

[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 200810103263. X

[51] Int. Cl.

A61K 36/79 (2006.01)

A61K 31/36 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 10 月 7 日

[11] 公开号 CN 101549039A

[22] 申请日 2008.4.2

[21] 申请号 200810103263. X

[71] 申请人 潘思源

地址 100102 北京市望京中环南路 6 号北京
中医药大学中药学院中药药理系

[72] 发明人 潘思源

[74] 专利代理机构 北京科龙寰宇知识产权代理有
限责任公司

代理人 孙皓晨 费碧华

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

五味子或其有关单体化合物在预防或治疗脂
肪肝中的用途

[57] 摘要

本发明公开了五味子、五味子单体化合物或其
有关的人工合成的单体化合物(联苯双酯或双环醇)
在制备预防和治疗脂肪肝药物中的用途。本发明通
过大量的试验发现,五味子提取物或其有关单体化
合物(五味子乙素、联苯双酯或双环醇)能有效降低
脂肪肝模型动物的肝脏甘油三酯和总胆固醇的含
量,本发明药物尤其适合用于治疗血脂水平不高的
脂肪肝患者。

1、五味子、五味子单体化合物或其有关的人工合成的单体化合物在制备预防或治疗脂肪肝药物中的用途。

2、五味子、五味子单体化合物或其有关的人工合成的单体化合物在制备研究脂质代谢工具药中的用途。

3、按照权利要求1的用途，其特征在于：所述的脂肪肝是非酒精性脂肪肝。

4、按照权利要求1或2的用途，其特征在于：所述的五味子是五味子乙醇提取物。

5、按照权利要求1或2的用途，其特征在于：所述的五味子单体化合物选自五味子甲素，五味子乙素或五味子丙素中的任意一种。

6、按照权利要求5的用途，其特征在于：所述的五味子单体化合物是五味子乙素。

7、按照权利要求1或2的用途，其特征在于：所述的五味子有关的人工合成的单体化合物是联苯双酯或双环醇。

五味子或其有关单体化合物在预防或治疗脂肪肝中的用途

技术领域

本发明涉及一种植物提取物或其有关单体化合物的一种新医药用途，尤其涉及五味子提取物或其有关单体化合物在预防或治疗脂肪肝中的用途，属于中药领域。

背景技术

五味子为木兰科多年生落叶木质藤本植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 或华中五味子 *Schisandra sphenanthera* Rehd. et Wils. 的成熟果实。前者习称“北五味子”，主产于东北；后者习称“南五味子”，主产于西南及长江流域以南。主含挥发油、有机酸、鞣质、维生素、糖及树脂等。种子挥发油中的主要成分为五味子素，主要含有联苯环辛烯类物质，有五味子甲素，乙素，丙素，醇甲（五味子素），醇乙以及酯甲，己，丙，丁，戊；还含有挥发油，主要为单萜类，倍半萜类，十一烷酮等。其它尚含有机酸，维生素 A，维生素 E 及多糖等。迄今为止，所发现五味子的主要药理功效如下：

1、对中枢神经系统具有镇静作用。 2、保肝作用：五味子醇提物及五味子甲素、乙素、丙素、醇甲、醇乙、酯甲、酯乙等对化学毒物引起的动物肝细胞损伤有明显的保护作用，可抑制转氨酶的释放，使血中 ALT 活性降低。能明显诱导小鼠和大鼠肝微粒体细胞色素 P-450 活性。增加肝脏解毒能力。3、扩张血管作用。4、延缓衰老作用。5、具有祛痰和镇咳作用。6、对淋巴细胞 DNA 合成有促进作用，使淋巴母细胞生成增多，并促进脾免疫功能。 7、抗溃疡作用。

联苯双酯：为合成的五味子丙素类似物，能维护肝细胞膜完整，减轻毒物对肝细胞的损害，有明显降氨基转移酶作用，并可改善肝炎之肝区痛、乏力、腹胀等主要症状。

双环醇（商品名百赛诺）：为联苯双酯结构类似药物，其化学名称为 4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-双(亚甲二氧基)-2-羟甲基-2'-甲氧羰基联。双环醇对

四氯化碳、D-氨基半乳糖胺、扑热息痛引起的小鼠急性肝损伤的氨基转移酶升高、小鼠免疫性肝炎的氨基转移酶升高有降低作用，肝脏组织病理形态学损害有不同程度的减轻。体外试验结果显示对肝癌细胞转染人乙肝病毒的 2.2.15 细胞株具有抑制 HBeAg、HBV-DNA、HBsAg 分泌的作用。双环醇可能通过调节机体某种信号机制，或调动机体特异性免疫功能发挥作用，诱导感染肝炎病毒的肝细胞出现凋亡，以达到抑制病毒复制的效果，而对肝细胞凋亡则起到保护作用。目前，双环醇临床用于治疗慢性乙肝、丙肝，其保肝及抗病毒作用已得到证实。

迄今为止，尚未有五味子、联苯双酯和双环醇具有降低脂肪肝模型动物肝脏甘油三酯和胆固醇功效的有关报道。

临床流行病学调查表明，随着人们生活习惯与饮食结构的改变，以及临床 B 超技术的进步与广泛应用，近年来脂肪肝的检出率日益增多，发病率呈上升趋势。脂肪肝是指由于各种原因引起的肝细胞内脂肪堆积过多的病变，并在此基础上引起肝脏炎症反应、纤维化、肝硬化，甚至癌变。一般而言，脂肪肝属可逆性疾病，早期诊断并及时治疗常可恢复正常。正常人的肝内总脂量，约占肝重的 5%，内含磷脂、甘油三酯、脂酸、胆固醇及胆固醇脂等。而患脂肪肝者，总脂量可达 40%-50%，主要是甘油三酯及脂酸，而磷脂、胆固醇及胆固醇脂只少量增加。在某些地区，脂肪肝已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病。在中国，脂肪肝的发病率为 8-10%，而北京市的发病率为 26%，上海市为 30%。在美国，脂肪肝的发病率为 10-15%，在肥胖与糖尿病患者中脂肪肝的发病率为 50%，在已知的易患因素中，依次为肥胖（69%），高脂血症（56%）、饮酒（44%）和糖尿病（17%）。目前，脂肪肝分酒精性和非酒精两种类型，其中以非酒精性脂肪肝居多，在中国上海市，90%的脂肪肝病人为非酒精性脂肪肝。

在酒精性脂肪肝患者中，只有少部分病人可能出现血脂增高。非酒精性脂肪肝，其原因比较复杂，包括肥胖、糖尿病、高血脂、药物及遗传因素等，还有 40%左右是原因不明的脂肪肝。在非酒精性脂肪肝患者中，也只有部分人的血脂升高。显而易见，血脂不高的脂肪肝患者服用降血脂药，对治疗脂肪肝没有任何意义。脂肪肝患者即使伴有高血脂症，也不能贸然使用降血脂药。这是因为，多数降血脂药可促使血液中的脂质集中到肝脏进行代谢，患了脂肪肝的肝脏原本就存在脂肪代谢障碍，对从血中突然来到的脂质更加难

于处理，只能将其再度堆积在肝脏内，这无疑会加重脂肪肝。另外，医生们还观察到，长期滥用降血脂药者可发生门静脉炎、门静脉周围纤维化，甚至可促进脂肪肝向肝硬化发展。

到目前为止，尚无防治脂肪肝的有效药物。一般常选用保护肝细胞、去脂药物及抗氧化剂等，如维生素 B、C、E、卵磷脂、熊去氧胆酸、水飞蓟素、肌苷、辅酶 A、还原型谷胱甘肽、牛磺酸、肉毒碱乳清酸盐、肝泰乐，以及某些降脂药物等等。上述药物虽然很多，但大多仍需要进一步验证其疗效和安全性。因此，治疗脂肪肝药物的研发越来越受到人们的重视，然而到目前为止还没有发现一种特异性的治疗脂肪肝的药物。目前那些对脂肪肝有治疗作用的药物多是降血脂药，即通过降低血脂的作用达到治疗脂肪肝的目的，这类药物长期服用后会对肝功能产生伤害作用。

发明内容

本发明的目的是提供中药五味子及其有关单体化合物（五味子乙素、联苯双酯和双环醇）的一种新用途，即这些化合物作为药物在治疗脂肪肝和脂质代谢研究中的新用途。

本发明人通过大量的试验发现，中药五味子提取物、五味子提取物中的单体化合物或五味子有关的人工合成的有关化合物，能够降低脂肪肝模型动物肝脏的甘油三酯和总胆固醇含量，并且在迅速降低肝脏脂质的同时，不影响模型动物的血脂。

所述的中药五味子提取物优选为乙醇提取物，所述的五味子乙醇提取物可按照各种文献所记载的方法制备得到，这些都是本领域技术人员所熟知的技术，此外，五味子乙醇提取物也可通过各种商业途径购买得到。

作为参考，五味子乙醇提取物也可按照以下方法制备得到：取五味子 500g，破碎，然后用 80% 的乙醇 5000ml 分两次提取，合并两次提取液，过滤、水浴浓缩成 250ml（每 ml 含生药 2g），置 4℃ 冰箱备用。

所述的五味子提取物的单体化合物优选为五味子甲素，五味子乙素，五味子丙素；更优选为五味子乙素；

所述的五味子有关的人工合成的有关化合物为联苯双酯或双环醇（商品名为“百赛诺”）。

本发明利用五味子提取物和有关单体化合物（五味子乙素、联苯双酯或

双环醇治疗脂肪肝，具有下述优点：1) 起效快；2) 降低肝脏甘油三酯和胆固醇作用明显；3) 在降低肝脏脂质的同时，不影响模型动物的血脂。所以本发明药物的副作用小，尤其适合于治疗血脂水平不高的脂肪肝患者。

具体实施方式

下面结合具体实施例来进一步描述本发明，本发明的优点和特点将会随着描述而更为清楚。但这些实施例仅是范例性的，并不对本发明的范围构成任何限制。本领域技术人员应该理解的是，在不偏离本发明的精神和范围下可以对本发明技术方案的细节和形式进行修改或替换（如改变五味子提取物的提取方法、改变有关化合物的分子结构等），但这些修改和替换均落入本发明的保护范围内。

试验例 1 五味子乙醇提取物降低脂肪肝模型小鼠肝脏的脂质含量

一、实验材料

实验动物：ICR 小鼠，雄性，体重 25-30g，由北京维通利华实验动物技术有限公司提供，动物合格证号 SCXK(京) 2002-0003。正常小鼠用常规饲料喂养，脂肪肝模型小鼠用高脂/胆固醇饲料喂养，其中猪油含量为 10% (W/W)，胆固醇含量为 1% (W/W)。

五味子提取物：五味子购于安国中药材批发市场，经鉴定为北五味子。取五味子 500g，破碎，然后用 80% 的乙醇 5000ml 分两次提取，合并两次提取液，过滤、水浴浓缩成 250ml（每 ml 含生药 2g），置 4℃ 冰箱备用。

其他药品和试剂：胆固醇购于北京化学试剂公司；菲诺贝特购于北京永康医药公司；甘油三酯和总胆固醇测定试剂盒购于北生化学试剂公司。

二、实验方法和结果

小鼠用高脂/胆固醇饲料喂养 7 天后，分别用五味子乙醇提取物 0.5ml/kg（相当于生药 1g/kg）和 2.5ml/kg（相当于生药 5g/kg）灌胃，每天 1 次，连续 7 天。阳性药组用菲诺贝特 0.1g/kg（用 0.5% CMC 配制），正常和未给药模型组小鼠用 0.5% CMC（羧甲基纤维素）10ml/kg 灌胃。每组动物数 10 只。最后一给药后 24 小时，取肝脏，称重、匀浆、离心，取上清液测定肝组织甘油三酯和总胆固醇含量。实验结果发现五味子乙醇提取物能够降低脂肪肝模型小鼠肝脏胆固醇和甘油三酯水平。结果见表 1。

表 1. 五味子提取物降低脂肪肝模型动物肝脏脂质含量的作用(mean \pm SEM)

| 组别 | 剂 量 (g/kg) | 肝甘油三酯 ($\mu\text{mol/g}$) | 肝总胆固醇 ($\mu\text{mol/g}$) |
|-------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 正常组 | | 2.997 \pm 0.262 | 2.164 \pm 0.184 |
| 模型组 | | 18.828 \pm 1.729 * | 5.736 \pm 0.522 * |
| 模型+五味子乙醇提取物 | 1 | 7.285 \pm 1.307 # | 2.046 \pm 0.234 # |
| 模型+五味子乙醇提取物 | 5 | 12.324 \pm 1.742 # | 6.849 \pm 0.718 |
| 模型+菲诺贝特 | 0.1 | 14.077 \pm 0.974 # | 5.492 \pm 0.321 |

*P<0.05, 与正常组比; #P<0.05, 与脂肪肝模型组比。

试验例 2 五味子乙素降低脂肪肝模型小鼠肝脏的脂质含量

一、实验材料

实验动物: ICR 小鼠, 雄性, 体重 25-30g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物合格证号 SCXK(京) 2002-0003。正常小鼠用常规饲料喂养, 脂肪肝模型小鼠用高脂/胆固醇饲料喂养, 其中猪油含量为 10% (W/W), 胆固醇含量为 1% (W/W)。

五味子乙素: 由香港科技大学提供, 纯度大于 95%。

其他药品和试剂: 胆固醇购于北京化学试剂公司; 菲诺贝特购于北京永康医药公司; 甘油三酯和总胆固醇测定试剂盒购于北生化学试剂公司。

二、实验方法和结果

小鼠用高脂/胆固醇饲料喂养 7 天, 同时分别用五味子乙素 0.05、0.1、0.2g/kg, 菲诺贝特 0.1g/kg 灌胃, 每天 1 次, 连续 6 天。每组动物数 10 只。药物用橄榄油配制。正常和未给药模型组小鼠用橄榄油 10ml/kg 灌胃。最后一给药后 24 小时, 取肝脏, 称重、匀浆、离心, 取上清液测定肝组织甘油三酯和总胆固醇含量。实验结果发现五味乙素有降低脂肪肝模型小鼠肝脏胆固醇和甘油三酯的作用。结果见表 2。

表 2. 五味子乙素降低脂肪肝模型动物肝脏脂质含量的作用(mean \pm SEM)

| 组别 | 剂量 (g/kg) | 肝甘油三酯 ($\mu\text{mol/g}$) | 肝总胆固醇 ($\mu\text{mol/g}$) |
|-----|-----------|-----------------------------|-----------------------------|
| 正常组 | | 2.746 \pm 0.246 | 1.924 \pm 0.135 |
| 模型组 | | 4.664 \pm 0.193 * | 3.771 \pm 0.156 * |

| | | | |
|----------|------|--------------------------|--------------------------|
| 模型+五味子乙素 | 0.05 | 3.768±0.193 | 3.635±0.147 |
| 模型+五味子乙素 | 0.1 | 2.322±0.195 [#] | 2.856±0.121 [#] |
| 模型+五味子乙素 | 0.2 | 3.223±0.439 [#] | 2.596±0.226 [#] |
| 模型+菲诺贝特 | 0.1 | 2.438±0.393 [#] | 2.426±0.147 [#] |

*P<0.05, 与正常组比; [#]P<0.05, 与脂肪肝模型组比。

试验例 3 联苯双酯降低脂肪肝模型小鼠肝脏的脂质含量

一、实验材料

实验动物: ICR 小鼠, 雄性, 体重 25-30g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物合格证号 SCXK(京) 2002-0003。正常小鼠用常规饲料喂养, 脂肪肝模型小鼠用高脂/胆固醇饲料喂养, 其中猪油含量为 10% (W/W), 胆固醇含量为 1% (W/W)。

联苯双酯: 北京协和药厂生产。

其他药品和试剂: 胆固醇购于北京化学试剂公司; 菲诺贝特购于北京永康医药公司; 甘油三酯和总胆固醇测定试剂盒购于北生化学试剂公司。

二、实验方法和结果

小鼠用高脂/胆固醇饲料喂养 10 天, 第六至第九天, 治疗组小鼠分别用联苯双酯 0.03、0.1、0.3g/kg 灌胃, 每天 1 次。阳性药组用菲诺贝特 0.1g/kg 灌胃。药物用 0.5% CMC 配制。正常和未治疗模型组小鼠用 0.5% CMC 10ml/kg 灌胃。每组动物数 10 只。最后一给药后 24 小时, 取肝脏, 称重、匀浆、离心, 取上清液测定肝组织甘油三酯和总胆固醇含量。实验结果发现联苯双酯有降低脂肪肝模型小鼠肝脏胆固醇和甘油三酯的作用。结果见表 3。

表 3. 联苯双酯降低脂肪肝模型动物肝脏脂质含量的作用(mean ± SEM)

| 组别 | 剂量 (g/kg) | 肝甘油三酯 (μmol/g) | 肝总胆固醇 (μmol/g) |
|---------|-----------|-------------------------|-------------------------|
| 正常组 | | 9.30±0.79 | 3.57±0.18 |
| 模型组 | | 19.39±0.90 * | 13.14±0.44 * |
| 模型+联苯双酯 | 0.03 | 14.27±0.74 [#] | 10.19±0.64 [#] |
| 模型+联苯双酯 | 0.1 | 15.45±0.85 [#] | 9.60±0.43 [#] |
| 模型+联苯双酯 | 0.3 | 13.91±0.75 [#] | 8.22±0.36 [#] |
| 模型+菲诺贝特 | 0.1 | 11.02±0.76 [#] | 5.63±0.43 [#] |

*P<0.05, 与正常组比; #P<0.05, 与脂肪肝模型组比。

试验例 4 双环醇降低脂肪肝模型小鼠肝脏的脂质含量

一、实验材料

实验动物: ICR 小鼠, 雄性, 体重 25-30g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物合格证号 SCXK(京) 2002-0003。正常小鼠用常规饲料喂养, 脂肪肝模型小鼠用高脂/胆固醇饲料喂养, 其中猪油含量为 10% (W/W), 胆固醇含量为 1% (W/W)。

双环醇: 北京协和药厂生产; 化学名称为 4,4'-二甲氧基-5,6,5',6'-双(亚甲二氧基)-2-羟甲基-2'-甲氧羰基联。

其他药品和试剂: 胆固醇购于北京化学试剂公司; 菲诺贝特购于北京永康医药公司; 甘油三酯和总胆固醇测定试剂盒购于北生化学试剂公司。

二、实验方法和结果

小鼠用高脂/胆固醇饲料喂养 8 天, 同时治疗组小鼠分别用双环醇 0.1、0.3g/kg, 或菲诺贝特 0.1g/kg 灌胃。每天 1 次, 连续 7 天。药物用 0.5% CMC 配制。正常和未治疗模型组小鼠用 0.5% CMC 10ml/kg 灌胃。每组动物数 10 只。最后一给药后 24 小时, 取肝脏, 称重、匀浆、离心, 取上清液测定肝组织甘油三酯和总胆固醇含量。结果发现双环醇有降低脂肪肝模型小鼠肝脏胆固醇和甘油三酯的作用。结果见表 4。

表 4. 双环醇降低脂肪肝模型动物肝脏脂质含量的作用(mean ± SEM)

| 组别 | 剂量 (g/kg) | 肝甘油三酯 (μmol/g) | 肝总胆固醇 (μmol/g) |
|---------|-----------|----------------|----------------|
| 正常组 | | 4.730±0.088 | 2.766±0.108 |
| 模型组 | | 13.860±1.452 * | 4.602±0.420 * |
| 模型+双环醇 | 0.1 | 6.000±0.667 # | 3.053±0.285 # |
| 模型+双环醇 | 0.3 | 4.520±0.813 # | 3.409±0.223 # |
| 模型+菲诺贝特 | 0.1 | 4.339±0.910 # | 2.479±0.258 # |

*P<0.05, 与正常组比; #P<0.05, 与脂肪肝模型组比。