

· 中药现代化论坛 ·

探讨基于谱效关系的中药质量评价的物元分析新方法

何毓敏, 张长城, 袁 丁^{*}
(三峡大学医学院, 湖北 宜昌 443002)

摘 要:通过分析现行中药质量控制模式的局限性, 引入“价值工程”中为产品评价提供的简便实用的物元分析数学模型, 以中药材为例简述基于谱效关系建立中药质量评价物元模型的研究方法。提出的中药质量控制与评价的新模式, 首先以中药“谱-效”关系的研究结果作为合理评价中药质量的主要依据, 以物元模型来分析和评价中药的质量, 提供了相对合理的计算方法。构建符合中药特点的质量控制新模式, 以期为保证中药安全性、有效性和质量稳定性, 促进中药现代化发展提供新的科学对策和技术支持。

关键词: 中药; 质量控制与评价; 谱效关系; 物元分析

中图分类号: R932; R927. 11

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)08-1182-04

Approach to matter-element analysis method for quality evaluation of Chinese materia medica
based on spectrum-activity relationship

HE Yu-min, ZHANG Chang-cheng, YUAN Ding

(College of Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: To propose a new pattern for quality control and evaluation of Chinese materia medica (CMM). The limitation of quality control pattern for CMM was investigated and a new method for quality evaluation has been explored and designed, combining with the introduction on the conception of matter-element evaluation model and its application to product quality evaluation in value engineering, as well as the research survey on the spectrum-activity relationship of CMM. The new method for quality evaluation referred to the results of research concerning the spectrum-activity relationship of CMM. Taking the quality grade, quality index, and chemical composition of CMM as matter-elements, the evaluated grades and tested data were normalized to establish the matter-element model. With the establishment of the improved quality control method, which is in accordance with the basic characteristics of CMM, it is expected that the safety, efficiency, and quality stability of CMM could be ensured and a new scientific research strategy and technological support could be provided to promote the modernization of CMM.

Key words: Chinese materia medica (CMM); quality control and evaluation; spectrum-activity relationship; matter-element analysis

中药的质量控制与评价是制约中药现代化发展的关键问题之一,也一直是中医药研究的难点和热点^[1]。现行中药质量控制的基本模式是借鉴化学药品控制的模式建立的,理化鉴别和个别指标成分检测是其主要内容。近来兴起的中药化学指纹图谱技术在中药注射剂中得到了较为广泛的应用,但其与中药安全性与有效性关联的意义有待商榷,其重复性和代表性等问题尚需深入研究。因此,需要再审

视和明确中药质量控制和评价的目标与策略,探寻制定一套完整严格且适合中药特点的质量控制的模式与方法。近些年来,国内研究工作者尝试采用各种方法致力于中药质量控制方法研究,并提出许多有意义的观点^[2~8]。笔者认为,中药质量控制应考虑既要能克服中药产品质量评价简单粗放的模式,揭示其与中药药效、毒性和中医临床疗效之间的关联性,并能用于定量化综合评价,又兼顾模式技术本

^{*} 收稿日期: 2009-01-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30873383)

作者简介: 何毓敏(1980—),男,浙江湖州人,讲师,硕士,目前主要研究方向为中草药药效物质及质量评价研究。

Tel: (0717) 6396818 E-mail: hym0811@163.com

^{*} 通讯作者 袁 丁 Tel: (0717) 6397501 E-mail: xydyd@ctgu.edu.cn

身的可操作性及其评价结果的重复性,还可考虑实施中药产品质量分级评价。在此,尝试引入“价值工程”中为产品评价提供的简便实用的物元分析数学模型来解析中药产品的质量,构建基于中药化学成分谱效关系研究的中药质量控制与评价模式,供同仁们商榷参考。

1 基本思路

中药是一个复杂体系,影响其质量的因素极为复杂多样。中药所含化学成分是其特定药效作用的物质基础,因而对于产生药效的特定化学成分的检验成为全面评价中药质量的关键。以“中药谱效学”^[9,10]作为中药质量控制标准的重要依据,是基于将中药指纹图谱中化学成分的变化与中药药效结果联系起来,研究它们的相关关系,找出与药效活性相关的药效成分群^[11],从而建立中药产品与其疗效基本一致的反映产品内在质量的质量评价体系。通过对药效成分的分析,能够达到控制和评价中药质量的目的。由于直接对其中某一个或某几个药效成分进行测定难以做到全面评价中药的质量,而对所有药效成分进行测定,所取得的数据可能是大量的,其中每一个数据又有其明确的独立含义(如代表特定药效的成分的量,毒性成分的量),把未经综合的大量数据集中在一起,反而令中药质量评价变得无所适从。只有把这些数据编织成一个完整的、具有功

效概念的“中药组分库”,由此给出综合的定量描述,才能给中药的现代研究提供有用的综合信息,这就需要建立中药质量的综合评价模式。另外,中药材质量是多因素的综合结果,其质量优劣界限存在模糊性,因而,在中药质量综合评价中,需要一个明确的数量概念来反映其优劣程度;如果是在中药质量分级评价中,又要求这个数量指标能恰当地反映中药质量分级的固有模糊性和由中药质量变化的连续性。如能把描述中药材质量的多个特征及其相应的量值,与中药材质量等级本身三者结合起来统一考虑,通过“中药组分库”差别以综合评定其质量,评定结果以定量形式描述,并能体现各个质量等级之间内部的变化特征,就能较好地克服现有中药材质量评价方法之不足。由我国学者蔡文所提出的物元分析理论导出的产品质量的评定模型,是把描述产品质量的特征(c)及其相应的量值(v),与产品质量(N)三者结合起来统一考虑,并以该产品质量从属于某质量等级的关联度在 $\{-\infty, +\infty\}$ 区间的连续取值,作出定量描述。它结合模糊数学和贴近度概念,对产品质量的描述更为准确,并且可采用常规化学成分分析数据对产品质量进行综合评定,简便易行。

下面以中药材为例简述基于谱效关系建立中药质量评价物元模型的研究方法(图 1)。

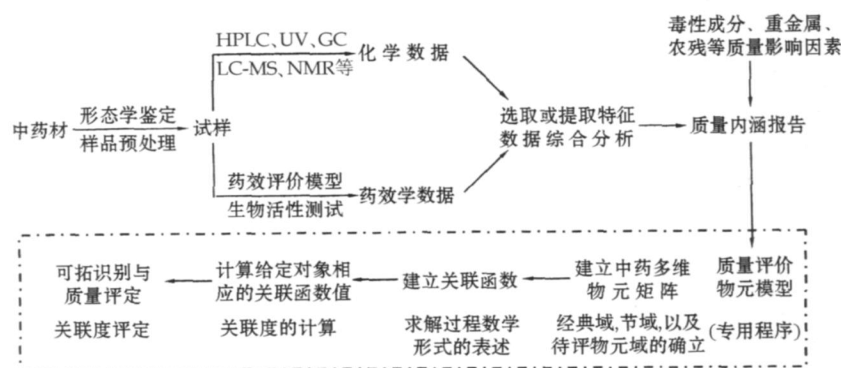


图 1 中药质量评价物元模型研究的思路

Fig 1 Approach to matter-element analysis model for quality evaluation of CMM

2 研究方法

2.1 中药材谱效学研究方法:一般从多维联用技术分析、药效检测和数据处理 3 个方面入手,获取中药材化学指纹图谱和药效的数据结果,通过线性或非线性数学处理,建立“谱-效”数学模型,从而确定出与药效相关的化合物群,并用于质量评价。这个过程可以简单归纳为“谱”、“效”的信息获取、信息处理和报告 3 个步骤。

2.1.1 信息获取:借助于色谱和波谱等技术形成能够表征中药材复杂化学成分的种类和数量的色谱(或光谱)图,并以量化的数据描述(如 HPLC 指纹图谱的保留时间、色谱峰的高度和峰面积等)。药效数据的获得可以来源于对研究药材功效主治的药理研究和(或)临床研究的结果。重要的是筛选确定能够反映其药效,并具备准确、易测等特点的药效学指标。由于中药材往往具有多种功效,实际临床应用

亦各有侧重,所以在确定药效学指标时不一定是与研究对象的功效完全相关。笔者认为可以考虑从中药材的基本功效和主要临床适应症中筛选药效学指标,获取的数据应当具有生物统计学意义。

2.1.2 信息处理:上述信息的理想结果是能够充分表达中药材内在药性品质内涵,并可将其有关信息进行数理特征分析,分析结果在一定范围能够出现较强的规律性,符合一定的数学模式。目前对于中药材指纹图谱与其效应之间关系的数学模型未见报道,但两者的相关性研究已有文献报道,主要采用相关分析(correlation analysis)^[12,13]、回归分析(regression analysis)^[13,14]、模糊数学分析(fuzzy mathematical analysis)^[15]、神经网络分析(neural network analysis)^[16]以及主成分分析(primary component analysis)^[12]等数学方法寻找两者的相关性。

2.1.3 信息报告:通过对中药材“谱-效”关系的研究,将标示物质群特征峰的指纹图谱与药效结果对应起来,建立起有实际意义的“谱-效”关系学,以此作为合理评价中药材质量的依据。对此可以结合植物化学分离、鉴定技术,阐明其相关程度足够高的物质的化学结构,将其作为质控指标,制定“有限成分组合质量标准”^[2];考虑药效物质成分分离的难度,直接构建中药材的“药效组分指纹图谱”^[17],应用于中药材的质量评价。

另外,中药材质量是多因素的综合结果,包括栽培、采收、加工、贮藏等诸多因素,都会影响中药药效的发挥,也就影响中药的质量,尤其需要考虑中药材中的农药、重金属残留和污染对药材质量的影响,需要将其放入评价体系中整体考察。

2.2 质量评价物元模型研究方法

2.2.1 基本概念:在物元理论中,将所描述的事物(M)及其特征(C)和关于特征的量值(x)三者结合起来的有序三元组 $R = (M, C, x)$ 作为描述事物的基本元,称为物元,且把 M、C、x 称为物元 R 的 3 要素。如果 M 用 n 个特征 $C_1, C_2, \dots, C_n$ 及相应的量值 $x_1, x_2, \dots, x_n$ 来表示,则称 R 为 n 维物元。由物元理论导出的中药材质量评定模型属于多维物元模型, M 代表中药材质量,以药效成分,毒性成分,甚至重金属、农残等描述其质量的依据作为特征 C,而以相应的量数值作为量值 x。根据临床积累的数据资料和试验数据,从总体上把作为研究对象的中药材的质量水平划分为若干等级。在已知各等级关于药效成分、毒性成分等质量指标的适宜数据范围——节域(可由数据库给出或由专家评审确定)

后,即可将待评价中药材样品的分析数据代入到各等级集合中,利用可拓集合关联函数进行多指标(多特征参数)评定。

2.2.2 算法步骤

(1) 建立中药材对象物元矩阵:确定经典域:设有 m 个质量评价等级 $M_{01}, M_{02}, \dots, M_{0m}$, 建立相应的物元: $R_{0j} (j = 1, 2, \dots, m)$, 见式(1)。

$$R_{0j} = (M_{0j}, C_i, x_{0ji}) = \begin{bmatrix} M_{0j}, & C_1, & x_{0j1} \\ & C_2, & x_{0j2} \\ & \dots & \dots \\ & C_n, & x_{0jn} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} M_{0j}, & C_1, & \langle a_{0j1}, b_{0j1} \rangle \\ & C_2, & \langle a_{0j2}, b_{0j2} \rangle \\ & \dots & \dots \\ & C_n, & \langle a_{0jn}, b_{0jn} \rangle \end{bmatrix} \quad (1)$$

式中 M_{0j} 表示所划分的 j 个质量等级, $C_i (i = 1, 2, \dots, n)$ 表示质量等级 M_{0j} 的特征; x_{0ji} 表示 M_{0j} 关于 C_i 所规定的量值范围,即经典域 $x_{0ji} = [a_{0ji}, b_{0ji}]$ 。在此, C_i 可以包涵影响药材质量的所有因素,一般可选择药效成分、毒性成分、重金属、农残、其他污染物等易检验的具有“量”特征的指标,以增加可操作性和适应性。 x_{0ji} 则表示其具体量值,如已知药效化合物的量,或是指纹图谱中药效成分的峰面积值。

确定节域:根据经典域,构造其节域。建立物元: $R_P \supset R_{0j}$, 见式(2)。

$$R_P = (P, C_i, x_{Pi}) = \begin{bmatrix} P, & C_1, & x_{P1} \\ & C_2, & x_{P2} \\ & \dots & \dots \\ & C_n, & x_{Pn} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} P, & C_1, & \langle a_{P1}, b_{P1} \rangle \\ & C_2, & \langle a_{P2}, b_{P2} \rangle \\ & \dots & \dots \\ & C_n, & \langle a_{Pn}, b_{Pn} \rangle \end{bmatrix} \quad (2)$$

式中 P 表示质量等级的全体, x_{Pi} 为 P 关于 C_i 所取的量值范围,即节域 $x_{Pi} = [a_{Pi}, b_{Pi}]$ 。确定待评中药材物元:设待评对象为 P_0 , 其所检测的数据或分析结果用物元 R_0 表示,称为待评物元,见式(3)。

$$R_0 = (P_0, C_i, x_i) = \begin{bmatrix} P_0, & C_1, & x_1 \\ & C_2, & x_2 \\ & \dots & \dots \\ & C_n, & x_n \end{bmatrix} \quad (3)$$

其中, x_i 为 P_0 关于 C_i 的量值,即待评中药材检测所得的具体数据。

(2) 确定待评中药关于各等级的关联度:由关联函数的定义,给出待评对象物元域的关联度,见式(4)。

$$K_j(x_i) = \frac{\rho(x_i, x_{0j})}{\rho(x_i, x_{p0j}) - \rho(x_i, x_{0j})} \quad (4)$$

对每个特征 C_i , 取 a_i 为权系数, 令

$$K_j(P_0) = \sum_{i=1}^n a_i K_j(x_i) \quad (5)$$

称 $K_j(P_0)$ 为待评中药 P_0 关于等级 j 的关联度。其中, “距” 用式(6)和式(7)计算。

$$\rho(x_i, x_{0j}) = \left| x_i - \frac{1}{2}(a_{0j} + b_{0j}) \right| - \frac{1}{2}(b_{0j} - a_{0j}) \quad (6)$$

$$\rho(x_i, x_{p0j}) = \left| x_i - \frac{1}{2}(a_{p0j} + b_{p0j}) \right| - \frac{1}{2}(b_{p0j} - a_{p0j}) \quad (7)$$

(3) 质量等级评定:若 $K_{j_0} = \max K_j(P_0)$, $j \in \{1, 2, \dots, m\}$, 则评定 P_0 属于等级 j_0 , 若对一切 j , 满足 $K_j(P_0) \leq 0$, 表示 P_0 的质量等级已不在所划分的各质量等级之内, 可能属于伪品或劣品, 应重新评定或舍去。

2.2.3 指标权重:物元分析法在计算关联度时,需要确定权重(即式5中的权系数 a_i), 应将多种确定权重的方法^[8,18~20], 如将依据传统经验的定权重和依据评价标准而定的灰色聚类权等做比较, 在实践反馈中取得合理的权系数, 从而为全面衡量某中药材品质的优劣提供一个更加有效的尺度。

3 可行性与实用性

物元分析是一门介于数学与科学实验之间的新科学, 是专门研究处理矛盾问题的思维模式。影响中药质量的复杂因素和现有中药质量评价模式的局限性是一对矛盾, 利用物元分析可构建产品多指标性能参数的质量评定模型, 以定量数值表示评定结果, 能较完整地反映产品质量的综合水平, 因而能够将其引入中药质量评价的研究。基于上述观点, 本文提出以物元模型来分析和评价中药的质量, 提出了相对合理的试验和计算方法。其中, 在构建基于中药谱效关系研究的中药质量控制与评价模式的各个步骤中所采用的化学、药理学、数学分析等技术手段均有成熟的方法, 不存在技术上的障碍, 在方法学上是可行的。在实际应用时, 根据中药谱效关系的研究结果, 可以选择药效成分的量(或色谱图中的峰面积), 结合毒性成分、重金属的量等常规化学成分

分析数据对其质量进行综合评定, 且评定的算法简单, 可将其设计成专用程序, 容易在计算机上实现快速运行和规范化评定, 具有较强的实用性。

目前, 笔者以竹节参、珠子参为代表, 正在研究并构建基于中药化学成分谱效关系研究的中药质量控制与评价模式, 相关研究结果将陆续报道。

参考文献:

- [1] 甘师俊, 李振吉, 邹健强. 中药现代化发展战略 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1998.
- [2] 钟国跃, 于超, 赵志礼. 中药质量评价方法新探“有限成分组合质量标准”论 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(9): 719-720.
- [3] 鄢丹, 肖小河, 金城, 等. 论中药质量管理模式的挑战与发展 [J]. 中草药, 2006, 37(6): 806-809.
- [4] 肖小河, 金城, 赵中振, 等. 论中药质量控制与评价模式的创新与发展 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(14): 1377-1381.
- [5] 李萍, 齐炼文, 闻晓东, 等. 中药效应物质基础和质量控制研究的思路与方法 [J]. 中国天然药物, 2007, 5(1): 1-9.
- [6] 梁鑫淼, 丰加涛, 金郁, 等. 中药质量控制技术发展展望 [J]. 色谱, 2008, 26(2): 130-135.
- [7] 孙琴, 肖小河, 金城, 等. 中药质量控制和评价模式应多元化 [J]. 中药材, 2008, 31(1): 1-4.
- [8] 朱田田, 王引权, 郭俊霞. 基于变异系数权重的中药质量综合评价模糊物元模型 [J]. 中药材, 2008, 31(1): 139-142.
- [9] 贺福元, 罗杰英, 刘文龙, 等. 中药谱效研究方向方法初探 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2004, 6(6): 44-50.
- [10] 李戎, 闫智勇, 李文军, 等. 创建中药谱效关系学 [J]. 中医教育, 2002, 21(2): 62.
- [11] 安益强, 贾晓斌, 袁海建, 等. 板蓝根抗病毒物质基础研究思路 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 616-619.
- [12] 孔维军, 赵艳玲, 山丽梅, 等. 左金丸及类方 HPLC 指纹图谱与生物热活性的“谱-效”关系研究 [J]. 化学学报, 2008, 66(22): 2533-2538.
- [13] 钱俊, 尹莲. 加味四妙丸有效部位群 HPLC 指纹图谱归属分析及谱效关系研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2007, 9(1): 40-45.
- [14] 许良, 毕开顺. 多元线性回归分析法在蒙药森登-4 汤谱效关系解析中的应用 [J]. 计算机与应用化学, 2008, 25(10): 1189-1192.
- [15] 毕开顺, 王玺, 罗旭. 人参质量的化学模糊模式识别 [J]. 药学报, 1992, 27(1): 48-51.
- [16] 汤丹, 李薇, 许毅, 等. 广藿香指纹图谱解析的人工神经网络方法研究 [J]. 中药材, 2004, 27(7): 534-536.
- [17] 罗国安, 王以明, 曹进, 等. 建立我国现代中药质量标准体系的研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2002, 4(4): 5-11.
- [18] 余立斌, 张江山, 王菲凤. 熵权物元分析模型在海水水质评价中的应用 [J]. 黑龙江水专学报, 2008, 35(2): 71-74.
- [19] 向志民, 向嵘. 农林产品质量分级的物元分析识别模型研究 [J]. 运筹与管理, 1999, 8(4): 63-69.
- [20] 樊文艳. 物元分析与灰色聚类法相结合的环境空气质量综合评价模型 [J]. 资源节约和综合利用, 1999(4): 23-26.