

数据分析技术在中药谱效关系中的应用进展

吕邵娃, 董书羽, 郭玉岩, 孙爽, 匡海学*

(黑龙江中医药大学 北药基础与应用研究教育部重点实验室,
黑龙江省中药及天然药物药效物质基础研究重点实验室, 哈尔滨 150040)

[摘要] 中药活性成分较为复杂,加之配伍后的药理活性多样,使得阐明化学成分间的活性成分及其协同作用较为困难,即使单味中药的成分间配伍关系研究也是一个庞大的工程。谱效关系是一种新兴的方法,目前已逐渐应用于单味药及复方药效物质基础、组分配伍、炮制机制、药效预测及工艺优化等方面的研究中。它是一种采用数据分析技术,将多维多息的指纹图谱数据与药理指标进行关联和分析的研究方法,是药学与数学的交叉领域。该方法的研究依赖于数据分析技术。客观合理的选择数据分析技术是必不可少的环节。该文对近年来数据分析技术在中药谱效关系中的应用进展进行了归类综述,其中包括,预测各成分与药效间关联度的分析方法:灰关联度分析法,人工神经网络,双变量相关分析法;阐明各成分对药效贡献率的分析方法:多元线性回归法,偏最小二乘回归分析法;简化数据结构寻找主要活性成分的分析方法:主成分分析法,典型相关分析法。并总结了目前常用的数据分析技术的特点,研究思路及其适用研究对象等。最终针对各分析技术存在的局限性进行了讨论,为谱效关系中数据分析技术的选择提出了建议。推荐合理地联用多种数据分析技术来建立较为理想的谱效关系模型,进而保证结果的客观性与真实性。

[关键词] 谱效关系; 数据分析技术; 综述

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)15-0226-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015150226

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150610.0952.011.html>

[网络出版时间] 2015-06-10 9:52

Advance in Application of Data Analysis Technique in Spectrum-effect Relationship of Traditional Chinese Medicines LYU Shao-wa, DONG Shu-yu, GUO Yu-yan, SUN Shuang, KUANG Hai-xue* (*Key Laboratory of Pharmacodynamic Material Base of Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine, Key Laboratory of Basics and Application of Northern Medicines under Ministry of Education, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China*)

[Abstract] Because traditional Chinese medicine (TCM) feature complicated active ingredients and diverse compatible herbs, it is difficult to define the active ingredients and their synergistic effect and even conduct a study on the compatibility between single TCM ingredients. The spectrum-effect relationship, as an emerging method, has been gradually applied in studies on the effect material foundation of compounds, component compatibility, processing mechanism, efficiency prediction and process optimization. The study method is a data-based analytical techniques to associate the multidimensional fingerprint data with the pharmacological indexes as well as a crossing field between pharmacy and mathematics. The study relies on the data analysis technique and focuses on selecting objective and reasonable data analysis technique. In this paper, the authors summarized the advance in applications of data analysis technique in the spectrum-effect relationship, including, forecasting the analysis method on the correlation between ingredients and efficacy: grey relational analysis, artificial neural

[收稿日期] 20141222(010)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(2013ZX09102019);国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09102019);黑龙江中医药大学创新人才基金项目(2012)

[第一作者] 吕邵娃,博士,教授,从事中药药效物质基础及新药开发研究, Tel:0451-87266916, E-mail: lswa5599@sina.com

[通讯作者] *匡海学,博士,教授,从事中药及复方的药效物质基础研究及中药性味研究, Tel:0451-82193001, E-mail: hxkuang56@163.com

networks, bivariate correlations analysis. Defining the analysis methods on the contribution of each component to the efficacy; multiple linear regression, partial least squares; simplifying the analysis method for finding major active ingredients; principal component analysis, canonical correlation analysis. Besides, the characteristics of currently common data analysis technique, research ideas and their applicable research objects were summarized. At last, the authors discussed the limitations in various data analysis technique, gave suggestions for selecting data analysis technique in the spectrum-effect relationship and recommended the reasonable combination of a variety of data analysis technique, so as to establish an ideal spectrum-effect relationship model and ensure the objectivity and authenticity of the results.

[**Key words**] spectrum-effect relationship; data analysis technique; summary

中药及其复方的活性成分复杂,加之药味配伍所产生的药理活性多种多样,从众多的化学成分间寻找活性成分并阐释其协同作用就更为困难,即使对一味中药采用单体成分配伍进行整体动物实验,也将是一个非常庞大的工程。中药谱效关系是一种新兴的研究方法,目前在单味药及复方药效物质基础、组分配伍、炮制机制、药效预测及工艺优化等方面研究中已广泛应用^[1-4]。该方法是在中药指纹图谱研究的基础上,最大限度地获取有用的化学信息,将中药中各成分的指纹谱图与药效结果联系起来,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的一种方法^[5],能够更为客观合理的阐明药物的作用机制。其中数据分析技术是分析谱效关系的重要组成部分,毋庸置疑,合理选择数据分析技术来阐释中药作用的整体性与机制的复杂性显得尤为必要。近年来,随着一些数理统计方法与计算机技术的逐步发展,已实现药效指标与色谱峰间关联性的初步判断或是通过建立谱效关系方程来确定成分对药效贡献的大小,本文现就这方面的应用进展综述如下。

1 预测各成分与药效间关联度的方法

灰关联度分析、人工神经网络以及相关分析等方法均可很好地判断药效指标与色谱峰关联性的程度,为有效成分预测提供可能。

1.1 灰关联度分析 (grey relational analysis, GRA) GRA 适用于系统的信息量较少而涉及的因素多的图谱,有利于体现各成分间的相互作用,同时关联系数可反映 2 个被比较序列的靠近程度^[6]。其基本步骤:①获得指纹图谱共有峰,以药理学参数作为参考指标,采用无量纲化处理来消除两者的计量单位差异;②计算药效指标与共有峰之间的绝对差值;③计算药效指标与各特征峰间的关联系数,由各关联系数以平均值法求得关联度。如果研究变量在发展过程中相对变化基本一致,则认为两者关联度大,反之,两者关联度小。杨英来等^[7]从 10 批当归药材的特征图谱中提取色谱信息,同时通过力竭游泳实验来模拟小鼠气虚模型,以从中获得的吞噬指数(K)、校正吞噬指数(α)以及脏器指数作为药效指标,将原始数据初始化处理(即把第一个数据分别除以所有数据,得到新的一组数据),计算关联系数和关联度,GRA 分析结果显示谱效关联度 > 0.77 ,其中关联度较高的是 5, 7, 12, 18 号峰($P > 0.9$),最终确认当归醇提物的补气作用是其化学

成分群共同作用的结果。同样采用 GRA 分析发现阿魏酸对补血、活血作用贡献最大^[8]。在探讨补中益气丸指纹图谱与补气作用的关联性的实验中,GRA 方法结果显示与补气作用关联度较高的成分是橙皮苷和芒柄花素,关联度 > 0.78 ^[9]。霍仕霞等^[10]在考察高良姜提取物促进黑色素生成的谱效关系中,采用 GRA 法确定高良姜素为治疗白癜风的有效物质之一。

1.2 人工神经网络 (artificial neural networks, ANNs) ANNs 是一种模仿动物神经网络行为特征进行分布式并行信息处理的算法数学模型^[11]。其非线性拟合能力可以解决事物间的模糊性规律,同时可以在不需要事先假定一个特定的数学模型情况下,对复杂的系统信息进行处理,从而简化建模过程。作为一种聚类分析和模式识别方法^[12],已在中药的种属识别、中药化学结构预测、中药分离分析条件优化、药物剂型处方设计中得到了成功的应用^[13-15]。其研究程序一般为:①运用光谱/色谱法获取中药中化学组分信号;②将占用很大存储空间信号进行变换与压缩,来提取化学组分特征峰的有效数据;③与药效指标建立函数关系,预测特征峰的综合药效值。误差逆传播网络 (back-propagation, B-P 网络) 为目前应用最广泛的人工神经网络模型,为多层前馈网络,其特点是:同一层神经元在整个信号传递中不存在任何信号的反馈,原因在于它们并不连接。输入层仅用来进行信号的分配和传递,不具有运算功能;隐含层和输出层的神经元输出整个网络的最终运算结果,具有运算功能^[13]。包永睿等^[16]以小肠平滑肌细胞为药理研究对象,以四甲基偶氮唑盐比色法 (MTT) 增殖率、环磷酸鸟苷 (cGMP) 和一氧化氮 (NO) 含量作为药效指标,采用 3 层结构的 BP 神经网络模型,将气滞胃痛颗粒促胃肠动力作用的药效综合信息与不同配伍组的谱图信息进行相关性分析。分析优选出的 20 个特征峰的含量作为输入层中 20 个节点的输入值,促胃肠动力体外综合药效值作为输出层中 1 个节点的输出值。双曲正切传递函数 (tansig) 作为隐含层传输函数,线性传递函数 (purelin) 作为输出层传输函数,在其他参数为默认值的前提下,通过设定训练次数,训练精确度,最终得到预测值相对误差的绝对值均小于 6.83%。推测大多数成分均属于枳壳药材,也说明了枳壳在促胃肠动力作用中占主要地位。

1.3 双变量相关分析 (bivariate correlations analysis, BCA)

BCA 是通过计算变量两两间的相关系数,研究一个变量与另一个变量间相互关系的性质和紧密程度的分析方法^[17]。常用的相关系数有:Pearson, Spearman 和 Kendall's tau-b 等系数。其分析步骤为:①考察分析数据是否满足双变量正态性条件;②做散点图,看两变量间呈何种趋势(直线趋势/曲线/毫无关联);③求相关系数;④相关系数的假设检验,最终得出结论。吴素体等^[18]建立 12 批冬虫夏草及人工虫草的高效液相(HPLC)图谱,寻找出 10 个主要成分的共有峰,以能否抑制 LX-2 细胞的增殖作为药效衡量标准,以酶联免疫检测仪测定的吸光度 A 作为药材抗肝纤维化的药效指标,采用 BCA 方法研究了共有峰与抗肝纤维化作用的相关性,通过计算各色谱峰与 12 个样品药效指标间的 Pearson 相关系数得知 4,5,10 号峰与抗肝纤维化作用相关性较大,且 5 号峰的相关系数为 -0.719,呈负相关,与 LX-2 细胞抑制效果强相关。许刚^[19]以 CCl₄ 损伤大鼠肝细胞模拟药效模型,以丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移(AST)的含量作为药效指标,采用 BCA 考察了小柴胡汤核心药对“柴胡-黄芩”的含药血清中各色谱峰与保肝作用的相关性。结果显示 16 号峰与 ALT, AST 的 Pearson 相关系数分别为 -0.829, 0.760, 表明 16 号峰所对应的化学成分可能为该药材中保肝作用的有效成分,其作用强弱有待回归分析进一步研究。

2 阐明各成分对药效贡献率的方法

在明确药效成分的前提下,探讨各成分对药效贡献率可以更加明确的指出中药成分对药效指标的综合作用,可定量描述两者之间的关系,为药效物质基础研究提供一定的依据。在确保回归模型合理与实用的前提下,可通过建立回归方程来寻找药效指标与各色谱峰之间的相互关系,且(标准化)回归系数可以衡量有效成分对药效贡献率的大小。

2.1 多元线性回归(multiple linear regression, MLR) MLR 是研究一个因变量与多个自变量间线性依存关系的一种统计方法^[20]。通常用于构建难分析数据与一些较容易分析指标的多元线性回归模型,从而实现用易测指标来估计难测指标。鉴于中药化学成分的非单一性,在谱效关系分析中应用 MLR 是十分必要的。其主要思路是:①将数据量化处理,以保证引入的变量对因变量影响显著;②建立逐步回归方程;③在回归方程建立后应对其假设进行检验与评价,如因变量是否服从正态分布、方差是否齐性、残差是否独立等,并结合专业知识进行分析,确保所建立的回归模型合理与实用。李嘉等^[21]通过 HPLC 测定了 10 个钩藤药材中钩藤碱、异钩藤碱、柯诺辛及柯诺辛 B 的含量(%),并利用 MLR 筛选对谷氨酸酯诱导 PC12 细胞氧化应激有显著抑制作用的成分,最终确定为钩藤碱和柯诺辛。同时探讨了两者色谱峰与药效指标间谱效关系,建立的关系方程为: $Y = 44.301 + 0.255X_1 + 0.356X_3$ ($P < 0.05$, $R^2 = 0.826$),其中 X_1 为钩藤碱, X_3 为柯诺辛。由回归系数 $R^2 = 0.826$ 可知钩藤碱、柯诺辛对谷氨酸酯诱导 PC12 细胞氧化应激抑制作用的总贡献率约为 83%,由模型的方差分析 $P < 0.05$ 可知,此回归模型

有统计学意义,经 7 批药材验证实验表明谱效关系式计算值结果与实际值的偏差率不超过 10%。利用 MLR 法分析逍遥散抗抑郁的谱效关系中,在小鼠绝望模型中悬尾不动时间与色谱峰未建立出回归关系,而小鼠强迫游泳时间由模型拟合后的回归系数 $R^2 = 0.793$,其中 21, 24, 27 号色谱峰为主要抗抑郁药理活性成分,总药效贡献率为 80%^[22]。

2.2 偏最小二乘回归分析(partial least squares, PLS) PLS 是一种融合了多因变量对多自变量的回归建模以及主成分分析在内的多元数据分析方法,具有计算量小、预测精度高、无需剔除样本点、易于定性解释等优点,属于双线性模型^[23]。尤其适用于自变量间存在多重相关性以及样本数量少于自变量数量的数据分析。其主要思路为:①分别将自变量与因变量进行线性组合;②转换成互相无关的新的综合变量,同时要求尽可能多地保留原始变量的信息;③作出回归分析。王艳辉等^[24]建立了 13 批不同产地穿心莲药材的超高效液相(UPLC)指纹图谱,结合微量量热技术以药材抗痢疾杆菌的生物活性作为药效指标,采用 SIMCA-P + 12.0.1 统计软件利用 PLS 分析了抑菌活性与化学成分之间的相关性。通过比较各色谱峰的标准化回归系数的大小与正负,分析了指纹图谱色谱峰与抑菌率的相互关系,找到了 4 个与抑菌活性密切相关的化学成分,分别是 13, 16, 18, 20 号色谱峰,它们的标准化回归系数为 0.217, 0.254, 0.253, 0.272, 与抑菌活性呈正相关,通过标准化回归系数可以推测,这 4 个色谱峰对抑菌活性贡献最大,可能是穿心莲产生抑菌活性起主要作用的色谱峰,其中 13 号峰为穿心莲内酯,其他 3 个峰的结构及名称未知,有待进一步研究。肖遂^[25]建立了 14 个不同来源铁苋菜样品的 UPLC 指纹图谱,通过采用 SPSS 18.0 统计软件中的 PLS 分析研究了 20 个特征峰与抑菌活性间的谱效关系。最终得出前 7 个主成分的抑菌贡献率为 78.9%,同时可以解释原始因变量 90.0% 的信息。表明偏 PLS 分析可以很好的辨识药效贡献率,为药效物质基础研究提供强有力的依据。

3 简化数据结构寻找主要活性成分的方法

由于现代分析技术的发展,中药化学成分的指纹图谱囊括越来越多的信息,经常遇到观察研究的变量很多,且变量之间复杂、相互关联,使得对数据进一步拟合发生困难,最终阻碍寻找中药中主要药效成分。主成分分析及典型相关分析均是利用降维的思想,将原来的多个指标信息集中组合成少数几个互不相关的综合指标进行分析,从而依据综合指标来判断原有变量的相关性程度,用来初步判断化学成分对药效的贡献大小。

3.1 主成分分析法(principal component analysis, PCA) PCA 是聚类分析研究中最常用的一种方法。可用来初步判断化学成分对药效的贡献大小,更好的实现谱效相关性拟合。一般主成分的个数的确定由累计贡献率及以特征值大小决定,累计贡献率以 > 85% 为宜,特征值以 $\lambda_i \geq 1$ 为宜,此时即可保留相应的主成分^[26]。基本步骤是:①在将原始指标数据标准化后求得指标数据间的相关系数矩阵 R;②求得

R 矩阵的特征值、特征向量以及贡献率,由贡献率与特征值确定主成分个数并对主成分含义做出解释;③合成主成分得到综合评价^[27]。

胡晓燕^[28]等运用统计软件 SPSS 11.5 对 10 批不同产地板蓝根样品的有机酸部位的 HPLC 指纹图谱中特征峰进行 PCA 分析,探讨此部位与抑菌活性的相关性。结果表明,前 4 个主成分的特征值均 > 1,且贡献率分别为 54.013%, 19.081%, 8.494%, 8.156%, 对其加合后可得累计贡献率为 89.744% (> 85%), 即前 4 个主成分包含了原有变量 85% 以上的信息。而决定 4 个主成分大小的主要共有峰总计有 6 个,分别为 2, 10, 16, 18, 20, 21 号峰,即这 6 个峰可较大幅度地表征有机酸部位的整体信息。最终得出板蓝根总有机酸部位有较强的抑菌活性,其中苯甲酸(18 号峰)、水杨酸(10 号峰)等化学成分与抑菌活性关系密切。在逍遥散抗抑郁有效部位的谱效关系研究中,贾广成^[22]采用 SPSS for windows 11.5 统计软件中的 PCA 对经气相色谱-质谱联用法选出的 34 个峰进行研究,从而寻找出有较大累计贡献率且对有效部位配伍组分组间差异有较大影响的指标,以达到简单、准确地评价配伍组间谱效关系的目的。最终得到第一主成分的特征贡献率为 92.485%,其中包括峰 2, 3, 6, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 24, 25, 26, 30, 31, 33 在内的 19 个特征峰,即本研究可以选取第一主成分中这 19 个特征峰作为深入谱效关系研究的基础。

3.2 典型相关性分析 (canonical correlation analysis, CCA) CCA 是采用简化结构的数学方法,利用典型相关系数定量描述两组变量线性相关程度的一种分析方法^[29]。其特点是可通过研究相关关系较大的几对典型变量,就可代替原来两组变量之间的相关关系的研究,因为它们能够反映两组变量间相互关系的绝大部分信息。分析的步骤:①确定典型相关分析目标;②提取典型变量;③正态性检验;④估计典型模型,评价模型拟合情况,计算典型相关系数;⑤解释典型变量;⑥典型相关系数显著性检验。王启帅^[30]采用 CCA 结合化学计量学的方法研究了北柴胡正丁醇部位与小鼠急性肝损伤药理学模型间的谱效关系,其首先采用柯尔莫诺夫-斯米尔诺夫检验(1-Sample K-S Test)对样本变量进行了正态性检验,确定各指标均服从正态分布后,分别以丙氨酸氨基转氨酶和超氧化物歧化酶变量组(药效变量组)与 p7 和 p10 变量组(色谱峰变量组)进行 CCA 分析,依次建立综合变量对的转化,最终用典型相关系数(0.842)衡量了北柴胡中作用成分的保肝活性,综合典型相关系数检验结果和典型变量冗余度分析结果提示柴胡皂苷 a 与 d 的共同作用对药效呈增强作用,是保肝作用的关键成分。Zheng 等^[31]利用 SPSS 13.0 数据分析软件中的 CCA 法研究了附子及其 3 种加工品(盐附子、黑顺片、炮附片)与肝线粒体新陈代谢的谱效关系,主要分析了由 UPLC 指纹图谱确定的 26 个峰与肝线粒体新陈代谢中主要热动力学参数值间(K, Q)的典型相关性,最终得出乌头碱、苯甲酰乌头碱、苯甲酰次乌头碱、峰 4、峰 7 为影响线粒体代谢的活性成分。在一定程度上,为盐附

子及其 3 种加工品与肝线粒体新陈代谢间的谱效关系提供了最大相关性。Liu 等^[32]采用 CCA 研究了大黄附子汤在大鼠血清 UPLC 指纹图谱中的 18 个共有峰与抗急性胰腺炎淀粉酶释放指标间的谱效相关性,得到塔拉乌头胺、大黄酸葡萄糖苷等 7 种主要化学成分为抗急性胰腺炎的活性成分。

4 小结与讨论

中药谱效关系研究的的重点和难点问题是如何将复杂的色谱峰与药理学信息关联起来。选择合适的数据处理技术是首先要面对的研究工作,随着数理统计方法和计算机技术的发展,文中所介绍的数据分析技术,基本能够实现利用色谱峰与药效指标间的关联性进行色谱峰对药效指标综合贡献的推测,解释各色谱峰对药效贡献率的大小,并可依据累计贡献率快速找寻出中药或者复方中的主要成分。然而,每种数据分析技术在某种程度上又均会存在一定的缺陷,例如:预测各成分与药效间关联度的方法重点是进行色谱峰与药效指标间关联性大小的判断,却难以描述各成分对药效指标的综合贡献;而对于阐明各成分对药效贡献率的方法,若遇到自变量之间存在多重相关性或自变量与因变量之间结构关系抽象时,也无法对其精确地定量分析;简化数据结构寻找主要活性成分的方法,大多情况下作为初步判断化学成分对药效的贡献大小的方法,但对综合贡献率无法计算。因此,采用单一的数据分析方法进行分析,也可能出现一定的片面性,加之实验过程中影响因素较多,具有多变性以及复杂性。例如:在探讨虎杖指纹图谱与其抗氧化作用的谱效关系中,李玉娇^[33]及罗志江^[34]分别采用 GRA 分析法与 BCA 分析法研究了其谱效关系,仅判断了药效指标与色谱峰间的关联性。而在逍遥散抗抑郁有效部位配伍的谱效关系研究中^[22, 35],综合运用 PCA, BCA 与 MLR 3 种分析法,分别探讨了两种抑郁模型[慢性温和不可预知应激(CUMS)大鼠模型与小鼠绝望模型]中药效指标与色谱峰间的谱效关系。最终通过 3 种数据分析技术结果的相互佐证,确定了逍遥散中抗抑郁活性的一组特征峰,同时也确保了分析结果的客观与真实。由此分析可知,多种数据分析技术联用及交叉验证是十分必要的,综上,数据处理和分析方法的合理使用必将对中药谱效关系研究起到良好的推动作用。

[参考文献]

- [1] 赵海燕, 韩旭. 中药谱效关系的研究思路与应用进展[J]. 世界中医药, 2014, 9(4): 537-539.
- [2] 陈晓燕, 狄留庆, 赵晓莉. 中药复方谱效学研究初探[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(11): 52-54.
- [3] 谭鹏, 李飞. “谱效关系”应用在中药炮制原理研究中的探讨[C]. 北京: 中华中医药学会第六届中药炮制学术会, 2006.
- [4] 秦昆明, 郑礼娟, 沈保家, 等. 谱效关系在中药研究中的应用及相关思考[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 26-31.
- [5] 李婷婷, 王新芳, 马玲, 等. 谱效关系与一测多评相结

- 合全面提升中药材质量控制标准[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 225-228.
- [6] 沈意文, 刘娟娟. 灰关联度分析法在高校人文社科科研绩效评价中的应用[J]. 科技管理研究, 2010, 30(22): 237-240.
- [7] 杨英来, 胡芳, 刘小花, 等. 当归补气活性部位的谱效关系研究[J]. 中草药, 2013, 44(23): 3346-3351.
- [8] 杨英来, 崔方, 胡芳, 等. 当归补血、活血作用的谱效关系研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3923-3927.
- [9] 胡芳, 杨英来, 刘小花, 等. 补中益气丸补气疗效的谱效关系研究[J]. 中国药房, 2014, 25(3): 195-198.
- [10] 霍仕霞, 康雨彤, 彭晓明, 等. 高良姜提取物促进黑素生成的谱效关系分析[J]. 中草药, 2013, 44(8): 995-1002.
- [11] Grossi E, Buscema M. Introduction to artificial neural networks [J]. Eur J Gastroenter Hepatol, 2007, 19(12): 1046-1054.
- [12] 金玉琴, 赵群, 张兴德, 等. 人工神经网络在中医药领域中的应用进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(2): 221-222.
- [13] 张东方, 沙明, 杨松松, 等. 人工神经网络在中药领域中的应用现状及前景[J]. 中草药, 2003, 34(1): 89-91.
- [14] 张纪兴. 人工神经网络在中药研究领域的应用[J]. 广东药学院学报, 2011, 27(6): 653-657.
- [15] 刘现磊, 孙志海. 人工神经网络在中药制剂研究中的应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(3): 128-130.
- [16] 包永睿, 王帅, 孟宪生, 等. 气滞胃痛颗粒促胃肠动力作用谱效关系网络模型的构建[J]. 中药材, 2014(5): 828-832.
- [17] 陈胜可. SPSS 统计分析从入门到精通[M]. 2版. 北京: 清华大学出版社, 2013: 210-214.
- [18] 吴素体, 白金霞, 王冶, 等. 冬虫夏草及人工虫草抗肝纤维化作用谱效关系研究[J]. 环球中医药, 2013, 6(11): 801-805.
- [19] 许刚. 柴胡-黄芩药对保肝作用有效部位及其谱效关系的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [20] 史周华, 张雪飞. 中医药统计学[M]. 北京: 科学出版社, 2009: 181-185.
- [21] 李嘉, 陈曼, 张颖, 等. 统计学建模在中药谱-效关系研究中的应用[J]. 内科, 2013, 8(6): 586-587.
- [22] 贾广成. 逍遥散抗抑郁有效部位配伍的谱效关系研究[D]. 太原: 山西大学, 2012.
- [23] 叶莺, 陈崇炯, 林熙. 偏最小二乘回归的原理及应用[J]. 海峡预防医学杂志, 2005, 11(3): 3-6.
- [24] 王艳辉, 王伽伯, 郝庆秀, 等. 不同产地穿心莲的含量测定、化学指纹图谱及抑菌活性评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(9): 77-82.
- [25] 肖遂. 基于谱效关系的中药铁苋菜抑菌物质辨识方法研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2013.
- [26] 周漩, 冯毅凡, 郭晓玲. 主成分分析法用于人参皂苷薄层色谱分离的研究[J]. 广东药学院学报, 2003, 19(2): 101-103.
- [27] 郝燕, 董鸿晔, 姜楠, 等. 基于主成分分析的中药色谱指纹图谱多维多息特征数据挖掘方法研究[J]. 中南药学, 2007, 5(3): 267-272.
- [28] 胡晓燕, 刘明华, 孙琴, 等. 板蓝根抑菌活性部位的谱效关系研究[J]. 中草药, 2013, 44(12): 1615-1620.
- [29] 李秀阁. 典型相关分析在数据挖掘中的应用[D]. 长春: 长春工业大学, 2011.
- [30] 王启帅. 北柴胡谱效关系研究及超临界提取物 GC-MS 分析[D]. 郑州: 河南中医学院, 2011.
- [31] Zheng Q, Zhao Y, Wang J, et al. Spectrum-effect relationships between UPLC fingerprints and bioactivities of crude secondary roots of *Aconitum carmichaelii* Debeaux (Fuji) and its three processed products on mitochondrial growth coupled with canonical correlation analysis[J]. J Ethnopharm, 2014, 153(3): 615-623.
- [32] Liu X, Wang X, Wu L, et al. Investigation on the spectrum-effect relationships of Da-Huang-Fu-Zi-Tang in rats by UHPLC-ESI-Q-TOF-MS method [J]. J Ethnopharm, 2014, 154: 606-612.
- [33] 李玉娇, 李清, 赫宇霏, 等. 虎杖提取物指纹图谱与其体外抗氧化作用的灰关联度分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(14): 76-80.
- [34] 罗志江, 徐彦, 吴建英, 等. 虎杖指纹图谱及其抗氧化活性的“谱-效”关系研究[J]. 西南大学学报: 自然科学版, 2012, 34(1): 138-142.
- [35] 李金兵. 逍遥散抗抑郁有效部位最佳配伍筛选及谱效关系研究[D]. 太原: 山西大学, 2013.

[责任编辑 邹晓翠]