



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103462988 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 25

(21) 申请号 201310348171. 9

(22) 申请日 2013. 08. 09

(71) 申请人 重庆医科大学附属儿童医院

地址 400014 重庆市渝中区中山二路儿童医院

(72) 发明人 金先庆 赵占波 王宁 金鑫  
丁雄辉

(51) Int. Cl.

A61K 31/357 (2006. 01)

A61K 9/08 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页

### (54) 发明名称

青蒿琥酯在制备治疗婴幼儿血管瘤药物中的应用

### (57) 摘要

本发明公开了青蒿琥酯在制备治疗小儿血管瘤药物中的应用,本发明的药物针对血管瘤形成的病理机制,从病因上进行根本治疗;副作用小,不会引起局部栓塞及正常组织严重坏死;此外,由于青蒿琥酯廉价,能够明显降低临床治疗费用。

1. 青蒿琥酯在制备治疗小儿血管瘤药物中的应用。
2. 根据权利要求 1 所述的应用,所制备的药物为注射剂。
3. 根据权利要求 1 所述的应用,所述的药物含有或者不含有其它活性成分,优选的,含有或者不含有其它治疗小儿血管瘤的活性成分。
4. 一种治疗小儿血管瘤的注射剂,其特征在于含有活性成分青蒿琥酯。

## 青蒿琥酯在制备治疗婴幼儿血管瘤药物中的应用

### 所属技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体而言,涉及青蒿琥酯在制备治疗婴幼儿血管瘤药物中的应用。

### 背景技术

[0002] 血管瘤是婴幼儿常见的一种先天性脉管发育异常,婴幼儿血管瘤发病率10% -12%,发病率高,目前临床上治疗方法多样。Dan xu等在研究婴幼儿血管瘤发现增殖期血管瘤比消退期血管瘤细胞中高表达 SALL4+、CD133,证实血管瘤具有干细胞特性。Damian Medici在雷帕霉素治疗增殖期血管瘤机制中的研究中发现雷帕霉素通过抑制mTOR通路进而降低HIF-1 $\alpha$ 、VEGF的表达从而抑制血管内皮细胞的增殖。Harvey Chin等在研究普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤机制方面发现普萘洛尔通过下调HIF-1 $\alpha$ ,降低其下游VEGF、VEGFR1、VEGFR2及MCP-1的表达,从而抑制血管瘤的增殖,但对MMPs的表达无差异。在血管生成过程中,缺氧诱导因子HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VEGFRs等起重要作用外,Pepper MS在血管生成方面研究发现基质金属蛋白酶(MMPs)起降解基质,为血管生成拓展空间的重要作用。青蒿素(artemisinin)首先是由我国药学工作者于20世纪70年代初从青蒿中提取的有效抗疟成分。目前抗肿瘤血管生成成为治疗肿瘤的热点,Hui-jun Zhou等研究发现二氢青蒿素在白血病细胞株K562动物模型中可下调VEGF的表达,抑制新生血管的形成,并促进肿瘤细胞的凋亡,李敖等研究发现二氢青蒿素可诱导HL-60细胞凋亡,其机制可能是通过对线粒体凋亡通路中Bcl,Bax和caspase-3蛋白表达的调控而发挥作用。马虎等研究发现青蒿琥酯对人肺腺癌A549细胞具有抑制作用,其机制与抑制细胞增殖、诱导凋亡和细胞周期阻滞有关,并且联合应用能够增加抗癌药物进入细胞内的浓度。

[0003] 临床治疗小儿血管瘤手段繁多,目前治疗血管瘤现状及不足之处,例如1、激素治疗:包括口服和局部注射,能够达到确切的效果,缺点:①诱发或加重局部感染②物质代谢和水盐代谢紊乱长期大量应用糖皮质激素可引起物质代谢和水盐代谢紊乱,出现类肾上腺皮质功能亢进综合征,③心血管系统并发症,长期应用糖皮质激素,由于可导致钠、水潴留和血脂升高,可诱发高血压和动脉粥样硬化。④消化系统并发症,刺激胃酸、胃蛋白酶的分泌并抑制胃粘液分泌,降低胃粘膜的抵抗力,故可诱发或加剧消化性溃疡,糖皮质激素也能掩饰溃疡的初期症状,以致出现突发出血和穿孔等严重并发症,应加以注意。长期使用时可使胃或十二指肠溃疡加重。2、心得安口服治疗其确切作用机制尚不明确。缺点:治疗过程中需密切观察患儿心功能及血糖变化,出现以下几点需停药:①心动过缓或心率降至同龄幼儿清醒状态下心率值70%以下;②低血压症状或者血压下降值超过同龄幼儿清醒状态下血压值25%以上;③低血糖症状;④喘息或者呼吸困难。不良反应:应用该品可出现眩晕、神智模糊(尤见于老年人)、精神抑郁、反应迟钝等中枢神经系统不良反应;头昏(低血压所致);心率过慢(<50次/分钟);较少见的有支气管痉挛及呼吸困难、充血性心力衰竭;更罕见的有发热和咽痛(粒细胞缺乏)、皮疹(过敏反应)、出血倾向(血小板减小);不良反应持续存在时,须格外警惕雷诺氏征样四肢冰冷、腹泻、倦怠、眼口或皮肤干燥、恶心、指

趾麻木、异常疲乏等。禁忌症：①支气管哮喘；②心源性休克；③心脏传导阻滞（II-III 度房室传导阻滞）；④重度或急性心力衰竭；⑤窦性心动过缓

[0004] 硬化剂注射治疗，缺点：局部注射时疼痛较剧，可能引起较大范围的组织坏死、溃烂，最终形成疤痕，偶可产生严重的过敏反应。头面部近眼眶的病变，硬化剂栓塞血管可致眼球坏死。4、抗癌药物注射治疗：目前临床应用有平阳霉素，博来霉素，长春新碱，环磷酰胺，放线菌素 D 等，以平阳霉素使用最多。其主要缺点：不良反应主要有发热、胃肠道反应（恶心、呕吐、食欲不振等）、皮肤反应（色素沉着、角化增厚、皮炎、皮疹等）、脱发，肢端麻痹和口腔炎症等，肺部肺炎样病变或肺纤维化等。并且抗癌药物应用于血管瘤（非真性肿瘤）的治疗存在悖论。5、激光治疗：CO<sub>2</sub> 激光及 YAG 激光治疗血管瘤由于光能的穿透深度有限，不能有效控制血管瘤的生长，并且容易留下色素减退疤痕。6、生物学药物治疗：重组 α-干扰素及 β-干扰素注射治疗婴幼儿血管瘤由于治疗时间长（3-6 个月）、易出现高热、停药后反跳及神经毒性等副作用，在我国应用极少。7、手术治疗：手术不可避免会留下疤痕，切除大的血管瘤可能造成大出血和严重的组织损伤，肿瘤切除不完全可复发，尤其是正处于生长期的血管瘤。由于有众多的非手术方法可供选择，手术切除治疗血管瘤已成越来越少的趋势。

[0005] 在治疗方面没有统一的治疗标准，且各种治疗方法缺乏一定的理论基础，有些注射药物如激素类曲安奈德，抗癌药物平阳霉素等长期副作用难以评估。青蒿素类药物用于临床治疗疟疾已有几十年历史，是一种较为成熟的临床药物，目前未发现有较重全身和局部不良反应，然而，现有技术没有将青蒿琥酯应用于小儿血管瘤。青蒿琥酯廉价，世界最大的青蒿素生产基地就在重庆。如果能够把青蒿琥酯用于血管瘤治疗，不仅能够降低目前临床治疗的副作用，为病人节约医疗成本，节省医疗资源，而且能够把我国的传统医学发扬光大。

## 发明内容

[0006] 本发明的目的在于克服现有技术的缺陷，提供一种治疗小儿血管瘤的药物，本发明的药物针对血管瘤形成的病理机制，从病因上进行根本治疗；副作用小，不会引起局部栓塞及正常组织严重坏死；此外，由于青蒿琥酯廉价，能够明显降低临床治疗费用。

[0007] 本发明一方面涉及青蒿琥酯在制备治疗小儿血管瘤药物中的应用。

[0008] 在本发明的一个优选实施方式中，所制备的药物为注射剂，优选的，所述的注射剂配方包括 10 重量份青蒿琥酯 +500-1500 重量份 NaHCO<sub>3</sub>+40-80 重量份 NaCl，优选地，除了上述组分之外仅包括注射用水。

[0009] 在本发明的另外一个优选实施方式中，所述的药物含有或者不含有其它活性成分，优选的，含有或者不含有其它治疗小儿血管瘤的活性成分。

## 具体实施方式

[0010] 下面通过实施例详细叙述本发明的技术内容：

[0011] 青蒿琥酯注射液配制：10mg 青蒿琥酯 +0.6mlNaHCO<sub>3</sub>+5.4ml0.9% NaCl，设对照组、青蒿琥酯终浓度 100ug/ml、200ug/ml、300ug/ml、400ug/ml、500ug/ml 浓度组

[0012] 1、细胞实验：

[0013] ① MTT 法检测不同浓度组青蒿琥脂对 EOMA 细胞 24 小时、48 小时、72 小时增殖抑制作用；

[0014] ② 细胞迁移抑制实验：transwell 试剂盒检测不同浓度组青蒿琥酯对 EOMA 细胞 28 小时抑制作用；

[0015] ③ 流式细胞技术测不同浓度组青蒿琥脂对 EOMA 细胞 24 小时、48 小时、72 小时细胞周期影响；

[0016] ④ RT-PCR 检测不同浓度组青蒿琥脂对 EOMA 细胞基因水平 24 小时、48 小时、72 小时 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VEGFR1、VEGFR2 作用影响；

[0017] ⑤ Western-bolt 检测不同浓度组青蒿琥脂对 EOMA 细胞蛋白水平 24 小时、48 小时、72 小时 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VEGFR1、VEGFR2 作用影响，实验结果显示 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VEGFR1、VEGFR2 的表达水平都至少提高了 5% 以上。

[0018] 3、动物实验

[0019] ① 动物模型建立：收集 EOMA 细胞，用磷酸盐缓冲液（PBS）调整成  $1 \times 10^5/\text{mL}$  细胞浓度，细胞悬液于裸鼠腰背部皮内注射；分组：10 $\mu\text{l}$  组、100 $\mu\text{l}$  和对照组；肉眼可见肿瘤后，隔日观察肿瘤生长情况，游标卡尺测量肿瘤的长、短径，计算瘤体体积，并称重。接种 EOMA 细胞当天、接种后第 7 天、14 天、21 天及 30 天取实验组裸鼠外周血行血常规检查以观察肿瘤对模型鼠血液系统的影响。处死实验组裸鼠前，行 B 超检查观察肿瘤情况，各实验组裸鼠于接种后 30 天颈椎脱臼处死，解剖并取肿瘤和心、肺、肝、肾、骨等重要脏器行常规 HE 染色和病理学检查。② 裸鼠接种 EOMA 细胞，待肉眼可见肿瘤后，注射不同浓度组青蒿琥酯，对血管瘤裸鼠模型进行疗效观察，观察血管瘤大小变化情况，待裸鼠出现嗜睡症状后处死裸鼠，检测血管瘤组织中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VEGFR1、VEGFR2、MMP-9 的蛋白表达情况。实验结果显示 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VEGFR1、VEGFR2 的表达水平都至少提高了 5% 以上。

[0020] 以上所述，仅为本发明的具体实施方式，但本发明的保护范围并不局限于此，任何不经过创造性劳动想到的变化或替换，都应涵盖在本发明的保护范围之内。因此，本发明的保护范围应该以权利要求书所限定的保护范围为准。