



无监督聚类结合隐结构双重分析抑郁症 症候分型及用药规律*

朱欢喜¹, 于成³, 李雪君³, 王瑞雪¹, 陈永君^{1,4}, 王泰一^{1,5}, 邬文晴², 姚琳^{1,5,Δ}

1. 山东中医药大学针灸研究院(济南 250355); 2. 山东中医药大学(济南 250355); 3. 山东中医药大学附属医院(济南 250011);
4. 山东省中医药基础理论创新与应用研究重点实验室(济南 250355); 5. 中医药经典理论教育部重点实验室(济南 250355)

【摘要】目的 抑郁症是最常见的精神类疾病,属于中医“郁证、百合病”范畴。中医通过辨证论治治疗抑郁症具有疗效佳、安全性好的特点,但抑郁症辨证分型没有统一标准,造成在分析患者用药规律时与患者证候脱节,导致更具体的针对某一证候的用药规律研究无从下手。因此,本研究拟在对抑郁患者客观分型的基础上,研究不同亚型抑郁患者的用药规律。**方法** 通过收集相关数据库(包括中国知网、万方、维普、Sinomed、Web of Science以及PubMed)中的中药复方治疗抑郁症的临床文献,对患者症状和用药信息进行规范化处理,统计抑郁患者的症状频次、用药频次。利用K-means聚类方法结合隐结构分析方法,对抑郁患者进行客观分型,同时总结每一类亚型抑郁患者的主要证候以及所用核心方剂,并且在客观分型的基础上统计抑郁患者所用中药的四气五味归经、药物功效以及药物共现分析,以揭示其中的用药规律。**结果** 共纳入3 537篇文献,收录方剂4 434首。基于K-means算法以及隐结构分析方法将抑郁患者分为9个亚型,其中占比最高的为Cluster 6。抑郁患者最常见的症状为失眠与情绪低落;药物频次分析表明,柴胡、白芍、茯苓、川芎和郁金是应用最广泛的中药材;Cluster 1、Cluster 2与Cluster 6抑郁患者亚型使用最多的是活血化瘀药,Cluster 3、Cluster 4、Cluster 5、Cluster 8和Cluster 9抑郁患者亚型使用最多的为理气药,而Cluster 7抑郁患者亚型则使用补气药最多;抑郁患者使用药物多性寒、温,五味以甘、苦、辛味为主;Cluster 1与Cluster 6主入脾经,Cluster 2、Cluster 3、Cluster 4、Cluster 5主入心经,其余亚型主入肝经。9个抑郁患者亚型使用的核心方剂分别为滋水清肝饮、丹栀逍遥散、黄连温胆汤、柴胡桂枝汤、加减逍遥散、清肝解郁汤、逍遥散、血府逐瘀汤以及八珍汤;使用频次最高的药对分别为甘草-柴胡、白芍-柴胡、陈皮-柴胡。**结论** 基于机器学习的方法,本研究揭示了中医分型和辨证论治的科学性,明确了从患者不同证型入手治疗抑郁症的合理性,为临床医师遣方用药提供了可参考的理论依据,也为中药方剂用药规律的研究提供了新的研究思路。

【关键词】 抑郁症 证候分型 用药规律 K-means 隐结构 机器学习

Depression Syndrome Typing and Medication Pattern Analysis Through Unsupervised Clustering Combined With Latent Structure Dual Analysis

ZHU Huanxi¹, YU Cheng³, LI Xuejun³, WANG Ruixue¹, CHEN Yongjun^{1,4}, WANG Taiyi^{1,5}, WU Wenqing², YAO Lin^{1,5,Δ}. 1. Institute of Acupuncture and Moxibustion, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China; 4. Shandong Key Laboratory of Innovation and Application Research in Basic Theory of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 5. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Classical Theory, Ministry of Education, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Δ Corresponding author, E-mail: yaolin@sducm.edu.cn

【Abstract】Objective Depression, a most common psychiatric disease, is defined in Traditional Chinese Medicine (TCM) as Yu Syndrome, i.e., depression disorder, or Baihe Disease, i.e., lily bulb disease, a category of emotional disorders treated with lily-based TCM preparations. In TCM, depression is managed through syndrome differentiation and treatment, which is characterized by high efficacy and safety. However, there is no unified standard for the classification of depression syndromes, which leads to a disconnection between the analysis of patients' medication patterns and their actual syndromes and hinders the study of medication patterns specific to particular syndromes. Therefore, this study is

* 国家自然科学基金面上项目(No. 82274128, No. 82374586), 山东省泰山学者青年专家项目(No. tsqn202306188)和山东省中医药高层次人才培育项目专项经费资助

Δ 通信作者, E-mail: yaolin@sducm.edu.cn

出版日期: 2025-05-20

focused on investigating the medication patterns of different sub-types of depression patients based on an objective classification system of depression. **Methods** We searched for and retrieved clinical literature on TCM formulas for depression from relevant databases, including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, VIP Database, Sinomed, Web of Science, and PubMed. Information on patient symptoms and medication was standardized. Then, the symptoms and the medication frequency of depression patients were statistically analyzed. We used the K-means clustering method combined with implicit structural analysis to objectively categorize depression patients into sub-types. In addition, the main symptoms and core TCM formulas of each sub-type of depression patients were identified. On the basis of objective classification system, we also statistically analyzed the characteristics of herbs used on depression patients, including the 4 basic properties, the 5 flavors, the attributes, the therapeutic efficacy, and the co-occurrence patterns, which may help reveal the medication patterns. **Results** A total of 3537 publications and 4434 prescriptions were included in the analysis. By using the K-means algorithm and latent structure analysis methods, patients with depression were categorized into 9 sub-types, with Cluster 6 accounting for the largest proportion. The most common symptoms among depression patients were insomnia and a depressed mood. Medication frequency analysis showed that *Radix Bupleuri* (Chai Hu), *Radix Paeoniae Alba* (Bai Shao), *Poria* (Fu Ling), *Rhizoma Chuanxiong* (Chuan Xiong), and *Radix Curcumae* (Yu Jin) were the most commonly used TCM herbs. For the depression sub-types of Clusters 1, 2, and 6, blood-activating and stasis-dissolving herbs were used most often. The depression sub-types of Clusters 3, 4, 5, 8, and 9 were mainly treated with qi-regulating herbs, while the depression sub-type of Cluster 7 was treated with qi-supplementing herbs. Depression patients were mostly treated with herbs that were cold or warm in nature and had sweet, bitter, and pungent flavors. Moreover, treatments for Cluster 1 and Cluster 6 mainly targeted the spleen meridian, while those for Cluster 2, Cluster 3, Cluster 4 and Cluster 5 mainly targeted the heart meridian. The treatments for the other sub-types mainly targeted the liver meridian. The core TCM formulas for the 9 depression sub-types included Zishui Qinggan Decoction, Danzhi Xiaoyao Powder, Huanglian Wendan Tang, Chaihu Guizhi Tang, Modified Xiaoyao Powder, Qinggan Jieyu Tang, Xiaoyao Powder, Xuefu Zhuyu Decoction, and Bazhen Decoction. The most commonly used Chinese herbal medicinal formulas were Gan Cao-Chai Hu, Bai Shao-Chai Hu, and Chen Pi-Chai Hu. **Conclusion** Based on machine learning, this study reveals the scientific aspects of TCM typing and syndrome-based treatment. It clarifies the rationale for targeting different symptoms in depression treatment and provides theoretical support for clinicians to make medication prescriptions. It also presents a new perspective for investigating TCM medication patterns.

[Key words] Depression Syndrome typing Medication patterns K-means Latent structure Machine learning

抑郁症是一种普遍存在的心理障碍^[1],其主要表现为持续的情绪低落、失眠、食欲减退等症状,对患者的日常生活造成显著影响。世界卫生组织的数据表明,全球有超过3亿人受此影响,且患病率有上升趋势^[2]。尽管抑郁症的具体成因尚未完全明确,但已知遗传、环境、心理和生物学因素可能共同参与其发展^[3]。目前,药物治疗是抑郁症的主要治疗方式,常用的药物包括氟西汀、舍曲林等,但这些药物存在戒断反应严重、见效慢和需要长期服用的问题。因此,开发新的抗抑郁药物是当前的紧迫任务^[4]。

在中医中,抑郁症属于“郁证”范畴^[5],其发病与患者的身体状况紧密相关,主要涉及肝脏功能失调、脾脏功能不足、心脏养护不足以及脏腑阴阳气血失衡^[6]。与临床药物治疗大多靶向神经系统不同的是,中医认为对于不同病因病机的抑郁患者应该采取不同的中药复方进行辨证施治^[7-8],即根据患者的具体症状、体质以及病因病机,

制定个性化的治疗方案,从而起到标本同治的作用。例如,针对肝气郁结型的抑郁症患者,中医会运用疏肝解郁、调和气血的方剂,如柴胡疏肝散;对于心脾两虚型的患者,则可能采用健脾养心、益气补血的方剂,如归脾汤。因此,从临床中药方剂中寻找安全有效的抗抑郁组方,是应对目前临床抑郁症治疗难题的合理策略之一。然而,中医临床辨证论治多依赖医师个人经验,标准不统一,同时临床抗抑郁中药的研究报道现状较为分散,研究方法和评价指标各异。因此,亟需构建客观的抑郁症辨证分型方法,通过大数据分析结合中医辨证论治理论体系,逐步明确不同证型抑郁患者的中药治疗规律,从而推动中医药在抑郁症治疗领域的科学化、规范化发展,有利于中医中药的推广和传承。

近年来,越来越多的研究开始探索利用数据挖掘技术来构建更为客观的中医辨证分型方法^[9],期望通过大量的数据分析,挖掘出不同病因和症状之间的关联,从而实

现更为客观的疾病分型。K-means算法^[10-11]是一种常见的无监督学习算法,其基本思想是通过迭代的方式,将数据集划分为K个集群,使得每个数据点与其所在集群的中心点的距离之和最小。K-means算法的优点包括速度快、简单易懂,适用于大规模数据集。其缺点为:需要预先设定K值,选定合适的K值可能需要尝试多种方法;模型对初始质心敏感,结果可能受到初始质心选择的影响,导致局部最优解;对噪声和离群点敏感,容易导致簇划分不准确^[12]。隐结构模型是一种由香港科技大学张连文提出的聚类分析,与传统的聚类、回归等方法相比,能够对临床收集的无监督数据进行多维聚类划分,直观地显示数据间的联系,揭示数据间的隐藏规律,也更能够为中医辨证提供客观定量标准,为中医临床辨证论治提供客观依据^[13-14]。而在联合使用K-means算法以及隐结构的情况下,可以用隐结构来弥补K-means聚类方法的不稳定性,对K-means聚类的结果进行反证,以期进一步证实聚类的正确性。

综上,本研究拟通过使用K-means聚类方法结合隐结构分析方法对临床抑郁患者进行客观分型,并且在此基础上,对每一亚型抑郁患者的用药进行频次分析、性味归经分析以及共现分析,发现并总结中药治疗抑郁症的规律,为中医药治疗抑郁症的临床用药提供参考,辅助新药研发。

1 资料与方法

1.1 文献检索与收集

以“抑郁症”“抑郁障碍”“郁证”“抑郁”“产后抑郁”为关键词检索中国知网、万方、维普、Sinomed、Web of Science以及PubMed数据库中2024年1月之前发表的与中药复方治疗抑郁症相关的临床文献,并对收集到的文献进行筛选,文献筛选标准如下:可以获得全文的文献;中药复方治疗抑郁症的临床文献;随机对照试验患者具有明确症状表现及中药复方治疗的文献;非综述、Meta分析、数据挖掘实验;有明确治疗效果的文献。

使用Klime 5.2.1对符合要求的文献去重,再将去重后的文献导入Zotero 6.0.8获取全文,以便后续提取症状及用药。

1.2 症状及用药的提取与规范化

人工阅读文献全文后,将文献中每个病例视为一个独立样本,收集该样本的临床症状及所用的中药复方。患者的症状根据本草医学主题词(CTMMMSH)以及NIH Mesh数据库进行标准化,例如,将“白苔”规范为“苔白”,“脉数”规范为“数脉”,并收集抑郁患者症状对应的

Mesh编号;对于抑郁症患者所使用的中药,均以《中国药典》(2020版)为标准,若药物未被收录,则参考《中华本草》或《中药学》(全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材,中国中医药出版社)进行数据规范化处理,例如将“炙甘草”改为“甘草”,“醋五味子”改为“五味子”。患者症状及用药频次由Klime 5.2.1进行统计,计算结果导入Prism 9.3绘制柱状图。

1.3 K-Means与隐结构聚类分析

将规范化后的患者症状以及用药导入Excel 2021构建抑郁患者症状体征数据库、抑郁患者药物数据库,所有数据由三人审核确保无误。抑郁患者症状采用软件Python 3.9转化为表型向量,其中向量中的值表示为0或1。值为1表示患者表现出特定的症状/体征,而值为0表示没有该症状/体征。通过在表型向量和症状/体征层次关系矩阵之间执行点积,捕获单个抑郁症患者的所有层次信息。将得到的点积矩阵进一步展平以创建指纹向量。之后通过sklearn.cluster.K-Means包实现了K-Means聚类算法,其目标是最小化簇内平方误差和(Within-Cluster Sum of Squares, WCSS),即每个点到其所属簇中心的距离的平方和,公式如下:

$$J = \sum_{i=1}^k \sum_{x \in C_i} \|x - u_i\|^2$$

其中: k 是簇的数量; C_i 是第*i*个簇的点集; x 是属于*C*的数据点; u_i 是第*i*个簇的中心; $\|x - u_i\|$ 表示数据点*x*与簇中心之间的欧氏距离平方。

无监督聚类的结果被Origin 2021软件可视化为散点图。

由于隐结构分析复杂度高,受计算机运算能力的限制,所以在分析数据时只选择了出现频次 ≥ 5 的83个显变量;又因为样本量相对较小,本研究借助Excel 2021将调查症状由多值变量转为二值变量,即将中医症状数据转化为分析软件能够读取的CSV格式数据,“0”代表无该症状,“1”代表存在该症状。之后将预处理数据导入孔明灯分析软件Lantern 5.0,使用双步隐树分析算法(LTM-EAST)算法进行分析,累积信息曲线覆盖度为95%,对获取的隐结构模型中不同的隐变量和其涉及的隐类逐一诠释,最后归纳和提取抑郁症的证候要素或症状聚类的意义,并对反映同一证候不同侧面的多个隐变量进行综合聚类以推断证候,采用贝叶斯信息准则(BIC)评分评价模型。在隐结构分析过程中,显变量为患者的具体症状,隐变量则可以解释为某种中医证候,二者的分布可以通过隐类概率、条件概率来表示。依据累积互信息 $\geq 95\%$ 的

原则筛选出各隐变量下的显变量集,进行隐类诠释和综合聚类分析以归纳证候的分布特点,其中隐类概率有助于量化各显变量在隐类中的概率分布,累积互信息可直观诠释各显变量的辨证重要程度。

使用R 4.3.3对每一亚型抑郁患者频次排名前10的症状进行可视化处理,圆点的颜色和大小均反应症状频次的高低,圆点越大、颜色越红表明频次越高。

1.4 抑郁患者对应证型及所用方剂分析

对于抑郁患者的证候,本研究选取频次 ≥ 20 的症状进行分析,参照《中医临床诊疗术语 第二部分:证候》,对抑郁患者症状进行归纳总结,具体标准为:若某一证候所对应的症状在该亚型抑郁患者症状中都有对应,则认为该亚型抑郁患者所属为某一证候。对于抑郁患者所用方剂分析,则参照《方剂学》,选取频次 ≥ 20 的中药与《方剂学》中的方剂进行比对,具体标准为:若某一方剂所对应的中药在该亚型抑郁患者用药中都有出现,则认为这一方剂为该亚型抑郁患者所用方剂之一。

1.5 中药的性味归经分析和药物功效分析

参照《中国药典》,使用Excel 2021对抑郁患者所用每味中药的四气五味归经进行频次统计,统计结果则使用Origin 2021绘制柱状图以及雷达图进行可视化。

参照《中国药典》,使用Excel 2021对抑郁患者所用每味中药的药物功效进行频次统计,统计结果则使用Prism 9.3绘制热图。

1.6 中药的共现网络分析

选取每一亚型抑郁患者使用频次 ≥ 20 的中药,利用Excel 2021构建药物邻接矩阵,将矩阵导入Gephi 0.10.1进行复杂网络分析,利用Gephi软件,本研究可以计算中药在复杂网络中的节点度、紧密中心性和特征向量中心度这三个拓扑特征参数,以此来评估药物的关键性。节点度反映了一味中药与其他药物搭配的数量,节

点度越高,说明其与其他药物的配伍越广泛,地位越重要。紧密中心性则衡量了该中药节点到达其他所有节点的平均距离的倒数,紧密中心性越高,意味着该节点越接近网络的中心位置。特征向量中心度则揭示了与其相连药物的重要性,该值越大,表示该中药在网络中的影响力越强。在Gephi生成的网络图中,药物的节点度、紧密中心性和特征向量中心度越高,表明药物间的联系越紧密,使用频率也越高。采用“Fruchterman Reingold”算法进行布局,形成圆形的复杂网络图。该网络图由中药节点、连接边及其权重组成,节点大小代表药物使用频次,边粗细表示药物间共现的频繁程度。通过Gephi的“kcore”算法进行层次分析,筛选出核心中药节点,构建治疗抑郁症的中药核心网络图,通过设定k-core值,去除非关键节点,保留关键中药节点^[15]。

2 结果

2.1 抑郁患者症状、药物数据库建立

在进行文献筛选后最终纳入了中药复方治疗抑郁症的临床文献3537篇,其中包括4434个抑郁患者样本。对数据库进行频次分析之后可以发现抑郁患者症状共有725个,其中频次最高的前10位为:失眠(1924)、情绪低落(1167)、忧郁(867)、食欲下降(845)、多梦(656)、叹气(574)、易怒(475)、烦躁(452)、焦虑(432)、胸闷(411);同时,治疗抑郁症的中药共有315味,其中使用频次前10位中药分别为:柴胡(4850)、白芍(3326)、茯苓(3301)、川芎(2927)、郁金(2917)、当归(2776)、半夏(2237)、香附(2064)、白术(1901)、陈皮(1890)(图1)。为了量化抑郁患者的症状以及所用中药,本研究统计了患者症状以及所用中药的频率(附表1、2,见网络资源附件)。由上可得出,抑郁患者症状以失眠、情绪低落以及忧郁为主;用药时多使用柴胡、白芍、茯苓等中药。

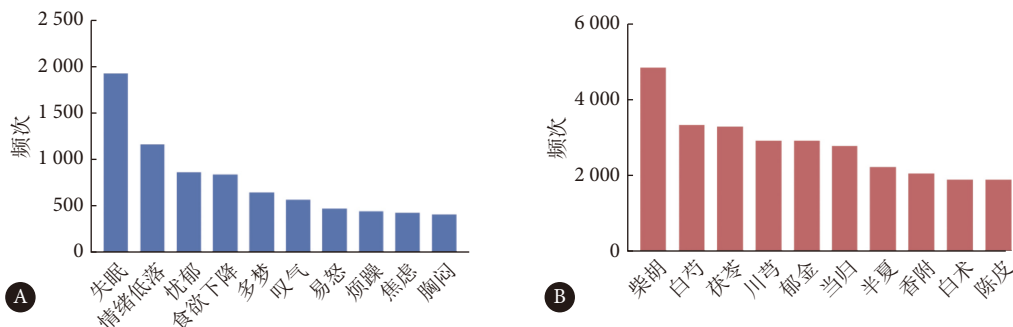


图1 抑郁患者症状及用药频次统计

Fig 1 Statistics of depressive symptoms and medicinal herb frequencies in depression patients

A, Frequency statistics of depressive symptoms of depression patients (top 10 in frequency); B, frequency statistics of herbal medicines used for depression patients (top 10 in frequency).

2.2 抑郁患者客观分类及每一亚型患者对应主要症状

聚类分析结果显示,当Cluster=9时轮廓系数达到最大值,表明抑郁症患者的最佳分型模式是分为9个亚型(图2),且Cluster 6在9个抑郁患者亚型中占比最高(表1)。为了进一步验证K-means聚类结果的准确性,本研究使用了隐结构分析方法对收集到的抑郁患者的症状进行分析。结果证实抑郁患者共有9个隐变量,分为83个隐类,共9个亚型。结合K-means聚类算法以及隐结构分析方法的双重验证,可确定抑郁症患者按照症状差异可分为9个亚型(附图1A,见网络资源附件);另外,每一亚型抑郁患者的典型症状也不尽相同,由此提示每个亚型的患者对应着不同的证候。同时为了明确9个抑郁患者亚型的主要临床表现,本研究使用R语言对其频次排名前10的症状体征进行分析,结果显示其高频次症状不同,例如第1、2、7、8、9亚型患者表现为明显的入睡和睡眠障碍;第3亚型患者表现出明显的出汗;第4亚型患者主要表现为情志抑郁;第5亚型患者出现弦脉;第6亚型患者伴有显著的思维迟缓,这与临床不同证型患者有不同的代表症状相吻合(附图1B,见网络资源附件)。

2.3 抑郁患者的中医证型分析及核心方剂

结果发现每个亚型抑郁患者大多表现为混合证候。如表2所示,每个亚型对应的其中一种中医证型分别为:阴虚肝郁证、气滞血瘀证、肝郁化火证、痰瘀互结证、气滞痰阻证、瘀血内扰证、气虚血瘀证、痰浊蒙窍证、痰郁化热证(每个亚型对应的其余证型见表2)。并得出每个抑郁患者亚型所使用的核心方剂,分别为滋水清肝饮、丹栀逍遥散、黄连温胆汤、柴胡桂枝汤、加味逍遥散、清肝

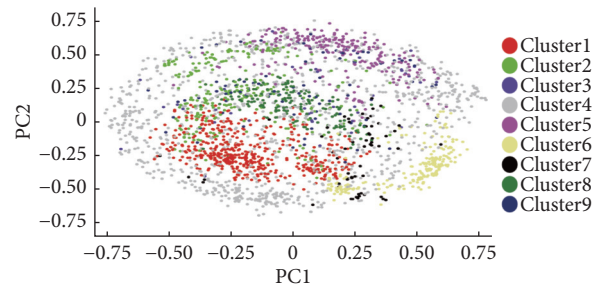


图 2 聚类分析显示抑郁患者客观分型

Fig 2 Typology of depression patients according to clustering analysis

表 1 9簇抑郁患者占比统计

Table 1 Statistics on the proportion of depression patients in the 9 clusters of the study

Cluster	百分率/%
Cluster 1	2.9
Cluster 2	5.8
Cluster 3	2.1
Cluster 4	8.6
Cluster 5	9.1
Cluster 6	41.8
Cluster 7	1.8
Cluster 8	9.5
Cluster 9	18.5

解郁汤、逍遥散、血府逐瘀汤、八珍汤(每个亚型对应的其余方剂见表2)。值得注意的是,Cluster 7患者所表现出来的为单一证型:气虚血瘀证,所用方剂为逍遥散、当归补血汤、芍药甘草汤。

表 2 9簇抑郁患者所属中医证型及核心方剂

Table 2 Traditional Chinese medicine syndrome types and core formulae in the 9 clusters of depression patients

Cluster	证型	核心方剂
Cluster 1	阴虚肝郁证、心脾两虚证、痰湿内阻证	滋水清肝饮 ^[16] 、八珍汤、加味逍遥散 ^[17] 、柴胡疏肝散 ^[18] 、黑逍遥散 ^[19]
Cluster 2	气滞血瘀证、肝郁脾虚证、痰湿内阻证	丹栀逍遥散 ^[20] 、黄连温胆汤 ^[21] 、加味逍遥散、柴胡疏肝散
Cluster 3	肝郁化火证、肝郁脾虚证、肾精亏虚证	黄连温胆汤、黑逍遥散、温胆汤 ^[22] 、逍遥散
Cluster 4	痰瘀互结证、肝气郁结证	柴胡桂枝汤 ^[23] 、丹栀逍遥散、大柴胡汤 ^[24] 、黄连温胆汤
Cluster 5	气滞痰阻证、气血两虚证	加味逍遥散、黄连温胆汤
Cluster 6	瘀血内扰证、肝肾阴虚证	清肝解郁汤 ^[25] 、丹栀逍遥散、柴胡桂枝汤
Cluster 7	气虚血瘀证	逍遥散 ^[26] 、当归补血汤 ^[27] 、芍药甘草汤 ^[28]
Cluster 8	痰浊蒙窍证、肝气郁结证	血府逐瘀汤 ^[29] 、丹栀逍遥散、柴胡桂枝汤
Cluster 9	痰郁化热证、肝气郁结证	柴胡桂枝汤、八珍汤、黄连温胆汤、加味逍遥散

2.4 9簇抑郁患者用药的性味归经分析

结果显示研究中所涉及各抑郁患者亚型所使用中药的五味、四气表现出一致的趋势,但不同亚型的归经频次则有所不同。Cluster 1与Cluster 6主入脾经,Cluster 2、

Cluster 3、Cluster 4、Cluster 5主入心经,其余亚型主入肝经。五味出现的总频次分别为甘味(823)、苦味(704)、辛味(666)、咸味(134)、酸味(79)(图3A);四气排名先后顺序为寒(18 592)、温(11 918)、热(2 618)、凉(1 489)(图3B);

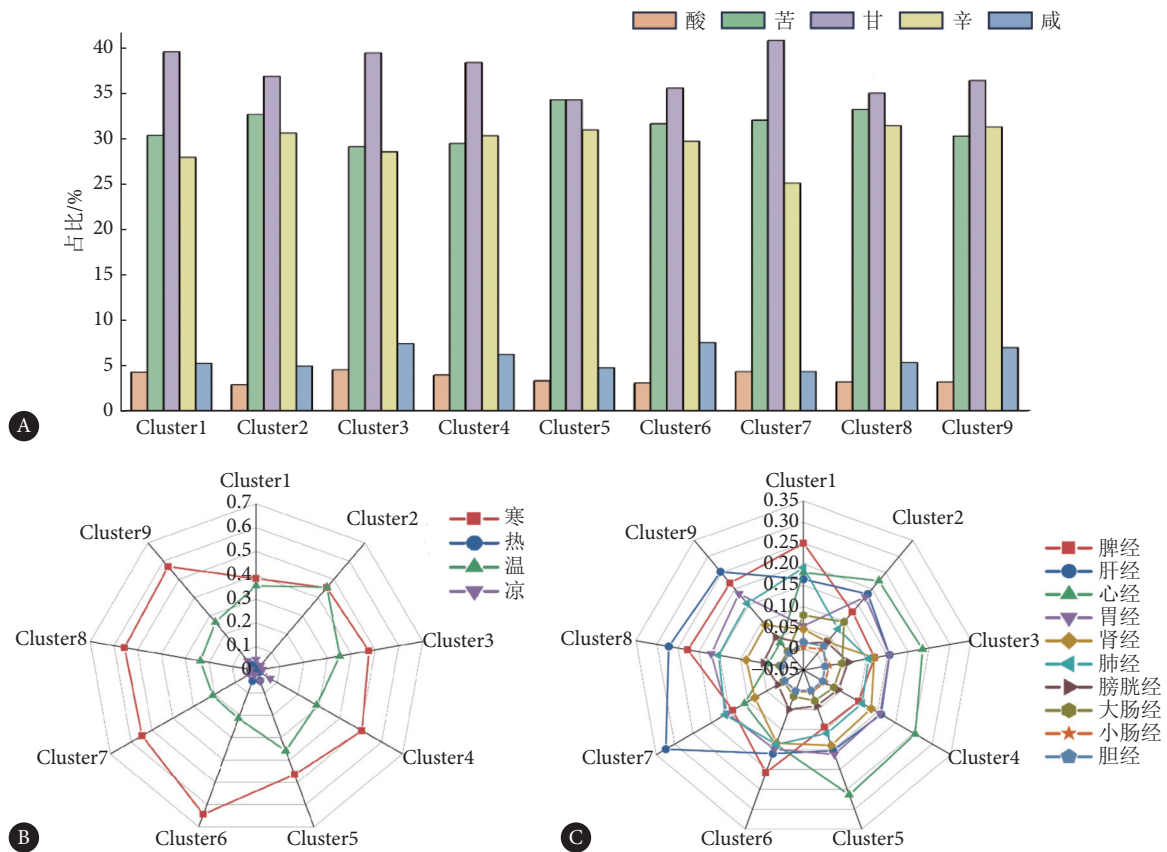


图 3 9 簇抑郁患者亚型用药性味归经图

Fig 3 Meridian affinity of the property and flavor of medicinal herbs used in the 9 clusters of depression patients

A, Analysis of the 5 flavors of Chinese medicinal herbs used in the 9 clusters of depression patients; B, analysis of the 4 qi, or properties, of Chinese medicinal herbs used in the 9 clusters of depression patients; C, analysis of the attribution of Chinese medicinal herbs used in the 9 clusters of depression patients.

归经排名居前的分别是肝经(9773)、脾经(7943)、心经(6667)(图3C)。由此可知,治疗抑郁症的中药以甘、苦、辛味居多,大多偏性寒、温,主入肝经、脾经、心经。

2.5 不同亚型抑郁患者的用药功效分析

结果显示抑郁患者所使用中药的功效共分为37类,频次使用最高为理气药(142),最低的为凉血止血药(3);其中使用频次排名前3的分别为理气药、活血化瘀药以及补气药,分别为142、135、105(附表3,见网络资源附件)。而每一亚型抑郁患者的高频次用药又有所不同,Cluster 1、Cluster 2与Cluster 6抑郁患者使用最多的是活血化瘀药,Cluster 3、Cluster 4、Cluster 5、Cluster 8和Cluster 9抑郁患者使用最多的为理气药,而Cluster 7抑郁患者则使用补气药最多(附图2,见网络资源附件)。以上结果提示,气滞、气虚和血瘀为临床抑郁患者主要表现,理气或补气结合活血化瘀可为治疗抑郁的主要策略之一。

2.6 不同亚型抑郁患者所用药物的共现网络图

为了进一步分析每一亚型抑郁患者所用核心中药,本研究采用Gephi软件对每个患者亚型用药出现频次 ≥ 20 的中药进行共现分析,结果显示9个抑郁亚型患者所用

中药的药对中关联性最强的分别是甘草-柴胡(936)、甘草-柴胡(2653)、白芍-柴胡(1577)、甘草-柴胡(749)、陈皮-柴胡(3108)、白芍-柴胡(2574)、柴胡-白芍(1726)、甘草-柴胡(2324)、柴胡-甘草(2151)。并且在每一亚型抑郁患者用药规律进行分析之后发现,其所使用的药物不是单一功效的,而是多种功效的药物联合使用,例如,Cluster 1患者使用的药物按照功效可以分为4类:疏肝解郁,调和气血(大枣、当归、柴胡、白芍、枳壳、丹参、川芎);安神解郁,活血化瘀(远志、郁金、石菖蒲、酸枣仁、合欢皮);滋养肺肾,清热凉血(茯苓、白术、百合、山药、牡丹皮、浮小麦);补气健脾,清热燥湿(甘草、黄芪、党参、陈皮、半夏、黄芩、黄连、枳实、竹茹);其中,使用频次最高的分别为柴胡、郁金、茯苓和甘草,表示4种中药分别与4种不同功效的药物组合关联性最强(附图3、附表4,见网络资源附件)。

3 讨论

结合以往研究,本研究发现抑郁患者辨证分型大多依赖于临床医生的个人经验,没有对应的客观分型疗

法。并且在研究抑郁患者用药规律的时候往往也是对整个患者集群进行分析,缺少将患者按照症状分类之后再行用药规律分析的案例。本研究通过对抑郁症患者的症状进行K-means聚类分析和隐结构分析,成功地将抑郁患者分为9个亚型,每个亚型都有其特定的证型和核心方剂。这一分型方法不仅证实了中医辨证论治的科学性和合理性,而且展现了其治疗方法的准确性。每个亚型的症状表现为混合型,涵盖了情绪、身体等多方面的不适,这与临床实际表现相符合,说明中医对抑郁症的认识和治疗全面且深入。通过对不同证型的个性化治疗,如肝气郁结证采用疏肝解郁的方剂,心脾两虚证则注重健脾养心、益气补血,中医治疗抑郁症的方法体现了因人而异、因病制宜的原则。这种分型方法的应用,不仅为抑郁症的个性化治疗提供了有力的理论支撑,也验证了中医辨证论治在临床实践中的有效性和可靠性。

本研究分析了4434个抑郁患者所用的共315味中药,其中使用频次排名前五的是柴胡、白芍、茯苓、川芎、郁金,故选取上述5味中药作为治疗抑郁症的核心药物,并且在中医理论和现代研究两方面皆有诸多证据证明这5味药物可有效改善抑郁症。《本草纲目》中有载,柴胡“治伤寒寒热,疟疾,头痛,妇人热入血室,解肌,除烦。”动物实验研究表明,柴胡作为主要成分的复方能够缓解抑郁模型小鼠的抑郁症状,其机制可能与提高海马区脑源性神经生长因子(BDNF)、成纤维细胞生长因子2(FGF2)、纺锤体和着丝粒相关复合亚基2(SKA2)mRNA的表达并促进神经干细胞增殖有关^[30]。《神农本草经》:“白芍主邪气腹痛,除血痹……益气”,李杲在《本草求真》中言“芍药能益阴滋湿……非因通利也”。白芍擅柔肝止痛,其提取物具有明显改善抑郁模型小鼠抑郁样行为的作用^[31]。同时,芍药苷可能通过一氧化氮/环磷酸鸟苷(NO/cGMP)信号通路发挥治疗大鼠血虚肝郁证的作用^[32]。茯苓渗湿利水、益脾和胃、宁心安神,其成分总三萜在大鼠模型中发挥抗抑郁作用,并能调节神经递质、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)信号通路的水平^[33]。川芎在传统医学中被用于活血行气、祛风止痛。现代研究表明^[34]川芎通过多种机制发挥抗抑郁作用,包括清除自由基、改善脑血流以及调控凋亡基因的表达。此外,川芎挥发油可能通过提高前额叶和纹状体中的去甲肾上腺素(NE)含量以及海马区的多巴胺(DA)含量来发挥抗抑郁效果^[35]。《神农本草经》中有云,郁金“主胸胁痛,腹膜炎,破坚积,下血闭,除风热,消痰水,利小便。”郁金具有活血祛瘀、行气解郁、清心开窍、利胆退黄的功用,历来为清心解郁

之要药^[36],其主要成分姜黄素可以通过调节炎症反应CREB/BDNF信号通路途径起到抗抑郁作用^[37],这表明郁金的传统用途与其现代药理作用之间存在一定的联系,为其在抗抑郁治疗中的应用提供了科学依据。

本研究对治疗抑郁症的中药药性、药味及归经也进行了深入分析,发现抑郁患者所用中药五味以甘、苦、辛味为主,药性以寒性、温性居多,主要归入肝、脾、心经。甘味药物滋养补虚,辛味药物发散行气血,苦味药物清热泻火,三者结合既符合抑郁症的病机特点,也体现了中医四气五味理论在临床治疗中的应用。中医理论认为,抑郁症的主要病机为气机瘀滞,久病则正虚,因此,使用性寒药物清热,温性药物温阳,辅以甘味药物补虚,是治疗抑郁症的重要策略。这种用药方法不仅能够缓解机体瘀热,还能调和药性,补益正气,从而有效地针对抑郁症的病理机制进行治疗。抑郁症主要是由肝、心、脾三脏受累及气血失调而成^[38],其基本病机是神气郁结,而肝主疏泄气机,有调畅情志的作用,若肝的疏泄功能不及,气机郁结,可见抑郁不乐、悲忧善虑等症,不仅导致情志的郁结,还可以生痰、化火、动风,表现出复杂的临床证候。“心藏神”,“心神”活动过程,也就是心理(精神)活动的过程,即认知、情感、意志活动过程。心为君主之官,精神之所舍,既主宰人的精神意识思维活动,又是七情发生之处,也就是说心可调节人的心理活动,只有心藏神的功能正常,人的精神、情志、思维能力才能正常。而在抑郁症中,最易受到影响的脏器是脾,肝疏泄气机能促进脾胃的运化功能,肝气郁结则脾胃气机升降失常。

中药在抑郁症治疗中的有效性揭示了不同的发病机理和个体差异,这要求本研究采取个性化的用药策略。这些策略不仅为治疗抑郁症提供了多样化的选择,而且揭示了为什么中药能够在不同人群中发挥疗效。以下是从用药策略的角度,探讨补气、理气与活血在抑郁症治疗中的重要性,以及如何通过这些策略为患者提供更为精准的治疗。从用药探究来看,补气与活血的治疗新策略在抑郁症的治疗中尤为重要,补气药能健脾益气,改善气血生成,活血化瘀药则能促进血液循环,消除瘀阻,两者结合,有助于恢复患者的情志活动。理气药通过疏肝解郁,调节气机,使得气行则血行,有助于消除因气滞而形成的血瘀;而活血化瘀药则通过促进血液循环,消除瘀阻,有助于理气药更好地发挥作用。两者相辅相成,共同调节气血,有助于恢复患者的情绪和身体健康。最常用的药对如甘草-柴胡、白芍-柴胡等,它们在临床上的应用,不仅体现了中医辨证论治的原则,也为新药的开发提供了方向。这些药能够调节情绪、缓解抑郁症状、改善

睡眠和食欲不振, 显示出良好的临床疗效。因此, 基于这些药物功效的研究和开发, 将为抑郁症的治疗提供新的药物选择, 有助于新复方开发。综上所述, 治疗抑郁症的中药药性、药味及归经分析, 不仅符合中医理论, 而且从用药策略上提出了补气、理气、活血化痰的新思路, 为临床新药的开发提供了科学依据和实践指导, 展现了中医治疗抑郁症的深厚理论基础和临床应用价值。

* * *

作者贡献声明 朱欢喜负责正式分析、调查研究、研究方法、可视化和初稿写作, 于成负责调查研究, 李雪君负责调查研究和研究方法, 王瑞雪负责验证, 陈永君负责经费获取、研究项目管理和提供资源, 王泰一负责数据审编、调查研究和软件, 邬文晴负责正式分析, 姚琳负责论文构思、经费获取、研究项目管理、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表的版本进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution ZHU Huanxi is responsible for formal analysis, investigation, methodology, visualization, and writing--original draft. YU Cheng is responsible for investigation. LI Xuejun is responsible for investigation and methodology. WANG Ruixue is responsible for validation. CHEN Yongjun is responsible for funding acquisition, project administration, and resources. WANG Taiyi is responsible for data curation, investigation, and software. WU Wenqing is responsible for formal analysis. YAO Lin is responsible for conceptualization, funding acquisition, project administration, supervision, and writing--review and editing. All authors have agreed to submit the article to the journal and to finalise the version to be published, and agree to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] MARWAHA S, PALMER E, SUPPES T, *et al.* Novel and emerging treatments for major depression. *Lancet*, 2023, 401(10371): 141-153. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02080-3.
- [2] MONROE S M, HARKNESS K L. Major depression and its recurrences: life course matters. *Annu Rev Clin Psychol*, 2022, 18(1): 329-357. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440.
- [3] CUI L L, LI S, WANG S M, *et al.* Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 30. doi: 10.1038/s41392-024-01738-y.
- [4] 张咪雪, 刘莎. 抑郁症的药物治疗新进展. *重庆医科大学学报*, 2024, 49(5): 631-637. doi: 10.13406/j.cnki.cyx.003506.
- [5] ZHANG M X, LIU S. Recent advances in pharmacotherapy for depression. *Acta Univ Sci Med Chongqing*, 2024, 49(5): 631-637. doi: 10.13406/j.cnki.cyx.003506.
- [6] 李佳静, 丁元庆, 黄芪桂枝五物汤治疗抑郁症气虚络瘀证探析. *山东中医杂志*, 2019, 38(2): 154-157. doi: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2019.02.011.
- [7] LI J J, DING Y Q. Huangqi Guizhi Wuwu Decoction in treatment of depression of Qi Deficiency and Collateral Stasis syndrome. *Shandong J Tradit Chin Med*, 2019, 38(2): 154-157. doi: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2019.02.011.
- [8] 祁明明, 郭仁清, 马健, 等. 基于“火郁发之”辨治抑郁症. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(9): 797-802. doi: 10.14148/j.issn.1672-0482.2022.0797.
- [9] QI M M, GUO R Q, MA J, *et al.* Syndrome Differentiation and treatment of Constraint syndrome based on the theory of resolving the Fire Constraint. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2022, 38(9): 797-802. doi: 10.14148/j.issn.1672-0482.2022.0797.
- [10] 汪晓静, 汤义平, 许瑞智, 等. 舍曲林和辩证行为疗法治疗青少年抑郁

- 障碍伴非自杀性自伤行为效果初探. *中国临床心理学杂志*, 2024, 32(1): 234-237, 197. doi: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2024.01.043.
- WANG X J, TANG Y P, XU R Z, *et al.* Effect of dialectical behavior therapy and sertraline on adolescents with depressive disorder and non-suicidal self-injury behavior. *Chin J Clin Psychol*, 2024, 32(1): 234-237, 197. doi: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2024.01.043.
- [8] 张明远, 许二平, 高立芝, 等. 抑郁症中医辨证分型研究进展. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(11): 4251-4258. doi: 10.11842/wst.20210111001.
- ZHANG M Y, XU E P, SHANG L Z, *et al.* Research progress on TCM syndrome differentiation and classification of depression. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2021, 23(11): 4251-4258. doi: 10.11842/wst.20210111001.
- [9] 李学杰, 吴小宇, 刘鑫, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中药复方专利治疗抑郁症的用药规律及机制研究. *上海中医药杂志*, 2024, 58(6): 31-39. doi: 10.16305/j.1007-1334.2024.2309070.
- LI X J, WU X Y, LIU X, *et al.* Study on medication rules and mechanisms of patented traditional Chinese medicine compound formulas for depression treatment based on data mining and network pharmacology. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2024, 58(6): 31-39. doi: 10.16305/j.1007-1334.2024.2309070.
- [10] LIU H F, CHEN J X, DY J, *et al.* Transforming complex problems into K-means solutions. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 2023, 1-20. doi: 10.1109/TPAMI.2023.3237667.
- [11] CHENG D D, HUANG J L, ZHANG S L, *et al.* K-means clustering with natural density peaks for discovering arbitrary-shaped clusters. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst*, 2024, 35(8): 11077-11090. doi: 10.1109/TNNLS.2023.3248064.
- [12] 王森, 刘琛, 邢帅杰. K-means聚类算法研究综述. *华东交通大学学报*, 2022, 39(5): 119-126. doi: 10.16749/j.cnki.jecjtu.20220914.001.
- WANG S, LIU C, XING S J. Review on K-means clustering algorithm. *J East China Jiaotong Univ*, 2022, 39(5): 119-126. doi: 10.16749/j.cnki.jecjtu.20220914.001.
- [13] 许玉龙, 吴秀艳, 李延龙, 等. 基于隐结构分析建立中医证候分型规则的三种方法. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(1): 101-108. doi: 10.11842/wst.2019.01.018.
- XU Y L, WU X Y, LI Y L, *et al.* Three methods of latent structure to determine the TCM syndrome based for the unlabeled data. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2019, 21(1): 101-108. doi: 10.11842/wst.2019.01.018.
- [14] 宋佳, 王至婉. 基于不同数据类型的隐结构模型在中医研究中的应用与进展. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(5): 2079-2084. doi: 10.11842/wst.20210808008.
- SONG J, WANG Z W. World Sci. Application progress of latent structure model based on different data types in traditional Chinese medicine research. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2022, 24(5): 2079-2084. doi: 10.11842/wst.20210808008.
- [15] 孔乔, 黄幸, 张乐怡, 等. 基于复杂网络分析与德尔菲法的中风后失语中药处方筛选研究. *环球中医药*, 2022, 15(3): 401-407. doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2022.03.007.
- KONG Q, HUANG X, ZHANG L Y, *et al.* Screening of Chinese medicine prescriptions for post-stroke aphasia based on complex network analysis and Delphi method. *Global Tradit Chin Med*, 2022, 15(3): 401-407. doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2022.03.007.
- [16] 胡城锋, 王革生, 裴清华, 等. 滋水清肝饮加味方治疗肝郁肾虚型抑郁症的临床研究. *中医药导报*, 2024, 30(8): 87-91. doi: 10.13862/j.cnki.1446/r.2024.08.016.
- HU Y F, WANG G S, PEI Q H, *et al.* Clinical study on modified Zishui Qinggan decoction in the treatment of depression of liver depression and kidney deficiency type. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2024, 30(8): 87-91. doi: 10.13862/j.cnki.1446/r.2024.08.016.
- [17] 龚全友, 侯芳丽, 刘华, 等. 加味逍遥散治疗脑卒中后抑郁临床研究. *新中医*, 2020, 52(24): 38-40. doi: 10.13457/j.cnki.jncm.2020.24.012.
- GONG Q Y, HOU F L, LIU H, *et al.* Clinical study on modified Xiaoyao powder for post-stroke depression. *New J Tradit Chin Med*, 2020, 52(24): 38-40. doi: 10.13457/j.cnki.jncm.2020.24.012.
- [18] 万芬, 李晓红, 陈营, 等. 加味柴胡疏肝散对心肌缺血合并抑郁症大鼠 CaMK II /CREB 信号通路的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(9): 1-11. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20241902.
- WAN F, LI X H, CHEN Y, *et al.* Effect of modified Chaihu Shugan San on CaMK II /CREB signaling pathway in rats with myocardial ischemia and depression. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2025, 31(9): 1-11. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20241902.

- [19] 刘佳敏, 王雅乐, 黄海, 等. 基于转录组学探讨黑逍遥散调控PI3K/Akt通路改善肝郁型失眠大鼠学习记忆能力的作用机制. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 1-16. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20250764.
- LIU J M, WANG Y L, HUANG H, *et al.* Exploring Mechanism of Hei Xiaoyaosan Regulating PI3K/Akt Pathway to Improve Learning and Memory Ability of Insomnia Rats with Liver Depression Syndrome Based on Transcriptomics. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2024, 1-16. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20250764.
- [20] 吴梦迪, 刘黎明, 苏攀, 等. 从神经炎症角度论丹栀逍遥散抗抑郁作用机制的研究进展. *中草药*, 2024, 55(7): 2442-2451. doi: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.07.030.
- WU M D, LIU L M, SU P, *et al.* Research progress on anti-depression effect of Danzhi Xiaoyaosan Powder from perspective of neuroinflammation. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(7): 2442-2451. doi: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.07.030.
- [21] 姚智聪, 刘天玉, 梅妍, 等. 黄连温胆汤治疗卒中后抑郁症的前瞻性随机对照研究. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(6): 115-119. doi: 10.13192/j.issn.1000-1719.2024.06.031.
- YAO Z C, LIU T Y, MEI Y, *et al.* Prospective Randomized Controlled Study of Huanglian Wendan Decoction in Treatment of post-stroke Depression. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2024, 51(6): 115-119. doi: 10.13192/j.issn.1000-1719.2024.06.031.
- [22] 祁祥, 卢健棋, 温志浩, 等. 基于网络药理学与分子对接的温胆汤治疗冠心病合并抑郁作用机制探讨. *药物评价研究*, 2022, 45(8): 1540-1548. doi: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.011.
- QI X, LU J Q, WEN Z H, *et al.* Mechanism exploring of Wendan Decoction in treatment of coronary heart disease combined with depression based on network pharmacology and molecular docking. *Drug Eval Res*, 2022, 45(8): 1540-1548. doi: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.011.
- [23] 李东, 刘桂余, 潘磊, 等. 柴胡桂枝汤治疗神经精神疾病的临床应用与药理作用研究进展. *中成药*, 2024, 46(8): 2677-2684. doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.08.030.
- LI D, LIU G Y, PAN L, *et al.* Advances in clinical application and pharmacological mechanisms of Chaihu Guizhi Decoction for neuropsychiatric disorders. *Chin Tradit Pat Med*, 2024, 46(8): 2677-2684. doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.08.030.
- [24] 汲晓玲, 周游, 李泽浩, 等. 大柴胡汤历史沿革、临床应用和药理作用研究进展及其质量标志物预测分析. *中国中药杂志*, 2024, 49(8): 2064-2075. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20231209.201.
- JI X L, ZHOU Y, LI Z H, *et al.* Progress on historical evolution, clinical application, and pharmacological effects of Dachaihu Decoction and predictive analysis of its quality markers. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(8): 2064-2075. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20231209.201.
- [25] 周岩, 田乃菊, 赵玮璐, 等. 清心解郁方对肝郁脾虚型抑郁患者的疗效分析. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(9): 126-129. doi: 10.13192/j.issn.1000-1719.2024.09.035.
- ZHOU Y, TIAN N J, ZHAO W X, *et al.* Effect of Qingxin Jieyu Decoction on Depression patients with liver depression and spleen deficiency type. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2024, 51(9): 126-129. doi: 10.13192/j.issn.1000-1719.2024.09.035.
- [26] 吴佳佳, 卞庆来, 丁凤敏, 等. 逍遥散抗抑郁作用的研究进展. *中华中医药学刊*, 2024, 42(7): 116-119. doi: 10.13193/j.issn.1673-7717.2024.07.026.
- WU J J, BIAN Q L, DING F M, *et al.* Research progress on antidepressant effect of Xiaoyaosan Powder. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2024, 42(7): 116-119. doi: 10.13193/j.issn.1673-7717.2024.07.026.
- [27] 王文恺, 张蔚, 孙悦, 等. 当归补血汤及其主要活性成分阿魏酸对糖尿病抑郁模型大鼠的影响及机制研究. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(6): 649-654. doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2020.06.005.
- WANG W K, ZHANG W, SUN Y, *et al.* Effects of Danggui Buxue Decoction and its main active ingredient ferulic acid on CUMS model GK rats. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2020, 31(6): 649-654. doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2020.06.005.
- [28] 张紫麒, 周鸿雲, 赵琼, 等. 加味芍药甘草汤对慢传输型便秘大鼠肠道传输功能、肠道菌群及代谢产物含量的影响. *中国药房*, 2025, 36(2): 154-159. doi: 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.02.04.
- ZHANG Z Q, ZHOU H Y, ZHAO Q, *et al.* Effects of Modified shaoyao gancao decoction on intestinal transit function, intestinal flora and metabolite content in slow transit constipation rat. *China Pharm*, 2025, 36(2): 154-159. doi: 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.02.04.
- [29] 李吉旭, 张林, 李伟, 等. 血府逐瘀汤治疗卒中后抑郁临床疗效的Meta分析. *上海中医药杂志*, 2023, 57(3): 15-20. doi: 10.16305/j.1007-1334.2023.2207059.
- LI J X, ZHANG L, LI W, *et al.* Meta-analysis of clinical efficacy of Xuefu Zhuyu Decoction for post-stroke depression. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2023, 57(3): 15-20. doi: 10.16305/j.1007-1334.2023.2207059.
- [30] 卢宇佳, 张珊, 史伟, 等. 柴胡疏肝散对抑郁模型小鼠行为及海马神经再生的影响. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2022, 31(3): 198-204. doi: 10.3760/cma.j.cn371468-20210918-00538.
- LU Y J, ZHANG S, SHI W, *et al.* Effects of Chaihu-Shugan San on behavior and hippocampal neurogenesis in depression model mice. *Chin J Behav Med Brain Sci*, 2022, 31(3): 198-204. doi: 10.3760/cma.j.cn371468-20210918-00538.
- [31] 郑大华, 于猛, 金朝, 等. 白芍抗抑郁组分及其化学成分的鉴定. *药学学报*, 2023, 58(5): 1307-1316. doi: 10.16438/j.0513-4870.2022-1165.
- ZHENG D H, YU M, JIN Z, *et al.* Identification of the antidepressant fraction and its major chemical constituents of Radix Paeoniae Alba. *Acta Pharm Sin*, 2023, 58(5): 1307-1316. doi: 10.16438/j.0513-4870.2022-1165.
- [32] 杨新雪, 梁进京, 董蕊, 柴胡-白芍单味、药对配方颗粒与传统汤剂化学成分及抗抑郁对比研究. *天然产物研究与开发*, 2024, 36(7): 1182-1190. doi: 10.16333/j.1001-6880.2024.7.010.
- YANG X X, LIANG J J, DONG R. Comparative study on the chemical constituents and anti-depression of Bupleurum Radix-Paeoniae Radix Alba single flavor, drug-pair formula granules and traditional decoction. *Nat Prod Res Dev*, 2024, 36(7): 1182-1190. doi: 10.16333/j.1001-6880.2024.7.010.
- [33] PAN X, CHEN K Z, HAN S J, *et al.* Total triterpenes of *Wolfiporia cocos* (Schwein.) ryvarden & gilb exerts antidepressant-like effects in a chronic unpredictable mild stress rat model and regulates the levels of neurotransmitters, HPA axis and NLRP3 pathway. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 793525. doi: 10.3389/fphar.2022.793525.
- [34] 喻斌, 阮鸣, 许立, 等. 川芎注射液通过cAMP-CREB-BDNF通路改善卒中后抑郁大鼠神经功能. *中国药理学通报*, 2022, 38(8): 1246-1251. doi: 10.12360/CPB202202035.
- YU B, RUAN M, XU L, *et al.* Chuanxiong injection improves neurological function of post-stroke depression rats through cAMP-CREB-BDNF pathway. *Chin Pharmacol Bull*, 2022, 38(8): 1246-1251. doi: 10.12360/CPB202202035.
- [35] 胡存玉, 曹小霞, 王先林, 等. 川芎挥发油化学成分、制剂及药理作用研究进展. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(3): 124-130. doi: 10.13194/j.issn.1673-842x.2024.03.028.
- HU C Y, CAO X X, WANG X L, *et al.* Research progress of chemical constituents, preparations and pharmacological effect of essential Oil of Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma). *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2024, 26(3): 124-130. doi: 10.13194/j.issn.1673-842x.2024.03.028.
- [36] 马建福, 王豆, 李涛, 等. 郁金治疗卒中后抑郁的机理研究进展. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(7): 276-282. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220740.
- MA J F, WANG D, LI T, *et al.* Pharmacological mechanism of Curcumae Radix in treatment of post-stroke depression: a review. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2022, 28(7): 276-282. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220740.
- [37] 张洪艳, 张玉平, 张燕娇, 等. 姜黄素对糖尿病并发抑郁模型大鼠的改善作用及机制. *中国药房*, 2024, 35(8): 942-947. doi: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.08.08.
- ZHANG H Y, ZHANG Y P, ZHANG Y J, *et al.* Ameliorative effect and mechanism of curcumin on diabetes model rats with depression. *China Pharm*, 2024, 35(8): 942-947. doi: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.08.08.
- [38] 王思懿, 李景淳, 姬少珍, 等. 基于“肝病传脾”理论论治抑郁症. *北京中医药大学学报*, 2025, 48(2): 216-222. doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2025.02.010.
- WANG S Y, LI J C, JI S Z, *et al.* Treatment of depression based on the theory of "liver disease affecting to the spleen". *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2025, 48(2): 216-222. doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2025.02.010.

(2024-11-26收稿, 2025-03-14修回)

编辑 吕熙



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2025 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of Journal of Sichuan University (Medical Sciences)