

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

徐培平, 张奉学*, 符林春, 李向阳, 赵 昉, 赖小平

广州中医药大学, 广东 广州 510405

摘 要: 采用均匀设计-偏最小二乘回归建模(UD-PLS)的方法研究中药复方配伍规律, 运用数学、系统科学、计算科学、非线性科学等多学科交叉综合手段, 用数学语言定性定量分析中药复方配伍的相互作用效应, 建立针对中药复方药味多、相互作用复杂等特点的中药复方配伍规律研究方法。以小承气汤和厚朴大黄汤配伍组方规律为研究实例, 分析研究中药复方七情和合与君臣佐使配伍关系及相互作用效应。通过 UD-PLS 方法获得了中药复方不同配伍与整体疗效密切相关的认识, 阐明了药物配伍对中药复方整体作用的重要性和合理性, 能体现中医学的整体观与系统论的思维模式, 对科学揭示中药复方配伍及组方科学化具有参考意义。

关键词: 中药复方; 配伍规律; 相互作用; 均匀设计; 偏最小二乘

中图分类号: R283.2

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2011)04-0819-06

A mathematical method for analyzing compatibility law of Chinese herbal formula based on UD-PLS

XU Pei-ping, ZHANG Feng-xue, FU Lin-chun, LI Xiang-yang, ZHAO Fang, LAI Xiao-ping

Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

Key words: Chinese herbal formula; compatibility law; interaction; uniform design (UD); partial least square (PLS)

中药复方是两味及两味药以上的多药物按一定配伍法则联合用药, 其药物组成少则四五味, 多则20多味, 这为复方的研究首先在实验设计上带来了一定的困难^[1]。多种药物配伍在一起, 相互之间必然会相互影响、相互作用, 综合表现为配伍后药效的增强或减弱等(减毒实质也是药物的某一方面的作用的抑制或减弱), 这种相互作用具有非线性复杂系统的特点^[2]。如何揭示中药复方配伍规律的本质是中药现代化的重要难题, 也是中药复方新药开发如何解决科学配伍组方的关键所在。

基于此, 根据中药复方的组成特点和配伍相互作用规律, 采用均匀设计-偏最小二乘回归建模的方法进行中药复方配伍规律的研究, 并在实践中进行初步探讨。

1 中药复方配伍规律的特点

1.1 中药复方配伍的相互作用

经过长期的医疗实践, 将单味药的应用及药与药之间的配伍关系, 总结为七情配伍和君臣佐使配伍理论。通过配伍能增强单味药物的药效, 或减小

药物不良反应。药物间相互作用对复方的整体效应产生3种不同的结果, 即协同效应、叠加效应和拮抗效应。

1.2 中药复方配伍相互作用的数理实质

当配伍药物有相同的作用, 即作用方向相同时, 可以用同样的药效指标来分析配伍效果, 如协同性、拮抗性或相加性。若各药作用不同, 属不同类别药物, 但有明确的配伍目的, 配伍后不能仅用一个药效指标来分析, 需制定综合指标进行分析。但药物配伍的相互作用无论独立与否, 都有共同的最终目标——增效或减毒, 这也是药物配伍的最基本要求。药物配伍的相互作用是相对的, 在多数情况下比较复杂。但是在多数研究中, 特别是药物治疗学研究中, 研究更多的配伍效应是“增效”、“减毒”, 因此在实际研究中, 先确定一个期望效应, 如果达到此期望值为叠加效应, 超过则为协同效应, 低于则为拮抗效应^[3]。药物配伍的相互作用不但与组分的种类有关, 还与配伍比例以及剂量相关, 且呈现动态的关系, 可能出现低剂量协同、高剂量拮抗, 此

收稿日期: 2010-06-29

基金项目: 广东省科技计划项目(2009B030801297); 国家自然科学基金(广东省联合基金项目)(u0732004)

作者简介: 徐培平(1971—), 男, 博士, 副研究员, 主要从事抗病毒中药研究及其开发。Tel: (020)36585456 E-mail: xupei ping@21cn.com

*通讯作者 张奉学 Tel: (020)36585148 E-mail: doczhang@tom.com

比例协同、彼比例拮抗等情况。且中药复方作用于人体或者动物，效应器官和药物之间存在某种相互作用；又由于反馈和适应等现象存在，这种影响就更加复杂，甚至与用药次序有关。中药之间相互作用不仅表现在药效方面，也表现在药物代谢、药物化学等方面（本文针对的是药效方面）。因此，中药复方配伍相互作用一直成为国内外亟待解决的难题^[4]。

1.2.1 中药复方配伍相互作用的数理表示 即协同作用为 $1+1>2$ ；拮抗作用为 $1+1<2$ ；叠加作用（相加作用）为 $1+1=2$ 。中药复方配伍的3种相互作用体现在复方“七情和合”和“君臣佐使”理论中。

1.2.2 中药复方配伍中的相互作用

(1) “七情和合”配伍中的相互作用^[5-6] ①单行：历代认为单行是指单味药治疗疾病，但既然属于“七情”之一，应该也是“和合”（配伍）的形式。笔者理解为单行是指两药同用，功效互不影响或无明显影响，分别针对一定的病机，发挥各自的药效。这种配伍更多体现于临床处方应用中的随证加减，就是在配伍后的处方中，再针对某些兼症而选加的药物。单行有点类似叠加效应（ $1+1=2$ ），两药合用作用没有协同和拮抗效应。②相须：此作用表现为药物的协同性增效作用，其综合疗效是 $1+1>2$ 。一般来说，相须药物有相似的作用机制和作用方向，类似于一个药的不同剂量合用。③相使：相使的作用也表现为药物的协同性增效作用，其综合疗效是 $1+1>2$ 。相使药物的作用机制不同或部分不同，但可能作用于疾病的不同阶段的病理环节，表现出来的综合疗效是增效作用。④相畏、相杀和相恶：此作用表现为一个药物拮抗另一个药物，其综合疗效表现为 $1+1<2$ 。⑤相反：相反所表现的是药物配伍后协同性或叠加性作用，其综合疗效为 $1+1\geq 2$ ，而这种相互作用不是所需的治疗作用。

(2) “君臣佐使”配伍中的相互作用 “君、臣”药在方中配伍后的相互作用可以归纳在“七情”当中。“佐、使”药中的相互作用：①引经药，可起协同增效或者叠加作用，聚合方中分散的药力，并引导进入某经、某部以达到增效目的。②反佐药，是寒热性质相反的药物同用，取其相互拮抗和相互抑制的作用，达到相反效果。反佐药表现出来的相互作用可以是协同也可以是拮抗。③调和药，协调复方中诸多配伍关系，这种协调作用主要是调和各药的气味性能，或缓解药物的峻烈之性，或缓解药物的毒性，如甘草。它与各药物之间的相互影响就存

在协同性、拮抗性和叠加性作用的可能。

综合以上分析，根据中药复方配伍的相互作用可以将复方配伍关系概括为5种：①扩效，即两药配用，功效互补，扩大了治疗范围，但功效与不良反应无增强或减弱的变化（ $1+1=2$ ）；②增效，即两药配伍，主药原有的功效增强（ $1+1>2$ ）；③减效，即两药配伍，主药原有的功效减弱（ $1+1<2$ ）；④增毒，即两药配伍，主药的毒性增强（ $1+1>2$ ）；⑤减毒，即两药配伍，主药的毒性减弱（ $1+1<2$ ）。

2 中药复方配伍相互作用规律的数理研究方法

2.1 采用均匀实验设计安排实验组合

中药复方的一个特征是多药物用药，且各药物剂量水平并不固定，君药与使药相差可达十几倍。与传统相比，均匀实验设计方法不会受因素数、因素水平的限制，在实验设计过程中仅考虑实验点的“均匀分散”性，实验次数可明显减少。大多数复方药物研究，一般至少有3个以上药物，剂量水平也常是3个水平以上。对于3种药物7个剂量水平的试验，正交设计需做49（ 7^2 ）次试验，全面分析的试验次数为343（ 7^3 ），而均匀设计只要7次即可有初步结论^[7]。

均匀实验设计安排实验组合的方法^[8]：①明确试验目的，选择考察复方，确定对症实验模型和试验指标（3个以上）；②选择试验因素，考察药物数量在10个以内；③确定因素水平，根据试验条件和以往的实践经验，首先确定各因素的取值范围，然后在此范围内设置适当的水平，如果水平数少于实验次数，可采用拟水平方法；④根据因素数、水平数来选择合适的均匀设计表进行因素水平数据排布；⑤根据试验方案，安排试验操作。

2.2 运用偏最小二乘法进行数据建模

回归分析是均匀设计数据分析的主要手段。常规的均匀设计数据通常采用最小二乘法进行数学建模。但复方中各药物组合属于组合变量，它们之间存在严重的多重共线性，用最小二乘法回归分析的结果很不稳定，以致有时某个因素是否入选对回归方程产生很大的影响，所得的结果有时也会有较大的出入，重要的变量往往落选。因此传统的基于最小二乘的多元线性回归、逐步回归分析方法不能完全适应均匀设计数据建模的需要，也是造成均匀设计在复方研究中得不到很好运用的实际原因。

而偏最小二乘（partial least-squares, PLS）回归分析方法，是集多元线性回归分析、典型相关分析和

主成分分析的基本功能为“一体”的一种新的多元数据分析技术,可以有效地克服目前回归建模的许多实际问题,如样本容量小于变量个数时进行回归建模,以及多个因变量对多个自变量的同时回归分析等一般最小二乘回归分析法无法解决的问题^[9]。

与传统多元线性回归模型相比,偏最小二乘回归的特点是:(1)能够在自变量存在严重多重相关性的条件下进行回归建模;偏最小二乘法回归通过对数据信息分解和筛选的方式,提取对因变量解释性最强的综合变量,辨识系统中的信息和噪声,从而有效地克服变量的多重相关性。(2)允许在样本点个数少于变量个数的条件下进行回归建模;主要是通过主成分分析和综合变量的提取方法,可以解决复方研究中回归方程难以建立的问题。(3)偏最小二乘回归在最终模型中包含原有的所有自变量,可以最大限度地保留数据信息,对于分析方剂中各药物的作用具有更高的有效性。(4)偏最小二乘回归模型更易于辨识系统信息与噪声(甚至一些非随机性的噪声)。(5)在偏最小二乘回归模型中,每一个自变量的回归系数将更容易解释^[9]。(6)可以实现多因变量对多自变量的回归建模,当各变量集合内部存在较大程度的相关性时,偏最小二乘回归方法可以充分反映模型的整体性,也适合复方多效性和多药物研究的特点^[10-11]。

偏最小二乘回归分析的这些将非模型方式的数据认识性分析方法和优化模型方法集中起来的特点及多因变量建模功能正适合复方均匀设计试验结果数据分析和优化模型的建立以及复方研究的要求等。

上述均匀设计及偏最小二乘数据建模均可通过专门的数据分析软件(如 DPS 数据处理系统)自动完成。

2.3 通过获得的回归方程进行复方配伍规律研究^[5]

2.3.1 “君臣佐使”的分析 在 1 个典型的二次多项式回归模型中:

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^m \beta_i x_i + \sum_{i=1}^m \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i < j} \beta_{ij} x_i x_j + \varepsilon$$

根据各因素的回归系数大小可以看出各因素对 y 值影响,由此可以定性辨析各药物在方中的作用,分清“君、臣、佐、使”。回归系数最大,为贡献值最大因素,一般为君药。①系数为正值时,表明该因素(药物)对指标值影响为正效应;②系数为零时,表明该因素影响可以忽略;③系数为负值时,表明该因素对指标影响为负效应。根据具体的指标值是越大越

好还是越小越好,由系数正负值确定君药。

2.3.2 “七情和合”分析 在君药确定以后,根据方程中交互项的交互系数分析其他药与君药的七情配伍关系,可以归纳为前述的 5 种相互作用类型。对于 $\beta_{ij}x_i x_j$ 项,表明 x_i 和 x_j 这两因素存在交互作用。根据具体的指标值是越大越好还是越小越好型来确定。

以指标是越大越好型为例:

若 $\beta_{ij} > 0$,说明两因素(两药)存在正交互作用,对指标取大值是有利的,这种作用就是协同增效作用。若 $\beta_{ij} < 0$,说明两因素(两药)存在负交互作用,表示有拮抗作用。若 $\beta_{ij} = 0$,即 β_{ij} 无显著性,说明两者无交互作用,表示相加作用。

3 实例

小承气汤为《伤寒论》中的著名效方,厚朴大黄汤收载于《金匱要略》,二方组成相同,均由大黄、厚朴、枳实组成,但 3 味药配比不同,其作用也有很大差异。运用本文介绍的方法,采用均匀实验 $U_7(7^6)$ 对泻下作用(小肠推进率、小鼠排便时间和数量,针对小承气汤)、镇咳祛痰作用(氨水所致小鼠开始咳嗽时间、2 min 咳嗽的次数及小鼠气管酚红排放量,针对厚朴大黄汤)进行了研究^[12](表 1~3),可获得中药复方配伍规律相关信息。

3.1 小承气汤组方攻下作用

3.1.1 对小鼠小肠推进率的影响 建立对 Y_1 (鼠小肠推进率)的数学模型,采用多因子交互项逐步回归,获得回归方程: $Y_1 = 67.040 - 0.4883 X_1 + 1.5615 X_1 X_2 + 0.0391 X_2 X_3$ ($R = 0.95605$)。 $r(Y_1, X_1) = -0.81982$, $r(Y_1, X_1 X_2) = 0.92784$, $r(Y_1, X_2 X_3) = 0.53611$ 。

从以上回归方程可以看出,对于小肠推进率而言,单味药大黄(X_1)表现为负效应,即大黄对小肠推进率呈抑制作用,但大黄和厚朴(X_2)表现出

表 1 因素与水平

Table 1 Factors and levels

水平	大黄 (X_1) /g	厚朴 (X_2) /g	枳实 (X_3) /g
1	24	0.5	4
2	12	1	0.5
3	6	2	8
4	3	4	1
5	1.5	8	16
6	0.75	16	2
7	0	0	0

表2 小承气汤不同配伍组合对消化系统的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 2 Effect of Xiaochengqi Decoction in different compatibility on digestive system ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	X_1	X_2	X_3	小肠推进率 (Y_1) /%	排便时间 (Y_2) /h	排便粒数 (Y_3) /粒
1	24	0.5	4	75.23±6.25	1.82±0.15	11.7±0.61
2	12	1	0.5	77.38±7.41	3.11±0.21	8.1±0.52
3	6	2	8	82.11±5.24	2.63±0.13	8.5±0.48
4	3	4	1	88.97±8.15	2.37±0.08	6.4±0.37
5	1.5	8	16	90.64±7.13	2.05±0.07	9.2±0.50
6	0.75	16	2	84.41±6.43	2.48±0.13	9.9±0.33
7	0	0	0	67.04±4.04	3.93±0.11	4.5±0.28

表3 厚朴大黄汤不同配伍组合对呼吸系统的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 3 Effect of Houpo Dahuang Decoction in different compatibility on respiratory system ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	X_1	X_2	X_3	咳嗽潜伏期 (Y_4) /s	咳嗽次数 (Y_5)	酚红排量 (Y_6) / ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
1	24	0.5	4	47.5±3.4	8.5±4.1	3.18±1.41
2	12	1	0.5	49.6±4.2	9.2±4.9	2.52±0.87
3	6	2	8	54.3±2.9	6.9±3.7	2.93±1.04
4	3	4	1	51.2±3.7	7.4±2.8	2.84±0.96
5	1.5	8	16	64.3±5.1	5.6±2.1	3.31±1.23
6	0.75	16	2	60.4±4.5	6.1±3.4	3.57±0.93
7	0	0	0	26.7±2.1	11.6±6.2	1.25±0.48

正效应的协同作用, 两者配伍的效应强度也是最大的(回归系数最大), 因此大黄与厚朴在此作用中为君臣之药。厚朴与枳实(X_3)之间也表现出协同的相互作用效应, 对小肠推进率呈正效应。

小肠推进率属于最大型指标, 即越大越好。对于此回归方程求 Y_1 最大值优化时的配伍组合, 所得的最佳配伍组合为: $X_1=24$, $X_2=16$, $X_3=14$ 。

3.1.2 对正常小鼠排便时间的影响 采用多因子及平方项逐步回归方法建立对 Y_2 (小鼠排便时间) 的数学模型。获得回归方程: $Y_2=3.9497-0.4515X_2-0.1186X_3-0.0027X_1^2+0.0233X_2^2+0.0083X_3^2$ ($R=0.99969$)。 $r(Y_2, X_2)=-0.99906$, $r(Y_2, X_3)=-0.99414$, $r(Y_2, X_1^2)=-0.99923$, $r(Y_2, X_2^2)=0.99879$, $r(Y_2, X_3^2)=0.99516$ 。

从回归方程可以看出: Y_2 为越小越好指标。厚朴(X_2)与枳实(X_3)单味作用对排便时间呈负效应, 可缩短排便时间, 尤以厚朴作用最大, 但与剂量并不呈正相关关系。大黄(X_1)对排便时间也表现为负效应, 可缩短排便时间, 但与剂量有关。在此回归方程上 Y_2 极小值时的最佳配伍组合经优化表现为: $X_1=24.00$, $X_2=9.70$, $X_3=7.18$ 。

3.1.3 小鼠排便粒数 采用多因子交互项逐步回归方法建立对 Y_3 (排便粒数) 的数学模型, 得回归方

程: $Y_3=4.4158+0.2564X_1+0.3322X_2+0.2649X_3-0.0194X_2X_3$ ($R=0.99797$)。 $r(Y_3, X_1)=0.99659$, $r(Y_3, X_2)=0.99428$, $r(Y_3, X_3)=0.96389$, $r(Y_3, X_2X_3)=-0.88369$ 。

排便粒数为越大越好指标, 大黄(X_1), 厚朴(X_2), 枳实(X_3)均对小鼠排便粒数呈正效应, 可增加排便粒数, 尤以厚朴的强度最大。但厚朴与枳实的相互作用表现为负效应。在求此回归方程 Y_3 极大值时的最佳配伍组合为: $X_1=24$, $X_2=16$, $X_3=0$ 。

3.2 厚朴大黄汤组方与祛痰镇咳作用关系

3.2.1 对氨水所致小鼠咳嗽潜伏期的影响 采用多因子交互项逐步回归方法建立对 Y_4 (咳嗽潜伏期) 的数学模型, 得到回归方程: $Y_4=26.70+0.6394X_2+0.7412X_3+1.8235X_1X_2-0.0431X_1X_3$ ($R=0.99952$)。 $r(Y_4, X_2)=0.99173$, $r(Y_4, X_3)=0.99522$, $r(Y_4, X_1X_2)=0.99844$, $r(Y_4, X_1X_3)=-0.95420$ 。

咳嗽潜伏期为越大越好指标, 厚朴(X_2), 枳实(X_3)对于 Y_4 (咳嗽潜伏期) 均表现为正效应, 可延长咳嗽潜伏期。大黄(X_1)与厚朴相互作用也表现为正效应, 且强度为最大。而大黄与枳实的相互作用表现为负效应。在此回归方程中求 Y_4 极大值时的最佳配伍组合为: $X_1=24.00$, $X_2=16.00$, $X_3=14.59$ 。

3.2.2 对咳嗽次数的影响 采用二次多项式逐步回归的方法建立对 Y_5 (2 min 咳嗽的次数) 的数学模型, 得到回归方程: $Y_5 = 11.60 + 0.1594 X_1 - 0.0798 X_2 - 0.3440 X_1 X_2 - 0.0282 X_1 X_3 - 0.0061 X_2 X_3$ ($R=0.99944$)。 $r(Y_5, X_1) = 0.99320$, $r(Y_5, X_2) = -0.97726$, $r(Y_5, X_1 X_2) = -0.99810$, $r(Y_5, X_1 X_3) = -0.99131$, $r(Y_5, X_2 X_3) = -0.95170$ 。

咳嗽次数值为越小越好指标。大黄 (X_1) 单味药呈正效应, 厚朴 (X_2) 呈负效应。但大黄、厚朴、枳实 (X_3) 三者相互之间均有协同作用, 表现出的都是负效应, 尤以大黄、厚朴配伍对减少咳嗽次数的贡献最大。在此方程中求 Y_5 极小值时的最佳配伍组合为: $X_1=24$, $X_2=16$, $X_3=16$ 。

3.2.3 对小鼠气管酚红排泄的影响 采用多因子交互项逐步回归方法建立对 Y_6 (小鼠呼吸道酚红排泄量) 的数学模型, 得到回归方程: $Y_6 = 1.25 + 0.0672 X_1 + 0.1015 X_1 X_2 + 0.0069 X_1 X_3 + 0.0011 X_2 X_3$ ($R=0.99853$)。 $r(Y_6, X_2) = 0.98954$, $r(Y_6, X_1 X_2) = 0.99396$, $r(Y_6, X_1 X_3) = 0.97929$, $r(Y_6, X_2 X_3) = 0.71607$ 。

呼吸道酚红排泄量为越大越好指标, 厚朴 (X_2) 呈正效应, 大黄 (X_1)、厚朴、枳实 (X_3) 两两间均可相互作用, 起协同作用, 表现为正效应。尤以大黄与厚朴相互作用对增加呼吸道酚红排泄量的强度最大。在此方程中求 Y_6 极大值时的最佳配伍组合为: $X_1=24$, $X_2=16$, $X_3=4.3$ 。

4 讨论

中药复方的配伍理论是基于药物之间的相互作用原理。1981年WHO把药物联合作用明确分为4类: 叠加、协同、拮抗和独立作用。国内外研究药物相互作用的方法有: 等效应线法、等高线图解析法、Bürgi法、Weaver氏法、Chou Talalay合并指数(combination index, CI)法、Finney调和平均数法、以受体学说为基础的联合作用分析法等数十种之多^[13-20]。但多针对于药效成分单一、药物数量少(少于3个)的药物配伍。基于均匀设计数学方法结合偏最小二乘拟合方法较适合中药配伍组合的特点, 可定性分析复方药物之间的“七情和合”与“君臣佐使”关系等, 并可确定组方中每个组分的相对重要程度和相对量效关系, 确定药物相互作用的性质, 如协同性、拮抗性和叠加性; 寻找优化组方, 包括最适组分, 最佳配伍比例和剂量。

从实例分析来看, 小承气汤和厚朴大黄汤组成相同, 均由大黄、厚朴、枳实组成, 但两方中3味

药配伍比例不同。小承气汤原方以大黄为君药, 枳实为臣药, 厚朴为佐使药, 主治阳明腑实、大便秘结、潮热谵语等证。小承气汤主要是攻下作用, 在对消化系统3个指标中, 单味药的作用并不突出, 主要是3味药配伍的相互作用起主要作用, 共奏泻热通便、消胀除满之功; 其中大黄和厚朴配伍的效应最大, 说明复方配伍的合理性和重要性。

厚朴大黄汤主要作用是镇咳祛痰。方中以厚朴、枳实为主, 大黄对呼吸系统3个指标贡献力不大。但大黄和二药合用能加强镇咳、化痰作用, 尤以厚朴与大黄配伍的效应最大, 超过单味药的效应, 显示出方药配伍的作用。分析结果与厚朴大黄汤原方以厚朴为君, 大黄、枳实为臣使, 主治支饮胸满作用相符。

综上所述, 本文所提出的基于均匀设计-偏最小二乘回归建模的方法研究复方配伍规律, 可从数理方法进行阐释, 通过运用数学、计算机技术等方法对复方药物的相互作用进行数据分析, 包括优化组方(最优组分、配伍比例和剂量等)、各组分在方中的重要程度, 如君药(主药)、臣药(协同药), 佐使药(拮抗、相加药等)、药物相互作用的定性判断(协同性、拮抗性和叠加性等), 既有助于科学认识复方配伍的实质, 也有助于中药新药复方科学化组方。

此外, 中药复方的配伍效应不仅体现在药理、药效方面, 而且还表现在药代、药化等方面, 对其深入研究不仅更有利于配伍规律的阐释, 还可以揭示中药复方的配伍的作用机制, 这是今后努力的方向^[21]。

参考文献

- [1] 徐培平, 朱宇同, 张美义. 多目标优化技术在中药复方药物筛选及组方优化中的运用[J]. 世界科学技术—中药现代化, 2005, 7(2): 35.
- [2] 韩旭华, 牛欣. 方剂药效物质基础的复杂性特征及其研究思路[J]. 中医药学刊, 2006, 24(4): 617.
- [3] 郑青山. 药物相互作用动力学研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2000.
- [4] 郑青山, 孙卫民. 均匀设计法分析多药物联用效果[J]. 中国临床药理学与治疗学杂志, 1997, 2(3): 20.
- [5] 徐培平. 方药配伍的“耦合”效用及其组方规律研究的方法学探讨[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [6] 徐培平, 符林春, 张奉学, 等. 方剂配伍中的“耦合”效应[J]. 中医杂志, 2009, 50(1): 8.
- [7] 方开泰. 均匀设计与均匀设计表[M]. 北京: 科学出版社, 1994.
- [8] 王洪飞, 高学敏, 张学中. DED技术用于中药复方的全

- 方药物筛选及优化的方案设计 [J]. 北京中医药大学学报, 1999, 22(3): 82.
- [9] 王惠文, 吴载斌, 孟洁. 偏最小二乘回归的线性与非线性方法 [M]. 北京: 国防工业出版社, 2006.
- [10] 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): 46-49.
- [11] 张恒喜, 郭基联, 朱家元. 小样本多元数据分析方法及应用 [M]. 西安: 西北工业大学出版社, 2002.
- [12] 胡晓阳. 大黄、厚朴、枳实配伍对泻下、镇咳和祛痰作用的均匀设计实验研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2005.
- [13] Loewe S. The problem of synergism and antagonism of combined drugs [J]. *Arzneim Forsch*, 1953, 3(6): 285.
- [14] Loewe S. Die quantitativen probleme der pharmakologic ergebnisse physiologie [J]. *Physiology*, 1928, 27: 47.
- [15] 刘瑾. 等高线图解分析法: 评价药物相互作用的方法 [J]. 国外医学药学分册, 2006, 33(6): 459.
- [16] Deguchi K, Yokota N, Koguchi M, *et al*. Bacteriological evaluation of combined effects of vancomycin and beta-lactams. II. Results against gram-negative rods [J]. *Jpn J Antibiot*, 1993, 46(11): 946.
- [17] Zheng Q S, Sun R Y. Analysis of drug interaction in combined drug therapy by flection method [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21(2): 183.
- [18] Gennings C, Carter W H J, Campain J, *et al*. Statistical analysis of interactive cytotoxicity in human epidermal keratinocytes following exposure to a mixture of four metals [J]. *J Agric Biol Environ Stat*, 2002, 7(1): 58.
- [19] Carter W H. Relating isobolograms to response surfaces [J]. *Toxicology*, 1995, 105(2): 181.
- [20] 孙卫民, 孙瑞元. 中药方剂研究的正交t值法 [J]. 中药药理与临床, 1992, 8(1): 41.
- [21] 徐培平, 符林春, 张奉学, 等. 方剂配伍作用“耦合效应”的数理分析方法 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(1): 21-25.

《药物评价研究》征稿与征订启事

《药物评价研究》(原《中文科技资料目录·中草药》)杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级药学科技术学术性期刊, 双月刊, 国内外公开发刊。桑国卫院士为名誉主编, 刘昌孝院士任编委会主任委员, 汤立达研究员为主编。

办刊宗旨: 报道药物评价工作实践, 推动药物评价方法研究, 开展药物评价标准或技术探讨, 促进药物评价与研究水平的提高, 为广大药物研究人员提供交流平台。

内容与栏目: 针对药物及其制剂的评价规范以及药理学评价、安全性评价、药效学评价、药物代谢动力学评价、临床评价、上市药物评价等评价研究的内容, 设置论坛、综述、方法学研究、试验研究(论著)、审评规范、国外信息、专题7个栏目。

读者对象: 药品管理、新药研发、药物临床应用、药理学教育等相关的高等院校、科研院所、CRO组织、生产企业、药品管理与审评机构的研究人员、管理人员、临床医生和研究生等。

本刊的创办填补了药物评价领域期刊的空白, 将为我国广大药物研究人员提供一个交流的平台, 通过交流药物评价工作的实践经验, 发展和完善评价的方法学, 探讨评价相关的国际标准或指南, 提高我国的总体评价研究水平。

欢迎广大作者积极投稿, 广大读者踊跃订阅! 本刊自办发行, 订阅请直接与编辑部联系! 本刊热忱与中外制药企业合作, 宣传推广、刊登广告(包括处方药品广告)。

本刊已正式开通网上在线投稿、审稿、查询系统, 欢迎广大读者、作者、编委使用!

《药物评价研究》编辑部

地址: 天津市南开区鞍山西道308号(300193)

电话/传真: 022-23006822

E-mail: der@tiprpress.com

账号: 441140100100081504

网址: www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com(在线投稿系统)

开户银行: 兴业银行天津南开支行

户名: 天津中草药杂志社