



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109939117 A

(43)申请公布日 2019.06.28

(21)申请号 201910191294.3

(22)申请日 2019.03.14

(71)申请人 南京大学

地址 210000 江苏省南京市栖霞区仙林大道163号

(72)发明人 孙洋 徐强 顾正兵 邓国亮
朱雨雨

(74)专利代理机构 北京德崇智捷知识产权代理有限公司 11467

代理人 王斌

(51)Int.Cl.

A61K 31/58(2006.01)

A61P 17/06(2006.01)

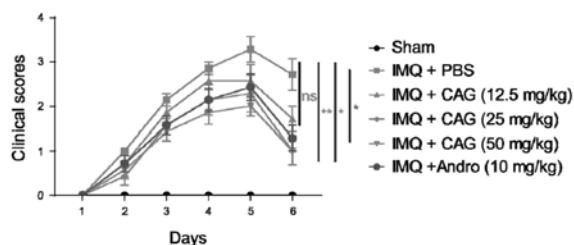
权利要求书1页 说明书3页 附图2页

(54)发明名称

环黄芪醇在制备治疗银屑病药物中的应用

(57)摘要

本发明涉及环黄芪醇新用途,特别涉及环黄芪醇在制备治疗银屑病药物中的应用。环黄芪醇能有效改善病变皮肤部位的皮肤增厚和炎症因子浸润。对咪喹莫特诱导的银屑病模型小鼠,环黄芪醇能显著改善病变部位的皮肤增厚情况,同时剂量依赖性地降低病变部位皮肤中浸润的炎症因子水平。



1. 环黄芪醇在制备治疗银屑病药物中的应用。

环黄芪醇在制备治疗银屑病药物中的应用

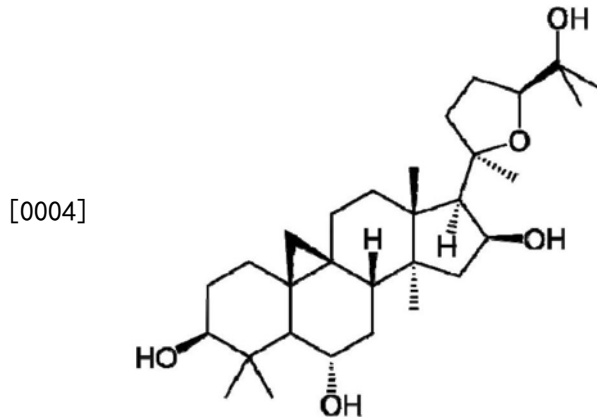
技术领域

[0001] 本发明涉及环黄芪醇新用途,特别涉及环黄芪醇在制备治疗银屑病药物中的应用

背景技术

[0002] 环黄芪醇(Cycloastragenol,CAG)的化学结构自被报道以来,对该化合物的研究甚少,关于其药理活性方面,尤其是治疗与银屑病相关疾病的作用等,迄今未见报道。本发明主要发现了环黄芪醇对银屑病模型具有显著的改善作用。

[0003] 环黄芪醇(Cycloastragenol,CAG),其结构式如下:



发明内容

[0005] 环黄芪醇在制备治疗银屑病药物中的作用。

[0006] 具体来说:

[0007] 1、环黄芪醇的药理实验

[0008] 咪喹莫特诱导的小鼠银屑病模型^[1]

[0009] 取C57BL/6雌性小鼠,6-8周龄,18-22克,饲养于SPF级动物房,21±2℃,自由饮水取食,12h昼夜交替。用1%的戊巴比妥钠麻醉小鼠后,将小鼠背部毛发刮去大约2cm×2cm的面积,露出背部皮肤。两天后,将小鼠随机分为6组,正常组(Sham组),模型组(Imiquimod,IMQ组),环黄芪醇(Cycloastragenol,CAG)低、中、高剂量组(12.5mg/kg、25mg/kg、50mg/kg),穿心莲内酯(Andrographolide,Andro组,10mg/kg)。正常组和模型组给予等量PBS,其余每组按剂量灌胃给药,每天一次,每次0.1ml。除正常组外,其余每组每天在小鼠背部皮肤等量均匀涂抹咪喹莫特乳膏。

[0010] 根据临床银屑病区和严重程度指数(Clinical Psoriasis Area and Severity Index,PASI)按整体红斑及鳞屑情况进行评分0~4:0分,无;1分,轻微;2分,中度;3分,严重;4分,极其严重。

[0011] 其后,每天记录小鼠体重并进行评分。在第6天时处死小鼠,随后检测皮肤中炎症因子的表达水平,观察皮肤病理切片。

[0012] 模型参考文献:[1]F. Shao,T. Tan,Y. Tan,Y. Sun,X. Wu,Q. Xu,Andrographolide

alleviates imiquimod-induced psoriasis in mice via inducing autophagic proteolysis of MyD88, *Biochemical Pharmacology*, 115 (2016) 94-103.

[0013] 2、环黄芪醇药理实验结果分析

[0014] 1) 环黄芪醇对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病模型的影响

[0015] 如图1所示,正常组(Sham组)相比,模型组(IMQ组)PASI评分明显升高;环黄芪醇(CAG) 12.5mg/kg, 25mg/kg, 50mg/kg组能够剂量依赖性的降低PASI评分。

[0016] 如图2所示,与正常组相比,模型组的皮肤明显红肿,有鳞屑产生,环黄芪醇给药后能明显消除红肿和减少鳞屑的产生,HE染色结果显示,环黄芪醇能明显抑制表皮增厚。

[0017] 如图3所示,与正常组相比,模型组皮肤中炎症因子IL-1 β 、IL-6、IL-17A、IL-22、IL-23A的表达水平明显升高;环黄芪醇给药后能够剂量依赖性的降低炎症因子的表达水平。

[0018] 本发明所述,环黄芪醇可用于银屑病相关疾病的治疗并制备相应的药物。

[0019] 注:环黄芪醇购自江苏永健医药科技有限公司,纯度大于98%。

[0020] 有益效果

[0021] 1、对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病模型,灌胃给药环黄芪醇12.5mg/kg、25mg/kg、50mg/kg能显著降低PASI评分,减轻皮肤增厚,降低皮肤中炎症因子IL-1 β 、IL-6、IL-17A、IL-22、IL-23A等的表达水平,作用呈剂量依赖性。

[0022] 以上结果提示,环黄芪醇能改善银屑病的相关症状,故其可作为银屑病相关疾病的治疗药物中得到应用。

附图说明

[0023] 图1环黄芪醇对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病模型的实验结果。小鼠随机分为6组,正常组(Sham组),模型组(Imiquimod, IMQ组),环黄芪醇(Cycloastragenol, CAG)低、中、高剂量组(12.5mg/kg、25mg/kg、50mg/kg),穿心莲内酯组(Andrographolide, Andro组, 10mg/kg)。正常组和模型组给予等量PBS,其余每组按剂量灌胃给药,每天一次,每次0.1ml。除正常组外,其余每组每天在小鼠背部皮肤等量均匀涂抹咪喹莫特乳膏。其后,每天记录小鼠体重并进行评分。在第6天时处死小鼠。结果以平均数 \pm 标准差表示。*:P<0.05, **:P<0.01vsIMQ(Student's t test)。

[0024] 图2环黄芪醇对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病模型的第6天处死小鼠皮肤照片与HE检测结果。小鼠随机分为6组,正常组(Sham组),模型组(Imiquimod, IMQ组),环黄芪醇(Cycloastragenol, CAG)低、中、高剂量组(12.5mg/kg、25mg/kg、50mg/kg),穿心莲内酯组(Andrographolide, Andro组, 10mg/kg)。正常组和模型组给予等量PBS,其余每组按剂量灌胃给药,每天一次,每次0.1ml。除正常组外,其余每组每天在小鼠背部皮肤等量均匀涂抹咪喹莫特乳膏。其后,每天记录小鼠体重并进行评分。在第6天时处死小鼠,观察皮肤病理切片。

[0025] 图3环黄芪醇对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病模型皮肤组织中炎症因子表达水平的影响。小鼠随机分为6组,正常组(Sham组),模型组(Imiquimod, IMQ组),环黄芪醇(Cycloastragenol, CAG)低、中、高剂量组(12.5mg/kg、25mg/kg、50mg/kg),穿心莲内酯组(Andrographolide, Andro组, 10mg/kg)。正常组和模型组给予等量PBS,其余每组按剂量灌

胃给药,每天一次,每次0.1ml。除正常组外,其余每组每天在小鼠背部皮肤等量均匀涂抹咪喹莫特乳膏。其后,每天记录小鼠体重并进行评分。在第6天时处死小鼠,q-PCR检测小鼠皮肤组织中炎症因子的表达水平,其中A为IL-1 β ,B为IL-6,C为IL-17A,D为IL-22,E为IL-23A。结果以平均数 \pm 标准差表示。[#]:P<0.05,^{##}:P<0.01vsSham;*:P<0.05,**:P<0.01,***:P<0.001,****P<0.0001vsIMQ(Student's-t test)。

具体实施方式

[0026] 实施例1

[0027] 1、环黄芪醇的药理实验

[0028] 咪喹莫特诱导的小鼠银屑病模型^[1]

[0029] 取C57BL/6雌性小鼠,6-8周龄,18-22克,饲养于SPF级动物房,21 \pm 2 $^{\circ}$ C,自由饮水取食,12h昼夜交替。用1%的戊巴比妥钠麻醉小鼠后,将小鼠背部毛发刮去大约2cm \times 2cm的面积,露出背部皮肤。两天后,将小鼠随机分为6组,正常组(Sham组),模型组(Imiquimod,IMQ组),环黄芪醇(Cycloastragenol,CAG)低、中、高剂量组(12.5mg/kg、25mg/kg、50mg/kg),穿心莲内酯组(Andrographolide,Andro组,10mg/kg)。正常组和模型组给予等量PBS,其余每组按剂量灌胃给药,每天一次,每次0.1ml。除正常组外,其余每组每天在小鼠背部皮肤等量均匀涂抹咪喹莫特乳膏。

[0030] 根据临床银屑病区和严重程度指数(Clinical Psoriasis Area and Severity Index,PASI)按整体红斑及鳞屑情况进行评分0~4:0分,无;1分,轻微;2分,中度;3分,严重;4分,极其严重。

[0031] 其后,每天记录小鼠体重并进行评分。在第6天时处死小鼠,随后检测皮肤和血清中炎症因子的表达水平,观察皮肤病理切片。

[0032] 模型参考文献:

[0033] [1]F. Shao, T. Tan, Y. Tan, Y. Sun, X. Wu, Q. Xu, Andrographolide alleviates imiquimod-induced psoriasis in mice via inducing autophagic proteolysis of MyD88, *Biochemical Pharmacology*, 115 (2016) 94-103.

[0034] 2、环黄芪醇药理实验结果分析

[0035] 1) 环黄芪醇对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病模型的影响

[0036] 如图1所示,正常组(Sham组)相比,模型组(IMQ组)PASI评分明显升高;环黄芪醇(CAG)12.5mg/kg,25mg/kg,50mg/kg组能够剂量依赖性的降低PASI评分。

[0037] 如图2所示,与正常组相比,模型组的皮肤明显红肿,有鳞屑产生,环黄芪醇给药后能明显消除红肿和减少鳞屑的产生,HE染色结果显示,环黄芪醇能明显抑制表皮增厚。

[0038] 如图3所示,与正常组相比,模型组皮肤中炎症因子IL-1 β 、IL-6、IL-17A、IL-22、IL-23A的表达水平明显升高;环黄芪醇给药后能够剂量依赖性的降低炎症因子的表达水平。

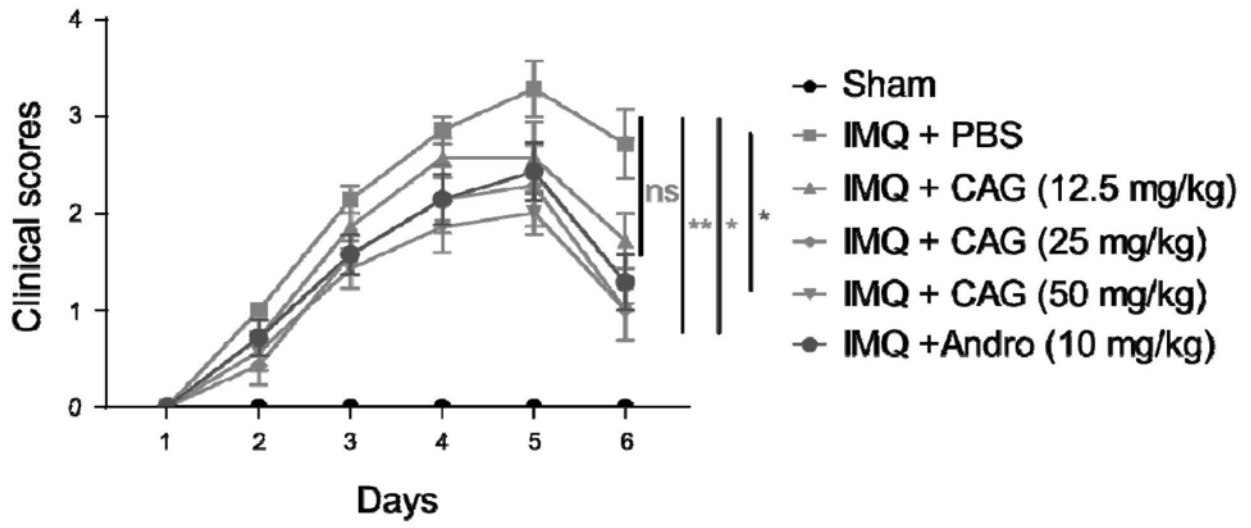


图1

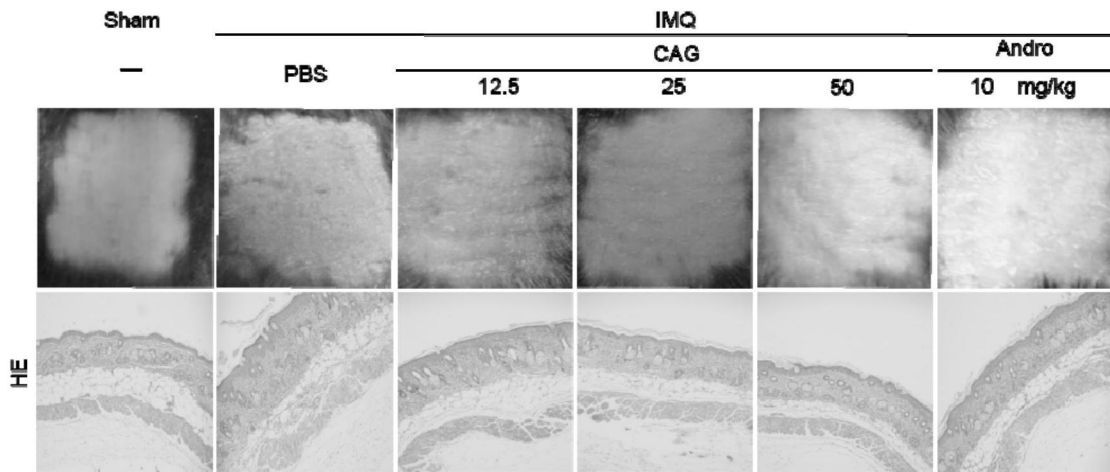


图2

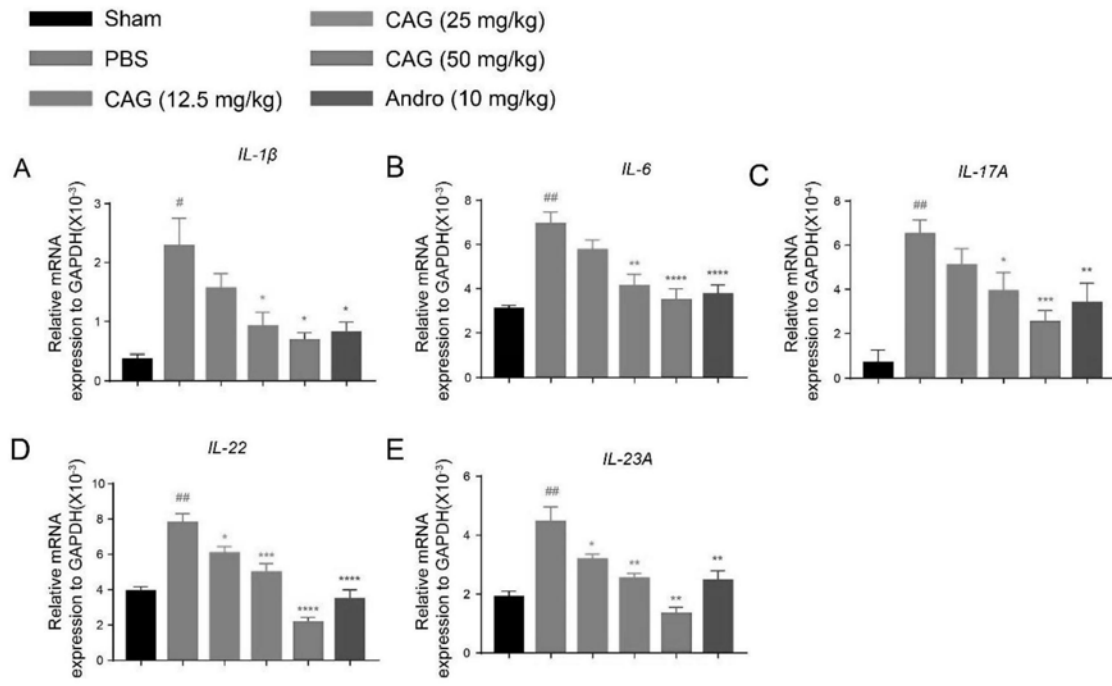


图3