



本文经编委遴选,英文版将通过 ScienceDirect 全球发行。

中药复方数学模型研究进展暨多源因果法*

□刘明** 马增春 梁乾德 王宇光 谭洪玲 肖成荣 肖瑞
(军事医学科学院放射与辐射研究所 北京 100850)
张伯礼 (天津中医药大学 天津 300193)
高月** (军事医学科学院放射与辐射研究所 北京 100850)

摘要:在综述数学模型研究中药药理、总结其发展动态的基础上,引入复杂系统、复杂网络和定性数学相关理论,从中药复方的特点寻找最适合的数学描述工具,提出基于博弈的组合成分模型、基于粗糙集的组合系统模型、基于分子网络调控的组合靶点模型,并在上述数学模型的基础上基于定性因果推理提出综合模型——多源因果法,为中药复方研究提供新的思路。

关键词:中药复方 数学模型 博弈论 定性因果 粗糙集

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.05.003

中药复方在我国已有几千年的临床应用历史,在长期医学实践中形成了独特的中医药理论体系。方剂在病证结合、方证对应、理法方药一致的条件下,通过方剂本身的多组分作用在人体的多靶点,融拮抗、补充、整合、调节等多种功效而起到治疗作用^[1]。面临这双重复杂系统,需要我们在中药机理研究时立足于整体,充分考虑中药复方的整体调节作用和多途径、多环节、多靶位的特点。因此,如何充分吸收数学、系统生物学、信息学及化学等现代科学发展的技术和理论成果,最大限度发挥中药的优势,是对中药药理和药效进行全面、客观、准确评价的关键所在。

中药数学模型的研究对象包括中药化学、中药药理和中药药效。中药化学包括全方、有效部位、有效组分和有效成分 4 个层次;中药药理包括整体、器官、细胞和分子 4 个水平;药效指标包括生理、形态、生化、基因表达等多个方面。

一、中药数学模型研究及发展趋势

近年国外对天然药物药效的研究日益高涨。与标准组合化学库相比,中药所含有的化学物质具有更加优良的多样性结构,被认为是药物开发过程中先导化合物的重要来源^[2]。许多国外研究者将中药作为天然组合化学库,采用活性追踪分离法从中筛选活性化合物^[3],但往往分离到的物质越纯,其药效活性越微弱,难以追踪到中药复方药效物质基础^[4]。中

收稿日期: 2010-03-24

修回日期: 2010-04-06

* 国家自然科学基金重点项目(30730112):四物汤作用机理的系统研究,负责人:高月;国家自然科学基金面上项目(81001699):四物汤复方作用机理的数学模型研究,负责人:刘明。

** 联系人:刘明,助理研究员,主要研究方向:中药信息学,Tel:010-66931225,E-mail:mliu@nudt.edu.cn;13701038806@139.com;高月,研究员,主要研究方向:中药药理与辐射防护药物研究,Tel:010-66931312,E-mail:gaoyue@yahoo.com;gaoyue@nic.bmi.ac.cn。

药的整体疗效通常取决于复方中多种药效物质的综合作用,采用西方植物药研究方法无法阐明中医药的科学内涵,也难以揭示中药多组分、多靶点、整合调节作用机制^[9]。

国内在这一研究领域提出不少新的研究思路。我国学者陈克恢通过数学模型研究麻黄,阐明了中药麻黄平喘的现代药理作用机制,此后越来越多的研究者从事复方的现代药理和数学模型工作。

1. 中药数学模型研究由简单分析体系向复杂分析体系发展

中国中医研究院王智民等^[6]建立了“水闸门”法对中药的药效强度进行评价。他们形象地将疾病比喻成“洪水”,而每个药物视作一个水闸门,对应着一个药理指标。对单个水闸门而言,西药强于中药,但由于中药中有很多成分,有很多小水闸门,许多小水闸门加起来的作用可能不弱于一个大水闸门。

$$E_{\text{sequence path}} = a_1 + a_2 - a_1 \times a_2 \quad (\text{for two sequence paths } A_1 \& A_2)$$

$$E_{\text{sequence path}} = a_1 + a_2 + a_3 - a_1 \times a_2 - a_2 \times a_3 - a_1 \times a_3 + a_1 \times a_2 \times a_3$$

(for three sequence paths A_1, A_2, A_3) 上述公式中 a_1, a_2, a_3, \dots 为药物对顺次途径(A_1, A_2, A_3, \dots)中各靶点/受体的有效率或抑制率;对于顺序途径,其总强度是各途径的作用强度,应为相乘关系。

清华大学生物科学与技术系的杜力军等^[7]总结出了一种药效学评价方法—总分法:

$$A = \sum f_1(a_i) \Delta x_i + \sum f_2(b_i) \Delta y_i + C_i$$

其中 Δx_i 为抑制率, Δy_i 为有效率, C_i 为半致死量。这个公式与“水闸门”法一样都采用有效率或抑制率作为药效的评价参数,把统计结果引入到公式中,反应药效之间的细微差别。

清华大学生物科学与技术系韩京艳等^[8]在前两个公式的基础上,提出加和法。

$$A = \sum B \times X(K/ED_{50}) + \sum B \times X(K \times S \times C/ED_{50}) + \sum B \times X(K \times P \times E/D)L$$

其中 B 为权重, S 为量效曲线斜率, D 为效应百分率, E 为对应剂量。它与前两个公式不同的地方是采用 ED_{50} 作为评价参数,而不是抑制率和有效率。该公式利用了与半数有效量相关的参数,同时考虑到药物的效强。

中国协和医科大学药用植物研究所李敏等^[9]提出了聚类-矩阵和法,以血小板聚集率、凝血酶原时间和缺血再灌后脑内 MDA 含量的 EC_{50} 作为评价参数。

它的数学模型表达式为:

$$x_{ij} = k_{ij} + r_{ij} + B_{ij} + a_{ij}$$

x_{ij} 代表 $i \times j$ 的矩阵值, i 代表样品数, j 代表所评价的指标数目。

北京中医药大学乔延江、李澎涛、史新元提出利用数据挖掘和知识发现的方法研究中药复方。从组方药材质量控制和药味全方优化、有效部位筛选、有效组分及化学特征提取、主要有效成分结构信息特征模拟计算等 4 个方面对中药复方进行研究^[10]。

浙江大学的程翼宇、瞿海斌开展了中药复杂组效关系辨识方法学和计算理论研究,提出用模式识别技术和基于模糊神经元非线性化学模式解决天然植物药复杂组效关系的辨识问题。在获取中药化学分析数据和药效检测数据基础上,使用药物信息学方法寻找发现关键药效组分,并通过多组分药效预测模型对药效组分配伍进行优化设计^[11]。

天津中医药大学的张伯礼院士建立了多种中药组分配伍优化筛选的模式:计算机辅助有效组分辨识方法研究;基线等比增减发现模式;药效功能筛选模式;试验设计—非线性建模—多目标优化的三联法^[12]。

湖南中医药大学的贺福元等^[13]根据 Fick 定律、Noyes-whitney 溶出理论和药材提取过程的实际情况,考虑到溶出成分的分解消除,建立包括代数式的微积分方程组的中药复方溶出动力学数学模型,求解得函数表达式,并对动力学参数求算进行分析。运用该模型研究了补阳还五汤中黄芪甲苷的动力学参数。

2. 中药数学模型研究对象由静态向动态发展

清华大学的罗国安^[14]借鉴系统生物学,提出了中药复方研究的化学物质组学,通过数学设计,研究不同组分的各种配伍化学信息与药效信息的相关性,在保效的原则下去除非必需的组分,保留必不可少的组分重新配伍构成有效化学物质组,并进一步研究化学物质组中各成分的相互关系,发现和确定有效成分群。

军事医学科学院的马百平^[15]提出了“中药化学生物学”的概念和研究思路,构建了甾体皂苷的化合物库,并进行了甾体皂苷抗痴呆和心血管相关活性筛选及构效关系研究。

黑龙江中医药大学的王喜军进行了中药血清药物化学的研究,分离鉴定血清中的中药化学成分^[16],研究了口服六味地黄丸后各药材代谢产生物质对体

内的有效分量变的贡献^[17]。

中国医学科学院的杜冠华^[18]提出了有效成分组学的概念,即有效成分组不同于有效部位、有效组分或有效成分,也不是中药复方中的生物有效成分,而是指中药复方中发挥治疗作用的全部有效物质;采用天然产物的快速分离技术对中药复方中各种成分进行分离,应用高通量药物筛选技术对分离得到的各种成分生物活性进行评价。

华西医院的黄熙^[19]提出了“复方效应成分动力学”的新假说,认为中药复方中的配伍关系,能影响彼此在体内(血清)化学成分的药动学参数,各组分间存在PK(药代动力学)—PD(药效动力学)的相互作用,化学成分的生理活性与母方效应相关。这一假说进一步发展以药效为指标的药动学研究理论,探讨体内有效化学成分相互作用时PK—PD的关系,体内方剂来源的化学成分可以代表该方的整体药效,即体内药动过程和药效存在相关性。

3. 中药数学模型研究由分解还原向整体观发展

广安门医院的王阶提出应针对特定的病证结合证候,以明确的关键病理环节为药效目标,以整体、器官、组织、细胞及分子模型为筛选模型,以现代病理学指标为主要依据,采用计算机辅助有效组分发现法、药效功能筛选法等方法,发现或确定主要组分,剔除有毒组分,明确药物君臣佐使配伍关系^[20],有效组分配伍的意义在于确保临床用药剂量准确和安全有效,提高疗效,节省药材,减少毒副作用^[21]。

中国中医研究院西苑医院的陈可冀、李连达、张荣利,选取冠心Ⅱ号不同配伍干预治疗后缺血心肌组织、缺氧/复氧损伤心肌细胞或内皮细胞,进行基因与蛋白表达谱研究。运用模式识别方法研究基因与蛋白表达谱差异的模式特征,阐明方剂药效物质与基因表达差异的相关性及其对基因表达、蛋白调控的影响^[22]。

张伯礼、张艳军、张军平等^[23]利用整体、器官、细胞模型,采用血流动力学、形态学、血液和组织生化检测技术,细胞电生理技术,基因芯片、蛋白组学等技术,观察复方丹参方、参麦方各种组分单独应用和配伍后各层次效应及分子网络调控通路。

清华大学的李梢^[24-25]引入生物信息学和系统生物学等学科方法,提出从生物网络调控角度研究方剂原理,认为方剂协同作用的“涌现”可能来自方中多成分在作用靶点上的网络联系;军事医学科学院

的王升启^[26]以血瘀证和复方丹参为研究对象,在分子、细胞及动物模型上,采用实时荧光定量PCR、WESTERN印迹、蛋白芯片等技术观察各有效成分及其组合对各候选靶标表达的影响,结合抗体及特异性抑制剂阻断技术进行验证,在确定靶标的同时,揭示成分及其组合对靶标及其所在通路和网络的影响¹。

二、多源因果法

中药现代化研究取得了许多有价值的成果,但运用现有的研究思路和技术方法仍然存在以下问题:

传统数学模型和统计关系很难处理中药多组分、多通路、多靶点中出现的相互冲突。

中药方剂的研究涉及从宏观到微观,逐步深入又逐步融合的过程。单一的数学模型只能在一个层次反映中药的药效。

在中药现代化研究的进程中发展了多种多成分相互作用统计分析方法,但它们将有效成分之间的复杂关系归结为相对简单的统计相关模式,不能涵盖中药组方的丰富理论。

因此,为了充分反映中药多组分协同、多通路、多靶点作用特点,需要提出新的研究思路及技术发展策略。

1. 基于博弈论的中药复方多成分数学模型

博弈论是复杂系统理论的重要组成部分,特别适合描述双方或者多方合作解决问题或者对抗求得平衡的复杂问题。中医方剂学说对历代创制的各家名方的组成配伍作了深刻的研究探讨,这些方剂的组成内涵丰富、配合巧妙,其间蕴含着博弈论的策略方法。尤其在反佐法的配伍中包含了博弈论思想的多种涵义。

以四物汤为例介绍基于博弈的多成分分析,四物汤主要是通过升高血虚证模型小鼠的外周血象,促进骨髓造血干祖细胞的增殖,抑制骨髓、脾脏及胸腺细胞的凋亡,诱导骨髓DNA合成等多个途径来实现其补血作用^[27]。四物汤的拆方实验研究结论说明:地黄主要作用于促进小鼠骨髓造血祖细胞集落CFU-mix和CFU-E的增殖;当归具有升高血虚证小鼠外周血白细胞的作用,并对骨髓各系造血祖细胞均有促进效果;白芍在诱导NIH-3T3细胞上清对NFS60细胞的增殖中对全方的贡献最大,并在骨髓造血祖细胞集落BFU-E增殖方面起反佐作用;川芎相关组方则在抗调

亡和调节细胞周期方面起主要作用^[27]。靶点与四物汤各单药组成四物汤的多方博弈模型如图 1 所示。

博弈是关于包含相互依存情况中理性行为的研究。博弈模型的构成要素包括参与者、策略和收益函数。四物汤的多方博弈是一个无限策略博弈问题,见表 1。

以此博弈模型分析常见的几种四物汤配比的收益:段富津《方剂学(第四版)》(熟地黄 12g、当归 9g、白芍 9g、川芎 6g),《仙授理伤续断秘方》(熟地黄 9g、当归 9g、白芍 9g、川芎 9g),《太平惠民和剂局方》(熟地黄 15g、当归 10g、白芍 10g、川芎 6g),得到的几种配比的收益(靶点隶属度),见表 2。

根据模型计算结果,3 种配比的四物汤对于 CFU-E, NIH-3T3, 抗骨髓细胞凋亡的收益结果相同,而第 3 种配比的外周血白细胞浓度收益位于显著区间,前两种配比的外周血白细胞浓度收益位于有效区间。因此我们认为在选择以上 4 个靶点作为收益函数的情况下配比(熟地黄 15g、当归 10g、白芍 10g、川芎 6g)优于其它两种四物汤配比。实验结果验证了我们根据模型所得到的结论。

需要指出的是,治疗靶点选择的不同,将会得到不同的结果,这与因病施治的理念相符。

2. 基于粗糙集的中药复方多水平分析

中药方剂的研究涉及从宏观到微观,逐步深入又逐步融合的过程。粗糙集理论研究不完整数据、不精确知识的表达、归纳,是多粒度、多精度水平的

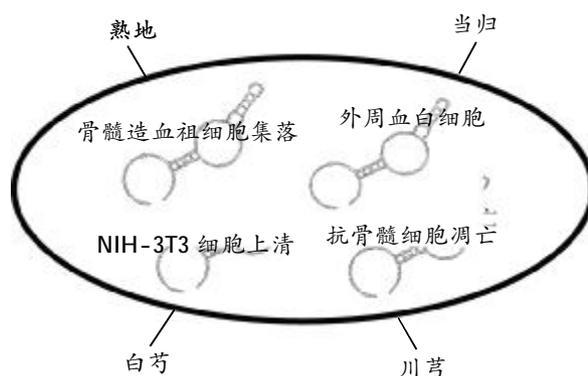


图 1 基于博弈论的四物汤多成分分析

表 1 四物汤的多方博弈模型描述

| 构成要素 | 描述 |
|-------|---------------------|
| 参与者 | 地黄、当归、白芍、川芎 |
| 策略 | 地黄用量、当归用量、白芍用量、川芎用量 |
| 收益函数 | 根据拆方实验结果得到的成分靶点隶属度 |
| 成本或代价 | 各单药的用量 |

表 2 几种配比四物汤的收益

| | CFU-E | 外周血白细胞 | NIH-3T3 | 抗骨髓细胞凋亡 |
|------------|-------|--------|---------|---------|
| 12:9:9:6 | 区间 D | 区间 C | 区间 C | 区间 C |
| 9:9:9:9 | 区间 D | 区间 C | 区间 C | 区间 C |
| 15:10:10:6 | 区间 D | 区间 D | 区间 C | 区间 C |

注:区间 A 无效, B 微效, C 有效, D 显著。

表 3 不同处方比例四物汤补血药效学实验结果($\bar{x} \pm s, n=15$)

| 模型组 | 空白组 | 12:9:9:6 | 9:9:9:9 | 15:10:10:6 | |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|
| WBC(10 ⁹ /L) | 3.69±0.73 | 7.18±1.04 | 6.63±1.02 | 6.31±1.05 | 6.84±0.89 |

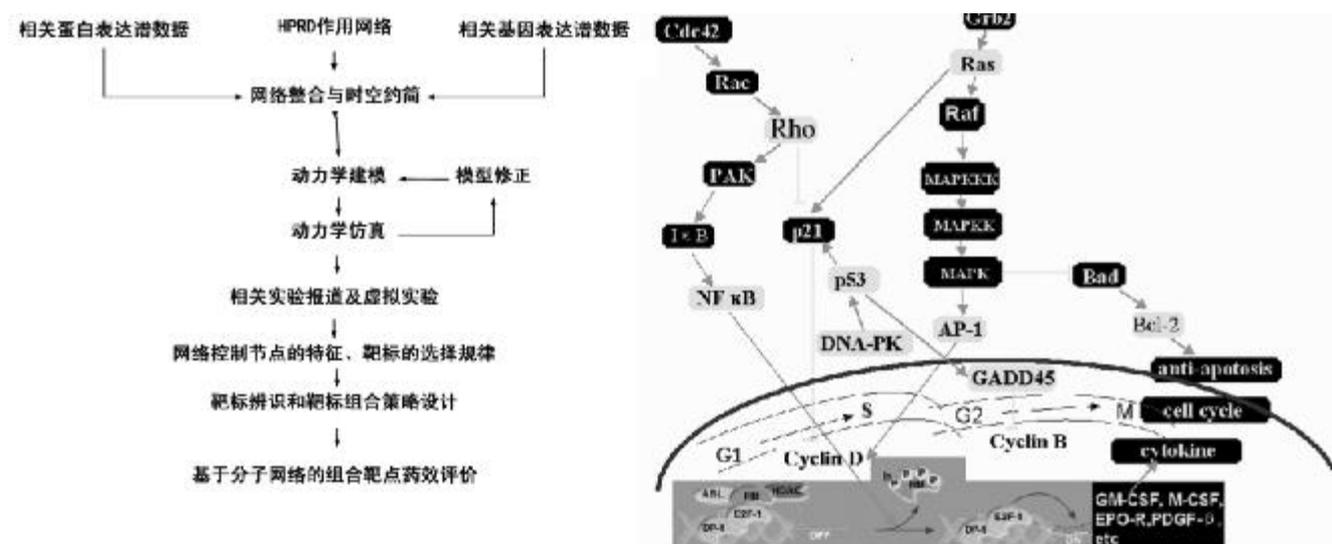


图 2 基于分子网络的中药复方组合靶点分析及四物汤相关通路

实验结果进行融合分析的方法,特别适合于根据整体、组织、细胞、分子的多水平中药药效实验进行综合。同时粗糙集理论直接从数据出发,在不损失信息的条件下,约简冗余因素,寻找指标与影响因素之间的相关关系,能同时处理定性、定量因素以及不确定因素。以四物汤为例,四物汤药效学指标包括体征、外周血各血液成分、骨髓造血干/祖细胞、骨髓 CD34⁺细胞、Peyer's Patch 细胞、骨髓细胞凋亡、细胞周期、氧化、造血相关基因和蛋白质表达等;四物汤补血作用涉及的分子功能包括 DNA 修复、细胞周期、凋亡、造血、氧化、粘附等,这些分子参与的信号通路有 ATM 通路,ATR 通路,ILK 通路,Nrf-2 通路,同时四物汤还影响 NF-κB,AP-1,p53 等转录因子。根据四物汤的多水平多效性指标,构建多水平的粗糙集知识表达系统 S: S=<U,C,D,V,f>。设 R、Q 均为 U 上的等价关系:

$$H(R) = - \sum_{M \in UR} P([y]) \log(P([y]))$$

称为知识 R 的熵

$$H(R/Q) = - \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m P(Y_i|X_j) \log P(Y_i|X_j)$$

称为知识 R 对 Q 的条件熵。

条件熵 H(R|Q) 提供了知识 R 对知识 Q 的信息依赖性的一个较为合理的度量,H(R|Q) 越大,依赖性越强,否则越弱。令 $SGF(P_0, Q, R) = H(R|Q_0) - H(R|Q)$, $SGF(P_0, Q, R)$ 的大小反映了等价关系 P₀ 的重要程度,即 $SGF(P_0, Q, R)$ 越大,等价关系 P₀ 的重要程度越高,反之,重要程度越低。以条件熵和权系数为基础可以提取不同层次的相关关系和建立预测模型。以此模型我们分析了四物汤的三位药拆方实验,外周血白细胞作为指标时,各因素贡献度(权系数) λ_{熟地} = λ_{当归} > λ_{白芍} > λ_{川芎}; CFU-E 作为指标时,各因素贡献度(权系数) λ_{当归} > λ_{白芍} > λ_{熟地} = λ_{川芎}; CD34⁺ 细胞比例作为指标时,各因素贡献度(权系数) λ_{熟地} = λ_{白芍} > λ_{川芎} > λ_{当归}。

3. 基于分子网络的中药复方组合靶点分析

系统生物学克服了单一基因组学或蛋白质组学不能提供复方进入机体后整体功能的信息,以生物整体性和动态性的变化研究中药复方对人体的影响,与中医药理论的整体观和辨证施治更相吻合。以四物汤为例,采用血虚证相关基因表达谱对蛋白相互作用网络数据库(HPRD)进行时空裁剪,得到血虚证相关通路和蛋白相互作用网络,根据实验结果和

文献研究构建血液蛋白质相互作用数据库。根据四物汤的物质研究基础进行反向分子对接(基于 DOCK6.3 设计)并对结果加以文献和实验验证,结合前期在分子水平对四物汤治疗靶标的研究成果,通过定量计算组合靶点干预后网络状态的变化,评估四物汤组合靶点治疗策略的有效性和优越性。

4. 基于定性因果推理的中药复方数学模型

单独采用基于组合成分、组合系统、组合靶点的分析都能够得到有用的结果,但只是反映了其中药复方作用的一个方面,而不是其全貌。同时多层次多方法的分析结论有可能出现冲突,因此需要化解结论冲突和总结全貌的新的数学工具。

因果关系是一种比统计关系更本质的关系,更可靠的反映事物间的联系,中药化学物质组成与各种水平生物效应的相关性是直接因果关系。以四物汤为例:采用基于定性因果推理的数学方法对基于博弈的组合成分、基于粗糙集理论信任函数的组合系统、基于分子网络调控的组合靶点进行综合,建立完整的数学模型。首先根据中药领域知识和体系描述构造多源因果关系图;然后针对系统平衡自容结构,不断求解最小完备子集及导出结构,直到没有自容子集;依多源因果关系图及关于系统的中药复方知识,对变量行为进行传播,根据过程中的行为序列,对系统行为做出解释;应用多源因果关系图中变量行为的传播以及定性代数方法处理因果关系的冲突,最终构建基于多源因果的中药复方数学模型。

三、讨论

当前中药研究的热点问题是如何突破已有的技术,探讨和建立客观科学研究中药复方的关键技术,建立体现自身特点研究方法和评价体系。用数学模型的手段来研究中药复方,可以做到客观公正,能够将中药复方定性与定量相结合,便于药物之间的比较。它可以通过更好地阐明中药的作用特点,增强人们对中药的信心;与此同时,数学模型也可以服务于基于传统中药复方有效成分群的二次开发,创制现代意义的中药新药制剂。

以中医药理论为指导,引入复杂系统、复杂网络和定性数学等理论,为中药方剂作用机理的研究提供新的数学方法,不仅是方法的创新,也是观念的突破。多源因果法是针对中药复方多成分、多途径、多靶点的特点,在基于博弈论的复方中药组合成分模

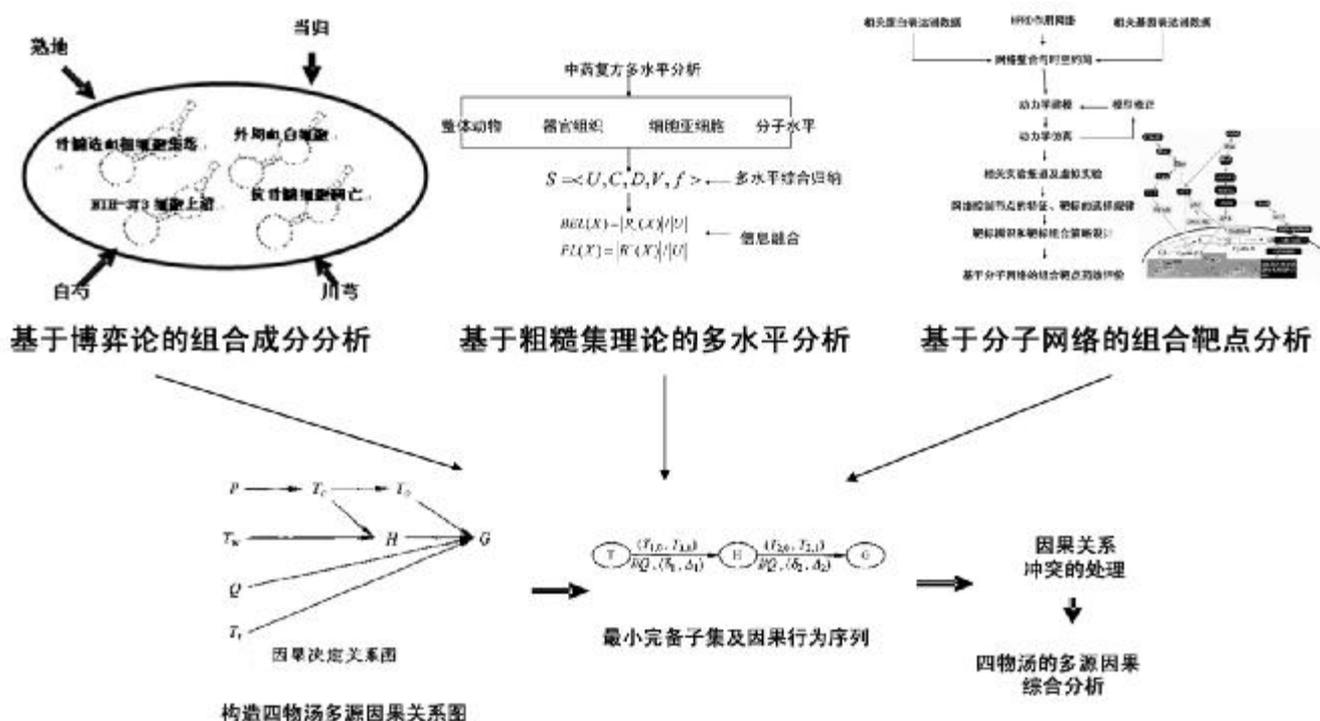


图3 基于定性因果推理的中药复方数学模型

型、基于粗糙集信息融合的多水平模型、基于分子网络调控的组合靶点模型的基础上，应用定性因果推理进行因果关系冲突处理、阐释复方中药作用机理的综合方法。

参考文献

- 1 张伯礼, 王永炎. 方剂关键科学问题的基础研究. 中国天然药物, 2005, 3(5):258-261.
- 2 肖培根, 肖小河. 21 世纪与中药现代化. 中国中药杂志, 2000, 25:67-69.
- 3 罗国安, 王义明. 中药复方有效部位研究方法及其理论初探. 中成药, 1997, 19(8):44-45.
- 4 赵明洁, 程翼宇, 陈慰浙. 天然植物复杂化学模式特征的分步提取法. 化学学报, 2001, 59(6):842-846.
- 5 王毅, 程翼宇. 中药组效关系辨识方法学与计算理论研究思路与策略. 中国天然药物, 2003, 1(3):178-181.
- 6 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.
- 7 杜力军, 邢东明. 当前中药新药研制中药理学应用基础研究的几个命题及其对策. 世界科技研究与发展, 2000, 22(2):62-65.
- 8 曹兰秀, 顿宝生. 从复方量效关系的特点谈中药的综合评价方法. 陕西中医, 2008, 29(4):492-493.
- 9 刘昌孝, 孙瑞元. 药物评价实验设计与统计学基础. 北京: 军事医学科学出版社, 1999: 31.
- 10 郭亦然, 张燕玲, 艾路, 等. 化合物毒性及三维结构参数的定量构效关

- 系研究. 现代生物医学进展, 2006, 6(4):22-24.
- 11 王毅, 范晓辉, 程翼宇. 中药方剂复杂性和系统性辨识方法初探. 中国天然药物, 2005, 3(5):266-268.
- 12 王睿, 商洪才, 王永炎, 等. ED-NM-MO 三联法对丹参/三七配比的多目标优化研究. 天津中医药, 2006, 23(3):242-247.
- 13 贺福元, 邓凯文, 罗杰英. 中药复方成分提取动力学数学模型的初步研究. 中国中药杂志, 2007, 32(6):94.
- 14 罗国安, 梁琼麟, 张荣利, 等. 化学物质组学与中药方剂研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2006, 8(1):6.
- 15 Fu YL, Yu ZY, Tang XM, et al. Pennogenin glycosides with spirostanol structure are strong platelet agonists: structural requirement for activity and mode of platelet agonist synergism. J Thromb Haemost, 2008, 6(3): 524-533.
- 16 王喜军, 张宁, 曹洪欣. 方剂配伍规律的研究现状和未来发展. 世界科学技术-中医药现代化, 2006, 8(4):13-16.
- 17 王喜军, 李廷利, 孙晖. 茵陈蒿汤及其血中移行成分 6,7-二甲氧基香豆素的肝保护作用. 中国药理学通报, 2004, 20(2):239.
- 18 杜冠华. 中药复方有效成分组学研究. 中成药, 2002, 24 (11):878.
- 19 黄照. 方剂研究策略: 从方剂药理学探索组方原理. 中国实验方剂杂志, 2002, 8(2):55.
- 20 王阶, 郭丽丽, 王永炎. 中药方剂有效成分(组) 分配伍研究. 中国中药杂志, 2006, 31(1):5-9.
- 21 王阶, 荆鲁. 基于病证结合的中药复方临床拆方研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2007, 9(1):16.
- 22 李琦, 卢跃卿, 张荣利, 等. 冠心 II 号对心肌梗死大鼠血管内皮生长因子与 B 型钠尿肽的影响. 中医杂志, 2008, 49(10):931-934.

- 23 张军平,张伯礼,山本清高. 中药药物血清的制作方法探讨. 北京中医药,2004,21(4):274-277.
- 24 Li S, Zhang Z, Wu L, et al. Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network. *IET Systems Biology*, 2007,1(1):51-60.
- 25 Li S, Fang YH. Modelling circadian rhythms of protein KaiA, KaiB and KaiC interactions in cyanobacteria. *Biological Rhythm Research*, 2007, 38(1):43-53.
- 26 Zhou Zhe, Wang Shengqi, Liu Yong, et al. Cryptanshinone inhibit TNF induced-endothelial cell ET-1 expression by stimulating production of endothelial nitric oxide. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2006, 1760(1): 1-9.
- 27 朱力军,路晓钦,谭洪玲,等. 四物汤及两味中药组方对 γ 射线照射所致血虚证小鼠作用机制的研究. 天津中医药,2003,20(4):58-61.

A Mathematical Model of Chinese Herbs

—Evaluation of SiWu Decoction Using Multi-source Causality Theory

Liu Ming¹, Ma Zengchun¹, Liang Qiande¹, Wang Yuguang¹, Tan Hongling¹,
Xiao Chengrong¹, Xiao Rui¹, Zhang Boli², Gao Yue¹

(1. Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China;

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract: A combination of qualitative and quantitative analysis is more convenient for comparison of Traditional Chinese Medicine, and more conceivable for secondary development of Chinese herbal formulae. This can better elucidate the action characteristics better and further demonstrate TCM reliability. However, no quantitative index is available in the existing model. Based on complex system theory, complex network theory and qualitative mathematics, we present the combined components evaluation-based game theory, multi-level evaluation-based rough set theory, and targets evaluation-based molecular interaction network. With these models, we put forward a comprehensive evaluation model using multi-source causality theory. The new method reflects the characteristics of Chinese herbal compounds, that is, multi-component, multi-level and multi-target, and gives a new insight into the understanding of Chinese herbal formulae.

Keywords: Chinese herbs, Mathematical model, Game theory, Qualitative causal order, Rough set

(责任编辑:李沙沙,责任译审:张立崑)