

•思路与方法•

中药药效研究的数学思考

史道华*, 陈鹭颖, 郑 炜

(南京军区福州总医院药学科, 福建 福州 350025)

[摘要] 目的: 从数学与计算机虚拟技术角度探讨中药的药效学研究。方法: 从事数学、计算机、中医药及药理的工作者共同协作, 运用数学模型与计算机虚拟技术, 研究中药药效。结果: 中药药效的数学解清晰、易得, 且能节省中药资源、财力与时间。结论: 此种方法可操作性强, 可加快中药现代化进程。

[关键词] 中药药效学; 数学; 计算机; 虚拟技术

[中图分类号] R285; R311 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2007)08-0066-03

Consideration of Mathematical Methodology in Pharmacodynamics Research of Traditional Chinese Drugs

SHI Dao-hua*, CHEN Lu-ying, ZHENG Wei

(Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou, Fujian 350025, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of traditional Chinese drugs using mathematical model and computer virtual technique. **Methods:** The effects of traditional Chinese drugs were investigated by traditional Chinese medicine physician together with mathematician, computer scientist, and pharmacologists using fuzzy mathematics, grey theory, and computer virtual technique, etc. **Results:** Equations about the complex effects of traditional Chinese drugs are solved clearly with little source of traditional Chinese drugs, money, and manpower. **Conclusion:** This method is simple and feasible. It is useful for the modernization of traditional Chinese drugs.

[Key words] traditional chinese drugs pharmacodynamics; mathematics; computer; virtual technique

二千多年来,我国医药学家在悬壶济世的过程中,通过辨证论治与妙手用药,开创了独具特色的中医药理论。在现代化的今天,中药仍是我国传统医学的宝库,但由于品种繁多,药性各异,且有采收、制法、配伍等不同,加之古方、验方等传统方药难计其数,因此要精确地研究中药或方剂的药效,较为困难。运用计算机技术及相对稳定可靠的数学模型,把中药药效研究中一些不确切的内容数字化,从而多快好省的明确中药药效特征,既可以为中药药效

数据库的建立提供基础,更能加快中药现代化的步伐。

1 建立中药药效研究可靠的数学模型

中药具有四气五味、十二归经等多种特征性描述,其功效在医籍文献中常常是多能性描述。以往在中药药效研究方面,药效评价大多采用的是来自人或动物实验得到的清晰数据。在实验设计与统计上,除应用常规的统计学方法外,正交设计、拉丁方设计、均匀设计、析因分析、回归分析等也得到了广泛的应用,对明了中药的药效起到了重要的作用。近年来,如何将数学模型更好地引入中药的药效研究,已引起众多学者的高度关注^[1,2]。目前已有文献使用“证”数学模型、“水闸门”法、加和法模型、中药

[收稿日期] 2006-09-11

[通讯作者] * 史道华, Tel: (0591) 83739964; E-mail: shidh@yeah.net

药理总分法及聚类——矩阵数学模型等^[3] 研究中药临床药理。然而中药在临床应用中,最能体现其特色的是个体化给药思想,其中模糊的因素很多,在中医药理论指导下,运用模糊数学的方法,建立模糊数学模型,从模糊识别、综合评判^[4,5] Meta 分析^[6] 到聚类分析,可将难以精确定量的因素用相应的模型给出通式,加以求解,从而形成可以外延的体系,可加速评价中药药效的进程。目前方剂的药效研究难以突破的原因比较复杂,首先需要对方剂的来源、组方等方面进行去伪存真,再在此基础上进行整方、拆方及炮制后化学成份分析等进行逐一研究,工程浩大。因此可考虑运用灰色理论,建立灰色模型^[7~11],对相应方剂的药效进行中药药效预测,从而可克服常用统计学方法追求大样本量、典型分布的缺点。应用灰色模型进行方药的初步筛选,对有潜在药效的方剂,再利用现代药学研究手段,深入系统的研究,可节省大量的人力、物力和财力,做到有的放矢。中药方剂的药效研究,也存在着大量的模糊性理论和经验,在性味归经、君臣佐使、组方变化及主治功用上,使模糊因素数字化,可为方剂的药效研究和中药新药开发提供新的方法。对于复方的方解及组方规律与临床药效关系的研究,在模糊定量描述的基础上,还可运用模糊聚类分析和模糊模式识别等数学方法进行研究。而有关方药增减变化与功能主治、配伍与功效之间的关系研究,则可侧重采用模糊综合评判方法。目前应用模糊数学、灰色理论及图论等研究中药及其方剂较为少见,所涉及的也只是单味中药或单方研究,尚未见对中药药效规律性的总结研究。

2 中药药效研究运用计算机虚拟技术

真实的从整体到离体、从细胞到分子每个层面研究中药药效学,尤其是用现代药学中的代谢组学研究中药则是更为复杂,结果难辨。运用计算机模拟技术,把多种与中药药效有关的信息进行收集与处理,精确的模拟中药在人体内的处置,最后得出符合中医药理论的中药药效结论是一项极具挑战和发展前景的研究模式。虚拟技术,它可以显示现实、模拟现实及创造现实。当然,虚拟技术方式要完全取代动物或人的真实实验,还需要长时间的探索与研究。

计算机虚拟技术是计算机图形学、人机接口技术、传感器技术及人工智能技术等多学科的交叉与

综合。20 世纪下半叶,组合化学、计算机辅助设计、高通量筛选技术和机器人的出现及发展,极大地推动了新药研究与开发的进程^[12]。二十世纪八十年代后期,医学研究中开始出现虚拟技术,如虚拟外科手术、虚拟内窥镜检查技术等,展示了诱人的前景。虚拟技术采用面向对象的方法,可抽象出中药药效实验中众多因素与结果之间的相互关系。此外,上世纪末还出现了虚拟代谢系统、虚拟细胞器、虚拟细胞、虚拟组织、虚拟器官、虚拟疾病和虚拟病人,给中药的药效学研究带来了无限生机。近年来,虚拟技术在发达国家的大型制药企业得到了较好的应用,尤其是在原创新药的研制和评价中的应用较为广泛,发挥了重要的作用^[13]。

2.1 虚拟仪器在动物药理实验中的应用 在虚拟仪器系统中,硬件平台完成信号的获取和采集,软件完成不同功能的测试任务^[14,15]。这种方式组成的测控装置功能强、测量精度高、数据量大、性能稳定,同时其软件设计具有很好的开放性,有些专用测试模块可为其它虚拟仪器方便地调用,不仅减少实验成本,还可提高实验结果的可比性,对于中药及其方剂的药效研究具有较大的应用价值。

2.2 虚拟中药筛选 虚拟药物筛选是利用计算机强大的计算能力,采用三维药效基团模型搜寻或分子对接的方法,在化合物数据库中寻找可能的活性化合物^[16~19]。在找到一些潜在的活性分子之后,可以定向提取分离、合成或结构改造,并通过高通量筛选技术进行药理测试。这样可以发现中药或方剂中有效成份,从而加快中药新药的研发速度。虚拟筛选无样品的限制,费用也低。

2.3 虚拟人在中药药效研究中的应用 虚拟人^[20~23]可全方位多指标的探讨中药在人体内的处置与药效,更适应于中医药的整体观与辨证论治特点,可得到以往动物实验所不能得到的结果。不仅可获得中药或方剂的主要药效、毒性作用及药代动力学数据,还可在虚拟人上得到一系列中药的药性理论规律,如归经及升降浮沉规律,以及模拟出中药的十八反十九畏等现象,从而丰富中医药学理论。

3 中药药效数学解的实现

现代科技发展迅猛,日新月异。无论是完成整体实验或是进行分子生物学方面的研究,中药药效研究中所用的仪器与设备,国内外目前均有较好的配套,已不是实现中药药效数学解的主要障碍。相

反,更重要的是人力资源方面的整合。在中药药效数学求解的这一过程中,必须加强有关人员的参与及通力合作:①名老中医、中药人才,他们具有丰富的实践经验,对中医中药的理论娴熟,能判别中药药效数学解的结果。②中医中药文献研究人员,他们通晓中药及方药的来源,从文献中分析药效的化学成分,为中药药效数学解的结果可靠性提供保证。③中药药理学研究人员,他们能建立中药药效数学解的药效模型,并能正确的判别药效学模型的可操作性。④数学与计算机研究人员,他们是建立中药药效数学模型及实现计算机虚拟技术的骨干。在获求中药药效研究数学解的过程中,可以先挑选常用单味中药入手,把握本质性因素,分阶段分步骤的得出数学解通式,再进行方剂及方剂的拆方等研究,从而更容易、更完整的实现中药药效学的数学求解。

4 中药药效数学解的应用

中药药效数学解不仅可为中药单方、复方研究提供信息基础,通过虚拟技术,还可丰富中医中药研究的理论,为中药的临床应用,提供更精确的选择。在中药现代化的进程中,中药药效的数学求解更有利于中药的开发与利用,加速与国际药物研究的接轨。此外,中药药效数学解的成功研究,同样可推广至中医在诊疗上的数学解,形成的理论,也可促进中医的现代化,反过来指导中药的研发。

[参考文献]

[1] 曹建玲. 数学方法在中医药研究中的应用[J]. 陕西中医, 2003, 24(6): 536-537.
[2] 李秀昌, 周吉吉. 中药复方药物研究中的数学方法概述[J]. 长春中医学院学报, 2001, 17(1): 62-63.
[3] 胡步超, 张荣玉. 中药药理数学模型化研究初探[J]. 中国民族民间医药杂志, 2004, (2): 70-72.
[4] 杨建, 曲克服. 模糊数学综合评判消肿止痛涂膜的临床疗效[J]. 中国骨伤, 1995, 8(3): 28.
[5] 孙奕, 王景明. 模糊数学在淫羊藿免疫药理学研究中的应用[J]. 数理医药学杂志, 1998, 11(4): 350-351.
[6] 朱含涌, 韦龙静. 模糊数学 Meta 分析的理论与方法研

究[J]. 药物流行病学杂志, 2002, 11(6): 311-314.

[7] 邱学军. 灰色聚类关联分析法及其应用[J]. 系统工程理论与实践, 1995, 15(1): 15-21.
[8] 邵珠艳. 灰色系统理论在茶多酚药理学研究中的应用[J]. 济宁医学院学报, 2004, 27(1): 27-27, 67.
[9] 周彤, 刘菲菲. 新灰色关联分析法评价水牛角、黄牛角与广角的氨基酸组成相似性[J]. 数理医药学杂志, 2001, 14(6): 557-558.
[10] 王晖. 药物长期毒性试验中大鼠体重变化的灰色模型及其预测[J]. 动物科学与动物医学, 2002, 19(6): 27-28.
[11] 沈文英, 胡明辉. 中药黄芪元素谱的灰色关联分析[J]. 厦门大学学报: 自然科学版, 2000, 39(6): 813-819.
[12] 乔园园, 林少凡. 虚拟组合化学分子库的程序设计、实现与应用[J]. 计算机与应用化学, 2004, 21(5): 721-724.
[13] 莫长塞, 王英. 虚拟化与中国药产业研究开发策略[J]. 科技进步与对策, 2000, 17(1): 61-63.
[14] 胡鑫尧, 王琪. 虚拟仪器功能在生命及医药分析仪器中的应用[J]. 现代科学仪器, 2001, (3): 38-40.
[15] 李曼, 曹现刚, 郑念凯. 虚拟仪器技术在动物药理实验测试系统中的应用[J]. 西安科技学院学报, 2004, 24(1): 94-96.
[16] 刘艾林, 杜冠华. 乙酰胆碱酯酶抑制剂虚拟筛选方法研究[J]. 计算机与应用化学, 2003, 20(5): 547-550.
[17] 冯君, 郭彦伸, 陆颖, 等. Ppar 激动剂的定向设计、虚拟筛选及合成[J]. 化学学报, 2004, 62(16): 1544-1550.
[18] 陈海峰, 荔建锋. 虚拟活性化合物的自动生成[J]. 化学学报, 2000, 58(5): 529-532.
[19] 章承继, 李炜, 仇缀百. 化合物类药性的虚拟判断方法研究[J]. 中国药学杂志, 2004, 39(9): 644-647.
[20] 张丽艳, 赵增慧, 王振坤. 虚拟仪器及其在医药仪器教学中的应用[J]. 黑龙江科技信息, 2004, (4): 79.
[21] 林鸿国, 杨时鸿. 虚拟人对中医药学发展影响的研究[J]. 中医药学刊, 2003, 21(6): 953-954.
[22] 邓爱华. “虚拟人”替你“吃”药“挨”刀“虚拟中国人”计划启动[J]. 科技潮, 2002, (6): 10-11.
[23] GIBBS W W, 谢正祥. 虚拟细胞[J]. 科学(中文版), 2001, (11): 41-45.