



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101675961 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 12

(21) 申请号 200810200115. X

CN 1192365 A, 1998. 09. 09,

(22) 申请日 2008. 09. 18

吴雪卿等. 陆德铭教授治疗乳腺癌远处转移 37 例. 《上海中医药大学学报》. 2000, 第 14 卷 (第 01 期),

(73) 专利权人 上海中医药大学附属曙光医院
地址 200021 上海市普安路 185 号

陈前军等. 乳宁 II 号抗乳腺癌短期复发转移的临床研究. 《现代中西医结合杂志》. 2002, 第 11 卷 (第 16 期),

(72) 发明人 万华 吴雪卿 冯佳梅 傅勤慧
高晴倩 李欣荣 瞿文超 陶颖娜

薛晓红等. 陆德铭教授治疗乳房病的学术思想及临证经验. 《中医药研究》. 2002, 第 18 卷 (第 05 期),

(74) 专利代理机构 上海元一成知识产权代理事务
所 (普通合伙) 31268

郭丽娃等. 乳腺癌术后的中医临床研究进展. 《北京中医》. 2004, 第 23 卷 (第 06 期),

代理人 吴桂琴

审查员 李慧

(51) Int. Cl.

A61K 36/815 (2006. 01)

A61K 9/00 (2006. 01)

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 9/48 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1185956 A, 1998. 07. 01,

CN 101152518 A, 2008. 04. 02,

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种治疗乳腺癌的药物制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明属中药制药领域, 涉及一种治疗乳腺癌的中药制剂及其制备方法。本发明采用以益气养阴、调摄冲任为治则, 采用下述中药原料的提取物: 黄芪, 党参, 白术, 枸杞子, 南沙参, 仙灵脾, 山茱萸配以辅料, 制成治疗乳腺癌的小制剂。经动物实验和临床试用, 结果显示, 本发明制剂颗粒能够抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长及肺转移, 增强机体抗肿瘤免疫; 临床研究表明本发明制剂颗粒可以显著降低乳腺癌辅助内分泌治疗药物引起的副反应, 减少不良事件, 改善抑郁、焦虑症状, 提高患者生活质量。本发明制剂服用方便, 服用量少, 长期服用无毒副作用, 病人评价好。

CN 101675961 B

1. 一种治疗乳腺癌的药物制剂,它是由有效成分与药物辅料制成,其特征在于,所述的有效成分由下述重量份配比的中药原料的提取物组成:

黄芪 1-3 份,党参 1-2 份,白术 1-2 份,枸杞子 1-2 份,南沙参 1-2 份,仙灵脾 1-2 份,山茱萸 1-2 份;通过下述步骤制备:

取配方量原料药一半量,加水 3-8 倍量,浸泡半小时后,煎煮 45min,再加水 3-8 倍量,煎煮 30min,过滤、合并煎煮液,减压浓缩,减压干燥得干浸膏,粉碎成细粉过 80 目;另一半生药粉碎过 80 目,用 CO^{60} 灭菌,辐照计量 8K,与浸膏粉混和,加入甘露醇,乳糖,蔗糖粉,阿斯巴甜,薄荷脑,混合均匀后用 60-70% 乙醇作为粘合剂制成颗粒,或加入成型辅料或矫味辅料制成片剂、胶囊剂或口服液药物剂型。

2. 按权利要求书 1 所述的治疗乳腺癌的药物制剂,其特征在于,所述的原料药重量份配比是:

黄芪 3 份,党参 2 份,白术 2 份,枸杞子 2 份,南沙参 2 份,仙灵脾 1 份,山茱萸 1 份。

3. 按权利要求书 1 所述的治疗乳腺癌的药物制剂,其特征在于所述的药物辅料选自甘露醇,乳糖,蔗糖粉,硬脂酸镁,阿斯巴甜,薄荷脑和 / 或甜橙油香精。

4. 按权利要求书 1 所述的治疗乳腺癌的药物制剂,其特征在于,其中所述的颗粒制剂为 10g/ 包。

一种治疗乳腺癌的药物制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属中药领域,具体涉及一种治疗乳腺癌的中药制剂及其制备方法。

背景技术:

[0002] 据报道,目前乳腺癌的发病率高居女性恶性肿瘤的首位,是威胁妇女健康的最常见的恶性肿瘤之一。美国 2000 年统计数据表明,乳腺癌发病率占全部恶性肿瘤的 30%,排第 1 位,死亡率占 15%,列第 2 位。有关调查显示,中国的乳腺癌发病率近年有明显上升的趋势,估计每年发病人数达 12 万。2005 年上海市乳腺癌发病率已达到 57/10 万。

[0003] 随着健康观念的更新和新医学模式的建立,乳腺癌患者的生存及生活质量的改善和提高已成为临床治疗中必须考虑的重要问题。目前临床治疗乳腺癌的方案主要包括是手术、放疗、化疗、内分泌治疗以及中医药治疗等。自乳腺癌根治术创立近 100 多年以来,手术一直是治疗乳腺癌的主要方法之一,尤其是病灶限于局部或淋巴结患者的首选方法。但是,研究表明,乳腺癌患者在初次手术之后仍然面临着较高的复发风险,其复发的高峰集中在大约 2 年左右。有关早期乳腺癌试验协作组 (EBCTCG) 的研究报告显示,术后化疗和内分泌治疗可以使乳腺癌的年病死率下降 20% 左右,辅助化疗使乳腺癌死亡率相对下降约 25%,辅助内分泌治疗可以使乳腺癌死亡率相对下降 30-40%,但是化疗、放疗及内分泌治疗常产生胃肠道反应,白细胞降低,脱发等副作用。如何在增加乳腺癌放化疗疗效的同时,尽量降低其毒副作用,改善和提高生活质量引起本领域研究人员的重视。临床实践显示,手术后配合中药汤剂治疗能减少复发转移,改善和提高患者生活质量,增强患者对肿瘤放化疗的耐受能力和提高患者免疫功能,同时能减少化疗、放疗、内分泌治疗的副作用。但中药汤剂需要每天煎药,存在服用不方便的缺点。因此,有关研究人员致力于开发较理想的治疗乳腺癌的安全有效且方便的中药新药。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种安全有效且服用方便的治疗乳腺癌的中药制剂,及其制备方法。

[0005] 乳腺癌在祖国医学中称为“乳核”、“石痈”、“乳痞”、“乳岩”、“苟抄乳”、“乳痛坚”、“妒乳”、“石榴翻花发”等。目前较通用的中医命名为“乳岩”。明·陈实功所著《外科正宗》对该病的临床表现描述为:“初如豆大,渐若棋子;..... 不疼不痒,渐渐而大,始生疼痛,痛则无解,日后肿如堆栗,或如复碗,紫色气秽,渐渐溃烂,深者如岩穴,凸者若泛莲,疼痛连心,出血则臭,其时五脏俱衰,四大不救,名曰乳岩。”对于本病的病因病机,中医学认为乳腺癌的发生主要为脏腑功能减退,阴阳气血失调的正虚所致。如《外科医案》云:“正气虚则成岩。”《内经》亦有云:“邪之所凑,其气必虚”“正气存内,邪不可干”。《活法机要》云:“壮人无积,虚人则有之,脾胃虚弱,气血两衰,四时有感,皆能成积”。目前西医治疗中,乳腺癌患者接受放化疗、内分泌治疗,外来热毒过盛,容易造成气血不和,津液受损,肾气亏虚,肝肾不足,天癸枯竭,冲任失调,出现气阴两虚,脏腑功能下降。中医认为,治疗应以益气养阴,扶

正祛邪为主。正如吴锡璜所说：“存得一分津液，便得一分生机”。

[0006] 本发明以益气养阴、调摄冲任为治则，由有效成分与药物载体制成治疗乳腺癌的中药制剂，所述的有效成分由下述中药原料的提取物制成：黄芪，党参，白术，枸杞子，南沙参，仙灵脾，山茱萸。

[0007] 本发明药物制剂，采用下列重量份的原料药与药用载体制成：

[0008] 黄芪 1—3 份，党参 1—2 份，白术 1—2 份，枸杞子 1—2 份，南沙参 1—2 份，仙灵脾 1—2 份，山茱萸 1—2 份，余为药用辅料。

[0009] 所述原料药的优选重量份配比为：黄芪 3 份，党参 2 份，白术 2 份，枸杞子 2 份，南沙参 2 份，仙灵脾 1 份，山茱萸 1 份。

[0010] 所述药用辅料选自甘露醇，乳糖，蔗糖粉，硬脂酸镁，阿斯巴甜，薄荷脑和 / 或甜橙油香精。

[0011] 本发明所涉及的原料药材为中国药典 2000 年版一部所收载中药，并符合药典质量要求。

[0012] 本发明药物制剂通过下述方法制备：

[0013] 取上述配方量药物一半量，加水 3—8 倍量，浸泡半小时后，煎煮 45min，再加水 3—8 倍量，煎煮 30min，过滤、合并煎煮液，减压浓缩，减压干燥得干浸膏，粉碎成细粉（过 80 目）。另一半生药粉碎过 80 目，用 CO^{60} 灭菌（辐照剂量 8k），与浸膏粉混和，加入甘露醇，乳糖，蔗糖粉，阿斯巴甜，薄荷脑，混合均匀后用 60 ~ 70% 乙醇作为粘合剂制成颗粒。颗粒制剂为 10g/ 包。

[0014] 本发明采用常规的制剂工艺，加入成型辅料或矫味辅料，制成颗粒剂、片剂、胶囊剂、口服液等药物剂型。

[0015] 本发明制剂经动物实验，结果表明，本发明制剂能够抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长及肺转移，其抗肿瘤作用通过减轻荷瘤宿主的免疫抑制、增强机体抗肿瘤免疫反应实现。本发明制剂可以显著降低乳腺癌辅助内分泌治疗药物引起的副反应，减少不良事件，同时能改善患者抑郁、焦虑症状，提高生活质量。本发明制剂服用方便，服用量少，长期服用无毒副作用，病人评价好。

附图说明

[0016] 图 1 是本发明制剂颗粒对荷瘤小鼠 T、B 淋巴细胞增殖的影响，

[0017] 其中，本发明制剂组在 96 小时表现出对 ConA 刺激诱导的脾脏 T 淋巴细胞的增殖反应有明显增强作用，与空白相比有极其显著的差异 ($P < 0.01$)。

具体实施方式

[0018] 实施例 1

[0019] 黄芪 1 份，党参 1 份，白术 1 份，枸杞子 1 份，南沙参 1 份，仙灵脾 1 份，山茱萸 1 份，

[0020] 取上述配方量药物一半量，加水 3 倍量，浸泡半小时后，煎煮 45min，再加水 3 倍量，煎煮 30min，过滤、合并煎煮液，减压浓缩，减压干燥得干浸膏，粉碎成细粉（过 80 目）。另一半生药粉碎过 80 目，用 CO^{60} 灭菌，辐照剂量 8k，与浸膏粉混和，加入甘露醇，乳糖，蔗糖粉，阿斯巴甜，薄荷脑，混合均匀后用 60% 乙醇作为粘合剂制成颗粒。颗粒制剂为 10g/ 包。

[0021] 实施例 2

[0022] 黄芪 3 份, 党参 2 份, 白术 2 份, 枸杞子 2 份, 南沙参 2 份, 仙灵脾 2 份, 山茱萸 2 份, 余为药用辅料。

[0023] 取上述配方量药物一半量, 加水 8 倍量, 浸泡半小时后, 煎煮 45min, 再加水 8 倍量, 煎煮 30min, 过滤、合并煎煮液, 减压浓缩, 减压干燥得干浸膏, 粉碎成细粉 (过 80 目)。另一半生药粉碎过 80 目, 用 $C0^{60}$ 灭菌, 辐照剂量 8k, 与浸膏粉混和, 加入甘露醇, 乳糖, 蔗糖粉, 阿斯巴甜, 薄荷脑, 混合均匀后用 70% 乙醇作为粘合剂制成颗粒; 按常规方法, 加入成型辅料或矫味辅料制成片剂。

[0024] 实施例 3

[0025] 黄芪 3 份, 党参 2 份, 白术 2 份, 枸杞子 2 份, 南沙参 2 份, 仙灵脾 1 份, 山茱萸 1 份, 余为药用辅料。

[0026] 取上述配方量药物一半量, 加水 8 倍量, 浸泡半小时后, 煎煮 45min, 再加水 8 倍量, 煎煮 30min, 过滤、合并煎煮液, 减压浓缩, 减压干燥得干浸膏, 粉碎成细粉 (过 80 目)。另一半生药粉碎过 80 目, 用 $C0^{60}$ 灭菌辐照剂量 8k, 与浸膏粉混和, 加入甘露醇, 乳糖, 蔗糖粉, 阿斯巴甜, 薄荷脑, 混合均匀后用 70% 乙醇作为粘合剂制成颗粒。

[0027] 实施例 4 运用自发高转移性 4T1 小鼠乳腺癌模型, 观察本发明制剂抗肿瘤及免疫调节作用

[0028] 1、药物: 本发明制剂颗粒, 注射用环磷酰胺 (CTX) (由江苏恒瑞医药股份有限公司生产)。

[0029] 2、动物: BALB/c 小鼠 40 只, 雌性, 6-8 周龄, 体重 18-20g, SPF 级, (上海中科院动物中心)。

[0030] 3、方法:

[0031] (1) 空白组: 10 只, 生理盐水, 灌胃

[0032] (2) 本发明制剂组: 10 只, 本发明制剂颗粒, 灌胃

[0033] (3) CTX 组: 10 只, CTX, 腹腔注射

[0034] 造模方法: 将生长状态良好的 4T1 细胞 2×10^4 , 接种于 BALB/c 小鼠右侧正数第二对乳头皮下。各组小鼠在造模后第二天开始给药, 随机分为空白组、本发明制剂组、CTX 组; 各组药物以相当于人临床使用量的等效剂量灌胃或腹腔注射, 共给药四周。同时常规饲养同周龄正常 BALB/c 小鼠 10 只, 作为正常小鼠的免疫功能对照。四周测小鼠瘤径、瘤积, 剥离肿瘤组织并无菌取脾脏分离脾淋巴细胞。

[0035] 实验结果显示: 本发明制剂颗粒对荷瘤小鼠瘤积抑制率及肺转移抑制率分别为 42.70%、13.14%。与空白组相比, 本发明制剂颗粒能明显上调荷瘤小鼠 T 细胞和 B 细胞活性, 下调巨噬细胞百分比, 增强 T 细胞的增殖能力, 并能抑制荷瘤小鼠细胞因子 IL-10 的产生, 增强 IFN- γ 及 IL-12 的产生, 使之更接近正常小鼠水平。结果证实: 本发明制剂通过减轻荷瘤宿主的免疫抑制、增强机体抗肿瘤免疫反应实现抗肿瘤作用。

[0036] 表 1 是本发明制剂颗粒对荷瘤小鼠瘤积及瘤积抑制率的影响。

[0037] 表 2 本发明制剂颗粒荷瘤小鼠 T 细胞亚群变化的影响,

[0038] 其中, 10 周龄荷瘤鼠与正常同龄小鼠相比免疫系统的淋巴细胞组成有明显的异常变化, T, B 淋巴细胞的比例显著降低, 免疫抑制, 本发明制剂组 T、B 细胞百分比模型组明

显改善,更趋向于正常小鼠水平。

[0039] 表 3 本发明制剂颗粒对荷瘤小鼠细胞因子的影响,

[0040] 其中,在 0.01% Sac48h 刺激下,小鼠脾细胞能产生大量的 IL-12, IFN- γ 和 IL-10;荷瘤鼠与正常小鼠相比有明显免疫抑制,主要表现为 IL-10 明显升高,IL-12 及 IFN- γ 明显降低;本发明制剂组能明显下调荷瘤小鼠 IL-10 含量和上调 IFN- γ 及 IL-12 含量,使之更接近于正常水平。

[0041] 表 1

[0042]

组别	n	瘤径 (mm)	瘤积 (mm ³)	抑瘤率 (%)
空白组	10	14.65±1.79	973.86±309.08	—
本发明制剂组	10	12.00±2.64*	558.00±291.71*	42.70
CTX 组	10	11.11±1.65***	433.10±194.32**	55.52

[0043] 注:*与空白组比较 (P<0.05)**(P<0.001)*** (P<0.0001)

[0044] 表 2

[0045]

组别	n	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	B220 ⁺ (%)	Mac-1 ⁺ (%)
正常组	10	33.54	18.55	44.94	11.08
空白组	10	7.40	3.69	15.99	68.51
本发明制剂组	10	10.40	4.38	28.37	49.64

[0046] 表 3

[0047]

Group 组别	n	IL-10 (pg/ml)	IL-12 (pg/ml)	IFN- γ (pg/ml)
正常组	10	22336±863	289±12	1225±163
空白组	10	31055±371	118±5	595±29
本发明制剂组	9	23856±996	137±14	601±73

[0048] 实施例 5 临床试验研究

[0049] 1、病例选择

[0050] 入选标准:门诊患者,符合原发乳腺癌诊断标准(乳腺癌术后,经病理学检查明确诊断为乳腺恶性上皮性肿瘤(乳腺癌),并根据我国《新规范》分类,符合 2002 年 UICC TNM 分类及分期(编号 ICD—0C50)0 期~III 期。)的术后女性患者,接受内分泌治疗 6 个月以内,未发现复发或远处转移;患者在接受试验药的前 4 周末接受其他中药治疗。

[0051] 排除标准:不符合纳入标准者;有器质性心、脑血管疾病及严重的呼吸系统、消化系统、血液系统、泌尿系统、神经系统、内分泌疾病,重度精神疾病者;妊娠或哺乳期妇女;资料不全影响观察者;未按规定用药无法判断疗效者。

[0052] 2、观察指标

[0053] (1) 根据 ATAC 试验 (Arimidex, Tamoxifen Alone or Combination)、BIG1-98 试验及 IES 试验 (Intergroup Exemestane Study) 等所制定的预定义不良事件观察表。

[0054] (2) 由 Zung 编制, 抑郁自评量表 (Self-Rating Depression Scale, SDS)、焦虑自评量表 (Self-Rating Anxiety Scale, SAS)。SDS 和 SAS 均包含 20 个项目, 分别用于评定抑郁病人或焦虑病人的主观感受。

[0055] 采用问卷方式询问乳腺癌患者, 由调查者在统一指导语的指导下当场完成, 根据近一星期的实际情况对量表每个项目作出独立评定。观察不良事件的发生率及 SDS、SAS 评分。SDS 评分 41 分以上被认为有抑郁症状, SAS 评分 40 分以上被认为有焦虑症状。

[0056] 3、服药方法

[0057] 本发明制剂组 (60 人): 继续内分泌治疗, 同时服用本发明制剂颗粒, 2 包 bid, 总量为 40g/ 日。

[0058] 空白组 (30 人): 继续内分泌治疗, 不接受其他治疗。

[0059] 4、统计分析

[0060] 计量资料用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验, 记分用均数和标准差 ($\bar{X} \pm S$) 表示, 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计。

[0061] 结果显示: 本发明制剂颗粒能显著降低乳腺癌辅助内分泌治疗药物引起的副反应, 减少不良事件, ($P < 0.01$); 本发明制剂颗粒治疗后 SDS 评分、SAS 评分较治疗前降低, 明显改善抑郁、焦虑症状, 具有统计学上意义 ($P < 0.01$)。结果证实, 本发明制剂使用 3 个月后才能显著降低内分泌治疗引起的副反应。

[0062] 表 4 是本发明制剂颗粒对内分泌治疗副反应的影响,

[0063] 其中: 本发明制剂组在接受 3 个月本发明制剂后, 全身疼痛、潮红、便秘 / 腹泻、消化不良、关节痛、头晕、失眠、焦虑、感觉异常、皮疹、白带异常、视力模糊此类不良事件的发生率明显低于空白组, $P < 0.01$; 乏力、情绪异常、血压升高、恶心呕吐、血脂升高、体重增加、多汗、抑郁的发生率在本发明制剂组中低于空白组, $P < 0.05$ 。

[0064] 表 5 治疗前后抑郁症状评分变化的比较 ($\bar{X} \pm S$),

[0065] 其中, 治疗后较治疗前抑郁心情、精神运动方面评分均有降低, $P < 0.01$; 身体症状评分降低, $P < 0.05$ 。

[0066] 表 6 治疗前后焦虑症状评分变化的比较 ($\bar{X} \pm S$)

[0067] 其中, 治疗后较治疗前焦虑症之精神症状、躯体症状评分均有降低, $P < 0.01$ 。

[0068] 表 4

[0069]

不良事件	n	%	p	OR	95%CI
全身情况					
乏力					
本发明制剂组	19	31.7	<0.05	2.822	1.143-6.969
空白组	17	56.7			
疼痛					
本发明制剂组	4	6.7	<0.01	5.019	1.391-18.635
空白组	8	26.7			
潮红					
本发明制剂组	26	43.3	<0.01	6.538	2.204-19.399
空白组	25	83.3			
情绪异常					
本发明制剂组	3	5.0	<0.05	5.783	1.375-24.323
空白组	7	23.3			
心脑血管系统					
血压升高					
本发明制剂组	2	3.3	<0.05	5.800	1.054-31.926
空白组	5	16.7			
缺血性心血管疾病					
本发明制剂组	0	0	--	--	--
空白组	0	0			

[0070]

缺血性脑血管疾病		0			
本发明制剂组	0	0			
空白组	0	0			
消化系统					
恶心、呕吐					
本发明制剂组	1	1.7			
空白组	4	13.3	<0.05	9.077	0.967-85.207
便秘/腹泻					
本发明制剂组	3	5.0			
空白组	8	26.7	<0.01	6.909	1.678-28.446
消化不良					
本发明制剂组	0	0			
空白组	6	20	<0.01	0.286	0.204-0.401
淋巴系统					
淋巴水肿					
本发明制剂组	2	3.3			
空白组	1	3.3	>0.05	1.000	0.087-11.490
营养与代谢					
血脂升高					
本发明制剂组	5	8.3			
空白组	7	23.3	<0.05	3.348	0.962-11.645
体重增加					
本发明制剂组	1	1.7			
空白组	5	16.7	<0.05	11.800	3.311-106.217
肌肉骨骼系统					
关节痛					
本发明制剂组	5	8.3			
空白组	12	40.0	<0.01	7.333	2.273-23.656
骨痛					
本发明制剂组	3	5.0			
空白组	6	20.0	>0.05	4.750	1.097-20.570
骨折					
本发明制剂组	0	0			
空白组	0	0			
神经系统					
头晕					
本发明制剂组	13	21.7			
空白组	15	50.0	<0.01	3.615	1.408-9.284
抑郁					
本发明制剂组	1	1.7			
空白组	5	16.7	<0.05	11.800	1.311-106.217
失眠					
本发明制剂组	12	20.0			
空白组	16	53.3	<0.01	4.571	1.757-11.896
焦虑					

[0071]

本发明制剂组	5	8.3	<0.01	8.412	2.621-26.995
空白组	13	43.3			
感觉异常					
本发明制剂组	0	0	<0.01	0.289	0.206-0.405
空白组	6	20.0			
呼吸系统					
咽炎					
本发明制剂组	5	8.3	>0.05	1.222	0.272-5.498
空白组	3	10.0			
咳嗽增加					
本发明制剂组	2	3.3	>0.05	3.222	0.508-20.422
空白组	3	10.0			
呼吸困难					
本发明制剂组	0	0	>0.05	0.326	0.242-0.439
空白组	1	3.3			
皮肤及附件					
皮疹					
本发明制剂组	8	13.3	<0.01	4.971	1.762-14.022
空白组	13	43.3			
多汗					
本发明制剂组	25	41.7	<0.05	3.267	1.283-8.316
空白组	21	70.0			
泌尿生殖系统					
白带异常					
本发明制剂组	10	16.7	<0.01	6.538	2.427-17.617
空白组	17	56.7			
阴道出血					
本发明制剂组	0	0	>0.05	0.326	0.242-0.439
空白组	1	3.3			
乳痛					
本发明制剂组	5	8.3	>0.05	2.200	0.584-8.291
空白组	5	16.7			
子宫内膜癌					
本发明制剂组	0	0	--	--	--
空白组	0	0			
其他					
白内障					
本发明制剂组	0	0	>0.05	0.326	0.242-0.439
空白组	1	3.3			
视力模糊					
本发明制剂组	8	13.3	<0.01	5.688	2.023-15.990
空白组	14	46.7			
静脉血栓栓塞事件					
本发明制剂组	0	0	--	--	--
空白组	0	0			

[0072] 表 5

[0073]

项目	治疗前	治疗后
抑郁心情	6.13±1.55	5.00±1.09**
身体症状	13.04±3.24	11.22±1.78*
精神运动	11.87±4.31	9.52±2.48**
心理方面	6.61±2.43	6.35±2.27Δ

[0074] 表 6

[0075]

项目	治疗前	治疗后
精神症状	10.17±2.86	8.57±2.45**
躯体症状	26.30±6.06	21.52±3.16**

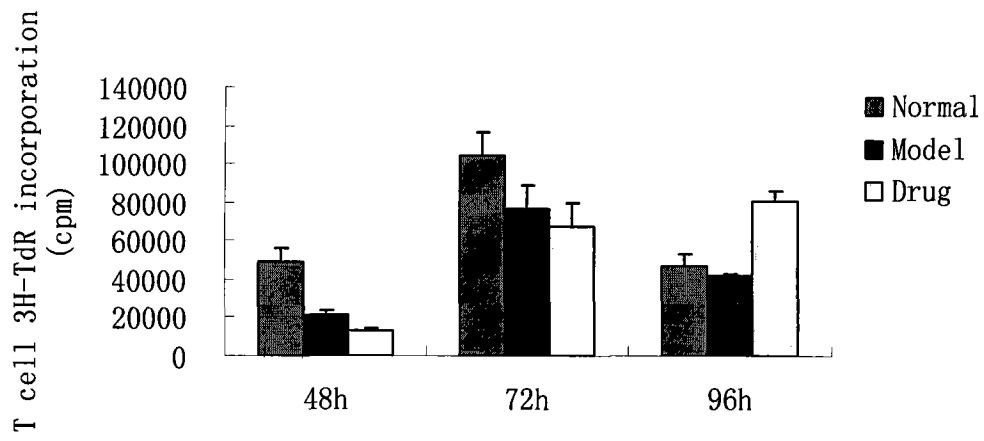


图 1