

基于偏最小二乘回归分析的钩藤总碱和莱菔子总碱组分配伍优化研究

蒋海强¹, 聂磊², 周洪雷^{3*}, 李运伦^{4*}

1. 山东中医药大学 实验中心, 山东 济南 250355

2. 山东大学药学院, 山东 济南 250012

3. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

4. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011

摘要:目的 以钩藤总碱和莱菔子总碱有效组分的降血压效应为研究对象, 探索中药组分配伍及优化设计的研究方法。方法 按照“正交设计-药效测定-偏最小二乘回归建模”的程序, 以收缩压为指标, 采用正交设计优化钩藤总碱和莱菔子总碱的配比, 对其数据进行极差分析、方差分析、多元回归分析和偏最小二乘回归分析。结果 根据多元回归分析和偏最小二乘回归分析, 考虑经济成本, 钩藤总碱和莱菔子总碱的最佳配比为钩藤总碱 25 $\mu\text{g/g}$ 配伍莱菔子总碱 30 $\mu\text{g/g}$ 。结论 钩藤总碱和莱菔子总碱的组分配伍能够有效降低血压。采用正交设计结合偏最小二乘回归分析的方法, 能够消除各因素的交互作用, 非常适用于中药的组分配伍及优化设计。

关键词: 钩藤总碱; 莱菔子总碱; 组分配伍; 抗高血压; 偏最小二乘回归分析

中图分类号: R283.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)18-2531-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.18.008

Optimization for compatibility of *Ramulus Uncariae cum Uncie* total alkaloids and *Semen Raphani* total alkaloids based on partial least-squares regression analysis

JIANG Hai-qiang¹, NIE Lei², ZHOU Hong-lei³, LI Yun-lun⁴

1. Experience Center of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China

3. School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

4. Traditional Chinese Medicine Clinical Research Base for Hypertension of Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

Abstract: Objective To explore the research method suitable for the component compatibility and optimization design of Chinese materia medica (CMM) by taking the blood pressure-lowering effect of the effective components in *Ramulus Uncariae cum Uncie* total alkaloids (RUCUTA) and *Semen Raphani* total alkaloids (SRTA) as the research objects. **Methods** According to the procedure of “orthogonal design-evaluation on drug effect-partial least-squares regression (PLSR)”, using contractive pressure as index, the ratio of RUCUTA and SRTA was optimized by orthogonal design method. The data were analyzed by range analysis, variance analysis, multiple regression analysis, and PLSR analysis. **Results** According to the result of the data analysis and considering the economic costs, the optimal ratio of the two components was 25 $\mu\text{g/g}$ RUCUTA and 30 $\mu\text{g/g}$ SRTA. **Conclusion** The compatibility of RUCUTA and SRTA could effectively reduce blood pressure. The orthogonal design method combined with PLSR could eliminate the interaction among the various factors and be suitable for the component compatibility in CMM and optimization design.

Key words: *Ramulus Uncariae cum Uncie* total alkaloids; *Semen Raphani* total alkaloids; component compatibility; antihypertension; partial least-squares regression analysis

收稿日期: 2013-04-12

基金项目: 山东省科技发展计划项目 (2008GG2NS02011); 国家自然科学基金资助项目 (81072794/H2708)

作者简介: 蒋海强 (1982—), 硕士研究生, 讲师, 研究方向为天然药物化学成分提取分离分析。E-mail: jhq12723@163.com

*通信作者 周洪雷 (1967—), 博士研究生, 教授, 研究方向为中药及复方有效成分与质量控制研究。E-mail: hongleizhou@yahoo.com.cn

李运伦 (1969—), 博士研究生, 教授, 研究方向为高血压血管重塑的病理机制和中医证候的客观化。E-mail: liyunlun@yahoo.com.cn

组分配伍及优化设计是组分中药新药创制的关键环节,组分中药需要采用多学科交叉综合技术手段,创建组分配伍设计技术,从而实现创新中药研发方面的技术跨越。一些组分中药设计方法得到应用并趋于完善^[1]:基于组效关系的组分中药设计方法;基于网络药理学的组分中药设计方法;基于协同效应的中药设计方法;多靶点多目标中药设计方法等。而基于组效关系的设计,通常采用不同组分配比得到不同的药效,寻求建立组分剂量与药效的数学模型,从而发现最佳配比,建立数学模型一般采用多元回归分析,而多元回归分析的方法会因变量的共线性而导致建模失败,减少建模共线性的主要方法有逐步线性回归、主成分回归和偏最小二乘回归(partial least squares regression, PLSR)分析^[2]。逐步回归通过对中药组分之一自变量的筛选,剔除对药效结果影响不显著的变量,但这种筛选容易过度,从而影响建模;主成分回归通过数据降维,相关性大的变量投影到一个点,从而起到消除共线性的作用,改善线性回归模型,发现中药组分变量与药效的关系,但这种变量的降维及投影未曾考虑中药组分和药效,即自变量和因变量的关系,因而造成拟合的主成分与药效的关系不大,从而影响模型的预测功能^[3];PLSR法是一种新型的多元统计数据分析方法,在近10多年以来得到了迅速地发展,PLSR法可以有效地克服目前回归建模的许多实际问题,它主要研究的是多因变量对多自变量的回归建模,特别当各变量内部高度线性相关时,用PLSR分析法更有效。另外,PLSR分析较好地解决样本容量小于变量个数时进行回归建模和多个因变量对多个自变量的同时回归分析等一般PLSR分析方法无法解决的问题^[4],在中药组效关系中可以弥补主成分回归不能预测的缺陷,实现了与药效相关主成分的拟合以及数学模型对药效结果的预测,根据预测得到组分的最佳配比^[5]。

钩藤总碱和莱菔子总碱组分来源于山东中医药大学名老中医周次清教授治疗高血压的验方——钩藤莱菔子方,临床主要治疗高血压病肝阳上亢证,降压效果确切,钩藤总生物碱和莱菔子总生物碱是其降血压的主要有效组分^[6-7],以此为据,以钩藤总碱、莱菔子总碱分离纯化为基础,以化学成分基本阐明为条件,遵循“组分中药”的设计理念,对中药组分的配比进行研究,变饮片层次的配伍为组分层次的配伍。本实验从正交设计出发,以方差分析

优化、多元线性回归分析、PLSR分析分别对正交设计的数据进行处理,从而优化出钩藤总碱和莱菔子总碱的最佳配比。

1 仪器与材料

8周龄雄性SHR大鼠50只,体质量192~217 g,由北京市维通利华实验动物中心提供,许可证号:SCXK(京)2006-0009;雄性Wistar大鼠10只,8周龄,体质量195~225 g,山东中医药大学实验动物中心提供,许可证号:SCXK(鲁)20051015。所有实验动物均采用笼养,明暗各12 h。

钩藤有效部位和莱菔子有效部位(均为自制),钩藤有效部位中钩藤总生物碱的量为50.5%(酸性染料比色法测定),其中钩藤碱的量为钩藤总生物碱量的5.6%(HPLC法测定);莱菔子有效部位中水溶性生物碱的量为51.8%(雷氏铵盐沉淀法),其中芥子碱硫酸盐的量为莱菔子水溶性生物碱的40.3%(HPLC法测定)。

ALC-HTP动物恒温系统(上海奥尔科特生物科技有限公司);ALC-NIBP无创血压测量分析系统(上海奥尔科特生物科技有限公司)。

2 方法与结果

2.1 药物的组合及分组

选择钩藤总碱组分(A)和莱菔子总碱组分(B)为研究对象,根据预试验及文献结果^[8-10],分别取低、中、高3个剂量,遵循正交设计的原则,可得到9组剂量组合,因素水平见表1。将SHR大鼠随机分为9组,每组5只,同时设SHR大鼠模型对照组和Wistar大鼠做正常对照(大鼠体质量均为200 g)。

2.2 给药方法

钩藤总碱、莱菔子总碱组分使用前生理盐水溶解,钩藤总碱配制成2.5、5、10 mg/mL的混悬液,莱菔子总碱配制成1.5、3、6 mg/mL的混悬液。治疗组给药容积为每次0.01 mL/g,给药剂量参照表1,正常组、模型组给予0.01 mL/g的生理盐水,ig给药,每周给药6 d,每天定时给药,连续2周,每周测量体质量1次,按体质量情况调整相应的给药剂量。

2.3 检测指标

采用无创性尾动脉脉搏间接测压法测量各组大鼠清醒状态下尾动脉的血压(以mmHg表示,1 mmHg=0.133 kPa)。由专人按照同样顺序连续测压,测压前先将大鼠放入(37±1)℃ ALC-HTP动

表 1 钩藤总碱与莱菔子总碱配伍的正交试验设计及降压结果

Table 1 Design of orthogonal test and antihypertension results by compatibility of RUCUTA and SRTA

试验号	A / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	B / ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	C (误差)	D (误差)	收缩压 / mmHg		
					给药 4 h	给药 1 周	给药 2 周
1	100 (1)	60 (1)	(1)	(1)	161.1	169.2	169.2
2	100 (1)	30 (2)	(2)	(2)	170.4	170.5	170.5
3	100 (1)	15 (3)	(3)	(3)	169.5	168.3	168.3
4	50 (2)	60 (1)	(2)	(3)	164.0	165.3	165.3
5	50 (2)	30 (2)	(3)	(1)	164.7	165.5	165.5
6	50 (2)	15 (3)	(1)	(2)	167.9	162.5	162.5
7	25 (3)	60 (1)	(3)	(2)	165.4	164.6	164.6
8	25 (3)	30 (2)	(1)	(3)	170.8	162.1	162.1
9	25 (3)	15 (3)	(2)	(1)	161.3	160.1	160.1
K_1	508.0	499.1	493.8	494.8			
K_2	493.3	498.1	495.9	497.6			
K_3	486.8	490.9	498.4	495.7			
R	21.2	8.2	4.6	2.8			

物恒温系统, 加温使鼠尾动脉充分扩张, 再用大鼠血压心率测定仪间接测大鼠清醒状态下尾动脉的收缩压, 每只大鼠连续测量 3 次, 取平均值作为应测血压值。用药前分别测量收缩压, 分别于首次 ig 给药后 4 h、给药 1 周、给药 2 周测量各组大鼠给药后的收缩压, 以 2 周后数据比较各组给药后收缩压的差异, 结果见表 1。极差分析显示钩藤总碱组分和莱菔子总碱组分配伍, 在钩藤总生物碱组分 25~100 $\mu\text{g/g}$ 和莱菔子水溶性生物碱 15~60 $\mu\text{g/g}$ 配伍均具有降低 SHR 大鼠血压的实验效应, 根据极差分析结果, 2 因素的钩藤总碱组分和莱菔子总碱组分的第 3 水平, 即 25、15 $\mu\text{g/g}$ 为最优结果。

2.4 不同统计学处理结果的分析

分别采用正交设计的极差分析、方差分析方法进行统计学处理, 以确定药效的影响因素和最佳配比; 以多元线性回归分析和 PLSR 分析实现组分配比与药效的定量解释。

2.4.1 收缩压的方差分析 从方差分析 (表 2) 的结果看出, 由于莱菔子水溶性生物碱不同水平差异不显著 ($P>0.05$), 所以钩藤总生物碱 (小) 可以和莱菔子水溶性生物碱任意水平搭配, 故最优组合为钩藤总生物碱 (25 $\mu\text{g/g}$) 配伍莱菔子水溶性生物碱 (15 $\mu\text{g/g}$)。

2.4.2 对收缩压影响的多元回归分析

(1) 多元回归的计算: 在正交试验设计中, 方

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

因素	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	78.642	2	32.112	$P<0.05$
B	13.342	2	5.448	
误差 (C+D)	4.898	4		

$$F_{0.05}(2, 4)=6.940$$

差分析能弥补极差分析的不足, 提供一个标准来判断各个因素对试验指标的作用是否显著, 却不能揭示多个因素对指标的内在关系, 以及判断因素水平的选择是否恰当等, 因此只有通过回归模型才能估计出因素的主效应和交互效应等^[11]。首先建立原始数据表, 考虑到 A 和 B 的二维交互作用, 由原来的 2 个变量变为 5 个变量, 见表 3。

(2) 多元回归模型的建立: 以上数据考虑到自变量 A 和 B 的平方项及相互作用项, 将其输入到 SPSS 16 软件, 采用多元回归分析, 所建模型评价结果见表 4。模型评价是从总体概率角度说明所建模型是否有统计意义, 从概率值 $P=0.004<0.05$ 和相关系数 $r=0.994$ 可见, 模型具有统计意义, 回归方差分析的结果也证明了这一点。

(3) 变量的统计检验: 为考察各变量对模型的贡献及意义, 对各个变量进行统计检验, 结果见表 5。其回归方程为 $Y=1.085 A+2.130 B+0.187 A^2-1.470 B^2-0.558 AB$, 莱菔子总碱一维数据的标准化

表3 多元回归的自变量和因变量表
Table 3 Variables and dependent variables
of multiple regression

试验号	A	B	A ²	B ²	AB	给药2周收缩压 / mmHg
1	100	60	10 000	3 600	6 000	169.2
2	100	30	10 000	900	3 000	170.5
3	100	15	10 000	225	1 500	168.3
4	50	60	2 500	3 600	3 000	165.3
5	50	30	2 500	900	1 500	165.5
6	50	15	2 500	225	750	162.5
7	25	60	625	3 600	1 500	164.6
8	25	30	625	900	750	162.1
9	25	15	625	225	375	160.1

表4 模型回归方差分析
Table 4 Variance analysis of model regression

因素	平方和	自由度	均方差	F 值	显著性
回归	95.750	5	19.15	50.736	P=0.004
残差	1.132	3	0.377		
总共	96.882	8			

表5 各变量的统计检验
Table 5 Statistical test of variables

模型	未标准化的系数		标准化系数	t 检验	概率 (P)	容忍度	方差膨胀因子	对回归系数 95%的置信区间	
	回归系数	标准误差						下限	上限
对照	152.425	1.815	—	83.963	0.000	—	—	146.648	158.202
A	0.571	0.238	1.085	2.399	0.096	0.019	52.500	-0.187	1.328
B	1.868	0.397	2.130	4.710	0.018	0.019	52.500	0.606	3.130
A ²	0.004	0.009	0.187	0.427	0.698	0.020	49.000	-0.024	0.032
B ²	-0.083	0.025	-1.470	-3.366	0.044	0.020	49.000	-0.161	-0.004
AB	-0.028	0.009	-0.558	-3.159	0.051	0.125	8.000	-0.056	0.000

实际情况不一定相符。根据方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF, 表5) >10, 但<100, 表明变量之间存在较强的共线性。这种共线性也可从变量间的相关性得以证实 (表6)。莱菔子总碱的一维和二维数据以及钩藤总碱的一维和二维数据相关系数都是 0.99, 同时<0.05, 因此存在较强的相关性。对于存在共线性较强的变量, 应采用消除相关性的 PLSR 进行建模或许能够得到符合实际的结果。

2.4.3 对收缩压影响的 PLSR 分析

(1) PLSR 分析模型的建立: PLSR 法集主成分分析、典型相关分析和多元线性回归分析 3 种分析方法的优点于一身, 它与主成分分析法都试图提取

回归系数最大, 为 2.13, 且其 $P<0.05$, 对模型的贡献最大, 且具有统计意义, 即相对于其他变量, 莱菔子总碱对收缩压的降压作用贡献最大。由于其回归系数为正值, 说明莱菔子总碱的量如果增加, 收缩压会升高, 因此降低莱菔子总碱的用量可能会得到更好的降压效果。其次, 莱菔子总碱的二维数据的标准化回归系数较大, 且 t 检验的 $P<0.05$, 说明对降低收缩压也有重要的贡献。但其系数与莱菔子总碱一维数据的回归系数符号相反, 因此对收缩压所起的作用有所不同。钩藤总碱的一维和二维数据的标准化回归系数较小, 且对应 $P>0.05$, 表明相对于莱菔子总碱它们对模型的贡献不大, 不具有显著意义, 即对降低收缩压的作用不如莱菔子总碱明显。值得注意的是, 莱菔子与钩藤存在一定的交互作用 (P 接近 0.05, 见表5), 但相关系数与莱菔子总碱一维数据的回归系数相反, 说明二者的用量增加对收缩压具有降压的作用。

(4) 多元回归模型变量的相关性分析: 方差分析和多元回归分析的结论看似相反, 可能是由于多元回归模型可能存在共线性问题, 使得分析结果与

出反映数据变异的最大信息, 但主成分分析法只考虑 1 个自变量矩阵, 而 PLSR 法还有一个“响应”矩阵, 因此具有预测功能^[12]。

将表3中数据导入 SIMCA-P 11.5 (Umetrics AB, Umea, 瑞典), 采用 PLSR 建立正交设计表数据的回归模型, 提取 3 个主成分时, 对自变量的拟合能力指数 (R^2X) 为 0.996, 说明模型对因素的自变量拟合能力良好, 对因变量的拟合指数 (R^2Y) 值为 0.934, 说明模型对因变量的拟合能力良好, 模型的预测指数 Q^2_{cum} (交叉验证相关系数的平方, 表示模型的预测能力。该值越大, 模型的预测能力越强) 值为 0.826, 表明模型的预测能力良好, 见表7,

虽然提取 1、2 个, R^2X 、 R^2Y 和 Q^2_{cum} 的数值已非常理想, 但是与 3 个主成分相比, 其拟合能力和预测能力均为最佳, 最为符合模型构建要求, 4 个主成分因其存在过度拟合现象, 所以不采用, 如果提取 5 个主成分, 则本模型与多元回归完全一致, 不能达到本模型建立的初衷。

表 6 变量间的相关性
Table 6 Correlation among variables

评价指标	系统	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>A</i> ²	<i>B</i> ²	<i>AB</i>	
相关系数	系统	1.000	0.901	0.306	0.895	0.273	0.728
	<i>A</i>	0.901	1.000	0.000	0.990	0.000	0.661
	<i>B</i>	0.306	0.000	1.000	0.000	0.990	0.661
	<i>A</i> ²	0.895	0.990	0.000	1.000	0.000	0.655
	<i>B</i> ²	0.273	0.000	0.990	0.000	1.000	0.655
	<i>AB</i>	0.728	0.661	0.661	0.655	0.655	1.000
<i>P</i> 值	系统		0.000	0.212	0.001	0.239	0.013
	<i>A</i>	0.000		0.500	0.000	0.500	0.026
	<i>B</i>	0.212	0.500		0.500	0.000	0.026
	<i>A</i> ²	0.001	0.000	0.500		0.500	0.028
	<i>B</i> ²	0.239	0.500	0.000	0.500		0.028
	<i>AB</i>	0.013	0.026	0.026	0.028	0.028	

表 7 基于 PLSR 的数学模型构建
Table 7 Establishment of mathematical model based on PLSR

模型	主成分个数	R^2X	R^2Y	Q^2_{cum}
1	1	0.559	0.841	0.723
2	2	0.975	0.864	0.717
3	3	0.996	0.934	0.826
4	4	0.998	0.988	0.940

(2) PLSR 方程计算: 5 个自变量的标准化回归系数图见图 1, 根据图 1, 求得回归方程为 $Y=0.651A+0.53B+0.598A^2+0.107B^2-0.52AB$ 。根据回归方程的回归系数考虑 A、B 对 Y 的解释, 即回归系数决定成分有药效作用的方向, 莱菔子总碱和钩藤总碱的交互作用降血压作用最大, 说明中药组分配伍后起到最大降血压效果, 而钩藤总碱、莱菔子总碱以及自身交互作用对降血压的贡献较小, 并非说明这 4 个作用 (A , B , A^2 , B^2) 无效, 而是相对于二者交互作用 (AB) 作用较小。而从 VIP 图 (图 1) 可以看出, 钩藤总碱、钩藤总碱的自身交互作用以及钩藤总碱和莱菔子总碱的交互作用对血压的影响较大, VIP 值会综合考虑 A、B 和 Y 变量, 从而找

出对整个模型的建立更为有效的因素。

(3) PLSR 方程预测 采用本模型进行组内预测, 并与实测值相对照, 结果见表 8, 模型预测值与实测值基本接近, 说明本模型预测能力良好。

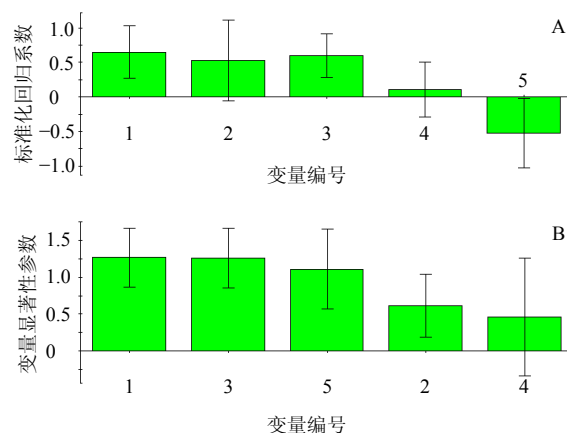


图 1 PLSR 分析的标准化回归系数图 (A) 和 VIP 得分图 (B)

Fig. 1 Standardized regression coefficients (A) and VIP scores (B) of PLSR

表 8 模型 PLS 回归预测得分

Table 8 Prediction scores of PLSR model regression

实验号	实测值	模型预测值
1	169.2	169.639
2	170.5	169.303
3	168.3	169.298
4	165.3	165.686
5	165.5	163.799
6	162.5	163.018
7	164.6	164.618
8	162.1	161.955
9	160.1	160.786

综合方差分析的最优化结果、多元线性回归分析的计算和偏最小二乘回归分析的结果, 确定钩藤总碱的水平为 3, 即 25 $\mu\text{g/g}$, 莱菔子总碱考虑到其与钩藤碱的交互作用和经济成本, 在方差分析第 3 水平调整为 2 水平, 即 30 $\mu\text{g/g}$ 。

3 讨论

正交设计是根据正交性准则来挑选代表点, 使得这些点能反映试验范围内各因素和试验指标间的关系。多因素方差分析能够研究正交设计的自变量, 即实验中因素 (钩藤总碱和莱菔子总碱) 对因变量 (收缩压) 是否产生显著性影响, 从而找到有利于观

测变量的最优组合。本实验有2个自变量,考虑到二维交互作用有5个自变量,采用多元回归的方法对各个变量进行分析,多元回归的缺点是自变量之间的相关程度不应高于自变量与因变量之因的相关程度,而中药样品往往具备自变量之间的相关程度高于自变量与因变量之因的相关程度的现象^[13],故采用PLSR分析能够考虑到这种相关性,从而得到更为合理的结果。

本实验中PLSR分析先提取与因变量 Y 相关的3个主成分,其 R^2Y 值为0.934, Q^2_{cum} 值为0.826说明模型的拟合能力和预测能力均良好,PLSR分析发现,钩藤总碱和莱菔子总碱的交互作用降血压效果最好,从组分配伍和药效结合层次说明钩藤总碱和莱菔子总碱的化学成分存在交互作用,明确了钩藤总碱和莱菔子总碱组分配伍的合理性,从而提出PLSR分析适用于中药从饮片层次配伍过渡到组分层次配伍的剂量配比优选。莱菔子总碱的剂量虽然能够提升降血压的效果,但是莱菔子总碱剂量翻倍会在制备过程中增加药材、溶剂和柱填料的大量使用,故综合降血压疗效和经济成本,选择中等剂量的30 $\mu\text{g/g}$ 。

除了收缩压的指标,本实验前期还测定了舒张压、平均动脉压和心率的数据,但经方差分析、多元线性回归分析和PLSR分析,并未发现它们有统计学意义,因此,本实验采用收缩压数据进行中药组分的组分配伍优选。

参考文献

[1] 陶丽,陆茵,王爱云,等. 试论组分中药的药性配伍[J]. 中草药,2012,43(11): 2107-2100.

- [2] 张小梅,金家善,耿俊豹,等. 基于粗糙集的偏最小二乘回归方法[J]. 上海交通大学学报,2010,44(12): 1678-1681.
- [3] Curiel I, Pederzoli G, Tijs S. Sequencing games[J]. *Eur J Oper Res*, 1989, 40: 344-351.
- [4] 唐启义,唐洁. 偏最小二乘回归分析在均匀设计试验建模分析中的应用[J]. 数理统计与管理,2005,25(5): 45-49.
- [5] Calleja P, Estévez-Fernández A, Borm P, et al. Job scheduling, cooperation, and control[J]. *Oper Res Lett*, 2006, 34: 22-28.
- [6] 宋纯清,樊懿,黄伟晖,等. 钩藤中不同成分降压作用的差异[J]. 中草药,2000,31(10): 762-764.
- [7] 李铁云,李天国,张国侠,等. 莱菔子水溶性生物碱对自发性高血压大鼠降压作用的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志,2007,2(1): 25-28.
- [8] 戴国华,孙敬昌,齐冬梅,等. 钩藤生物碱对自发性高血压大鼠胸主动脉成纤维细胞凋亡/增殖及FN、LN的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(9): 1233-1237.
- [9] 孙敬昌,齐冬梅,周洪雷,等. 钩藤生物碱对自发性高血压大鼠胸主动脉平滑肌细胞凋亡和增殖的影响[J]. 中国药理学通报,2011,27(7): 925-929.
- [10] 柳静. 莱菔子水溶性生物碱对自发性高血压大鼠血压及左心室肥厚影响的实验研究[D]. 长春: 长春中医药大学,2007.
- [11] 刘晓莉. 试验设计中多元回归分析方法的研究[J]. 数理统计与管理,2001,20(4): 14-16.
- [12] 王惠文. 偏最小二乘回归方法及其应用[M]. 北京: 国防工业出版社,1999.
- [13] 余杰,吴永江,程翼宇. 一种基于分析数据可视化技术的中药材质量分析与评价新方法[J]. 中国中药杂志,2002,27(2): 97-99.