



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107648479 B

(45) 授权公告日 2021.01.19

(21) 申请号 201711081193.8

A61P 9/12 (2006.01)

(22) 申请日 2017.11.06

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 105213822 A, 2016.01.06

申请公布号 CN 107648479 A

审查员 李博

(43) 申请公布日 2018.02.02

(73) 专利权人 谭元生

地址 410007 湖南省长沙市韶山中路95号

湖南中医药大学第一附属医院

专利权人 王宇红

(72) 发明人 王宇红 谭元生

(74) 专利代理机构 长沙正奇专利事务所有限责

任公司 43113

代理人 卢宏

(51) Int. Cl.

A61K 36/8988 (2006.01)

权利要求书1页 说明书11页

(54) 发明名称

一种用于治疗高血压的中药组方及其制品

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗高血压的复方中药。它以天麻、钩藤、川芎、萝芙木、法半夏等为原料,经过0~75%乙醇水溶液提取分离,制成一定的剂型。具有平肝息风、清热化痰的功效,用于原发性高血压或难治性高血压肝火亢盛兼痰热内蕴证者。药效学研究表明:该复方中药可明显降低自发性高血压与肾性高血压模型动物的收缩压与舒张压,降压效果持久。临床研究结果表明:本发明药物可有效改善高血压病肝火亢盛兼痰热内蕴证患者各项中医症状,有效降低患者血压,无明显药物不良反应。该组合物用于治疗高血压安全有效、使用方便,临床疗效和药效学研究证明本发明具有平肝息风、清热化痰之功能,是治疗高血压的有效专药。

1. 一种用于治疗高血压肝火亢盛兼痰热内蕴证的复方中药,其特征在于:由下列重量份配比的中药原料制成:天麻2-4份、钩藤1-3份、萝芙木4-6份、川芎2-4份、法半夏1-3份、野菊花2-5份、茯苓1-3份、陈皮0.8-3份。

2. 根据权利要求1所述的用于治疗高血压肝火亢盛兼痰热内蕴证的复方中药,其特征在于:所述中药原料的重量份配比为:天麻3份、钩藤2份、萝芙木5份、川芎3份、法半夏2份、野菊花3份、茯苓2份、陈皮2份。

3. 根据权利要求1-2任一项所述的用于治疗高血压肝火亢盛兼痰热内蕴证的复方中药,其特征在于:制成临床上可接受的剂型。

4. 根据权利要求3所述的用于治疗高血压肝火亢盛兼痰热内蕴证的复方中药,其特征在于:制成片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂、口服液。

5. 根据权利要求4所述的用于治疗高血压肝火亢盛兼痰热内蕴证的复方中药,其特征在于:制成软胶囊剂、分散片、口腔崩解片、滴丸。

6. 根据权利要求1-2任一项所述的用于治疗高血压肝火亢盛兼痰热内蕴证的复方中药的制备方法,其特征在于,所述制备方法如下:在中药原料中加入0-70%乙醇水溶液,提取2-3次,每次加入4-12倍量乙醇溶剂;每次提取1-2小时,合并提取液,过滤,取滤液,回收溶剂并浓缩,即得。

7. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于:加入水提取2次,每次加入4-10倍量溶剂;每次提取1-2小时,提取液滤过,回收溶剂并浓缩,即得。

8. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于:加入30%-70%乙醇水溶液,提取2次,第一次加入6-10倍量的溶剂,提取2小时,第二次加入4-8倍量的溶剂,提取1小时;提取液滤过,回收溶剂并浓缩,即得。

9. 根据权利要求8所述的制备方法, 其特征在于:加入70%乙醇水溶液提取。

10. 权利要求1-2、4-5任一项所述的复方中药或者权利要求6-9任一项所述制备方法制备的复方中药在制备治疗高血压肝火亢盛兼痰热内蕴证的药物中的应用。

11. 权利要求3所述的复方中药在制备治疗高血压肝火亢盛兼痰热内蕴证的药物中的应用。

## 一种用于治疗高血压的中药组方及其制品

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种治疗高血压的复方中药。

### 背景技术

[0002] 高血压是一种以体循环动脉收缩压(SBP)和(或)舒张压(DBP)升高为特征的临床综合征。其较高的致残率、死亡率给社会和家庭带来了严重的物质与精神损害。在我国15岁以上人群患病率达11.2%,在60岁以上老年人群患病率高达43.7%,估计在我国13亿人口中,高血压病患者总数在1.2亿左右,且高血压患者具有终身服药的特点。

[0003] 目前,西医学治疗高血压病的六大类药物仍为临床应用的主要降压药物。而西药大多都有一定的副作用,比如,心得安等肾上腺素 $\beta$ 受体阻断药,有哮喘的人就不能服用,而且这些药如果过量服用还有可能造成心脏传导阻滞以及血脂、血糖的异常;硝苯地平钙离子拮抗剂可以造成脚部浮肿、面部发红、心跳加快等症状;利血平除了可以造成胃溃疡以外,还可以导致性功能减退等。中医药治疗高血压病降压速度虽然不及西药,但其具有整体调节、降压作用和缓、副作用较少等优势。遗憾的是,中药在治疗高血压领域的应用一直不太成功。因此,研制抗高血压疗效确切、副作用小、适合长期服用的复方中药具有良好的社会意义与经济意义。

[0004] 高血压病属中医“眩晕”、“头痛”等的范畴,眩晕可定位在肝肾,为本虚标实之证,本虚为肝肾阴虚,标实为肝阳上亢、瘀血阻络。肝阳化风、瘀血化风均属风气内动的范畴,因此其病机可用“虚、瘀、风”来概括。本申请发明人已授权的专利ZL201010125992.2也公开了一种治疗高血压的中药组合物,其由下列重量份配比的中药原料制成:川芎1~2份,钩藤1.5~2份,麦冬1~1.5份,但该中药组合物在养阴柔肝息风、活血通脉止眩功能和药效持久方面的效果还有待改进。201410362490X公开了一种治疗高血压的中药组合物由下列重量份配比的中药原料制成:钩藤0.5~2份,川芎1~2份,当归1~2份、罗布麻0~4份、罗布麻0~4份,能有效改善高血压病阴虚阳亢、瘀血阻络证患者各项中医症状,但在临床应用中发现在降压幅度小、作用不持久问题,在降压疗效方面仍需提高。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的是,针对现有技术中存在的缺陷,提供一种治疗高血压的复方中药,以改善其降压疗效不佳的作用。

[0006] 本发明治疗高血压的复方中药,包含下列重量份配比的中药原料:天麻0.5-4份、钩藤0.8-3份、罗布麻0.8-6份、川芎1-4份、法半夏0.5-4份。所述中药原料的重量份配比优选为:天麻2-4份、钩藤1-3份、罗布麻4-6份、川芎2-4份、法半夏1-3份。更优选:天麻3份、钩藤2份、罗布麻5份、川芎3份、法半夏2份。

[0007] 本发明所述的治疗高血压的复方中药,其中药原料还可进一步配伍野菊花0.8-5份、茯苓0.5-3份、陈皮0.8-3份。上述中药原料的重量份配比优选为:野菊花2-5份、茯苓1-3份、陈皮0.8-3份;更优选:野菊花3份、茯苓2份、陈皮2份。

[0008] 本发明所述的用于治疗高血压的复方中药,中药原料的重量份配比最优选为:天麻3份、钩藤2份、萝芙木5份、川芎3份、法半夏2份、野菊花3份、茯苓2份、陈皮2份。

[0009] 情志因素为高血压病的始动因素。若情志不遂,肝郁化火,出现肝火亢盛证。肝木乘脾,脾虚不运,生痰助湿或气郁化火,火邪内炼津液为痰,而无痰不作眩,痰热壅盛,阻滞脉络,血行不畅,脉道失柔,血府狭窄,导致血压升高。忧思劳倦伤脾,湿滞中焦,日久化痰,痰浊上扰,土壅木郁,肝失条达,郁而化火又致肝火亢盛。因此,肝火亢盛、痰热内蕴是高血压病实证的基本病机。基于现代文献数据对高血压病的辨证分型也可得出,肝火亢盛、痰热内蕴为高血压病的主要证型。平肝息风、清热化痰是其治疗大法。《内经》谓“诸风掉眩,皆属于肝”。该复方中药组成中,以天麻为君,因其入厥阴经,善平肝息风而止眩,旨在治风。《本草纲目·草部》云:“天麻乃肝经气分之药,入厥阴之经而治诸病。按罗天益云:眼黑头旋,风虚内作,非天麻不能治。天麻乃定风草,故为治风之神药”,故为君药。钩藤,清热平肝,息风止痉。萝芙木,清风热、降肝火;二者助天麻加强平肝息风之力,为臣药。茯苓渗湿健脾,宁心安神;陈皮燥湿化痰、理气宽中。脾为生痰之源,肺为贮痰之器,为脾、肺气分之药。故大法治痰,以陈皮健脾顺气、茯苓健脾渗湿,法半夏燥湿化痰,既消已生之痰,又杜生痰之源,故化痰功效卓绝。三者共为佐助药。野菊花既能助萝芙木清热,亦可疏风平肝,亦为佐助药。川芎辛香升散,能上行头目,祛风止痛,活血祛瘀。《本经》:主中风入脑头痛。故能引药效上行头部,为佐使药。诸药合用,共奏平肝息风、清热化痰之功。

[0010] 上述复方中药可煎煮后服用,也可以用水或乙醇提取后服用。

[0011] 本发明所述复方中药制剂的制备方法可以采用制药领域的常规方法,使用常规的药用辅料进行。例如采用一般方法将提取物与任意一种或一种以上药剂学上常用的载体或辅料混合,然后制成各种口服剂型。所述的载体例如赋形剂、填料、稀释剂、润滑剂、湿润剂、崩解剂、表面活性剂、防腐剂、甜味剂、芳香剂等。具体地,所述载体例如淀粉、糊精、乳糖、微晶纤维素、羟丙甲基纤维素、聚乙二醇、硬脂酸镁、微粉硅胶、葡萄糖、甘露醇、木糖醇、甘氨酸等。

[0012] 根据需要,本发明复方中药可以制成适于口服用药的制剂;可以是下述的任意剂型:片剂、胶囊剂、软胶囊剂、颗粒剂、滴丸、分散片、口腔崩解片、丸剂或口服液等。

[0013] 本发明的另一目的是提供所述治疗高血压的复方中药的制备方法:该方法包括以下步骤:

[0014] 称取中药原料,加入水或0~70%乙醇水溶液,提取2~3次,每次加入4~12倍量乙醇溶剂;每次提取1~2小时,合并提取液,过滤,回收溶剂并浓缩,干燥,制成临床上可接受的剂型。优选的,所述提取溶剂为30%~70%乙醇水溶液,更优选70%乙醇水溶液。

[0015] 本发明的又一目的是提供该复方中药在制备治疗高血压的药物等方面的应用。

[0016] 本发明处方药味合用,具有平肝息风、清热化痰的功能,用于高血压属于肝火亢盛兼痰热内蕴者。对该方提取的复方中药的药效学研究表明:该复方中药可明显降低自发性高血压与肾性高血压模型动物的收缩压与舒张压,降压效果持久;临床研究表明:该复方中药可有效改善高血压病肝火亢盛兼痰热内蕴证患者各项中医症状,有效降低患者血压,无明显药物不良反应。

## 具体实施方式

[0017] 为了对本发明进行更进一步的详细描述,给出具体实施例,但仅作为阐明本发明,而不是为了限制本发明的范围。

[0018] 实施例1本发明药物组合物的颗粒剂剂型

[0019] 采用常规制备颗粒剂方法,取天麻4份、钩藤3份、萝芙木6份、川芎4份、法半夏4份,加水浸泡0.5小时后提取2次,加水量分别为10倍、8倍,第一次提取2小时,第二次提取1.5小时,过滤,合并滤液,浓缩、干燥、粉碎后加辅料适量,混匀,制粒,过筛,干燥,制得颗粒剂型的药物组合物制剂。

[0020] 实施例2本发明药物组合物的片剂剂型

[0021] 采用常规制备片剂的方法,取天麻0.5份、钩藤0.8份、萝芙木0.8份、川芎1份、法半夏0.5份,加70%乙醇浸泡0.5小时后提取2次,加水量分别为6倍、4倍,第一次提取2小时,第二次提取1小时,过滤,合并滤液,浓缩、干燥、粉碎后加辅料适量,混匀,制粒,过筛,干燥,将制得的颗粒经进一步压片,干燥,即制得片剂剂型的药物组合物制剂。

[0022] 实施例3本发明药物组合物的胶囊剂剂型

[0023] 采用常规制备胶囊剂的方法,取天麻1份、钩藤2份、萝芙木2份、川芎1份、法半夏0.8份、野菊花1份、茯苓1份、陈皮1份,加60%乙醇浸泡0.5小时后提取2次,加水量分别为7倍、5倍,第一次提取2小时,第二次提取1小时,过滤,合并滤液,浓缩、干燥、粉碎后加辅料适量,混匀,制粒,过筛,干燥,将制得的颗粒装入胶囊壳,制成胶囊剂,即制得胶囊剂型的药物组合物制剂。

[0024] 实施例4本发明组合物的滴丸剂型

[0025] 采用常规制备滴丸的工艺,取天麻2份、钩藤1.5份、萝芙木1.5份、川芎2份、法半夏2份、野菊花1.5份、茯苓2份、陈皮1.5份,加50%乙醇浸泡0.5小时后提取2次,加水量分别为6倍、4倍,第一次提取2小时,第二次提取1小时,过滤,合并滤液,浓缩、干燥、粉碎后加辅料适量,制得该药物组合物的滴丸。

[0026] 实施例5本发明药物组合物的软胶囊剂型

[0027] 采用常规制备软胶囊的工艺,取天麻3份、钩藤2份、萝芙木4份、川芎2.5份、法半夏1.5份、野菊花2份、茯苓1.5份、陈皮1份,加40%乙醇浸泡0.5小时后提取2次,加水量分别为7倍、5倍,第一次提取2小时,第二次提取1小时,过滤,合并滤液,浓缩、干燥、粉碎后加辅料适量,混匀,用明胶作囊壳材料,压制成软胶囊,制得该药物组合物的软胶囊。

[0028] 实施例6本发明药物组合物的微丸剂型

[0029] 制备:采用常规制备微丸的工艺,取天麻2.5份、钩藤3份、萝芙木4份、川芎2份、法半夏3份,加30%乙醇浸泡0.5小时后提取2次,加水量分别为6倍、4倍,第一次提取2小时,第二次提取1小时,过滤,合并滤液,浓缩、干燥、粉碎后加辅料适量,制得该药物组合物的微丸。

[0030] 实施例7本发明药物组合物的微丸剂型

[0031] 制备:采用常规制备微丸的工艺,取天麻4份、钩藤3份、萝芙木5份、川芎3份、法半夏3份、野菊花1份、茯苓1份、陈皮1份,加水浸泡0.5小时后提取2次,加水量分别为6倍、4倍,第一次提取2小时,第二次提取1小时,过滤,合并滤液,浓缩、干燥、粉碎后加辅料适量,制得该药物组合物的微丸。

[0032] 实施例8本发明的药理试验

[0033] 本试验的目的在于观察本发明复方中药对高血压模型大鼠的治疗作用。受试组合物A、B、C均为干浸膏粉,用时以纯净水配置所需浓度。

[0034] 上述受试组合物制备方法相同,具体如下:

[0035] 组合物A:取天麻3份、钩藤2份,加水浸泡0.5小时后提取2次,加水量分别为12倍、10倍,第一次提取2小时,第二次提取1小时,过滤,合并滤液,浓缩,干燥,粉碎后得组合物A干浸膏粉。

[0036] 组合物B:取天麻3份、钩藤2份、罗芙木5份、川芎3份、法半夏2份,加水浸泡0.5小时后提取2次,加水量分别为12倍、10倍,第一次提取2小时,第二次提取1小时,过滤,合并滤液,浓缩,干燥,粉碎后得组合物B干浸膏粉。

[0037] 组合物C:取天麻3份、钩藤2份、罗芙木5份、川芎3份、法半夏2份、野菊花3份、茯苓2份、陈皮2份,加水浸泡0.5小时后提取2次,加水量分别为12倍、10倍,第一次提取2小时,第二次提取1小时,过滤,合并滤液,浓缩,干燥,粉碎后得组合物C干浸膏粉。

[0038] 1.对SHR大鼠血压的影响

[0039] 实验动物选择6周龄雄性SHR 50只,按血压分层,随机分为5组,每组10只:模型对照组,硝苯地平 $3.6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 组,组合物A组 $2.0\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、组合物B组 $2.0\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、组合物C组 $2.0\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,组合物A、B、C组为生药剂量。另将10只WKY大鼠设为正常对照组。所有药物用蒸馏水配置成所需浓度,每日8:00按10ml/kg容量灌胃给药,每天灌胃给药1次,给药体积为10ml/kg,连续用药35d。模型组与正常对照组分别给予等体积蒸馏水。

[0040] 指标检测各组于灌胃后1h开始测定血压。每周测量血压一次。测量环境安静、恒温( $26^{\circ}\text{C}$ ),采用BP-2006A智能无创血压计,在清醒与非激怒状态下测量大鼠收缩压、舒张压,连续测量4次,取均值。

[0041] 本试验数据均以EXCEL软件处理,结果以t检验分析进行组间检验。

[0042] 1.1对SHR大鼠收缩压的影响

[0043] 如表1所示,给药前SHR各组大鼠收缩压接近,差异无统计学意义,且均显著高于WKY组( $P < 0.01$ )。

[0044] 给药后各测量时间点,模型组大鼠收缩压均显著高于WKY组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

[0045] 与模型组比较,阳性药硝苯地平组连续给药1-5周收缩压均显著降低( $P < 0.01$ )。本发明组合物C组给药1-5周收缩压显著降低,与模型组相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),且组合物C组大鼠的收缩压水平与硝苯地平组相近,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。组合物B组给药1-5周,SHR大鼠收缩压均有所降低,其中给药1-4周降压作用明显(与模型组比较, $P < 0.01$ ),给药5周测量时,组合物B组大鼠收缩压水平虽有所下降,但与模型组比较未观察到显著性差异。组合物A组给药1-5周收缩压与模型组相比无显著性差异( $P > 0.05$ )。说明组合物B和C均有显著降低SHR大鼠收缩压的作用,但组合物A未观察到显著的降收缩压效应。

[0046] 比较组合物A、B、C的降压作用强度:组合物B组与组合物C组在给药后1-3周测量时,大鼠收缩压水平无显著性差异( $P > 0.05$ ),但在给药4-5周,组合物C组大鼠收缩压显著低于组合物B组( $P < 0.01$ )。组合物C组的收缩压水平在给药1-5周均显著低于组合物A组( $P < 0.01$ ),组合物B组在给药后1-5周显著低于组合物A组( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ )。提示,组合物B

降低SHR大鼠收缩压的作用优于组合物A,组合物C降低SHR大鼠收缩压的作用优于组合物A和B。

[0047] 从降压作用的持续时间来看,组合物C组在给药1-5周均相对于模型组出现了显著的降SBP效应 ( $P < 0.01$ ),而组合物B组仅在给药后1-4周相对于模型组观察到显著的降低SBP的效果 ( $P < 0.01$ ),并且,给药4周-5周,组合物B降低SHR大鼠的收缩压的作用强度减弱。提示,组合物C降压作用的持久性优于组合物B。

[0048] 表1本发明组合物连续给药5周对SHR收缩压的影响 ( $\bar{x} \pm SD, n=10$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	收缩压 (SBP, mmHg)					
		给药前	药后 1 周	药后 2 周	药后 3 周	药后 4 周	药后 5 周
WKY 组	--	135.0±6.4	140.3±8.3	137.5±8.0	136.3±10.0	141.5±10.3	135.0±7.8
模型组	--	180.7±12.7**	187.4±10.5**	186.6±11.6**	181.6±12.0**	189.6±12.1**	194.3±15.2**
[0049] 硝苯地平	0.0036	180.9±10.4**	134.7±13.6###	139.4±6.2###	141.1±6.6###	144.7±12.0###	148.0±12.6###
组合物 C	2.0	181.7±10.0**	137.1±15.4###	137.3±14.0###	140.9±17.8###	142.2±13.8###	142.6±13.3###
组合物 B	2.0	178.3±8.6**	143.4±11.2## <sup>☆</sup>	144.5±12.1## <sup>☆☆</sup>	148.4±16.4### <sup>☆☆</sup>	165.4±15.3**## <sup>#▲▲☆</sup>	185.0±15.6**▲▲ <sup>☆</sup>
组合物 A	2.0	178.8±8.4**	180.5±9.1** <sup>▲</sup>	186.5±11.2** <sup>▲▲</sup>	189.9±15.2** <sup>▲▲</sup>	181.3±15.6** <sup>▲▲</sup>	200.1±15.7**▲▲

[0050] 注:与WKY组比较\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较:# $P < 0.05$ ,## $P < 0.01$ ;与组合物C组比较:▲ $P < 0.05$ ,▲▲ $P < 0.01$ ;与组合物A比较:☆ $P < 0.05$ ,☆☆ $P < 0.01$ 。

[0051] 1.2对SHR舒张压的影响

[0052] 如表2所示,给药前SHR各组大鼠舒张压接近,差异无统计学意义,且均显著高于WKY组 ( $P < 0.01$ )。

[0053] 给予蒸馏水1-5周各测量时间点,模型组大鼠舒张压水平均显著高于WKY组 ( $P < 0.01$ ),并且随着实验时间的延长,模型组大鼠的舒张压水平有增高的趋势。

[0054] 与模型组比较,阳性药硝苯地平组、本发明组合物C组给药1-5周各测量时点的舒张压均显著降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );组合物B组给药1-4周舒张压显著降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );组合物A组给药1-5周舒张压与模型组比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。说明组合物B和C均有显著降低SHR大鼠舒张压的作用,但组合物A未观察到显著的降舒张压效应。

[0055] 给药后1-2周,组合物B组与组合物C组舒张压水平无显著差异 ( $P > 0.05$ );给药后3-5周组合物C组大鼠舒张压水平显著低于组合物B组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。组合物C组给药后1-5周大鼠舒张压水平均显著低于组合物A组 ( $P < 0.01$ ),给药后1-4周组合物B组大鼠的舒张压水平均显著低于组合物A组 ( $P < 0.01$ )。提示,组合物B降低SHR大鼠舒张压的作用优于组合物A,组合物C降低SHR大鼠舒张压的作用优于组合物A和B。

[0056] 从降压作用的持续时间来看,组合物C组在给药1-5周均相对于模型组出现了显著的降舒张压效应 ( $P < 0.01$ ),而组合物B组仅在给药后1-4周相对于模型组观察到显著的降低DBP的效果 ( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),给药5周组合物B降低SHR大鼠的舒张压的作用强度减弱,与模型组比较无显著性差异。提示,组合物C降压作用的持久性优于组合物B。

[0057] 表2本发明组合物连续给药5周对SHR舒张压的影响 ( $\bar{x} \pm SD, n=10$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	舒张压 (DBP, mmHg)					
		给药前	药后 1 周	药后 2 周	药后 3 周	药后 4 周	药后 5 周
WKY 组	—	104.1±10.2	105.7±8.4	105.3±8.0	107.9±7.3	112.9±9.7	107.6±10.6
模型组	—	138.3±13.4**	136.3±12.3**	137.5±7.9**	140.9±16.6**	147.5±18.6**	151.8±9.8**
[0058] 硝苯地平	0.0036	135.0±10.7**	100.5±14.7###	106.8±9.6###	111.1±7.9###	111.8±9.4###	122.7±8.4**###
组合物 C	2.0	135.0±10.0**	105.3±15.8###	106.5±10.7###	107.8±9.7###	111.0±13.5###	114.6±13.3###
组合物 B	2.0	139.0±9.5**	110.5±12.2 <sup>#☆</sup>	116.9±12.2 <sup>##☆☆</sup>	120.3±13.6 <sup>*##▲☆☆</sup>	128.3±15.3 <sup>*#▲☆☆</sup>	148.5±9.3 <sup>**▲▲</sup>
组合物 A	2.0	133.3±11.2**	139.9±12.2 <sup>**▲▲</sup>	140.7±10.9 <sup>**▲▲</sup>	142.1±12.5 <sup>**▲▲</sup>	146.7±10.9 <sup>**▲▲</sup>	151.7±12.6 <sup>**▲▲</sup>

[0059] 注：与WKY组比较\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , 与模型组比较:# $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ ; 与组合物C组比较:▲ $P < 0.05$ , ▲▲ $P < 0.01$ ; 与组合物A比较:☆ $P < 0.05$ , ☆☆ $P < 0.01$ 。

[0060] 2. 对肾性高血压大鼠血压的影响

[0061] 实验动物采用两肾一夹法复制肾性高血压大鼠模型。将50只造模成功的RHR模型大鼠按血压分层,随机分成5组,每组10只动物:模型对照组,硝苯地平 $3.6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 组,组合物A组 $2.0\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、组合物B组 $2.0\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、组合物C组 $2.0\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。组合物A、B、C组均为生药剂量。另将10只假手术大鼠设为假手术对照组。所有药物用蒸馏水配置成所需浓度,每日10:00按10ml/kg容量灌胃给药,每天给药1次,持续6周。假手术组与模型对照组均给予同容积蒸馏水。

[0062] 指标检测选用BP-2006A智能无创血压计测量大鼠血压,连续测量4次,以均值作为收缩压。各组于给药前测定血压。每周测量血压一次。血压要求是在动物清醒时测。

[0063] 本试验数据均以EXCEL软件处理,结果以t检验分析进行组间检验。

[0064] 2.1对肾性高血压大鼠收缩压的影响

[0065] 如表3所示,在整个实验观察期内,模型组大鼠收缩压稳定,且均显著高于假手术组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),说明造模成功。

[0066] 与模型组比较,阳性药(硝苯地平片)组给药后1-6周收缩压明显降低,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );本发明组合物C组给药1-6周收缩压相对于模型组显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),组合物B组给药1-4周收缩压显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),组合物A组给药1-6周收缩压未见明显降低,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。说明组合物B和C有显著降低肾性高血压大鼠收缩压的作用,而组合物A未观察到显著的降压效应。

[0067] 给药后1-4周,组合物C组与组合物B组大鼠收缩压水平无显著性差异( $P > 0.05$ ),给药后5-6周,组合物C组大鼠收缩压显著低于组合物B组( $P < 0.01$ )。组合物C组在给药2-6周测量时,大鼠收缩压水平显著低于组合物A组( $P < 0.01$ );组合物B组在给药1-6周大鼠收缩压均低于组合物A组,其中给药后2-4周与组合物A组比较有显著性差异( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。提示,组合物B降低肾性高血压大鼠收缩压的作用优于组合物A,组合物C降低肾性高血压大鼠收缩压的作用显著优于组合物A和B。

[0068] 从降压作用的持续时间来看,组合物C组在给药1-6周均相对于模型组出现了显著的降SBP效应( $P < 0.01$ ),而组合物B组仅在给药后1-4周相对于模型组观察到显著的降低SBP的效果( $P < 0.01$ ),给药5-6周,组合物B降低肾性高血压大鼠的收缩压的作用强度减弱。提示,组合物C降压作用的持久性优于组合物B。

[0069] 表3本发明连续给药6周对肾性高血压大鼠尾动脉收缩压的影响 ( $\bar{x} \pm SD, n=10$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	收缩压 (SBP, mmHg)						
		给药前	药后 1 周	药后 2 周	药后 3 周	药后 4 周	药后 5 周	药后 6 周
假手术组	--	133±11.5	133.8±12.2	134.2±12.5	134.6±11.8	134.8±12.8	134.9±12.9	135.8±13.1
模型组	--	161.1±13.5**	164.8±17.2**	166.5±13.5**	168.7±14.8**	164.5±13.7**	166.6±11.3**	163.9±11.4**
[0070] 硝苯地平	0.0036	162.3±14.2**	143.1±16.1##	138±15.2##	131.5±20.0##	132.6±12.5##	128.2±12.5##	125.5±13.6##
组合物 C	2.0	161.1±12.2**	145.2±15.5#	140.0±14.5##	144.5±12.7##	142.8±9.1#	138.7±9.7#	138±11.0#
组合物 B	2.0	160.2±14.3**	146.6±14.2*#	143.5±15.1## <sup>☆☆</sup>	149.9±13.5*## <sup>☆☆</sup>	148.5±11.5*# <sup>☆☆</sup>	160.8±14.0**▲▲	169.6±12.2**▲▲
组合物 A	2.0	161.4±11.5**	157.8±14.8**	164.4±13.7**▲▲	169.8±14.2**▲▲	160.5±12.8**▲▲	164.5±13.5**▲▲	161.1±11.6**▲▲

[0071] 注:与假手术组比较\*P<0.05,\*\*P<0.01,与模型组比较:#P<0.05,##P<0.01,与组合物C组比较:▲P<0.05,▲▲P<0.01;与组合物A比较:☆P<0.05,☆☆P<0.01。

[0072] 2.2对肾性高血压大鼠舒张压的影响

[0073] 如表4所示,在整个实验观察期内,模型组大鼠舒张压稳定,且均显著高于假手术组,差异有统计学意义(P<0.01),说明造模成功。

[0074] 与模型组比较,阳性药硝苯地平组、本发明组合物C组给药1-6周舒张压水平均显著降低(P<0.01)。本发明组合物B组大鼠给药第1-4周舒张压显著下降,相对于模型组差异有统计学意义(P<0.05),给药5-6周降低舒张压的作用不明显。相对于模型组,组合物A组大鼠给药1-6周舒张压未见明显下降(P>0.05),结果见表4。说明组合物B和C有显著降低肾性高血压大鼠舒张压的作用,而组合物A未观察到显著的降压效应。

[0075] 给药后1-4周,组合物C组与组合物B组的舒张压水平无显著性差异(P>0.05);给药后5-6周,组合物C组大鼠的舒张压水平显著低于组合物B组(P<0.01)。组合物C组大鼠舒张压水平在给药1-6周均显著低于组合物A组(P<0.01),组合物B组大鼠舒张压水平低于组合物A组,其中在给药后1-4周差异有显著性(P<0.05或P<0.01)。提示,组合物B降低肾性高血压大鼠舒张压的作用优于组合物A,组合物C降低肾性高血压大鼠舒张压的作用优于组合物A和B。

[0076] 从降压作用的持续时间来看,组合物C组在给药1-6周均相对于模型组出现了显著的降舒张压效应(P<0.01),而组合物B组仅在给药后1-4周相对于模型组观察到显著的降低DBP的效果(P<0.05),给药5-6周组合物B降低舒张压的作用强度减弱,与模型组比较无显著性差异。提示,组合物C降压作用的持久性优于组合物B。

[0077] 表4本发明连续给药6周对肾性高血压大鼠尾动脉舒张压的影响n=10,mmHg)

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	舒张压 (DBP, mmHg)						
		给药前	药后 1 周	药后 2 周	药后 3 周	药后 4 周	药后 5 周	药后 6 周
假手术组	--	93.1±11.2	94.2±12.1	94.5±12.3	95.1±12.4	95.4±11.9#	95.5±12.6	95.8±12.8
模型组	--	118.9±12.5*	118.9±14.2**	121.2±17.4*	124.5±15.7**	122.3±16.7**	121.5±19.5**	122.1±11.5**
[0078] 硝苯地平	0.0036	118.5±13.0*	92.5±9.1##	91.8±13.5##	95.5±11.5#	95.1±11.2#	92.5±13.1#	91.5±10.8#
组合物 C	2.0	119.5±12.4*	98.5±12.2#	99.5±11.4##	101.5±13.7##	100.8±11.8##	98.5±9.5##	99.1±11.2#
组合物 B	2.0	119.5±11.9*	103.5±12.4#☆☆	101.8±12.1#	106.5±13.2#☆	107.7±13.3#*☆	113.5±13.0▲▲**	118.8±12.8▲▲**
组合物 A	2.0	118.8±14.5*	122.5±13.8▲▲**	120.4±12.4▲▲**	121.5±13.9▲▲**	120.0±12.3▲▲**	120.5±12.9▲▲**	121.2±11.7▲▲**

[0079] 注:与假手术组比较\*P<0.05,\*\*P<0.01;与模型组比较:#P<0.05,##P<0.01;与组合物C组比较:▲P<0.05,▲▲P<0.01;与组合物A比较:☆P<0.05,☆☆P<0.01。

### [0080] 3. 结论

[0081] 药理试验结果表明,组合物B和C具有明显降低自发性高血压大鼠与肾性高血压大鼠收缩压与舒张压的作用,但组合物A的降压效果不明显,说明配伍罗芙木、川芎、法半夏显著增强了天麻、钩藤的降压效果。组合物C的效果显著优于组合A和B,提示进一步配伍野菊花、茯苓、陈皮,整体药效得到了进一步的提升。

[0082] 实施例9本发明组合物治疗高血压病患者临床疗效观察

[0083] 本试验的目的在于观察本发明复方中药对高血压患者的治疗作用。

[0084] 组合物A:天麻3份、钩藤2份。

[0085] 组合物B:天麻3份、钩藤2份、罗芙木5份、川芎3份、法半夏2份。

[0086] 组合物C:天麻3份、钩藤2份、罗芙木5份、川芎3份、法半夏2份、野菊花3份、茯苓2份、

[0087] 陈皮2份。

[0088] 上述组合物制备方法相同,具体如下:加水煎煮2次,第一次加8倍量水浸泡30分钟,煎煮2小时,第二次加6倍量水煎煮1.5小时,滤过,合并滤液备用,浓缩,干燥,粉碎后加辅料适量,混匀,制粒,将制得的颗粒经进一步压片,干燥,即制得片剂。所述片剂每片含生药2克。

### [0089] 1 资料与方法

#### [0090] 1.1 临床资料

[0091] 1.1.1 西医诊断标准参照中国高血压指南修订委员会制定的《2010中国高血压防治指南》高血压诊断标准:在未服用降压药物的情况下,收缩压(SBP)≥140mmHg和/或舒张压(DBP)≥90mmHg;或有明确高血压病史,正在服药而血压正常者。

[0092] 1.1.2 中医证候诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》即辨证标准制定。肝火亢盛兼痰热内蕴证:(1)主症:①眩晕;②头痛;③急躁易怒;④头重如裹;⑤胸闷。(2)次症:①心悸;②失眠;③面红目赤;④口干口苦;⑤痰多;⑥肢体困重;⑦便秘溲赤。舌脉象:舌红,苔黄腻,脉弦数或濡数。在进行证候诊断时,具有眩晕、头痛为主症之一,其他主症与次症具有2项及以上,舌脉象支持者,即可诊断。

[0093] 1.1.3病例纳入标准(1)符合原发性高血压1、2级且危险分层属低危、中危、高危者;(2)中医证候诊断符合肝火亢盛兼痰热内蕴证者;(3)年龄18-70岁之间,签署知情同意书;(4)合并冠心病稳定型心绞痛、糖尿病、脑血管病变者,病情稳定;(5)未服用降压药,或者服用降压药物后血压控制不佳者。

[0094] 1.1.4病例排除标准(1)年龄在18周岁以下或70周岁以上者;(2)各种继发性高血压、高血压病3级或危险分层属很高危者;(3)不符合中医辨证为肝火亢盛兼痰热内蕴者;(4)白大衣高血压:测动态血压时正常,随测血压为高血压;(5)严重的靶器官损害,或合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发疾病;(6)怀孕期或哺乳期妇女;(7)精神病患者。

[0095] 1.2方法

[0096] 1.2.1治疗方法采用随机、对照设计。将所有观察病例用随机数字表法分为组合物A组、组合物B组、组合物C组和阳性对照组D组。组合物A、B、C组分别给予组合物A、B、C片剂,用法均为口服每次4片,每天3次。阳性对照组D组给予替米沙坦片,口服每次1片,每天1次。各组均以4周为1疗程。

[0097] 1.2.2观察指标及方法各指标均于实验入组0、1、2、3、4周记录。(1)高血压病肝火亢盛兼痰热内蕴证症状计分:主症(眩晕,头痛,急躁易怒,头重如裹,胸闷):无(0分)、轻度(2分)、中度(4分)、重度(6分);次症(心悸,失眠,面红目赤,口干口苦,痰多,肢体困重,便秘溲赤):无(0分)、轻度(1分)、中度(2分)、重度(3分);(2)治疗前后血压的变化。

[0098] 1.2.3降压疗效判断标准(1)显效:①DBP下降10mmHg或以上,并达到正常范围;②DBP未降至正常范围,但已下降20mmHg或以上。(2)有效:①DBP下降不及10mmHg,但已达到正常范围;②DBP较治疗前下降10~19mmHg但未达到正常范围;③SBP较治疗前下降30mmHg或以上。(3)无效:未达到以上标准。

[0099] 1.2.4中医证候疗效标准(1)显效:临床症状明显好转,证候总积分较治疗前减少 $\geq 70\%$ 。(2)有效:临床症状减轻,证候总积分较治疗前减少 $\geq 30\%$ 。(3)无效:临床症状无明显好转或加重,证候总积分较治疗前减少 $< 30\%$ 。

[0100] 1.2.5统计学方法数据采用SPSS17.0统计分析软件,等级资料采用Ridit分析,Fisher精确概率法;计量资料组内治疗前后比较用配对t检验,组间比较用F检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

[0101] 2结果

[0102] 2.1一般情况比较

[0103] 四组患者性别、年龄、治疗前血压水平和中医证候积分均无差异( $P > 0.05$ )。

[0104] 2.2三组降压效果比较

[0105] 2.2.1对血压的影响组合物A、B、C组与阳性对照组D组治疗前SBP、DBP比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

[0106] 如表5所示,D组在给药后1-4周测量时间点均表现出显著的降低SBP、DBP的作用。治疗1周后,组合物A、B、C组与本组治疗前比较,SBP、DBP均无显著下降( $P > 0.05$ )。治疗2周,组合物C组相对于给药前,SBP、DBP显著降低( $P < 0.05$ ),并且在给药3-4周,SBP、DBP水平进一步下降,整体作用水平与阳性药相似。组合物B组在给药3周后才表现出显著的降压作用( $P < 0.05$ ),且给药3-4周的SBP、DBP水平相当。组合物A组降低患者SBP、DBP的作用较弱,仅SBP水平在给药4周后相对于给药前显著降低( $P < 0.05$ )。

[0107] 组合物A、B、C三组相比,给药1-4周,组合物C组的SBP、DBP水平均低于组合物A、B组,并在给药3-4周与组合物B组相比出现显著性差异( $P<0.05$ ),给药2-4周与组合物A组有显著性差异( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。给药1-4周,组合物B组患者的SBP、DBP水平略低于组合物A,但未观察到显著性差异。说明组合物C的降低SBP、DBP的作用强度显著优于组合物A、B。

[0108] 组合物C组在给药2周即相对于给药前出现了显著的降低SBP、DBP的作用,而组合物B组给药3周才相对于给药前出现明显的降低SBP、DBP效应,组合物A仅在给药4周观察到显著的降低SBP的作用,提示组合物C的降压作用起效更快。

[0109] 表5SBP/DBP的变化( $n=30$ ,mmHg)

组别	时间(周)	SBP	DBP
A组	0	156.34±12.11	92.17±9.89
	1	154.19±10.30**	90.85±8.66*
	2	151.63±9.32 <sup>☆</sup> **	89.47±8.72 <sup>☆</sup> *
	3	148.51±9.15 <sup>☆</sup> **	88.28±7.96 <sup>☆</sup> *
	4	147.02±8.98 <sup>△</sup> <sup>★</sup> **	87.73±7.62 <sup>☆</sup> *
B组	0	155.73±11.25	91.30±8.05
	1	151.05±9.72**	88.50±8.11*
	2	147.06±9.20**	87.75±7.06*
	3	145.82±9.43 <sup>△</sup> <sup>☆</sup> **	85.62±7.44 <sup>△</sup>
	4	145.19±9.03 <sup>△</sup> <sup>☆</sup> **	84.99±7.38 <sup>△</sup> <sup>☆</sup> *
C组	0	154.49±10.12	91.56±7.89
	1	146.40±8.97**	85.18±7.22*
	2	138.19±9.16 <sup>△</sup> *	82.09±7.18 <sup>△</sup>
	3	132.53±8.17 <sup>▲</sup>	80.15±7.09 <sup>△</sup>
	4	129.17±8.62 <sup>▲</sup>	77.50±6.83 <sup>▲</sup>
D组	0	155.04±11.61	92.62±8.17
	1	130.26±8.33 <sup>▲</sup>	79.16±7.23 <sup>△</sup>
	2	128.15±7.80 <sup>▲</sup>	78.55±7.08 <sup>▲</sup>
	3	129.61±8.04 <sup>▲</sup>	80.39±7.41 <sup>△</sup>
	4	131.47±8.75 <sup>▲</sup>	79.28±7.15 <sup>△</sup>

[0112] 注:与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$ , $\blacktriangle P<0.01$ ;与C组同期比较, $\star P<0.05$ , $\blackstar P<0.01$ ,与D组同期比较 $*P<0.05$ , $**P<0.01$ 。

[0113] 2.2.2降压疗效比较治疗4周,组合物A、B、C组及阳性对照D组降压疗效的总有效率分别为43.33%、60.00%、83.33%、93.33%。可见,组合物B的降压疗效优于组合物A,组合物C的降压疗效显著优于组合物A和B( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。结果见表6。

[0114] 表6降压疗效比较(例(%))

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
A组	30	0 (0.00)	13 (43.33)	17 (56.67)	13 (43.33) <sup>▲</sup>
B组	30	1 (3.33)	17 (56.67)	12 (40.00)	18 (60.00) <sup>△</sup>
C组	30	5 (16.67)	20 (66.67)	5 (16.67)	25 (83.33)
D组	30	21 (70.00)	7 (23.33)	2 (6.67)	28 (93.33)

[0116] 注:与C、D组比较,△P<0.05,▲P<0.01。

[0117] 2.3中医证候疗效比较

[0118] 如表7所示,治疗4周后,组合物B组改善患者中医证候积分的总有效率显著优于组合物A组(P<0.05)。组合物C组中医证候疗效的总有效率显著优于组合物A和B组(P<0.05或P<0.01),且组合物C组疗效优于阳性对照D组(P<0.01)。

[0119] 表7中医证候积分疗效比较(例(%))

	组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
	A组	30	0 (0.00)	12 (40.00)	18 (60.00)	12 (40.00) ★
[0120]	B组	30	2 (6.67)	17 (56.67)	11 (36.67)	19 (63.33) △☆
	C组	30	7 (23.33)	19 (63.33)	4 (13.33)	26 (86.67) ▲
	D组	30	0 (0.00)	14 (46.67)	16 (53.33)	14 (46.67) ★

[0121] 注:与A组比较,△P<0.05,▲P<0.01;与C组比较,☆P<0.05,★P<0.01

[0122] 2.4不良反应

[0123] 治疗4周,组合物A组有1例出现头晕,组合物B组在治疗过程中仅有1例出现恶心,组合物C组1例出现轻微腹泻症状,阳性对照D组发生恶心呕吐1例。四组患者的不良反应较轻,均能耐受,对治疗无影响。

[0124] 3结论

[0125] 临床表明,本发明组合物C可有效改善高血压病肝火亢盛兼痰热内蕴证患者各项中医症状,有效降低患者血压,疗效优于组合物B和A,并且在观察期内未见明显药物不良反应。

[0126] 综上,药效学研究结果表明,本发明药物具有明显降低自发性高血压大鼠与肾性高血压大鼠收缩压与舒张压的作用。提示本发明具有明显而持久的降压作用。临床疗效研究结果表明,本发明具有平肝息风、清热化痰的作用,可有效改善高血压病肝火亢盛兼痰热内蕴证患者各项中医症状,有效降低患者血压,未见明显药物不良反应。