

数学模型在中药研究方面的应用进展

虞立, 何昱, 金伟锋, 万海同*

浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

摘要: 查阅文献资料, 结合近年来国内外对中药提取、药动学、药效学的研究成果, 详细地分析了各类数学模型的原理与方法, 并简要比较了各类模型方法的优缺点。模型各具利弊, 能对中药相关研究方向进行定量分析, 达到精确化、可计算、可预测与可控制的目的。数学建模能有效地将中药科学中的定性问题转为定量研究, 揭示中药科学中量之间的规律性, 推动中药学科的科学化发展。

关键词: 数学模型; 中药; 神经网络模型; 动力学模型; 总量统计矩模型

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)14-2106-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.14.027

Application of mathematical models in research of Chinese materia medica

YU Li, HE Yu, JIN Wei-feng, WAN Hai-tong

Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract: Based on the research results of the extraction, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Chinese materia medica (CMM), this paper thoroughly summarizes the principles and approaches of the corresponding mathematical models, and briefly makes a comparison analysis on their strength and weakness. Referring to the associating data, the representatives were selected. Mathematical models with pros and cons can conduct the quantitatively analysis of study of CMM, and achieve the goals of precision, calculability, predicatability, and controllability. Mathematical models can effectively transform the qualitative problems in the study of CMM to the quantitative ones, unveil the objective laws between the quantities and promote the scientific development of CMM.

Key words: mathematical model; Chinese materia medica; neural network model; kinetic model; amount statistic matrix model

中药在保健、治疗疾病等方面起着重要的作用^[1-3]。而中药研究是以实验为基础, 并以基础学科知识为指导, 由实验与基础学科知识这两者不断完善并相辅相成的。中药研究的基础学科知识包括中药学、中药化学、中药药剂学和中药药理学等, 其中现代数学学科的理论与方法起着不可低估的作用。近年来, 数学模型在中药研究中的应用越来越受到学者的重视^[4-5]。本文将从中药研究中的提取、药动学、药效学 3 方面阐述数学模型的应用及其优缺点。

1 数学模型在中药提取中的应用

1.1 神经网络模型

神经网络是一种按误差逆传播算法训练的多层

前馈网络, 是目前应用最广泛的网络之一。这种网络模型只在训练过程会有反馈信号, 而在分类过程中数据只能向前传送, 直到到达输出层, 层间没有向后的反馈信号。

杨铭等^[6]提取丹参的有效成分时在均匀实验的基础上应用 BP 人工神经网络模型, 建立 3 层神经网络, 3 个输入神经元和 2 个输出神经元, 中间层传递函数分别为 S 型对数函数 (logsig) 和线性传递函数 (purelin), 设定最大学习步长为 1×10^5 次, 目标收敛精度为 0.01, 其他参数为默认值。再运用 matlab 编程^[7], 采用 8 个隐层神经元, BP 神经网络训练算法为自适应学习率动量法 (traingdx), 对实验数据进行多次预测拟合, 使误差最小化。并用遗

收稿日期: 2014-03-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81202636, 81274176, 81374053); 浙江省自然科学基金资助项目 (LR12H27001, LR13H270001); 浙江中医药大学滨江学院教改课题 (201312)

作者简介: 虞立 (1991—), 男, 浙江海宁人, 主要从事生物化工、中药有效成分分离及药动学研究。

Tel: (0571)86613716 E-mail: yuli9119@126.com

*通信作者 万海同 Tel: (0571)86613711 E-mail: wanhaitong@zjtcu.net

传算法^[8]对已建立的网络模型,采用二进制编码方式,设置初始种群大小、遗传代数,选择随机遍历抽样(sus)等,编程计算得到最优提取工艺,并验证结果的可操作性。

张梅等^[9]对锦锈杜鹃黄酮提取工艺进行优化,在正交试验所得较优工艺的基础上,将乙醇质量分数、料液比、超声时间、超声温度数据作为输入向量,即输入层节点数为4,隐含层取4个节点,以黄酮得率为输出量,即输出层取1个节点,精度(ϵ)= 1×10^{-5} ,建立BP人工神经网络模型。在已建立的模型上改变一个主要影响因素值,固定另外3个主要影响因素值,进行仿真模拟和优化分析。最后进行验证试验得出其可靠性。

该类模型的预测值相对误差较小,精度上都优于多元回归法,可用于在提取工艺中建立多指标与多参数之间的关系,是中药提取实验中较为实用的方法。但该类模型也有其自身的局限性:模型的算法会陷入局部极值,权值收敛到局部极小点,从而导致网络训练失败;算法的收敛速度慢;典型样本选取的依赖性问题等。

1.2 域进化模型

域进化模型(DEM)是基于组进化模型的遗传算法(GEMGA)而提出的模型。而组进化模型的缺点是无法保证收敛到全局最优解等。

黄挚雄等^[10]在中药生产挥发油回收中建立了挥发油回收率模型。该模型以每次挥发油的回收量(P_k)为优化决策变量,求取综合效益目标函数(J_G)的最大值,并添加质量守恒、能量守恒及其他物理、化学定律建立系统的动态机制模型方程^[11]为约束条件。在此回收率模型的基础上建立了域进化模型并辅之以遗传算法。该模型是改良后的遗传算法,结合遗传算子(包括迁徙、正聚类 and 反聚类)和环境因子,选用决策变量编码——二进制串来表示各自的挥发油回收率和适应度函数,进行优化求解。

该模型主要应用于求解参数多、要求高、耦合强等优化问题,在较好的保障有全局寻优性的同时,迅速提高了收敛速度,适用于中药生产过程中挥发油回收控制。其缺点是该模型结合的算法比较单一,使得解决的问题具有局限性。

1.3 动力学模型

该模型是在一定的基本假设前提下,以动力学方程为基础,运用Fick定律,求解模型参数的模型。

黄翔等^[12]在提取灵芝多糖时,依据Fick第一定

律^[13],提出基本假设(如灵芝颗粒看作均匀的球体、溶质的扩散方向是沿颗粒的径向进行,并且扩散的浓度是均匀的等),对提取得到的灵芝多糖浓度与提取时间、颗粒粒径和液固比的函数关系进行研究,并依此建立模型。最后对提取动力学模型进行验证。

曹欣祥^[14]以丹参为原料提取丹参酮II_A时,以Fick第二定律为基础,建立了传质动力学模型并提出了一系列假设(如丹参颗粒的润湿和溶剂向丹参内部的渗透、丹参酮II_A从固液界面向液相主体扩散等),辅之以分离变量计算方法,对提取得到的丹参酮II_A浓度与颗粒粒径、提取温度的函数关系进行研究。而陈勇等^[15]在提取丹参中丹参素时,同样以Fick第二定律为基础,但其假设药材为圆柱型,药材中有效成分是由径向扩散,忽略轴向扩散。这点使得实验建模时有所不同,并着重考察了提取温度、提取溶剂用量和提取时间对丹参素提取动力学的影响,利用圆柱型模型方程求得模型参数,并对提取过程进行了研究。最后对该模型进行验证性实验。

范建凤等^[16]以金莲花为原料提取黄酮时,用超声波辅助提取,根据质量平衡方程,通过测定不同时间和不同温度下,结合实验求得提取过程的动力学和热力学参数,建立了描述金莲花黄酮提取过程的动力学模型,分别描述金莲花中黄酮的相对萃取率和提取液中黄酮的质量浓度与绝对温度及提取时间的关系。

由于实验数据与动力学模型计算值良好的吻合,且能够相对准确地预测有效部位或成分的质量分数,所以该类模型可以成功地模拟中药材中实际的提取生产过程,且对于提取工艺的优化具有一定的指导意义。该模型的建立是在提出一定的假设下进行的,然而这些假设与现实生活中的现象与本质存在一定的差异,这就是其局限性所在。

1.4 动态循环模型

动态循环模型也是在一定的基本假设前提下,依据傅里叶扩散等相关定律和方程,求解模型参数的模型。

陈欣^[17]在提取及分离雷公藤的有效成分时,在扩散模型的基础上,依据傅里叶扩散定律^[18]和连续性方程^[19],并做出合理假设(如雷公藤在提取前被加工成大小基本均匀的颗粒,可以近似看作球形,生物碱类物质在内部均匀分布;随着提取过程的进行,液相主体生物碱浓度逐渐增加等),测定雷公藤中总生物碱浓度和提取时间的关系,建立了动态循

环提取模型,并分析了动态循环提取过程的机制。

该模型中的传质动力加大,促进了溶剂与药材的快速渗透和成分的快速交换,比起单个提取装置,缩短了提取时间,减少了溶剂用量,提取率显著提高,是工业提取中的理想选择。该模型的局限性是它的建立是在提出一定的假设下进行的,然而这些假设与现实生活中的现象与本质存在一定的差异。

2 数学模型在中药药动学中的应用

2.1 总量统计矩模型

总量统计矩模型是一种非隔室的分析方法,不需要对药物设定专门的隔室,也不必考虑药物的体内隔室模型特征,适合于各种成分在体内体现的各种量变情况的分析模型。

贺福元等^[20]为了避免现阶段中药复方仍采用单一主要活性成分(效应)指标进行药物动力学研究的局限性,并基于单成分群体药物动力学分析原理,运用统计矩原理阐明并建立中药复方多成分体系药动学总量统计矩参数群体模型及参数计算方法,建立了包括总量零阶矩(AUC)、一阶矩(MRT)、二阶矩(VRT)、总表观体积、总清除率、生物利用度等中药复方群体药动学参数,并关联了单个成分群体药物动力学参数。他们还将此模型运用到指纹图谱中去表达中药多成分体系药物动力学,建立了谱药动学总量统计矩数学模型及参数的实验测算方法。

此模型限制性假设较少,实现微观各单一成分动力学参数与宏观总量动力学参数的统一,沟通了单个成分(微观、可测)药物动力学与整体总量(宏观、可算)药物动力学表观参数的关系。其局限性是不能提供药时曲线的细节,只能提供总体参数。

2.2 二室模型

二室模型是药物在某些部位的药物浓度可以和血液中的浓度迅速达到平衡,而在另一些部位中的转运存在延后的、但彼此近似的速率过程。此模型将迅速和血液浓度达到平衡的部位被归并为中央室,随后达到平衡的部位则归并为周边室,其血药浓度-时间曲线呈现出双指数函数的特征,即半对数血药浓度-时间曲线呈双指数曲线的数学模型。

谭晓红等^[21]利用高效液相色谱法,对大黄酚单体进行 iv、im、ip 给药,从而研究大黄酚在兔体内药动学及组织分布。实验得到的数据结果采用统计矩理论软件计算心脏、肝脏、肺、肾脏、脑组织的 AUC。最后将各组织 AUC 进行对数转换并依次进行正态性检验、方差齐性检验和方差分析。其

实验结论为只有兔耳缘 iv 大黄酚后体内药动学过程符合开放的二室模型。屈艳格等^[22]同样利用高效液相色谱法测定大鼠血浆样品中马钱子碱的量,实验数据用 DAS1.0 程序拟合房室模型并计算出药动学参数。其分析结果为马钱子碱的药动学过程符合二室模型。

该类模型的求解方法已充分发掘,所运用的知识也是研究者所熟知的微分方程。而在模型选择时则选取适宜描述数据但又最不复杂的模型。模型提供的分析结果能够使研究者得到清晰的了解。其局限性在于模型在生理学上的不真实使得存在争议,并且其不能够用于药物的非特异性测定。

2.3 靶向给药系统下的数学模型

靶向给药系统下的数学模型是指药物通过局部或全身血液循环而选择性的使药物浓集定位于靶组织、靶器官、靶细胞的给药系统时,运用一系列数学方程式推导求解靶器官等的药-时函数的解析表达式的模型。

李凌冰等^[23]在前人研究的基础上,以房室模型理论为依据,辅之质量守恒定律,建立了靶向给药系统下的数学模型,推导出了靶器官的药-时函数的解析表达式与血液中药-时函数解析表达式。之后再以已有的实验数据为基础,由血药数据求得靶器官的药-时曲线,并用实验数据验证了其准确性。

该模型拟合非常准确,为靶向给药系统在体内多室线性循环提供可能性。其局限性在于血液中药物量比较少,同时影响因素比较多,造成对血液中药-时曲线的拟合偏差稍微大一些。

3 数学模型在中药药效学中的应用

3.1 聚类-矩阵和法评价模型

聚类-矩阵和法评价模型是由聚类分析与矩阵和分析两者综合的评价模型。

李敏等^[24]在研究 8 个不同产地丹参有效部位丹参酮以及丹参素成分的药效学实验时,提出了“聚类-矩阵和法”评价模型。通过采用聚类分析对实验数据进行处理,了解不同产地的药材在药效方面相近的关系。最后运用矩阵和分析的方法处理由 EC₅₀ 数据形成的 8×6 矩阵,进一步综合评价出不同产地的药材与药效方面的关系。

该模型考虑到了药效指标、量效曲线的相关系数和实验灵敏度对药效的影响,可以较客观、全面地反映样品药效的优劣。聚类分析与矩阵和分析对于评价不同产地的中药材具有互补性,聚类分析对

于判断药材种属的差异性和药材来源的道地性具有重要意义,而矩阵和分析对于判别不同产地中药材质量的优劣提供了依据。其不足之处在于样本量较大时,要获得聚类结论有一定困难,且形成的矩阵庞大,增大了后期的矩阵和分析难度。

3.2 分层综合评价模型

分层综合评价模型即层次分析综合评价模型是将与决策总是有关的元素分解成目标、准则、方案等层次,在此基础上进行定性和定量分析的决策模型。

申佳等^[25]为了使药效评价模型在数学上更加严谨,分析研究了前人的“水闸门法”、“加和法”、“总分法”,取其精华之处,摒弃不合理之处,提出了中药药效综合评价的数学模型——分层法模型。该模型先将实验指标(如半数致死量、量效关系及曲线等)进行整合,再确定指标的权重,最后将每一项数据与其权重相乘后,进行加和并归一化,得出最终的量化结果。

该模型通过对实例的系统性分析,证明了此评价模型的实用性和相对合理性。其局限性在于不能为决策提供新方案;指标过多时数据统计量大,且权重难以确定;人为界定过多,不易令人信服等。

4 结语

数学模型是数学理论与实际问题相结合的一门科学,它将现实问题归结为相应的数学问题,并在此基础上利用数学的概念、方法和理论进行深入的分析和研究,从而从定性或定量的角度来刻画实际问题,并为解决现实问题提供精确的数据或可靠的指导。上述数学模型在中药研究中广泛应用就是很好的例子,虽然这些模型各有千秋,但随着时间的推移,相信会不断地完善和创造出更加完美的数学模型,使得在中药研究中取得愈加丰硕的科研成果。

当今世界,是科技不断发展的时期,计算机领域正发挥着不可替代的作用,而数学模型的发展又将与计算机不断结合,使得数学模型的建立更加容易,可处理的信息及数据日益增加,分析结果更形象化、直观化。现如今,中药研究中已不局限于单一模型的研究应用,而是把2个或2个以上模型相互结合加以实验探究,如药动学-药效学(PK-PD)结合模型^[26-30]。并且数学模型与医学的联系也相当的密切,可以为生物医学工程学、细胞分子生物学、肿瘤生长动力学、药物动力学等现代生物医学做出定性或定量描述和分析^[31]。所以应该逐步培养信息

技术类与数学思维类的人才,使之将中医药与数学、计算机三者有机的统一,建立一整套标准的、规范的、全面的现代数字化中医药理论体系,使得数学模型在中医中药研究中发挥愈来愈重要的作用。

参考文献

- [1] 魏彩霞,杨静,韩巧莲. 中药的微量元素与保健作用[J]. 微量元素与健康研究, 2003, 20(6): 30-32.
- [2] 徐梦阳,李笑然. 中药保健品的开发应用及市场分析[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(3): 1-2.
- [3] 张迎泉. 中药治病之原理[J]. 中医中药, 2012, 10(3): 228-229.
- [4] 闫菁,易海志. 数学方法在中药研究中的应用[J]. 时珍国医国药, 2003, 20(6): 1799-1800.
- [5] 吕佳萍,孙向荣,周介南. 数学方法在中药研究方面的应用[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(3): 713-714.
- [6] 杨铭,汪文娟,韩巧莲. BP神经网络结合遗传算法用于丹参提取工艺的多目标优化[J]. 药学服务与研究, 2007, 7(6): 417-421.
- [7] 龚纯,王正林. 精通 MATLAB 最优化计算[M]. 北京: 电子工业出版社, 2009.
- [8] Bagchi T P. *Multiobjective Scheduling by Genetic Algorithms* [M]. New York: Springer US, 1999.
- [9] 张梅,潘大仁,周以飞,等. BP神经网络结合正交试验法优选锦锈杜鹃黄酮的提取工艺[J]. 信阳师范学院学报, 2011, 24(2): 261-264.
- [10] 黄挚雄,万莉,罗安,等. 基于域进化模型的遗传算法在中药生产挥发油回收中的应用[J]. 化工自动化及仪表, 2006, 33(4): 9-13.
- [11] Sneesby M G, Tadé M O, Smith T N. Steady-state transitions in the reactive distillation of MTBE[J]. *Comp Chem Eng*, 1998, 22(7/8): 879-892.
- [12] 黄翔,杨祖金,葛发欢. 灵芝提取动力学的研究[J]. 中药材, 2011, 34(7): 1138-1140.
- [13] Kamaruddin H D, Koros W J. Some observations about the application of Fick's first law for membrane separation of multicomponent mixtures[J]. *J Memb Sci*, 1997, 135(2): 147-159.
- [14] 曹欣祥. 从丹参中提取丹参酮 II_A 的传质动力学研究[J]. 辽宁医学院学报, 2010, 31(5): 452-454.
- [15] 陈勇,蔡铭,瞿海斌,等. 基于圆柱型结构的中药材提取动力学模型[J]. 浙江大学学报, 2006, 40(9): 1600-1603.
- [16] 范建凤,赵二劳,赵昀,等. 金莲花黄酮超声波提取的动力学模型[J]. 化学工程, 2010, 38(11): 93-96.
- [17] 陈欣. 雷公藤有效成分的提取及分离研究-动态循环提取、浓缩[D]. 杭州: 浙江大学, 2005.
- [18] Bernardin C, Olla S. Fourier's law for a microscopic

- model of heat conduction [J]. *J Statist Physic*, 2005, 121(3/4): 271-289.
- [19] Craik A D D. "Continuity and change": representing mass conservation in fluid mechanics [J]. *Arch History Exact Sci*, 2013, 67(1): 43-80.
- [20] 贺福元, 罗杰英, 邓凯文. 中药复方动力学数学模型-总量统计矩法研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2006, 8(6): 13-18.
- [21] 谭晓红, 田嘉铭, 信秀玲, 等. 大黄酚的分离纯化及其在兔体内药动学及组织分布 [J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(7): 555-560.
- [22] 屈艳格, 陈 军, 王冬月, 等. 靶向给药系统的体内药动学模型研究 [J]. 中草药, 2013, 44(8): 1008-1012.
- [23] 李凌冰, 魏 培, 刘君义. 靶向给药系统的体内药动学模型研究 [J]. 中国药学杂志, 2008, 43(10): 798-800.
- [24] 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 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2002, 4(1): 33-35.
- [25] 申 佳, 陶佳林, 赵玉男, 等. 利用“分层法”综合评价中药复杂体系药效 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(3): 60-65.
- [26] 杨义芳, 萧 伟. 基于多成分多靶点的中药药动/药效相关性研究解读与策略 [J]. 中草药, 2013, 44(12): 1521-1528.
- [27] 庄露凝, 谷 元, 刘昌孝. 药动学-药效学模型在新药评价中的应用 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(3): 161-166.
- [28] 张忠亮, 李 强, 杜思邈, 等. PK-PD 结合模型的研究现状及其应用于中医药领域面临的挑战 [J]. 中草药, 2013, 44(2): 121-127.
- [29] 宋 珏, 路 通, 谢 林, 等. 黄连解毒汤的药动学-药效学相关性研究 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 2042-2046.
- [30] 朱华旭, 张新龙, 曾明飞, 等. 黄连解毒汤中小檗碱在脑缺血模型大鼠体内药动学与药效学相关性研究 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 546-551.
- [31] 高 云, 陈素玲. 浅谈中医药院校开展数学建模课程的重要性 [J]. 科技信息, 2007(13): 168.