



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111375012 A  
(43)申请公布日 2020.07.07

(21)申请号 201811628807.4

(22)申请日 2018.12.28

(71)申请人 中国科学院生物物理研究所  
地址 100101 北京市朝阳区大屯路15号  
申请人 中国中医科学院广安门医院

(72)发明人 仝小林 陈畅

(74)专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理  
有限公司 11250  
代理人 李敏

(51)Int.Cl.  
A61K 36/88(2006.01)  
A61P 25/24(2006.01)

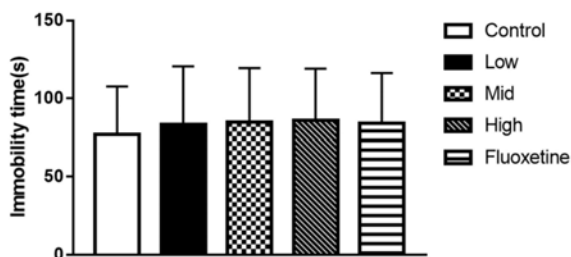
权利要求书1页 说明书10页 附图2页

(54)发明名称

一种抗抑郁的药物组合物和制备方法及其用途

(57)摘要

本发明属于药品领域,具体涉及一种抗抑郁(特别是老年人抑郁)的药物组合物和制备方法及其用途。该药物组合物包括如下重量份的原料药:枸杞子5-30份、仙茅5-30份、仙灵脾5-30份、黄柏5-20份、枣仁5-60份和西洋参3-15份。上述药物组合物诸药合用,共奏补阴阳、益精气、振奋精神之功。全方不仅调节机体内环境,振奋脏腑功能以从根本上消除阴郁,同时针对郁证的典型症状针对性用药,缓解患者病痛,动物试验表明,本发明的药物组合物具有良好的抗抑郁,特别是持续抗抑郁的效果,对于利血平所致的抑郁表现,本发明药物组合物均有不同程度的拮抗作用,提示本发明药物组合物具有一定的抗抑郁效果。



1. 一种药物组合物,其特征在于,包括如下重量份的原料药:  
枸杞子5-30份、仙茅5-30份、仙灵脾5-30份、黄柏5-20份、枣仁5-60份和西洋参3-15份。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,包括如下重量份的原料药:枸杞子5-20份、仙茅5-20份、仙灵脾5-20份、黄柏5-20份、枣仁5-30份和西洋参3-10份。
3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其特征在于,包括如下重量份的原料药:  
枸杞子10份、仙茅10份、仙灵脾10份、黄柏10份、枣仁10份和西洋参6份;或  
枸杞子30份、仙茅10份、仙灵脾10份、黄柏10份、枣仁10份和西洋参6份;或  
枸杞子30份、仙茅30份、仙灵脾30份、黄柏10份、枣仁10份和西洋参6份;或  
枸杞子30份、仙茅15份、仙灵脾15份、黄柏10份、枣仁10份和西洋参6份;或  
枸杞子20份、仙茅5份、仙灵脾5份、黄柏5份、枣仁5份和西洋参15份;或  
枸杞子10份、仙茅10份、仙灵脾10份、黄柏15份、枣仁10份和西洋参10份;或  
枸杞子10份、仙茅10份、仙灵脾10份、黄柏10份、枣仁60份和西洋参10份;或  
枸杞子10份、仙茅10份、仙灵脾10份、黄柏10份、枣仁30份和西洋参10份。
4. 根据权利要求1-3任一项所述的药物组合物,其特征在于,还包括如下重量份的原料药:肉苁蓉5-30份。
5. 根据权利要求4任一项所述的药物组合物,其特征在于,包括如下重量份的原料药:  
枸杞子20份、仙茅5份、仙灵脾5份、黄柏5份、枣仁5份、西洋参15份和肉苁蓉15份。
6. 一种权利要求1-5任一项所述的药物组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:  
按照选定重量份数称取所述原料药,混合均匀后进行提取,将所得的提取液,浓缩,即得。
7. 根据权利要求6所述的药物组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:  
按照选定重量份数称取所述原料药,混匀后,煎煮1-3次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入5~15重量倍量的水煎煮1-3h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏。
8. 根据权利要求6或7所述的药物组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:  
按照选定重量份数称取所述原料药,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。
9. 一种中药制剂,其特征在于,以权利要求1-5任一项所述的药物组合物或者包括权利要求6-8任一项所述的制备方法制备得到的药物组合物为活性成分,加入常规辅料,按照常规工艺,制成临床上可接受的片剂、胶囊剂、散剂、合剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、糖浆剂、煎膏剂、贴膏剂、栓剂、气雾剂、软膏剂或注射剂。
10. 权利要求1-5任一项所述的药物组合物、权利要求6-8任一项所述的制备方法制备得到的药物组合物或权利要求9所述的中药制剂在制备抗抑郁的药物中的应用。优选的,所述的应用,在制备治疗老年抑郁症药物中的应用。

## 一种抗抑郁的药物组合物和制备方法及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于药品领域,具体涉及一种抗抑郁的药物组合物和制备方法及其用途。

### 背景技术

[0002] 老年抑郁状态是指60岁以上人群所患有的持续性抑郁障碍(恶劣心境),其心境为悲伤或沮丧。随着我国社会人口老龄化趋势的加剧,该病的发病率也在逐渐增加,据不完全统计,我国老年人抑郁状态的合并患病率大致为22.6%。其症状主要表现为情绪低落、思维迟缓、言语减少、睡眠障碍、食欲减退和性欲减退等,严重者可进展至抑郁状态,伴自杀倾向。该病严重影响老年人的生活质量,给家庭及社会的健康与稳定带来了极大的负面影响。

[0003] 影响老年抑郁状态发病的因素有很多,与年龄、性别、人物性格、社会环境以及疾病与营养状态都密切相关。目前,老年抑郁状态的发病机制尚不十分清楚,其病理改变涉及血管损害、脑白质病变、情感中枢神经元丢失、情感神经递质变化以及神经内分泌、炎性介质等诸多方面。西医治疗该病主要还是沿用抑郁状态患者的方案,一线用药以选择性5-羟色胺再摄取抑制剂为主。该种药物副作用相对较少,主要表现为轻度的恶心、头疼和腹泻等,但也有研究表明,服用此类药物会使老年人远期的中风概率从3/(1000人·年)增加到4/(1000人·年)。由于抑郁机制复杂,往往单一靶点无法长久取效,特别是老年群体执行功能相对较差,其抑郁状态又常继发于诸多基础疾病,因此更需要多角度、多层次的治疗。中医自古就重视情志对人体的影响,主张“形与神俱”,方能尽终其天年,在实践中亦总结出了一系列治疗情志疾病的方法,它所强调的“整体观”与“个体化”辨治理念,在防治老年抑郁状态方面也显示出了独特的优势。

[0004] 在中医中并无抑郁症病名,老年抑郁状态一般被认为属于中医“郁证”的范畴。郁证,是由于情志不舒、气机郁滞所致,以心情抑郁、情绪不宁、胸部满闷、或易怒喜哭为主要表现的一类病证,结合症状不同,还可参考“百合病”、“癰疾”、“脏躁”等疾病。如中国专利文献CN103845690A中公开的一种治疗老年抑郁症的药物,以疏肝解郁、理气化痰、养心安神为治疗原则,经系统研究和科学配伍,研制了如下组合物:党参10-20份、黄芪20-30份、酸枣仁10-20份、柴胡12-25份、当归8-15份、川芎10-15份、白芍5-15份、郁金10-20份、木香5-15份和甘草5-8份组成。该中国专利文献公开的治疗老年抑郁症的药物组合物仅是宽泛的依据中医的“郁证”研制配伍,没能对老年人群体的郁证的病因病机进行深入的研究,进一步没有获得针对于老年人群体郁证的治疗原则,进而其获得的药物组合物对于老年人抑郁症的治疗针对性不强。

### 发明内容

[0005] 因此,本发明要解决的技术问题在于提供一种对抑郁症,特别是老年人抑郁症的治疗针对性强的抗抑郁的药物组合物和制备方法及其用途。

[0006] 为此,本发明提供了如下的技术方案:

[0007] 本发明提供了一种药物组合物,包括如下重量份的原料药:

[0008] 枸杞子5-30份、仙茅5-30份、仙灵脾5-30份、黄柏5-20份、枣仁5-60份和西洋参3-15份。

[0009] 在所述的药物组合物中,包括如下重量份的原料药:枸杞子5-20份、仙茅5-20份、仙灵脾5-20份、黄柏5-20份、枣仁5-30份和西洋参3-10份。

[0010] 在所述的药物组合物中,包括如下重量份的原料药:

[0011] 枸杞子10份、仙茅10份、仙灵脾10份、黄柏10份、枣仁10份和西洋参6份;或

[0012] 枸杞子30份、仙茅10份、仙灵脾10份、黄柏10份、枣仁10份和西洋参6份;或

[0013] 枸杞子30份、仙茅30份、仙灵脾30份、黄柏10份、枣仁10份和西洋参6份;或

[0014] 枸杞子30份、仙茅15份、仙灵脾15份、黄柏10份、枣仁10份和西洋参6份;或

[0015] 枸杞子20份、仙茅5份、仙灵脾5份、黄柏5份、枣仁5份和西洋参15份;或

[0016] 枸杞子10份、仙茅10份、仙灵脾10份、黄柏15份、枣仁10份和西洋参10份;或

[0017] 枸杞子10份、仙茅10份、仙灵脾10份、黄柏10份、枣仁60份和西洋参10份;或

[0018] 枸杞子10份、仙茅10份、仙灵脾10份、黄柏10份、枣仁30份和西洋参10份。

[0019] 在所述的药物组合物中,还包括如下重量份的原料药:肉苁蓉5-30份。

[0020] 在所述的药物组合物中,包括如下重量份的原料药:枸杞子20份、仙茅5份、仙灵脾5份、黄柏5份、枣仁5份、西洋参15份和肉苁蓉15份。

[0021] 本发明提供了一种所述的药物组合物的制备方法,包括以下步骤:

[0022] 按照选定重量份数称取所述原料药,混合均匀后进行提取,将所得的提取液,浓缩,即得。优选的,所述提取方式包括水提或醇提。

[0023] 在所述的药物组合物的制备方法中,包括以下步骤:

[0024] 按照选定重量份数称取所述原料药,混匀后,煎煮1-3次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入5~15重量倍量的水煎煮1-3h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏。

[0025] 在所述的药物组合物的制备方法中,包括以下步骤:

[0026] 按照选定重量份数称取所述原料药,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

[0027] 本发明提供了一种中药制剂,以所述的药物组合物或者所述的制备方法制备得到的药物组合物为活性成分,加入常规辅料,按照常规工艺,制成临床上可接受的片剂、胶囊剂、散剂、合剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、糖浆剂、煎膏剂、贴膏剂、栓剂、气雾剂、软膏剂或注射剂。

[0028] 所述常规辅料为:填充剂、崩解剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、甜味剂、矫味剂、防腐剂、基质等。填充剂包括:淀粉、预胶化淀粉、乳糖、甘露醇、甲壳素、微晶纤维素等;崩解剂包括:淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙纤维素、交联羧甲基纤维素钠等;润滑剂包括:硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠、滑石粉、二氧化硅等;助悬剂包括:聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、琼脂、羟丙基甲基纤维素等;粘合剂包括,淀粉浆、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素等;甜味剂包括:糖精钠、阿斯帕坦、蔗糖、甜蜜素、甘草次酸等;矫味剂包括:甜味剂及各种香精;防腐剂包括:尼泊金类、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸及其盐类、苯扎溴铵、醋酸氯乙定、桉叶油等;基质包括:PEG6000、PEG4000、虫蜡等。

[0029] 本发明提供了所述的药物组合物、所述的制备方法制备得到的药物组合物或所述的中药制剂在制备抗抑郁的药物中的应用。优选的,所述的应用,在制备治疗老年抑郁症药物中的应用。

[0030] 本发明通过对老年人群体进行深入的临床研究及流行病调查,发现了老年人脏腑功能下降,气血亏虚是抑郁产生的“内环境”即根本原因,在此基础上如遇情志因素或外界环境影响则会加重内环境紊乱,使得痰、湿、火、瘀等病理产物内生,进一步阻滞气机,导致脏腑失养,发为本病。基于此,首创性的提出了老年抑郁状态当属顶焦病变。命门火衰,阳气不能推动脏腑功能的正常运行,导致悲观、消极的症状;肝肾不足,不能补益脑髓,虚火内扰,导致焦虑、失眠的症状。在此基础上,本发明提出了针对老年人抑郁症的治疗原则为:当阴阳并补,以不腻不燥之药物补肾之阴阳精气,精气得充,则气血得运,脏腑功能恢复,诸郁自消。

[0031] 本发明技术方案,具有如下优点:

[0032] 1. 本发明提供的一种药物组合物,其特征在于,包括如下重量份的原料药:枸杞子5-30份、仙茅5-30份、仙灵脾5-30份、黄柏5-20份、枣仁5-60份和西洋参3-15份;上述组合物中,枸杞子滋而不腻,补肝肾之阴,仙灵脾温而不燥,补肾之阳,二药共为君药,合用则阴阳并补,肾精得充,肾气生化有源。仙茅,性辛热,助仙灵脾补益肾阳,西洋参协助枸杞子补气养阴、又可清热生津,“主补五脏,益精神”,可振奋人身之元气,仙茅和西洋参两药为臣药。黄柏清虚热,除烦躁,治疗阴虚内热所致效率、虚烦,又可制诸药之温,为佐药;郁证常合并失眠,加枣仁可滋养肝血,安神助眠,亦为佐药。诸药合用,共奏补阴阳、益精气、振奋精神之功。全方不仅调节机体内环境,振奋脏腑功能以从根本上消除阴郁,同时针对郁证的典型症状针对性用药,缓解患者病痛。

[0033] 本发明组合物的药理研究如下:现代药理研究表明君药枸杞及其主成分枸杞多糖对下丘脑-垂体-肾上腺素轴有双向调节作用,可以抗疲劳、保护神经、改善记忆、调节免疫;仙茅、仙灵脾均对神经中枢有兴奋作用。

[0034] 2. 本发明提供的中药组合物可临床应用于抑郁症,特别是老年郁证(肝肾不足,阴阳两虚证),患者主要表现为意志消沉、悲观、情绪低落、焦虑、失眠等症状,对现代医学据ICD-10所诊断的轻度及中度抑郁发作(不伴有自杀倾向)有较好疗效。消极、悲观严重者加大仙茅、仙灵脾、枸杞用量;口干、思维迟滞加大枸杞子、西洋参用量;焦虑、燥烦加大黄柏、西洋参用量;夜寐不安、失眠者加大枣仁用量。

## 附图说明

[0035] 为了更清楚地说明本发明具体实施方式或现有技术中的技术方案,下面将对具体实施方式或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图是本发明的一些实施方式,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0036] 图1是本发明实验例1中快速抗抑郁效果图;

[0037] 图2是本发明实验例1中持续抗抑郁效果图;

[0038] 图3是本发明实验例2中利血平诱导抗抑郁模型小鼠基础体温的柱状图;

[0039] 图4是本发明实验例2中利血平诱导抗抑郁模型小鼠体温差值的柱状图。

## 具体实施方式

### [0040] 实施例1

[0041] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子10g、仙茅10g、仙灵脾10g、黄柏10g、枣仁10g和西洋参6g。

[0042] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

### [0043] 实施例2

[0044] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子30g、仙茅30g、仙灵脾30g、黄柏10g、枣仁10g和西洋参6g。

[0045] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

### [0046] 实施例3

[0047] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子30g、仙茅10g、仙灵脾10g、黄柏10g、枣仁10g和西洋参6g。

[0048] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

### [0049] 实施例4

[0050] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子30g、仙茅15g、仙灵脾15g、黄柏10g、枣仁10g和西洋参6g。

[0051] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

### [0052] 实施例5

[0053] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子20g、仙茅5g、仙灵脾5g、黄柏5g、枣仁5g和西洋参15g。

[0054] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

### [0055] 实施例6

[0056] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子10g、仙茅10g、仙灵脾10g、黄柏15g、枣仁10g和西洋参10g。

[0057] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

[0058] 实施例7

[0059] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子10g、仙茅10g、仙灵脾10g、黄柏10g、枣仁60g和西洋参10g。

[0060] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

[0061] 实施例8

[0062] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子10g、仙茅10g、仙灵脾10g、黄柏10g、枣仁30g和西洋参10g。

[0063] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

[0064] 实施例9

[0065] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子5g、仙茅30g、仙灵脾5份、黄柏20份、枣仁5份和西洋参15份。

[0066] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮3次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入5重量倍量的水煎煮1h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

[0067] 实施例10

[0068] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子30g、仙茅5g、仙灵脾30g、黄柏5g、枣仁60g和西洋参3g。

[0069] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮1次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入15重量倍量的水煎煮3h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

[0070] 实施例11

[0071] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子5g、仙茅20g、仙灵脾5g、黄柏20g、枣仁5g和西洋参10g。

[0072] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮1次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入13重量倍量的水煎煮2.5h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

[0073] 实施例12

[0074] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子20g、仙茅5g、仙灵脾20g、黄柏5g、枣仁30g和西洋参3g。

[0075] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入8重量倍量的水煎煮1h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

[0076] 实施例13

[0077] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子17g、仙茅17g、仙灵脾17g、黄柏12g、枣仁32g和西洋参9g。

[0078] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮3次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入6重量倍量的水煎煮3h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

[0079] 实施例14

[0080] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子12g、仙茅12g、仙灵脾12g、黄柏12g、枣仁17g和西洋参6g。

[0081] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁和西洋参,混匀后,煎煮2次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入11重量倍量的水煎煮2h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

[0082] 实施例15

[0083] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子20g、仙茅5g、仙灵脾20g、黄柏5g、枣仁30g、西洋参3g和肉苁蓉5g。

[0084] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁、西洋参和肉苁蓉,混匀后,煎煮1次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入15重量倍量的水煎煮3h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

[0085] 实施例16

[0086] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子17g、仙茅17g、仙灵脾17g、黄柏12g、枣仁32g、西洋参9g和肉苁蓉30g。

[0087] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁、西洋参和肉苁蓉,混匀后,煎煮3次,以混匀的原料药的总重量为基准,每次加入5重量倍量的水煎煮3h,合并药液,过滤,将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏,即得。

[0088] 实施例17

[0089] 本实施例提供了一种治疗抑郁症,特别是老年人抑郁症的药物组合物,由如下原料药组成:枸杞子12g、仙茅12g、仙灵脾12g、黄柏12g、枣仁17g、西洋参6g和肉苁蓉17g。

[0090] 所述治疗抑郁症的药物组合物的制备方法,包括如下步骤:按照选定重量份数称



取枸杞子、仙茅、仙灵脾、黄柏、枣仁、西洋参和肉苁蓉，混匀后，煎煮2次，以混匀的原料药的总重量为基准，每次加入10重量倍量的水煎煮1.5h，合并药液，过滤，将滤液浓缩至60℃相对密度为1.25的稠膏，即得。

[0091] 实验例本发明药物组合物的治疗抑郁症的研究

[0092] 实验例1尾悬挂实验

[0093] 1. 实验材料

[0094] 健康雄性昆明种KM小鼠60只，7周龄，购于北京维通利华实验动物有限公司。动物饲养于万级屏障环境，室温20-25℃，日温差≤3℃，换气次数10-20次/h，湿度40-70%，压强梯度20-50Pa，昼夜明暗交替时间12h/12h，自由获取食物和饮水。实验动物使用许可证号：SYXK(鲁)2014 0008。适应性饲养1周后进行行动能力测试。

[0095] 普通饲料：小鼠维持饲料，北京科奥协力饲料有限公司。

[0096] 百忧解(盐酸氟西汀)(56296-78-7，上海源叶生物科技有限公司)

[0097] 2. 实验方法

[0098] 2.1 实验分组

[0099] 行动能力测试：在安静条件下，用胶布将鼠尾距其尖部2cm处贴在一水平木棍上，使动物呈倒挂状态，其头部离台面10~15cm，将小鼠悬尾15min，记录后5min内不动时间(四肢无动作时间)(单位：s)。以不动时间长于70s者入选实验。

[0100] 将上述筛选的小鼠随机分成5组，每组10只，具体分组如下：

[0101] ①阴性对照组：喂食普通饲料，以等体积溶媒灌胃，每日一次。

[0102] ②阳性对照组：百忧解(盐酸氟西汀)，以10mg/kg/d等体积灌胃，每日一次。

[0103] ③低剂量组：取0.5倍重量的实施例1中最终制备得到的药物组合物，以等体积灌胃，每日一次。

[0104] ④中剂量组：取实施例1中最终制备得到的药物组合物，以等体积灌胃，每日一次。

[0105] ⑤高剂量组：取2倍重量的实施例1中最终制备得到的药物组合物，并以等体积灌胃，每日一次。

[0106] 2.2 实验数据检测与处理

[0107] 2.2.1 检测指标

[0108] 快速抗抑郁检测：连续给药3d后，小鼠进行尾悬挂实验，主要考察各药物快速抗抑郁的效果。将小鼠悬尾6min，前2min为小鼠的悬尾适应期，记录后4min动物不动时间(四肢无动作时间)(单位：s)。小鼠的不动时间是判断抗抑郁药物作用的指标，不动时间越短，抗抑郁作用越强。

[0109] 持续抗抑郁检测：在上述快速抗抑郁检测后，继续给药，之后分别于7d、14d、21d、28d进行尾悬挂实验，观察药物的持续抗抑郁效果。将小鼠置于同样条件下尾悬挂6min，测定后4min的累加不动时间。

[0110] 2.3.2 数据分析

[0111] 对各指标的分析，采用单变量统计检验方法比较不同组别的样本的差异。对于正态分布的数据，采用ANOVA(多组检验)和Student's t-test(两组检验)进行分析；对于非正态分布的数据，采用Kruskal-Wallis H-test(多组检验)以及Mann-Whitney U test(两组检验)进行分析。

## [0112] 3.实验结果

## [0113] 3.1本发明药物组合物快速抗抑郁效果

[0114] 尾悬挂实验中,小鼠为克服不正常的倒挂体位而挣扎活动,企图逃脱。但活动一定时间后,出现间断性“不动”显示“失望”、“行为绝望”的抑郁状态。

[0115] 为考察本发明药物组合物快速抗抑郁效果,连续给药3d后进行尾悬挂实验,由实验结果可看出,本发明药物组合物对小鼠尾悬挂的不动时间几乎无影响,同时可能反因开始给药,小鼠处于不适应期,给药组小鼠不动时间呈现稍许的增加。此结果指示本发明药物组合物的快速抗抑郁效果不佳,具体结果见表1和图1。

[0116] 表1.本发明药物组合物对给药3d后小鼠尾悬挂实验中不动时间的影响(n=10,x±s)

|        | 组别    | 剂量            | 不动时间 (s) |
|--------|-------|---------------|----------|
|        | 阴性对照组 | /             | 77±31    |
| [0117] | 低剂量组  | 实施例1制备的剂量*1/2 | 83±38    |
|        | 中剂量组  | 实施例1制备的剂量     | 85±37    |
|        | 高剂量组  | 实施例1制备的剂量*2   | 86±33    |
|        | 氟西汀组  | 10mg/kg       | 84±32    |

## [0118] 3.2本发明药物组合物持续抗抑郁效果

[0119] 为考察本发明药物组合物的持续抗抑郁效果,于连续给药7d、14d、21d、28d后均进行一次尾悬挂实验。

[0120] 由实验结果看出(表2和图2。基础体温:basal body temperature, BBT;体温差值:Body temperature difference, BT),多次的悬挂,阴性对照组小鼠的不动时间随着实验时间的增加而增加,提示多次的束缚刺激使小鼠产生放弃逃脱的倾向,加重抑郁状态。包括本发明药物组合物及氟西汀在内的给药组的小鼠的不动时间均呈现显著性减小,提示本发明药物组合物在一定程度上增强了束缚应激小鼠的挣扎活动能力,缩短了不动时间,缓解了小鼠的“失望”抑郁状态,具有良好的抗抑郁,特别是持续抗抑郁的效果。

[0121] 表2.本发明药物组合物对给药7/14/21/28天后小鼠尾悬挂实验中不动时间的影响(n=10,x±s)

|        | 组别    | 剂量            | 不动时间 (s) |         |         |         |
|--------|-------|---------------|----------|---------|---------|---------|
|        |       |               | 给药 7 d   | 给药 14 d | 给药 21 d | 给药 28 d |
|        | 阴性对照组 | /             | 89±26    | 91±25   | 115±30  | 112±15  |
| [0122] | 低剂量组  | 实施例1制备的剂量*1/2 | 73±32    | 66±28   | 70±51   | 87±59   |
|        | 中剂量组  | 实施例1制备的剂量     | 82±37    | 91±37   | 78±35   | 55±35** |
| [0123] | 高剂量组  | 实施例1制备的剂量*2   | 67±21    | 76±23   | 74±27*  | 57±36** |
|        | 氟西汀组  | 10mg/kg       | 85±33    | 93±35   | 79±25   | 66±36*  |

[0124] 注:与阴性对照组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01。

[0125] 实验例2利血平诱导的抗抑郁模型

[0126] 1. 实验材料

[0127] 健康雄性ICR小鼠60只,体重18~22g,7周龄,购于北京维通利华实验动物有限公司。动物饲养于万级屏障环境,室温20-25℃,日温差≤3℃,换气次数10-20次/h,湿度40-70%,压强梯度20-50Pa,昼夜明暗交替时间12h/12h,自由获取食物和饮水。实验动物使用许可证号:SYXK(鲁)20140008。适应性饲养1周后分组。

[0128] 2. 实验方法

[0129] 2.1 实验分组

[0130] 动物随机分为6组,每组10只。具体分组如下:

[0131] ①空白对照组:以等体积溶媒灌胃,每日一次。

[0132] ②模型组:以等体积溶媒灌胃,每日一次。

[0133] ③阳性对照组:百忧解(盐酸氟西汀),以10mg/kg/d等体积灌胃,每日一次。

[0134] ④低剂量组:取0.5倍重量的实施例1中最终制备得到的药物组合物,以等体积灌胃,每日一次。

[0135] ⑤中剂量组:取实施例1中最终制备得到的药物组合物,以等体积灌胃,每日一次。

[0136] ⑥高剂量组:取2倍重量的实施例1中最终制备得到的药物组合物,以等体积灌胃,每日一次。

[0137] 2.2 给药方法

[0138] 分组后小鼠口服给予相应药物,给药至28d后进行利血平诱导的小鼠抗抑郁试验。除空白对照组外,各组小鼠末次给药1h后腹腔注射利血平2.0mg/kg(根据预实验确定)(利血平具有诱发抑郁的作用),空白对照组注射生理盐水。比较给予利血平1h后各组小鼠体温(将温度计探头放置于肛门内2cm处,测定小鼠肛温)、眼睑下垂(将动物放置于支架上观察15s,观察眼睑闭合情况。评分标准:全闭-4分,3/4闭-3分,1/2闭-2分,1/4闭-1分,没闭-0分)的运动不能(动物置于7.5cm直径的圆形内,记录15s内出圈动物数)差异程度。

[0139] 2.3 数据分析

[0140] 对各指标的分析,采用单变量统计检验方法比较不同组别的样本的差异。对于正态分布的数据,采用ANOVA(多组检验)和Student's t-test(两组检验)进行分析;对于非正态分布的数据,采用Kruskal-Wallis H-test(多组检验)以及Mann-Whitney U test(两组检验)进行分析。

[0141] 3. 实验结果

[0142] 利血平是一种中枢神经系统镇静剂,具有诱发抑郁的作用。它可使脑中生物胺(去甲肾上腺素、多巴胺)耗竭,诱导小鼠僵住症和眼睑下垂、腹渴、心动过缓等现象,也可引起啮齿类动物体温下降。利血平抑郁模型有效模拟了抑郁症患者宏观上(行为减少,兴趣缺乏)和微观上(肾上腺素,5-羟色胺功能降低)的改变。

[0143] 3.1 本发明药物组合物拮抗利血平所致小鼠体温下降

[0144] 在利血平注射前,各组间的基础体温基本一致,无统计学差异。在腹腔注射利血平1h后,模型组小鼠体温显著降低,温差为(1.3±0.3)℃(与正常组比,P<0.01)。给药组均展现了一定的拮抗利血平所致小鼠体温下降的作用,本发明药物组合物的高剂量组的拮抗作用最为显著(与模型组比,P<0.05),低剂量的作用较弱。结果见表3及图3-4。

[0145] 表3. 药物组合物对利血平诱导的抑郁小鼠体温下降的影响(n=10, x±s)

[0146]

| 组别   | 剂量                  | 基础体温<br>(°C) | 腹腔注射利血平 1h 后体温<br>(°C) | 体温差值<br>(°C)          |
|------|---------------------|--------------|------------------------|-----------------------|
| 正常组  | /                   | 37.9±0.5     | 37.9±0.7               | 0.0±0.3               |
| 模型组  | /                   | 38.0±0.4     | 36.8±0.6               | 1.3±0.3 <sup>##</sup> |
| 低剂量组 | 实施例 1 制备的剂<br>量*1/2 | 37.9±0.4     | 36.8±0.4               | 1.1±0.6               |
| 中剂量组 | 实施例 1 制备的剂<br>量     | 37.6±0.6     | 36.9±0.4               | 0.8±0.5               |
| 高剂量组 | 实施例 1 制备的剂<br>量*2   | 37.8±0.4     | 37.1±0.6               | 0.7±0.4 <sup>*</sup>  |
| 氟西汀组 | 10mg/kg             | 37.9±0.5     | 37.1±0.6               | 0.9±0.2 <sup>*</sup>  |

[0147] 注:与正常组比较,##P<0.05,###P<0.01;与模型组比较,\*P<0.05。

[0148] 3.2本发明药物组合物拮抗利血平所致小鼠眼睑下垂及运动不能

[0149] 在腹腔注射利血平1h后,观察各组小鼠在15s内的眼睑下垂及出圈情况。由实验结果看出,与正常组比较,模型组小鼠眼睑下垂明显加重,眼睑闭合评分增加至(3.1±0.7) (P<0.01),并且该组小鼠呈现明显的运动不能的僵直状态(出圈动物数为0)。与抑郁症模型组比较,给药组小鼠的眼睑下垂及运动不能等症状均得到一定程度的改善,并且本发明药物组合物对这些利血平诱导的抑郁状态的拮抗程度呈现一定的剂量依赖性,其中中、高剂量组与模型组比较,差异具有统计学意义(P<0.05)。结果见表4。

[0150] 表4.本发明药物组合物对利血平诱导的抑郁小鼠眼睑下垂及运动不能的影响(n=10, x±s)

| 组别   | 剂量                  | 眼睑闭合评分                | 出圈动物数          |
|------|---------------------|-----------------------|----------------|
| 正常组  | /                   | 0.0±0.0               | 10             |
| 模型组  | /                   | 3.1±0.7 <sup>##</sup> | 0              |
| 低剂量组 | 实施例 1 制备的剂<br>量*1/2 | 2.1±1.4               | 4              |
| 中剂量组 | 实施例 1 制备的剂<br>量     | 1.0±0.8 <sup>*</sup>  | 6 <sup>*</sup> |
| 高剂量组 | 实施例 1 制备的剂<br>量*2   | 0.6±0.7 <sup>**</sup> | 8 <sup>*</sup> |
| 氟西汀组 | 10mg/kg             | 0.6±0.7 <sup>**</sup> | 9 <sup>*</sup> |

[0153] 注:与正常组比较,##P<0.01;与模型组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01。

[0154] 综上,在利血平诱导的抑郁模型实验中,模型组小鼠呈现体温下降、眼睑下垂、运动不能等现象,表明小鼠处于抑郁状态,造模成功。对于利血平所致的这些抑郁表现,本发明药物组合物均有不同程度的拮抗作用,提示本发明药物组合物具有一定的抗抑郁效果。

[0155] 显然,上述实施例仅仅是为清楚地说明所作的举例,而并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明创造的保护范围之内。

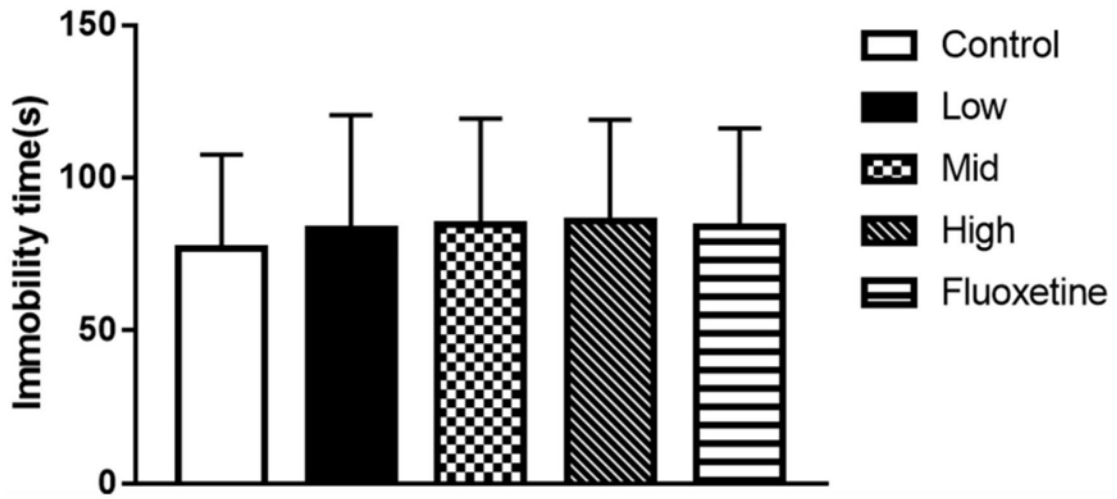


图1

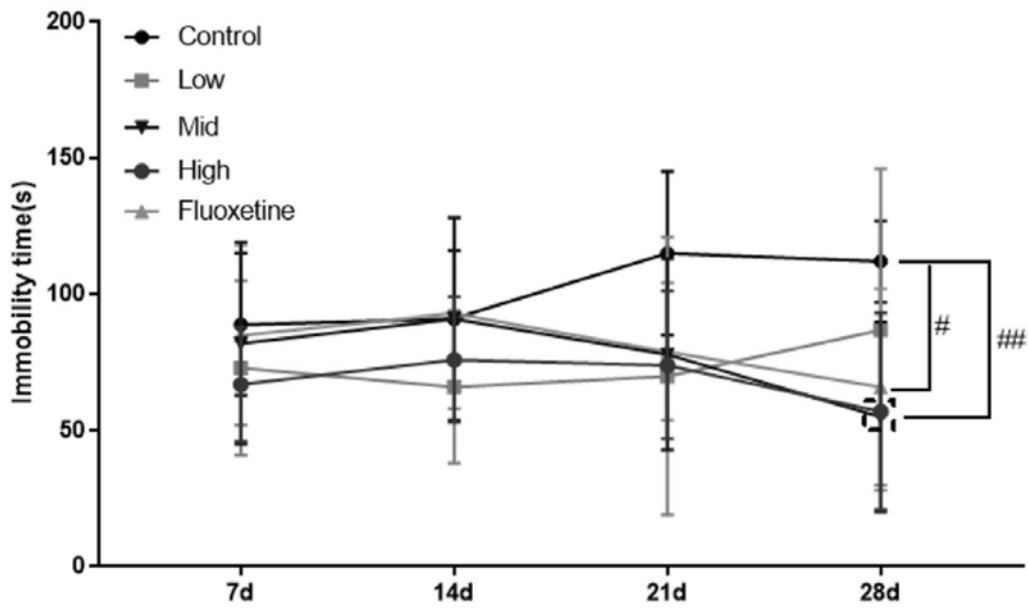


图2

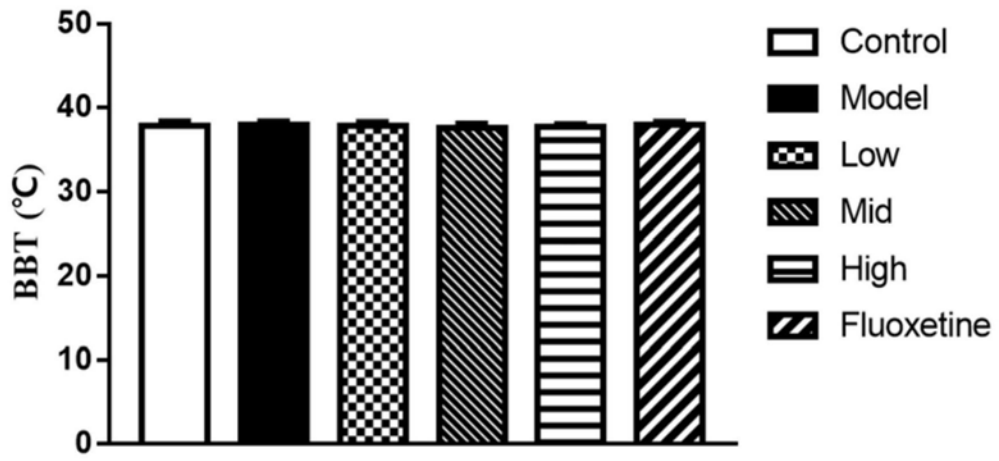


图3

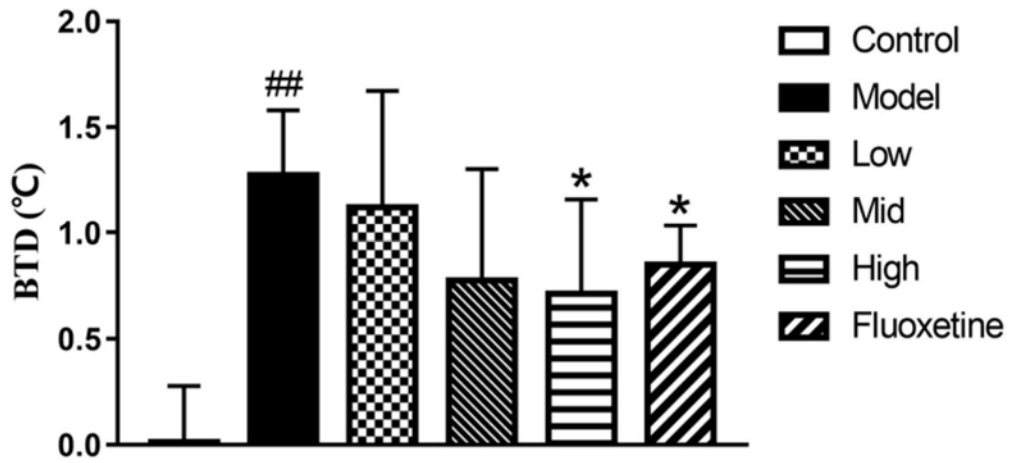


图4