

• 药理与临床 •

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

王雅泽^{1,2}, 吕 梦^{1,2}, 赵 迪^{1,2}, 赵思俊³, 李顺勇⁴, 秦雪梅^{1,2*}, 刘晓节^{1,2*}

1 山西大学中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2 山西大学地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006

3 山西省食品药品检验所, 山西 太原 030001

4 山西大学数学科学学院, 山西 太原 030006

摘 要: **目的** 研究逍遥散及其功能药队(疏肝药队、健脾药队)改善抑郁大鼠行为学药效作用,并运用粗糙集理论和决策规则模型分析功能药队间的相互作用及其对逍遥散抗抑郁药效的影响,为科学阐释逍遥散抗抑郁配伍规律提供研究方法和理论依据。**方法** 采用慢性温和不可预知应激(CUMS)建立大鼠抑郁模型,考察逍遥散及其功能药队对 CUMS 大鼠在旷场实验、糖水偏爱和强迫游泳中的影响。运用 Rosetta 软件建立粗糙集的决策规则模型,通过决策规则分析疏肝药、健脾药和逍遥散与其抗抑郁药效之间的相互作用。**结果** 逍遥散及其功能药队可显著改善 CUMS 大鼠的抑郁行为。与模型组大鼠相比,逍遥散及其功能药队能显著增加旷场实验中大鼠的穿越格数和直立次数($P<0.05$ 、 0.01);显著升高糖水偏爱率($P<0.05$ 、 0.01);显著降低强迫游泳的不动时间($P<0.05$ 、 0.01);改善糖水偏爱率作用:逍遥散>健脾组>疏肝组;旷场实验直立次数和穿越格数:疏肝组>健脾组>逍遥散;强迫游泳指标:逍遥散=疏肝组>健脾组。决策规则分析结果显示,疏肝药和健脾药单独使用时的药效均没有逍遥散全方药效强;疏肝药和健脾药具有协同抗抑郁的作用,且具有剂量相关性,剂量越高,协同抗抑郁药效越强。为进一步验证疏肝药和健脾药之间的相互关系及其对抗抑郁药效的影响,根据逍遥散单味药决策表对逍遥散中 8 味药进行属性约简,分别得到疏肝和健脾功能药队的代表性药物柴胡和白芍。决策规则分析结果与上述药队分析结果一致。**结论** 逍遥散及其功能药队可显著改善 CUMS 抑郁大鼠旷场、糖水等核心症状,表现出抗抑郁作用。逍遥散整方作用优于其功能药队,表明其配伍精当、组方合理。基于粗糙集理论的决策规则分析方法是科学阐释中药复方配伍规律的有效策略之一。

关键词: 逍遥散; 功能药队; 抑郁症; 配伍; 粗糙集**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)22-5760-08**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.22.013

Study on compatibility of Xiaoyao Powder in improving depressive behaviors of rats based on analysis strategy of composition drug groups and rough set theory

WANG Ya-ze^{1,2}, LV Meng^{1,2}, ZHAO Di^{1,2}, ZHAO Si-jun³, LI Shun-yong⁴, QIN Xue-mei^{1,2}, LIU Xiao-jie^{1,2}

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

2. Shanxi Key Laboratory of Active Constituents Research and Utilization of TCM, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

3. Shanxi Institute for Food and Drug Control, Taiyuan 030001, China

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

Abstract: Objectives To study the effects of Xiaoyao Powder (XYP) and its composition drug groups (Shugan group and Jianpi group) on the behavior medicinal effects of depressed rats. In addition, the rough set theory and the model of decision rules were used to analyze the interaction between composition drug groups and their effects on the anti-depression of XYP. This study will provide the research

收稿日期: 2020-04-10**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)**作者简介:** 王雅泽(1994—),女,硕士研究生,研究方向为中药复方配伍研究。Tel: 18734118661 E-mail: yaze8263@163.com***通信作者** 秦雪梅,女,博士生导师,研究方向为抗抑郁中药新药研发。Tel: (0351)7011501 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

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

method and theoretical basis for the scientific explanation of the compatibility rule of anti-depression of XYP. **Methods** The depression rats model was constructed by Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS). The effects of XYP and its composition drug groups on CUMS rats were investigated in open field test, sucrose preference rate and forced swimming. Afterwards, Rosetta software was used to construct the decision rules model of rough set. The interactions among XYP, Shugan, and Jianpi groups were analyzed according to the decision rules. **Results** XYP and its composition drug groups significantly improved the depressive behaviors of CUMS rats. Compared with the model group, XYP and its composition drug groups significantly increased the number of crossings and rearing of the rats in the open field test ($P < 0.05, 0.01$) and significantly increased the sucrose preference rate ($P < 0.05, 0.01$). XYP and its composition drug groups significantly reduced the immobility time of forced swimming ($P < 0.05, 0.01$). The order of improving the sucrose preference rate was XYP > Jianpi group > Shugan group. The order of improving the behaviors in the open field test was Shugan group > Jianpi group > XYP. The order of decreasing the time of forced swimming index was XYP = Shugan group > Jianpi group. The results of decision rules showed that, Shugan and Jianpi groups exhibited certain antidepressant effects when used alone, but they were weaker than that of XYP. Of note, Shugan and Jianpi groups exhibited synergetic effect in a dose-dependent manner: The higher the dose was, the greater the antidepressant effect was. In order to further verify the mutual relationship between Shugan and Jianpi groups on the anti-depression efficacy, according to the decision table of XYP and its individual herbs, attribute reduction of eight herbs in XYP was conducted, obtaining the representative drugs of Shugan and Jianpi groups: *Bupleuri Radix* and *Paeoniae Radix Alba*. The results of decision rules were consistent with that of composition drug groups. **Conclusions** XYP and its composition drug groups can not only improve the core symptoms of depression, including index in open field test, sucrose preference rate and forced swimming index, showing remarkable antidepressant effects. The effects of XYP on these indexes were stronger than that of its composition drug groups, indicating that the composition of the XYP prescription is well-suited and scientifically reasonable. The decision rules based on rough set theory could be used as an approach to scientifically interpret the compatibility laws of TCM prescriptions.

Key words: Xiaoyao Powder; composition drug groups; depression; compatibility; rough set

中药复方配伍规律的研究是中药现代化和中医药理论传承与创新的重要内容之一。“功能药队”是一种有效的中药配伍分析策略^[1-2],依据复方药物的功效将其划分为若干药物组合,每组药队体现一种中医治法^[3]。通过此种策略可以减少工作量、实现研究目标,进而完善方剂配伍规律的研究。同时,“功能药队”分析策略可以更加直观、便捷地将复杂、药味较多的复方进行简化,即拆方分析。

经典名方逍遥散出自《太平惠民和剂局方》,由柴胡、薄荷、当归、白芍、白术、茯苓、生姜、炙甘草 8 味药组成,具有疏肝解郁、养血健脾的功效。临床及实验研究均显示该方具有确切的抗抑郁作用^[4-6]。著名老中医秦伯未先生在《谦斋医学讲稿》中论述到,逍遥散主治肝脾两虚,以养肝舒气,补脾和中,从根本上做到“木郁达之”。因此,本研究依据方中不同药味的不同功效将逍遥散划归为“疏肝”(柴胡、薄荷、白芍、当归)和“健脾”(白术、茯苓、生姜、甘草)两个药队。

粗糙集(rough set)是由波兰科学家 Pawlak 教授提出的对不完整数据进行分析、推理、学习和发现的新方法,能有效处理许多涉及不确定性和非线性的问题,可以通过建立决策表,对属性进行约简

并提取规则,得到条件和决策属性之间的相关关系^[7-8]。中药复方成分复杂,具有多成分、多层次、多靶点的特点,应用粗糙集的方法研究药味之间的相互作用及其在复方中的地位,在复方配伍研究中具有独特优势。

本研究采用慢性温和不可预知应激(CUMS)建立大鼠抑郁模型,首先考察逍遥散及其功能药队对 CUMS 大鼠抑郁症状的改善作用;然后,对归一化后的传统抗抑郁药效数据进行条件和决策属性的定义,基于此,分别建立逍遥散中功能药队配伍与抗抑郁指标的相关关系决策表,以及代表药物配伍与抗抑郁指标的相关关系决策表。运用 Rosetta 软件对决策表进行约简和决策规则的提取。最后,根据决策规则模型,分析逍遥散中功能药队的相互作用及其对药效的影响,以及代表性药物的相互作用及其对药效的影响。本研究为深入、科学阐释中药复方配伍规律提供实验依据和研究策略。

1 材料

1.1 药材

逍遥散,由柴胡(内蒙古;批号 180801)、当归(甘肃;批号 180501)、白芍(安徽;批号 181102)、白术(浙江;批号 190101)、茯苓(安徽;批号

180501)、炙甘草(内蒙古;批号 181101)、薄荷(江苏;批号 180801)、生姜(四川;批号 181201) 8 味药组成。以上药材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主任秦雪梅教授鉴定分别为柴胡 *Bupleurum chinense* DC.、白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz.、茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf、白芍 *Paeonia lactiflora* Pall.、当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels、薄荷 *Mentha haplocalyx* Briq.、甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 和生姜 *Zingiber officinale* Rosc., 均符合《中国药典》2015 年版标准。

1.2 药品与试剂

盐酸文拉法辛胶囊(批号 180902, 25 mg/粒)购自成都康弘药业集团股份有限公司;苦味酸(1044791)、无水乙醇(A500737)、蔗糖(A502792)、水合氯醛(A600288)均购自生工生物工程(上海)股份有限公司。

1.3 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,动物许可证号 SCXK(京)2016-0006,自然昼夜节律(12 h 白天、12 h 黑夜),自由摄食饮水,温度(23±2)℃,湿度(50±20)%,适应 1 周后进行 CUMS 造模。

1.4 仪器

大鼠旷场测试箱(实验室自制:长、宽、高为 100 cm×100 cm×50 cm、底部等分为 25 个 20 cm×20 cm 小格)^[9];大鼠强迫游泳装置(实验室自制:直径 25 cm、高 50 cm)^[10];超声仪(昆山超声仪器有限公司);ZS-001 Morris 水迷宫(北京众实迪创科技发展有限公司);动物行为视频分析系统(上海欣软信息科技有限公司);Centrifuge TDL-5 高速低温离心机(上海安亭科学仪器厂);BSA124S 电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司);小型提取液

缩回流机组(江苏沙家浜化工设备有限公司);微波真空干燥机(温州市康牌制药机械有限公司)。

2 方法

2.1 逍遥散及其功能药队的制备

为研究逍遥散抗抑郁的配伍规律,依据其功效进行拆方。柴胡、当归、白芍、薄荷作为疏肝组;白术、茯苓、生姜、炙甘草作为健脾药。将疏肝药和健脾药作为影响逍遥散抗抑郁药效的 2 个因素,其中疏肝药队和健脾药队与逍遥散各设计 2 个剂量,并具有确定的比例对应关系。逍遥散及其药队分组见表 1。

按药物组成要求分别取相应适量药材,加入 10 倍体积蒸馏水浸泡 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,减压浓缩得浸膏,微波干燥,用时折算成生药量进行配制。

2.2 动物分组与给药

大鼠适应 1 周后,为消除个体差异,根据糖水偏爱实验基线、旷场测试和体质量基线测定的数据,随机分为对照组、模型组、文拉法辛(35 mg/kg)组。依据课题组前期的剂量筛选结果^[11],将逍遥散及其功能药队做如下分组:逍遥散高剂量(46.3 g/kg,以生药量计)组、逍遥散低剂量(23.1 g/kg,以生药量计)组、疏肝药队高剂量(25.0 g/kg,以生药量计)组、疏肝药队低剂量(12.5 g/kg,以生药量计)组、健脾药队高剂量(21.3 g/kg,以生药量计)组、健脾药队低剂量(10.6 g/kg,以生药量计)组。药物溶于蒸馏水,各给药组 ig 相应药物,对照组和模型组大鼠 ig 等体积蒸馏水,给药体积为 10 mL/kg,1 次/d,给药 1 h 后进行造模,连续 28 d。

2.3 CUMS 模型的制备

参照 Willner 等^[12]、郑兴宇等^[13]及文献的方法^[14],CUMS 模型使用 9 种刺激因子,包括冰水浴、热刺激、禁食、禁水、超声刺激、夹尾、束缚、足

表 1 逍遥散及其功能药队的药物分组

Table 1 Xiaoyao Powder and its composition drug groups

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	疏肝药/份				健脾药/份			
		柴胡	当归	白芍	薄荷	白术	茯苓	生姜	甘草
逍遥散	46.3	12	12	12	4	12	12	4	6
	23.1	6	6	6	2	6	6	2	3
疏肝	25.0	12	12	12	4	0	0	0	0
	12.5	6	6	6	2	0	0	0	0
健脾	21.3	0	0	0	0	12	12	4	6
	10.6	0	0	0	0	6	6	2	3

建立决策表之后,为挖掘正确且具有潜在应用价值的决策规则,首先对决策表进行属性约简。根据 Pawlak 属性重要度或者差别矩阵进行属性约简。其次根据属性约简后的新决策表提取决策规则。决策规则表示逍遥散方中疏肝药队和健脾药队药量不同时对应的抗抑郁药效值的变化情况,以及属性约简得到的代表性单味药之间药量不同时对应的药效值的变化。综上,所建立的决策规则模型可用于挖掘逍遥散、疏肝药队、健脾药队对抗抑郁药效的影响及其相互作用。

2.9 统计分析

Rosetta 是由挪威科技大学计算机与信息科学系和波兰华沙大学数学研究所合作开发的粗糙集软件,用来进行属性约简和决策规则的处理。

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 SPSS 16.0 进行数据统计分析。组间比较采用 t 检验分析。采用 Graphpad prism 7 软件绘图。

3 结果

3.1 逍遥散及其功能药队对 CUMS 大鼠行为学的影响

3.1.1 对大鼠体质量增量的影响 由表 4 可知,随着实验的进行,各组大鼠体质量增量均呈上升趋势。在造模第 4 周,模型组大鼠体质量增量显著低于对照组 ($P < 0.05$)。与模型组相比,健脾高剂量组、文拉法辛组大鼠体质量增量显著升高 ($P < 0.05$),其他组均无显著差异。

3.1.2 对大鼠糖水偏爱率的影响 如图 1 所示,在实验第 4 周时,与对照组相比,模型组大鼠糖水偏爱率显著降低 ($P < 0.01$);与模型组相比,各给药

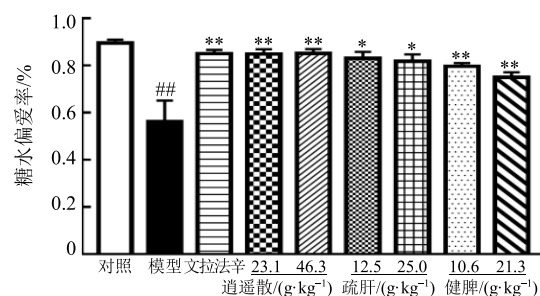
表 4 逍遥散及其功能药队对 CUMS 大鼠体质量增量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Effect of Xiaoyao Powder and its composition drug groups on body weight gains of CUMS rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量增量/g	
		第 1 周	第 4 周
对照	—	62.2 ± 4.3	176.5 ± 21.3
模型	—	39.9 ± 4.9	85.2 ± 7.4 [#]
逍遥散	23.1	44.1 ± 4.2	106.9 ± 6.8
	46.3	57.7 ± 4.6	126.6 ± 5.4
疏肝药队	12.5	60.9 ± 6.1	122.7 ± 6.8
	25.0	48.1 ± 6.8	113.4 ± 5.7
健脾药队	10.6	53.8 ± 4.6	124.2 ± 6.9
	21.3	52.1 ± 4.7	118.3 ± 3.2 [*]
文拉法辛	0.035	54.6 ± 3.3	133.7 ± 3.1 [*]

与对照组比较: [#] $P < 0.05$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ vs model group



与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

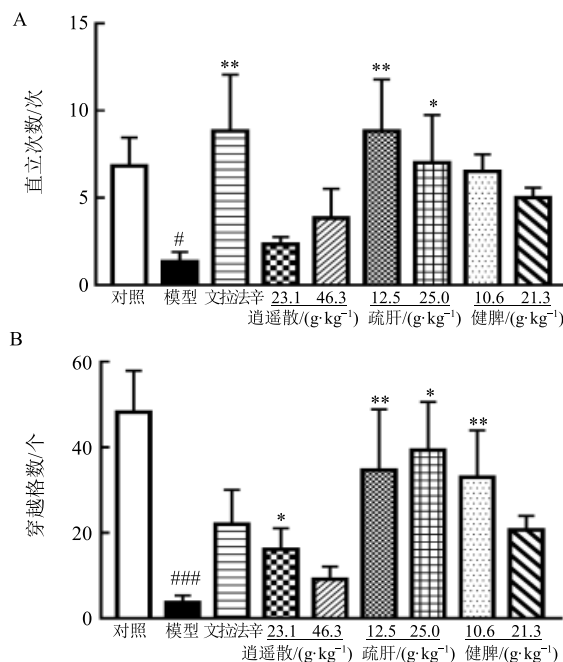
^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

图 1 逍遥散及其功能药队对 CUMS 大鼠糖水偏爱率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 1 Effect of Xiaoyao Powder and its composition drug groups on sucrose preference rates of CUMS rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组大鼠糖水偏爱率显著升高 ($P < 0.05, 0.01$)。逍遥散低、高剂量组可显著增加抑郁大鼠的糖水偏爱率 ($P < 0.01$),且回调效果优于其他给药组,但组间无显著性差异。结果表明,逍遥散及其功能药队各剂量组均可明显改善由 CUMS 应激引起的大鼠快感缺失的状态。

3.1.3 对大鼠旷场实验的影响 如图 2 所示,实验



与对照组比较: [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$

^{**} $P < 0.01$

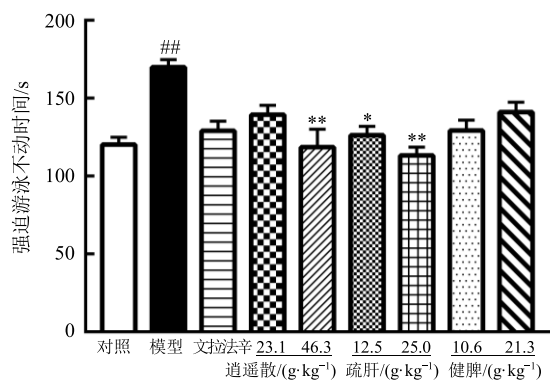
[#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

图 2 逍遥散及其功能药队对 CUMS 大鼠直立次数 (A) 和穿越格数 (B) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 Effect of Xiaoyao Powder and its composition drug groups on rearing (A) and crossing times (B) of CUMS rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

第 4 周时,与对照组相比,模型组大鼠直立次数和穿越格数显著降低 ($P<0.05$ 、 0.001);与模型组相比,疏肝低、高剂量组可显著增加 CUMS 大鼠的直立次数 ($P<0.05$ 、 0.01),健脾低、高剂量组有回调趋势,但无显著差异;逍遥散低剂量组、疏肝组、健脾低剂量组均对大鼠穿越格数有显著回调的作用 ($P<0.05$ 、 0.01)。结果表明,逍遥散和疏肝组可显著改善由 CUMS 引起的大鼠活动能力和对新鲜环境好奇程度的降低。

3.1.4 对大鼠强迫游泳的影响 如图 3 所示,与对照组相比,模型组大鼠游泳不动时间显著延长 ($P<0.01$)。与模型组相比,各给药组均有回调趋势,显示出一定的抗抑郁作用,但仅逍遥散高剂量组、疏肝组具有显著性差异 ($P<0.05$ 、 0.01)。其中,逍遥散高剂量组和疏肝高剂量组效果相当,且优于疏肝低剂量组和健脾组。



与对照组比较: ## $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

$P<0.01$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group

图 3 逍遥散及其功能药队对 CUMS 大鼠强迫游泳不动时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 3 Effect of Xiaoyao Powder and its composition drug groups on immobility time of CUMS rats in forced swimming test ($\bar{x} \pm s, n=6$)

3.2 基于粗糙集的逍遥散及其功能药队抗抑郁药效相互关系分析

运用 Rosetta 软件提取决策规则,结合决策规则的置信度和支持度,选取有效的决策规则,将其定为逍遥散配伍规律的决策规则模型,结果见表 5、6。

根据前文对决策属性的定义可知, d 值越小抗抑郁效果越好。基于此对表 5 的功能药队间的决策规则进行分析:在决策规则 1、2 中,疏肝药和健脾药处于 2 水平时,药方组指标值到正常组的距离为 1。而当其均处于 1 水平时,距离增大为 3。逍遥散高剂量组抗抑郁药效更强,疏肝药队和健脾药队之

表 5 逍遥散功能药队配伍与抗抑郁指标的相关关系的决策规则

Table 5 Decision rules of correlations between compatibility and antidepressant indexes of Xiaoyao Powder and its composition drug groups

序号	决策规则
1	疏肝药 (2.0) AND 健脾药 (2.0) $\geq$ 决策属性 d (1)
2	疏肝药 (1.0) AND 健脾药 (1.0) $\geq$ 决策属性 d (3)
3	疏肝药 (2.0) AND 健脾药 (0.0) $\geq$ 决策属性 d (5)
4	疏肝药 (1.0) AND 健脾药 (0.0) $\geq$ 决策属性 d (6)
5	疏肝药 (0.0) AND 健脾药 (2.0) $\geq$ 决策属性 d (2)
6	疏肝药 (0.0) AND 健脾药 (1.0) $\geq$ 决策属性 d (4)
7	疏肝药 (0.0) AND 健脾药 (0.0) $\geq$ 决策属性 d (7)

表 6 逍遥散药物配伍与抗抑郁指标的相关关系的决策规则

Table 6 Decision rules of correlations between compatibility and antidepressant indexes of Xiaoyao Powder and its individual herbs

序号	决策规则
1	柴胡 (2.0) AND 白术 (2.0) $\geq d$ (1)
2	柴胡 (1.0) AND 白术 (1.0) $\geq d$ (3)
3	柴胡 (2.0) AND 白术 (0.0) $\geq d$ (5)
4	柴胡 (1.0) AND 白术 (0.0) $\geq d$ (6)
5	柴胡 (0.0) AND 白术 (2.0) $\geq d$ (2)
6	柴胡 (0.0) AND 白术 (1.0) $\geq d$ (4)
7	柴胡 (0.0) AND 白术 (0.0) $\geq d$ (7)

间协同作用显著。在决策规则 3、4 中,疏肝药在 2 水平时比 1 水平体现出的抗抑郁水平更优,表明在没有健脾药时,疏肝药药效随剂量的增加而增大,但其作用仍没有逍遥散全方和健脾药作用强;在决策规则 5、6 中,健脾药在 2 水平的抗抑郁作用优于在 1 水平时,表明健脾药单独使用时也具有一定的抗抑郁作用,且具有剂量相关性。但其作用强度低于逍遥散全方。

为了进一步验证功能药队的分析结果,运用 Rosetta 软件对决策表 3 进行属性约简处理,得到逍遥散单味药决策规则表,由表 6 可知,柴胡和白术可分别作为疏肝药队和健脾药队的代表性药物。两味代表性药物之间的相互作用及其对抗抑郁药效的影响,与表 5 中疏肝药队和健脾药队的结果一致。上述结果验证了逍遥散组方的合理性以及方中疏肝药队和健脾药队配伍的科学性,为进一步精准解析逍遥散的协同抗抑郁作用奠定了实验基础、提供了理论依据。

4 讨论

中药复方是中医进行临床治疗的主要治法体现,其配伍规律是中医复方的关键。中医基础理论

整体观念和辨证论治的原则对配伍规律也具有指导作用^[16]。中药复方的组方应用贯穿了中医的理法方药,同时也整合了古今医家在方剂理论和运用研究方面所取得的成果。方药配伍和方证病机间的高度吻合是中药复方的特色,同时也是其研究难点所在。因此,如何在继承的基础上阐明中医药的科学内涵,是推动中医药发展和中医药现代化的关键科学问题之一。以中医基础理论为指导依据,应用现代科学技术与数学方法相结合深入解析中药方剂配伍规律、阐明其配伍应用的合理性和科学性,对推动中药现代化和国际化具有重要意义^[17]。

“功能药队”是研究复方配伍规律的有效策略之一,本研究依据逍遥散方中各药味的传统功效将逍遥散拆分为疏肝、健脾两个药队。各给药组均能显著改善抑郁大鼠的抑郁状态,表明逍遥散及其功能药队均具一定的抗抑郁作用。但在改善抑郁作用的强度上,考察指标不同,各给药组作用强度不同。研究结果表明逍遥散方内各味药各司其职,共同发挥抗抑郁作用。

数理统计、数学模型等方法对定量分析推断数据资料、探究事物内在规律的有效手段。从数学关系的角度对复方配伍规律进行阐述,既有助于科学认识复方配伍的实质,也有助于中药新药复方科学化组方,在揭示中药复方配伍规律内涵的研究方面起到了重要的作用^[18-20]。粗糙集理论是一种研究不完整、不确定知识和数据的表达、学习、归纳的数据挖掘方法^[21]。应用粗糙集可以对复方中的大量信息进行提取和精炼,找出核心要素进行进一步的药效分析^[22-23]。在粗糙集分析中,首先将得到的传统抗抑郁药效数据进行归一化处理;进而,应用粗糙集理论,通过有效的决策规则的提取,建立预测模型;最后,基于决策规则分析得到药量和功效的潜在关系。即逍遥散功能药队之间的相互作用和配伍关系,以及代表性单味药抗抑郁药效之间的关系。决策规则分析结果表明,逍遥散方中疏肝药与健脾药具有协同抗抑郁的作用,且这种协同作用具有剂量相关性。

综上所述,本研究根据功效将逍遥散分为疏肝、健脾药队,运用粗糙集整合传统药效学指标,以期阐明逍遥散组方的合理性和其配伍规律。方中柴胡疏肝解郁,白芍滋阴柔肝,当归活血养血,白术、茯苓、甘草健脾益气。由此可见,疏肝药队主要通过调节肝脏,治疗肝郁气滞;健脾药队主治脾气虚

弱、阴血不足^[24-25]。逍遥散全方肝脾同治、气血双调,通过多途径发挥抗抑郁作用,既体现了经典名方配伍精当、组方科学、疗效确切的特点,亦显示了中药多层次、多途径、多靶点的作用优势。

5 小结

本研究首次应用粗糙集的方法对逍遥散抗抑郁配伍规律进行研究。以经典名方逍遥散为研究对象,引入“功能药队”的分析策略和基于粗糙集理论的决策规则分析方法,研究逍遥散抗抑郁配伍规律。结果对逍遥散抗抑郁配伍规律的定量化研究具有一定的参考和指导作用。本研究从数学关系的角度对复方配伍规律进行阐述,既有助于科学认识复方配伍的实质,也有助于中药新药复方科学化组方,对揭示中药复方配伍规律发挥重要作用。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 何敏,武志强,阙昌田,等.逍遥散拆方药队的抗抑郁作用及部分机制研究[J].中药药理与临床,2014,30(6):5-9.
- [3] 吴红彦,王虎平.逍遥散及其拆方对老年性痴呆模型小鼠学习记忆能力及抗氧化能力的影响[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(10):102-104.
- [4] 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.
- [5] 周好波,姚璐,路腾飞,等.逍遥散及其类方抗抑郁机制研究进展[J].环球中医药,2017,10(2):253-256.
- [6] Liu X, Zheng X, Du G, et al. Brain metabonomics study of the antidepressant-like effect of Xiaoyaosan on the CUMS-depression rats by 1H NMR analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 235: 141-154.
- [7] Dewangan S K, Gupta P, Kiran T R. Advanced engineering research and applications [M]. India: Research India Publications, 2018.
- [8] Pawlak Z. Rough set theory and its applications to data analysis [J]. *Cybernet Syst*, 1998, 29(7): 661-688.
- [9] 贾广成,郑兴宇,周玉枝,等.逍遥散对 CUMS 模型大鼠行为学及血浆内单胺类神经递质的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(6):136-140.
- [10] 李金兵.逍遥散抗抑郁有效部位最佳配伍筛选及谱效关系研究[D].太原:山西大学,2013.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Janusz S, Agnieszka P. 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.
- [15] 王秀凤, 张磊, 唐小娅, 等. 基于决策规则模型及均匀设计拆方的右归丸配伍规律研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 321-324.
- [16] 李镇, 容悦莹, 王淑美, 等. 中药组方配伍的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7): 223-226.
- [17] 陈学习, 郑燕慧, 施荣枫. 方剂配伍规律现代研究思考与展望 [J]. 中国当代医药, 2010, 17(7): 6-8.
- [18] 徐培平, 张奉学, 符林春, 等. 基于均匀设计-偏最小二乘回归建模的中药复方配伍规律研究方法 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 819-824.
- [19] 麦蓝尹, 李怡萱, 陈勇, 等. 基于数理统计方法学的中药复方配伍研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(10): 1749-1756.
- [20] 余侃侃, 胡孔法, 王珍. 基于变精度容差粗糙集模型及属性敏感度约简的方剂配伍研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(6): 1222-1228.
- [21] 吴昊, 李书琴, 董记华. 基于粗糙集理论的中医方证相关性分析模型的研究 [J]. 现代电子技术, 2007, 30(24): 76-78.
- [22] 刘浩, 黄艳萍, 高鸿彬, 等. 粗糙集理论在药物构效关系研究中的应用概况 [J]. 西北药学杂志, 2013, 28(4): 436-439.
- [23] 王秀凤, 张磊, 罗来成, 等. 基于粗糙集的类方配伍规律研究的决策规则模型 [J]. 生物医学工程学杂志, 2012, 29(1): 121-124.
- [24] 石映坤. 逍遥散对焦虑抑郁障碍的疗效分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(59): 76-77.
- [25] 王虎平, 吴红彦. 逍遥散防治阿尔茨海默病的作用及配伍机制 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(15): 3632-3634.