



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107213323 A

(43)申请公布日 2017.09.29

(21)申请号 201710357848.3

A23L 33/105(2016.01)

(22)申请日 2017.05.19

(71)申请人 中国人民解放军第二军医大学第二
附属医院

地址 200003 上海市黄浦区凤阳路415号

(72)发明人 岳小强 矫健鹏 刘焯 余嘉惠
宋尚晋

(74)专利代理机构 上海顺华专利代理有限责任
公司 31203

代理人 陆林辉

(51)Int.Cl.

A61K 36/8967(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/04(2006.01)

A23L 33/10(2016.01)

权利要求书1页 说明书11页

(54)发明名称

一种滋阴化痰、散结解毒的中药复方制剂及其用途

(57)摘要

本发明涉及中医药领域,具体是一种滋阴化痰、散结解毒的中药复方制剂及其用途,所述的中药复方制剂由百合、制半夏和白花蛇舌草组成,其具有滋阴化痰、散结解毒的功效,经药理和临床证实,能够抑制胃癌肿瘤生长及侵袭转移,可用于胃癌、胃癌前性病变的治疗,具有疗效确切、无毒副作用、成本低廉、便于推广应用的優勢。

1. 一种滋阴化痰、散结解毒的中药复方制剂,其特征在于,由如下重量份的原料药组成:百合1-90份,法半夏1-60份,白花蛇舌草1-60份。

2. 根据权利要求1所述的滋阴化痰、散结解毒的中药复方制剂,其特征在于,所述的中药复方制剂由如下重量份的原料药组成:百合1-60份,法半夏1-45份,白花蛇舌草1-45份。

3. 根据权利要求1所述的滋阴化痰、散结解毒的中药复方制剂,其特征在于,所述的中药复方制剂由如下重量份的原料药组成:百合1-30份,法半夏1-30份,白花蛇舌草1-30份。

4. 根据权利要求1所述的滋阴化痰、散结解毒的中药复方制剂,其特征在于,所述的中药复方制剂由如下重量份的原料药组成:百合30份,法半夏15份,白花蛇舌草15份。

5. 根据权利要求1-4任一所述的滋阴化痰、散结解毒的中药复方制剂,其特征在于,所述的中药复方制剂是采用本领域常规制备方法,辅以常规药用辅料,制备成的药剂学上的常见剂型。

6. 根据权利要求1-4任一所述的滋阴化痰、散结解毒的中药复方制剂,其特征在于,所述的中药复方制剂的剂型为颗粒剂、片剂、冲剂、散剂、合剂、胶囊剂、口服液或滴丸剂。

7. 一种如权利要求1-6任一所述的中药复方制剂在制备治疗胃癌或胃癌前性病变的药物或保健食品中的应用。

8. 根据权利要求7所述的中药复方制剂在制备治疗胃癌或胃癌前性病变的药物或保健食品中的应用,其特征在于,所述的药物用于:

- a) 降低血清VEGR含量,
- b) 降低血清MMP含量,
- c) 减少肿瘤MCV生长,
- d) 减少肿瘤重量和体积,
- e) 减少肿瘤转移。

一种滋阴化痰、散结解毒的中药复方制剂及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及中药复方制剂领域,具体地说,是一种用于滋阴化痰、散结解毒的中药复方制剂及其用途。

背景技术

[0002] 胃癌是我国乃至世界范围内常见恶性肿瘤之一,居世界恶性肿瘤死亡原因的第2位,我国则是世界上胃癌发病率最高的国家之一。统计数据表明,我国胃癌死亡率为29.31人/10万人,大约是世界平均水平的2倍。由于幅员广阔、人口众多,经济卫生事业发展不平衡,我国的胃癌早期筛查体系尚需完善,多数病例在确诊时已经达到中晚期,失去手术的机会。化疗是无法切除患者最主要的有效方法之一,但采用细胞毒药物进行传统化疗的中位生存期仅11个月左右。加之化学药物的非选择性和剂量限制性毒性,用药时常伴随出现骨髓抑制、免疫功能低下、胃肠道反应等副反应,生存质量往往受到不同程度的影响,部分患者甚至无法耐受,这是造成患者化疗失败最常见的原因。即便是接受根治性手术,胃癌的术后复发率也是高居不下。近年来,分子靶向治疗的兴起为胃癌提供了新的治疗策略和方法,但由于胃癌的异质性强,当前上市的靶向药物多数面临潜在获益群体非常有限的窘境。

[0003] 近年来,中医药作为我国肿瘤综合防控体系中的重要一环,已经成为胃癌治疗中不可或缺的一部分。中医学认为,胃癌总体上属本虚标实、虚实夹杂之病,但目前对其病机认识尚不统一,辨证分型观点众多,治疗不够规范。发明人在长期中西医结合防治胃癌实践中,注意到胃癌多由慢性萎缩性胃炎等胃癌前病变演变而来,这些患者多有胃中嘈杂似饥、消瘦乏力、口干不欲饮食、舌苔裂纹、脉沉细等胃阴不足的表现,内镜下胃黏膜萎缩、胃液分泌减少也可视为胃阴不足的征象。再结合胃癌治疗中叠经手术、放疗、化疗等,易耗气伤津,提出胃阴不足是胃癌发生发展的主要内在基础,是为本虚;而胃癌过程中局部肿块、红肿破溃、沿淋巴道等的转移为其主要病理表现,提出痰结毒聚为胃癌的主要病机特点,是为标实。因此,我们认为胃阴亏虚、痰毒互结为胃癌发生发展的核心病机,贯穿于其病程始终。据此提出滋阴化痰、散结解毒可作为胃癌全过程的重要治法之一。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于针对现有技术中的不足,提供一种滋阴化痰、散结解毒的中药复方制剂。

[0005] 本发明的再一目的是,提供所述的中药复方制剂的用途。

[0006] 为实现上述第一目的,本发明的第一方面,提供一种滋阴化痰、散结解毒的中药复方制剂,由如下重量份的原料药组成:百合1-90份,法半夏1-60份,白花蛇舌草1-60份。

[0007] 优选的,所述的中药复方制剂是由如下重量份的原料药组成:百合1-60份,法半夏1-45份,白花蛇舌草1-45份。

[0008] 较优选的,所述的中药复方制剂是由如下重量份的原料药组成:百合1-30份,法半夏1-30份,白花蛇舌草1-30份。

[0009] 更优选的,所述的中药复方制剂是由如下重量份的原料药组成:百合30份,法半夏15份,白花蛇舌草15份。

[0010] 本发明的中药复方制剂可采用本领域常规制备方法,辅以常规药用辅料,制备成药剂学上的常见剂型。

[0011] 优选的,所述的中药复方制剂的剂型为如颗粒剂、片剂、冲剂、散剂、合剂、胶囊剂、口服液或滴丸剂。还可以是以上原料药的水提物。

[0012] 为实现上述第二个目的,本发明的第二方面,提供一种以上任一所述的中药复方制剂在制备治疗胃癌或胃癌前性病变的药物或保健食品中的应用。

[0013] 优选的,所述的药物用于:

[0014] a) 降低血清VEGR含量,

[0015] b) 降低血清MMP含量,

[0016] c) 减少肿瘤MCV生长,

[0017] d) 减少肿瘤重量和体积,

[0018] e) 减少肿瘤转移。

[0019] 需要说明的是:所述的百合科植物卷丹*Lilium lancifolium* Thunb.、百合*Lilium brownii* F.E.Brown var.*viridulum* Baker或细叶百合*Lilium pumilum* DC.的干燥肉质鳞叶;所述的制半夏为天南星科植物半夏*Pinellia ternata* (Thunb.) Breit.的干燥块茎的炮制加工品;所述白花蛇舌草为茜草科耳草属植物白花蛇舌草*Hedyotis diffusa* Willd. [*Oldenlandia diffusa* (Willd.) Roxb.]的全草。

[0020] 本发明的中药复方制剂系在多年临床实践基础上,以传统中医理论为指导,精心选药组方而成。方中百合味甘微苦性微寒,归心、肺经,善养阴、清心、安神,《本经》言其:“主邪气腹胀、心痛。利大小便,补中益气”,《纲目拾遗》谓:“清痰火,补虚损”,用之益胃以扶正、化痰以祛邪,为方中君药;半夏味辛性温,归脾、胃经,有降气和胃、燥湿化痰之功,助君药降气和胃、化痰散结,为方中臣药;白花蛇舌草味苦甘性寒,归心、肝、脾、大肠经,善清热解毒、利湿,能治疗肿瘤,为方中佐药。三药合用,共奏滋胃阴、和胃气、化痰湿、抗肿瘤之功,切合胃癌及胃癌前病变的核心病机。

[0021] 本发明中药复方制剂的原料药重量配比系发明人结合中医辨证组方,经长期临床实践摸索得出,在该配比范围内均能取得较好疗效。

[0022] 本发明优点在于:

[0023] 1、本申请发明人结合自身对胃癌及癌前病变的核心病机(胃阴亏虚,痰毒互结)的认识,提供了一种具有滋阴化痰、散结解毒功效的中药复方制剂,经临床应用和药理学研究确证,其可用于包括改善患者的临床症状,抑制胃癌肿瘤生长,抑制胃癌血管、淋巴管生成侵袭转移从而抑制胃癌侵袭转移,提高生存质量,可用于胃癌、胃癌前性病变的治疗,疗效确切,效果显著;

[0024] 2、本发明的中药复方制剂的原料药药味数较少,成本低廉,便于制备,适于推广应用;

[0025] 3、本发明的中药复方制剂为纯中药制成,无毒副作用。

具体实施方式

- [0026] 下面结合实施例对本发明提供的具体实施方式作详细说明。
- [0027] 本文中,所述的常规方法煎煮是中药汤剂常规的制作方法,即将所述的原料药加水煎煮成汤剂。
- [0028] 实施例1汤剂的制备(一)
- [0029] 分别称取百合3000g,法半夏1500g,白花蛇舌草1500g,常规方法煎煮。
- [0030] 实施例2汤剂的制备(二)
- [0031] 分别称取百合2000g,法半夏1000g,白花蛇舌草1000g,常规方法煎煮。
- [0032] 实施例3汤剂的制备(三)
- [0033] 分别称取百合1000g,法半夏500g,白花蛇舌草500g,常规方法煎煮。
- [0034] 实施例4汤剂的制备(四)
- [0035] 分别称取百合800g,法半夏400g,白花蛇舌草1000g,常规方法煎煮。
- [0036] 实施例5汤剂的制备(五)
- [0037] 分别称取百合6000g,法半夏3000g,白花蛇舌草2000g,常规方法煎煮。
- [0038] 实施例6汤剂的制备(六)
- [0039] 分别称取百合100g,法半夏3000g,白花蛇舌草100g,常规方法煎煮。
- [0040] 实施例7汤剂的制备(七)
- [0041] 分别称取百合6000g,法半夏100g,白花蛇舌草200g,常规方法煎煮。
- [0042] 实施例8汤剂的制备(八)
- [0043] 分别称取百合100g,法半夏1500g,白花蛇舌草100g,常规方法煎煮。
- [0044] 实施例9汤剂的制备(九)
- [0045] 分别称取百合4500g,法半夏100g,白花蛇舌草2000g,常规方法煎煮。
- [0046] 实施例10汤剂的制备(十)
- [0047] 分别称取百合4500g,法半夏3000g,白花蛇舌草3000g,常规方法煎煮。
- [0048] 实施例11水提物的制备(一)
- [0049] 分别称取百合3000g,法半夏1500g,白花蛇舌草1500g,用水回流提取3次(100L,1小时;80L,1小时;80L,1小时),合并提取液,浓缩得浸膏,烘干,粉碎,此提取物直接可以包装、冲服。
- [0050] 实施例12水提物的制备(二)
- [0051] 分别称取百合2000g,法半夏1000g,白花蛇舌草1000g,用水回流提取3次(100L,1小时;80L,1小时;80L,1小时),合并提取液,浓缩得浸膏,烘干,粉碎,此提取物直接可以包装、冲服。
- [0052] 实施例13水提物的制备(三)
- [0053] 分别称取百合1000g,法半夏500g,白花蛇舌草500g,用水回流提取3次(100L,1小时;80L,1小时;80L,1小时),合并提取液,浓缩得浸膏,烘干,粉碎,此提取物直接可以包装、冲服。
- [0054] 实施例14水提物的制备(四)
- [0055] 分别称取百合800g,法半夏400g,白花蛇舌草1000g,用水回流提取3次(100L,1小时;80L,1小时;80L,1小时),合并提取液,浓缩得浸膏,烘干,粉碎,此提取物直接可以包装、冲服。

[0056] 实施例15水提物的制备(五)

[0057] 分别称取百合6000g,法半夏3000g,白花蛇舌草2000g,用水回流提取3次(100L,1小时;80L,1小时;80L,1小时),合并提取液,浓缩得浸膏,烘干,粉碎,此提取物直接可以包装、冲服。

[0058] 实施例16水提物的制备(六)

[0059] 分别称取百合100g,法半夏3000g,白花蛇舌草100g,用水回流提取3次(100L,1小时;80L,1小时;80L,1小时),合并提取液,浓缩得浸膏,烘干,粉碎,此提取物直接可以包装、冲服。

[0060] 实施例17水提物的制备(七)

[0061] 分别称取百合6000g,法半夏100g,白花蛇舌草200g,用水回流提取3次(100L,1小时;80L,1小时;80L,1小时),合并提取液,浓缩得浸膏,烘干,粉碎,此提取物直接可以包装、冲服。

[0062] 实施例18水提物的制备(八)

[0063] 分别称取百合100g,法半夏1500g,白花蛇舌草100g,用水回流提取3次(100L,1小时;80L,1小时;80L,1小时),合并提取液,浓缩得浸膏,烘干,粉碎,此提取物直接可以包装、冲服。

[0064] 实施例19水提物的制备(九)

[0065] 分别称取百合4500g,法半夏100g,白花蛇舌草2000g,用水回流提取3次(100L,1小时;80L,1小时;80L,1小时),合并提取液,浓缩得浸膏,烘干,粉碎,此提取物直接可以包装、冲服。

[0066] 实施例20水提物的制备(十)

[0067] 分别称取百合4500g,法半夏3000g,白花蛇舌草3000g,用水回流提取3次(100L,1小时;80L,1小时;80L,1小时),合并提取液,浓缩得浸膏,烘干,粉碎,此提取物直接可以包装、冲服。

[0068] 实施例21颗粒剂的制备

[0069] 按实施例11所述的方法制备提取物150g,加糊精300g,混匀,加入适量60%乙醇制成软材,过24目筛制粒,50℃干燥2小时,干燥颗粒过30目筛整粒,分装,即得。

[0070] 实施例22片剂的制备

[0071] 按实施例12所述的方法制备提取物150g,加入微晶纤维素150g、淀粉55g,混匀,加入适量60%乙醇制成软材,过24目筛制粒,50℃干燥2小时,干燥颗粒过30目筛整粒,加入硬脂酸镁2.5g,混匀,压片,即得。

[0072] 实施例23胶囊剂的制备

[0073] 按实施例11-20任一所述的方法制备提取物,加适当制药辅料,真空干燥,粉碎制粒,填充装胶囊。

[0074] 实施例24合剂的制备

[0075] 按照实施例1-10任一所述的重量配比取各原料药,粉碎,按常规方法煎煮,煎煮液浓缩至稠浸膏。加适当制药辅料,制成合剂。

[0076] 实施例25本发明中药复方制剂的毒理学研究

[0077] 1.急性毒性实验

[0078] (1) 实验动物

[0079] 健康SPF级KM小鼠40只,4周龄,体质量(22±2)g,雌雄各半。由第二军医大学实验动物中心提供,实验动物许可证号码:SCXK(沪):2016-0003。

[0080] (2) 药物制备

[0081] 实验药物为本发明实施例1制备的中药混合物。将12kg混合物分为低、高剂量组,每组各6kg,分别加水10L,浸泡1小时,加热至沸腾。低剂量组浓缩至2L,获得浓度为3g(生药)/ml的浸膏液;高剂量组浓缩至1L,获得浓度为6g(生药)/ml的浸膏液。

[0082] (3) 动物分组

[0083] 取健康KM小鼠40只,按随机数字表法分为2组,每组20只:①低剂量组:予浓度为3g/ml的中药液灌胃,1200g/kg(表示每公斤体重1200g中药生药量,相当于临床等效剂量的50倍,下同);②高剂量组:予浓度为6g/ml的中药液灌胃,2400g/kg(相当于临床等效剂量的100倍)。

[0084] (4) 干预方法

[0085] 中药低、高剂量组小鼠均按1ml/10g体重灌胃,每日量分两次灌胃,连续给药7天。

[0086] (5) 观察指标

[0087] 观察小鼠的活动、饮食、行为等改变;观察小鼠鼻、眼、口腔分泌物分泌情况;观察并记录小鼠的体质量变化及死亡情况。

[0088] (6) 实验结果

[0089] 给药期间两组小鼠外观、体质量、饮食均正常;未见活动减少、蜷缩、松毛等现象;鼻、眼、口腔未见分泌物;无死亡现象。结果表明:在小鼠最大给药量为2400g(生药)/kg体重,即临床等效剂量的200倍时,该中药复方制剂未发生急性毒性反应。

[0090] 2. 长期毒性实验

[0091] (1) 实验动物

[0092] 健康SPF级SD大鼠40只,6周龄,体质量(200±30)g,雌雄各半。由第二军医大学实验动物中心提供,实验动物许可证号码:SCXK(沪):2014-0003。

[0093] (2) 药物制备

[0094] 制备方法同前。低剂量组药液浓度浓缩至0.8g(生药)/ml;中剂量组药液浓度为1.6g(生药)/ml;高剂量组药液浓度为3.2g(生药)/ml。

[0095] (3) 动物分组

[0096] 取健康SD大鼠40只,按随机数字表法分为4组,每组10只:①空白对照组:予等量生理盐水灌胃;②低剂量组:予浓度为1.2g/ml的中药液灌胃,6g/kg(表示每公斤体重6g中药生药量,相当于临床等效剂量的10倍,下同);③中剂量组:予浓度为2.4g/ml的中药液灌胃,12g/kg(相当于临床等效剂量的20倍);④高剂量组:予浓度为4.8g/ml的中药液灌胃,24g/kg(相当于临床等效剂量的40倍)。

[0097] (4) 干预方法

[0098] 中药各剂量组大鼠均按5ml/100g体重灌胃,每日量分两次灌胃,连续给药180天。

[0099] (5) 观察指标

[0100] 观察各组大鼠的活动、饮食、行为等改变;观察大鼠鼻、眼、口腔分泌物分泌情况;观察并记录大鼠的体质量变化及死亡情况。采集血液标本,检验并分析大鼠血清学指标。颈

椎脱臼法处死大鼠,观察各器官组织的形态学改变。

[0101] (6) 实验结果

[0102] 给药期间各组大鼠外观、体重、饮食均正常;未见活动减少、蜷缩、松毛等现象;鼻、眼、口腔未见分泌物;无死亡现象。给药180天后,采集各组大鼠血液标本进行检验分析,结果显示:各组大鼠血常规(红细胞、血红蛋白、血小板计数、白细胞计数等)及凝血时间均正常;肝功能(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、血清总蛋白、白蛋白等)、肾功能(尿素氮、肌酐等)、血脂、血糖等与空白对照组比较差异无统计学意义。颈椎脱臼法处死大鼠,各组织器官(心、肝、肾、脾、肺、睾丸、子宫及卵巢、脑、胃、胰腺、肾上腺、胸腺、甲状腺等)外观观察及组织学切片检查均未见明显异常改变。以上结果表明:在大鼠给药量为6g(生药)/kg、12g(生药)/kg、24g(生药)/kg体重时,连续给药6个月后,本发明中药复方制剂未见明显毒性反应。

[0103] 实施例26:本发明的临床观察

[0104] 1. 病例来源:60例临床病例均来源于2012-05/2015-05上海长征医院经病理学诊断明确的胃癌,且影像学明确诊断有远处转移灶的患者。

[0105] 纳入标准:TNM分期为IV期;均未行手术治疗,Karnofsky评分60以上,无严重的心、肝、脑、肾等脏器的器质性或功能性疾患。

[0106] 2. 分组及处理:采用信封法随机分成治疗组(滋阴化痰方加化疗)和对照组(单纯化疗)。对照组:应用FOLFOX4方案:奥沙利铂(OXA) 85mg/m²,静滴2h,第1天;亚叶酸钙(LV) 200mg/m²,静滴2h,第1、2天;氟尿嘧啶(5-FU) 400mg/m²,静推,然后600mg/m²,22h静脉维持,第1、2天;2周重复,14天为1个周期,n=23),共6个疗程;治疗组:在化疗方案基础上加滋阴化痰方配方颗粒,12g/次,2/日,疗程为6个月;且两组治疗时间≥3个月。

[0107] 3. 观察指标及方法:

[0108] (1) 疗效评价:两组患者化疗前及每6周均行全腹CT扫描,按照RECIST1.1标准评价疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD);以CR+PR计算有效率(RR),以CR+PR+SD为疾病控制率(DCR)。随访截止于2016年5月,无进展生存期(PFS)定义为化疗开始至患者疾病进展或死亡的时间。总生存期(OS)定义为化疗开始至患者死亡或未次随访时间。

[0109] (2) 毒副反应评价:两组患者每个周期治疗前均检查血常规及肝肾功能,观察患者血常规(白细胞、血小板、血红蛋白)、肝肾功能损害以及恶心呕吐等消化系统不良反应及周围神经毒性反应。按照WHO制定的化疗药物毒副作用分级标准进行毒副反应评价,分为0~4级。

[0110] (3) 生活质量:参照卫生部医政司中国常见肿瘤诊治规范体力状况评分标准,进行治疗前后Karnofsky评分:①生活质量提高:Karnofsky评分提高≥10分;②生活质量下降:Karnofsky评分下降≥10分;③生活质量稳定:Karnofsky评分提高或降低<10分。其中生活质量提高、生活质量稳定视为有效。

[0111] 表1 Karnofsky(卡氏,KPS,百分法)功能状态评分标准

[0112]

100	正常，无症状和体征
90	能进行正常活动，有轻微症状和体征
80	勉强进行正常活动，有一些症状或体征
70	生活能自理，但不能维持正常生活和工作
60	生活能大部分自理，但偶尔需要别人帮助
50	常需要人照料
40	生活不能自理，需要特别照顾和帮助
30	生活严重不能自理
20	病重，需要住院和积极的支持治疗
10	重危，临近死亡
0	死亡

[0113] (4) 血管生成指标:酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定治疗前后血清中金属蛋白-9 (MMP-9)、血管内皮生长因子VEGF的含量。

[0114] 4. 统计学方法:

[0115] 符合正态分布的计量资料数据的组间比较采用LSD-t检验,不符合正态分布的计量资料数据的组间比较采用K样本Kruskal-Wallis非参数检验;计数资料采用 χ^2 检验,生存分析采用Kaplan-Meier法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

[0116] 5. 结果:

[0117] (1) 近期疗效比较:两组经治疗6周期后,对照组无1例完全缓解,部分缓解3例,稳定19例,进展8例;治疗组对照组无1例完全缓解,部分缓解8例,稳定18例,进展4例。对照组治疗有效率10.0%,疾病控制率73.3%,治疗组分别为26.7%、86.7%,两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$),见表2:

[0118] 表2复发转移人数及病灶大小的比较

	组别	N	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
[0119]	对照组	30	0	3	19	8	10.0%	73.3%
	治疗组	30	0	8	18	4	26.7%	86.7%

[0120] 与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

[0121] (2) 远期疗效的比较:截止随访结束,对照组无进展生存期 (PFS) 为6.3个月、中位生存期 (OS) 为10.5个月,治疗组分别为10.6个月、16.9个月,两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$),见表3:

[0122] 表3两组远期疗效的比较

	组别	例数	中位 PFS	中位 OS
	对照组	30	6.3	10.5
[0123]	治疗组	30	10.6	16.9
	χ^2		18.13	21.12
	P 值		<0.05	<0.05

[0124] (3) 生活质量的比较

[0125] ①KPS评分比较:两组患者治前总体生存质量 (KPS) 评分为 (71.76±5.48) 分,治疗组、对照组治疗前KPS评分分别为 (72.27±4.21) 分、(71.28±6.43) 分,两组差异无统计学意义 ($P=0.22>0.05$);经治疗6个月后总体生存质量 (KPS) 评分为 (67.58±19.80) 分,治疗组为 (75.00±14.78),对照组为 (60.64±21.39) 分,两组差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

见表4:

[0126] 表4治疗前后KPS比较

	组别	治疗前	治疗后
	对照组	71.28±6.43	60.64±21.39
[0127]	治疗组	72.27±4.21	75.00±14.78
	P 值	0.22	<0.05

[0128] ②治疗后KPS评分等级比较:经治疗6周期后,对照组KPS评分显著提高0例,提高7例,稳定11例,下降12例,有效18例,有效率60.00%;治疗组KPS评分显著提高3例,提高12例,稳定10例,下降5例,有效25例,有效率83.33%;两组差异有统计学意义 ($\chi^2=4.022, P<0.05$)。见表5:

[0129] 表5治疗后KPS分级比较

[0130]

治疗分组	例数	显著提高	提高	稳定	下降	有效率	χ^2	P 值
对照组	30	0	7	11	12	18 (60.00%)	4.022	<0.05
治疗组	30	3	12	10	5	25 (83.33%)		

[0131] (4) 毒副反应的比较:经治疗6周期后,两组毒副反应比较见表6:

[0132] 表6两组治疗前后毒副反应比较

[0133]

毒副反应	治疗组		对照组		χ^2	P 值
	1-2 级	3-4 级	1-2 级	3-4 级		
贫血	7	0	9	2	1.270	>0.05
白细胞减少	13	2	18	5	4.593	<0.05
血小板减少	6	1	14	2	5.711	<0.05
恶心呕吐	9	7	19	5	4.800	<0.05
周围神经毒性	5	2	11	6	4.343	<0.05

[0134] (3) 血管生成指标:与治疗前相比,MMP-9、VEGF 含量显著降低 ($P < 0.01$);对照组治疗后较治疗前相比MMP-9、VEGF 含量无显著变化;治疗组治疗后较对照组治疗后相MMP-9、VEGF 含量显著降低 ($P < 0.05$),见表7:

[0135] 表7两组治疗前后MMP-9、VEGF 含量

[0136]

分组		MMP-9 ($\mu\text{g/L}$)	VEGF (ng/L)
治疗组	治疗前	214.75±32.64	195.23±22.34
	治疗后	134.76±23.16 ^{△#}	103.35±18.45 ^{△#}
对照组	治疗前	223.47±28.03	205.76±19.24
	治疗后	187.32±32.68	175.45±21.59

[0137] [△] $P < 0.05$:与对照组治疗后;[#] $P < 0.01$:与治疗组治疗前。

[0138] 以上试验显示:滋阴消痰方加化疗的治疗组较单纯化疗的对照组延缓晚期胃癌的进展,提高疾病控制率,改善患者生活质量,减轻因化疗引起的毒副反应,其远期疗效可明显延长患者的PFS、OS;滋阴消痰方加化疗方案可以显著较少与血管生成的密切相关的MMP-9、VEGF 含量;滋阴消痰方加化疗的治疗组MMP-9、VEGF 含量较单纯化疗的对照组低,提示滋阴消痰方可通过降低血管生成来抑制晚期胃癌侵袭转移。

[0139] 实施例27:本发明的动物实验

[0140] 1. 实验材料:

[0141] (1) 动物与瘤株:SPF级BALB/c无胸腺裸鼠30只,雄性,6周龄,20±2g,由中国科学院上海实验动物中心提供,实验动物生产许可证号:SCXK(沪)2016-0005,人胃腺癌细胞株MKN45,由中国科学院上海细胞生物研究所提供,将含 2×10^6 腺癌细胞悬液0.22mL于裸鼠腋下注射,成瘤后,传代成实体瘤本实验瘤组织为第6代。

[0142] (2) 实验药物:滋阴化痰方:由百合30g、法半夏15g、白花蛇舌草15g组成,原生药购自上海雷允上药业有限公司,产地明确,由第二军医大学长征医院制剂室制备成含生药浓度为6g/mL的水煎膏;5-氟尿嘧啶(5-Fu)注射液,上海旭东海普药业有限公司,批号:070209;

[0143] 2. 分组与方法:

[0144] 采用OB胶粘贴法建立裸鼠MKN-45人胃癌原位移植模型(参考文献:陈亚琳,魏品

康,许玲,苏晓妹.采用OB胶粘贴法建立人胃癌裸鼠原位种植转移模型[J].癌症.2005;24(2):246-248.)。30只裸鼠同时造模后,按随机数字表法分为生理盐水组、5-Fu组和滋阴化痰方组,每组10只。造模后48h开始给药。生理盐水组给予生理盐水灌胃,每只1mL/次,每日1次,连续6周;5-Fu组给予5-Fu注射液腹腔注射,按照60mg/kg标准,每只0.2mL/次,每周1次,连续3周;滋阴化痰方组给予滋阴化痰方水煎剂灌胃,每只1mL/次,每日2次,连续6周。各组药物干预结束后,经麻醉脱颈处死荷瘤鼠,从胃部完整剥取肿瘤组织,分别置于10%中性福尔马林固定液与液氮中备用。分别制备病理组织切片及新鲜组织标本,待检测。并取裸鼠胃周淋巴结(16组)、肝脏组织,并记录裸鼠腹水情况。

[0145] 3.观察指标:

[0146] 3.1瘤重、肿瘤体积及抑瘤率。抑瘤率(%)=(模型组平均瘤重—处理组平均瘤重)/模型组平均瘤重*100%。

[0147] 3.2转移情况:胃周淋巴结转移率、肝脏转移率、腹水形成率。

[0148] 胃周淋巴结转移率(%)=出现转移的淋巴结转移数/总淋巴结数*100%。

[0149] 肝脏转移率:出现肝脏转移的小鼠数量/每组小鼠总数(10只)*100%。

[0150] 腹水形成率:出现腹水的小鼠数量/每组小鼠总数(10只)*100%。

[0151] 3.3实时定量(Real Time)-PCR法检测胃癌组织中VEGF-C及VEGFR-3mRNA表达。具体操作方法如下1.RNA提取:弃上清,加入Trizol试剂提取各组RNA;2.逆转录:反应体系总体积为20u1,按照逆转录说明合成cDNA;3.实时定量PCR测定:PCR反应总体积为50u1,PE7700PCR扩增仪上94℃2min,94℃变性25s,60℃退火30s,40个循环结束。由PCR反应曲线得出Ct值,通过检测仪计算相对应定量数值。

[0152] 4.统计方法:

[0153] 符合正态分布的计量资料数据的组间比较采用LSD-t检验,不符合正态分布的计量资料数据的组间比较采用K样本Kruskal-Wallis非参数检验;计数资料采用 χ^2 检验。

[0154] 5.实验结果:

[0155] (1)滋阴化痰方对胃癌生长的作用:经方差分析,5-FU组与生理盐水组相比,瘤体积、瘤重、抑瘤率,其差异均有统计学意义($P<0.05$);滋阴化痰方组与生理盐水组相比,瘤体积、瘤重、抑瘤率差异均有显著统计学意义($P<0.01$);经两两分析,与5-FU组相比,滋阴化痰方组的瘤体积、瘤重、抑瘤率之差异亦有统计学意义($P<0.05$);表明滋阴化痰方对胃癌生长有明显抑制作用。

[0156] 表8滋阴化痰方对胃癌生长的抑制作用($\bar{x}\pm s$)

[0157]

组别	n	瘤体积 (cm ³)	瘤重 (g)	抑瘤率
生理盐水组	10	1.55±0.73	2.26±0.75	0
5-Fu 组	10	0.92±0.28 ^{△△#}	1.10±0.87 ^{△△#}	49.2% ^{△△#}
滋阴化痰方组	10	0.93±0.21 ^{△△#}	1.03±0.29 ^{△△#}	48.7% ^{△△#}

[0158] 与生理盐水组比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$;与5-Fu组比较,[#] $P<0.05$ 。

[0159] (2) 滋阴化痰方对胃癌转移的作用:

[0160] ① 滋阴化痰方对胃淋巴结转移率、肝转移率、腹水形成率的作用: 滋阴化痰方组与生理盐水组相比, 胃淋巴结转移率、肝转移率、腹水形成率差异均有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。见表9:

[0161] 表9 滋阴化痰方对胃癌转移的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$)

[0162]

组别	胃淋巴结转移率	肝转移率	腹水形成率
生理盐水组	100%	70%	80%
5-Fu 组	70%	40%	50%
滋阴化痰方组	40% ^{^^}	20% ^{^^}	30% ^{^^}

[0163] 与生理盐水组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与5-Fu组比较, $\#P < 0.05$ 。

[0164] ② 滋阴化痰方对VEGF-C及VEGF-R3mRNA表达的影响

[0165] 滋阴化痰方与5-Fu均可下调原位移植瘤组织中VEGF-C及VEGF-R3的mRNA表达水平, 差异均有差异也存在统计学意义 ($P < 0.05$)。其中滋阴化痰方可显著下调VEGF-C的mRNA表达水平, 差异具有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。见表10:

[0166] 表10 各组瘤组织中VEGF-C及VEGF-R3mRNA表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

[0167]

组别	n	VEGF-C	VEGF-R3
生理盐水组	10	1.51±0.48	1.27±0.35
5-Fu 组	10	0.87±0.33 [*]	0.85±0.32 [*]
滋阴化痰方组	10	0.86±0.24 ^{**}	0.82±0.29 [*]

[0168] 与生理盐水组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ 。

[0169] 以上实验显示滋阴化痰方可有效降低裸鼠原位移植瘤的体积和瘤重, 提高抑瘤率, 提示其具有良好的抑制胃癌生长作用。同时, 滋阴化痰方能够显著降低胃周淋巴结转移、肝转移, 抑制腹水形成, 下调VEGF-C及VEGF-R3的mRNA表达, 提示滋阴化痰方对胃癌侵袭转移具有抑制作用。

[0170] 以上显示和描述了本发明的基本原理、主要特征和本发明的优点。本行业的技术人员应该了解, 本发明不受上述实施例的限制, 上述实施例和说明书中描述的只是说明本发明的原理, 在不脱离本发明精神和范围的前提下本发明还会有各种变化和改进, 这些变化和改进都落入要求保护的本发明范围内。本发明要求保护范围由所附的权利要求书及其等同物界定。