

• 药剂 •

# 一种适用于中药小复方配比优选设计方法的建立

商洪才<sup>1</sup>, 张伯礼<sup>1</sup>, 王永炎<sup>2</sup>, 高秀梅<sup>1</sup>, 赵宜军<sup>2</sup>

(1. 天津中医学院, 天津 300193; 2. 中国中医研究院, 北京 100700)

**摘要:** 在中成药二次开发的研究进程中, 方法学的建立至关重要, 试验设计的方法研究成为药物配比优化方案中的要素。围绕方剂的关键科学问题, 我们建立了适用于效应明确中药小复方配比优选的试验设计方法, 即基线等比增减设计法。

**关键词:** 中药小复方; 配比优选; 基线等比增减设计

中图分类号: R283.6 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2003)03-0001-03

## A Method for Proportion Screening of TCM small Prescriptions

SHANG Hong-cai<sup>1</sup>, ZHANG Boli<sup>1</sup>, WANG Yong-yan<sup>2</sup>, GAO Xiu-mei<sup>1</sup>, ZHAO Yi-jun<sup>2</sup>

(1. Tianjing University of Traditional Chinese Medicine, Tianjing 300193, China;

2. China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**Abstract:** The establishment of methodology for design of experiments is thought as a key principle to find the optimized proportion of prescription of TCM, which is one of important issues on complex formula of TCM. Basically, a optimized method of experimental design for proportion screening of small prescription with definite efficiency was established, which is called as increase-decrease design method of experiment with baseline geometric proportion.

**Key words:** Small Prescriptions of Chinese Herbs; Screen of Proportion of Chinese Herbs; Increase-decrease design method of experiment with baseline geometric proportion

中医药历经几千年的临床实践, 不仅形成了系统理论, 而且储备了大量的名特优处方, 其临床疗效经得起重复, 是中药新药研究开发的宝贵素材。处方的配伍配比多源于医生的经验积累, 虽然非常宝贵, 但难免有主观偏倚; 若在此基础上, 结合相关的实验研究, 进行处方配伍配比的优化筛选, 不但可以显著提高疗效, 还将促进中药的内涵现代化, 为我国独立自主的知识产权提供科学依据。

### 1 基线等比增减设计方法的产生背景

在科学研究中, 试验是必不可少的。试验安排得好, 会事半功倍。科学地组织试验包括许多环节: 选题、精心挑选要考察的因素及其变化范围、决定因素的水平以及试验的水平组合, 试验中的技术细节和组织工作等等。这些环节, 有的属于管理科学, 有的需要数学和统计学方法来设计试验方案, 后者称为统计试验设计(Statistics Experimental Design)。

古典的试验设计方法, 通常取的试验范围不很大, 故可以用比较简单的统计模型来描绘。在诸方

法中, 正交试验设计是流行的一个。当因素的水平不多, 试验范围不大时, 正交试验设计是非常有效的设计方法。随着系统工程和高科技的发展, 计算机仿真试验成为统计试验设计的一个崭新工具, 为“充满空间”(Space Filling)的试验设计方法的产生提供可能。在七十年代末, 出现了更具影响力的方法: 均匀设计(Uniform Design)。此后, 均匀设计已成为计算机仿真试验的主要方法之一。

综上所述, 试验设计作为统计学的一个重要分支, 自本世纪20年代问世以来, 已从早期的单因素和多因素轮换法、传统的正交设计法, 发展到以均匀设计为代表的设计方法阶段<sup>[1]</sup>。正交设计和均匀设计是方剂配伍研究常用的设计方法。正交设计的特点是“整齐可比”, 均匀设计的特征是实验点在实验范围内充分的“均匀分散”。二者在不同时期发挥了重要作用。

但在名特优处方的二次开发中, 从同一配伍的不同配比中优选最佳的目的使得正交设计、均匀设计的缺点暴露出来, 两者均不同程度地存在着实验次数偏多, 甚至带有盲目性的不足, 大量地耗费人力

和物力。正交设计要求实验次数至少要安排至水平数的平方次,且受到正交表的限制,有实验次数偏多的缺陷;均匀设计也依赖于均匀设计表,虽然所需实验次数较少,但越来越多的资料证实,其优良性并不理想,使优化方案的可靠性欠佳<sup>[2-4]</sup>。

结合专业知识,围绕方剂的关键科学问题,建立了适用于效应明确中药小复方配比优化筛选的实验设计方法——基线等比增减设计法。

## 2 基线等比增减设计方法的来源和特征

基线等比增减设计方法的灵感来源于 Box (1957) 提出的调优运算<sup>[5]</sup> (EVOP)。EVOP 是由对所考虑的运行变量的水平有计划地引进小的改变所组成的。通常用  $2^k$  设计来做到这一点,而且  $2^k$  设计以当前的最好运行条件为中心。取变量的改变量小得不会对产量,质量,或数量产生重大的干扰,又大得使对过程性能可能的改善最终会被发现。对所感兴趣的响应变量在  $2^k$  设计的每个点处收集数据。当在每个设计点处都取得一个观察值时,就叫做完成了一个循环。然后计算过程变量的效应和交互作用。最后,经过几个循环之后,一个或多个过程变量的效应或它们的交互作用就可能显示出对响应有显著的效应。此时,就应该作出决定,来改变基本运行条件以改善响应。

在试验中,我们基于上述原理,以复方的药典比例作为中心点(基线),在中心点(基线)周围按照一定的增减比例,设计出若干个试验点,进行多指标的动态观察,并进行几个循环的重复实验。通过统

计学处理,寻找出复方的最优配比。试验点设立的方法是各试验点在中心点的两边均匀的排列,逐渐达到二药比例的极限。

基线等比增减设计方法有其相应的适用范围,即适用于效应明确、含有 A、B 两种药物的中药小复方(或君药、臣药)。

主要特征是 A、B 两种药物在总量恒定的前提下以药典记载的配比为基线,其间 A 药含量以 10~30% 递减, B 药含量以 10~30% 递增;或者 B 药含量以 10~30% 递减, A 药含量以 10~30% 递增向两侧扩展,最后扩大到极点,两侧极点分别为单纯 A 药和单纯 B 药。如图 1 所示。

## 3 基线等比增减设计方法的应用范例

在丹参/三七不同配比药效学比较研究<sup>[6,7]</sup>中,具体思路为:以中医药理论及相关专业知识为指导,明确所研制新药的功能主治,结合药物性质及主要药效组分,在总量恒定的前提下,以药典记载的剂量配比(10/3)为基线,向两侧扩展,保持距离,最后扩大到极点(10/0——0/10),中间分成若干变量组(10/1、——10/6、10/10、1/10)。其间丹参含量以 10~30% 递减,三七含量以 10~30% 递增;反过来三七含量以 10~30% 递减,丹参含量以 10~30% 递增向两侧扩展。

复方丹参方的主要功效是改善心肌缺血。针对心肌缺血,我们确定了主、次效应指标。主要效应指标包括:心肌组织染色情况、冠脉血流量、心肌耗氧量、心肌生化标志物及心外膜心电图;次要效应包

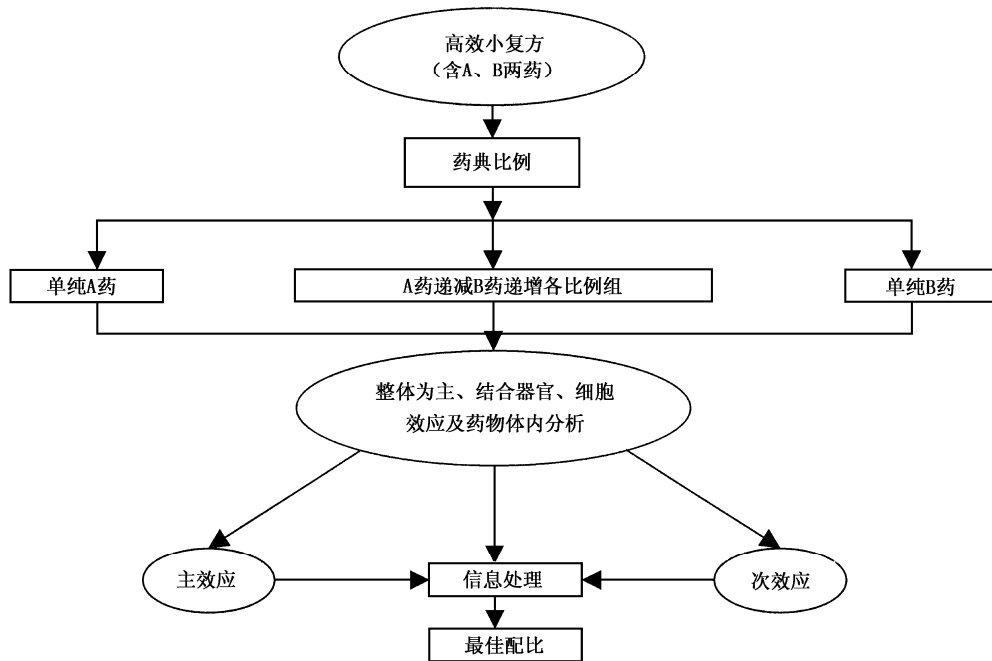


图 1

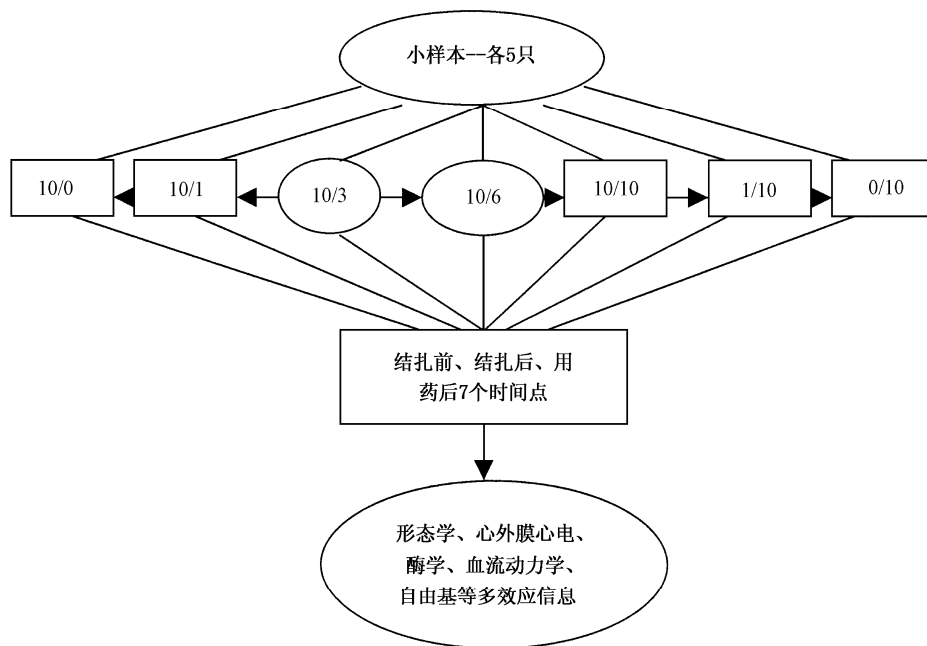


图2

括:血流动力学、自由基及内皮活性物质。根据研究目的以两药主要效应和次要效应为评价指标,进一步进行了时序观察(Time Course Observation),运用多元统计分析方法进行了系统分析。

药物的配比变化是方剂作用变化的核心,以各配比组作为自变量,各时点的多种效应指标为因变量,通过变量间的关系考察,分析其组方与效应间的相互关系。如图2所示。

#### 4 基线等比增减设计方法的前景展望

方剂的研究中,配伍和剂量配比问题是所有研究的基础和出发点。而设计方法的科学与否是研究能否成功的前提。本研究提出的基线等比增减实验设计方法,旨在为方剂研究,特别是中成药名特优处方的二次开发开辟一条新路,使新药研发缩短周期,节约资金。

该法的特征为A、B两种药物(君药、臣药)在总量恒定的前提下以药典记载的配比为基线,其间A药含量以10~30%递减,B药含量以10~30%递增;或者B药含量以10~30%递减,A药含量以10~30%递增向两侧扩展,最后扩大到极点,两侧极点分别为单纯A药和单纯B药。以A、B两种药物若干种配比分组,根据研究目的以两药主要效应和次要效应为评价指标,通过综合信息分析,进行各配比的优化筛选。

作为中成药处方二次开发配比优选的一种方

法,基线等比增减设计适用于药效物质基础相对明确,药味相对较少的小复方(或君药、臣药),优点是信息处理的空间大,可以使用传统的假设检验(方差分析、t检验),也可使用模糊综合评判(Fuzzy Comprehensive Assessment)、聚类分析(Cluster Analysis)及交互分析(Mutual Analysis)等生物信息分析方法来加以处理。

#### 参考文献:

- [1] 曾昭钧. 均匀设计及其应用[M]. 沈阳: 辽宁人民出版社, 1994. 1.
- [2] 丁元. 均匀设计优良性初探[M]. 应用概率统计, 1986, (2): 153.
- [3] Josep Ginedra. Book Review: Number-theoretic Methods in Statistics[J]. Journal of the American Statistical Association, 1995, 90: 1134.
- [4] B. D. Ritley. Review: Number-theoretic Methods in Statistics, Journal of the Royal Statistical Society[J]. Series A, 1995, 57: 189.
- [5] 汪仁官, 陈荣昭. 实验设计与分析[M]. 北京: 中国统计出版社, 1998. 635.
- [6] 商洪才, 张伯礼, 高秀梅, 等. 丹参/三七不同配比药效学比较研究——对急性实验性心肌缺血犬心肌生化标志物的影响[J]. 天津中医, 2002, 19(2): 43.
- [7] 商洪才, 张伯礼, 高秀梅, 等. 丹参/三七不同配比药效学比较研究——对急性实验性心肌缺血犬心电图及心肌组织染色的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(5): 297.