

中药研究

4 种复方丹参中药的精确分类及药效的理论评价

邹华彬¹ 王玲玲² 杜爱琴¹ 史培猛¹

(1 山东大学化学与化工学院, 济南, 250100; 2 山东省中药研究院, 济南, 250014)

摘要 目的:对4种复方丹参类中药进行精确分类并提出了相似配伍复方的药效理论评价方法。方法:基于双指标等级序列个性化模式识别法确定每个复方的特征序列并对相似配伍复方进行精确分类,根据分类结果进一步确定每个样品的核心特征序列及关联序列。每个样品特征序列中关联序列的样品数与该类样品的总数的比值定义为药效关联度。该参数可以很好地衡量关联序列代表的中药复方与核心特征序列代表的复方的药效相近程度。结果:测试并分析了4种23个中成药样品的氯仿提取物的红外指纹图谱。双指标等级序列个性化模式识别理论方法可以对这些样品进行品种的精确鉴别,样品正确判别率为96%。分析了4种复方之间的关联度,并初步发现两种复方药效的相似程度与其关联度近成正比关系。结论:该研究建立的中药药效理论评价方法,为探索中药药效研究提供了新思路。

关键词 药效关联度;精确鉴别;个性化模式识别;双指标;指纹图谱;复方丹参滴丸

The Accurate Classification of Four Kinds of Compound Danshen Medicines and Theoretical Evaluation of Their Medical Efficiency

Zou Huabin¹, Wang Lingling², Du Aiqin¹, Shi Peimeng¹

(1 School of Chemistry and Chemical Engineering of Shandong University, Jinan 250100, China;

2 Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

Abstract Objective: To carry out accurate classification of four kinds of compound Danshen medicines and to propose the concept of accurate theoretical estimation of Chinese medicines' efficiency. **Methods:** Characteristic sequence of each sample was determined relying on the dual index grade sequence individualized pattern recognition method, and the accurate identification of samples with similar composition of medicines was performed. Then the ratio of samples in correlation sequence of one sample's characteristic sequence to the total samples, which belonged to the same class of the samples in the correlation sequence, was defined as the correlation degree parameter, in order to investigate theoretical approach for estimating efficiency of Chinese medicines with close composition. **Results:** The IR fingerprint spectra of 23 samples' components, belonging to four kinds of similar compound formulae containing *Salvia miltiorrhiza*, extracted with chloroform were measured, and were analyzed relying on dual index grade sequence individualized pattern recognition method, and then their correlation degree analysis were carried out. As a result, these samples were accurately identified with the correct ratio is 96%. The correlation degrees among the four kinds of compound formulae were calculated also, and it was found that for the two pairs of compound formula among the four kinds, their efficiency was directly proportional to their correlation degree. The results proved that dual index grade sequence individualized pattern recognition theory was suitable to accurately identify many kinds of traditional Chinese compound formulae composed of very similar composition simultaneously. **Conclusion:** The correlation degree may be a good parameter for theoretically evaluating the quality and medical efficiency of traditional Chinese compound formulae.

Key Words Medicine efficiency; Correlation degree; Compound Danshen dropping pills; Accurate identification; Individualized pattern recognition; Dual index; Fingerprint spectrum

中图分类号:R284.1;R284.2;R911 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.06.026

中药复方由多味中药材组成,由于每种药材的品种、产地、生长时期、采集加工工艺及储存条件的变化,导致其中成分种类及含量的显著变化。同一

配伍组成的中药复方的品质具有比单味药材更加显著的变化范围,这可能会导致不同厂家的同品种中药复方产品品质严重偏离原方的基本要求,同时,也

使得配伍组成极其相似的不同中药复方易产生品质的交叠,为了保证中药的临床疗效,必须对中药进行精确鉴别分类。

中药品种决定疗效,配伍相似的复方一般具有相近的疗效,但有时也会具有十分不同的疗效,使用不慎,可能造成严重的医疗事故。因此中药复方品种必须进行精确鉴别,才能防止假冒伪劣产品,并保证品种及疗效的统一,准确实现中医的辨证治疗。中药复方皆具有多效性,中药的成分也具有强弱不同的疗效,且针对不同的疾病,不同成分的作用不同。因此,仅仅基于一种药理模型,及采用一种或几种成分的含量来评价中药的质量,严重缺乏品质及药效的代表性,无法得到准确的质量评价结果。利用动物模型及临床试验是目前中药药效的主要研究方法。能否建立一种基于中药成分种类、含量及结构等信息的理论分析方法,实现中药药效的理论评价,具有重要的理论意义及应用价值。复方丹参类中药有多种剂型,组成十分相似。本文研究的 4 种复方,由丹参、三七、冰片或降香或它们的提取物组成,是治疗冠心病的良药。目前,关于复方丹参类中成药的主要质量评价方法是采用 HPLC 方法测定其中一种或几种成分的含量。李玉珍等^[1]采用 HPLC 法测定复方丹参片和复方丹参滴丸中丹酚酸 B 和丹参酮 IIA 的含量。孙国祥等^[2]以原儿茶醛为参照物峰,确定 15 个共有指纹峰,用系统指纹定量法对复方丹参滴丸进行了质量评价研究。姚琳等^[3]与施法等^[4]同时测定复方丹参滴丸中的 7 种成分。陈向明^[5]测定了复方丹参滴丸中的丹参酮 II A,余晓峰^[6]测定了复方丹参滴丸中丹参素的含量。黄喜茹等^[7]研究了冠心丹参胶囊和冠心丹参滴丸中隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 IIA 的含量测定方法。红外光谱法也应用到复方丹参滴丸的质量评价。虞科等^[8]用近红外光谱法测定复方丹参滴丸中的 3 种有效成分。章顺楠等^[9]用近红外光谱法,建立了在线监测料液中丹参素、原儿茶醛含量的快速分析方。吴卫涛^[10]采用近红外光谱法建立了判别正品复方丹参滴丸与其伪品的方法标准。目前未见其品种精确鉴别的研究报告。各类中药指纹图谱技术是提供中药全成分种类、含量及结构等信息的强有力的技术平台。如何从这些信息中获得中药无偏的品种及品质信息,需要发展适用于生物复杂体系的强有力的数理分析方法。基于本文通讯作者邹华彬独立建立的中药指纹图谱多维共有峰率和变异峰率双指标序列分析方法等系列理论模型^[11-15],建立了双指标等级

序列个性化模式识别法^[16-17],克服了目前的聚类/分类等模式识别方法的局限性,无需任何关于样品的经验知识、对照样品,完全基于中药内在成分种类及含量信息,实现多个生物样品的同时精确聚类/分类。采用双指标等级序列个性化模式识别法,首次对复方丹参滴丸、复方丹参丸(浓缩水丸)、复方丹参片及冠心丹参滴丸 4 种 23 个复方丹参类中成药样品的氯仿提取物(脂溶性成分是 4 种复方丹参类药物的主要治疗物质)的红外指纹图谱进行了分析,实现了 4 种中药的准确品种分类鉴别,当相似尺度 $p \geq \bar{p} + 0.5S$ 时,样品的准确判别率为 96%。

本研究根据双指标等级序列个性化模式识别理论方法,利用特征序列中的关联序列,初步建立了一种新的不同中药品质的定量评价方法:品质关联度法,利用其大小可以较好地评价任意两种复方之间的品质关联程度及药效关联度。比较了 2 组中药:复方丹参滴丸与复方丹参片、冠心丹参滴丸与复方丹参片各组内两种中药的关联度与临床药效。初步显示,两种中药复方的药效,与其关联度成正比关系。该研究为理论评价不同中药的药效探索了一种新的方法。

1 药效关联度理论

以双指标等级序列个性化模式识别理论为基础建立药效关联度理论分析。

1.1 双指标等级序列个性化模式识别法简介 双指标等级序列个性化模式识别法,采用适用于全体样本的相似尺度 $p \geq \bar{p} + 0.5S$ 确定每个样品的特征序列,消除人为主观选择学习样本的缺点。相似尺度采用两个最基本的统计量:平均共有峰率 $\bar{p}$ 及共有峰率的标准偏差 S ,因此,基于相似尺度确定的每个样品的特征序列,可以从本质上保证确定的特征序列包含的样品具有相同的品质。依据每个生物样品的个体特征确定学习样本,并根据其个性化的学习样本对生物样品进行分类,具有优良的稳健性、个体适应及精细准确的聚类/分类能力。

1.1.1 构建双指标序列 依据双指标序列法^[11]构建每个样品的共有峰率及变异峰率双指标序列。

1.1.2 确定特征序列 M_j^i 依据文献^[16],采用相似尺度 $p \geq \bar{p} + 0.5S$,确定每个样品的特征序列。

1.1.3 确定核心特征序列及关联序列 依据规则 $M_j^i = M_j^c + \sum_{l \in \bar{M}_j^i} m_l$,确定每个样品的核心特征序列及关联序列^[16]。其中, M_j^i ,第 j 类样品 S_i 的特征序列中样品总数, M_j^c ,样品 S_i 的核心特征序列中的样品数,

m_l, Si 的特征序列中第 l 类样品在关联序列中的样品数。

1.1.4 模式判别规则 利用 $M_j^c > m_l, l \neq j$, 作为多个不同类的中药样品的模式判别规则^[16]。在一类样品中, 每个样品的核心特征序列中的样品数 M_j^c , 一定要大于任意其他类样品在关联序列中的样品数 m_l 。

1.1.5 模式识别 1) 满足上述判别规则的样品属于同类, 即该类样品的核心特征序列中的样品由该类样品自身组成。每类样品的核心特征序列中的样品构成独立的不同于其他类样品的集合, 达到分类识别的目的。2) 另一方面, 特征序列中的样品符号本身作为一维新的变量, 可作为直观的分类指标, 同时实现多个生物样品的精细聚类及分类。

1.2 建立药效关联度参数 每个样品的特征序列中, 包含核心特征序列及关联序列, 由于关联序列所属种类的样品与核心特征序列所属种类的样品, 在使样品精确分类的相似尺度 $p \cong \bar{p} + 0.5S$ 下, 具有相同的品质。因此, 可以用关联序列中每种类样品数所占该种类样品总数的比例, 来衡量该种类样品与核心特征序列所属种类样品的品质关联程度。另一方面, 中药的品质决定疗效, 可以用品质关联度衡量中药药效关联度。

设第 i 种类样品的第 j 个样品的关联序列中, 含有第 k 种类的样品数为 m_k , 第 k 种类样品的总样品数是 N_k 。因此药效关联度参数 R_{ijk} 定义如下:

$$R_{ijk} = \frac{m_k}{N_k}, 0 \leq R_{ijk} \leq 1. \quad (1)$$

如果关联序列中, 缺乏某类样品, $m_k = 0, R_{ijk} = 0$, 说明该类样品与核心特征序列的样品没有关联; 如果关联序列中, 某类样品全部出现, $m_k = N_k, R_{ijk} = 1$, 说明该类样品与核心特征序列所属类的样品完全相关, 具有相同的品质。利用该参数, 可以定量衡量任意两种中药的品质关联程度及药效关联程度, 若 $\sum R_{ijk}/n = R_{ik} \rightarrow 0$, 其中 R_{ik} 是 k 类样品与 i 类样品的平均关联度, n 是 i 类样品的个数。两种中药关联程度极低, 品质差异极显著, 二者的药效差异极大; 若 $R_{ik} \rightarrow 1$, 说明两种中药的关联度极高, 品质具有较高的相似性, 理论上, 二者具有相同的药效。

采用新建立的药效关联度参数, 首次对 4 种丹参类复方: 复方丹参滴丸、复方丹参丸、复方丹参片及冠心丹参滴丸的氯仿提取物的红外指纹图谱进行了分析, 得到了与实际相吻合结论。

2 实验仪器及材料

2.1 仪器 NICOLET-5700-FT-IR 傅立叶变换

红外光谱仪(美国 Nicolet Instrument Corporation), 光谱范围 4000 ~ 400 cm^{-1} , 分辨率 4 cm^{-1} , 灵敏度 60、70。索氏提取器。分析天平(德国 Sartorius)。高速粉碎机 26 000 r/min。

2.2 试剂和药品 氯仿(AR, 天津科密欧化学试剂有限公司), 蒸馏水。4 种复方丹参类中成药样品见表 1。

表 1 4 种复方丹参类中药样品

样品	名称	生产厂家	生产日期	生产批号
S1	复方丹参滴丸	天津天士力制药股份有限公司	90108	90202
S2	复方丹参滴丸	天津天士力制药股份有限公司	90108	90202
S3	复方丹参滴丸	天津天士力制药股份有限公司	90327	90407
S4	复方丹参滴丸	天津天士力制药股份有限公司	90327	90407
S5	复方丹参滴丸	天津天士力制药股份有限公司	90425	90509
S6	复方丹参滴丸	天津天士力制药股份有限公司	90425	90509
S7	复方丹参滴丸	天津天士力制药股份有限公司	91021	91103
S8	复方丹参滴丸	天津天士力制药股份有限公司	91021	91103
S9	复方丹参滴丸	天津天士力制药股份有限公司	91021	91103
S10	复方丹参滴丸	天津天士力制药股份有限公司	100105	100125
S11	复方丹参滴丸	天津天士力制药股份有限公司	100105	100125
S12	复方丹参丸*	河南省宛西制药股份有限公司	100326	100302
S13	复方丹参丸	河南省宛西制药股份有限公司	100326	100302
S14	复方丹参丸	河南省宛西制药股份有限公司	100326	100302
S15	冠心丹参滴丸	中发实业集团业锐药业有限公司	91110	YR38409
S16	冠心丹参滴丸	中发实业集团业锐药业有限公司	91110	YR38410
S17	冠心丹参滴丸	中发实业集团业锐药业有限公司	91113	YR36436
S18	复方丹参片	吉林紫鑫药业股份有限公司	100201	8072
S19	复方丹参片	吉林紫鑫药业股份有限公司	100201	8073
S20	复方丹参片	吉林紫鑫药业股份有限公司	100201	8074
S21	复方丹参片	安徽华佗国药厂	100123	20100142
S22	复方丹参片	安徽华佗国药厂	100123	20100142
S23	复方丹参片	安徽华佗国药厂	100123	20100142

注: * 为浓缩水丸。

3 实验条件

3.1 测试样品制备 复方丹参丸, 复方丹参片, 使用高速万能粉碎机粉成均匀细粉末, 复方丹参滴丸、冠心丹参滴丸则压成薄片状, 在 60 $^{\circ}\text{C}$ 温度下烘干 2h, 冷却后装瓶冷藏(温度 $< 0^{\circ}\text{C}$)。用氯仿提取样品的脂溶性成分。比较了两种提取方法: 1) 冷浸法, 2) 索氏提取器提取法。实验发现在相同的提取时间内, 后者具有更高的提取效率, 提取更完全。最佳提取条件: 2.00 g 样品粉末或 1.00 g 薄片, 用 5 层滤纸包好, 加 50.0 mL 氯仿加热回流提取 2.0 h。对每个样品平行称取 3 份, 将提取液倾入蒸发皿中, 在水浴锅上加热挥干氯仿, 温度 60 $^{\circ}\text{C}$, 再用干燥过的氯仿 2 mL 重新溶解提取物, 装入样品管冷藏(温度 $< 0^{\circ}\text{C}$)。

3.2 红外指纹图谱测定 由于部分样品的氯仿提

取物浓度较高,用分子筛干燥的氯仿稀释到一定浓度,作为测试液。每个样品有 3 份提取物,每份提取物测试 3 次红外指纹图谱,共得 9 个指纹图谱,利用每个指纹峰的平均波数,构建每个样品的数字指纹图谱。分别在 60、70 两个灵敏度下确定指纹峰,每个样品得 2 套数字指纹图谱。

3.3 样品重复性及稳定性 用复方丹参滴丸 S9 的一份提取物做稳定性实验,每隔一周测量一次,连续 3 周,共测量 4 次;实验结果表明,指纹图谱具有良好的稳定性。见图 1。

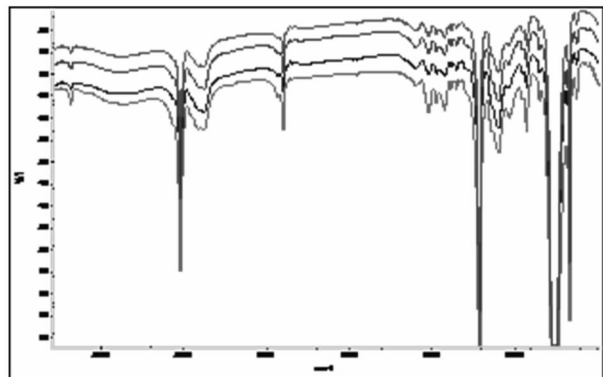


图 1 复方丹参滴丸 S9 氯仿提取物稳定性实验红外指纹图谱
采用复方丹参滴丸 S9 氯仿提取物做重复性实验,连续测试 6 次指纹图谱,结果表明,具有良好的重复性,见图 2。

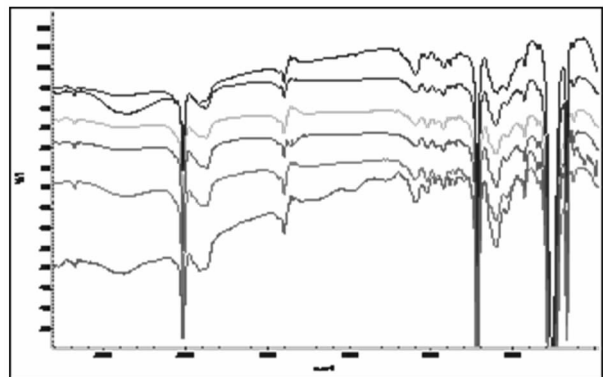


图 2 复方丹参滴丸 S9 的 6 次重复性实验红外指纹图谱

4 指纹图谱及数据处理

4 种复方丹参类中成药的红外指纹图谱叠加图,如图 3 所示。比较不同种类样品的指纹图谱,可以发现,复方丹参滴丸的指纹图谱与其他 3 种复方丹参类中药有明显的差异,而复方丹参丸、复方丹参片及冠心丹参滴丸的指纹图谱具有明显的相似性。但图形复杂,只有通过数理分析,才能得到准确的定量结论。

4.1 4 种复方丹参类样品的精确模式识别分析 每个样品的 9 个指纹图谱,采用 W - 检验法^[18] 确定

每个样品的共有峰及变异峰组,形成每个样品的数字指纹图谱;对 23 个样品的数字指纹图谱采用相同的方法,确定他们的共有峰组及变异峰组。根据双指标等级序列个性化模式识别法,对它们的数字指纹图谱进行模式识别分析,精确分类结果见表 2。

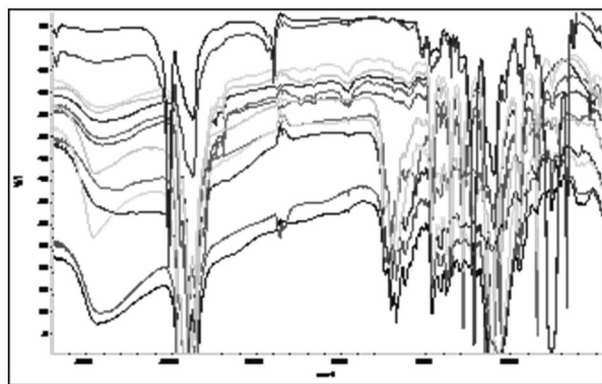


图 3 4 种复方丹参类中药的红外指纹图谱叠加图

3500 cm^{-1} 由上到下是 S17, S16 (冠心丹参滴丸), S10, S8, S6, S5, S3 (复方丹参滴丸), S18, S21, S22, S20 (复方丹参片), S13, S12 (复方丹参丸)。

4.2 药效关联度分析 根据关联度定义 $R_{ijk} = \frac{m_k}{N_k}$,

利用表 2 中每个样品特征序列中的关联序列,对 4 种复方丹参类中成药进行了关联度分析。

4.2.1 冠心丹参滴丸与复方丹参丸的药效关联度分析 S12: $R_{B1C} = 1/3 = 33.3\%$, 表示 C 类冠心丹参滴丸与 B 类复方丹参丸的第一个样品的药效关联度。余下关联度表示意义相似。S13: $R_{B2C} = 2/3 = 66.7\%$; S14: $R_{B3C} = 3/3 = 100\%$ 。平均药效关联度 $R_{BC} = 66.7\%$ 说明冠心丹参滴丸与复方丹参丸的品质关联度较大,二者品质相似性高,理论上,二者具有很相似的药效。

4.2.2 复方丹参丸与冠心丹参滴丸的药效关联度分析 S15: $R_{C1B} = 0/3 = 0$; S16: $R_{C2B} = 1/3 = 33.3\%$; S17: $R_{C3B} = 2/3 = 66.7\%$ 平均药效关联度 $R_{CB} = 33.3\%$ 。说明复方丹参丸与冠心丹参滴丸的品质关联度较明显,品质有一定的相似性。比较上述分析结果,冠心丹参滴丸可以基本替代复方丹参丸,而反过来,复方丹参丸不能替代冠心丹参滴丸,说明二者的差异,这也说明,两类中药的相互关联度可以具有非对称性。

4.2.3 复方丹参片与复方丹参滴丸的药效关联度 S1: $R_{A1D} = 1/6 = 16.7\%$; S11: $R_{A11D} = 3/6 = 50\%$; S2 ~ S10 $R_{A2 \sim 10D} = 0/6 = 0$ 平均关联度 $R_{AD} = (16.7 + 50)/11 = 6.06\%$ 。说明复方丹参片与复方丹参滴丸的药效关联度小,二者品质差异极其显著,理论上,

二者药效差异较大。文献^[19]报道,临床采用复方丹参滴丸及复方丹参片治疗冠心病,复方丹参滴丸的总有效率为 93%,而复方丹参片的总有效率仅为 75%,两者的总有效率有显著的差异,证实了出该结论。

表 2 4 种样品的双指标等级序列个性化模式识别精确聚/分类结果

样品 ^a	类	特征序列 M_j^i										关联序列 m_l					
		核心特征序列 M_j^{ic}															
S1	A	S1 ^b	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S15					
S2		S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10						
S3			S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10						
S4			S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10						
S5			S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S9	S10						
S6			S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10						
S7			S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10					
S8				S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10					
S9				S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10					
S10				S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10					
S11	B		S2	S3	S4	S5	S7	S8	S10	S11		S15	S16	S17			
S12						S12	S13	S14				S15		S19	S20	S23	
S13						S12	S13	S14		S11		S15	S16	S18	S19	S20	S23
S14						S12	S13	S14				S15	S16	S17			
S15	C					S15	S16	S17		S1	S2	S11					
S16						S15	S16	S17		S11			S13				
S17						S15	S16	S17		S11			S13	S14			
S18	D				S18	S19	S20	S21	S22	S23							
S19					S18	S19	S20	S23									
S20					S18	S19	S20	S21	S23								
S21					S18	S19	S20	S21	S22	S23							
S22						S18	S21	S22	S23								
S23					S18	S19	S20	S21	S22	S23							
													S12	S13			

注:“^a”,S1 ~ S11,复方丹参滴丸;S12 ~ S14,复方丹参丸;S15 ~ S17,冠心丹参滴丸;S18 ~ S23,复方丹参片。^b,每个样品属于自身的最相似样品。在 70 灵敏度下,依据双指标等级序列个性化模式识别法中的判别规则 $M_j^c > m_l, l \neq j$,可以将 23 个样品清晰分为 A,BC 及 D,即复方丹参滴丸、复方丹参丸及冠心丹参滴丸、复方丹参片 3 类。如表 2 所示。其中只有 S15,核心特征序列的样品 S15 S16 S17 与关联序列的样品 S1 S2 S11 数相等,即 $M_j^c = m_l$,无法判别属于 A 类或 BC 类。再依据特征序列样品这一维符号变量指标分析 BC 类中的样品,可以发现,S12 ~ S14 的特征序列中,皆含有 S12,而 S15 ~ S17 的特征序列中,皆不含有 S12,进而可以将 BC 类清晰细分为 B,C 两类。因此,根据双指标等级序列个性化模式识别法,可以精确鉴别复方丹参滴丸、复方丹参丸、冠心丹参滴丸和复方丹参片 4 种复方丹参类中成药样品,正确判别率 22/23 = 96%。而在 60 灵敏度下,正确判别率为 91%。二者的正确判别率皆很高,说明该方法的有效性。另一方面,根据 B、C 两种中药的关联序列的差异,显示出同种中药复方,其内在品质也会具有相当的变化范围。中药复方的品种精确鉴别对保证其疗效,具有极其重要的意义。

4.2.4 复方丹参片与复方丹参丸的药效关联度

S12: $R_{B1D} = 3/6 = 50\%$; S13: $R_{B2D} = 4/6 = 66.7\%$; S14: $R_{B3D} = 0/6 = 0$ 平均药效关联度 $R_{BD} = (50 + 66.7 + 0)/3 = 38.9\%$ 。说明复方丹参片与复方丹参丸有明显的关联度,但二者的品质有明显差异。

4.2.5 复方丹参滴丸与冠心丹参滴丸的药效关联度

S15: $R_{C1A} = 3/11 = 27.3\%$; S16: $R_{C2A} = 1/11 = 9.1\%$; S17: $R_{C3A} = 1/11 = 9.1\%$ 平均药效关联度 $R_{B4} = 15.2\%$ 。说明复方丹参滴丸与冠心丹参滴丸的关联度极低,二者的品质有极其显著的差异,且药效差异亦极显著。

4.2.6 复方丹参片与冠心丹参滴丸的药效关联度

S15: $R_{C1D} = 0/6 = 0$; S16: $R_{C2D} = 0/6 = 0$; S17: $R_{C3D} = 0/6 = 0$, 平均药效关联度 $R_{CD} = 0$ 。说明二者

的品质差异极大,理论上二者的药效有极大的差异。

文献^[20]报道,临床采用冠心丹参滴丸及复方丹参片治疗心绞痛,患者心绞痛临床有效率分别为 93.4% 和 75.4%,2 组患者心电图疗效对比结果分别为 83.6% 和 65.6%,2 组结果皆显示,冠心丹参滴丸与复方丹参片的药效有较大的差异。证实了关联度极小,药效差异极大的结论。

复方丹参片与复方丹参滴丸的药效关联度仅为 6.06%,且 11 个样品中,有 9 个等于 0,而复方丹参片与冠心丹参滴丸的关联度为 0,文献^[19]报道的复方丹参片与复方丹参滴丸的总有效率,与^[20]报道的冠心丹参滴丸及复方丹参片的总有效也非常接近,复方丹参滴丸与复方丹参片及冠心丹参滴丸与复方丹参片的药效关系皆和其关联度成正比,即两种中

药,其关联度越大,其药效相似程度越高。这是否说明,任意两种中药的药效相似程度与其关联度的大小成正比关系,可表示为 $f_{ik} = kR_{ik} + b$, 其中 f_{ik} 为两种中药的药效相似度, R_{ik} 为该两种中药的关联度, k, b 为常数。该规律,还需要大量的临床研究结果加以证实。比较复方丹参片、复方丹参滴丸与冠心病参滴丸,皆具有明显的疗效,但复方丹参滴丸与冠心病参滴丸的品质关联度较低,仅为 15%,这说明,二者的适应证可能有所不同。由于生物体系的对称或非对称性,如 A 体系可以替代 B 体系,或 A 体系具有 B 体系的功能,但 B 体系却不能代替 A 体系的功能。因此, A 与 B 体系的相互关联度可以是不相等、不对称的,这也符合生物体系的性质。

5 结论

双指标等级序列个性化模式识别法可以精确分类鉴别 4 种组成非常近似的复方丹参类中成药。这主要是因为,通过确定适用于所有样品的统一分类相似尺度 $p \cong \bar{p} + 0.5S$, 实现全局优化分类,保证了分类方法的无偏性,客观性,准确性。另一方面,即使同类样品,据此相似尺度确定的每个样品的特征序列也多不同,具有优良的个体适应性,使分类具有真正的个性化特征,进而具有精细的局域分辨能力,适用于非常相似的生物体系的精确分类及精确鉴别,并排除假冒伪劣中药产品,以保证中医临床治疗的质量。据此理论方法建立的药效关联度参数 $R_{ijk} = \frac{m_k}{N_k}$, 可以量化评价不同中药之间的品质关联程度及药效关联度关系,为中医精确诊断治疗提供保障。临床研究文献^[19,20]显示,两种中药复方的药效相似程度与其关联度成正比关系 $f_{ik} = kR_{ik} + b$, 进而可为理论评价不同中药的药效探索一种新方法。

参考文献

- [1] 李玉珍,陈日来,陈晓凯,等. 高效液相色谱法测定复方丹参片和滴丸中丹酚酸 B 和丹参酮 IIA 的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(6): 523 – 525.
- [2] 孙国祥,宋宇晴. 基于 HPLC 指纹图谱的系统指纹定量法评估复方丹参滴丸质量[J]. 中南药学, 2009, 7(4): 297 – 300.
- [3] 姚琳,程维明. 采用高效液相色谱法同时测定复方丹参滴丸中的多成分含量[J]. 上海医药, 2011, 32(8): 413 – 415.

- [4] 施法,吴怡,王洋. HPLC 法同时测定复方丹参滴丸中七个活性成分的含量[J]. 中国药师, 2013, 16(3): 339 – 341.
- [5] 余晓峰. 复方丹参滴丸中丹参素的含量测定[J]. 中国医药指南, 2013, 11(17): 85 – 86.
- [6] 陈向明. 高效液相色谱法测定复方丹参滴丸中的丹参酮 IIA[J]. 光谱实验室, 2013, 30(2): 795 – 797.
- [7] 黄喜茹,曹冬,雷鹏森. 冠心病参制剂的质量控制方法研究[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(9): 617 – 620.
- [8] 虞科,胡楚楚,程翼宇. 近红外光谱法测定复方丹参滴丸中的 3 种有效成分[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(3): 226 – 229.
- [9] 章顺楠,杨海雷,刘占强,等. 近红外光谱法在线监测复方丹参滴丸注射液中有有效成分含量[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(2): 192 – 196.
- [10] 吴卫涛. 复方丹参滴丸近红外一致性检验模型的建立与考察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(29): 170 – 171.
- [11] 邹华彬,袁久荣,袁浩. 秘鲁产人参保健品 HPLC 和四维 UV 指纹图谱研究[J]. 中成药, 2003, 25(4): 261 – 265.
- [12] 邹华彬,袁久荣. 共有峰率和变异率双指标指纹图谱分析法分析马甲三维 HPLC 指纹图谱[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化, 2003, 5(4): 36 – 43.
- [13] 邹华彬,韩智峰,翟红,等. 金匱肾气丸桂附地黄丸指纹图谱双指标等级序列二次聚类分析及质量评价[J]. 光谱学与光谱分析, 2007, 27(12): 2432 – 2436.
- [14] 邹华彬,张新玲,翟红,等. 明目地黄丸知柏地黄丸无水乙醇提取物指纹图谱双指标等级序列模式识别[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(13): 1543 – 1549.
- [15] 王丽双,邹华彬,王四顺,等. 维药复方祖卡木的高分辨精细鉴别及质量评价[J]. 中成药, 2011, 33(7): 1198 – 1201.
- [16] 邹华彬,王丽双,翟红. N – 生物系统双指标等级序列个性化模式识别法及左归丸、右归丸和济生肾气丸核磁共振指纹图谱分析[J]. 山东大学学报:工学版, 2012, 42(4): 114 – 119.
- [17] 邹华彬,阿依古再丽. 阿不力米提,翟红. 矿物药蒙脱石散 EDS 指纹图谱双指标等级序列个性化模式识别分析及快速质量评价[J]. 光谱学与光谱分析, 2013, 33(12): 3321 – 3325.
- [18] 邹华彬,袁久荣,王伟. 中药指纹图谱共有峰的理论识别 – W 检验判别法[J]. 世界科学技术 – 中医药现代化, 2004, 6(2): 50 – 56.
- [19] 汪宁卿,汪素卿. 复方丹参片与复方丹参滴丸治疗冠心病的药物经济学分析[J]. 海峡药学, 2013, 25(7): 212 – 214.
- [20] 谢欣. 对比分析复方丹参片与冠心病参滴丸在治疗冠心病心绞痛方面的临床疗效[J]. 中外健康文摘, 2012, 9(23): 266 – 267.

(2014 – 06 – 11 收稿 责任编辑:张文婷)