

从中药“性-构关系”探索构建寒热药性成分要素表征体系的研究构想*

□付先军 王 鹏 王振国**

(山东中医药大学信息管理学院 济南 250355)

摘 要: 中药药性理论是中医药理论体系中的重要组成部分,中药药性理论的物质基础研究一直是中医药科学研究领域中的热点,也面临一些困境。本文在中药药性“性-效-物质三元论”假说基础上,进一步探讨中药药性及其成分结构之间的关联关系,提出中药“性-构关系”研究的构想,讨论在分子结构层次利用系统论的思想与信息论的科学方法从宏观角度解析中药药性,以期从中药“性-构关系”研究中探索寒热药性成分要素表征体系的构建,并对其研究方法做了分析。研究结果显示, Gibbs Free Energy 等结构参数与中药寒热药性间存在非常强的关联关系,提示中药药性与相关成分的结构之间可能存在一定的关联关系,从中药“性-构关系”探索构建寒热药性成分要素表征体系值得进一步深入研究,可以为中药药性理论现代研究和科学诠释探索一条新的思路。

关键词: 中药 寒热药性 性-构关系 成分要素

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2011.05.035

中药药性理论是中医药理论体系中的重要组成部分,中药寒热药性理论是中药药性理论的核心,对指导中药的临床应用具有重要意义。《本草经集注》记载“其甘苦之味可略,有毒无毒易知,惟冷热须明”,突出寒热药性的重要性,中药药性理论的现代研究已成为中医药科学研究的热点与前沿^[1]。前期我们提出中药药性“性-效-物质三元论”假说并开展了相关研究工作,以探讨中药寒、热药性的物质基础及其性效发生机制,建立符合现代科学认知规律的寒热药性表征体系,此项研究获得了国家重点基础研

究发展计划(“973”计划)的资助^[2]。本文旨在中药药性“性-效-物质三元论”假说基础上,进一步探讨中药药性及其成分结构之间的关联关系,以期在分子结构层次构建中药寒热属性表征要素及其科学体系,达到以现代科技语言科学揭示中药药性理论的目的,为中药药性理论现代研究探索一条新的思路。

一、中药“性-构关系”研究构想的提出及其内涵

中药药性“性-效-物质三元论”假说认为,决定中药寒热药性的主要依据是药效,决定药效的是中药所含物质成分,因此,决定中药药性的物质基础是中药所含物质成分,开展中药寒热药性物质基础研

收稿日期: 2011-01-15

修回日期: 2011-09-20

* 科学技术部国家重点基础研究发展计划(“973”计划)课题(2007CB512601):基于四性的中药性-效-物质关系研究,负责人:王振国。

** 通讯作者:王振国,本刊编委,教授,博士研究生导师,主要研究方向:中药药性理论研究,E-mail:zhenguow@126.com。

究,探寻可调治不同层级寒热证候的相应中药组群表征寒热药性属性的物质基础共性特征及其规律,是揭示中药药性理论科学内涵的途径之一^[2-3]。

根据中药药性“性-效-物质三元论”假说,决定中药药性的物质基础是中药所含物质成分,而中药的物质成分是由多种不同含量的化合物所组成的,化合物的结构决定其生理活性。Crum-Brown 和 Fraser 提出化合物的生理活性 Φ ,可用化学结构 c 的函数表示,即公式(1),这种结构与活性之间的关系被后来众多的 QSAR(定量构效关系)实验所验证^[4]。

$$\Phi=f(c) \quad (1)$$

结合中药药性“性-效-物质三元论”假说和公式(1),我们可以推论,化合物的结构特性决定其药效,药效表征药性,因此中药药性的物质基础很可能与其成分中的某些特定结构具有一定程度的关联关系,亦即不同中药的不同成分可以有相同或相似结构,相同或相似结构可以产生相同或相似药效,相同或相似药效表征相似或相同的药性。如此我们设想,是否可以用中药中物质成分的结构来表征中药药性。

但是中药药性理论属于博物传统思维的认识,强调整体联系,重视宏观,而分子结构属于数理传统认知范畴,强调精确与深入,重视微观层次,博物传统下形成的中药药性理论,与数理传统主导的分子结构能不能融合,如何进行融合^[5]?

从系统论思想方法出发也许能找到两者的融合点,系统论认为世界上任何事物都可以看成是一个系统,系统是普遍存在的,把所研究和处理的对象当作一个系统,整体性、关联性、等级结构性、动态平衡性、时序性等是所有系统共同的基本特征,分析系统的结构和功能,研究系统组成要素的相互关系和变动的规律性,认识系统的特点和规律,利用这些特点和规律去控制、管理、改造或创造一系统,调整系统结构及各要素关系,使系统达到优化目标^[6]。

系统论的核心思想是系统的整体观念,这一点与中药药性理论强调整体的思想是一致的,如果把中药药性理论看作一个系统,分子结构看成是系统中的组成要素,那么是否可以利用系统论的研究方法与技术,通过对分子结构构成、关联关系和变动规律性的研究来认识中药药性理论系统的特点与规律?

系统论的方法与技术涉及到控制论、信息论、运筹学和系统工程等领域,其中信息论是运用概率论与数理统计的方法研究信息、信息熵、通信系统、数

据传输、密码学、数据压缩等问题的应用数学学科。根据概率论理论^[7],如果事件 X 与事件 Y 不能同时发生,但是可以同时都不发生,称 X 与 Y 互不相容,可以看成是一个互斥事件;对于互斥事件 X 的发生概率 $P(X)$ 的计算,如果能找到一个相关的完备事件组 $A_1, A_2, \dots, A_n$,而且可以将 $A_1, A_2, \dots, A_n$ 看作是导致事件 X 发生的原因,那么事件 X 的发生概率可以表示为式 2,即全概率公式:

$$P(X)=\sum_{i=1}^n P(A_i)P(X|A_i) \quad (2)$$

其中 $P(A_i)$ 是这些原因发生的概率,又称先验概率,是已知或容易求出的,而 $P(X|A_i)$ 是一个条件概率,表示在事件 A_i 发生的条件下,事件 X 发生的概率。

中药药性寒性与热性不能在同一种中药中出现,但有可能寒性和热性都不出现(即平性中药),所以中药的寒热药性可以被看作是互斥事件,中药成分的结构是中药药性的物质基础,可以看作是导致药性事件发生的原因,因此可以把中药成分的结构 $C_1, C_2, \dots, C_n$ 当做一个完备事件组,那么根据全概率公式,中药药性事件(如寒性 H)发生的概率 $P(H)$ 可以表示为:

$$P(H)=\sum_{i=1}^n P(C_i)P(H|C_i) \quad (3)$$

根据以上的推论,我们提出中药“性-构关系”研究构想,即从系统论的基本思想出发,利用信息论的方法与技术,在分子结构层次研究中药药性理论与中药成分结构的构成特点及运动规律之间的相关关系,寻求并确立适用于中药药性理论系统的原理、原则和数学模型,并利用这些特点和规律来表征、控制、管理、改造药性理论系统,使药性理论系统达到优化目标(见图 1)。

二、中药“性-构关系”的研究方法

要研究中药药性理论与中药成分结构的构成特点及运动规律之间的相关关系,既要重视博物学指导的中医药传统研究方法,又要重视数学指导下的现代实验研究方法,并用信息论的方法与技术将两者加以融合。

1. 中药药性的文献研究

中药寒热药性的判定往往是依靠临床医家通过对中药临床效应的观察而进行判定,存在很大的主

观意识,导致一部分中药的寒热药性文献记载不统一,医家对同一味药的药性存在争议。

这个问题在我们的前期研究中已经被注意。我们认为,中药药性是前人在长期医疗实践过程中对药物各种性能及其疗效的了解与认识的不断深化,进而加以概括和总结逐步形成的,是由经验上升为理论的科学模式形成过程。要想验证经验科学所形成的结论的正确性,必须回到经验科学的原始材料中去,对其进行系统梳理和整合。在扎实的文献研究基础上,从纷繁的历代本草学著作所记述药性记载中,理出科学的药性理论思想体系,确立起个药科学合理的药性经验表征要素,正本清源,才能托举起现代研究的尖端科研,否则,中药药性理论现代研究便无从谈起,即使开展也必将无功而返。因此,我们的研究工作首先便是系统整理古今相关文献资料,将现代数据分析技术和传统中医文献研究方法相结合,系统研究中药药性文献数据,先行合理界定个药寒热药性属性,构建起传统经验要素和外观性状要素表征体系,为接下来的相关研究打下坚实的基础,确保研究内容的真实性和研究结果的科学性。

2. 分子结构参数的表征研究

分子结构的表征(Molecular structural characterization, **MSC**)是中药“性-构关系”研究的一个核心环节。

化合物结构信息包含：对特定性质有贡献的特殊功能基团的存在；分子中原子的空间位置和相互联系；化合物的电子、立体结构和物理化学性质等。无论是化合物的局部特征（如特殊的功能基团），还是总体特征（如分配系数、偶极矩和电离势等），对于表达化学结构都十分有用。考察结构特征最好的方法是进行严格的理论计算（量子化学、分子力学和分

子动力学)方法,概括起来有如下几类结构参数:①基团取代常数和其物理化学参数;②结构碎片,包括各种代表化学结构的碎片符号,最简单的结构碎片是利用分子中不同位置上的取代类型来表示的;③拓扑参数,例如化学图连接矩阵(连接表)以及以此为基础而产生的更易处理的结构表示式;④量子化学、分子力学和分子动力学等参数,如最高轨道占有能量、最低轨道占有能量、分子静电势、键的伸缩能、键角弯曲能等;⑤立体结构参数,包括理论估算和实验测得的化合物的几何构型等;⑥指示变量^[8]。

对于中药“性-构关系”研究可以采用 3 种方法来描述化合物的结构信息,一是以中药成分的分子式为基础,根据实验测定的经验常数描述化合物的电性、立体和疏水等方面的特征^[9]。但由于这种方法本身的经验性和局限性,加之实验量测误差等原因,其在中药“性-构关系”研究中的应用可能会受到了一定的限制;二是应用量子化学和分子力学等方法对中药成分分子进行精确计算,以了解分子结构的全部信息,该方法可对化合物的电子结构和立体结构等性质作出精确计算,所得参数具有物化意义明确,理论性强,且不依赖实验等优点^[10-11]。但是对于中药中的生物大分子来说,该方法计算复杂,耗机时间长,使得其在中药“性-构关系”研究中的应用亦会受到一定限制;三是拓扑学方法,它直接产生于化合物的分子结构,即从中药化合物分子结构的直观概念出发,采用图论的方法以数量来表征分子的结构,无须实验测定,计算方法也较为简便,如 Winer 指数、Randic 指数即和 Balaban 指数等。与上述两种方法相比,拓扑学方法具有其独特的优越性,即简便性和有效性,然而拓扑学方法具有物理化学意义不明确,可解释性较差等缺点^[8]。

因此,如何对化合物进行结构的表达,使之能够尽可能多地反映化合物与中药寒热药性相关的结构信息,对于中药“性-构关系”研究的成败具有举足轻重的作用。对此,我们的构想是3种结构表征方法同时进行,相互补充,同时结合3D、4D甚至是5D结构参数,尽可能完整的保留中药化学成分的结构信息。

3. 概率理论计算方法与关联规则挖掘技术

要将中药药性理论与分子结构的关联关系完美表达出来,需要利用信息论相关的技术与方法,如全概率计算公式与关联规则挖掘技术。

在中药药性理论与分子结构全概率计算公式

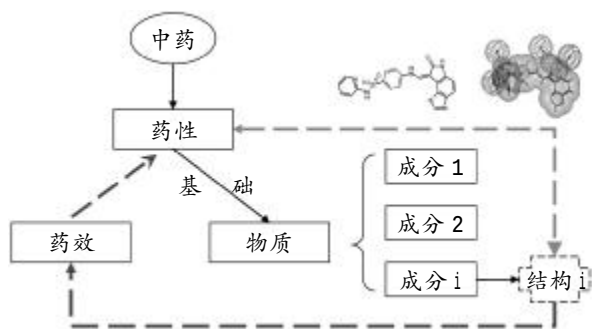


图1 中药药性“性-构关系”研究构想图示

(3)中, $P(C_i)$ 是先验概率,计算相对比较简单,可以利用直接计算法计算,即:

$$P(C_i) = \frac{m}{n} \quad (4)$$

其中 m 是结构 C_i 出现的频数, n 是总的频数,亦即累计频数。

$P(H|C_i)$ 是条件概率,是指在结构 C_i 发生的条件下,药性 H 发生的概率,与关联规则中置信度(Confidence)的概念十分类似。

关联规则挖掘技术源于对购物篮数据的分析,主要分析购物篮中不同商品之间的关联关系,也就是分析顾客购买一种商品,会同时购买另外一种商品的概率,后来引申为挖掘事物之间的关联程度。关联规则中需要明确的参数是支持度(Support)和置信度(Confidence)。支持度(Support)是训练集中前提条件(规则中的“if”部分)为真的记录的百分比,亦即包含前项的记录数与总的记录数的比值,主要是测量关联规则的普遍性;置信度(Confidence)是前提条件为真的记录中结论也为真的记录所占的百分比,亦即包含前项 A 也包含后项 B 的记录数与所有含 A 的记录数的比值,主要是测量精确度,即可信度的^[13-15]。

如果将一种中药看做一个购物篮,把中药的药性和成分结构参数看做是购物篮中的商品,将中药中成分结构要素看作关联规则的前项,中药药性看做关联规则的后项,那么 $P(H|C_i)$ 就等于关联规则的置信度,置信度求值,对于定性资料,即字符型资料来说,可以利用 Agarwal^[15]提出的 Apriori 算法;对于计量资料,即数值型资料,可以利用广义规则归纳方法来计算置信度,亦即 $P(H|C_i)$ 。

利用关联分析不但可以完成中药寒热药性成分要素表征体系的构建,还可以挖掘中药的药性和成分的结构参数之间关系,即发现中药中的化学成分结构参数与中药药性的关联关系强弱,从而找出与药性强相关的化学成分结构参数特征,以筛选与药性相关的物质群,再用线性或非线性方法研究中药性-构关系函数,进一步完善中药寒热药性表征体系的构建。

三、从中药“性-构关系”探索寒热药性成分要素表征体系的构建

中药物质成分主要包括初生物质、次生物质以及无机成分,这些成分含量、比例与寒热药性间的关

系及其规律性构成了中药寒热药性成分要素表征体系;中药成分十分复杂,其中可能体现药性寒热性质的物质群结构与中药寒热性质相关的物质组成因素及其规律性,是中药药性成分要素的基础要件及其体系框架。

中药药性事件(寒性,热性或平性)的发生是与中药中不同成分结构密切相关的,其药性事件发生的概率 $P(H)$ 可以通过中药中所有成分结构 C_i 发生的概率 $P(C_i)$ (先验概率)与结构 C_i 发生条件下药性 H 发生概率 $P(H|C_i)$ (条件概率)的乘积之和计算得来,可以用中药药性相关成分结构要素来表征中药

的药性。在公式中 $P(H) = \sum_{i=1}^n P(C_i)P(H|C_i)$, C_i 表征可能体现药性寒热性质的物质群结构,是中药寒热药性的成分要素, $P(C_i)$ 与 $P(H|C_i)$ 是与中药寒热性质相关的物质组成因素、相互关系及规律性,而 $\sum_{i=1}^n P(C_i)P(H|C_i)$ 构成中药寒热药性成分要素表征体系。

在 $\sum_{i=1}^n P(C_i)P(H|C_i)$ 体系中,强调的不是单一化学成分的单一效应,而是具有药性成分要素结构特征的多成分的协同作用,重视的是中药整体成分的整体效应,既强调微观的结构参数,也强调宏观的整体统一,兼顾博物传统的整体联系和数理传统的精确深入,保持中医传统特色,符合中医理论的科学思维特征。

四、中药“性-构关系”初步研究

在我们对中药“性-构关系”的初步研究中发现,中药成分结构参数中的 Polar Surface Area、Gibbs Free Energy 以及 Boiling Point 等参数和中药寒热药性具有非常强的关联关系。其中 Gibbs Free Energy 大于一定数值时(正值)中药药性表征为热性的概率非常高, Gibbs Free Energy 小于一定数值(负值)时中药药性表征为寒性的概率非常高。吉布斯自由能(Gibbs Free Energy)又叫吉布斯函数,是热力学中一个重要的参量,是指在等温等压过程中,除体积变化所做的功以外,从系统所能获得的最大功,即公式(5)所表示的;换句话说,在等温等压过程中,除体积变化所做的功以外,系统对外界所做的功只能等于或者小于吉布斯自由能的减小^[16]。

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \text{ (Kj/mol)} = U - TS + Pv = H - TS \quad (5)$$

U 是系统的内能, T 是温度, S 是熵, P 是压强, V 是体积, H 是焓。

也就是说, 化合物的吉布斯自由能越大, 可以对外界(机体)所做的功也越大, 产生的热量越多, 而可能表征为温热药性; 而当化合物的吉布斯自由能是负值且小于某一数值时, 化合物对外界(机体)所做的功也可能是负值, 可能通过吸收热量而表征为寒凉, 这种结果与盛良提出“中药的化学成分是中药四性的物质基础”的观点互证, 盛良认为中药的寒热温凉四性反映了物质在化学反应中电子得失(包括偏移)的能力, 一般说来给出电子而吸收能量者为寒凉, 得到电子而放出热量者为温热^[17-18]。这些研究结果尚需进一步验证, 但是至少提示中药药性与中药相关成分的结构之间存在某种可以量化的函数关系, 与我们的构想是一致的, 因此从中药“性-构关系”探索构建寒热药性成分要素表征体系的研究值得进一步深入研究。

参考文献

- 1 王振国, 王鹏, 李峰, 等. 中药药性理论现代研究回顾与展望. 山东中医药大学学报, 2008, 32(2):94.
- 2 欧阳兵, 王鹏, 王振国. 关于中药寒热药性物质基础研究几个问题的讨论. 山东中医药大学学报, 2009, 33(5):357.
- 3 欧阳兵, 王振国, 李峰, 等. 中药药性“性-效-物质三元论”假说及其论证. 山东中医药大学学报, 2008, 32(3):182.
- 4 Hubinyi H. The Quantitative Analysis of Structure-activity Relationships. In: Wolff M E, ed. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Design. 5th Edition, vol 1: Principles and Practice. New York: John Wiley & Sons, 1995, 497.
- 5 中国药学会学术部. 中医药发展的若干关键问题与思考(中药药性理论研究的关键问题: 从博物传统到数理传统). 北京: 中国科学技术出版社, 2009.
- 6 王雨田. 控制论-信息论-系统科学与哲学. 北京: 中国人民大学出版社, 1987.
- 7 章昕, 邹本腾, 漆毅, 等. 概率统计双博士课堂. 北京: 机械工业出版社, 2003.
- 8 梅虎. 肽的定量关系研究. 重庆大学, 2005.
- 9 Kamlet MJ, Doherty RM, Abboud J, et al. Linear solvation energy relationships: Molecular properties governing solubility of organic nonelectrolytes in water. J. Pharm. Sci, 1986, 75:339.
- 10 Lipkowitz KB, Boyd DB. Reviews in computational chemistry. VCH, N. Y, 1991, 2:81.
- 11 李志良, 曾鸽鸣, 胡芳, 等. 多维定量构效关系及药物分子设计研究进展. 化学研究与应用, 1997, 9:7.
- 12 林莉. 化学计量学新算法在药物体系中的定量构效关系研究. 湖南大学, 2005.
- 13 Han JW, Kambe M. Data Mining Concepts and Techniques. Morgan Kaufmann, 2000.
- 14 Agrawal R, Imielinski T, Swam A. Mining Association Rules between Sets of Items in Large Databases. Proceedings of the 1993 ACM SIGMOD international conference on Management of Data, ACM Press New York, NY, USA, Washington, DC, 1993:207.
- 15 Agrawal R, Srikant R. Fast algorithms for mining association rules. Proceedings of the 20th International Conference on Very Large Databases, Santiago, Chile, 1994, 9:487.
- 16 林清枝, 吴义熔. 吉布斯自由能判据本质的揭示. 北京师范大学学报(自然科学版), 1999, (2):227.
- 17 盛良. 论化学元素具有寒热温凉四性-论中药四性与现代化学的统一. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(1):14.
- 18 盛良. 论中药矿物药四性与无机化学的结合-二论中药四性与现代化学的统一. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(3):24.

Hypothesis on Building of Chemical Constituent Element System of Cold-Heat Nature Based on Study of "Nature-Structure Relationship" of Traditional Chinese Medicine

Fu Xianjun, Wang Peng, Wang Zhenguo

(School of Information Management, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: Nature theory of Chinese herbal medicine is a major constituent part of traditional Chinese medicine (TCM) theory. Modern study on nature theory of Chinese herbal medicine has been turned into a hotspot and leading edge in the research field of TCM. The hypothesis of "Nature-Structure Relationship" of TCM was proposed based on the hypothesis of "Nature-Effect-Material Triadism", so as to build the Chemical Constituent Element System (CCES) of cold-heat nature. Technical problems in the study of "Nature-Structure Relationship" were analyzed and the resolve methods were also discussed. A preliminary study implied that some Molecular Structural Characterization (MSC), such as Gibbs free energy, showed strong relationship with cold-heat nature of the herbals in the study. It proved that a functional relationship may exist between herbal medicine and MSC of its chemical con-

stituent. It implied that CCES of cold-heat nature can be built based on the study of "Nature-Structure Relationship". The study of "Nature-Structure Relationship" may explore a new research approach for the study and scientific explanation of nature theory of Chinese herbal medicine.

Keywords: Chinese herbal medicine, cold-heat nature, Nature-Structure Relationship, chemical constituent element system

(责任编辑:李沙沙,责任译审:王 晶)