中药超分子“印迹模板”作用对成分簇动态性与稳态性变化规律的理论研究

李文姣[1, 2]，肖美凤[1, 2#]，李海英[1, 2]，田　丽[1, 2]，王玉钗[1, 2]，张伟龙[1, 2]，张良琦[1, 2]，谯　茹[1, 2]，潘　雪[1, 2*]，贺福元[1, 2, 3, 4*]

1. 湖南中医药大学药学院，湖南 长沙　410208
2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室，湖南 长沙　410208
3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室，湖南 长沙　410208
4. 中药药性与药效国家中医药管理局重点实验室，湖南 长沙　410208

摘　要：中药药效成分是实现其功效的物质基础，受遗传、环境、人为加工等因素的影响，是随时随域随法变化的。中药超分子化学理论可为揭示多种中药成分中“变与不变”的规律提供依据。首先进行成分簇整合，根据中药成分在色谱柱上的印迹行为划分出“物质单元”，并建立中药成分簇网络动力学与热力学的研究方法，再采用线性和非线性拟合得回归方程，得到各物质单元的作用（活度）系数、作用贡献度、活度、化学势，最后按排序确定各物质单元的贡献大小。该法弱化了对具体成分的分析，强化了对整合成分簇的研究，为阐明中药药效物质基础及其多成分簇的作用机制提供新的研究方法和思路。

关键词：药效成分；中药质量评价；超分子；印迹模板；物质单元；动力学；热力学

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2023)08 - 2659 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.08.032

Theoretical study on dynamic and steady-state changes of Chinese medicine ingredient clusters by effect of supramolecular “imprinting template”

LI Wen-jiao[1, 2], XIAO Mei-feng[1, 2], LI Hai-ying[1, 2], TIAN Li[1, 2], WANG Yu-chai[1, 2], ZHANG Wei-long[1, 2], ZHANG Liang-qi[1, 2], QIAO Ru[1, 2], PAN Xue[1, 2], HE Fu-yuan[1, 2, 3, 4]

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Hunan Provincial Key Laboratory of Drug ability and Preparation Modification of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China
3. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
4. Property and Pharmacodynamic Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: The effective components of traditional Chinese medicine are material basis for realizing its efficacy. Influenced by factors such as heredity, environment and artificial processing, they change with domain and method at any time. The theory of supramolecular chemistry of traditional Chinese medicine can provide a basis for solving the law of “change and invariance” in various traditional Chinese medicine components. Firstly, the component clusters were integrated, and the “material units” were divided according to imprinting behavior of Chinese medicine components on chromatographic column, and the research methods of network dynamics and

收稿日期：2022-12-01

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82274215）；湖南省自然科学基金资助项目（2021JJ80058）；湖南省重点研发计划（2022SK2014）；湖南省中医药科研项目（2021078）

作者简介：李文姣，博士研究生，研究方向为中药复方的生物有效性及其新制剂、新技术与新工艺。E-mail: 1804780864@qq.com

***通信作者：**潘　雪，讲师，从事中药药理学、中药复方物质基础及超分子化学研究。E-mail: 405465029@qq.com

贺福元，教授，博士生导师，从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究。Tel: (0731)85381372　E-mail: pharmsharking@163.com

#共同第一作者：肖美凤，副教授，从事中药复方物质基础及超分子化学研究。E-mail: xiaomf.002@163.com

thermodynamics of Chinese medicine component clusters were established. Then, the regression equation was obtained by linear and nonlinear fitting, and the action (activity) coefficient, action contribution, activity and chemical potential of each material unit were obtained. This method weakens the analysis of specific components, strengthens study of integrated component clusters, and provides new research methods and ideas for elucidating material basis of traditional Chinese medicine efficacy and the mechanism of multi-component clusters.

Key words: pharmacodynamic components; quality evaluation of traditional Chinese medicine; supramolecular; imprinted template; material unit; dynamics; thermodynamics

建立适合中药特征的质量评价方法是保证中药临床安全有效使用、新药研发和中药产业发展的关键共性问题，已被列为国家科技研究战略计划。化学评价是基于化学成分的生物等效原理，成分和含量构成比相同的药品具有生物等效性[1]。然而该原理应用于中药质量评价却累遭质疑[2-4]，为何不同构成比化学成分和含量的中药却具有相同或相似的临床疗效？如金银花 *Lonicerae Japonicae Flos* 与山银花 *L. Flos*“异原等效”[5]，不同地域鱼腥草注射剂“成分异而效应似”等都出现了不同于经典的成分生物等效的情况[4,6]，即中药的“成分簇变化与疗效变化并不对等”，成分构成比与含量相同的中药，其临床疗效固然相同，但成分构成比或含量不同的中药，其临床疗效不一定不同。大量研究表明，中药质量评价不能套用化学成分含量控制模式，大多中药受遗传、环境因素、地域或厂家限制，其化学成分往往存在较大差异，呈动态性[7]。因此，在揭示中药成分簇的动态变化规律的前提下，建立一种既能反映中药整体的内在质量（中药整体物质基础）又能与其对应的生物效应（临床疗效）相关的评价方法尤为重要，为解释“中药成分簇动态变化规律及其与药效对应关系”和寻找中药药效物质基础提供科学依据，为中药质量评价方法和评价标准的制定提供新思路[8-9]。

基于中药超分子理论对鱼腥草 *Houttuyniae Herba*、金（山）银花等的实验研究，推测中药成分簇可基于“印迹模板”随域随地随法修饰，呈多变性，且受到动力学与热力学的控制，整体上呈现出表观平衡常数的稳定性，可对其进行整合“物质单元”研究。中药对人体的作用，宏观上表现出“印迹模板”印迹作用的叠加性，遵循生物化学的动力学与热力学规律，微观上表现根据“印迹模板”修饰成个体的随机动态性，具有成分簇的可变性，但“印迹模板”的印迹作用整体上可保持动力学与热力学的稳定性，按动力学变化至热力学的稳定状态，呈现表观平衡常数的稳定性，并与疗效相对应，其中“印迹模板”是整合成分簇构成“物质单元”进行动态性和稳态性研究的桥梁。

1 中药成分的动态变化现象

中药药效成分是中药实现功效和性能的物质基础，通常是次生代谢产物，或有特殊生理功能的小分子有机代谢物质，其种类繁多、结构迥异，往往能反映植物的科、属、种等特征[10]。中药成分作为多成分有机体主要受遗传、环境及人为因素的影响，呈现种类和数量上的差异，具有稳态性与动态性。遗传多态性本质是基因多态性，产生多态性的酶系，进而产生初生和次生代谢的产物，使药效成分呈现多态性[11]。多基原中药在成分和功效上虽然有很多相似之处，但是由于基因型变化使得化学成分具有一定差异，如蔓荆子 *Viticis Fructus* 来源于单叶蔓荆 *Vitex trifolia* L. var. *simplicifolia* Cham. 或蔓荆 *V. trifolia* L.的干燥成熟果实，二者化学成分存在较大差异[12]。环境因素体现在中药化学成分是新陈代谢的产物，凡能影响药用植物生理活动的外界条件均能影响药材的品质，包括光照、气候、海拔、土壤、水分、病虫害、农残留、生长年限等。张博[13]发现不同年限、不同产地人参 *Ginseng Radix* et *Rhizoma* 的化学成分存在显著差异，表明不同生长环境产生的“环境饰变”，形成特殊的“生态型”“化学型”，进而决定化学成分的种类与含量的变化[14]。人为因素主要有栽培、采收加工技术和炮制方法等。已有学者对人工栽培和野生的人参、青蒿 *Artemisiae Annuae Herba*、重楼 *Paridis Rhizoma* 进行化学成分分析，发现二者有较大差异[15-17]。此外，由于中药成分的累积呈动态性、节律性，中药炮制方法、辅料也是多样的，因而采收期、炮制方法对其化学成分种类和含量也存在较大差异[18-19]。

总之，中药成分是随时随域随法变化的。除人为因素外，中药成分的稳定性主要受遗传和环境因

素的双重控制。当遗传因素为主导时，体现中药的药效作用特征；当环境因素为主导时，体现药材的道地性（药效强度）；当遗传性和环境性处于稳态时，即使有某些成分处于动态波动，但中药的整体成分仍处于稳态。因此，对中药成分簇的动态性变化规律的揭示是进行中药质量控制研究的前提，如何在动态变化规律中发现“变与不变”规律是解决上述问题的关键，而中药超分子理论为正确认识和解决这一科学问题提供理论依据。

2 中药超分子“印迹模板”理论对中药成分动态变化规律的研究

2.1 “印迹模板”解决中药成分簇的动态变化规律

超分子化学是解决“分子社会”的金钥匙[20-21]，其一定程度上源自生物体系[22]。课题组前期一直致力于中医药超分子化学研究，认为中药与人体都是自然界生物超分子的聚集体，二者遵循超分子化学自主作用规律[23]：在由小分子构成整个生命体有序化的超分子过程中，超分子主体保留了客体小分子的印迹模板，形成经络脏腑的孔穴通道结构。中药成分簇客体为原动植物客体“印迹模板”的聚集体，当带有“印迹模板”的中药成分进入人体，与具有相似或相同“印迹模板”的主体分子（靶点、经络脏腑）产生药效，相似或相同的“印迹模板”成分与靶点的网络药理学、谱效学、谱效动力学等量-效关系类似或相同，可以据此进行整合简化，降低中药药效物质基础研究的难度[24]。宏观上表现出中医药理论所述现象，微观上解析中药成分簇按“印迹模板”随域随地随法修饰变化，但进入体内又可按“印迹模板”叠加整合而产生药性药效。因此中药成分“印迹模板”的表征、测算及划分是解决中药成分簇动态变化规律的关键。

2.2 中药成分簇“印迹模板”的划分思路

中药成分种类繁多，结构、性质相似的中药成分簇具有相似或相同的“印迹模板”行为，因而对中药成分簇“印迹模板”进行划分，可弱化细节、化繁为简。中药通过“印迹模板”基团的特征起作用，具有相似或相同“印迹模板”也具有相似或相同的色谱和印迹行为，因而中药“印迹模板”特征可采用色谱学进行分析。中药成分在进行色谱分析时，表现为某个分子的某一个基团“印迹模板”随机与色谱固定相进行结合-迁移-解结合-再结合-再迁移等印迹作用，最终综合印迹特征以保留时间的形式体现[25]。色谱峰对保留时间呈“印迹模板”群状、匹配频数呈凹凸状分布的特征，也就是不均匀的簇状分析，越接近“印迹模板”的成分，面积越大，出现的频率越高，反映到多个样品指纹图谱匹配时的频数就越大，进而根据频数的统计学原理划分出“印迹模板”成分簇。首先统计分析匹配频数的平均值和方差，设定置信系数下的检验量值，获得小于置信系数概率所对应的匹配频数值，取大于匹配频数值的色谱峰为划出的成分簇“印迹模板”代表峰；其次根据各“印迹模板”成分簇对应匹配频数，采用总量统计矩原理划分出两两“印迹模板”成分簇的界线，将同一“印迹模板”的成分簇合并作为物质基础单元进行表征，尽可能地将理化生物性质类似的成分合并。由于匹配频数与色谱峰面积大小呈相关性，其整合生成新的指纹图谱保留了原指纹图谱的总量统计矩结果特征，不改变样本间的变异性，但极大地压缩了峰数，降低了中药物质基础表征单元数和成分簇变异性，进而降低中药质量控制研究中的难度。同时针对中药成分簇在色谱柱上的印迹作用特点，建立以“物质单元”印迹作用的总量统计矩参数为表征的评价体系，总量统计矩法可反映中药指纹图谱化学成分整体的多样性及变化规律[26-30]，该法能将单成分含量分析、多成分含量分析、单成分印迹性、多成分印迹性、单成分印迹方差、多成分印迹方差有机结合，具加合、统计、偶联、段带和消除干扰性。据此划分中药“物质单元”。

2.3 中药“物质单元”印迹作用的动力学与热力学研究

中药“物质单元”的印迹作用受生物网络动力学控制，存在浓度作用平衡常数的稳态点。在空气、水、无机盐、阳光等环境因素的作用下，生物体成分簇按“印迹模板”由小分子逐级形成超分子进行工作，“印迹模板”成分簇聚集成“物质单元”。因此，生物体的“物质单元”运行可分为小分子、大分子、囊泡、细胞、组织、器官等不同层次，各层次呈现开方体系[31-32]，任意“物质单元”均会受到正、负调控，正向调控使其浓度增加；负向调控使其浓度减少；其中，“物质单元”节点均可按物质代谢流量瞬间变化建立动力学微积分方程；多个生物体“物质单元”可建立生物网络动力学微积分方程组[30]，由非稳态向稳态变化至热力学平衡，此时“物质单元”的宏观变化速度为零。

中药“物质单元”受热力学控制，存在稳定的

表观作用平衡常数。同样，对于有多个“物质单元”的生物体，可看成各“物质单元”的 Gibbs 自由能由原生态到次生态在等温等压条件下反应的结果，这一过程由生物热力学决定，其化学势总量变为零[33-34]。生物体“物质单元”按动力学向热力学稳定的平衡点方向移动，最终达到热力学平衡时的表观平衡常数[35]。

根据动力学与热力学可得到网络动力学和热力学化学势方程，采用线性和非线性拟合得回归方程得到各物质单元的作用（活度）系数、作用贡献度、活度、化学势。按作用贡献度、化学势排序可以确定各物质单元的贡献大小，解析中药成分簇按“印迹模板”印迹作用呈现的“物质单元”成分簇的动态性与表观平衡常数稳定性的对立统一规律。中药成分簇受自身动力学与热力学控制，作用于生物体超分子体系，其质量控制与评价思路见图 1。

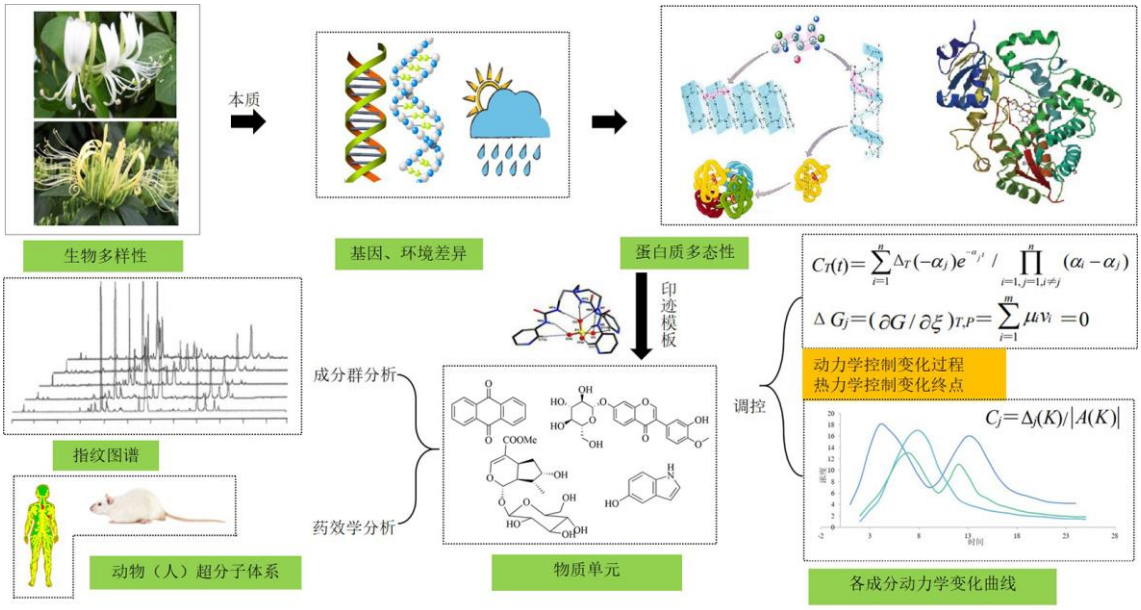


图 1　中药超分子体印迹模板动力学与热力学调控图

Fig. 1　Kinetic and thermodynamic regulation diagram of Chinese medicine supramolecular imprinting template

3　中药成分簇“物质单元”的划分及网络动力学与热力学数学模型的建立

3.1　“物质单元”的划分

中药成分簇按“印迹模板”与色谱柱产生印迹作用，色谱峰的匹配频数呈现凹凸状分布，根据匹配频数的统计学原理划分出“物质单元”，可以压缩生成新的指纹图谱，而保留原指纹图谱的印迹性，具体包括以下几个部分。

3.1.1　各成分簇“印迹模板”保留时间频数统计的计算　将同一中药 S 个样品的指纹图谱导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统，进行校正、匹配和数据导出，获得总色谱峰数 S_p，各色谱峰的保留时间、各样本峰面积、对照指纹图谱峰面积、保留时间的相对标准偏差（relative standard deviation，RSD）、峰面积 RSD 和匹配数 N_p，其中 N_p 是“印迹模板”成分簇对应一定保留时间共同出现色谱峰的数目，由中药色谱指纹图谱相似度评价系统给出。可先对所纳入指纹图谱的匹配频数进行统计分析，求算平均匹配频数和标准差，设定置信系数，按公式（1）计算划分“印迹模板”成分匹配频数的最低界值，排序取大于该界值的匹配频数的成分峰为共有“印迹模板”数，获得成分簇“印迹模板”总数目。

$$N_{pc}=\overline{N}_P+t_{(\alpha,v)}\times SD \quad (1)$$

N_{pc} 为划作“印迹模板”所需最低匹配频数的色谱峰，计算大于等于 N_{pc} 的色谱峰数 N 即为“印迹模板”数；$\overline{N}_P$ 是匹配频数的平均值；$t_{(\alpha,v)}$为置信度（1−α），自由度 v（总匹配峰数目−1）对应的 t 界值；SD 为匹配频数的标准差

由公式（1）可以获得置信度（1−α）匹配后色谱峰数目为 1＋v 时的“印迹模板”对应的总色谱峰数目 N，若 $N_{pc}\geq S$，则 N_{pc} 以样本数 S 为准计算 N。

3.1.2　“印迹模板”成分簇保留时间界值的划分　对 N_{pc1}～N_{pcn} 的 N 个色谱峰保留时间排序的“印迹模板”的成分簇间界线，可按匹配频数保留时间统计

法进行划分，按公式（2）计算 N_{pc1}、N_{pc2} 间成分簇划分的保留时间界值。

$$t_{Rpc1}=\sum_{j=t_{pc2}}^{t_{pc2}} N_{p,j}t_{R,j} / \sum_{j=t_{pc2}}^{t_{pc2}} N_{p,j} \quad (2)$$

t_{Rpc1} 为 N_{pc1}、N_{pc2}“印迹模板”成分群成分簇划分时的保留时间；t_{pc1}、t_{pc2} 分别为 N_{pc1}、N_{pc2}“印迹模板”所对应匹配色谱峰的保留时间；N_{Pj} 为介于等于 N_{pc1}、N_{pc2}“印迹模板”的 j 成分的匹配频率；$t_{R,j}$ 为介于等于 N_{pc1}、N_{pc2}“印迹模板”的 j 成分的保留时间

同理可划分 N_{pci}、$N_{pc(i+1)}$“印迹模板”成分簇划分时的保留时间 t_{Rpci}。将 N_{pci}、$N_{pc(i+1)}$间的各成分色谱峰的保留时间 $t_{R,j}$ 与 t_{Rpci} 比较，小于 t_{Rpci} 的划归为 N_{pci} 成分簇“印迹模板”，大于 t_{Rpci} 的划归为 $N_{pc(i+1)}$ 成分群成分簇“印迹模板”；若等于 t_{Rpci} 则根据 $t_{R,j}$ 的末端数字，奇数的划归为 N_{pci} 成分簇“印迹模板”；偶数划归为 $N_{pc(i+1)}$成分簇“印迹模板”。

3.1.3 “印迹模板”成分群成分簇作为“物质单元”的色谱学参数表征　对于保留时间、调整保留时间、相对保留时间等强度性质的参数可按匹配频数统计平均法进行计算，N_{pci}“印迹模板”成分簇新的保留时间按公式（3）计算。

$$t_{Rpi}=\sum_{j=t_{Rpc(i-1)}}^{t_{pci}} N_{p,j}t_{R,j} / \sum_{j=t_{Rpc(i-1)}}^{t_{pci}} N_{p,j} \quad (3)$$

t_{Rpi} 为 N_{pci} 成分簇“印迹模板”的新保留时间；$t_{Rpc(i-1)}$、t_{Rpci} 分别为 t_{Rpi} 与第 $i-1$、i 位成分簇“印迹模板”的保留时间界值；$N_{p,j}$ 为介于 $t_{Rpc(i-1)}$、t_{Rpci} 保留时间界值的色谱峰匹配频数；$t_{R,j}$ 为介于 $t_{Rpc(i-1)}$、t_{Rpci} 保留时间界值的色谱峰保留时间

对于色谱峰峰面积、峰高等容量性质的参数可按加法进行计算，N_{pci}“印迹模板”成分簇的新峰面积按公式（4）计算。

$$A_{Rpi}=\sum_{j=t_{Rpc(i-1)}}^{t_{pci}} A_{p,j} \quad (4)$$

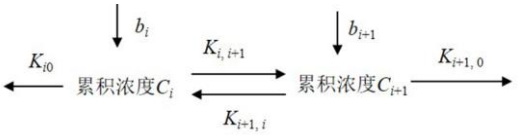
A_{Rpi} 为 N_{pci} 成分簇“印迹模板”的新色谱峰峰面积；A_{Pj} 是介于 $t_{Rpc(i-1)}$与 t_{Rpci} 的色谱峰面积

公式（1～4）通过将中药制剂成分簇按“印迹模板”整合成“物质单元”进行表征，形成以段带总量统计矩表征的新指纹图谱，保留了其指纹图谱的特征、印迹特征、理化生物学性质。

3.2 网络动力学与热力学数学模型的建立

3.2.1 中药成分簇“物质单元”的网络动力学数学模型的建立　中药物质单元受网络动力学控制，存在稳态平衡常数点，在空气、水、无机盐、阳光等环境因素的作用下，生物体成分群按“印迹模板”由小分子逐级形成超分子进行工作，“印迹模板”成分群构成“物质单元”。各层次的“物质单元”呈开方体系，正调控使其浓度增加，负调控使其浓度降低。由此得到 2 个“物质单元”节点代谢动力学模型图，见图 2。

同理多个“物质单元”运行的网络作用关系如图 3 所示。设整个网络体系的“物质单元”节点（简称节点）共 n 个，对应的质量浓度为 C_i，各节点间的作用关系可用平衡常数 K_{ij} 表示，即第 i 节点对第 j 节点的作用关系。

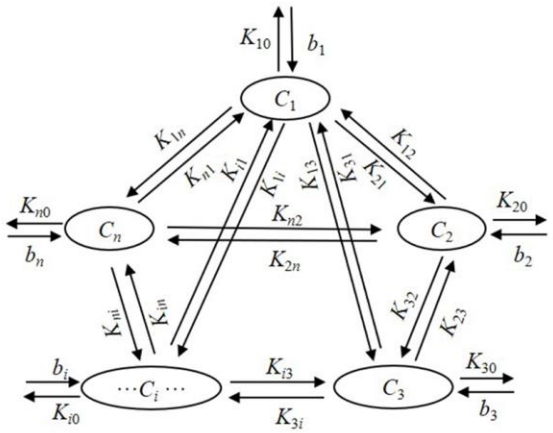


b_i-引起 C_i 增加的速度常数　K_{i0}-引起 C_i 降低的作用常数　b_{i+1}-引起 C_{i+1} 增加的速度常数　$K_{i+1,0}$-引起 C_{i+1} 降低的作用平衡常数　$K_{i,i+1}$-C_i 向 C_{i+1} 转变的作用常数　$K_{i+1,i}$-C_{i+1} 向 C_i 转变的作用常数

b_i-velocity constant causing the increase of C_i concentration　K_{i0}-constant causing the decrease of C_i concentration　b_{i+1}-velocity constant causing the increase of C_{i+1} concentration　$K_{i+1,0}$-constant causing the decrease of C_{i+1} concentration　$K_{i,i+1}$-constant causing C_i turn to C_{i+1} $K_{i+1,i}$-constant causing C_{i+1} turn to C_i

图 2　“物质单元”运行双节点影响图

Fig. 2　“Material unit” operation double node influence diagram



K_{in}-C_i 向 C_n 转变的作用常数　K_{ni}-C_n 向 C_i 转变的作用常数

K_{in}-action constant of C_i concentration to C_n concentration　K_{ni}-action constant of C_n concentration to C_i concentration

图 3　n 个“物质单元”节点网络作用模型

Fig. 3　Network interaction model of n “substance unit” node

该模型的基本假设：对于 n 个节点的网络体系，如在体内各节点间浓度能迅速达到平衡（无时滞），各节点流量的增减决定于该节点的质量浓度和其它节点的质量浓度，为正、负（或阴、阳）2 种作用方式的代数和，可按多中心同时展开，多结点同时全面考虑。为任一 i 节点的网络作用关系图，其中 i 节点作用于任意节点 j 的平衡常数 K_{ij}，为负值。而任意节点 j 作用于节点 i 的平衡常数 K_{ji}，为正值，其生成速度常数为 b_j，见图 4。i 节点网络动力学方程可按代谢流量平衡建立，见公式（5）。

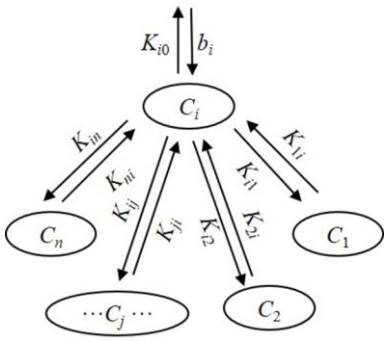


图 4　任意节点的代谢流量平衡

Fig. 4　Metabolic flow balance of any node

$$dC_i/dt=b_i-(K_{i0}+K_{i1}+K_{i2}+\cdots K_{ij}\cdots+K_{in})C_i+K_{1i}C_1+K_{2i}C_2+\cdots K_{ji}C_j\cdots+K_{ni}C_n \quad (5)$$

同理可以建立 n 元线性方程组（6.1～6.n）。

$$dC_1/dt=b_1-(K_{10}+K_{12}+K_{13}+\cdots K_{1j}\cdots+K_{1n})C_1+K_{21}C_2+K_{31}C_3+\cdots K_{j1}C_j\cdots+K_{n1}C_n \quad (6.1)$$

$$dC_2/dt=b_2+K_{12}C_1-(K_{20}+K_{21}+K_{23}+\cdots K_{2j}\cdots+K_{2n})C_2+K_{32}C_3+\cdots K_{j2}C_j\cdots+K_{n2}C_n \quad (6.2)$$

$$dC_3/dt=b_3+K_{13}C_1+K_{23}C_2-(K_{30}+K_{31}+K_{32}+\cdots K_{3j}\cdots+K_{3n})C_3+\cdots K_{j3}C_j\cdots+K_{n3}C_n \quad (6.3)$$

……

$$dC_i/dt=b_i-(K_{i0}+K_{i1}+K_{i2}+\cdots K_{ij}\cdots+K_{in})C_i+K_{1i}C_1+K_{2i}C_2+\cdots K_{ji}C_j\cdots+K_{ni}C_n \quad (6.i)$$

……

$$dC_n/dt=b_n+K_{1n}C_1+K_{2n}C_2+\cdots K_{jn}C_j\cdots+K_{n-1,n}C_{n-1}-(K_{n0}+K_{n1}+K_{n3}+\cdots K_{ni}+K_{nj}\cdots+K_{nn-1})C_n \quad (6.n)$$

式中 b_i 为稳定生成 C_i 的常数。当“物质单元”趋于稳态时，则各成分的动力学等于零，这时公式（6）变为公式（7.1～7.n）。

$$(K_{10}+K_{12}+K_{13}+\cdots K_{1j}\cdots+K_{1n})C_1-K_{21}C_2-K_{31}C_3-\cdots K_{j1}C_j\cdots-K_{n1}C_n=b_1 \quad (7.1)$$

$$-K_{12}C_1+(K_{20}+K_{21}+K_{23}+\cdots K_{2j}\cdots+K_{2n})C_2-K_{32}C_3-\cdots K_{j2}C_j\cdots-K_{n2}C_n=b_2 \quad (7.2)$$

$$-K_{13}C_1-K_{23}C_2+(K_{30}+K_{31}+K_{32}+\cdots K_{3j}\cdots+K_{3n})C_3-\cdots K_{j3}C_j\cdots-K_{n3}C_n=b_3 \quad (7.3)$$

……

$$(K_{i0}+K_{i1}+K_{i2}+\cdots K_{ij}\cdots+K_{in})C_i-K_{1i}C_1-K_{2i}C_2-\cdots K_{ji}C_j\cdots-K_{ni}C_n=b_i \quad (7.i)$$

……

$$-K_{1n}C_1-K_{2n}C_2-\cdots K_{jn}C_j\cdots-K_{n-1,n}C_n+(K_{n0}+K_{n1}+K_{n3}+\cdots K_{nj}\cdots+K_{n,n-1})C_n=b_n \quad (7.n)$$

其稳态平衡的线性方程组矩阵见公式（8），进而根据克莱姆法计算得到“物质单元”节点的稳态浓度见公式（9）。

$$A(K)C=B \quad (8)$$

$$C_j=\Delta_j(K)/|A(K)| \quad (9)$$

其中 C、B、$A(K)$矩阵及$\Delta_j(K)$为公式（10）～（13）。

$$C=(C_1, C_2, C_3,\cdots C_i, C_j\cdots, C_n)^T \quad (10)$$

T 为温度

$$B=(b_1, b_2, b_3,\cdots b_i, b_j\cdots, b_n)^T \quad (11)$$

因此当生物体处于平衡稳态后，各“物质单元”的浓度处于稳态之中，其值由网络中各“印迹模板”节点成分作用的平衡常数大小共同确定，为网络动力学的平衡点。

公式（7.1～7.n）相加可得方程为公式（14）。

这时各成分间为线性关系，存在一组动力学平衡常数 K_{i0} 和平衡点常数$\sum_{i=1}^{n} b_i$。

在体系未达到平衡点之前是按网络动力学变

$$A(K)=\begin{pmatrix} (K_{10}+K_{12}+K_{13}+\cdots K_{1j}+\cdots K_{1n}) & -K_{21} & -K_{31} & \cdots & -K_{j1} & \cdots & -K_{n1} \\ -K_{12} & (K_{20}+K_{21}+K_{23}+\cdots K_{2j}+\cdots K_{2n}) & -K_{32} & \cdots & -K_{j2} & \cdots & -K_{n2} \\ -K_{13} & -K_{23} & (K_{30}+K_{31}+K_{32}+\cdots K_{3j}+\cdots K_{3n}) & \cdots & -K_{j3} & \cdots & -K_{n3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ -K_{1i} & -K_{2i} & -K_{3i} & \cdots & (K_{i0}+K_{i1}+K_{i2}+\cdots K_{ij}+\cdots K_{in}) & \cdots & -K_{ni} \\ -K_{1n} & -K_{2n} & -K_{3n} & \cdots & -K_{ni} & \cdots & (K_{n0}+K_{n1}+K_{n3}+\cdots K_{nj}+\cdots K_{n,n-1}) \end{pmatrix} \quad (12)$$

$$A(K)=\begin{pmatrix} \begin{pmatrix}K_{10}+K_{12}+K_{13}+\\ \cdots K_{1j}+\cdots K_{1n}\end{pmatrix} & -K_{21} & -K_{31} & \cdots b_1 \cdots & -K_{j1} & \cdots & -K_{n1} \\ -K_{12} & \begin{pmatrix}K_{20}+K_{21}+K_{23}+\\ \cdots K_{2j}+\cdots K_{2n}\end{pmatrix} & -K_{32} & \cdots b_2 \cdots & -K_{j2} & \cdots & -K_{n2} \\ -K_{13} & -K_{23} & \begin{pmatrix}K_{30}+K_{31}+K_{32}+\\ \cdots K_{3j}+\cdots K_{3n}\end{pmatrix} \cdots b_3 \cdots & -K_{j3} & \cdots & -K_{n3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ -K_{1j} & -K_{2j} & -K_{3j} & \cdots b_j \cdots \begin{pmatrix}K_{j0}+K_{j1}+K_{j2}+\\ \cdots K_{ji}+\cdots K_{jn}\end{pmatrix} \cdots & -K_{nj} \\ -K_{1n} & -K_{2n} & -K_{3n} & \cdots b_n \cdots & -K_{ni} & \cdots \begin{pmatrix}K_{n0}+K_{n1}+K_{n3}+\cdots\\ K_{n1}+K_{nj}+\cdots K_{n,n-1}\end{pmatrix} \end{pmatrix} \tag{13}$$

$$K_{10}C_1+K_{20}C_2+K_{30}C_3+\cdots K_{j0}C_j\cdots+K_{n0}C_n=\sum_{i=1}^{n}b_i \tag{14}$$

化，为公式（6）的线性微分方程组的解。公式（6.1～6.*n*）是一次搅动所建立的齐次动力学方程。采用拉氏变换，按一般线性模型求解，得到各象函数方程组矩阵形式（15）。

$$A(s)L(C)=B \tag{15}$$

根据克莱姆法则有各象函数的解，亦为单个成分的动力学变化为式（16）。

$$LC_j=\Delta_j(s)/\left|A(s)\right| \tag{16}$$

其中 $L(C)$、B、$A(s)$、$\Delta_j(s)$矩阵分别为式（17～20）。

$$L(C)=(LC_1, LC_2, LC_3,\cdots, LC_n)^T \tag{17}$$

$$B=(X_{10}, X_{20}, X_{30},\cdots, X_{n0})^T \tag{18}$$

再经逆拉氏变换得到各成分网络动力学通解，见公式（21）。同理总成分的动力学模型见公式（22）。

$$A(s)=\begin{pmatrix} s+K_{10}+K_{12}+\cdots+K_{1n} & -K_{21} & -K_{31} & \cdots -K_{i1} \cdots & -K_{n1} \\ -K_{12} & s+K_{20}+K_{21}+\cdots+K_{2n} & -K_{32} & \cdots -K_{i2} \cdots & -K_{n2} \\ -K_{13} & -K_{23} & s+K_{30}+K_{31}+\cdots+K_{3n} & \cdots -K_{i3} \cdots & -K_{n3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ -K_{1n} & -K_{2n} & -K_{3n} & \cdots -K_{in} \cdots & s+K_{n0}+K_{n1}+\cdots+K_{n,n-1} \end{pmatrix} \tag{19}$$

$$\Delta_j(s)=\begin{pmatrix} s+K_{10}+K_{12}+\cdots+K_{1n} & -K_{21} & -K_{31} & \cdots C_{10} & -K_{i1} \cdots & -K_{n1} \\ -K_{12} & s+K_{20}+K_{21}+\cdots+K_{2n} & -K_{32} & \cdots C_{20} & -K_{i2} \cdots & -K_{n2} \\ -K_{13} & -K_{23} & s+K_{30}+K_{31}+\cdots+K_{3n} & \cdots C_{30} & -K_{i3} \cdots & -K_{n3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ -K_{1n} & -K_{2n} & -K_{3n} & \cdots C_{n0} & -K_{in} \cdots & s+K_{n0}+K_{n1}+\cdots+K_{n,n-1} \end{pmatrix} \tag{20}$$

$$C_i(t)=\sum_{i=1}^{n}\Delta(-\alpha_j)e^{-\alpha_j t}\Big/\prod_{i=1,j=1,i\neq j}^{n}(\alpha_i-\alpha_j) \tag{21}$$

$$LC_T=\sum_{j=1}^{n}LC_j=\sum_{j=1}^{n}\Delta_j(s)/\left|A(s)\right|=\Delta_T(s)/\left|A(s)\right| \tag{22}$$

再经逆拉氏变换得公式（23）。

$$C_T(t)=\sum_{i=1}^{n}\Delta_T(-\alpha_j)e^{-\alpha_j t}\Big/\prod_{i=1,j=1,i\neq j}^{n}(\alpha_i-\alpha_j) \tag{23}$$

其中 $\Delta_T(s)$、$\Delta_T(-\alpha_j)$分别为公式（24、25）。

由式（23）可知：多节点网络动力学由各成分间的作用平衡常数整体决定。可对该作用系数矩阵进行对角化，对角化后的值为矩阵的特征值，逆拉氏变化成网络动力学方程的指数项，是反映整个网络的重要表观特征参数，是矩阵各成分间的作用平衡常数的整合表达，二者在数学上实现了微观“物质单元”与宏观动力学参数表征的沟通。据此各成分整体受到网络动力学的控制，向热力学稳定方向移动，最终达到热力学稳定，亦动力学稳定，各成

$$\Delta_T(s)=\begin{pmatrix} C_{10} & \begin{pmatrix}-K_{21}-s-K_{10}-\\ K_{12}-K_{13}-\cdots K_{1n}\end{pmatrix} & \begin{pmatrix}-K_{21}-s-K_{10}-\\ K_{12}-K_{13}-\cdots K_{1n}\end{pmatrix} \cdots \begin{pmatrix}-K_{i1}-s-K_{10}-\\ K_{12}-K_{13}-\cdots K_{1n}\end{pmatrix} \cdots \begin{pmatrix}-K_{n1}-s-K_{10}-\\ K_{12}-K_{13}-\cdots K_{1n}\end{pmatrix} \\ C_{20} & \begin{pmatrix}s+K_{20}+K_{21}+\\ K_{23}+K_{2n}\cdots+K_{12}\end{pmatrix} & -K_{32}+K_{12} & \cdots & -K_{i2}+K_{12} & \cdots & -K_{n2}+K_{12} \\ C_{30} & -K_{23}+K_{13} & \begin{pmatrix}s+K_{30}+K_{31}+\\ K_{32}+K_{3n}\cdots+K_{13}\end{pmatrix} \cdots & -K_{i3}+K_{13} & \cdots & -K_{n3}+K_{13} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ C_{n0} & -K_{2n}+K_{1n} & -K_{3n}+K_{1n} & \cdots & -K_{in}+K_{1n} & \cdots \begin{pmatrix}s+K_{n0}+K_{n1}+\\ K_{n2}+K_{n,n-1}\cdots+K_{1n}\end{pmatrix} \end{pmatrix} \tag{24}$$

$$\Delta_T(-\alpha_j)=\begin{pmatrix} C_{10} & \begin{pmatrix}-K_{21}+\alpha_j-K_{10}-\\ K_{12}-K_{13}-\cdots K_{1n}\end{pmatrix} & \begin{pmatrix}-K_{21}+\alpha_j-K_{10}-\\ K_{12}-K_{13}-\cdots K_{1n}\end{pmatrix}\cdots & \begin{pmatrix}-K_{i1}+\alpha_j-K_{10}-\\ K_{12}-K_{13}-\cdots K_{1n}\end{pmatrix}\cdots & \begin{pmatrix}-K_{n1}+\alpha_j-K_{10}-\\ K_{12}-K_{13}-\cdots K_{1n}\end{pmatrix} \\ C_{20} & \begin{pmatrix}-\alpha_j+K_{20}+K_{21}+\\ K_{23}+K_{2n}\cdots+K_{12}\end{pmatrix} & -K_{32}+K_{12} \quad \cdots & -K_{i2}+K_{12} \quad \cdots & -K_{n2}+K_{12} \\ C_{30} & -K_{23}+K_{13} & \begin{pmatrix}-\alpha_j+K_{30}+K_{31}+\\ K_{32}+K_{3n}\cdots+K_{13}\end{pmatrix}\cdots & -K_{i3}+K_{13} \quad \cdots & -K_{n3}+K_{13} \\ \vdots & \vdots & \vdots \quad \vdots & \vdots \quad \vdots & \vdots \\ C_{n0} & -K_{2n}+K_{1n} & -K_{3n}+K_{1n} \quad \cdots & -K_{in}+K_{1n} & \cdots\begin{pmatrix}-\alpha_j+K_{n0}+K_{n1}+\\ K_{n2}+K_{n,n-1}\cdots+K_{1n}\end{pmatrix} \end{pmatrix} \quad (25)$$

分间按式（14）约束。

3.2.2 中药成分簇“物质单元”的网络热力学数学模型的建立 中药“物质单元”受热力学控制，存在化学表观平衡常数。同样，对于含 n 个“印迹模板”成分簇的生物体，处于多种次生稳定态，可看成各“印迹模板”成分簇的 Gibbs 自由能由原生态到次生态在等温等压条件下反应的结果，由生物热力学决定，其化学势总量改变为零，见公式（26）。

$$\Delta G_j=(\partial G/\partial\xi)_{T,P}=\sum_{i=1}^{m}\mu_i v_i=0 \quad (26)$$

ΔG_j 为生物体第 j 次生态的 Gibbs 自由能的改变；ξ 表示第 j 状态中的各“印迹模板”成分簇的反应进度；μ_i 为第 j 状态中 i 成分的化学势；v_i 第 j 状态中 i 成分浓度的改变量；P 为压强

由公式（26）可知，只要保持生物各次生状态化学势改变总量的代数和为零，次生态便可稳定存在，因此生物体可存在多个次生态。由于生物体在不同次生态的生物代谢功能存在差异，其中仅有某些代谢模式能适应环境，即为最优模式，因此任一生物体的“物质单元”构成越接近最优模式，其出现的几率最高，而其它模式出现的几率较低，生物体作用结果由各种模式与几率共同决定。

根据在等温等压条件下，达到平衡时，化学热变为零，由此可得表观活度系数，与各“物质单元”的浓度相乘得到活度，进而得到各“物质单元”化学势。通过比较各成分的作用大小、作用方向和作用系数的相关性，绘制各“物质单元”间的作用拓扑图，从而解析各成分群在中药原植物生长代谢中印迹作用的地位。

通过系列计算与变换可获得表观平衡常数：

$$K=\prod_{i=1}^{n}\left(\left(f_i c_i\right)^{(-1)_i^{\xi} f_i c_i}\right)=\mathrm{e}^{-\sum_{i=1}^{n}((-1)_i^{\xi} f_i c_i \mu_i^{\circ}/RT)} \quad (27)$$

μ_i° 为温度为 T 时的标准化学势

由公式（27）可知，当“物质单元”达到热力学平衡时，其表观平衡常数决定于一定温度下的标准化学势的活度代数和，为常数。这是任一药材固有的特征，并与药效对应，可用于质量评价。

4 结语与展望

中药生长过程中，成分可按“印迹模板”进行修饰，产生印迹效应，其作用模式保持相对稳定，然而修饰而成的具体成分簇呈现随域随时的易变性。宏观上整体受到化学动力学与热力学控制，具有稳定动力学平衡常数和热力学的表观平衡常数，表现出中药成分簇的动态性与稳态性，且与疗效对应。中药成分种类繁多，不利于质量控制，需要根据“印迹模板”进行整合，可采用色谱学方法建立匹配频数法对“物质单元”进行结构性划分。再通过对中药“物质单元”间动力学和热力学的回归处理，找出的化学势排名靠前的“物质单元”，推测其“物质单元”在该药材代谢及药效中作用贡献度、活度占主导地位，最后用药理实验进行验证。由此解析中药成分簇按“印迹模板”印迹作用所呈现的“物质单元”成分簇的动态性与表观平衡常数稳定性的对立统一规律，及“物质单元”与药效指标的关联。因此，基于中药成分簇“印迹模板”自主作用规律特征划分出“物质单元”，以“物质单元”为基础的中药成分簇的动力学与热力学研究是解决中药成分簇与疗效变化不对应的科学难题，从而为中药质量评价方法学研究奠定基础，具有重要的学术、经济和社会价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zhao J, Ma S C, Li S P. Facing the challenge for quality control of Chinese medicines [J]. *J AOAC Int*, 2019, 102(3): 687-688.

[2] 刘月波, 章小敏, 仇凤梅, 等. 中药配方颗粒与传统汤剂化学成分等效性研究进展 [J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(1): 73-75.

[3] 贺福元, 贺红, 邓凯文, 等. 借超分子“印迹模板”的自

主作用解开金 (山) 银花纷争 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1152-1160.

[4] 肖美凤, 张雨恬, 杨岩涛, 等. 基于鱼腥草挥发性成分动态性的中药制剂“印迹模板”一致性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 150-155.

[5] 周燕子, 陈锋, 王敏存, 等. 基于超分子“印迹模板”的鱼腥草注射剂致敏原研究 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 154-161.

[6] 刘惠, 贺红, 朱志飞, 等. 金银花与山银花体外印迹等效性的研究 [J]. 中草药, 2019, 50(4): 829-835.

[7] 郭宏波. 野生与栽培党参遗传多样性及其保存和保护策略研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2007.

[8] 阳长明, 陈霞, 赵巍, 等. 基于源头控制的中药制剂质量研究 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 321-326.

[9] 吕玥, 汤溧, 李立言, 等. 中药复方制剂质量控制体系的研究进展 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(1): 170-172.

[10] 郭兰萍, 黄璐琦. 环境胁迫下次生代谢产物的积累及道地药材的形成 [A] // 中华中医药学会四大怀药与地道药材研究论坛暨中药炮制分会第二届第五次学术会与第三届会员代表大会论文集 [C]. 焦作: 中华中医药学会中药炮制分会, 2007: 6.

[11] 贺福元, 周宏灏, 罗杰英, 等. 生物遗传多态性规律揭示中药材质量稳定性规律的探讨 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 2-6.

[12] 房士明, 樊官伟, 姚进龙, 等. 蔓荆的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3757-3765.

[13] 张博. 基于数据挖掘技术的人参化学成分分析及中医古籍中治疗消渴的用药规律分析 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.

[14] 郭兰萍, 黄璐琦, 华永丽, 等. 从表型可塑性、生态型到药用植物化学型的研究 [J]. 资源科学, 2008, 30(5): 744-753.

[15] Shkryl Y N, Veremeychik G N, Avramenko T V, *et al*. State of antioxidant systems and ginsenoside contents in the leaves of *Panax ginseng* in a natural habitat and an artificial plantation [J]. *Acta Physiol Plant*, 2018, 40(7): 124.

[16] Yu Z W, Wang B C, Yang Z N, *et al*. Comparative analysis of the essential oils from cultivated and wild *Artemisia annua* [J]. *Acta Bot Boreal*, 2009, 29(6): 1276-1280.

[17] 许凌峰, 谷文超, 李卓蔚, 等. 不同产地野生和栽培滇重楼中 15 种氨基酸的含量比较研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(2): 235-241.

[18] 陈正收, 曾光尧, 周应军, 等. 中药黄荆不同药用部位、不同采收时间的木脂素类成分含量测定研究 [J]. 中南药学, 2014, 12(3): 262-265.

[19] 崔洁, 刘心悦, 常冠华, 等. 基于 HPLC 和层次分析法评价不同采收期对山楂果实和叶片中活性物质含量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(6): 83-86.

[20] Liu W L, Zhang X L, Fan S Q, *et al*. A novel concept of Q-markers: Molecular connectivity index [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 36-40.

[21] Lehn J M. Supramolecular chemistry: receptors, catalysts, and carriers [J]. *Science*, 1985, 227(4689): 849-856.

[22] Thorson J S. Host-guest chemistry: Mimetic approaches to study carbohydrate recognition edited by soledad penadés [J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(40): 12056-12057.

[23] 贺福元, 邓凯文, 樊启猛, 等. 基于中医药超分子“气析”理论破解中医药重大科学问题和工程技术难题 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5381-5388.

[24] 李海英, 贺琪珺, 邓凯文, 等. 基于超分子“气析”理论构建中药质量标志物的印迹性新评价体系 [J]. 中草药, 2021, 52(16): 4771-4778.

[25] 潘雪, 樊启猛, 余格, 等. 基于超分子“印迹模板”特性的中药质量标志物研究模式的思考 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4569-4575.

[26] 贺福元, 周宏灏, 邓凯文, 等. 指纹图谱的一种定性定量研究新方法: 总量统计矩分析法 [J]. 药学学报, 2008, 43(2): 195-201.

[27] 肖佳妹, 杨岩, 周晋, 等. 基于总量统计矩理论的中药质量标志物研究策略 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4589-4594.

[28] 贺福元, 邓凯文, 黄胜, 等. 总量统计矩标准相似度数学模型的建立及应用研究 [J]. 药学学报, 2013, 48(9): 1453-1458.

[29] 刘文龙, 赵靖, 李原华, 等. 中药宏观质量的评价与控制理论体系的建立与应用研究 [J]. 中草药, 2021, 52(3): 613-620.

[30] 贺福元, 邓凯文, 石继连, 等. 中药多成分体系宏观质量表征的数学模型建立及实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(22): 3096-3103.

[31] Finn N A, Raddatz A D, Kemp M L. Systems biology approaches to enzyme kinetics [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2342: 419-440.

[32] Yang L, Wen K S, Ruan X, *et al*. Response of plant secondary metabolites to environmental factors [J]. *Molecules*, 2018, 23(4): 762.

[33] Dutta A, Chattopadhyay H. A brief on biological thermodynamics for human physiology [J]. *J Biomech Eng*, 2021, 143(7): 070802.

[34] Millán Á, Lanzer P, Sorribas V. The thermodynamics of medial vascular calcification [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 633465.

[35] 唐宇, 贺福元, 邓凯文, 等. 中药燃烧焓、信息熵及生物熵的稳定性揭示其成分间的“虹势性” [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 867-873.

[责任编辑 赵慧亮]