

中药复方治疗肝郁脾虚型抑郁症用药规律探析*

李娜¹, 赵院院¹, 王笑雨², 李秀敏³, 苗明三^{1**}, 曹利华^{2**}

(1. 河南中医药大学药学院 郑州 450046; 2. 河南中医药大学中医药科学院 郑州 450046;

3. 纽约医学院微生物和免疫学科 纽约 10595)

摘要:目的 发掘中医药治疗肝郁脾虚型抑郁症的组方特点和用药规律。方法 以“抑郁症”“肝郁脾虚”“中药”“复方”为主题词,检索中国知网、万方数据、维普中文期刊服务平台,搜集符合纳入标准的中药复方或中成药制剂。采用 Excel 2013 建立数据库,应用 IBM SPSS Modeler 18.0、Graphpad prime 8.0、Cytoscape 3.7.1 软件进行数据分析和可视化处理。结果 共获得组方 100 首,包含 156 味中药,累计出现频次 1102 次,治疗周期主要集中在 4 周和 8 周。对于用药频次≥20 次的 14 味中药进行统计分析,前 3 味高频中药分别是柴胡(80 次)、甘草(78 次)、白术(70 次),柴胡和白术的用药剂量主要分布在 10-15 g;甘草的用药剂量主要分布在 3-10 g。在药味统计中,辛(8 次,35%)、苦(6 次,26%)、甘(4 次,17%)出现频次较高;在药性统计中,温(5 次,36%)、平(4 次,29%)出现频次较高,无热性药物;在归经统计中,出现频次较高的为脾经(8 次,24%)、肺经(7 次,21%)、肝经(6 次,18%)、心经(4 次,12%)。柴胡-甘草,甘草-白术,柴胡-白术相配伍应用的支持度较高;聚类分析形成了 4 个聚类组合。结论 中药复方用药以理气药、补气药和补血药为主,采用疏解肝郁、健脾和中,养血和血的治法,理气之中兼以调血和胃。研究归纳出中药治疗肝郁脾虚型抑郁症的用药组方规律,以期为治疗抑郁症的临床应用提供理论支撑,为新药研发提供新的角度。

关键词: 中药复方 肝郁脾虚 抑郁症 用药规律

doi: 10.11842/wst.20220112009 中图分类号: R-058 文献标识码: A

抑郁症是一种以持续的心境低落为主要特征的精神疾病,主要临床表现为情感低落、认知障碍、活动能力受损,严重者产生自杀念头或行为等^[1]。全球约有 3 亿人患有不同程度的抑郁症,占全球疾病负担比例不容小视^[2]。2019 年 Huang 等^[3]在《柳叶刀精神病学》中发表的研究表明,中国抑郁症的终身患病率为 6.9%,12 个月的患病率为 3.6%,随着各种社会因素的不断变化,抑郁症发病率呈逐年上升的趋势。

抑郁症具有高患病率、高死亡率、易复发等特点,这些特点使其成为影响人们生活质量和经济社会发展的一大社会问题。抑郁症的病因、发病机制复杂^[4],使用西药抗抑郁是临床上常用的治疗方法,由于治疗

周期过长及药物不良反应影响患者治疗的依从性,使治疗效果不如预期。

中医学无抑郁症之病名,据其临床症状可归属为中医“郁证”的范畴^[5]。中医药治疗郁证历史悠久,目前的临床研究也取得一定的效果^[6-7]。郁证是以精神抑郁、忧思易哭、胸胁胀痛、甚至悲观厌世为主要表现的一类病症^[8]。肝气郁结是郁证的早期常见表现,肝气不舒,升降失常,进而横逆犯脾,致肝郁脾虚证。肝郁脾虚证为郁证常见症候之一^[9],中医采用疏肝行气、健脾和中的治法纠正肝脾失调。本文以肝郁脾虚型抑郁症为研究对象,采用数据挖掘的方法分析临床上中药复方治疗肝郁脾虚型抑郁症的组方特点和用药

收稿日期:2022-01-12

修回日期:2022-04-12

* 河南省科学技术协会省部级课题(2022HYTP049):基于 SIRT1/NF-KB 通路的淫羊藿苷抗抑郁机制,负责人:曹利华;河南省科学技术厅杰出外籍科学家工作室(GZS2019006),负责人:李秀敏。

** 通讯作者:曹利华,博士,助理研究员,主要研究方向:中药药理研究;苗明三,教授,博士生导师,主要研究方向:中药药理研究。

规律,从现有的用药方式中挖掘出潜在的配伍规律,为抑郁症的临床应用及实验研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以中国知网(National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据知识服务平台(WANFANG DATA)、维普咨询中文期刊服务平台(<http://qikan.cqvip.com/>)为数据来源,以“肝郁脾虚”、“抑郁症”、“中药”、“中药复方”、为主题词,检索自建库以来至2021年11月的治疗肝郁脾虚型抑郁症中药复方或中成药制剂。

1.2 文献筛选

1.2.1 纳入标准

①具有明确的中西医诊断标准,符合肝郁脾虚型辨证标准;②内服治疗抑郁症药物的临床研究;③具有规范的患者纳入标准、排除标准,具备明确的治疗方法、疗效评价指标。

1.2.2 排除标准

①排除组方记录不完整的文献;②排除动物实验研究、用药经验总结、临床病例个案报道的文献;③排除治疗药物为中药单体或提取物;④排除中药为辅的文献;⑤排除未说明有效率和治疗周期的文献。

1.2.3 信息提取并录入

将文献中复方的名称和组方、治疗周期、总有效率作为统计数据,提取并录入Excel 2013软件中,进行复核。

1.3 数据规范

参照2020年版《中国药典》^[10]对中药名称、性味、归经进行规范处理,并去除炮制词和产地词。其中“生白芍”规范为“白芍”;“夜交藤”规范为“首乌藤”;“洋参”规范为“西洋参”;“山萸肉”规范为“山茱萸”;“丹皮”规范为“牡丹皮”;“煨姜”规范为“生姜”;“山甲”规范为“穿山甲”;“仙灵脾”规范为“淫羊藿”。将治疗周期“一周”统一为“七天”。

1.4 统计方法

采用Excel 2013进行频数统计,应用IBM SPSS Modeler 18.0软件进行关联规则分析;选用Graphpad prime 8.0及Cytoscap 3.7.1对结果进行可视化处理。

2 结果

根据纳入标准和排除标准,共得到文献132篇,删

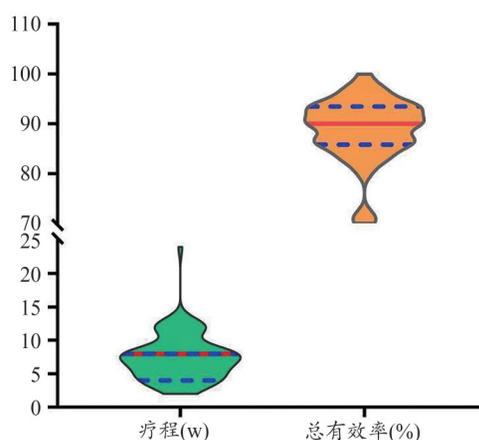


图1 中药复方治疗肝郁脾虚型抑郁症的疗程和总有效率分析

除组方及剂量相同的复方,共获得复方100首,包含156味中药。

2.1 疗程分析

对100首复方的疗程和有效率进行统计分析,结果见图1所示,箱体位置越“胖”表明对应的数据越集中,箱体内红色实线代表中位数,蓝色虚线代表四分位数,其可以反映治疗周期及有效率波动情况。由图1可见,治疗周期主要集中在4周和8周;有效率 $\geq 70\%$ 且波动范围较小,主要集中在85%–93%。

2.2 单味中药使用频次分析

在100首复方中共包含156味中药,累计出现频次1102次,其中使用频次 ≥ 20 的有14种,在100首中药复方中前3味高频中药分别是柴胡(80次,80%)、甘草(78,78%)、白术(70,70%)。结果见表1。

2.3 高频中药剂量分析

对使用频次 ≥ 20 的14味中药的用药剂量进行统计,结果如图2小提琴图所示,图形宽度代表对应剂量使用的密度,数据越集中对应的图形位置越“胖”。图形内红色虚线代表中位数,蓝色实线代表四分位数,其反映用药剂量的波动情况。由图2可知,柴胡、白术、茯苓、白芍、当归在不同复方中的用药剂量波动较大,郁金和远志的用药剂量波动较小。100首中药复方中柴胡的用药剂量主要分布在10–15 g左右;甘草的用药剂量主要分布在3–10 g左右;白术、茯苓、白芍、茯苓、当归、香附、川芎用药剂量主要分布在10–15 g左右;陈皮用药剂量主要分布在3–15 g左右;郁金、党参、远志用药剂量主要分布在10–15 g左右;薄荷用药剂量主要分布在3 g左右。

表1 治疗肝郁脾虚型抑郁症高频中药使用频次分布

序号	中药	频次(次)	方剂占比(%)	功能
1	柴胡	80	80%	疏散退热,疏肝解郁,升举阳气
2	甘草	78	78%	补脾益气,清热解毒,祛痰止咳,缓急止痛,调和诸药
3	白术	70	70%	健脾益气,燥湿利水,止汗,安胎
4	茯苓	66	66%	利水渗湿,健脾,宁心
5	白芍	63	63%	养血调经,敛阴止汗,柔肝止痛,平抑肝阳
6	当归	50	50%	补血活血,调经止痛,润肠通便
7	香附	39	39%	疏肝解郁,理气宽中,调经止痛
8	郁金	32	32%	活血止痛,行气解郁,清心凉血,利胆退黄
9	川芎	31	31%	活血行气,祛风止痛
10	陈皮	28	28%	理气健脾,燥湿化痰
11	党参	27	27%	健脾益肺,养血生津
12	远志	26	26%	安神益智,交通心肾,祛痰,消胀
13	枳壳	24	24%	理气宽中,行滞消胀
14	薄荷	20	20%	疏散风热,清利头目,利咽,透疹,疏肝行气

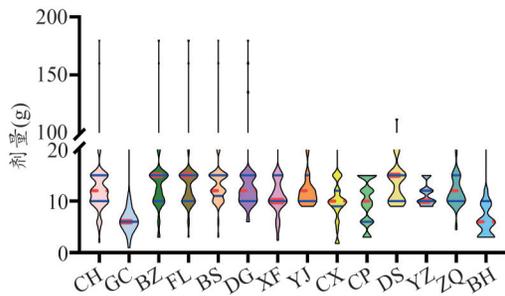


图2 中药复方治疗肝郁脾虚型抑郁症单味药剂量分布 (频次≥20)

注:横坐标为中药名称:CH-柴胡、GC-甘草、BZ-白术、FL-茯苓、BS-白芍、DG-当归、XF-香附、YJ-郁金、CX-川芎、CP-陈皮、DS-党参、YZ-远志、ZQ-枳壳、BH-薄荷。

表2 中药复方治疗肝郁脾虚型抑郁症单味药药性

药味	辛	苦	甘	酸	淡
频次(次)	8	6	4	2	1
占比(%)	35	26	17	9	4

2.4 高频中药性味归经分析

对使用频次≥20的14味中药的多个性味及归经进行统计,结果见表2、3、4。累计37次性味及34次归经。在药味统计中,辛(8次,35%)、苦(6次,26%)、甘(4次,17%)出现频次较高,见表2;在药性统计中,温(5次,36%)、平(4次,29%)出现频次较高,见表3,无热性药物;在归经统计中,出现频次较高的为脾经(8次,24%)、肺经(7次,21%)、肝经(6次,18%)、心经(4次,12%),见表4。

表3 中药复方治疗肝郁脾虚型抑郁症单味药药味

药性	温	平	寒	微寒	凉
频次(次)	5	4	2	2	1
占比(%)	36	29	14	14	7

表4 中药复方治疗肝郁脾虚型抑郁症单味药归经

归经	脾	肺	肝	心	胃	胆	肾	三焦	心包
频次(次)	8	7	6	4	3	2	2	1	1
占比(%)	24	21	18	12	9	6	6	3	3

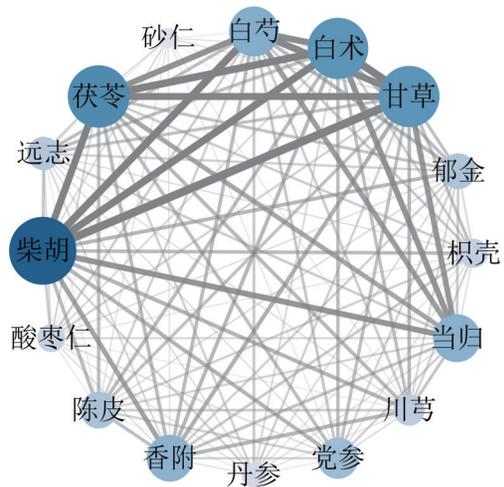


图3 中药复方治疗肝郁脾虚型抑郁症高频中药关联规则可视化分析

2.5 关联规则分析

采用SPSS Modeler 18.0软件对156味中药进行关联规则分析并且结合Cytoscape 3.7.1对关联规则进行

表5 中药复方治疗肝郁脾虚型抑郁症高频中药关联规则分析

药物组合	支持度(%)	置信度(%)	药物组合	支持度(%)	置信度(%)
柴胡→甘草	74.747	85.135	柴胡→当归	48.485	87.5
甘草→白术	68.687	83.824	甘草→白芍+白术	47.475	87.234
柴胡→白术	68.687	80.882	柴胡→白芍+白术	47.475	89.362
白术→茯苓	62.626	87.097	白芍→当归+柴胡	42.424	85.714
甘草→茯苓	62.626	80.645	白术→当归+柴胡	42.424	83.333
柴胡→茯苓	62.626	83.871	甘草→当归+柴胡	42.424	85.714
甘草→白芍	61.616	80.328	白术→白芍+茯苓	41.414	90.244
柴胡→白芍	61.616	91.803	甘草→白芍+茯苓	41.414	85.366
柴胡→白术+甘草	57.576	82.456	柴胡→白芍+茯苓	41.414	90.244
茯苓→白术+柴胡	55.556	81.818	白芍→当归+白术	40.404	80
甘草→白术+柴胡	55.556	85.455	甘草→当归+白术	40.404	87.5
甘草→茯苓+白术	54.545	81.481	柴胡→当归+白术	40.404	87.5
柴胡→茯苓+白术	54.545	83.333	白术→当归+甘草	39.394	89.744
白术→茯苓+柴胡	52.525	86.538	柴胡→当归+甘草	39.394	92.308
甘草→茯苓+柴胡	52.525	82.692	柴胡→香附	37.374	91.892
白术→茯苓+甘草	50.505	88	白术→当归+白芍	37.374	86.486
柴胡→茯苓+甘草	50.505	86	甘草→当归+白芍	37.374	83.784
白术→白芍+甘草	49.495	83.673	柴胡→当归+白芍	37.374	97.297
柴胡→白芍+甘草	49.495	89.796	柴胡→川芎	31.313	83.871
白术→当归	48.485	83.333	白芍→当归+茯苓	30.303	83.333
甘草→当归	48.485	81.25	白术→当归+茯苓	30.303	93.333

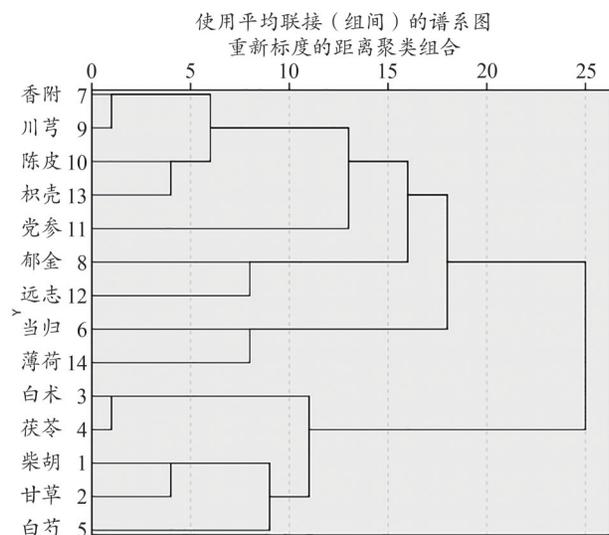


图4 中药复方治疗肝郁脾虚型抑郁症高频中药聚类谱系图

可视化,结果见图3,中药之间连线的粗细代表药物之间关联度的强弱,圆圈的大小及颜色深浅代表药物在关联网络中频数的高低。基于Apriori算法建模,进一步挖掘156味中药之间的配伍关系,设置最低条件支持度 $\geq 30\%$,最小规则置信度 $\geq 80\%$,最大前项数2,关联规则结果见表5,由表可知,排名前3的药对为柴胡-甘草、甘草-白术、柴胡-白术。三阶关联规则配伍

中,柴胡与白术、甘草配伍支持度最高。

2.6 聚类分析

采用Spss Statistics 23.0,对使用频次 ≥ 20 的14味中药进行聚类分析,方法为组间联接,平方欧式距离,结果见图4。由图可见,中药分为4类,类1为:香附、川芎、陈皮、枳壳、党参;类2为郁金、远志;类3为当归、薄荷;类4为白术、茯苓、柴胡、甘草、白芍。

3 讨论

3.1 抑郁症发病机制与治疗

抑郁症病理机制复杂,涉及多种神经递质、脑区及环路,脑内其他诸多生物物质可能也参与了抑郁症的病理学过程^[11-12]。已提出的抑郁症发病机制假说有中枢单胺类神经递质假说、神经营养假说、下丘脑-垂体-肾上腺轴假说等,目前普遍使用的抗抑郁药为选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(Selective serotonin reuptake inhibitor)和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor)等^[13-14],但因抑郁症迁延日久及不良反应,患者的依从性较差。

中医理论认为郁怒、思虑、悲哀、恐惧等七情内伤

导致肝失条达、气机不畅产生痰、湿、热、食等病理产物,进而损伤心、脾、肾,致脏腑功能失调,加之脏气易郁,最终发病^[15]。肝郁脾虚证涉及肝脏与脾脏,肝为刚脏,体阴而用阳,肝得脾所输布的水谷精微滋养保持疏泄相宜,若肝失疏泄则影响脾的运化升清功能。采用疏解肝郁、健脾和中,养血和血的治法,疏肝理气加养血和血方可从根本达到疏肝解郁的目的。

3.2 复方用药规律分析

临床研究表明,中药复方治疗抑郁症目前取得一定的效果^[16],本次研究以临床治疗肝郁脾虚型抑郁症的中药复方为研究对象,探索中药治疗肝郁脾虚型抑郁症的组方特点和用药规律。

研究共筛选出 100 首复方,包含 156 味中药,其中频次 ≥ 20 的高频药有 14 味,以理气、补气、补血药为主。治疗周期多为 4 周和 8 周,治疗总有效率 $\geq 70\%$,主要集中在 85%–93%。经典方剂有逍遥散、柴胡疏肝散、四逆散等,其余复方以逍遥散、柴胡疏肝散、四逆散为基础方进行加减化裁。四逆散出自张仲景所著的《伤寒论》,由柴胡、枳实、白芍和甘草四味中药组成。其中柴胡疏散肝郁、升举阳气为君药,白芍柔肝、养血敛阴为臣药,佐以枳实,增强柴胡舒畅气机之功,甘草调和药性为使药,缓急和中。现代研究表明,四逆散阻断了脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导吲哚胺 2,3-过氧化酶激活途径,抑制了其活性,并通过调节色氨酸(Tryptophan)-犬尿氨酸(Kynurenine)代谢途径产生抗抑郁作用^[17]。逍遥散源于《太平惠民和剂局方》,由柴胡、白术、白芍、当归、茯苓、甘草、薄荷、煨姜 8 味中药组成,是调和肝脾的经典方剂,临床中广泛用于肝郁脾虚证的治疗。有医家认为逍遥散由四逆散化裁而来^[18],四逆散为疏肝理脾的和解剂,逍遥散减去四逆散中的枳实,加入当归、白术、茯苓、薄荷、煨姜,变成疏肝健脾的调解剂。加味药中的当归其芳香之性可以行气,且具有养血活血的功效,协同白芍养血滋肝。白术、茯苓健脾益气,补养脾胃,减轻肝郁对脾胃的影响。并用柴胡、薄荷、煨姜三味具有辛散升气功效的药物顺肝性使之不郁^[19]。研究表明,逍遥散可能通过调节神经递质浓度、调控下丘脑-垂体-肾上腺轴功能、影响神经营养因子功能表达、改善胃肠道功能等方面发挥抗抑郁作用^[20]。柴胡疏肝散源于明代张介宾《景岳全书·古方八阵》载“柴胡、芍药以和肝解郁为主;香附、枳壳、陈皮以理气滞;川芎以活其血;甘草

以和中缓痛”。该方具有疏肝理气的功效,疏肝之中兼以养肝,理气之中兼以调血和胃。目前研究已发现柴胡疏肝散中多种抗抑郁有效成分,各种组分通过调节神经递质、细胞因子、神经细胞损伤信号通路等机制来发挥抗抑郁作用,但各成分具体的作用靶点有待进一步研究^[21]。丛梦雨等^[22]以柴胡疏肝散、四逆散、逍遥散为例,研究了疏肝理脾类方抗抑郁的作用机制及共性药效物质,发现降低肝脏色氨酸-2,3-双加氧酶表达、调控色氨酸代谢为其共性机制,而白芍、陈皮、枳实、枳壳所含成分为其共性药效物质。

3.3 高频中药用药分析

100 首方剂中出现频率较高的中药有柴胡、甘草、白术、茯苓、白芍、当归、香附、郁金、川芎、陈皮、党参、远志、枳壳、薄荷,以补气、理气、补血药为主,与本文所研究的肝郁脾虚型症候相契合。药性以温、平为主,肝郁脾虚证属阴证(八纲辨证),温热药属阳,具有暖肝散结、温通经络之功。药味主要为辛、苦、甘味,“辛”能散能行,行气活血,“甘”能补能缓,补益诸虚。主归脾(后天之本、气血生化之源)、肺(调节全身气机、水液输布,助心行血)、肝经(调畅气机、血液、津液等)。

出现频次最高的药物是柴胡,具有疏散退热、疏肝解郁、升举阳气之功。经典方中最易疏肝者非柴胡莫属,柴胡虽归于发散风热药,但其入肝经,其疏肝解郁之力不容小觑,在许多组方中作为君药配伍使用。《药品化义》载:“柴胡性轻清主升散,味微苦主疏肝”,《本草新编》曰“世人治郁,多用香附,谁知柴胡开郁,更易于香附也”,均证明了柴胡疏肝解郁效果显著。目前,柴胡类方已成为临床抗抑郁的常用方剂。现代研究表明,柴胡提取物具有一定的抗抑郁作用,例如柴胡皂苷 a 可以通过调节炎症因子,改善相关通路,调节下丘脑-垂体-肾上腺(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis)轴功能从而发挥抗抑郁作用^[23]。

高频药中 3 类中药(理气药、补气药、补血药)出现频次最高的代表药为香附(理气药)、甘草(补气药)、白芍(补血药)。香附为气中之血药,具有疏肝解郁,理气宽中,调经止痛之功。现代研究表明,其主要活性成分为挥发油类,分为单萜类和倍半萜类两类化合物。具有镇痛、抗抑郁、雌激素样活性、促进胃肠运动等多种药理作用^[24]。基础研究发现,醋制香附挥发油可缩短小鼠在悬尾实验中的不动时间,根据单胺类神经递质假说测抑郁小鼠脑组织中的含量,与对照组比

含量明显升高,提示香附通过提高脑内5-HT含量发挥抗抑郁作用^[25]。朱金照等^[26]对15味中药进行了能否促进胃肠动力的实验筛选,发现香附组的动物胃内色素相对残留率显著增加,小肠推进比显著升高,这提示香附可抑制胃排空而促进肠道蠕动。补气药中甘草出现频率较高,其具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药的功效。甘草中的主要成分为三萜类和黄酮类,其中甘草苷是黄酮类化合物中重要的单体活性成分,具有抗抑郁作用。研究显示,甘草总黄酮可以缩短抑郁大鼠悬尾实验和强迫游泳实验不动时间,提示甘草总黄酮具有抗抑郁样行为的作用^[27-28],机制主要涉及改善下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能、调节脑内单胺类神经递质及其受体、保护神经元、抗自由基、抗炎等作用^[29]。《神农本草经》中对于芍药的记载为:“主邪气腹痛,除血痹……益气”,白芍为肝脾两经血分药,具有柔肝泻木,补脾、和营、敛阴、缓痛之功,其在逍遥散和四逆散等方剂中均作为臣药发挥疏肝解郁、养血柔肝的作用。现代研究表明,其主要活性成分为芍药苷,动物实验证实了芍药苷能够通过调节NO/cGMP信号通路上的多个靶点来治疗大鼠的血虚肝郁症^[30]。

3.4 高频中药关联规则与聚类分析

关联规则以支持度为依据进行排序,排名前3的药对为柴胡-甘草、甘草-白术、柴胡-白术。支持度最高的药对为柴胡-甘草,柴胡性辛,升散之力较强,久用耗气伤血,甘草性平,理气而不伤阴,调和诸药药性,在许多方剂中同时使用,故二者一起出现的频率最高。柴胡-白术支持度排名第3,柴胡疏肝解郁的显著疗效已被古今医家所证明,白术健脾益气,燥湿利水,为补气药,两者相配,理气兼以健脾补气。现代研究显示,白术不仅可以改善胃肠道功能,还可以调节神经功能^[31]。动物实验表明,白术提取物可以改善抑郁小鼠的抑郁行为,同时可以降低海马中5-羟色胺、去甲肾上腺素的减少程度等^[32]。三阶关联规则配伍中,柴胡与白术、甘草配伍支持度最高。三者配伍与《逍遥散》中的君臣佐使配伍不谋而合,柴胡疏肝解郁为君药,白术与甘草培补脾土为佐药,资气血生化之

源,使肝郁得解,脾虚得补。

聚类分析将高频药分为4类:类1:香附、川芎、陈皮、枳壳、党参,前四味药为柴胡疏肝散的组方成分,其中香附疏肝理气,川芎活血行气共为臣药,陈皮、枳壳理气健脾为佐药;类2:郁金、远志,均归肺经,肺属金而肝属木(金克木),即肺的沉降、收敛作用制约肝气过度升散;类3:当归、薄荷,其均归肝经,具有疏肝行气,活血补血之功;类4:白术、茯苓、甘草、白芍、柴胡,前四味药均归脾经,具有健脾益气的功效。

中医药在抑郁症的防治中历史悠久,具有独特的优势,临床意义显著。《柳州医话》言:“七情之病,必由肝引起”,张仲景《金匮要略》曰:“见肝之病,知肝传脾”,肝、脾两脏参与了抑郁症的发生发展,其病机多属气虚和气郁,临床中肝郁脾虚证出现的频次较高。基于目前数据挖掘探索中药复方治疗抑郁症某一证型的用药规律的相关报道不多,本文以抑郁症为研究对象,针对临床常见中医证型-肝郁脾虚证,结合中医理论与中药现代药理作用来探析中药治疗肝郁脾虚型抑郁症的用药特点及作用机制。

对所得数据进行归纳整理和统计分析后发现,大多方剂为自拟方,由四逆散、逍遥散、柴胡疏肝散等经典方剂化裁而来。治疗以理气药、补气药和补血药为主,理气之中兼以调血和胃,药物性味以辛温为主,行气活血、温通经络。单味药以柴胡、甘草、白术、茯苓、白芍、当归、香附等使用频率较高。关联规则分析结果显示柴胡-甘草药对出现的频率最高,柴胡为疏肝理气之要药、甘草补脾益气且可抑制柴胡较强的升散之性,理气而不伤阴,现代研究表明甘草中的活性成分具有抗抑郁的疗效,两者搭配甘草是否能增加柴胡的抗抑郁效果,其作用机制待进一步研究。柴胡-白术药对出现频率位居第三,两者配伍疏肝解郁、补脾益气,不仅契合肝郁脾虚型抑郁症的治法,两味药的现代药理研究显示两者均有抗抑郁作用,但关于此药对的作用机制,也待进一步探究。期望本次研究为肝郁脾虚型抑郁症的临床治疗提供新的思路。同时也希望为中药治疗肝郁脾虚型抑郁症的中药新药的研发提供新的角度和依据。

参考文献

- 1 世界卫生组织. ICD-10精神与行为障碍分类. 北京:人民卫生出版社, 1993:97.
- 2 Patel V, Chisholm D, Parikh R, et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: Key messages from *Disease*

- Control Priorities*, 3rd edition. *Lancet*, 2016, 387(10028):1672-1685.
- 3 Huang Y Q, Wang Y, Wang H, *et al.* Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3):211-224.
 - 4 江开达. 抑郁症的诊断与治疗. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2010, 31(2):12-13.
 - 5 曲淼, 唐启盛. 抑郁症与中医“郁证”的关系探讨. 北京中医药大学学报, 2004, 27(1):11-13.
 - 6 盘晓芳, 白贺霞, 娄红岩, 等. 中医药治疗抑郁症的研究进展. 新疆中医药, 2018, 36(4):89-92.
 - 7 王爱华, 王娟, 甘博文. 抑郁症的中医药治疗研究进展. 解放军医药杂志, 2019, 31(6):112-116.
 - 8 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学. 北京: 中国中医药出版社, 2017:289.
 - 9 郑开梅, 武成, 薛蕾, 等. 抑郁症中医证候学临床流行病学调查. 天津中医药大学学报, 2006, 25(3):170-171.
 - 10 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:20, 78, 153, 157, 185, 228, 326, 389.
 - 11 黄洁云. 抑郁症的发病机制与治疗进展. 中国疗养医学, 2013, 22(3):233-235.
 - 12 刘春林, 阮克锋, 高君伟, 等. 抑郁症的多机制发病. 生理科学进展, 2013, 44(4):253-258.
 - 13 慕磊, 孙建绪. 抑郁症发病机制与抗抑郁药物作用靶标. 国际药学研究杂志, 2015, 42(4):463-466.
 - 14 徐睿. 抑郁症的发病机制和中西医治疗进展. 中华中医药杂志, 2021, 36(9):5436-5440.
 - 15 于文娟, 朱丽萍. 中医药治疗抑郁症的研究进展. 精神医学杂志, 2012, 25(5):395-397.
 - 16 王旭东, 乔明琦, 张樟进, 等. 中医药治疗抑郁症的研究进展. 南京中医药大学学报, 2016, 32(1):93-96.
 - 17 周静洋, 鲁艺, 李海娜, 等. 四逆散对LPS诱导抑郁小鼠模型的抗抑郁作用及IDO调节机制. 中华中医药杂志, 2015, 30(12):4431-4433.
 - 18 马克信, 苏芮, 范吉平, 等. 逍遥散处方来源探讨. 山东中医杂志, 2014, 33(2):88-90.
 - 19 李冀, 魏爽, 郝峰, 等. 散析逍遥散. 中医药学报, 2021, 49(11):58-60.
 - 20 吴丹, 高耀, 邢婕, 等. 逍遥散治疗肝郁脾虚型抑郁症的药理作用机制研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8):187-193.
 - 21 周瑾, 黄菲, 吴晓俊. 柴胡疏肝散抗抑郁化学成分和药理作用研究进展. 中药药理与临床, 2019, 35(2):174-179.
 - 22 丛梦雨, 梁晓霞, 陈丰连, 等. 疏肝理脾类方调控色氨酸代谢的抗抑郁作用机制及共性药效物质. 中国中药杂志, 2021, 46(14):3633-3642.
 - 23 刘敏, 孙亚南, 于春月, 等. 柴胡皂苷a抗抑郁作用机制的研究进展. 现代药物与临床, 2019, 34(3):867-871.
 - 24 胡栋宝, 陆卓东, 伍贤学. 中药香附子化学成分及药理活性研究进展. 时珍国医国药, 2017, 28(2):430-432.
 - 25 刘欢, 张孟历, 于猛, 等. 醋制香附挥发油抗抑郁活性及化学成分分析. 药物评价研究, 2020, 43(3):436-442.
 - 26 朱金照, 冷恩仁, 陈东风, 等. 15味中药促胃肠动力作用的筛选研究. 第三军医大学学报, 2000, 22(5):436-438.
 - 27 华冰, 程瑞凤, 景晶等. 甘草总黄酮抗大鼠应激抑郁作用及对突触可塑性关键蛋白SYP/PSD-95的调节作用[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(10):1180-1187.
 - 28 果嘉, 赵伟鸿, 樊紫周, 等. 甘草总黄酮抗抑郁作用研究. 中药药理与临床, 2012, 28(6):59-62.
 - 29 宗阳, 何书芬, 孙冰婷, 等. 甘草抗抑郁作用机制研究及应用概况. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10):194-198.
 - 30 夏小雯, 孙亚, 宋春红, 等. 芍药苷抗抑郁的相关研究进展. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(5):912-917.
 - 31 柳威, 邓林华, 赵英强. 白术及其有效成分药理作用概述. 中医药学报, 2021, 49(10):116-119.
 - 32 Gao H, Zhu X, Xi Y, *et al.* Anti-depressant-like effect of atractylenolide I in a mouse model of depression induced by chronic unpredictable mild stress. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2):15741579.

Analysis on the Rule of Chinese Herbal Compound Prescription in Treating Depression of Liver Depression and Spleen Deficiency

Li Na¹, Zhao Yuanyuan¹, Wang Xiaoyu², Li Xiumin³, Miao Mingsan¹, Cao Lihua²

(1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Department of Microbiology and Immunology, New York Medical School, New York 10595, USA)

Abstract: Objective To explore the prescription characteristics and medication rule of traditional Chinese medicine in treating depression of liver depression and spleen deficiency. Methods With "depression", "liver depression and spleen deficiency", "TCM" and "compound" as the main themes, CNKI, Wanfang Data and Technology Journal Database were searched to collect TCM compound or Chinese patent medicine preparations that met the inclusion criteria. Excel 2013

was used to establish the database, and IBM SPSS Modeler 18.0, Graphpad Prime 8.0, Cytoscape 3.7.1 were used for data analysis and visual processing. Results A total of 100 prescriptions were obtained, including 156 Chinese medicines, with a total frequency of 1102 times, and the treatment cycle was mainly concentrated in 4 weeks or 8 weeks. For the statistical analysis of 14 Chinese medicines with frequency \geq 20 times, the top three high-frequency Chinese medicines were bupleurum (80 times), glycyrrhiza (78 times), atractylodes macrocephala koidz (70 times) and the dosage of bupleurum and atractylodes macrocephala koidz are mainly distributed in 10 to 15 g. The dosage of glycyrrhiza is mainly distributed in 3–10 g. In the statistics of drug taste, the frequency of xin (8 times, 35%), bitter (6 times, 26%) and sweet (4 times, 17%) was high. In the drug statistics, the frequency of wen (5 times, 36%) and ping (4 times, 29%) was high, and there was no febrile drug. In the regression statistics, the frequency of spleen meridian (8 times, 24%), lung meridian (7 times, 21%), liver meridian (6 times, 18%) and heart meridian (4 times, 12%) were higher. The compatibility of bupleurum–glycyrrhiza, glycyrrhiza–atractylodes macrocephala koidz, and bupleurum–atractylodes macrocephala Koidz were highly supported. Cluster analysis formed four cluster combinations. Conclusion Traditional Chinese medicine compound drugs are mainly used for regulating qi, tonifying qi and tonifying blood. It adopts the treatment of relieving liver depression, strengthening spleen and medium, nourishing blood and blood, regulating blood and stomach in regulating qi. In order to provide theoretical support for the clinical application of depression treatment and provide a new perspective for the research and development of new drugs.

Keywords: Chinese Medicine compound, Liver depression and spleen deficiency, Depression, Medication Rule

(责任编辑: 李青)