



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120078853 A

(43) 申请公布日 2025. 06. 03

(21) 申请号 202510244933.3

A61P 25/24 (2006.01)

(22) 申请日 2025.03.03

(71) 申请人 南昌弘益药业有限公司

地址 330096 江西省南昌市高新区火炬大街789号

(72) 发明人 朱丹 王广基 阿基业 许军
彭红 穆正义 陶琳 左洋洋
赵银鹰 王晓霞 邝振英 邓鹏
刘冬梅

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
有限责任公司 11258
专利代理师 肖善强

(51) Int. Cl.

A61K 36/889 (2006.01)

A61K 47/69 (2017.01)

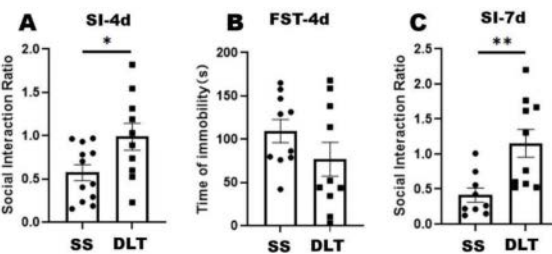
权利要求书2页 说明书13页 附图4页

(54) 发明名称

抗抑郁药物组合物及其应用

(57) 摘要

本发明涉及抗抑郁药物组合物及其应用,具体公开了一种治疗抑郁症的药物组合物及其制备方法和用途。该药物组合物的药物活性成分由以下重量份数的中药组成:柴胡500~600份,枳实500~600份,木香500~600份,陈皮500~600份,清半夏500~600份,蒲公英750~900份,焦山楂500~600份,焦槟榔300~360份,鸡矢藤500~600份,党参300~400份,延胡索300~400份,炒六神曲500~600份。该药物组合物对于抑郁症具有显著疗效,动物实验表明该药物组合物可以显著地增强社交系数(表明可以改善抑郁病人的社交恐惧)、改善糖水偏好(表明有利于转变抑郁病人兴趣缺失等消极情绪),且服用安全、无不良反应和毒副作用,并且可以快速起效,通常可以在用药1至2周内开始起效。



1. 一种用于治疗抑郁症的药物组合物,其药物活性成分由以下重量份数的中药组成:柴胡500~600份,枳实500~600份,木香500~600份,陈皮500~600份,清半夏500~600份,蒲公英750~900份,焦山楂500~600份,焦槟榔300~360份,鸡矢藤500~600份,党参300~400份,延胡索300~400份,炒六神曲500~600份。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于:柴胡、枳实、木香、陈皮、清半夏、蒲公英、焦山楂、焦槟榔、鸡矢藤、党参、延胡索、炒六神曲的重量比约为1:1:1:1:1:(1.4-1.6):1:(0.5-0.7):1:(0.5-0.7):(0.5-0.7):1。

3. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于:柴胡、枳实、木香、陈皮、清半夏、蒲公英、焦山楂、焦槟榔、鸡矢藤、党参、延胡索、炒六神曲的重量比约为1:1:1:1:1:1.5:1:0.6:1:0.6:0.6:1。

4. 如权利要求1至3任一项所述的药物组合物,所述药物组合物由包括如下步骤的制备方法制成:

1) 称取柴胡、枳实、木香、陈皮,然后进行煎煮蒸馏提取挥发油,所得挥发油用倍他环糊精包合,另收集煎煮后剩余水溶液备用;

2) 称取清半夏、蒲公英、焦山楂、焦槟榔、鸡矢藤、党参、延胡索、炒六神曲,与步骤1中)煎煮后剩余的药渣合并,加水煎煮2次,合并煎液然后过滤;

3) 将步骤1)中的水溶液与步骤2)中的滤液合并,减压浓缩至相对密度为1.10~1.20(60℃测);

4) 在步骤3)所得浓缩物中加入乙醇,静置16-48小时,过滤,并继续减压浓缩至相对密度为1.12~1.35(60℃测)的稠膏,加入适量辅料、混匀,然后再与步骤1)中的挥发油倍他环糊精包合物混合均匀,进行干燥、制粒包装等任选的后处理。

5. 一种用于治疗抑郁症的药物制剂,其包含如权利要求1-4任一项所述的药物组合物和常规助剂或辅料。

6. 药物组合物在制备用于治疗抑郁症的药物中的用途,其中所述药物组合物的药物活性成分由以下重量份数的中药组成:柴胡500~600份,枳实500~600份,木香500~600份,陈皮500~600份,清半夏520~580份,蒲公英800~850份,焦山楂500~600份,焦槟榔300~360份,鸡矢藤500~600份,党参300~400份,延胡索300~400份,炒六神曲500~600份。

7. 如权利要求6所述的用途,其特征在于:所述药物组合物中柴胡、枳实、木香、陈皮、清半夏、蒲公英、焦山楂、焦槟榔、鸡矢藤、党参、延胡索、炒六神曲的重量比约为1:1:1:1:1:(1.4-1.6):1:(0.5-0.7):1:(0.5-0.7):(0.5-0.7):1。

8. 如权利要求6所述的用途,其特征在于:所述药物组合物中柴胡、枳实、木香、陈皮、清半夏、蒲公英、焦山楂、焦槟榔、鸡矢藤、党参、延胡索、炒六神曲的重量比约为1:1:1:1:1:1.5:1:0.6:1:0.6:0.6:1。

9. 如权利要求6至8任一项所述的用途,其特征在于:所述药物组合物中所述药物组合物是由包括如下步骤的制备方法制成的:

1) 称取柴胡、枳实、木香、陈皮,然后进行煎煮蒸馏提取挥发油,所得挥发油用倍他环糊精包合,另收集煎煮后剩余水溶液备用;

2) 称取清半夏、蒲公英、焦山楂、焦槟榔、鸡矢藤、党参、延胡索、炒六神曲,与步骤1中)

煎煮后剩余的药渣合并,加水煎煮1-3次,合并煎液然后过滤;

3) 将步骤1) 中的水溶液与步骤2) 中的滤液合并,减压浓缩至相对密度为1.10~1.20 (60℃测);

4) 在步骤3) 所得浓缩物中加入乙醇,静置16-48小时,过滤,并继续减压浓缩至相对密度为1.12~1.35 (60℃测) 的稠膏,加入适量辅料、混匀,然后再与步骤1) 中的挥发油倍他环糊精包合物混合均匀,进行干燥、制粒包装等任选的后处理。

10. 如权利要求6至8任一项所述的用途,其特征在于:所述药物组合物用于快速缓解抑郁症的症状,优选在给药后1至2周内开始起效。

抗抑郁药物组合物及其应用

发明领域

[0001] 本发明属于药物领域,具体涉及一种抗抑郁药物组合物及其应用。

发明背景

[0003] 抑郁症是一种常见的心理疾病,以连续且长期的心情低落为主要特征。由于对该病认知不足,导致坚持接受正规治疗的患者较少,因此也有接受治疗率低、复发率高的特征。

[0004] 抑郁症大多为急性或亚急性起病,好发于秋冬季。平均起病年龄为20~30岁,女性患病率高于男性(约2:1)。全球疾病负担的统计显示,抑郁障碍的伤残调整生命年(从发病到死亡所损失的全部健康寿命年)上升至第11位,研究还显示抑郁障碍已成为导致伤残损失健康生命年(因早死所致的寿命损失年)的第三大原因,预计到2030年,抑郁症将取代心血管疾病成为导致人类残疾的主要原因,对于抑郁症的治疗费用将占到所有疾病总负担的13%,成为严重影响人类生命健康的重大疾病。

[0005] 抑郁症以持续情绪低落和认知功能障碍为主要临床特征,包括焦躁情绪、快感缺失、睡眠障碍、负罪感等,严重者可出现自杀念头和行为;且多数病例有反复发作的倾向。因此,加强治疗抑郁症的药物研究具有重要的社会和经济意义。

[0006] 抑郁症治疗较为棘手。目前,西医对抑郁症的发病机制尚未完全阐明,治疗通常采用抗抑郁药物,但疗效欠佳,副作用大,患者常不能坚持服用。

[0007] 目前抑郁症的治疗药物大多为化学药物。目前临床上多采用5-羟色胺重摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、苯基派嗪衍生物、5-羟色胺-去甲肾上腺素重摄取抑制剂、氨基酮类、三环类、四环派嗪氮杂卓类、氟西汀等几类抗抑郁药。但是由于抑郁症为一种精神类疾病,病因十分复杂;在使用化学药物治疗时,使用不当不仅不会治疗抑郁症,反而可能加剧病情或转化为其他精神类疾病。此外,合成抗抑郁药大多存在抗抑郁谱窄、长期服用时毒副作用大、药价高和易复发等缺陷。相较而言,中医治疗郁症较安全有效,具有一定的优势。因此,探讨中医药在抑郁症治疗中的作用具有重要意义。

[0008] 抑郁症可归属中医学“郁证”范畴,与中医古籍中记载的“脏躁”“梅核气”“百合病”症状类似,患者多表现为心情抑郁、情绪不宁、胸肋满闷胀痛或易怒易哭等。到目前为止,中医认为气机郁滞、肝失疏泄、脾胃功能失常是抑郁症发病的主要病机,治疗通常采用疏肝解郁、通利消滞、调理脾胃之法。

[0009] 目前市场上可见的治疗抑郁症的常用中成药有:开郁舒肝丸、柴胡疏肝丸、疏肝解郁胶囊、逍遥散、解郁丸、越鞠丸等。但这些药物临床施用效果也不甚理想,主要缺点有:功效不足,或作用单一治标不治本,或作用缓和服药周期过长等等。另外,目前市场上可见的抗抑郁中药普遍存在起效较慢的问题,通常都是3-4周甚至更长时间才能很好起效。

[0010] 因此,开发功效佳和/或见效快的用于治疗抑郁症的新的中药组合物是十分有必要的。

发明内容

[0011] 因此,功效佳和/或见效快且对人体安全无毒副作用的治疗抑郁症的新型药物组合是人们所期望的。

[0012] 在第一方面,本申请提供了一种用于治疗抑郁症的药物组合物,其药物活性成分由以下重量份数的中药组成:柴胡500~600份,枳实500~600份,木香500~600份,陈皮500~600份,清半夏520~580份,蒲公英800~850份,焦山楂500~600份,焦槟榔300~360份,鸡矢藤500~600份,党参300~400份,延胡索300~400份,炒六神曲500~600份。

[0013] 在第二方面,本申请提供了一种用于治疗抑郁症药物组合物的制备方法,该方法包括:

[0014] 1) 称取柴胡、枳实、木香、陈皮,然后进行煎煮蒸馏提取挥发油,所得挥发油用倍他环糊精包合,另收集煎煮后剩余水溶液备用;其中所用柴胡、枳实、木香、陈皮的重量份为柴胡500~600份、枳实500~600份、木香500~600份、陈皮500~600份;

[0015] 2) 称取清半夏、蒲公英、焦山楂、焦槟榔、鸡矢藤、党参、延胡索、炒六神曲,与步骤1中)煎煮后剩余的药渣合并,加水煎煮1-3次,合并煎液然后过滤;其中所用清半夏、蒲公英、焦山楂、焦槟榔、鸡矢藤、党参、延胡索、炒六神曲的重量份为清半夏520~580份、蒲公英800~850份、焦山楂500~600份、焦槟榔300~360份、鸡矢藤500~600份、党参300~400份、延胡索300~400份、炒六神曲500~600;

[0016] 3) 将步骤1)中的水溶液与步骤2)中的滤液合并,减压浓缩至相对密度为1.10~1.20(60℃测);

[0017] 4) 在步骤3)所得浓缩物中加入乙醇,静置16-48小时,过滤,并继续减压浓缩至相对密度为1.12~1.35(60℃测)的稠膏,加入适量辅料、混匀,然后再与步骤1)中的挥发油倍他环糊精包合物混合均匀,进行干燥、制粒包装等任选的后处理。

[0018] 在第三方面,本申请提供了本申请第一方面的药物组合物或由本申请的第二方面所述的方法制备得到的药物组合物用于治疗抑郁症的用途或方法,包括向患者施用有效量的本申请第一方面的药物组合物或由本申请的第二方面所述的方法制备得到的药物组合物,或根据本申请任一实施方式的药物组合物。

[0019] 在第四方面,本申请提供了本申请第一方面的药物组合物或由本申请的第二方面所述的方法制备得到的药物组合物(或根据本申请任一实施方式的药物组合物)在制备治疗抑郁症的药物中的用途。

[0020] 在第五方面,本申请提供了一种药物制剂(优选口服药物制剂),其包括本申请第一方面的药物组合物或由本申请的第二方面所述的方法制备得到的药物组合物(或根据本申请任一实施方式的药物组合物)和可药用载体或助剂。

[0021] 根据中医药理论,利用中药独特的药性,柴胡具有舒肝解郁清热,调理胃肠滞气的功能;枳实有破气消积,泻痰除痞之功能;木香用于脾胃气滞,脘腹胀痛等证;清半夏功善消痞散结,降逆止呕,燥湿化痰;陈皮功善理气健脾,燥湿化痰;蒲公英功善清热解毒;六神曲(炒)用于食积不化,脘闷腹胀,消化不良及泻泄等症;焦槟榔善于行气消积;山楂(炒焦)功善消食化积、散瘀行滞,有助脾健胃;鸡矢藤除湿消肿、解毒;延胡索功善活血、散瘀、理气、止痛;党参性用于脾胃虚弱,气虚不足,脾虚食少,倦怠乏力等症。

[0022] 本申请的治疗抑郁症的药物组合物至少具有以下优势之一:

- [0023] 治疗抑郁症作用显著,功效强,与常用治疗抑郁症西药作用相当或更优;
- [0024] 作为中药组合物,服用安全、无明显不良反应和毒副作用,患者耐受性较好、顺应性强,适于长期服用;
- [0025] 起效快,适于快速缓解症状,通常可以在服药后一周左右就可以快速起效(甚至比大部分抗抑郁西药起效速度更快);
- [0026] 适用于抑郁症的治疗、巩固及维持;
- [0027] 该药物组合物包含多种成分,能同时作用于多个靶点,综合调理身体,不仅缓解抑郁症状,还能改善食欲、睡眠质量等,提高患者整体生活质量;
- [0028] 该药物组合物根据中医理论组方,针对肝郁气滞型抑郁症进行辨证施治,具有较强的针对性;
- [0029] 中成药治疗不仅关注症状缓解,还注重身心整体的调理,有助于患者康复和预防复发。

具体实施方式

[0030] 中国专利申请01119486.3(公开号CN1389230A)中公开了一种用于治疗胃病的中药组合物,特别是一种适应于胆汁反流性胃炎、非溃疡性消化不良的中药组合物,该中药组合物基本上由柴胡、枳实、木香、陈皮、清半夏、蒲公英、焦山楂、焦槟榔、鸡矢藤、党参、延胡索、炒六神曲十二味中药组成。在对该方进一步深入研究的过程中,发明人出人意料地发现了该药物组合物对于抑郁症也有非常好的治疗效果,在此基础上提出了本发明,从而为抑郁症的治疗提供了更多的药物选择。

[0031] 一、药物组合物

[0032] 本申请的第一方面提供了一种用于治疗抑郁症的药物组合物,其有效中药原料组分是由以下原料药组成:柴胡500~600份,枳实500~600份,木香500~600份,陈皮500~600份,清半夏520~580份,蒲公英800~850份,山楂(炒焦)500~600份,焦槟榔300~360份,鸡矢藤500~600份,党参300~400份,延胡索300~400份,炒六神曲500~600份。

[0033] 从药理上分析,柴胡中的有效成分如柴胡皂苷等,具有抗炎、抗抑郁作用,能够调节神经递质,改善抑郁状态。枳实含有挥发油、黄酮类化合物等,具有调节胃肠功能、抗抑郁的作用。木香中的挥发油成分具有抗炎、镇痛、抗抑郁作用。陈皮中的挥发油、黄酮类化合物等具有抗炎、抗氧化、抗抑郁作用。半夏、槟榔、延胡索中的生物碱等成分具有镇静、抗抑郁作用。蒲公英中的多糖、黄酮类化合物等具有抗炎、免疫调节、抗抑郁作用。山楂中的黄酮类化合物、有机酸等具有抗氧化、抗炎、抗抑郁作用。党参中的多糖、皂苷等成分具有免疫调节、抗抑郁作用。六神曲中的酶类、维生素等成分具有促进消化、抗抑郁作用。

[0034] 上述药物组合物通过多种中药的配伍,能够综合调理抑郁患者的身心状态,缓解抑郁症状,改善消化功能,提高生活质量。同时,这些中药中的有效成分具有抗炎、抗氧化、免疫调节、抗抑郁等多重作用,共同发挥治疗抑郁症的效果。

[0035] 本申请组合物中作为原料的各种中药材都是常用中药,在《中国药典》以及《中华本草》等中均有详细的记载,并且都可以通过商业途径容易地获得。本申请对这些中药材的产地来源等并无特别限制,只要符合相关国家标准或规定即可。

[0036] 另外,在本申请说明书、实施例和权利要求书中使用了某些术语对相关技术内容

进行了描述。除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本申请所属领域技术人员通常所理解的相同的含义。

[0037] 在本申请中,术语“包括”和“包含”以包含性的、开放的意义使用,这意味着除所指明的之外,可以包括额外的元素(或步骤)。本文所使用的术语“诸如”、“例如”是非限制性的,且仅用于说明的目的。“包括”和“包括但不限于”可互换使用。另外,术语“包括”和“包含”也涵盖了不包括额外元素(或步骤)的情况,即以“包括”或“包含”定义的技术方案也涵盖了仅由所包括或包含的元素(或步骤)组成的技术方案。

[0038] 在本申请中,对于药物组合物而言,“药物活性成分由……组成”表示:其中起治疗作用的活性成分由并且仅由所规定的组分构成,但是不排除其中含有除活性组分外起其他辅助作用的添加剂或中草药。

[0039] 除非上下文另有明确指示,术语“或”,在本文中使用时应当被理解是指“和/或”。

[0040] 术语“药物组合物”是指具有特定医药或生物用途的多种物质的组合,通常在被施用给受试者后预期对特定的疾病具有治疗或预防作用。药物组合物既可以仅包含规定的活性成分(生物活性物质),也可以为了各种用途与常规的可药用的载体(例如赋形剂、稀释剂、载剂、佐剂、甜味剂加工助剂等)一起提供。对本申请中的术语“药物组合物”应该按照广义进行解释。

[0041] 本说明书中,用“任选的”修饰的药材、组分等表示该药材或组分根据需要在某些实施方式中可以存在,而在其他某些实施方式中可以不存在。类似地,用“任选的”或“任选地”修饰的操作或步骤表示该步骤或操作根据需要在某些实施方式的方法中可以存在,而在其他某些实施方式的方法中可以不存在。

[0042] 在本申请的上下文中,用于表示药材或组分的量的“份”是指重量份,并且可以任意选取一个基准重量作为“1份”。例如,“1份”可以是0.5g、1g、10g、100g、1kg、10kg、50kg等等。

[0043] 在一个优选实施方式中,本申请的药物组合物中,柴胡、枳实、木香、陈皮、清半夏、蒲公英、焦山楂、焦槟榔、鸡矢藤、党参、延胡索、炒六神曲的重量比约为1:1:1:1:1:(1.4-1.6):1:(0.5-0.7):1:(0.5-0.7):(0.5-0.7):1;进一步优选地,柴胡、枳实、木香、陈皮、清半夏、蒲公英、焦山楂、焦槟榔、鸡矢藤、党参、延胡索、炒六神曲的重量比约为1:1:1:1:1:1.5:1:0.6:1:0.6:0.6:1。

[0044] 本领域技术人员可以理解,本申请说明书所述各味药材的用量或重量(包括实施例中所述)不可避免地允许一定范围内误差的存在。除非领域说明,本说明书中所述的重量数值或重量份可以有约 $\pm 5\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 或 $\pm 1\%$ 范围内的误差变动。

[0045] 优选的,本申请所述的药物组合物是经干燥的。最优选的,本申请所述的药物组合物是干燥的粉末或颗粒形式。

[0046] 本领域技术人员应当明白:本申请的用于治疗抑郁症的药物组合物除了以上指明的中药材外,还可以根据需要或为了其他目的而含有其他中药材。

[0047] 在一些优选实施方式中,所述药物组合物为中国专利申请CN1389230A中所公开的药物组合物,尤其是其中的各实施例所公开的药物组合物。

[0048] 在一些优选实施方式中,所述药物组合物为《中国药典》(2020年版)第883页至885

页“达立通颗粒”下所载药物。

[0049] 二、药物组合物的制备方法

[0050] 本申请第一方面所述药物组合物可以由所述十二味中药原料药经本领域常规方法配制而成,本申请并不限制其具体的制备工艺。但是出于提高提取效率、降低成本等方面考虑,该药物组合物优选地采用本申请第二方面所述方法制备而成,该方法包括以下步骤:

[0051] 1) 称取柴胡、枳实、木香、陈皮,然后进行煎煮蒸馏提取挥发油,所得挥发油用倍他环糊精(β 环糊精)包合,另收集煎煮后剩余水溶液备用;

[0052] 2) 称取清半夏、蒲公英、焦山楂、焦槟榔、鸡矢藤、党参、延胡索、炒六神曲,与步骤1中)煎煮后剩余的药渣合并,加水煎煮1-3次,合并煎液然后过滤;

[0053] 3) 将步骤1)中的水溶液与步骤2)中的滤液合并,减压浓缩至相对密度为1.10~1.20(60℃测);

[0054] 4) 在步骤3)所得浓缩物中加入乙醇,静置16-48小时,过滤,并继续减压浓缩至相对密度为1.12~1.35(60℃测)的稠膏,加入适量辅料、混匀,然后再与步骤1)中的挥发油倍他环糊精包合物混合均匀,进行干燥、制粒包装等任选的后处理。

[0055] 上述方法步骤1)中其中所用柴胡、枳实、木香、陈皮的量以及步骤2)中所用清半夏、蒲公英、焦山楂、焦槟榔、鸡矢藤、党参、延胡索、炒六神曲的量如本申请第一方面所述。

[0056] 步骤1)中的挥发油提取采用煎煮蒸馏法进行,例如可以用水煎煮蒸馏2-12小时,收集挥发性油。

[0057] 步骤2)中的合并煎煮可以进行1次、2次或3次,每次1-5小时,例如2小时、3小时或4小时。每次煎煮的时间可以相同或不同。

[0058] 步骤4)中加入乙醇静置是为了将杂质沉淀析出。所添加的乙醇可以是纯乙醇或40-95%的乙醇水溶液,优选纯乙醇或浓度高于75%的乙醇水溶液。优选的是,添加乙醇使乙醇含量为60-70%,最优选使乙醇含量为约65%。所述稠膏的相对密度优选为1.28~1.35(60℃测)。

[0059] 步骤4)中加入稠膏中的辅料可以例如是甜菊素、糊精等。步骤4)中的干燥可以采用喷雾干燥、冷冻干燥、真空干燥等工艺。步骤4)中的制粒可以采用湿法制粒或干法制粒。在某些实施方式中,也可以省略干燥、制粒等后处理步骤,而是直接提供稠膏与挥发油倍他环糊精包合物的混合物(通常为膏状)作为原料药,用于进一步加工处理。

[0060] 在一些优选实施方式中,所采用的制备方法为中国专利申请CN1389230A中所公开的制备方法,尤其是其中的各实施例所公开的制备方法。

[0061] 在一些优选实施方式中,所采用的制备方法为《中国药典》(2020年版)第883页至885页“达立通颗粒”下所载制备方法。

[0062] 以上所述步骤1)、步骤2)、步骤3)、步骤4)之前、之后或步骤中间都可以包括其他额外操作,例如必要时,可以进行灭菌操作。

[0063] 三、治疗方法和制药用途

[0064] 本申请的第三方面提供了本申请第一方面的药物组合物或由本申请的第二方面所述的方法制备得到的药物组合物用于治疗抑郁症的用途或方法,包括向患者施用有效量的本申请第一方面的药物组合物或由本申请的第二方面所述的方法制备得到的药物组合物,或根据本申请任一实施方式的药物组合物。

[0065] 本申请的第四方面提供了本申请第一方面的药物组合物或由本申请的第二方面所述的方法制备得到的药物组合物(或根据本申请任一实施方式的药物组合物)在制备治疗抑郁症的药物中的用途。

[0066] 在本申请中,术语“治疗”是指抑制受试者的疾病、病症和/或症状,例如阻碍其进展;和缓解疾病、病症和/或症状,例如引起疾病、病症和/或症状的消退。治疗疾病或病症包括改善特定疾病或病症的至少一种症状,即使潜在的病理生理学不受影响。特别地,在本申请中“治疗”也涵盖通过用药降低某疾病发病风险的含义,即“治疗”既包括发病前的预防,也包括发病后的疾病的缓解、抑制和治愈。

[0067] 其中,所述患者优选是哺乳动物,尤其优选人。

[0068] 在本文中,“抑郁症”包括任何临床或病理上可归类为抑郁症的病症或症状,包括但不限于轻度抑郁症、重度抑郁症、难治性抑郁症、双相抑郁症、单相抑郁症、季节性抑郁症、慢性抑郁症、精神病性抑郁症、产后抑郁症、情境性抑郁症(situational depression)、非典型性抑郁症等等。可通过本申请的药物组合物缓解或改善的抑郁症状可包括各种心理变化和身体症状。所述心理变化例如情绪变化(包括情绪低落)、强烈的悲伤感、绝望、精神迟钝、注意力不集中、悲观忧虑、焦虑、烦躁、内疚、愤怒、无价值感、鲁莽行为、自杀念头或企图、和/或自我贬损等;所述身体症状例如可包括失眠、厌食、食欲不振、体重减轻、体重增加、精力和性欲下降、疲劳、烦躁不安、疼痛、头痛、痉挛、消化问题和/或荷尔蒙昼夜节律异常等等。

[0069] 治疗中给药的具体方式和剂量可以由主治医生考虑患者的具体情况,尤其是年龄、体重、生活方式、活动水平、疾病严重程度等条件来选择。优选地,所述药物组合物经口给药。

[0070] 一般情况下,哺乳动物的单次给药量约在1-20,000mg/kg范围内。例如,对于优选的治疗人类患者来说,当以中药提取物预混物形式给药时,合适的剂量可以在1-2,000mg/kg、2-1,000mg/kg、5-500mg/kg或10-100mg/kg范围内。如果需要,也可以把此给药量分成任选地平均的几份服用。以上提及的剂量可以按照一定间隔重复施用,例如,每天三次、每天一次、每周一次等等。

[0071] 本说明书中,“mg/kg”或“mg·kg⁻¹”的意思是按照待治疗的哺乳动物(包括人)的每公斤体重计给药的毫克数,“g/kg”或“g·kg⁻¹”的意思是按待治疗的哺乳动物(包括人)的每公斤体重计给药的克数。

[0072] 本申请的药物组合物的治疗效果已经在多种公认的动物抑郁模型(例如CSDS、CUMS、CRS)中通过强迫游泳行为、悬尾不动时间、糖水偏好、社交系数等指标得到证明。具体地,动物模型实验表明本申请的药物组合物可以改善强迫游泳时间和悬尾不动时间(表明对绝望行为有改善趋势)、显著地增强社交系数(表明可以改善抑郁病人的社交恐惧)、改善糖水偏好(表明有利于转变抑郁病人兴趣缺失等消极情绪)。动物模型实验还表明本申请的药物组合物可以用于快速缓解抑郁症的症状,可以在给药后1至2周内开始起效,通常在给药后1周内或2周内开始起效,优选地在开始给药后一周左右即开始明显见效。

[0073] 本申请的药物组合物已经动物实验证明安全可靠,且其配方和制备工艺载于《中国药典》,已经临床应用20余年,其安全性得到了充分验证。

[0074] 由于本申请的药物组合物已知可以用于治疗胃病,尤其是胆汁反流性胃炎、非溃

疡性消化不良等,所以该药物组合物可以同于同时治疗胃病和抑郁症,因此特别适合于治疗功能性消化不良伴抑郁症。

[0075] 四、药物制剂

[0076] 本申请的第五方面提供了一种药物制剂(优选口服药物制剂),其包括本申请第一方面的药物组合物或由本申请的第二方面所述的方法制备得到的药物组合物(或根据本申请任一实施方式的药物组合物)和可药用载体或助剂。

[0077] 本申请的药物组合物,作为药物活性物质,需要时可加入药物可接受的载体或助剂,按照制剂学常规技术制成所需的制剂。制剂中的药物活性物质,可以是0.1-99.9%(例如1-99%或50-98%或50-95%等),其余为药物可接受的载体或助剂。

[0078] 本申请的制剂可以是任何可药用的剂型,包括:它可为颗粒剂、片剂、胶囊、口服液、糖浆剂、分散片、含片、泡腾片、丸剂。优选的,本申请的制剂是颗粒剂、片剂、胶囊剂、或丸剂等。

[0079] 优选的,本申请的药物制剂,以单位剂量形式存在,所述单位剂量形式是指制剂的单位,如片剂的每片,颗粒剂每袋,胶囊的每粒胶囊等。

[0080] 单位剂量形式的制剂中优选含1%左右至90%左右(例如20%-80%或30-60%)的活性成分。例如,胶囊、片剂或糖衣丸等单次给药的单位剂型可含有约1mg至约100g(例如10mg至80g、50mg至50g、1g-20g等)的活性成分。

[0081] 为了制成合适的剂型,作为药物活性物质的本申请的药物组合物可以任选地与适于给药的无机或有机、固体或液体可药用载体或助剂混合或结合。例如,适合的载体特别包括填充剂如糖(例如乳糖)、甘露醇或山梨醇、纤维素制品和/或磷酸钙(磷酸三钙或磷酸氢钙);粘合剂如淀粉糊、明胶、甲基纤维素和/或聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂如淀粉、羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐(如海藻酸钠)。

[0082] 以上所提到的本申请的各个具体实施方式和各个特征的优选级和优选方面可以任意组合,其组合所得各种技术方案都在本申请的范围内。

[0083] 本申请的有益效果表现在:本申请的药物组合物具有明显的治疗抑郁症作用,同时安全性良好、长期服用无副作用,代表了这一疾病领域的临床治疗的重大突破。同时,与治疗抑郁症的传统中药组合物相比,本申请的治疗抑郁症的药物组合物至少具有以下一种或多种优势:

[0084] 治疗抑郁症作用显著,功效强,与常用治疗抑郁症西药作用相当或更优;

[0085] 服用安全、无明显不良反应和毒副作用,患者耐受性较好、顺应性强,适于长期服用;

[0086] 起效快,适于快速缓解症状,通常可以在服药后一周左右就可以快速起效(甚至比大部分抗抑郁西药起效速度更快);

[0087] 适用于抑郁症的治疗、巩固及维持;

[0088] 该药物组合物包含多种成分,能同时作用于多个靶点,综合调理身体,不仅缓解抑郁症状,还能改善食欲、睡眠质量等,提高患者整体生活质量;

[0089] 该药物组合物根据中医理论组方,针对肝郁气滞型抑郁症进行辨证施治,具有较强的针对性;

[0090] 中成药治疗不仅关注症状缓解,还注重身心整体的调理,有助于患者康复和预防

复发。

附图说明

[0091] 图1示出了CSDS抑郁模型小鼠造模及给药方案。

[0092] 图2示出了CSDS抑郁模型小鼠给药测试结果,其中:(A)是给药3天后社会交互测试结果;(B)是给药3天后强迫游泳测试结果;(C)是给药6天后社会交互测试结果。其中:SS为模型组,DLT为实验组;采用ANOVA进行统计分析,*: $p<0.05$; **: $p<0.01$ 。

[0093] 图3示出了CSDS抑郁模型小鼠给药测试结果,其中:(A)是悬尾不动时间测试(TST)测试结果;(B)是强迫游泳实验(FST)测试结果。其中:Ctrl为正常对照组,SS为模型组,FXT为氟西汀组,DLT为实验组;采用ANOVA进行统计分析,*: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$ 。

[0094] 图4示出了CRS抑郁模型小鼠给药测试结果,其中:(A)是悬尾不动时间测试(TST)测试结果;(B)是强迫游泳实验(FST)测试结果。其中:Ctrl为正常对照组,SS为模型组,FXT为氟西汀组,DLT为实验组;采用ANOVA进行统计分析,*: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$ 。

[0095] 图5示出了CUMS抑郁模型小鼠的糖水偏好实验(SPT)、悬尾不动时间测试(TST)和强迫游泳实验(FST)测试结果,其中:(A)是给药3天后测试结果;(B)是给药6天后测试结果;(C)是给药10天后测试结果。其中:Ctrl为正常对照组,SS为模型组,FXT为氟西汀组,DLT为实验组;采用One-way ANOVA进行统计分析,*: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$ 。

[0096] 具体实施例

[0097] 以下通过实施例的具体实施方式再对本申请的上述内容作进一步的详细说明。应当理解,此处所描述的具体实例仅仅用以解释本申请,并不用于限定本申请。在不脱离本申请的精神和原则之内做的任何修改,以及根据本领域普通技术知识和惯用手段做出的等同替换或者改进,均应包括在本申请的保护范围内。

[0098] 以下实施例中所报道的数字是尽可能精确的,但是本领域技术人员理解由于不可避免的测量误差和实验操作问题,每一个数字都应该被理解为约数,而不是绝对准确的数字。例如,由于称量器具的误差,关于各实施例组合物中各药物的重量值,应该理解为其可能具有 $\pm 3\%$ 以内的误差。

[0099] 以下实施例中所使用的试验方法如无特殊说明,均为常规方法;所使用的材料、试剂、仪器等,如无特殊说明,为可从商业途径得到的常规试剂、材料、仪器。

[0100] 实施例1:药物组合物1的制备

[0101] 实施例1的药物组合物配方如下:

[0102] 柴胡154g

[0103] 枳实 154g

[0104] 木香 154g

[0105] 陈皮154g

[0106] 清半夏154g

[0107] 蒲公英231g

[0108] 焦山楂154g

[0109] 焦槟榔92g

[0110] 鸡矢藤 154g

[0111] 党参 92g

[0112] 延胡索92g

[0113] 六神曲(炒)154g。

[0114] 实施例1的药物组合物制备工艺如下:

[0115] 柴胡、枳实、木香、陈皮蒸馏提取挥发油,挥发油用倍他环糊精包合,蒸馏后的水溶液另器收集;药渣与其余清半夏等八味药合并,加水煎煮二次,每次2小时,合并煎液,过滤;滤液与上述蒸馏后的水溶液合并,减压浓缩至相对密度为1.10~1.20(60℃测)的清膏;加乙醇使乙醇含量达65%,静置24小时,滤过,滤液回收乙醇,减压浓缩至相对密度为1.12~1.35(60℃测)的稠膏,再加入甜菊素、糊精适量,与上述倍他环糊精包合物混匀,制成颗粒,干燥制成约1000g药物组合物1。

[0116] 所得药物组合物为黄棕色至棕褐色的颗粒;味微甜、微苦。

[0117] 实施例2:药物组合物对CSDS抑郁小鼠行为学的影响

[0118] 本实验的目的是测试本申请的药物组合物对CSDS(慢性社交挫败应激抑郁模型)小鼠抑郁模型的治疗作用。

[0119] 实验动物

[0120] 7周龄的雄性C57BL/6J小鼠和6-8个月的雄性CD-1(ICR)小鼠(退役鼠)均购自中国北京维通利华公司。

[0121] 在实验开始之前,所有小鼠都在标准实验室条件下适应性地生活7天以上。标准实验室条件为:12h的光照/黑暗周期以及恒定的温度和湿度(温度:24℃±1℃,湿度:50%~60%)。在此期间,C57BL/6J小鼠以每笼5只的方式饲养,CD-1小鼠因其具有攻击性而单只饲养。在实验前和实验过程中,所有食物和水均可任意获取,饲料符合国家标准(《GB/T14924.2-2001实验动物配合饲料卫生标准》和《GB/T14924.3-2010实验动物配合饲料营养成分标准》),由青龙山实验动物繁育厂提供。

[0122] 所有动物实验程序均经中国药科大学动物伦理委员会批准,并按照美国国立卫生研究院指南进行。

[0123] 慢性社交挫败应激抑郁模型(CSDS)的建立

[0124] 在造模开始前,在连续3天筛选具有攻击性的CD-1。将C57BL/6J小鼠放入CD-1小鼠笼中,如果CD-1小鼠在1min内开始攻击C57BL/6J小鼠且连续攻击时常不小于30sec,则认为该CD-1具有攻击性。如果CD-1在连续3天的测试都被认定具有攻击性,则被用于后续的造模。

[0125] 在为期10天的造模过程中,造模小鼠将与攻击它的CD-1共处一笼,用带孔的透明隔板隔开。使其24h感受CD-1的恐惧压力下以保持其心理应激状态。在每天的造模过程中,模型组每只C57BL/6J小鼠都分别暴露在具有攻击性的陌生的CD-1笼中。第一天10min,第二天9min 30sec,之后每天依次递减30sec。每天造模结束后,再将其放回CD-1的对侧。

[0126] 社会交互测试(SI)

[0127] 在测试开始前,小鼠在行为学测试室中适应光和温度至少30min。测试第一阶段,首先将一只待测试的C57BL/6J小鼠置于40×40×40cm的旷场中,在中央社交区放置一个空的社交笼,用摄像头记录其在150sec内的活动情况。然后将小鼠移出。测试第二阶段,在中央社交区放置一个装有陌生CD-1小鼠的社交笼,然后将同一只的待测试C57BL/6J小鼠放入

旷场中,并用摄像头记录C57BL/6J小鼠在150sec内的活动情况。社交指数(SI)的计算公式为C57BL/6J小鼠在第二阶段进入社交区域的时间(S2)与它们在第一阶段进入社交区域的时间(S1)之比(Social Interaction Ratio,SI)。如果SI值<1,则可以认为该小鼠出现了社交回避行为,是抑郁的。

[0128] 强迫游泳实验(FST)

[0129] 在实验开始前,在直径12cm、高30cm的玻璃容器倒入20-25℃的水,水面高度约为20cm(保证小鼠的尾巴不能接触容器底部)。在实验过程中,保证被测试小鼠彼此隔离、互不可见。用摄像头记录这些小鼠在6min内的活动情况。实验结果由2名对该实验不知情的同事进行分析,并记录小鼠在后4min内的静止不动的时间(Time of immobility或Time immobile)。静止不动被定义为完全不动或当老鼠直立在水面上时,前爪并拢,只做保持漂浮所需的动作。强迫游泳实验可以通过对动物施以无法逃避的刺激造成动物的行为绝望而模拟人类的抑郁症症状。

[0130] 分组及给药方案

[0131] 30只小鼠,在CSDS造模结束后,经社会交互测试(SI)筛选出SI值小于1的小鼠分为两组(模型组SS和给药组DLT),对于给药组每天两次灌胃给予高剂量给药组小鼠4.4g/kg的药物组合物1的水混悬液(DLT),共7天。分别在开始给药3、6天后(即第4天D4、第7天D7),进行社会交互测试(SI)和强迫游泳测试(FST)。给药方案总结于图1中。

[0132] 结果和讨论

[0133] 实验结果总结于图2。模型组小鼠在灌胃给予药物组合物1的水混悬液(DLT,4.4g/kg)3天后,抑郁小鼠的社交系数(图2A)明显提高,而游泳不动时间有下降趋势(图2B);灌胃给予药物组合物1的水混悬液(DLT,4.4g/kg)6天后,再次测试小鼠的社交行为,发现DLT进一步改善了小鼠的社交行为,社交系数显著升高(图2C, $p<0.01$)。该结果提示药物组合物1可改善社交挫败模型小鼠的社交行为学指标。

[0134] 上述研究结果表明:实施例1的药物组合物以4.4g/kg给药第3、6天对CSDS抑郁模型可以明显改善小鼠的社交回避郁样行为、减少强迫游泳实验中静止不动的时间,提示其在临床具有治疗抑郁症的效果,且起效快。

[0135] 实施例3:药物组合物对CSDS抑郁小鼠行为学的影响(二)

[0136] 为了进一步验证本申请的药物组合物对CSDS(慢性社交挫败应激抑郁模型)小鼠抑郁模型的治疗作用,在实施例2的实验基础上延长给药时间、并进一步引入常用抗抑郁西药氟西汀(Fluoxetine,FXT)作为阳性对照药。

[0137] 实验动物

[0138] 类似实施例2,7周龄的雄性C57BL/6J小鼠和6-8个月的雄性CD-1(ICR)小鼠(退役鼠)均购自中国北京维通利华公司。在实验开始之前,所有小鼠都在标准实验室条件下适应性地生活了5天。所有小鼠均饲养在中国药科大学动物实验中心屏障设施内,所有食物和水均可任意获取。所有动物实验程序均经中国药科大学动物伦理委员会批准,并按照美国国立卫生研究院指南进行。

[0139] 慢性社交挫败应激抑郁模型(CSDS)的建立

[0140] 造模过程同实施例2。

[0141] 社会交互测试(SI)

[0142] 同实施例2。

[0143] 强迫游泳实验 (FST)

[0144] 同实施例2。

[0145] 悬尾不动时间测试 (TST)

[0146] 在尾悬箱中进行悬尾试验,在实验过程中,保证被测试小鼠彼此隔离、互不可见。小鼠用医用胶布单独悬挂在离地面约20厘米处。试验持续6min,由Anymaze软件分析小鼠在最后4min期间的不动时间(Time immobile或Immobility time)。

[0147] 分组及给药方案

[0148] 45只小鼠,在CSDS造模结束后,经SI筛选出造模成功的小鼠分为三组(模型组SS、氟西汀组FXT和实验组DLT),氟西汀组每日经灌胃给与氟西汀混悬液15mg/kg一次,实验组组每日经灌胃给予药物组合物1的水混悬液4.4g/kg二次,分别在给药3、6、10天后(第4、7、11天测试,即4d、7d、11d),进行TST和FST检测。实验结果见图3。

[0149] 结果和讨论

[0150] 观察发现实验组在给药3天后,小鼠状态明显强于未给药的模型组:毛发柔顺光亮,活动增多,身体结实有劲,提示改善作用较为明显。

[0151] 如图3所示,还发现,药物组合物1水混悬液给药3天(4d)、6天(7d)、10天(11d)后,对绝望行为有改善趋势。在给药6天后悬尾不动时间TST和游泳不动时间FST与模型组相比可见显著性改善,而同样时间内阳性药氟西汀对上述指标的改善作用显著较弱;提示本申请药物组合物对抑郁模型小鼠的行为学改善优于阳性对照药氟西汀。具体实验结果总结于见图3。

[0152] 实施例4:药物组合物对CRS抑郁小鼠行为学的影响

[0153] 本实验的目的是测试本申请的药物组合物对慢性束缚应激抑郁模型(CRS)小鼠行为学的影响。

[0154] 实验动物

[0155] 类似实施例2,7周龄的雄性C57BL/6J小鼠和6-8个月的雄性CD-1(ICR)小鼠(退役鼠)均购自中国北京维通利华公司。在实验开始之前,所有小鼠都在标准实验室条件下适应性地生活了5天。所有小鼠均饲养在中国药科大学动物实验中心屏障设施内,所有食物和水均可任意获取。所有动物实验程序均经中国药科大学动物伦理委员会批准,并按照美国国立卫生研究院指南进行。

[0156] 慢性束缚应激抑郁模型(CRS)的建立

[0157] 采用带孔的50ml锥形管进行约束应力。将C57BL/6J小鼠置于管中,每天4~6h,连续21d。用无味的清洗液彻底清洗和消毒管道,并每天擦拭干燥。

[0158] 强迫游泳实验 (FST)

[0159] 同实施例2。

[0160] 悬尾不动时间测试 (TST)

[0161] 同实施例3。

[0162] 分组及给药方案

[0163] 45只小鼠,在CRS造模结束后,经TST和FST筛选出造模成功的小鼠分为三组(模型组SS、氟西汀组Fluoxetine和实验组DLT),氟西汀组每日经灌胃给与氟西汀水悬液15mg/

kg一次,实验组每日经灌胃给予药物组合物1的水混悬液4.4g/kg二次,分别在给药3、6天后(第4、7天测试,即D4、D7),进行TST和FST检测,并称量体重。

[0164] 结果和讨论

[0165] 实验结果总结于图4。给药3天后,悬尾不动时间TST、游泳不动时间FST未见明显变化;而给药6天后,上述指标与模型组相比有显著改善,且效果明显优于对照药氟西汀(图4),提示本申请药物组合物对CRS模型小鼠的绝望行为有改善趋势。

[0166] 因此,本申请药物组合物给药可在较短时间、较为显著地改善CRS模型小鼠绝望行为。另外,与实施例3的结果相对比,可知本申请药物组合物对CRS模型小鼠绝望行为的改善效果明显强于CSDS模型小鼠。

[0167] 实施例5:药物组合物对CUMS抑郁小鼠行为学的影响

[0168] 本实验的目的是测试本申请的药物组合物对慢性不可预知应激抑郁模型(CUMS)小鼠抑郁模型的治疗作用。

[0169] 实验动物

[0170] 6周龄的SPF级雄性C57BL/6J小鼠均购自浙江维通利华实验动物技术有限公司。动物饲养在中国药科大学江宁校区动物实验中心,恒温恒湿饲养,饲养环境温度 $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$,湿度维持在 $60\% \pm 5\%$,饲养室保持12小时明/暗交替,期间保持自由摄食和饮水,所有动物实验操作均通过中国药科大学动物伦理委员会批准,并按照中国药科大学实验动物操作规程进行。慢性不可预知应激模型(CUMS)的建立

[0171] 慢性不可预知应激模型参照WiUnier, P.的方法构建,将小鼠单独笼养并适应1%蔗糖溶液2天。每周固定时间测试每只小鼠对蔗糖的偏好(糖水偏好),并以前两次测试的测量值作为基线,同时排除蔗糖不敏感小鼠。第三次试验后,根据小鼠的蔗糖偏好评分随机分组:对照组(Ctr1)、模型组(SS)、实验组(DLT)和阳性药组(FXT)。然后对小鼠进行CUMS方案。简而言之,在该方案下每天随机连续应用2-3种各种轻度应激刺激,同种刺激不连续出现,使动物不能预料应激刺激的产生,包括束缚(4小时),在冰水混合物中强迫游泳(5分钟), 40°C 热水游泳(5分钟)、饮食和饮水剥夺(24小时),倾斜笼(45° , 24小时),昼夜颠倒(一次),潮湿垫料(24小时)、剥夺垫料(24小时)、夹尾(5min)和悬尾(两次,每次5分钟)。模型构建持续了4-5周,每周固定时间进行糖水偏好测试和理毛行为评分,根据测试结果剔除其中的抑郁耐受小鼠,其余抑郁鼠进行后续药物治疗。治疗期间同时每天随机进行一种应激刺激以维持小鼠抑郁状态。

[0172] 糖水偏好实验(SPT)

[0173] 按照文献方法进行糖水偏好测试。小鼠单笼饲养,自由进食,小鼠适应2天后进行连续7天的糖水偏好实验,1-2天,每笼放置两个装水的水瓶(w-w)期间每12小时交换水瓶位置一次,避免重复饮用同一水瓶;3-4天,每笼放置两个装有1%蔗糖水(s-s)的水瓶,同样每12小时更换水瓶位置一次;5-7天进行糖水测试,每笼放置一个装水和蔗糖水的水瓶(s-w),测试前禁水12小时,每隔12小时交换两水瓶位置,测量24小时两水瓶饮用量。

[0174] 小鼠糖水偏好指数 = $\frac{\text{饮糖水量}}{\text{饮水量} + \text{饮糖水量}} \times 100\%$

[0175] 强迫游泳实验(FST)

[0176] 同实施例2。

[0177] 悬尾不动时间测试(TST)

[0178] 同实施例3。

[0179] 分组及给药方案

[0180] CUMS模型造模成功后,根据小鼠的蔗糖偏好评分随机分组:对照组 (Ctrl)、模型组 (SS)、实验组 (DLT) 和阳性药组 (FXT)。CUMS造模完成后,剔除抑郁不敏感小鼠后,各组小鼠分配数量如下:10只对照组 (Ctrl)、12只模型组 (SS)、12只达利通给药组 (DLT) 和12只阳性药组 (FXT, 氟西汀组)。实验组以4.4g/kg (每天两次) 的剂量灌胃给予药物组合物1的水混悬液,阳性药组每天以10mg/kg的剂量灌胃给予氟西汀。在给药3天 (4d)、6天 (7d)、10天 (11d) 后进行糖水偏好测试 (SPT)、强迫游泳实验 (FST) 和悬尾实验 (TST)。

[0181] 结果和讨论

[0182] CUMS模型体现较为明显的抑郁样行为,提示造模成功。给药6天后,药物组合物1明显改善了糖水偏好SPT、强迫游泳不动时间FST (图5A、5B); 给药10天后,药物组合物1对糖水偏好SPT、悬尾不动时间TST有明显改善 (图5C),且略强于阳性药氟西汀。

[0183] 实验结果表明药物组合物1给药可在较短时间内、较为显著地改善CUMS模型小鼠糖水偏好,提示对兴趣缺失这个典型抑郁行为具有良好改善作用。

[0184] 综合实施例2至实施例5的结果可知:

[0185] 1) 本申请的药物组合物可较为明显改善CSDS、CUMS等模型小鼠的社交回避、糖水偏好等抑郁样行为;

[0186] 2. 本申请的药物组合物对CSDS、CRS、CUMS等模型小鼠的悬尾不动时间、游泳不动时间等绝望行为有改善作用;

[0187] 3. 在多个模型测试中,本申请的药物组合物表现出与典型的抗抑郁药氟西汀相当或更好的改善抑郁症状的效果;

[0188] 4. 本申请的药物组合物起效快,在多个模型中都在服药后一周左右就明显见效,因此可用于快速缓解抑郁症状。

[0189] 因此,本申请的药物组合物代表了抑郁症的一种新型疗法。

[0190] 尽管上文已经对具体实施方式进行了具体描述,本领域的技术人员可以理解的是,根据上述说明书的揭示和指导,本申请所属领域的技术人员还可以对上述实施方式进行适当的变更和修改。因此,本申请并不局限于上面揭示和描述的具体实施方式,对本申请的一些修改和变更也落入本申请的权利要求的保护范围内。

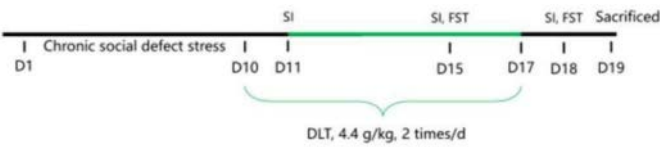


图1

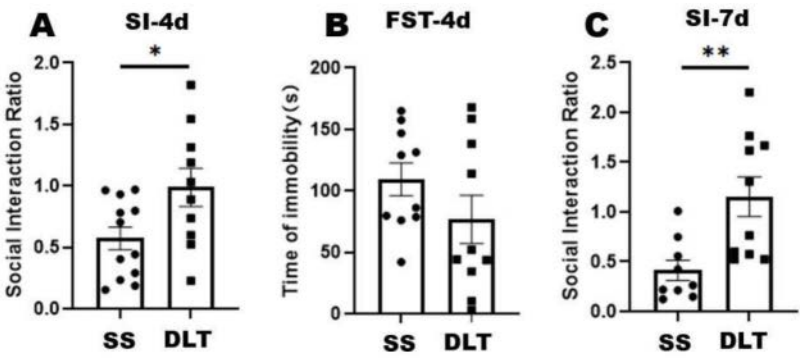


图2

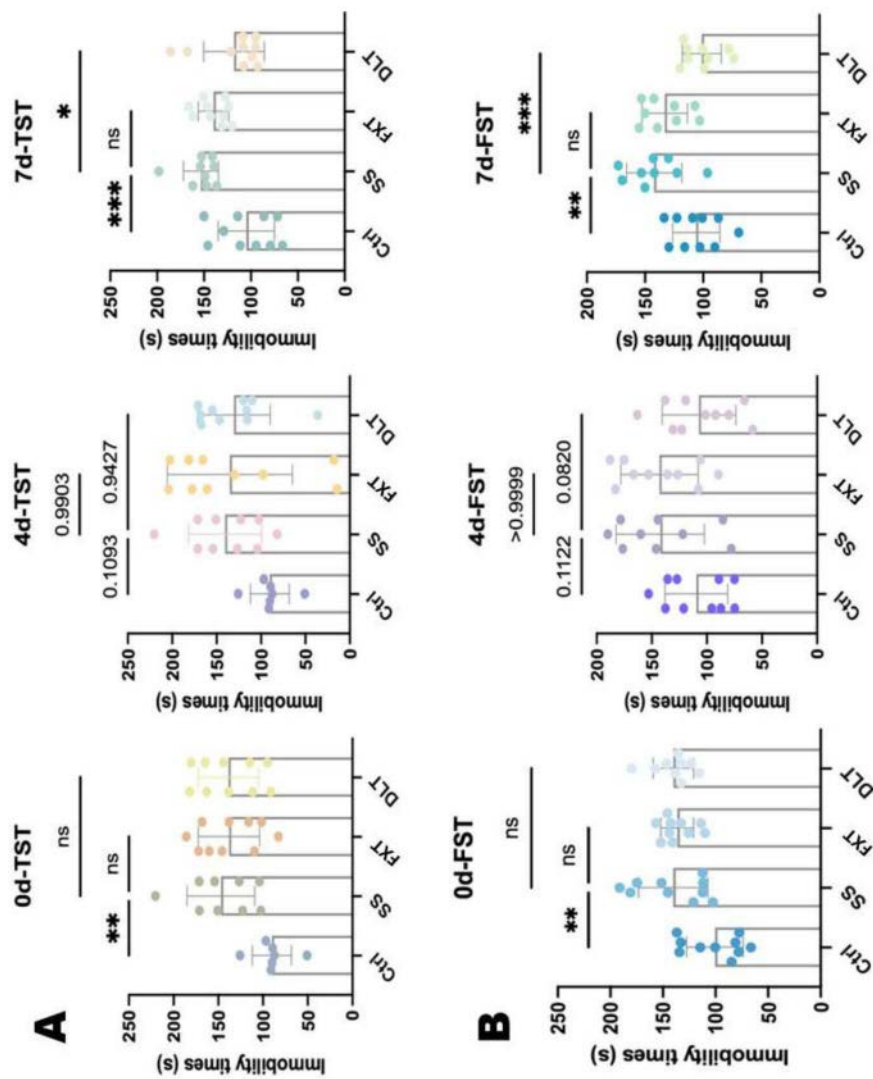


图4

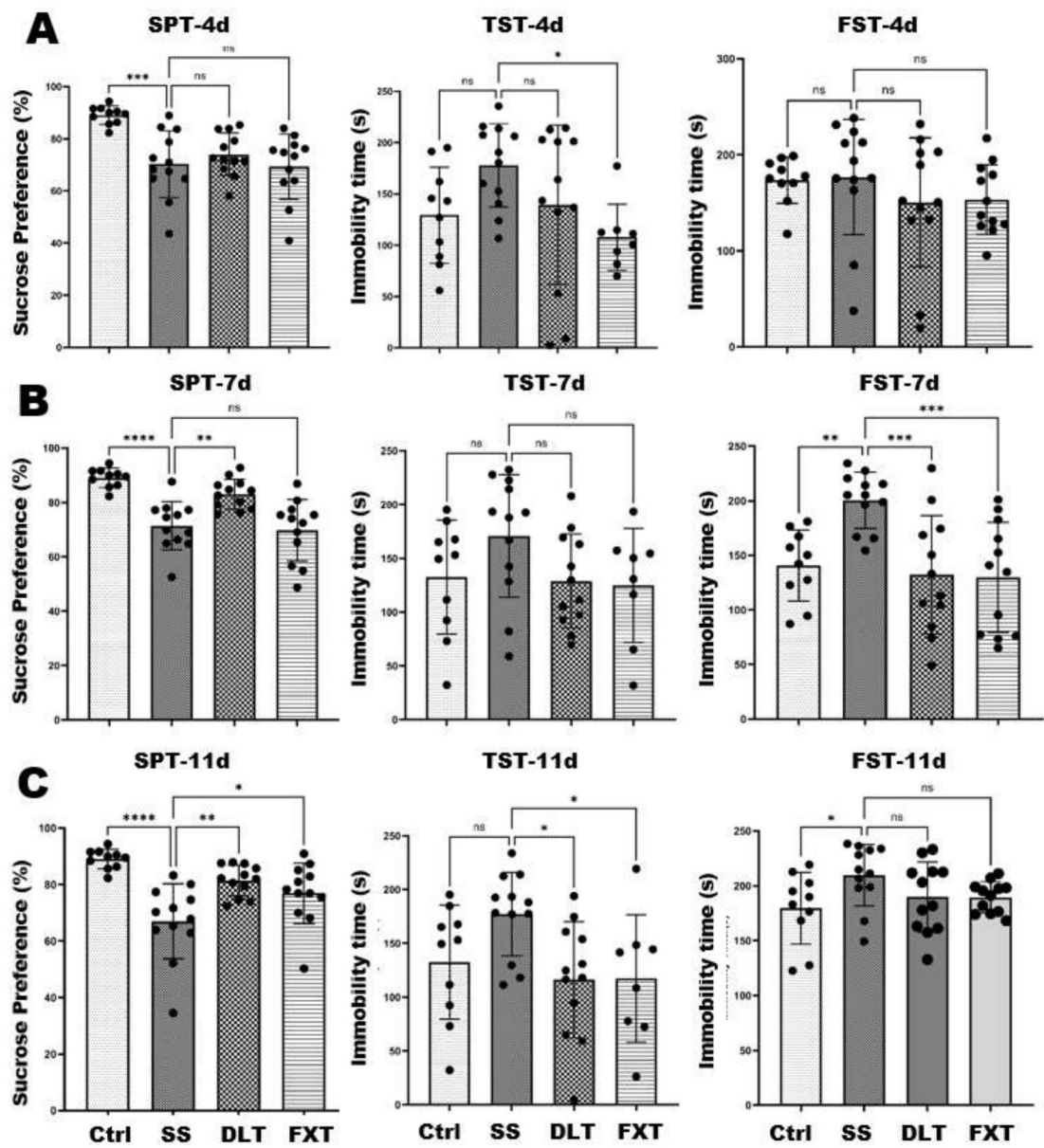


图5