

# 中药复方优化设计方法研究进展

武红莉, 荆志伟, 王忠\*

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 该文介绍了中药复方优化的概念及主要研究内容, 将现阶段中药复方优化的研究方法划分为 3 个阶段, 并进一步指出其研究方向在于将中医药临床经验和数据挖掘方法有机结合起来。

[关键词] 中药复方优化; 数据挖掘方法

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)13-0224-03

## Development of Research Method of Further Optimization of Prescription

WU Hong-li, JING Zhi-wei, WANG Zhong\*

(Institute of Basic Research In Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** The paper introduces the concept, main research contents and research methods of Further Primization of Prescription (FOP), artificially divides the research methods into 3 stages, and points out that the important research direction is the organic combination of data mining methods and the clinical experience of traditional Chinese medicine.

**[Key words]** further primization of prescription; data mining method

中药复方优化 (Further Primization of Prescription, FOP) 是指以确定有疗效的中药复方为研究对象, 以现代科学技术和传统中医药理论为技术支持, 以该复方所治病症的药效响应为评价标准, 通过优化重组形成疗效更优的新复方的一种技术。

复方中的药味与用量可在一个范围内加减变化, 从而形成多种不同的药味与药量组合, 每一组合即是一个“复方”。疗效是中药复方的生命所在, 提高疗效无疑是中药复方研究的首要目的。对于治疗特定病证确有疗效的中药复方, 其疗效表现受到诸多因素的影响, 如药材的品种、产地、炮制、贮存、煎服法等, 最主要的影响因素当为组成复方的药物及其用量, 即中药复方构成本身。原方中药味与药量的组合仅是诸多可能组合中的一种, 而不一定是唯一有效和最优的。如何通过安排最少量的试验方案, 来建立复方组分与药效之间的关系, 进而应用优化设计方法寻找药效更优的新的组合,

形成更为优化的中药新复方, 是中药复方优化的主要研究内容。

有关中药复方优化方法的研究大致可分为 3 个阶段。早期多采用全方研究、撤药分析法和简单拆方等研究方法, 多以中医药传统理论及临床经验为指导, 尚未脱离经验认识的水平; 其后采用了数理统计的试验设计方法如正交设计法, 正交  $t$  值法、正交回归、均匀设计等, 其优化过程多通过两个环节来实现: 先试验设计 (数据采集)、后优化分析, 多为单目标优化、回归建模; 现阶段复方优化设计多借助数据挖掘、多目标优化等方法和技术, 并产生了一些行之有效的研究模式。

### 1 第一阶段

**1.1 全方研究** 本法最为常用, 它将中药复方的全方作为研究单位, 能较全面地反映复方的功效、毒副作用等, 还可用于不同复方的药效比较, 是其他研究方法的基础。如高艳青等关于三泻心汤对胃肠激素、胃运动影响的实验研究<sup>[1]</sup>。

**1.2 撤药分析法** 将全方中的各药物轮流减去, 分为不同的试验组进行研究。该方法的优点是可评价各药味在全方中的作用, 但不能反映出每味药的剂量变化对药效的影响及药物之间的相互作用。与此方法类似, 俞凌燕等<sup>[2]</sup>提出一种基于“组分别除”思想的实验研究方法用于发现中药的有效组分。

[收稿日期] 2009-11-06

[基金项目] 中国中医科学院自主选题项目 (Z0149, Z02154)

[通讯作者] \* 王忠, Tel: 010-64014411-3308, E-mail: zhonw@vip.sina.com

通过设计各个组分的有效配伍, 并采用方差分析等方法判定缺失某一组分对全方药效的影响, 最终评价该组分是否是有效组分。运用组别剔除法研究参麦方不同组分配伍对环磷酰胺(CTX) 化疗 S180 荷瘤小鼠的增效作用, 从中发现人参二醇是参麦方对 CTX 化疗 S180 荷瘤小鼠起增效作用的有效组分。

**1.3 基于中医理论和临床经验的拆方研究** 以传统中医药理论为指导, 按不同治法或君臣佐使的配伍关系, 或药物性味的不同, 或“药对”关系进行拆方, 分解为不同部分进行研究, 探讨部分与部分、部分与整体的关系。该方法常用于判断中药复方组方的合理与否, 确定各组在全方中的作用和地位, 以揭示中药复方的配伍规律。本方法是中药复方研究中最具中医特色的实验方法。石威等<sup>[3]</sup> 观察了益气活血方及其拆方对健康人血小板聚集功能的影响, 研究发现全方、益气活血组与黄芪当归组均能明显增强 ADP, PAF 诱导的血小板聚集反应, 特别是黄芪当归组, 当黄芪、当归单独使用时并无明显的聚集增强作用, 但 1:1 配伍后就能产生明显的增强作用, 虽然明显弱于全方组, 但 2 药益气养血活血共为方中主药的特性得到了验证。吴红彦等<sup>[4]</sup> 将逍遥散拆为疏肝健脾组、疏肝养血组、健脾养血组, 研究表明全方组在提高 D-半乳糖所致老年性痴呆模型小鼠记忆能力及血清超氧化物歧化酶活性和降低其脑组织丙二醛含量方面均优于 3 个拆方组, 提示逍遥散中疏肝、健脾、养血三者的结合是治疗老年性痴呆的合理配伍。

## 2 第二阶段

**2.1 析因试验设计** 用于多因素试验的一种试验设计方法, 即全面试验, 把各因素的各个水平的一切可能组合都进行试验。该方法的优点是可以清楚地揭示事物内部的规律性比较清楚, 但当因素数、水平数较多时, 由于试验次数太多而难以实现。

**2.2 正交试验设计** 目前运用非常广泛, 它是从全面试验中挑选出具有代表性的点进行试验, 这些代表点具有均匀和整齐的特点, 通过试验结果分析, 可获得较全面的信息, 从中找出各因素对试验观察指标的影响, 并找出各因素的主次地位及交互作用, 从而能发现诸因素各水平的最佳组合。但正交试验设计需要大量的反复工作, 它的试验次数为水平数平方的整数倍, 仅限于研究药味组成较为简单的处方。对药味较多的处方, 只能选 2~3 水平进行研究。

**2.3 正交 t 值法** 是按正交设计原理及 F 值与 t 值特定关系, 通过改进正交表形式分析药物之间配伍关系的研究方法。实验分 3 步进行: 主药分析、辅药交互分析、剂量选择。此方法计算简便, 适合于药味较多的复方研究。黄黎明等<sup>[5]</sup> 采用正交 t 值法对 7 种具有抗辐射作用的药味进行组合分析, 用所得的 12 个组合方分别给予小鼠灌胃, 结果表明各组方在改善小鼠存活率、外周血象方面有不同程度的表现, 对试验结果进行综合分析, 确定了最佳处方由中药黄芪、灵芝、枸杞和茯苓组成。

**2.4 均匀设计** 均匀设计用于中药复方的研究始于 20 世

纪 90 年代末, 目前运用较广泛, 是部分因子设计的主要方法之一, 和正交试验设计相比, 均匀设计给试验者以更多的选择, 从而有可能用较少的试验次数获得期望的结果。它的主要特点是: 试验次数少, 每因素每水平只做 1 次试验, 试验次数等于水平数; 可用计算机拟合、回归给出定量方程式进行数据处理。李超等<sup>[6]</sup> 采用均匀设计的方法, 按  $U_5^2$  表设计观察人参与当归不同剂量配比, 结果表明, 不同剂量配比的参归药对各组对外周血白细胞计数均有不同程度的提升作用, 同时还具有促进骨髓有核细胞的成熟之效, 以参归药对配比为 1:2 最佳, 提示参归药对不仅具有扶助正气的作用, 还具有生血之功。邢雅玲等<sup>[7]</sup> 应用均匀设计对醒神方中人参茎叶总皂苷、绿茶提取物的用量进行筛选, 得出二者的最佳剂量分别为  $14.19, 2.86 \text{ mg} \cdot (20 \text{ g})^{-1}$ , 接近验证试验得到的数值。

**2.5 直接试验设计** 是由张学中教授历时 10 载, 在正交设计和均匀设计的基础上提出来的, 它不依赖于表格, 而是采取假设统计模型, 以从黑箱子中随机摸球的方法直接安排试验, 把所抽得的试验方案, 分别按照 5 种均匀性标准进行计算, 根据数值的大小, 从中选出最佳方案, 再按此方案进行试验、分析。胡慧华等<sup>[8]</sup> 采用直接试验设计法结合恰当的优化试验对豨莶丸的处方进行了优化, 确定豨莶丸治疗实验性膝关节骨性关节炎的最优配方为: 生品豨莶草粗茎 0 g: 酒蒸豨莶草嫩茎叶 30 g。

**2.6 基线等比增减设计** 从同一配伍的不同配比中获取最佳配比的方法中, 正交设计、均匀设计均不同程度地存在试验次数偏多的缺陷、甚至带有盲目性的不足, 其优化方案的可靠性也欠佳, 而基线等比增减设计正好弥补了二者的缺点。商洪才等<sup>[9]</sup> 在丹参和三七不同配比的药效学比较试验中, 以复方丹参方的药典比例为基线, 在基线两边按一定增减比例设计出若干个试验点且均匀排列, 逐渐达到二药比例极限, 通过多种效应指标的动态观察和多元统计分析, 筛选出复方的最佳配比。

**2.7 联合运用** 如均匀设计与正交设计相结合, 可以克服两者单独应用筛选处方时各自存在的不足, 从而获得最佳的筛选结果。

## 3 第三阶段

**3.1 研究模式** 王睿等<sup>[10]</sup> 针对复方多药物(多部位多组分多成分)、多靶点、多药效指标及非线性的特征, 提出复方剂量配比优化的一种研究模式: 实验设计(ED)-非线性建模(NM)-多目标优化(MO) 三联法简称 ED-NM-MO 三联法。该方法具有良好的非线性拟合能力, 并可以实现同时针对多个药效指标的多目标优化。宋小莉等<sup>[11]</sup> 以半夏、甘草、生姜泻心汤为研究模板, 提出复方类方配伍规律的一种研究模式: 优化拆方实验设计-人工智能数据挖掘-复方类方知识发现(OD-DM-KD)。这些模式的提出为复杂复方的研究提供了借鉴。

**3.2 数据挖掘** 数据挖掘是为了解决“数据丰富, 知识贫乏”

状况而兴起的知识获取技术,它可以实现对海量数据的智能分析,得到事物本质及可预测其发展趋势的、隐含的模式或规律。在中医药复方优化领域常用的技术有以下几种。

**3.2.1 聚类分析法** 是利用计算机对经方配伍进行解析的方法,多以方中药物性味归经为特征,运用模糊数学中的聚类分析方法,对复方中作用不同的药物进行分类,以探讨复方的组方规律。该方法消除了人的主观性,故对临床处方分析、复方配伍规律的研究具有一定作用。但此方法只能揭示部分复方配伍规律,因为复方是在中医理论指导下组成的,这些理论除了性、味、归经,还有其它理论,所以该方法在揭示复方配伍规律上不具有普遍性。高彦伟等<sup>[12]</sup>利用摄动模糊聚类方法将中药复方桂枝汤的药群分成 4 类:桂枝;白芍;生姜;(大枣、甘草)及 3 类:(桂枝、大枣、甘草);白芍;生姜。从结果上看与传统中药组方原则吻合得比较好,因此,用摄动聚类方法对中药复方药群进行分类不仅可行,而且比较精确,能够避免传统聚类方法的失真,与中药传统组方原则相吻合。

**3.2.2 布尔关联规则** 运用于处理离散的、种类化的非数值型数据,它能够发现这些变量之间的复杂关系,可以分析出数据库中方剂的药物或者药物组团之间的配伍关系,实现对方剂配伍规律的发掘。张昱等<sup>[13]</sup>运用布尔关联规则挖掘四君子汤类方药物配伍规律,研究结果表明人参+白术+茯苓的配伍方式支持度最高,是四君子汤类方的核心药物组团。

**3.2.3 粗糙集** 它能有效地处理许多涉及不确定性的问题,是一种优秀的机器学习方法,利用它来分析中药大复方配伍具有独特的优势。危荃等<sup>[14]</sup>应用粗糙集理论建立起药物与证候指标之间的数学模型,分析复方右归丸中各药物的重要性,对药方进行优化并给予验证。结果表明肾阳虚大鼠服用基于粗糙集法的优化药方后,各项指标都比原方达到了更理想的预期值,粗糙集模型预测误差基本保持在 10% 左右,说明该预测模型对于中药复方的优化是可行的。

**3.2.4 神经网络** 通过数据的学习,应用网络结构来确定模型,具有高度容错能力,原则上可以拟合任何非线性函数,因此适合应用于中药复方的非线性配伍的研究。宋小莉等<sup>[11]</sup>应用均匀设计对半夏、生姜、甘草三泻心汤药味及剂量进行分组,选用 BP 神经网络来拟合试验数据,应用模型分析可以看出,每种药物剂量变化及不同药物组合对胃黏液分泌的影响不尽相同,如辛开组合具有促进胃黏液分泌的作用,苦降组合、甘补组合具有抑制胃黏液分泌的作用。

**3.3 多目标优化** 由于疾病的多因素和多谱性,加之复方药物的化学成分多样性导致多种药理效应等原因,在实际药物评价、尤其是药物复方研究中,多目标综合评价和优化是不可避免的。

#### 4 结语

目前中医复方优化中应用到的试验设计、优化分析方法较少,试验设计方法学在经过 70 多年的发展后,方法已经相当丰富,将具有不同优势性的试验设计方法相结合也是目前试验设

计学科的前沿课题,这些都是复方优化研究有待借鉴之处。

此外应用数据挖掘方法指导复方优化研究在精简方剂或寻找最佳剂量配比关系方面有优势,但是抛开了中医的临床经验,结论难免失之偏颇,难以充分阐明基于辨证论治的复方配伍规律,运用传统中医理论模式指导复方再优化对阐明方剂配伍的科学性或寻找方中主要药物有优势,但是却难以开发出创新复方,如何将两者有机结合起来,值得深入思考。

#### [参考文献]

- [1] 高艳青,司银楚,牛欣,等.半夏泻心汤及其类方不同配伍对正常大鼠胃液成分的影响[J].北京中医药大学学报,2006,29(3):168.
- [2] 俞凌燕,王毅,范晓辉,等.用组别剔除法研究中药的有效组分[J].中国中药杂志,2009,34(3):336.
- [3] 石威,沈霖,秦袖,等.从益气活血方拆方对健康人血小板聚集功能的影响探讨方剂组成[J].中国中药杂志,2007,32(21):2294.
- [4] 吴红彦,王虎平.逍遥散及其拆方对老年性痴呆模型小鼠学习记忆能力及抗氧化能力的影响[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(10):102.
- [5] 黄黎明,孙成荣,王磊.正交 t 值法优选抗辐射中药有效方[J].中药药理与临床,2007,23(5):212.
- [6] 李超,范颖.均匀设计人参当归不同配比防护骨髓抑制作用的药效学研究[J].辽宁中医杂志,2006,33(3):348.
- [7] 邢雅玲,余林中,江爱达.均匀设计法筛选中药醒神方的药物用量[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(1):25.
- [8] 胡慧华.豨莶丸的配方优化及治疗实验性膝骨性关节炎的药效、机理探讨[D].北京中医药大学,2005.
- [9] 商洪才,张伯礼,王永炎.一种适用于中药小复方配比优选设计方法的建立[J].中国实验方剂学杂志,2003,9(3):1.
- [10] 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[J].天津中医药,2006,23(3):242.
- [11] 宋小莉,牛欣,司银楚.基于 BP 神经网络的半夏、生姜、甘草三泻心汤配伍研究[J].中国临床药理学与治疗学,2005,10(5):527.
- [12] 高彦伟,郑文瑞,韩燕.复方配伍的摄动模糊聚类方法[J].生物数学学报,2005,20(2):219.
- [13] 张昱,陈云慧,王燕,等.布尔关联规则挖掘四君子汤类方药物配伍规律研究[J].江苏中医药,2008,40(7):67.
- [14] 危荃,于润桥,王建红,等.基于粗糙集的复方右归丸优化与验证[J].辽宁中医杂志,2008,36(8):1123.

[责任编辑 何伟]