



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105832823 A

(43)申请公布日 2016.08.10

(21)申请号 201610261778.7

(22)申请日 2016.04.26

(71)申请人 王键

地址 266699 山东省青岛市莱西市水集街  
道办事处文化路28号

(72)发明人 王键

(51)Int.Cl.

A61K 36/66(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61K 35/648(2015.01)

A61K 35/646(2015.01)

A61K 35/64(2015.01)

A61K 35/583(2015.01)

权利要求书1页 说明书9页

### (54)发明名称

一种用于治疗原发性肝癌的药物制剂及其用途

### (57)摘要

本发明涉及一种用于治疗原发性肝癌的药物制剂及其用途,组方中含有重量份为:连翘、全蝎、蝉蜕、乌金草、蜈蚣、甘草、蛤蚧、葛根、佩兰、贯叶金丝桃、垂盆草、密蒙花、党参、黄芪、延胡索、滇鸡血藤、薏苡。本方剂对原发性肝癌的治疗有很好的疗效,副作用少、能长期应用,不易复发,且无任何毒副作用,不产生抗药性,本发明药物是使用中国传统的中草药为原料,经科学的组方,并通过临床试验的反复验证配制而成的,符合传统中医学的理论。

1. 一种用于治疗原发性肝癌的药物制剂,其特征在于,包括以下中药材:连翘、全蝎、蝉蜕、乌金草、蜈蚣、甘草、蛤蚧、葛根、佩兰、贯叶金丝桃、垂盆草、密蒙花、党参、黄芪、延胡索、滇鸡血藤、薜萸。

2. 根据权利要求1所述的药物制剂,其特征在于,所述的中药材的重量份为:连翘10-24份、全蝎1-3份、蝉蜕3-10份、乌金草2-8份、蜈蚣1-5份、甘草8-14份、蛤蚧6-16份、葛根6-13份、佩兰5-13份、贯叶金丝桃5-10份、垂盆草6-13份、密蒙花3-7份、党参10-15份、黄芪10-16份、延胡索5-11份、滇鸡血藤4-10份、薜萸3-8份。

3. 根据权利要求1所述的药物制剂,其特征在于,所述的中药材的重量份为:连翘17份、全蝎2份、蝉蜕6.5份、乌金草5份、蜈蚣3份、甘草11份、蛤蚧11份、葛根10.5份、佩兰9份、贯叶金丝桃7.5份、垂盆草10.5份、密蒙花5份、党参12.5份、黄芪13份、延胡索8份、滇鸡血藤7份、薜萸5.5份。

4. 根据权利要求1所述的药物制剂,其特征在于,所述的中药材的重量份为:连翘18份、全蝎2.5份、蝉蜕7.5份、乌金草6份、蜈蚣3.5份、甘草12份、蛤蚧12份、葛根11.5份、佩兰8份、贯叶金丝桃8.5份、垂盆草9.5份、密蒙花5.5份、党参11.5份、黄芪14份、延胡索8.5份、滇鸡血藤7.5份、薜萸6份。

5. 根据权利要求1所述的药物制剂,其特征在于,所述的药物制剂选自颗粒剂、胶囊剂、片剂、注射剂、酞剂、栓剂、丸剂、糖浆剂、合剂、散剂、洗剂、膜剂、滴丸中的一种。

6. 根据权利要求5所述的药物制剂,其特征在于,所述的药物制剂片剂。

7. 一种制备权利要求1-4所述的药物制剂的方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1)取乌金草、葛根、垂盆草、密蒙花和贯叶金丝桃加水浸泡2小时,加6-8倍体积的纯净水浸泡1个小时后,煎煮2次,第一次武火煮开10min之后文火1小时,第二次武火煮开之后文火0.5小时,合并煎煮液,减压浓缩至相对密度为1.10-1.15的浸膏,浸膏和药渣备用;

(2)取连翘、蛤蚧、佩兰、滇鸡血藤和薜萸加75%乙醇提取2次,每次1小时,合并药液,静置24小时,备用;

(3)取全蝎、蝉蜕、蜈蚣和甘草混合后用适量70%乙醇提取2次,每次1.5小时,收集提取液,静置24小时,备用;

(4)党参、黄芪、延胡索和步骤(1)的药渣混合之后,再加8倍的水和0.5倍的70%的乙醇煎煮1.5h,连续两次,合并两次的提取液;

(5)取步骤(2)、步骤(3)和步骤(4)的上清液,减压回收乙醇,浓缩至65℃-75℃,密度为1.05-1.07的浸膏并与步骤(1)的浸膏混合得混合物,干燥后备用;

(6)向步骤(5)中的混合物加入微晶纤维素、羧甲基淀粉钠混合均匀,加入适量的淀粉浆制软材,然后过16目筛制粒,湿颗粒在60℃干燥,干颗粒过20目筛整粒,筛出干粒中的细粉,与硬脂酸镁混匀,然后再与干颗粒混匀,压片得片剂。

8. 根据权利要求7所述的药物制剂,其特征在于,步骤(6)所述的片剂重量为200mg。

9. 根据权利要求1所述的药物制剂,其特征在于,所述的药物制剂在制备治疗原发性肝癌药物中的应用。

## 一种用于治疗原发性肝癌的药物制剂及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于中药治疗领域,尤其涉及一种用于治疗原发性肝癌的药物制剂及其用途。

### 背景技术

[0002] 癌症为四大顽疾之首,是世界医学承认的较难治疗的疾病之一,而肝癌则是更难以治疗的疾病,肝癌即肝脏恶性肿瘤,可分为原发性和继发性两大类。原发性肝脏恶性肿瘤起源于肝脏的上皮或间叶组织,前者称为原发性肝癌,是我国高发的,危害极大的恶性肿瘤;后者称为肉瘤,与原发性肝癌相比较较为少见。继发性或称转移性肝癌系指全身多个器官起源的恶性肿瘤侵犯至肝脏。一般多见于胃、胆道、胰腺、结直肠、卵巢、子宫、肺、乳腺等器官恶性肿瘤的肝转移。

[0003] 中国每年死于肝癌约11万人,占全世界肝癌死亡人数的45%。初期症状并不明显,晚期主要表现为肝痛、乏力、消瘦、黄疸、腹水等症状。临床上一般采取外科手术、放疗、化疗、生物治疗、靶向治疗与中药相结合的治疗方法。晚期患者常因癌细胞扩散,故治愈率更低。

[0004] 根据肝癌的不同阶段酌情进行个体化综合治疗,是提高疗效的关键;治疗方法包括手术、肝动脉结扎、肝动脉化疗栓塞、射频、冷冻、激光、微波以及化疗和放射治疗等方法。生物治疗,中医中药治疗肝癌也多有应用。手术治疗——手术是治疗肝癌的首选,也是最有效的方法。手术方法有:根治性肝切除,姑息性肝切除等。对不能切除的肝癌可根据具体情况,采用术中肝动脉结扎、肝动脉化疗栓塞、射频、冷冻、激光、微波等治疗有一定的疗效。原发性肝癌也是行肝移植手术的指征之一;.化学药物治疗——经剖腹探查发现癌肿不能切除,或作为肿瘤姑息切除的后续治疗者,可采用肝动脉和(或)门静脉置泵(皮下埋藏灌注装置)作区域化疗栓塞;对估计手术不能切除者,也可行放射介入治疗,经股动脉作选择性插管至肝动脉,注入栓塞剂(常用如碘化油)和抗癌药行化疗栓塞,部分患者可因此获得手术切除的机会。此外还有放射治疗、生物治疗、中医中药治疗,其中中医治疗采用采取辨证施治、攻补兼施的方法,常与其他疗法配合应用。以提高机体抗病力,改善全身状况和症状,减轻化疗、放疗不良反应。

### 发明内容

[0005] 针对现有技术的缺陷,本发明是针对目前治疗癌症之现状,提供一种治疗肝癌效果的药物制剂,毒副作用小,效果好。

[0006] 具体而言,本发明的具体方案是这样实现的:

[0007] 首先,发明人根据中药配伍经验提供了一种用于治疗原发性肝癌的药物制剂,组合中含有的中药成分为:连翘、全蝎、蝉蜕、乌金草、蜈蚣、甘草、蛤蚧、葛根、佩兰、贯叶金丝桃、垂盆草、密蒙花、党参、黄芪、延胡索、滇鸡血藤、薏苡。

[0008] 随后,发明人根据中药配伍经验提供了一种用于治疗原发性肝癌药物制剂,组合

物的各原料用量在本发明的重量份范围都具有较好的疗效,所述的配方以及重量份为:连翘10-24份、全蝎1-3份、蝉蜕3-10份、乌金草2-8份、蜈蚣1-5份、甘草8-14份、蛤蚧6-16份、葛根6-13份、佩兰5-13份、贯叶金丝桃5-10份、垂盆草6-13份、密蒙花3-7份、党参10-15份、黄芪10-16份、延胡索5-11份、滇鸡血藤4-10份、菝葜3-8份。

[0009] 对上述的重量份的配方进行优选,达到更好的技术效果,优选的配方为:连翘17份、全蝎2份、蝉蜕6.5份、乌金草5份、蜈蚣3份、甘草11份、蛤蚧11份、葛根10.5份、佩兰9份、贯叶金丝桃7.5份、垂盆草10.5份、密蒙花5份、党参12.5份、黄芪13份、延胡索8份、滇鸡血藤7份、菝葜5.5份。

[0010] 对上述的重量份的配方进行优选,达到更好的技术效果,最优选的配方为:连翘18份、全蝎2.5份、蝉蜕7.5份、乌金草6份、蜈蚣3.5份、甘草12份、蛤蚧12份、葛根11.5份、佩兰8份、贯叶金丝桃8.5份、垂盆草9.5份、密蒙花5.5份、党参11.5份、黄芪14份、延胡索8.5份、滇鸡血藤7.5份、菝葜6份。

[0011] 上述所述的药物制剂中,所使用的中药均使用其常用入药部位入药,所使用的中药剂量合理,诸药合用后对于治疗肝癌尤其是原发性肝癌的患者具有更好的效果。

[0012] 所述的药物制剂选自颗粒剂、胶囊剂、片剂、注射剂、酏剂、栓剂、丸剂、糖浆剂、合剂、散剂、洗剂、膜剂、滴丸中的一种。优选为片剂。

[0013] 本发明的治疗肝癌的药物制剂中所使用的各味中药材的功用如下:

[0014] 连翘:味苦,微寒。

[0015] 归经:归肺、心、小肠经。

[0016] 功能主治:清热解毒,消肿散结。用于痈疽,瘰疬,乳痈,丹毒,风热感冒,温病初起,温热入营,高热烦渴,神昏发斑,热淋尿闭。

[0017] 全蝎:味辛,有毒。

[0018] 归经:归肝经。

[0019] 功能主治:息风镇痉,攻毒散结,通络止痛,用于小儿惊风,抽搐痉挛,中风口歪,半身不遂,偏正头痛,疮疡,瘰疬。

[0020] 蝉蜕:味甘,性寒。

[0021] 归经:归肺、肝经。

[0022] 功能主治:散风除热,利咽,透疹,退翳,解痉,用于风热感冒,咽痛,音哑,麻疹不透,风疹瘙痒,目赤翳障,惊风抽搐,破伤风。

[0023] 乌金草:味甘,性平。

[0024] 功能主治:平肝风,强心养血,调经,治头晕,神经衰弱,贫血,高血压症,月经不调。

[0025] 蜈蚣:味辛,性温,有毒。

[0026] 归经:归肝经。

[0027] 功能主治:息风镇痉,攻毒散结,通络止痛,用于小儿惊风,抽搐痉挛,中风口歪,半身不遂,破伤风,风湿顽痹,疮疡,瘰疬,毒蛇咬伤。

[0028] 甘草:味甘,性平。

[0029] 归经:入脾、胃、心、肺经。

[0030] 功能主治:补中益气,清热解毒,祛痰止咳,缓急止痛。

[0031] 蛤蚧:味咸,性平。

- [0032] 归经:归肺、肾经。
- [0033] 功能主治:补肺益肾,纳气定喘,助阳益精。用于虚喘气促,劳嗽咳血,阳萎遗精。
- [0034] 葛根:味甘,性凉。
- [0035] 归经:归脾、胃经。
- [0036] 功能主治:解肌退热,生津透疹,用于外感发热头痛、项背强痛,口渴,消渴。
- [0037] 佩兰:味辛,平。
- [0038] 归经:归脾、胃、肺经。
- [0039] 功能主治:芳香化湿,醒脾开胃,发表解暑。用于湿浊中阻,脘痞呕恶,口中甜腻,口臭,多涎,暑湿表症,头胀胸闷。
- [0040] 贯叶金丝桃:味辛,性寒。
- [0041] 归经:归肝经。
- [0042] 功效:疏肝解郁,清热利湿,消肿通乳。
- [0043] 垂盆草:味甘、淡,性凉。
- [0044] 归经:归肝、胆、小肠经。
- [0045] 功能主治:利湿退黄,清热解毒。用于湿热黄疸,小便不利,痈肿疮疡。
- [0046] 密蒙花:味甘,微寒。
- [0047] 归经:归肝经。
- [0048] 功能主治:清热养肝,明目退翳。用于目赤肿痛,多泪羞明,眼生翳膜,肝虚目暗,视物昏花。
- [0049] 党参:味甘,性平。
- [0050] 归经:归脾、肺经。
- [0051] 功能主治:补中益气,健脾益肺。用于脾肺虚弱,气短心悸,食少便溏,虚喘咳嗽,内热消渴。
- [0052] 黄芪:味甘,性温。
- [0053] 归经:归肺、脾经。
- [0054] 功能主治:补气固表,利尿排毒,用于气虚乏力,食少便溏,中气下陷,久泻脱肛,便血崩漏,表虚自汗,气虚水肿,痈疽难溃,久溃不敛,血虚痿黄,内热消渴。
- [0055] 延胡索:归经:归肝、脾经。
- [0056] 功能主治:活血,利气,止痛。用于胸胁、腕腹疼痛,经闭痛经,产后瘀阻,跌扑肿痛。
- 滇鸡血藤:味苦,性温。
- [0057] 归经:归肝、肾经。
- [0058] 功能与主治:活血补血,调经止痛,舒筋通络。用于月经不调,痛经,麻木瘫痪,风湿痹痛,气血虚弱。
- [0059] 薺蓂:味辛;微温
- [0060] 归经:肝;脾;肾经
- [0061] 功能主治:明目;祛风湿。主目赤肿痛;障翳胬肉;迎风流泪;风湿痹痛。
- [0062] 肝癌的发生是由多种因素导致的,中医认为肝癌起因于,气滞血瘀而成,肝气郁滞不行,肝郁迁延日久,多会形成血瘀,出现局部结节,发为肝癌。本发明药中延胡索、薺蓂、贯叶金丝桃缓解患者痛苦,相互配合使用活血通经、消肿止痛,连翘、全蝎、蜈蚣主要起抗肿瘤

的作用,联合使用可以清心解毒、凉肝息风,佩兰、垂盆草、乌金草、党参、黄芪主起补气养阴、增加患者抵抗力,蝉蜕、蛤蚧、葛根、密蒙花、滇鸡血藤去除邪风、理气化痰、活瘀散结、消肿止痛、扶正固本之功,诸药合用,达到抵抗肿瘤的作用,甘草有抗炎、止痛作用、理气健脾、补气益血,诸药配合抑制肿瘤的生长,延缓患者的存活期,改善患者的生活质量。

[0063] 本发明对以上的处方经过认真的研究,根据中医用药的合理性,发明提出了具体的一种治疗肝癌的中药组合物的制备方法,具体步骤为:

[0064] (1)取乌金草、葛根、垂盆草、密蒙花和贯叶金丝桃加水浸泡2小时,加6-8倍体积的纯净水浸泡1个小时后,煎煮2次,第一次武火煮开10min之后文火1小时,第二次武火煮开之后文火0.5小时,合并煎煮液,减压浓缩至相对密度为1.10-1.15的浸膏,浸膏和药渣备用;

[0065] (2)取连翘、蛤蚧、佩兰滇鸡血藤和薏苡加75%乙醇提取2次,每次1小时,合并药液,静置24小时,备用;

[0066] (3)取全蝎、蝉蜕、蜈蚣和甘草混合后用适量70%乙醇提取2次,每次1.5小时,收集提取液,静置24小时,备用;

[0067] (4)党参、黄芪、延胡索和步骤(1)的药渣混合之后,再加8倍的水和0.5倍的70%的乙醇煎煮1.5h,连续两次,合并两次的提取液;

[0068] (5)取步骤(2)、步骤(3)和步骤(4)的上清液,减压回收乙醇,浓缩至65°C-75°C,密度为1.05-1.07的浸膏并与步骤(1)的浸膏混合得混合物,干燥后备用。

[0069] (6)向步骤(5)中的混合物加入微晶纤维素、羧甲基淀粉钠混合均匀,加入适量的淀粉浆制软材,然后过16目筛制粒,湿颗粒在60°C干燥,干颗粒过20目筛整粒,筛出干粒中的细粉,与硬脂酸镁混匀,然后再与干颗粒混匀,压片。

[0070] 本发明步骤(6)所述的每片约200mg。

[0071] 所述的药物制剂可以用来肝癌的治疗,尤其适合在治疗原发性肝癌。

[0072] 与现有技术相比,本方剂对原发性肝癌的治疗有很好的疗效,副作用少、能长期应用,不易复发,且无任何毒副作用,不产生抗药性,服用半年后,有效率达到60%以上。1年的治愈例达40%,本发明所要解决的技术问题是提供一种比现有药物疗效好、副作用少、能长期应用于控制肝癌患者病情的中药方剂。本发明药物是使用中国传统的中草药为原料,经科学的组方,并通过临床试验的反复验证配制而成的,符合传统中医学的理论。

### 具体实施例

[0073] 对于本领域技术人员而言,显然本发明本发明示范性实施例的细节,而且在不背离本发明的精神或基本特征的情况下,能够以其他的具体形式实现本发明。因此,无论从哪一点来看,均应将实施例看作是示范性的,而且是非限制性的,本发明的范围由所附权利要求而不是上述说明限定,因此旨在将落在权利要求的等同要件的含义和范围内的所有变化囊括在本发明内。

[0074] 实施例1:一种用于治疗原发性肝癌的片剂,含有以下重量份原材料:

[0075] 连翘10克、全蝎1克、蝉蜕3克、乌金草2克、蜈蚣1克、甘草8克、蛤蚧6克、葛根6克、佩兰5克、贯叶金丝桃5克、垂盆草6克、密蒙花3克、党参10克、黄芪10克、延胡索5克、滇鸡血藤4克、薏苡3克。

[0076] 制备方法为:

[0077] (1)取乌金草、葛根、垂盆草、密蒙花和贯叶金丝桃加水浸泡2小时,加6-8倍体积的纯净水浸泡1个小时后,煎煮2次,第一次武火煮开10min之后文火1小时,第二次武火煮开之后文火0.5小时,合并煎煮液,减压浓缩至相对密度为1.10-1.15的浸膏,浸膏和药渣备用;

[0078] (2)取连翘、蛤蚧、佩兰滇鸡血藤和菥蓂加75%乙醇提取2次,每次1小时,合并药液,静置24小时,备用;

[0079] (3)取全蝎、蝉蜕、蜈蚣和甘草混合后用适量70%乙醇提取2次,每次1.5小时,收集提取液,静置24小时,备用;

[0080] (4)党参、黄芪、延胡索和步骤(1)的药渣混合之后,再加8倍的水和0.5倍的70%的乙醇煎煮1.5h,连续两次,合并两次的提取液。

[0081] (5)取步骤(2)、步骤(3)和步骤(4)的上清液,减压回收乙醇,浓缩至65℃-75℃,密度为1.05-1.07的浸膏并与步骤(1)的浸膏混合得混合物,干燥后备用。

[0082] (6)向步骤(5)中的混合物加入微晶纤维素、羧甲基淀粉钠混合均匀,加入适量的淀粉浆制软材,然后过16目筛制粒。湿颗粒在60℃干燥,干颗粒过20目筛整粒,筛出干粒中的细粉,与硬脂酸镁混匀,然后再与干颗粒混匀,压片,每片约200mg。

[0083] 实施例2:一种用于治疗原发性肝癌的片剂,含有以下重量份原材料:

[0084] 连翘24克、全蝎3克、蝉蜕10克、乌金草8克、蜈蚣5克、甘草14克、蛤蚧16克、葛根13克、佩兰13克、贯叶金丝桃10克、垂盆草13克、密蒙花7克、党参15克、黄芪16克、延胡索11克、滇鸡血藤10克、菥蓂8克。

[0085] 制备方法同实施例1。

[0086] 实施例3:一种用于治疗原发性肝癌的片剂,含有以下重量份原材料:

[0087] 连翘17克、全蝎2克、蝉蜕6.5克、乌金草5克、蜈蚣3克、甘草11克、蛤蚧11克、葛根10.5克、佩兰9克、贯叶金丝桃7.5克、垂盆草10.5克、密蒙花5克、党参12.5克、黄芪13克、延胡索8克、滇鸡血藤7克、菥蓂5.5克。

[0088] 制备方法同实施例1。

[0089] 实施例4:一种用于治疗原发性肝癌的片剂,含有以下重量份原材料:

[0090] 连翘18克、全蝎2.5克、蝉蜕7.5克、乌金草6克、蜈蚣3.5克、甘草12克、蛤蚧12克、葛根11.5克、佩兰8克、贯叶金丝桃8.5克、垂盆草9.5克、密蒙花5.5克、党参11.5克、黄芪14克、延胡索8.5克、滇鸡血藤7.5克、菥蓂6克。

[0091] 制备方法同实施例1。

[0092] 实施例5:药理试验

[0093] DEN二乙基亚硝胺诱发肝癌模型是研究中较常用的一种诱发性肝癌模型。DEN是一种亚硝胺类化合物,具有中毒剂和致癌剂的双重作用,该物质致癌率高,对肝脏致癌专一性强,是最常用的肝癌诱癌剂

[0094] 多吉美片通用名称为甲苯磺酸索拉非尼片,主要成份是索拉非尼,具有双重的抗肿瘤作用。临床上用于晚期肾细胞癌、肝癌的治疗。本发明用来作为阳性对照试验。

[0095] 5.1、造模及分组给药

[0096] 雄性SD大鼠60只,体重160~220g,所有大鼠分笼饲养,每笼5只,采用标准化光照,自由进食,定期更换垫料,适应环境7天后,按随机数字表法分为2组,分别为正常对照组、造模组(M组,n=50),造模组大鼠给予DEN腹腔注射,按体重20mg/kg给药,每周3次,至12周时

停药。取上述模型大鼠 50 只,分为模型组、阳性对照组、本发明实施例 3 片剂高剂量组(A组 10g/kg)、本发明实施例 3 片剂中剂量组(B组 5g/kg),本发明实施例 3 片剂低剂量组(C组 2.5g/kg),每组 10 只,具体如表 1。

[0097] 表 1 各组用药方式和用量如下

[0098]

组别	给药方式、种类和药量
模型组	灌胃、9%的生理盐水 5ml
A 组	灌胃、实施例 3 的片剂 10g/kg
B 组	灌胃、实施例 3 的片剂 5g/kg
C 组	灌胃、实施例 3 的片剂 2.5g/kg
阳性对照组	灌胃、多吉美片 56mg/kg

[0099] 5.2、检查

[0100] 肝指数:末次给药 24 小时后脱椎处死大鼠,取肝脏称重,肝指数 = 肝脏重量(mg)/体重(g),各组肝指数如表 2。

[0101] 表 2 各组肝指数的测量结果

[0102]

组别	数量(只)	肝指数
模型组	10	0.066±0.003
A 组	10	0.053±0.004 <sup>@@</sup>
B 组	10	0.057±0.005 <sup>@@</sup>
C 组	10	0.060±0.004 <sup>@@</sup>
阳性对照组	10	0.055±0.007 <sup>@@</sup>

[0103] 注:

[0104] 与模型组相比,<sup>@</sup>P<0.05、<sup>@@</sup>P<0.01;

[0105] 由表 2 结果可知:

[0106] (1)各给药组处理小鼠与模型组相比具有统计学差异。

[0107] (2)A、B、C 组能够显著降低大鼠肝指数,由治疗效果可以看出,治疗效果与剂量之间呈依赖关系。

[0108] 5.3、白细胞介素 2(IL-2)的检测

[0109] 使用试剂盒(ELISA)按说明书使用。检测各组的 IL-2 如表 3。

[0110] 表 3 各组 IL-2 的测量结果

[0111]

组别	数量(只)	IL-2 (ng/ml)
模型组	10	4.81±0.77
A组	10	7.01±1.11 <sup>@@&amp;</sup>
B组	10	6.48±0.89 <sup>@</sup>
C组	10	5.77±1.23 <sup>@</sup>
阳性对照组	10	6.51±1.02 <sup>@</sup>

[0112] 注:

[0113] 与模型组相比,<sup>@</sup>P<0.05、<sup>@@</sup>P<0.01;[0114] 与阳性对照组相比,<sup>&</sup>P<0.05。

[0115] 由表3结果可知:

[0116] (1)各给药组处理小鼠与模型组相比具有统计学差异。

[0117] (2)A、B、C组能够显著提高IL-2的含量,其中A组与阳性对照组相比、具有显著性(P&lt;0.05)差异、表明本发明的高剂量的片剂优于阳性对照组。

[0118] 实施例6:临床试验

[0119] 6.1、一般资料:

[0120] 为进一步考察本发明药物的临床疗效和安全性,我们选择了44例患者对本发明药物的治疗疗效进行临床试验。其中男25例,女19例,病程最短2月,最长4月,排除孕妇及哺乳期妇女。

[0121] 6.2、诊断标准

[0122] 诊断标准:①确诊为原发性肝癌(经组织学检查、AFP、影像学检查证实)且中医辨证属气滞血瘀证,并能生存3个月以上者,②自愿接受本药治疗或经放疗、化疗等已结束1个月以上而仍有实体瘤者,或手术探查未能切除者,③年龄18-70岁,④肝功能基本正常,⑤生活质量评分在60分以上者(karnofsky评分法标准),⑥无严重黄疸腹水、恶病质、肝昏迷及中枢神经系统转移者。

[0123] 6.3、分组用药

[0124] 符合上述要求者44例,随机分为2组。治疗组22例,男12例,女10例,年龄最大71岁,最小33岁,平均47.6岁,本发明药物实施例3的片剂,每每天两次,每次2片,在第4、8、12、24个月时惊醒病情观察;对照组38例,男25例,女13例,年龄最大70岁,最小28岁,平均46.8岁,索拉非尼+人参皂苷,根据病情用药,在第4、8、12、24个月时惊醒病情观察。

[0125] 6.4、疗效判定以及结果

[0126] 疗效判定:采用WHO疗效标准

[0127] (1)完全缓解:可见肿瘤消失并持续一月以上。

[0128] (2)部分缓解:肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积缩小50%以上并持续一月以上。

[0129] (3)稳定:肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积缩小不足50%,增大不超过25%并持续一个月以上。

[0130] (4)恶化:肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积增大不超过25%。

[0131] (5)有效率:(完全缓解+部分缓解)/本组患病总数。

[0132] 表4对照组和治疗组不同阶段治疗效果比较

[0133]

组别	疗程	完全缓解	部分缓解	稳定	恶化	有效率(%)
治疗组	4个月	1	1	20	0	9.09
	8个月	2	5	15	0	31.82
	12个月	4	8	10	0	54.5
	24个月	10	10	2	0	90.9
对照组	4个月	0	1	15	6	0
	8个月	0	2	12	8	0

[0134]

	12个月	1	2	8	11	4.05
	24个月	2	4	3	13	9.09

[0135] 从表4的结果可以看出:治疗组的治疗效果显著高于对照组,具有显著差异性( $P < 0.05$ )本发明制备的中药组合物对肝癌产生消散回缩、缓解症状的效果,有效治疗原发性肝癌的患者,有实际的临床意义和开发价值。

[0136] 6.4、典型病例:

[0137] 病例1:周某,男,68岁,山东济南人,退休工人,患者主诉肝区疼痛,疲乏发黄,身体乏力,在当地医院检查,被检查出患有早期肝癌,曾在北京住院治疗3个月,效果不理想,2013年4月患者疼痛难忍,癌细胞转移,随转入我院治疗,B超:发现肝左内叶结节,核磁及超声造影有增强,经腹部CT检查发现肿瘤大小为4.0cm×2.5cm,AFP:370ng/l确诊为原发性肝癌,。经服用本发明实施例3的片剂4个月后,患者食欲增加,体重增加1.5kg,继续服用8个月,AFP降至正常,患者经过B超、CT检查基本康复,肿瘤缩小一半,现回家休养,能从事轻中度劳动,随访1年没有复发现象。

[0138] 病例2:祝某,男,46岁,山东东营人,农民,该患者15年前在单位体检中发现患有小三阳,在当地医院检查治疗,保肝护肝药,近期出现腹胀痛,食欲欠佳、伴乏力、多汗、无返酸、无消瘦皮肤粘膜黄染。2014年1月出现腹胀痛,食欲欠佳、伴乏力曾在当地医院诊断为早期肝癌,患经腹部CT检查发现肿瘤大小为3.3cm×3.4cm。经服用本发明实施例4的药物4个月后,患者疼痛感基本消失,肿瘤明显缩小,继续服用8个月,经腹部CT检查发现肿瘤大小为2cm×1cm,出院治疗,患者继续服用本发明药物,随访1年患者仍继续服用且生活状况较好,未行放化疗,现精神、睡眠、饮食皆好,坚持工作,生活质量得到提高,虽然患者患有癌症,并未影响工作及家庭。

[0139] 实施例7:毒性验证

[0140] 7.1、急性毒性试验

[0141] 受试中药制剂:本发明实施例1-4所制造的片剂,按1:2加纯化水,制成溶液,备用。

[0142] 试验动物:普通级昆明小鼠,体重 $20\text{g}\pm 5\text{g}$ ,雌雄各半,雌性小鼠均无孕。小鼠灌胃本发明中药片剂配制的溶液,当灌胃剂量达到 $735.5\text{g生药}/\text{kg}$ 剂量时,给药后小鼠出现轻微活动减少,1小时左右恢复正常,给药后连续观察7天,无一动物死亡,其全身状况、饮食、摄水、小便和体重增长均正常。

[0143] 试验结果表明:小鼠灌胃实施例1-4所制造的片剂的最大给药量为 $735.5\text{g生药}/\text{kg}/\text{d}$ ( $\text{LD}_{50}>735.5\text{g生药}/\text{kg}$ )。本发明的中药粉每日临床用药总量最大为 $0.15\text{g生药}/\text{kg}/\text{d}$ ;按体重计,小鼠灌胃片剂的耐受量为临床病人的4903.3倍。提示该药急性毒性极低,临床用药安全。

[0144] 7.2、动物长期毒性试验

[0145] 受试中药制剂:本发明实施例1-4所得中药片剂,按1:2加纯化水,制成溶液,备用。

[0146] 试验动物:普通级SD大鼠,体重 $210\text{g}\pm 14\text{g}$ ,雌雄各半,雌性大鼠均无孕。

[0147] 7.3、方法与结果:

[0148] 4种中药片剂:均分为高、中、低三个剂量组,单位体重给药量分别为患者服用量的180、60、20倍;将实验鼠随机分成13组,其中12组分别灌胃3种三个剂量的片剂溶液,剩余1组灌胃生理盐水(患者服用量的40倍);所有13组均连续灌胃180天,观察动物全身毒性反应及严重程度,处死后按操作规程检查各部位,并进行血液学,ALT、BUN及心、肝、脾、肺、肾、胃等主要脏器的病理学检查;经过长期喂食,13组大鼠均未出现毒性反应。发育良好。肉眼外观及主要脏器未见异常。外周血象及血清ALT、BUN与对照组比较无病理性改变。病理报告心、肝、脾、肺、肾、胃等均未有意义的改变,因此,认为经病理证实,3种中药片剂对动物无慢性毒性表现。

[0149] 通过以上两个毒性实验,证明本发明按实施例1-4制作的中药片剂是安全的,无毒副作用的,可以被患者服用。