

中药组合物在制备用于防治冠状病毒合并肺损伤药物中的应用

相关申请的引用

5 本发明要求2020年3月11日在中国提交的，名称为“中药组合物在制备用于防治冠状病毒合并肺损伤药物中的应用”、申请号为202010165355.1的发明专利申请的优先权，通过引用的方式将该专利申请的全部内容并入本文。

技术领域

10 本发明涉及一种中药组合物，特别是涉及中药组合物在制备用于防治冠状病毒合并肺损伤药物中的应用。

背景技术

2月11日，国际病毒分类委员会（International Committee on Taxonomy of Viruses，ICTV）宣布新型冠状病毒的正式名称为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2（severe acute
15 respiratory syndrome coronavirus 2，简称 SARS-CoV-2）。

新型冠状病毒影像学表现，早期呈现多发小斑片影及间质改变，以肺外带明显。进而发展为双肺多发磨玻璃影、浸润影，严重者可出现肺实变，胸腔积液少见。新型冠状病毒会引起弥漫性肺泡损伤、肺透明膜形成和肺纤维化，严重时可引起呼吸衰竭。

20 因此，新型冠状病毒感染后，患者的肺都有较大程度的损伤，加重患者的病情，治愈难度升高。

新型冠状病毒是一种具有高度传染性的病毒，传播途径主要是通过呼吸道飞沫传播和接触传播等。目前还没有关于新型冠状病毒 SARS-CoV-2 的有效治疗药物上市，给患者生命健康带来极大的危害。

25 中医药在防治疾病方面具有其特有的优势，本发明通过大量实验筛选，开发出对冠状病毒合并肺损伤的药物，对提高冠状病毒临床治愈率具有重要的意义。

发明内容

发明目的

30 本发明的目的是为了克服现有技术的不足，开发中药组合物新的临床用途，实验结果表明，中药组合物具有很好的防治新型冠状病毒（SARS-CoV-2）等冠状病毒并发的肺损伤、肺纤维化等作用。

技术方案

为了实现以上目的，本发明采取的技术方案为：

35 中药组合物在制备用于防治冠状病毒合并肺损伤药物中的应用。
中药组合物在制备用于防治冠状病毒合并肺炎药物中的应用。
中药组合物在制备用于防治冠状病毒合并肺纤维化药物中的应用。
中药组合物通过提高白蛋白、淋巴细胞、淋巴细胞百分比、中性粒细胞和 CD8 细胞

水平来发挥治疗冠状病毒合并肺损伤的作用。

中药组合物通过降低 C 反应蛋白和乳酸脱氢酶水平来发挥治疗冠状病毒合并肺损伤的作用。

作为优选，包括黄芪、赤芍和补骨脂的中药组合物在制备用于改善冠状病毒感染后肺损伤恢复期的呼吸功能和缓解疲劳功能的药物中的应用。

作为优选，以上所述的应用，所述的冠状病毒包括严重急性呼吸综合征冠状病毒 2（简称 SARS-CoV-2）、SARS 冠状病毒、MERS 冠状病毒或 HCoV-229E 冠状病毒。

本发明所述的中药组合物由黄芪、赤芍和补骨脂制成。作为优选，所述的中药组合物由黄芪 72 份、赤芍 72 份和补骨脂 36 份制成。

本发明所述的中药组合物的制备工艺为：将黄芪切片、赤芍和补骨脂粉碎成粗粉，加乙醇浸润，渗漉提取，收集渗漉液，减压浓缩至流浸膏，并真空干燥得干膏，粉碎；加入淀粉混匀，90%乙醇制粒，干燥，取以上制备提取物与药学上可接受的载体制备成胶囊、片剂、颗粒剂或丸剂。

作为优选，本发明所述的中药组合物的制备工艺为：将黄芪 72 份切片、赤芍 72 份和补骨脂 36 份粉碎成粗粉，加药材重量 4~12 倍量乙醇浸润，渗漉提取 2 次，收集渗漉液，减压浓缩至流浸膏，并真空干燥得干膏，粉碎；加入淀粉混匀，90%乙醇制粒，干燥，取以上制备提取物与药学上可接受的载体制备成胶囊、片剂、颗粒剂或丸剂。

本发明提供的中药组合物与广东雷允上药业有限公司生产的补肺活血胶囊（国药准字 Z20030063）的处方一种，均由黄芪、赤芍和补骨脂制成，补肺活血胶囊具有补肺固肾、利尿消肿、止咳化痰、益气补血、提高免疫力等功效。目前临床上用于肺肾两虚引起的咳嗽气促，或咳喘胸闷，心悸气短等。

有益效果

1、本发明筛选中药组合物对新型冠状病毒（SARS-CoV-2）的干预作用，实验结果表明，由黄芪、赤芍和补骨脂组成的中药组合物具有很好的抑制新型冠状病毒（SARS-CoV-2）导致的肺损伤和肺纤维化的作用，特别是中药组合物可提高白蛋白、淋巴细胞、淋巴细胞百分比、中性粒细胞和 CD8 细胞水平，且可降低 C 反应蛋白和乳酸脱氢酶水平。可辅助治疗新型冠状病毒，可提高治愈率。

2、本发明所述的中药组合物对新型冠状病毒（SARS-CoV-2）肺损伤感染后的呼吸功能和缓解患者疲劳，增强其运动能力具有明显的功效。

附图说明

图1为实施例2治疗前后CT图。

具体实施方式

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:**1、病例选择:**

收集新型冠状病毒（SARS-CoV-2）确诊患者20例（男女各10例，年龄37~78岁），20例患者CT显示双肺胸膜下现斑片状磨玻璃影，双肺纹理增粗，双肺实变影增多，出现明显不同程度的肺部炎症和肺部损伤病灶，伴咳嗽发热症状。生化指标示淋巴细胞、淋巴细胞百分比、中性粒细胞和CD8细胞水平均明显低于正常值，血氧水平87~96%。

2、治疗方法:

20例病例做基础给氧和生命体征维持治疗外，口服本发明中药组合物（补肺活血胶囊，国药准字 Z20030063），一次4粒（每粒0.35g），每天3次，连续用药1、2周后，观察疗效。

3、临床效率观察:

服用1周后，部分新型冠状病毒患者咳嗽减弱，CT复查示双肺实变影有所减少，纹路由斑片状密度影减弱，且血氧水平均有一定程度升高，总有效率为45%。服用4周后双肺病灶范围减少、密度减低，实变影部位逐渐变为磨玻璃密度影，残留少许纤维条索影。且抽血检测生化指标白蛋白、淋巴细胞、淋巴细胞百分比、中性粒细胞和CD8细胞水平相比服药前明显提高，20例患者生命体征稳定，未出现危重恶化，总有效率为75%。表明本发明提供的中药制剂可较显著缓解新型冠状病毒（SARS-CoV-2）并发的肺损伤，可提高临床治愈率。

实施例 2:

20 女性患者周某，40岁，武汉疫区接触史，发热，2019-nCoV核酸检测阳性，结合CT检查，确诊为新型冠状病毒（SARS-CoV-2）确诊患者。给予基本的生命体征营养和吸氧维持治疗，同时服用本发明补肺活血胶囊，国药准字 Z20030063，一次4粒（每粒0.35g），每天3次，连续用药1周和2周后，咳嗽明显减轻，如图1所示，A、B、C分别为治疗前、治疗1周后、治疗2周后同一层面CT肺窗图像，第1周及第2周左肺下叶炎症范围均减小，临床症状减轻，咳嗽，血氧低症状得到缓解。未出现向重症和危重恶化，预后良好。

实施例 3: 治疗新型冠状病毒肺炎恢复期（肺脾气虚证）患者的随机、双盲、对照临床研究

1. 本试验采用随机、双盲、对照临床试验设计。适合且同意（签署知情同意书）参加本试验的恢复期新冠肺炎患者将被随机分配至试验组或对照组，两组等比例分配。试验组受试者在康复治疗的基础上，于入组后1.4g/次、3次/日口服研究药物，给药疗程90天；对照组受试者仅采用安慰剂治疗；每例受试者将在基线期，入组后1个月、第2月与试验结束后进行访视。

35 试验期间，在入组前及入组后各规定的时间点进行六分钟步行、疲劳评定量表的变化评价，以评估研究药物的有效性。

入组前及入组后依计划进行血常规、尿常规、肝肾功能等指标进行检测，用以评估研究药物的安全性。

2. 受试者招募与退出

2.1 诊断标准

根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》确诊为新型冠状病毒肺炎：

在疑似病例的基础上具备以下之一：

- 5 (1) 实时荧光 RT-PCR 检测新型冠状病毒核酸阳性；
 (2) 病毒基因测序，与已知的新型冠状病毒高度同源。
 (3) 血清新型冠状病毒特异性 IgM 和 IgG 抗体阳性；特异性 IgG 抗体由阴性转为阳性，或恢复期较急性期升高 4 倍及以上。

经治疗后已达到解除隔离/出院标准：

- 10 (1) 体温恢复正常 3 天以上；
 (2) 呼吸道症状明显好转；
 (3) 肺部影像学检查显示急性渗出性病变明显改善；
 (4) 连续 2 次呼吸道标本核酸检测阴性（痰、鼻咽拭子等，采样时间至少间隔 24 小时）。

- 15 根据诊疗方案中“中医治疗”部分，病情处于恢复期、证候辨证为“肺脾气虚证”。

本证总体而言以虚证为主，兼有其它症状。判定参考以下标准，具有至少 1 项主证并结合次证：

主证：乏力、气短/喘息、咳嗽、纳差；

次证：腹胀、恶心/呕吐、稀便/腹泻；

- 20 舌淡苔白，脉细弱。

2.2 纳入标准

- (1) 年龄≥18 岁，性别不限；
 (2) 根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》诊断为新型冠状病毒肺炎；
 (3) 经治疗后病情达到《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》规定的出院标准；
25 准；
 (4) 筛选时病情为恢复期，根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》诊断标准中医辨证为肺脾气虚证；
 (5) 自愿参加研究并签署知情同意书。

2.3 排除标准

- 30 (1) 已知或怀疑对研究药物的组成成分过敏。
 (2) 合并其他病毒、细菌急性感染，尚未临床治愈。
 (3) 肝肾功能检查异常（ALT、AST、SCr≥正常值上限 1.5 倍）。
 (4) 正在参加其它药物临床试验。
 (5) 怀孕与哺乳期女性；或不能于试验期间采取有效的避孕措施者。
35 (6) 本身合并严重肝脏疾病（如肝脏肿瘤、各种类型肝炎等）或既往有药物性肝损伤病史的患者，以及正在使用或本研究期间预期使用具有潜在肝损害作用的药物（免疫抑制剂如环孢素、他克莫司等，抗结核药如利福平、异烟肼等，化疗药如环磷酰胺、甲氨

蝶呤、硫唑嘌呤等以及含何首乌、土三七、雷公藤等肝损害药材的中药)的患者。

(7) 根据研究者的判断, 具有不适合参加本试验的其它情况者。

3. 治疗方案

3.1 药物提供

5 补肺活血胶囊

【成份】黄芪, 赤芍, 补骨脂。

【性状】本品为胶囊剂, 内容物为棕褐色的细颗粒和粉末; 气微香。味微酸, 苦。

【功能主治】益气活血, 补肺固肾。用于肺心病(缓解期)属气虚血瘀证, 症见: 咳嗽气促, 或咳喘胸闷, 心悸气短, 肢冷乏力, 腰膝酸软, 口唇紫绀, 舌淡苔白或舌紫暗等。

10 【规格型号】0.35g/粒。

【用法用量】口服, 一次4粒, 一日3次。

【有效期】24个月。

【批准文号】国药准字Z20030063。

【生产企业】广东雷允上药业有限公司

15 3.2 用药方法

各组受试者可根据实际情况采用吸氧、雾化吸入、呼吸训练、运动处方等康复治疗, 并根据国家相关规定择期复查病毒核酸。

试验组受试者在康复治疗的基础上自入组起口服补肺活血胶囊, 一次1.4g(4粒), 一日3次, 连续服用90天(访视中可根据症状变化调整用药时长)。

20 对照组受试者同等剂量的安慰剂。

试验周期: 连续观察90天。在基线期, 入组后1月末、2月末及3月末进行计划访视。

注意: 试验期间禁止使用同类/药理作用相仿的中药(其它含有黄芪, 赤芍, 补骨脂组分的中药/中药制剂); 除非病情要求, 尽量避免使用影响疗效评价的药物, 如病情要求必须使用, 则需退出研究。

25 4. 疗效评价标准

主要疗效指标

(1) 六分钟步行实验(基线、1月末、2月末及3月末)

于基线、1月末、2月末、试验结束后进行评价, 并比较相对于基线的变化。

30 (2) 疲劳评定量表在各时间点的评价结果与改变情况

于基线、1月末、2月末、试验结束后进行评价。

5. 样本量

本试验为特殊情况下进行的探索研究, 不进行基于统计学考虑的样本量估算, 计划观察120例, 试验组和对照组各60例。

35 6. 实验统计结果

6.1 两组受试者六分钟步行距离对比

治疗前补肺组和安慰剂对照组六分钟步行距离比较, 差异无统计学意义($P>0.05$),

具有可比性。经治疗 3 个月后，补肺组六分钟步行距离显著高于安慰剂组，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，补肺组用药后六分钟步行试验行走距离较基线增加值非常显著高于安慰剂组，差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。

表 6.1 两组受试者不同访视六分钟步行试验行走距离情况(FAS)

访视		试验组 (N=64)	对照组 (N=65)	统计量	P
基线	N(Nmiss)	64(0)	65(0)	$t=0.60$	0.5509
	Mean±Std	427.3±73.6	435.0±73.3		
1 月末	N(Nmiss)	64(0)	65(0)	$t=0.64$	0.5214
	Mean±Std	441.5±64.8	449.0±67.9		
2 月末	N(Nmiss)	64(0)	65(0)	$t=1.78$	0.0770
	Mean±Std	466.6±68.5	442.7±83.0		
试验结束后	N(Nmiss)	64(0)	65(0)	$t=2.40$	0.0178
	Mean±Std	470.2±64.4	438.1±86.0		

表 6.2 两组受试者用药后六分钟步行试验行走距离较基线变化值情况 (FAS)

访视		试验组 (N=64)	对照组 (N=65)	统计量	P
1 月末	N(Nmiss)	64(0)	65(0)	$t=0.03$	0.9784
	Mean±Std	14.3±43.7	14.0±47.8		
	95%CI	(3.3,25.2)	(2.2,25.9)		
	组内比较 t	2.61	2.37		
	组内比较 P	0.0114	0.0210		
	两组之差	0.2±8.1			
	95%CI	(-15.7,16.2)			
2 月末	N(Nmiss)	64(0)	65(0)	$t=2.83$	0.0055
	Mean±Std	39.3±57.0	7.7±69.4		
	95%CI	(25.1,53.6)	(-9.5,24.9)		
	组内比较 t	5.52	0.89		
	组内比较 P	<0.0001	0.3760		
	两组之差	31.7±11.2			
	95%CI	(9.5,53.8)			
试验结束后	N(Nmiss)	64(0)	65(0)	$t=3.30$	0.0013
	Mean±Std	42.9±62.1	3.1±74.5		
	95%CI	(27.4,58.5)	(-15.4,21.5)		
	组内比较 t	5.53	0.33		
	组内比较 P	<0.0001	0.7414		
	两组之差	39.9±12.1			
	95%CI	(16.0,63.8)			

6.2 两组受试者疲劳评定量表评分对比

治疗前补肺组和安慰剂对照组疲劳评定量表评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性, 经治疗 3 个月后, 补肺组疲劳评定量表评分较前降低, 显著低于安慰剂组,

5 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 6.3 两组受试者不同访视疲劳评定量表评分情况 (FAS)

访视		试验组 (N=64)	对照组 (N=65)	统计量	P
基线	N(Nmiss)	64(0)	65(0)	$t=1.21$	0.2280
	Mean±Std	119.1±26.2	112.9±31.6		
1 月末	N(Nmiss)	64(0)	65(0)	$t=0.04$	0.9699
	Mean±Std	109.2±27.5	109.0±28.9		
2 月末	N(Nmiss)	64(0)	65(0)	$t=0.25$	0.7994
	Mean±Std	101.5±26.9	102.7±25.5		
	M(Q1~Q3)	102.0(84.0~117.5)	107.0(94.0~117.0)		
	Min~Max	44~164	32~137		
试验结束后	N(Nmiss)	64(0)	65(0)	$t=2.13$	0.0352
	Mean±Std	89.7±29.9	100.1±25.6		

以上实验结果表明, 本发明提供的黄芪、赤芍和补骨脂的中药组合物对治疗新冠恢复期患者(脾肺气虚型) 3 个月后, 与安慰剂比, 能显著改善患者的生活质量和改善疲劳症状, 延长 6 分钟步行距离, 提高运动耐力。

- 5 上述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。