

利用“分层法”评价中药复杂体系药效时有关权重设立的讨论*

□陶佳林 赵玉男 王笑雷 帆 邢东明 杜力军**

(清华大学生物科学与技术系药物药理研究室 北京 100084)

摘 要: 本文讨论了以分层法进行中药药效评价时权重设立的问题, 主要由以下几部分组成:

1. 建立递阶层次结构; 2. 构造两两比较判断矩阵; 3. 计算单一准则下元素的相对权重; 4. 计算各层元素的组合权重。由于中药作用具有多途径、多靶点的特性, 因此评价过程中权重的设立就占有重要位置。它直接影响对被评价对象药效作用的评判。全面解决中药作用多途径、多靶点药效学评价的数学方法, 客观量化的评价中药的综合药效, 是中药现代化进程中一个值得研讨的命题。

关键词: 中药药效 权重 数学方法

用数学方法评价中药药效就是以某种或多种算法将实验中所得到的繁杂、无序的数据整合起来, 得到一个能够较为科学、全面地反映药物对抗疾病能力的量化的结果。在以往报道的有关中药药效评价的数学模型方面^[1-4]虽然存在这样或那样的不足, 但它们都在某种程度上实现了这一目标。由于中药药效的多方面性, 每一个具体药效在所治病证中所占的份量都不一样, 这样在评价一个药的综合药效时, 对所组成该综合药效的每一个药效的权重也就不一样, 这里就有一个“轻重缓急”的衡量问题。因此, 确定一个科学的、规范的方法, 使得在

药效评价中“权重”的设定变得简单、有效而且实用, 对于中药药效量化评定具有重要意义。本文作者在研究分析了以往相关文献的基础上, 结合自己的实验结果, 改进并得出一个中药药效综合评价的数学方法——分层法, 并对在实施“分层法”过程中的有关权重设立问题进行了研讨。

一、指标权重的确定

在多因素的各种评价决策问题中, 解决权重的方法有很多, 它们中有主观成分较多的: 专家经验评分法、两两比较法、比率法等; 也有基于决策矩阵的: 主成分分析法、多目标最优化方法。随着对象的不同而各取所需。在我们的问题中, 面向的对象是

收稿日期: 2004-08-21

修回日期: 2004-11-15

* 清华大学基础研究基金(JC2000050): 中药药代动力学方法研究, 负责人: 杜力军。

** 联系人: 杜力军, 本刊编委, 教授, 研究方向: 药理学, Tel/Fax: 010-62773630. E-mail: pharm@mail.tsinghua.edu.cn。

{ World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica } 33

由各大系统所组成的生命,它具有有序的递阶层次,因此我们选用层次分析法(AHP),对各项的权重进行估计,并通过判断实验数据的有效性对权重进行校正,大致可以分为以下4个步骤。

1. 建立递阶层次结构

这是最重要的一步。首先,把复杂问题分解成称之为元素的各组成部分,把这些元素按属性不同分成若干组,以形成不同层次。同一层次元素作为准则,对下一层次的某些元素起支配作用,同时它又受上一层级元素的支配。这种从上至下的支配关系形成了一个递阶层次。处于最上面的层次通常只有一个元素,一般是分析问题的预定目标。中间层次一般是准则、子准则。最低一层包括最终实验操作的指标。层次之间元素的支配关系不一定是完全的。

层次数与问题的复杂程度和所需要分析的详尽程度有关。每一层次中的元素一般不超过9个,因一层中包含数目过多的元素会给后面的两两比较判断带来困难。一个好的层次结构对于解决问题是极为重要的,层次结构建立在实验者对所面临的问题具有全面深入的认识基础上。

2. 构造两两比较判断矩阵:

假定上层次元素C作为准则,对下一层次元素 $A_1, A_2, \dots, A_n$ 有支配关系,我们的目的是在准则C下按它们相对重要性赋予 $A_1, A_2, \dots, A_n$ 相应的权重,这里我们用两两比较的方法。

在这一步中,决策要反复回答问题:针对准则C,两个元素 A_i 和 A_j 哪一个更重要些,重要多少,需要对重要多少赋予一定数值。这里使用1~9的比例标度,1、3、5、7、9五个等级的意义见表1、2、4、6、8四个等级为上述相邻判断的中值。

对于n个元素来说,得到两两比较判断矩阵A:

$$A = (a_{ij})_{n \times n}$$

判断矩阵具有如下性质:

$$a) a_{ij} > 0$$

$$b) a_{ij} = 1/a_{ji}$$

$$c) a_{ii} = 1$$

这里A为正的正反矩阵。由于性质b)、c)的存

在,事实上,对于n阶判断矩阵仅需对其上(下)三角元素共 $n(n-1)/2$ 个给出判断。A的元素不一定具有传递性,即未必成立等式: $a_{ij} \times a_{jk} = a_{ik}$ 。若等式成立,则称A为一致性矩阵。

若因素i与j比较得 a_{ij} ,则因素j与i比较的判断为 $1/a_{ij}$ 。

3. 计算单一准则下元素的相对权重

这一步要解决在准则C下,n个元素 $A_1, A_2, \dots, A_n$ 排序权重的计算问题,并进行一致性检验。对于 $A_1, A_2, \dots, A_n$ 通过两两比较得到判断矩阵A,解特征根问题:

$$A\omega = \lambda_{\max}\omega$$

所得到的 ω 经归一化后作为元素 $A_1, A_2, \dots, A_n$ 在准则C下排序权重。

在判断矩阵的构造中,并不要求判断具有一致性,这是因为客观事物的复杂性与人的认识多样性所决定的,但要求判断有大体的一致性,出现甲比乙极端重要,乙比丙极端重要,而丙比甲极端重要的情况一般是违反常识的。而且,当判断偏离一致性过大时,排序权向量计算结果作为决策依据将出现某些问题。因此,在得到 $\lambda_{\max}$ 后,需要进行一致性检验,其步骤如下:

a) 计算一致性指标C.I.

$$C.I. = (\lambda_{\max} - n) / (n - 1)$$

式中n为判断矩阵的阶数。

b) 平均随机一致性指标R.I.

平均随机一致性指标是多次(500次以上)重复进行随机判断矩阵特征值的计算之后去计算平均数得到的。龚木森等^[5]得出的1~15阶重复计算1000次的平均随机一致性指标依次为0, 0, 0.52, 0.89,

表1 标度的含义

标度	含义
1	表示两个元素相比,具有同样重要性
3	表示两个元素相比,一个元素比另一个元素稍微重要
5	表示两个元素相比,一个元素比另一个元素明显重要
7	表示两个元素相比,一个元素比另一个元素强烈重要
9	表示两个元素相比,一个元素比另一个元素极端重要

1.12, 1.26, 1.36, 1.41, 1.46, 1.49, 1.52, 1.54, 1.56, 1.58, 1.59。

c) 计算一致性比例 C. R.

$$C. R. = C. I. / R. I.$$

当 C. R. < 0.1 时, 一般认为判断矩阵的一致性是可以接受的。

4. 计算各层元素的组合权重

为了得到递阶层次结构每一层次中所有元素相对于总目标的相对权重, 需要把第三步的计算结果进行适当的组合, 并进行总的判断一致性检验。这一步骤是由上而下逐层进行的。最终计算结果得出最低层次元素, 即各具体实验指标的相对权重和整

表 2 两两判断矩阵

元素	两两比较结果			
	A	B	C	D
A	相等	较强	很强	极端强
B		相等	较强	很强
C			相等	较强
D				相等

注: A 表示药物的强心作用; B 表示药物的抗心肌缺血作用; C 表示药物的耐缺氧作用; D 表示药物的增强免疫作用。

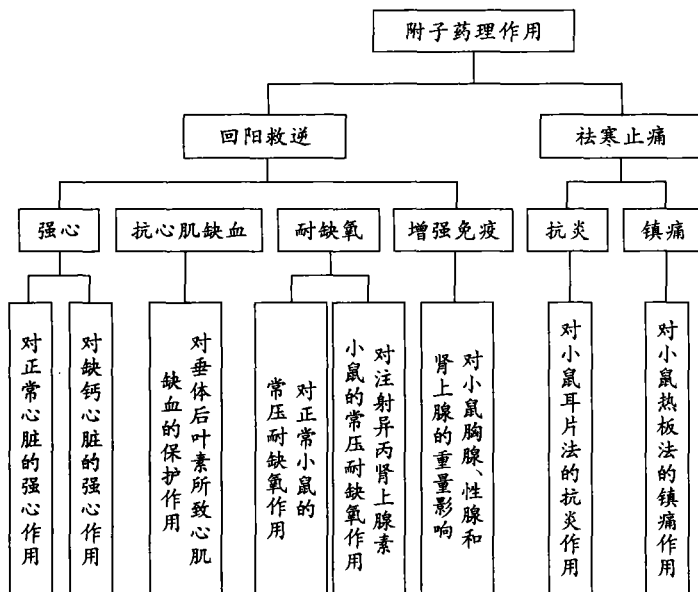


图 1 附子药理作用递阶层次结构图

个递阶层次模型的判断一致性检验。

假定已经计算出第 $k-1$ 层元素相对于总目标的组合排序权重向量:

$$a^{k-1} = (a_1^{k-1}, a_2^{k-1}, \dots, a_n^{k-1})^T$$

第 k 层在第 $k-1$ 层第 j 个元素作为准则下元素的排序权重向量为:

$$b_j^k = (b_{1j}^k, b_{2j}^k, \dots, b_{nj}^k)^T$$

其中不受支配 (即与 $k-1$ 层第 j 个元素无关) 的元素权重为零。令 $B^k = (b_1^k \dots b_n^k)$, 则第 k 层 n 个元素相对于总目标的组合排序权重向量由下式给出:

$$a^k = B^k a^{k-1}$$

更一般地, 有排序的组合权重公式:

$$a^k = B^k \dots B^3 a^2$$

式中为 a^2 第二层次元素的排序向量, $3 \leq k \leq h$, h 为层次数。

对于递阶层次组合判断的一致性检验, 需要类似地逐层计算 C. I.。若分别得到了第 $k-1$ 层次的计算结果 C. I. $_{k-1}$, R. I. $_{k-1}$ 和 C. R. $_{k-1}$, 则第 K 层相应的指标为:

$$C. I. _k = (C. I. _{k-1}^1, \dots, C. I. _{k-1}^m) \times a^{k-1}$$

$$R. I. _k = (R. I. _{k-1}^1, \dots, R. I. _{k-1}^m) \times a^{k-1}$$

$$C. R. _k = C. R. _{k-1} + C. I. _k / R. I. _k$$

这里 C. I. $_{k-1}^i$ 和 R. I. $_{k-1}^i$ 分别为 $k-1$ 层第 i 个准则下判断矩阵的一致性指标和平均随机一致性指标。当 C. R. $_{k-1} < 0.1$ 时认为递阶层次在 k 层水平上整个判断有满意的一致性。

5. 特殊情况的处理

即某一准则下的元素只有 2 种 (只有一个元素时是不用考虑权重问题的) 情况, 采用主客观相结合的方法来得到权重。

首先, 以上层元素为准则, 确定这 2 个元素所占的重要程度, 赋以相应的百分比; 然后, 按照每个元素下层元素的数目对所赋的百分比进行修正, 以减少主观判断所带入的不确定性。

假定两个元素 M、N 在以上层元素为准则的条件下占的重要程度为 P_M 、 P_N , M 有 m 个下层元素, N 有 n 个下层元素, 则 M、N 在以上层

元素为准则下的权重为:

$$a_M = P_M \times m / (P_M \times m + P_N \times n)$$

$$a_N = 1 - a_M$$

若该层次为最底层元素, 则计算所比较的不同药物在该指标下所得到的实验数据的差异, 以 δ 来衡量。假定元素 M 对应的各数据的差异为 δ_M , 元素 N 对应的各数据的差异为 δ_N , 则 M、N 在以上层元素为准则下的权重为:

$$a_M = P_M \times \delta_M / (P_M \times \delta_M + P_N \times \delta_N)$$

$$a_N = 1 - a_M$$

此层次无法进行一致性检验, 下层次的一次性检验中关于 C. I. 和 R. I. 的表达式不变, C. R. 的表达式变为:

$$C. R. _k = C. R. _{k-2} + C. I. _k / R. I. _k$$

计算相对于总目标的组合排序权重的方法跟上面所述的非特殊情况一致。

表3 附子药理作用组合权重

药效元素	权重
对正常心脏的强心作用	0.1574
对缺钙心脏的强心作用	0.2480
对垂体后叶素所致心肌缺血的保护作用	0.1735
对正常小鼠的常压耐缺氧作用	0.0177
对注射异丙肾上腺素小鼠的常压耐缺氧作用	0.0422
对小鼠胸腺、性腺和肾上腺的重量影响	0.0279
对小鼠耳片法的抗炎作用	0.2429
对小鼠热板法的镇痛作用	0.0904

表4 附子生用与炮用的药理作用比较实验数据

样品	药 效							
	1	2	3	4	5	6	7	8
生附片	0.2866	0.2609	0	0.2887	0.2339	-	0.1907	0.0250
白附片	0.2229	0.2609	0	0.2297	0.3352	-	0.1514	0.3871
微波炮附子	0.2229	0.2174	0	0.2898	0.2362	-	0.3311	0.5276
香港炮附子	0.2675	0.2609	0	0.1918	0.1948	-	0.3267	0.0603

注:1. 对正常心脏的强心作用;2. 对缺钙心脏的强心作用;3. 对垂体后叶素所致心肌缺血的保护作用;4. 对正常小鼠的常压耐缺氧作用;5. 对注射异丙肾上腺素小鼠的常压耐缺氧作用;6. 对小鼠胸腺、性腺和肾上腺的重量影响;7. 对小鼠耳片法的抗炎作用;8. 对小鼠热板法的镇痛作用。“-”缺少实验数据。

二、例证:附子生用与炮用的 药理作用比较中权重的设定

附子在临床上用于“回阳救逆”, 常适用于四肢厥冷、颜面苍白、出冷汗、脉细欲绝等症; 附子在临床上还用于“祛寒止痛”, 适用于风寒湿痹、历节风痛, 具有明显的抗炎镇痛作用; 据报道, 附子的“温阳”作用还与提高机体免疫功能有关。该研究对附子的各炮制品进行了药效学的比较^[6], 我们以文献报道为例, 对上述权重设立方法进行了验证。

1. 建立问题的递阶层次结构(见图1)

2. 构造两两比较判断矩阵:

以“回阳救逆”为准则, 建立下层元素的两两判断矩阵, 见表2。

按照文章所述的标度方法, 可以得到判断矩阵 P:

3. 计算单一准则下元素的相对权重:

首先, 计算判断矩阵最大特征根所对应的特征

$$P = \begin{pmatrix} 1 & 3 & 7 & 9 \\ 1/3 & 1 & 3 & 7 \\ 1/7 & 1/5 & 1 & 3 \\ 1/9 & 1/7 & 1/3 & 1 \end{pmatrix}$$

向量, 并进行归一化:

$$\omega_P = (0.6080, 0.2603, 0.0899, 0.0418)^T$$

然后, 进行一致性检验, 计算 P 的 C. R.:

$$C. I. _P = (3.9382 - 4) / (4 - 1) = -0.0206$$

$$R. I. _P = 0.89$$

$$C. R. _P = C. I. _P / R. I. _P$$

$$= -0.0206 / 0.89$$

$$= -0.0231$$

C. R. _{P2} < 0.1, 说明判断矩阵 P 可以接受。

以总目标为准则, 计算特殊情况下下层两元素的权重:

首先, 估计出“回阳救逆”和“祛寒止痛”

占的比重,它们分别为 50% 和 50%,然后以下层元素作为参考进行校正,可以得到:

$$a_{\text{回阳救逆}} = 0.50 \times 4 / (0.50 \times 4 + 0.50 \times 2) = 0.6667$$

$$a_{\text{祛寒止痛}} = 1 - a_{\text{回阳救逆}} = 0.3333$$

以“祛寒止痛”为准则,计算特殊情况下下层元素的权重:

首先,估计出抗炎和镇痛占的比重,它们分别为 50% 和 50%,然后以下层元素数据差异作为参考进行校正,可以得到:

$$a_{\text{抗炎}} = 0.50 \times 0.1120 / (0.50 \times 0.0417 + 0.50 \times 0.1120) = 0.7288$$

$$a_{\text{镇痛}} = 1 - a_{\text{抗炎}} = 0.2712$$

以“强心”为准则,计算特殊情况下下层元素的权重:

首先,估计出对正常心脏的强心作用和对缺钙心脏的强心作用占的比重,它们分别为 30% 和 70%,然后以下层元素数据差异作为参考进行校正,可以得到:

$$a_{\text{正常}} = 0.30 \times 0.0322 / (0.30 \times 0.0322 + 0.70 \times 0.0218) = 0.3883$$

$$a_{\text{缺钙}} = 1 - a_{\text{正常}} = 0.6117$$

以“耐缺氧”为准则,计算特殊情况下下层元素的权重:

首先,估计出对正常小鼠的常压耐缺氧作用和对注射异丙肾上腺素小鼠的常压耐缺氧作用占的比重,它们分别为 30% 和 70%,然后以下层元素数据差异作为参考进行校正,可以得到:

$$a_{\text{正常}} = 0.30 \times 0.1610 / (0.30 \times 0.1610 + 0.70 \times 0.1643) = 0.2957$$

$$a_{\text{异丙}} = 1 - a_{\text{正常}} = 0.7043$$

4. 计算各层元素的组合权重

根据总目标的组合排序权重计算公式,将权重由上至下分配,见表 3。

5. 实验数据

表 5 附子生用与炮用的药效比较最终得分及排序

样品	得分	排序
生附子	0.2171	4
白附片	0.2376	3
微波炮附子	0.2908	1
香港炮附子	0.2545	2

分别有生附子、白附片、微波炮附子和香港炮附子 4 种不同药物参与 8 种指标下的比较,见表 4。

6. 出最终结果

将数据与相应的权重相乘,归一化,得到最终的结果,见表 5。

7. 讨论

由上述分析可以得到附子生用与炮用的药理作用得分及其排序,其顺序为:

微波炮附子 > 香港炮附子 > 白附片 > 生附子

但 4 种附子得分非常接近。文献报道^[6],生附子在本文所述的各方面均有良好的药理作用,但是其毒性较强。其他几种附子由于各种炮制方法降低了其在某些方面的药理活性,但是毒性却大大削弱。毒性大小的顺序为生附子 > 白附片 > 香港炮附子 > 微波炮附子。因此,本文得分相近的结果可能是毒性和活性的折中。

三、结 语

本文对中药药效评价中权重设立的问题进行了讨论,并设立了一定的方法。权重的设立是一个较为复杂的问题,本文中所建立的权重设立的方法,还有待于在实际运用中进一步完善。相信经过努力,在此基础上一定能够得到全面地解决中药作用多途径,多靶点的药效学评价的数学方法,给中药及中药学的理论化、国际化提供有力的保证。

参考文献

- 1 王智民,杜力军,毕开顺. 中药药效评价的“水闸门”法. 世界科学技术—中药现代化,2000,2(5):34~38.
- 2 赵玉男,刑东明,孙虹等. 以数学模型对中药药效进行综合评价的意义和思考. 世界科学技术—中药现代化,2002,4(6):24~27.
- 3 韩京艳,刑东明,卢弘等. 对中药药效评价的方法学探讨. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版),2001,17(2):4~6.
- 4 李敏,孙虹,林佳等. 用聚类—矩阵和法评价不同产地丹参提取物相关活性. 世界科学技术—中药现代化,2002,4(1):33~35.
- 5 许树柏. 层次分析法原理. 第 1 版,天津大学出版社,1988. 20~25.
- 6 杨明,沈映君,张为亮. 附子生用与炮用的药理作用比较. 中国中药杂志,2000,25(12):717~720.

(责任编辑:丁镡新)

Sun Kewei, (Hospital Affiliated to Hunan Institute of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007)
Hu Dechang and Yin Youkuan (Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032)
Zhou Xiaqiu (Rejin Hospital, The Second Shanghai University of Medical Sciences, Shanghai 200020)
Wan Mobin (Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433)
Cai Xiong (Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003)
Zhang Zhiqing (The Fourth People's Hospital, Huaian Municipality, Huaian 223001, Anhui Province)
Ye Jun (Central Hospital of Puto District, Shanghai 200062)
Tang Baozhang (Hospital Affiliated to Yunnan Institute of Traditional Chinese Medicine,
Kunming 650011, Yunnan Province, China)
Zhou Renxing (Shanghai Modern Chinese Medicine and Technology Corporation Ltd, Shanghai 200051)
He Jia (The Second University of Military Medical Sciences, PLA, Shanghai 200433)

Objective: To observe the efficacy and safety of Fuzhenghuayu (strengthening healthy Qi to solve stagnation) Capsules in liver fibrosis caused by chronic hepatitis B. Method: Trials of multi-center, randomization, double blindness and parallel control (with Heluoshugan <regulating collaterals to sooth liver> Capsules as control medicine) are conducted in patients suffering from liver fibrosis caused by Chronic hepatitis B in 24 weeks and followed by 12-week visit. Result: 110 cases of the experimental group and 106 cases of the control group have been placed into the trial, among which 99 cases and 96 cases went through the examination of liver biopsy before treatment and 50 cases and 43 cases recieved twice the examination of liver biopsy after treatment respectively. And after treatment 52% of those in the experimental group has decreased more than 1 stage in the staging score of liver fibrosis, which is notfably higher than that of those in the control group (23.3%) and the index of their hipatic inflammation activity has lowered down remarkably as well. In comparison with the pretreatment the contents of HA, LN, P-Ⅲ-P and IV-C of those in the experimental group have significantly gone down and the rate of their difference is greater than those in the control group. The serum Alb, ALT, AST, GGT and ALP of the testees in the two groups have been greatly improved, but the improvement rate of ALT, the drop-out value of GGT and the increase value of Alb of the testees in the experimental group are much higher than those of the testees in the cortrol group respectively. No untoward effect with clinical significance has emerged. After 12 week's withdrawal of treatment appears little difference of serological parameters and the stability rate of ACT between the two groups. Conclusion: Fuzhenhuayu Capsule is a Chinese medicine which can be able to treat chronic hepatitis B safely and efficaciously.

Key word: Fuzhenhuayu Capsule, Chronic hepatitis B, liver fibrosis

A Discussion Concerning Establishment of Weight in Assessing TCM Effectiveness of Complex System by Method of Stratification

Tao Jialin, Zhao Yunan, Wang Xiaolei, Xing Dongming and Du Lijun (Tsinghua University, Beijing 100084)

136 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

This article discusses the establishment of weight in the assessment of TCM effectiveness by the method of stratification, which is composed of the following parts: (1) the establishment of hierarchical strata structure, (2) the construction of pair wise comparison decision matrix, (3) the computation of the relative weight of elements under a single norm and (4) the computation of the combined weight of elements in all the strata. The establishment of weight plays a significant part in the assessment since the functions of traditional Chinese medicine is characterized by multi – ways and multi – targets, which is able to directly influence the judgement of the effectiveness of assessed medicaments. It is a subject worthwhile being studied in the progress of the modernization of TCM to generally settle down the mathematic method for the assessment of TCM effectiveness with multi – ways and multi – targets and to assess the comprehensive effectiveness of TCM by means of objective quantization.

Key Words: effectiveness of TCM, weight, mathematic method

Exploration of Thinking and Method in Study of Active Components of Chinese Medicine by Taking Radix Peucedani for Example

*Shi Yunrong and Kong Lingyi (School of Traditional Chinese Medicine,
China University of Materia Medica, Nanjing 210009)*

Radix Peucedani is a common – used Chinese medicine in the Pharmacopeia of China. In the process of their deep and systematic study of the chemical components and bio – activities of this medicinal plant the authors have gradually understood the thinking and method of the study of bio – activities of Chinese medicine. This article mainly summarizes, in combination with the authors' long – term study in this area, their studies in the chemical components, the quality standards, the development of resources, the structural modification and total synthesis of effective components and pharmacological activity since 1993, aiming at how to all – roundly improve the study of Radix Peucedani and lay the foundation for the development of new Chinese drugs by the introduction of the study of the active components of this plant medicine. At present a modern mode of study on the active components of Radix Peucedani has initially be established and it is hoped that the thinking and method in this study can offer reference for the study of active components of other Chinese drugs.

Key Words: Radix Peucedani, Chemical component, coumarin, quality standards, development of resources, structural modification, total synthesis

Application of Capillary Electrophoresis to Separation of Chiral Drugs

*Li Weidong and Cai Baochang
Nanjing University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Nanjing 210029)*

Capillary electrophoresis is a chromatographic technology with high efficiency and selectivity, which carries out

(*World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*) 137