

## 数理模型在中药药性及配伍规律研究中的应用概况

卫拂晓<sup>1,2</sup>, 刘欢乐<sup>1,2</sup>, 范毓慧<sup>1,2</sup>, 李顺勇<sup>3</sup>, 秦雪梅<sup>1,2</sup>, 刘晓节<sup>1,2\*</sup>

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学 生物医药与大健康研究院, 山西 太原 030006

3. 山西大学 数学科学学院, 山西 太原 030006

**摘要:** 基于中医药理论和数学理论, 构建并应用合理的数理模型是中药药性理论和复方配伍研究的新模式, 亦是践行中医药传承与创新的重要举措之一。近年来网络理论、数据挖掘、路径模型等方法已被广泛用于中药药性理论和配伍研究。通过归纳、总结近年来基于数理模型的中药药性理论和复方配伍研究, 以期用现代科学语言解释深奥的中药药性理论和复方配伍, 为深入阐释其科学内涵, 并为中医药国际化和现代化提供研究思路。

**关键词:** 中药药性理论; 配伍规律; 数理模型; 单一模型; 复合模型

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 01-0205-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.029

## Overview of mathematical models applying in property theory and compatibility rules of traditional Chinese medicines

WEI Fuxiao<sup>1,2</sup>, LIU Huanle<sup>1,2</sup>, FAN Yuhui<sup>1,2</sup>, LI Shunyong<sup>3</sup>, QIN Xuemei<sup>1,2</sup>, LIU Xiaojie<sup>1,2</sup>

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Institute of Biomedicine and Health, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

3. School of Mathematical Sciences, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

**Abstract:** Based on the property theory of traditional Chinese medicine (TCMs), prescriptions are formed following the compatibility rules. The prescriptions of TCMs are the main form of clinical treatment of diseases, as well as the essence of clinical experiences in TCMs. Based on TCM theories and mathematical theory, construction and application of reasonable mathematical models are not only a new research model of the property theory of TCMs and compatibility rules of prescriptions, but also one of the important measures to inherit and innovate TCMs. In recent years, research methods such as network theory, data mining, and path models have been widely used in the study of medicinal properties and compatibility rules of TCMs. Herein, we summarized the mathematical models that studying properties of TCMs and compatibility rules of prescriptions in order to provide research ideas and technical approaches for in-depth researching the traditional theory of TCMs.

**Key words:** property theory of traditional Chinese medicines; compatibility rules; mathematical models; single models; complex models

“传承精华、守正创新”是中医药及其理论研究和实践的重要指导原则, 是中医药现代化、国际化重要内容, 亦是新时代赋予中医药工作者的使命和职责。中医药人不仅要精研中医药传统理论, 更要推陈出新。中药药性是体现中药作用最基本的特征, 包括性、味、归经、有毒无毒、升降沉浮和用药禁

忌等<sup>[1]</sup>。“方以药成”, 中药复方以中药性能为基础<sup>[2]</sup>, 是中医在“理法方药”理论指导下, 由两味及两味以上的中药按“七情和合”“君臣佐使”等原则以及合适的剂量配伍成的“有制之师”<sup>[3-4]</sup>, 是中医临床治疗经验的精髓。

应用现代科学语言, 如量化思维、数学模型等,

收稿日期: 2020-07-27

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81803962); 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(20200013)

第一作者: 卫拂晓(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药复方配伍研究。E-mail: 1037275349@qq.com

\*通信作者: 刘晓节, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为经典复方配伍规律研究。Tel: (0351)7018379 E-mail: liuxiaojie@sxu.edu.cn

表征和阐释其科学内涵是中医药理论传承、创新行之有效的方之一<sup>[5]</sup>。数理模型现在已被广泛应用于中药药性、配伍机制和剂量等研究领域<sup>[6-7]</sup>。本文通过归纳、总结近年来基于数理模型的中药药性理论和复方配伍研究,以期用现代科学语言解释深奥的中药药性理论和复方配伍,为深入阐释其科学内涵,并为中医药国际化和现代化提供研究思路。

## 1 数理模型在中药药性理论研究中的应用

### 1.1 四性

在中国传统医学理论中,“四性”是指药物的寒、热、温、凉,是相对于与所治疾病的“寒”“热”性质而言<sup>[8-9]</sup>。在中医临床治疗中,常以病症的“寒”“热”作为用药依据,正如《神农本草经》指出“药有寒热温凉四气(性),疗寒以热药,疗热以寒药”<sup>[9]</sup>。《脾胃论》中也明确记载“一物之内,气味兼有,一药之中,理性具焉,主对治疗,由是而出”。因此,当机体发生病变时,中医的辨证需要辨别出是寒证还是热证才能做出正确的诊断<sup>[10]</sup>。

贺福元等<sup>[9]</sup>依据热力学第一定律、Hess定律建立了“状态函数”数学模型,并对其进行了实验验证。给予实验大鼠黄连、吴茱萸以及甘草,记录给药前机体的热焓以及药物消除后的热焓,并计算差值表明药物的寒热药性,若差值大于0,则表明该药物是寒性药,反之则为热性药。研究表明,黄连和吴茱萸分别属于寒性和热性药。该研究结果表明,中药的“四性”可体现在给药后中药代谢热焓与机体热焓改变值之差。

杨岩涛等<sup>[11]</sup>依据热力学第一定律建立了病理状态下的中药“四性”数学模型。应用HR3000数显热量计测量小柴胡汤加减方及寒证小鼠模型服药前后体内代谢产物的燃烧焓。并依据燃烧焓判断药物的寒热属性。若小柴胡汤配伍组与平性药物之差大于0,则表明该药物为寒性药,反之则为热性药。研究表明,芩-柴组、芩-柴-甘草组为寒性药物;小柴胡汤组、参-姜-夏-枣组、参-姜-枣-夏-甘草组、芩-柴-参-姜-枣-夏组为热性药物;甘草组为平性药物。该结果符合中药“四性学说”的临床应用规律<sup>[11]</sup>。研究结果也表明“燃烧焓”模型可以用于表征中药“四性”属性。

中药“四性”与其微量元素和无机元素的含量密切相关<sup>[8,12]</sup>。吴文莉等<sup>[8]</sup>对105种中药中42种元素建立了中药“四性”的4类Fisher判别方程,并应用其方程探寻中药“四性”与其元素含量的关系。该研究不仅将中药的寒热温凉“四性”进行量化

分析,并对“四性”与化学元素含量进行了关联。研究结果充分显示了微量元素是中药寒热温凉性质的一种关键因素,其含量能在一定程度上反映中药的性能。研究结果为中药物质基础的深入研究提供了指导。

刘进等<sup>[12]</sup>以K、Ca、Mg、Mn、Fe、Cu、Zn 7种无机元素为指标,采用支持向量机和留一法识别193种中药的药性。作者首先研究这7种元素对平性药物和非平性药物的影响;然后,探究这7种元素对温热药以及寒凉药的影响。研究发现,K、Ca、Mg、Mn、Fe等元素含量对平性药和非平性药的判别影响较大;Ca、Fe的含量对温热药的识别影响较大。研究表明,无机元素的含量与中药“四性”属性有一定的联系。且基于此联系,可应用特定无机元素的含量判别药物的寒热温凉。

### 1.2 五味

人们在防治疾病中发现许多药物“味”与其“效”密切相关,因此,用“味”来描述药物的某一或某些功能特性,并应用该属性指导临床合理用药<sup>[13]</sup>。中药“五味”是指辛、酸、苦、甘、咸,大多数中药的“五味”是由口尝而得。常用的评价方法是由有经验的药工通过口尝鼻闻判断的。但该方法主观性太强。因此,需要客观、可量化的手段对中药“五味”进行科学的定量表征<sup>[14]</sup>。

张培等<sup>[15]</sup>基于197种中药饮片的现代药理和临床数据,建立了中医“五味”的贝叶斯网络模型,并利用网络拓扑图和条件概率表预测苦味、辛味和甘味的药理活性,明确了苦味、辛味和甘味与相关药理指标的联系,实现了根据药理药效指标判定中药“五味”属性。研究表明,贝叶斯网络模型不仅能有效地预测中药的“五味”属性,还可以直观地表达“五味”与药效作用的复杂关系。

刘杨茜<sup>[14]</sup>采集了40种中药饮片和33种对照药材的全息化学指纹图谱,计算中药饮片与对照药材的欧氏距离相似度,依据该相似度对其药味进行量化分析,若中药饮片与对照药材的欧氏距离越近,表明药味相似。作者还应用多元回归分析方法建立了中药主成分“五味”量化指标,绘制了中药“五味”五行图,建立了可同时定性、定量表征中药“五味”的预测模型。研究结果为进一步阐明中药“五味”的化学物质基础和完善“五味”理论研究提供新思路。

### 1.3 归经

中药归经学说是中药药性理论的核心内容之

一,是中医药理论体系的重要组成部分<sup>[16]</sup>。“归经”指药物对脏腑、经络病变部位的选择性作用,是历代中医药学家在长期与疾病作斗争的医疗实践中,总结出来的一种认识药物作用部位的客观规律。随着中医药现代化、国际化的进程加快,传统的中药归经体系尚需进一步完善和拓展<sup>[17-19]</sup>,其科学内涵也亟需应用现代科学语言进行诠释和表征。

李芳等<sup>[20]</sup>将方剂归经量化并结合方剂中各药物所占的比例,建立方剂归经系数模型。共研究了21个经典方剂的归经系数。以麻黄汤为例,计算得到了麻黄汤主要归肺经,与其“发汗解表、宣肺平喘”的功效一致。所建立的模型为中药归经的现代化研究提供了方法学参考、奠定了基础。

李芳等<sup>[21]</sup>运用层次分析法进一步研究方剂的归经强度,以药物归经量化和相对药量为依据建立了判断矩阵,构建了方剂归经权重模型。以四君子汤为例进行研究,发现四君子汤中归经权重值最大的是人参,且四君子汤主要归脾经。研究结果与四君子汤主治脾胃气虚相吻合。所建模型即可以量化方剂的归经强度,还能表征各药物在方剂结构中的地位和意义。研究结果对探索方用、药用的规律性等具有重要意义。

#### 1.4 毒性研究

传统医学概念中,广义上的“毒”指的是药物的偏性;狭义的“毒”是药物对人体产生的不良影响及损害,即药物毒性和副反应<sup>[22]</sup>。随着中药的广泛应用,国内外关于中药引起不良反应的报道逐渐增多,中药安全性越来越受到人们的重视<sup>[23]</sup>。

刘红杰等<sup>[23]</sup>通过文献检索,将肾毒性和非肾毒性中药纳入数据库,利用神经网络模型预测分析中药肾毒性,并将其与“四气”“五味”“归经”等属性因素进行相关性检验,筛选相关性变量因素,构建神经网络模型,并用受试者工作特征曲线进行验证。研究表明,热性相对于其他因素对中药肾毒性的影响更加明显,远高于其他因素。所建模型即可为中药肾毒性研究提供一定的参考,也可以用于中药肾毒性的预测。

刘红杰等<sup>[24]</sup>进一步用 Logistic 回归预测模型对 111 种肾毒性和 398 种非肾毒性中药的“四性”“五味”“归经”进行模型构建并用受试者工作特征曲线进行验证。研究发现,中药毒性与中药“四性”“五味”等属性相关,但与“归经”没有明显关联。同时,还发现“热性”和“苦味”是中药肾毒性的危险因素,而“平性”和“甘味”是中药肾毒性的保护因素。研

究结果表明,所建立的 Logistic 回归预测模型可有效预测中药肾毒性,为深入研究中药肾毒性作用机制和科学内涵奠定了基础。

为了考察辛味中药挥发油成分的皮肤细胞毒性,杨文国等<sup>[25]</sup>运用非线性典型相关分析建立了一种综合中药药性特征与挥发油皮肤细胞毒性相关的数学模型。通过研究 33 种辛味药材的“四性”“五味”“归经”与细胞毒性的关系,研究发现,中药的药性特征尤其是“归经”属性会影响辛味中药挥发油成分的皮肤细胞毒性。该研究及其研究结果为从中药“属性”角度深入揭示中药细胞毒性奠定了基础。

## 2 数理模型在中药复方配伍研究中的应用

### 2.1 单一数理模型

**2.1.1 粗糙集** 在中药复方研究中,粗糙集把中药复方看作一种知识,运用复杂的数学原理对其进行挖掘和学习,处理其所包含的大量非线性数据<sup>[26]</sup>。粗糙集在研究复方中各药物重要性时侧重于各味药的贡献,并且可以区分出该药物所对应疾病的证候类型。因此,粗糙集为中药配伍规律的研究提供了新视角。

刘娟等<sup>[27]</sup>运用粗糙集对治疗乙肝的复方进行数据挖掘,结果表明补气药在治疗乙肝的复方中发挥重要作用。其研究还发现当归是治疗乙肝的重要药物且集中治疗气滞血瘀型乙肝。应用粗糙集研究中药复方配伍不仅可以筛选出复方中的关键药物,而且还能区分出该复方主治疾病的证候类型。但粗糙集的使用需要结合先验知识对药物的属性进行约简。

**2.1.2 网络药理学** 基于网络药理学的组分中药研究策略很好地体现组分中药配伍的合理性、有效组分间的协同、相加、拮抗等药物相互作用特点。

于金高<sup>[28]</sup>通过动物实验和细胞模型发现水通道靶点可能是甘草-芫花之间的禁忌作用的主要靶点。同时,作者通过网络药理学和分子对接模型验证了水通道靶点在甘草-芫花配伍禁忌中的重要作用。网络药理学通过构建“药材-成分-靶点”的相互作用网络,推断复方化学成分与疾病靶点之间的作用关系,从而预测复方中的关键化学成分及作用靶点。同时,网络药理学还可以通过分子对接模型与药理实验的结果相互佐证。因此,网络药理学研究模式与中医药理论的有效结合为中药复方配伍研究提供了新的研究模式和视角。但网络药理学研究结论需要临床和药理实验的进一步验证。

**2.1.3 神经网络模型** 神经网络用于中药复方配伍的药性特征预测、药对配伍和组效关系3方面研究具有无可比拟的优势:其参数比统计方法的自变量多;无论变量是何种类型,是否满足正态性、独立性等条件均可应用<sup>[29]</sup>。

芦霞<sup>[30]</sup>用50种治疗感冒的中药复方建立了感冒中药药性预测的神经网络模型,并用另外10种感冒复方对所建立的神经网络模型进行验证。结果显示,所建立的神经网络模型可以根据中药的基本药性(如性、味、归经等)对感冒复方的药物性能做出准确的预测,如神经网络模型预测出板蓝根在“清热解毒,润肺止咳”方面发挥疗效,与板蓝根的疗效相符。该研究将中药药性和神经网络数理模型结合,对于中药配伍的研究具有很好的指导意义。神经网络是处理非线性数据的最佳工具,而且其自变量相对于其他模型有着无法比拟的优势。神经网络的特点、能力与中药复方的“多成分、多靶点、多途径”的特点相吻合。但由于神经网络的算法不能解释影响变量的因素,无法检验变量的权重系数<sup>[23]</sup>,仍需与其他数学方法和模型结合,进行更全面、深入的分析。

**2.1.4 贝叶斯网络** 贝叶斯网络用概率分布表示依赖关系的强弱,是不确定性知识的表达、推理和建模最有效的方法之一<sup>[29]</sup>。

王晓燕<sup>[31]</sup>构建了贝叶斯网络,并应用此网络分析了中药寒、热药性与药性特征标记之间的配伍模式。选用中医公认的典型寒、热药物,对其化学成分以及采集正常大鼠、虚热证、虚寒证大鼠给药后的药效指标,探讨寒热药性、药效与物质成分的关系。结果表明,寒热中药不仅能使机体病理状态下的寒热得到纠正,作用于正常机体后也能引起正常机体寒热效应,并且相同药效中药的物质组分在配伍模式上存在共性。贝叶斯网络依据已知的中药信息预测中药配伍中隐含的复杂关系。应用这一数理模型可以挖掘经典中药复方和中药大品种的临床价值,指导临床实践,提高临床疗效,并为创制中药新药奠定基础。但其仍需药理实验、临床试验结果的验证。

**2.1.5 “阴阳球-八纲三级结构系统”数理模型** 郭述强<sup>[32]</sup>基于对中医阴阳太极图的比较和认识,构建了“阴阳球”模型,并将其与中医理论中的八纲(寒、热、虚、实、表、里、阴、阳)衔接在一起,构建了“阴阳球-八纲三级结构系统数理模型”。同时,应用所建立的模型探究《脾胃论》所记载的中药复方蕴含的

数学规律:首先,根据复方的“药力”构建“药力”数据库,“药力”即该中药对于它所对应的“证”的作用力大小;然后,将《脾胃论》中筛选出的药方导入“阴阳球-八纲三级结构系统数理模型”的输入板块,以空间定位的方式研究复方的药、方、证在三维空间的变化轨迹。此研究应用数学思维模式对传统中医学的辨证论治思想进行清晰、明确地阐述<sup>[32]</sup>。

## 2.2 复合数理模型

单一数理模型的分析结果虽然有助于明确中药复方中的重要药材、配伍禁忌的关键靶点以及寒热药性的配伍,但无法实现量化表征。因此,不同数理模型或方法的结合是实现量化分析行之有效的手段之一,有助于深层次地、全面地阐释中药复方配伍的科学内涵。

**2.2.1 正交设计结合模型** 曾勇等<sup>[33]</sup>将正交设计与路径分析结合,建立了“正交设计-路径分析”模型,并用此模型解析麻黄汤的配伍规律。具体的分析步骤为:先用正交设计进行拆方实验设计;然后应用路径分析模型对麻黄汤发汗作用的处方进行配伍分析。研究结果反映了麻黄在麻黄汤中起决定性作用,桂枝次之,这和“麻黄为君,臣以桂枝,佐以杏仁和使以甘草”的组方原则相吻合。研究结果有助于揭示中药配伍的协同和整合作用,为中医药理论的进一步探索奠定了基础。但由于工作量的原因,正交设计适用于水平数不多的实验。

**2.2.2 均匀设计结合模型** 均匀设计法是将数论方法和多元统计方法相结合的一种实验设计,其试验点分布均匀、试验次数少,已被用于中药复方的配伍研究<sup>[34]</sup>。回归分析是均匀设计数据分析的主要手段<sup>[35]</sup>。

路径分析是研究中药药效网络系统的理想工具<sup>[36]</sup>。邱一行<sup>[37]</sup>以麻黄汤为研究对象,首先运用均匀设计拟定不同配伍处方;然后,研究麻黄汤不同配伍处方对SD大鼠的发汗作用和对豚鼠气管平滑肌的松弛作用,以及不同配伍组药理效应的相关性;最后,应用路径分析模型对复方中各味药以及各味药与药效试验结果的相互影响进行相关性分析。研究结果验证了麻黄在麻黄汤中的君药地位,也表明路径分析方法在中药复方研究中的可行性。

**2.2.3 星点设计结合模型** 相对于全因素实验,星点设计仅需较少的实验次数,就能提供尽可能多的信息。星点设计常与其他方法结合应用,如星点设计结合效能优化法能有效提高实验精确度,是一种很好的分析手段<sup>[38]</sup>。孙芳<sup>[39]</sup>和吴琳<sup>[40]</sup>建立“星点设

计-效面优化法”模型,并应用所建模型优化银杏叶黄酮单体配伍组合。运用此方法开展“多因素、多水平”的黄酮单体组合药物抗肿瘤和抗氧化作用的细胞实验;然后,利用“三维效应面”和“二维等高线”构建模型;最后,进行细胞实验验证最佳方案。研究结果表明,此方法预测性良好,精确度高,为中药配伍的研究提供了思路。

**2.2.4 网络模型-FastNewman算法** 胡芳等<sup>[41]</sup>等采用网络模型结合FastNewman算法研究治疗肥胖症的核心药物:首先,在查阅文献、整理资料的基础上构建治疗肥胖症药物的网络模型;然后,采用FastNewman算法对数据进行划分,得出治疗肥胖症的核心药物为茯苓、白术、山楂和泽泻等。研究结果清晰地反映了药味之间的组合规律,为阐释中医药规律提供了研究方法和理论依据。

**2.2.5 最小角-偏最小二乘(PLS)算法建模-粒子群算法优化** 李小可<sup>[42]</sup>设计并运用PLS与粒子群多目标优化算法相结合的方法,研究治疗冠心病、心绞痛的中药复方。研究发现,活血宣痹方是治疗冠心病、心绞痛的核心复方。总结归纳制法、选药方案,将传统中医临床经验基础与现代数学方法结合起来,寻找、创制了拥有合理药物组成和最佳配伍模式的中药新复方。

**2.2.6 主客观组合赋权法-均匀设计-非线性最小绝对收缩和选择算法(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)的组效关系模型** 杨铭等<sup>[43]</sup>采用主客观组合赋权法,即层次分析法(analytic hierarchy process, AHP)结合基于指标相关性的指标权重确定方法(criteria importance through inter-criteria correlation, CRITIC),在均匀设计下安排实验,并利用非线性LASSO建立了组效关系模型,并应用此模型寻找降脂颗粒中的5味药的最优配伍,同时对计算得到的最优配伍组合进行了实验验证。结果表明,基于LASSO算法的关系模型具有良好的预测性,且适用于具有“非线性、高维度、离散性、小样本”特点的中药药理实验数据的分析。该研究为中药复方的组方优化提供了研究思路与方法。

### 3 结语

基于数学理论和中医药理论,构建并应用合理的数理模型是中医药现代化研究行之有效的方法之一。在中药复方配伍的应用主要包括预测药性特征、表征各药味对整方某一药效的贡献、明确各药味的组方地位、确定核心药物、寻找最佳配比、推

导最优方及对应的最优药效值、揭示解析组效关系等。将数学方法运用到中药方剂中,不仅能更好地揭示中药方剂的配伍规律,用数学化语言进行解释,而且能更客观准确,能更好地进行药物评价。

现有研究表明,应用数理模型诠释中药复方配伍科学内涵是行之有效的方法之一,并已取得了一定的成绩。但在运用数学模型时仍存在问题。如正交设计只适用于水平数不多的实验;响应面设计只适用于连续变量等;数学方法的设计需要专业人士的知识和经验,若缺乏相关经验不能设计出合适的数理模型。所以,中医药科研工作者应不断补充数学方法和知识。

其次对于中医药的研究也存在一些尚未解决的问题。比如,药物通过配伍,能增效、减毒,适应复杂病情,达到针对病证形成整体综合调节治疗的目的。如何定量分析中药各药味间增效、减毒的作用,即如何定量表征协同作用?如何将中医药理论与现代量化的配伍组方规律衔接,并进一步发展?其次,“汉方不传之秘在剂量”,中药复方药物之间的协同作用是否也具有一定的量效关系?协同作用的量效关系如何表征?再次,任何因素的作用都不是孤立和静止的。药物在人体的不同部位、不同时期都可能在发挥着作用,正如中医整体观念所强调的,是调节人体的整体平衡。中药复方配伍规律是否存在动态性和时效性?如何表征?这就需要结合临床用药习惯以及临床监测,并引入合理的数学模型,进一步揭示中医药的发展规律。

近年来随着各学科间的相互渗透、相互影响,以及中医药现代化、国际化的进程的不断推进,在未来的中药传统理论的研究发展中,如何以中医药理论为指导,同时引入数理模型,在现有的基础上突破传统思维进行技术改进和方法创新,用精确的方式及准确的语言表达和描述中药,是当前建立客观科学技术研究中药药性和配伍规律的关键和难点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 姚美村, 乔延江, 袁月梅, 等. 基于人工神经网络方法的中药功效归类研究[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(7): 106-108.  
Yao M C, Qiao Y J, Yuan Y M, et al. Research on the efficacy classification of traditional Chinese medicine based on artificial neural network [J]. China J Chin Mater Med, 2003, 28(7): 106-108.

- [2] 田文静, 谢鸣. 试探方剂中的药性配伍 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(3): 53-55.  
Tian W J, Xie M. On herbal compatibility in herbal property [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2009, 43(3): 53-55.
- [3] 周远, 苏式兵. 中药复方配伍的研究方法及其进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(23): 202-208.  
Zhou Y, Su S B. Research methods of compatibility of traditional Chinese medicine formulas and its advances [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(23): 202-208.
- [4] 王喜军. 基于药物代谢组学的中药及方剂中组分间协同增效作用 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(2): 90-94.  
Wang X J. Pharmacometabonomics-based elucidation of the synergetic effects of multi-component TCMs and related medical formula [J]. Chin J Nat Med, 2009, 7(2): 90-94.
- [5] 顾作林, 袁同山, 李芳, 等. 中医方药量化研究中"相对药量"的数学模型体系 [J]. 数学的实践与认识, 2010, 40(9): 154-157.  
Gu Z L, Yuan T S, Li F, et al. The mathematical model system of relative dosage for traditional Chinese medicine prescription [J]. Math Pract Theory, 2010, 40(9): 154-157.
- [6] 麦蓝尹, 李怡萱, 陈勇, 等. 基于数理统计方法学的中药复方配伍研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(10): 1749-1756.  
Mai L Y, Li Y X, Chen Y, et al. Applications of mathematical statistics methods on compatibility researches of traditional Chinese medicines formulae [J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(10): 1749-1756.
- [7] 葛迎利, 鲁艳柳, 杨铭, 等. 复方配伍研究10年进展及发展趋势 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2012, 14(3): 1609-1614.  
Ge Y L, Lu Y L, Yang M, et al. Research progress and development trend of complex prescription compatibility of traditional Chinese medicine in recent ten years [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Technol, 2012, 14(3): 1609-1614.
- [8] 吴文莉, 马威, 管竞环. 中药寒凉温热四性的Fisher判别分析 [J]. 中国中医药科技, 2012, 19(1): 43-45.  
Wu W L, Ma W, Guan J H. Fisher discriminant analysis of four characters of cold, cool, warm and hot of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Trad Med Sci Technol, 2012, 19(1): 43-45.
- [9] 贺福元, 邓凯文, 黄胜, 等. 中药四性数学模型的建立与实验研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30(9): 22-26, 33.  
He F Y, Deng K W, Huang S, et al. Research skeleton of the four properties and mathematical model establishment for the Chinese materia medica [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2010, 30(9): 22-26, 33.
- [10] 庞靖祥, 韩金祥. 中药四性研究现状与思考 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 282-286.  
Pang J X, Han J X. Advances and thinking of four properties of Chinese traditional medicine [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2012, 18(6): 282-286.
- [11] 杨岩涛, 田静, 吴春英, 等. 病理状态中药四性数学模型建立及小柴胡汤验证研究 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 69-74.  
Yang Y T, Tian J, Wu C Y, et al. Establishment of mathematical model for four natures of Chinese materia medica in pathological state and verification on Xiaochaihu decoction [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2014, 45(1): 69-74.
- [12] 刘进, 邓家刚, 覃洁萍. 应用支持向量机探讨中药无机元素与药性的相关性 [J]. 中药材, 2008, 31(12): 1933-1936.  
Liu J, Deng J G, Tan J P. Using support vector machine to explore the correlation between inorganic elements and properties of traditional Chinese medicine [J]. J Chin Med Mater, 2008, 31(12): 1933-1936.
- [13] 贺鹏, 李海英, 樊启猛, 等. 超分子"印迹模板"理论解析中药五味 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2763-2770.  
He P, Li H Y, Fan Q M, et al. Supramolecular "imprinting template" theory to analyze five flavors of Chinese materia medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(12): 2763-2770.
- [14] 刘杨茜. 中药五味的量化表征及其物质基础研究 [D]. 武汉: 中南民族大学, 2018.  
Liu Y X. Study on quantitative characterization of Five Flavors of the traditional Chinese medicine and its basic research on chemical substances [D]. Wuhan: South-central University for Nationalities, 2018.
- [15] 张培, 李江, 王耘, 等. 贝叶斯网络在中药有效组分五味预测中的应用 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2008, 10(5): 114-117, 125.  
Zhang P, Li J, Wang Y, et al. Bayesian belief network and its application in predicting the Five Flavors of Chinese medicinal components [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Technol, 2008, (5): 114-117, 125.
- [16] 徐树楠, 支政, 于丽, 等. 中药归经学说的形成与发展 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(8): 1488-1489.  
Xu S N, Zhi Z, Yu L, et al. Study on the formation and development of Channel Tropism in traditional Chinese drugs [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2010, 37(8): 1488-1489.
- [17] 徐树楠, 李渡华, 王洪博, 等. 中药归经学说的应用规律 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(7): 547-548.  
Xu S N, Li D H, Wang H B, et al. Application law of the

- theory of Channel Tropism of traditional Chinese medicine [J]. *J Basic Chin Med*, 2010, 16(7): 547-548.
- [18] 李渡华, 支政, 李渡斌, 等. 中医方药归经量化研究 [J]. *中医杂志*, 2011, 52(22): 1895-1897.  
Li D H, Zhi Z, Li D B, et al. Quantitative research on the meridian return of Chinese medicine [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 52(22): 1895-1897.
- [19] 于丽, 李渡斌, 董尚朴, 等. 中药归经规律及其量化思想研究 [J]. *中医杂志*, 2012, 53(12): 991-994.  
Yu L, Li D B, Dong S P, et al. Research on the law of Chinese medicine returning to the classics and its quantitative thought [J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 53(12): 991-994.
- [20] 李芳, 顾作林, 刘东艳, 等. 经方量化归经研究中的向量矩阵应用 [J]. *数学的实践与认识*, 2017, 47(4): 94-97.  
Li F, Gu Z L, Liu D Y, et al. The application of vector matrix of quantitative analysis of Channel Tropism on classical prescriptions [J]. *Math Practice Theory*, 2017, 47(4): 94-97.
- [21] 李芳, 顾作林, 袁同山, 等. 中医方药量化研究中方剂"归经强度"层次分析法模型和应用 [J]. *数学的实践与认识*, 2013, 43(9): 134-139.  
Li F, Gu Z L, Yuan T S, et al. The intensity model of Channel Tropism in traditional Chinese medicine prescriptions based on analytic hierarchy process [J]. *Math Pract Theory*, 2013, 43(9): 134-139.
- [22] 卢芳, 刘树民. 中药毒性辨析论 [J]. *中医药信息*, 2011, 28(2): 1-4.  
Lu F, Liu S M. Discrimination and analysis of the toxicity of traditional Chinese medicine [J]. *Inform Tradit Chin Med*, 2011, 28(2): 1-4.
- [23] 刘红杰, 董含秋, 陈亮, 等. 基于神经网络模型预测中药肾毒性的研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(5): 622-629.  
Liu H J, Dong H Q, Chen L, et al. To predict nephrotoxicity of Chinese herbal medicines based on neural networks model [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharm*, 2019, 30(5): 622-629.
- [24] 刘红杰, 陈亮, 李天昊, 等. 基于中医传统理论建立中药肾毒性的 Logistic 回归预测模型 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(4): 571-577.  
Liu H J, Chen L, Li T H, et al. Establishment of logistic regression prediction model for nephrotoxicity of Chinese herbal medicine based on traditional Chinese medical theory [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2016, 27(4): 571-577.
- [25] 杨卫国, 姚俊宏, 陈军, 等. 33种辛味中药挥发油皮肤细胞毒性与药性特征的关联性研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2017, 33(6): 597-602.  
Yang W G, Yao J H, Chen J, et al. Study on association between skin cell toxicity of 33 pungent essential oils and drug property characteristics of Chinese materia medica [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2017, 33(6): 597-602.
- [26] 阎玥. 感冒后咳嗽证候类型与方证效相关性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.  
Yan Y. Study on the correlation between the types of cough syndrome and the effect of prescriptions after post-infectious cough [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2012.
- [27] 刘娟, 蒋永光. 基于粗糙集方法的中医乙肝方药分析与评价 [J]. *内蒙古中医药*, 2014, 33(28): 84-85.  
Liu J, Jiang Y G. The evaluation of traditional Chinese prescription for hepatitis B by rough set theory [J]. *Nei Mongol J Tradit Chin Med*, 2014, 33(28): 84-85.
- [28] 于金高. "藻戟遂芫俱战草"配伍禁忌基础研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.  
Yu J G. Basic research of TCM incompatibility of "Zao Ji Sui Yuan Ju Zhan Cao" [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2018.
- [29] 陈亮. 基于传统中药理论预测中药肾毒性的研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2018.  
Chen L. To predict nephrotoxicity of Chinese herbal medicines based on traditional Chinese herbal medicine theory [D]. Guangzhou: Jinan University, 2018.
- [30] 芦霞. 基于神经网络的感冒中药配方模型建立和性能考察 [D]. 南昌: 华东交通大学, 2011.  
Lu X. The establishment of the Chinese herb and the research in the properties of anns [D]. Nanchang: East China Jiaotong University, 2011.
- [31] 王晓燕. 基于贝叶斯网络的中药寒热药性、药效及物质成分相关性的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.  
Wang X Y. On relationship among cold and heat property, efficacy and material composition of traditional Chinese medicine by Bayesian belief network [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2014.
- [32] 郭述强. «脾胃论»方证空间变化规律的研究 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2015.  
Guo S Q. The study of regular pattern of prescription space alleosis above the theory of spleen and stomach [D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2015.
- [33] 曾勇, 王平, 张艳, 等. 基于路径分析模型解析麻黄汤组方研究 [J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(1): 25-28.  
Zeng Y, Wang P, Zhang Y, et al. Research on the principle of Mahuang decoction based on path analysis model [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med*, 2012, 28(1): 25-28.

- [34] 李 静. 基于均匀设计的三首补肾阳类方的配伍优化研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2011.  
Li J. Study on optimized formulae of three nourishing kidney-yang categorized formulae by uniform design [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2011.
- [35] 徐培平, 张奉学, 符林春, 等. 基于均匀设计-偏最小二乘回归建模的中药复方配伍规律研究方法 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 819-824.  
Xu P P, Zhang F X, Fu L C, et al. A mathematical method for analyzing compatibility law of Chinese herbal formula based on UD-PLS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2011, 42(4): 819-824.
- [36] 曾 勇, 邱一行, 李 睿, 等. 路径分析数学模型解析麻黄汤抗组胺致豚鼠离体气管平滑肌收缩的研究 [J]. 数理医药学杂志, 2014, 27(3): 253-255.  
Zeng Y, Qiu Y X, Li R, et al. Research on Mahuangtang's efficacy of inhibiting isolated Guinea Pig tracheal smooth muscle contraction caused by histamine phosphate based on path analysis model [J]. J Math Med, 2014, 27(3): 253-255.
- [37] 邱一行. 基于路径分析数学模型的麻黄汤配伍关系初步研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.  
Qiu Y X. Preliminary study of compatibility relations in Chinese formula Mahuangtang based on path analysis model [D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2012.
- [38] 谢 臻. 大承气汤方药物质基础及其配伍规律研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.  
Xie Z. Study on chemical therapeutic basis and compatibility of Dachengqi decoction [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2009.
- [39] 孙 芳. 基于星点设计的黄酮单体组合药物配伍优化研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.  
Sun F. Study on optimal compatibility of flavonoid-Monomers based on central composite design [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2014.
- [40] 吴 琳. 星点设计-效应面优化法在黄酮单体配伍研究中的应用 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.  
Wu L. Application of response surface methodology in combination on the monomeric flavonoids-A central composite design [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2015.
- [41] 胡 芳, 陈雨腾, 胡加成, 等. 基于FastNewman算法的肥胖症辨证论治中核心中药及配伍研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(8): 1082-1085, 1125.  
Hu F, Chen Y T, Hu J C, et al. Research on core Chinese medicine and compatibility in syndrome differentiation and treatment of obesity based on FastNewman algorithms [J]. J Basic Chin Med, 2019, 25(8): 1082-1085, 1125.
- [42] 李小可. 活血宣痹方治疗冠心病心绞痛的组方理论与配伍优化研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.  
Li X K. Study on the prescription theory and compatibility optimization of Huoxuexuanbi Decoction in the treatment of coronary heart disease and angina pectoris [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2012.
- [43] 杨 铭, 张 莉, 葛迎利, 等. 以多种数学模型探求降脂颗粒组方配伍优化的研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(24): 3439-3443.  
Yang M, Zhang L, Ge Y L, et al. Multi-mathematical modellings for compatibility optimization of Jiangzhi Granules [J]. China J Chin Mater Med, 2011, 36(24): 3439-3443.

[责任编辑 李红珠]