



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103705857 B

(45)授权公告日 2016.08.17

(21)申请号 201310745491.8

(22)申请日 2013.12.31

(73)专利权人 陈朝晖

地址 256100 山东省淄博市沂源县胜利路
21号沂源县人民医院肿瘤二科

(72)发明人 陈朝晖 闫莉

(51)Int. Cl.

A61K 36/9066(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 1/02(2006.01)

(56)对比文件

CN 102210817 A,2011.10.12,说明书
[0004]段.

CN 103142851 A,2013.06.12,说明书
[0004]段.

CN 100998752 A,2007.07.18,说明书第2页
第3段.

CN 101152518 A,2008.04.02,说明书第1页
第4-5段.

CN 101632819 A,2010.01.27,说明书第1页
第4-6段.

吴桐.鼻咽癌放疗配合中药防治放射性口腔
黏膜炎临床分析.《中国医药科学》.2011,第1卷
(第22期),第104-105页.

审查员 赵菁

权利要求书3页 说明书12页

(54)发明名称

用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物

(57)摘要

本发明提供了一种用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物,其原料药包括刺五加、党参、女贞子、射干、薏苡仁、石斛、黄连、鱼腥草、知母、茜草、竹茹、仙鹤草、当归、赤芍、菊花、莪术、卷柏、太子参、钩藤、山药、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、山大黄、大枣、菟丝子、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参。该中药组合物疗效良好,无毒副作用,可以作为鼻咽癌肿瘤放化疗的辅助治疗药物,鼻咽癌患者放化疗同步使用,对增强放化疗的疗效及减轻放疗后的放射性口腔黏膜反应和改善生存质量将大有裨益,同时也为恶性肿瘤的综合治疗展现了良好的前景。

1. 一种用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物,其特征在于:原料药由刺五加、党参、女贞子、射干、薏苡仁、石斛、黄连、鱼腥草、知母、茜草、竹茹、仙鹤草、当归、赤芍、菊花、莪术、卷柏、太子参、钩藤、山药、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、山大黄、大枣、菟丝子、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参构成;

各原料药的重量分别为刺五加55g~65g、党参70g~80g、女贞子45g~55g、射干30g~40g、薏苡仁25g~35g、石斛30g~40g、黄连55g~65g、鱼腥草25g~35g、知母30g~40g、茜草30g~40g、竹茹25g~35g、仙鹤草35g~45g、当归20g~30g、赤芍30g~40g、菊花35g~45g、莪术25g~35g、卷柏30g~40g、太子参35g~45g、钩藤30g~40g、山药20g~30g、山蜡梅25g~35g、木蓝25g~35g、牛尾草30g~40g、牛筋草25g~35g、白酒草30g~40g、元宝草15g~25g、山大黄20g~30g、大枣20g~30g、菟丝子30g~40g、猫爪草25g~35g、桔梗15g~25g、葛根20g~30g、柴胡20g~30g、玄参25g~35g和明党参30g~40g。

2. 如权利要求1所述的中药组合物,其特征在于:所述中药组合物中各组分的重量分别为刺五加60g~65g、党参75g~80g、女贞子50g~55g、射干35g~40g、薏苡仁30g~35g、石斛35g~40g、黄连60g~65g、鱼腥草30g~35g、知母35g~40g、茜草35g~40g、竹茹30g~35g、仙鹤草40g~45g、当归20g~25g、赤芍30g~35g、菊花35g~40g、莪术25g~30g、卷柏30g~35g、太子参35g~40g、钩藤30g~35g、山药20g~25g、山蜡梅25g~30g、木蓝25g~30g、牛尾草30g~35g、牛筋草25g~30g、白酒草30g~35g、元宝草15g~20g、山大黄20g~25g、大枣20g~25g、菟丝子30g~35g、猫爪草25g~30g、桔梗15g~20g、葛根20g~25g、柴胡20g~25g、玄参25g~30g和明党参30g~35g。

3. 如权利要求1或2所述的中药组合物,其特征在于:所述中药组合物中各组分的重量分别为刺五加60g、党参75g、女贞子50g、射干35g、薏苡仁30g、石斛35g、黄连60g、鱼腥草30g、知母35g、茜草35g、竹茹30g、仙鹤草40g、当归25g、赤芍35g、菊花40g、莪术30g、卷柏35g、太子参40g、钩藤35g、山药25g、山蜡梅30g、木蓝30g、牛尾草35g、牛筋草30g、白酒草35g、元宝草20g、山大黄25g、大枣25g、菟丝子35g、猫爪草30g、桔梗20g、葛根25g、柴胡25g、玄参30g和明党参35g。

4. 如权利要求1或2所述的中药组合物,其特征在于:所述中药组合物制备成胶囊剂和口服液。

5. 权利要求1或2所述用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物的制备方法,其特征在于:所述中药组合物的剂型为胶囊剂,制备方法具体为,

第一步,将射干、黄连、鱼腥草、知母、竹茹、仙鹤草、菊花、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参分别粉碎,按比例混合,获得混合物,加入相对于混合物质量7-9倍的水,浸泡3-5小时后蒸馏3-5小时,收集挥发油,药渣备用;

第二步,将余下组分分别粉碎,放入连续提取灌中,再加入第一步获得的药渣,加醇浓度为70%-80%的乙醇提取3-5小时,所加入的乙醇量为所述中药组合物各原料药质量之和的3-5倍,提取液滤过,滤液浓缩至65℃时相对密度为1.25~1.30的膏体,放冷;

第三步,取500g上述膏体,加入1kg-2kg的赋形剂淀粉混合成软材,过筛制粒并于55-65℃干燥,整粒后得到颗粒,再加入第一步获得的挥发油,装胶囊。

6. 权利要求1或2所述用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物的制备方法,其特征

在于:所述中药组合物的剂型为口服液,制备方法具体为,

第一步,将射干、黄连、鱼腥草、知母、竹茹、仙鹤草、菊花、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参分别粉碎,按比例混合,获得混合物,加入相对于混合物质量7-9倍的水,浸泡3-5小时后蒸馏3-5小时,收集挥发油,药渣备用;

第二步,将余下组分分别粉碎,放入连续提取灌中,再加入第一步获得的药渣,加水提取3-5小时,所加入的水量为所述中药组合物各原料药质量之和的6-8倍,提取液滤过,浓缩至60℃时相对密度1.10-1.12,静止24小时,取上清液回收乙醇并浓缩至20℃时相对密度1.04,静置48小时,取上清液滤过,滤液加入第一步制备的挥发油、吐温-80及适量矫味剂,调整体积至1000ml,滤过,分装,灭菌,即得所述口服液。

7.一种用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物胶囊剂,其特征在于:原料药由刺五加、党参、女贞子、射干、薏苡仁、石斛、黄连、鱼腥草、知母、茜草、竹茹、仙鹤草、当归、赤芍、菊花、莪术、卷柏、太子参、钩藤、山药、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、山大黄、大枣、菟丝子、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参构成;

各原料药的重量分别为刺五加55g~65g、党参70g~80g、女贞子45g~55g、射干30g~40g、薏苡仁25g~35g、石斛30g~40g、黄连55g~65g、鱼腥草25g~35g、知母30g~40g、茜草30g~40g、竹茹25g~35g、仙鹤草35g~45g、当归20g~30g、赤芍30g~40g、菊花35g~45g、莪术25g~35g、卷柏30g~40g、太子参35g~45g、钩藤30g~40g、山药20g~30g、山蜡梅25g~35g、木蓝25g~35g、牛尾草30g~40g、牛筋草25g~35g、白酒草30g~40g、元宝草15g~25g、山大黄20g~30g、大枣20g~30g、菟丝子30g~40g、猫爪草25g~35g、桔梗15g~25g、葛根20g~30g、柴胡20g~30g、玄参25g~35g和明党参30g~40g;

所述胶囊剂的制备方法具体为,

第一步,将射干、黄连、鱼腥草、知母、竹茹、仙鹤草、菊花、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参分别粉碎,按比例混合,获得混合物,加入相对于混合物质量7-9倍的水,浸泡3-5小时后蒸馏3-5小时,收集挥发油,药渣备用;

第二步,将余下组分分别粉碎,放入连续提取灌中,再加入第一步获得的药渣,加醇浓度为70%-80%的乙醇提取3-5小时,所加入的乙醇量为所述中药组合物各原料药质量之和的3-5倍,提取液滤过,滤液浓缩至65℃时相对密度为1.25~1.30的膏体,放冷;

第三步,取500g上述膏体,加入1kg-2kg的赋形剂淀粉混合成软材,过筛制粒并于55-65℃干燥,整粒后得到颗粒,再加入第一步获得的挥发油,装胶囊。

8.一种用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物口服液,其特征在于:原料药由刺五加、党参、女贞子、射干、薏苡仁、石斛、黄连、鱼腥草、知母、茜草、竹茹、仙鹤草、当归、赤芍、菊花、莪术、卷柏、太子参、钩藤、山药、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、山大黄、大枣、菟丝子、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参构成;

各原料药的重量分别为刺五加55g~65g、党参70g~80g、女贞子45g~55g、射干30g~40g、薏苡仁25g~35g、石斛30g~40g、黄连55g~65g、鱼腥草25g~35g、知母30g~40g、茜草30g~40g、竹茹25g~35g、仙鹤草35g~45g、当归20g~30g、赤芍30g~40g、菊花35g~45g、莪术25g~35g、卷柏30g~40g、太子参35g~45g、钩藤30g~40g、山药20g~30g、山蜡梅25g

~35g、木蓝25g~35g、牛尾草30g~40g、牛筋草25g~35g、白酒草30g~40g、元宝草15g~25g、山大黄20g~30g、大枣20g~30g、菟丝子30g~40g、猫爪草25g~35g、桔梗15g~25g、葛根20g~30g、柴胡20g~30g、玄参25g~35g和明党参30g~40g；

所述中药组合物口服液的制备方法具体为，

第一步，将射干、黄连、鱼腥草、知母、竹茹、仙鹤草、菊花、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参分别粉碎，按比例混合，获得混合物，加入相对于混合物质量7-9倍的水，浸泡3-5小时后蒸馏3-5小时，收集挥发油，药渣备用；

第二步，将余下组分分别粉碎，放入连续提取灌中，再加入第一步获得的药渣，加水提取3-5小时，所加入的水量为所述中药组合物各原料药质量之和的6-8倍，提取液滤过，浓缩至60℃时相对密度1.10-1.12，静止24小时，取上清液回收乙醇并浓缩至20℃时相对密度1.04，静置48小时，取上清液滤过，滤液加入第一步制备的挥发油、吐温-80及适量矫味剂，调整体积至1000ml，滤过，分装，灭菌，即得所述口服液。

用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及中医药技术领域,尤其涉及一种用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物。

背景技术

[0002] 鼻咽癌系我国南方及亚洲中国人种的高发头颈部肿瘤。病因与EB病毒感染、遗传及环境污染等因素有关,放射治疗是目前有效的首选治疗方法,单一放疗手段治疗中晚期鼻咽癌病例5~10年生存率仅有40%左右,而化学药物同步治疗III/IV期鼻咽癌已成为提高疗效的标准方法,目前多采用铂类为主药物联合治疗,放化疗联合治疗可提高生存率、减少局部复发及降低远处转移发生率。

[0003] 放化疗同步治疗尽管疗效确实,但相关化、放疗毒性增加也是肯定的,由于急性毒性反应增加其放疗非计划性中断治疗,常影响疗效,同时药物毒性相加作用也影响了患者生存质量,特别是目前采用精确放疗尽管可减少高危器官的损伤,但放疗黏膜损伤则因剂量关系增加,特别是加用化疗使III/IV期鼻咽癌放化同步治疗的可操作性受到影响。因此,如何改善副反应而提高方案的操作性,并使生存质量提高已成为鼻咽癌放化疗研究的重要方向。

[0004] 鼻咽癌放化疗的副反应不仅影响患者生活质量、治疗的连贯性,严重时甚至危及患者生命。目前中西医结合治疗肿瘤的观念已被普遍接受并取得了肯定的效果,在鼻咽癌放化疗过程配合中医药治疗能改善患者症状,减轻放、化疗副反应,提高患者生活质量,增强患者继续治疗的信心。

[0005] 鼻咽癌属于中医学“失荣”、“鼻疽”、“鼻渊”、“天疽”等范畴,放射线作为一种热性杀伤剂,损伤口腔、咽喉黏膜及唾液腺,相当于中医所谓热邪入侵,内外热毒,交困结合,化火灼津,首先出现津液耗伤的症状,随着放射量的增加,热毒瘀积,“热邪易致疮疡”,口腔黏膜局部或皮肤黏膜溃疡化脓,疼痛难忍,热邪日久损伤正气,从而造成人体气阴虚,局部津液不足,临床上常表现为口干、咽喉干燥疼痛、吞咽困难等一派阴虚内热之象。“邪之所凑,其气必虚”,故鼻咽癌患者放疗后的基本中医病机“阴虚为本,燥邪为标”,热毒痰瘀凝聚,正气受损,正虚邪实贯穿疾病之始终,病变可涉及肺、脾、胃三脏。

[0006] 中医学认为鼻咽癌多系痰、毒、热蕴结,放射治疗为峻烈攻邪之法,放疗后的副反应多属“热毒蕴结”范畴,临床多以滋阴清热为治疗大法。但有部分患者的舌并不红或红绛,而见苔薄腻,也会主诉口干,这是由于患者素体虚弱,久病伤及脾胃,运化无权,津液不能正常输布所造成的。因此治疗上不能一味以滋阴清热解毒为法,而应根据患者临床表现,辨证施治。脾为后天生化之源,故健脾益气、养胃生津同样占有重要地位。

[0007] 放射性口腔粘膜反应是鼻咽癌放疗中最常见的不良反应之一,其发生机制包括射线的直接作用、氧化应激、转录因子、促炎细胞因子、病原微生物等。促炎细胞因子IL-6引起内皮组织的早期损伤,当合并细菌定植,细菌产物可通过刺激巨噬细胞分泌更多促炎细胞因子,同时,IL-6能激活中性粒细胞,而且能延迟吞噬细胞对衰老的中性粒细胞的吞噬,从

而进一步放大了炎症反应。

[0008] 本发明以滋阴清热解毒、健脾益气养胃为治疗原则,提供一种用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物,其疗效良好,无毒副作用,可以作为鼻咽癌肿瘤放化疗的辅助治疗药物,鼻咽癌患者放化疗同步使用,对增强放化疗的疗效及减轻放疗后的放射性口腔粘膜反应和改善生存质量将大有裨益,同时也为恶性肿瘤的综合治疗展现了良好的前景。

发明内容

[0009] 本发明所要解决的技术问题是提供一种用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物,其疗效良好,无毒副作用,可以作为鼻咽癌肿瘤放化疗的辅助治疗药物,鼻咽癌患者放化疗同步使用,对增强放化疗的疗效及减轻放疗后的放射性口腔粘膜反应和改善生存质量将大有裨益,同时也为恶性肿瘤的综合治疗展现了良好的前景。

[0010] 为解决上述技术问题,本发明提供了一种用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物,其原料药包括刺五加、党参、女贞子、射干、薏苡仁、石斛、黄连、鱼腥草、知母、茜草、竹茹、仙鹤草、当归、赤芍、菊花、莪术、卷柏、太子参、钩藤、山药、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、山大黄、大枣、菟丝子、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参。

[0011] 其中,所述中药组合物中各原料药的重量分别为刺五加55g~65g、党参70g~80g、女贞子45g~55g、射干30g~40g、薏苡仁25g~35g、石斛30g~40g、黄连55g~65g、鱼腥草25g~35g、知母30g~40g、茜草30g~40g、竹茹25g~35g、仙鹤草35g~45g、当归20g~30g、赤芍30g~40g、菊花35g~45g、莪术25g~35g、卷柏30g~40g、太子参35g~45g、钩藤30g~40g、山药20g~30g、山蜡梅25g~35g、木蓝25g~35g、牛尾草30g~40g、牛筋草25g~35g、白酒草30g~40g、元宝草15g~25g、山大黄20g~30g、大枣20g~30g、菟丝子30g~40g、猫爪草25g~35g、桔梗15g~25g、葛根20g~30g、柴胡20g~30g、玄参25g~35g和明党参30g~40g。

[0012] 其中,所述中药组合物中各组分的重量分别为刺五加60g~65g、党参75g~80g、女贞子50g~55g、射干35g~40g、薏苡仁30g~35g、石斛35g~40g、黄连60g~65g、鱼腥草30g~35g、知母35g~40g、茜草35g~40g、竹茹30g~35g、仙鹤草40g~45g、当归20g~25g、赤芍30g~35g、菊花35g~40g、莪术25g~30g、卷柏30g~35g、太子参35g~40g、钩藤30g~35g、山药20g~25g、山蜡梅25g~30g、木蓝25g~30g、牛尾草30g~35g、牛筋草25g~30g、白酒草30g~35g、元宝草15g~20g、山大黄20g~25g、大枣20g~25g、菟丝子30g~35g、猫爪草25g~30g、桔梗15g~20g、葛根20g~25g、柴胡20g~25g、玄参25g~30g和明党参30g~35g。

[0013] 其中,所述中药组合物中各组分的重量分别为刺五加60g、党参75g、女贞子50g、射干35g、薏苡仁30g、石斛35g、黄连60g、鱼腥草30g、知母35g、茜草35g、竹茹30g、仙鹤草40g、当归25g、赤芍35g、菊花40g、莪术30g、卷柏35g、太子参40g、钩藤35g、山药25g、山蜡梅30g、木蓝30g、牛尾草35g、牛筋草30g、白酒草35g、元宝草20g、山大黄25g、大枣25g、菟丝子35g、猫爪草30g、桔梗20g、葛根25g、柴胡25g、玄参30g和明党参35g。

[0014] 其中,所述中药组合物可以制备成胶囊剂和口服液。

[0015] 本发明还提供了上述用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物胶囊剂的制备方法,具体为:

[0016] 第一步,将射干、黄连、鱼腥草、知母、竹茹、仙鹤草、菊花、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参分别粉碎,按比例混合,获得

混合物,加入相对于混合物质量7-9倍的水,浸泡3-5小时后蒸馏3-5小时,收集挥发油,药渣备用;

[0017] 第二步,将余下组分分别粉碎,放入连续提取灌中,再加入第一步获得的药渣,加醇浓度为70%-80%的乙醇提取3-5小时,所加入的乙醇量为所述中药组合物各原料药质量之和的3-5倍,提取液滤过,滤液浓缩至相对密度为1.25~1.30(65℃)的膏体,放冷;

[0018] 第三步,取500g上述膏体,加入1kg-2kg的赋形剂淀粉混合成软材,过筛制粒并于55-65℃干燥,整粒后得到颗粒,再加入第一步获得的挥发油,装胶囊。

[0019] 本发明还提供了上述用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物口服液的制备方法,具体为:

[0020] 第一步,将射干、黄连、鱼腥草、知母、竹茹、仙鹤草、菊花、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参分别粉碎,按比例混合,获得混合物,加入相对于混合物质量7-9倍的水,浸泡3-5小时后蒸馏3-5小时,收集挥发油,药渣备用;

[0021] 第二步,将余下组分分别粉碎,放入连续提取灌中,再加入第一步获得的药渣,加水提取3-5小时,所加入的水量为所述中药组合物各原料药质量之和的6-8倍,提取液滤过,浓缩至相对密度1.10-1.12(60℃),静置24小时,取上清液回收乙醇并浓缩至相对密度1.04(20℃),静置48小时,取上清液滤过,滤液加入第一步制备的挥发油、吐温-80及适量矫味剂,调整体积至1000ml,滤过,分装,灭菌,即得所述口服液。

[0022] 本发明还提供了一种用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物胶囊剂,其原料药包括刺五加、党参、女贞子、射干、薏苡仁、石斛、黄连、鱼腥草、知母、茜草、竹茹、仙鹤草、当归、赤芍、菊花、莪术、卷柏、太子参、钩藤、山药、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、山大黄、犬枣、菟丝子、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参;

[0023] 所述胶囊剂的制备方法具体为,

[0024] 第一步,将射干、黄连、鱼腥草、知母、竹茹、仙鹤草、菊花、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参分别粉碎,按比例混合,获得混合物,加入相对于混合物质量7-9倍的水,浸泡3-5小时后蒸馏3-5小时,收集挥发油,药渣备用;

[0025] 第二步,将余下组分分别粉碎,放入连续提取灌中,再加入第一步获得的药渣,加醇浓度为70%-80%的乙醇提取3-5小时,所加入的乙醇量为所述中药组合物各原料药质量之和的3-5倍,提取液滤过,滤液浓缩至相对密度为1.25~1.30(65℃)的膏体,放冷;

[0026] 第三步,取500g上述膏体,加入1kg-2kg的赋形剂淀粉混合成软材,过筛制粒并于55-65℃干燥,整粒后得到颗粒,再加入第一步获得的挥发油,装胶囊。

[0027] 本发明还提供了一种用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物口服液,其原料药包括刺五加、党参、女贞子、射干、薏苡仁、石斛、黄连、鱼腥草、知母、茜草、竹茹、仙鹤草、当归、赤芍、菊花、莪术、卷柏、太子参、钩藤、山药、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、山大黄、大枣、菟丝子、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参;

[0028] 所述中药组合物口服液的制备方法具体为,

[0029] 第一步,将射干、黄连、鱼腥草、知母、竹茹、仙鹤草、菊花、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参分别粉碎,按比例混合,获得

混合物,加入相对于混合物质量7-9倍的水,浸泡3-5小时后蒸馏3-5小时,收集挥发油,药渣备用;

[0030] 第二步,将余下组分分别粉碎,放入连续提取灌中,再加入第一步获得的药渣,加水提取3-5小时,所加入的水量为所述中药组合物各原料药质量之和的6-8倍,提取液滤过,浓缩至相对密度1.10-1.12(60℃),静止24小时,取上清液回收乙醇并浓缩至相对密度1.04(20℃),静置48小时,取上清液滤过,滤液加入第一步制备的挥发油、吐温-80及适量矫味剂,调整体积至1000ml,滤过,分装,灭菌,即得所述口服液。

[0031] 本发明的有益效果:

[0032] 本发明提供的中药组合物疗效良好,无毒副作用,可以作为鼻咽癌肿瘤放化疗的辅助治疗药物,鼻咽癌患者放化疗同步使用,对增强放化疗的疗效及减轻放疗后的放射性口腔粘膜反应和改善生存质量将大有裨益,同时也为恶性肿瘤的综合治疗展现了良好的前景。

具体实施方式

[0033] 本发明提供了一种用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物,其原料药包括刺五加、党参、女贞子、射干、薏苡仁、石斛、黄连、鱼腥草、知母、茜草、竹茹、仙鹤草、当归、赤芍、菊花、莪术、卷柏、太子参、钩藤、山药、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、山大黄、大枣、菟丝子、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参。

[0034] 进一步,所述中药组合物仅由上述原料药构成。

[0035] 所述中药组合物中各原料药的重量分别为刺五加55g~65g、党参70g~80g、女贞子45g~55g、射干30g~40g、薏苡仁25g~35g、石斛30g~40g、黄连55g~65g、鱼腥草25g~35g、知母30g~40g、茜草30g~40g、竹茹25g~35g、仙鹤草35g~45g、当归20g~30g、赤芍30g~40g、菊花35g~45g、莪术25g~35g、卷柏30g~40g、太子参35g~45g、钩藤30g~40g、山药20g~30g、山蜡梅25g~35g、木蓝25g~35g、牛尾草30g~40g、牛筋草25g~35g、白酒草30g~40g、元宝草15g~25g、山大黄20g~30g、大枣20g~30g、菟丝子30g~40g、猫爪草25g~35g、桔梗15g~25g、葛根20g~30g、柴胡20g~30g、玄参25g~35g和明党参30g~40g。

[0036] 进一步优选,所述中药组合物中各组分的重量分别为刺五加60g~65g、党参75g~80g、女贞子50g~55g、射干35g~40g、薏苡仁30g~35g、石斛35g~40g、黄连60g~65g、鱼腥草30g~35g、知母35g~40g、茜草35g~40g、竹茹30g~35g、仙鹤草40g~45g、当归20g~25g、赤芍30g~35g、菊花35g~40g、莪术25g~30g、卷柏30g~35g、太子参35g~40g、钩藤30g~35g、山药20g~25g、山蜡梅25g~30g、木蓝25g~30g、牛尾草30g~35g、牛筋草25g~30g、白酒草30g~35g、元宝草15g~20g、山大黄20g~25g、大枣20g~25g、菟丝子30g~35g、猫爪草25g~30g、桔梗15g~20g、葛根20g~25g、柴胡20g~25g、玄参25g~30g和明党参30g~35g。

[0037] 最优选,所述中药组合物中各组分的重量分别为刺五加60g、党参75g、女贞子50g、射干35g、薏苡仁30g、石斛35g、黄连60g、鱼腥草30g、知母35g、茜草35g、竹茹30g、仙鹤草40g、当归25g、赤芍35g、菊花40g、莪术30g、卷柏35g、太子参40g、钩藤35g、山药25g、山蜡梅30g、木蓝30g、牛尾草35g、牛筋草30g、白酒草35g、元宝草20g、山大黄25g、大枣25g、菟丝子35g、猫爪草30g、桔梗20g、葛根25g、柴胡25g、玄参30g和明党参35g。

[0038] 各原料药的药理如下:

[0039] 刺五加:为五加科五加属植物刺五加的根、根茎或茎叶,拉丁名Acanthopanax Senticosi Radix et Rhizoma seu Caulis,味辛、苦、微甘,性温,入脾、肾、心经,具有益气健脾,补肾安神,祛风除湿的功效,用于风寒湿痹、腰膝疼痛、筋骨痿软、行动迟缓、体虚羸弱、跌打损伤、骨折、水肿、脚气、阴下湿痒等证。

[0040] 党参:味甘,性平,归肺、脾经,具有补气益脾,养血生津的功效,主治脾肺气虚或气血两虚之倦怠乏力、气短,咳嗽自汗等症状,党参长于补脾养胃,调理中焦,兼有养血的作用,其性平,健脾运而不燥;滋味阴而不湿,能够改善机体的免疫状态,提高抗病能力,促进消化吸收,提高新陈代谢,促进肠道对营养物质的吸收。

[0041] 女贞子:味甘、苦,微寒,入肝、肾经,有强肝益肾,清热明目的作用,主要用于治疗肝肾阴亏,头目失养之头昏耳鸣,阴虚内热等症状。女贞子能提升白细胞,增强免疫功能的功效,对金黄色葡萄球菌、痢疾杆菌有较强的抑制作用。现代医学研究证明,女贞子内含熊果酸、甘露醇、葡萄糖、脂肪油等,有强心、利尿和保肝作用,能使因化疗引起的白细胞下降数量升高,并对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌有抑制作用。

[0042] 射干:味苦,性寒,归肺、肝经,具有清热解毒,清痰利咽的作用,用于热毒痰火郁结,咽喉肿痛,痰涎壅盛,咳嗽气喘等证。

[0043] 薏苡仁:味甘、性淡,归脾、胃、肺经,具有健脾渗湿、清热排脓、除痹、利水的功效,主治小便不利,水肿,脚气,肺痈,肠痈,风湿痹痛,筋脉挛急及湿温病等证。

[0044] 石斛:性微寒,味甘,入胃、肾经,具有益胃生津,滋阴清热的作用,用于热伤津液,低热烦渴,舌红少苔,胃阴不足,口渴咽干,呕逆少食,胃脘隐痛,舌光少苔,肾阴不足,视物昏花等证。

[0045] 黄连:味苦、性寒,归心、肺、胆、胃、大肠经,具有清热燥湿、泻火解毒、凉血明目的功效,长于泻心经之火,主治心火旺所致之心烦不眠,及温热病之壮热神昏、心烦、口渴;还可用于湿热所致之痢疾、里急后重;热毒疮痍、湿疹、口舌生疮、暴发火眼等证。

[0046] 鱼腥草:拉丁名houttuyniae herba,味辛,性微寒,入肺、膀胱经,具有清热解毒,排脓消痈,利尿通淋的功效,用于肺病吐脓,痰热咳嗽,热毒血痢,湿热淋证,热毒疮痍,蛇虫咬伤等证。

[0047] 知母:味苦、甘,性寒,入肺、胃、肾经,有泻热除烦,滋阴润燥、清肺止咳的作用,主治外感热病,高热烦躁,肺热燥咳,内热消渴等症状;其苦寒质润,性沉降,既能清热,又能生津,善治温热病邪入气分,热盛伤津;也用于治疗消渴症;痰热壅肺而喘,肺燥咳嗽,痰少不利;阴虚火旺,虚火上炎等症状。

[0048] 茜草:性寒,味苦,具有凉血止血、祛瘀通经的作用,用于血热妄行之出血症、兼瘀血者尤宜,用于瘀滞闭经,产后瘀阻腹痛、跌打肿痛、风湿痹痛等证。

[0049] 竹茹:性微寒,味甘,归肺、胃经,具有清热化痰,除烦止呕的功效,用于痰热咳嗽、胆火挟痰、烦热呕吐、惊悸失眠、中风痰迷、舌强不语、胃热呕吐、妊娠恶阻、胎动不安等证。

[0050] 仙鹤草:拉丁名Agrimoniae Herba,味苦、涩,性平,归心、肝经,具有收敛止血,止痢杀虫的功效,主治各种出血之证,例如:吐血、尿血、便血、崩漏、咯血、衄血,赤白痢疾,劳伤脱力,痲肿,跌打,创伤出血等证。

[0051] 当归:拉丁名angelicae sinensis radix,味甘、辛、苦,性温,归肝、心、脾经,具有

补血活血,调经止疼,润肠通便的功效,主治心血不足之头目昏眩,倦怠乏力,心悸气短,及其他血虚证。血海空虚,冲任虚寒或淤血阻滞之月经不调,量少衍期等证。

[0052] 赤芍:味苦、微苦,归肝经,具有泻肝火,清热凉血,祛瘀止痛的功效,主治肝火旺盛之目赤肿痛,头晕目眩,胸胁疼痛,温热病热入血分之身热舌绛,斑疹出血,以及血瘀经闭;火热炽盛迫血妄行之吐血尿血;妇女血热之行经过多;血行阻滞所引起的各种疼痛;血热毒盛之疮疖痈肿等证。

[0053] 菊花:拉丁名Chrysanthemi Flos,味辛、甘、苦,性微寒,归肺、肝经,具有疏风清肝、平肝明目、解毒消肿的功效,主治外感风热及温病初起,头晕目眩,视物昏花,目赤肿痛,热毒痈肿等证。

[0054] 莪术:味辛、苦,性温,入肝、脾经,具有破血行气,消积止痛的功效,用于气滞血瘀所致的症瘕痞块,胸腹瘀痛,闭经,痛经,脘腹胀痛,跌打损伤,血瘀肿痛等证。

[0055] 卷柏:拉丁名Selaginellae Herba,为卷柏科植物卷柏或垫状卷柏的干燥全草,味辛,性平,归肝、心经,具有活血通经的功效。用于经闭痛经。癥瘕痞块,跌扑损伤,吐血,崩漏,便血,脱肛等证。

[0056] 太子参:味甘、微苦,性平,归脾、肺经,具有补气健脾、润肺生津的功效,主治脾气虚弱所致的食欲不振,倦怠乏力,肺虚燥咳,喘促气短,温病后期,气津两伤,内热口渴等证。

[0057] 钩藤:味甘,性微温,入肝经,有清热、平肝潜阳、熄风止痉的作用,主要用于热急生风或肝风内动所致之痉挛,抽搐,躁动不安,肝阳上亢或肝经有热之头痛眩晕,目赤肿痛等症。

[0058] 山药:拉丁名dioscoreae rhizoma,味甘,性平,入肺、脾、肾经,具有健脾补肺、益胃补肾、固肾益精、聪耳明目、助五脏、强筋骨、长志安神、延年益寿的功效,主治脾胃虚弱、倦怠无力、食欲不振、久泄久痢、肺气虚燥、痰喘咳嗽、肾气亏耗、腰膝酸软、下肢痿弱、消渴尿频、遗精早泄、带下白浊、皮肤赤肿、肥胖等证。

[0059] 山蜡梅:为蜡梅科蜡梅属植物山蜡梅的叶,味辛、微苦,性温,具有祛风解表,芳香化湿,主治流感,中暑,慢性支气管炎,湿困胸闷,蚊虫叮咬等证。

[0060] 木蓝:为豆科木蓝属植物木蓝的茎叶,味微苦,性寒,具有清热解毒,凉血止血的功效,主治乙型脑炎,腮腺炎,急性咽喉炎,淋巴结炎,目赤,口疮,丹毒,虫蛇咬伤,吐血等证。

[0061] 牛尾参:味辛,性温,具有健脾益气,补肺益肾的功效,主治脾虚食少,泄泻,肾虚遗精,消渴,肺劳咳嗽,跌打损伤等证。

[0062] 牛筋草:味甘、淡,性凉,具有清热解毒,利湿,凉血散瘀的功效,主治伤暑发热,小儿惊风,乙脑,流脑,黄疸,淋证,小便不利,痢疾,便血,跌打损伤等证。

[0063] 白酒草:味苦,辛,性寒,具有清热止痛,祛风化痰的功效,主治喉炎,肺炎,咽喉肿痛,扁桃体炎等证。

[0064] 山大黄:拉丁名Radix et RhizomeRhei Franzenbachii,为蓼科植物波叶大黄的根及根茎,味苦;性寒,归胃;大肠经,具有泻热解毒;凉血行瘀的功效,主治湿热黄疸;痢疾;经闭腹痛;吐血衄血;跌打瘀痛;痈肿疔毒;口舌糜烂;烧烫伤等证。

[0065] 元宝草:为藤黄科金丝桃属植物元宝草的全草,味苦,辛,性寒,归肝、脾经,具有凉血解毒,活血调经,祛风通络的功效,主治各种出血,肠炎痢疾,乳痈,痈肿疔毒,烫伤,蛇咬伤,月经不调,痛经,白带,跌打损伤,风湿痹痛,口疮等证。

[0066] 大枣:拉丁名jujubae fructus,味甘,性温,归脾、胃经,具有补脾和胃,益气生津,调营卫,解药毒的功效,主治胃虚食少,脾弱便溏,气血津液不足,营卫不和,心悸怔忡,妇人脏躁等证。

[0067] 菟丝子:味甘、辛,性平,入肝、肾、脾经,有补肾益精,养肝明目的作用,主要用于肾阳不足之阳痿,遗精早泄,小便频数,头晕耳鸣;肾虚腰疼,妇人带下,胎气不固;肝肾两亏、肝血不足之双目昏花、视物不清;脾肾两虚之便溏腹痛,完谷不化等证。

[0068] 猫爪草:拉丁名Ranunculi Ternati Radix,味甘、辛,性温,归肝、肺经,具有化痰散结、解毒消肿的功效,主治瘰疬痰核,疔疮,虫蛇咬伤,偏头痛,疟疾,牙痛,肺结核,淋巴结核,淋巴结炎,咽喉炎等证。

[0069] 桔梗:味苦、辛,性微温,入肺经,具有祛痰止咳、宣肺排脓的功效,

[0070] 主治咳嗽痰多、咽喉肿痛、肺痛吐脓、胸满胁痛、痢疾腹痛、口舌生疮、目赤肿痛、小便癃闭等证。

[0071] 葛根:味甘、辛,性凉,入脾、胃经,有鼓舞胃气,清热生津,解肌发表,生阳,渗疹的作用,主要用于外感发热,头痛,项背强痛,热病口渴,消渴;脾虚泄泻,清阳不升等证。

[0072] 柴胡:拉丁名bupleuri radix,为伞形科植物柴胡,味苦,性微寒,归肝经、胆经,具有疏散退热、升阳舒肝的功效,用于感冒发热、寒热往来、疟疾,肝郁气滞,胸肋胀痛,脱肛,子宫脱落,月经不调等证。

[0073] 玄参:味甘、苦、咸,性微寒,归肺、胃、肾经,具有清热凉血,泻火解毒,滋阴养肾的功效,主治温邪入营,内陷心包,温毒发斑,热病伤阴、舌绛烦渴、津伤便秘、骨蒸劳嗽、目赤、咽痛、瘰疬、白喉、痈肿疮毒等证。

[0074] 明党参:味甘、微苦,性微寒,归肺、脾、肝经,具有润肺化痰,养阴和胃,平肝解毒的功效,用于肺热咳嗽,呕吐反胃,食少口干,目赤眩晕,疔毒疮疡等证。

[0075] 诸药配伍,攻补兼施,与放化疗同步,温服频服,避免了胃肠道反应;缓缓下咽,使药汁得以充分浸润口咽受损黏膜,促进其愈合。结果发现:(1)放化疗中口咽黏膜和胃肠系统的急性放射反应明显减轻,以减少患者痛苦,保证放疗按计划足量顺利完成;(2)放化疗所引起的血液系统副反应显著减轻;(3)对肝肾功能有一定保护作用;(4)放疗过程中因副反应中断天数明显减少。

[0076] 本发明提供的中药组合物可以制备成胶囊剂和口服液。

[0077] 本发明还提供了上述用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物胶囊剂的制备方法,具体为:

[0078] 第一步,将射干、黄连、鱼腥草、知母、竹茹、仙鹤草、菊花、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参分别粉碎,按比例混合,获得混合物,加入相对于混合物质量7-9倍的水,浸泡3-5小时后蒸馏3-5小时,收集挥发油,药渣备用;

[0079] 第二步,将余下组分分别粉碎,放入连续提取灌中,再加入第一步获得的药渣,加醇浓度为70%-80%的乙醇提取3-5小时,所加入的乙醇量为所述中药组合物各原料药质量之和的3-5倍,提取液滤过,滤液浓缩至相对密度为1.25~1.30(65℃)的膏体,放冷;

[0080] 第三步,取500g上述膏体,加入1kg-2kg的赋形剂淀粉混合成软材,过筛制粒并于55-65℃干燥,整粒后得到颗粒,再加入第一步获得的挥发油,装胶囊。

[0081] 本发明还提供了上述用于预防放射性口腔粘膜反应的中药组合物口服液的制备方法,具体为:

[0082] 第一步,将射干、黄连、鱼腥草、知母、竹茹、仙鹤草、菊花、山蜡梅、木蓝、牛尾草、牛筋草、白酒草、元宝草、猫爪草、桔梗、葛根、柴胡、玄参和明党参分别粉碎,按比例混合,获得混合物,加入相对于混合物质量7-9倍的水,浸泡3-5小时后蒸馏3-5小时,收集挥发油,药渣备用;

[0083] 第二步,将余下组分分别粉碎,放入连续提取灌中,再加入第一步获得的药渣,加水提取3-5小时,所加入的水量为所述中药组合物各原料药质量之和的6-8倍,提取液滤过,浓缩至相对密度1.10-1.12(60℃),静置24小时,取上清液回收乙醇并浓缩至相对密度1.04(20℃),静置48小时,取上清液滤过,滤液加入第一步制备的挥发油、吐温-80及适量矫味剂,调整体积至1000ml,滤过,分装,灭菌,即得所述口服液。

[0084] 以下采用实施例来详细说明本发明的实施方式,借此对本发明如何应用技术手段来解决技术问题,并达成技术效果的实现过程能充分理解并据以实施。

[0085] 实施例1口服液1

[0086] 将射干35g、黄连60g、鱼腥草30g、知母35g、竹茹30g、仙鹤草40g、菊花40g、山蜡梅30g、木蓝30g、牛尾草35g、牛筋草30g、白酒草35g、元宝草20g、猫爪草30g、桔梗20g、葛根25g、柴胡25g、玄参30g和明党参35g分别粉碎,混合,获得混合物,加入4kg的水,浸泡5小时后蒸馏5小时,收集挥发油,药渣备用,将刺五加60g、党参75g、女贞子50g、薏苡仁30g、石斛35g、茜草35g、当归25g、赤芍35g、莪术30g、卷柏35g、太子参40g、钩藤35g、山药25g、山大黄25g、大枣25g和菟丝子35g分别粉碎,放入连续提取灌中,再加入前面获得的药渣,加4kg水提取5小时,提取液滤过,浓缩至相对密度1.10(60℃),静置24小时,取上清液回收乙醇并浓缩至相对密度1.04(20℃),静置48小时,取上清液滤过,滤液加入前面获得的挥发油、吐温-80及适量矫味剂,调整体积至1000ml,滤过,分装,灭菌,即得所述口服液1。

[0087] 实施例2口服液2

[0088] 将射干40g、黄连65g、鱼腥草35g、知母40g、竹茹35g、仙鹤草45g、菊花40g、山蜡梅30g、木蓝30g、牛尾草35g、牛筋草30g、白酒草35g、元宝草20g、猫爪草25g、桔梗15g、葛根20g、柴胡20g、玄参25g和明党参30g分别粉碎,混合,获得混合物,加入4.2kg的水,浸泡5小时后蒸馏5小时,收集挥发油,药渣备用,将刺五加65g、党参80g、女贞子55g、薏苡仁35g、石斛40g、茜草40g、当归25g、赤芍35g、莪术30g、卷柏35g、太子参40g、钩藤35g、山药25g、山大黄25g、大枣25g和菟丝子35g分别粉碎,放入连续提取灌中,再加入前面获得的药渣,加4kg水提取5小时,提取液滤过,浓缩至相对密度1.10(60℃),静置24小时,取上清液回收乙醇并浓缩至相对密度1.04(20℃),静置48小时,取上清液滤过,滤液加入前面获得的挥发油、吐温-80及适量矫味剂,调整体积至1000ml,滤过,分装,灭菌,即得所述口服液2。

[0089] 实施例3口服液3

[0090] 将射干35g、黄连60g、鱼腥草30g、知母35g、竹茹30g、仙鹤草40g、菊花35g、山蜡梅25g、木蓝25g、牛尾草30g、牛筋草25g、白酒草30g、元宝草15g、猫爪草30g、桔梗20g、葛根25g、柴胡25g、玄参30g和明党参35g分别粉碎,混合,获得混合物,加入4kg的水,浸泡5小时后蒸馏5小时,收集挥发油,药渣备用,将刺五加60g、党参75g、女贞子50g、薏苡仁30g、石斛35g、茜草35g、当归20g、赤芍30g、莪术25g、卷柏30g、太子参35g、钩藤30g、山药20g、山大黄

20g、大枣20g和菟丝子30g分别粉碎,放入连续提取灌中,再加入前面获得的药渣,加4kg水提取5小时,提取液滤过,浓缩至相对密度1.10(60℃),静止24小时,取上清液回收乙醇并浓缩至相对密度1.04(20℃),静置48小时,取上清液滤过,滤液加入前面获得的挥发油、吐温-80及适量矫味剂,调整体积至1000ml,滤过,分装,灭菌,即得所述口服液3。

[0091] 实施例4胶囊剂

[0092] 将射干35g、黄连60g、鱼腥草30g、知母35g、竹茹30g、仙鹤草40g、菊花40g、山蜡梅30g、木蓝30g、牛尾草35g、牛筋草30g、白酒草35g、元宝草20g、猫爪草30g、桔梗20g、葛根25g、柴胡25g、玄参30g和明党参35g分别粉碎,混合,获得混合物,加入3.6kg的水,浸泡5小时后蒸馏5小时,收集挥发油,药渣备用,将刺五加60g、党参75g、女贞子50g、薏苡仁30g、石斛35g、茜草35g、当归25g、赤芍35g、莪术30g、卷柏35g、太子参40g、钩藤35g、山药25g、山大黄25g、大枣25g和菟丝子35g分别粉碎,放入连续提取灌中,再加入前面获得的药渣,加2.5kg醇浓度为80%的乙醇提取5小时,提取液滤过,滤液浓缩至相对密度为1.30(65℃)的膏体,放冷,取500g上述膏体,加入1kg的赋形剂淀粉混合成软材,过筛制粒并于55℃干燥,整粒后得到颗粒,再加入前面获得的挥发油,装胶囊。

[0093] 毒理学实验

[0094] 急性毒性试验:

[0095] 选取NIH种小鼠20只,雌雄各半,体重为 $20.05 \pm 1.23g(\bar{X} \pm S)$,按40ml/kg的剂量灌胃给药,一日两次,观察七日,无异常现象,无死亡,体重增至 $26.39 \pm 1.61g(\bar{X} \pm S)$,较给药前增重31.62%。

[0096] 本发明中药组合物的口服液临床用药剂量为每日 $10ml \times 2 = 20ml$,成人体重按60kg计,则成人的口服量为 $20ml/60kg = 0.334ml/kg$,小鼠每日给药量为 $40 \times 2 = 80ml/kg$,相当人用量的 $80/0.334 = 240$ 倍。

[0097] 本发明中药组合物的口服液制剂为口服安瓶,选NIH种小鼠10只,以0.5mL每只的剂量尾静脉注射,8-10秒匀速注射,观察72小时,无异常现象,无死亡。

[0098] 试验结果表明:本发明中药组合物的口服液毒性较小。

[0099] 长期毒性试验:

[0100] 试验动物:7-8周龄健康的Wistar大鼠60只,雌雄各半。试验前观察一周,采用随机分组法将大鼠分为三组,每组20只,雌雄各半,分笼饲养。定期记录大鼠进食量,自由饮水。每周称一次体重。

[0101] 受试物及剂量:实施例1制备的口服液1

[0102] 剂量组是按急性毒性实验结果和中药新药毒理学研究指南的要求,设高低两个剂量组和一个对照组。高剂量为1200g/kg,相当于临床用药量的70倍,低剂量组为500g/kg,相当于临床用药量的30倍。给药途径及方法:采用灌胃法。每天1次,每周6天,共计8周。给药期间按每周体重变化调整给药量。

[0103] 观察指标:

[0104] 一般情况:每日观察外观体征,行为活动,尿粪情况,进食量。每周称体重观察变化。

[0105] 血液学检查:每组随机取10只大鼠(雌雄各半),于给药前,给药后第4周和第8周,

在尾静脉取血,对红细胞、白细胞用分类、血小板、网织红细胞及血红蛋白含量等指标按“全国临床检验操作规程”要求进行检验。

[0106] 大鼠解剖和病理组织学检查:实验结束,每组各取10只大鼠(雌雄各半),股部血管放血处死,常规解剖,观察各脏器的外观形态,颜色等,并对心、肝、脾、肺、肾、脑等脏器称重,计算其与体重的百分比,即脏器系数。然后按常规病理学方法处理,做心、肝、脾、肺、肾、脑及股骨的病理组织学检查。

[0107] 结果:

[0108] 一般状态及体重变化:给药期间,各组动物一般状态,活动正常,未见异常反应。给药组与对照组进食量基本相近。给药组与对照组体重增长趋势基本一致,说明长期给药对动物生长无明显影响。雄鼠或雌鼠各给药组体重增长值与对照组相比,无明显差异($P > 0.05$)。

[0109] 血液学指标:高、底剂量组红细胞、白细胞及分类、血小板和血红蛋白含量在给药前、给药后4周和8周,与对照组相比, $P > 0.05$,说明药物对上述各指标无明显影响。

[0110] 病理组织学检查:试验结束,大鼠解剖,未发现心、肝、脾、肺、肾、脑等器官的明显改变。病理组织学检查也没有发现有病理变化,表明长期给药对各脏器组织无明显损伤。

[0111] 小结:

[0112] 连续8周给大鼠经口灌入实施例1制备的口服液1,剂量为临床用量的70倍和30倍,大鼠一般状态良好,无异常表现,各组体重差别无显著性,对大鼠正常生长无明显影响。

[0113] 连续8周给药,血液指标变化不显著,说明实施例1制备的口服液1长期毒性试验结果表明,未发现有病理改变。

[0114] 以上试验结果表明,本发明提供的口服液1长期使用,无明显毒性,是较安全的中药制剂。

[0115] 临床资料

[0116] 一般资料

[0117] 60例患者均经病理学确诊为鼻咽癌,其中低分化鳞癌为56例,未分化癌为4例,在我院首次接受根治量放射治疗。根据随机、对照及均衡原则,将患者分为治疗组及对照组。治疗组30例,男22例,女8例,年龄22~65岁,平均年龄41.0岁。对照组30例,男23例,女7例,年龄20~66岁,平均年龄42~岁。两组间性别、年龄、病理类型、临床分期等一般资料经统计学处理,差异无显著性意义($p > 0.05$),具有可比性。

[0118] 诊断标准

[0119] 根据谷铎之主编《肿瘤放射治疗学》,放射性口腔粘膜反应标准拟定如下:①有接受放射治疗病史;②放疗中出现放射性口腔粘膜反应,症状为:口干、咽部不适或咽痛、进食困难;体征:口腔唾液减少、粘膜干燥、充血、白膜形成,严重时溃疡;③排除其他原因引起的口腔炎症和溃疡。

[0120] 方法

[0121] 全部患者均接受放射治疗,放射源为直线加速器6~8MV光子线和8~12Mev电子射线,采用常规分割照射的方法,每次2Gy,每天1次,每周5次,鼻咽靶区中心剂量68~72Gy;颈部根治剂量60~66Gy,预防剂量50~52Gy。

[0122] 化疗方法

[0123] 全部患者均采用顺铂(DDP)进行同期化疗。DDP剂量及用法:30mg/m²,加入3%氯化钠溶液500ml静脉滴注,从放疗第1周开始,每周1次,共6次。

[0124] 治疗组服用本发明实施例1制备的口服液1,每日20ml,分两次服用,从放疗开始至放疗结束,对照组放疗开始即予鼻咽清毒颗粒口服,规格为10克/袋。20克/次,口服,每天2次,从放疗开始至放疗结束。

[0125] 疗效评定

[0126] 急性放射性口腔粘膜反应按RTOG分级标准0级:无变化;I级:充血,可有轻度疼痛,无需止痛药;II级:片状粘膜炎,或有炎性血清血液分泌物,或有中度疼痛,需止痛药;III级:融合的纤维性粘膜炎,可伴有中度疼痛,需麻醉药;IV级:溃疡、出血、坏死。

[0127] 检测方法

[0128] 所有对象均清晨空腹抽静脉血2ml,ED-TA抗凝。白细胞介素-6(IL-6)检测采用双抗体夹心ELISA法。在492nm处测定吸光度(A值),绘出标准曲线,根据样品A值求出标本中各因子浓度。

[0129] 统计学方法

[0130] 采用SPSS10.0统计软件,计数资料率的比较用 χ^2 检验,等级资料用非参数检验秩和检验。

[0131] 结果

[0132] 放射性口腔粘膜反应发生率比较,结果见表1。

[0133] 表1放射性口腔粘膜反应发生率比较n(%)

[0134]

组别	n	0级	I级	II级	III级	IV级
治疗组	30	0	16(53.33)	10(33.33)	4(13.33)	0(0)
对照组	30	0	6(20.00)	10(33.33)	12(40.67)	2(6.67)

[0135] 从表1可以看出,治疗组减轻放射性口腔粘膜反应优于对照组。

[0136] 总放疗时间比较

[0137] 在放疗期间,治疗组3~4级口腔粘膜反应患者中,3例需暂停放疗3~6天,其余均按计划完成放疗;对照组3~4级口腔反应患者中,8例均需暂停放疗4~7天,经对症处理后继续放疗,其余均按计划完成放疗。治疗组平均放疗时间为49.23天,对照组平均放疗时间为56.25天。差异有显著性, $P < 0.01$ 。

[0138] 外周血IL-6水平比较,结果见表2。

[0139] 表2观察组与对照组外周血IL-6水平比较(n)

[0140]

组别	例数	外周血 IL - 6(pg/ml) 水平区间例数		
		25 ~ 34	35 ~ 44	45 ~ 54
治疗组	30	14	13	3
对照组	30	5	14	11

[0141] 表2可以看出,IL-6水平较高区间(45~55pg/ml)对照组例数明显多于治疗组,同时,治疗组患者IL-6水平明显低于对照组。 $p < 0.05$,差异有统计学意义。

[0142] 所有上述的首要实施这一知识产权,并没有设定限制其他形式的实施这种新产品和/或新方法。本领域技术人员将利用这一重要信息,上述内容修改,以实现类似的执行情况。但是,所有修改或改造基于本发明新产品属于保留的权利。

[0143] 以上所述,仅是本发明的较佳实施例而已,并非是对本发明作其它形式的限制,任何熟悉本专业的技术人员可能利用上述揭示的技术内容加以变更或改型为等同变化的等效实施例。但是凡是未脱离本发明技术方案内容,依据本发明的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与改型,仍属于本发明技术方案的保护范围。