

## 基于支持向量机的5种大黄苷元治疗脑缺血的配伍研究

吴纯伟<sup>1</sup>, 宿爱山<sup>1</sup>, 陈超<sup>1,2,3</sup>, 梁生旺<sup>1,2,3</sup>, 王淑美<sup>1,2,3\*</sup>

1. 广东药学院中药学院, 广东 广州 510006

2. 广东高校中药质量工程技术研究中心, 广东 广州 510006

3. 国家中医药管理局中药数字化质量评价技术重点研究室, 广东 广州 510006

**摘要:** 目的 筛选大黄中5种能够治疗脑缺血的大黄苷元(芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚)的最佳配伍。方法 采用均匀设计法将大鼠分为14组, 每组15只。采用线栓法制备大鼠大脑中动脉闭塞(MCAO)模型, 以神经功能症状评分、脑梗死面积为指标, 探讨不同配伍的大黄苷元对脑缺血大鼠的影响, 同时基于支持向量机(SVM)建立大黄苷元药效预测模型。结果 经SVM回归分析, 得到大黄苷元最优配伍为芦荟大黄素 6.653 4 mg/kg、大黄酸 26.000 8 mg/kg、大黄素 11.004 2 mg/kg、大黄酚 3.841 4 mg/kg 和大黄素甲醚 3.862 0 mg/kg。结论 不同配比的大黄苷元能有效改善大鼠脑缺血的各个指标, 采用均匀设计结合SVM的模拟预测方法优选出了5种大黄苷元组分的最佳配比。

**关键词:** 大黄苷元; 配伍; 脑缺血; 支持向量机; 均匀设计; 芦荟大黄素; 大黄酸; 大黄素; 大黄酚; 大黄素甲醚

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)22-3377-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.22.015

## Compatibility study of five rhubarb aglycones in treatment of cerebral ischemia based on support vector machine

WU Chun-wei<sup>1</sup>, SU Ai-shan<sup>1</sup>, CHEN Chao<sup>1,2,3</sup>, LIANG Sheng-wang<sup>1,2,3</sup>, WANG Shu-mei<sup>1,2,3</sup>

1. School of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. Research Center of Guangdong Province of TCM Quality Engineering, Guangzhou 510006, China

3. Key Laboratory of State Administration of TCM for Digitization of Chinese Medicine Evaluation, Guangzhou 510006, China

**Abstract: Objective** To optimize the compatibility of five rhubarb aglycones (aloe-emodin, rhein, emodin, rhubarb, and physcion) in treatment of cerebral ischemia. **Methods** The rats were divided into 14 groups based on uniform design. The rats were subjected to right middle cerebral artery occlusion (MCAO) with the suture-occluded method by Longa. The effect of rhubarb aglycone was evaluated using neurological symptoms and infarction area percentage as indexes. The support vector (SVM) machine model was established for pharmacodynamics prediction of rhubarb aglycone. **Results** The model established in this study could predict the drug actions of different combinations. The best compatibility was aloe-emodin 6.653 4 mg/kg, rhein 26.000 8 mg/kg, emodin 11.004 2 mg/kg, chrysophanol 3.841 4 mg/kg, and physcion 3.862 0 mg/kg. **Conclusion** Different compatibilities of rhubarb aglycone are effective in the treatment of ischemia to rats. Uniform design combined with SVM method can be more efficient to realize the dose optimization for rhubarb aglycone prescription.

**Key words:** rhubarb aglycone; optimum compatibility; cerebral ischemia; support vector machine; uniform design; aloe-emodin; rhein; emodin; rhubarb; physcion

大黄 *Rhei Radix et Rhizoma* 是临床常用中药, 具有逐瘀活血、泻下攻积、凉血解毒、泻火清热、利湿退黄的功效。大黄对于缺血性脑卒中的治疗作用, 是以“血瘀腑实”为缺血性脑卒中主要病机的

中医学认知为依据而提出的, 活血通腑是脑卒中治疗的常用治法, 而大黄作为活血通腑及泻下作用的最常用中药, 对脑卒中的预防及治疗有很好的效果<sup>[1]</sup>。研究证明大黄苷元对脑缺血损伤有显著的保护作用,

收稿日期: 2015-02-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81274060, 81274059, 81473413)

作者简介: 吴纯伟(1990—), 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础及化学信息学研究。Tel: 18319579819 E-mail: 1255056168@qq.com

\*通信作者 王淑美(1966—), 博士, 教授, 主要研究方向为中药药效物质基础及化学信息学研究。Tel: (020)39352177 E-mail: shmwang@sina.com

能增强脑组织耐缺氧能力<sup>[2-5]</sup>，具有良好的应用前景。但各苷元的量效关系尚不确切，本实验室前期研究表明大黄苷元治疗脑缺血作用并不是简单的线性关系<sup>[6]</sup>。

支持向量机 (support vector machine, SVM) 是一种人工智能技术的机器学习新方法，能非常成功地处理回归以及模式识别与分类等诸多问题，用于数据挖掘，并可推广于预测和综合评价等领域<sup>[7]</sup>。该算法是专门针对有限样本而提出的，其目标是获得现有样本信息的最优解，能够有效处理“小样本，非线性”的数据<sup>[8]</sup>。故本实验基于均匀设计，以脑缺血模型大鼠脑梗死面积作为反映脑缺血损伤程度的指标，基于 SVM 建立 5 种大黄苷元芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚药效预测模型，从而优选出大黄苷元治疗脑卒中的最佳配伍，为大黄苷元在缺血性脑卒中治疗中的应用奠定基础。

## 1 材料

### 1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠，体质量 280~320 g，购自河北省实验动物中心，许可证号 SYXK (冀) 2008-0026。自由进食进水，实验前适应性饲养 1 周。

### 1.2 药品与试剂

芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚 (自制，质量分数均 >93%)；尼莫地平 (山

东新华制药有限公司生产，批号 20082122)；红四氮唑 (氯化-2,3,5-苯基四氮唑，分析纯，购自华东师范大学化工厂，批号 20051115)；氯化钠注射液 (郑州市永和制药有限公司)。羧甲基纤维素钠 (CMC-Na，广州器化医疗器械设备有限公司)。

### 1.3 仪器

KDC-160HR 高速冷冻离心机 (科大创新股份有限公司中佳分公司)；53322A 系结镊 (苏州六六视觉科技股份有限公司)；KQ-100 型超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司)；BS210S 电子天平 (德国 Sartorius)；HH-6 数显恒温水浴锅 (上海精风仪器有限公司)；MDF-U32V 型超低温冰箱 (日本三洋株式会社)。

## 2 方法

### 2.1 均匀设计实验方案

将大黄的 5 个苷元成分芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚作为考察因素，以文献报道<sup>[3-5]</sup>的大黄各苷元单体治疗脑缺血的有效剂量为基础，确定各苷元的剂量范围分别为芦荟大黄素 0~10.24 mg/kg、大黄酸 0~30.72 mg/kg、大黄素 0~30.72 mg/kg、大黄酚 0~40.96 mg/kg、大黄素甲醚 0~61.44 mg/kg。采用均匀设计方法将各苷元剂量的考察范围梯度分为 11 个水平，按照  $U_{11}(11^5)$  表安排实验方案，各成分分配比组合见表 1。

表 1 实验因素水平设计

Table 1 Design of levels and experimental factors

分组编号	芦荟大黄素/(mg·kg <sup>-1</sup> )	大黄酸/(mg·kg <sup>-1</sup> )	大黄素/(mg·kg <sup>-1</sup> )	大黄酚/(mg·kg <sup>-1</sup> )	大黄素甲醚/(mg·kg <sup>-1</sup> )
1	0	0.06	0.12	0.64	3.84
2	0.02	0.24	0.96	20.48	0.24
3	0.04	0.96	7.68	0.32	30.72
4	0.08	3.84	0	10.24	1.92
5	0.16	15.36	0.24	0.16	0.12
6	0.32	0	1.92	5.12	15.36
7	0.64	0.12	15.36	0.08	0.96
8	1.28	0.48	0.06	2.56	0
9	2.56	1.92	0.48	0	7.69
10	5.12	7.68	3.84	1.28	0.48
11	10.24	30.72	30.72	40.96	61.44

### 2.2 分组及给药

将大鼠随机分为 14 组：假手术组、模型组、阳性药组 (尼莫地平, 6 mg/kg) 和大黄苷元配伍给药组 (表 1 中分组编号 1~11 号)，每组 15 只。制备模型前，假手术组、模型组大鼠 ig 1% CMC-Na 溶液，阳性药组和大黄苷元配伍给药组 ig 对应药物

的 CMC-Na 溶液，给药体积为 2 mL/kg，每天给药 1 次，连续给药 4 d，末次给药 1 h 后，制备模型。

### 2.3 大鼠脑缺血再灌注模型制备

参照 Longa 等<sup>[9]</sup>的方法制备大鼠大脑中动脉闭塞 (MCAO) 模型，大鼠禁食 10 h 后，10% 水合氯醛 (3 mL/kg) ip 麻醉，仰卧固定于手术台上，颈

部正中切口，逐层分离暴露颈总动脉（CCA），颈外动脉（ECA）、颈内动脉（ICA），结扎 ECA 远心端和 CCA，阻断 ICA，于 CCA 和 ECA 分叉处剪 0.2 mm 小口，将线栓插入 ICA，向上深入至分叉以上 18 mm 左右，直至有阻力，即阻断大脑中动脉入口处，结扎 ICA 近心端，术中维持环境温度 25~26 °C，2 h 后轻轻抽出栓线再灌注。假手术组只暴露左侧血管不做插线处理，模型组大鼠只栓塞左侧。再灌注 2 h 后，各缺血模型大鼠均表现活动迟缓、竖毛、易激惹，右侧前爪不能伸展，爬行呈转圈状等表现，模型复制成功。

### 2.4 指标测定

**2.4.1 神经功能症状评分** 参照 Longa 等<sup>[9]</sup>方法于缺血再灌注 2 h 后，进行 5 分制评分。0 分：无神经损伤症状；1 分：提尾悬空时，手术对侧前肢不能完全伸展；2 分：自由行走时向手术对侧转圈；3 分：自由行走时向手术对侧倾倒；4 分：不能自发行走，意识丧失。

**2.4.2 脑梗死面积测定** 取再灌注 24 h 大鼠，断头，完整取脑，立即放入 -20 °C 低温冰箱中，冷冻 15 min。将脑沿冠状面切成 4 片（切口分别在在视交叉部位、漏斗柄部位及其后 2 mm 处）。取第 2 片脑片，于 2% TTC 溶液中 37 °C 水浴染色 20 min（10 min 时翻片），生理盐水冲洗 3 次，于 10% 甲醛溶液中固定，24 h 后拍照。Image Pro Plus 软件测量脑切片的梗死区面积占全脑切面的百分比。

### 2.5 SVM 预测模型的建立

**2.5.1 数据的预处理** 基于归一化法对数据进行处理，按 mapminmax 函数把指标进行归一化预处理，使得不同水平的实验数据在 [0, 1] 范围内。

$$x_i = (x_{0i} - x_{0min}) / (x_{0max} - x_{0min})$$

$x_i$  为归一化后的值， $x_{0i}$  为初始值， $x_{0max}$  和  $x_{0min}$  分别为实验数据的最大值和最小值

**2.5.2 预测模型的建立** SVM 算法采用台湾大学林智仁的 LIBSVM 软件包<sup>[10]</sup>进行计算。其他计算程序采用 MATLAB 软件编写计算。核函数选定为 RBF 核，其中核参数 ( $\gamma$ ) 和惩罚参数 ( $C$ ) 需要优化确定。对于各实验数据利用留一法交叉验证，并结合网格搜索的方法进行相关的参数优选。以均方差 MSE 作为目标函数，得到 MSE 最小时的  $C$  和  $\gamma$ 。网格搜索范围为  $[2^{-10}, 2^{10}]$ 。

$$MSE = \sqrt{\sum (x^{Predicted} - x^{Observed})^2 / N}$$

$x^{Predicted}$  和  $x^{Observed}$  分别表示预测值和实验值，而  $N$  表示训练集样本数

### 2.6 统计学方法

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示，应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析，多组样本均数比较进行方差齐性检验，单因素方差分析法进行统计分析。

## 3 结果

### 3.1 神经功能症状评分结果

各组大鼠神经功能症状评分结果显示，各给药组与模型组相比，损伤症状均有不同程度的改善，其中 10 号组尤为显著 ( $P < 0.01$ )，3、5、7 和 11 号组亦有显著改善作用 ( $P < 0.05$ )。结果见表 2。

### 3.2 脑梗死面积测定结果

各给药组与模型组比较，脑梗死面积均有不同程度减少，其中 3、8、10 和 11 号组差异非常显著 ( $P < 0.01$ )。1、5、7 号组差异显著 ( $P < 0.05$ )。结果见表 2 和图 1。

表 2 不同配比大黄苷元对 MCAO 大鼠神经功能症状评分及脑梗死面积的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Effect of different compatibilities of rhubarb aglycone on neurological symptoms scores and infarction area percentage of MCAO rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	神经症状评分	脑梗死面积/%
假手术	12	0	0
模型	8	3.00 ± 1.12	33.51 ± 12.94 <sup>△△</sup>
尼莫地平	10	2.10 ± 0.99*	25.41 ± 14.08 <sup>△△</sup>
配伍 1 号	8	2.38 ± 0.92	17.14 ± 14.10 <sup>*△△</sup>
配伍 2 号	7	2.38 ± 1.06	22.25 ± 13.41 <sup>△△</sup>
配伍 3 号	7	2.25 ± 0.71*	6.29 ± 5.19**
配伍 4 号	7	2.29 ± 0.95	23.47 ± 15.96 <sup>△△</sup>
配伍 5 号	8	2.13 ± 0.99*	19.19 ± 17.56 <sup>*△△</sup>
配伍 6 号	7	2.29 ± 0.95	24.39 ± 15.37 <sup>△△</sup>
配伍 7 号	8	2.13 ± 0.83*	18.80 ± 14.63 <sup>*△△</sup>
配伍 8 号	11	2.33 ± 0.98	16.13 ± 15.80 <sup>**△△</sup>
配伍 9 号	8	2.50 ± 0.93	24.34 ± 16.23 <sup>△△</sup>
配伍 10 号	10	1.90 ± 0.74**	4.31 ± 3.91**
配伍 11 号	9	2.00 ± 0.71*	15.14 ± 17.86 <sup>**△△</sup>

与假手术组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$  <sup>△△</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: \* $P < 0.05$

\*\* $P < 0.01$ , 下同

<sup>△</sup> $P < 0.05$  <sup>△△</sup> $P < 0.01$  vs Sham group; \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs model group, same as below

### 3.3 数据预处理结果

将药物的给药剂量和脑梗死面积均值进行归一化处理，结果见表 3。

### 3.4 SVM 预测模型建立

基于网格搜索的方法进行相关的参数优选，在

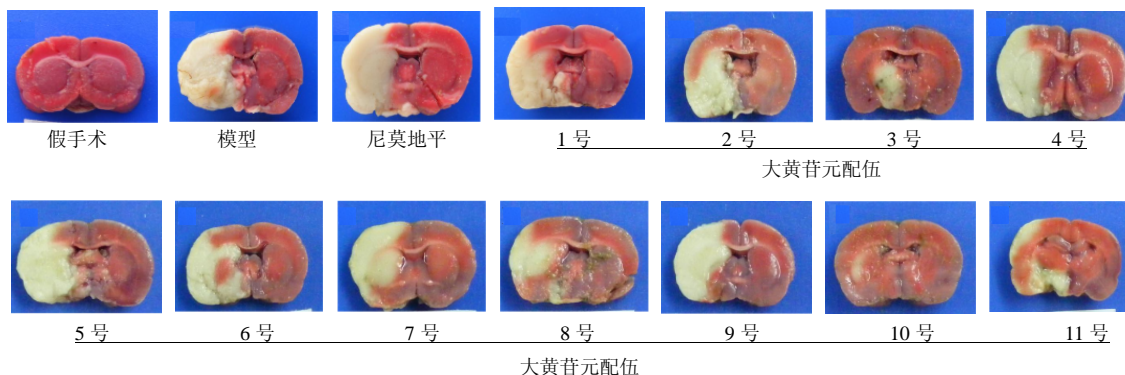


图1 脑切片 TTC 染色结果

Fig. 1 TTC dyeing results of brain tissue slices

表3 大黄苷元不同配比和脑梗死面积归一化数据

Table 3 Normalized data of compatibility of rhubarb aglycone and infarction area percentage

组别	芦荟大黄素	大黄酸	大黄素	大黄酚	大黄素甲醚	脑梗死面积
模型	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	1.000 0
配伍 1 号	0.000 0	0.002 0	0.003 4	0.015 3	0.060 6	0.439 4
配伍 2 号	0.001 5	0.006 9	0.027 8	0.508 3	0.004 6	0.614 4
配伍 3 号	0.003 2	0.028 1	0.222 3	0.008 3	0.495 6	0.067 8
配伍 4 号	0.008 4	0.113 7	0.000 0	0.226 7	0.030 3	0.656 2
配伍 5 号	0.016 3	0.442 3	0.006 9	0.004 1	0.002 2	0.509 6
配伍 6 号	0.032 1	0.000 0	0.055 7	0.121 2	0.242 3	0.687 7
配伍 7 号	0.060 0	0.004 2	0.440 6	0.002 6	0.019 3	0.496 2
配伍 8 号	0.124 3	0.013 9	0.001 5	0.062 2	0.000 0	0.404 8
配伍 9 号	0.251 7	0.054 6	0.012 9	0.000 0	0.125 7	0.686 0
配伍 10 号	0.501 3	0.224 1	0.112 6	0.032 2	0.008 5	0.000 0
配伍 11 号	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	0.370 9

[2<sup>-10</sup>, 2<sup>10</sup>] 范围内优选最佳参数, 当 RMSEP 最小时, 确定  $\gamma=2^2$ 、 $C=2^8$  为最优参数, 以此参数建立 SVM 药效预测非线性回归模型。采用留一法检验对预测值与测得值进行相关分析, 得到相关系数为 0.965 4。表明本实验的预测模型不仅对训练样本集模拟效果较好, 而且具有很好的泛化能力, 能够保证对独立样本集有较高预测精度<sup>[10]</sup>。预测模型所得的预测值与测量值关系见图 2。

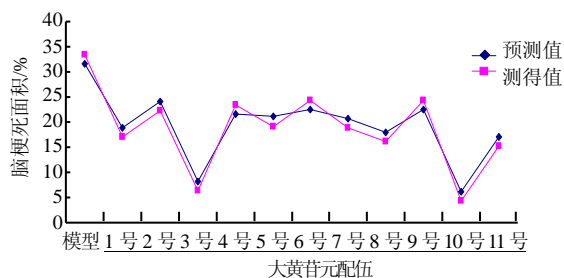


图2 大黄苷元各配伍组药效预测值与测量值相关曲线图

Fig. 2 Related curves of measured and predicted values of rhubarb aglycone in each compatible group

### 3.5 最优配伍预测

将各因素所选范围等分为 20 个水平, 并对各个水平进行组合, 即 20<sup>5</sup>=3 200 000 个组合配伍, 分别将各配伍组合作为优选模型的输入, 在优选模型下进行各药效的指标预测, 在各配伍组合中优选出各药效指标最优的配伍。最终得到最优配伍为芦荟大黄素 6.653 4 mg/kg、大黄酸 26.000 8 mg/kg、大黄素 11.004 2 mg/kg、大黄酚 3.841 4 mg/kg 和大黄素甲醚 3.862 0 mg/kg。

### 3.6 优化配比验证

SD 雄性大鼠 60 只, 随机分为 4 组: 假手术组、模型组、尼莫地平组、配伍优化组, 每组 15 只。分组给药及模型制备方法同“2.2”和“2.3”项, 检测大鼠脑梗死面积和神经功能症状评分。结果见表 4, 结果显示, 优化组与模型组相比, 脑梗死面积显著减少 ( $P<0.01$ ), 表明优选的配比合理有效。

## 4 讨论

本研究采用均匀设计法将大黄苷元配伍成不同

表4 大黄苷元最优组合配比验证实验结果 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 4 Result of verification experiment of optimized compatibility of rhubarb aglycone ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	脑梗死面积/%	神经症状评分
假手术	12	0	0
模型	9	27.69 ± 11.58 <sup>△△</sup>	2.75 ± 1.03 <sup>△△</sup>
尼莫地平	8	15.02 ± 6.32 <sup>**</sup>	2.13 ± 0.92
配伍优化	9	4.22 ± 3.14 <sup>***#</sup>	1.97 ± 0.97 <sup>*</sup>

与尼莫地平组比较: \*P<0.05

#P < 0.05 vs Nimodipin group

的组分。均匀设计是在正交设计的基础上提出的,均匀设计舍弃了正交设计中的整齐可比性,让实验点在其实验范围内充分地“均匀分散”。这样实验中每个点都有较好的代表性,只需达到因素水平次数的实验设计即可达到正交设计的实验效果<sup>[11]</sup>。

本研究前期用 SPSS 17.0 软件对脑梗死面积和神经症状积分与各苷元单体剂量水平之间进行 Pearson 相关分析,结果发现药理指标与苷元成分剂量之间无显著的线性相关关系,且各苷元对药理指标的作用方向并不一致,由此可以判断各苷元成分配伍与各药理指标的关系不是简单的线性关系<sup>[6]</sup>,故须采用非线性的建模方法进行组分配伍与药效关系的研究。对各药理实验指标结果关系进行相关分析发现神经症状积分与脑梗死面积有极显著的相关关系,由此可知大鼠外在的症状是脑内梗死的外在表现,故采用脑梗死面积作为药效指标进行建模研究。

本实验室前期曾采用随机森林算法、人工神经网络和 SVM 进行建模研究,结果发现 SVM 模拟效果最佳,故采用 SVM 对数据进行非线性回归。SVM 是 Vapnik 等根据统计学理论提出的一种新的机器学习方法,由于其出色的学习性能,已成为当前的研究热点。SVM 最大的特点就是泛化能力比较强<sup>[7]</sup>,即由有限的训练集样本得到小误差的同时仍能够保证对独立的测试集的小误差,非常适合“非线性、小样本”的中药多组分与生物效应间数据分析和关系描述。

本实验采用 RBF 函数进行 SVM 模型的建立,建模过程有 2 个参数需要确定,即核参数和惩罚参数,通常采用交叉检验来确定模型中参数的值。交叉检验方法包括自检验他检验以及留一法检验等。自检验是将训练集直接带入模型进行验算,所以精度一般偏高。他检验则是对与训练集完全独立的样本集进行验算,故精度偏低。但却是一种较为严格

的评价方法,反映了预测方法的泛化性,能够客观估计输入向量的聚类特性。留一法检验是从数据集中依次将每个样本单独取出用剩下的样本集进行训练,对取出的单个样本进行测试重复,直到数据集中每个样本都被单独测试过。三者之中以留一法检验最为严格和客观<sup>[12]</sup>。故本实验采用留一法进行参数优化。参数优化结果表明所建模型能够很好地模拟大黄各配伍组治疗脑缺血的药效预测。统计分析及验证实验结果证明优化组合的大黄苷元组对脑梗死面积有非常显著的改善作用,其组合后的药效优于阳性组,从而表明基于均匀设计-药效学验证-数学建模的结合可为组分配伍剂量优化提供新的模式,是解决中药组分配伍量效关系的强有力的工具。

参考文献

- [1] 刘敬霞,李建生. 通腑泻下法防治中风的临床研究进展 [J]. 中国中医急症, 2004, 13(2): 115-116.
- [2] 颜娟,张丹参. 大黄酚神经保护作用及其机制研究进展 [J]. 神经药理学报, 2012, 6(2): 52-54.
- [3] 刘敬霞,李建生,梁生旺,等. 大黄苷元及其单体对大鼠脑缺血损伤的保护作用 [J]. 河南中医学院学报, 2004, 19(115): 23-25.
- [4] 李建生,刘敬霞,方建,等. 大黄苷元抗大鼠脑缺血损伤及对炎症细胞因子的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(5): 275-278.
- [5] 李建生,刘敬霞,梁生旺,等. 大黄苷元对脑缺血大鼠神经细胞凋亡及相关基因表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(3): 155-157.
- [6] 李建生,刘敬霞,梁生旺,等. 大黄有效部位保护大鼠脑缺血损伤作用的筛选研究 [J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(11): 1032-1034.
- [7] 龙伟,刘培勋,曾平,等. 支持向量机与中药研究 [J]. 中草药, 2008, 39(10): 1441-1445.
- [8] 李淑贤,陈超,王淑美,等. 支持向量机回归算法用于筛选脑得生抗血栓有效部位 [J]. 中药材, 2011, 34(7): 1078-1080.
- [9] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1): 4-91.
- [10] Chang C C, Lin C J. LIBSVM: A library for support vector machines [J/OL]. 2001. <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm/>.
- [11] 黄芳,黄子杰. 均匀设计及其在药学研究中的应用 [J]. 数理医药学杂志, 2007, 20(5): 612-614.
- [12] 王秀凤,张磊,罗来成. 基于支持向量回归机的中药类方配伍优化研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2012, 29(6): 1058-1061.