

• 数据挖掘与循证医学 •

基于 AHP-SOM 聚类-TOPSIS 和中医传承辅助平台研究中医药治疗围绝经期抑郁症组方规律

王嘉欣, 姚鉴玲, 马嘉慕, 鲁艺*, 折改梅*

北京中医药大学, 北京 100029

摘要: 目的 利用层次分析法 (analytic hierarchy process, AHP)-自组织映射 (self-organizing map, SOM) 聚类-逼近理想解排序 (technique for order preference by similarity to solution, TOPSIS) 算法和中医传承辅助平台 (V2.5), 对中医药治疗围绝经期抑郁症组方进行数据挖掘研究, 并结合中医理论, 挖掘治疗围绝经期抑郁症的新组方。同时证明 AHP-SOM 聚类-TOPSIS 算法可以用于临床疾病处方规律挖掘。方法 收集中国期刊全文数据库 (2000—2021 年) 中中医治疗围绝经期抑郁症的方剂信息, 先后使用关联规则算法 (Apriori)、AHP、SOM、TOPSIS 等关联、决策和聚类机器学习算法, 挖掘其中高频原料药味的配伍规律, 结合传统中医理论得到可能的新组方, 并且使用 TOPSIS 对新方进行综合评价排名。同时, 运用中医传承辅助平台 (V2.5) 进行组方规律分析, 得出新方。结果 用药频次分析得到前 3 位高频药味为柴胡、白芍和甘草, 关联规则结果显示高频药味之间产生较强的关联性, 排名前 3 位的药物组合分别为柴胡-白芍、柴胡-甘草、柴胡-茯苓。继而对 39 个高频药味进行 AHP 分析和加权后, 得到加权值排在前 5 位的药味为柴胡、白芍、甘草、郁金、半夏, 这些药味可以考虑在组方时优先选择。SOM 聚类显示所有高频药味可分为 7 类, 其中最优选配方药味与 AHP 分析结果权重排名前列的药味有极高的重叠。依据传统中医理论中疏肝理气、化痰开窍、活血化瘀等治则进行配伍组合, 最终设计了 10 个可能的配方, 并进行 TOPSIS 分析评价, 排名第 1 的配方为柴胡、酸枣仁、白芍、半夏、郁金、甘草。最后使用中医药传承辅助平台, 基于无监督熵层次聚类算法得出 2 个潜在的核心药组: 白芍-麦冬-远志、石菖蒲-柴胡-远志, 核心药组再次组合成 1 个新处方: 白芍-麦冬-远志-石菖蒲-柴胡。结论 在中医药基本理论的指导下结合各类机器学习算法, 分析治疗围绝经期抑郁症的组方规律, 设计获得可能的新组方, 为临床治疗围绝经期抑郁症提供新思路。

关键词: 围绝经期抑郁症; 中医药; 数据挖掘; 机器学习算法; 中医传承辅助平台; 组方规律; AHP-SOM-TOPSIS; 白芍-麦冬-远志-石菖蒲-柴胡

中图分类号: R283.21 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)22-7153-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.22.019

Analysis on prescription rules of traditional Chinese medicine in treatment of perimenopausal depression based on AHP-SOM-TOPSIS algorithm and Traditional Chinese Medicine Inheritance Platform System

WANG Jia-xin, YAO Jian-ling, MA Jia-mu, LU Yi, SHE Gai-mei

Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective The analytic hierarchy process (AHP)-self-organizing map (SOM)-technique for order preference by similarity to solution (TOPSIS) algorithm and the Traditional Chinese Medicine (TCM) Inheritance Platform System (V2.5) were used to carry out data mining research on TCM treatment of perimenopausal depression, and obtained a new prescription under the guidance of TCM theory. It was proved that the AHP-SOM-TOPSIS algorithm could be used to mine the prescription rules of clinical diseases. **Methods**

收稿日期: 2022-07-13

基金项目: 河南省重大专项 (211110310100)

作者简介: 王嘉欣 (2002—), 女, 在读本科生, 研究方向为情志类疾病的中医治疗。

*通信作者: 折改梅 (1976—), 博士生导师, 研究员, 研究方向为中 (民族) 药药效成分和新药创制研究。

Tel: (010)53912129 E-mail: shegaiimei@126.com

鲁艺 (1978—), 女, 教授, 博士, 研究方向为神经精神药理。

The prescription information of perimenopausal depression treated by TCM from China National Knowledge Infrastructure (2000—2021) were searched. The association rule algorithm (Apriori), AHP, SOM clustering, TOPSIS, and other association, decision making and clustering machine learning algorithms were used to mine the formula rules of high-frequency raw materials, and to obtain possible new formulations combined with traditional Chinese medicine theory. In addition, TOPSIS was used to evaluate and rank the new prescriptions. At the same time, the TCM Inheritance Platform System (V2.5) was used to analyze the rules of prescription formation and obtain the new prescription. **Results** The analysis of drug frequency showed that the top three high frequency drugs were Chaihu (*Bupleuri Radix*), Baishao (*Paeoniae Radix Alba*) and Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*). The top three drug combinations were *Bupleuri Radix-Paeoniae Radix Alba*, *Bupleuri Radix-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and *Bupleuri Radix-Fuling (Poria)*. Then, after the hierarchy analysis and weighting of 39 high-frequency drugs, the top five drugs in term of weighted values were *Bupleuri Radix*, *Paeoniae Radix Alba*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, Yujin (*Curcuma Radix*), and Banxia (*Pinelliae Rhizoma*), which should be selected preferentially in the formulation. SOM clustering showed that all high-frequency drugs could be divided into seven categories, of which the most preferred drugs overlapped with those with the high weighted values in AHP analysis. According to the treatment principles of TCM, such as soothing the liver and regulating *qi*, resolving phlegm and resuscitating orifices, invigorating the circulation of blood and resolving stasis, 10 possible formulas were finally designed. The TOPSIS analysis and evaluation showed that the formula ranked first was *Bupleuri Radix*, *Suanzaoren (Ziziphi Spinosa Semen)*, *Bupleuri Radix*, *Pinelliae Rhizoma*, *Curcuma Radix*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*. Finally, two potential core drug groups were obtained based on the unsupervised entropy hierarchical clustering algorithm using the TCM Inheritance Platform System: *Paeoniae Radix Alba-Maidong (Ophiopogonis Radix)-Yuanzhi (Polygalae Radix)* and *Shichangpu (Acori Tatarinowii Rhizoma)-Bupleuri Radix-Polygalae Radix*. The above core drug groups were combined into a new prescription: *Paeoniae Radix Alba-Ophiopogonis Radix-Polygalae Radix-Acori Tatarinowii Rhizoma-Bupleuri Radix*. **Conclusion** Under the guidance of the basic theory of TCM, combining with various machine learning algorithms, the prescription rules for the treatment of perimenopausal depression were analyzed, and the possible new prescriptions were designed, as well as provided new ideas for the clinical treatment of perimenopausal depression.

Key words: perimenopausal depression; traditional Chinese medicine; data mining; machine learning algorithm; Traditional Chinese Medicine Inheritance Platform System; prescription rules; AHP-SOM-TOPSIS; *Paeoniae Radix Alba-Ophiopogonis Radix-Polygalae Radix-Acori Tatarinowii Rhizoma-Bupleuri Radix*

围绝经期是指妇女绝经前后的一段时期（从 45 岁左右开始至停经后 12 个月内的时期），包括从接近绝经出现与绝经有关的内分泌、生物学和临床特征起至最后 1 次月经的后 1 年。围绝经期是卵巢功能衰退的征兆，是女性生理重要的转折期。研究表明，在此期间，妇女除潮热盗汗、胸闷心悸症状外，尤为容易出现抑郁障碍，严重者可发展为围绝经期抑郁症。围绝经期抑郁症又名更年期抑郁症。随着生活竞争压力的增大，围绝经期抑郁症患者逐年增加，发病的大多是 45~55 岁的中老年女性，她们的身体、心理健康及日常生活受到严重困扰^[1-3]。一线城市围绝经期抑郁症发病率尤其高，其中上海的发病率为 13.1%，广东为 21.1%，北京为 24.0%^[4]。抑郁症占围绝经期并发症的 50%以上，重症患者达 1%~3%^[5]。WHO 推测，抑郁症很可能是未来人体健康面临的第 2 大严重问题。目前，中医、西医在围绝经期抑郁症的治疗中都发挥着重要的作用，西医的治疗方法主要有激素替代治疗^[6]、抗抑郁药物治疗^[7]与激素联合抗抑郁药物治疗^[8]。现有的抗抑郁化学药在常规剂量下虽

然有良好的疗效与耐受性，但会引起不良反应，使患者形成药物依赖^[9]。中药治疗是中医综合调节围绝经期抑郁症的重要手段，治疗效果优秀、不良反应较少^[10-13]。然而，其用药规律尚未从数据挖掘的角度进行过深入分析。

本课题组建立的层次分析法（analytic hierarchy process, AHP）-自组织映射（self-organizing map, SOM）聚类-逼近理想解排序（technique for order preference by similarity to solution, TOPSIS）分析方法，是一套通过量化权值、信息聚类、评价方案以得到最佳组方的方法。该方法已经用于白及保胃护肝保健食品配方设计与评价^[14]、西洋参双功能保健食品组方规律和设计研究^[15]、石斛保健食品配方规律分析^[16]。AHP 分析可以使权值在定性的基础上得到量化的评价；SOM 聚类对非线性问题求解能力比较强，可以更好地反映数据间的规律，采用聚类方法对评价结果进行分组，其分组结果更具科学性和客观性；TOPSIS 分析关注指标数据本身特性，评价较客观。中医传承辅助平台可运用数据挖掘技术研

究中医药用药规律,目前已被用于研究含人参-附子药对方剂的组方规律^[17]、含延胡索-川楝子药对方剂的组方规律^[18]等。

为了更好地探究围绝经期抑郁症的中医用药规律,本研究同时采用 AHP-SOM 聚类-TOPSIS 方法和中医辅助传承平台,通过收集并分析中国知网上治疗围绝经期抑郁症的方剂,利用 Microsoft Excel 2019、SPSS Modeler 18、MATLAB、中医传承辅助平台 V2.5,进行药味频次分析、药味关联规则分析、组方规律分析及新方分析,用 2 套数据挖掘方法探究围绝经期抑郁症的中医用药规律及新方。通过该研究可以在一定程度上总结近年来中医治疗围绝经期抑郁症的遣药之道,为临床上治疗围绝经期抑郁症提供值得借鉴的组方新思路。此外,2 种方法得出的结果相似,加之中医辅助传承平台已经比较成熟,说明 AHP-SOM 聚类-TOPSIS 算法用于研究临床疾病处方规律可行。

1 资料与方法

1.1 资料来源与文献检索

计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)2000—2021 年收录的文献,关键词为“更年期抑郁症”“围绝经期抑郁症”“中医”“中药”“中草药”和“中医药”,共得到 240 篇文献。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 依照《妇产科学》2008 版中国围绝经期综合征诊断的诊断标准^[19],同时结合女性更年期症状自测表(Kupperman index, KMI)评分(量表评分 > 15 分)确诊为围绝经期综合征。参照《中国精神疾病分类及诊断标准》第 3 版(CCMD-3)^[20],同时结合汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分(量表评分 ≥ 21 分)确诊为抑郁症。

1.2.2 中医诊断标准 主要参考《中医病症诊断疗效标准》中“郁证”的诊断标准和《中医妇科学》中制定的“绝经前后诸证”辨证分型的标准^[21-22],主要证候:精神抑郁,潮热汗出,胁肋胀痛;次要证候:腰膝酸软、面色晦暗、纳差腹胀;舌脉:舌红少苔,脉沉细或弦细。

1.3 纳入标准

(1)原始资料为 2000 年 1 月—2021 年 11 月公开发表的文献,研究类型为临床对照试验;(2)方剂的主治为围绝经期抑郁症、更年期抑郁症;(3)原始文献内容中治疗组干预措施为中医药,汤剂有

明确组成成分;(4)对于同一方剂的不同研究文献,只选取研究时间最近者;(5)采用中药联合非中药处方治疗,如推拿、针灸、西药等为干预方式,但是有单独的中药对照组。

1.4 排除标准

(1)观察对象不符合围绝经期抑郁症诊断标准;(2)经验总结、病例复习、个案报道、综述、摘要、动物实验研究、理论探讨等类型文献;(3)采用中成药治疗却无明确药物组成者;(4)采用非口服给药方式者,如中药针剂治疗、敷贴、熏洗等。

1.5 资料预处理与整理

1.5.1 资料预处理 通过逐层筛选共收集文献 54 篇。参考《中国药典》2020 年版(以下简称药典)对中药名称进行规范^[23],若该版药典未收录,则参考往届版本。若历届药典未收录,则参考地方标准及中国中医药出版社全国中医药行业高等教育“十四五规划”教材《中药学》中记载的规范名称。

(1)将药味习用名改为药典或地方标准中记载规范名称,如仙灵脾→淫羊藿。(2)将同一味药的不同炮制规格改为原药名。如炒白术→白术;规范化过程中若有炮制后功效影响显著者,则保留原有记录,分别录入处理,如“梔子炭”和“梔子”。

1.5.2 资料提取与整理 用 Microsoft Excel 2019 录入方药信息,内容主要包括各个方剂的具体药物和用量、功效。根据情况加减的,只取原方(基本方)。

1.6 分析方法

1.6.1 原料筛选 利用 Microsoft Excel 2019 对数据库中的数据信息进行功效和药味的频数统计并进行分析。通过 SPSS Modeler 18.0 中的 Apriori 关联规则算法和网络图对整理得到的数据进行挖掘与分析,得到治疗围绝经期抑郁症的方剂中药味之间的二次关联度和高频药对组合。

1.6.2 配方分析 在软件 MATLAB R2021a 中采用 AHP 确定评价体系指标权重。首先基于药物类别,建立 11 个二级指标,根据每个类别中药物的总频次,两两比较并赋值 1~9 分,形成矩阵。根据 AHP 算法,经过一致性检验后,得出类别权重。再依据每个类别中各药味的频次,进行两两比较并赋值 1~9 分,形成矩阵。根据 AHP 算法,经过一致性检验后,得出类别项下药味权重,将类别权重乘以类别项下药味权重即得到总权重。

借助 AHP 得到的总权重,通过 SOM 聚类算法对各药进行聚类分析,得到神经元关系示意图。再

结合算法得出的数值可以将药物聚为 7 类，并通过传统中医理论得到可能的新组方。之后使用 TOPSIS 算法，对矩阵进行标准化后计算与最大值的距离和最小值的距离，并计算出得分，依据评分对新方进行综合评价排名。另外，运用中医传承辅助平台 (V2.5) 进行数据挖掘，得出新方。本研究的技术路线如图 1 所示。

2 结果

2.1 药味频次分析

对收集得到的方剂药味进行统计分析，共有

136 种药味，累计频次为 626 次。出现频次 ≥ 5 次的高频药味统计情况如表 1 所示。柴胡使用频次最高，其次是白芍和甘草，然后依次是茯苓、郁金、熟地黄、当归、酸枣仁等。在围绝经期抑郁症的治疗中，通常从肾虚肝郁的病机出发，采用疏肝养血、宁心安神、祛瘀解郁的治法。柴胡擅长疏肝理气，可解肝郁，在治疗围绝经期抑郁症的方剂中常作为君药存在。白芍养血敛阴、柔肝止痛、平抑肝阳、敛阴止汗，不仅可以补养肝血，还可以通过敛阴的方法缓解盗汗的症状。茯苓味甘能补、味淡能渗，能健

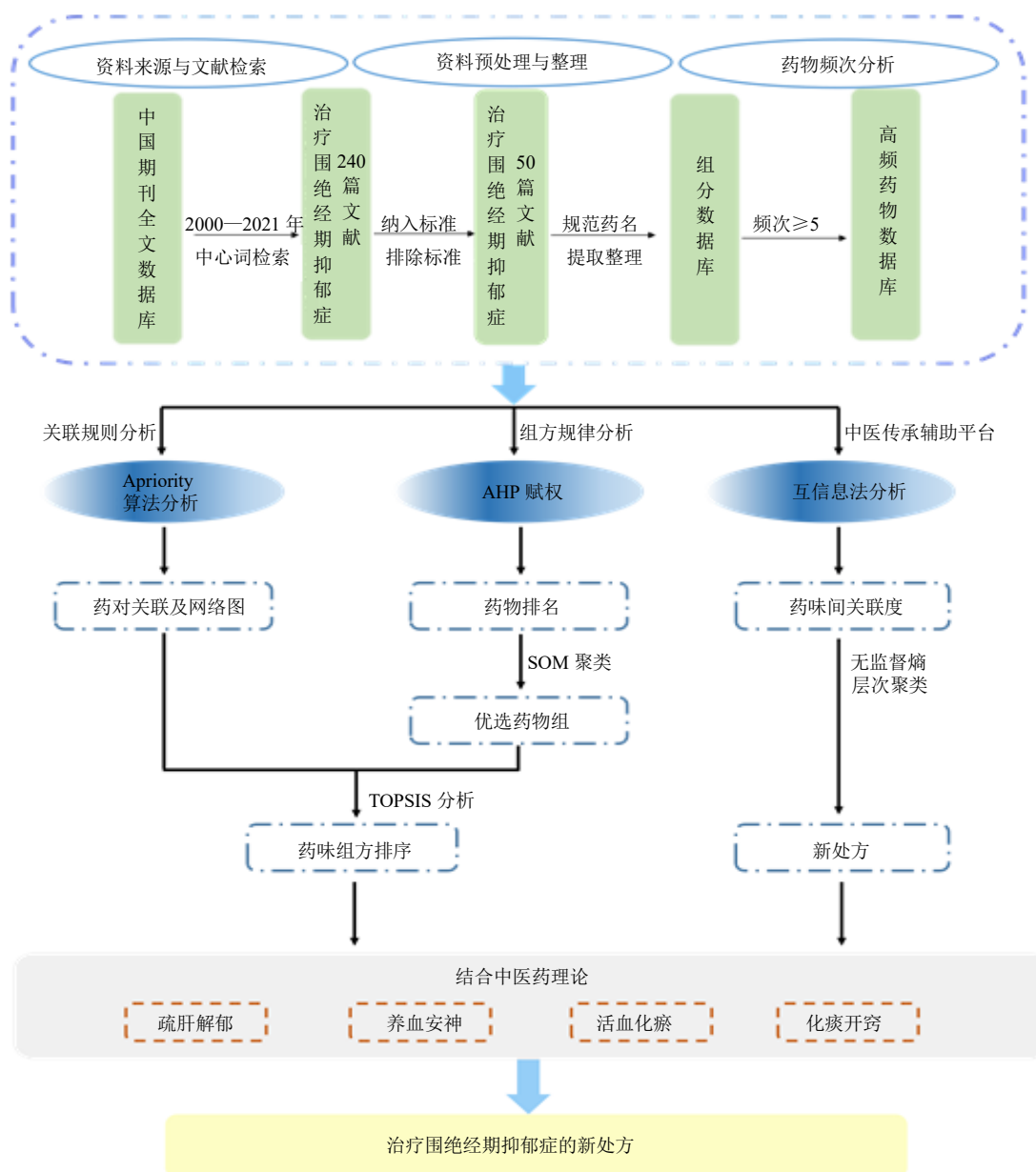


图 1 治疗围绝经期抑郁症的新组方设计流程

Fig. 1 Flow chart of designing new prescriptions in treatment of perimenopausal depression

表 1 治疗围绝经期抑郁症高频药味频次

Table 1 Frequency of high frequency drugs in treatment of perimenopausal depression

序号	名称	频次	序号	名称	频次
1	柴胡	33	21	合欢皮	8
2	白芍	29	22	远志	8
3	甘草	28	23	女贞子	8
4	茯苓	26	24	川芎	8
5	郁金	22	25	麦冬	7
6	熟地黄	20	26	桂枝	7
7	当归	17	27	黄连	7
8	酸枣仁	16	28	淮小麦	6
9	山药	16	29	墨旱莲	6
10	淫羊藿	16	30	陈皮	6
11	山茱萸	16	31	知母	6
12	牡蛎	14	32	巴戟天	5
13	龙骨	12	33	枸杞子	5
14	地黄	12	34	半夏	5
15	大枣	11	35	丹参	5
16	香附	11	36	泽泻	5
17	牡丹皮	11	37	钩藤	5
18	石菖蒲	10	38	黄芩	5
19	白术	9	39	五味子	5
20	百合	9			

表 2 高频药味的药物类别频次

Table 2 Frequency of category of high frequency drugs

序号	药物类别	频次
1	补虚药	186
2	安神药	50
3	清热药	41
4	解表药	40
5	活血化瘀药	35
6	利水渗湿药	31
7	收涩药	21
8	平肝息风药	19
9	理气药	17
10	开窍药	10
11	化痰止咳平喘药	5

居于前列的药物类别大部分相同(补虚药、安神药、清热药、活血化瘀药),而其他药物类别排序稍有不同。首先是因为二者收集的文献的时间范围不同,收集到的方剂也会有所不同;其次,二者参考了不同版本的《中药学》教材,其药物分类有所改变;最后,类似文献统计了所有药物的类别并排序,而本研究统计的是高频药味的药物类别。可能因为以上因素,导致了差异。

2.2 药味关联规则分析

支持度表示在所有数据中关联药味出现的比例;置信度表示关联药味之间联系的强度;提升度主要是用来衡量关联规则的前项与后项间的独立性,如果提升度>1,则可以认为前项和后项之间有良好的相关性,相关性的强弱与数字大小呈正相关。对高频药味进行 Apriori 算法分析和网络分析,以支持度≥28%、置信度≥60%作为筛选条件,得到高频药味组合和网络图,结果如表 3 和图 2 所示。通过对高频药味进行二次关联分析得到,药味间相关性最强的是柴胡-白芍(支持度为 61.11%,置信度 61.60%,提升度为 9.51)。方剂中高频药味的网络分析如图 2 所示,显示有很多药物之间有强关联,其中柴胡-甘草、柴胡-茯苓的关联度也比较高,其次是白芍-甘草、柴胡-山茱萸,再次是柴胡-当归、当归-白芍、白芍-熟地黄、柴胡-郁金、郁金-甘草。可以看到,关联度靠前的药对所包含的药物重叠性很强,表明这些药味之间相互关联性都很强,为进一步组建更高效治疗围绝经期抑郁症的配方提供了基础。

脾渗湿,使痰无源而生。郁金活血散瘀以止痛,又能疏肝行气以解郁,可以消除气滞血瘀导致的胸痛。茯苓、郁金通过消除病理产物瘀血、痰湿,进而调畅气机,达到治疗目的。熟地黄、当归补血缓解血虚,酸枣仁养心安神,针对心烦失眠疗效好。

通过对高频药味进行类别统计(表 2),发现频次排名前 5 的药物功效类别为补虚药(186 次)、安神药(50 次)、清热药(41 次)、解表药(40 次)、活血化瘀药(35 次)。补虚药为治疗围绝经期焦虑抑郁最为常用的药物,体现了对肾虚病机的重视,强调扶正以驱邪。安神药也较为常用,此类药物主要应用于失眠患者,分为养心安神与重镇安神 2 类。此外,临床经验表明,肝郁化火证为较常见证型,故而清热药也较为常用。方剂中还使用了利水渗湿药、活血化瘀药等解表药,如茯苓、半夏、石菖蒲、郁金。气机郁滞日久必定存在病理产物,或是瘀血,或是痰湿。治疗时应采用疏畅气机和祛湿化痰等疗法。相比之前发表过的类似文献报道^[24],使用频次

表 3 基于 Apriori 算法的高频药味间的二次关联分析

Table 3 Association analysis of high-frequency drugs based on Apriori algorithm

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
1	白芍	柴胡	61.11	60.61	9.51
2	甘草	白芍	53.70	62.07	10.09
3	柴胡	白芍	53.70	68.97	9.51
4	白芍	甘草	51.85	64.29	10.09
5	柴胡	甘草	51.85	67.86	9.36
6	柴胡	茯苓	48.15	69.23	9.55
7	甘草	郁金	40.74	63.64	10.34
8	柴胡	郁金	40.74	63.64	8.77
9	山茱萸	熟地黄	37.04	65.00	18.48
10	白芍	熟地黄	37.04	70.00	10.98
11	柴胡	熟地黄	37.04	65.00	8.96
12	甘草	当归	31.48	76.47	12.43
13	白芍	当归	31.48	82.35	12.92
14	柴胡	当归	31.48	82.35	11.35
15	白芍	淫羊藿	29.63	62.50	9.81
16	柴胡	淫羊藿	29.63	62.50	8.62
17	白芍	酸枣仁	29.63	68.75	10.79
18	山茱萸	山药	29.63	62.50	17.77
19	山药	山茱萸	29.63	62.50	17.77
20	熟地黄	山药	29.63	62.50	14.22
21	茯苓	山药	29.63	81.25	14.22
22	白芍	山药	29.63	62.50	9.81
23	柴胡	山药	29.63	62.50	8.62
24	熟地黄	山茱萸	29.63	81.25	18.48
25	茯苓	山茱萸	29.63	68.75	12.03
26	白芍	山茱萸	29.63	62.50	9.81
27	柴胡	山茱萸	29.63	93.75	12.93

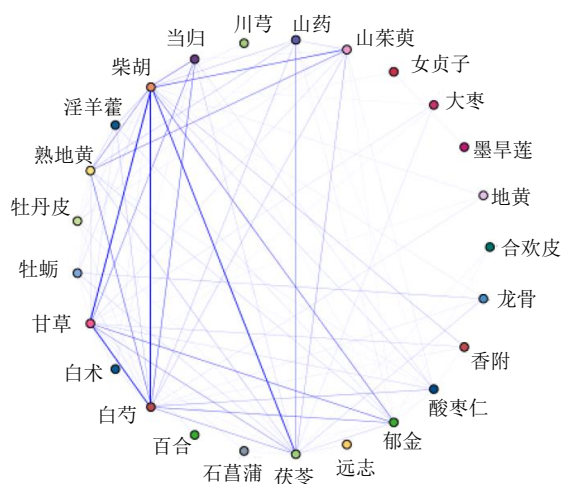


图 2 治疗围绝经期抑郁症的高频次药味网络分析

Fig. 2 Network analysis of high frequency drugs in treatment of perimenopausal depression

2.3 组方规律分析和新方分析

2.3.1 建模过程 本研究在综合现有研究的基础上, 基于药物类别, 建立 11 个二级指标, 依据高频药味的频次, 按照降序排列形成统计表并赋值 1~9 分, 建立 AHP 评价指标体系, 如表 4 所示。各高频药味经过 AHP 分析优化权重赋值后得到的数据依然具有一定的人为主观性, 且数据结构模糊, 除了根据结果进行排序之外, 更多的数据信息有待挖掘。SOM 聚类是一种适用于处理不精确的模糊信息的自组织竞争神经网络, 对非线性问题求解能力比较强, 在本研究被用于处理经过线性加权、归一化处理的二维数据点, 最终得到的聚类结果供后续评价使用。TOPSIS 通过判断评价对象与正、负理想解的聚类对方案进行评价, 是一种关注指标数据本身特性并评价较客观的综合评价方法。本研究中 TOPSIS

表 4 AHP 评价指标体系

Table 4 Evaluation index system of AHP

一级指标	二级指标
A1 药物类别	B1 安神药
	B2 补虚药
	B3 化痰止咳平喘药
	B4 活血化瘀药
	B5 解表药
	B6 开窍药
	B7 理气药
	B8 利水渗湿药
	B9 平肝息风药
	B10 清热药
	B11 收涩药

分析数据来源于经过 AHP 分析赋值和 SOM 聚类后的备选组方中药物的权重和组合权重。

2.3.2 AHP 分析结果 结果 (表 5) 显示, 在治疗围绝经期抑郁症方面具有优先选择可能性的主要药味, 即总权重大于 0 的药味共有 39 个, 其中排名前 6 的为柴胡、白芍、甘草、郁金、半夏、石菖蒲。这些药味的权重排序为新配方的建立提供了依据, 这些药味可以考虑在组方时进行优先选择。

2.3.3 SOM 聚类分析结果 将经过 AHP 赋值加权后的 39 味高频药味的 11 个二级指标进行 SOM 聚类, 可以得到 7 类结果, 分类情况如表 6 所示。通过神经元之间的关系图也可以进一步验证分类结果, 如图 3 所示。图 3-A 中紫色部分表示神经元节点, 红线表示神经元之间有连接, 中间的颜色块表

表 5 药物 AHP 分析的总权重与排名

Table 5 Total weight and ranking of AHP analysis of drugs

总权重排名	药味	总权重	总权重排名	药味	总权重
1	柴胡	0.068 31	21	远志	0.021 56
2	白芍	0.058 24	22	白术	0.019 38
3	甘草	0.058 24	23	百合	0.019 38
4	郁金	0.053 67	24	大枣	0.019 38
5	半夏	0.041 59	25	黄连	0.017 93
6	石菖蒲	0.041 59	26	川芎	0.017 83
7	熟地黄	0.038 85	27	桂枝	0.015 10
8	酸枣仁	0.038 80	28	陈皮	0.014 89
9	当归	0.032 40	29	黄芩	0.014 21
10	山药	0.032 40	30	巴戟天	0.012 93
11	淫羊藿	0.032 40	31	枸杞子	0.012 93
12	地黄	0.032 14	32	麦冬	0.012 93
13	知母	0.032 14	33	墨旱莲	0.012 93
14	泽泻	0.031 23	34	女贞子	0.012 93
15	牡蛎	0.031 23	35	淮小麦	0.012 91
16	山茱萸	0.031 23	36	丹参	0.011 90
17	龙骨	0.030 17	37	茯苓	0.010 36
18	牡丹皮	0.028 56	38	钩藤	0.010 36
19	香附	0.026 70	39	五味子	0.010 36
20	合欢皮	0.021 56			

示神经元权值向量的远近程度, 从黄色到黑色, 颜色越深表明越远。图 3-B 表示每个输入向量和竞争层神经元之间的权值连接情况, 权值最小的颜色块为蓝色, 权值为 0 的颜色块为黑色, 权值最大的颜色块为红色。首先根据算法得出一批数值, 该数值

对应图中的神经节点, 一共是 48 个。每个数值按输入顺序代表 1 个药味, 根据每个数值的绝对值找到对应药味在图中的位置 (神经节点)。再按图 3-B 的颜色块划分聚类类别, 最后将结果结合即能得到每个聚类类别所包含的药味。如柴胡、白芍、甘草对应

表 6 高频药物 SOM 聚类分析结果

Table 6 SOM cluster analysis results of high frequency drugs

类别	涵盖药味名称
1 (最优选)	柴胡、白芍、甘草
2 (优选)	郁金
3 (较优推荐)	酸枣仁、熟地黄、半夏、石菖蒲
4 (一般推荐)	香附、牡丹皮、龙骨、地黄、知母、山茱萸、泽泻、牡蛎、当归、山药、淫羊藿
5 (较不推荐)	合欢皮、远志、白术、百合、大枣
6 (不推荐使用)	桂枝、川芎
7 (不建议使用)	淮小麦、巴戟天、枸杞子、麦冬、墨旱莲、女贞子、陈皮、黄芩、丹参、茯苓、钩藤、五味子

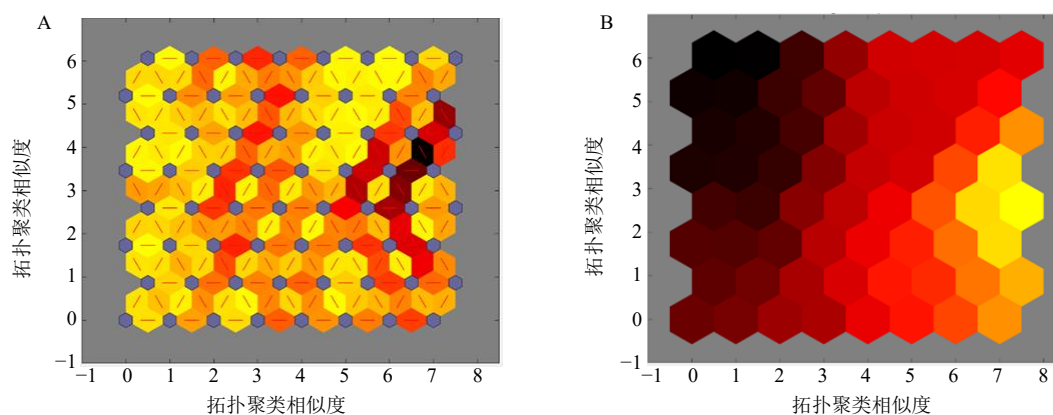


图 3 高频药味 SOM 聚类分析结果神经元关系示意图

Fig. 3 Diagram of high-frequency drugs in SOM analysis

的数值分别为 32、31、31，而其神经节点在图中对应的区域被划为最优选，故柴胡、白芍、甘草属于最优选类别。

SOM 聚类显示所有高频原料可分为 7 类，其中在最优选配方原料药味与 AHP 分析结果权重排名前列的原料药味有极高的重叠。最优选药物为柴胡、白芍、甘草，优选药物为郁金，较优推荐的是酸枣仁、熟地黄、半夏、石菖蒲。可以看到，最优选药物组中包含柴胡-白芍的药对，疏肝养血、透邪解郁。白芍与柴胡相伍，一疏一敛，疏则治肝气郁滞，敛则护阴血内守，相互为用，疏肝而不伤阴血，敛肝而不郁滞气机。用治绝经期抑郁症的情志不遂、急躁易怒、胸胁苦满、乳房胀痛等症状最为合适。优选药物组中只有郁金 1 味药，活血散瘀以止痛，又能疏肝行气以解郁。较优推荐药物组中酸枣仁、熟地黄注重补养心神、滋阴补血，半夏、石菖蒲化痰开窍，非常符合中医理论的治则。

2.3.4 TOPSIS 分析结果 根据 AHP 分析并线性加权后的总权重排序和 SOM 聚类结果，选择柴胡、白芍、郁金、半夏、石菖蒲、酸枣仁、龙骨、熟地黄、

知母、牡丹皮、地黄、甘草共 12 种不同药物类别的原料进行配方。依据传统中医理论中疏肝理气、化痰开窍、活血化瘀等治疗原则和配伍理论等，共形成 10 个配方，经过 TOPSIS 分析之后按照打分高低进行排序，结果如表 7 所示。打分结果显示排名第 1 的配方为柴胡、酸枣仁、白芍、半夏、郁金、甘草。

2.4 基于中医传承辅助平台的组方规律分析及新方分析

2.4.1 基于改进的互信息法的药物间关联度分析 将收集整理的处方信息输入中医传承辅助平台，依据方剂数量，结合经验判断和不同参数提取数据的预读，设置相关度为 4，惩罚度为 3，进行聚类分析。得到方剂中两两药物间的关联度，关联系数 > 0.05 的药对见表 8。

2.4.2 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，通过运用无监督熵层次聚类算法，发现 2 个潜在的核心药组（白芍-麦冬-远志、石菖蒲-柴胡-远志）以及 1 个新处方（白芍-麦冬-远志-石菖蒲-柴胡）。新方所含药物之间的网络展示图见图 4。

表 7 可能配方 TOPSIS 分析结果

Table 7 TOPSIS analysis results of possible formulas

排名	君	臣	佐	使	TOPSIS 打分结果
1	柴胡	酸枣仁、白芍	半夏、郁金	甘草	0.175 5
2	柴胡	地黄、白芍	半夏、郁金	甘草	0.141 7
3	柴胡	龙骨、白芍	石菖蒲、郁金	甘草	0.134 0
4	熟地黄	地黄、白芍	半夏、郁金	甘草	0.100 0
5	柴胡	知母、熟地	石菖蒲、郁金	甘草	0.091 9
6	柴胡	酸枣仁、地黄	半夏、郁金	甘草	0.083 8
7	柴胡	酸枣仁、牡丹皮	半夏、郁金	甘草	0.077 7
8	柴胡	龙骨、知母	半夏、郁金	甘草	0.074 7
9	柴胡	龙骨、地黄	石菖蒲、郁金	甘草	0.074 7
10	熟地黄	酸枣仁、知母	半夏、郁金	甘草	0.045 8

表 8 基于改进的互信息法的药物间关联度分析结果

Table 8 Analysis results of drug association degree based on improved mutual information method

药对	关联系数
山药-泽泻	0.056 242 29
麦冬-淮小麦	0.053 700 33
大枣-牡丹皮	0.052 694 02
柴胡-代赭石	0.052 285 89
炙甘草-附子	0.052 084 09
甘草-制何首乌	0.052 084 09
首乌藤-夏枯草	0.050 561 58
大枣-熟地黄	0.050 541 94

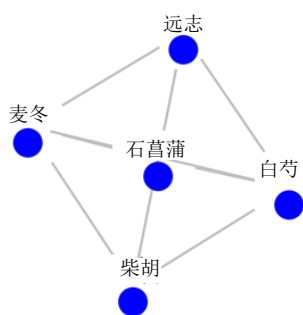


图 4 新方核心组合药物网络展示

Fig. 4 Network of core drugs in new prescription

3 讨论

本研究采用了课题组建立的 AHP-SOM 聚类-TOPSIS 分析方法。根据 AHP 分析后得到的权重对高频药味进一步分析，按照线性加权公式对各药进行加权评分，并以其最后得分进行排序。SOM 聚类对非线性问题求解能力比较强，可以更好地反映数

据间的规律。采用聚类方法对评价结果进行分组，其分组结果更具科学性和客观性，较好地解决了由于数据微小差别而导致分组界限不清晰的问题。在 TOPSIS 分析中数据依据君、臣、佐、使的顺序来进行排列分析，对拟定配方进行评价以供最终选择。该方法是一种关注指标数据本身特性并评价较客观的综合评价方法。本研究首次将 AHP-SOM 聚类-TOPSIS 分析方法用于围绝经期抑郁症组方研究。中医传承辅助平台已被应用得非常广泛，其方法已经受到认可，运用此平台得出的结果可靠。借助其互信息法与无监督熵层次聚类法，从另一角度进行新方探索。另外，本研究首次同时使用 2 种数据挖掘的分析方法，从不同角度进行围绝经期抑郁症的组方规律挖掘，共同为后续的处方配伍提供思路。

中医典籍中没有“围绝经期抑郁症”的病名，也没有本病的明确定义，但可以将其归属于“百合病”“脏躁”“郁证”等范畴。《金医要略·妇人杂病脉证并治》中所述：“喜悲伤欲哭……数欠伸”即为脏躁的表现。叶天士在《临证指南医案》中指出：“女子以肝为先天”^[25]。女性进入围绝经期，极易出现阴血亏虚，肝血不足，加之情志不遂，肝失条达，而形成抑郁。因此，围绝经期抑郁症的主要病变在肝，肝血不足、血虚肝郁是关键。

《素问上古天真论》：“女子七七，任脉虚，太冲脉衰少，天癸竭，地道不通，故形坏而无子也”，表述了肾气的盛衰决定女子生长发育和生殖的情况。进入围绝经期的妇女肾气逐渐衰退，生殖功能降低直至消失。天癸将竭，冲任亏虚，精血同源导致肝失濡养，脏腑气血功能失调。此外，围绝经期抑郁

症也与心密切相关。心藏神，具有统领人体心身活动的功能，若心神失养则易出现精神恍惚、心神不宁等症。当抑郁症产生之后心神受损，主不明则“使道闭塞而不通”，神疲少动、心境低落又会进一步影响到气血的运行^[26]。气血瘀滞不行则会加重抑郁，以此形成“瘀生郁，郁生瘀”的恶性循环。也有学者认为因虚致瘀，瘀能致郁^[27]。另外，徐燕等^[28]学者认为，若悲忧之志太过，损伤肺气、肺精，则影响一身之气的运行，加之血运受阻，津液失布，最终导致气滞、血瘀、津停，在气机郁滞的基础上，更加重了郁证的病情。治疗上宜先祛瘀攻邪，助脉道复通。血瘀既去，当以补肾调阴阳，顾护五脏为主。综上所述，本病的病位主要在心、肝、肾，以肾虚为基础，肝气郁滞为病机，各脏腑功能异常，进而导致本病的发生。总体来看，此病的病因离不开心、肝、肾 3 脏，病机基本为肾虚肝郁。治则为疏肝补血、养心安神、祛瘀解郁。

本研究分析结果表明，使用频次较高的药物有柴胡、白芍、甘草、茯苓、郁金、熟地黄等，中药类型主要涉及解表药、补虚药、利水渗湿药、活血化瘀药等，与疏肝理气、化痰开窍、活血化瘀的治则相对应。通过对高频药味进行二次关联分析得到，药味间相关性最强的药对是柴胡-白芍。柴胡疏肝理气为君，系辛散气升之物，以顺肝之性，而使之不郁。白芍养血柔肝、养阴润燥为臣，以涵其肝。既补肝体，又和肝用，气血兼顾，肝脾同调，故经常同时使用，共奏疏肝理气、健脾养血之功效。郁金活血清热为佐，甘草补脾益气调和诸药为使。根据抑郁症肝郁较重和多伴有焦虑、失眠的特点，在以上配方的基础常常加入酸枣仁养心安神的药物，以便迅速改变抑郁的状态，起到事半功倍之目的。另外，半夏发挥了化痰开窍、祛湿解郁的功效。而柴胡、酸枣仁、白芍、半夏、郁金、甘草的组方 TOPSIS 打分结果排名第 1 也再次验证了这一理论。

根据 AHP-SOM 聚类-TOPSIS 方法得到的排名第 1 的配方为柴胡、酸枣仁、白芍、半夏、郁金、甘草。可以看作是逍遥散和柴郁地仙方的加减方，逍遥散疏肝解郁、养血健脾，是治疗围绝经期抑郁症的常用方。逍遥散专为肝郁血虚、脾失健运之证而设。肝为藏血之脏，性喜条达而主疏泄，体阴用阳。若七情郁结，肝失条达，或阴血暗耗，或生化之源不足，肝体失养，皆可使肝气横逆，胁痛、寒热、头痛、目眩等症随之而起。“神者，水谷之精

气也”。神疲食少是脾虚运化无力之故。脾虚气弱则统血无权，肝郁血虚则疏泄不利，所以月经不调、乳房胀痛。此时疏肝解郁固然是当务之急，而养血柔肝亦是不可偏废之法。新处方体现着疏肝养血、活血化瘀、化痰开窍的用药特点，为临床治疗提供了思路。利用中医传承辅助平台得到的新处方为柴胡、白芍、石菖蒲、麦冬、远志，可视为逍遥散、百合菖蒲汤加减方，用药思路在疏肝解郁的基础上更偏向于养阴安神。首先，2 个新处方相同的药味为柴胡、白芍，体现了疏肝解郁、益气养血的基础思路。其次，前者使用了酸枣仁、半夏，后者运用了远志、石菖蒲，同时体现了养心安神、化痰开窍的治则。最后，前者使用郁金，其归肝、心、肺经，味辛、苦，性寒，更加注重活血化瘀，从“瘀”的思路解决问题，后者使用麦冬，其归心、肺、胃经，味甘、微苦，性微寒，更加偏向养阴清心。总之，2 种方法得到的新处方虽然偏向的思路各有特点，但总体上的基础思路仍然相同。

综上所述，治疗围绝经期抑郁症以疏肝解郁、益气养血、化痰开窍、活血化瘀为主。本研究基于数据挖掘开展围绝经期抑郁症用药规律研究和新方探索，获得了既往传统医案整理和统计学研究未获得的新信息，为围绝经期抑郁症治疗的深入挖掘和传承提供参考，为中医辨治围绝经期抑郁症提供值得借鉴的遣药组方思路。同时也证明，AHP-SOM 聚类-TOPSIS 方法探究围绝经期抑郁症组方科学可行。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 冯振宇, 赵杰. 加味甘麦大枣汤治疗女性更年期抑郁症的临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(18): 9-10.
- [2] de Kruif M, Spijker A T, Molendijk M L. Depression during the perimenopause: A meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2016, 206: 174-180.
- [3] Li R X, Ma M, Xiao X R, et al. Perimenopausal syndrome and mood disorders in perimenopause: Prevalence, severity, relationships, and risk factors [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(32): e4466.
- [4] 宋淼, 夏亲华. 围绝经期抑郁的中药调治 [J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(3): 498-500.
- [5] 张菁, 罗瑜. 艾司西酞普兰与奥氮平合并治疗围绝经期抑郁症的对照研究 [J]. 中国民康医学, 2010, 22(20): 2579-2580.

- [6] 李紫艳, 黄丽, 陈圆. 激素替代治疗围绝经期抑郁症疗效观察 [J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(1): 105-107.
- [7] 李文峰, 付慧鹏, 李猛, 等. 艾司西酞普兰治疗围绝经期抑郁发作的临床效果 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(19): 3535-3537.
- [8] Maki P M, Kornstein S G, Joffe H, *et al.* Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2019, 28(2): 117-134.
- [9] 李慧敏, 王晓霞, 金莉娅, 等. 盐酸帕罗西汀联合利维爱治疗围绝经期抑郁症的疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(9): 2058-2060.
- [10] 莫婷婷. 调经解郁汤治疗围绝经期综合征合并抑郁症的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2020, 28(18): 58-59.
- [11] 黄敏琪. 二仙汤合柴胡加龙骨牡蛎汤治疗围绝经期女性抑郁症的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017: 58.
- [12] Sun A J, Wang Y P, Gu B, *et al.* A multi-center, randomized, controlled and open clinical trial of Heyan Kuntai Capsule (和颜坤泰胶囊) and hormone therapy in perimenopausal women [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(7): 487-493.
- [13] 杨雪慧, 赵宇昊, 张立然, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤合百合地黄汤对更年期抑郁症患者情绪状态及激素水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(17): 1889-1892.
- [14] 马嘉慕, 刘晓云, 任雪阳, 等. 基于 AHP-SOM 聚类-TOPSIS 的白及保胃护肝保健食品配方设计与评价 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5676-5687.
- [15] 宋若兰, 马嘉慕, 郭海峰, 等. 基于功能导向-算法集成的西洋参双功能保健食品组方规律和设计研究 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3415-3424.
- [16] 任雪阳, 王宇, 魏胜利, 等. “保健功能-中药-中药”关联的石斛保健食品配方规律分析及斑马鱼增强免疫力和缓解体力疲劳功能评价 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2435-2448.
- [17] 赵萱, 陈云慧, 郑明月, 等. 基于数据挖掘的含人参-附子药对方剂的组方规律分析 [J]. 中草药, 2021, 52(4): 1083-1091.
- [18] 赵婉璐, 秦路平, 张璐. 基于中医传承辅助平台探索含延胡索-川楝子药对方剂的组方规律 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4704-4711.
- [19] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 324.
- [20] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 第 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-89.
- [21] 中医病症诊断疗效标准 [S]. 1994: 20.
- [22] 张玉珍. 中医妇科学 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 170-171.
- [23] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [24] 胡佳, 颜延凤. 中医药治疗围绝经期抑郁症方剂的组方配伍规律研究 [J]. 中医药学报, 2014, 42(5): 89-91.
- [25] 清·叶天士著. 清·吴锡麒抄. 朱杭溢, 冯丹丹, 凌艺匀校注. 妇科宝案 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 77.
- [26] 唐增, 桂兵, 周宜. 周宜从血瘀治疗抑郁症的临床经验总结 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(8): 1165-1167.
- [27] 叶金飞, 曾丽华, 李茂飞, 等. 朱玲从瘀论治围绝经期抑郁症 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(2): 193-196.
- [28] 徐燕, 徐达, 吴颢昕. 从肺论治抑郁症的思路探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(11): 1520-1521.

[责任编辑 潘明佳]