



(21) 申请号 202211109828.1

(22) 申请日 2022.09.13

(71) 申请人 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)

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. 根据权利要求1所述的中药组合物,其特征在于,所述的中药组合物的剂型为颗粒。

5. 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-1β(1L-β),白细胞介素-6(1L-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IL-1 β , IL-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-way ANOVA with 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 $\pm$ 12.28 ^{2,3,4)}
本发明组二	10	75.73 $\pm$ 11.05 ^{2,3)}
对照组一	10	87.12 $\pm$ 9.66 ²⁾
对照组二	10	83.55 $\pm$ 14.14 ²⁾
西药组	10	72.31 $\pm$ 11.30 ²⁾
模型组	10	137.29 $\pm$ 21.42 ¹⁾
空白组	10	66.21 $\pm$ 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 $\pm$ 17.28 ^{2,3,5)}	618.92 $\pm$ 128.59 ^{2,4,5,6)}	644.18 $\pm$ 144.04 ^{2,3,6)}
本发明组二	10	72.41 $\pm$ 12.42 ^{2,3)}	738.88 $\pm$ 47.04 ^{2,3)}	748.18 $\pm$ 93.09 ^{2,3)}
对照组一	10	84.51 $\pm$ 10.15 ²⁾	845.99 $\pm$ 86.45 ²⁾	849.84 $\pm$ 104.73 ²⁾
对照组二	10	81.87 $\pm$ 13.54 ²⁾	822.67 $\pm$ 130.13 ²⁾	843.70 $\pm$ 192.10 ²⁾
西药组	10	79.88 $\pm$ 9.44 ²⁾	760.89 $\pm$ 115.63 ²⁾	700.53 $\pm$ 87.08 ²⁾
模型组	10	107.89 $\pm$ 15.93 ¹⁾	1007.24 $\pm$ 193.86 ¹⁾	979.28 $\pm$ 133.70 ¹⁾
空白组	10	55.21 $\pm$ 11.85	548.93 $\pm$ 81.97	494.18 $\pm$ 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。