

中国肿瘤临床

Zhongguo Zhongliu Linchuang

CHINESE JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY



金龙胶囊销售网，
覆盖中国二十七个省
市，有专业销售人员
一百二十名，为癌症
患者答疑解惑，提供
方便快捷的服务。

120 名

27 省市

8008101093

免费热线

金龙胶囊论文专辑

现代医学 倾心 贡献

献身人类健康

金龙胶囊论文集

集九十位学者孜孜不倦的追求

鲜药技术



现代鲜药

扶正荡邪

采用低温冷冻现代生化分离提取技术

保持鲜药中生物活性成份

易于人体吸收利用

中国癌症研究基金会
北京鲜药研制中心
北京建生药业有限公司

金龙胶囊的研究与开发

李建生

中国癌症研究基金会 北京鲜药研制中心

一九九八年四月,金龙胶囊获得了国家卫生部药准字新药证书,这是参与这项科研工作的专家、学者盼望已久的大事。

回顾十多年的往事,感慨万分!我是一名由部队培养、成长起来的基层医务工作者。早在一九五九年夏,根据部队防病、治病的需要,我开始了鲜药的研究。最早是鲜青蒿杀虫的实验。六十年代,重点进行鲜大青叶抗病毒、防感冒、防肝炎的研究和应用。从那时起,我就不断学习、研究中医、中药,并在医疗实践中深感祖国医药学博大精深。八十年代以来,我国改革开放深入发展,为适应人民群众的医疗需要,一九八四年,我和战友们一起创办了第一所对外开放的部队基层医院,并充分利用部队条件,深挖祖国的医药宝库,选择了利用鲜药向疑难重症中的癌症挑战。虽然我们有研究探索的意识和顽强奋斗的勇气,仍感到光靠自己和部队的力量是微薄的。于是,我就四处求师,在众多专家教授的指导下,根据中医的整体观、阴阳学说、扶正荡邪治则以及中药“生者尤良”的学术观点,借鉴现代科学中的分子生物学、生物化学、分子生态学、细胞学、免疫学以及现代肿瘤学等的理论和技术,开始了抗癌鲜动物药的研究。

鲜药研究必须与现代科学技术相结合。古人提供“中药鲜用”以及“生者尤良”的观点,是几千年来大量临床实践的经验总结。用现代科学的观点及语言来说,就是要在药材的采集、运输、加工、使用等整个过程中,最大限度地保持药物的生物活性,合理地使用其有效成份,以利更好地发挥其药效。过去古人由于受到科技条件的限制,不可能做到“提取其有效成份,保持其生物活性”,他们只局限于从大量实践中摸索出“鲜用”、“生用”的优越性。而在科学技术飞速发展的今天,我们就不能再局限于一般意义上的“鲜用”或“生用”,必须把它的概念纳入现代科学技术的轨道。

根据我多年实践的体会,我认为鲜动物药至少应具备以下三个特点:

- 1)原料取材于鲜活动物;
- 2)采集、运输及加工的全过程应在低温(或常温)下进行,不得用强酸、强碱、高温或有机溶剂处理;
- 3)要提取其全部有效成份。

只有这样,才能保证药性的“纯正”,最大限度地保持其生物活性。从进化论及

分子生态学的观点看,进行全部有效成份提取,能够最好地保持生命体内分子网络的生理平衡状态,更好地发挥其药效。

“金龙胶囊”就是遵循上述原则和方法并在大量临床实践的基础上研制成功的。我们与清华大学生物科学与技术系以及许多科研单位合作,对“金龙胶囊”的加工工艺、生产设备、分析方法、药理、毒理以及质量控制等进行了大量的研究工作,同时利用免疫化学技术、荧光偏振技术、核磁共振技术对该药治病的机理进行了初步探讨和大量的基础研究工作。

临床研究表明:“金龙胶囊”对血瘀郁结为主证的原发性肝癌是一种安全有效的纯天然治疗药物,能明显地抑制癌细胞和增强正常细胞的免疫力,同时对放疗、化疗有增效作用,对其毒副作用有明显的缓解作用。

临床研究表明:“金龙胶囊”是小分子肽类物质,易于被人体所吸收;它含有大量的氨基酸、维生素、矿物质和微量元素,能够提供人们充足和必要的营养;制剂中所含的核苷酸及多种活性酶,有助于改善机体的物质代谢和能量代谢,加速受损组织的修复和促使病态细胞恢复正常生理功能。

“金龙胶囊”的作用机理,从宏观上讲,属于扶正培本,现代医药学称之为提高人体自身的免疫功能。从微观上讲,是药物通过对人体细胞膜的影响,而积极地参与了细胞的生长代谢过程。由于在制备过程中,尽量保持了“鲜”的特点,保持了“整体”和“天然”的特点,因此,各种有效成份之间保持了合理的分子生态平衡,更好地发挥了各有效组份间的协同作用。“金龙胶囊”的科研开发工作是五年准备,十年行程。在这十五年中,支持这项科研的专家学者之多,科研经历的时间之长,投入的人力、财力之多,在中医药科研史上可以说是少有的。我面对的不仅仅是技术上的难题、经济上的困难,还要面对各种环境及人为的复杂关系。在这个过程中,使我深深感受到各级领导及上百位专家学者对我的一次次热情相助和关怀。在这里我要特别感谢我国鲜药事业的倡导者谢海洲教授、朱良春教授,他们是我从事鲜药研究和应用的导师和指路人。一九九三年,中国癌症研究基金会北京鲜药研制中心的成立,对“金龙胶囊”的研究开发给予了极大的推动,所以我还要特别感谢中国癌症研究基金会的领导和专家对我的支持和帮助。

回顾药物发展历史,从本世纪40~50年代的磺胺类、抗生素类药物开始,继而是激素类药物、免疫调节剂以及酶的抑制剂,一直发展到80~90年代的细胞因子-多肽类药物的应用,体现了科学技术的不断发展。特别是一大批高活性、多功能细胞因子在临床上的应用,是分子生物学、细胞学、免疫学、临床医学以及生物技术等多种学科间相互结合与渗透的结果。

“金龙胶囊”的研究和应用,正是沿着这一方向进一步的深入和发展。鲜药研究将依靠多学科交叉配合,在使鲜药继续保持纯天然、高活性、多功能等特性的同时,从细胞及分子水平上不断研究鲜药各活性成份间的协同关系,探讨鲜药治病的机理,为研制更加安全、有效和质量可控的新的鲜药制剂而努力。

目 次

发明人寄语

金龙胶囊的研究与开发	李建生(菲页)
------------------	---------

综 述

国内外鲜药研究的状况与展望	郝近大(1)
带瘤生存及生存质量—肿瘤治疗新概念	曾志民(5)
对治疗癌症新药金龙胶囊上市后的再评价	高益民(6)
恶性肿瘤的治疗评价和中西医结合治疗肿瘤的理论依据	申维玺 孙 燕(9)
恶性肿瘤与中医药	郝仁存(13)
中国癌症患者心理干预研究	王建平 林文娟 孙宏伟(14)
中医药对维护肿瘤患者生活质量的作用	李佩文(18)
中医药防止肿瘤复发转移的研究概况	林洪生(20)

基础研究

基础药理学

金龙胶囊的工艺特点及对作用机制的实验探讨	鲍世铨 曾耀辉 吴志奎等(22)
金龙合剂药理学实验研究	谢佐平(25)
金龙胶囊对小鼠子宫癌(U ₁₄)的抑制生长和 自发转移实验研究	高 进 薛克勋 刘玉琴等(26)
金龙胶囊对小鼠子宫癌(U ₁₄)抑制术后复发和转移的观察	刘玉琴 赵雪梅 顾 蓓等(28)
金龙胶囊对裸小鼠肾包膜下移植人肺腺癌 LAX-83 侵袭的 影响及其机理探讨	刘玉琴 李建生 赵雪梅等(31)
金龙胶囊抑制癌细胞转移的研究	高 进 薛克勋 刘玉琴(33)
金龙胶囊对荷瘤小鼠免疫功能影响的实验研究	郝仙娣 周 哲 李树新(36)
金龙胶囊抑瘤及配合化疗减毒作用的观察	郝仙娣 周 哲 李树新(39)
金龙胶囊对肿瘤细胞诱导分化作用的研究	刘玉琴 顾 蓓 董继红等(41)

金龙胶囊与质量有关的理化性质研究	鲍世铨 曾耀辉(44)
------------------------	-------------

基础毒理学

金龙胶囊长期口服毒性试验资料	郝仙娣 周 哲 张亚乔等(46)
金龙胶囊急性毒性试验资料	郝仙娣 周 哲 张亚乔(48)

临床研究

金龙胶囊上市后Ⅳ期临床试验 2 660 例总结	李 杰(49)
-------------------------------	---------

晚期肿瘤治疗及其它

金龙胶囊Ⅱ期临床研究总结	张丽英 孙桂芝 林红生等(53)
动物类抗癌药物的应用研究	戚毅韵(56)
金龙胶囊治疗恶性肿瘤 100 例疗效观察	陈雪良(57)
金龙胶囊辅助治疗恶性肿瘤 58 例临床观察	江四锋 代义壮(59)
金龙胶囊治疗晚期癌症 100 例临床观察	王海红 李青兰(61)
金龙胶囊配合放射治疗恶性肿瘤临床观察	宋 翔 邢月明 吴 伟等(61)
金龙胶囊治疗晚期恶性肿瘤的临床观察	王德宁(64)
金龙胶囊治疗晚期癌症疗效观察	赵红星(64)
金龙胶囊对恶性肿瘤放射治疗减毒增效作用的临床观察	卢 健(65)
金龙胶囊治疗晚期消化道肿瘤的临床疗效观察	蔡明明(67)
金龙胶囊联合化疗治疗消化系统恶性肿瘤 65 例临床观察	宋玉琴(68)
金龙胶囊治疗恶性肿瘤 77 例疗效观察	上海市金龙胶囊验证组(70)
放化疗合并金龙胶囊治疗恶性肿瘤临床分析	陈建祥 张鸿未(71)
金龙胶囊治疗晚期癌症 17 例临床观察	邹海萍 张瑞芳 朱玉芬等(74)
金龙胶囊治疗恶性肿瘤 25 例临床观察	王文海 周荣耀(75)

肝癌治疗

金龙胶囊治疗原发性肝癌 150 例临床总结	柏 林(77)
金龙胶囊治疗晚期原发性肝癌的临床观察	张云利(78)
金龙胶囊在原发性肝癌治疗中的应用	马洪波 陈伟瑜 张 玲等(79)
金龙胶囊治疗原发性肝癌的临床研究	唐由君 曹 芳(80)
金龙胶囊联合肝动脉插管化疗加栓塞治疗原发性肝癌 56 例临床观察	梁铁军 赵小茜 于翠华(82)
金龙胶囊配合白花蛇舌草针剂治疗原发性肝癌疗效观察	叶 枫(84)
金龙胶囊联合介入治疗肝癌临床观察	谢印法 谭学芬 刘素贞等(85)
肝癌治验 3 例	(87)
金龙胶囊治疗晚期肝癌的临床观察	陈 喆 翟笑枫 吕书勤等(88)
金龙胶囊治疗晚期恶性肿瘤的临床观察	陈 炜(89)

金龙胶囊治疗巨块型肝癌 1 例	张伟华(91)
介入加金龙胶囊治疗肝肿瘤转移 1 例	马爱英(92)
金龙胶囊结合辨证用药治疗原发性肝癌 30 例临床观察	石怀芝(92)
金龙胶囊联合泰素帝治疗恶性肿瘤肝转移 4 例临床观察	倪爱娣 王文海(95)
金龙胶囊治疗肝转移性肿瘤 1 例	杨晓燕 张瑞芳 邹海萍(97)

胃癌治疗

低剂量 5-FU 静脉泵持续点滴联合金龙胶囊治疗晚期胃癌	洪 专 许红霞 祝浩强等(98)
金龙胶囊治疗晚期癌症 1 例	沈 俊(102)
金龙胶囊治疗中晚期胃癌 157 例临床报告	罗秀丽 李金彩 谭晓云等(102)
Ⅲ期胃癌术后辅助化疗加金龙胶囊的疗效观察	韩少良(104)
金龙胶囊对胃癌术后化疗细胞免疫功能的影响	张莹雯 彭 丽(107)
中医辨证与金龙胶囊治疗晚期胃癌 43 例临床观察	时水治(110)
金龙胶囊合并中药治疗胃癌 33 例疗效观察	徐晓燕 石怀芝 孙桂芝(112)
FAM 金龙胶囊联合治疗Ⅳ期胃癌 41 例分析	于 峰(114)

肺癌治疗

金龙胶囊联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效观察	王 丽(115)
金龙胶囊治疗非小细胞肺癌的临床观察	王桂琦 祖 瑜 李保庆等(116)
金龙胶囊辅助治疗肺癌的临床观察	李忠堂 王作胜(117)
金龙胶囊与化疗药物联合治疗肺癌的临床观察	成 卫(119)
金龙胶囊对中晚期肺癌放疗增敏的临床观察	张秀凤 黄珏东 史建国等(120)
金龙胶囊联合动脉灌注治疗非小细胞肺癌的临床观察	张 青 迟惠昌 郭铁军(122)
金龙胶囊联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察	龙为红 韩明权 黄海茵等(123)
金龙胶囊配合化疗方案治疗 26 例晚期非小细胞肺癌	张云辉(125)
金龙胶囊对肺癌细胞免疫水平的影响	李宏云(126)
金龙胶囊提高晚期非小细胞肺癌患者 CD ₄ /CD ₈ 及 NK 细胞活性的 临床观察	林显敢 谢德荣 姚和瑞等(128)
金龙胶囊辅助治疗晚期肺癌 2 例	凌 贞(130)
金龙胶囊两种治疗方案抗肺癌转移的临床及实验研究	郭信涛 石怀芝 李建生(131)
金龙胶囊联合化疗治疗非小细胞肺癌的临床观察	张 勤(133)
金龙胶囊在肺癌术后治疗作用探讨	吴 琨(134)
金龙胶囊配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察	金炳文 吕梅君(135)
金龙胶囊联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察	张 捷(137)

淋巴瘤治疗

金龙胶囊联合 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤 61 例临床研究	于兆安(138)
--	----------

27 例恶性淋巴瘤疗效观察	丁国栋(140)
金龙胶囊与华蟾素合用治疗 30 例Ⅲ IV 期非霍奇金恶性淋巴瘤	姚勤红 刘 政 黄金昶(141)

食管癌治疗

金龙胶囊对食管癌术后患者免疫功能的影响	苏 力 李保庆 王桂琦等(143)
中西医结合治疗食管癌病案举例	石怀芝(144)
金龙胶囊配合中药治疗晚期食管癌 46 例临床观察	时水治 蔡秀莲 李建生(146)

胆囊癌治疗

金龙胶囊联合胆道支架治疗胆管癌的临床疗效观察	关 斌 苏传富 安玉胜等(149)
金龙胶囊联合放疗治疗晚期胆囊癌术后复发肠转移出血 1 例	彭莉华(150)

乳腺癌治疗

金龙胶囊配合中草药治疗乳腺癌 39 例	徐晓燕(151)
金龙胶囊配合其他药物治疗乳腺癌 2 例	唐汉钧(153)

鼻咽癌治疗

金龙胶囊合并放射治疗鼻咽癌的临床观察	杨光伟 高时荣 覃 强(154)
金龙胶囊配合手术放疗治疗头颈部恶性肿瘤临床研究	王 玥(155)

恶性胸腹水治疗

金龙胶囊联合胸腔内注入顺铂治疗恶性胸水临床观察	秦建领 陈可劲 杜 娟(157)
金龙胶囊治疗晚期恶性腹水的疗效观察	陈伟忠 曾 欣 林 勇等(159)
金龙胶囊榄香烯方案治疗癌性腹水的疗效观察	曹骥翔 罗俊标 唐新玉(160)

子宫颈癌治疗

金龙胶囊配合中药治疗子宫颈癌 114 例临床观察	石怀芝 徐晓燕(161)
--------------------------------	--------------

卵巢癌治疗

疏肝软坚汤配合金龙胶囊治疗卵巢癌 176 例临床观察	徐晓燕 时水治(163)
金龙胶囊治疗卵巢癌肺胸膜骨转移 1 例	朱玉芬 张瑞芳 邹海萍等(164)

肠癌治疗

金龙胶囊配合中药治疗大肠癌 86 例临床观察	时水治 李建生(165)
------------------------------	--------------

膀胱癌治疗

中草药配合金龙胶囊治疗中晚期膀胱癌 30 例临床观察	武迎梅 时水治(168)
----------------------------------	--------------

其 它

金龙胶囊与体部伽玛刀治疗肝脏恶性肿瘤临床观察	高璇霞 徐秀凤 宋江波(170)
------------------------------	------------------

国内外鲜药研究的状况与展望

郝近大

中国中医研究院中药研究所 (北京市 100700)

中医临床应用鲜品药物治疗多种常见病症具有悠久的历史。可以说,鲜药的应用贯穿于中医药学起源和发展的全过程。从大量古代本草及方书文献中可以发现,历代医家对鲜药有别于干药的特殊作用都有衷肯的认识,对鲜药的临床运用有宝贵而丰富的经验。尤其是随着中医温病学说的形成与发展,所用鲜药品种日益增多,所适应的病症日趋广泛,对鲜药特殊功效的认识亦更加深入,从而形成了中医临床用药的一大特色。

传统中医临床应用鲜药与我国南方某些地区民间应用鲜草药、青草药治病有所不同。后者多是单味或数味鲜草药合用的民间经验;而前者则严格遵循中医的理法方药原则,在辨证的基础上,按照君臣佐使复方用药,即在一组数味药物组成的复方中,有2~3味鲜药入方,共同煎煮,起到它们的特殊作用。

但近几十年来,由于门诊量增大,药材保鲜技术落后,以致在各大中城市中的鲜药供应长期断档,绝大部分鲜药品种均以干品代之。长此以往,导致许多临床医生对鲜药在治疗某些病症上的特殊作用都产生了模糊认识;如任这种以干代鲜的现象发展下去,亦势必影响中医对某些病症的临床疗效;同时,也将使在长期临床实践中得到的宝贵经验濒于失传。正是在这种情况下,从20世纪80年代以来,国内中医药领域中的众多有识之士纷纷利用各种场合呼吁恢复临床鲜药的供应,并加强对鲜药保鲜技术等基础工作的研究。国内不少临床医生及科研单位对此积极响应,结合各自的条件,从各个不同角度对鲜药的临床应用、传统保鲜方法的总结、现代保鲜技术探讨、鲜干药品的化学成分与药效作用区别、鲜药制剂的开发应用等方面开展了大量工作;而在国外对于植物药的保鲜技术研究及鲜干品的化学成分、药效作用的对比研究,取得了明显进展,许多植物药的保鲜制剂已在国外超市销售。现将近年来国内外报刊上公开发表的有关资料综述如下。

1 国内鲜药研究的进展状况

“鲜药在临床上的适用病症”^[1]一文,从8个方

面总结了鲜药在中医临床上所适宜的病症,即1)外感风寒、温病及伤暑;2)咳血、衄血、吐血诸血症;3)急性菌痢腹泻;4)肺炎、肺痈、肺结核、慢性气管炎、百日咳、白喉;5)腮腺炎、乳腺炎、扁桃体炎;6)伤科、外科病症;7)恶性肿瘤及系统性红斑狼疮等;8)急危重症的急救与解毒。根据历代医家文献记载及现代临床实践可以看出,鲜药的应用在内科杂病的调治、急危重症的抢救,解毒以及外伤治疗等方面,具有独到之处。

“发挥鲜药品种特色,改变以干代鲜论”^[2]一文,根据传统中医药理论,从①寒凉性鲜品较干品偏凉偏润;②辛香气药鲜品较干品味厚力峻;③药汁鲜纯润燥之性强于干品;④药汁制备简便收效快等4个方面总结探讨了鲜药有别于干品的作用机理。

“鲜药临床常用方法”^[3]一文,通过查阅大量古今文献总结出鲜药在临床常用的方法有:①直接入汤剂法;②自然汁内服法;③蒸露法;④煎膏法;⑤捣烂外敷法;⑥自然汁外用法。除上述常见的6种方法外,亦可针对某些具体病症和患者的情况还有多种不同的应用形式,如制成酒剂、糖浆剂、针剂、片剂等,或2种以上形式并用,但其基本方法与前述6种方法的某一种相类似。

“鲜药的贮藏与保鲜方法”^[4]一文,在查阅文献与实际调查的基础上,总结了历史及当前中医临床常用的保鲜方法有:自然贮藏法、砂藏法、砂植法、冰箱贮藏法、塑料薄膜保鲜法、移栽法等数种。

“鲜地黄及不同干燥条件下的生地黄中麦角甾甙的含量测定”^[5]一文,报道了鲜地黄及不同干燥条件下的生地黄中麦角甾甙的含量测定,该方法采用了高效液相色谱法对地黄鲜品及其不同条件下的样品中的麦角甾甾进行了含量测定。结果表明,鲜地黄中麦角甾甾的含量在0.1%以上,而干燥后的生地黄中其含量明显降低。

“地黄中梓醇变化条件的探讨”^[6]一文,报道了地黄经干燥、炮制后,经HPLC测定梓醇的含量与

鲜品比较明显降低。梓醇含量的变化与酸、碱条件有关,而在水溶液中加热时间对其含量无明显改变。与单糖、低聚糖混合并长时间加热,其梓醇的含量也未见显著变化。

河南省开封市回民医院^[7]开展以鲜中药汁治疗血液病的研究,尤其是白血病,已经取得阶段性进展。该医院建立了国内首家鲜中药开发研究基地,现已初具规模。他们认为,鲜中药含有较丰富的活体物质、多种维生素、矿物质及人体所需要的多种氨基酸,对人体功能有较好的调节作用,为医治血液病,尤其是白血病,开辟了广阔的前景。

“冷冻真空法加工鲜三七的试验”^[8]一文,应用冷冻真空法加工鲜中药三七,保持了三七新鲜时的外观,并容易粉碎,缩短加工周期,加工过程机械化,有效成分三七皂甙接近鲜品,高于传统加工品。

“鲜茅根与芦根的保鲜研究”^[9]一文,应用真空包装及低温(4~6℃)贮存的方法,以感观、色泽、气味及还原糖含量为指标,对鲜茅根与鲜芦根的储存期限进行观察。结果表明,此法对鲜茅根、鲜芦根均有一定的保鲜作用,茅根优于芦根,真空包装加低温贮藏优于真空包装常温贮藏。以真空包装在4~6℃条件下鲜茅根的保鲜期可达3个月。

1999年5月,国家自然科学基金委员会在上海组织召开了“中国药科学发展战略”学术研讨会。会上由近年获国家自然科学基金资助的课题组作了交流发言,其中“生姜、地黄、石斛保鲜技术及其鲜干活性对比研究”课题组^[10],针对根茎类新鲜药材的较典型品种进行各种保鲜方法的研究探索实验,并以化学成分中的主要成分和主要药效学指标跟踪保鲜研究的全过程。同时对同一品种的干鲜活性进行对比实验。实验结果表明:生姜、地黄、石斛三味药品的鲜、干品在主要化学成分和清热、止血、提高免疫功能等药效指标上均显示出明显的差异。应用现代保鲜技术,可使保鲜期达到6~12个月,并申请了发明专利。同时开始在北京的一些医院试用,得到临床医生与患者的认可与欢迎。但同时指出,由于中药的化学成分非常复杂,每一味中药都有其不同的成分和药效,因此必须针对每一味药干鲜活性的不同点,深入研究其特有药效的化学实质,采用不同的保鲜技术与方法,才能达到较好的保鲜效果。

“鲜地黄与干地黄止血和免疫作用比较研究”^[11]一文,比较了止血和免疫方面鲜地黄与干地黄的部分药理作用。鲜地黄汁、鲜地黄煎液和干地黄煎液均在一定程度上拮抗阿司匹林诱导的小鼠凝

血时间延长,但鲜地黄汁的作用明显强于干地黄;鲜地黄汁、鲜地黄水煎液能使类阴虚小鼠的脾脏淋巴细胞碱性磷酸酶的表达能力明显增强。鲜地黄汁还可增强Con A诱导的脾脏淋巴细胞转化功能。干地黄水煎液对类阴虚小鼠的脾脏淋巴功能也有明显的增强作用,但其作用弱于鲜地黄汁。因此,历史上用鲜地黄汁或鲜地黄水煎液治疗某些疾病(如出血性疾病)有其科学道理,在临床应用最好遵循之。

“生姜与干姜药理活性的比较研究”^[12]一文,通过动物实验研究了生姜与干姜在药效上由无差异,为临床上合理使用二药提供了实验依据。方法是以生姜的药效作用为主,采用止呕、解热、缓和眼部刺激等药效学指标,比较研究了生、干姜水煎剂的药理活性。结果:生姜水煎剂可明显抑制鸽子的呕吐次数,减少呕吐只数;对致热大鼠有显著的退热作用;并可显著降低家兔眼睑结膜的刺激作用。结论为干姜水煎剂与生姜水煎剂在相同剂量下则作用较弱。因此,药用时干姜不宜代替生姜。

中国癌症基金会北京鲜药研制中心是专门从事中药鲜药制剂的研究开发与治疗多种癌症等疑难病症的机构。他们应用新鲜动物为原料,通过超低温冷冻干燥技术,制成扶正荡邪合剂胶囊,用于胃癌、鼻咽癌、舌癌、肝癌、肺癌、白血病等症的治疗,显示出独特的治疗作用,临床应用400余例癌症患者,总有效率为84.94%。用于系统性红斑狼疮、天疱疮、硬皮症等免疫功能异常患者116例,总有效率达94%^[13]。

“鲜动物药‘扶正荡邪制剂’的基础及工艺研究以及对治病机制的初步探讨”^[14]一文,报道了以鲜活动物为原料,宰杀并去除内脏后,经清洗、消毒、超低温(-195℃)破碎与冻融处理,使胞内各种有效成分充分释放出来,并在低温下迅速进行生化技术处理。将低温、快速、高效三者结合起来,以最大限度地保持其生物活性,真正达到动物鲜用的目的。用新的工艺技术制备的“扶正荡邪制剂”,明显地优于传统的煎煮方法。从测定结果看,总氨基酸含量,前者为后者的1.5倍;游离氨基酸含量,前者为后者的2.6倍。用高压液相色谱法测定的各组分子量,小于1万的小分子物质,前者不低于98.6%,后者为86.2%;检测精氨酸酯酶的活性,前者有,后者无。

“扶正荡邪制剂”的组方经改进完善,现已形成了2个正式产品:获得国家新药证书的“金龙胶囊”和健字号的“金水鲜胶囊”,去年已面市并广泛应用于临床^[15]。

“‘金龙胶囊’抑制癌细胞转移的研究”^[16]一文,通过实验证实以守宫、蕲蛇等鲜动物药组方的鲜药制剂对小鼠宫颈癌(U₁₄)高转移肿瘤模型的抑瘤率和抑制转移率均明显高于对照组,对肺腺癌的转移程度亦有明显的抑制作用。肺转移程度,对照组Ⅱ级以上转移率分别为60.0%和75.0%;而两批治疗组中仅有1例(8.3%)为Ⅱ级转移,其余均为Ⅰ级转移。淋巴转移率,对照组分别与两种剂量的治疗相比,均有显著性差异。淋巴结转移程度对照组Ⅱ级以上各为30.0%和50.0%;两批实验的4个治疗组,均未见Ⅱ级以上的转移。

从目前国内中药鲜药的研究情况来看,仍处于起步阶段,公开报道的材料数量不多,尤其对鲜、干品所作的化学成分和药效活性对比研究及鲜药制剂的商品化的报道极为少见,许多基础研究工作仍有待加强。

2 国外鲜植物药研究的进展状况

国外对鲜植药的研究非常重视,从已公开发表的文献看,包括有化学成分、药理、药效等多方面的研究,并利用高科技手段开发出一系列疗效好的鲜药制品。在法国、英国、日本等地都有不少关于鲜药剂的专利^[17~23],法国生产的SIPF制剂含有所有鲜药中具有活性成分,在服用时甚至呼吸酶的活性还能得到恢复。1985年联邦德国低古萨有限公司向中国申请了用鲜春黄菊提取有效成分的专利^[24]。

国外的研究资料表明,部分鲜药在干制或不当的提取过程中,化学成分会有很大的变化,从而使药物的药理作用和疗效改变。如鲜地黄中含有20多种氨基酸,其中精氨酸含量最高,干地黄中含有15种氨基酸,其中丙氨酸含量最高^[25,26]。在干制过程中,地黄所含有的甙类成分有不同程度的分解,单糖甙分解最多,双糖甙次之^[27]。缬草镇静作用的主要成分缬草素在干燥根茎中的含量比鲜根中减少40%~50%^[28]。含挥发油的药材在干制时除了挥发油含量会降低外,往往主要成分也会发生变化,有时甚至会失去活性成分。鱼腥草是很好的抗菌药,活性成分为癸酰乙醛,在干品中其含量甚微^[29],用鲜草经2次蒸馏而生产的注射液中也含癸酰乙醛,没有抗菌作用^[30]。佩兰鲜品的挥发油主要成分为冰片烯^[31],而干品所提挥发油的主要成分为对聚伞花素、乙醛橙花醇酯及5-甲基麝香草醚^[32]。在生姜中6-姜醇的含量比6-姜酚高,而干姜中正好相反^[33]。老鹤草素是一种天然抗氧化剂,大量存在于老鹤草和大戟科12种植物中,在进行提取时必须

使用鲜植物^[34]。

由于人们认识到干燥过程会使药材中的化学成分发生变化,在植化研究中也常用鲜植物作为材料,特别是含乳汁的植物,并分离出不少新化合物。如从九里香属植物鲜品中分离到2个新香豆素^[35];从欧洲夹竹桃鲜叶分离到2个新的五环三萜^[36];从Euphorbia clarkeana中分离到1种新的三萜化合物^[37],从黄花夹竹桃鲜叶中分离到1种新的五环三萜和1种新的强心甙^[38];从防己科青牛胆属植物Tinospora tuberlata鲜叶中分离到3种新的呋喃三萜^[39]。

与在鲜药化学成分方面的工作相比,国外对干、鲜药材在药理学上进行的比较研究相对较少,但仍有资料表明,一些药材的干、鲜品的药理作用有差异,甚至作用完全相反。鲜姜使前列腺素F₂₉引起的离体肠系膜静脉的作用增强,而干姜的作用则相反^[40]。马齿苋叶的鲜叶及沸水提取物可增加家兔心肌收缩力和收缩速度,使豚鼠离体回肠紧张度增加^[41];而干品提取物却减弱家兔心肌收缩力,松弛豚鼠离体回肠^[42]。

大量的研究结果让人们认识到用鲜药治疗某些疾病效果更佳,因而促使了众多鲜药制剂的问世^[17~23],这些制剂都能有效地保证活性成分不遭到破坏或损失。最具代表性的是法国ARDEVAL试验药厂生产的SIPF口服液,这是在-50℃低温下将鲜药精磨成微粒,并在悬浮液中添加乙醇,制成含醇量为30%的悬浮液,能使悬浮液在恢复常温时不会发生酶反应而引起活性成分的变化。SIPF制剂含有鲜植物的全部成分。目前已有缬草、蒲公英、蜜蜂花、欧山植、欧七叶树、黑加仑等14种植物的SIPF制剂出售。

3 对国内鲜药研究发展的展望

我国有着长期在临床上使用鲜药的经验和丰富的鲜药资源。据调查,在2千多种常用中草药中,有486种(占22.7%)在传统用法中是以鲜用为主的,它们分属118科,326属,发展鲜药生产我们有着得天独厚的条件。随着人们对鲜药的重新认识和重视,希望在医院和药店重见鲜药的呼声越来越高。

从历史上看,我国第一次使用鲜药的高潮是由于温病理论的发展而形成的;在今天,我们要进行鲜药及制品的开发,仍需要以科学的理论体系为依托,而不能仅仅停留在恢复对鲜药的使用上。鲜药的药效优于或有别于干品,必然有其物质基础。而长期以来,国内对中药材有效成分和药理作用的研究大

多是用干药材进行的,这样得出的结果是否适用于鲜药值得商讨。一些药材在干制过程中,化学成分不但含量会发生变化,有时其主要成分也会发生变化。对干、鲜品在疗效上确有差异的药材,只有从成分化学和药理学上对鲜药进行研究,找出鲜药具有独特疗效的活性成分和使之保持稳定的方法,才能科学地使用鲜药,保证其确有可靠的疗效。

因此,对鲜干品不同的化学成分和药效活性的基础工作应得到加强,从而丰富和发展传统的中医药理论。

根据我们几年来的鲜药研究经验并结合国外鲜植物药的研究进展,我们体会到在鲜药的保鲜技术研究过程中,单纯追求物理性状的保鲜,只是一种传统的观念,也只是一种低层次的保鲜,在患者的使用过程中仍然要受到诸多因素的影响,而使鲜药的原有药效受损。同时,随着现代生活的快节奏和生活习惯的改变,如果不能将鲜药的使用从草药的水平上升到制剂水平,使医院在销售、患者在使用上更方便,恢复了的鲜药供应也不能维持长久。因此说,在新的世纪里为彻底解决中医临床鲜药的来源问题,必须加强鲜药制剂的研究与开发。当然这种研究是有很大难度的,特别是在其活性成分不能肯定的情况下进行活植物的加工是不能确定细胞中的各种酶将会对活性成分产生怎样的影响,进而影响到鲜药的疗效。芳香植物在加工过程中挥发油也极易损失,因此用粗加工的方法生产鲜药制剂是不可取的,不能保证用药质量。国内外的一些现代工艺技术及高生物学技术可供借鉴,比较常用的一种是在短时高温的条件下使细胞中各种酶类失活,然后进行有效成分的提取;超低温提取及超临界提取技术等。如法国的 SIPF 制剂,就是利用低温抑制酶的活性,同时将鲜药精磨成微粒,再加入酶抑制剂使制剂恢复到室温时也不会产生酶反应,从而保证制剂具有鲜药中所具有的全部成分,这种方法最适用于活性成分不清的鲜药的制剂生产。如果能够研制出高水平的鲜药制剂,生产和应用的前景及市场将是广阔的,同时也才能真正算得上是继承和发扬了中医药学中这一宝贵的遗产。

21 世纪,我国的改革开放正处于经济转轨的大变革时期,给发展中药鲜药制剂提供了一个非常好的机遇,具有良好的发展前景。

1)对于某些疾病的治疗,鲜品的疗效明显高于干品,从国内外的实验报道看,许多药材在干制过程中其有效成分均有程度不同的损失,特别是含挥发

性成分者。2)现代科学技术的迅猛发展为中药鲜药制剂的出现和走上产业化、规模化、国际化的道路提供了技术上的可靠保障。3)中药鲜药制剂目前可以说还处于起步阶段,在研究和开发过程中可以不受传统中成药剂型与工艺的限制,从一开始就可采用国际上先进的生产工艺和检测手段,即站在较高的起点,目标瞄准国际市场。这样一旦走入市场,中药鲜药制剂将会产生巨大的社会效益与经济效益。4)发展中药鲜药制剂可以带动中药行业中相关产业的发展。如:具有一定规模的鲜药基地、工业化的保鲜技术、先进的制剂工艺等都是发展中药鲜药制剂所必不可少的条件。

综上所述,在 21 世纪,具有中医药特色的、与现代科学技术相结合的中药鲜药制剂将是现代中药产业中的重要组成部分,而它在发展过程中,还有许多问题等待我们去探索、去创新,我们也将创造更好的鲜药制剂,为广大疑难病症患者服务。

参考文献

- 1 郝近大. 鲜药在临床上的适用病症. 中国中医药报, 1997, 7: 31
- 2 郝近大. 发挥鲜药品种特色改变以干代鲜论. 中国医药学报, 1997, (增): 83
- 3 郝近大. 鲜药临床常用方法. 基层中药杂志, 1998, (4): 57
- 4 郝近大. 鲜药的贮藏与保鲜方法. 基层中药杂志, 1999, (3): 37
- 5 边宝林. 鲜地黄及不同干燥条件下的生地黄中麦角甾素的含量测定. 中成药, 1977, 19(8): 20
- 6 王宏洁. 地黄中梓醇变化条件的探讨. 中国中药杂志, 1997, 22(7): 408
- 7 开封建立鲜中药治疗血液病研究基地. 中国中医药信息杂志, 1997, 4(3): 47
- 8 孟 芹. 冷冻真空法加工鲜三七的试验. 中药材, 1997, 20(5): 237
- 9 李成文. 鲜茅根与芦根的保鲜研究. 中医研究, 1995, 8(4): 21
- 10 杨 桦. 中药鲜药制剂研究的现状与展望. 中国药理学发展策略与新药研究开发, 1999: 180
- 11 梁爱华. 鲜地黄与干地黄止血和免疫作用比较研究. 中国中药杂志, 1999, 24(11): 663
- 12 王金华. 生姜与干姜药理活性的比较研究. 中国药理学杂志, 2000, 35(3): 163
- 13 李建生. 扶正祛邪制剂治疗疑难病症临床观察. 中国肿瘤临床与康复, 1998, 5(增): 8
- 14 鲍世铨. 鲜动物药“扶正祛邪制剂”的基础及工艺研究以及对治病机制的初步探讨. 中国肿瘤临床与康复, 1998, 5(增): 25
- 15 李保荣. 为攻克癌症增添了新武器. 中国肿瘤临床与康复, 1998, 5(增): 1
- 16 高 进. 金龙胶囊抑制癌细胞转移的研究. 中国肿瘤临床与康复, 1998, 5(增): 43
- 17 CPI(B). 1994: 53
- 18 CPI(B). 1993: 35
- 19 CPI(B). 1993: 104

- 20 CPI(B).1992:45
- 21 CPI(B).1991:89
- 22 CPI(B).1990:41
- 23 张新国. 国外医药植物药分册,1992,7(2):57
- 24 中国专利.1985,1:07994
- 25 Toshika H. 生药学杂志,1982,36(1):1
- 26 Masashi T. Chem Pharm Bull,1971,19 (11): 2411
- 27 刘成基. 中药材,1990,13(5):25
- 28 周荣汉. 中药资源学. 北京:中国医药科技出版社,1993.439
- 29 陈于正. 中成药,1991,13(8):2
- 30 侯远生. 中国中药杂志,1990,15(4):29
- 31 韩淑萍. 中国中药杂志,1993,18(1):39
- 32 梁晓天. 药学报,1959,7(4):131
- 33 古原实. 国外医学中医中药分册,1984,(5):44
- 34 杜晓鸣. 国外医学中医中药分册,1990,5(2):57
- 35 Chihiro ITO. Chem Pharm Bull. 1989,37(3):819
- 36 Siddiqu S. J Nat Prod,1989,52(1):57
- 37 Ayatollah S A M. J Nat Prod,1992,55(7):959
- 38 Begum S. J Nat Prod,1993,56(4):361
- 39 米光美知子. 日本药学会第 111 次年会论文摘要. 东京,1991. 64
- 40 周德文. 国外医学植物药分册,1995,10(2):74
- 41 Methis S. 国外医学中医中药分册,1989,11(1):57
- 42 Darry O. J Ethnopharmacol,1988,22(1):33

带瘤生存及生存质量—肿瘤治疗新概念

曾志民

经典的肿瘤治疗模式—肿瘤完全杀灭的概念,在强调整体医学的今天,已显出其弊端,它往往会造成肿瘤的过分治疗。目前国际上已将提高肿瘤患者生存质量,延长生存时间作为重要指标,列入肿瘤疗效评价标准。

1 无瘤生存与生存质量

经典的肿瘤治愈概念认为:延长肿瘤患者生存期的唯一条件是各种治疗手段所能达到的无瘤程度。换句话说,治疗癌症必须杀灭或清除最后一个癌细胞,为此人们曾经追求扩大根治的手术、强化或冲击化疗、根治性放疗等。然而事与愿违,迄今为止,上述治疗所能达到的最高疗效仅仅是临床治愈,肿瘤的复发和转移仍是一个难以解决的问题,而且患者治疗后普遍出现生存质量下降,甚至因不能耐受继续治疗而死亡。因此关于肿瘤的疗效评定标准引起诸多学者的重视。

世界卫生组织提出的实体瘤的疗效评价标准为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)和病变扩展(PD)。无瘤生存是现代医学治愈肿瘤的标准,即肿瘤的治愈必须清除体内所有的恶性肿瘤。按照这个标准,临床上的 CR 并没有治愈。从肿瘤细胞增殖动力学及抗癌药物的药代动力学规律考虑,要达到体内肿瘤细胞的完全消灭,几乎是不可能的。规律揭示,体内一个细胞恶变后,一般经过 30 次倍增(分裂增殖),当细胞数达 10^9 个时,可形成约 1cm 直径的肿瘤,成为临床可诊断的肿瘤病灶。而抗癌药物杀灭肿瘤细胞遵循一级动力学的规律,即一定

量的抗癌药物杀灭一定比率而非固定数量的恶性肿瘤细胞。因此,肿瘤细胞即使被杀灭 99.999%,即达到 5 个对数级杀灭体内残存肿瘤细胞。此时,临床上并不能查出任何肿瘤,达到 CR。但经过一段时间后,残留的肿瘤细胞又开始增殖倍增,又出现了肿瘤的临床复发。况且,目前的治疗手段,即使全身治疗的化学药物,对于许多肿瘤尤其实体瘤来讲,很难达到 CR 的效果,且经过反复给药后,肿瘤细胞往往产生抗药性,使治疗敏感性降低。所以,现阶段治疗后即使肿瘤在短时间内能达到 CR,但其远期效果仍不理想。由此,加拿大的 Schipper 教授 1994 年在关于癌瘤概念的新模式中提出,有效的治疗并不需要肿瘤的完全消退,机体的反应对癌症治疗最为重要。这一观点与中医药治疗恶性肿瘤的疗效特点—带瘤生存相一致,也说明了带瘤生存有其科学性。著名肿瘤学家孙燕也指出:“人们不再满足于将肿瘤治好而患者变成残废或功能严重失调因而过着悲惨生活的情况。‘病是好了,人也残了’的现象再也不能继续下去了”。生存质量的引入是医疗模式转变的具体体现。

2 带瘤生存与生存质量

中医药治疗肿瘤的特点,是通过稳定瘤体、改善症状来达到带瘤生存的目的,其有效病例的疗效特点与现代医学治疗的最大差别是:前者瘤体缩小或瘤体缩小不明显,但生存期延长,自觉症状明显好转;后者瘤体在短时间内可能被切除或明显缩小,但很快复发,肿瘤增大,生存期无明显延长,生存质量

迅速下降。以肝癌、食管癌、贲门癌、肠癌、肺癌的治疗为例,由于原发性肝癌起病隐匿,早期症状不明显,一旦出现临床症状,病情已进入中晚期,能手术治疗的患者只有 5.3%,而手术后的肝癌患者多在 6 个月左右转移、复发。化疗是治疗肝癌的一种重要手段,但不良反应大,其疗效不理想,半年以上的生存率较低;手术、放疗、化疗对食管癌、贲门癌、肠癌的治疗痛苦大,代价高;小细胞肺癌作为化疗敏感性肿瘤,虽经强烈化疗,部分患者可达到 CR 的效果,但复发率较高,占肺癌 70%~80% 的非小细胞肺癌,除能早期手术的其中小部分患者获得长期生存外,迄今仍缺乏有效的治疗方法,化疗对于此类患者而言仍属于研究性质而尚无标准可言。且由于化疗的不良反应,对机体免疫功能的严重打击而使患者的生存质量迅速下降,病情发展。基因的治疗刚刚起步,目前仍处于实验室阶段。显然,面对大量的 III~IV 期的肝癌、食管癌、贲门癌、肠癌、肺癌等中晚期患者,现代医学仍缺乏高效的治疗方法。据不完全统计,这些患者半数以上转向中医药的辨证治疗,而且确实有许多患者在治疗中受益,取得了显著的

疗效,生存质量明显提高,生存期明显延长。笔者多年来从事中医药治疗肝癌、食管癌、贲门癌、肠癌、肺癌的研究,对上述中晚期肿瘤患者的治疗取得了比较理想的治疗效果,为他们减轻了痛苦,提高了生存质量,生存期明显延长,其中有的患者肿瘤消失,有的缩小,有的带瘤生存多年。

3 肿瘤疗效评价标准

目前美国食品和药品管理局(FDA)已将提高肿瘤患者生存质量,延长生存时间作为一项重要指标列入肿瘤疗效评价标准。临床研究显示,中医药在提高肿瘤患者生存质量和延长生存时间等方面具有明显优势,综合治疗仍无法解决肿瘤复发和转移这一难题,而中医药治疗恶性肿瘤是全面调节身体内环境和平衡,为人体对肿瘤的控制功能重新建立提供条件,这就是中医药治疗肿瘤患者带瘤生存的疗效机理。

中医药学博大精深,现代科学与信息技术的高速发展,使中医药学获得了跨文化的认同而正在步入知识经济时代,我国的中医中药必将为征服癌症发挥巨大的作用。

对治疗癌症新药金龙胶囊上市后的再评价

高益民

首都医科大学中医药学院 (北京市 100053)

金龙胶囊(以下简称金龙)[国卫药准字 Z10980041]是我国首创以鲜活药用动物为原料,采用现代化技术研制成功的中药新药。上市以来反馈信息良好,本文试从安全、有效、质量可控性等临床药理学方面,进行再评价。

1 安全性的研究

1.1 急性毒性试验

按相当于人用量的 926 倍,给予小鼠一次性口服。观察 7 天,小鼠的体重、饮食、呼吸、活动均正常,未显示急性毒性反应。

1.2 长期毒性试验

采用生药 48g/kg、24g/kg 大、小两个剂量组,给大鼠口服连续 4 个月。结果一般状况、体重变化、血象分析、肝、肾功能、重要脏器的肉眼观察以及病理检查,均未显示因药物导致的毒性反应。

1.3 临床观察

II 期(包括 III 期)临床试验中系统观察了金龙的不良反应。结果:治疗组与对照组对骨髓均未发现抑制毒副作用。金龙有提高患者血液中白细胞、血小板作用,治疗前后比较 $P < 0.01$ 。

治疗组与对照组均未发现对肝、肾功能损害,金龙治疗后对原有肝损害者有明显的改善作用,治疗前后比较 $P < 0.01$ 。

治疗组与对照组对免疫功能无损伤作用。金龙治疗后,尚能提高患者的 NK 细胞活性、T 细胞亚群 CD_3 、 CD_4 、 CD_4/CD_8 的比值、降低 CD_8 的作用。治疗前后有非常明显差异($P < 0.01$),对 NK、 CD_4 、 CD_4/CD_8 的提高比对照组有明显差异。

治疗过程中未发现呼吸抑制、心律紊乱、咽干、便秘、非肝病所致的出血倾向。未发现金龙对肝肾、免疫功能、骨髓造血功能的损害,反而对白细胞、血

小板有提高作用,对肝功能的改善,以及免疫功能均表现为良性作用。

上市后进行Ⅳ期临床试验,通过2 066例癌症患者长期服用金龙后的观察,均未发现明显心功能以及肝、肾功能损害。少数患者有上腹不适、恶心、大便秘,个别有轻度腹泻,未做处理症状消失,仍可继续服药,足以说明金龙的安全性是可靠的。

2 有效性的研究

2.1 实验药理学研究

2.1.1 抑癌作用 对大鼠瓦氏肉瘤(W₂₅₆)、小鼠肉瘤(S₁₈₀)、肝癌(H₂₂),平均抑瘤率分别为39.1%、36.5%、44.9%;

2.1.2 免疫调节 从整体水平(DTH 抗体分泌细胞),细胞水平(T、B 细胞增殖),分子水平(TNF),均能明显增强正常动物和荷瘤动物的免疫功能,并呈双向调节作用。

2.1.3 减毒作用 能明显减轻环磷酰胺对肝脏、造血系统的毒性反应;配合放、化疗时,能减轻不良反应,维持血白细胞、血小板一定的水平。

金龙上市后为了进一步探讨其作用机制,又进行了下述研究。

2.1.4 抗复发、转移作用 对小鼠子宫颈癌(U₁₄),术后局部肿瘤复发两次抑制率分别为54.8%和66.3%;对转移抑制率分别为50.0%和54.0%。结果表明:金龙对肿瘤术后的复发与转移有显著抑制作用。

2.1.5 应用细胞CT分析技术研究金龙对癌细胞的破坏作用 结果表明:金龙对肿瘤细胞有直接的破坏作用,合并使用环磷酰胺有非常明显的增效作用。

2.1.6 应用流式细胞术(FCM)研究金龙对U₁₄癌细胞增殖周期的影响结果表明:实验各组均可不同程度地抑制荷瘤细胞从S期向G₂+M期转化,使DNA合成期的荷瘤增多,分裂期的荷瘤细胞减少,提示金龙对肿瘤细胞生长作用的抑制点是阻断肿瘤细胞的有丝分裂期,从而阻滞肿瘤细胞的恶性分裂、增殖。

2.1.7 采用鸡胚CAM(绒毛尿囊膜)模型研究金龙对血管生成活性的影响 结果表明:在一定剂量范围内,金龙能够抑制鸡胚CAM新生血管网络的形成。这是金龙防止肿瘤复发转移的一个重要原因。

2.1.8 利用荧光偏振技术与核磁共振 研究表明:可影响细胞膜流动性和细胞内钠离子浓度。

2.1.9 金龙对慢性心力衰竭大鼠心功能的作用 实验结果表明:可改善大鼠心衰的收缩功能,增强左

室与主动脉压,并具有降低肺动脉压、降低肺血管阻力指数、降低右心负荷作用,提示金龙可改善慢性心衰大鼠的心功能。

2.2 临床药理学研究

根据中华人民共和国卫生部医政司编著的《中国常见恶性肿瘤诊治规范》制定的诊断标准,《中药新药临床研究指导原则》制定的疗效判定标准,结合临床进行综合评估,以临床症状、生存质量、生存期、癌灶四项标准为主。

由上海中医药大学曙光医院牵头,中国医学科学院肿瘤医院、中国中医研究院广安门医院、中日友好医院等单位,按照GCP的要求进行了Ⅱ期(包括Ⅲ期)临床试验,系统观察了300例中、晚期原发性肝癌,与已知有效药肝复乐片作对照。结果,总有效率为74.50%(其中Ⅱ期肝癌76.32%,Ⅲ期肝癌72.58%),癌灶缓解率(CR+PR)为17.50%。两组对比,Ⅱ期肝癌 $u=3.71$, $P<0.01$,Ⅲ期肝癌 $u=4.39$, $P<0.01$,有非常显著性的差异。治疗组的症状改善率为74.50%,生存质量有效率74.00%,生存期有效率75.00%。

金龙上市后,根据循证医学的原则,进行了大宗病例、多中心开放性(和)分组对照Ⅳ期临床试验,对2 066例总疗效进行分析,见表1、2。

表1 单纯使用金龙(或辨证中药)疗效分析 %

病种	例数	有效率	癌灶缓解率	2年生存率
原发性肝癌	202	69.17	19.17	18.30
胃癌	233	75.11	20.17	32.62
卵巢癌	176	75.4	33.50	76.14
非霍奇金淋巴瘤	168	83.21	47.54	45.90
子宫颈癌	114	45.70	34.20	91.23
大肠癌	186	84.88	31.40	45.35
食管癌	46	84.78	26.09	28.26
乳腺癌	59	82.50	—	100
膀胱癌	30	86.67	—	76.67

表2 金龙与化疗配合疗效分析 %

病种	例数	有效率	癌灶缓解率	2年生存率
非小细胞肺癌	541	73.33	46.89	—
胃癌	191	79.47	54.41	68.70(1年)
原发性肝癌	56	73.19	52.74	62.50
非霍奇金淋巴瘤	54	82.60	54.72	51.85

金龙配合放化疗对生存质量(卡氏评分)的影

响,治疗组(改善率 69.80%)明显优于对照组(42.00%), $P<0.05$ 。

金龙配合放化疗血白细胞的减少发生率,治疗组(48.40%)明显低于对照组(72.80%), $P<0.05$ 。

单用金龙治疗肝癌,可以提高患者的 CD_3 、 CD_4 、 CD_4/CD_8 、NK 细胞活性,与对照组比较 $P<0.05$ 。

试用艾滋病患者 20 例,治疗 3 个月。结果临床症状有改善,未发现不良作用,血常规、肝功能均属正常,治疗期间也未发现严重并发症。对 HIV 病毒载量无明显影响,对提高免疫功能有比较满意的效果。小剂量组(3 粒,一日 3 次)15 例,提高 CD_4 有效率 80.0%;大剂量组(4 粒,一日 3 次)5 例反而有所降低,呈双向调节作用。

3 质量可控性的研究

3.1 定性鉴别

取鲜守宫冻干粉、鲜蕲蛇冻干粉各 0.2g,加水 10ml 使之溶解、滤过,分别取滤液适量加硝酸、钼酸铵试液适量,加热、放冷,按照《中国药典》2000 年版(附录)薄层色谱法进行观察。

3.2 含量测定

每粒含蛋白质不少于 7.0mg,质量考察方法可行。

4 分析与评价

4.1 安全性的评价

金龙是由守宫、金钱白花蛇等所组成,其中守宫,味咸,性寒,有小毒。入血分透筋达络,善破血散结解毒,又能通经活络而止痛。《本草求真》称其“咸寒,小毒,入血分,治血病……滋阴降痰,为瘰癧妙品,……且毒能攻毒,故治痈疽”,滋阴为其扶正之功,破瘀散结,降痰解毒为其荡邪之效,故为本方君药。金钱白花蛇,《中国药典》2000 年版称其“味甘、咸,性温,有毒。归肝经。功能祛风,通络,止痉。用于风湿顽痹,……瘰癧恶疮”。《本草纲目》称“白花蛇能透骨搜风,截惊定搐,为风痹、惊搐、癰癧恶疮要药,取其内走脏腑,外彻皮肤,无处不到也。”全方药少力专、配伍精当,突出破瘀散结,解郁通络之功。全方以攻为主,且能滋阴益精、扶正祛邪兼施。上述两药有毒或有小毒,经现代化工艺处理后,不但充分发挥“毒能攻毒”的作用,还免除了对人体的毒性。从动物实验(急性、长毒)到人体Ⅱ期(包括Ⅲ期)、Ⅳ期临床试验,经过了大数量、多中心遍布近 15 个省市和 30 多家医院的综合性统计分析,仅有少数或个别患者出现过上腹不适、恶心、便秘或轻度腹泻,未

经处理均恢复正常,尚能继续服药完成治疗。不但未见明显心、肝、肾、血象损害,反而能提高血白细胞、保护骨髓抑制现象、改善肝功能,提高免疫功能,足以说明其安全性是可靠的,有的患者甚至连续服药数年之久也未发现不良反应。

4.2 有效性的评价

本品自被国家卫生部批准为医院制剂到新药上市以来,历时 20 余年,仍然屹立而不衰,主要靠的是稳定的疗效。做为医院制剂为多病种的预试,按 GCP 要求进行Ⅱ期(包括Ⅲ期)临床试验时,是以实体瘤肝癌为主试病种。通过 300 例随机分组双盲对照试验结果:金龙胶囊总的疗效为 74.50%,病灶缓解率为 17.50%,并且未发现新的转移灶;症候疗效为 74.50%,生存质量提高有效率为 74.00%,生存期总疗效(治疗组与对照组)为 78.00%。另外,虽然以肝癌为主试病种,但是在Ⅳ期综合性统计分析阶段,对临床预试验的结果也得到重复验证,预试结果与Ⅳ期临床结果举例如下:肺癌为 73.30%~78.80%、食管癌为 73.90%~84.90%、肠癌为 83.70%~84.90%、乳腺癌为 81.00%~82.50%,先后无明显差异。说明其疗效是稳定的。

从实验药理学的结果来看:除了常规的抑瘤、调节免疫、放化疗减毒增效作用外,上市后还进行了抑制术后复发、转移作用的研究。同时还对其作用机理进行了探讨。初步结果表明:金龙能阻滞肿瘤有丝分裂,从而抑制肿瘤细胞增殖;能抑制鸡胚绒毛尿囊膜新生血管网络形成,从而抑制肿瘤复发、转移;可以影响细胞膜流动性和细胞内 Na^+ 浓度,从而推动氨基酸和葡萄糖主动运输进入细胞,强化了细胞代谢功能。另外,细胞 CT 分析表明:金龙可以直接杀死癌细胞,并对环磷酸胺有增效作用。不但验证了实验药理学与临床药理学明显的对应性关系,而且对其抑瘤机制也进行了进一步探讨,阐明了部分作用机制,使之对其临床疗效的科学性和可靠性得到验证。

另外,从对 20 例艾滋病患者的治疗结果来看,金龙不但能改善患者的虚弱状态,对于获得性免疫缺陷症的患者来说,T 细胞亚群 CD_4 提高的有效率为 80.00%,而且有明显的(0.75g/日)量效关系,在中药制剂中是极为少见和难能可贵的。从而也可推论金龙完全可以用于其他原因所引起的细胞免疫低下类病症。

4.3 质量可控性的评价

中药新药的质量,取决于处方配伍、药材的品质

和工艺的先进性。金龙的研制首先从医学理念上突破了传统观念,继承而不泥古,崇尚《神农本草经》“生者尤良”的观念,以中医药理论为指导,采用现代化科学技术,突破鲜活药用动植物的烘干、煎、煮等工艺,采用“低温冷冻现代生化分离提取制备工艺”研制而成。原料取材于鲜活动植物,整个工艺过程保持“鲜活”、“整体”、“天然”条件,以保证各有效成分之间的最佳天然配比和生物分子天然空间的结构,以及生物分子活性的天然状态。最大限度地保护天然药物分子的生态平衡。整个工艺过程采用恒温条件,不经强酸、强碱、高温及有机溶剂或其他化学试剂处理。创新工艺与传统工艺相比,产品中的生物活性成分大大提高。初步测定结果表明:总氨基酸含量,前者为后者的 1.5 倍;游离氨基酸含量,前者为后者的 2.6 倍;用高压液相色谱法测定的各组分子量,小于 1 万的物质,前者不低于 98.6%,后者为 86.2%;检测精氨酸酯酶的活性,前者有,后者缺。金龙的成分中含有多肽、核苷酸、蛋白水解酶、淀粉酶、脂肪酸和精氨酸酯酶等多种酶类,还有 16 种以上的氨基酸以及多种维生素,19 种以上的常量和微量元素以及 CDI(细胞坏死因子)等。这些活性成分均有很强的生理效应,对于患者生命活动和病理状态的调节能起到十分重要的作用。由于本品从处方、选料到工艺流程均属合理、先进,且有原创性科学发明权,具有明显的高科技含量。稳定性实验和质量考察系统合理、可行,因此金龙的质量稳定性和可控性是可以置信的。

5 结语

金龙,是我国第一个被批准生产用于治疗癌症的鲜活药用动物新制剂,处方药少力专、配伍精当,

工艺先进,质量可控稳定。它具有多成分、小分子、高含量、高活性、配比合理等特点。各有效成分之间有一个天然的配比关系,从整体上发挥协同作用。集营养、代谢、免疫、肿瘤坏死因子等作用于一体,调节阴阳平衡,符合现代肿瘤免疫学 BRM 理论及生物治疗模式。因此,可以认为金龙是“生物反应调节剂”类抗癌药物。其安全性和有效性均可以置信,属于原创性知识产权(受理号 01120351.1)科学发明,具有明显的中药现代化意识和高科技含量,是中药现代化的典范之一。

参考文献

- 1 张井昭,肖培根. 浅谈鲜活植物药的研究现状及发展方向. 中草药[J], 1998, 29(11): 781~783
- 2 赵冰璐. 略议鲜药的研究和应用. 中医药信息[J], 1999, 16(2): 45~46
- 3 梁爱华. 鲜地黄与干地黄和免疫作用比较研究. 中国中药杂志[J], 1999, 24(11): 663~666
- 4 毛兆雄. 浅谈鲜药的应用与开发. 中药材[J], 1995, 18(10): 532~533
- 5 陶振兴. 谈中药鲜用. 时珍国药研究[J], 1998, 9(1): 82
- 6 郝近大. 鲜药临床常用方法. 基层中药杂志[J], 1998, 12(4): 57~58
- 7 国家药品监督管理局. 中药新药研究技术要求(内部资料). 1999. 22
- 8 郝近大. 国内外鲜药研究的状况与展望. 中国癌症研究基金会鲜药学术委员会 2000 年年会论文汇编(内部资料), 2001. 2
- 9 鲍世铨. 金龙胶囊的工艺特点及对作用机制的初步探讨. 中国癌症研究基金会鲜药学术委员会 2000 年年会论文汇编(内部资料), 2001. 2
- 10 高 进. 金龙胶囊抑制癌细胞转移的研究. 中国肿瘤临床与康复[J], 1998, 5(增刊): 43
- 11 吕维柏, 王 健, 李健生. 金龙胶囊治疗艾滋病病毒感染患者 20 例初步报告. (待发表)
- 12 李 杰. 金龙胶囊上市后Ⅳ期临床实验 2 066 例总结. (待发表)

恶性肿瘤的治疗评价和中西医结合 治疗肿瘤的理论依据

申维奎 孙 燕^①

广州市肿瘤医院 (广州市 510095)

恶性肿瘤是一类严重危害人类生命健康的常见病,我国的肿瘤治疗模式有西医和中医两种,中西医结合是中国特色的肿瘤治疗模式,长期的实践表明中西医结合综合治疗是现阶段治疗大多数肿瘤的较

好方案。因此,科学、公正地评价中西医两种治疗肿瘤模式的优缺点及正确认识中西医结合治疗模式的理论基础,对于肿瘤的治疗是十分重要的,有助于进一步提高肿瘤的治疗效果。

^① 中国医学科学院肿瘤医院