

- [5] 张丽芝. 中药注射剂的发展现状 [J]. 中华实用中西医杂志, 2007, 20(17): 1547-1548.
- [6] 朱永宏, 李认书. 心脑血管类中药注射剂品种分析 [J]. 中草药, 2007, 38(10): 附 7-附 8.
- [7] 来宾文. 把好中药注射剂安全四道关 [J]. 临床药物治疗杂志, 2006, 4(6): 27-29.
- [8] 叶正良. 中药注射剂安全性研究的思考 [J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 296-297.
- [9] 张倩, 金城, 肖小河, 等. 中药注射剂不良反应与质量波动早期预警方法的构建 [J]. 中草药, 2009, 40(3): 337-340.
- [10] 张玉生, 史艳秋, 王建华, 等. 中药注射剂过敏反应非临床评价方法 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 313-315.

## 康莱特注射液的药理作用与临床评价

魏智勇, 韩旭鹤\*

(天津市传染病医院, 天津市肝病研究所, 天津 300192)

**摘要:**康莱特注射液的主要成分为薏苡仁油, 具有明显的抑瘤作用、免疫功能增强作用和镇痛作用。收集和查找文献资料, 从药理作用、临床研究、药物不良反应等几个方面评价康莱特注射液。为其临床应用和进一步研发提供参考。

**关键词:**康莱特注射液; 临床研究; 不良反应

**中图分类号:** R285

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2009)07-1166-03

康莱特注射液主要成分是从薏苡仁中提取的薏苡油, 是抗肿瘤制剂, 具有诱导肿瘤细胞凋亡, 阻滞肿瘤细胞有丝分裂, 杀伤癌细胞及提高免疫功能的作用, 同时可减轻放疗、化疗的毒副作用<sup>[1]</sup>, 缓解疼痛, 稳定病情, 抗癌恶液质, 提高癌症患者的生活质量, 并在预防肿瘤的复发、转移中具有重要的意义。并已于 2004 年在美国正式进入 I 期临床试验阶段, 包括对乳腺癌和前列腺癌的治疗<sup>[2]</sup>。

### 1 药理作用

1.1 诱导肿瘤细胞凋亡: 恶性肿瘤的发生和发展是细胞的过度繁殖和细胞凋亡受到抑制的过程。目前已证实中药诱导细胞凋亡是其抗癌作用机制之一, 促进肿瘤细胞凋亡开创了恶性肿瘤治疗的一种新手段、新途径<sup>[3]</sup>。李瑛等<sup>[4]</sup>研究表明, 诱导肿瘤凋亡与促进肿瘤坏死同为康莱特抑瘤的机制, 提示不同肿瘤其凋亡规律亦不同, 为康莱特的临床应用提供了理论依据。康莱特注射液对人肺癌细胞株 A549 细胞的诱导凋亡作用不明显, 以促进细胞坏死和生长抑制为主, 而对人早幼粒性白血病细胞株 HL-60 细胞的诱导凋亡作用则比较明显。即使同一细胞系, 不同剂量康莱特注射液所致的细胞死亡方式也不同。如小剂量康莱特注射液可诱导 HL-60 细胞凋亡, 10  $\mu\text{L}/\text{mL}$  时死亡率最高, 而大剂量 (100  $\mu\text{L}/\text{mL}$ ) 则表现为促进肿瘤细胞坏死。康莱特注射液通过作用于肿瘤细胞的 G<sub>2</sub> + M 期, 防止其进入 G<sub>0</sub>、G<sub>1</sub> 期, 诱导肿瘤细胞凋亡。

1.2 抑制肿瘤原发灶生长与癌转移灶的形成: 黄挺等<sup>[5]</sup>通过接种 W256 骨肉瘤建立大鼠肝癌转移模型, 观察康莱特注射液与肝动脉结扎法对大鼠荷瘤脾质量与肝癌转移灶的抑制效果, 并测定其对瘤组织内基质金属蛋白酶 (MMP-1) 及

肝细胞生长因子 (HGF) 表达的影响, 探讨中西医结合防治肝癌转移的新途径。结果显示康莱特注射液可显著抑制肿瘤原发灶生长与肝癌转移灶的形成, 抑制肿瘤细胞 MMP-1 表达是其抗肝癌转移的重要机制。

1.3 对机体免疫功能的影响: 骨髓抑制及免疫功能降低是化学抗肿瘤药物的主要副作用之一。张爱琴等<sup>[6]</sup>通过测定小鼠外周血中 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 的活性, 探讨康莱特注射液在抗肿瘤的同时对机体免疫功能的影响。结果表明康莱特注射液在杀灭肿瘤细胞的同时, 对机体的免疫器官及免疫功能具有保护作用。

1.4 抑制肿瘤细胞增殖: 梁铁军等<sup>[7]</sup>通过实验发现, 康莱特对肝癌细胞 Hep G2 增殖有明显的抑制作用, 其抑制作用具有时间、剂量依赖关系, 其机制是通过抑制下游 cyclin D1、cyclin E 表达阻止细胞进入 S 期。

1.5 镇痛作用: 谭煌英等<sup>[8]</sup>对康莱特注射液的镇痛作用及其作用机制的研究表明, 其具有镇痛作用, 并能对疼痛相关细胞因子产生影响。

### 2 临床研究

2.1 联合介入治疗原发性肝癌和原发性肺癌: 经动脉导管介入化疗是近年发展较快的治疗恶性肿瘤手段, 但由于化疗药物不良反应大, 患者往往不能耐受大剂量化疗药物的治疗而延误治疗时机, 导致疗效降低。介入治疗是目前肝癌、肺癌治疗的新的的重要手段之一。由浙江省中医院等单位共同进行的“康莱特注射液联合介入治疗原发性肝癌和原发性肺癌”的 I 期临床研究, 对 198 例原发性肝癌患者随机对照观察发现, 化疗 + 康莱特注射液介入治疗肝癌有效率可达 69.23%, 而单独介入化疗有效率只有 38.23%。康莱特注

射液联合化疗介入治疗肝癌无论症状的改善还是卡氏评分、体重评分、免疫功能改善、外周血白细胞的保护均显著优于单纯化疗介入组<sup>[9]</sup>。

2.2 抗肿瘤治疗中的止痛效果:张立忱等<sup>[10]</sup>对48例中晚期癌症患者应用康莱特注射液,发现该药除具有抑制肿瘤生长,改善晚期癌症体质等作用外,还具有较好的控制癌痛的作用,疼痛缓解率79.2%,按癌症种类分类以控制大肠癌、肺癌效果最佳,分别达87.5%和77.8%。其止痛作用可能是其抗癌有效的表现。该药不失为一种治疗晚期恶性肿瘤,提高患者生存质量的良好辅助治疗药物。

2.3 联合氟脲嘧啶腹腔化疗治疗晚期胃癌:胃癌发病率高,死亡率亦高,晚期胃癌5年生存率小于5%,化疗是其主要治疗手段,但许多晚期患者不能接受常规静脉化疗。解放军第161医院肿瘤科采用康莱特联合氟脲嘧啶腹腔化疗治疗晚期胃癌33例,结果33例中CBR评分有效者26例(78.79%),24例伴疼痛患者中15例止痛有效,其中4例疼痛完全缓解;KPS评分有效者18例,体质量增加 $\geq 7$ 者6例<sup>[11]</sup>。

2.4 治疗晚期肾癌:肾癌是化疗不敏感类肿瘤,目前晚期肾癌尚无理想治疗方案,多以支持、对症为主。采用康莱特注射液治疗36例晚期肾癌病人,随机分为康莱特治疗组和支持对照组。结果治疗组有效率为77.8%,体质量增加66.7%,卡氏评分升高83.3%,症状改善88.7%;对照组有效率为16.7%,体质量增加11.1%,卡氏评分升高22.2%,症状改善27.8%。初步研究结果提示康莱特注射液可抑制肾癌细胞生长,改善晚期肾癌患者生存质量,无任何不良反应<sup>[12]</sup>。

2.5 放疗配合治疗鼻咽癌:鼻咽癌为我国多发的恶性肿瘤之一。鼻咽癌在中医学中相当于“失荣”、“上石疽”,其基本病机是肝脾肾虚、元气不足、气血痰浊结聚、经络受阻、局部积聚而成。万震等<sup>[13]</sup>报道放疗配合康莱特注射液治疗鼻咽癌60例,放疗把有形肿块消除后,加康莱特注射液静滴配合放疗可益气养阴、消痰散结,总有效率为95%,有明显增效作用。治疗组放射性肺炎发生率大大降低,说明康莱特注射液具有减毒作用,可避免同期放化疗不良反应的增加。

### 3 不良反应

3.1 诱发急性心肌梗死:高良等<sup>[14]</sup>报道,由于康莱特注射液其成分以油脂为主,可能促使体内血脂代谢异常,因此,在脂质代谢严重失调时禁用。2例患者在治疗前均血脂水平正常,但在康莱特注射液治疗中,均发生心肌梗死,停药2周后,所有血脂指标恢复正常水平。以上病例提示康莱特治疗可能短期内加重脂质代谢异常,血液黏滞度增高,使血栓易于形成。

3.2 引起剥脱性皮炎:康莱特注射液使用后,其不良反应偶见轻度静脉炎,但引起剥脱性皮炎的病例极为少见。1例患者在第2次静脉输注完2h后才发病,有一定的潜伏期,属药物变态反应的迟发型。提示,在临床用药过程中,可能出现各种意想不到的情况,应严密观察药物的不良反应,尤其是容易导致过敏的药物<sup>[15]</sup>。

3.3 致全身性皮炎:1例女性患者因右下肺肿瘤入院治疗,

术后一切正常,但体质较弱。后又发现患双侧卵巢肿瘤,因病人体力尚未恢复,不宜再次手术治疗,遂以康莱特注射液治疗。首次输注完毕约1h后,患者双大腿前侧出现局部皮疹,未经药物治疗。第2天,遵医嘱继用,滴注完毕约30min后,患者出现全身红斑性皮疹,以胸、背部、大腿前后为甚,面部亦可见,伴瘙痒,体温、血压、呼吸、脉搏等均正常。康莱特注射液属水包油型乳状液体,临床偶见脂过敏现象,如寒颤、发热、轻度恶心等,多数使用3~5d后症状自然消失而适应。但全身性皮炎,尚未见有报道,且患者连续使用均出现皮疹反应,当属由药物引起,反应发生迟缓<sup>[16]</sup>。

3.4 康莱特注射液渗漏致皮肤肿胀:1例男性患者诊断为右侧中心性肺癌,给予康莱特静脉输液治疗,不慎将康莱特渗漏至右手背皮下,当时局部肿胀、微痛。稍作处理后,胀痛减轻。次日晨起后发现手背皮肤肿胀明显,并诉疼痛。遂用33%硫酸镁湿敷12h,第3天肿胀消失,皮肤颜色无改变。康莱特为水包油型白色乳状液体,黏稠,局部渗漏具有不良反应<sup>[17]</sup>。

3.5 致血管硬化:康莱特对各种肿瘤患者有一定的免疫功能增强和止痛作用,对放、化疗也有一定的增效作用。但静脉滴注时易造成静脉损害,主要表现为穿刺点上5~10cm静脉硬化,弹性消失,呈条索状。康莱特注射液致静脉硬化是因浓度高、刺激性强,渗透压高于血浆渗透压,从而损伤局部静脉血管<sup>[18]</sup>。

### 4 结语

中草药有效组分抗肿瘤作用已经得到了越来越多人的重视,因此加强筛选中草药有效组分,并联合化疗药物来提高抗肿瘤的效果,探明其抗肿瘤作用机制,是目前乃至今后的研究热点<sup>[19,20]</sup>,不仅为癌症治疗提供新的理论及依据,也将为抗肿瘤药物的筛选提供广阔的空间。

### 参考文献:

- [1] Normile D. The new face of traditional Chinese medicine [J]. *Science*, 2003, 299: 188-190.
- [2] Basu P. Trading on traditional medicines [J]. *Nat Biotechnol*, 2004, 22(3): 263-265.
- [3] 吴巧艺. 康莱特治疗消化道肿瘤的基础研究及临床应用 [J]. *现代肿瘤医学*, 2003, 11(5): 378-379.
- [4] 李 瑛, 石廷章. 康莱特诱导肿瘤细胞凋亡的实验研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2002, 29(12): 869-873.
- [5] 黄 挺, 陈 震, 杨雪飞, 等. 康莱特注射液抗恶性肿瘤肝转移疗效及机制的实验研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2008, 25(1): 12-15.
- [6] 张爱琴, 马胜林, 孙在典, 等. 康莱特注射液对Lewis肺癌小鼠免疫功能的影响 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2007, 17(4): 199-200.
- [7] 梁铁军, 秦成勇, 谭艳蓉, 等. 康莱特抑制肝癌细胞Hep G2增殖的实验研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 33(13): 743-746.
- [8] 谭煌英, 李 园, 于莉莉, 等. 康莱特对大鼠的镇痛作用及其对促炎细胞因子的影响 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2007, 13(2): 152-155.
- [9] 李大鹏. 康莱特注射液(KLT)的临床应用 [J]. *中国肿瘤临床*, 2001, 28(4): 300-302.
- [10] 张立忱, 尚 伟. 应用康莱特注射液抗肿瘤治疗中的止痛效果 [J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2003, 20(3): 179.
- [11] 余治国. 康莱特联合氟脲嘧啶腹腔化疗治疗晚期胃癌 [J].

- 西南国防医药, 2008, 18(3): 357.
- [12] 王丽茹, 张晨瑶, 刘立君, 等. 康莱特治疗晚期肾癌的疗效观察 [J]. 肿瘤防治杂志, 2002, 9(3): 325.
- [13] 万震, 耿建华. 放疗配合康莱特注射液治疗鼻咽癌 60 例 [J]. 中医药管理杂志, 2006, 14(8): 63.
- [14] 高良, 谷洁, 李锦, 等. 康莱特注射液诱发急性心肌梗塞 2 例 [J]. 中国现代医药杂志, 2004, 6(5): 6.
- [15] 郭秋霞, 姚美英, 吴瑞芹. 康莱特注射液引起剥脱性皮炎 1 例 [J]. 护理研究, 2006, 20(1): 181.
- [16] 张勇. 康莱特致全身性皮炎 1 例 [J]. 药学实践杂志, 2004, 22(3): 170.
- [17] 唐杰, 张天丽, 赵江玉. 康莱特注射液渗漏致皮肤肿胀 1 例 [J]. 河北医药, 2003, 25(12): 947.
- [18] 郭建美, 张锦慧. 化淤逐脉散外敷防止康莱特所致血管硬化 100 例 [J]. 实用中医药杂志, 2002, 18(5): 47.
- [19] Susan F. Clinical immunology and traditional herbal medicines [J]. *Clin Diagnost Lab Immunol*, 2003, 10(3): 337-338.
- [20] Patwardhan B, Warude D, Bhatt N, et al. Ayurveda and traditional Chinese medicine: a comparative overview [J]. *Access Publ*, 2005, 2(4): 465-473.

## 穿心莲内酯的研究进展

杨 静 \*

(天津渤海职业技术学院 生物工程系, 天津 300402)

**摘 要:** 穿心莲内酯为二萜内酯类化合物, 结构复杂, 人工合成困难, 国内均从植物中提取。提取分离方法有醇提法、水提法、微波和超声波辅助提取法。其具有抗菌、抗病毒、保肝利胆、抗肿瘤、治疗心脑血管疾病等多种药理作用。利用 Michael 加成、羟基上的反应、分子内环化、分子内酯环化等反应进行结构修饰取得了新的研究进展。随着对其药理作用及其机制以及结构修饰的深入研究, 将极大地促进穿心莲内酯类新药的研究和开发。

**关键词:** 二萜内酯类; 穿心莲内酯; 结构修饰

**中图分类号:** R282.71

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2009)07-1168-03

穿心莲内酯 (andrographolide) 为爵床科植物穿心莲 *Andrographis paniculata* (Burm.f) Nees 中提取得到的二萜内酯类化合物, 是穿心莲的主要有效成分之一, 具有清热、解毒、凉血消肿等功能。现代药理研究表明, 穿心莲内酯具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、免疫调节、治疗心脑血管疾病、保肝利胆等作用。对此, 现将穿心莲内酯的国内外研究新进展进行综述。

### 1 理化性质

穿心莲内酯 ( $C_{20}H_{30}O_5$ ) 为萜内酯类化合物, 结构式见图 1。化学名为 (3E, 4S)-3-[2-[(1R, 4aS, 5R, 6R, 8aS)-decahydro-6-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-5, 8a-dimethyl-2-methylene-1-naphthalenyl]ethylidene]dihydro-4-hydroxy-2(3H)-furanone, 方棱形或片状结晶 (乙醇或甲醇), 无臭, 味极苦, 易溶于丙酮、甲醇、乙醇, 在水中几乎不溶。熔点 230 ~ 231 °C, 比旋度  $[\alpha]_D^{25} -126.6 \pm 2$  (冰醋酸)。

### 2 提取分离

穿心莲内酯结构复杂, 人工合成困难, 因此国内均从植物中提取得到。提取穿心莲内酯的方法很多, 常用方法有水提法、醇提法。近年来不少新技术和工艺应用于穿心莲内酯的提取过程中。

**2.1 醇提法:** 张玲等<sup>[1]</sup> 将药材粉碎为粗粉后装入渗漉桶中, 用 85% 乙醇浸渍 48 h 后, 以 1 ~ 3 mL/min 的速度渗漉, 结果收率高, 且克服了穿心莲内酯不耐热、不溶于水的缺点。渗漉

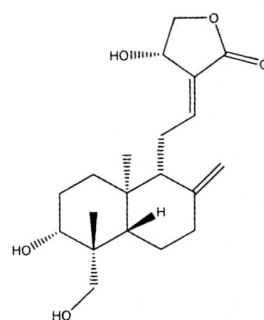


图 1 穿心莲内酯结构式

Fig. 1 Chemical structure of andrographolide

法简便、实用、经济、科学, 溶剂乙醇价格低廉, 适用于大生产。

**2.2 水提法:** 吴俊伟等<sup>[2]</sup> 将药材加水浸泡, 加 1 mol/L 稀硫酸调节 pH 值至 4 后, 加入 5% 亚硫酸氢钠浸泡 24 h, 结果收率高, 而且节约大量乙醇和能源, 不需昂贵的乙醇回收设备, 降低了生产成本, 也减少了回收乙醇带来的危险。郭彬等<sup>[3]</sup> 采用碱水法提取穿心莲内酯, 效果也很好, 并认为该方法成本最低。

**2.3 微波和超声波辅助提取法:** 马芝玉等<sup>[4]</sup> 将药材制成粗粉, 加乙醇, 微波或超声提取。并采用正交实验法优化了微波及超声波辅助法提取穿心莲内酯的工艺条件。结果微波或超声波的介入显著缩短了浸提时间, 明显加快了溶出效率, 提高了穿心莲内酯的浸出率, 同时也保证了其稳定性, 超声波提取

\* 收稿日期: 2008-12-06

作者简介: 杨 静 (1980—), 女, 天津人, 助教, 研究方向为药物分析及生物医药。 E-mail: jingjing527@sina.com