

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510096248.3

[51] Int. Cl.

*A61K 36/9064 (2006.01)
A61K 36/9062 (2006.01)
A61K 36/906 (2006.01)
A61K 36/899 (2006.01)
A61K 36/896 (2006.01)
A61K 36/898 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2007 年 3 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1305513C

[51] Int. Cl. (续)

*A61K 36/8968 (2006.01)
A61K 36/8888 (2006.01)
A61K 36/8884 (2006.01)
A61K 36/88 (2006.01)
A61K 36/815 (2006.01)
A61K 36/804 (2006.01)
A61K 36/75 (2006.01)
A61K 36/746 (2006.01)
A61K 36/736 (2006.01)
A61K 36/73 (2006.01)
A61K 36/725 (2006.01)
A61K 36/716 (2006.01)
A61K 36/71 (2006.01)
A61K 36/704 (2006.01)*

A61K 36/66 (2006.01)

[22] 申请日 2005.10.27

[21] 申请号 200510096248.3

[73] 专利权人 吴军杰

地址 710072 陕西省西安市友谊西路 127
号西北工业大学协作中心

[72] 发明人 吴军杰

[56] 参考文献

CN1083714A 1994.3.16

CN1186687A 1998.7.8

CN1537564A 2004.10.20

审查员 王 荟

[74] 专利代理机构 西安文盛专利代理有限公司

权利要求书 1 页 说明书 13 页

代理人 李中群

[54] 发明名称

一种广谱治疗癌症的中药制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种广谱治疗癌症的中药胶囊制剂及其制备方法，它以天花粉、光慈姑、莪术、半夏、南星、狼毒、苦杏仁、辣蓼草、木鳖子等多味中药材为原料制备而成，全方具有养阴活血、温阳利水、通络散结的作用，产品经动物体药效学试验和临床疗效观察，治疗效果显著，无不良反应和毒副作用。

1、一种广谱治疗癌症的中药制剂，其特征在于它是由下述重量配比的中药原料制成的胶囊制剂，其中制成有效成分的中药原料组成为：

天花粉	2~5,	光慈姑	5~10,	莪术	5~10,
半夏	5~10,	醋南星	5~10,	醋狼毒	5~10,
苦杏仁	50~80,	辣蓼草	100~150,	炒木鳖	5~10,
黄芪	100~150,	巴戟天	2~4,	虎杖	8~15,
防风	10~20,	当归	10~20,	佩兰	100~150,
川芎	5~10,	枸杞子	10~20,	麦冬	5~10,
桃仁	5~10,	仙茅	5~8,	威灵仙	100~150,
仙灵脾	2~3,	醋无名异	1~2,	菟丝子	5~10,
醋磁石	5~8,	葛根	2~3,	砂仁	2~3,
益智仁	2~4,	酸枣仁	2~4,	薏苡仁	2~4,
党参	100~150,	台乌药	2~3,	乳香	1~2,
没药	1~2,	神曲	1~2,	天然牛黄	0.5~1,
延胡索	5~8,	醋绿矾	2~4,	熟地黄	5~8,
炉甘石	1~2,	茯苓	5~8,	枳壳	2~3,
白术	2~3,	凝水石	1~2,	石膏	1~2,
滑石	1~2,	醋白芍	3~5,	柴胡	10~20,
茵陈	20~35,	甘草	10~20,	海浮石	1~2,
厚朴	2~3,	白土	1~2,		

以及上述药物原料总量 15%~30% 的去核制大枣。

2、一种用于制备权利要求 1 所述中药制剂的方法，其特征在于包括以下步骤：

2. 1) 备料：将有效成分组成中的各药物原料粉碎至 80 目以上；
2. 2) 发酵：将除大枣外的诸药物原料相互混合后掺入占其量值 25%~35% 的水搅拌均匀；在温度为 8~45℃、相对湿度为 50~85 的条件下，将上述搅拌均匀后的物料独醒 12~48 小时，混合搅拌均匀后再加入大枣继续搅拌至均匀，发酵醒 12~36 小时，揉搓 60 分钟；再醒 24~48 小时，揉搓 60 分钟；再醒 36~60 小时，揉搓 60 分钟；再醒 36~60 小时，揉搓 60 分钟；至药物眼观呈藏蓝色，粉碎装入胶囊。

一种广谱治疗癌症的中药制剂及其制备方法

技术领域

本发明属于医药品的制备技术领域，涉及一种可广泛适用于各种癌症治疗的中成药制剂及其制备方法。

背景技术

癌症是一种综合性的全身多功能障碍疾病，也是威胁人类健康和生命的死亡率最高的恶性疾病之一。近年来癌症的发病率和死亡率呈逐年上升趋势，而有效治疗癌症的制剂和方法却相对进展缓慢，远远跟不上临床的需要，2000年全国约有170万人死于癌症，因此探讨新的有效治疗癌症的方法及药物便成为当前之重要课题。关于癌症的认识，根据临床症状和患者的指标分析，中医认为癌症是由于情志所扰，气滞血淤，久而久之节结，造成的体内平衡破坏，免疫力下降，使道闭阻，器官或组织发生症积，使器脏无法正常工作，致使疾病。癌症患者一般畏寒居多，水湿泛滥，气不摄纳，脾肿大，使水谷不能正常运化，丧失输布精微，灌溉经络，长养面骸，肌肉皮毛，荣养五脏六腑功能丧失，经脉壅塞，疼痛心烦；西医普遍认为癌症是人自体细胞受到环境或自体因素影响而发生变异，无序增殖造成体内器官组织生长异常，导致各器官功能紊乱。目前西医治疗癌症属表向现象，除手术之外，主要采用化疗，化疗往往一方面进行大量的杀死癌细胞和正常细胞，另一方面又进行快速的补充高营养，使患者机体细胞始终处于极度疲劳，瘤体虽在短时间内可能明显缩小，但很快又会复发，以致患者生存质量(quality of life. QOL)明显下降，最终无法治疗。即使有生存者也变成残疾或功能严重失调，因而过着悲惨的生活。此外，尽管迄今临幊上西医已有许多用于治疗癌症的药物，疗效比较确切，但愈后效果却往往不尽人意，且不谈毒副作用之大，仅成本昂贵和操作繁琐问题即为一般患者所无法忍受，还会引起诸多的不良反应。传统中药对癌症的治疗多以以毒攻毒或单纯扶正为主，疗效相对比较单一，且在临床应用中还常常出现“扶正邪更威，祛邪正亦衰”的矛盾，兼之长期的煎药及口感不适，使患者厌恶，而不能持久，又方剂不停的调整，极不方便，且无法兼治，疗效不稳定。

发明内容

本发明的目的在于针对本领域现有技术存在的问题，根据癌细胞的多基因特点及人体免疫特征，通过发掘祖国丰富的中医药资源而提供一种组方科学、适应多靶点亲合攻击癌症细胞、疗效好且毒副作用小的适用于各种癌症治疗的广谱治疗癌症中药制剂及其制备方法。

本发明所述药剂的制备方案是设计者根据祖国传统医学辨证施治思想以及现代医药学实验基础上通过悉心总结研制而获得的。人体拥有大约 1000 亿个细胞，每天都约有 $10^6\sim10^7$ 个细胞受外部环境影响和自身因素而发生变异，但是许多人一生都不会发生癌症，这说明人体内存在有一整套管理变异细胞的程序和机制。研究结果表明，癌症晚期往往在全身特别是肿瘤组织周围产生无法消除的淋巴结肿大、钙化或集聚许多免疫细胞，根治手术在切除肿瘤的同时，实施肿瘤周围的淋巴结摘除，这都说明体内免疫细胞对癌细胞具有的免疫作用，如何快速激活免疫细胞，清理坏死细胞的功能和再生免疫细胞，加强患者体内免疫系统的调节功能，使体内免疫细胞得以快速产生，坏死肿瘤细胞及时清除，即中医治疗意义上的养阴活血、温阳利水、通络散结。以此为基础，本发明设计者精选出一些药效集中并易于为人体吸收的中药原料，根据中药各自特性，运用生物方法进行组方和编制工艺，进而制备出可切实有效治疗癌症的中药制剂，从而显著降低或消除癌症对人类健康的威胁。

构成本发明所述中药制剂中有效成分的各原料组分及其重量配比为：

天 花 粉	2~5,	光 葱 姑	5~10,	莪 术	5~10,
半 夏	5~10,	醋 南 星	5~10,	醋 狼 毒	5~10,
苦 杏 仁	50~80,	辣 莪 草	100~150,	炒 木 鳖	5~10,
黄 茜	100~150,	巴 轩 天	2~4,	虎 杖	8~15,
防 风	10~20,	当 归	10~20,	佩 兰	100~150,
川 莎	5~10,	枸 杞 子	10~20,	麦 冬	5~10,
桃 仁	5~10,	仙 茅	5~8,	威 灵 仙	100~150,
仙 灵 牌	2~3,	醋 无 名 异	1~2,	菟 丝 子	5~10,
醋 磁 石	5~8,	葛 根	2~3,	砂 仁	2~3,
益 智 仁	2~4,	酸 枣 仁	2~4,	薏 莩 仁	2~4,
党 参	100~150,	台 乌 药	2~3,	乳 香	1~2,

没 药	1~2,	神 曲	1~2,	天 然 牛 黄	0.5~1,
延胡索	5~8,	醋绿矾	2~4,	熟地黄	5~8,
炉甘石	1~2,	茯 苓	5~8,	枳 壳	2~3,
白 术	2~3,	凝水石	1~2,	石 膏	1~2,
滑 石	1~2,	醋白芍	3~5,	柴 胡	10~20,
茵 陈	20~35,	甘 草	10~20,	海 浮 石	1~2,
厚 朴	2~3,	白 土	1~2,		

以及上述药物原料总量 15%~30% 的去核制大枣。

根据上述原料制成的药方充分体现了祖国传统医学关于“正本清源”、“标本兼治”的辨证施治原则。方中以天花粉、光慈姑、莪术、半夏、南星、狼毒、苦杏仁、辣蓼草、木鳖子为君药，旨在攻击癌细胞功能，散结化淤，其中天花粉可清热润肺、光慈姑、半夏均善消肿散结、莪术可破血消积、南星可化痰散结、狼毒消肿利水、苦杏仁止咳润肠、辣蓼草用于散淤止血、木鳖子效能解毒消肿。又方中以黄芪、巴戟天、虎杖、防风、当归、佩兰、川芎、枸杞子、麦冬、桃仁、仙茅、威灵仙、仙灵脾、无名异、菟丝子、磁石、葛根为臣药，意在促免疫细胞生成、强化功能，助君药力持久，通络活血，补气生血，其中黄芪可益气生清、巴戟天可强骨助阳、虎杖活血祛淤、防风通络解表祛风、当归补血行血、佩兰醒脾和胃、川芎活血解郁、枸杞子滋阴、麦冬养阴生津、桃仁破血、仙茅温肾壮阳、威灵仙通经络、仙灵脾温阳、无名异活血生肌、菟丝子温阳生白、磁石生血补血、葛根解肌透表。再方中以砂仁、益智仁、酸枣仁、薏苡仁、党参、台乌药、乳香、没药、神曲、天然牛黄、延胡索、碌矾、熟地黄、炉甘石、茯苓、枳壳、白术、凝水石、石膏、滑石、白芍、柴胡、茵陈构成佐药，可用于生津滋阴，营卫安神，开胃理气，具有清运、清除调整功能，其中砂仁效能开胃、益智仁功可理气、酸枣仁安神养心、薏苡仁调脾、党参养血、台乌药行气散寒、乳香、没药均行气凉血、神曲生津、天然牛黄安神、延胡索行气活血、通络止疼痛、绿矾生血、熟地黄养血、炉甘石收湿敛疮、茯苓利湿、枳壳理气开胃、白术健脾燥湿、凝水石凉血解毒、石膏生肌敛疮、滑石利尿通淋、白芍养血敛阴、柴胡解表宣泻、茵陈疏肝利胆。另方中以大枣、甘草、海浮石、厚朴、白土五味为使药，具协调功能，可健脾调诸药性，其中大枣健脾、海浮石消气、厚朴理气、甘草、

白土则用于调理诸药。以上各药物调和，提气补血，安神解郁，促使血液循环，化瘀散结得益，元气充沛，氤氲蒸腾，斡旋运化，流行周身，五脏得气而各司其职，血畅气顺，忧郁解除，三焦得气，而水道通行，则水湿祛，水肿消，水臌祛，代谢加快，毒物迅速被排出体外，避免体内毒物堆积造成脏腑器官衰竭。该药剂于人体无毒副作用，服用方便，降低医疗费用，其费用仅是手术费用的 1/2，化疗的 1/3。

本发明药物的最佳重量配比是：

天花粉 3，光慈姑 6，莪术 6，半夏 6，醋南星 6，
醋狼毒 6，苦杏仁 60，辣蓼草 125，炒木鳖 6，黄芪 125，
巴戟天 3，虎杖 10，防风 15，当归 15，佩兰 120，
川芎 6，枸杞子 12，麦冬 6，桃仁 7，仙茅 6，
威灵仙 120，仙灵脾 2，醋无名异 1，菟丝子 7，醋磁石 5，
葛根 2，砂仁 2，益智仁 3，酸枣仁 3，薏苡仁 3，
党参 120，台乌药 2，乳香 1.5，没药 1.5，神曲 1.5，
天然牛黄 0.5，延胡索 6，醋绿矾 3，熟地黄 6，炉甘石 1.5，
茯苓 6，枳壳 2，白术 2，凝水石 1.5，石膏 1.5，
滑石 1.5，醋白芍 3，柴胡 15，茵陈 25，甘草 15，
海浮石 1.5，厚朴 2，白土 1.5，

以及上述药物原料总量 20% 的去核制大枣。

本发明的实际产品为胶囊剂，其剂型的制备方法包括以下步骤：

1、备料：将有效成分组成中的各药物原料粉碎至 80 目以上；
2、发酵：将除大枣外的诸药物原料相互混合后掺入占其量值 25%~35% 的水搅拌均匀；在温度为 8~45℃、相对湿度为 50~85 的条件下，将上述搅拌均匀后的物料独醒 12~48 小时，混合搅拌均匀后再加入大枣继续搅拌至均匀，发酵醒 12~36 小时，揉搓 60 分钟；再醒 24~48 小时，揉搓 60 分钟；再醒 36~60 小时，揉搓 60 分钟；再醒 36~60 小时，揉搓 60 分钟；至药物眼观呈藏蓝色，手感如丝绸，含水 15%~25%，粉碎装入胶囊。常温保存，不霉变，抑菌。经此步骤发酵后的中药有协同作用，提气补血，安神解郁，促使血液循环，化瘀散结得益，代谢明显加快，驱使毒物迅速排出体外，避免体内毒物堆积造成脏腑器官衰竭。

本发明研制过程中，为证明药物治疗效果及安全性，发明设计人曾以该胶囊制剂对动物进行了药效学方面的试验，并于2001年4月~2005年8月委托陕西省中医药学会附属医院肿瘤中心对多例不同癌病患者进行了系统临床观察，其试验和观察结果如下：

一、动物体药效学试验

1、对人肺 SRC 癌的作用

本药胶囊对 SRC 人肺癌所致小鼠瘤块生长的影响 $\bar{x} \pm s$

分 组	动物数 (n)	剂量途径 $mg \cdot kg^{-1}$	初体积 (OMU)	末体积 (OMU)	ΔTS (OMU)	抑制率 (%)
荷瘤对照组	16	—	21.9±5.1	24.8±5.3	2.9±1.2	11.4
环磷酰胺组	14	20	21.5±2.2	19.0±3.4	-2.5±1.1**	-11.6
本药小剂量组	16	14	21.6±2.3	19.8±3.2	-1.8±0.6**	-8.3
本药大剂量组	12	84	22.8±2.9	18.7±1.6	-4.1±1.2**	-18.0

与荷瘤对照组比较，**P<0.01

实验结果表明：环磷酰胺组($20mg \cdot kg^{-1}$)对小鼠 SRC 人肺癌有明显抑制作用。本药胶囊在 $42mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 或 $84mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ，连续5天服用时，可使 ΔTS 明显性减小，抑制率(负值)增加，说明本药胶囊对小鼠 SRC 人肺癌的生长有显著抑制作用。

2、对肝癌的影响

本药胶囊对肝癌 H₂₂ 实体瘤小鼠三次重复实验结果如下：

本药胶囊对肝癌 H₂₂ 实体瘤小鼠体重和瘤体重的影响 $\bar{x} \pm s$

分 组	动物数 (n)	剂量途径 $mg \cdot kg^{-1}$	体 重	瘤块重量 (g)	抑瘤率 %	
第一次实验						
正常对照	10	—	19.9±1.3	25.2±2.1		
荷瘤对照	10	—	21.5±1.4	25.2±2.9	1.81±0.42	
环磷酰胺	10	20	20.1±0.6	21.5±1.4	0.14±0.09*	92.3
本药小剂量	10	42	19.9±1.1	24.8±1.2	0.21±0.21*	88.39
本药大剂量	10	84	19.6±1.6	24.7±2.6	0.19±0.12*	89.50

第二次实验

正常对照	10	—	19.4±1.3	26.2±1.8		
荷瘤对照	10	—	19.5±0.9	25.0±2.3	2.46±0.6	
环磷酰胺	10	20	20.6±1.7	21.6±2.8	0.11±0.1*	95.5
本药小剂量	10	42	20.5±1.6	24.1±1.2	0.34±0.3*	86.18
本药大剂量	10	84	20.6±0.9	25.7±1.7	0.21±0.29*	91.46

第三次实验

正常对照	10	—	19.6±1.2	25.9±1.9		
荷瘤对照	10	—	19.7±1.7	24.2±1.3	2.98±1.6	
环磷酰胺	10	20	20.3±1.4	23.2±1.9	0.18±0.23*	93.8
本药小剂量	10	42	20.2±0.8	27.1±1.4	0.38±0.36*	87.20
本药大剂量	10	84	19.8±1.4	25.3±1.8	0.27±0.50*	90.94

与荷瘤对照组比较, *P<0.01

2.1 荷瘤组小鼠肉眼观察, 肿瘤没有得到控制, 由于肿瘤移植在小鼠右上肢背部, 从皮肤可看到明显的包块。剥开皮肤, 在皮下组织可见明显的瘤组织块。瘤组织向脂肪组织和横纹肌浸润, 不易剥离。

2.2 环磷酰胺组, 瘤块与周围组织界限清楚, 瘤块缩小明显。环磷酰胺组($20\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, sc)可明显抑制 H_{22} 瘤块生长, 三次试验结果表明, 抑瘤率大于 90%, 说明环磷酰胺具有明显抑制 H_{22} 实体瘤块生长作用。

2.3 本药胶囊组, 瘤块与周围组织界限清楚。三次试验结果表明, 本药胶囊小剂量组在 $14\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po, 本药胶囊大剂量组在 $28\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, po, 均可使瘤块明显缩小, 抑瘤率在 70%~93%之间, 说明本药胶囊具有明显抑制 H_{22} 实体瘤块生长作用。

3、本药胶囊提高免疫细胞的作用

3.1 对小鼠淋巴细胞的影响

本药胶囊对小鼠淋巴细胞转化反应的影响

组 别	动物数 (只)	剂量途径 (P.O.)	淋巴细胞转化反应 (min^{-1} , $\bar{x} \pm s$)	
			PHA	ConA
对照组	10	水 $20\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \times 10$	3325.30±399.90	26405.0±3621.90

本药胶囊组	10	40mg •kg ⁻¹ × 10	5881.90 ± 969.00	42653.70 ± 4529.90
-------	----	-----------------------------	------------------	--------------------

无论加用 PHA 或 ConA, 本药胶囊组 CPM 值都明显高于对照组 ($P < 0.05$), 说明本药胶囊可以显著促进 T 淋巴细胞的应答功能。

3.2 对小鼠淋巴细胞 CD4⁺、CD8⁺的影响

本药胶囊对 T 细胞亚群变化的检测结果见表 3。结果表明治疗前及治疗 15 天后分析患者外周血 T 淋巴细胞亚群中 CD4⁺、CD8⁺、CD4/CD8 的变化, 对照组前后变化差异无明显显著性 ($P > 0.05$), 治疗组治疗后明显升高 ($P < 0.01$), 治疗组与对照组之间相比差异有显著性 ($P < 0.01$), 表明本药胶囊能显著提高晚期肿瘤患者的免疫功能。

本药胶囊对 T 细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、CD4/CD8 变化的检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n=20	CD4(%) [*]	CD8(%)	CD4/CD8(%) [*]
<u>LD治疗组</u>	治疗前	22.25 ± 2.12	16.78 ± 3.18	
	1.365 ± 0.2246			
<u>对照组</u>	治疗后	42.51 ± 4.52	22.94 ± 3.21	
	1.768 ± 0.2751			
	治疗前	33.62 ± 4.20	23.09 ± 2.6	
	1.216 ± 0.4235			
	治疗后	32.74 ± 3.39	26.13 ± 3.66	
	1.3062 ± 0.2631			

采用 t 检验 * $P < 0.01$ 。服用量 600mg/p, 每天 3 次。

3.3 对小鼠脾细胞 IL-2 的影响

血清 IL-2、IL-4、IL-10、IL-12 检测结果 ($\bar{x} \pm s$) pg/ml

分组	n	IL-2	IL-4	IL-10	IL-12
对照组	20	26.2 ± 2.6	104 ± 32.1	6.75 ± 3.0	6.2 ± 1.8
LD 组	58	38.3 ± 5.2	68.1 ± 35.5	3.9 ± 2.2	10.6 ± 3.2
P		< 0.01	< 0.001	< 0.01	< 0.001

外周血单核细胞培养上清 IL-2、IL-4 的检测结果见表 2。结果表明在用本药胶囊(即 LD 胶囊组)水浸液后外周血单核细胞培养上清中 IL-2 含量

较对照组明显升高，而 IL-4 含量明显降低；未用本药胶囊刺激的培养上清中 IL-2 含量变化不大，而 IL-4 含量明显升高。

外周血单核细胞培养上清 IL-2、IL-4 的检测结果 ($\bar{x} \pm s$) pg/ml

分 组	患者/对照	患者	对照	P
IL-2	18/18	5.3±2.67	8.26±4.18	< 0.05
IL-4	18/18	12.33±4.52	6.52±3.21	< 0.01
IL-2+LD	16/16	267.3±58.1	160.1±72.6	< 0.001
IL-4+LD	16/16	24.6±7.39	49.1±10.66	< 0.001

3.4 对细胞的减毒作用

本药胶囊对 CTX 中毒外周血象的影响 $\bar{x} \pm s$

分 组	动物数 (n)	剂量途径 $mg \cdot kg^{-1}$	RBC ($10^9 \cdot L^{-1}$)	WBC ($10^9 \cdot L^{-1}$)	血小板 ($10^{10} \cdot L^{-1}$)
NS 对照组	10	—	8.39±1.68	6.88±1.13	915.6±85.5
CTX+NS 组	10	100	8.59±1.24	3.04±0.48**	916.7±141.7
CTX+XLK 组	10	100+14	8.60±1.38	5.90±1.26**	941.4±76.6
CTX+DLK 组	10	100+28	8.80±1.94	6.76±1.66**	921.8±340.2

与 CTX+NS 组比较，**P<0.01

与 CTX+NS 组比较，环磷酰胺可使小鼠的外周血液中的 WBC 降低，而对 RBC 和血小板数无明显影响。本药胶囊在两个剂量时都可对抗环磷酰胺引起的粒细胞减少。

本药胶囊对 CTX 中毒小鼠骨髓有核细胞、脾指数和肝肾功能变化的影响

分 组	动物数 (n)	剂量途径 $mg \cdot kg^{-1}$	脾指数 $mg \cdot 10g^{-1}$	GTP ($u \cdot L^{-1}$)	骨髓有核细胞 (10^4)	尿素氮 ($mmmoL \cdot L^{-1}$)
NS 对照组	10	—	36.3±11.8	4.72±1.73	1131±371**	6.68±0.43
CTX+NS 组	10	100	9.13±1.84	24.4±11.1	451±355	6.98±1.50
CTX+小剂量组	10	100+14	25.60±8.8**	5.90±1.26**	950±360**	6.39±1.45
CTX+大剂量组	10	100+28	33.80±8.4**	4.76±2.66**	1109±306**	6.61±1.19

与 CTX+NS 组比较，**P<0.01

与 CTX+NS 组比较，环磷酰胺可使小鼠骨髓有核细胞减少，脾指数降低

和 GTP 升高, 对免疫和肝脏功能有损伤作用, 而对肾功能无明显性损伤作用。本药胶囊在上述剂量时可对抗环磷酰胺引起的骨髓有核细胞减少, 并保持脾指数和 GTP 的正常。研究说明, 本药胶囊 ($14\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ~ $28\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 可对抗环磷酰胺对骨髓抑制、对抗环磷酰胺的免疫破坏和肝功损伤, 并具有明显的量效关系。

研究表明, 本药胶囊 ($14\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ~ $28\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 可对抗环磷酰胺的不良反应。

4、对 P53 的影响

实验结果发现 T 淋巴细胞杀伤率明显高于未转导的癌细胞, 68% 的实验动物出现了肿瘤完全或部分消退, 肿瘤越小的动物治疗效果优于肿瘤大的。所有动物都未见有明显的毒副作用出现。瘤体检查发现有大量的 CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 、T 细胞和巨嗜细胞浸润, 对 52 例肝癌病人非癌细胞体外培养经生物活体提取液处理后, 电镜下观察癌细胞形态改变, 出现大量癌细胞空泡和凋亡细胞, 肿瘤消退明显的个体其生物活体诱生的 CTL 具有很高的杀伤活性, 8ppm 的本药胶囊水浸泡液作用 16 小时, 可使人肝癌 H₂₂ 细胞凋亡, 并伴随 p53 蛋白增加, 而对 C-myc 的表达则相反; 在作用开始 5 小时内逐步下降, 然后开始上升, 28 小时积累达到高峰之后缓慢下降, p53 和 C-myc 蛋白表达增加, 都出现在癌细胞凋亡之前, 表明 p53 和 C-myc 蛋白上调是本药胶囊诱导肝癌 H₂₂ 细胞凋亡所必须的。分析表明, 本药胶囊水浸泡溶液 p53 蛋白表达上调的同时, p53 mRNA 的水平也相应提高, 与此同时诱导凋亡的 p21 表达增加, 以 p53 反义寡核苷酸处理 H₂₂ 细胞, 可取消本药胶囊水浸泡溶液诱导的凋亡及 p53 蛋白的增加, 表明在诱导细胞凋亡过程中, p53 及相应信号通道起重要作用。

5、对 P21 的影响

P21^{ras} 蛋白是控制有丝分裂信号转导的分子开关, 需要脂化修饰后才能定位于细胞膜上, 发挥其功能。本药胶囊水浸泡溶液抑制 P21^{ras} 蛋白脂化修饰的关键酶, 而抑制 ras 信号通道。我们在研究中发现, 其对提高 H₂₂ 细胞内的钙离子浓度呈时效、量效关系, 进一步研究发现细胞内钙离子浓度的增高与细胞凋亡的出现呈正相关, 通过 p21 单克隆抗体免疫印迹实验发现 8ppm 的本药胶囊水浸泡液作用 28 小时, 可促进 p53 蛋白下游信号分子 p21 蛋白的表达, 且呈量效关系, 提示可能与生物活体诱导或协同诱导癌细胞凋亡有关。

P53 增高明显, p21 高度表达, 动物的生存期明显延长, 如果停药 3 天后, 症状明显反弹。表明这种在体内与肿瘤细胞亲合直接转染超抗原的方法可诱导肿瘤局部和全身的抗肿瘤免疫应答, 从而有效地控制肿瘤生长。

6、与手术、化疗联合用药

可提高手术愈后疗效和化疗的增敏性。对 27 例肺癌患者检测结果显示, 化疗期间服用本药胶囊后, 膜糖蛋白 P_{gp}由 P-gp⁺阳性转为 P-gp⁻阴性的 25 例, 化疗疗效大为提高, 未出现不良反应, P-gp⁻阴性患者的生存率显著高于 P-gp⁺阳性的患者。对 31 例乳腺癌检测结果显示, 27 例 P-gp⁺阳性转为 P-gp⁻阴性, P-gp⁺阳性转为 P-gp⁻阴性 P-gp⁻阴性患者的无病生存期或总生存期都显著比 P-gp⁺阳性长, 此外残留白血病和实体瘤转移灶 P-gp⁺的高度表达, 正是白血病和实体瘤复发难治的原因之一。

7、对癌细胞表面电位的影响、靶向作用

动物实验与人体应用证明, 给予本药胶囊后, 肿瘤细胞表面电位由 16mV 下降至 -20mV, 细胞毒性大大降低, 瘤组织中 DC 浸润增加, T 细胞活性加大, 肿瘤周围和内部的血管出现萎缩, 癌细胞生长明显减少, 同时出现癌细胞大量崩解和内部密度下降, 通过线粒体荧光染料 mitosensor™ 的检测原理, 在荧光显微镜下可观察到线粒体的形态, 凋亡细胞由于线粒体的固缩, 膜电位发生变化, 染料不能进入线粒体而产生染料自身的绿色荧光, 所以就观察不到线粒体形态。正常细胞线粒体的钙离子与染料结合发红色荧光, 肿瘤细胞最终消失。

二、临床疗效观察

1、资料和方法

1.1 一般临床资料 总病例 211 例, 其中男性 132 例, 女性 79 例, 年龄 18~73 岁, 中位年龄 61 岁, 均经病理和/或细胞学证实, 肝癌患者经甲胎蛋白、血清酶、CT 等确诊。临床分期Ⅲ期 61 例, Ⅳ期 151 例, 其中肺癌 67 例, 肝癌 78 例, 大肠癌 21 例, 胃癌 25 例, 乳腺癌 27 例, 宫颈癌 2 例, 胰腺癌 2 例, 肾癌 7 例, 横纹肌肉瘤 1 例, 卵巢癌 1 例, 非霍奇金 1 例。

远处转移: 阳性 132 例, 阴性 79 例。

疼痛时间: 2~400 天。

疼痛部位：背部、肩胛、下肢、胸肋、腹部、胳膊、腰部、全身。

疼痛性质：剧痛、说不清、钝痛、电击痛、灼烧样。

体力状态(karnofsky 记分)：40~70 分，进食顺畅，预期生存 3 月以上。

全部既往镇痛药用药史：按 WHO 一、二、三阶梯用药者分别为 20、49、142 例，最大杜冷丁用量每天 6 支。

1.2 治疗方法：采用本药胶囊剂(规格每瓶 50 粒，每粒净重 250mg)，每次 2 粒，每天 3 次，配服纯中药介导冲剂，每次 1 袋，偶尔配服助力片 1 片，于饭前 30 分钟冲服。肝癌采用本药胶囊剂配介导Ⅱ号冲剂，其它癌症均采用本药胶囊剂配介导Ⅲ号冲剂。治疗 3 个月评价疗效，治疗中观察毒副反应。

可配合放、化疗或术后用药。

1.3 肿瘤治疗标准：按照 WHO 实体瘤疗效标准，分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、轻度缓解(MR)、无变化(NC)和进展(PD)5 级。

1.4 疼痛观察指标及方法：

1.4.1 疼痛分类根据每日患者口述记录用数学评估法(NRS)评估：0 为无痛，1~4 为轻度疼痛，5~6 为中度疼痛，7~10 为重度疼痛，分别在用药前、后 0.5、1、2、2.5、3、4、7 天进行统计评价。

1.4.2 治疗中检验药物起效时间定为服药后开始一直到减轻为止的时间，持续时间为疼痛开始缓解到疼痛再次加重的时间。

1.4.3 疼痛缓解度(PAR)：由医务人员及病人将疼痛缓解程度按下列标准进行统计，0 度 — 无缓解(疼痛未减轻)，1 度 — 轻度缓解(减轻 1/4)，2 度 — 中度缓解(减轻 1/2)，3 度 — 明显缓解(减轻 3/4)，4 度 — 完全缓解(消失)。

1.4.4 疼痛缓解率 RR=显效率(明显缓解+完全缓解)+有效率(中度缓解)，微效率即轻度缓解百分率。

1.4.5 药量减少率：即受试病人在服用本药胶囊剂前后使用其它镇痛药物量减少百分率(尤其对部分中度、重度疼痛患者)。

1.4.6 生活质量评价：用食欲、睡眠、基本活动、精神状态、情绪、生活信心 6 个指标进行评价，每个指标分为 10 分。0 分最差，10 分最好，总分为各指标之和。

1.5 疗效及毒副作用评定标准：

按 WHO 实体瘤疗效标准，肿瘤治疗分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、轻度缓解(MR)、无变化(NC)和进展(PD)5 级。总有效率为 CR+ PR。

镇痛的疗效评价分为完全缓解(治后完全无痛)、明显缓解(疼痛较给药前明显减轻，睡眠基本不受干扰)、中度缓解(疼痛较给药前减轻，但仍有疼痛感，睡眠仍受干扰)和无缓解(与治疗前比较无减轻)四级。总显效率=完全缓解+明显缓解+中度缓解。

生活质量以 RPS 评分标准为指标，治疗后评分增加 20 分为显著改善，增加 10 分为改善，无增加为稳定，减少大于 10 分为下降。

用药 15 天后，复查肝、肾及血象。症状及体征严重程度评估标准为：0 无症状，1 轻度，2 中度(患者口述能忍耐)，3 重度(有客观表现，难忍耐)。

2、疗效

2.1 肿瘤大小变化：全组 211 例，服药最短 3 个月，最长 14 个月，平均服药 6 个月，其中 CR 值 11%(23 例)，PR 值 20.4%(43 例)，WR 值 27%(57 例)，NC 值 34.6%(73 例)，PD 值 6.6%(14 例)，总有效率(CR+PR)为 31.4%。KPS 评分变化：显著改善 40%(85 例)，改善 40%(85 例)，稳定 20%(41 例)，总有效率 80%(170 例)。

2.2 疼痛缓解情况：全组患者治疗前 I 度疼痛 10 例，II 度疼痛 12 例，III 度疼痛 137 例，IV 度疼痛 52 例，服用本药胶囊剂后完全缓解并停用镇痛西药者 140 例，占 66.4%，部分缓解，偶尔用一次镇痛西药者 64 例，占 30.3%，轻度缓解者 7 例，占 3.3%，疼痛缓解率(RR)为 96.7%。其中 1 例卵巢癌多发骨转移，每天 5 支杜冷丁，服用本药胶囊剂 7 天后减至 2 支，15 天后睡觉前预防性 1 支。

2.3 随访及生存情况：211 例随访中失访 31 例从失访之日起按死亡记，随访率 88.9%，存活半年 201 例，存活一年 187 例，存活二年以上 152 例。

2.4 毒副反应：消化道反应有 5 例，于服药当日出现大便溏稀 3~4 次/日，不需特殊处理，可自行缓解。治疗期及治疗后复查血象、肝肾功能均无异常。

三、试验及疗效总结：

动物体药效学试验表明，该方药是一种广谱治疗肿瘤新型药物，对肝癌、

肺癌、胃癌、骨癌均有良好疗效，且毒性致死量为 600 倍时，未发现试验动物死亡。临床应用证明，因肝、肾功能不好，而无法进行手术和化疗治疗的患者，服用该药后显示良好疗效，绝大多数患者用药后全身状况改善，食欲增加，营养改善，体重增加，提高了生活质量。该方剂中的生物活体经过淋巴系统进入血液循环，因而避开了肝脏分解的首过效应，在小肠吸收或黏膜吸收，快速进行免疫调节，诱导免疫耐受反应，培养养基中的有效中药成份通过黏膜吸附，小肠吸收等多渠道使体内免疫细胞得以快速生产，有效地持久地进行肿瘤治疗，为广大患者提供了美好生活前景，值得临床推广使用。

具体实施方式

实施例：按下述配比称取原料：

天花粉 0.6kg，光慈姑 1.2kg，莪术 1.2kg，半夏 1.2kg，醋南星 1.2kg，醋狼毒 1.2kg，苦杏仁 12kg，辣蓼草 25 kg，炒木鳖 1.2kg，黄芪 25kg，巴戟天 0.6kg，虎杖 2kg，防风 3kg，当归 3kg，佩兰 24kg，川芎 1.2kg，枸杞子 2.4kg，麦冬 1.2kg，桃仁 1.4kg，仙茅 1.2kg，威灵仙 24kg，仙灵脾 0.4kg，醋无名异 0.2kg，菟丝子 1.4kg，醋磁石 1kg，葛根 0.4kg，砂仁 0.4kg，益智仁 0.6kg，酸枣仁 0.6kg，薏苡仁 0.6kg，党参 24kg，台乌药 0.4kg，乳香 0.3kg，没药 0.3kg，神曲 0.3kg，天然牛黄 0.1kg，延胡索 1.2kg，醋绿矾 0.6kg，熟地黄 1.2kg，炉甘石 0.3kg，茯苓 1.2kg，枳壳 0.4kg，白术 0.4kg，凝水石 0.3kg，石膏 0.3kg，滑石 0.3kg，醋白芍 0.6kg，柴胡 3kg，茵陈 5kg，甘草 3.2kg，海浮石 0.3kg，厚朴 0.4kg，白土 0.3kg，去核制大枣 36.7kg。

生产方法如下：

- 1、备料：将有效成分组成中的各药物原料粉碎至 80 目以上；
- 2、发酵：将除大枣外的诸药物原料相互混合后掺入 50kg 的水搅拌均匀；在温度为 22~25℃、相对湿度为 65~70 的条件下，将上述搅拌均匀后的物料独醒 36 小时，混合搅拌均匀后再加入大枣继续搅拌至均匀，发酵醒 24 小时，揉搓 60 分钟；再醒 36 小时，揉搓 60 分钟；再醒 48 小时，揉搓 60 分钟；再醒 48 小时，揉搓 60 分钟；至药物眼观呈藏蓝色，手感如丝绸，便可粉碎装入胶囊。