

抗抑郁中药复方的组方特点及作用机制研究

于冰清¹, 邵欣欣^{2,3}, 付晓凡¹, 周梦婕¹, 陈 聪^{2,3*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 山东中医药大学中医文献与文化研究院, 山东 济南 250355

3. 山东中医药大学 中医药经典理论教育部重点实验室, 山东 济南 250355

摘要: **目的** 解析中药复方中抗抑郁中药的宏观属性(四气、五味、归经等)分布规律及中药与现代药理作用机制的相关性。**方法** 采用数据挖掘的方法对中国知网(CNKI)中关于中药复方抗抑郁的文献进行分析。**结果** 检索出 1018 篇文献, 整理出 163 首复方, 涉及 262 味中药, 8 种现代药理作用机制; 通过频数统计、关联分析以及聚类分析, 发现起到抗抑郁作用的中药多为苦、辛, 温、寒, 归肝、脾、心经的中药, 且不同时代的用药规律出现明显的差异性, 具体表现为明代以前以“肺脾二经”为主, 明代后期至现代以“肝脾二经”为主的用药规律。**结论** 具备抗抑郁作用的中药属性及作用机制具备一定的分布规律, 抑郁症可从肝脾论治, 且与脑肠轴相关机制关系密切。这为新的抗抑郁药物及其成分的活性筛选以及抗抑郁药物的实验研究提供数据以及方法学参考。

关键词: 抑郁; 中药复方; 中药; 药性; 肝脾论治; 脑肠轴

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)11-3344-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.11.022

Study on composition characteristics and mechanism of anti-depression traditional Chinese medicine compound based on literature mining and correlation analysis

YU Bing-qing¹, SHAO Xin-xin^{2,3}, FU Xiao-fan¹, ZHOU Meng-jie¹, CHEN Cong^{2,3}

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Academy of Chinese Medicine Literature and Culture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

3. Key Laboratory of Classical Theory of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Objective To analyze the distribution law of anti-depressant traditional Chinese medicine, the properties of anti-depressant traditional Chinese medicine, such as four natures, five flavors and meridian tropism, and explore the correlation between anti-depressant traditional Chinese medicine and its pharmacological mechanism. **Methods** Data mining was used to analyze literatures related to anti-depressant traditional Chinese medicine compound retrieved from CNKI. **Results** A total of 1018 literatures were retrieved from CNKI and 163 Chinese herbal formulas were sorted out, involving 262 traditional Chinese medicines and eight pharmacological mechanism. It was found that most traditional Chinese medicine treating depression had the properties of bitter and pungent flavor, cold and warm nature, and covering meridian tropism were liver channel of Foot-Jueyin, spleen channel of Foot-Taiyin and heart channel of Hand-Shaoyin by virtue of frequency statistics, correlation analysis and cluster analysis. The law of medicine had difference in different era, which showed that the meridian tropism of most traditional Chinese medicine used to treat depression were spleen channel of Foot-Taiyin and the lung channel of Hand-Taiyin before the Ming dynasty and it turned to liver

收稿日期: 2021-03-17

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC1702703); 山东省重点研发计划项目(2016CYJS08A01-1); 山东省自然科学基金项目(ZR2017LH062); 国家中医药管理局中医药古籍文献和特色技术传承专项(GZY-KJS-2020-046, GZY-KJS-2020-027); 山东中医药大学中医典籍传承青年科研创新团队(22202135)

作者简介: 于冰清(2000—), 在读本科生。Tel: 18369664293 E-mail: 1821716299@qq.com

*通信作者: 陈 聪, 博士, 讲师, 从事中医药现代化研究。Tel: (0531)89628266 E-mail: keaidedacong@163.com

channel of Foot-Jueyin after the Ming dynasty until now. **Conclusion** The above results indicated that traditional Chinese medicine which can treat depression has the distribution law in the properties and pharmacological mechanism, depression can be treated from the liver and spleen, and it is closely related to the pharmacological mechanism of brain-gut axis, which provides data and methodological references for the screening of new medicine, components with anti-depressant activity and experimental research of new medicine.

Key words: depression; traditional Chinese medicine compound; traditional Chinese medicine (TCM); properties of TCM; treatment based on liver and spleen; brain-gut axis

抑郁症是最常见的抑郁障碍,以心情抑郁、情绪不宁、睡眠障碍、胸部满闷、食欲紊乱、肋肋胀痛,或易怒易哭,或咽中如有异物梗塞等症为主要临床表现^[1]。据世界卫生组织(WHO)报告显示,全球抑郁症患者超过 3.22 亿,且每年因抑郁症自杀死亡人数接近 80 万,近年来抑郁症的发病年龄有提早且发病率提升的趋势^[2]。据估计,2030 年抑郁症将成为全球疾病负担的首要原因^[3],从而造成相当大的社会和经济负担。

目前,针对抗抑郁复方的现代化研究种类颇多,既有借助数据挖掘方法,以抑郁症临床医案为研究基础,系统总结医家治疗抑郁证治规律的相关研究^[4],也有对各类抑郁组方用药规律的挖掘研究^[5-6],还有基于动物实验对中药复方抗抑郁作用机制^[7]及中药复方或者单味药抗抑郁活性成分的研究^[8],以及中药复方治疗抑郁症的系统评价^[9]、临床疗效观察等研究^[10]。但是尚缺乏对于用药机制以及治法治则历史演变的规律性研究。徐大椿曾言“药有个性之专长,方有合群之妙用”,中药复方的组方实质是药性及功效的和合。因此,本研究拟采用文献信息挖掘方法,借助聚类分析及关联规则分析,从药性的角度对抗抑郁中药属性的空间与时间分布规律以及抗抑郁中药的作用机制进行研究,以明确抗抑郁中药的属性分布规律与作用机制,为抗抑郁中药的筛选和实验研究提供思路 and 参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与筛选标准

本研究以中国知网(CNKI)数据库为数据来源,以 $SU = (\text{抑郁} + \text{抑郁症} + \text{郁证}) \text{ AND } TKA = (\text{方} + \text{方剂} + \text{组方} + \text{复方} + \text{汤} + \text{散} + \text{丸}) - (\text{Meta} + \text{Meta 分析} + \text{网络药理学})$ 为检索式。其中文献的纳入标准:(1)实验性论文;(2)实验步骤的各项信息完整;(3)有明确的抗抑郁机制及相关指标;(4)实验对象必须是中药复方;(5)临床研究性论文。排除标准:(1)实验对象为单味药或中西药联用;(2)临床应用无实验佐证类文献;(3)综述类文献;(4)

实验数据或指标有误的文献。

1.2 数据预处理

(1) 将从 CNKI 中检索到的符合条件的文献保存到文件夹中,形成原始文献;(2) 创建 Excel 表格,设置序号、复方全称、复方组成、复方中药物剂量、复方来源、复方出现时间、复方机制(机制依据原文献实验结果判断)等字段,阅读原始文献并将内容分类填入表格,形成原始数据;(3) 对复方中的中药名、作用机制进行统一规范的标准化处理:①中药药名标准化及药性信息来源于《中国药典》2015 年版^[11];②根据文献中的实验数据与指标划分复方的抗抑郁作用机制,对机制进行标准化处理;(4) 将每条数据中药的相关信息导入表格中,包括中药的性、味、归经;(5) 将最终整理好的数据导入数据库,以供后期的数据挖掘和信息分析。

1.3 数据分析及结果可视化

1.3.1 频次分析 创建 Excel 表格,将符合条件的中药复方录入表格中,利用 Excel 对所有符合条件的中药复方、组方中涉及的中药及其性、味、归经,进行“频次统计”,从高到低排列,并对数据进行可视化展示。

1.3.2 聚类分析 依据检索结果,统计分析 with 抑郁相关的中药复方及其作用机制,发现与抑郁相关的机制主要分为 8 类。将收集到的复方药物与其相关的机制建立相关矩阵文本,运用 Past 软件^[12]的 Ward's method 分层聚类凝聚法,得到聚类结果。

1.3.3 用药规律统计与分析 将标准化的有效复方中所包含的中药导入软件 VOSviewer 1.6.13^[13]进行关联规则分析,绘制有效中药的关联规则图谱,分析得出优势药物组合,并绘制有效中药宏观属性密度图。

2 结果

2.1 抗抑郁复方分布情况

根据检索式,共检索出相关文献 3174 篇,依据筛选标准,剔除文献 2156 篇,纳入符合分析条件的文献 1018 篇,从文献中整理得到中药复方 163 首。中药复方的分布情况见图 1,可以看出频次前 10 的

复方为逍遥散、柴胡疏肝散、左归降糖解郁方、开心散、越鞠丸、柴胡加龙骨牡蛎汤、归脾汤、四逆散、半夏厚朴汤及颐脑解郁方，其中逍遥散使用次数最多，达 134 次。

2.2 抗抑郁复方中高频中药的分布情况

对符合条件的复方中涉及的中药进行统计，共

涉及中药 262 味，分析中药的分布情况（图 2），排名前 10 的中药有甘草、柴胡、茯苓、白芍、郁金、石菖蒲、半夏、川芎、陈皮、当归及酸枣仁，表明它们是抗抑郁的常用中药。其中甘草常被用来纠正中药复方中存在的药性偏性以及毒性，因而其使用频率最高。

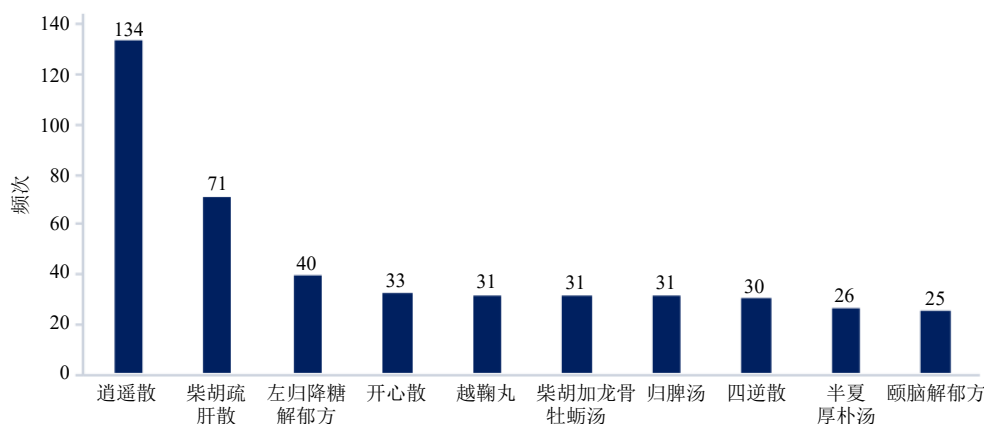


图 1 抗抑郁高频中药复方 (频次≥25)

Fig. 1 High frequency anti-depressant traditional Chinese medicine compound (frequency ≥ 25)

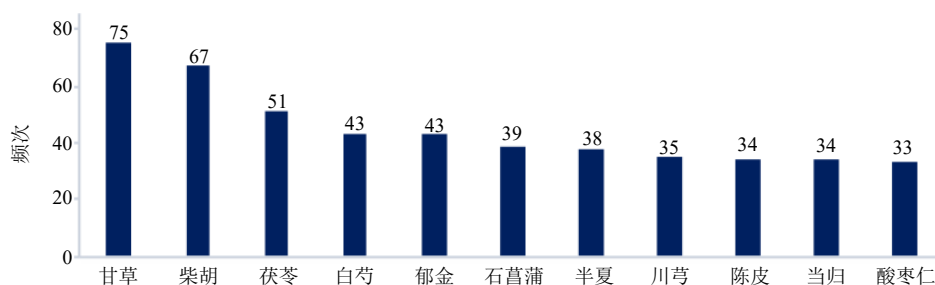


图 2 抗抑郁复方中高频中药分布情况 (前 10)

Fig. 2 Distribution of high frequency traditional Chinese medicine in anti-depressant traditional Chinese medicine compound (top 10)

2.3 抗抑郁复方中药物关联规则情况

将抗抑郁复方中标准化的中药导入 VOSviewer 1.6.13 进行关联可视化。通过关联规则分析，挖掘药物与药物之间的关系（图 3）。在中药关联共现的结果中发现柴胡-郁金、柴胡-川芎、当归-茯苓、半夏-陈皮、香附-白芍是常用高频药对。为提高药对临床使用的参考价值，对高频药对进行深入分析，发现柴胡-郁金的配比区间为 1:1~2:1；柴胡-川芎为 1:1~1:2；当归-茯苓为 1:2~2:1；半夏-陈皮约为 1:1；香附-白芍为 1:1~1:3。

2.4 抗抑郁复方中有效中药属性分布情况

将标准化的中药导入 VOSviewer 1.6.13，进行

中药属性关联规则分析（图 4）。分析唐代及以前、宋元时期、明代、清代及近现代 5 个阶段治疗抑郁所用药物属性的趋向。

研究发现，唐代及以前用药多入“脾、肺”经，且喜用“甘”味药；宋元时期用药多入“脾、肺”二经，药味多集中于“辛、甘”；明代治疗郁证所用药物多入“脾”经，喜用“辛”味药；至清代“肝、脾、心、肺”经药均常见，其中入“肝”经药物最为常用，药味多为“甘、平”；近现代治疗抑郁症的药物多入“肝、心、脾、肺、肾”5 经，其中药物归经以“肝、心、脾”3 经最多，五味中以“甘、苦”味药物最多。

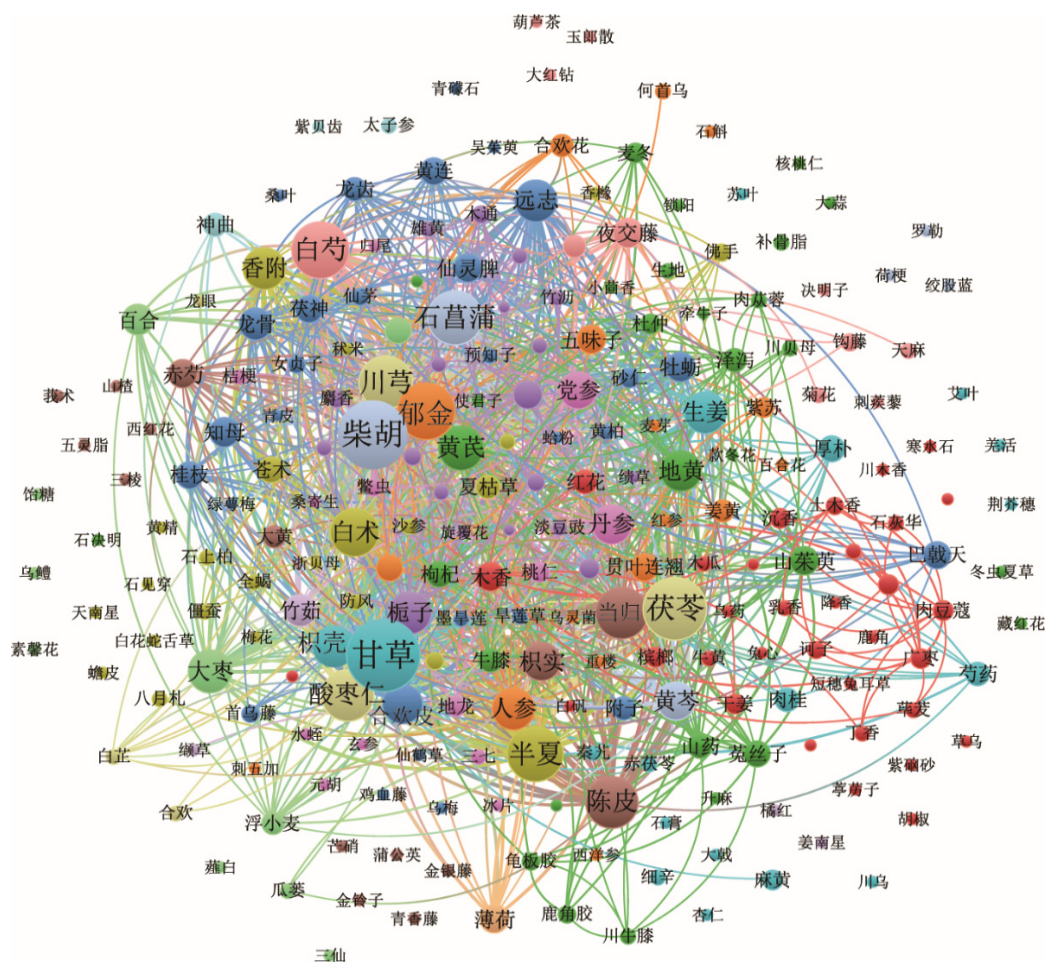


图 3 抗抑郁复方中药物关联规则

Fig. 3 Association rules of traditional Chinese medicine in anti-depressant traditional Chinese medicine compound

2.5 抗抑郁复方组方规律研究

检索治疗抑郁症的相关作用机制，将作用机制划分为 8 类（表 1）。为进一步研究抗抑郁复方中的中药与抗抑郁作用机制之间的相互关系，运用聚类分析的原理构建“中药-抗抑郁机制”聚类分析图（图 5）。

结果显示，茯苓、甘草、当归、川芎、陈皮 5 味中药可通过增强神经递质含量及上调其受体表达（M1）、保护神经细胞可塑性和激活相关信号通路及上调相关蛋白表达（M2）发挥抗抑郁作用，其中又以茯苓、甘草与此机制的关系更为密切；柴胡、半夏、白芍、白术 4 味中药均可通过 M1、M2、抑制炎症因子分泌（M3）的机制发挥抗抑郁作用，且相比于与 M1、M2 的相关性，半夏的抗炎功效更为显著；白芍、白术 2 味中药可通过调节 HPA 轴紊乱（M4）的机制发挥抗抑郁作用，其中以白术与此机制的关系更为密切；石菖蒲、合欢皮、酸枣仁、大枣、地黄、丹参、党参、赤芍、百合、薄荷等中药均可通过改善肠道菌群环境（M5）的机制发挥抗抑郁作用，其中以赤芍、

百合、薄荷 3 味中药与此机制的关系更为密切；瓜蒌、合欢、首乌藤 3 味中药则可通过线粒体自噬（M6）的机制发挥抗抑郁作用；八月札、白花蛇舌草、夏枯草、秦艽、早莲草等中药可通过清除机体自由基、提高抗氧化酶的活性（M7）的机制发挥抗抑郁作用，其中以八月札与白花蛇舌草与此机制的关系更为密切；生地、升麻、王不留行、使君子、小茴香、锁阳、太子参等药物可通过体内锌铜水平的含量（M8）的机制发挥抗抑郁作用，其中以生地、升麻、王不留行 3 味中药与此机制的关系最为密切。

在对抗抑郁药物宏观属性的研究中可以看出，“肝、心、脾、肺、肾”5 经药物均有涉及，其中归“肝经”药物最多，归“心、脾”二经的药物使用频率次之，这与医家治疗抑郁症多以疏肝解郁、健脾养心为原则，气血兼顾、肝脾心同调有关^[31]。同时，可以看出抗抑郁中药，以“苦、甘、辛”味为主，这与苦味发散，甘味补益、缓急，辛味发散、行气的功效密切相关。

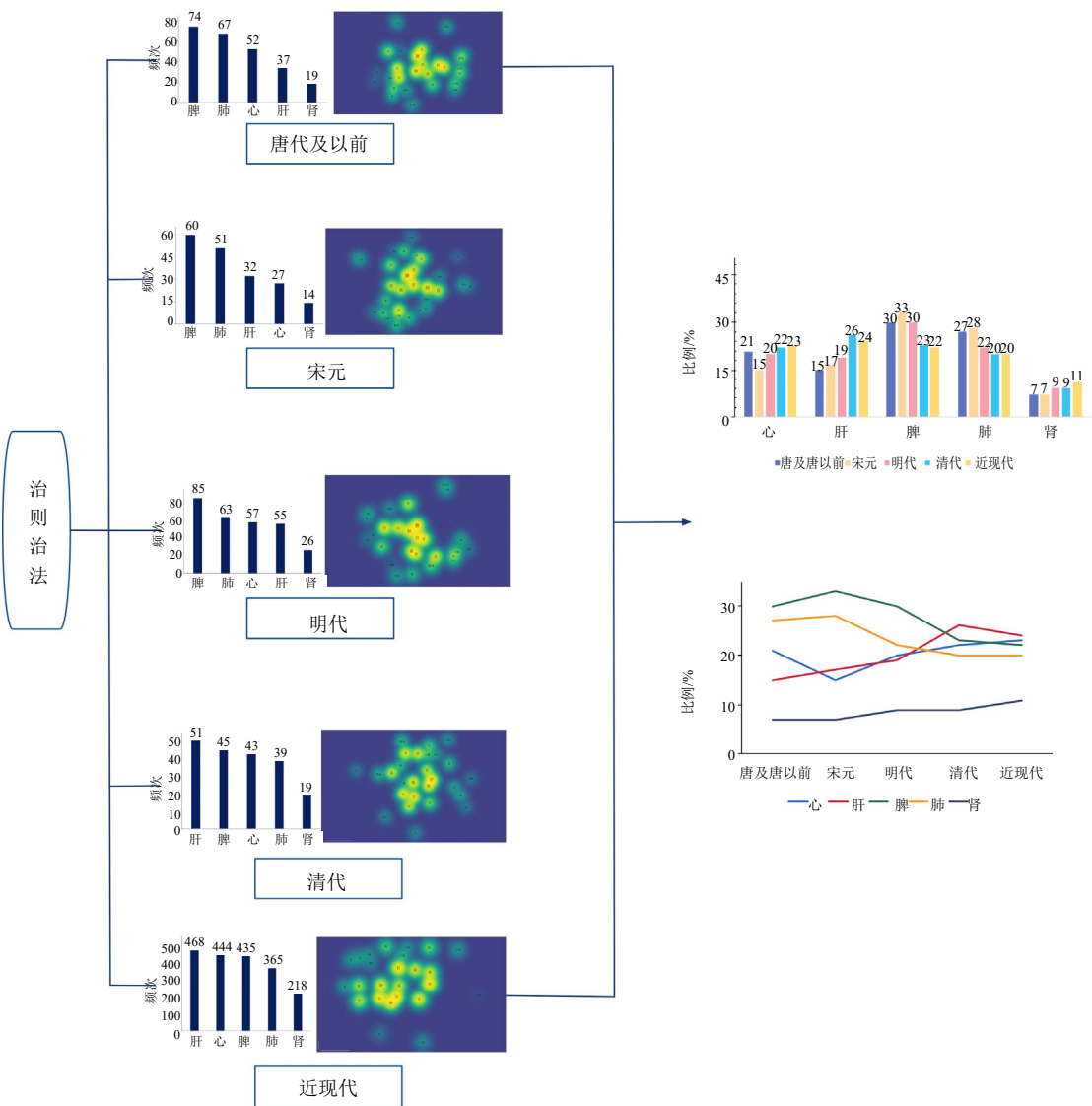


图 4 抗抑郁复方中中药属性关联规则分析

Fig. 4 Analysis of association rule of Chinese materia medica attribute in anti-depression compound

表 1 抗抑郁相关机制

Table 1 Anti-depressant mechanisms

编号	抗抑郁机制	文献
M1	增强神经递质含量及上调其受体表达 (increase neurotransmitter and raise expression of its receptor)	14-15
M2	保护神经细胞可塑性, 激活相关信号通路及上调相关蛋白表达 (protect the plasticity of nerve cells, stimulate signal passage and raise expression of its protein)	16-18
M3	抑制炎症因子分泌 (inhibition of inflammatory molecule secretion)	19-20
M4	调节 HPA 轴紊乱 (adjust disorder of HPA axis)	21-22
M5	改善“肠道菌群”环境 (improve the environment of intestinal flora)	23-24
M6	“线粒体”自噬 (mitochondrial autophagy)	25-26
M7	清除机体自由基、提高抗氧化酶的活性 (clear free radical of organism and raise activity of oxidase)	27-28
M8	体内锌铜水平的含量 (the level of zinc and copper of body)	29-30

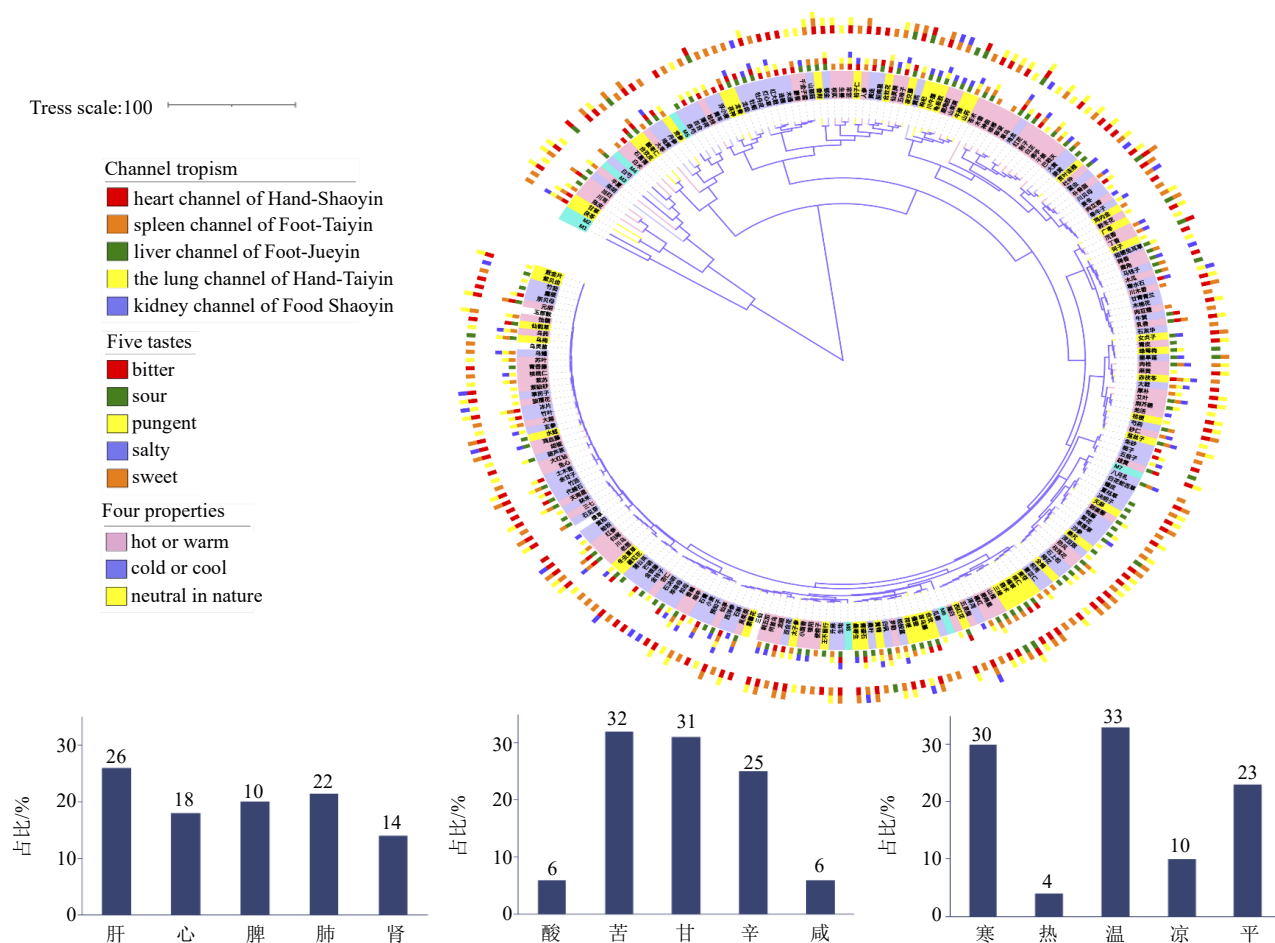


图 5 中药-抗抑郁机制聚类分析及宏观属性分布

Fig. 5 Cluster analysis of TCM-anti-depressant mechanism and macroscopic attribute distribution

3 讨论与结语

3.1 抗抑郁中药复方组方特点

研究发现,逍遥散、柴胡疏肝散、越鞠丸、半夏厚朴汤等经典复方依然被沿用至今,内含经典药对柴胡-郁金、柴胡-川芎、当归-茯苓、半夏-陈皮、香附-白芍等,柴胡、茯苓、白芍、郁金、石菖蒲、半夏、川芎、陈皮是其优势药物。

抑郁症多因郁怒、思虑、悲哀、忧愁等七情所伤,导致肝失疏泄、脾失运化、心神失养、脏腑阴阳气血失调而成^[32],其中肝气郁结是造成抑郁症的核心^[33],气机不畅是该病的基本病机^[34]。通过对抗抑郁中药复方药物使用频次分析,结合药物宏观属性研究,可以发现治疗该病的药物多为疏肝解郁、理气健脾、养血活血之品,因此治疗应以疏肝解郁、健脾养心、调气和血为主要治法。

通过组方有效中药药物关联规则分析(图3),可以发现临床针对抑郁症不同症状,对症治疗的一般用药规律。如患者常表现出因气郁不舒而导致的

头痛、两胁胀痛、腹痛等痛症。而柴胡-川芎是治疗少阳头痛的经典药对,柴胡辛散行气,川芎性走散,通达肝经,为气中之血药,二者合用有行气活血之效,可治疗因气郁血瘀所致少阳头痛。香附-白芍为常用以疏肝开结、柔肝缓急的药对。白芍养阴柔肝、缓急止痛;香附疏肝理气、散结止痛,两药合用,共奏疏肝缓急之功,治疗因气滞所致两胁胀痛。当归甘温,茯苓甘淡,当归、茯苓合用可起到益气解表,缓急止痛的功效,《妇人大全良方》中就以以此药对治妇人伤寒,腹中隐痛^[35]。抑郁症患者常伴随着胸部满闷,咽中如有异物梗塞,痰壅中焦,食不下咽,恶心呕吐等症。《太平惠民和剂局方》所载“橘皮半夏汤”就以半夏与陈皮配伍,治疗脾胃虚弱、寒痰停积、食不下咽、呕逆恶心^[36]。半夏辛开散结,可化痰消痞;陈皮辛散苦降,擅长理气,二者擅入脾经,配伍使用,半夏得陈皮气顺而痰消,陈皮得半夏而痰除以气下,共奏行气健脾、燥湿化痰之功。因而半夏与陈皮的药对使用频率较高。柴

胡辛散,有调畅气机、疏肝解郁之效,结合郁金苦寒清降、凉血清心,起到了升降并用、肝脾同调的功效。除此以外,失眠也是抑郁症的常见症状,因而出现了酸枣仁与合欢皮、远志与合欢花两对使用频率较高的药对。酸枣仁与合欢皮均为中正平和之药,两药相伍,可治疗虚烦不眠。远志有宁心安神之功,合欢花有安神解郁之效,二药配伍,即可安神,又能解郁,可用于治疗心神不宁、情志不遂所致失眠。由此可见,常用药物及高频组合的用药模式可为抑郁症的对症治疗提供组方依据。

3.2 抗抑郁中药复方组方特点具有时代性

结合用药规律在各时间与空间上的分布(图4),发现因受当时医学环境以及主流医家对该病认识的影响,唐及以前多为“肺、脾”二经药物联用,宋元时期使用药物归“肺、脾”经较多,至明末,受“补土”思想的影响,归“脾”经中药用量较为突出,但是“肺、脾”二经之间的联系出现了弱化的现象。明末至清,关于郁证的相关理论已趋于完善,医家发现郁证发生与气机之间存在必然联系,此时归“肺、肝”二经药物合用占比增多。至现代,抑郁症已经是临床的常见病症,中医各家开始重视并加以系统研究,对抑郁的认识也更加地全面与客观。

抑郁症归属于中医学“郁证”的范畴,早在秦汉时期中医学就有了对郁证的认识。汉代张仲景《金匮要略》中提出了“百合病”“脏躁”“梅核气”等病名^[37],所描述症状与现代抑郁症相似,认为此类疾病或为热病之后,余热耗伤心肺之阴;或为情思不遂,情志内伤亦有得知大病之后,心脾肺阴不足,虚热扰心所致,并创立了柴胡类方、栀子类方、桂枝类方等一系列治疗郁证的经典方药,被后世医家广泛使用。文献研究发现,虽然唐及以前医家对郁证已有一些认识,但是相关概念尚未明确,治疗用药遵从前人经验,这与研究发现本时期用药多入“脾、肺”经一致。宋元时期,对郁证病因病机的阐释逐渐详细,首次提出“七情内郁”的概念^[37],并明确提出了七情内伤是导致抑郁的主要病因^[38]。元代朱丹溪在《丹溪心法》中提出“六郁”的病名,并从症状、病机、治法方药等方面做出了详细的阐释^[39]。补土派代表人物李杲提出“内伤脾胃,百病由生”,认为情志发病可致脾胃内伤,强调脾胃病的治疗应调节情志,而情志病的治疗亦应调理脾胃。该时期对郁证病因的认识重点由外感逐渐转为内伤,治疗以行气解郁、泻火滋阴、调治脾胃、以

情治情为主^[40],这可能是该时期“脾、肺”二经用药较多的原因。明代更加注重通过调理脾经与疏肝解郁来治疗郁证。明代虞抟《医学正传》中首次提出“郁证”病名,在越鞠丸的基础上加了陈皮、半夏组成了六郁汤,治从肝脾肺经^[41]。明代戴思恭在《推求师意·郁病》中明确提出“郁病多在中焦”^[42],调理脾经运化可以疏导调节情志。明末医学家赵献可在五郁之治的基础上与脏腑紧密联系起来,根据“五郁之中木郁为首”的特点,提出郁证当以治木郁为主。自此,医家治疗郁证更加注重疏肝解郁,这也导致该时期归肝经药物使用频率的增多。清代关于郁证的相关理论已经日趋完善,除重视情志因素也倡导注意外感内伤等诸多因素。清代李用粹《证治汇补》中首次提出五脏郁证的病名^[43],这与《古今医统大全》所述脏腑郁证一脉相承,认为与五脏关系密切,打破了单一脏腑的局限,治疗郁证药物的使用更加多样化。

3.3 抗抑郁中药复方作用机制研究

研究发现,由古至今,医家治疗郁证始终贯穿的是对“肝、脾”二经的重视。古代医家很早就认识到脑与消化系统关系密切,《灵枢·脉经》载:“胃足阳明之脉,起于鼻,交颊中……过客主人,循发际,至额颅。”《灵枢·动输》曰:“胃气上注于肺,其悍气上冲头者……络脑”^[44],从脏腑络属关系中,胃主降浊,脾主升清,在升降之间产生精气,维持脑的生理功能。《灵枢·经脉》载:“肝足厥阴之脉……抵小腹,夹胃”“上出额,与督脉会于巅”,可见肝经之循行上至巅顶,下至胃肠,是脑肠沟通必不可少的通道。李东垣《兰室秘藏》言:“夫喜怒不节,起居不时,有所劳伤,皆损其气,气衰则火旺,火旺则乘其脾土”^[45],提出了七情不节伤气,继而乘脾的理论。现代亦有研究表明,肝郁不舒与神经内分泌免疫网络有明显的相关性,患者存在外周及中枢的神经内分泌调控紊乱,由此可知,肝具有一定的“神经内分泌免疫网络”调节机制^[46],这与现代理论中发现的“脑-肠轴”理论基本一致^[47-48]。

“脑-肠轴”理论的核心是肠道菌群与中枢神经系统发生复杂的相互作用,研究表明,肠道菌群可通过免疫、内分泌及迷走神经等途径影响中枢神经系统,实现菌-肠-脑双向调节,影响大脑功能和行为,而菌群紊乱则会诱发抑郁症^[49]。其对神经系统的影响途径包括对神经递质及下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的调

控,对神经细胞的保护,以及介导炎症的产生^[50-51]。通过抗抑郁复方中的中药与抗抑郁机制之间的相互关系研究发现,抗抑郁中药主要通过 M1、M2、M3、M4、M5 的机制,影响到神经递质传导、神经内分泌等与抑郁症发病密切相关的环节,达到治疗疾病的目的,而这些通路均为“脑-肠轴”发挥功能作用的机制通路。中医理论体系注重整体观念,组方配伍强调协同互济,如常见药对柴胡与郁金配伍,柴胡可通过 M1、M2、M3 发挥抗抑郁作用,郁金可通过 M5 发挥作用,二药配伍,既能增强神经递质含量、保护神经细胞可塑性,又可改善肠道菌群环境,通过脑-肠轴,发挥功能作用;川芎主要通过 M1、M2 机制发挥抗抑郁作用,而柴胡不仅可通过 M1、M2 机制,还可通过 M3 机制发挥作用,二药协同综合干预多条通路,增强了抗抑郁功效;当归和茯苓都可以通过 M1、M2 机制发挥抗抑郁作用,二药合用,则可发挥协同增效的作用;半夏与陈皮都可以通过 M1、M2 机制发挥抗抑郁作用,且半夏还可通过 M3 发挥疗效,二药相伍,增强了治疗效果;白芍发挥抗抑郁作用与 M4 机制关系密切,而香附主要通过 M5 机制发挥抗抑郁作用,二药合用,可改善肠道菌群环境,调节“下丘脑-垂体-肾上腺”轴紊乱,缓解抑郁症状。再如抗抑郁复方中逍遥散中茯苓、甘草、当归可作用于 M1、M2 通路,白芍、白术可作用于 M4 通路;开心散中茯苓可通过 M1、M2 发挥抗抑郁作用,菖蒲可通过 M5 机制发挥抗抑郁作用,人参、远志则可通过 M7 机制发挥抗抑郁作用,这些临床经典抗抑郁复方通过组方配伍,整体调整肠道菌群达到动态平衡,恢复正常的神经传导,降低免疫炎症反应,促进中枢神经系统功能的恢复,从而达到治疗抑郁症的目的。

研究发现,抗抑郁药物在中药属性如四气、五味、归经在时间以及空间上都具备一定的分布规律,抑郁症可从肝脾论治,且与脑-肠轴相关机制关系密切。通过上述的研究结果,以期为抗抑郁药物筛选、抗抑郁药物实验研究,以及揭示方剂配伍理论的科学内涵等方面提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 余小萍,方祝元. 中医内科学 [M]. 第3版. 上海:上海科学技术出版社,2018:291-297.
- [2] 胡培豪,张意笠,钟晓明,等. 中医药治疗抑郁组方用药规律研究 [J]. 中药药理与临床,2020,36(6):

210-215.

- [3] WTO. “Depression: Let’s talk” says who, as depression tops list of causes of ill health [J]. *Saudi Med J*, 2017, 38(5): 565-566.
- [4] 张艺. 疏肝解郁法治疗阈下焦虑抑郁的用药规律及临床研究 [D]. 北京:北京中医药大学,2020.
- [5] 胡培豪,张意笠,钟晓明,等. 中医药治疗抑郁组方用药规律研究 [J]. 中药药理与临床,2020,36(6): 210-215.
- [6] 曲艺,崔向宁,但文超,等. 基于中医传承辅助平台挖掘中药复方专利中治疗抑郁的用药规律 [J]. 世界科学技术—中医药现代化,2019,21(8): 1670-1675.
- [7] 郑若韵,贺娟,熊为锋,等. 静顺汤对抑郁模型大鼠行为学及海马单胺神经递质水平的影响 [J]. 中医药导报,2021,27(1): 42-46.
- [8] 王娟,申丰铭,张峥嵘,等. 人参皂苷 Rg1 对慢性应激小鼠抑郁样行为、海马突触蛋白及胶质细胞作用 [J/OL]. 生物学杂志,2021, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1081.Q.20210208.1725.016.html>.
- [9] 盘晓芳. 基于 GRADE 体系的中药复方治疗抑郁症的系统评价 [D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2019.
- [10] 夏小涛. 复方柴归方治疗轻中度抑郁症临床疗效观察 [D]. 太原:山西大学,2017.
- [11] 中国药典 [S]. 三部. 2015: 1-422.
- [12] Hammer Ø, Harper D A T. Past: paleontological statistics software package for education and data analysis [EB/OL]. [2001-05-13]. https://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm.
- [13] Perianes-Rodriguez A, Waltman L, van Eck N J. Constructing bibliometric networks: A comparison between full and fractional counting [J]. *J Informetrics*, 2016, 10(4): 1178-1195.
- [14] 杨歆科,赵瑞珍,李小黎,等. 参芪解郁方对产后抑郁大鼠脑前额叶皮层,海马区 5-HT, NE 及其受体的干预机制 [J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(24): 112-120.
- [15] 王永志,韩玉,李宝金,等. 柴胡疏肝散对抑郁大鼠 5-HT 及其羟化酶的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2015,24(5): 407-410.
- [16] 白娟,杨铁柱,史占江,等. 逍遥散对抑郁症小鼠前额皮质 BDNF 和 NGF 蛋白表达水平的影响 [J]. 时珍国医国药,2019,30(7): 1572-1575.
- [17] 李婷婷,俞晓飞,李祥婷,等. 归脾汤对抑郁模型大鼠行为学及海马 CA3 区 BDNF 水平的影响 [J]. 中华中医药杂志,2018,33(7): 2827-2831.
- [18] 王学,刘蓉,罗杰,等. 基于 CUMS 大鼠逍遥散拆方药队抗抑郁作用及 BDNF/HPA 机制研究 [J]. 中药药理与临床,2018,34(1): 14-19.
- [19] 梁如,殷佳,潘晔,等. 交泰丸对慢性温和不可预知性

- 应激抑郁模型大鼠炎症细胞因子的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1100-1105.
- [20] 赵慧敏, 季晓君, 荣宝山, 等. 百合地黄汤合酸枣仁汤对抑郁症模型大鼠海马及炎症因子的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4657-4660.
- [21] 杜青, 杨琴, 凌佳, 等. 百合疏肝安神汤对焦虑性抑郁症模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(20): 2400-2406.
- [22] 刘丽军, 刘思尧, 沙春河, 等. 柴越汤对抑郁症大鼠 HPA 轴的调节作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10): 133-138.
- [23] 黄梦丽, 张亭亭, 薛瑞, 等. 小补心汤总黄酮调节肠道菌群与脑免疫炎症的抗抑郁机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(7): 511-518.
- [24] 吕梦, 王雅泽, 赵迪, 等. 基于粪便代谢组学技术的逍遥散抗抑郁作用机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(13): 3482-3492.
- [25] 刘检, 刘林, 唐林, 等. 基于 mTOR 介导的线粒体自噬探讨左归降糖解郁方对 DD 海马 NVU 神经元损伤的保护作用 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4631-4636.
- [26] 史华伟, 郭蓉娟, 赵振武, 等. 醒脾解郁方对抑郁大鼠行为学及海马与骨骼肌线粒体超微结构的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(4): 284-289.
- [27] 罗杰, 刘小波, 吕红君, 等. 逍遥散对抑郁大鼠的行为学及抗氧化作用的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(12): 2869-2875.
- [28] 吴金霞, 贾红梅, 于猛, 等. 柴胡疏肝散体外抗氧化活性成分与调控抑郁症相关酶的关联性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 74-80.
- [29] 钱玮, 申院生. 柴郁温胆汤及其拆方对产后抑郁模型大鼠血清生化指标的影响 [J]. 吉林中医药, 2016, 36(9): 933-936.
- [30] 周志华, 周海虹, 韩咏竹, 等. 复方柴郁温胆汤及其拆方对抑郁模型大鼠血清铜、锌含量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 192-195.
- [31] 李国辉, 郭冠呈, 陈少东, 等. 基于文献的抑郁症中医证候分类分析 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(4): 876-879.
- [32] 朱智羽, 郭闫葵. 中医辨证下的抑郁症病因病机及治疗概述 [J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(4): 788-791.
- [33] 孙前明, 詹向红. 从肝论治抑郁症的中医研究概况 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(1): 211-213.
- [34] 司富春, 岳静宇, 刘紫阳. 近 30 年抑郁症中医证型和用药规律分析 [J]. 中医杂志, 2011, 52(S1): 188-190.
- [35] 宋·陈自明. 妇人大全良方 [M]. 田代华点校. 天津: 天津科学技术出版社, 2003: 281.
- [36] 宋·太平惠民和剂局编. 太平惠民和剂局方 [M]. 刘景源点校. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 147.
- [37] 李亚慧, 赵红霞, 高蕊. 中医郁证病名解析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(4): 430-432.
- [38] 田梦影, 李晓屏. 郁证病机演变及探析 [A] // 第二届全国焦虑症中西医结合论坛、中国中西医结合学会精神疾病专业委员会第 18 次全国年会暨第三届京津冀中西医结合精神病学年会论文集 [C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2019: 160-163.
- [39] 王庆其. 中医论郁证及郁证治疗 [N]. 中国中医药报, 2018-03-29(4).
- [40] 邢如意. 经方解郁文献及临床运用探讨 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [41] 李亚慧. 抑郁症的文献研究与天心解郁方的实验研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [42] 张耀尹, 于漫, 赵思达, 等. 从脾论治郁证证候要素理论探讨 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(10): 77-80.
- [43] 清·李用粹, 竹剑平. 证治汇补 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 94-98.
- [44] 牛兵占. 黄帝内经 [M]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 1994: 144-145.
- [45] 金·李杲. 兰室秘藏 [M]. 刘更生, 臧守虎点校. 天津: 天津科学技术出版社, 2000: 2-7.
- [46] 苏娟, 岳妍. 基于脑肠轴理论探讨调肝运脾法在功能性消化不良中的作用机制 [J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(10): 119-121.
- [47] 王文炎, 梁凤霞, 宋爱群, 等. 针灸调节肠道微生物群现状与思考 [J]. 针刺研究, 2019, 44(1): 71-74.
- [48] 侯理伟, 荣培晶, 魏玮, 等. 基于脑-肠轴探讨消化疾病和失眠共病的应用展望 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4541-4544.
- [49] 王白鸽, 张旭东, 陈代杰, 等. 人体肠道微生物群与抑郁症的相关性研究进展 [J]. 工业微生物, 2018, 48(4): 51-55.
- [50] Sharon G, Sampson T R, Geschwind D H, et al. The central nervous system and the gut microbiome [J]. Cell, 2016, 167(4): 915-932.
- [51] Liberti J, Engel P. The gut microbiota-brain axis of insects [J]. Curr Opin Insect Sci, 2020, 39: 6-13.

[责任编辑 潘明佳]