

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 35/78

A61P 15/12



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410031360.4

[43] 公开日 2005 年 9 月 28 日

[11] 公开号 CN 1672723A

[22] 申请日 2004.3.25

[21] 申请号 200410031360.4

[71] 申请人 香港理工大学

地址 香港九龙红磡

[72] 发明人 曾庆忠 钱忠明

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

代理人 高龙鑫 杨淑媛

权利要求书 1 页 说明书 14 页 附图 1 页

[54] 发明名称 一种治疗更年期综合症的药物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种治疗更年期综合症的药物，它的活性成分是由仙茅、淫羊藿、当归、杭白芍、柴胡、牛膝、茯苓的有效提取物组成。本发明所述药物的制备方法是将用于提取的原料粉碎成粗粉，分次加 40~85% 乙醇回流提取 2 次，合并提取液，浓缩，浓缩物中加入热水，冷却，滤过，滤液浓缩，浓缩物通过处理好的吸附树脂柱，用纯水洗脱至流出液颜色很浅，继以醇溶液洗脱至流出液颜色很浅，收集醇洗脱液，减压回收溶剂并浓缩至稠膏状，即得本发明药物的活性组分，再将活性成分制成各种口服制剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

- 1、一种治疗更年期综合症的药物，其特征在于，其由下列重量份的原料药制成：仙茅 2~10 份、淫羊藿 1~12 份、当归 1~15 份、杭白芍 2~20 份、柴胡 1~15 份、牛膝 2~10 份、茯苓 3~20 份。
- 5 2、根据权利要求 1 所述的药物，其特征在于，所述原料药的重量份数为：仙茅 4~6 份、淫羊藿 4~6 份、当归 4~6 份、杭白芍 4~6 份、柴胡 4~6 份、牛膝 4~6 份、茯苓 4~6 份。
- 3、根据权利要求 1 或 2 所述的药物，其特征在于，该药物是口服制剂。
- 10 4、一种制备权利要求 1 至 3 中任意一种药物的方法，其特征在于：
将所述原料药粉碎成粗粉，分次加 4~10 倍原料药的 40~85% 乙醇，回流提取 2 次，每次 1~2 小时，合并提取液，浓缩，浓缩物中加入热水使其溶解，冷却，滤过，浓缩滤液，浓缩物通过处理好的大孔吸附树脂柱，其中树脂与提取物的重量比=0.5~2: 1，用纯水洗脱至流出液颜色很浅，继以醇溶液洗脱至流出液颜色很浅，收集醇洗脱液，减压回收溶剂并浓缩至稠膏状，即得本发明药物的活性成份；最后将所得活性组分制成各种口服制剂。
- 15

一种治疗更年期综合症的药物及其制备方法

技术领域

5 本发明涉及一种治疗更年期综合症的药物及其制备方法，属于中药领域。

背景技术

现有同类产品的状况

10 现有同类产品状况见表1。

表1 与本发明药物疗效类似的中药方剂

名称	处方组成	剂型	功效	应用范围
嫦娥加丽丸	人参、当归、川芎、丹参等10味	小丸	补肾益气	肾阳虚损
振源胶囊	人参果实提取的总皂甙	胶囊	滋补强壮，增强免疫功能	内分泌和植物神经紊乱
妇宁康片	人参、枸杞子、当归、熟地黄等18味	糖衣片	补肾助阳，益气养血	更年期综合症
安乐片	柴胡、当归、川芎、茯苓、钩藤等8味	糖衣片	舒肝解郁，定惊安神	更年期综合症
蛾苓丸	雌性柞蚕蛾等	丸剂	扶正培元，健脾安神	男性前列腺肥大，妇女更年期综合症

现有产品存在的问题

现有同类产品均采用传统的中药制备方法制成，制备工艺技术落后，无效杂质去除率低，总浸膏收得率高；一般为大于10%，有效成分含量低，浸

- 膏吸潮性强，制剂稳定性差；每次服用量大。本发明运用 Debulk 分离和纯化技术最大限度地除去了无效组分，精提出有效组分，总浸膏量在 4% 以下，大大提高了制剂稳定性，减少了每次服用量。Debulk 技术系指通过消除中药复方中无效物质而实现快速精制其活性组分的方法。该方法按照现代药理学
- 5 与中医临床理论建立中药复方的疗效评价标准，应用现代提取、分离及分析方法消除无效物质、高度富集活性组分，从而精制出符合中医理论的多组分、多靶点协同作用的高度浓缩物，利用该浓缩物可制成各种质量可控的现代中药制剂，以充分体现现代中药“三小、三效、五方便”的特征。

10 发明内容

本发明的目的就是提供一种更有效的治疗更年期综合症的药物，该药物临床效果比现有同类药物疗效更好、治疗作用更明确。

- 本发明的另一目的是提供一种上述药物的制备方法，该方法应用现代先进的提取精制技术，实现对有效成分的富集与纯化，提高了制剂质量
- 15 量和稳定性，减少了每次给药剂量。

本发明的上述目的是这样实现的：

- 本发明治疗更年期综合症的药物是由下列重量份的原料药制成：仙茅 2~10 份、淫羊藿 4~6 份、当归 4~6 份、杭白芍 4~6 份、柴胡 4~6 份、牛膝 4~6 份、茯苓 4~6 份。其中，较佳原料药的配比为：仙茅 4~
- 20 6 份、淫羊藿 4~6 份、当归 4~6 份、杭白芍 4~6 份、柴胡 4~6 份、牛膝 4~6 份、茯苓 4~6 份。

本发明所述药物的制备方法如下：

- 将所述原料药粉碎成粗粉，分次加 4~10 倍原料药的 40~85% 乙醇，回流提取 2 次，每次 1~2 小时，合并提取液，浓缩，剩余物中加入热水
- 25 使其溶解，冷却，滤过，浓缩滤液，浓缩物通过处理好的大孔吸附树脂柱（树脂与提取物的重量比=0.5~2:1），用纯水洗脱至流出液颜色很浅，继以醇溶液洗脱至流出液颜色很浅，收集醇洗脱液，减压回收溶剂并浓缩至稠膏状，即得本发明药物的活性成份。

- 将上述活性成份加入制备不同剂型时所需的各种常规辅料，如崩解
- 30 剂、润滑剂、粘合剂等，以常规的中药制剂方法而制备成任何一种常用

口服剂型，如胶囊剂、颗粒剂、片剂、丸剂、口服液等。

本发明所提供的治疗更年期综合症药物及其制备方法具有如下优点：

1. 本发明处方中，仙茅性辛甘温，入肝、肾二经，具有补肾益阳之功效。淫羊藿性甘香辛温，入肝、肾二经，具有补肾壮阳，强筋健骨之功效。当归性辛甘苦温，入心、肝、脾三经，具有补血、活血、润燥、滑肠等功效。杭白芍性苦酸微寒，入肝、脾、肾三经，具有敛阴平肝、和血止痛之功效。柴胡性苦平微寒，入肝、胆、心包三经，具有和解、退热、疏肝开郁之功效。牛膝性苦酸平，入肝、肾三经，具有活血通经，舒筋利痹之功效。茯苓性甘平，入心、肺、肾、脾、胃五经，具有益脾养心、利水渗湿之功效。统观全方，药性温凉相济，药味甘苦相宜。入经五脏六腑，重在补益肾气，健脾强身。诸药合用，可缓解妇女更年期之症状，增强机体免疫力。

2. 制剂工艺采用了 Debulk 技术，提高了有效成分的纯度和产品质量，克服了现有技术的不足，得到了疗效更好的治疗更年期综合症的药物。

附图说明

图 1 为制备治疗更年期综合症药物的工艺流程图。

20 具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行具体描述，并进一步阐述所述药物的有益效果。有必要在此指出的是本实施例只用于对本发明进行进一步说明，不能理解为对本发明保护范围的限制，该领域的技术熟练人员可以根据上述本发明的内容作出一些非本质的改进和调整。

25

实施例 1

将原料仙茅 4g、淫羊藿 6g、当归 5g、杭白芍 8g、柴胡 6g、牛膝 4g、茯苓 10g，粉碎成粗粉，加 4 倍处方量的 85%乙醇液，回流提取 2 次，每次 1~2 小时，合并提取液，滤过，浓缩，加热水溶解，冷却，滤过，浓缩滤液，剩余物加到处理好的 D101 型大孔树脂吸附柱（树脂：提取物

30

重量比=0.5:1)上,用纯水洗脱至流出液颜色近无色,继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色,收集乙醇洗脱液,减压回收乙醇并浓缩至稠膏状,真空干燥得到固体1.2g,粉碎,制粒,装入2粒胶囊。

实施例2

- 5 将原料仙茅2g、淫羊藿1g、当归3g、杭白芍2g、柴胡4g、牛膝2g、茯苓8g,粉碎成粗粉,加6倍处方量的60%乙醇液,回流提取2次,每次2小时,合并提取液,滤过,浓缩,加热水溶解,冷却,滤过,浓缩滤液,剩余物加到处理好的D101型大孔树脂吸附柱(树脂:提取物重量比=0.5:1)上,用纯水洗脱至流出液颜色近无色,继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色,收集乙醇洗脱液,减压回收乙醇并浓缩至稠膏状,加入淀粉、蔗糖、糊精作辅料,制粒,压制片剂2片。

实施例3

- 15 将原料仙茅5g、淫羊藿7g、当归1g、杭白芍3g、柴胡1g、牛膝4g、茯苓3g,粉碎成粗粉,加10倍处方量的40%乙醇液,回流提取2次,每次1.5小时,合并提取液,滤过,浓缩,加热水溶解,冷却,滤过,浓缩滤液,剩余物加到处理好的D101型大孔树脂吸附柱(树脂:提取物重量比=1.2:1)上,用纯水洗脱至流出液颜色近无色,继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色,收集乙醇洗脱液,减压回收乙醇并浓缩至稠膏状,真空干燥得到固体1.0g,粉碎,加入辅料,制粒,装入2粒胶囊。

20 实施例4

- 将原料仙茅10g、淫羊藿12g、当归8g、杭白芍7g、柴胡10g、牛膝10g、茯苓12g,粉碎成粗粉,加5倍处方量的70%乙醇液,回流提取2次,每次1小时,合并提取液,滤过,浓缩,加热水溶解,冷却,滤过,浓缩滤液,剩余物加到处理好的D101型大孔树脂吸附柱(树脂:提取物重量比=1.5:1)上,用纯水洗脱至流出液颜色近无色,继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色,收集乙醇洗脱液,减压回收乙醇并浓缩至稠膏状,加入辅料,制粒,将颗粒剂分装成两袋。

实施例5

- 30 将原料仙茅8g、淫羊藿10g、当归12g、杭白芍20g、柴胡15g、牛膝5g、茯苓20g,粉碎成粗粉,加8倍处方量的50%乙醇液,回流提取

2 次，每次 2 小时，合并提取液，滤过，浓缩，加热水溶解，冷却，滤过，浓缩滤液，剩余物加到处理好的 D101 型大孔树脂吸附柱（树脂：提取物重量比=1.8：1）上，用纯水洗脱至流出液颜色近无色，继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色，收集乙醇洗脱液，减压回收乙醇并浓缩至稠膏状，加入辅料，制粒，将颗粒剂分装成两袋。

实施例 6

将原料仙茅 6g、淫羊藿 4g、当归 8g、杭白芍 4g、柴胡 3g、牛膝 5g、茯苓 8g，粉碎成粗粉，加 7 倍处方量的 80% 乙醇液，回流提取 2 次，每次 1.5 小时，合并提取液，滤过，浓缩，加热水溶解，冷却，滤过，浓缩滤液，剩余物加到处理好的 D101 型大孔树脂吸附柱（树脂：提取物重量比=0.7：1）上，用纯水洗脱至流出液颜色近无色，继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色，收集乙醇洗脱液，减压回收乙醇并浓缩至稠膏状，真空干燥得到固体 1.4g，加入淀粉、蔗糖、糊精作辅料制粒，压制片剂 2 片。

15 实施例 7

将原料仙茅 3g、淫羊藿 5g、当归 3g、杭白芍 10g、柴胡 5g、牛膝 2g、茯苓 15g，粉碎成粗粉，加 9 倍处方量的 70% 乙醇液，回流提取 2 次，每次 2 小时，合并提取液，滤过，浓缩，加热水溶解，冷却，滤过，浓缩滤液，剩余物加到处理好的 D101 型大孔树脂吸附柱（树脂：提取物重量比=2：1）上，用纯水洗脱至流出液颜色近无色，继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色，收集乙醇洗脱液，减压回收乙醇并浓缩至稠膏状，真空干燥得到固体 0.8g，粉碎，制粒，装入 2 粒胶囊。

实施例 8

将原料仙茅 4g、淫羊藿 6g、当归 4g、杭白芍 6g、柴胡 6g、牛膝 6g、茯苓 5g，粉碎成粗粉，加 9 倍处方量的 70% 乙醇液，回流提取 2 次，每次 2 小时，合并提取液，滤过，浓缩，加热水溶解，冷却，滤过，浓缩滤液，剩余物加到处理好的 D101 型大孔树脂吸附柱（树脂：提取物重量比=2：1）上，用纯水洗脱至流出液颜色近无色，继以乙醇溶液洗脱至流出液颜色近无色，收集乙醇洗脱液，减压回收乙醇并浓缩至稠膏状，真空干燥得到固体 0.8g，粉碎，制粒，装入 2 粒胶囊。

实施例 9 中试生产结果

以 500 倍的实施例 3 的配伍原料进行中试，浸膏收率约 3%，制成成品质量稳定，制成 1000 粒胶囊，每次服用量为 2 粒胶囊，每日 2 次。
其结果详见表 3。

5 表 3 为实施例 3 的中试结果

	产 品 重 量 (Kg)	产品得率(%)
第一批	3.0	2.8
第二批	3.0	3.5
第三批	3.0	3.1

实施例 10、本发明药物的药理作用研究

1. 材料和方法

1.1 样品：本发明实施例 1 所得的活性成分固体粉末。

10 1.2 实验动物：选用雌性 Wistar 大鼠，体重 260g 左右，二级，购自中国医学科学院

实验动物研究所繁育场，许可证编号：SCXK11—00—0006，领取后适应性喂养 3 天。

1.3 剂量：大鼠低、中、高三个剂量分别为 210、420、1260mg/kg. bw，
15 相当于人体推荐量的 5、10、30 倍，受试物按上述剂量用纯净水稀释成适当浓度，均以每日 10/kg. bw 灌胃量给予。

1.4 主要仪器与试剂：手术剪、止血钳、持针器、缝合针、缝合线、手术刀、眼科镊；灌胃针、注射器、电子天平（0.1g）、直尺、游标卡尺、电子天平（0.0001g，FISHER）、LG100B 抽风干燥箱（上海市实验
20 仪器总厂）、SD1000 型骨矿物质测量仪（麦孚新技术有限公司）、Z5000 型原子吸收分光光度计（Zeeman）、MK—11 型光纤控压密闭微波消解系统。无水乙醇、碘酊、戊巴比妥钠、阿仑膦酸钠片（石家庄制药集团有限公司）、GBW（E）080118 钙元素标准液（国家标准物质中心）、氯化镧（北京化学试剂公司）、硝酸。

1.5 实验方法

1.5.1 卵巢切除：大鼠以 30mg/kg. bw 腹腔注射 1% 戊巴比妥钠溶液，麻醉后进行双侧卵巢切除术，术后肌肉注射 2 万单位的青霉素，连续 3 天。假手术组打开腹腔后仅切除 0.5g 左右脂肪，保留双侧卵巢。

1.5.2 饲料配制：参照美国营养研究所（AIN）半成品饲料配方和实验大鼠全价营养饲料国家标准（GB14924—94）自行配制不含雌激素活性成分的饲料。

1.5.3 动物分组：雌性 Wistar 大鼠按体重随机分为假手术组、模型对照组、阳性对照组和本发明样品低剂量组、中剂量组和高剂量组，每
10 组 10 只大鼠。术后第 3 天开始给予受试物，假手术组和模型对照组以去离子水灌胃，阳性对照组经口给予 1.0mg/kg.bw 的阿仑磷酸钠，本发明药物细粉低、中、高剂量组分别经口给予 210、420、1260mg/kg.bw 的受试物，每日各组大鼠灌胃量均为 10ml/kg.bw。实验期间每只大鼠均单笼饲养，喂饲自制饲料，自由饮用去离子水，实验期为三个月。

15 1.5.4 指标测定:

1.5.4.1 体重和身长测量及食物利用率计算：实验期间，定期观察大鼠一般状况，记录大鼠进食量，每周称体重和量身长一次；按下式计算食物利用率：

$$\text{食物利用率} = \frac{90 \text{ 天体重增加量}}{90 \text{ 天总进食量}} \times 100\%$$

1.5.4.2 股骨湿重、干重和长度测定：末次灌胃 24h 后处死大鼠，迅速剥离右侧股骨，去除肌肉和软组织，用万分之一电子天平称量股骨湿重，用游标卡尺测量其长度。将股骨置于 105℃ 烘烤 48h，称股骨干重，继续烘烤 2h，再次称量股骨干重，两次差重小于 0.3mg，即可认为达到恒重。

1.5.4.3 骨密度测定：去除软组织的股骨烘烤至恒重后，在同一条件下利用经标准骨模

型校准的 SD-1000 型骨矿物质测量仪分别测定股骨中点和干端的骨
30 矿物质含量 (BMC) 和骨宽度 (BW), 按下式计算各测定点的骨密质

(BMD)：

$$\text{骨密度 (g/cm}^2\text{)} = \frac{\text{骨矿物质含量 (g/cm)}}{\text{骨宽度 (cm)}}$$

5 每点重复测定两次。

1.5.4.4 骨钙测定：依据中华人民共和国国家标准 GB12398—90 进行测定。将烘干的股骨放入微波消解管中，加入 5ml 硝酸，于微波炉内消解至透明溶液；消解后的样品溶液经赶酸后，用双蒸水定量转移并定容至 10.0ml；适当稀释后加入 0.1g/l 氯化镧溶液作基体改进液，双蒸水定容后待测。将 GBW (E) 080118 钙元系列。用 Z5000 型原子吸收分光光度计在 422.7nm 处测定各标准管和样品管中的该浓度，按下式计算骨钙含量：

$$\text{骨钙含量 (mg/g)} = \frac{(C - C_0) \times v \times B}{M \times 1000}$$

15 公式中：C, C₀——分别为测得的样品和空白溶液中的钙浓度(mg/L)；v—样品定容体积 (ml)；B—稀释倍数；M—骨样干重 (g)。

8.1.6 数据统计：实验所得数据用 SPSS 统计软件包中独立样本 t—检验方法进行统计学分析，p < 0.05 为差异有显着性。

2. 结果

20 2.1 本发明药物细粉对大鼠体重、身长的影响

2.2 本发明药物细粉对大鼠体重的影响，见表 1。

表 1 本发明药物细粉对大鼠体重的影响

组别	0 月体重(克)	1 月体重(克)	2 月体重(克)	3 月体重(克)
假手术组	267.4±9.8	312.5±13.6	326.2±13.6	348.0±16.0
模型对照组	267.8±10.1	356.9±15.7*	371.2±15.7**	388.1±12.8**
低剂量组	265.8±11.8	358.9±19.0	372.4±20.1	391.0±21.2
中剂量组	266.8±11.3	360.0±18.3	372.4±22.8	389.1±24.1
高剂量组	267.2±8.7	352.1±14.2	362.1±15.3	380.5±15.3
阳性对照组	266.5±10.1	351.5±14.5	364.6±14.6	381.5±14.6

与假手术组比 p < 0.05，**与假手术组比 p < 0.01

由表 1 可见,模型对照组 1、2、3 月体重明显高于假手术组($p < 0.05$),属正常现象,阳性对照组和本发明药物细粉低、中、高剂量各时期体重与模型对照组比无显著差异 ($p > 0.05$)。

5 2.3 本发明药物细粉对大鼠身长的影响, 见表 2。

表 2 本发明药物细粉对大鼠身长的影响

组别	动物 (只)	0 月身长 (cm)	1 月身长 (cm)	2 月身长 (cm)	3 月身长 (cm)
假手术组	10	22.4±0.3	23.2±0.2	23.7±0.3	24.2±0.3
模型对照组	10	22.4±0.2	23.2±0.2	23.7±0.2	24.2±0.2
低剂量组	10	22.4±0.2	23.3±0.2	23.8±0.3	24.4±0.3
中剂量组	10	22.3±0.3	23.3±0.2	23.8±0.3	24.3±0.3
高剂量组	10	22.3±0.2	23.2±0.3	23.7±0.3	24.2±0.3
阳性对照组	10	22.4±0.3	23.3±0.2	23.8±0.2	24.3±0.2

由表 2 可见, 各组大鼠各时期的身长均无显著差异 ($p > 0.05$)。

10 2.4 本发明药物细粉对大鼠体重增重、总摄入量和食物利用率的影响, 见表 3。

表 3 本发明药物细粉对大鼠体重增重、总摄入量和食物利用率的影响

组别	动物(只)	增重(g)	总摄入量(g)	食物利用率(%)
假手术组	10	80.6±11.6	1567.3±56.1	5.14±0.67
模型对照组	10	120.3±9.3**	1632.9±64.9	7.37±0.59**
低剂量组	10	125.3±15.8	1633.1±86.3	7.66±0.77
中剂量组	10	122.3±11.6	1637.4±73.4	7.45±0.62
高剂量组	10	113.4±11.6	1613.0±92.9	7.02±0.43
阳性对照组	10	115.0±16.4	1630.1±103.9	7.07±1.01

**与假手术组比 $p < 0.01$

由表 3 可见，模型对照组与假手术组比较体重增重明显，食物利用率明显提高（ $p < 0.01$ ），其余各组大鼠体重增重、总摄入量、和食物利用率与模型对照组比较无显著差异（ $p > 0.05$ ）。

5 2.5 本发明药物细粉的保健功能评价

2.5.1 本发明药物细粉对大鼠股骨湿重、干重和骨长的影响，见表 4。

表 4 本发明药物细粉对大鼠股骨湿重、干重和骨长的影响

组别	动物（只）	湿重（g）	干重（g）	骨长（cm）
假手术组	10	0.74±0.04	0.566±0.004	3.51±0.04
模型对照组	10	0.69±0.04*	0.509±0.006**	3.53±0.05
低剂量组	10	0.74±0.04*	0.556±0.001**	3.53±0.05
中剂量组	10	0.75±0.5**	0.576±0.006**	3.54±0.04
高剂量组	10	0.72±0.05	0.552±0.006*	3.51±0.06
阳性对照组	10	0.75±0.03**	0.581±0.010**	3.55±0.06

*与假手术组比 $p < 0.05$ ； #y 于模型对照组比 $p < 0.05$

**与假手术组比 $p < 0.01$ ； ##与模型对照组 $p < 0.01$

10 由表 4 可见，模型对照组大鼠股骨湿重，干重与假手术组比较由显著降低，并由统计学上的差异（ $p < 0.05$ 或 $p < 0.01$ ）；阳性对照组与模型对照组比较股骨湿重，干重有增加，并有显著性差异（ $p < 0.01$ ）；本发明药物细粉低，中剂量组股骨湿重，股骨干重与模型对照组比较有显著性差异（ $p < 0.05$ 或 $p < 0.01$ ），高剂量组股骨干重与模型对照组比较有显著性差异（ $p < 0.05$ ），各剂量组大鼠股骨长度无显著性差异（ $p > 0.05$ ）。

2.5.2 本发明药物细粉对大鼠骨矿物含量（BMC）和骨密度（BMD）的影响，见表 5。

20 表 5 本发明药物细粉对大鼠骨股骨中点和股骨干骺端骨矿物含量（BMC）和骨密度（BMD）的影响

组别	BMC		BMD	
	中点	干骺端	中点	干骺端
假手术组	0.132±0.013	0.267±0.034	0.388±0.053	0.499±0.030
模型对照组	0.112±0.012**	0.233±0.023*	0.335±0.024**	0.431±0.038**
低剂量组	0.125±0.012 [#]	0.266±0.038 [#]	0.388±0.039 ^{##}	0.484±0.033 ^{##}
中剂量组	0.127±0.011 ^{##}	0.267±0.024 [#]	0.374±0.032 [#]	0.506±0.015 ^{##}
高剂量组	0.124±0.012 [#]	0.274±0.036 ^{##}	0.391±0.044 ^{##}	0.495±0.032 ^{##}
阳性对照组	0.126±0.012 [#]	0.263±0.015 [#]	0.379±0.039 [#]	0.496±0.026 ^{##}

*与假手术组比 p<0.05； #与模型对照组比 p<0.05；
**与假对照组比 p<0.01； ##与模型对照组比 p<0.01.

由表 5 可见，假手术组大鼠股骨中点和股骨干骺端骨密度（BMD）骨矿物含量（BMC）与模型对照组比有显著差异（p<0.05 或 p<0.01）阳性
5 对照组和本发明药物细粉低，中，高剂量组大鼠股骨中点和股骨干骺端骨密度（BMD），骨矿物含量（BMC）与模型对照组比较有显著差异（p<0.05 或 p<0.01）。

2.5.3 本发明药物细粉对大鼠骨钙含量的影响见表 6。

10 表 6 本发明药物细粉对大鼠骨钙含量的影响

组别	剂量（mg/Kg. b. w）	动物（只）	骨钙含量（mg/g）
假手术组	0	10	313.7±31.8
模型对照组	0	10	278.7±17.1**
低剂量组	210	10	311.6±31.7 ^{##}
中剂量组	420	10	302.2±13.2 [#]
高剂量组	1260	10	305.5±11.5 ^{##}
阳性对照组	1	10	300.3±9.2 [#]

**与假手术组比 p<0.01； #与模型对照组比 p<0.05； ##与模型对照组比 p<0.01

由表 6 可见，假手术组大鼠骨钙含量与模型对照组比较有显著差异（p<0.01）阳性对照组和本发明药物细粉低，中，高剂量组大鼠骨钙含

量与模型对照组比较有显著差异 ($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$)。

3. 结论

3.1 经口给予不同剂量的本发明药物细粉试验结果表明, 本发明药物细粉低, 中剂量组大鼠股骨湿重, 干重, 骨密度 (BMD), 骨矿物含量 (BMC) 和骨钙含量与模型对照组比有显著差异 ($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$), 本发明药物细粉高剂量组大鼠股骨干重, 骨密度 (BMD), 骨矿物含量 (BMC), 骨钙含量与模型对照组比有显著差异 ($p < 0.05$ 或 $p < 0.01$), 可判断本发明药物细粉有增加大鼠骨密度的作用。

3.2 对性功能的影响: 本发明药物细粉使大鼠垂体前叶、卵巢、子宫增重; 使去卵巢大鼠垂体对注射黄体生成素释放激素 (LRH) 后 LH 分泌反应明显增加, 血浆 LH 水平明显提高, 使小鼠血浆睾酮含量明显增加, 睾丸和肛提肌增重, 有明显促性功能作用。

3.3 免疫调节作用: 本发明药物细粉能使绵羊红细胞 (SRBC) 免疫小鼠血清溶血素抗体水平和脾脏抗体生成水平提高, 脾脏抗体生成细胞 (PFC) 数增加, 可显著地促进淋巴细胞转化、显著增强巨噬细胞吞噬功能, 使小鼠腹腔 M Φ 吞噬率和吞噬指数提高。对白细胞减少患者的细胞免疫功能有明显改善作用, 治疗后淋巴细胞刺激指数增高, 免疫复合物滴度有逐渐降低趋势。

3.4 对心血管系统的影响: 本发明药物细粉明显增加离体豚鼠心脏冠脉流量, 对垂体后叶素诱发的家兔心肌缺血性损伤也有保护作用。

3.5 抗衰老作用: 本发明药物细粉可对抗 D-半乳糖衰老模型小鼠脾脏由 ConA 诱导的淋巴细胞增殖反应显著下降, 脾细胞脂质过氧化物 LPS 诱导 ^3H -TdR 掺入 B 细胞指数明显降低, 肝细胞脂质过氧化物 (LPO) 含量升高和肝总超氧化物歧化酶 (SOD) 活力下降等作用。并使心、肝组织中脂褐素含量下降。

实施例 12 临床疗效

1 临床设计依据

根据国家中医药管理局“中药新药治疗妇女更年期综合症的临床研究指导原则”执行。治疗病人 19 例, 均为女性。年龄 20-30 岁 3 例; 31-40 岁 4 例; 41-50 岁 10 例; 51-60 岁 2 例。症状分类: 潮热, 激动易怒, 焦虑

- 不安，情绪低落等。
- 2 观察方法
- 2.1 纳入病例标准
- 符合本病诊断标准者，纳入观察病例。
- 5 2.2 服药剂型
- 原料药的煎煮液，采用韩国产自动煎药机煎煮，瓶装，一日药量煎成一瓶，每瓶250ml药液。
- 2.3 用量服法
- 每日服两次（早、晚各一次），每次服1/2瓶，口服。
- 10 胃口好，饭前服；胃口不好，饭后半小时服。连续服药10瓶，休息2天，再连服10瓶，共用30-40瓶。
- 2.3 观察要求
- 按设计书要求，采用统一表格，负责观察记录，数据完整，每半月观察记录一次。
- 15 3 观察指标
- 3.1 疗效性观测
- 自觉症状如潮热，激动易怒，焦虑不安，情绪低落等。
- E2 水平
- 外阴阴道检查
- 20 3.2 疗效判断标准
- 1 时间：口服 40 瓶后，待 5-7 天评定疗效
- 2 标准：A 自觉症状减轻或消失
- B E2 水平在服药前的基础上有回升
- C 外阴、阴道变软
- 25 显著：A+B+C
- 显效：A+B 或+C，或 B+C
- 无效：A、B、C 均无变化
- 4 临床实验结果
- 总结 20 例临床疗效，疗效显著 0 例，显效 13 例，无效 7 例。总有
- 30 效率 63.2%。见下表。

例数	显著	显效	无效	总有效率
19	0 (0%)	12 (63.2%)	7 (36.8%)	63.2%

5. 结论：按照国家中药新药研究要求进行的临床试验结果显示：本发明药物口服液对更年期有显著的治疗作用，且绝大多数患者无不良反应。从而提示本发明药物对更年期综合症的治疗是安全且有较好疗效的。

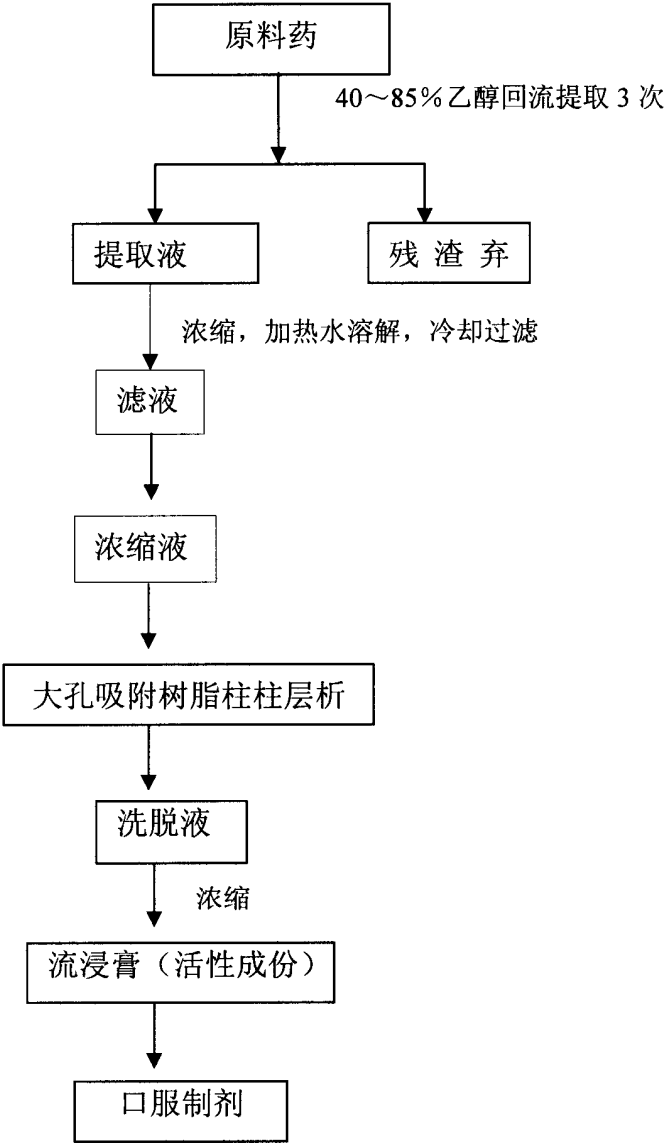


图 1