

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710051997.3

[51] Int. Cl.

*A61K 31/7034 (2006.01)*

*A61P 29/00 (2006.01)*

*A61P 19/02 (2006.01)*

*A61P 19/04 (2006.01)*

[43] 公开日 2007 年 9 月 26 日

[11] 公开号 CN 101040862A

[22] 申请日 2007.4.27

[21] 申请号 200710051997.3

[71] 申请人 熊骏宇

地址 430071 湖北省武汉市武昌区中山路 331 号

[72] 发明人 彭国强 黄 伟 熊骏宇

[74] 专利代理机构 武汉天力专利事务所

代理人 程 祥 冯卫平

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

天麻素在制备治疗类风湿性关节炎的药物中的应用

[57] 摘要

本发明涉及天麻素在制备治疗类风湿性关节炎的药物中的应用。天麻素可通过镇痛、抗炎达到抗类风湿性关节炎的作用。天麻素注射液对动物实验中的疼痛、炎症反应具有较好的疗效，可以作为抗人或动物的类风湿性关节炎药物的应用。用天麻素药物治疗类风湿性关节炎具有较好的疗效，且副作用少。本发明所述药物(如天麻素注射液、注射用天麻素、天麻素葡萄糖或氯化钠注射液等)可通过肌肉注射或静脉滴注给予，也可采用口服制剂口服给予。

1. 天麻素在制备治疗类风湿性关节炎的药物中的应用。

## 天麻素在制备治疗类风湿性关节炎的药物中的应用

### 技术领域

本发明涉及天麻素在制备治疗类风湿性关节炎的药物中的应用。

### 背景技术

类风湿性关节炎是一种进行性、多关节炎症为主要表现的全身性自身免疫性疾病，主要表现为滑膜炎性增生、单核细胞浸润和新生血管形成。目前尚无根治本病的方案和预防措施，临床上主要治疗药物包括非甾体抗炎药、肾上腺皮质激素等。由于药物的副作用严重，引起的肝肾损害、肺纤维化等使病人难以坚持长期服药。寻求一种有效、安全的治疗药物是我们的目的。我国几千味传统的天然药物历经数千年临床，为寻找有效预防药物提供了丰富的药源，因此从天然、传统药物中筛选治疗或辅助治疗的类风湿性关节炎药物不仅是可行的，而且是经济的。

天麻是一味功效诸多而效果显著的中药，据《本草纲目》记载，天麻味辛、温、无毒，主治诸风湿痹、四肢拘挛、瘫痪不遂、眩晕头痛等症。其提取物天麻素是天麻的主要成分，能够保护神经细胞，促进心肌细胞能量代谢，具有降低血压和外周血管阻力，临床上广泛应用于治疗高血压、眩晕、头痛等疾病，疗效确切，但天麻素在治疗类风湿性关节炎的应用未见报道。

### 发明内容

本发明所要解决的问题是提供天麻素的新用途，即天麻素在制备治疗类风湿性关节炎的药物中的应用，用天麻素制备的药物对治疗类风湿性关节炎具有较好的疗效，且副作用少。

本发明提供的技术方案是：天麻素在制备治疗类风湿性关节炎的药物中的应用。

本发明可用作抗人或动物的类风湿性关节炎防治使用。用天麻素药物治疗类风湿性关节炎具有较好的疗效，且副作用少。本发明所述药物（如天麻素注射液、注射用天麻素、天麻素葡萄糖或氯化钠注射液等）可通过肌肉注射或静脉滴注给予。也可采用口服制剂口服给予。本领域技术人员可根据实际情况容易地确定给药剂量，一般可按照现有技术中天麻素制剂的常规剂量给予。如肌肉注射时每日1—2次，0.1—0.2克/次；静脉滴注时每日1次，0.5—1.0克/次。

### 具体实施方式

本发明通过以下实施例作进一步说明

中医药学在抗类风湿性关节炎方面发挥着重要作用，具有毒副作用小、疗效确切等特点。本发明选择天麻素作为抗类风湿性关节炎药物，探讨天麻素对类风湿性关节炎的影响。旨在

选择一种抗类风湿性关节炎作用强、毒性小的药物。

## 材料与方法

### 1. 实验材料：

#### 1.1 动物和饲料

实验动物：昆明种小鼠，18~22g，雌雄均用。由上海复旦大学实验动物中心提供。医动合格证号：06-24-3。ICR 小鼠，雄性，18~22g，由中国科学院上海实验动物中心提供，合格证号：中科动管第 003 号。SD 大鼠，90~110g，120~140g，雄性。上海西普尔-必凯实验动物有限公司产品。沪动合格证字 152 号。

#### 1.2 药品及试剂

天麻素注射液：湖南五洲通药业有限责任公司，批号：20051216，规格：200mg/2ml。

使用时分别配成为天麻素注射液大剂量组以及小剂量组，给药量分别为：0.4g 生药/kg 以及 0.2g 生药/kg，也就是 100mg/kg 以及 50mg/kg。

地塞米松片：中国上海信谊药厂生产，批号：00110 乙。

阿司匹林片：无锡阿斯利康制药有限公司生产，批号：200507002。

角叉菜胶：SIGMA 公司出品，批号：61k1122。

完全福氏佐剂：SIGMA 公司出品，批号：11K8928。

二硝基氟苯 (DNFB)：分析纯，中国医药集团上海化学试剂公司出品，批号：F20050315。

二甲苯：分析纯，杭州化学试剂厂产品，批号：050131。

#### 1.3 器材

JY601 电子天平：上海海康电子仪器厂；

TN-100B 型托盘扭力天平：上海上平仪器公司；

YLS-6B 智能热板仪：山东省医学科学院设备站；

YLS-7A 足趾容积测量仪：山东省医学科学院设备站；

#### 1.4 统计方法

采用 SPSS9.0 统计软件对各组数据进行单因素方差分析，组间比较采用 t 检验，全部结果均用  $\bar{X} \pm SD$  表示。

### 2. 实验方法：

#### 2.1 作用研究

##### 2.1.1. 天麻素注射液镇痛作用实验（热板法）

室温在 13℃~18℃ 环境下。调节恒温水浴温度至  $55 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ，金属盘的底部接触水面。然

后将 18~20g 雌性小白鼠放在热板上,用秒表记录自小白鼠投入热板至出现舔后足的反应时间(潜伏期)作为该鼠的痛阈值。给药前先测定并筛选小鼠的痛阈值(共测两次,以平均值为 5s~30s 者为合格)。根据痛阈值平均分组,随机分为 4 组,每组 10 只动物,分别为生理盐水组、阿司匹林组、天麻素注射液大剂量组以及小剂量组。分组及给药剂量见表 1。腹腔注射给水或给药 0.2ml/10g,1 次/天,连续 3 天,末次给药后 1.5h、3h 各测定一次小鼠痛阈值。如痛阈值超过 60s,即停止测试而按 60s 计。实验结束后,按痛阈平均值计算痛阈提高百分率。痛阈提高百分率=(用药后平均痛阈值-用药前平均痛阈值)/用药前平均痛阈值×100%。

### 2.1.2 天麻素注射液镇痛作用实验(扭体法)

取昆明种小鼠,雌雄各半,随机分为 4 组,每组 10 只动物,分别为生理盐水组、阿司匹林组、天麻素注射液大剂量组以及小剂量组。分组及给药剂量见表 2。腹腔注射给水或给药 0.2ml/10g,1 次/天,连续 3 天。于末次给药后 2.5h,各动物腹腔注射 0.8%冰醋酸 0.1ml/10g。观察 20min 内小鼠的扭体次数。

## 2.2 天麻素注射液对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响

取昆明种小鼠 60 只,雌雄各半,随机分为 4 组,每组 10 只动物,分别为生理盐水组、地塞米松组、天麻素注射液大剂量组以及小剂量组。分组及给药剂量见表 3。腹腔注射给水或给药 0.2ml/10g,1 次/天,连续 3 天,末次给水或给药后 1h,在每只动物右耳上涂 50 $\mu$ l 二甲苯,1h 后脱颈椎处死小鼠,打孔器直径 9 mm,打下左、右耳片,称重。计算肿胀度(肿胀度=右耳片重量-左耳片重量),取胸腺、脾脏称重,计算脏器指数。

## 2.3 天麻素注射液对迟发型超敏反应的影响:

取体重 18~22g ICR 小鼠,雌雄各半,随机分为 4 组,每组 10 只动物,分别为生理盐水组、地塞米松组、天麻素注射液大剂量组以及小剂量组。分组及给药见表 4。腹腔注射给药容积为 0.1ml/10 克体重,每天 1 次,连续 9 天。给药第 3 天动物腹部脱毛。第 4 天,腹部涂抹 1%DNFB 50 $\mu$ l 致敏。第 8 天每只小鼠右耳廓涂抹 1%DNFB 20 $\mu$ l。攻击 24 小时后脱颈椎处死小鼠,同实验 3 测定小鼠耳肿胀度。

## 2.4 天麻素注射液对角叉菜胶致大鼠足肿胀的影响

取雄性大鼠 90-100g,称重、测右足踝关节容积。根据所得数据平均分组,随机分为 4 组,每组 10 只动物,分别为生理盐水组、阿司匹林组、天麻素注射液大剂量组以及小剂量组。分组及给药剂量见表 5。腹腔注射给药或蒸馏水 1ml/100g,1 次/天,连续 5 天。末次给药后测定各鼠右踝关节容积 2 次,为致炎前周长。并于给药后 1.5h 在大鼠右足跖皮下注射 1%角叉菜胶 0.1ml/只。注射后 1h、2h、4h 分别测定足跖容积,计算肿胀百分率。

2. 5天麻素注射液对大鼠佐剂性关节炎法

取体重 120~140gSD 大鼠，随机分为 4 组，每组 10 只动物，分别为生理盐水组、地塞米松组、天麻素注射液大剂量组以及小剂量组。分组及给药见表 6。给药容积为 1ml/100 克体重，地塞米松组每 3 天腹腔注射给药一次，其他各组每天腹腔注射给药 1 次，第 3 天测量大鼠两后肢踝关节周长，给药 1 小时后，于大鼠右后肢足跖皮内注射完全福氏佐剂 0.15ml/只。于注射后 1、2、4、6、12、24 小时测大鼠右足跖容积，计算肿胀百分率（%）。肿胀百分率=（致炎后右足跖容积-致炎前右足跖容积）/致炎前右足跖容积\*100%。然后各组动物继续分别腹腔注射给予生理盐水或药物，致炎后 4、8、12、14、16、18、20 日分别测定右足跖容积，并在 12、14、16、18、20 日同时测定左足跖容积，并计算肿胀百分率（%）。

实验结果

1. 天麻素注射液对（热板法）致小鼠疼痛实验的影响

末次给药后 3h，天麻素注射液 0.4g 生药/kg、0.2g 生药/kg 组均可明显延长小鼠痛阈，显示一定镇痛作用（见表 1）。

表 1.天麻素镇痛作用实验结果（热板法）（X±SD, n=10）

痛阈（秒）	给药剂量 （g 生药/kg）	给药前痛阈	给药后痛阈值	
			1.5h	3h
生理盐水组	--	17.9±3.0	14.6±2.2	15.0±2.5
阿司匹林组	100mg/kg	16.8±2.2	14.5±2.1	20.8±7.0*
天麻素大剂量组	0.4	16.3±3.2	16.1±4.3	19.2±4.5*
天麻素小剂量组	0.2	17.6±2.6	18.2±6.9	22.1±8.4*

与生理盐水组比 \* p <0.05; \*\* p <0.01

2. 天麻素注射液对（扭体法）致小鼠疼痛实验的影响

天麻素注射液 0.4 g 生药/kg、0.2g 生药/kg 可明显减少 20min 内小鼠的扭体次数，显示一定镇痛作用（见表 2）。

表 2. 天麻素注射液镇痛作用实验结果（扭体法）（X±SD, n=10）

扭体（次）	给药剂量 （g 生药/kg）	20 分钟内扭体数
生理盐水组	--	34.7±12.0
阿司匹林组	100mg/kg	12.5±5.6**
天麻素大剂量组	0.4	17.8±6.6**
天麻素小剂量组	0.2	27.9±9.2

与生理盐水组比\*\* p <0.01

3. 天麻素注射液对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响

天麻素注射液 0.4 g 生药/kg、0.2g 生药/kg 均可明显降低二甲苯所致小鼠耳肿胀的肿胀度，

显示一定抗炎作用。

表 3 天麻素注射液对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响 ( $\bar{X} \pm SD$ ,  $n=10$ )

扭体 (次)	给药剂量 (g 生药 /kg)	肿胀度 (mg)	脾指数 (mg/10g)	胸腺指数 (mg/10g)
生理盐水组	--	24.2±3.9	52.9±20.1	47.6±10.7
地塞米松组	5mg/kg	8.7±6.5**	20.8±7.0***	12.1±2.3***
天麻素大剂量组	0.4	14.4±3.4***	44.2±5.2	45.7±8.6
天麻素小剂量组	0.2	15.7±5.3**	48.6±17.7	42.5±7.3

与生理盐水组比 \*\*  $p < 0.01$ ; 表示与正常组比 \*\*\*  $p < 0.001$

#### 4. 天麻素注射液对 DNFB 所致小鼠迟发型超敏反应所引起的耳肿胀的影响

天麻素注射液 0.4 g 生药/kg、0.2g 生药/kg 能明显抑制由 DNFB 诱导小鼠迟发型超敏反应所引起的耳肿胀, 与生理盐水组相比, 有显著性差异 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 结果见表 4。

表 4 天麻素注射液对 DNFB 所致小鼠迟发型超敏反应所引起的耳肿胀的影响 ( $\bar{x} \pm SD$ ,  $n=10$ )

组别	剂量 (g 生药/kg)	肿胀度 (mg)
生理盐水组	10ml	21.9±3.0
地塞米松组	5 mg/kg	19.5±3.7
天麻素大剂量组	0.4	17.8±2.1**
天麻素小剂量组	0.2	18.1±3.7*

与生理盐水组相比 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

#### 5. 天麻素注射液对角叉菜胶致大鼠足肿胀的影响

天麻素注射液 0.4 g 生药/kg、0.2g 生药/kg 组均可明显降低角叉菜胶致炎后大鼠足肿胀的肿胀度, 显示一定抗炎作用。

表 5 天麻素注射液对角叉菜胶致大鼠足肿胀的影响(肿胀率) ( $\bar{X} \pm SD$ ,  $n=10$ )

扭体 (次)	给药剂量 g 生药/kg	肿胀率 (%)		
		1h	2h	4h
生理盐水组	--	62.2±8.1	85.5±28.7	91.9±27.2
阿司匹林组	100mg/kg	26.1±16.9***	44.4±18.7**	61.4±24.8*
天麻素大剂量组	0.4	25.1±21.7***	38.7±22.2***	54.7±35*
天麻素小剂量组	0.2	33.0±10.3***	59.1±15.5*	75.7±22.0

与生理盐水组比 \* $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$

#### 6. 天麻素注射液对大鼠佐剂性关节炎足跖肿胀的影响

天麻素注射液 0.4 g 生药/kg、0.2g 生药/kg 三个剂量组对完全福氏佐剂所致的大鼠佐剂性关节炎急性期有明显抑制作用, 能降低肿胀率, 与生理盐水组相比有显著性差异 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 结果见表 6。

表6 天麻素注射液对佐剂性大鼠足跖肿胀的影响(24小时) ( $\bar{X} \pm SD$ , n=10)

组别	剂量 (g 生药 /kg)	肿胀率 (%)					
		1h	2h	4h	6h	12h	24h
生理盐水组		47.1±5.8	63.5±5.3	66.8±6.8	69.1±4.4	44.2±9.6	49.1±6.2
地塞米松组	10mg	17.3±7.1**	18.80±4.4**	15.9±3.1**	19.4±4.0**	19.7±12.4**	25.7±4.9**
天麻素大剂量组	0.4	28.2±3.1**	40.2±7.8	38.0±4.4**	44.1±3.5**	46.0±6.4	33.1±4.9**
天麻素小剂量组	0.2	36.4±3.2**	46.0±3.7**	46.4±4.2**	56.5±4.2**	47.2±1.3	40.1±4.3**

与生理盐水组比\*p &lt;0.05; \*\* p &lt;0.01;

表7 天麻素注射液对佐剂性大鼠足跖肿胀的影响(右足跖4~20日) ( $\bar{X} \pm SD$ , n=10)

组别	剂量 (g 生药 /kg)	肿胀率 (, %)						
		4日	8日	12日	14日	16日	18日	20日
生理盐水组		58.5±5.3	57.9±4.2	56.55±5.6	62.9±7.8	62.7±5.4	48.2±5.6	35.1±4.6
地塞米松组	10mg	39.3±2.1**	22.9±3.2**	29.3±5.6**	15.9±8.3**	11.0±6.3**	11.7±5.9**	11.5±5.3**
天麻素大剂量组	0.4	45.6±4.6**	44.3±4.1**	45.4±2.6**	38.7±6**	42.8±5.2**	37.3±6.1**	28.9±6.5*
天麻素小剂量组	0.2	55.6±4.8**	52.9±2.6**	55.1±3.6**	36.1±3.5**	34.8±4.2**	42.8±2.4**	26.4±5.6**

与生理盐水组比\*p &lt;0.05; \*\* p &lt;0.01;

表8 天麻素注射液对佐剂性大鼠足跖肿胀的影响(左足跖4~20日) ( $\bar{X} \pm SD$ , n=10)

组别	剂量 (g 生 药/kg)	肿胀率 ( $\bar{x} \pm SD$ , %)				
		12日	14日	16日	18日	20日
生理盐水组		47.1±5.8	63.5±5.3	66.8±6.8	69.1±4.4	44.2±9.6
地塞米松组	10mg	17.3±7.1**	18.80±4.4**	15.9±3.1**	19.4±4.0**	19.7±12.4**
天麻素大剂量组	0.4	28.2±3.1**	40.2±7.8	38.0±4.4**	44.1±3.5**	46.0±6.4
天麻素小剂量组	0.2	36.4±3.2**	46.0±3.7**	46.4±4.2**	56.5±4.2**	47.2±1.3

与生理盐水组比\*p &lt;0.05; \*\* p &lt;0.01;



## 实验结论

### 1. 天麻素注射液对（热板法）致小鼠疼痛实验的影响

天麻素注射液 0.4 g 生药/kg、0.2g 生药/kg 组均可明显延长小鼠痛阈，显示一定镇痛作用。

### 2. 天麻素注射液对（扭体法）致小鼠疼痛实验的影响

天麻素注射液 0.4 g 生药/kg、0.2g 生药/kg 可明显减少 20min 内小鼠的扭体次数，显示一定镇痛作用。

### 3. 天麻素注射液对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响

天麻素注射液 0.4 g 生药/kg、0.2g 生药/kg 均可明显降低二甲苯所致小鼠耳肿胀的肿胀度，显示一定抗炎作用。

### 4. 天麻素注射液对 DNFB 所致小鼠迟发型超敏反应所引起的耳肿胀的影响

天麻素注射液 0.4 g 生药/kg、0.2g 生药/kg 能明显抑制由 DNFB 诱导小鼠迟发型超敏反应所引起的耳肿胀，与生理盐水组相比，有显著性差异。

### 5. 天麻素注射液对角叉菜胶致大鼠足肿胀的影响

天麻素注射液 0.4、0.2g 生药/kg 组均可明显降低角叉菜胶致炎后大鼠足肿胀的肿胀度，显示一定抗炎作用。

### 6. 天麻素注射液对大鼠佐剂性关节炎足跖肿胀的影响

天麻素注射液 0.4、0.2g 生药/kg 组对完全福氏佐剂所致的大鼠佐剂性关节炎急性期有明显抑制作用，能降低肿胀率，与生理盐水组相比有显著性差异，显示一定抗炎作用，结果见表 6。天麻素注射液 0.4、0.2g 生药/kg 组对完全福氏佐剂所致的大鼠佐剂性关节炎引起的继发性关节改变有一定的抑制作用，结果见表 7、8。

上述实验证实天麻素注射液有明显的镇痛作用，能明显地改善大鼠原发性炎症和继发性炎症，能明显减轻大鼠的急性关节肿胀和继发性关节肿胀，降低多发性关节炎肿胀率，提示天麻素注射液中具有抗炎、镇痛的作用。

以上动物实验从天麻素注射液的急慢性抗炎作用、急性镇痛作用、急慢性抗免疫作用等几方面来说明天麻素注射液从抗炎、镇痛、抗免疫几个方面对类风湿性关节炎有治疗效果。