



(21) 申请号 202211109828.1

(22) 申请日 2022.09.13

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 115317543 A

(43) 申请公布日 2022.11.11

(73) 专利权人 复旦大学附属金山医院(上海市金山区眼病防治所、上海市金山区核化伤害应急救治中心)

地址 201508 上海市金山区龙航路1508号

(72) 发明人 高鹏飞 陈漫漫 徐月妹 肖茜

(74) 专利代理机构 上海卓阳知识产权代理事务所(普通合伙) 31262

专利代理师 周春洪

(51) Int.Cl.

A61K 36/79 (2006.01)

A61K 36/57 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 114404538 A, 2022.04.29

CN 102772732 A, 2012.11.14

CN 108096299 A, 2018.06.01

DE 102011008017 A1, 2012.07.12

US 2016067202 A1, 2016.03.10

CN 105213993 A, 2016.01.06

CN 107080257 A, 2017.08.22

CN 1064215 A, 1992.09.09

CN 101756223 A, 2010.06.30

徐月妹,等.919糖浆对肝郁气滞血瘀证模型大鼠脑胃ghrelin通路的影响.上海中医药杂志.2019,第53卷(第05期),第76-83页.

Jing-Wei Xing,等.919 syrup inhibits ROS-mediated leptin-induced anorexia by activating PPAR γ and improves gut flora abnormalities.Biomedicine & Pharmacotherapy.2021,第138卷第111455

篇第1-18页.

Xin-Yun Tian,等.919 Syrup Alleviates Postpartum Depression by Modulating the Structure and Metabolism of Gut Microbes and Affecting the Function of the Hippocampal GABA/Glutamate System.Front Cell Infect Microbiol.2021,第11卷第694443篇第1-13页.

倪美鑫,等.补康灵对Lewis肺癌小鼠癌性恶病质的改善作用研究.中国药房.2011,第22卷(第31期),第2884-2886页.

高鹏飞,等.919糖浆护肝的实验研究.上海中医药杂志.2005,第39卷(第05期),第58-59页.

徐玲,等.四君子汤对癌性恶病质小鼠血清细胞因子的影响.中华中医药学刊.2015,第33卷(第04期),第907-910页.

孙镛,等.黄萱益肝散治疗慢性乙型肝炎疗效观察.药品评价.2006,第03卷(第05期),第395-396页.

审查员 钟芮娜

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

一种治疗肝癌恶病质的中药组合物及其应用

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗肝癌恶病质的中药组合物,所述药物组合物由以下重量的原料药制成:猕猴桃汁16-24份、丹参6-14份、白术3-7份、淫羊藿2-6份、茯苓2-6份、柴胡1-4份、五味子3-7

份、太子参3-7份。本发明还提供了中药组合物在制备治疗肝癌恶病质药物中的应用。本发明优点在于恰好吻合了癌症恶病质治疗的难点“虚不受补”,能改善肝癌恶病质患者的纳差与乏力,且无毒副作用,对治疗肝癌恶病质状态有广阔的临床应用前景。

1. 一种治疗肝癌恶病质的中药组合物,其特征在于,所述中药组合物由以下重量份的原料药制成:猕猴桃汁16-24份、丹参6-14份、白术3-7份、淫羊藿2-6份、茯苓2-6份、柴胡1-4份、五味子3-7份、太子参3-7份。

2. 根据权利要求1所述的中药组合物,其特征在于,所述中药组合物由以下重量份的原料药制成:猕猴桃汁18-22份、丹参8-12份、白术4-6份、淫羊藿3-5份、茯苓3-5份、柴胡1-3份、五味子4-6份、太子参4-6份。

3. 根据权利要求1所述的中药组合物,其特征在于,所述中药组合物由以下重量份的原料药制成:猕猴桃汁20份、丹参10份、白术5份、淫羊藿4份、茯苓4份、柴胡2份、五味子5份、太子参5份。

4. 权利要求1-3任一所述的中药组合物在制备治疗肝癌恶病质药物中的应用。

一种治疗肝癌恶病质的中药组合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及中药领域,具体地说,涉及一种治疗肝癌恶病质的中药组合物及其应用。

背景技术

[0002] 恶病质是导致癌症患者死亡的主要原因之一,根据国际临床流行病学研究显示,大约40%-80%的癌症患者晚期会出现恶病质,从而导致患者的死亡。出现恶病质的患者,临床上主要表现为体质量进行性下降。而肝癌患者容易发生恶病质,其主要原因是肝癌细胞易于分泌多种炎症因子,且这些炎症因子大量释放入血。同时肝脏是机体代谢的调节中心器官。目前临床上用于癌症治疗的主要手段包括化疗、放疗、以及靶向药物应用等手段,通过抑制或者杀死癌细胞,试图达到延缓患者病情进展,延长患者生存期间的目的。然而,这些手段并不能有效地延缓恶病质的出现。

[0003] 癌症恶病质常伴有厌食,相比于西药,中医药在治疗癌性厌食方面具有整体调节、副作用少、疗效确切的优势。中医学中没有癌症恶病质的病名,但有许多症状的描述与恶病质相似,《素问·玉机真藏论》有“大骨枯槁,大肉陷下,胸中气满,喘息不便,其气动形,期六月死”所述病状与晚期肝癌合并恶病质非常相似。中医认为癌症恶病质病机病因:虚中夹实,是全身的气血不足及脏腑功能底下及局部肿瘤的实邪并存,其主要核心病机之一为后天气血生化功能严重衰退,补益后天生化之源是治疗本病的重要治则之一,久病及肾,脾肾亏虚也是该病的重要病机。临床上针对癌症恶病质厌食症状,主要以益气养阴、运脾健胃消食和补益脾胃等为主要治则,兼用理气或活血化瘀等往往能起到更好的临床效果。癌症恶病质如何补益促进康复,而“虚不受补”是临床治疗的瓶颈。

[0004] 本申请人之前的另一件专利CN102772732A公开了一种治疗慢性肝病的药物组合物,所述的药物组合物由以下重量份的原料药制成:猕猴桃汁20-60份、丹参10-30份、白术5-15份、淫羊藿4-12份、茯苓4-12份、柴胡2-6份、五味子5-15份、白寇1.5-4.5份、陈皮2.5-7.5份、太子参5-15份,但其制备工艺及药物用途均与本发明不同,本发明在此基础上减少了药味,并且药物是针对肝癌恶病质,药物用途是上述专利所未公开和不具备的。同时,本发明人所在课题组以本申请中的药物组合物为基础制成的护肝方919颗粒,该方为临床个人经验结合民间验方组成的中药复方制剂。经过30多年的临床与基础研究证实有确切的护肝降酶、抗乙型肝炎病毒、抗肝脂肪变性、抗肝纤维化作用。根据中医八法中补消两法,护肝方919颗粒的配伍寓补于消,活血理气的同时,达到补益的功效,能改善癌症恶病质患者的纳差与乏力,且无毒副作用。该方的组方恰好吻合了肝癌恶病质治疗的难点“虚不受补”,认为该方治疗肝癌恶病质状态有广阔的临床应用前景。

[0005] 目前尚未有关于本发明用于治疗肝癌恶病质的报道。

发明内容

[0006] 本发明的第一个目的是,针对现有技术中的不足,提供一种治疗肝癌恶病质的中

药组合物。

[0007] 本发明的第二个目的是,提供一种治疗肝癌恶病质的药物组合物的用途。

[0008] 为实现上述第一个目的,本发明采取的技术方案是:

[0009] 一种治疗肝癌恶病质的中药组合物,所述中药组合物由以下重量份的原料药制成:

[0010] 猕猴桃汁16-24份、丹参6-14份、白术3-7份、淫羊藿2-6份、茯苓2-6份、柴胡1-4份、五味子3-7份、太子参3-7份。

[0011] 作为一个优选例,所述中药组合物由以下重量份配比的原料药制成:

[0012] 猕猴桃汁18-22份、丹参8-12份、白术4-6份、淫羊藿3-5份、茯苓3-5份、柴胡1-3份、五味子4-6份、太子参4-6份。

[0013] 更优选地,所述中药组合物由以下重量份配比的原料药制成:

[0014] 猕猴桃汁20份、丹参10份、白术5份、淫羊藿4份、茯苓4份、柴胡2份、五味子5份、太子参5份。

[0015] 所述的药物组合物的制备方法包括以下步骤:

[0016] (a)将五味子、柴胡、白术三味药放入蒸馏锅内,加三倍重量的水进行蒸馏,取蒸馏挥发油溶液,另器密封保存备用;

[0017] (b)继将蒸馏后的药渣加水,煎煮一小时,静置十小时后过滤取汁,收装待浓缩;

[0018] (c)丹参、太子参、淫羊藿、茯苓、四味药放入煎煮锅内,加水煮两次,保持沸腾一小时后,待自然冷却再过滤取汁,合并两次煎液,静置六小时后再过滤取汁,收装待混合制作;

[0019] (d)将步骤(b)与步骤(c)获得的过滤液混合采取低温减压浓缩法,浓缩至比重为1:1,滤液与猕猴桃汁20/10,加入步骤(a)的挥发油溶液及蒸馏水混合,充分搅拌至稠浸膏,然后制粒,干燥,整粒。

[0020] 作为一个优选例,所述的中药组合物的剂型为颗粒。

[0021] 为实现上述的第二个目的,本发明采取的技术方案是:

[0022] 如上任一所述的中药组合物在制备治疗肝癌恶病质药物中的应用。

[0023] 本发明中药组合物的配伍关系:

[0024] 方中以猕猴桃为君药,《本草纲目》谓其“酸甘寒无毒,入肝脾肾心肺经,止暴渴,解烦热……调中下气”,可养阴清热。根据“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的中医理论,以太子参、白术、茯苓、健脾和胃为臣药,肝脾久病累及肾之阴阳,以淫羊藿燮理阴阳为佐助药,肝脏体阴而用阳,用丹参一味抵四物汤,补血而活血,也为佐助药,全方以柴胡、五味子一散一敛,为引经使药。本方融养肝、健脾、滋肾、和胃、理气、活血等法于一炉,组成复方。

具体实施方式

[0025] 下面结合具体实施方式,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。此外应理解,在阅读了本发明记载的内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

[0026] 实施例1药物组合物(一)

[0027] 猕猴桃汁20份、丹参10份、白术5份、淫羊藿4份、茯苓4份、柴胡2份、五味子5份、太

子参5份。

[0028] 实施例2药物组合物(二)

[0029] 猕猴桃汁20份、丹参8份、白术6份、淫羊藿2份、茯苓6份、柴胡2份、五味子4份、太子参6份。

[0030] 实施例3药物组合物(三)

[0031] 猕猴桃汁18份、丹参12份、白术3份、淫羊藿6份、茯苓4份、柴胡1份、五味子6份、太子参3份。

[0032] 实施例4药物组合物(四)

[0033] 猕猴桃汁22份、丹参6份、白术7份、淫羊藿4份、茯苓3份、柴胡3份、五味子3份、太子参7份。

[0034] 实施例5物组合物(五)

[0035] 猕猴桃汁16份、丹参14份、白术5份、淫羊藿3份、茯苓5份、柴胡1份、五味子7份、太子参5份。

[0036] 实施例6药物组合物(六)

[0037] 猕猴桃汁24份、丹参10份、白术4份、淫羊藿5份、茯苓2份、柴胡4份、五味子5份、太子参4份。

[0038] 实施例7治疗肝癌恶病质药物组合物(七)

[0039] 猕猴桃汁20份、丹参12份、白术3份、淫羊藿6份、茯苓4份、柴胡1份、五味子6份、太子参3份。

[0040] 实施例8药物组合物(八)

[0041] 猕猴桃汁18份、丹参6份、白术7份、淫羊藿4份、茯苓3份、柴胡3份、五味子3份、太子参7份。

[0042] 实施例9药物组合物(九)

[0043] 猕猴桃汁22份、丹参14份、白术5份、淫羊藿3份、茯苓5份、柴胡1份、五味子7份、太子参5份。

[0044] 实施例10药物组合物(十)

[0045] 猕猴桃汁16份、丹参10份、白术4份、淫羊藿5份、茯苓2份、柴胡4份、五味子5份、太子参4份。

[0046] 实施例11药物组合物(十一)

[0047] 猕猴桃汁24份、丹参8份、白术6份、淫羊藿2份、茯苓2份、柴胡2份、五味子4份、太子参6份。

[0048] 实施例12药物组合物的制备

[0049] (a)将五味子、柴胡、白术三味药放入蒸馏锅内,加三倍重量的水进行蒸馏,取蒸馏挥发油溶液,另器密封保存备用。继将蒸馏后的药渣加水,煎煮一小时,静置十小时后过滤取汁,收装待浓缩。

[0050] (b)将丹参、太子参、淫羊藿、茯苓、四味药放入煎煮锅内,加水煮两次,保持沸腾一小时后,待自然冷却再过滤取汁,合并两次煎液,静置六小时后再过滤取汁,收装待混合制作。

[0051] (c)将步骤(b)与步骤(c)获得的过滤液混合采取低温减压浓缩法,浓缩至比重为

1:1,滤液与猕猴桃汁20/10,加入步骤(a)的挥发油溶液及蒸馏水混合,充分搅拌至稠浸膏,然后制粒,干燥,整粒。

[0052] 实施例13动物实验

[0053] 1材料

[0054] 1.1实验动物

[0055] 于上海吉辉实验动物饲养有限公司[SCXK(沪)2017-0012]购入7周龄的雌雄BALB/c小鼠90只,体重18-28g,安置于上海市公共卫生临床中心动物房(SPF级)。每5只小鼠为一笼,圈养在铺有木屑的塑料鼠笼(300×200×120mm)中。房间保持在恒温(23±3℃)、恒湿(50%±10%)、照明12小时(8:00-20:00)的标准条件下。除束缚时间外,所有小鼠在整个实验过程中均可自由获得无菌食物和水。

[0056] 1.2仪器与试剂

[0057] 1.2.1试剂

[0058] 盐酸普萘洛尔(常州亚邦制药有限公司,含量:99.4%);9.4%胎牛血清(FBS),胰酶,青链霉素(美国Gibco公司);改良型RPMI 1640培养液(美国HyClone公司);考马斯蛋白测定试剂盒、血浆肌酸激酶(CK)测试试剂盒(南京建成生物工程研究所);促炎因子白细胞介素-1 β (IL- β),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海依科赛生物制品有限公司)。

[0059] 1.2.2仪器

[0060] Eclipse Ties型倒置显微镜(日本尼康公司);SUNRISE型酶标仪(瑞士Tecan公司);AU2700型全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter公司);CM 3050型冰冻切片机(德国Leica公司);Galaxy171R型细胞培养箱,5430R型台式低温离心机(德国Eppendorf公司)。

[0061] 2实验方案

[0062] 2.1动物造模

[0063] 将肝癌细胞系HepG2复苏,用细胞培养基中(改良型RPMI 1640培养液,10%FBS,100mg/L-链霉素和1/10⁵U/L-青霉素)调整密度为1×10⁵个/mL,接种于100mm培养皿中,置于37℃5%CO₂培养箱中培养。待细胞长满整个培养皿时,加入0.05%胰酶消化后,收集细胞,用生理盐水配成1×10⁷个/mL,注入60只BALB/C近交系小鼠右前肢腋下的皮下区域,然后继续饲养小鼠。饲养4周后,选择有肿瘤生长的动物,麻醉消毒后,取出长出的肿瘤组织。4℃条件下,将肿瘤剪成1.0mm³耐左右的组织小块。用0.01%磷酸盐缓冲溶液(PBS)将组织小块清洗干净后,重新植入到BALB/C近交系小鼠右前肢腋下。待小鼠明显消瘦,出现厌食、虚弱、衰竭,体质量下降至与正常组有显著性差异时,即进入恶病质状态,说明模型制备成功。28d后,待肿瘤外观长大,并且小鼠体质量开始下降时,开始分组给药。

[0064] 2.2分组与给药

[0065] 将上述造模成功的小鼠随机选取60只分成6组,每组10只,雌雄各半,分别为本发明组一、本发明组二、对照组一、对照组二、模型组、西药组,再从未造模小鼠中选取10只作为空白组,按以下方式连续给药10天:

[0066] 本发明组一:按照实施例1所述的重量份称取各原料药,按照实施例12制备药物,每日灌服颗粒药物溶液(蒸馏水溶解,1.5g/mL)20mL/kg。

[0067] 本发明组二:按照实施例2所述的重量份称取各原料药,按照实施例12制备药物,

每日灌服颗粒药物溶液(蒸馏水溶解,1.5g/mL)20mL/kg。

[0068] 对照组一:按重量份配比称取猕猴桃汁20份、丹参10份、白术5份、淫羊藿4份、茯苓4份、柴胡2份、五味子5份、白寇1.5份、陈皮2.5份、太子参5份,按实施例12制备药物,每日灌服颗粒药物溶液(蒸馏水溶解,1.5g/mL)20mL/kg。

[0069] 对照组二:按重量份配比称取猕猴桃汁20份、丹参10份、白术5份、淫羊藿4份、茯苓4份、柴胡2份、乌梅5份、西洋参5份。按实施例12制备药物,每日灌服颗粒药物溶液(蒸馏水溶解,1.5g/mL)20mL/kg。

[0070] 西药组:每天按3mg/kg灌服普萘洛尔。

[0071] 模型组:每天按20mL/kg生理盐水灌胃。

[0072] 空白组:每天按20mL/kg生理盐水灌胃。

[0073] 2.3检测指标

[0074] 2.3.1小鼠体质量的评估

[0075] 测定小鼠造模后的体质量,准确反映小鼠恶病质下的状态。

[0076] 2.3.2 ELISA检测小鼠血浆CK及促炎因子的水平

[0077] 将各组小鼠用戊巴比妥钠麻醉(40mg/kg),腹主动脉取血,肝素抗凝,3000r/min离心10min将上清血浆移到新的1.5mL的离心管中,置于-20℃存储备测。采用ELISA试剂盒,按说明书分别测定CK及1L-1 β ,1L-6,TNF- α 的水平。

[0078] 3统计学分析

[0079] 数据处理采用SPSS 23.0统计软件,实验结果以平均数 $\pm$ 标准误($\bar{X} \pm \text{SEM}$)表示不同组间的差异比较采用One-wayANOVAwith T-test进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

[0080] 4结果

[0081] 4.1对肝癌恶病质小鼠体质量的影响

[0082] 与空白组比较,恶病质模型组小鼠体质量显著降低($p < 0.001$);与模型组比较,本发明组、西药组对照组均能够明显延缓肝癌恶病质小鼠体质量下降的作用($p < 0.05$);其中本发明一和本发明组二的效果都优于对照组一和对照组二($p < 0.05$);本发明组一与西药组并无显著差异,见表1。

[0083] 表1中药组合物对肝癌恶病质小鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s, n = 70$)

[0084]

组别	n(例)	体质量/g
本发明组一	10	24.19 $\pm$ 1.96 ^{2,3)}
本发明组二	10	23.09 $\pm$ 2.55 ^{2,3)}
对照组一	10	22.39 $\pm$ 1.881 ²⁾
对照组二	10	22.61 $\pm$ 1.89 ²⁾
西药组	10	24.08 $\pm$ 2.10 ²⁾
模型组	10	21.95 $\pm$ 2.19 ¹⁾
空白组	10	25.51 $\pm$ 1.14

[0085] 注:与空白组比较¹⁾($p < 0.001$);与模型组比较²⁾($p < 0.05$);与对照组比较³⁾($p < 0.05$)

[0086] 4.2对小鼠骨骼肌分解代谢产物血浆CK的水平的影响

[0087] 与空白组比较,恶病质模型组血浆肌酸激酶水平显著增高($P<0.01$);与模型组比较,本发明组、西药组和对照组血浆肌酸激酶水平显著下降($P<0.05$);相比于对照组,本发明组肌酸激酶水平进一步下降($P<0.01$),提示肌肉降解程度明显减弱;而本发明组一的抑制水平显著强于本发明组二($P<0.05$);本发明一的抑制水平与西药组无显著差异,见表2。

[0088] 表2中药组合物对恶病质小鼠血浆中肌酸激酶的水平的影响($\bar{x}\pm s, n=70$)

组别	n(例)	CK/UL ⁻¹
本发明组一	10	69.31±12.28 ^{2,3,4)}
本发明组二	10	75.73±11.05 ^{2,3)}
对照组一	10	87.12±9.66 ²⁾
对照组二	10	83.55±14.14 ²⁾
西药组	10	72.31±11.30 ²⁾
模型组	10	137.29±21.42 ¹⁾
空白组	10	66.21±11.72

[0090] 注:与空白组比较¹⁾($p<0.01$);与模型组比较²⁾($p<0.05$);与对照组比较³⁾($p<0.01$);与本发明组二比较⁴⁾($p<0.05$)

[0091] 4.3中药组合物对恶病质小鼠血浆中1L-1 β ,1L-6,TNF- α 分泌水平的抑制作用

[0092] 与空白组比较,恶病质模型组小鼠血浆中1L-1 β ,1L-6,TNF- α 水平显著增高($P<0.001$);与模型组比较,本发明组、西药组和对照组的1L-1 β ,1L-6,TNF- α 水平显著下降($P<0.05$);与对照组相比,本发明组具有显著抑制作用($P<0.05$);其中本发明组一的1L-1 β 的水平显著低于西药组($P<0.05$);本发明显著低于对照组($P<0.05$)、($P<0.01$);其中本发明组一的1L-6显著低于西药组和本发明组二($P<0.05$);并且本发明组一的TNF- α 显著低于本发明组二($P<0.05$),见表3。

[0093] 表3中药组合物对恶病质小鼠血浆中1L-1 β ,1L-6,TNF- α 水平的影响($\bar{x}\pm s, n=70$)

组别	n(例)	1L-1 β	1L-6	TNF- α
本发明组一	10	66.43±17.28 ^{2,3,5)}	618.92±128.59 ^{2,4,5,6)}	644.18±144.04 ^{2,3,6)}
本发明组二	10	72.41±12.42 ^{2,3)}	738.88±47.04 ^{2,3)}	748.18±93.09 ^{2,3)}
对照组一	10	84.51±10.15 ²⁾	845.99±86.45 ²⁾	849.84±104.73 ²⁾
对照组二	10	81.87±13.54 ²⁾	822.67±130.13 ²⁾	843.70±192.10 ²⁾
西药组	10	79.88±9.44 ²⁾	760.89±115.63 ²⁾	700.53±87.08 ²⁾
模型组	10	107.89±15.93 ¹⁾	1007.24±193.86 ¹⁾	979.28±133.70 ¹⁾
空白组	10	55.21±11.85	548.93±81.97	494.18±93.04

[0095] 注:与空白组比较¹⁾($p<0.001$);与模型组比较²⁾($p<0.05$);与对照组比较³⁾($p<0.05$),⁴⁾ $p<0.001$);与西药组比较⁵⁾($p<0.05$);与本发明组二比较⁶⁾($p<0.05$)

[0096] 综上所述,使用本发明、西药组和对照组的药物都能不同程度地抑制人类肝癌细胞系Hep G2诱导的小鼠恶病质模型的恶病质的进程,本发明组的药物抑制作用效果优于对照组,总体而言本发明组一的效果最为突出。

[0097] 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,在不脱离本发明方法的前提下,还可以做出若干改进和补充,这些改进和补充也应视为

本发明的保护范围。