

药品名称：回生再造丸

药理毒理研究资料

申请机构：东芝堂药业（安徽）有限公司

联系地址：安徽省淮南经济技术开发区

邮政编码：232008

联系人：朱荣

联系电话：0554-3315907 15212681982

电子邮箱：dzt@dzhtyy.com

申报日期：2010年1月20日

注册分类: 增加中药功能主治
资料编号: 19

回生再造丸

(三) 药理毒理研究资料

药理毒理研究资料综述

研究机构名称 安徽省药物研究所
研究机构地址 安徽省合肥市黄山东路 202 号 (230022)
联系人 陈师农、阚红卫 联系电话 0551-3669422、3669825
委托单位名称 东芝堂药业(安徽)有限公司
委托单位地址 中国·淮南市经济技术开发区振兴路
联系人 鲍广利 联系电话 0554-3315988

资料撰写人 阚红卫

实验起止时间: 2008.8 ~ 2009.12

资料保存地点: 安徽省药物研究所档案室

回生再造丸

药理毒理研究资料综述

(一) 主要研究结果总结

1、研发背景

回生再造丸为中药复方制剂，由蕲蛇(酒炒)、全蝎、地龙、僵蚕(炒)、穿山甲(制)、水牛角浓缩粉、人工牛黄、龟甲(制)、朱砂、天麻、防风、羌活、白芷、川芎、葛根、麻黄、肉桂、细辛、白附子(制)、桑寄生、骨碎补(炒)、威灵仙(酒炒)、粉萆薢、当归、赤芍、红花、片姜黄、血竭、松香、乳香(制)、没药(制)、安息香、琥珀、党参、黄芪、白术(炒)、茯苓、甘草、胆南星、天竺黄、制何首乌、熟地黄、玄参、黄连、大黄、厚朴(制)、青皮(醋制)、沉香、木香、广藿香、母丁香、冰片、乌药、豆蔻、草豆蔻、香附(醋炒)、两头尖(醋炒)多味中药组成，目前临床用于中风，口眼歪斜，筋骨疼痛，手足拘挛，麻木，半身不遂。在临床应用中偶然发现其对帕金森氏病的肌肉震颤、僵直等临床症状具有明显改善作用，现按照《药品注册管理办法》的原则拟增加其新的功能主治(适应症)对帕金森氏病的治疗，目前已申请发明专利，申请号为: CN200810195809.9。

2、主要药效学实验

根据回生再造丸在临床上对帕金森氏病患者的应用，我们对其进行了抗肌肉震颤、僵直，学习记忆功能以及帕金森氏病模型大鼠的主要药效学试验研究，以期为临床试验提供药效学理论依据，为拟定人用剂量提供参考。

回生再造丸对帕金森氏病的主要药效学实验研究详见下表 1:

回生再造丸抗帕金森氏病的主要药效学实验情况如表1

实验项目	模型选择	给药情况		与临床拟用量的关系	主要研究结果	结论	
		剂量	途径				
1. 抗肌肉震颤、僵直作用	槟榔碱致小鼠肌肉震颤模型	1.84g/kg	灌胃	18倍	肌肉震颤潜伏时间↑, 持续时间↓, 强度↓	回生再造丸具有对抗肌肉震颤、僵直, 提高学习记忆成绩的功效; 对帕金森氏病模型大鼠具有一定的治疗作用。盐酸苯海索(0.3×10 ⁻³ g/kg为临床用量9倍)、健脑丸(0.34g/kg为临床用量9倍)、左旋多巴(0.058g/kg、0.075g/kg分别为临床用量7、9倍)与回生再造丸(0.7g/kg)组比较无显著差异(P>0.05)。	
		0.92g/kg	灌胃	9倍	肌肉震颤潜伏时间↑, 持续时间↓, 强度↓		
		0.46g/kg	灌胃	4.5倍	肌肉震颤潜伏时间↑, 持续时间↔, 强度↓		
		1.84g/kg	灌胃	18倍	肌肉僵直潜伏时间↑, 持续时间↓		
		0.92g/kg	灌胃	9倍	肌肉僵直潜伏时间↑, 持续时间↓		
	盐酸氯丙嗪致小鼠肌肉僵直模型	0.46g/kg	灌胃	4.5倍	肌肉僵直潜伏时间↑, 持续时间↓		
		1.84g/kg	灌胃	18倍	学习成绩↑, 记忆成绩↑		
		0.92g/kg	灌胃	9倍	学习成绩↑, 记忆成绩↑		
		0.46g/kg	灌胃	4.5倍	学习成绩↔, 记忆成绩↑		
		1.84g/kg	灌胃	18倍	学习成绩↑, 记忆成绩↑		
2. 对学习、记忆功能的影响	小鼠跳台实验	0.92g/kg	灌胃	9倍	学习成绩↑, 记忆成绩↑	阿朴吗啡诱发模型大鼠旋转圈数↓, 损伤侧脑组织 MAO-B↓、AChE↑、GSH-px↔、DA↑、HVA↑	
		0.46g/kg	灌胃	4.5倍	学习成绩↔, 记忆成绩↑		
		1.84g/kg	灌胃	18倍	学习成绩↑, 记忆成绩↑		
		0.92g/kg	灌胃	9倍	学习成绩↑, 记忆成绩↑		
		0.46g/kg	灌胃	4.5倍	学习成绩↔, 记忆成绩↑		
	小鼠避暗实验	1.84g/kg	灌胃	18倍	学习成绩↑, 记忆成绩↑		阿朴吗啡诱发模型大鼠旋转圈数↓, 损伤侧脑组织 MAO-B↓、AChE↑、GSH-px↔、DA↑、HVA↑
		0.92g/kg	灌胃	9倍	学习成绩↑, 记忆成绩↑		
		0.46g/kg	灌胃	4.5倍	学习成绩↔, 记忆成绩↑		
		1.4g/kg	灌胃	14倍	阿朴吗啡诱发模型大鼠旋转圈数↓, 损伤侧脑组织 MAO-B↓、AChE↑、GSH-px↔、DA↑、HVA↑		
		0.7g/kg	灌胃	7倍	阿朴吗啡诱发模型大鼠旋转圈数↓, 损伤侧脑组织 MAO-B↓、AChE↑、GSH-px↔、DA↑、HVA↑		
3. 对帕金森氏病模型的作用	6-羟基多巴胺(6-OHDA)单侧脑内黑质致密部(SNC)和纹状体两点注射法制备帕金森氏病大鼠模型	0.35/kg	灌胃	3.5倍	阿朴吗啡诱发模型大鼠旋转圈数↓, 损伤侧脑组织 MAO-B↓、AChE↑、GSH-px↔、DA↔、HVA↔		

3、一般药理实验（见表2）

表2 一般药理实验结果总结

实验项目	动物选择	给药途径	给药情况		与药效学起效剂量/ 临床拟用量的关系	主要实验结果
			剂量/浓度	频次/时间		
神经系统	小鼠（对照、高、中 低剂量组各12只）	灌胃	4、2、1g/kg，每天1次，连续 给药1周。	相当临床拟用量的 40、20、10倍	与对照组比较，再生再造丸高剂量 (4g/kg)、中剂量(2g/kg)和低剂量(1.0g/kg) 组对小鼠自主活动次数、小鼠爬杆协调运动 能力以及再生再造丸对阈剂量戊巴比妥钠 催眠的作用未见明显影响 (P>0.05)。	
	比格犬（对照、高、 中低剂量组各6只）	灌胃	1.2、0.6、0.3g/kg，每天1次， 连续给药1周。	相当于临床拟用量的 12、6、3倍	与对照组比较，再生再造丸高剂量 (1.2g/kg)、中剂量(0.6g/kg)和低剂量 (0.3g/kg)组对比格犬收缩压、舒张压、平 均动脉压、心率、呼吸频率、呼吸幅度和标 准II导联心电图（包括PR间期、QT间期、 QRS间期、ST时段）未见明显影响(P>0.05)。	

结论：用药1周，再生再造丸对小鼠神经系统和比格犬心血管系统无明显毒性反应。

（二）分析与评价

1、有效性分析与评价

我们选用槟榔碱致小鼠肌肉震颤作用和盐酸氯丙嗪致小鼠肌肉僵直作用来评价回生再造丸抗肌肉震颤和僵直作用。结果表明回生再造丸可减轻槟榔碱致小鼠肌肉震颤作用和盐酸氯丙嗪致小鼠肌肉僵直作用。

同时选用小鼠跳台实验和小鼠避暗实验来评价回生再造丸对小鼠学习、记忆功能的影响，结果表明本品可提高小鼠的学习、记忆水平。

综合比较回生再造丸对各个模型动物检测指标的影响，回生再造丸起效剂量小鼠为 0.92g/kg，相当于临床用量 9 倍，大鼠为 0.7g/kg，相当于临床用量 7 倍。

因此，回生再造丸临床用量 0.1g/kg 对帕金森氏病可能有一定的治疗作用。

2、安全性分析与评价

回生再造丸对小鼠自主活动次数、小鼠爬杆协调运动能力以及回生再造丸对阈剂量戊巴比妥钠催眠作用的高剂量（4g/kg）、中剂量（2g/kg）和低剂量（1.0g/kg）组，分别相当于临床剂量的 40，20 和 10 倍，连续口服给药 1 周。提示回生再造丸在临床日用剂量 0.1g/kg 对神经系统的影响比较安全的。

回生再造丸对比格犬收缩压、舒张压、平均动脉压、心率、呼吸频率、呼吸幅度和标准 II 导联心电图（包括 PR 间期、QT 间期、QRS 间期、ST 时段）的影响，高剂量为（1.2g/kg）、中剂量（0.6g/kg）和低剂量（0.3g/kg）组，分别相当于临床剂量的 12，6 和 3 倍连续口服给药 1 周。提示回生再造丸临床日服用剂量（0.1g/kg）对神经和心血管系统无明显影响。

3、药理毒理综合分析及评价

回生再造丸对小鼠神经系统的作用剂量为：高剂量（4g/kg）、中剂量（2g/kg）和低剂量（1.0g/kg），分别相当于临床剂量的 40，20 和 10 倍，临床日服用剂量为 0.1g/kg，因此低剂量相当于临床等效剂量；回生再造丸对比格犬的心血管系统作用剂量为：高剂量为（1.2g/kg）、中剂量（0.6g/kg）和低剂量（0.3g/kg）组，分别相当于临床剂量的 12，6 和 3 倍，因此低剂量相当于临床等效剂量。

实验表明回生再造丸口服一般药理对小鼠神经系统高剂量 4g/kg 为临床拟用量的 40 倍时无明显毒性出现，比格犬的心血管系统作用高剂量 1.2g/kg 为临床拟用量的 12 倍时亦无明显毒性出现，说明本品临床拟用剂量 0.1g/kg 是较为安全的。

4、药理毒理与其他专业间的相关性分析

4.1 与药学研究的相关性分析

通过文献检索发现本处方中天麻、厚朴、黄连、肉桂、党参、全蝎、胆南星、川芎、葛根、僵蚕、甘草、黄芪、当归、制何首乌药材在严兴亚等人发表的论文《帕金森病中医药治疗研究进展》均有报道。茯苓、黄连、茯苓、龟甲、全蝎、川芎、党参、当归、川芎、厚朴、僵蚕、甘草、朱砂、地龙、天麻、白术、胆南星、制何首乌、黄芪、在程为平等发表的论文《中医药治疗帕金森病的现状和进展》亦有报道。参考文献见附件。

回生再造丸作为中药复方制剂，所含药材数量之多，几乎囊括了目前中医药治疗帕金森氏病的所有药材，这对于回生再造丸用来治疗帕金森氏病提供了一定的文献依据。

4.2 与临床研究的相关性分析

回生再造丸为中药复方制剂，由蕲蛇(酒炒)、全蝎、地龙、僵蚕(炒)、穿山甲(制)、水牛角浓缩粉、人工牛黄、龟甲(制)、朱砂、天麻、防风、羌活、白芷、川芎、葛根、麻黄、肉桂、细辛、白附子(制)、桑寄生、骨碎补(炒)、威灵仙(酒炒)、粉萆薢、当归、赤芍、红花、片姜黄、血竭、松香、乳香(制)、没药(制)、安息香、琥珀、党参、黄芪、白术(炒)、茯苓、甘草、胆南星、天竺黄、制何首乌、熟地黄、玄参、黄连、大黄、厚朴(制)、青皮(醋制)、沉香、木香、广藿香、母丁香、冰片、乌药、豆蔻、草豆蔻、香附(醋炒)、两头尖(醋炒)多味中药组成，目前临床用于中风，口眼歪斜，筋骨疼痛，手足拘挛，麻木，半身不遂，疗效确切，安全可靠，无不良反应报道。在临床应用中亦发现其对帕金森氏病的肌肉震颤、僵直等临床症状具有明显改善作用。

因此根据回生再造丸在临床上对帕金森氏病患者的应用，我们对其进行了抗肌肉震颤、僵直，学习记忆功能以及帕金森模型大鼠的主要药效学试验研究，并且没有改变原药的使用剂量和周期，以期为临床试验提供药效学理论依据。

注册分类：增加中药功能主治
资料项目编号：20

回生再造丸

药理毒理研究资料

主要药效学试验资料和文献资料

研究机构名称 安徽省药物研究所

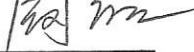
研究机构地址 安徽省合肥市黄山东路 202 号 (230022)

联系人 陈师农、阚红卫 联系电话 0551-3669422、3669825

委托单位名称 东芝堂药业(安徽)有限公司

委托单位地址 中国·淮南市经济技术开发区振兴路

联系人 鲍广利 联系电话 0554-3315988

专题负责人 阚红卫 

参加实验主要人员 梁燕、徐鹏夫、魏安祥、
于东安、周红梅、俞泉

实验起止时间：2008.08 ~ 2009.02

原始资料保存地点：安徽省药物研究所档案室

回生再造丸主要药效学试验资料及文献资料

目 录

内容摘要	1
一、抗肌肉震颤、僵直作用	
(1) 回生再造丸对槟榔碱致小鼠肌肉震颤作用的影响	3
(2) 回生再造丸对盐酸氯丙嗪致小鼠肌肉僵直作用的影响.....	6
二、对学习、记忆功能的影响	
(1) 回生再造丸对小鼠跳台实验的影响	8
(2) 回生再造丸对小鼠避暗实验的影响	10
三、对帕金森氏病大鼠模型的作用.....	12
四、总论及讨论.....	16

回生再造丸对帕金森氏病的主要药效学实验研究

摘 要

回生再造丸为中药复方制剂，由蕲蛇(酒炒)、全蝎、地龙、僵蚕(炒)、穿山甲(制)、水牛角浓缩粉、人工牛黄、龟甲(制)、朱砂、天麻、防风、羌活、白芷、川芎、葛根、麻黄、肉桂、细辛、白附子(制)、桑寄生、骨碎补(炒)、威灵仙(酒炒)、粉草薺、当归、赤芍、红花、片姜黄、血竭、松香、乳香(制)、没药(制)、安息香、琥珀、党参、黄芪、白术(炒)、茯苓、甘草、胆南星、天竺黄、制何首乌、熟地黄、玄参、黄连、大黄、厚朴(制)、青皮(醋制)、沉香、木香、广藿香、母丁香、冰片、乌药、豆蔻、草豆蔻、香附(醋炒)、两头尖(醋炒)多味中药组成，目前临床用于中风，口眼歪斜，筋骨疼痛，手足拘挛，麻木，半身不遂。在临床应用中偶然发现其对帕金森氏病的肌肉震颤、僵直等临床症状具有明显改善作用，现按照《药品注册管理办法》的原则拟增加其新的功能主治(适应症)对帕金森氏病的治疗。

根据回生再造丸在临床上对帕金森氏病患者的应用，我们对其进行了抗肌肉震颤、僵直，学习记忆功能以及帕金森氏病模型大鼠的主要药效学试验研究，以期为临床试验提供药效学理论依据，为拟定人用剂量提供参考。

回生再造丸对帕金森氏病的主要药效学实验研究详见下表：