

基于关联规则和熵聚类的中医经方治疗抑郁症用药规律

邹锦, 杨学琴, 张小勇, 王瑞婷, 陶晓华*
(北京中医药大学 中医学院, 北京 100029)

[摘要] **目的:**基于中医传承辅助平台(V2.5)软件,探讨中医经方治疗抑郁症的用药规律。**方法:**收集中国期刊全文数据库(CNKI),中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库发表的中医经方及其化裁治疗抑郁症的文献资料,时间设定为1986年1月至2016年12月,将所得数据规范完成后,输入中医传承辅助平台(V2.5)软件,建立数据库,运用中医传承辅助系统中的关联规则、改进的互信息法以及复杂系统熵聚类等无监督数据挖掘方法,分析治疗抑郁症经方中常用的药物、核心组合及发现新方。**结果:**筛选出符合条件的运用中医经方治疗抑郁症的发表文献共461篇,其中包含119首方剂,涉及中药155味,对其进行分析,发现方剂中出现有35味中药高频应用,频次前5位的中药为炙甘草、大枣、柴胡、半夏、白芍。通过关联规则挖掘出核心组合25个,通过聚类分析得到新方3个。**结论:**通过中医传承辅助平台(V2.5)对治疗抑郁症的中医经方进行分析,发现运用中医经方治疗抑郁症用药频次较高的中药,大多为辛甘温之品,归经于心、脾胃、肝、肾经的药物频率明显较高,其中尤以入心经为最多,这些高频中药大多有益气健脾、宁心安神、行气解郁的功效。经方治疗抑郁症注重通阳气、养心气、疏肝气、健脾气,为临床辨治抑郁症提供了参考。

[关键词] 经方; 抑郁症; 关联规则; 聚类算法; 组方规律

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)10-0211-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017100211

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170308.0926.008.html>

[网络出版时间] 2017-03-08 9:26

Medication Regularity of Traditional Chinese Medicine Classical Prescriptions for Depression Based on Apriori and Clustering Algorithm

ZOU Jin, YANG Xue-qin, ZHANG Xiao-yong, WANG Rui-ting, TAO Xiao-hua*

(College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze medication regularity of traditional Chinese medicine (TCM) classical prescriptions for treating depression based on Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (TCMISS). **Method:** Articles for classical prescriptions treatment for depression in CNKI, VIP and Wanfang Datas from January 1986 to December 2016 were searched. The data was entered into TCMISS (V2.5) to set up a database, and association rules and unsupervised hierarchical clustering were used to analyze common herbs and core combinations and find new prescriptions. **Result:** Totally 461 cases and 119 prescriptions were screened out, involving 155 herbs. Through analysis, totally 35 frequently used herbs were found, and the top five were Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Praeparata Cum Melle, Jujubae Fructus, Bupleuri Radix, Pinelliae Rhizoma, Pinelliae Radix Alba. Totally 25 core combinations were mined through association rules, and three new prescriptions were mined through the cluster analysis from the database. **Conclusion:** Through TCMISS (V2.5), TCM classical prescriptions in the treatment of depression were analyzed to find that frequently used TCM classical prescriptions for treating depression medication frequency are mostly pungent-sweet-warm herbs and those entering

[收稿日期] 20161231

[基金项目] 北京中医药大学中青年教师面上项目(2015-JYB-JSMS049)

[第一作者] 邹锦,在读硕士,从事《伤寒论》病证规律研究,Tel:18810901856,E-mail:18810901856@163.com

[通讯作者] *陶晓华,博士,教授,从事《伤寒论》病证规律研究,Tel:13501362032,E-mail:xhtao1963@126.com

heart, spleen and liver and kidney meridians, especially those entering the heart channel. These frequently used TCMS mostly have an effect in replenishing Qi and tonifying spleen, calming nerves and replenishing vital energy, nourishing heart and relieving the depressed liver. Classical prescriptions for treating depression show an effect by activating Yang, nourishing the heart, disperse stagnated liver energy and replenishing spleen Qi, and can provide a reference for clinical treatment of depression.

[**Key words**] classical prescription; depression; association rules; clustering algorithm; composition principle

抑郁症是以心境低落为主要核心症状的一种情感性精神障碍,除此尚可见到思维、认知、意志等方面的功能减退,部分患者甚至以躯体不适作为就诊的主要原因。近年来抑郁症发病率逐年上升,该病在给患者造成无尽痛苦的同时,也为家庭和社会带来了沉重负担。张仲景时代尚未出现抑郁症病名,更无专篇阐述,但其《伤寒杂病论》中所记载的“百合病”,“妇人脏躁”以及“梅核气”等相关病证在症状表现上与当今抑郁症颇有相似之处,所载诸方,配伍严谨,药简效宏,后世医家尤其是现代医家用其方,在六经辨证和脏腑辨证思想的指导下,结合抑郁症临床表现,在临床上屡建奇功,拓展了经方治疗抑郁症的范畴。中医药治疗抑郁症取得了较多的进展,然而现代中医学者研究抑郁症多从某一名医入手,研究其所治疗抑郁症的经验^[1],或从某一类方剂入手^[2],尚没有系统对现代已发表的论文中使用经方治疗抑郁症的文献作整理,虽然数据挖掘方法已经非常成熟地运用于临床研究,对于抑郁症的研究仍有较广阔的前景,本研究为探索经方治疗抑郁症的临床用药规律,现采用中国中医科学院中药研究所开发的中医传承辅助系统软件(V2.5)^[3]作为数据处理媒介,并借助软件中改进的互信息法^[3]、复杂系统熵聚法^[4]、无监督的熵层次聚类^[5]等进行数据挖掘,对检索出的 1986 年 1 月—2016 年 12 月间发表的运用经方治疗抑郁症的文献进行分析,以期临床辨治抑郁症提供思路,为临床使用新方剂提供依据,为新药开发提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献来源 分别以“张仲景”,“经方”,“伤寒论”,“金匱要略”以及《伤寒论》112 方,《金匱要略》262 方各方名(如柴胡桂枝汤、小柴胡汤、百合地黄等)合并“抑郁症”为关键词,设定检索年限为 1986 年 1 月至 2016 年 12 月,在中国知网、维普和万方数据库公开发表的学术期刊论文,共 461 篇文献。

1.2 纳入与排除标准 从检索到的 461 篇文献中收集应用张仲景经方治疗抑郁症取得可靠疗效者。

剔除无治疗抑郁症作用的经方,非张仲景的方剂如血府逐瘀汤、越鞠丸等相关的文献和其他理论研究的文献,以及重复的方剂(包括名字不同,但药物组成相同的方剂)。通过筛选,共有处方 119 首。

1.3 数据规范药物名称依据 2009 年版《中药学》^[6]的药物名称进行规范,如“淮小麦”规范为“浮小麦”;“红枣”规范为“大枣”;“麦门冬”规范为“麦冬”;“云苓”规范为“茯苓”;“甘草”未注明“胜甘草”者,统一为“炙甘草”;“龙骨”、“牡蛎”未明确“煅龙骨”、“煅牡蛎”者,均统一为“龙骨”、“牡蛎”;“姜半夏”、“法半夏”和“制半夏”均统一为“半夏”。

1.4 数据录入与核对 将上述筛选所得的处方及规范名称后的药物,录入中医传承辅助系统(V2.5)“处方录入”模块,为确保数据源的准确性,在录入结束后对录入的处方及中药进行检查核对。通过“中医传承辅助系统(V2.5)”软件“数据分析”模块中“方剂分析”的相应功能按钮进行用药规律探讨。

1.5 数据分析

1.5.1 频次统计 分析将方剂中每味药的出现频次从高到低进行排序,并将结果导出。

1.5.2 组方规律分析 将“支持度个数”(表示在所有药物中同时出现的次数)设为 23,“置信度”(即当 A 药物出现时,B 药物出现的概率)设为 0.8,按药物组合出现频次从高到低的顺序进行排序,点“规则分析”按钮得出结果。

1.5.3 新方分析 首先选择合适的相关度 5 和惩罚度 2 进行聚类分析(核心算法包括改进的互信息法、复杂系统熵聚类),然后点击“提取组合”按钮以提炼新处方(基本算法是无监督的熵层次的聚类),并进行网络可视化展示。

2 结果

2.1 用药频数 经统计经方治疗抑郁症的 119 首方剂,包含 155 味药物,通过“频数统计”模块得到治疗抑郁症药物频数由高到低的顺序,其中频数超过 10 次的药物有 35 味(表 1),前 5 位分别是炙甘草、大枣、柴胡、半夏和白芍。

表 1 方剂中使用频数 ≥ 10 次的药物情况

Table 1 Analysis on herbs with frequency ≥ 10 in prescriptions

| No. | 药物 | 频数/次 | No. | 药物 | 频数/次 | No. | 药物 | 频数/次 |
|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|
| 1 | 炙甘草 | 87 | 13 | 川芎 | 25 | 25 | 丹参 | 15 |
| 2 | 大枣 | 54 | 14 | 百合 | 24 | 26 | 厚朴 | 13 |
| 3 | 柴胡 | 53 | 15 | 党参 | 22 | 27 | 合欢皮 | 12 |
| 4 | 半夏 | 48 | 16 | 地黄 | 22 | 28 | 干姜 | 12 |
| 5 | 白芍 | 43 | 17 | 牡蛎 | 20 | 29 | 紫苏叶 | 11 |
| 6 | 茯苓 | 41 | 18 | 白术 | 20 | 30 | 首乌藤 | 11 |
| 7 | 黄芩 | 38 | 19 | 郁金 | 20 | 31 | 枳实 | 11 |
| 8 | 酸枣仁 | 36 | 20 | 龙骨 | 19 | 32 | 黄连 | 11 |
| 9 | 浮小麦 | 33 | 21 | 石菖蒲 | 19 | 33 | 炒枳壳 | 10 |
| 10 | 生姜 | 32 | 22 | 远志 | 18 | 34 | 麦冬 | 10 |
| 11 | 桂枝 | 27 | 23 | 知母 | 16 | 35 | 茯神 | 10 |
| 12 | 当归 | 26 | 24 | 香附 | 15 | | | |

2.2 基于关联规则分析的组方规律 应用关联规则挖掘方法,得到 26 个常用中药组合,按组合出现频次由高到低排序(表 2),前 3 位分别是“炙甘草、

大枣”,“炙甘草、柴胡”,“炙甘草、白芍”,并进行网络展示(图 1),分析所得药对和药物组合的用药原则(表 3)。

表 2 处方中出现频数 ≥ 24 的药物组合(置信度 ≥ 0.6)

Table 2 Drug combinations with frequency ≥ 24 in prescriptions(confidence ≥ 0.6)

| No. | 药物 | 频数/次 | No. | 药物 | 频数/次 |
|-----|------------|------|-----|-----------|------|
| 1 | 炙甘草,大枣 | 49 | 14 | 炙甘草,黄芩,柴胡 | 29 |
| 2 | 炙甘草,柴胡 | 44 | 15 | 炙甘草,茯苓 | 28 |
| 3 | 炙甘草,白芍 | 39 | 16 | 炙甘草,白芍,柴胡 | 28 |
| 4 | 炙甘草,半夏 | 34 | 17 | 生姜,半夏 | 27 |
| 5 | 炙甘草,黄芩 | 34 | 18 | 半夏,大枣 | 26 |
| 6 | 黄芩,柴胡 | 33 | 19 | 半夏,黄芩 | 26 |
| 7 | 炙甘草,浮小麦 | 32 | 20 | 炙甘草,桂枝 | 25 |
| 8 | 大枣,浮小麦 | 32 | 21 | 半夏,茯苓 | 25 |
| 9 | 半夏,柴胡 | 32 | 22 | 大枣,柴胡 | 24 |
| 10 | 白芍,柴胡 | 31 | 23 | 炙甘草,半夏,黄芩 | 24 |
| 11 | 炙甘草,大枣,浮小麦 | 31 | 24 | 半夏,黄芩,柴胡 | 24 |
| 12 | 炙甘草,酸枣仁 | 29 | 25 | 柴胡,茯苓 | 23 |
| 13 | 炙甘草,半夏,柴胡 | 29 | 26 | 炙甘草,大枣,柴胡 | 23 |

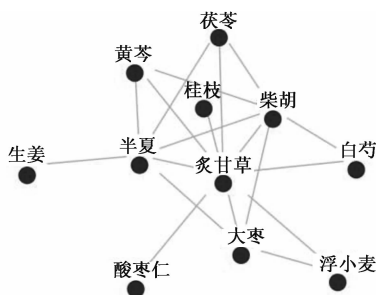


图 1 处方中药物网络展示

Fig.1 Drug association rule network map

2.3 基于熵聚类的方剂组方规律

2.3.1 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

依据方剂数量,设置相关度为 5,惩罚度为 2,进行聚类分析,得到方剂中两两药物间的关联度,将关联系数在 0.03 以上的药对列表(表 4)。

2.3.2 基于复杂系统熵聚类的核心药物组合分析

以药物间关联度分析结果为基底,依据相关度与惩罚度约束,基于复杂系统熵聚类,演化出 25 个由 3~4 味药组成的潜在的新药物组合(表 5)。

表 3 处方中药物组合关联规则 (置信度 ≥ 0.9)

Table 3 Drug combination association rules in prescriptions (confidence ≥ 0.9)

| No. | 规则 | 置信度 |
|-----|-------------|---------|
| 1 | 大枣->炙甘草 | 0.907 4 |
| 2 | 浮小麦->炙甘草 | 0.969 7 |
| 3 | 桂枝->炙甘草 | 0.925 9 |
| 4 | 白芍->炙甘草 | 0.907 0 |
| 5 | 浮小麦->大枣 | 0.969 7 |
| 6 | 大枣,浮小麦->炙甘草 | 0.968 8 |
| 7 | 炙甘草,浮小麦->大枣 | 0.968 8 |
| 8 | 浮小麦->炙甘草,大枣 | 0.939 4 |
| 9 | 大枣,柴胡->炙甘草 | 0.958 3 |
| 10 | 半夏,黄芩->炙甘草 | 0.923 1 |
| 11 | 半夏,柴胡->炙甘草 | 0.906 3 |

表 4 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

Table 4 Analysis of association between herbs based on improved mutual information method

| No. | 药对 | 关联系数 | No. | 药对 | 关联系数 |
|-----|---------|---------|-----|---------|---------|
| 1 | 紫苏叶,茯苓 | 0.048 7 | 11 | 紫苏叶,浮小麦 | 0.031 8 |
| 2 | 半夏,茯苓 | 0.046 4 | 12 | 大枣,枳实 | 0.031 8 |
| 3 | 厚朴,浮小麦 | 0.038 0 | 13 | 白芍,川芎 | 0.031 7 |
| 4 | 黄芩,紫苏叶 | 0.037 7 | 14 | 石菖蒲,薤白 | 0.031 6 |
| 5 | 半夏,制附子 | 0.036 3 | 15 | 大枣,葛根 | 0.031 6 |
| 6 | 黄芩,炙甘草 | 0.035 9 | 16 | 半夏,浮小麦 | 0.030 9 |
| 7 | 黄芩,桂枝 | 0.035 8 | 17 | 生姜,酸枣仁 | 0.030 8 |
| 8 | 白芍,熟地黄 | 0.035 3 | 18 | 石菖蒲,浮小麦 | 0.030 7 |
| 9 | 炙甘草,桂枝 | 0.034 1 | 19 | 黄芩,太子参 | 0.030 1 |
| 10 | 紫苏叶,炒枳壳 | 0.033 2 | | | |

表 5 治疗抑郁症经方中潜在的新药物组合

Table 5 New core combination of drugs in treatment of depression

| No. | 核心组合 | No. | 核心组合 |
|-----|------------|-----|--------------|
| 1 | 牡蛎,龙骨,瓜蒌 | 14 | 黄芪,吴茱萸,肉桂 |
| 2 | 牡蛎,龙骨,桂枝 | 15 | 黄芪,肉桂,细辛 |
| 3 | 牡蛎,龙骨,薤白 | 16 | 半夏,柴胡,紫苏叶 |
| 4 | 淡豆豉,佛手,灯心草 | 17 | 五味子,巴戟天,杜仲 |
| 5 | 麦冬,五味子,杜仲 | 18 | 远志,桃仁,石菖蒲 |
| 6 | 党参,黄芩,地黄 | 19 | 紫苏叶,炙甘草,厚朴 |
| 7 | 神曲,苍术,益母草 | 20 | 桃仁,石菖蒲,郁金 |
| 8 | 熟地黄,山茶萸,石斛 | 21 | 地骨皮,焦栀子,制何首乌 |
| 9 | 大枣,炙甘草,浮小麦 | 22 | 麻黄,紫苏梗,杏仁 |
| 10 | 黄芩,半夏,柴胡 | 23 | 肉桂,制附子,细辛 |
| 11 | 当归,川芎,泽泻 | 24 | 石菖蒲,郁金,丹参 |
| 12 | 当归,泽泻,白术 | 25 | 半夏,紫苏叶,生姜,厚朴 |
| 13 | 黄芪,吴茱萸,瓦楞子 | | |

2.3.3 基于无监督熵层次聚类的新处方分析 在以上核心组合提取的基础上,运用无监督熵层次聚类算法,挖掘出可聚类成新处方的组合有 3 对,3 对药物组合聚合成 3 个新方(表 6),即大枣-炙甘草-浮小麦-紫苏叶-厚朴,黄芩-半夏-柴胡-紫苏叶,当归-川芎-泽泻-黄芪-吴茱萸-肉桂。并对其网络展示(图 2)。

3 讨论

综上,本研究借助中医传承辅助系统软件,录入并分析搜集的治疗抑郁症的经方 119 首,共涉及中药 155 味,利用此软件中系统的数据挖掘方法,分析得到用于抑郁症治疗的经方中有高频中药 35 味、常用药对 26 个,推演出 25 个核心组合,最后挖掘出 3 个治疗抑郁症的新方。

表 6 基于熵层次聚类的治疗抑郁症的新处方

Table 6 New prescriptions in treatment of depression based on hierarchical clustering entropy

| No. | 候选新处方 |
|-----|--------------------|
| 1 | 大枣,炙甘草,浮小麦,紫苏叶,厚朴 |
| 2 | 黄芩,半夏,柴胡,紫苏叶 |
| 3 | 当归,川芎,泽泻,黄芪,吴茱萸,肉桂 |

抑郁症是临床表现复杂多样的疾病证候群,中医学并没有该病名,现代大都归于郁证范畴,一般认为本病起于情志不畅,肝为其主要病位,心、脾随之,病机主要是肝失疏泄、心神失养或脾失健运^[7-8]。

通过对抑郁症经方用药的频次分析可以得到如下结论:治疗抑郁症经方用药频次较高的前 36 味中药,从药物功用上看,大部分中药有益气健脾、宁心安神、行气解郁的功效,如党参、茯苓、浮小麦、

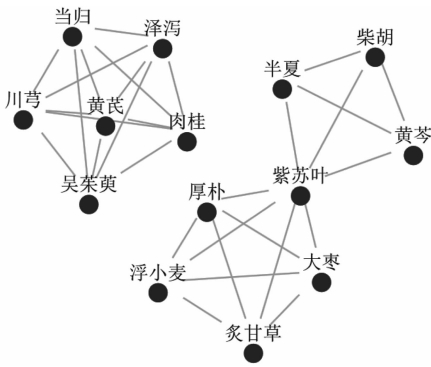


图 2 治疗抑郁症新方药物网络展示

Fig. 2 Association rule network map for new drugs in treatment of depression

酸枣仁、合欢皮、柴胡等；从药性来看，多为辛甘温之品，如炙甘草、大枣、桂枝、当归、白术等；从归经来看，归于心、脾胃、肝、肾经的药物频率明显较高，其中入心经的有 17 味，如炙甘草、大枣、茯苓、浮小麦、龙骨、百合等。心藏神，为五脏六腑之大主，与精神意识活动密切相关，五志过极均可损伤心神，而出现神情抑郁、精神萎靡、失眠健忘、思维迟缓等症状^[9]，故养心安神为其重要治法，临床亦常用合欢皮、莲子心等宁神解忧之品，从心论治抑郁症^[10]。

从药物关联可以看出，临床常用组合有茯苓、炙甘草、浮小麦、大枣与紫苏叶、炒枳壳、枳实、川芎等配伍，体现了益气行气同施的思路，黄芩与桂枝、太子参、炙甘草等寒温并用、清补同调，还有白芍与熟地黄、紫苏叶与炒枳壳等功能相近的药物配合使用。从核心组合可以看出，甘麦大枣汤、桂枝加龙骨牡蛎汤、小柴胡汤、当归芍药散、半夏厚朴汤、酸枣仁汤等经典方剂是临床治疗抑郁症的核心，与现代学者对《伤寒杂病论》所载相关条文的认识相一致^[11]。

由中医传承辅助系统所集成的数据挖掘方，得到了治疗抑郁症的 3 个新方。方 1 由大枣、炙甘草、浮小麦、紫苏叶、厚朴组成，方中炙甘草、大枣益气健脾，大枣、浮小麦养心安神，紫苏叶、厚朴行气宽中，对于心脾两虚兼有中焦气滞的患者比较适宜。方 2 由黄芩、半夏、柴胡、紫苏叶组成，黄芩、半夏、柴胡为和解少阳的组合，加紫苏叶有行气调中之效，可用于少阳郁热、脾胃不和之抑郁症。方 3 由当归、川芎、泽泻、黄芪、吴茱萸、肉桂组成，当归补血活血，川芎活血行气，黄芪益气健脾；当归合黄芪，益气补血；泽泻、黄芪利水；吴茱萸、肉桂，二者辛热，温脾益肾助阳，可用于血虚、虚寒兼有水肿之抑郁症。综观以上 3 方，体现了养心安神、行气开郁、和解少阳、补血

活血等治法，与心神失养的甘麦大枣汤、痰气郁结的半夏厚朴汤、气郁化火的小柴胡汤、血虚湿滞的当归芍药散治法不谋而合，并在现代实验方面得到了印证，具有明显的抗抑郁效果^[1-15]。3 个新处方药味简单，药性平和，以补益气血和中为基本治法，注重通阳气、养心气、疏肝气、健脾气，使气机运行得畅，正对抑郁症病机，用于临床，或许有疗效。该研究为经方治疗抑郁症的组方用药规律提供了参考，其结果在临床上有待进一步的验证。

[参考文献]

[1] 洪霞,毛丽君,吴小明,等.周绍华教授抑郁症医案数据挖掘分析[J].陕西中医,2010,31(12):1571-1573.

[2] 张潇,田俊生,刘欢,等.抗抑郁中药新药研发进展[J].中国中药杂志,2017,42(1):29-33.

[3] 卢朋,李健,唐仕欢,等.中医传承辅助系统软件开发与应用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(9):1-4.

[4] 葛玉莲,冯学功.基于中医传承辅助系统治疗失眠经方组方规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(22):4-7.

[5] 吴嘉瑞,郭位先,张晓朦,等.基于关联规则和熵聚类的颜正华教授治疗心系病证用药规律研究[J].中国中药杂志,2015,40(8):1601-1604.

[6] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2009:53-485.

[7] 尚菲,季颖.从五脏论治抑郁症的思路探讨[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(10):29-30.

[8] 周仲英.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2011:373-379.

[9] 洪霞,宁侠.周绍华从心论治抑郁症经验[J].北京中医药,2014,33(10):732-734.

[10] 刘淋利,吴剑浩,赵丽慧.抑郁症从心论治探讨[J].贵阳中医学院学报,2008,30(3):1-2.

[11] 覃家浪.经方在精神疾病中的应用[J].河南中医,2012,32(5):548-551.

[12] 张学礼,金国琴,邱宏,等.加味甘麦大枣汤对抑郁症模型大鼠行为学及单胺类神经递质的影响[J].中药药理与临床,2003,19(3):5-6.

[13] 黄世敬,陈宇霞,张颖.厚朴治疗抑郁症及抗抑郁机理探讨[J].世界中西医结合杂志,2015,10(7):1023-1026.

[14] 张锦,王登,周珺,等.开心散、当归芍药散和圣约翰草对高脂加慢性应激大鼠行为学的影响及调节机制[J].中华中医药杂志,2016,31(10):4230-4235.

[15] 颜艳.小柴胡汤干预抑郁症的实验研究[D].福州:福建中医学院,2008.

[责任编辑 邹晓翠]