

基于路径分析数学模型探讨逍遥散功效药队抗抑郁配伍关系

渐 村^{1, 2, 3}, 李孟宇^{1, 2, 3}, 王雅泽^{1, 2, 3}, 吕 梦^{1, 2, 3}, 李顺勇⁴, 陈士剑⁵, 秦雪梅^{1, 2, 3}, 刘晓节^{1, 2, 3*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学 生物医药与大健康研究院, 山西 太原 030006

3. 化学生物学与分子工程教育部重点实验室, 山西 太原 030006

4. 山西大学 数学科学学院, 山西 太原 030006

5. 山西大学 计算机与信息技术学院, 山西 太原 030006

摘要: 目的 采用路径分析数学模型定量表征逍遥散功效药队(健脾药队、疏肝药队)对整方抗抑郁药效的贡献。方法 大鼠适应性饲养1周后,基于行为学数据以及体质量,随机分为对照组、模型组、疏肝(25 g·kg⁻¹,柴胡、薄荷、白芍、当归)组、健脾(21.3 g·kg⁻¹,白术、茯苓、生姜、甘草)组、逍遥散(46.3 g·kg⁻¹,柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、甘草、薄荷、生姜质量比为6:6:6:6:3:2:2)组,制备慢性温和不可预知应激(CUMS)抑郁大鼠模型同时给药。对照组和模型组给予等量生理盐水,在给药1 h后开始造模,每天给药1次,持续28 d。在第0、1、2、3、4周分别对所有动物进行称体质量、糖水偏爱实验;在造模结束后对大鼠进行强迫游泳和水迷宫行为学测试。应用IBM SPSS Statistics 26软件,处理、分析行为学数据,并绘制路径分析效果图。**结果** 造模第4周,模型组大鼠体质量、糖水偏爱率、水迷宫穿越平台次数显著低于对照组($P < 0.05$),强迫游泳不动时间显著高于对照组($P < 0.05$)。与模型组比较,各给药组体质量、穿越平台次数显著增加($P < 0.05, 0.01$),其中逍遥散组效果最优,健脾组效果次之,最后为疏肝组;各给药组糖水偏爱率显著增加($P < 0.01$),逍遥散的作用优于健脾组和疏肝组,与对照组最为接近;各给药组不动时间显著减少($P < 0.05, 0.01$),健脾的效果优于逍遥散和疏肝组。路径分析结果显示,体质量:疏肝药队对整方的作用是促进作用,但健脾药队具有抑制作用,疏肝药队的正向作用强于健脾药队的抑制作用;水迷宫实验:疏肝药队和健脾药队均发挥正向促进作用;糖水偏爱率:健脾药队对整方的贡献是正向促进作用,但疏肝药队是抑制作用,健脾药队的正向促进作用强于疏肝药队的抑制作用;强迫游泳:健脾药队的作用是正向促进的,但疏肝药队是抑制作用,疏肝的抑制作用强于健脾的正向作用。**结论** 与疏肝药队相比,健脾药队能更好地改善抑郁症行为学指标;路径分析模型可直观反映各药队抗抑郁作用的强弱,又能定量表征各药队对整方抗抑郁作用的贡献。

关键词: 路径分析; 逍遥散; 功效药队; 健脾药队; 疏肝药队; 配伍; 抑郁症

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)05-0871-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.05.008

Study on compatibility of anti-depression effects of Xiaoyaosan's efficacy groups based on path analysis mathematical model

JIAN Chen^{1,2,3}, LI Mengyu^{1,2,3}, WANG Yaze^{1,2,3}, LÜ Meng^{1,2,3}, LI Shunyong⁴, CHEN Shijian⁵, QIN Xuemei^{1,2,3}, LIU Xiaojie^{1,2,3}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Institute of Biomedicine and Health, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

3. Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering of Ministry of Education, Taiyuan 030006, China

4. School of Mathematical Sciences, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

5. School of Computer and Information Technology, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: Objectives To explore the application of path analysis in the study of the compatibility of traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions, we used the path analysis mathematical model to quantitatively characterize the contributions of Xiaoyaosan's efficacy groups, i.e. the antidepressant efficacy of the Shugan group and the Jianpi group in the whole prescription. **Methods** After

收稿日期: 2021-09-19

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81803962);山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(20200013)

第一作者: 渐 村(1998—),女,硕士研究生,研究方向为中药复方配伍。Tel:17861325001 E-mail: jianchensxdx@163.com

*通信作者: 刘晓节,女,硕士生导师,研究方向为经典复方配伍规律研究。Tel:(0351)7018379 E-mail: liuxiaojie@sxu.edu.cn

one week of adaptive feeding, the rats were randomly divided into control group, model group, Shugan group ($25 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), Jianpi group ($21.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) group, and Xiaoyaosan ($46.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) group based on behavioral data and body weight. Rats in control group and the model group were given the same amount of normal saline. The model was established 1 h later. The model was administered once a day for 28 d. At the 0, 1, 2, 3 and 4 weeks, all animals were tested for weight and sugar preference. Forced swimming and water maze behavior tests were performed on the rats after modeling. Finally, the IBM SPSS Statistics 26 software was used to proceed and analyze the behavioral data. Besides, a path analysis effect diagram was drawn. **Results** At the 4th week of modeling, the body weight, sugar preference rate and times of water maze crossing platform in model group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$), while the immobility time of forced swimming was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). Compared with model group, body weight and times of crossing platform in each administration group were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). Xiaoyaosan group exhibited the best effect, followed by Jianpi group, and finally was Shugan group. The sugar preference rate of each administration group increased significantly ($P < 0.01$), and the effect of Xiaoyaosan was stronger than that of Jianpi group and Shugan group, which was closest to the control group. The immobile time of each administration group was significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$). The results of path analysis showed that body weight: the effect of Shugan group on the whole formula was promoting, but the effect of Jianpi group was inhibiting. The positive effect of Shugan group was stronger than that of Jianpi group. Water maze test: both Shugan group and Jianpi group played a positive role in promoting the whole formula; Sugar preference rate: the contribution of Jianpi group to the whole formula was positive promoting effect, but that of Shugan drug team was inhibitory effect. The positive promoting effect of Jianpi group was greater than that of Shugan group. Forced swimming: in the test, the effect of Jianpi was positively promoting, but the effect of Shugan was inhibitory, and the inhibitory effect of Shugan was stronger than the positive effect of Jianpi. **Conclusions** Compared with Shugan group, the Jianpi group could improve the behavioral indicators of depression stronger. The path analysis model can not only reflect intuitively the efficacies of efficacy groups, but also characteristic quantitatively the contributions of efficacy groups to the antidepressant effect of Xiaoyaosan.

Key words: path analysis; Xiaoyaosan; efficacy groups; Jianpi group; Shugan group; compatibility; depression

中药复方是中医药临床应用的主要形式,是以中医理论为指导,以阴阳五行为框架,通过对病因病机的辨证认识^[1],根据其配伍规律和量效关系达到治疗不同疾病的目的^[2],是中医药临床应用的主要形式。中药复方由多味中药组成,具有多成分、多靶点、多途径等作用特点。阐释中药复方配伍关系是中药现代化的重点和难点。逍遥散出自《太平惠民和剂局方》,是疏肝解郁、调和肝脾的经典名方,由柴胡、薄荷、当归、白芍、白术、茯苓、生姜、炙甘草等8味药组成。逍遥散抗抑郁作用及作用机制已被现代药理实验和临床经验证实^[3-8]。然其抗抑郁作用配伍规律仍未明确。

现有研究配伍的方法主要根据药味、性味以及归经,复方中药物对整方药效的贡献及其定量表征尚属空白。“功效药队”的定义是由曾南课题组提出的^[9],是在研究药味配伍基础上,根据药物作用的不同功效将复方拆分为不同药队。在“功效药队”概念被定义前就有根据功效研究复方配伍的实例,比如六味地黄丸被拆分为“三补”“三泄”2个药队^[10-11];白术茯苓汤被拆为“补气”“行气”和“除湿”3个药队^[12]。根据“功效药队”策略将中药复方进行拆方研究,有利于理解整方与组分之间的关系,可将全方包含的中医治法和配伍规律更好地进行归纳总

结,进一步阐释中医药理论与复方之间的联系与内涵^[9]。基于“功效药队”策略,本研究依据逍遥散中各药味的功效,将其拆为疏肝药队(柴胡、薄荷、白芍、当归)和健脾药队(白术、茯苓、生姜、甘草)^[13]。

应用数学思维是研究复方配伍关系的新方式^[14-15]。数理方法和模型的建立、网络药理学、数据挖掘的发展与应用等新技术的出现,也为研究中药复方配伍提供了新方法、新思路。数学思维和数理模型能够直接、简洁、清晰地揭示其配伍规律的合理性以及可行性,阐释其科学内涵,表征其内在关系。因此,将中医药与数学模型相结合,利用数学方法可清楚、直接地描述中药复方的疗效,从而使中医药在世界范围内获得更高的认可度。路径分析是由美国遗传学家 S. Wright 于 1918 年提出,通过分析变量之间假设的因果关系来测量变量之间因果关系强弱的一种统计程序^[16]。路径分析可用于检验一个假说的因果模型的准确度和可靠度,已被广泛应用在社会学等领域。路径分析在中医药领域也有应用,路径分析是研究中药复方药效的理想工具。传统中药复方药味众多、体内应答机制复杂,将复方按照功效药队拆方或者通过其他配伍规律进行拆方,再通过路径分析数学方法定量表征整方在体内的药效。路径分析结果为定量定性用药,

靶向改善相应症状提供理论支持,同时还可以达到降低临床用药的毒副作用、增加临床依从性的目的。

本研究应用定量化模式表征逍遥散复方配伍关系,是中药配伍理论现代化研究与应用的新尝试。首先,将逍遥散根据“功效药队”策略分为2个药队;然后,应用路径分析数学模型对2个功效药队对抗抑郁作用的贡献进行研究。拆方后的2个药队可被看作是因果关系中的自变量,逍遥散整方被看作因变量。运用这种数学统计方法推测、计算2个自变量药队对逍遥散因变量的作用强弱,以期更好地解释单味中药对整方药效的贡献。研究结果将为中药配伍关系定量表征提供新思路和新策略。

1 材料

1.1 药材及制备

柴胡、白术、茯苓、白芍、当归、薄荷、甘草和生姜均购于山西和仁堂中药饮片有限责任公司,经山西大学中医药现代研究中心秦雪梅教授鉴定均符合《中国药典》(2020年版)标准。

逍遥散和药队水煎剂的制备:参照文献报道方法^[17],逍遥散按质量比称取药材(柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、甘草、薄荷、生姜为6:6:6:6:6:3:2:2)^[18],疏肝药队(柴胡、薄荷、白芍、当归)和健脾药队(白术、茯苓、生姜、甘草)按药物组成取相应比例药材,加入10倍量蒸馏水浸泡1 h,水煎提取2 h,收集水煎液,再用8倍体积水提取2 h,合并2次水煎液,减压浓缩至稠浸膏,红外干燥得干浸膏备用,用时折算成生药量进行配制^[19]。

1.2 实验动物

SPF级雄性SD大鼠,体质量180~220 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2016-0006。饲养环境为12 h/12 h明暗交替,自由摄食饮水,温度(23±2)°C,湿度(50±20)%。本实验经山西大学动物实验伦理委员会批准(批准文号SXULL20180055)。

2 方法

2.1 实验分组

大鼠适应1周后,进行0周行为学测试,为消除个体差异,基于糖水偏爱实验数据、旷场实验数据以及体质量,将大鼠随机分为对照组、模型组、疏肝药队(25 g·kg⁻¹)组、健脾药队(21.3 g·kg⁻¹)组,逍遥散(46.3 g·kg⁻¹)组。剂量(生药量)依据本课题组前期逍遥散抗抑郁最佳剂量筛选结果确定^[20]。本实

验采用的是造模同时给药的方法,对照组和模型组给予等量生理盐水,在给药1 h后开始造模,每天给药1次,持续28 d。

2.2 慢性温和不可预知应激(CUMS)模型的制备

参照Willner等^[21]、郑兴宇等^[22]方法制备CUMS模型,造模程序包括冰水浴、热刺激、足底电击、禁食、禁水、束缚、昼夜颠倒、夹尾、超声刺激,每天给予1种刺激。每种刺激随机出现且同一刺激不连续出现,持续4周。在实验进行的第0、1、2、3、4周分别对所有动物称质量、进行糖水偏爱实验测试。在造模结束后对大鼠进行强迫游泳和水迷宫行为学测试。

2.3 糖水偏爱实验

在实验开始前2天,将大鼠单独饲养,第1天提供2瓶1%的蔗糖水使大鼠适应蔗糖溶液,第2天用纯净水替换其中1瓶蔗糖水。经过上述蔗糖偏爱训练后,所有大鼠被剥夺食物和水12 h,然后正式测试自由选择饮用蔗糖水或水3 h。根据消耗量,使用下式计算糖水偏爱率。

$$\text{糖水偏爱率} = \frac{\text{蔗糖水消耗量}}{\text{蔗糖水消耗量} + \text{纯净水消耗量}}$$

2.4 强迫游泳实验

实验大鼠末次给药后,进行强迫游泳实验,测试前1天,将大鼠放入水深30 cm(25 °C)的玻璃圆筒(直径20 cm、高50 cm)中,进行15 min的预测试以消除水引起的急性压力。预测试24 h后,进行5 min的正式实验。不动时间从大鼠仅进行幅度较小动作且其头部保持水上时开始计算,记录大鼠不动时间。

2.5 Morris水迷宫实验

在实验第29天,参考文献报道方法^[23],在Morris水迷宫圆形水池中进行空间探索实验。即在定位航行实验结束后,撤去平台,将大鼠放入水中,记录大鼠在60 s内的穿越平台次数。在正式测试前对大鼠进行水迷宫训练。

2.6 数据处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,在SPSS16.0软件(SPSS公司,美国)中对数据进行处理,剔除异常值。

用IBM SPSS Statistics 26软件(IBM公司,美国)对对照组与模型组、给药组与模型组的行为学指标(体质量、糖水偏爱率、强迫游泳不动时间、水迷宫穿越平台次数)进行方差分析,比较不同组别之间的差异。用IBM SPSS Statistics 26软件对逍遥散及其功效药队的行为学数据进行线性关系的判

断和拟合,得到合适的拟合系数及回归方程^[24]。

采用 IBM SPSS Statistics 26 软件计算路径系数,将路径系数输入到 Amos Graphics (SPSS 公司,美国)软件中,绘制路径分析图。

3 结果

3.1 行为学指标的方差分析以及线性回归分析

3.1.1 体质量 如图1所示,造模第4周,模型组大鼠体质量显著低于对照组 ($P < 0.05$);与模型组比较,各给药组体质量显著增加 ($P < 0.05, 0.01$),其中逍遥散组效果最优,健脾组效果次之,最后为疏肝组。

如表1所示,体质量的 R 值为 0.704,有较好拟合性。由表2可得疏肝药队和健脾药队影响逍遥散组体质量的路径系数分别为 0.609 和 -0.328。综合表1、2得到体质量线性回归方程为: $y = 79.808 + 0.984 x_1 - 0.758 x_2$ (x_1 -疏肝组, x_2 -健脾组)。

3.1.2 水迷宫实验 如图1所示,造模第4周,模型组大鼠穿越平台次数显著少于对照组 ($P < 0.05$);与模型组比较,各给药组穿越平台次数显著增加 ($P < 0.05, 0.01$),其中逍遥散组效果最优,健脾组效果次之,最后为疏肝组。

如表1所示,水迷宫实验的线性拟合度为 0.444。同时由表2可得疏肝药队和健脾药队影响逍遥散穿越平台次数的路径系数分别为 0.242 和

0.296。由表1、2共同得到穿越平台次数的线性回归方程 $y = 2.681 + 0.226 x_1 + 0.210 x_2$ (x_1 -疏肝组, x_2 -健脾组)。

3.1.3 糖水偏爱测试 如图1所示,造模第4周,模型组大鼠糖水偏爱率显著低于对照组 ($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组糖水偏爱率显著增加 ($P < 0.01$),逍遥散的作用优于健脾组和疏肝组,与对照组最为接近。

如表1、2所示,糖水偏爱测试的线性拟合度为 0.907,有较好拟合性;影响逍遥散组糖水偏爱率的路径系数分别为疏肝组-0.054 和健脾组 0.949;糖水偏爱率的线性回归方程为 $y = 0.035 - 0.047 x_1 + 0.886 x_2$ (x_1 -疏肝组, x_2 -健脾组)。

3.1.4 强迫游泳 如图1所示,造模第4周,模型组大鼠不动时间显著多于对照组 ($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组不动时间显著减少 ($P < 0.05, 0.01$)。其中健脾组的效果优于逍遥散组和疏肝组。

由表1、2可知,强迫游泳不动时间的线性拟合度为 0.952,有较好拟合性;影响逍遥散组强迫游泳不动时间的路径系数分别为疏肝组-0.991 和健脾组 0.044;强迫游泳的线性回归方程为: $y = 329.608 - 1.803 x_1 + 0.072 x_2$ (x_1 -疏肝组, x_2 -健脾组)。

3.2 逍遥散及其功效药队的路径分析

基于上述数据,绘制逍遥散及其功效药队改善

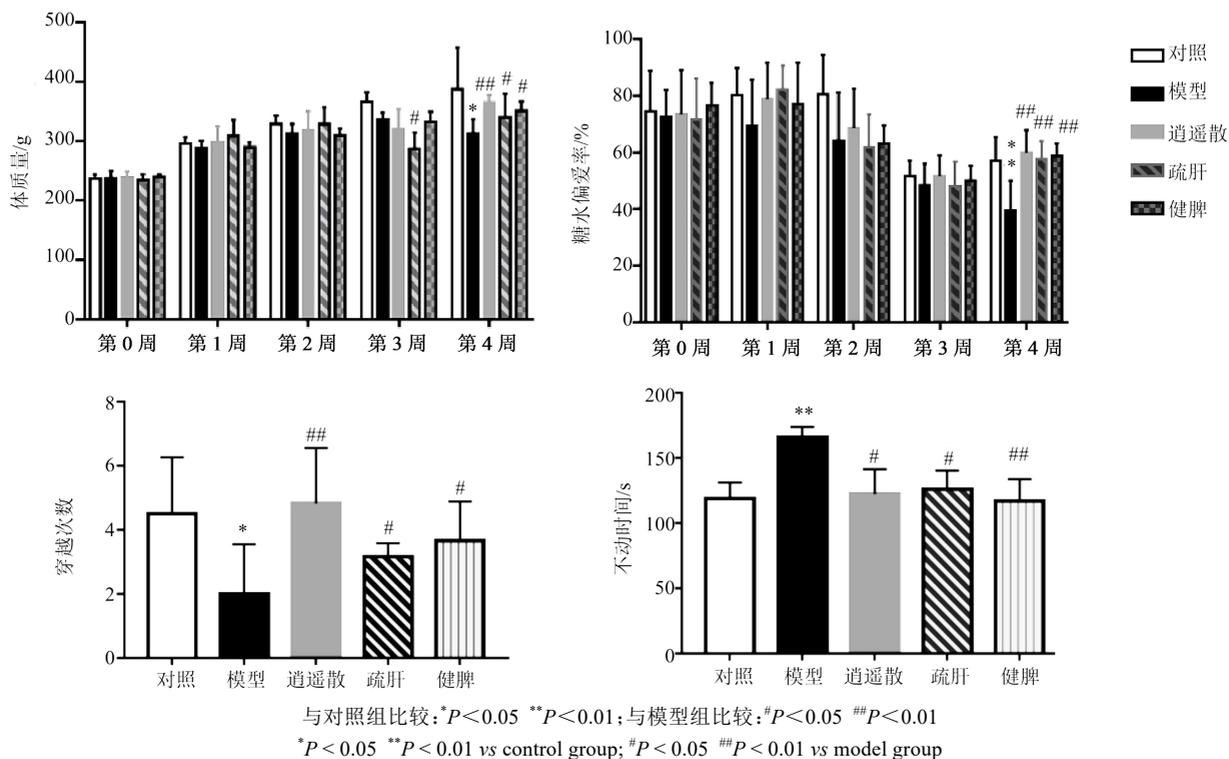


图1 逍遥散及其功效药队改善抑郁大鼠行为学结果

Fig. 1 Effects of Xiaoyaosan and its efficacy groups on improving behaviors of depressed rats

表1 行为学指标线性回归模型总结

Table 1 Summary of linear regression model for behavioral indicators

行为学指标	R	R ²	校正R ²	标准误	线性回归方程
体质量	0.704	0.495	0.243	21.815	$y=79.808+0.984x_1-0.758x_2$
水迷宫	0.444	0.197	-0.124	1.098	$y=2.681+0.226x_1+0.210x_2$
强迫游泳	0.952	0.907	0.814	11.244	$y=329.608-1.803x_1+0.072x_2$
糖水偏爱	0.907	0.823	0.706	0.091	$y=0.035-0.047x_1+0.886x_2$

x_1 -疏肝组; x_2 -健脾组; y -逍遥散组

x_1 -Shugan group; x_2 -Jianpi group; y - Xiaoyaosan group

表2 行为学指标线性回归模型的各项系数

Table 2 Coefficients of linear regression model of behavioral indicators

指标		B	标准误	Beta	t
体质量	常数	79.808	113.869		0.701
	疏肝	0.984	0.574	0.609	1.715
	健脾	-0.758	0.822	-0.328	-0.922
水迷宫	常数	2.681	1.045		2.565
	疏肝	0.226	0.327	0.242	0.692
	健脾	0.210	0.371	0.296	0.565
强迫游泳	常数	329.608	50.922		6.473
	疏肝	-1.803	0.814	-0.991	-2.215
	健脾	0.072	0.731	0.044	0.098
糖水偏爱	常数	0.035	0.051		0.673
	疏肝	-0.047	0.338	-0.054	-0.139
	健脾	0.886	0.361	0.949	2.454

抑郁行为学指标的路径分析图(图2)。功效药队对逍遥散改善行为学各指标的贡献如下,体质量:疏肝药队对整方的作用是促进作用,但健脾药队具有抑制作用,疏肝药队的正向作用强于健脾药队的抑制作用;水迷宫实验:疏肝药队和健脾药队均可改善大鼠的学习记忆能力,且对逍遥散整方的贡献都是正向促进作用;糖水偏爱率:健脾药队对整方的贡献是正向促进作用,但疏肝药队是抑制作用,健脾药队的正向促进作用大于疏肝药队的抑制作用;强迫游泳:健脾药队的作用是正向促进的,但疏肝药队是抑制作用,疏肝的抑制作用强于健脾的正向作用。

4 讨论

路径分析是数学方法的一种,具有清晰、直观、

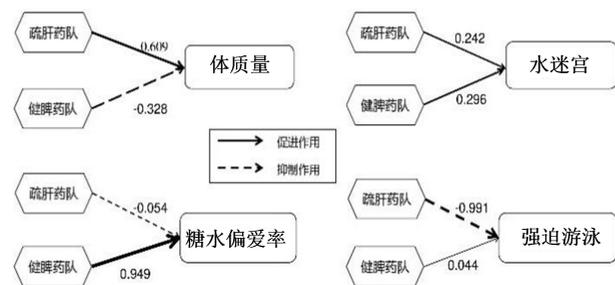


图2 逍遥散复方的作用路径图

Fig. 2 Action path diagram of Xiaoyaosan prescription

简便的特点,有助于中药复方配伍原理研究从定性向定量的转变,为组方原理定量解析、复方优化研究提供新的技术方法。成都中医药大学曾勇课题组^[24]以麻黄汤为研究对象,应用路径分析方法,定量表征了麻黄、桂枝、甘草、苦杏仁对麻黄汤止咳、发汗、解痉的贡献大小。其研究表明,路径分析用于分析复方配伍关系是可行的。因此,本研究采用路径分析方法定量表征逍遥散疏肝和健脾药队对整方抗抑郁作用的贡献,阐释其抗抑郁配伍关系。结果表明,疏肝药队和健脾药队对抑郁症的相关指标均有不同程度的改善,与疏肝药队相比,健脾药队能更好地改善抑郁症行为学指标。由路径分析系数图可以看出健脾药队在逍遥散整方中的贡献大于疏肝药队,是逍遥散复方的核心。虽然疏肝药队和健脾药队单独使用时会对行为学指标产生一定程度的抑制作用,但是在使用逍遥散整方进行研究时,两个药队之间相互作用显现出整体的正向作用效果,表明在复方中疏肝药队和健脾药队协同发挥抗抑郁作用。

从图1中可以看出,对于增加大鼠体质量效果最好的是逍遥散组,其次是健脾组,最后是疏肝组。单独应用健脾药队时具有优于疏肝药队的促进作用。但是从图2路径分析图中,可以看出健脾组对逍遥散整方的贡献是负值,说明在应用逍遥散整方时,逍遥散中的健脾药队不仅不能增加大鼠体质量,还会有一定的抑制作用。原因可能是大鼠之间的个体差异。除了个体差异外,在下一步实验中考虑将逍遥散8味药材单独应用,以分析不同药物之间的相互影响。以曾勇课题组麻黄汤为例^[24],将麻黄汤的四味药材彻底分开,可以看到苦杏仁对甘草的作用是正向的,但甘草的表观直接作用是负向抑制的;苦杏仁对桂枝的作用是负的,但是桂枝的表观直接作用是正向促进的。研究表明,不同药物之间存在相互作用,其作用强弱会影响表观直接作用。疏肝药队中的药物可能会和健脾药队中的

药物相互作用,影响药队对逍遥散整方的贡献。图1中的糖水偏爱率、水迷宫测试和强迫游泳结果与图2路径分析结果一致,说明无论在单独用药还是比较在逍遥散整方中的贡献,健脾药队的效果均优于疏肝药队组。

目前,研究逍遥散“功效药队”抗抑郁作用强弱大多采用代谢组学技术^[25]。与代谢组学相比,路径分析更加简便,可通过直接处理原始行为学数据定量表征药队对整方药效的贡献。同时,鉴于中药复方配伍关系的复杂性,多种数学模型和方法的综合应用是深入、全面阐释中药复方配伍的科学内涵的有效路径之一^[26]。

本研究应用路径分析数学模型定量表征了逍遥散方中各药队的作用效果及其对整方疗效的贡献,体现了中医学的整体观与系统观的思维模式^[24]。研究结果对客观认识逍遥散组方原理、抗抑郁科学内涵具有重要意义。除此之外,路径分析方程还有助于明确药队在组方中的地位,有助于深入解析药队与复方的关系,对复方有效成分、复方配伍原理等研究有一定的启示意义。随着多学科、多技术的交叉融合,数学模型将被广泛应用在中药研究领域,为深入、全面阐释中医药理论、中医药现代化提供新视角和新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 顾俊菲,刘培,陶伟伟,等.药对配伍策略及其内在机制研究述评[J].中华中医药杂志,2021,36(1):45-49.
Gu J F, Liu P, Tao W W, et al. Review on the research of drug pairing compatible strategy and its internal mechanism [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(1): 45-49.

[2] 周远,苏式兵.中药复方配伍的研究方法及其进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(23):202-208.
Zhou Y, Su S B. Research methods of compatibility of traditional Chinese medicine formulas and its advances [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2019, 25(23): 202-208.

[3] 冯光明,田俊生,武嫣斐,等.逍遥散治疗抑郁症临床研究[J].辽宁中医杂志,2014,41(3):512-516.
Feng G M, Tian J S, Wu Y F, et al. Clinical study of Xiaoyao Powder in treatment of depression [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2014, 41(3): 512-516.

[4] 李俊.加味丹栀逍遥散治疗肝郁化火型失眠伴焦虑症的临床观察[D].恩施:湖北民族大学,2019.
Li J. Clinical observation on Jiawei Danzhixiaoyao San

in treating liver depression and insomnia with anxiety [D]. Enshi: Hubei Minzu University, 2019.

[5] 赵佳源,王小方,袁荣荣,等.逍遥散治疗卒中后抑郁有效性及安全性的系统评价[J].中药药理与临床,2020,36(5):173-179.
Zhao J Y, Wang X F, Yuan R R, et al. Systematic evaluation of efficacy and safety of Xiaoyao Powder in the treatment of post-stroke depression [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2020, 36(5): 173-179.

[6] 李肖,宫文霞,周玉枝,等.逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展[J].中草药,2015,46(20):3109-3116.
Li X, Gong W X, Zhou Y Z, et al. Research progress on antidepressive active ingredients of Xiaoyaosan and their mechanism [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2015, 46(20): 3109-3116.

[7] 徐婷.丹栀逍遥散联合盐酸氟西汀胶囊治疗抑郁症患者的临床疗效及药物作用机制[J].中国药物经济学,2021,16(2):91-94.
Xu T. Analysis of clinical effect and drug mechanism of Danzhi Xiaoyao Powder combined with fluoxetine hydrochloride capsules in the treatment of depression [J]. China J Pharm Econ, 2021, 16(2): 91-94.

[8] 林映仙,杨文静,曹宁宁,等.逍遥散及其加减方的抗抑郁作用比较研究[J].中草药,2021,52(1):137-144.
Lin Y X, Yang W J, Cao N N, et al. Comparison on antidepressant effects of modified Xiaoyao Powder [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(1): 137-144.

[9] 杨靖,刘金伟,龚锡平,等.逍遥散抗抑郁作用的拆方研究现状与思考[J].中药药理与临床,2012,28(5):247-250.
Yang J, Liu J W, Gong X P, et al. Research status and thinking on the antidepressant effect of Xiaoyao powder [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2012, 28(5): 247-250.

[10] 李果,肖小河,金城,等.六味地黄丸及其类方配伍规律的研究与进展[J].中国临床康复,2006,10(43):174-176.
Li G, Xiao X H, Jin C, et al. Investigation and development in regularity of compatibility of Liuwei Dihuang pill and its similar formulas [J]. Chin J Clin Rehabilitation, 2006, 10(43): 174-176.

[11] 王颖颖,郭凯波.六味地黄丸(汤)拆方研究进展[J].浙江中西医结合杂志,2017,27(4):349-352.
Wang Y Y, Guo K B. Research progress of disassembling formula of Liuwei Dihuang Pill (decoction) [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2017, 27(4): 349-352.

[12] 李晓红.益气健脾方药的配伍规律研究:白术茯苓汤及其配伍补气药、行气药对脾虚大鼠胃肠激素的影响[D].成都:成都中医药大学,2001.
Li X H. Study on the compatibility law of recipes for

- reinforcing the spleen—effects of Baizhu Qifu Decoction and chinese tonic qi medicine on spleen deficiency and turbidity [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese medicine, 2001.
- [13] 王雅泽, 吕梦, 赵迪, 等. 基于功能药队分析策略和粗糙集理论的逍遥散改善大鼠抑郁样行为的配伍规律研究 [J]. 中草药, 2020, 51(22): 5760-5767.
Wang Y Z, Lv M, Zhao D, et al. Study on compatibility of Xiaoyao Powder in improving depressive behaviors of rats based on analysis strategy of composition drug groups and rough set theory [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(22): 5760-5767.
- [14] 顾作林, 袁同山, 李芳, 等. 中医方药量化研究中“相对药量”的数学模型体系 [J]. 数学的实践与认识, 2010, 40(9): 154-157.
Gu Z L, Yuan T S, Li F, et al. The mathematical model system of relative dosage for traditional Chinese medicine prescriptions [J]. Math Pract Theory, 2010, 40(9): 154-157.
- [15] 卫拂晓, 刘欢乐, 范毓慧, 等. 数理模型在中药药性及配伍规律研究中的应用概况 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 205-212.
Wei F X, Liu H L, Fan Y H, et al. Overview of mathematical models applying in property theory and compatibility rules of traditional Chinese medicines [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(1): 205-212.
- [16] Zhang Q S, Li J, Xie H Z, et al. A network-based pathway-expanding approach for pathway analysis [J]. BMC Bioinformatics, 2016, 17(Suppl 17): 536.
- [17] 田俊生, 左亚妹, 孙海峰, 等. GC-MS代谢组学分析逍遥散干预抑郁模型大鼠盲肠代谢物组的变化规律 [J]. 中草药, 2015, 46(13): 1931-1936.
Tian J S, Zuo Y M, Sun H F, et al. Analysis on endogenous metabolites in cecal tissue of CUMS-induced depression rats after Xiaoyao San intervention by GC-MS metabolomics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2015, 46(13): 1931-1936.
- [18] 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.
Lv M, Wang Y Z, Zhao D, et al. Anti-depression mechanisms of Xiaoyao Powder based on fecal metabolomics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(13): 3482-3492.
- [19] 薛黎明, 代云桃, 秦雪梅, 等. 基于NMR逍遥散抗抑郁作用代谢组学研究 [A]//药学发展前沿论坛及药理学博士论坛论文集 [C]. 太原: 中国药理学会, 2008.
Xue L M, Dai Y T, Qin X M, et al. Metabolomics study of NMR Xiaoyaosan on antidepressant effect [A]// Proceedings of Frontiers in Pharmaceutical Development and PhD Forum in Pharmacology [C]. Taiyuan: Chinese Pharmacological Society, 2008.
- [20] 崔杰, 郑兴宇, 高晓霞, 等. 逍遥散抗抑郁作用最佳剂量筛选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 194-198.
Cui J, Zheng X Y, Gao X X, et al. Optimal dose for anti-depression effect of Xiaoyaosan [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2010, 16(13): 194-198.
- [21] Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant [J]. Psychopharmacology, 1987, 93(3): 358-364.
- [22] 郑兴宇, 高晓霞, 刘晓节, 等. 基于代谢组学技术应激抑郁动物模型的评价 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(3): 175-179.
Zheng X Y, Gao X X, Liu X J, et al. Evaluation on stress animal models of depression based on metabolomics [J]. Drug Eval Res, 2010, 33(3): 175-179.
- [23] Szyndler J, Piechal A, Blecharz-Klin K, et al. Effect of kindled seizures on rat behavior in water Morris maze test and amino acid concentrations in brain structures [J]. Pharmacol Rep, 2006, 58(1): 75-82.
- [24] 曾勇, 邱一行, 李睿, 等. 基于路径分析数学模型的麻黄汤发汗作用的配伍关系研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(7): 1747-1749.
Zeng Y, Qiu Y H, Li R, et al. Study of compatibility relations in sweat transpiration inducing of Mahuangtang based on path analysis model [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2014, 25(7): 1747-1749.
- [25] Liu X J, Lv M, Wang Y Z, et al. Deciphering the compatibility rules of traditional Chinese medicine prescriptions based on NMR metabolomics: A case study of Xiaoyaosan [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 254: 112726.
- [26] 张宇燕, 盖玉权, 何昱, 等. 基于结构方程模型的中药复方配伍机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(6): 1702-1705.
Zhang Y Y, Gai Y Q, He Y, et al. Research on the compatibility of Chinese medicine compound based on structure equation model-taking Lingguizhugan Decoction as an example [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27(6): 1702-1705.