

计算机模式分类技术——中药质量 与中药组方研究的新方法

□ 苏薇薇 吴忠 梁仁 (广东药学院)

中医学是我国人民长期与疾病作斗争的经验总结,对中华民族的繁荣昌盛作出了重大的贡献。我国的中药研究虽历史悠久,但总体研究水平却落后于时代的要求。中药如何现代化是广大中医药工作者关注的一个热点。近年来,我们运用计算机模式分类技术研究中药的质量和中药复方的组方规律,取得了一定成效。现对我们近年来的工作作一概述。

一、中药质量的综合评价^[1~7,9~11]

由于种种原因,我国目前的中药质量标准不完善,市场上出现了中药的代用品甚至伪品,严重危害人们的用药安全。要想控制伪劣药材的蔓延,必须加强对中药质量的研究,制订出更完善、更准确且更权威性的评价中药质量的方法,这已成为人们的共识。

目前中药的质量标准还不完善,主要表现在:中药鉴定基本上仍按性状鉴别、显微鉴别等常规工作进行,仅从表观上区别药材品种的差异。质量评价则以中药内个别有效成分的含量为指标,这样常常会引起争议,因为中医理论十分强调中药的整体效应,重视诸化学

成分在药效上的协同作用。

既然中药内的个别有效成分并不能反映中药内诸成分的协同作用,那么能否把一味中药看成一个整体,借近代测试技术,对这个整体进行化学量测,找出反映其质量差异的信息,依此来评价中药质量呢?针对这一问题,我们近年来作了深入探讨,通过色谱法、光谱法获得了反映中药品种差异及质量优劣的化学信息,用计算机评价中药质量。实践证明,这种方法是行之有效的。

如果将一味中药看成一个整体,那么,化学测量获得的信息就是这个整体的特征。整体与特征的关系如何?特征与特征的关系如何?如何用特征来反映整体?这些都是有待解决的问题,我们的研究正是围绕着这些问题而展开的。

我们选择的研究对象是中药黄芩。黄芩用药历史悠久,在《神农本草经》上列为中品,历代本草、植物志均有记载。但目前各地使用的除药典规定的正品黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 外,还有多种代用品和伪品,各地对代用品的规定也不一致,造成用药市场混

乱。因此,有必要对黄芩质量进行深入研究。

1. 正品黄芩与非正品黄芩的分类

(1)黄芩薄层色谱数据的聚类分析^[1]:我们对不同品种的黄芩样品进行薄层色谱分析。薄层色谱定性地反映了不同样品所含化学成分的差异,而化学成分的差异正是导致黄芩质量差异的主因。我们根据某一 R_f 值时斑点的有无,将薄层色谱解析成计算机能够接受的用0和1表示的数量化矩阵,用聚类分析的方法进行处理,根据样品间相似性的大小进行分类。结果正品黄芩归为一类,非正品黄芩归为不同的类。聚类分析结果还反映了正品黄芩与4种非正品黄芩在所含化学成分上差异的大小。

(2)黄芩紫外光谱数据的主要成分分析^[2]:黄芩内部所含化学成分极为复杂,不同品种的黄芩样品在化学成分的种类和含量上必有差异,这种差异在样品的紫外光谱上必有所反映。我们把反映样品间差异的紫外光谱特征解析成计算机能够接受的数量化矩阵。用主成分分析将 m 维特征空间压缩成二维平面,发现正品黄芩与非正品黄芩分布在不同的区域内。从样品点间的距离可以看出,甘肃黄芩、粘毛黄芩与正品黄芩的差异较小,滇黄芩、丽江黄芩与正品黄芩的差异较大。

2. 黄芩化学成分间的关系研究

(1)总黄酮与钙镁总量的相关性分析^[3]:中药是一个多元的复杂体系,其化学成分极为复杂,包括有机成分和无机成分。目前尚不清楚中药内某些成分之间有何关联。我们研究了黄芩中总黄酮与钙镁总量间的定量关系,发现二者线性相关。表明元素钙镁与黄芩的质量有密切的联系。

(2)氮磷钾含量与其质量关系的灰色关联度分析^[4]:氮磷钾是药用植物生长必需的营养成分,药用植物在生长过程中需摄取氮磷钾等养分,以满足自身生长发育的需要。少量氮磷钾养分最终会积累在植物体内。另一方面,药用植物在生长过程中,根据自身的遗传特性和生长代谢规律,在植物体内产生并积累了特定的有机活性成分(即有效成分),这是植物药发挥药效的物质基础。植物药内积累的氮磷钾养分与其有效成分之间是否有关联?这一问题未见研究报道。我们采用灰色系统理论中的关联度分析方法,研究了黄芩

中积累的氮磷钾养分与总黄酮含量之间的关系,结果表明,它们之间有关联,其关联序为氮>钾>磷。表明氮磷钾是影响黄芩质量的一个因素。

过去人们在对中药成分进行分析时,是把各种成分孤立地看待的。我们的研究则深入了一步,为寻找中药内有关成分之间的相互关系提供了方法,为研究中药内化学成分间的协同作用提供了依据,具有重大的理论意义。

3. 黄芩中有害元素的分析

(1)黄芩中砷的形态分析^[5]:砷是一种对人体有害的元素,它能抑制体内许多酶的正常功能,对神经系统、消化系统、心血管系统都有损害。砷的毒性与其化学形态有关,As(V)和As(III)的毒性比较大,而一甲基砷(Monomethylarsonate, MMA)和二甲基砷(Dimethylarsinate, DMA)的毒性则较低。目前东南亚国家和地区对入口中药砷含量有限量要求,一般要求低于 $5\mu\text{g/g}$ 。但单纯对中药内砷含量进行检测是不全面的。因为砷的危害不仅仅取决于中药内砷含量的高低,更主要取决于其化学形态。我们的研究建立了对黄芩中砷的形态进行分析的方法,可推广应用于其他中药的砷形态分析。

(2)黄芩中铅的测定及水煎过程铅浸出率研究^[6]:铅是一种对人体危害极大的重金属元素,它对人体各种组织均有毒害,关于铅的毒性机理,普遍认为是其抑制了体内多种酶的活性,增加了脂质过氧化。目前东南亚国家和地区对入口中药铅含量也有限量标准,一般要求低于 $20\mu\text{g/g}$,为了安全用药,对中药内铅含量进行检测是必要的。考虑到中医临床用药的习惯,我们认为,研究中药水煎过程中铅的浸出率更有实际意义。我们测定了黄芩及水煎液中铅的含量,获得了黄芩水煎过程中铅浸出率实验数据,为进一步评估中药内铅的危害,提供了依据。

二、中药品种的计算机鉴别

对中药进行鉴定是一项重要而又复杂的工作,其目的是鉴别中药真伪,确保安全用药。我们建立了一种鉴别中药真伪的全新方法——中药微量元素特征谱的计算机鉴别法,实现了中药鉴定的计算机化。

选择微量元素作为中药鉴别分类的特征是因为中

药内微量元素的含量及分布与中药品种密切相关。不同种属的药材,在进化层次、遗传特性、生长发育以及生理代谢等方面存在着差异。因种属不同,药材从土壤中选择性吸收各种元素的能力各不相同,其内微量元素的含量及分布必存在差异。而同种药材,由于具有相同的生长基因,因生长需要从土壤中摄取并最终积累在药材内的微量元素在种类分布及含量高低上有一定规律可循,这种规律性可作为中药鉴别分类的依据。也就是说,每种中药都有各自的微量元素特征谱。用计算机处理各种中药的微量元素特征谱,可实现中药的鉴别分类,这正是本研究的创新之处。

设有 n 个药材样品,每个样品测定 n 种微量元素,这样可以得到一个由微量元素组成的 n 行 m 列的数据矩阵。该矩阵反映了诸样品在微量元素含量及分布上的差异,其几何意义是:在 m 维空间中分布着 n 个样品,同类样品相聚集,异类样品相分离。这样就把中药鉴定这一复杂问题简化为聚类分析的数学问题,通过计算机处理,即可实现中药的真伪鉴别。我们已成功地利用微量元素指纹谱计算机鉴别技术对中药苦丁茶、麦冬、贝母、三棱进行了品种鉴别,其结果与生药学鉴定完全一致,说明本法极为准确。

1. 苦丁茶的品种鉴别^[8]

苦丁茶为常用中药,具有散风热、清头目、除烦渴等功效,治头痛、目赤、热病烦渴等症。目前市场上商品苦丁茶的主流品种是冬青科植物枸骨(*Ilex cornuta* Lindl.)和大叶冬青(*Ilex latifolia* Thunb.)的叶。此外,尚有木樨科植物女贞(*Ligustrum lucidum* Ait.)的叶在我国部分地区也作苦丁茶药用,给药材市场带来混乱。我们以 78 个商品苦丁茶样品为研究对象,以药材中 20 种元素为分类特征,采用模式识别中的非线性映照法,借助于计算机对苦丁茶样品进行了鉴别分类。非线性映照是将多维空间向二维平面映照的技术,非线性映照结果表明,26 个大叶冬青(*Ilex latifolia* Thunb.)叶样品、47 个枸骨(*Ilex cornuta* Lindl.)叶样品、5 个女贞(*Ligustrum lucidum* Ait.)叶样品分布在不同区域内,它们之间能够准确区分,说明本法极为可靠。计算机鉴别结果与生药学鉴定是完全一致的。用计算机处理数据,方法简便、快速、可靠,特别是适用于

对大批量样品鉴别分类。

2. 麦冬的真伪鉴别^[12]

麦冬是一种常用中药,具有养阴润肺、清心除烦、益胃生津等功能。目前市场上常用的商品麦冬(*Ophiopogon japonicus* Ker - Gawl)(《中国药典》品种)和大叶麦冬(*Liriope spicata* Lour)。麦冬的鉴定以往多采用性状和显微鉴定。我们以 19 个市售“麦冬”样品为研究对象,尝试以元素 Ca、Mg 的含量为分类特征,将其组成最简单的二维模式平面,这样,样品被看成是二维平面上的点,同类样品聚集在同一区域,不同类样品聚集在不同的区域,我们可从二维平面上直接观察到样品的分类。结果表明,正品麦冬与大叶麦冬分布的区域明显不同,说明本法极为可靠。

3. 浙贝母和川贝母的鉴别^[13,14]

浙贝母和川贝母均为常用中药,二者作用相似但又有区别。我们采用两种方法进行鉴别:(1)以 Ca、Mg、K、Na 为分类特征,用星区图法准确区别浙贝母和川贝母;(2)对 Fe、Mn、Cu、Zn、Ba、Sr、Cr、Co、Ni、V 等特征进行灰色关联度分析,发现浙贝母、川贝母微量元素关联序完全不同,进一步采用元素含量均值偏移度法,对浙贝母和川贝母进行了鉴别分类。

4. 三棱真伪的鉴别^[15]

三棱具破血行气、消积止痛的功能。药典品种为黑三棱,但莎草科植物荆三棱在国内部分地区也作三棱药用。我们对 32 个商品三棱的微量元素特征用计算机进行处理,可将黑三棱和荆三棱严格区别。

我们的研究为中药鉴定提供了一种全新的方法,实现了中药鉴定的计算机化。用计算机处理中药微量元素特征谱,方法简便快速、准确可靠,本法特别适合对大批样品鉴别分类。具有广泛的推广应用价值,本法的推广应用将把中药质量研究提高到一个新水平。

三、中药方剂的计算机辅助分析

对中药复方进行方解是一项重要而又复杂的工作,这往往需由经验丰富的中医药专家来完成,不易推广普及。我们研究利用计算机对中药复方进行解析,这是一种新的尝试。

众所周知,中药复方通常由多味中药配伍而成,各

味药在处方中的地位和作用有“君、臣、佐、使”之分。君药针对病因、病症,起主要的治疗作用;臣药的作用是协助和加强主药的功效;佐药起协同作用,或调节主药的毒性或烈性;使药是引经药,是调和药性的药物。复方之所以发挥疗效,必定是方中诸药综合作用的结果。也就是说,各单味药对复方的疗效都有“贡献”。但如何确定各单味药对复方“贡献”的大小?如何确定方中诸药的地位和作用?这是一个值得深入探讨的问题。计算机模式分类技术为解决这一问题提供了新方法。

中药的基本特征是其性味归经,性味归经不同的中药,其功能和作用也就不同;性味归经相近的中药,其功能和作用也相近。因此可根据中药性味归经的异同,将复方中诸单味药分成作用不同的几个药群(君、臣、佐、使)。我们研究的基本思路是先对方中各单味药的性味归经定性信息进行量化处理,使其转化为计算机能够接受的数量化特征,然后进行计算机模式分类运算,依此探讨复方的组方规律。

中药的药性有寒热温凉之分。约定性寒者在寒项下取特征为1,其余各项为0;性热者在热项下取特征为1,其余各项为0,……,依此类推。性平者在寒热温凉项下均记0.25。某些标以大寒、大热、微温、微寒的药物,为示区别,对大寒、大热者分别在寒、热项下记1.2;微温、微寒者分别在温、寒项下记0.8。

药味有酸苦甘辛咸之分。约定具有某味者,在该味下取特征为1,其余各项为0。味微者记0.8,以示区别。此外,淡味、涩味不单独立项。淡附于甘,在甘项下记0.5;涩附于酸,在酸项下记0.5。

归经有12条。若某药归 n 条经,则约定在这 n 条经下,各记 $1/n$,其余均为0。

计算机模式分类运算是从计算单味药间的相似系数 r_{ij} 开始的,设 $(x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{im})$ 和 $(x_{j1}, x_{j2}, \dots, x_{jm})$ 分别为 i 和 j 两种中药的性味归经数量化特征,则 $r_{ij} = \frac{\sum_{k=1}^m x_{ik} \cdot x_{jk}}{\sqrt{\sum_{k=1}^m x_{ik}^2 \cdot \sum_{k=1}^m x_{jk}^2}}$ 。用相似系数可构成相似关系矩阵 R ,该矩阵具有自反性和对称性,但不具传递性。因此,需将相似关系矩阵 R 改造成等价关系矩阵 R^* ,为此需做如下合成运算, $R \cdot R = R^2, R^2 \cdot R^2 = R^4, \dots$,当

某一步出现 $R^k = R^{2k}$ 时, R^k 便是等价关系矩阵 R^* 。然后取定一个阈值 $\lambda \in [0, 1]$,作等价关系矩阵的 λ 截矩阵,由 λ 截矩阵分类。

我们对万氏牛黄清心丸、小柴胡汤等古方及华佗再造丸、脑得生片等现代方进行计算机方解分析,其结果与传统中医理论完全吻合。说明方法准确可靠,具有实用价值。

1. 万氏牛黄清心丸的计算机方解分析^[16]

万氏牛黄清心丸源自《痘疹世医心法》。主治温病,痰热壅盛,邪热内闭,高热神昏,谵语烦躁以及小儿高热惊厥,四肢抽搐等病症。其处方由牛黄、黄连、黄芩、栀子、郁金、朱砂组成。方中6味中药的性味归经量化特征经计算机模式分类运算后,方中药物分4类:①牛黄;②黄连、黄芩、栀子;③郁金;④朱砂。

中医理论认为:温热病,痰热壅盛,邪气内陷心包,内闭心窍,致心失其清灵之常,窍闭神昏,高热烦躁,谵语惊厥,四肢抽搐等症,治宜清热解毒,豁痰开窍,清心安神。方中牛黄甘凉,清心解毒,豁痰开窍,为主药;辅以黄连、黄芩、栀子苦寒泻火,清热解毒,助牛黄以泻心火;配郁金辛香去秽,豁痰开窍;朱砂清热镇心安神。诸药合用,共奏解毒泄热,豁痰开窍,清心安神之功效。该方的计算机聚类分析结果与中医组方原则相吻合。

2. 小柴胡汤的计算机方解分析

小柴胡汤为和解少阳的代表方,其处方由柴胡、黄芩、人参、半夏、甘草、生姜、大枣组成。按上述方法进行计算机处理,最终将方中诸药分成3类:①柴胡、黄芩;②半夏、生姜;③人参、甘草、大枣。

中医理论认为:少阳病,邪在半表半里,邪正相争则出现寒热往来,邪犯少阳,致心烦喜吐,不欲饮食。治宜和解少阳之法。方中柴胡疏解少阳之邪,并有解热作用,黄芩能清少阳之热,亦为胆经要药,两味配合,具有和解清热作用,是为主药;辅以生姜、半夏和胃降逆,治其呕吐;并用人参、甘草、大枣益气调中,扶正祛邪。诸药合用,和里解外,扶正祛邪,诸证悉除。聚类分析结果与中医原则组方相吻合。

3. 华佗再造丸的计算机方解分析^[17]

华佗再造丸是治疗中风之良药,处方由当归、川芎、红花、天南星、冰片、马钱子、吴茱萸等组成。计算

机模式分类结果,将诸药分为4类:①川芎、红花、当归;②天南星、冰片;③马钱子;④吴茱萸。

中医理论认为:瘀血或痰湿闭阻经络会导致中风瘫痪,肌肤不仁,手足麻木;如闭阻脉络,气血流行不畅,可见口眼喎斜,语言不利等。治宜活血祛瘀,化痰通络。方中川芎、红花、当归活血祛瘀,通络止痛,为主药;辅以天南星化痰散结,祛风止痉,冰片芳香走窜,清郁热,止疼痛;佐以马钱子通络散结止痛,吴茱萸散寒止痛。诸药合同,共奏活血祛瘀,化痰通络,行气止痛之效。计算机模式分类结果与中医理论相吻合。

4. 脑得生片的计算机方解分析^[18]

脑得生片载于《广东实用中成药》,系研制方。具有活血化瘀、疏通经络、醒脑开窍的功效,主治脑动脉硬化、缺血性中风及脑出血后遗症等。其处方由三七、川芎、红花、山楂、葛根组成。计算机模式分类结果将诸药分为4类:①川芎、红花;②三七;③山楂;④葛根。

中医理论认为:血瘀气滞,脑脉失养则头晕头痛;血瘀内阻,脑脉不通则突然昏仆,不省人事,伴有口眼喎斜,语言不利,半身不遂等症。治宜活血祛瘀,疏通经络。方中川芎、红花活血祛瘀,通络止痛,为主药。辅以三七散瘀止血,消肿定痛;山楂行气散瘀;配葛根

解肌通络。诸药合用,共奏祛瘀血、通脉络之效。

上述研究的实效效果是理想的。运用计算机研究中药的质量和中药复方的组方规律,是中药走向现代化的一个方向,其应用前景广阔。

主要参考文献

- 1 苏薇薇.中国中药杂志,1991(10):579
- 2 苏薇薇.中药鉴定现代化研究.北京:中国中医药出版社,1998:107
- 3 苏薇薇.中华微量元素科学,1994(2):37
- 4 李巧,苏薇薇.中药材,1996(8):412
- 5 苏薇薇.中药材,1996(9):464
- 6 苏薇薇.中药材,1997(11):588
- 7 苏薇薇.中药材,1997(12):619
- 8 苏薇薇.中药材,1998(3):115
- 9 苏薇薇.中药材,1998(1):37
- 10 苏薇薇.中药材,1998(6):311
- 11 苏薇薇.中药材,1998(8):417
- 12 吴忠.中药材,1994(4):16
- 13 吴忠.中华微量元素科学,1994(1):40
- 14 吴忠.中药材,1997(6):291
- 15 吴忠.中药材,1999(9):444
- 16 苏薇薇.中国中药杂志,1997(3):186
- 17 苏薇薇.中药材,1998(7):367
- 18 苏薇薇,梁仁.中药材,1998(11):583

(责任编辑:贾谦)

(上接43页)

成分,按物理或物理化学性质可区分为不同的组分。比如利用不同树脂柱对于植物提取液的吸附或交换的差异,完全可以将之区分成不同的组分。

与成分研究方法相比,组分研究方法一方面可除去植物中的高吸湿性成分和有害成分,同时浓集有效成分,从而制成高浓集度的高含量制剂,体现了高技术的特点。另一方面,它是混合物,而不是单体,在混合物中一部分是已知的有效成分,另一部分是未知的可能有效的成分(故称之为“灰箱”方法)。植物化学的历史实践一再证明,那部分未知的成分中常常有更本质的成分。

我们认为,现代植物药的工业方法应以组分法为主,研究方法应以组分法和成分法并重。

六、我国急需现代植物药意识

目前,世界上植物药以及更广泛意义上的天然药

物的复兴方兴未艾,它是全球“绿色”浪潮的组成部分。其主旨是回归自然、保护生态、反对污染。其范围远不止人类用药,还包括农业用药(植物农药),甚至植物洗涤剂,植物肥皂。

我国地域辽阔,地貌复杂,气候多样,物种繁多,是药用植物物种资源的大国。中华文明与植物药有特殊的关系,有着博大精深的中医药体系。但是,我们的资源优势和历史优势在现实中几乎没有显示出来。比如,目前的国际植物药用制品的160亿美元年贸易额中,我国只占3%左右,个中原因除了技术差距之外,更有意识的差距,即我们需要有更多的现代植物药意识。中药企业更需要有现代植物药意识,因为,现代植物药数目不多,这是一个充满商机的新兴领域,有着许多待垦之地。

(责任编辑:陈文凯)