血，3000 rpm 离心 10 min，分离血清，测定血脂 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平。

2.8.6.4 d66 每组前 5 只动物、d67 每组后 5 只动物晚上禁食，第 2 天给药、称重，按 20%乌拉坦溶液 6 mL/kg 体重腹腔注射麻醉，腹主动脉采血，取血清冻存。动物放血处死，取睾丸和肾周脂肪组织分别称重，取部分肝脏中性甲醛固定，其余肝脏液氮冷冻保存。

2.9 数据统计方法：所有数据采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析；采用组间两两比较的单因素方差分析方法，检验水平 $\alpha = 0.05$ 。

2.10 结果

2.10.1 一般观察：试验期间动物体形、被毛、皮肤、粪便、肌肉张力、步态、精神、呼吸等未见异常反应。

2. 10. 2 体重（见表 2）：试验期间，各组动物体重无统计学差异（ $P>0.05$ ）。

2. 10. 3 血脂（见表 3~7）

2. 10. 3. 1 造模后给药前血脂（见表 3）：与阴性对照组相比，模型对照组大鼠造模后给药前的血清 TC、TG、LDL-C 值升高有统计学差异（ $P<0.05$ 或 0.01 ）；与模型对照
5 组相比，各组大鼠造模后给药前的血脂四项指标均无统计学差异（ $P>0.05$ ）。

2. 10. 3. 2 给药满 2 周血脂（见表 4）：与阴性对照组相比，模型对照组大鼠给药满 2 周的血清 TC、TG、LDL-C 值升高有统计学差异（ $P<0.05$ 或 0.01 ）；与模型对照组相比，阳性对照组大鼠给药满 2 周的血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 值降低均无统计学差异

（ $P>0.05$ ）；与模型对照组相比，受试样品剂量 417 mg/kg 和 833 mg/kg 组大鼠给药满
10 2 周后，血清各指标均无统计学差异（ $P>0.05$ ）。与模型对照组相比，TG 均值均有所降低，由模性对照组的 3.22 mmol/L 降低到受试样品剂量 417 mg/kg 组的 2.89 mmol/L 和剂量 833 mg/kg 组的 2.51 mmol/L，但未达到统计学上的显著差异（ P 值介于 $0.05-0.1$ ）。

2. 10. 3. 3 给药满 4 周血脂（见表 5）：与阴性对照组相比，模型对照组大鼠给药满
15 4 周的血清 TC、TG、LDL-C 值升高有统计学差异（ $P<0.05$ 或 0.01 ）；与模型对照组相比，阳性对照组大鼠给药满 4 周的血清 TC 和 LDL-C 值降低均有接近统计学差异的改变

（ $P=0.10$ （TC）和 $P=0.05$ （LDL-C））；与模型对照组相比，受试样品剂量 833
mg/kg 组大鼠给药满 4 周后，TG 和 LDL-C 值的降低，有统计学的显著差异（ $P<0.05$ ）。受试样品剂量 417 mg/kg 组大鼠给药满 4 周后，TG 和 LDL-C 值的降低，没达到统计学
20 上的显著差异（ $P>0.05$ ），但仍旧表现出降低的趋势，TG 由模型对照组的 3.03mmol/L 降低到 2.32mmol/L（ $P=0.05$ ）。同时，受试样品对 TC 也表现出降低的趋势，TC 由模型对照组
的 3.44 mmol/L 降低到 2.72 mmol/L（剂量 417mg/kg 组， $P=0.08$ ）和 2.75 mmol/L（剂量 833 mg/kg 组， $P=0.09$ ）。

2. 10. 3. 4 给药满 7 周血脂（见表 6）：与阴性对照组相比，模型对照组大鼠给药满
25 7 周的血清 TC、LDL-C 值升高有统计学差异（ $P<0.01$ ），TG 值有升高趋势，但无统计学差异（ $P>0.05$ ）；阳性对照组大鼠给药满 7 周的血清 TC 值为 3.03 mmol/L，与模型对照组相比有所降低（3.55 mmol/L），但降低无统计学差异（ $P=0.10$ ）；与模型对照组相比，受试样品剂量 417 mg/kg 和 833 mg/kg 组大鼠给药满 7 周的血清 TG 的降低具有显著性或接近于显著性的统计学差异（受试样品 417 mg/kg 和 833 mg/kg 组 P 值分别为
30 $P=0.05$ 和 $P=0.04$ ）。同时，受试样品 833 mg/kg 组，LDL-C 的降低同样具有显著的统计学差异（ $P<0.05$ ）。

2. 10. 3. 5 给药满 9 周血脂（见表 7）：与阴性对照组相比，模型对照组大鼠给药满
9 周的血清 TC、TG、LDL-C 值升高有统计学差异（ $P<0.01$ ）；与模型对照组相比，阳性
35 对照组大鼠给药满 9 周的血清 TC、TG、LDL-C 值降低均无统计学差异（ $P>0.05$ ）；与模型对照组相比，受试样品剂量 417 mg/kg 组给药满 9 周的血脂四项指标均无统计学差异

($P>0.05$)。然而，受试样品剂量 833 mg/kg 组给药满 9 周的血脂 TC，TG 和 LDL-C 三项指标的降低均具有明显的统计学差异 ($P<0.05$)

2.10.4 脏器/组织重量及系数 (见表 8)：与阴性对照组相比，模型对照组大鼠肝脏重量及其系数增大有统计学差异 ($P<0.01$)；与模型对照组相比，阳性对照组大鼠肝
5 脏重量及其系数均无统计学差异 ($P<0.05$ 或 0.01)；与模型对照组相比，本发明组合
物剂量 417 mg/kg 和 833 mg/kg 组大鼠脏器/组织重量及其系数均无统计学差异
($P>0.05$)。留存脏器。

表 2 本发明中药组合物对混合型高脂血症大鼠体重的影响 ($\bar{x} \pm s$, g, n=10)

组别	造模前	给药d1	给药d7	给药d14	给药d21	给药d28
阴性对照组	210.8±7.1	345.8±18.4	386.7±22.6	423.1±26.2	456.7±32.4	471.3±31.0
模型对照组	208.7±9.4	330.1±12.5	364.1±13.1	404.8±17.8	435.1±19.7	468.9±23.6
阳性对照组	212.3±8.3	331.5±21.2	363.9±21.2	401.4±17.7	424.8±24.5	454.2±30.7
受试样品剂量417 mg/kg组	208.2±6.6	335.0±24.7	366.9±26.2	405.9±31.7	429.1±31.7	463.3±37.1
受试样品剂量833 mg/kg组	210.1±4.9	342.7±16.3	375.0±18.8	410.5±18.9	443.0±22.2	475.7±26.6

注：采用重复测量的分析方法进行统计分析。

续表 2 本发明中药组合物对混合型高脂血症大鼠体重的影响 ($\bar{x} \pm s$, g, n=10)

组别	给药d35	给药d42	给药d51	给药d56	给药d63
阴性对照组	487.3±29.8	512.2±29.1	548.2±34.4	556.4±35.8	578.7±36.8
模型对照组	500.2±26.6	531.4±29.5	563.4±30.4	578.3±32.3	586.5±31.8
阳性对照组	485.8±33.6	523.4±42.1	557.4±48.0	566.7±52.5	577.3±55.9
受试样品剂量417 mg/kg组	489.8±40.8	518.0±56.0	554.1±53.6	559.4±52.3	578.7±56.5
受试样品剂量833 mg/kg组	509.0±28.9	546.3±34.5	583.9±34.7	592.5±37.8	610.5±40.7

注：采用重复测量的分析方法进行统计分析。

表 3 本发明中药组合物对混合型高脂血症大鼠血脂的影响 (造模后给药前) ($\bar{x} \pm s$, mmol/L, $n=10$)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
阴性对照组	1.96±0.19	2.43±0.54	0.71±0.08	0.35±0.03
模型对照组	4.19±0.47 ^{▲▲}	3.08±0.74 [▲]	0.69±0.07	1.17±0.31 ^{▲▲}
阳性对照组	4.11±0.51	3.09±0.75	0.77±0.12	1.04±0.33
受试样品剂量417 mg/kg组	4.01±0.58	3.17±0.84	0.68±0.22	1.03±0.27
受试样品剂量833 mg/kg组	4.25±0.64	3.11±0.85	0.78±0.11	1.07±0.17

注: 组间比较, 独立样本T检验 “[▲]” $P<0.05$, “^{▲▲}” $P<0.01$, “^{▲▲▲}” P 在0.05-0.10间

表 4 本发明中药组合物对混合型高脂血症大鼠血脂的影响 (给药满 2 周) ($\bar{x} \pm s$, mmol/L, $n=10$)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
阴性对照组	1.79±0.22	2.51±0.32	0.61±0.07	0.38±0.05
模型对照组	3.79±0.68 ^{▲▲}	3.22±0.93 [▲]	0.60±0.09	1.51±0.46 ^{▲▲}
阳性对照组	3.84±0.57	3.02±0.91	0.63±0.07	1.33±0.47
受试样品剂量417 mg/kg组	3.80±0.61	2.89±0.76	0.60±0.08	1.37±0.28
受试样品剂量833 mg/kg组	4.07±0.44	2.51±0.68 [#]	0.68±0.09 [#]	1.37±0.22

注: 组间比较, 独立样本T检验 “[▲]” $P<0.05$, “^{▲▲}” $P<0.01$, “^{▲▲▲}” P 在0.05-0.10间

表 5 本发明中药组合物对混合型高脂血症大鼠血脂的影响（给药满 4 周）（ $\bar{x} \pm s$, mmol/L, n=10）

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
阴性对照组	1.42±0.18	2.27±0.66	0.53±0.05	0.19±0.03
模型对照组	3.44±0.99 ^{▲▲}	3.03±0.83 [▲]	0.53±0.13	1.18±0.46 ^{▲▲}
阳性对照组	2.75±0.77 [#]	3.02±1.23	0.50±0.10	0.79±0.36 [#]
受试样品剂量417 mg/kg组	2.72±0.71 [#]	2.32±0.70 [#]	0.44±0.07 [#]	0.89±0.28 [#]
受试样品剂量833 mg/kg组	2.75±0.72 [#]	2.33±0.63 [▲]	0.45±0.13	0.85±0.15 [▲]

注：组间比较，独立样本T检验“[▲]”P<0.05，“^{▲▲}”P<0.01，“[#]”P在0.05-0.10间

表 6 本发明中药组合物对混合型高脂血症大鼠血脂的影响（给药满 7 周）（ $\bar{x} \pm s$, mmol/L, n=10）

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
阴性对照组	2.08±0.33	2.66±0.51	0.71±0.07	0.26±0.02
模型对照组	3.55±0.66 ^{▲▲}	3.39±1.12	0.69±0.11	0.79±0.27 ^{▲▲}
阳性对照组	3.03±0.68	3.30±1.40	0.65±0.07	0.65±0.25
受试样品剂量417 mg/kg组	3.23±0.72	2.39±1.01 [#]	0.66±0.07	0.64±0.20
受试样品剂量833 mg/kg组	3.17±0.51	2.49±0.66 [▲]	0.67±0.11	0.56±0.08 [▲]

注：组间比较，独立样本T检验“[▲]”P<0.05，“^{▲▲}”P<0.01，“[#]”P在0.05-0.10间

表 7 本发明中药组合物对混合型高脂血症大鼠血脂的影响（给药满 9 周）（ $\bar{x} \pm s$, mmol/L, $n=10$ ）

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
阴性对照组	1.93±0.27	2.69±0.53	0.63±0.04	0.35±0.09
模型对照组	3.66±0.55 ^{▲▲}	3.62±0.83 [▲]	0.65±0.11	1.19±0.40 ^{▲▲}
阳性对照组	3.58±0.88	3.78±1.76	0.69±0.10	1.23±0.48
受试样品剂量417 mg/kg组	3.29±0.87	3.34±1.47	0.65±0.08	1.11±0.47
受试样品剂量833 mg/kg组	3.19±0.41 [▲]	2.59±0.67 ^{▲▲}	0.68±0.12	0.82±0.14 [▲]

注：组间比较，独立样本T检验“[▲]” $P<0.05$ ，“^{▲▲}” $P<0.01$

表 8 本发明中药组合物对混合型高脂血症大鼠脏器/组织重量及其系数的影响（ $\bar{x} \pm s$, $n=10$ ）

组别	解剖当天 体重 g	肝脏重量 g	肾周脂肪 重量 g	肾周脂肪 脂肪重量 g	肝脏系数	肾周脂肪 系数	睾丸及附睾周 脂肪系数
阴性对照组	563.7±36.8	14.21±1.55	12.59±2.79	10.75±2.80	2.52±0.18	2.22±0.43	1.90±0.45
模型对照组	577.5±28.3	22.16±3.43 ^{▲▲}	15.13±5.03	12.62±3.20	3.84±0.57 ^{▲▲}	2.61±0.85	2.18±0.53
阳性对照组	570.9±56.2	20.15±3.80	14.81±4.58	12.07±5.00	3.51±0.42	2.65±1.01	2.06±0.68
受试样品剂量417 mg/kg组	568.5±57.7	20.66±4.16	13.88±5.11	10.41±3.86	3.62±0.50	2.40±0.69	1.81±0.53
受试样品剂量833 mg/kg组	604.0±40.5	22.07±2.68	17.48±2.33	13.42±1.92	3.65±0.38	2.90±0.37	2.22±0.31

注：组间比较，独立样本T检验“[▲]” $P<0.05$ ，“^{▲▲}” $P<0.01$

2.11 结果总结:

1) 各组动物体重无统计学差异 ($P>0.05$)。

2) 模型对照组和阴性对照组比较, 造模后给药前、给药满 2、4、9 周的大鼠血清 TC、TG、LDL-C 值均升高 ($P<0.05$ 或 0.01), 混合型高脂血症大鼠模型成立;

5 3) 阳性对照组与模型对照组比较, 在各个时间点, 尽管在降低大鼠血清总胆固醇显示一定的效果, 然而差异均不具有显著差异, 表明本阳性对照药品阿托伐他汀对本混合型高脂血症大鼠模型的降低血脂作用不明显, 不是理想的阳性对照药品。

4) 本发明中药组合物, 特别是剂量 833 mg/kg 组, 在给药满 2 周后, 即显示出降低 TG 的效果, 在给药满 4、7、9 周后, 降低 TG 的效果均具有统计学上的显著差异

10 ($P<0.05$); 同时, 剂量 833 mg/kg 组在降低 TC 上也显示初步效果, 特别是在给药满 9 周后, 降低 TC 的效果具有统计学差异 ($P<0.05$)。剂量 417 mg/kg 组, 在给药满 4、7、9 周后, 降低 TG 的效果在统计学检验上, 均处于上统计检验差异零界点上 (P 值在 0.05 到 0.10 间)。

5) 模型对照组和阴性对照组比较, 大鼠肝脏重量及其系数增大 ($P<0.01$); 受试样品组与模型对照组比较, 大鼠脏器/组织重量及其系数均无统计学差异 ($P>0.05$)。留存脏器待移交委托方。

6) 结论: 在本实验条件下, 本发明中药组合物的动物实验显现明显的降血脂, 降低胆固醇效果, 特别是对降低血甘油三酯的效果尤为显著。同时, 降血脂效果与剂量有一定相关性。

20

实施例 3 本发明中药组合物对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样斑块形成的影响研究

3.1 试验目的: 建立 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样斑块模型, 研究本发明中药组合物对该模型动脉粥样斑块形成的影响。

3.2 供试品: 实施例 1-1 中制得的干浸膏粉 A。性状: 棕色粉末; 保存条件: 2—
25 8℃、干燥。

3.3 对照品: 瑞舒伐他汀钙片 (可定); 性状: 粉红色薄膜衣片; 规格/纯度: 10 mg/片; 包装: 铝塑泡包装; 生产单位: 阿斯利康药业 (中国) 有限公司; 保存条件: 密封、干燥。

3.4 试验用溶媒、乳化剂及其它介质:

30 3.4.1 羧甲基纤维素钠

保存条件: 常温;

0.5%羧甲基纤维素钠溶液配制方法: 准确称量 5.0 g CMC-Na, 磁力搅拌器室温边搅拌边缓慢加入装有约 800 mL 纯净水的烧杯中, 搅拌至溶解, 2~8℃过夜, 第二天量筒中定容至 1000 mL 后混匀, 2~8℃保存备用。

35 3.4.2 名称: 纯净水

生产单位: 广东省医学实验动物中心比较医学实验室。

3.5 主要仪器与试剂

BS-3000A 电子分析天平，感量：0.1g，上海友声衡器有限公司；

BS224S 电子分析天平，感量：0.1mg，赛多利斯科学仪器（北京）科技有限公司；

5 5418 台式高速离心机，德国 EPPENDORF；

7020 型全自动生化分析仪，日本株式会社日立高新技术；

异氟烷：批号 217171101，失效日期 20201101，深圳市瑞沃德生命科技有限公司；

乌拉坦：批号 20160920，有效期至 20210920，国药集团化学试剂有限公司；

氯化钠注射液，批号：H18052802-2，广东科伦药业有限公司；

麻醉用 20%乌拉坦溶液：称取 20.0 g 乌拉坦，加氯化钠注射液至 100 mL，混匀，

10 0.2 μ m 滤膜除菌；

TC、TG、HDL-C、LDL-C 试剂盒：上海科华生物工程股份有限公司；

质控血清：Randox Laboratories Limited

3.6 实验系统

种系级别：SPF 级，ApoE^{-/-}小鼠；6 只 ApoE 小鼠，雌性，28~35 日龄；48 只 ApoE
15 小鼠，雌雄各半，49~56 日龄；

识别方法：采用耳标法，打孔号前先用酒精棉球擦拭动物耳朵和打孔机消毒，然后在动物耳朵上打孔悬挂相应的号码牌来区分动物，号码牌上标记数字即为该动物的编号。

动物福利：本试验涉及的与动物试验相关的内容和程序将遵从实验动物使用和管理的相关法律法规及本机构实验动物伦理委员会的相关规定，保证实验动物的福利。

20 安死术：试验结束后的动物异氟烷吸入麻醉后摘眼球采血，采血后颈椎脱臼处死取材，尸体暂存于尸体冷冻柜，待本中心统一进行无公害化处理。

检疫观察：对购入小鼠检疫 7 d。期间每日检查动物一次，如发现不健康的动物立即剔除，选用健康动物进行实验。

饲养管理：动物饲养在广东省医学实验动物中心 SPF 级动物房，实验动物使用许可证号：SYXK（粤）2018-0002。动物饲养条件：单养，1 只/箱，饲养温度与湿度：20~26℃，40~70%，采用 12h:12h 昼夜间断照明；饲养室条件始终保持稳定，以保证试验结果的可靠性。试验期间动物均按实验要求喂以相应颗粒饲料，所有饲料均由广东省医学实验动物中心提供。动物自由进食饮水。

3.7 剂量设计与分组

30 剂量设计：经预试，受试样品 2000 mg/kg 体重、5000 mg/kg 体重剂量下分别灌胃 4 只 SD 大鼠（雌雄各半），72 h 内未见动物死亡。根据委托方提供信息，受试样品的成人剂量为 5 g/日，按成人体重 60 kg 计算，以人体推荐量的 10 倍、20 倍作为试验的剂量组，则剂量 1 组 和 剂量 2 组的剂量分别为 833 mg/kg 体重 和 1667 mg/kg 体重。阳性药瑞舒伐他汀钙片临床每日最大剂量 20 mg，按成人体重 60 kg 计算，以 20 倍人体推荐量
35 作为阳性药的试验剂量，即阳性药瑞舒伐他汀钙片试验剂量为 6.6 mg/kg 体重。

5 分组：检疫合格后，常规饲养 1 周，第 1 次分组（造模期），6 只 ApoE^{-/-}小鼠为阴性对照组，给予维持饲料。其它 48 只 ApoE^{-/-}小鼠为模型组，给予 21%高脂饲料喂养 1 个月采血测定血脂四项。第 2 次分组（给药期）：ApoE^{-/-}小鼠按照 TC 水平随机分为模型对照组、阳性对照组、受试样品剂量 833mg/kg 组、受试样品剂量 1667mg/kg 组，12 只/组，雌雄各半。

表 9 剂量设计与分组情况表

组别	n	剂量 (mg/kg 体重)	性别	相当于人 体推荐量	给予途径及体积	受试液浓度 (mg/mL)
阴性对照组	6	—	♂	—	灌胃 1 次/日，20 mL/kg 体重	—
模型对照组	12	—	♂/♀	—	灌胃 1 次/日，20 mL/kg 体重	—
阳性对照组	12	3.3	♂/♀	20 倍	灌胃 1 次/日，20 mL/kg 体重	0.33
受试样品剂量 833 mg/kg 组	12	833	♂/♀	10 倍	灌胃 1 次/日，20 mL/kg 体重	41.65
受试样品剂量 1667 mg/kg 组	12	1667	♂/♀	20 倍	灌胃 1 次/日，20 mL/kg 体重	83.35

3.8 试验方法

10 **3.8.1 高脂高胆固醇模型饲料：**在维持饲料中添加 20.0%蔗糖、5%猪油、1.0%胆固醇、0.1%胆酸钠，适量的酪蛋白、碳酸氢钙、石粉等。除了粗脂肪外，模型饲料的水分、粗蛋白、粗脂肪、粗纤维、粗灰分、钙、磷、钙：磷均要达到维持饲料的国家标准。由广东省医学实验动物中心提供。

3.8.2 供试品配制方法：称取相应供试品，加少量纯净水研磨溶解，转移至已标定容器中，再补足纯净水至容器的标定刻度线，搅拌溶解，配制剂量 2 组浓度为 83.35 mg/mL，稀释 1 倍成剂量 1 组，浓度约为 41.65 mg/mL。

15 **3.8.3 阳性药瑞舒伐他汀钙片配制方法：**取 1 片瑞舒伐他汀钙片（规格：10 mg/片）加 0.5% CMC-Na 溶液研磨均匀后，转移至已标定容器中，补足 0.5% CMC-Na 溶液至 30 mL 使成约 0.33 mg/mL，用前摇匀。

3.8.4 造模方法：阴性对照组给予维持饲料，其余各组给予 21%高脂饲料至试验结束。

20 **3.8.5 给药方法：**阳性对照组、受试样品剂量 833mg/kg 组、受试样品剂量 1667mg/kg 组小鼠每天按 20 mL/kg 体重灌胃给予相应的药液，阴性对照组和模型对照组给予同体积的纯净水，1 次/d，连续 60 d。

3.8.6 检测指标：

- 1) 一般状态：每天观察并记录小鼠的一般临床状态 1 次。
- 2) 体重：试验开始及试验结束测量体重 1 次，试验期间，每周测量体重 1 次。计算动物给药 30 d 增重（给药 D29-给药 D1）、给药 60 d 增重（给药 D60-给药 D1）。
- 3) TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平：造模期结束，各动物不禁食，异氟烷吸入麻醉后，眼眶静脉丛取血，低温离心机 3000 r/min，离心 10 min，分离血清测定总胆固醇 TC、甘油三酯 TG、高密度脂蛋白 HDL-C、低密度脂蛋白 LDL-C 水平，剩余的血清-80 ℃

冰箱保存。

4) 脏器重量: 测量肝脏, 左肾及左肾周边脂肪, 右肾及右肾周边脂肪重量, 按照公式计算脏器系数。肝脏, 右肾称量后-80℃保存。

$$\text{脏器系数} = \frac{\text{脏器重量 (g)}}{\text{给药期D60动物体重 (g)}}$$

5) 病理检查: 实验结束后, 仰卧位固定小鼠, 迅速打开小鼠胸腔, 用生理盐水经左心室全身灌注, 再用 4%多聚甲醛灌注固定。取心脏起至下髂动脉分支处的整条动脉, 储存于 4%多聚甲醛固定液, 进行处理并油红 O 染色。快速分离主动脉弓连同心脏、和颈总动脉(右侧), 用 4%多聚甲醛固定。颈总动脉进行油红 O 染色, 主动脉弓进行 HE 染色和天狼星染色。

3.9 数据统计方法: 所有数据采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析; 采用组间两两比较的单因素方差分析方法, 检验水平 $\alpha = 0.05$ 。

3.10 结果

3.10.1 一般临床观察: 试验过程中, 阴性对照组 2#于给药 30 d 死亡, 解剖可见左肾肿大, 左肾上半部分呈乳白色, 下半部呈暗红色。纵向剖开左肾可见左肾内部存在较大腔体, 腔内充满乳白色乳状液体及清液。可见右肾干瘪萎缩, 右肾附近可见聚集性血凝块。膀胱内可见乳白色脂肪状液体, 聚集于膀胱出口, 约占据膀胱内体积一半。腹腔其余脏器大体解剖肉眼未见明显异常, 胸腔大体解剖肉眼未见明显异常, 胸主动脉肉眼未见斑块。判断: 体内胆固醇聚集及高血脂症为 ApoE 基因敲除小鼠的正常表现, 推断该小鼠死亡原因为因动物个体差异, 脂肪代谢异常, 胆固醇积累过多。其余动物体型、被毛、皮肤、粪便、肌肉张力、步态、精神、呼吸等未见异常反应。

3.10.2 造模期数据

3.10.2.1 造模期体重(表 10): 造模期各组动物体重无统计学差异 ($p > 0.05$)。

3.10.2.2 造模期血脂四项(表 11): 与阴性对照组(♂)比较, 模型组(♂)动物血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平提高 ($p < 0.01$), 模型组(♀)动物血清 TC 水平提高 ($p < 0.05$)。

3.10.3 给药期数据

3.10.3.1 给药期体重(表 12): 给药期各组动物体重无统计学差异 ($p > 0.05$); 与阴性对照组(♂)比较, 模型对照组(♂)动物给药 30 d、给药 60 d 增重增加 ($p < 0.05$); 与模型对照组(♂)比较, 阳性对照组(♂)、受试样品 833mg/kg 剂量组(♂)、受试样品 1667mg/kg 剂量组(♂)动物给药 30 d、给药 60 d 增重减少 ($p < 0.05$)。

3.10.3.2 给药 60 d 脏器重量及指数(表 13、14): 与阴性对照组(♂)比较, 模型对照组(♂)动物肝脏、右肾周脂肪重量及系数提高 ($p < 0.05$ or 0.01), 左肾及右肾系数下降 ($p < 0.05$ or 0.01), 模型对照组(♀)动物左肾及右肾重量、左肾系

数下降 ($p < 0.05$ or 0.01)；与模型对照组 (♂) 比较，阳性对照组 (♂) 动物、受试样品 833mg/kg 剂量组 (♂) 动物左肾重量下降 ($p < 0.05$)；与模型对照组 (♀) 比较，受试样品 833mg/kg 剂量组 (♀) 动物右肾重量下降 ($p < 0.05$)。

3.10.4 病理检查结果：主动脉全长油红 O 染色显示，高脂饲料喂养 ApoE^{-/-}小鼠主动脉分叉部位布满红染斑块样物质，模型组与阴性对照组相比粥样斑块明显增加 (图 1)，同时本发明中药组合物的 833mg/kg 和 1677 mg/kg 剂量组，在给药 60 天后，主动脉油红 O 染色与模型对照组比较，均显示出明显降低动脉粥样斑块形成的效果 (图 2)。主动脉弓切片，HE 染色显示，模型对照组较阴性对照组可见一定的组织学变化，主要表现为主动脉弓内膜下泡沫细胞聚集、内膜斑块形成 (图 3)。阳性对照组与模型对照组比较未见明显差异。然而，本发明中药组合物的 833mg/kg 剂量组、1667 mg/kg 组的主动脉弓仅见内膜下泡沫细胞聚集，未有内膜斑块的形成 (图 3)。主动脉弓切片，天狼星染色显示，模型对照组与阴性对照组比较，内膜斑块部位、外膜均有明显胶原纤维增生。本发明中药组合物处理组，特别是 1667 mg/kg 组，仅见少量外膜胶原纤维增生，内膜未有胶原纤维增生 (图 4)。图 5 颈动脉油红 O 染色显示可见，管腔内红色脂滴形成，在本发明中药组合物的 833mg/kg 剂量组、1667 mg/kg 组均明显低于模型对照组和他汀干预组。本发明中药组合物的 1667 mg/kg 组，颈动脉管腔内仅见微量红色脂滴 (图 5)。

表 10 造模期体重数据 ($\bar{x} \pm s$, g)

组别	性别	n	D1	D8	D15	D22	D29
阴性对照组	♂	6	20.6 ± 1.5	22.0 ± 0.5	24.3 ± 0.6	25.3 ± 0.5	26.8 ± 0.6
模型组	♂	24	25.7 ± 1.5	26.2 ± 1.7	28.0 ± 2.1	28.7 ± 3.0	30.7 ± 2.8
	♀	24	19.1 ± 1.0	19.3 ± 1.3	20.9 ± 1.3	21.4 ± 1.3	22.2 ± 1.7

表 11 造模期血脂四项数据 ($\bar{x} \pm s$, g)

组别	性别	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
阴性对照组	♂	6	20.03 ± 3.40	2.39 ± 0.93	3.16 ± 0.67	6.41 ± 2.07
模型组	♂	24	40.00 ± 4.29 ^{**}	3.91 ± 1.57 ^{***}	4.49 ± 0.62 ^{***}	23.99 ± 3.90 ^{***}
	♀	24	23.81 ± 1.96 [*]	1.59 ± 0.36	2.76 ± 0.28	11.51 ± 6.10
注：与阴性对照组 (♂) 比较， [*] $p < 0.05$ ， ^{***} $p < 0.01$						

表 12 给药期体重数据 ($\bar{x} \pm s$, g)

组别	性别	n	D1	D8	D15	D22	D29	给药 30 d 增重
阴性对照组	♂	5	26.2±0.6	27.5±0.6	27.9±0.9	28.3±1.1	28.4±2.3	2.1±2.2
	♀	6	31.2±3.5	32.2±3.3	33.1±3.8	33.3±3.9	34.3±3.9	3.2±1.0 [#]
模型对照组	♂	6	22.3±1.2	23.0±1.4	23.4±1.4	24.0±1.9	24.4±1.8	2.0±1.6
	♀	6	30.1±2.8	30.1±2.9	29.9±2.9	30.4±2.8	30.9±3.7	0.7±1.8 [■]
阳性对照组	♂	6	21.7±2.4	22.5±2.5	22.7±2.2	23.2±2.9	23.2±3.1	1.5±1.0
	♀	6	30.2±2.8	31.0±2.9	30.7±3.0	30.9±3.6	31.8±3.6	1.6±0.9 [■]
受试样品 833mg/kg 剂量组	♂	6	21.1±1.1	22.2±1.1	22.1±1.0	22.5±0.8	22.9±1.0	1.9±0.7
	♀	6	30.6±2.9	30.8±2.7	31.0±3.3	31.5±3.4	32.2±3.5	1.6±1.0 [■]
受试样品 1667mg/kg 剂量组	♂	6	21.2±1.0	21.9±0.8	22.6±0.7	22.4±0.8	22.7±1.0	1.5±1.5
	♀	6						

续表 12 给药期体重数据 ($\bar{x} \pm s$, g)

组别	性别	n	D36	D43	D50	D57	D60	给药 60 d 增重
阴性对照组	♂	5	28.5±1.0	29.3±1.2	30.0±1.4	30.1±1.2	30.4±1.0	4.2±0.8
	♀	6	34.7±4.0	35.6±4.2	36.3±4.4	36.3±4.4	37.4±4.1	6.2±1.5 ^a
模型对照组	♂	6	24.4±2.0	25.1±2.4	25.3±2.6	25.3±2.6	25.5±2.4	3.2±2.1
	♀	6	30.5±3.9	31.6±4.3	31.8±4.0	31.8±4.0	32.6±4.4	2.5±2.5 ^a
阳性对照组	♂	6	23.3±3.3	23.9±4.0	24.2±3.7	24.2±3.7	24.4±2.8	2.7±0.7
	♀	6	32.1±3.8	33.0±4.0	33.4±4.0	33.9±3.8	34.2±4.1	4.1±1.7 ^a
受试样品 833mg/kg 剂量组	♂	6	22.8±0.8	25.3±4.8	23.5±1.1	24.1±0.8	24.2±0.7	3.1±0.9
	♀	6	32.0±3.6	32.9±3.7	33.5±3.9	34.2±4.0	34.0±4.1	3.4±1.3 ^a
受试样品 1667mg/kg 剂量组	♂	6	22.7±1.1	23.5±1.1	23.8±1.5	24.0±1.4	24.1±1.9	2.9±2.8
	♀	6						

注: 与阴性对照组 (♂) 比较, ^a $p<0.05$; 与模型对照组 (♂) 比较, ^a $p<0.05$ 。

表 13 给药 60 d 脏器重量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别	n	脏器重量 (g)				
			肝脏	左肾 (10 ⁻¹)	右肾 (10 ⁻¹)	左肾周脂肪 (10 ⁻¹)	右肾周脂肪 (10 ⁻¹)
阴性对照组	♂	5	1.31±0.07	1.76±0.09	1.85±0.19	2.86±3.40	1.18±0.45
	♀	6	1.83±0.28 ^{##}	1.90±0.13	1.86±0.18	3.85±1.10	3.54±0.93 ^{##}
模型对照组	♂	6	1.17±0.15	1.31±0.23 ^{##}	1.42±0.09 ^{##}	1.13±0.61	1.09±0.57
	♀	6	1.56±0.28	1.67±0.19 [■]	1.79±0.18	2.54±1.27	2.67±1.37
阳性对照组	♂	6	1.05±0.17	1.26±0.18	1.32±0.18	1.10±0.89	0.89±0.66
	♀	6	1.56±0.41	1.77±0.07 [■]	1.87±0.16	2.83±1.51	2.72±1.40
受试样品 833mg/kg 剂量 组	♂	6	1.03±0.03	1.27±0.06	1.27±0.07 [*]	0.81±0.22	0.69±0.23
	♀	6	1.32±0.52	1.76±0.21	1.84±0.17	2.99±1.28	2.96±1.41
受试样品 1667mg/kg 剂量 组	♂	6	1.06±0.04	1.30±0.06	1.35±0.05	0.95±0.63	0.78±0.53
	♀	6					

注：与阴性对照组 (♂) 比较，^{*} $p < 0.05$ ，^{##} $p < 0.01$ ；与模型对照组 (♂) 比较，[■] $p < 0.05$ ；与模型对照组 (♀) 比较，^{*} $p < 0.05$ 。

表 14 给药 60 d 脏器系数数据 ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别	n	脏器系数				
			肝脏	左肾 (10^{-1})	右肾 (10^{-1})	左肾周脂肪 (10^{-1})	右肾周脂肪 (10^{-1})
阴性对照组	♂	5	4.30±0.20	5.80±0.28	6.09±0.67	9.42±11.22	3.87±1.35
模型对照组	♂	6	4.88±0.39 [#]	5.13±0.49 [#]	4.99±0.28 ^{##}	10.17±1.86	9.37±1.40 ^{##}
	♀	6	4.56±0.23	5.12±0.61 [#]	5.58±0.40	4.30±1.89	4.21±2.05
阳性对照组	♂	6	4.77±0.35	5.16±0.59	5.51±0.52	7.43±3.22	7.81±3.49
	♀	6	4.28±0.29	5.14±0.19	5.42±0.34	4.30±2.80	3.45±2.03
受试样品 833mg/kg 剂量 组	♂	6	4.51±0.78	5.20±0.46	5.51±0.53	7.99±3.33	7.69±3.05
	♀	6	4.27±0.24	5.26±0.28	5.25±0.31	3.36±0.90	2.88±0.97
受试样品 1667mg/kg 剂量 组	♂	6	3.87±1.32	5.24±0.84	5.46±0.58	8.57±2.52	8.45±2.89
	♀	6	4.43±0.32	5.40±0.30	5.61±0.44	3.83±2.10	3.17±1.84

注：与阴性对照组 (♂) 比较，[#] $p<0.05$ ，^{##} $p<0.01$ ；与模型对照组 (♂) 比较，[■] $p<0.05$ ；与模型对照组 (♀) 比较，^{*} $p<0.05$ 。

3.11 结果总结

本发明中药组合物在动物实验中显现明显的降低动脉粥样硬化斑块形成和降低模型动物体重增加的效果。

5

实施例 4 高脂血症治疗临床试验

临床试验病例来自于浙江湖州瑞博中医门诊部（浙江省湖州市梅州路 322 号）和北京同義堂诊所（北京市昌平区中关村生命科学园 4 号楼 1 层）。

我们收集了前期在如上两个诊所应用本发明干浸膏粉 A、B 或 C 治疗高脂血症的
10 病例资料，其中总胆固醇(>6.2mmol/L)和甘油三酯(>1.7mmol/L) 共同升高的病例为 14 例，
总胆固醇单一升高的病例为 11 例，甘油三酯单一升高的病例为 88 例（表 15）。

所有病人治疗期为一到三个疗程（一个疗程 14 天），每人每日 2 次，根据不同病情，每次服用颗粒剂 1 或 2 袋，每袋颗粒剂含有 1250mg 干浸膏粉 A、B 或 C。

以总胆固醇或甘油三酯水平降低 10%作为有效性指标, 在 14 例总胆固醇和甘油三
15 酯共同升高的病例中，接近 79%的患者总胆固醇有效降低，93%的患者甘油三酯有效降
低，10 位患者两者同时有效降低 (表 15 和图 6)。

本发明中药组合物对单一总胆固醇升高血症患者，降低的有效率为 45% (表 15 和
图 7)，对单一高甘油三脂血症降低的有效率接近 90% (表 15 和图 8)。其中，本发明中
药组合物对重度高脂血症患者，特别是重度血甘油三酯（甘油三酯>5.6 mmol/L）病例，
20 具有优良的疗效。

表 15 113 例高血脂病例治疗前后血总胆固醇和甘油三酯测定结果汇总

	病例数	药物使用 (例数)	总胆固醇 (TC>6.2mmol/L)			甘油三酯 (TG>1.7mmol/L)		
			就诊前 (Avg. ± Std., mmol/L)	治疗结束后 (Avg. ± Std., mmol/L)	降低超过 10%比例	就诊前 (Avg. ± Std., mmol/L)	治疗结束后 (Avg. ± Std., mmol/L)	降低超过 10%比例
高胆固醇 (TC) 血症患者	11	A (3), C (8)	6.78 ± 0.68	6.08 ± 0.68	45.0%			
高甘油三酯 (TG) 血症患者	88	A (71), B (17)				2.95 ± 2.19	1.69 ± 1.07	88.7%
高血脂患者 (TC, TG 联合升高)	14	A (7), B (4), C (3)	7.18 ± 1.14	5.8 ± 1.59	78.6%	8.67 ± 10.73	1.54 ± 0.75	92.8%

注: 组间比较, 独立样本T检验 “▲”P<0.05, “▲▲”P<0.01

实施例 5：高脂血症治疗典型病例

实施例 5-1：

邵某，男，2016 年在浙江湖州瑞博中医门诊部（浙江省湖州市梅州路 322 号）就诊，就诊时血液呈现为乳白色，甘油三脂达到 33.4mmol/L, 总胆固醇为 6.71mmol/L。日服用颗粒剂两次，每次 2 袋，每袋颗粒剂含有 1250mg 干浸膏粉 A。经过一个疗程的治疗（14 天），甘油三脂降到 0.62mmol/L，总胆固醇降到 4.41mmol/L，均恢复到正常值水平。

实施例 5-2：

陈某，女，2016 年在浙江湖州瑞博中医门诊部（浙江省湖州市梅州路 322 号）就诊。陈某长期服用他汀类降血脂药，在就诊时血液甘油三脂为 8.31mmol/L, 总胆固醇为 6.59mmol/L，均超过正常值，特别是血甘油三酯远超正常水平。日服用颗粒剂两次，每次 2 袋，每袋颗粒剂含有 1250mg 干浸膏粉 A。经过一个疗程的治疗（14 天），甘油三脂降到 1.01mmol/L，总胆固醇也降到 4.77mmol/L，均恢复到正常值水平。

实施例 5-3：

黄某，男，2017 年在浙江湖州瑞博中医门诊部（浙江省湖州市梅州路 322 号）就诊。戴某在就诊时血液甘油三脂为 8.05mmol/L, 总胆固醇为 5.51mmol/L，均超过正常值，尤以甘油三酯升高为主。日服用颗粒剂两次，每次 1 袋，每袋颗粒剂含有 1250mg 干浸膏粉 B。经过两个疗程治疗后，甘油三脂降到 1.45 mmol/L，回到正常水平。

实施例 5-4：

俞某，男，2018 年在浙江湖州瑞博中医门诊部（浙江省湖州市梅州路 322 号）就诊。陈某在就诊时血液甘油三脂为 7.13mmol/L, 总胆固醇为 4.51mmol/L，诊断为高甘油三酯血症。日服用颗粒剂两次，每次 1 袋，每袋颗粒剂含有 1250mg 干浸膏粉 B。经过两个疗程治疗后，甘油三脂降到 1.75 mmol/L，基本回到正常水平。总胆固醇未有变化。

实施例 5-5：

沈某，男，2017 年在浙江湖州瑞博中医门诊部（浙江省湖州市梅州路 322 号）就诊。许某在就诊时血液甘油三脂为 0.95mmol/L, 总胆固醇为 7.22mmol/L，诊断为高胆固醇血症。日服用颗粒剂两次，每次 1 袋，每袋颗粒剂含有 1250mg 干浸膏粉 C。经过三个疗程治疗后，总胆固醇降到正常水平内 4.91 mmol/L。甘油三酯未有明显变化。

实施例 6：动脉粥样硬化治疗典型病例

实施例 6-1:

杨某，男，2019 年在北京同義堂诊所（北京市昌平区中关村生命科学园 4 号楼 1 层）就诊，就诊时，杨某双侧颈总动脉及右侧锁骨上动脉硬化斑块形成，右侧颈总动脉形成多处斑块，最大着长 16.5mm，厚 3.9mm；同时右侧锁骨上动脉斑块形成。左侧颈总
5 动脉形成多处斑块，最大着长 3.5mm，厚 1.6mm；右侧椎动脉管径 2.8mm，平均血流速度 0.21m/s，血流量 77ml/min。

日服用颗粒剂两次，每次 2 袋，每袋颗粒剂含有 1250mg 干浸膏粉 A。经过八个疗程，四个月的治疗，右侧颈总动脉硬化斑块变小和消失，最大着降低为长 10.0mm，厚 1.8mm；右侧锁骨上动脉硬化斑块消失，椎动脉管径变大（3.2mm），血流速度 (0.21m/s)
10 和血流量均有明显提升（血流量从治疗前的到治疗后的 135ml/min。

实施例 6-2:

王某，男，40 岁，2018 年在北京同義堂诊所（北京市昌平区中关村生命科学园 4 号楼 1 层）就诊，就诊时，王某双侧颈总动脉动脉硬化斑块形成，左右颈动脉都有大约
15 1.6mm 的斑块形成。

日服用颗粒剂两次，每次 2 袋，每袋颗粒剂含有 1250mg 干浸膏粉 A。服用六个疗程后（3 个月的治疗），左右侧颈总动脉均未见明显斑块形成，原诊断硬化斑块消失。

权 利 要 求 书

- 1.一种中药组合物，其特征在于包括按以下重量份计的原料药：柴胡 10-35 份、枳实 5-25 份、生大黄 3-20 份，黄芩 3-20 份、白芍 3-20 份、干姜 3-15 份、水蛭 5-20 份、
5 甘草 3-20 份、党参 3-20 份、白术 3-20 份、半夏 3-25 份。
- 2.根据权利要求 1 所述的中药组合物，其特征在于包括按以下重量份计的原料药：柴胡 20-30 份、枳实 10-20 份、生大黄 5-15 份，黄芩 5-10 份、白芍 5-15 份、干姜 5-10 份、水蛭 7-15 份、甘草 5-15 份、党参 5-15 份、白术 5-15 份、半夏 10-20 份。
- 3.根据权利要求 1 所述的中药组合物，其特征在于还进一步包括按以下重量份计的
10 原料药：生牡蛎 3-45 份，优选 10-35 份。
- 4.根据权利要求 3 所述的中药组合物，其特征在于还进一步包括按以下重量份计的原料药：红曲 3-15 份，优选 5-12 份。
- 5.根据权利要求 2 所述的中药组合物，其特征在于由按以下重量份计的原料药制成：柴胡 25 份、枳实 15 份、生大黄 10 份，黄芩 6 份、白芍 10 份、干姜 6 份、水蛭 10 份、
15 甘草 10 份、党参 10 份、白术 10 份、半夏 15 份。
- 6.根据权利要求 3 所述的中药组合物，其特征在于由按以下重量份计的原料药制成：柴胡 25 份、枳实 15 份、生大黄 10 份，黄芩 6 份、白芍 10 份、干姜 6 份、水蛭 10 份、甘草 10 份、党参 10 份、白术 10 份、半夏 15 份、生牡蛎 30 份。
- 7.根据权利要求 4 所述的中药组合物，其特征在于由按以下重量份计的原料药制成：
20 柴胡 25 份、枳实 15 份、生大黄 10 份，黄芩 6 份、白芍 10 份、干姜 6 份、水蛭 10 份、甘草 10 份、党参 10 份、白术 10 份、半夏 15 份、生牡蛎 30 份、红曲 10 份。
- 8.根据权利要求 1-7 中任一项所述的中药组合物，其特征在于其为口服制剂。
- 9.根据权利要求 8 所述的中药组合物，其特征在于其为汤剂、颗粒剂、片剂或胶囊。
- 10.根据权利要求 1-7 中任一项所述的中药组合物的制备方法，其特征在于该制备
25 方法包括称取原料药，第一次加水 4-12 倍量，在 75-95℃保温 30-120 分钟，得到第一次煎煮液；第二次加水 3-10 倍量，在 75-95℃保温 30-120 分钟，得到第二次煎煮液；合并二次煎煮液，滤过，合并滤液。
- 11.根据权利要求 10 所述的中药组合物的制备方法，其特征在于该制备方法包括称取原料药，第一次加水 8 倍量，煮沸 80℃保温 60 分钟，得到第一次煎煮液；第二次加

水 6 倍量，煮沸后 80℃保温 60 分钟，得到第二次煎煮液；合并二次煎煮液，滤过，合并滤液。

12.根据权利要求 1-7 中任一项所述的中药组合物在制备预防或治疗血脂升高的药物中的应用。

5 13.根据权利要求 1-7 中任一项所述的中药组合物在制备预防或治疗甘油三酯升高的药物中的应用。

14.根据权利要求 1-7 中任一项所述的中药组合物在制备预防或治疗胆固醇升高的药物中的应用。

10 15.根据权利要求 1-7 中任一项所述的中药组合物在制备预防或治疗高脂血症的药物中的应用。

16.根据权利要求 1-7 中任一项所述的中药组合物在制备预防或控制动脉粥样斑块形成的药物中的应用。

17.根据权利要求 1-7 中任一项所述的中药组合物在制备预防或治疗动脉粥样硬化的药物中的应用。

15 18. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的中药组合物在制备预防或治疗慢性代谢性疾病的药物中的应用。

20