



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 118104819 B

(45) 授权公告日 2024.08.16

(21) 申请号 202410533600.8

A61K 47/44 (2017.01)

(22) 申请日 2024.04.30

A61K 47/38 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 47/12 (2006.01)

申请公布号 CN 118104819 A

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

(43) 申请公布日 2024.05.31

A61K 9/48 (2006.01)

(73) 专利权人 成都初因科技有限公司

A61P 15/08 (2006.01)

地址 610213 四川省成都市中国(四川)自

A61P 5/00 (2006.01)

由贸易试验区成都高新区观东一街

A61P 15/12 (2006.01)

1111号5栋12楼1219号

A61P 15/00 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

(72) 发明人 沈鹏 罗巍 黄颖超 陈虎

(74) 专利代理机构 北京中强智尚知识产权代理

(56) 对比文件

CN 1628553 A, 2005.06.22

有限公司 11448

张家庆. “小鼠卵巢氧化应激模型建立以及卵巢保护性抗氧化剂的筛选”. 《中国博士学位论文全文数据库 农业科技辑》. 2014, (第7期), 第D051-1页.

专利代理师 刘影

赵梦璐等. “辅酶Q10对卵巢储备功能下降患者的防治作用”. 《医药导报》. 2020, 第39卷(第1期), 第73-78页.

(51) Int. Cl.

A23L 33/10 (2016.01)

A23L 33/105 (2016.01)

A23L 33/145 (2016.01)

A23L 31/00 (2016.01)

A61K 36/48 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

审查员 郑加旭

权利要求书1页 说明书23页

(54) 发明名称

和生育潜力。

一种提升卵巢机能的组合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种提升卵巢机能的组合物及其制备方法和应用。其中,提升卵巢机能的组合物按照质量份数计原料组成包括:辅酶Q10 2~7份,松树皮提取物3~15份,大豆胚芽提取物0~2份,酵母抽提物20~35份,金顶侧耳提取物1~7份。制备方法包括:按照原料组成的质量份数配比取原料混合均匀,得到中间品;控制中间品的水分的质量含量≤5.0%;将中间品填充至胶囊壳。本发明提供的提升卵巢机能的组合物,通过原料的科学组配,具有提升卵巢机能、抵抗卵巢早衰、平衡激素的效果,有助于改善女性的卵巢储备功能

1. 一种提升卵巢机能的组合物,其特征在于,按照质量份数计原料组成包括:辅酶 Q10 5~6份,松树皮提取物 13~15份,大豆胚芽提取物 0.4~0.6份,酵母抽提物 28~32份,金顶侧耳提取物 5~6份,烟酰胺 5~6份,维生素C 0.2~0.5份,含有维生素E的植物油 0.2~0.5份,纤维素10~13份,硬脂酸钙 4.5~6份,磷酸三钙 0.2~0.5份,二氧化硅 0.3~0.5份。

2. 根据权利要求1所述的提升卵巢机能的组合物,其特征在于,所述辅酶 Q10为还原型。

3. 根据权利要求1所述的提升卵巢机能的组合物,其特征在于,所述松树皮提取物为海岸松树皮提取物,所述海岸松树皮提取物中含有原花青素,所述原花青素占所述海岸松树皮提取物的质量分数不低于50%。

4. 根据权利要求1所述的提升卵巢机能的组合物,其特征在于,所述大豆胚芽提取物中含有异黄酮,所述异黄酮占所述大豆胚芽提取物的质量分数不低于7%。

5. 根据权利要求1所述的提升卵巢机能的组合物,其特征在于,所述酵母抽提物中含有还原型谷胱甘肽,所述还原型谷胱甘肽占所述酵母抽提物的质量分数不低于15%。

6. 根据权利要求1所述的提升卵巢机能的组合物,其特征在于,所述金顶侧耳提取物中含有麦角硫因,所述麦角硫因占所述金顶侧耳提取物的质量分数不低于0.8%。

7. 根据权利要求1所述的提升卵巢机能的组合物,其特征在于,所述提升卵巢机能的组合物的剂型包括胶囊、口服液、片剂或粉剂。

8. 权利要求1~6任一项所述提升卵巢机能的组合物的制备方法,其特征在于,所述提升卵巢机能的组合物制成胶囊制剂,胶囊制剂的制备方法包括:

按照权利要求1~6任一项所述的质量份数计原料组成取原料,混合均匀,得到中间品;

控制中间品水分的质量含量 $\leq 5.0\%$;

将中间品填充至胶囊壳。

9. 权利要求1~7任一项所述组合物的应用,其特征在于,所述组合物用于制备抵抗卵巢早衰的组合物、改善女性卵巢储备功能的组合物和改善女性生育潜力的组合物中的至少一种。

一种提升卵巢机能的组合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明具体涉及一种提升卵巢机能的组合物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 卵巢的功能主要有2个:排卵和分泌雌激素与孕激素,从而影响女性的月经周期、排卵受孕、生育能力、身材容颜、情绪稳定、维持女性“第二性征”等。随着年龄增长,引起女性卵巢功能下降的主要因素是卵母细胞的数量和质量下降,这种生理现象被称为卵巢功能下降。卵巢功能下降主要包括卵巢早衰(premature ovarian failure,POF)、卵巢储备功能降低(diminished ovarian reserve,DOR)、早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency,POI)和卵巢低反应(poor ovarian response,POR)等。

[0003] DOR是指卵巢内存留的可募集卵泡数目减少和卵母细胞质量下降,同时伴有抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone,AMH)水平降低窦卵泡数减少,FSH水平升高。临床表现为生育力减低、月经紊乱、潮热、盗汗、失眠、心悸等。国内外对于DOR的治疗尚未达成共识。目前的治疗方法大多由医生根据临床经验,对有生育需求的患者,采用积极试孕或直接应用辅助生殖技术(ART)进行助孕治疗,在治疗周期中应用不同的控制性促排卵(COS)方案以及预处理药物(辅酶Q10、脱氢表雄酮、生长激素、中医药等),但这些方法的治疗效果尚无定论,患者受孕率一般不足40%。

[0004] POI的概念2008年由美国生殖医学学会提出,2016年中华医学会妇产科学分会结合中国国情将POI定义为女性40岁之前出现的卵巢活动衰退临床综合征,以月经紊乱(如停经或稀发月经)伴高促性腺激素和低雌激素为特征,其临床诊断标准为:(1)停经或月经稀发至少4个月;(2)连续2次检查(间隔>4周)卵泡刺激素(follicle stimulating hormone,FSH)>25 U/L。

[0005] 因为年龄增长或外界因素导致卵巢储备功能减退和早发性卵巢功能不全的女性非常普遍,40岁以上的女性群体中发病率超过50%。在人所有的细胞中,卵母细胞被认为是最需要线粒体的细胞。线粒体为卵母细胞成熟、分裂提供能量,可以作为评价卵母细胞质量的指标。由于年龄增长,卵母细胞线粒体累积活性氧(ROS),ROS攻击线粒体酶和DNA,引起卵巢细胞ATP水平下降和DNA复制错乱,致使线粒体功能下降、数量减少或受损,从而直接导致卵巢能量供应障碍、卵巢功能受损。目前线粒体衰退是引起衰老和相关疾病的重要原因已成为业界共识,那么以线粒体为作用靶点,寻找合适的营养素,就可以起到关键的抗衰效果。

发明内容

[0006] 为了解决上述问题,本发明提供一种提升卵巢机能的组合物及其制备方法和应用。

[0007] 本发明的第一方面,提供一种提升卵巢机能的组合物,按照质量份数计原料组成包括:辅酶Q10 2~7份,松树皮提取物 3~15份,大豆胚芽提取物 0~2份,酵母抽提物 20~35

份和金顶侧耳提取物 1~7份。

[0008] 进一步地,按照质量份数计原料组成还包括:烟酰胺 2~7份,维生素C 0~2份,含有维生素E的植物油 0~2份,纤维素5~17份,硬脂酸钙 4~7份,磷酸三钙 0~2份和二氧化硅 0~2份。

[0009] 进一步地,所述辅酶 Q10为还原型。

[0010] 进一步地,所述松树皮提取物为海岸松树皮提取物,所述海岸松树皮提取物中含有原花青素,所述原花青素占所述海岸松树皮提取物的质量分数不低于50%。

[0011] 进一步地,所述大豆胚芽提取物中含有异黄酮,所述异黄酮占所述大豆胚芽提取物的质量分数不低于7%。

[0012] 进一步地,所述酵母抽提物中含有还原型谷胱甘肽,所述还原型谷胱甘肽占所述酵母抽提物的质量分数不低于15%。

[0013] 进一步地,所述金顶侧耳提取物中含有麦角硫因,所述麦角硫因占所述金顶侧耳提取物的质量分数不低于0.8%。

[0014] 进一步地,所述提升卵巢机能的组合物的剂型包括胶囊、口服液、片剂或粉剂。

[0015] 本发明的第二方面,提供一种上述提升卵巢机能的组合物的制备方法,所述提升卵巢机能的组合物制成胶囊制剂,胶囊制剂的制备方法包括:

[0016] 按照上述的质量份数计原料组成取原料,混合均匀,得到中间品;

[0017] 控制中间品水分的质量含量 $\leq 5.0\%$;

[0018] 将中间品填充至胶囊壳。

[0019] 有益效果

[0020] 本发明提供的一种提升卵巢机能的组合物,通过辅酶 Q10,松树皮提取物,大豆胚芽提取物,酵母抽提物以及金顶侧耳提取物的科学组配,具有提升卵巢机能、抵抗卵巢早衰、平衡激素的效果,有助于改善女性的卵巢储备功能和生育潜力。

具体实施方式

[0021] 为了更好的理解上述技术方案,下面通过具体实施例对本发明的技术方案做详细的说明。

[0022] 本发明实施例的第一方面,提供了一种提升卵巢机能的组合物,按照质量份数计原料组成包括:辅酶 Q10 2~7份,松树皮提取物 3~15份,大豆胚芽提取物 0~2份,酵母抽提物 20~35份,金顶侧耳提取物 1~7份。进一步地优选为,辅酶 Q10 5~6份,松树皮提取物 13~15份,大豆胚芽提取物 0.4~0.6份,酵母抽提物 28~32份,金顶侧耳提取物 5~6份;更进一步地优选为,辅酶 Q10 5.5~6份,松树皮提取物 13.5~14.5份,大豆胚芽提取物 0.4~0.5份,酵母抽提物 29~31份,金顶侧耳提取物 5.5~6份;特别优选为,辅酶 Q10 5.7份,松树皮提取物 14份,大豆胚芽提取物 0.4份,酵母抽提物 30份,金顶侧耳提取物 5.8份。

[0023] 本发明实施例提供的一种提升卵巢机能的组合物,通过辅酶 Q10,松树皮提取物,大豆胚芽提取物,酵母抽提物以及金顶侧耳提取物五种主要原料的科学组配,具有提升卵巢机能、抵抗卵巢早衰、平衡激素的效果,有助于改善女性的卵巢储备功能和生育潜力。

[0024] 在一些实施例中,按照质量份数计原料组成还包括:烟酰胺 2~7份,维生素C 0~2份,含有维生素E的植物油 0~2份,纤维素5~17份,硬脂酸钙 4~7份,磷酸三钙 0~2份和二氧

化硅 0~2份。进一步地优选为,烟酰胺 5~6份,维生素C 0.2~0.5份,含有维生素E的植物油 0.2~0.5份,纤维素10~13份,硬脂酸钙 4.5~6份,磷酸三钙 0.2~0.5份和二氧化硅 0.3~0.5份;更进一步地优选为,烟酰胺 5.5~6份,维生素C 0.2~0.4份,含有维生素E的植物油 0.2~0.4份,纤维素11~13份,硬脂酸钙 4.7~5.3份,磷酸三钙 0.2~0.4份和二氧化硅 0.35~0.45份;特别优选为,烟酰胺 5.8份,维生素C 0.3份,含有维生素E的植物油 0.3份,纤维素12份,硬脂酸钙 5份,磷酸三钙 0.3份和二氧化硅 0.4份。

[0025] 将提升卵巢机能的组合物制成胶囊制剂时,在上述五种主要原料的原料组成和质量份数基础上,按照质量份数计原料组成还包括:烟酰胺 2~7份,维生素C 0~2份,含有维生素E的植物油 0~2份,纤维素5~17份,硬脂酸钙 4~7份,磷酸三钙 0~2份,二氧化硅 0~2份,胶囊壳 15~23份。进一步地优选为,烟酰胺 5~6份,维生素C 0.2~0.5份,含有维生素E的植物油 0.2~0.5份,纤维素10~13份,硬脂酸钙 4.5~6份,磷酸三钙 0.2~0.5份,二氧化硅 0.3~0.5份,胶囊壳 18~22份,其中胶囊壳包括羟丙基甲基纤维素和焦糖色素;更进一步地优选为,烟酰胺 5.5~6份,维生素C 0.2~0.4份,含有维生素E的植物油 0.2~0.4份,纤维素11~13份,硬脂酸钙 4.7~5.3份,磷酸三钙 0.2~0.4份,二氧化硅 0.35~0.45份,胶囊壳 19~21份,其中胶囊壳包括羟丙基甲基纤维素和焦糖色素;特别优选为,烟酰胺 5.8份,维生素C 0.3份,含有维生素E的植物油 0.3份,纤维素12份,硬脂酸钙 5份,磷酸三钙 0.3份,二氧化硅 0.4份,胶囊壳 20份,其中胶囊壳包括羟丙基甲基纤维素和焦糖色素。

[0026] 在该技术方案中,提升卵巢机能的组合物,通过辅酶 Q10,松树皮提取物,大豆胚芽提取物,酵母抽提物以及金顶侧耳提取物为主要原料,科学组配烟酰胺、维生素C、含有维生素E的植物油、纤维素、硬脂酸钙、磷酸三钙以及二氧化硅七种辅料,在促进DOR和POI患者有效缓解症状起到积极作用。可以理解的是,所述提升卵巢机能的组合物包括主要原料和辅料,在辅酶 Q10,松树皮提取物,大豆胚芽提取物,酵母抽提物以及金顶侧耳提取物五种主要原料的基础上,合理添加一种或多种可接受的辅料。辅料优选为,烟酰胺、维生素C、含有维生素E的植物油、纤维素、硬脂酸钙、磷酸三钙和二氧化硅七种辅料。并且,辅料可以只包括上述的七种辅料,也可以在所述五种主要原料和所述七种辅料的组成和配比的条件下,合理的添加其它不影响所述提升卵巢机能的组合物的辅料,例如肌醇等,还可以为所述五种主要原料和所述七种辅料中的任意几种辅料。例如,当制成胶囊剂型时辅料优选为,烟酰胺、维生素C、含有维生素E的植物油、纤维素、硬脂酸钙、磷酸三钙、二氧化硅以及胶囊壳八种辅料。

[0027] 在一些实施例中,所述辅酶 Q10为还原型。

[0028] 辅酶Q10是人类健康不可缺少的重要生理活性物质之一,是人体内唯一的辅酶Q类物质,辅酶Q10是真核细胞线粒体中电子传递链和有氧呼吸的参与物质之一,也是电子传递链中唯一非蛋白质物质,人体内有95%的能量会由此形成。由于在人体器官中的存在及在生理等方面的重要功能,因此又叫维生素Q或维生素辅酶Q10,辅酶Q10的制备方法主要有3重:提取分离法,化学合成法,生物合成法。与氧化型辅酶Q10相比,还原型辅酶Q10表现出更高的口服吸收率,且该化合物可用作有益食品、功能性营养食品、特种健康食品、营养补充剂、营养素(nutrients)、饮料、饲料、化妆品、药物(medicines)、治疗用药(remedies)、预防用药等的组分。

[0029] 在一些实施例中,所述松树皮提取物为海岸松树皮提取物,所述海岸松树皮提取

物中含有原花青素,所述原花青素占所述海岸松树皮提取物的质量分数不低于50%。作为优选,所述原花青素占所述海岸松树皮提取物的质量分数不低于60%,进一步优选,所述原花青素占所述海岸松树皮提取物的质量分数不低于70%,例如,所述原花青素占所述海岸松树皮提取物的质量分数为75%~85%;更进一步优选,所述原花青素占所述海岸松树皮提取物的质量分数不低于80%,例如,所述原花青素占所述海岸松树皮提取物的质量分数为80%~95%。

[0030] 松树皮提取物是由松树的外皮提取而成,将新鲜树皮磨成粉末,用乙醇和水按照一定比例混匀在专用的设备中提取。原提取物纯化后,将提取成分的水溶液喷雾干燥。该提取物含有原花青素,由浓缩儿茶素和表儿茶素组成。该提取物具有显著的抗氧化活性,主要是因为其含有丰富的多酚类化合物,如原花青素和儿茶素等,这些化合物可以通过清除自由基和增强内源性抗氧化酶的活性来发挥抗氧化作用。此外,松树皮提取物还可以抑制氧化应激相关的炎症反应和NF- κ B的激活,从而减少氧化应激对细胞的损伤。本发明实施例用到的海岸松树皮提取物在无特殊说明情况下,原花青素含量占海岸松树皮提取物的质量分数为75%~85%。

[0031] 在一些实施例中,所述大豆胚芽提取物中含有异黄酮,所述异黄酮占所述大豆胚芽提取物的质量分数不低于7%。作为优选,所述异黄酮占所述大豆胚芽提取物的质量分数不低于10%,例如,所述异黄酮占所述大豆胚芽提取物的质量分数为10%~20%;进一步优选,所述异黄酮占所述大豆胚芽提取物的质量分数不低于15%;更进一步优选,所述异黄酮占所述大豆胚芽提取物的质量分数不低于20%。

[0032] 大豆胚芽,也称为豆脐,约占大豆整粒的2%~2.5%,大豆胚芽营养丰富,含有多种生理活性物质,如油脂、蛋白质、维生素e、植物甾醇、大豆异黄酮、大豆皂苷、大豆低聚糖等,尤其是大豆胚芽中异黄酮含量高,是大豆子叶含量的30~60倍,已成为提取异黄酮的重要原料。异黄酮是大豆胚芽(下胚轴)中丰富的天然成分。它是一种对身体有益的成分,具有微弱的女性荷尔蒙样作用,它是一种仅在大豆中含有的成分。大豆异黄酮的类雌激素样作用对女性体内雌激素水平起到的是双向调节作用。当人体内雌激素不足的时候,吃到体内的大豆异黄酮可以结合雌激素受体而发挥雌激素作用,起到补充雌激素的作用;当体内雌激素水平过高时,大豆异黄酮可以与雌激素竞争同雌激素受体结合,从而阻止雌激素发挥作用,也就降低了患乳腺癌、子宫内膜癌等疾病的危险。本发明实施例用到的大豆胚芽提取物在无特殊说明情况下,异黄酮含量占所述大豆胚芽提取物的质量分数10%~20%。

[0033] 在一些实施例中,所述酵母抽提物中含有还原型谷胱甘肽,所述还原型谷胱甘肽占所述酵母抽提物的质量分数不低于15%,例如,所述还原型谷胱甘肽占所述酵母抽提物的质量分数为15%~25%;作为优选,所述还原型谷胱甘肽占所述酵母抽提物的质量分数不低于20%;进一步优选,所述还原型谷胱甘肽占所述酵母抽提物的质量分数不低于25%;更进一步优选,所述还原型谷胱甘肽占所述酵母抽提物的质量分数不低于30%。

[0034] 酵母抽提物由酵母经发酵、酶解、分离、浓缩、干燥等工艺制备得到,富含多肽、谷胱甘肽、氨基酸、核苷酸等多种营养成分,谷胱甘肽可通过电子转移途径与自由基反应,自由基与电子结合失去活性,降低体内ROS含量,减少氧化应激损害。本发明实施例用到的酵母抽提物在无特殊说明情况下,还原型谷胱甘肽含量占酵母抽提物的质量分数均为15%~25%。

[0035] 在一些实施例中,所述金顶侧耳提取物中含有麦角硫因,所述麦角硫因占所述金

顶侧耳提取物的质量分数不低于0.8%，例如所述麦角硫因占所述金顶侧耳提取物的质量分数为0.8%~1.2%；作为优选，所述麦角硫因占所述金顶侧耳提取物的质量分数不低于1.0%；进一步优选，所述麦角硫因占所述金顶侧耳提取物的质量分数不低于1.5%，更进一步优选，所述麦角硫因占所述金顶侧耳提取物的质量分数不低于2.0%。

[0036] 金顶侧耳提取物主要是由金顶侧耳提取而来，金顶侧耳，又称黄金菇、榆黄蘑，浓香味美，营养成分丰富，素有“汤汁之王”的美誉。在各种菌菇中，金顶侧耳的麦角硫因含量名列前茅(≥1%)，并远超其他菌菇，成为麦角硫因的“天选之身”。麦角硫因是一种亲水性氨基酸衍生物，在血液和器官中含量丰富，并通过一种称为 OCTN1 的转运蛋白进入细胞和线粒体内。众所周知，它不能在人体内进行生物合成，并且在金顶侧耳蘑菇等食物中含量丰富。金顶侧耳提取物中的麦角硫因是一种天然抗氧化剂，在人体内可以对细胞起到保护作用，是机体内的重要活性物质。它具有清除自由基，解毒，维持DNA的生物合成，细胞的正常生长及细胞免疫等多种生理功能。本发明实施例用到的金顶侧耳提取物在无特殊说明情况下，麦角硫因含量占所述金顶侧耳提取物的质量分数为0.8%~1.2%。

[0037] 在一些实施例中，所述提升卵巢机能的组合物的剂型包括胶囊、口服液、片剂、粉剂，上述剂型均可保证各配料原料的天然属性，不会破坏其有效成分，利于有益成分的吸收，保证使用效果。同时上述剂型便于携带，服用方便。

[0038] 本发明实施例的第二方面，提供上述提升卵巢机能的组合物的制备方法，提升卵巢机能的组合物制成胶囊制剂，胶囊制剂的制备方法包括：

[0039] 按照上述的质量份数计原料组成取原料(除了胶囊壳以外的所有原料)，混合均匀，得到中间品；

[0040] 控制中间品水分的质量含量≤5.0%；

[0041] 将中间品填充至胶囊壳。

[0042] 具体包括如下步骤：

[0043] A1检验：所有原辅料、内包装材料必须检验合格后才能领用进入生产；

[0044] A2过筛：按配方量准确称取各原辅料，备用；

[0045] A3调配：将配方量的辅酶、松树皮提取物、大豆胚芽提取物、酵母抽提物、金顶侧耳提取物、烟酰胺、维生素、含有维生素E的植物油、纤维素以及其他必要的原料放置于特定容器中进行调配混匀；

[0046] A4中间品水分测定：测中间品的水分含量，取水分含量≤5.0%的中间品；

[0047] A5填充：对中间品填充至胶囊壳中，填充后的每粒胶囊重差异±5%，胶囊外观要求完整光洁、色泽均匀，外壳无破裂、断开或其它异常情况；

[0048] A6内包装：装瓶，瓶中放入干燥剂，盖好盖子；或装袋，袋子使用特制材质，可有效阻隔水分和氧气对胶囊的侵蚀；

[0049] A7外包装：贴标签装彩盒。

[0050] 通过上述的制备方法，可保证各配料原料的天然属性，不会破坏其有效成分，利于有益成分的吸收，保证使用效果。

[0051] 下面对上述的提升卵巢机能的组合物在提升卵巢机能、抵抗卵巢早衰、平衡激素、改善女性的卵巢储备功能和生育潜力方面的效果进行评估。

[0052] 1. 研究设计

- [0053] 1.1.总体设计
- [0054] 1.1.1.研究类型与研究设计
- [0055] 采用的开放、自身对照、单中心临床研究。
- [0056] 1.1.2.用法用量
- [0057] 试食产品:组合物(成分为:辅酶 Q10 5.7份,松树皮提取物 14份,大豆胚芽提取物0.4份,酵母抽提物30份,金顶侧耳提取物5.8份,烟酰胺5.8份,维生素C 0.3份,含有维生素E的植物油 0.3份,纤维素12份,硬脂酸钙 5份,磷酸三钙 0.3份,二氧化硅 0.4份,胶囊壳 20份),胶囊,口服,2粒/次,345mg/粒,1次/日;
- [0058] 1.1.3.研究组的数量与研究干预疗程
- [0059] 本研究为自身对照研究。
- [0060] 1.1.4.研究中心
- [0061] 本研究为单中心研究,研究组单位:山东中医药大学第二附属医院。
- [0062] 1.1.5.中期分析计划
- [0063] 本研究不进行中期分析。
- [0064] 1.2.研究干预的依从性
- [0065] 研究期间,研究者通过患者是否按时服用产品及按时回访评价其依从性。患者必须按要求完成回访,并由监查员将相关内容记录在原始病历中。
- [0066] 服用依从性=(实际服用次数/应服用次数)×100%。
- [0067] 服用依从性良好的标准:80%≤依从性≤120%。
- [0068] 提高患者依从性的方法包括:
- [0069] 在招募筛选阶段,详细介绍本研究的目的、研究用产品的基本情况、研究流程、试食方案(服用方式、周期等)、使患者充分知情、自愿参加,并记录患者联系方式。
- [0070] 根据随访点进行产品发放,在发放产品前,仔细核对患者的组别、并仔细交代服用方法。
- [0071] 1.3.研究人群的选择
- [0072] 1.3.1.纳入标准
- [0073] 1) 年龄35~45周岁(包含两端);
- [0074] 2) 至少两次基础促卵泡激素(FSH)检测(在月经周期的第2-4天或闭经时检测,两次间隔>4周),结果均在25~40 U/L;或亚临床期的卵巢早衰FSH值在15~25 U/L的高危人群;
- [0075] 3) 知情同意,自愿签署知情同意书。
- [0076] 1.3.2.排除标准
- [0077] 1) 对研究中使用的产品过敏,或对其活性成分或任何辅料过敏者;
- [0078] 2) 妊娠及哺乳期女性;
- [0079] 3) 入组前3个月内或正在使用激素类产品或其他措施治疗薄型子宫内膜者;
- [0080] 4) 子宫、卵巢等先天畸形者;
- [0081] 5) 继发于各种原因的内膜损伤,包括因宫腔操作、子宫内膜结核、子宫动脉栓塞术等各种原因造成宫腔粘连(IUA)或子宫内膜薄者;
- [0082] 6) 子宫腺肌病,子宫肌瘤,子宫内膜异位症,子宫内膜息肉;

- [0083] 7) 有甲状腺功能亢进或减低,且病情控制不良者;
- [0084] 8) 有心脑血管、造血系统、肝肾器官严重疾病及恶性肿瘤者;
- [0085] 9) 有精神病及酒精依赖者;
- [0086] 10) 根据研究者判断,不宜参加本项临床研究的患者。
- [0087] 1.4.研究评估
- [0088] 1.4.1.有效性指标
- [0089] 1.4.1.1.性激素:(促卵泡激素)FSH变化评价
- [0090] FSH的复常率、下降率;
- [0091] 评价时间(复常率):为第4周、第8周后;
- [0092] 评价时间(下降率):为第4周、第8周后;
- [0093] 评价方法(复常率):FSH复常率=(相较于基线,FSH恢复至正常值的例数 / 总样本量) $\times 100\%$;
- [0094] 评价方法(下降率):FSH下降率=(相较于基线,FSH下降值 / 基线值) $\times 100\%$;
- [0095] 1.4.1.2.性激素:雌二醇(E2)变化评价
- [0096] E2的复常率、变化率;
- [0097] 评价时间(复常率):为第4周、第8周后分别评价;
- [0098] 评价时间(变化率):为第4周、第8周后分别评价;
- [0099] 评价方法(复常率):E2复常率=(相较于基线E2恢复至正常值的例数 / 总样本量) $\times 100\%$;
- [0100] 评价方法(变化率):与相较于基线E2结果的变化率(\pm) $\times 100\%$;
- [0101] 1.4.1.3.抗缪勒管激素(AMH)
- [0102] AMH的变化率;
- [0103] 评价时间(变化率):为第4周、第8周后分别评价;
- [0104] 评价方法(变化率):相较于基线AMH结果的变化率(\pm) $\times 100\%$;
- [0105] 1.4.1.4.改良Kupperman指数评价
- [0106] 通过比较改良Kupperman指数研究前后严重程度改变来评估效果;同时对各评分单项研究前后变化单独评估效果;
- [0107] 评价时间:为第4周、第8周后分别评价;
- [0108] 评价方法:(相较于基线Kupperman指数评分结果至少降低一级的受试者占比 / 总样本量) $\times 100\%$;
- [0109] 改良Kupperman指数评分方法及严重程度分级:
- [0110] ①症状评分:基本分 \times 程度评分;
- [0111] ②各项症状评分相加之和为总分,总计分0~63分;
- [0112] ③症状的程度评价标准:
- [0113] 正常:总分6分以下;
- [0114] 轻度:总分6~15分;
- [0115] 中度:总分16~30分;
- [0116] 重度: >30 分。
- [0117] 表1 改良Kupperman指数

症状	基本分	程度评分			
		0	1	2	3
潮热出汗	4	无	<3次/天	3-9次/天	≥10次/天
感觉障碍	2	无	与天气有关	平常冷热痛麻木	冷热痛感丧失
失眠	2	无	偶尔	经常,安眠药有效	影响工作、生活
易激动	2	无	偶尔	经常,能克制	经常,不能克制
抑郁,疑心	1	无	偶尔	经常,能自控	失去生活信念
眩晕	1	无	偶尔	经常,不影响生活	影响生活
疲乏	1	无	偶尔	上四楼困难	日常活动受限
骨关节痛	1	无	偶尔	经常,不影响功能	功能障碍
头痛	1	无	偶尔	经常,能忍受	需服药
心悸	1	无	偶尔	经常,不影响生活	需治疗
皮肤蚁走感	1	无	偶尔	经常,能忍受	需治疗
性生活	2	正常	性欲下降	性交痛	性欲丧失
泌尿系感染	2	无	<3次/年	>3次/年	>1次/月
总分					分
结果解读	注:				
	①症状评分:基本分×程度评分;				
	②各项症状评分相加之和为总分,总计0~63分;				
	③更年期症状的病情程度评价标准:总积分>30分为重度,16-30分为中度,6-15分为轻度,<6分为正常。				

[0118] 1.4.1.5.改良 月经病临床症状评分

[0120] 通过比较改良 月经病临床症状评分表研究前后严重程度改变来评估效果;同时对各评分单项研究前后变化单独评估效果;

[0121] 评价时间:为第4周、第8周后分别评价;

[0122] 评价方法:(相较于基线改良 月经病临床症状评分结果至少降低一级的受试者占比/总样本量)×100%;

[0123] 改良 月经病临床症状评分表及严重程度分级:

[0124] ①症状评分:症状分×严重程度;

[0125] ②各项症状评分相加之和为总分,总计0~45分;

[0126] ③症状的程度评价标准:

[0127] 正常:总分3分以下;

[0128] 轻度:症状积分3-11分;

[0129] 中度:症状积分12-20分;

[0130] 重度:症状积分大于21分。

[0131] 表2 改良 月经病临床症状评分表

症状	0分	1分	2分	3分
阴道出血量	<80ml	80-100ml	100-120ml	>120ml
阴道出血时间	<7天	7-15天	15-30天	>30天
月经周期	28天±7天	28天±15天	28天±30天	无规律
腰骶疼痛	无	轻	反复	持续
手脚冰凉	无	轻	明显	严重
乳房胀痛	无	轻	明显	严重
面色晦暗	无	轻	明显	严重
小便异常	无	轻	频发	持续
倦怠乏力	无	偶尔	明显, 不影响活动	重, 影响活动
[0132] 经色黯	无	轻	明显	重
经色稀	无	轻	明显	重
痛经	无	偶尔	经常	反复, 不易缓解
经质异常	无	质稠	血块少	血块多
畏寒肢冷	无	偶尔	经常	反复, 不易缓解
小腹空坠	无	轻	明显	严重
总分	分			
结果解读	注: 经量可根据80%卫生棉经血渗透为10ml计算。			
	①症状评分: 症状分×严重程度;			
	②各项症状评分相加之和为总分, 总计分0~45分;			
	③症状的程度评价标准: 正常: 总分3分以下; 轻度: 症状积分3~11分; 中度: 症状积分12~20分; 重度: 症状积分>21分。			

[0133] 1.5. 安全性评价

[0134] 对整个研究期间所出现的全部不良反应进行评估和分级。

[0135] 安全性指标包括不良反应、生命体征、体格检查, 计算相关不良反应发生率。

[0136] 1.5.1.1. 生命体征

[0137] 体温、脉搏、呼吸、血压; 评价患者服用后出现的异常且有临床意义的改变。

[0138] 1.5.1.2. 体格检查

[0139] 包括皮肤、黏膜、头颈部(包括耳、眼、鼻、喉)、胸部、腹部、脊柱/四肢、神经系统等, 评价患者服用后出现的异常且有临床意义的体征改变。

[0140] 1.6. 统计分析

[0141] 1.6.1. 统计原则与一般说明

[0142] 本观察的统计分析采用SAS9.4版本进行计算。所有的统计分析均采用双侧检验, $P < 0.05$ 将被认为所检验的差别有统计学意义。

[0143] 计量资料采用均数、中位数、标准差、最大值、最小值进行统计描述; 计数资料或等

级资料采用频数和百分数描述。

[0144] 1.6.2. 统计分析人群

[0145] 意向性分析集(Intention-to-treat ITT)人群:根据意向性分析(Intention-to-treat)原则:对所有入组受试者进行分析。对于未能观察到全部使用过程的病例资料,用最近一次观测数据结转至研究最终结果。

[0146] 符合方案数据集(Per protocol set PPS):所有符合研究方案、符合入选排除标准且完成研究的病例。

[0147] 安全性数据集(Safety set SS)人群:至少接受一次观察,且有安全性指标记录的实际数据。

[0148] 疗效分析采用ITT和PPS集;安全性分析使用SS集。

[0149] 1.6.3. 缺失数据处理

[0150] 对有缺失的重要的协变量采用多重填补法(Multiple Imputation)进行填补,并对填补和未填补数据做敏感性分析。

[0151] 1.6.4. 有效性分析

[0152] 描述FSH的复常人数及复常率、E2的复常人数及复常率,并计算其95%置信区间。

[0153] 采用均数、中位数、标准差、最大值、最小值描述FSH的下降率、E2的变化率、AMH的变化率。

[0154] 采用均数、中位数、标准差、最大值、最小值描述研究前后的改良Kupperman指数总分、改良月经病临床症状评分表总分及各单项评分,并采用配对t检验或符号秩检验进行前后变化的比较。分等级描述改良Kupperman指数的程度评价,列出各等级的例数及百分比。

[0155] 1.6.5. 安全性分析

[0156] 列表描述本次研究所发生的不良事件;采用均数、中位数、标准差、最大值、最小值描述研究前后的生命体征,并采用配对t检验或符号秩检验进行前后变化的比较;描述实验室检验结果在研究前后正常/异常的变化情况以及发生异常改变时与试食产品的关系,并列表描述本次研究所发生的“正常/异常”的变化情况。

[0157] 2. 研究结果

[0158] 2.1. 分析数据集

[0159] 进入ITT、SS的患者均为20例,占总筛选人数的95.24%(20/21)。1例患者因促卵泡激素(FSH)检测值小于15mIU/ml,不符合入选标准筛选失败,20例(100.00%,20/20)进入疗效和安全性分析。

[0160] 2.2. 人口统计学和其他基线特征

[0161] 患者平均年龄 41.35 ± 3.59 岁(范围35~45岁);女性20例;身高平均值为 162.69 ± 4.53 (范围153~169cm);体重平均值为 61.66 ± 10.03 Kg(范围42~77.7Kg)。血压、呼吸、体温、脉搏基本在正常生理范围之内。相关基线数据详见表3。

[0162] 表3人口学资料和其他基线特征

项目	计数(缺失)	均值±标准差	最小值, 最大值	中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI
年龄	20(0)	41.35±3.59	35.00~45.00	42.50(38.00, 44.00)	39.67~43.03
身高(cm)	20(0)	162.69±4.53	153.00~169.00	163.00(160.05, 167.05)	160.57~164.81
体重(kg)	20(0)	61.66±10.03	42.00~77.70	61.60(52.30, 69.50)	56.96~66.35
收缩压(mmHg)	20(0)	130.50±10.90	105.00~149.00	131.50(129.50, 136.50)	125.40~135.60
舒张压(mmHg)	20(0)	73.45±8.33	62.00~92.00	69.00(67.50, 79.50)	69.55~77.35
呼吸(BPM)	20(0)	16.60±1.57	12.00~19.00	17.00(16.00, 18.00)	15.87~17.33
体温(°C)	20(0)	36.20±0.43	35.10~36.70	36.20(36.10, 36.50)	36.00~36.39
脉搏(BPM)	20(0)	70.65±3.73	62.00~75.00	72.00(69.00, 72.00)	68.90~72.40
Kupperman指数总分	20(0)	11.55±4.02	4.00~25.00	11.00(10.00, 13.00)	9.67~13.43
月经病临床症状总分	20(0)	10.10±4.61	5.00~23.00	8.50(7.00, 12.00)	7.94~12.26
促卵泡激素 (FSH)	20(0)	26.88±6.89	11.96~38.51	29.50(23.66, 30.95)	23.65~30.10
雌二醇 (E2)	20(0)	283.07±101.40	12.60~413.85	308.10(262.31, 337.79)	235.61~330.53
抗缪勒管激素 (AMH)	20(0)	0.13±0.17	0.04~0.82	0.09(0.08, 0.12)	0.05~0.21

[0164] 2.3. 有效性结果

[0165] 2.3.1. 促卵泡激素 (FSH) 变化评价

[0166] FSH的复常率:服用产品4周的复常率25.00% (5/20), 8周的复常率55.00% (11/20);

[0167] FSH的下降率:服用产品4周相比基线数据下降36.42% (9.79/26.88); 8周相比基线数据下降49.00% (13.17/26.88);

[0168] 服用产品4周、8周促卵泡激素 (FSH) 相比基线下降水平有显著差异 ($P < 0.05$), ITT 与PPS结论一致。

[0169] 详见表4、表5。

[0170] 表4 促卵泡激素复常率、下降率统计描述 (ITT+PPS)

项目	ITT	PPS
第4周FSH复常率		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
未复常 N(%)	15(75%)	15(75%)
复常 N(%)	5(25%)	5(25%)
第8周FSH复常率		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
未复常 N(%)	9(45%)	9(45%)
复常 N(%)	11(55%)	11(55%)
第4周FSH下降率		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
未下降 N(%)	6(30%)	6(30%)
下降 N(%)	14(70%)	14(70%)
第8周FSH下降率		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
未下降 N(%)	6(30%)	6(30%)
下降 N(%)	14(70%)	14(70%)

[0172] 表5 服用前后促卵泡激素值及变化值统计描述 (ITT+PPS)

项目	计数(缺失)	均值±标准差	最小值, 最大值	中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI	统计量	P值
服用前促卵泡激素(ITT)	20(0)	26.88±6.89	11.96~38.51	29.50(23.66, 30.95)	23.65~30.10		
服用后第 4 周促卵泡激素(ITT)	20(0)	17.08±7.16	5.17~28.53	17.40(11.19, 22.28)	13.73~20.43		
第 4 周促卵泡激素变化值(ITT)	20(0)	9.79±6.99	-2.73~20.87	9.41(3.96, 16.26)	6.52~13.07	t= 6.27	<0.0001
服用后第 8 周促卵泡激素(ITT)	20(0)	13.71±17.40	1.00~83.23	9.60(5.00, 15.81)	5.56~21.85		
服用后第 8 周促卵泡激素变化值(ITT)	20(0)	13.17±15.20	-44.72~29.82	14.69(9.50, 20.15)	6.06~20.28	t= 3.87	0.0010
服用前促卵泡激素(PPS)	20(0)	26.88±6.89	11.96~38.51	29.50(23.66, 30.95)	23.65~30.10		
服用后第 4 周促卵泡激素(PPS)	20(0)	17.08±7.16	5.17~28.53	17.40(11.19, 22.28)	13.73~20.43		
第 4 周促卵泡激素变化值(PPS)	20(0)	9.79±6.99	-2.73~20.87	9.41(3.96, 16.26)	6.52~13.07	t= 6.27	<0.0001
服用后第 8 周促卵泡激素(PPS)	20(0)	13.71±17.40	1.00~83.23	9.60(5.00, 15.81)	5.56~21.85		
服用后第 8 周促卵泡激素变化值(PPS)	20(0)	13.17±15.20	-44.72~29.82	14.69(9.50, 20.15)	6.06~20.28	t= 3.87	0.0010

[0174] 2.3.2.雌二醇(E2)变化评价

[0175] E2的复常率:雌二醇(E2)基线数据均在正常值范围内(71.6-529.2pmol/L),复常率无法评价;

[0176] E2的变化率:服用产品4周相比基线数据上升30.38%(85.99/283.07);8周相比基线数据上升58.87%(166.65/283.07);

[0177] 服用产品4周、8周雌二醇(E2)相比基线升高水平有显著差异(P<0.05),ITT与PPS结论一致。

[0178] 详见表6、表7。

[0179] 表6 服用前后雌二醇值及变化值统计描述(ITT+PPS)

项目	计数(缺失)	均值±标准差	最小值, 最大值	中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI	统计量	P值
服用前雌二醇(E2) (ITT)	20(0)	283.07±101.40	12.60~413.85	308.10(262.31, 337.79)	235.61~330.53		
服用后第 4 周雌二醇(E2) (ITT)	20(0)	369.06±124.41	91.20~594.51	401.03(348.68, 432.84)	310.83~427.28		
第 4 周 雌二醇(E2) 变化值(ITT)	20(0)	85.99±132.39	-175.7~521.71	78.18(26.98, 116.24)	24.03~147.95	t= 2.90	0.0091
服用后第 8 周雌二醇(E2) (ITT)	20(0)	449.72±196.14	85.55~1063.9	475.11(400.96, 517.61)	357.92~541.52		
服用后第 8 周雌二醇(E2) 变化值(ITT)	20(0)	166.65±198.10	-65.65~916.43	123.50(104.18, 211.64)	73.94~259.36	t= 3.76	0.0013
服用前雌二醇(E2) (PPS)	20(0)	283.07±101.40	12.60~413.85	308.10(262.31, 337.79)	235.61~330.53		
服用后第 4 周雌二醇(E2) (PPS)	20(0)	369.06±124.41	91.20~594.51	401.03(348.68, 432.84)	310.83~427.28		
第 4 周 雌二醇(E2) 变化值(PPS)	20(0)	85.99±132.39	-175.7~521.71	78.18(26.98, 116.24)	24.03~147.95	t= 2.90	0.0091
服用后第 8 周雌二醇(E2) (PPS)	20(0)	449.72±196.14	85.55~1063.9	475.11(400.96, 517.61)	357.92~541.52		
服用后第 8 周雌二醇(E2) 变化值(PPS)	20(0)	166.65±198.10	-65.65~916.43	123.50(104.18, 211.64)	73.94~259.36	t= 3.76	0.0013

[0181] 表7 雌二醇变化率统计描述 (ITT+PPS)

项目	计数(缺失)	均值±标准差	最小值, 最大值	中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI
第4周E2变化率%(ITT)	20(0)	88.17±207.56	-65.83~716.63	24.29(7.72, 47.65)	-8.97~185.32
第8周E2变化率%(ITT)	20(0)	120.19±247.96	-24.60~1007.8	37.79(30.72, 80.14)	4.14~236.24
第4周E2变化率%(PPS)	20(0)	88.17±207.56	-65.83~716.63	24.29(7.72, 47.65)	-8.97~185.32
第8周E2变化率%(PPS)	20(0)	120.19±247.96	-24.60~1007.8	37.79(30.72, 80.14)	4.14~236.24

[0183] 2.3.3. 抗缪勒管激素 (AMH) 变化评价

[0184] AMH变化值:服用产品4周相比基线数据上升15.38%(0.02/0.13)、8周相比基线数据上升38.46%(0.05/0.13)。受基线1例异常数据(AMH值0.82)影响,服用4周、8周变化值相比基线无显著差异(P>0.05)。

[0185] 详见表8。

[0186] 表8 服用前后抗缪勒管激素值及变化值统计描述 (ITT+PPS)

项目	计数(缺失)	均值±标准差		中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI	统计量	P值
		差	最小值, 最大值				
服用前抗缪勒管激素 (AMH) (ITT)	20(0)	0.13±0.17	0.04~0.82	0.09(0.08, 0.12)	0.05~0.21		
服用后第 4 周抗缪勒管激素 (AMH) (ITT)	20(0)	0.15±0.10	0.05~0.53	0.13(0.11, 0.15)	0.10~0.19		
第 4 周 抗缪勒管激素 (AMH) 变化值(ITT)	20(0)	0.02±0.19	-0.72~0.41	0.04(0.02, 0.06)	-0.07~0.11	t= 0.45	0.6579
服用后第 8 周抗缪勒管激素 (AMH) (ITT)	20(0)	0.18±0.05	0.03~0.30	0.17(0.15, 0.20)	0.15~0.20		
服用后第 8 周抗缪勒管激素 (AMH) 变化值 (ITT)	20(0)	0.05±0.16	-0.61~0.19	0.08(0.06, 0.11)	-0.03~0.13	t= 1.38	0.1830
服用前抗缪勒管激素 (AMH) (PPS)	20(0)	0.13±0.17	0.04~0.82	0.09(0.08, 0.12)	0.05~0.21		
服用后第 4 周抗缪勒管激素 (AMH) (PPS)	20(0)	0.15±0.10	0.05~0.53	0.13(0.11, 0.15)	0.10~0.19		
第 4 周 抗缪勒管激素 (AMH) 变化值(PPS)	20(0)	0.02±0.19	-0.72~0.41	0.04(0.02, 0.06)	-0.07~0.11	t= 0.45	0.6579
服用后第 8 周抗缪勒管激素 (AMH) (PPS)	20(0)	0.18±0.05	0.03~0.30	0.17(0.15, 0.20)	0.15~0.20		
服用后第8周抗缪勒管激素 (AMH) 变化值 (PPS)	20(0)	0.05±0.16	-0.61~0.19	0.08(0.06, 0.11)	-0.03~0.13	t= 1.38	0.1830

[0188] 2.3.4.改良Kupperman指数评价

[0189] 改良Kupperman指数改善率:服用产品4周改善率为10% (2/20),服用产品8周改善率为50%(10/20),ITT与PPS结论一致。

[0190] 见表9。

[0191] 改良Kupperman指数总分变化值:服用产品4周总分由服用前11.55±4.02下降至8.55±2.95,下降25.97%(3.00/11.55),相比服用产品前有显著差异(P<0.05)。服用产品8周后总分由服用前11.55±4.02下降至5.45±1.90,下降52.81%(6.10/11.55),相比服用产品前有显著差异(P<0.05)。ITT与PPS结论一致。

[0192] 见表10。

[0193] 改良Kupperman指数单项评分变化:结果显示服用产品8周后潮热出汗、感觉障碍、失眠、抑郁,疑心、骨关节痛、心悸6项评分相比服用前均有明显降低(P<0.05),其他单项评分变化无统计学差异(P>0.05)。ITT与PPS结论一致。

[0194] 详见表11、表12、表13、表14、表15、表16。

[0195] 表9 Kupperman指数总分改善率统计描述 (ITT+PPS)

项目	ITT	PPS
第4周改良Kupperman指数改善率		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
未改善 N(%)	18(90%)	18(90%)
改善 N(%)	2(10%)	2(10%)
第8周改良Kupperman指数改善率		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
未改善 N(%)	10(50%)	10(50%)
改善 N(%)	10(50%)	10(50%)

[0197] 表10 服用前后Kupperman指数总分及变化值统计描述 (ITT+PPS)

项目	计数(缺失)	均值±标准差		中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI	统计量	P值
		差	最小值, 最大值				
服用前Kupperman指数总分(ITT)	20(0)	11.55±4.02	4.00~25.00	11.00(10.00, 13.00)	9.67~13.43		
服用后第 4 周Kupperman指数总分(ITT)	20(0)	8.55±2.95	1.00~14.00	9.00(7.00, 10.00)	7.17~9.93		
第 4 周 Kupperman指数总分变化值(ITT)	20(0)	3.00±3.78	-3.00~17.00	2.00(2.00, 4.00)	1.23~4.77	t= 3.55	0.0022
服用后第 8 周Kupperman指数总分(ITT)	20(0)	5.45±1.90	1.00~9.00	5.00(4.00, 7.00)	4.56~6.34		
服用后第 8 周Kupperman指数总分变化值(ITT)	20(0)	6.10±3.75	2.00~20.00	5.00(4.00, 7.00)	4.34~7.86	t= 7.27	<0.0001
服用前Kupperman指数总分(PPS)	20(0)	11.55±4.02	4.00~25.00	11.00(10.00, 13.00)	9.67~13.43		
服用后第 4 周Kupperman指数总分(PPS)	20(0)	8.55±2.95	1.00~14.00	9.00(7.00, 10.00)	7.17~9.93		
第 4 周 Kupperman指数总分变化值(PPS)	20(0)	3.00±3.78	-3.00~17.00	2.00(2.00, 4.00)	1.23~4.77	t= 3.55	0.0022
服用后第 8 周Kupperman指数总分(PPS)	20(0)	5.45±1.90	1.00~9.00	5.00(4.00, 7.00)	4.56~6.34		
服用后第 8 周Kupperman指数总分变化值(PPS)	20(0)	6.10±3.75	2.00~20.00	5.00(4.00, 7.00)	4.34~7.86	t= 7.27	<0.0001

[0198] 表11 Kupperman指数分项-潮热出汗统计描述 (ITT+PPS)

项目	计数(缺失)	均值±标准差	最小值, 最大值	中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI	统计量	P值
服用前潮热出汗	20(0)	2.40±2.39	0.00~8.00	4.00(0.00, 4.00)	1.28~3.52		
服用后第 4 周潮热出汗	20(0)	1.60±2.39	0.00~8.00	0.00(0.00, 4.00)	0.48~2.72		
第 4 周 潮热出汗变化值	20(0)	0.80±2.09	-4.00~4.00	0.00(0.00, 2.00)	-0.18~1.78	t= 1.71	0.1036
服用后第 8 周潮热出汗	20(0)	1.20±1.88	0.00~4.00	0.00(0.00, 4.00)	0.32~2.08		
第 8 周潮热出汗变化值	20(0)	1.20±2.28	-4.00~4.00	0.00(0.00, 4.00)	0.13~2.27	t= 2.35	0.0298

[0201] 表12 Kupperman指数分项-感觉障碍统计描述 (ITT+PPS)

项目	计数(缺失)	均值±标准差		中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI	统计量	P值
		差	最小值, 最大值				
服用前感觉障碍	20(0)	1.00±1.21	0.00~4.00	0.00(0.00, 2.00)	0.43~1.57		
服用后第 4 周感觉障碍	20(0)	0.50±0.89	0.00~2.00	0.00(0.00, 1.00)	0.08~0.92		
第 4 周 感觉障碍变化值	20(0)	0.50±1.70	-2.00~4.00	0.00(0.00, 2.00)	-0.30~1.30	t= 1.31	0.2044
服用后第 8 周感觉障碍	20(0)	0.15±0.49	0.00~2.00	0.00(0.00, 0.00)	-0.08~0.38		
服用后第 8 周感觉障碍变化值	20(0)	0.85±1.27	-1.00~4.00	0.00(0.00, 2.00)	0.26~1.44	t= 3.00	0.0074

[0203] 表13 Kupperman指数分项-失眠统计描述 (ITT+PPS)

项目	计数(缺失)	均值±标准差	最小值, 最大值	中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI	统计量	P值
服用前失眠	20(0)	1.20±1.20	0.00~4.00	2.00(0.00, 2.00)	0.64~1.76		
服用后第4周失眠	20(0)	1.10±1.21	0.00~4.00	1.00(0.00, 2.00)	0.53~1.67		
第4周失眠变化值	20(0)	0.10±1.21	-2.00~2.00	0.00(0.00, 0.00)	-0.47~0.67	t= 0.37	0.7157
服用后第8周失眠	20(0)	0.20±0.62	0.00~2.00	0.00(0.00, 0.00)	-0.09~0.49		
第8周失眠变化值	20(0)	1.00±1.21	0.00~4.00	0.00(0.00, 2.00)	0.43~1.57	t= 3.68	0.0016

[0205] 表14 Kupperman指数分项-抑郁,疑心统计描述 (ITT+PPS)

项目	计数(缺失)	均值±标准差		中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI	统计量	P值
		差	最小值, 最大值				
[0206] 服用前抑郁, 疑心	20(0)	0.70±0.66	0.00~2.00	1.00(0.00, 1.00)	0.39~1.01		
服用后第4周抑郁, 疑心	20(0)	0.65±0.75	0.00~2.00	0.50(0.00, 1.00)	0.30~1.00		
第4周抑郁, 疑心变化值	20(0)	0.05±1.00	-2.00~2.00	0.00(0.00, 1.00)	-0.42~0.52	t= 0.22	0.8252
服用后第8周抑郁, 疑心	20(0)	0.30±0.57	0.00~2.00	0.00(0.00, 0.50)	0.03~0.57		
第8周抑郁, 疑心变化值	20(0)	0.40±0.68	-1.00~2.00	0.00(0.00, 1.00)	0.08~0.72	t= 2.63	0.0165

[0207] 表15 Kupperman指数分项-骨关节痛统计描述 (ITT+PPS)

项目	计数(缺失)	均值±标准差		中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI	统计量	P值
		差	最小值, 最大值				
[0208] 服用前骨关节痛	20(0)	0.65±0.59	0.00~2.00	1.00(0.00, 1.00)	0.38~0.92		
服用后第4周骨关节痛	20(0)	0.50±0.61	0.00~2.00	0.00(0.00, 1.00)	0.22~0.78		
第4周骨关节痛变化值	20(0)	0.15±0.67	-1.00~1.00	0.00(0.00, 1.00)	-0.16~0.46	t= 1.00	0.3299
服用后第8周骨关节痛	20(0)	0.35±0.49	0.00~1.00	0.00(0.00, 1.00)	0.12~0.58		
第8周骨关节痛变化值	20(0)	0.30±0.57	0.00~2.00	0.00(0.00, 0.50)	0.03~0.57	t= 2.35	0.0298

[0209] 表16 Kupperman指数分项-心悸统计描述 (ITT+PPS)

项目	计数(缺失)	均值±标准差		中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI	统计量	P值
		差	最小值, 最大值				
[0210] 服用前心悸(ITT)	20(0)	0.80±0.70	0.00~2.00	1.00(0.00, 1.00)	0.47~1.13		
服用后第4周心悸	20(0)	0.65±0.88	0.00~2.00	0.00(0.00, 1.50)	0.24~1.06		
第4周心悸变化值	20(0)	0.15±0.75	-1.00~2.00	0.00(0.00, 0.50)	-0.20~0.50	t= 0.90	0.3793
服用后第8周心悸	20(0)	0.40±0.75	0.00~2.00	0.00(0.00, 0.50)	0.05~0.75		
第8周心悸变化值	20(0)	0.40±0.68	-1.00~2.00	0.00(0.00, 1.00)	0.08~0.72	t= 2.63	0.0165

[0211] 2.3.5.改良月经病临床症状评分评价

[0212] 改良月经病临床症状评分改善率:服用产品4周改善率为25%(5/20),服用产品8周改善率为35%(7/20),ITT与PPS结论一致。

[0213] 见表17。

[0214] 改良月经病临床症状评分总分变化值:服用产品4周总分由服用前 10.10 ± 4.61 下降至 7.05 ± 3.07 ,下降30.20%(3.05/10.10),相比服用产品前有显著差异($P < 0.05$)。服用产品8周后总分由服用前 10.10 ± 4.61 下降至 4.15 ± 1.87 ,下降58.91%(5.95/10.10),相比服用产品前有显著差异($P < 0.05$)。ITT与PPS结论一致。

[0215] 见表18。

[0216] 改良月经病临床症状评分单项评分变化:结果显示服用产品8周后乳房胀痛、阴道出血时间、面色晦暗、痛经、经质异常5项评分相比服用前均有明显降低($P < 0.05$),其他单项评分变化无统计学差异($P > 0.05$)。ITT与PPS结论一致。

[0217] 详见表19、表20、表21、表22、表23。

[0218] 表17 月经病临床症状总分改善率统计描述 (ITT+PPS)

项目	ITT	PPS
[0219] 第4周改良月经病临床症状评分		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
未改善 N(%)	15(75%)	15(75%)
改善 N(%)	5(25%)	5(25%)
第8周改良月经病临床症状评分		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
未改善 N(%)	13(65%)	13(65%)
改善 N(%)	7(35%)	7(35%)

[0220] 表18 服用前后月经病临床症状总分及变化值统计描述 (ITT+PPS)

项目	计数(缺失)	均值±标准差			均值的95%CI	统计量	P值
		差	最小值, 最大值	中位数(Q1, Q3)			
服用前月经临床症状总分	20(0)	10.10±4.61	5.00~23.00	8.50(7.00, 12.00)	7.94~12.26		
服用后第 4 周月经临床症状总分	20(0)	7.05±3.07	3.00~18.00	7.00(5.00, 8.00)	5.61~8.49		
[0221] 第 4 周 月经临床症状总分变化值	20(0)	3.05±2.39	1.00~10.00	2.00(1.00, 4.00)	1.93~4.17	t= 5.70	<0.0001
服用后第 8 周月经临床症状总分	20(0)	4.15±1.87	2.00~9.00	3.50(3.00, 5.00)	3.27~5.03		
第8周月经临床症状总分变化值	20(0)	5.95±4.10	1.00~16.00	5.00(3.00, 8.50)	4.03~7.87	t= 6.49	<0.0001

[0222] 表19 月经病临床症状分项-阴道出血时间统计描述

项目	ITT	PPS
服用前阴道出血时间		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	9(45%)	9(45%)
1 N(%)	8(40%)	8(40%)
2 N(%)	1(5%)	1(5%)
3 N(%)	2(10%)	2(10%)
服用后第 4 周阴道出血时间		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	14(70%)	14(70%)
1 N(%)	4(20%)	4(20%)
2 N(%)	2(10%)	2(10%)
第 4 周 阴道出血时间变化值		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	13(65%)	13(65%)
1 N(%)	6(30%)	6(30%)
2 N(%)	1(5%)	1(5%)
配对符号秩	S=14.00(P=0.0156)	S=14.00(P=0.0156)
服用后第 8 周阴道出血时间		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	15(75%)	15(75%)
1 N(%)	4(20%)	4(20%)
2 N(%)	1(5%)	1(5%)
第 8 周 阴道出血时间变化值		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
-1 N(%)	1(5%)	1(5%)
0 N(%)	10(50%)	10(50%)
1 N(%)	7(35%)	7(35%)
2 N(%)	2(10%)	2(10%)
配对符号秩	S=23.00(P=0.0176)	S=23.00(P=0.0176)

[0224] 表20 月经病临床症状分项-乳房胀痛统计描述

项目	ITT	PPS
服用前乳房胀痛		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	4(20%)	4(20%)
1 N(%)	11(55%)	11(55%)
2 N(%)	5(25%)	5(25%)
服用后第 4 周乳房胀痛		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	11(55%)	11(55%)
1 N(%)	9(45%)	9(45%)
第 4 周 乳房胀痛变化值		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
-1 N(%)	1(5%)	1(5%)
0 N(%)	10(50%)	10(50%)
1 N(%)	5(25%)	5(25%)
2 N(%)	4(20%)	4(20%)
配对符号秩	S=24.00(P=0.0137)	S=24.00(P=0.0137)
服用后第 8 周乳房胀痛		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	18(90%)	18(90%)
1 N(%)	1(5%)	1(5%)
2 N(%)	1(5%)	1(5%)
第 8 周 乳房胀痛变化值		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
-1 N(%)	1(5%)	1(5%)
0 N(%)	5(25%)	5(25%)
1 N(%)	9(45%)	9(45%)
2 N(%)	5(25%)	5(25%)
配对符号秩	S=54.50(P=0.0007)	S=54.50(P=0.0007)

[0225] 表21 月经病临床症状分项-面色晦暗统计描述

项目	ITT	PPS
服用前面色晦暗		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	7(35%)	7(35%)
1 N(%)	8(40%)	8(40%)
2 N(%)	5(25%)	5(25%)
服用后第 4 周面色晦暗		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	12(60%)	12(60%)
1 N(%)	7(35%)	7(35%)
2 N(%)	1(5%)	1(5%)
第 4 周 面色晦暗变化值		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
-1 N(%)	1(5%)	1(5%)
0 N(%)	11(55%)	11(55%)
1 N(%)	6(30%)	6(30%)
2 N(%)	2(10%)	2(10%)
配对符号秩	S=18.50(P=0.0313)	S=18.50(P=0.0313)
服用后第 8 周面色晦暗		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	15(75%)	15(75%)
1 N(%)	5(25%)	5(25%)
第 8 周 面色晦暗变化值		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
-1 N(%)	1(5%)	1(5%)
0 N(%)	9(45%)	9(45%)
1 N(%)	6(30%)	6(30%)
2 N(%)	4(20%)	4(20%)
配对符号秩	S=29.00(P=0.0078)	S=29.00(P=0.0078)

[0227] 表22 月经病临床症状分项-痛经统计描述

项目	ITT	PPS
服用前痛经		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	12(60%)	12(60%)
1 N(%)	6(30%)	6(30%)
2 N(%)	2(10%)	2(10%)
服用后第 4 周痛经		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	18(90%)	18(90%)
1 N(%)	2(10%)	2(10%)
第 4 周 痛经变化值		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	14(70%)	14(70%)
1 N(%)	4(20%)	4(20%)
2 N(%)	2(10%)	2(10%)
配对符号秩	S=10.50(P=0.0313)	S=10.50(P=0.0313)
服用后第 8 周痛经		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	19(95%)	19(95%)
1 N(%)	1(5%)	1(5%)
第 8 周 痛经变化值		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	13(65%)	13(65%)
1 N(%)	5(25%)	5(25%)
2 N(%)	2(10%)	2(10%)
配对符号秩	S=14.00(P=0.0156)	S=14.00(P=0.0156)

[0229]

[0230] 表23 月经病临床症状分项-经质异常统计描述

项目	ITT	PPS
服用前经质异常		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	9(45%)	9(45%)
1 N(%)	6(30%)	6(30%)
2 N(%)	3(15%)	3(15%)
3 N(%)	2(10%)	2(10%)
服用后第 4 周经质异常		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	12(60%)	12(60%)
1 N(%)	6(30%)	6(30%)
2 N(%)	2(10%)	2(10%)
第 4 周 经质异常变化值		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
-2 N(%)	1(5%)	1(5%)
-1 N(%)	1(5%)	1(5%)
0 N(%)	10(50%)	10(50%)
1 N(%)	6(30%)	6(30%)
2 N(%)	1(5%)	1(5%)
3 N(%)	1(5%)	1(5%)
配对符号秩	S=15.00(P=0.1582)	S=15.00(P=0.1582)
服用后第 8 周经质异常		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	17(85%)	17(85%)
1 N(%)	3(15%)	3(15%)
第 8 周 经质异常变化值		
病例(缺失)	20(0)	20(0)
0 N(%)	11(55%)	11(55%)
1 N(%)	4(20%)	4(20%)
2 N(%)	4(20%)	4(20%)
3 N(%)	1(5%)	1(5%)
配对符号秩	S=22.50(P=0.0039)	S=22.50(P=0.0039)

[0231] 3. 安全性评价

[0232] 3.1. 暴露程度

[0233] 本研究共纳入服用所述组合物试用者20例,服用产品数量均为120粒,依从性为107.14%。

[0234] 3.2. 不良反应

[0235] 本研究无不良反应发生。无严重不良事件。

[0236] 3.3. 生命体征

[0237] 体温、呼吸、血压各项生命体征,在服用产品前后未有明显变化,均在正常生理范围之内波动。

[0238] 见表24、表25、表26、表27、表28。

[0239] 表24 服用前后体温变化情况统计描述 (SS)

项目	计数(缺失)	均值±标准差	最小值, 最大值	中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI
[0240] 服用前体温(°C)	20(0)	36.20±0.43	35.10~36.70	36.20(36.10, 36.50)	36.00~36.39
服用后体温(°C)	20(0)	36.35±0.28	35.80~36.70	36.40(36.10, 36.50)	36.22~36.47
服用后体温(°C)变化值	20(0)	-0.15±0.46	-1.30~0.70	0.00(-0.40, 0.10)	-0.37~0.07

[0241] 表25 服用前后呼吸变化情况统计描述 (SS)

	项目	计数(缺失)	均值±标准差	最小值, 最大值	中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI
[0243]	服用前呼吸(BPM)	20(0)	16.60±1.57	12.00~19.00	17.00(16.00, 18.00)	15.87~17.33
	服用后呼吸(BPM)	20(0)	16.50±1.10	13.00~18.00	17.00(16.00, 17.00)	15.99~17.01
	服用后呼吸(BPM)变化值	20(0)	0.10±1.33	-2.00~3.00	0.00(-1.00, 1.00)	-0.52~0.72

[0244] 表26 服用前后脉搏变化情况统计描述 (SS)

	项目	计数(缺失)	均值±标准差	最小值, 最大值	中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI
[0245]	服用前脉搏(BPM)	20(0)	70.65±3.73	62.00~75.00	72.00(69.00, 72.00)	68.90~72.40
	服用后脉搏(BPM)	20(0)	69.45±2.74	64.00~73.00	71.00(67.00, 71.50)	68.17~70.73
	服用后脉搏(BPM)变化值	20(0)	1.20±3.94	-5.00~10.00	0.00(-0.50, 2.50)	-0.64~3.04

[0246] 表27 服用前后收缩压变化情况统计描述 (SS)

	项目	计数(缺失)	均值±标准差	最小值, 最大值	中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI
[0247]	服用前收缩压(mmHg)	20(0)	130.50±10.90	105.00~149.00	131.50(129.50, 136.50)	125.40~135.60
	服用后收缩压(mmHg)	20(0)	130.75±8.53	110.00~140.00	135.00(128.00, 136.00)	126.76~134.74
	服用后收缩压(mmHg)变化值	20(0)	-0.25±7.43	-11.00~19.00	-2.00(-5.50, 6.50)	-3.73~3.23

[0248] 表28 服用前后舒张压变化情况统计描述 (SS)

	项目	计数(缺失)	均值±标准差	最小值, 最大值	中位数(Q1, Q3)	均值的95%CI
[0249]	服用前舒张压(mmHg)	20(0)	73.45±8.33	62.00~92.00	69.00(67.50, 79.50)	69.55~77.35
	服用后舒张压(mmHg)	20(0)	72.55±6.07	61.00~86.00	72.00(69.00, 76.50)	69.71~75.39
	服用后舒张压(mmHg)变化值	20(0)	0.90±8.85	-18.00~15.00	1.50(-6.00, 8.50)	-3.24~5.04

[0250] 4. 数据分析

[0251] 本研究由山东中医药大学第二附属医院生殖医学科完成。共入组女性受试者20例,进入ITT分析集、PPS分析集、SS分析集均为20例。

[0252] 卵巢是成年女性非常重要的器官,它和女性的生理周期、孕产、更年期、身材、容颜都息息相关。卵巢的功能主要有2个:排卵和分泌雌激素与孕激素,从而影响女性的月经周期、排卵受孕、生育能力、身材容颜、情绪稳定等。随着年龄增长,引起女性卵巢功能下降的主要因素是卵母细胞的数量和质量下降,这种生理现象被称为卵巢功能下降。临床表现为生育力减低、月经紊乱、潮热、盗汗、失眠、心悸等。

[0253] 本研究通过观察服用本发明的组合物,评价其在提升卵巢机能、抵抗卵巢早衰、平衡激素方面的效果及安全性。结果显示,所述组合物可显著改善(降低)卵巢早衰及亚临床期的促卵泡激素(FSH)水平,相比基线数据下降49.00%(13.17/26.88),有显著差异($P < 0.05$),复常率达55.00%(11/20)。并显著提升雌激素(E2)水平,服用产品8周后雌激素(E2)水平相比基线上升58.87%(166.65/283.07) ($P < 0.05$);服用产品8周后抗缪勒管激素(AMH)值相比基线上升38.46%(0.05/0.13),其中1例试食女性在服用产品8周出组后,停经35天经检查HCG发现受孕,提示本产品有改善女性生育潜力。

[0254] 服用产品8周相比服用前,改良Kupperman指数改善率为50%(10/20),总分由 11.55 ± 4.02 下降至 5.45 ± 1.90 ,下降52.81%(6.10/11.55),相比基线有显著差异($P < 0.05$)。单项症失眠、心悸、疑心、感觉障碍等症状均有不同程度明显改善($P < 0.05$)。

[0255] 从改良月经病临床症状评分表前后的数值变化来看,服用产品8周总分由 10.10 ± 4.61 下降至 4.15 ± 1.87 ,下降58.91%(5.95/10.10),相比基线有显著差异($P < 0.05$)。临床症状改善率为35%(7/20)。月经期间的乳房胀痛、面色晦暗、经质异常和痛经等症状得到明显改善($P < 0.05$),并有助于规律月经周期,改善经期异常的问题。

[0256] 研究显示,服用产品8周的效果明显好于4周,提示本品可长期服用。

[0257] 所述组合物,安全性方面未出现与产品有关的生命体征改变,未发生不良反应,无严重不良事件发生。

[0258] 5. 结论

[0259] 临床观察结果显示:本发明的组合物具有提升卵巢机能、抵抗卵巢早衰、平衡激素的效果,有助于改善女性的卵巢储备功能和生育潜力。对于围绝经期女性潮热出汗、感觉障碍、失眠、抑郁,疑心、骨关节痛、心悸等症状,及女性经期乳房胀痛、痛经、经质异常、面色晦暗等症状有明显改善作用。未发生与试食产品有关的不良反应,也未对人体的生命体征造成改变,安全性良好。值得广泛推广使用。

[0260] 本领域的技术人员容易理解的是,在不冲突的前提下,上述各有利方式可以自由地组合、叠加。以上仅为本申请的较佳实施例而已,并不用以限制本申请,凡在本申请的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本申请的保护范围之内。以上仅是本申请的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本申请技术原理的前提下,还可以做出若干改进和变型,这些改进和变型也应视为本申请的保护范围。