



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114984167 A

(43) 申请公布日 2022.09.02

(21) 申请号 202210665057.8

A61K 35/648 (2015.01)

(22) 申请日 2022.06.14

(71) 申请人 石祥奎

地址 221000 江苏省徐州市云龙区和平路
46号

(72) 发明人 石祥奎

(74) 专利代理机构 南京纵横知识产权代理有限公司 32224

专利代理师 王玉

(51) Int. Cl.

A61K 36/9066 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

用于异位妊娠的中药组合物、异位妊娠合剂及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种用于异位妊娠的中药组合物、异位妊娠合剂及其制备方法和应用,用于异位妊娠的中药组合物,包括以下重量份数的原料:赤芍1~5份,紫草8~12份,丹参2~6份,桃仁1~5份,三棱2~6份,莪术2~5份,蜈蚣1~3份,山楂2~6份。一种异位妊娠合剂的制备方法,包括:按上述重量份数称取赤芍、紫草、丹参、桃仁、三棱、莪术、蜈蚣、山楂,加水煎煮、过滤,合并滤液;静置、取上清液,加入苯甲酸钠及羟苯乙酯,加水、混匀、灌封,即得。本发明单独使用异位妊娠合剂或者联合米非司酮和/或甲氨蝶呤治疗输卵管异位妊娠,比单纯使用米非司酮和/或甲氨蝶呤治疗的效果有明显的提高,同时使用异位妊娠合剂联合用药产生的副作用也有所降低。

1. 一种用于异位妊娠的中药组合物,其特征在於,包括以下重量份数的原料:赤芍1~5份,紫草8~12份,丹参2~6份,桃仁1~5份,三棱2~6份,莪术2~5份,蜈蚣1~3份,山楂2~6份。

2. 根据权利要求1所述的用于异位妊娠的中药组合物,其特征在於,包括以下重量份数的原料:赤芍1份,紫草8份,丹参6份,桃仁1份,三棱6份,莪术2份,蜈蚣3份,山楂2份。

3. 根据权利要求1所述的用于异位妊娠的中药组合物,其特征在於,包括以下重量份数的原料:赤芍5份,紫草10份,丹参3份,桃仁5份,三棱3份,莪术3份,蜈蚣2份,山楂3份。

4. 根据权利要求1所述的用于异位妊娠的中药组合物,其特征在於,包括以下重量份数的原料:赤芍2份,紫草12份,丹参2份,桃仁2份,三棱2份,莪术5份,蜈蚣1份,山楂6份。

5. 根据权利要求1所述的用于异位妊娠的中药组合物,其特征在於,所述紫草为紫草科植物新疆紫草或内蒙紫草的干燥根。

6. 根据权利要求1所述的用于异位妊娠的中药组合物,其特征在於,还包括药学上可接受的辅料。

7. 一种异位妊娠合剂,其特征在於,包括如权利要求1~6任一项所述的用于异位妊娠的中药组合物。

8. 根据权利要求7所述的一种异位妊娠合剂的制备方法,其特征在於,包括:

按上述重量份数称取赤芍、紫草、丹参、桃仁、三棱、莪术、蜈蚣、山楂,加6~10倍量水煎煮二次,每次2~3小时,煎煮温度为70~100℃,过滤,合并滤液;

静置18~32小时,取上清液,减压浓缩至相对密度为1.02~1.03,加入苯甲酸钠及羟苯乙酯,加水、混匀、灌封,即得。

9. 根据权利要求8所述的一种异位妊娠合剂的制备方法,其特征在於,所述苯甲酸钠及羟苯乙酯按照0.2-1g/kg比例常规用量加入。

10. 权利要求1~6任一项所述的用于异位妊娠的中药组合物在制备治疗异位妊娠的药物中的应用。

用于异位妊娠的中药组合物、异位妊娠合剂及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于异位妊娠的中药组合物、异位妊娠合剂及其制备方法和应用,属于医药技术领域。

背景技术

[0002] 异位妊娠主要是由于受精卵未能在子宫体腔内着床引起的,是妇科常见的急症之一,其中有95%为输卵管妊娠,严重威胁女性健康和生命安全。其危险在于异位的胚胎或滋养细胞存活,种植于输卵管粘膜,直接侵袭或穿透输卵管壁至输卵管妊娠破裂,或与输卵管剥离,发生输卵管妊娠流产,造成腹腔内急性出血,导致休克,直接危及患者的生命安全。近年临床统计发现异位妊娠的发病率呈明显上升的趋势,尤其是未婚女性尤为明显。随着血 β -HCG检测方法的改进,高分辨阴道B超及腹腔镜诊断的推广和应用,80%的异位妊娠可以在未破裂之前得到诊断,这为药物治疗提供了良好的平台。目前,多数女性患者强烈要求采取保守的药物治疗方式,药物保守治疗的关键是杀死异位成活的胚胎和滋养细胞,临床多普遍选用米非司酮和/或甲氨蝶呤,但是出现不良反应情况的人数较多。甲氨蝶呤是嘧啶类抗代谢类抗肿瘤药物,使四氢叶酸合成障碍,干扰细胞DNA合成,它具有可杀死增生活跃的滋养细胞。但甲氨蝶呤毒性反应大,尤其是剂量较大时骨髓易受到抑制,并诱发口腔炎、消化道反应、转氨酶升高并发症。米非司酮作为抗早孕的药物,有明显的抗黄体、抗着床、抗排卵与诱导子宫内膜出血的作用,并通过调节凋亡基因促进早孕绒毛合体滋养细胞、蜕膜间质及腺上皮细胞凋亡:通过改变蜕膜阻止局部T辅助淋巴细胞和自然杀伤NK细胞的表达,使炎症细胞因子分泌增多,导致免疫微环境破坏引发流产,因此米非司酮和/或甲氨蝶呤的临床使用有局限性。

发明内容

[0003] 本发明所要解决的技术问题是克服现有技术的缺陷,提供一种用于异位妊娠的中药组合物、异位妊娠合剂及其制备方法和应用,单独使用异位妊娠合剂或者联合米非司酮和/或甲氨蝶呤治疗输卵管异位妊娠,比单纯使用米非司酮和/或甲氨蝶呤治疗的效果有明显的提高,同时使用异位妊娠合剂联合用药产生的副作用也有所降低。

[0004] 为解决上述技术问题,本发明提供一种用于异位妊娠的中药组合物,包括以下重量份数的原料:赤芍1~5份,紫草8~12份,丹参2~6份,桃仁1~5份,三棱2~6份,莪术2~5份,蜈蚣1~3份,山楂2~6份。

[0005] 优选地,包括以下重量份数的原料:赤芍1份,紫草8份,丹参6份,桃仁1份,三棱6份,莪术2份,蜈蚣3份,山楂2份。

[0006] 优选地,包括以下重量份数的原料:赤芍5份,紫草10份,丹参3份,桃仁5份,三棱3份,莪术3份,蜈蚣2份,山楂3份。

[0007] 优选地,包括以下重量份数的原料:赤芍2份,紫草12份,丹参2份,桃仁2份,三棱2

份,莪术5份,蜈蚣1份,山楂6份。

[0008] 优选地,所述紫草为紫草科植物新疆紫草或内蒙紫草的干燥根。

[0009] 优选地,还包括药学上可接受的辅料。

[0010] 本发明还提供一种异位妊娠合剂,包括上述的用于异位妊娠的中药组合物。

[0011] 本发明还提供一种异位妊娠合剂的制备方法,包括:

[0012] 按上述重量份数称取赤芍、紫草、丹参、桃仁、三棱、莪术、蜈蚣、山楂,加6~10倍量水煎煮二次,每次2~3小时,煎煮温度为70~100℃,过滤,合并滤液;

[0013] 静置18~32小时,取上清液,减压浓缩至相对密度为1.02~1.03,加入苯甲酸钠及羟苯乙酯,加水、混匀、灌封,即得。

[0014] 优选地,所述苯甲酸钠及羟苯乙酯的用量为1g/kg。

[0015] 本发明还提供上述的用于异位妊娠的中药组合物在制备治疗异位妊娠的药物中的应用。

[0016] 丹参,苦,微寒,归心,心包,肝经,功效活血祛瘀,调经止痛,养血安神,凉血消痛,为活血化瘀之要药,主治头、胸、肋、腹瘀血疼痛,癥瘕积累,月经不调,痛经闭经,产后瘀滞腹痛。现代药理研究显示,丹参具有扩张血管、抗动脉粥样硬化、保护心肌、抗血栓、改善微循环、调节组织修复和再生、抗菌消炎、抗肿瘤、抗氧化等多种药理作用。丹参素能明显抗体外血栓形成,抑制血小板的聚集,使血小板流动性显著增加。吁文贵认为,丹参有效成分衍生物可以对血管壁前列环素生成有促进作用从而发挥血小板功能的作用。

[0017] 赤芍,苦、性微寒,归肝、脾经,有清热凉血、活血祛瘀之功,现代药理研究显示,赤芍具有抑制血小板聚集,改善红细胞的通透性,增加红细胞对低渗张力的抗性,有一定稳定红细胞膜结构的作用及抗血栓、改善微循环的作用,

[0018] 桃仁,苦,甘、平,归心,肝、大肠、肺、脾经、有破血行瘀、润燥滑肠之功,现代药理研究显示,桃仁对二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集都有不同程度的抑制作用,对血流组织,血行障碍有改善作用,能使各组织器官恢复正常:500%桃仁提取液静注能立即增加麻醉家兔脑血流量,降低脑血管阻力,给小鼠腹腔注射能使小鼠耳血管扩充发红,说明桃仁有活血作用。

[0019] 莪术,辛苦,温,归肝、脾经,三棱,苦,辛,平,归肝、脾经,两药均有破血行气,消积止痛之功。现代药理研究显示,三棱、莪术都具有抗血栓形成、升高白细胞,抗肿瘤的作用,莪术还有抑菌抗炎、调节免疫功能,保肝、增加动脉血流量,抗早孕等作用,莪术煎剂对家兔腹腔内的自体血液和血块有很好的促进吸收作用。而三棱的水煎剂可使离体兔肠管收缩力增强,在血液流变学方面,可使家兔的全血黏度明显下降、红细胞压积降低,此外还有较强的镇痛作用。

[0020] 紫草,紫草含有乙酰紫草醛、紫草醛等,有一定的抑制滋养细胞生长和分化的作用,李媛用大剂量紫草配伍宫外孕II号方治疗异位妊娠30例,总有效率96%。动物实验示紫草单味水煎剂喂养的大白鼠,子宫内膜呈退行性变,孕囊呈明显出血及大片坏死变性,隐见蜕膜样内膜,说明紫草具有影响滋养层细胞使孕囊变性坏死的作用。

[0021] 蜈蚣,辛、温,有毒,归肝经,具有息风镇痉、攻毒散结、通络之痛之功。现代药理研究:本品具有止痉、镇静、降血脂,抗肿瘤、抗结核杆菌、真菌、促进免疫功能,抗心肌缺血及动脉硬化等作用。

[0022] 综上所述,中药治疗输卵管妊娠主要利用中药的化瘀消癥杀胚,能调动巨噬细胞的吞噬作用改善血液循环,使病变局部血管扩张,增加血容量,改善组织缺氧状态,减少胶原纤维合成,提高腹膜通透性并促进胶原酶活性,使机化组织变软,利于血肿与妊娠物的吸收的作用,可缩短治疗时间,提高治愈率,特别适合于迫切要求保留生育能力的早期输卵管妊娠患者。由于宫外孕的妊娠包块是异位的胚胎存活或死亡,由血液、蜕膜、胎盘绒毛形成的混合血块,因此,根据宫外孕病理的特点,在治疗上既要控制绒毛的侵蚀,选择具有能抑制滋养细胞增值(杀胚)作用的中药,又消除由血液、蜕膜、胎盘绒毛形成的混合血凝包块。以上中药合用,符合活血化瘀止血、消癥杀胚的治疗方法。

[0023] 本发明所达到的有益效果:

[0024] 本发明异位妊娠合剂是由丹参、芍药、桃仁、三棱、莪术、生山楂、紫草、蜈蚣8味中药组成。治疗以凉血化瘀,消癥杀胚为主。本方(1)以赤芍、紫草、丹参共为君药,取丹参微苦微寒,归心肝两经,凉血化瘀、祛瘀生新,古人有“一味丹参功同四物汤”之说。亦勺苦微寒,归肝经,善走血分,可活血通经、散瘀消痛。紫草甘寒,入肝经血分,凉血止血而杀胚,现代研究紫草有抗生育作用。君药三味相须为用,共奏凉血化瘀之功;(2)臣以桃仁、三棱、莪术、蜈蚣,助君药凉血活血、通络散结以杀胚。其中,桃仁苦甘平,有小毒,归心肝大肠经,味苦而入心肝血分,善活血行瘀,祛瘀力强。三棱、莪术均味辛苦,归肝脾经,辛散苦泄,可破血行气、化瘀消癥。蜈蚣辛温,归肝经,可通络止痛,解毒散结,杀胚消癥。臣药四味,既能助君药活血祛瘀之功,又能祛瘀通络解毒散结以杀胚;(3)佐使以生山楂,味酸性温,气血并走,化瘀而不伤新血,行滞气而不伤正气,既能增加君臣活血化瘀之功,又擅消积,促进异位妊娠灶的吸收。全方共奏凉血化瘀,散结止痛,消癥杀胚之功。

[0025] 本发明治疗未破损型输卵管异位妊娠,适当扩大了传统药物保守治疗异位妊娠的适应范围,在一定程度上提高异位妊娠的药物治疗的成功率,且此方法简单、安全、有效,治疗对患者的损伤小,明显减轻了患者的痛苦和经济负担,手术创伤和术后并发症,值得临床推广使用。

[0026] 本发明异位妊娠合剂功能主治为凉血化瘀,散结止痛,消癥杀胚。作为甲氨蝶呤或米非司酮的辅助用药,用于未破损型异位妊娠证属瘀热郁滞者,症见B超包块在3cm以下,血液检查 β -HCG在2000U以下,停经腹痛,阴道流血者,无药物治疗的禁忌证的患者。与甲氨蝶呤或米非司酮联用,可增强甲氨蝶呤或米非司酮的杀胚力量,缩短胚胎死亡时间,减少出血量;同时发挥活血化瘀消癥、促进胚胎及包块吸收,促进输卵管功能恢复等作用,从而提高保守治疗成功率,无不良反应。

具体实施方式

[0027] 下面结合实施例对本发明作进一步描述。以下实施例仅用于更加清楚地说明本发明的技术方案,而不能以此来限制本发明的保护范围。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0028] 实施例1

[0029] 本发明提供一种异位妊娠合剂的制备方法,包括:

[0030] 按比例称取原料,包括:赤芍3克、紫草24克、丹参18克、桃仁3克、三棱18克、莪术6

克、蜈蚣9克、山楂6克,加8倍量水煎煮二次,每次1.5小时,煎煮温度为80℃,过滤,合并滤液;静置24小时,取上清液,减压浓缩至相对密度为1.02,加入苯甲酸钠及羟苯乙酯,苯甲酸钠及羟苯乙酯的用量为1g/kg,加水、混匀,制成1000mL,灌封,即得。

[0031] 实施例2

[0032] 本发明提供一种异位妊娠合剂的制备方法,包括:

[0033] 按比例称取原料,包括:赤芍15克、紫草30克、丹参9克、桃仁15克、三棱9克、莪术9克、蜈蚣6克、山楂9克,加8倍量水煎煮二次,每次1.5小时,煎煮温度为100℃,过滤,合并滤液;静置24小时,取上清液,减压浓缩至相对密度为1.02,加入苯甲酸钠及羟苯乙酯,苯甲酸钠及羟苯乙酯的用量为1g/kg,加水、混匀,制成1000mL,灌封,即得。

[0034] 实施例3

[0035] 本发明提供一种异位妊娠合剂的制备方法,包括:

[0036] 按比例称取原料,包括:赤芍6克、紫草36克、丹参6克、桃仁6克、三棱6克、莪术15克、蜈蚣3克、山楂18克,加8倍量水煎煮二次,每次1.5小时,煎煮温度为70℃,过滤,合并滤液;静置24小时,取上清液,减压浓缩至相对密度为1.02,加入苯甲酸钠及羟苯乙酯,苯甲酸钠及羟苯乙酯的用量为1g/kg,加水、混匀,制成1000mL,灌封,即得。

[0037] 实施例4

[0038] 从使用异位妊娠合剂联合米非司酮和/或甲氨蝶呤治疗异位妊娠的病例中随机选出180份作为治疗组,从仅使用米非司酮和/或甲氨蝶呤治疗输卵管异位妊娠的病例中选出与治疗组在年龄、停经天数、孕产次、血β-HCG、血孕酮值及其他基本条件比较,差异无统计学意义,具有可比性的61例作为对照组。

[0039] 1. 病例纳入标准:

[0040] (1) 西医纳入标准参照2002年第7版《妇产科学》制定,

[0041] ①有停经史,或不规则阴道出血史,或伴有下腹痛,妇科检查一侧附件区触及压痛性包块;

[0042] ②血β-HCG≤2000mIU/ml,或血β-HCG>2000mIU/ml,患者要求保守治疗;

[0043] ③B超监测子宫腔内未见妊娠声象,可见增厚的内膜,一侧附件区见回声不均的混合性包块,盆内包块直径≤3cm;

[0044] ④肝、肾功能正常,凝血功能正常,白细胞计数正常;

[0045] ⑤未破损型异位妊娠,即生命体征平稳,无明显腹腔内活动性快速出血。

[0046] (2) 中医纳入标准:参照《中医妇科学》制定,

[0047] 异位妊娠未破损期:停经后可有早孕反应,或下腹一侧有隐痛,双合诊可触及一侧附件有软性包块,有压痛,尿妊娠试验为阳或弱阳性,舌淡紫,苔厚红绛白,脉涩虚。

[0048] 2. 排除标准

[0049] ①不符合上述纳入标准者;

[0050] ②患有严重心、肝、肾疾病者,血液系统疾病、糖尿病、肾上腺皮质功能低下者;

[0051] ③对甲氨蝶呤(MTX)及米非司酮有禁忌者,对应用药物过敏者。

[0052] 3. 组药及用药方法

[0053] 治疗组用药为异位妊娠合剂和米非司酮和/或甲氨蝶呤,其中异位妊娠合剂是由实施例1中的丹参、赤芍、桃仁、三棱、莪术、生山楂、紫草、蜈蚣8味中药根据君臣佐使合理配

伍,经煎煮、浓缩等制备工序而成的中药合剂。

[0054] 对照组选取米非司酮和/或甲氨蝶呤。

[0055] 治疗组按体表面积 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量单次肌内注射甲氨蝶呤和/或口服米非司酮,并服异位妊娠合剂(实施例1),早晚各一次。

[0056] 对照组按体表面积 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 剂量单次肌内注射甲氨蝶呤和/或口服米非司酮。

[0057] 4. 临床观察指标

[0058] 西医指标:血压、脉搏、血 β -HCG1、B超;

[0059] 中医指标:精神状态、体质、疼痛感、舌色、舌苔、脉象3.1.3.1疗效观察。

[0060] 5. 观察方法

[0061] 两组患者用药后均应严密观察腹痛、阴道出血及肛门坠胀等表现,每天监测血压和脉搏1次,7~10d需复查血 β -HCG1次。定期复查B超及肝肾功能、血常规,有无药物不良反应。

[0062] 患者治疗有效,疗程结束,病情稳定出院后,每7~10d需回院监测血 β -HCG值直至正常为止。必要时进行B超或盆腔检查。如需生育者,出院后4~6个月来院行子宫输卵管造影检查,正常者满2年方可再次怀孕。

[0063] 通过望、闻、问、切的中医诊断手段,检查患者的精神状态、体质是否向良好的方面转变,疼痛感是否消失,舌色、舌苔以及脉象是否转为正常。

[0064] 6. 疗效判断标准

[0065] 根据《妇产科学》第7版拟定,

[0066] ①治愈血 β -HCG逐渐下降至接近正常,B超提示包块缩小或消失,临床症状及体征消失:精神饱满,疼痛感消失,舌淡红,舌苔薄白,脉滑涩。

[0067] ②有效血 β -HCG逐渐下降达30%~50%,包块缩小 $\geq 30\%$,症状消失,临床症状及体征消失;精神饱满,疼痛感减轻,舌红,舌苔减少略显红,脉涩。

[0068] ⑧无效在保守治疗过程中出现异位妊娠破裂、流产而急行手术者或经2个疗程的治疗血 β -HCG持续不降或反而上升、异位妊娠包块不缩小或增大者,以上标准出现1项者;精神萎靡,疼痛感加重,舌淡紫,苔厚红绛,脉涩虚。

[0069] 7. 安全性观察

[0070] 用药期间观察记录患者的恶心、呕吐、腹泻、皮疹以及白细胞减少、肝肾功能的损伤等不良反应。

[0071] 8. 统计方法

[0072] 本研究采用SPSS22.0统计软件进行分析,计数资料采用百分比表示,组间比较理论频数小于1采用校正卡方检验,1<理论频数<5采用校正卡方检验,理论频数 ≥ 5 采用卡方检验,检验水准为0.05。

[0073] 9. 临床观察统计结果

[0074] 9.1 两组治疗组疗效比较(见表1)

[0075] 表1 两组临床疗效情况比较(例,%)

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效	卡方值	P 值
----	----	----	----	----	-----	-----	-----

[0077]	治疗组	180	110	48	22	158(87.78)	6.731	0.009
	对照组	61	24	21	16	45(73.77)		

[0078] 241例患者中,其中治疗组保守治愈110例,有效48例,无效22例。对照组保守治愈24例,有双21例,无效16例,而且治疗组治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P=0.009$)。

[0079] 9.2两组治疗组安全性比较(见表2)

[0080] 表2两组用药后不良反应发生率比较(例,%)

	组别	例数	恶心(%)	呕吐(%)	腹泻(%)	皮疹(%)	白细胞减少(%)	肝肾功能损害(%)
[0081]	治疗组	180	8 (4.4)	6 (3.3)	5 (2.8)	5 (2.8)	1 (0.6)	0 (0)
	对照组	61	3 (4.8)	2 (3.2)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)
	校正卡方值		0.000	0.000	0.000	0.000	精确概率法	精确概率法
	P值	-----	1.000	1.000	1.000	1.000	0.443	0.253

[0082] 表2结果显示,经统计学处理,两组在不良反应方面均无统计学意义($P>0.05$)。

[0083] 10. 临床总结与评价

[0084] 经过对241例的临床治疗结果观察、对比,异位妊娠合剂联合米非司酮和/或甲氨蝶呤治疗未破损型输卵管异位妊娠有效率达到87.78%,其中可完全治愈率达到61.11%,远远超过单纯使用米非司酮和/或甲氨蝶呤治疗的效果,有26.67%的患者症候得到明显改善,显出联合用药的有效性。异位妊娠联合用药的无效率低于对照组的12.22%。治疗过程中的不良反应没有明显差异,但异位妊娠合剂发生白细胞减少、肝功能损害的病例均低于对照组,从而印证了联合用药更安全、有效。

[0085] 以上所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,在不脱离本发明技术原理的前提下,还可以做出若干改进和变形,这些改进和变形也应视为本发明的保护范围。