

• 药剂与工艺 •

清络通痹汤药效物质“组合筛选”库的制备

张新龙¹, 郭立玮^{1*}, 周学平², 曹云台¹, 施栋磊¹, 潘林梅¹, 朱华旭^{1*}

1. 南京中医药大学 中药复方分离工程重点实验室, 江苏 南京 210029

2. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 尝试建立具有“化学多样性”的中药复方药效物质组合库。**方法** 依据中药复方药效物质“组合筛选”思路与方法, 以目前报道对类风湿性关节炎具有确切疗效的清络通痹汤为研究体系, 以该组方的药味重组成分组并运用膜分离法和大孔吸附树脂分离法等多种分离技术代替组合化学合成路线的多样性, 以多种工业化分离技术的产物为“基本构造单元”形成“构件”以创建组合库。**结果** 在制备组合库时, 不同构件中的药效物质的量不同。AB-8树脂对青藤碱有较好的吸附和解吸作用, 同时对皂苷也有很好的精制作用; 各构件中奇任醇的量因组合不同而有一定的差异; 各构件中都有较高量的总黄酮。**结论** 配伍组合的不同和分离技术(制药工艺)的不同都能引起化学成分种类与数量的变化, 因此需要借助一定的药效学实验对其制备进行评价, 并筛选出相关的活性“构件”。

关键词: 药效物质; 清络通痹汤; 组合; 筛选; 构件

中图分类号: R284.2; 286.02

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2012)01-0060-05

Establishment of “combinatorial screening” library of efficacy substances for Qingluo Tongbi Decoction

ZHANG Xin-long¹, GUO Li-wei¹, ZHOU Xue-ping², CAO Yun-tai¹, SHI Dong-lei¹, PAN Lin-mei¹, ZHU Hua-xu¹

1. Key Laboratory of Separation Engineering for Chinese Medicine Compound, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. The First Affiliated Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Abstract: **Objective** Attempting to create a “chemical diversity” combinatorial library consisting of active components of Chinese materia medica compounds. **Methods** This paper was based on the theory of “thinking and method of ‘combinatorial screening’ of Chinese material medica compound”, using the Qingluo Tongbi Decoction (QTD) which has exact effect against rheumatoid arthritis as system. Re-combination group of the formulation was used and various industrial separation techniques, such as resin and membrane, were used to replace the diversity of combinatorial chemistry synthetic route. Different products were used to establish combinatorial library using “Building Block”. **Results** Different contents of active components in each “Building Block” were found during the establishment of combinatorial libraries. AB-8 resin had good adsorption and desorption functions on sinomenine, and good refined effects on saponin as well. The contents of kireanol were different in each “Building Block” of different combinations. Each “Building Block” had a relative high content of total flavonoids. **Conclusion** Different combinations and separation techniques lead the differences in types and contents of chemical constituents. So certain pharmacodynamic experiments are needed to evaluate the preparation and to filter out the relevant active “Building Blocks”.

Key words: efficacy substances; Qingluo Tongbi Decoction (QTD); combination; screening; Building Block

中药复方物质基础研究是目前中药研究的难点和热点之一, 有关的研究理论、思路、方法已有较

多的报道^[1-3], 但由于中药复方的博大精深和复杂性, 迄今仍难以为其疗效提供科学依据。其中中国

收稿日期: 2011-05-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81072749); 国家教育部高校博士点基金项目(20103237110004)

作者简介: 张新龙(1987—), 男, 硕士, 主要从事中药复方药效物质基础及药动学研究。

Tel: 15850513066 E-mail: zhangxinlong2121@126.com

*通讯作者 郭立玮 Tel: (025)86798066 13952091198 E-mail: guoliwei815@yahoo.com.cn

朱华旭 Tel: (025)86798393 13813966309 E-mail: huaxu72@yahoo.com.cn

科学院院士周俊提出: 中药复方可称为天然组合化学库 (natural combinatorial chemical libraries, NCCL), 作用机制可能是多靶点作用机制 (mechanism of multitarget) [4]。那么能否创造性地把组合化学“以分子最大的多样性模拟生物多样性”原理及数据挖掘技术引入到中药复方复杂体系研究领域, 为“高通量筛选”药效物质提供新思路, 值得探讨。

本研究依据郭立玮[5]提出的思路与方法, 以目前报道对类风湿性关节炎具有确切疗效的清络通痹汤[6-8]为研究体系, 将该组方的药味重组组合分组并运用膜分离法和大孔吸附树脂分离法等多种分离技术代替组合化学合成路线的多样性, 以多种工业化分离技术的产物为“基本构造单元”, 为创造“化学多样性”的中药复方药效物质组合库制备“构件”。

1 仪器与材料

Waters 515 HPLC 系统, 2487 双波长紫外/可见光检测器, N2000 工作站; Agilent 1100 HPLC 系统, DAD 检测器, 自动进样器。色谱柱为 Heder C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm, 淮阴汉邦科技公司)。Sartorius BS110S 电子天平 (万分之一, 北京赛多利斯天平有限公司)。BT300—1F 型蠕动泵 (保定兰格恒流泵有限公司)。中空纤维膜组件: 相对分子质量 5×10⁴、1×10⁴、6 000 聚砜中空纤维膜组件 (天津膜天膜工程技术有限公司)。TD5B-WS 台式低速离心机 (长沙湘麓离心机仪器有限公司)。DZF—6090 真空干燥箱 (上海精宏实验设备有限公司)。AB—8 大孔吸附树脂 (批号 050510, 河北沧州宝恩化工有限公司)。

青风藤、生地、桑寄生、豨莶草、三七粉、炙僵蚕等药材均购自安徽省亳州市药材总公司中药公司, 经南京中医药大学吴启南教授鉴定, 符合《中国药典》2010 年版一部规定。

青藤碱 (批号 0774-9904)、奇任醇 (批号 111726-200601)、三七皂苷 R₁ (批号 110745-200415)、人参皂苷 Rg₁ (批号 110703-200726)、人参皂苷 Rb₁ (批号 110704-200420)、芦丁 (批号 100080-200707) 均购于中国药品生物制品检定所。

乙腈为色谱纯 (美国 Merck 公司产品), 水为重蒸馏水, 其余试剂均为分析纯。

2 实验方法

2.1 药物的组合

根据数学组合原理: $C_n^k = n! / [(n-k)!k!]$, 将组成清络通痹汤的 8 味中药按君臣佐使分为 A (君药

生地、青风藤)、B (臣药桑寄生、豨莶草、雷公藤)、C (佐药炙僵蚕、三七)、D (使药络石藤) 4 类, 组合为 15 组, 每组分别采用膜分离技术 (对水提液的不同相对分子质量部位进行分离, 得到 0.2 μm 微滤截留、5×10⁴ 截留、1×10⁴ 截留、6 000 截留、6 000 渗透等不同的膜分离部位); 树脂吸附技术 (以水、一定体积分数乙醇等洗脱); 以及浓缩液沉淀, 共可获得 15×8=120 个样品, 见表 1。

表 1 清络通痹各“构件”表
Table 1 “Building Blocks” of QTD

方法 组合	膜分离						AB-8 树脂	
	1	2	3	4	5	6	7	8
A*	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
B	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
C	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
D	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8
AB	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8
AC	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
AD	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
BC	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8
BD	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8
CD	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8
ABC	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8
ABD	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8
ACD	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
BCD	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8
ABCD	O1	O2	O3	O4	O5	O6	O7	O8

1—全方, 2—0.2 μm 截留, 3—5×10⁴ 截留, 4—1×10⁴ 截留, 5—6 000 截留, 6—6 000 渗透, 7—水洗, 8—醇洗; *各组合编号按 A, B, C, D……顺次编排, ABCD 为 O 组合; 下表同

1—8 on behalf of the whole prescription, 0.2 μm intercept fluid, 5 × 10⁴ intercept fluid, 1 × 10⁴ intercept fluid, 6 000 intercept fluid, 6 000 penetration fluid, water lotion, and alcohol lotions respectively; *number of each combination with A, B, C, D…… in sequence, the ABCD combination was marked with O; same as below

2.2 药材提取

各组合药材加水煎煮 2 次: 第 1 次加 11 倍量水, 煎煮 1.5 h; 第 2 次加 7 倍量水, 煎煮 1.0 h, 合并 2 次水提液得原液, 各组合中药材称取量见表 2。

2.3 “构件”的制备

将原液按一定处方量分别进行膜分离试验和大孔吸附树脂分离试验, 制备所需“构件”, 见表 1。

2.3.1 膜分离法制备“构件” 各组合合煎液分别用 0.2 μm 无机陶瓷膜进行微滤, 得到的截留液进行

表 2 清络通痹各组合药材称样量

Table 2 Sample weight of crude drugs in each combination of QTD

组 合	称样量 / g								共计
	青风藤	生地	桑寄生	稀莪草	雷公藤	僵蚕	三七	络石藤	
A	150.139	150.422							300.561
B			150.096	150.034	50.331				350.461
C						250.678	75.025		325.703
D								300.029	300.029
AB	75.000	75.000	75.000	75.000	25.000				325.000
AC	120.318	120.262				80.764	24.060		345.404
AD	120.000	120.000						120.000	360.000
BC			120.086	120.073	40.221	80.173	24.030		384.583
BD			90.044	90.088	30.135			90.055	300.322
CD						120.155	36.095	180.135	336.385
ABC	75.324	75.194	75.262	75.101	25.109	50.711	15.096		391.797
ABD	180.000	180.000	180.000	180.000	60.000			180.000	960.000
ACD	90.145	90.077				60.158	18.050	90.233	348.663
BCD			75.012	75.035	25.276	50.208	15.059	75.086	315.676
ABCD	75.118	75.025	75.091	75.041	25.093	50.350	15.074	75.027	465.819

减压干燥,得到干浸膏(粒径 $>0.2\mu\text{m}$);其 $0.2\mu\text{m}$ 微滤液再用相对分子质量 5×10^4 PS膜进行滤过,得到的截留液进行减压干燥,得到干浸膏(粒径 $<0.2\mu\text{m}$,相对分子质量 $>5\times 10^4$);其相对分子质量 5×10^4 滤过液再用相对分子质量 1×10^4 PS膜进行滤过,得到的截留液进行减压干燥,得到干浸膏(粒径 $<0.2\mu\text{m}$, $1\times 10^4<$ 相对分子质量 $<5\times 10^4$);其相对分子质量 1×10^4 滤过液再用相对分子质量 $6\ 000$ PS膜进行滤过,得到的截留液进行减压干燥,得到干浸膏($6\ 000<$ 相对分子质量 $<1\times 10^4$);其相对分子质量 $6\ 000$ 滤过液进行减压干燥,得到干浸膏(相对分子质量 $<6\ 000$)。微滤:各组合离心液分别用 $0.2\mu\text{m}$ 无机陶瓷膜进行微滤;相对分子质量 5×10^4 超滤膜超滤:各组合 $0.2\mu\text{m}$ 无机陶瓷膜微滤液分别用相对分子质量 5×10^4 PS膜进行超滤;相对分子质量 1×10^4 超滤膜超滤:各组合相对分子质量 5×10^4 超滤液分别用相对分子质量 1×10^4 PS膜进行超滤;相对分子质量 $6\ 000$ 超滤膜超滤:组合相对分子质量 1×10^4 超滤液分别用相对分子质量 $6\ 000$ PS膜进行超滤。膜滤终点判定方式:进行微(超)滤时,当滤液的体积达到原液体积的120%时,即结束微(超)滤。截留液的收集:微(超)滤结束后,用去离子水冲洗膜,冲洗至水洗液无色(肉眼判断),将截留液和水洗液合并后,浓缩,减

压干燥,作为“构件”。

2.3.2 大孔吸附树脂法分离法制备“构件” 将各组合进行离心($3\ 000\text{ r/min}$, 5 min),上清液上 AB-8 大孔吸附树脂柱(树脂量与生药量之比为 2:1),收集流出液,然后用 8 倍柱体积量蒸馏水冲洗树脂柱,水洗液和流出液合并后,浓缩,减压干燥得浸膏;树脂柱再用 8 倍生药量 70%乙醇洗脱(预试验选取了 10%、30%、50%、70%、95%乙醇进行比较研究,通过对君药青藤碱的转移率等指标考察发现,10%、30%乙醇对青藤碱的洗脱效果较差,50%、70%、95%乙醇青藤碱的转移率并无明显差异。根据实际生产,选取常用的 70%乙醇为洗脱剂),收集洗脱液减压(0.04 MPa , $70\sim 75\text{ }^\circ\text{C}$)回收乙醇,浓缩,减压干燥得浸膏。

2.4 各“构件”浸膏得率

依照《中国药典》2010 版一部附录 XA 浸出物测定法测定各样品浸膏量(浸膏得率=浸膏质量/药材投料量)^[9]。各“构件”的浸膏得率见表 3。除了合煎水提液外, $0.2\mu\text{m}$ 截留液、 $6\ 000$ 渗透液、水洗液得膏率较高。在膜分离过程中,说明 $0.2\mu\text{m}$ 无机陶瓷膜对药液中胶体、颗粒等大分子物质有较好的滤过作用;其他小分子物质主要集中在 $6\ 000$ 相对分子质量以下,所以 $6\ 000$ 渗透液的得膏率较高。在树脂洗脱液中,由于水洗液洗脱了大部分水

表 3 清络通痹各“构件”浸膏得率

Table 3 Extract yield of “Building Blocks” in QTD

组合	浸膏得率 / %							
	1	2	3	4	5	6	7	8
A	27.093	12.028	1.572	1.709	1.475	6.865	22.169	3.357
B	16.353	6.648	0.758	0.800	0.443	4.248	41.545	3.510
C	34.946	14.293	1.838	0.976	0.345	3.752	22.352	4.251
D	9.299	6.575	1.404	0.592	2.939	0.420	11.589	3.753
AB	32.469	9.085	1.727	1.148	1.482	4.117	19.774	3.572
AC	36.890	11.149	1.147	0.975	1.460	7.030	22.249	3.924
AD	17.509	8.528	1.661	0.549	1.062	6.648	17.958	3.838
BC	23.598	7.816	0.905	0.722	0.811	4.529	14.755	3.584
BD	18.379	7.862	1.161	0.596	0.547	2.415	11.628	3.866
CD	12.771	8.999	1.631	1.519	1.005	2.872	15.343	4.267
ABC	26.728	8.464	1.562	0.823	0.970	5.915	18.584	3.564
ABD	21.836	6.311	1.644	1.046	2.407	6.223	18.919	3.445
ACD	22.165	10.380	1.575	0.862	0.666	6.775	22.376	2.793
BCD	29.967	8.251	1.340	0.454	0.399	2.632	14.356	3.580
ABCD	21.842	8.395	1.364	0.753	0.765	5.143	17.387	3.467

溶液的物质，醇洗液中残留了极性较小的小分子物质，因而水洗液得膏率较高。

2.5 “构件”指标性成分分析

本研究分别在君臣佐使各组合药味中选取代表性的药效成分作为检测指标；其中君药选择青风藤中的青藤碱；臣药选择豨莶草中的奇任醇；佐药选择三七中的三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁；使药选择络石藤，测定其总黄酮的量。其具体实验条件及方法学考察见文献方法^[10]。

2.5.1 测定青藤碱的色谱条件 参照相关文献^[11]并进行适当调整后设定为：Waters 515 HPLC 系统，流动相为乙腈-0.06%二乙胺（30：70），柱温 30℃，体积流量 1.00 mL/min，进样量 5 μL，检测波长 262 nm。

2.5.2 测定奇任醇的色谱条件 Waters 515 HPLC 系统，流动相为乙腈-水（27：73），柱温 30℃，体积流量 1.00 mL/min，进样量 5 μL，检测波长 215 nm。

2.5.3 测定三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁ 的色谱条件 Agilent 1100 HPLC 系统，流动相为乙腈（A）-水（B），梯度洗脱：0~12 min，19% A；12~60 min，19%~36% A；柱温 30℃，体积流量 1.00 mL/min，进样量 10 μL，检测波长 203 nm。

2.5.4 测定总黄酮的紫外条件 检测波长 500 nm。

2.5.5 供试品溶液的制备 精确吸取供试品溶液

1 mL，用乙腈稀释 4 倍，3 000 r/min 离心 10 min，取其上清液即得。

2.5.6 样品测定 精确移取供试品溶液适量，按上述各条件，依法测定，结果见表 4~7。

表 4 清络通痹各组合原液及“构件”中青藤碱的量

Table 4 Sinomenine in each combination and “Building Blocks” of QTD

组合	青藤碱 / %							
	1	2	3	4	5	6	7	8
A	1.430	1.018	1.192	1.306	1.016	0.998	0.015	2.927
AB	0.523	0.592	0.730	0.917	0.628	0.564	0.007	4.241
AC	0.759	0.636	0.871	1.092	0.939	0.943	0.021	4.140
AD	1.277	0.710	0.845	1.055	0.803	0.835	0.042	4.801
ABC	0.563	0.517	0.619	0.805	0.663	0.565	0.017	3.573
ABD	0.562	0.464	0.521	0.587	0.586	0.562	0.007	3.518
ACD	0.791	0.586	0.741	0.835	0.713	0.701	0.014	4.418
ABCD	0.497	0.383	0.421	0.542	0.377	0.392	0.005	2.698

表 5 清络通痹各组合原液及“构件”中奇任醇的量

Table 5 Kirenol in each combination and “Building Blocks” of QTD

组合	奇任醇 / %							
	1	2	3	4	5	6	7	8
B	0.408	0.223	0.191	0.210	0.144	0.116	0.000	0.184
AB	0.177	0.162	0.138	0.168	0.071	0.020	0.000	1.599
BC	0.156	0.130	0.174	0.234	0.094	0.092	0.006	1.110
BD	0.176	0.119	0.116	0.235	0.125	0.038	0.000	1.080
ABC	0.059	0.053	0.039	0.076	0.106	0.054	0.000	0.416
ABD	0.061	0.054	0.038	0.031	0.051	0.070	0.000	0.413
BCD	0.079	0.068	0.157	0.160	0.086	0.047	0.013	1.048
ABCD	0.414	0.372	0.255	0.553	0.322	0.179	0.000	0.115

从表 4 可以看出，青藤碱在水洗液中的量很低，而在醇洗液中的量均较高，说明 AB-8 树脂对青藤碱有较好吸附和解吸作用。由表 5 可以看出，B 组合即臣药和 ABCD 组合醇洗液中奇任醇的量较低，其他组合奇任醇的量较高，说明 A 组合即君药、C 组合即佐药和 D 组合即使药与臣药配伍可以使奇任醇在 AB-8 树脂的醇洗液中的量增加。从表 6 可以看出，除 BCD 组合外，水洗液均可检测到皂苷成分，说明 AB-8 树脂对皂苷有较好的精制作用。从表 7 可以看出，与其他几个成分的量相比，总黄酮的量较高，这与药材中黄酮的量较高有直接的关系。

表 6 清络通痹各组合原液及“构件”中总皂苷的量

Table 6 Total saponins in each combination and “Building Blocks” of QTD

组合	总皂苷 / %							
	1	2	3	4	5	6	7	8
C	0.048	0.046	0.057	0.066	0.052	0.045	0.000	0.457
AC	0.013	0.011	0.013	0.007	0.013	0.011	0.000	0.145
BC	0.017	0.015	0.018	0.020	0.016	0.000	0.000	0.071
CD	0.065	0.042	0.060	0.045	0.034	0.211	0.000	0.194
ABC	0.010	0.010	0.009	0.010	0.007	0.007	0.000	0.047
ACD	0.007	0.006	0.004	0.089	0.056	0.031	0.000	0.082
BCD	0.010	0.006	0.007	0.180	0.070	0.011	0.000	0.019
ABCD	0.007	0.003	0.004	0.007	0.038	0.019	0.000	0.033

表 7 清络通痹各组合原液及“构件”中总黄酮的量

Table 7 Total flavonoids in each combination and “Building Blocks” of QTD

组合	总黄酮 / %							
	1	2	3	4	5	6	7	8
D	16.580	8.716	11.715	8.933	1.082	29.914	2.285	20.366
AD	8.376	5.548	6.747	6.816	5.075	3.517	1.128	33.219
BD	7.570	5.424	9.600	6.290	4.008	1.691	2.947	23.892
CD	8.915	3.164	5.463	5.306	3.649	2.814	1.434	15.137
ABD	4.947	4.366	9.918	4.400	8.512	3.202	1.827	29.798
ACD	3.655	3.400	5.842	5.306	4.728	2.941	1.044	26.450
BCD	3.500	3.229	18.866	4.523	18.844	0.232	2.574	12.522
ABCD	5.868	5.169	6.059	4.349	3.337	2.129	0.963	24.027

3 讨论

以上实验结果说明, 配伍组合的不同能引起化学成分种类与数量的变化, 分离技术(制药工艺)的不同也能引起化学成分种类与数量的变化, 而这些变化必然会引起药效的变化。要找到成分间最佳的组合, 必须借助药效学实验的方法对其进行评价, 并筛选出相关的活性“构件”。

近年来, 中药复方组合化学研究虽有相关文章发表, 但具体的实验研究报道仅见杨奎等^[12]采用二元索引库筛选法进行川芎、天麻提取物的复方组合化学研究。该研究对中药复方组合化学研究的方法学进行了有益的探索, 但其组合库组成不到 10 个构件, 与具有多样性意义的组合化学原理相差甚远。

本实验仅是建立了组合库, 并对组合库进行了初步化学表征。本课题组还将采用血清药理学、分子生物学等手段对组合库进行活性检测; 将得到的

化学组成与生物活性的相关数据用统计多元分析、主成分分析、人工神经网络(ANN)及支持向量机(support vector machine, SVM)等^[13-16]多种数据挖掘算法, 取长补短, 相互印证, 优化建模, 探讨“构-效”关系规律, 寻找各“构件”化学性质与生物活性的相关性。

参考文献

- [1] 何祥久, 邱峰, 姚新生. 中药复方研究现状和思路[J]. 化学进展, 2001, 13(6): 481-485.
- [2] 岳鹏飞, 吴彬, 郑琴, 等. 基于多组分多维向量归一的中药复方“总量”药动学评价模式的创新与思考[J]. 药物评价研究, 2011, 34(5): 335-338.
- [3] 唐志书, 郭立玮. 试论建立中药复方提取分离评价体系的科学原则[J]. 中草药, 2010, 41(6): 841-845.
- [4] 周俊. 中药复方-天然组合化学库与多靶作用机理[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(2): 67.
- [5] 郭立玮, 朱华旭, 潘林梅. 基于复杂体系原理的中药复方药效物质“组合筛选”思路与方法[J]. 中草药, 2009, 40(4): 505-508.
- [6] 周学平, 周仲瑛, 金妙文, 等. 舒关清络冲剂治疗中、晚期类风湿性关节炎的研究[J]. 南京中医药大学学报: 自然科学版, 1998, 14(4): 206-209.
- [7] 周学平, 周仲瑛, 金妙文, 等. 养阴清热、宣痹通络法治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 南京中医药大学学报: 自然科学版, 2002, 18(2): 85-88.
- [8] 周学平, 周仲瑛, 金妙文, 等. 清络通痹颗粒治疗类风湿性关节炎阴虚络热证 63 例临床研究[J]. 中医杂志, 2003, 44(3): 191-193.
- [9] 中国药典[S]. 一部. 2010.
- [10] 曹云台. 清络通痹药效物质“组合-筛选”初步研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [11] 周昊, 彭国平. HPLC 法测定复方青藤片中青藤碱的含量[J]. 中国中医急症, 2006, 15(12): 1382-1383.
- [12] 杨奎, 郭力, 周明眉, 等. 中药复方组合化学研究方法初探[J]. 中药药理与临床, 1998, 14(3): 42-44.
- [13] Trotter M W B, Buxton B F, Holden S B. Support vector machines in combinatorial chemistry[J]. Meas Control, 2001, 34(8): 235-239.
- [14] 朱华旭, 黄山, 陆文聪, 等. SVM 算法用于黄连解毒汤 3 种指标性成分配伍浓度与药效作用相关性的研究[J]. 中成药, 2011, 33(10): 1709-1712.
- [15] 陆文聪, 陈念贻, 叶晨洲, 等. 支持向量机算法和软件 ChemSVM 介绍[J]. 计算机与应用化学, 2002, 19(6): 697-702.
- [16] 陈念贻, 陆文聪, 叶晨洲, 等. 支持向量机及其他核函数算法在化学计量学中的应用[J]. 计算机与应用化学, 2002, 19(6): 691-696.