

基于葛根芩连汤药效组分含量测定文献的中药处方用量控制研究

王倩 傅延龄 陈文强 黄小波

【摘要】 目的 建立葛根芩连汤四味组成中药处方用量与各自煎煮液中主要药效含量的预测模型,为中药处方用量研究提供新思路。**方法** 以葛根芩连汤药效组分实验研究的相关文献为研究对象,纳入符合标准的文献共 10 篇,对数据进行整理并录入 Excel 表,分别采用人工神经网络回归、支持向量机回归、广义线性回归进行建模及评估,对葛根芩连汤两种配伍比例(5:3:3:2 和 8:3:3:2)下葛根素、黄芩苷、盐酸小檗碱、甘草酸含量进行预测及对比,并对煎煮过程中各药味间相互作用模拟曲线进行分析。**结果** 葛根素、甘草酸的神经网络回归模型与黄芩苷、盐酸小檗碱的广义线性回归模型组合最优,建立药效组分含量预测模型,模型预测及模拟曲线分析结果均显示葛根芩连汤 8:3:3:2 用量配伍比例更为合理,更能体现组方原则,符合经方原义。**结论** 本模型从处方量与药效组分含量的角度为葛根芩连汤组方用量合理性验证提供了一定的客观参考依据。

【关键词】 葛根芩连汤; 文献; 中药处方用量控制; 机器学习

【中图分类号】 R28 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.08.007

Research on dosage control of traditional Chinese medicine based on the content determination of active components alignment of *Gegen Qinlian* decoction WANG Qian, FU Yanling, CHEN Wenqiang, et al. Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: HUANG Xiaobo, E-mail: huangxiaobo@xwh.ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To establish simulation model for prescribed dosage and effective composition content of four herbs in *Gegen Qinlian* decoction, to provide a new way for the research of prescription dosage control of traditional Chinese medicine (TCM). **Methods** Literatures associated with active components were selected as research object, there were 10 literatures were brought into this research, data were disposed and recorded into Excel database. The model was builded and evaluated with artificial neural network regression, support vector machine regression and generalized linear regression. To forecast and compare the content of puerarin, baicalin, berberine hydrochloride and glycyrrhizic acid under two different dosage compatibility proportion (5:3:3:2 and 8:3:3:2), and to analyze the simulation curve of medicine interaction during the decoction. **Results** The optimum combination is the model of artificial neural network regression of puerarin and glycyrrhizic acid and the model of generalized linear regression of baicalin and berberine hydrochloride. Model prediction and simulation curve showed the reasonability of the 8:3:3:2 proportion. **Conclusion** The model provide objective reference for the reasonability test of dosage of *Gegen Qinlian* decoction from the perspective of prescription dose and active components alignment.

基金项目: 国家自然科学基金(81574037);北京市自然科学基金(7162079);北京市卫生系统高层次人才专项(2013-2-31)

作者单位: 100053 首都医科大学宣武医院中医科(王倩、陈文强、黄小波);北京中医药大学继续教育学院(傅延龄)

作者简介: 王倩(1983-),女,博士,住院医师。研究方向:中西医结合神经病学,方药量效关系。E-mail: 18614027699@163.com

通信作者: 黄小波(1964-),硕士,主任医师,教授。研究方向:中西医结合老年神经病学。E-mail: huangxiaobo@xwh.ccmu.edu.cn

【Key words】 *Gegen Qinlian* decoction; Literature; Dosage control of traditional Chinese medicine; Machine learning

方剂中各药味用量,自医师开具处方至其产生效应,并非一成不变,而是在其制备与作用于人体的全过程中,通过相互作用、相互影响,依次在处方量、煎煮量、入血量、作用量、效应量这 5 个主要环节上进行转化。其中,处方量即按照医师处方所调配的饮片重量;煎煮量也称提取量,是经过药材煎煮炮制后的析出量;入血量即药物经口服或外用等方式进入人体后,经过代谢而吸收进入体循环的量;作用量即经上述过程到达靶器官的量;效应量即最终与目标靶受体结合的量。

《伤寒论》所载葛根芩连汤原方用量为:葛根半斤、黄芩三两、黄连三两、炙甘草二两。对于其中葛根用量半斤,目前有两种观点,其一认为半斤当为 5 两,即四药用量配伍比例为 5 : 3 : 3 : 2;其二认为半斤乃为 8 两,即四药用量配伍比例为 8 : 3 : 3 : 2。但据《中国度量衡史》记载,自汉唐至民国时期,1 斤均等于 16 两^[1]。《中华人民共和国药典》中所载葛根芩连丸处方用量^[2]:葛根 1000 g、黄芩 375 g、黄连 375 g、甘草 250 g,其配伍比例亦为 8 : 3 : 3 : 2。为观察这两种用量配伍对比对四药各主要药效组分含量的影响与各药味在煎煮环节间的相互作用情况,从而进一步验证上述两种用量配伍比例的合理性,并同时对本部分研究所得模型功能进行测试,建立葛根芩连汤四味组成中药葛根、黄芩、黄连、甘草的处方用量,与其各自煎煮液中主要药效组分葛根素、黄芩苷、盐酸小檗碱和甘草酸含量的预测模型,分别以方一(葛根 15 g、黄芩 9 g、黄连 9 g、甘草 6 g)、方二(葛根 32 g、黄芩 12 g、黄连 12 g、甘草 8 g)进行各主要药效组分含量预测。通过对葛根芩连汤两种用量配伍比例各药效组分含量变化情况的预测和对比,以及对煎煮过程中各药味间相互作用模拟曲线的分析,探讨葛根芩连汤各组成药味的处方量与各主要药效组分含量之间的关系,从而为中药处方用量研究与处方用量合理性验证方法研究提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

有关葛根芩连汤水煎液药效组分定量研究文献。文献的检索时限为 1949 年~2014 年 6 月。

1.2 文献排除标准

文献报告中无具体药效组分含量测定结果记载。

1.3 数据采集与录入

基于中国知网(cnki)、万方数据知识服务平台、维普中文期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase 文献检索平台,依照文献纳入与排除标准,初步检索到葛根芩连汤药效组分相关研究文献共 116 篇,经过进一步地筛选与分类,最终得到用于研究的文献共 10 篇。将所纳入的数据信息依次录入预先设计的 Excel 表。

1.4 机器学习与数据分析

将以上数据表导入 K-Miner 软件系统,分别以葛根素、黄芩苷、盐酸小檗碱、甘草酸为目标字段,葛根、黄芩、黄连、甘草四味药为分析字段,结合数据与计算方法特点,选用神经网络回归、支持向量机回归、广义线性回归三种计算方法建立回归预测模型。其中,以 80% 的数据作为训练数据进行建模,20% 的数据作为测试数据对模型进行评估,以平均绝对误差、标准均方误差、平均相对误差率、最大误差值、相对平方根误差、相对误差对模型评估结果进行对比。根据评估结果选择各药味最优模型组合,用于相应药效组分含量的预测。

2 结果

2.1 模型建立

结果显示以葛根素、甘草酸的神经网络回归模型与黄芩苷、盐酸小檗碱的广义线性回归模型结果最优,故分别选用上述模型组合建立药效组分含量预测模型。

2.2 葛根芩连汤方一(配伍比例为 5 : 3 : 3 : 2)

2.2.1 各主要药效组分含量预测结果 基于组合模型对方一煎煮液所含葛根素、黄芩苷、盐酸小檗碱、甘草酸含量进行预测,如表 1 所示。

2.2.2 中药相互作用对药效组分含量的影响 为了能够更加直观地了解各药味间相互作用对其各自药效组分含量的具体影响,按方一用量配比,比较加入四味中药不同顺序葛根芩连汤方一各药效组分含量变化。

表 1 葛根芩连汤方一各主要药效组分含量预测结果

中药处方用量 (单位:g)	药效组分含量预测值 (单位:mg/100 mL)
葛根 15	葛根素 = 40.81083155292041
黄芩 9	黄芩苷 = 61.070243877655194
黄连 9	盐酸小檗碱 = 17.279661808276696
甘草 6	甘草酸 = 8.263040628307294

(1)依次加入葛根、黄芩、黄连、甘草时,各药效组分含量的变化曲线及各药味间的相互作用情况如图 1 所示。

葛根素:葛根与黄芩同煎可轻度增加葛根素的含量,再加用黄连则可轻度减少葛根素的含量,在此基础上再加用甘草对葛根素含量的影响不显著,全方共煎液的葛根素含量与葛根单煎液基本持平。

黄芩苷:葛根+黄芩时,加用黄连可明显减低黄芩苷的含量,在此基础上再加用甘草对黄芩苷含量的影响不显著。

盐酸小檗碱:在葛根+黄芩+黄连中加用甘草可降低盐酸小檗碱的含量。

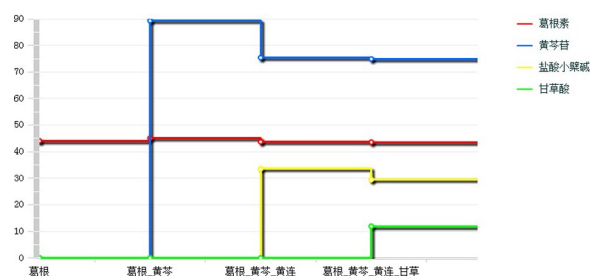


图 1 依次加入葛根、黄芩、黄连、甘草时葛根芩连汤方一各药效组分含量的变化曲线

(2)依次加入黄芩、黄连、甘草、葛根时,各药效组分含量的变化曲线及各药味间的相互作用情况如图 2 所示。

黄芩苷:黄芩与黄连同煎可明显降低黄芩苷的含量,再加用甘草可进一步降低黄芩苷含量,但降低幅度较之于黄连为小,在此基础上再加用葛根可轻微降低黄芩苷含量,全方共煎液黄芩苷含量明显低于黄芩单煎液。

盐酸小檗碱:黄芩+黄连的情况下,加用葛根或甘草均可降低盐酸小檗碱含量。

甘草酸:在黄芩+黄连+甘草的基础上,加用葛根对甘草酸无明显影响。

(3)依次加入黄连、甘草、葛根、黄芩时,各药效组分含量的变化曲线及各药味间的相互作用情况如图 3 所示。

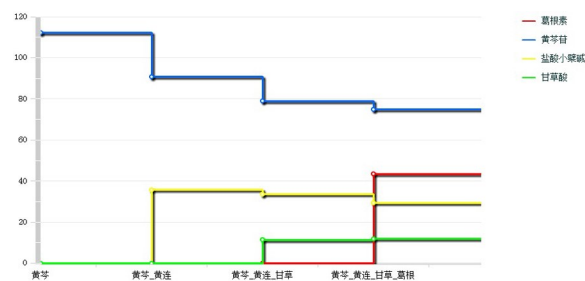


图 2 依次加入黄芩、黄连、甘草、葛根时葛根芩连汤方一各药效组分含量的变化曲线

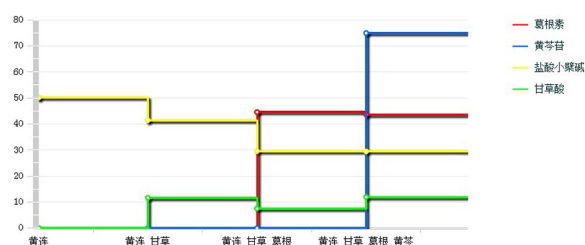


图 3 依次加入黄连、甘草、葛根、黄芩时葛根芩连汤方一各药效组分含量的变化曲线

盐酸小檗碱:黄连与甘草同煎可降低盐酸小檗碱的含量,再加用葛根可使小檗碱含量进一步降低,在此基础上加用黄芩对小檗碱含量影响不大,全方共煎液的盐酸小檗碱含量明显低于黄连单煎液。

甘草酸:黄连+甘草的情况下加用葛根,可降低甘草酸含量,若再加用黄芩则可升高甘草酸含量。

葛根素:黄连+甘草+葛根的情况下加用黄芩,可轻度降低葛根素含量。

(4)依次加入甘草、葛根、黄芩和黄连时,各药效组分含量的变化曲线及各药味间的相互作用情况如图 4 所示。

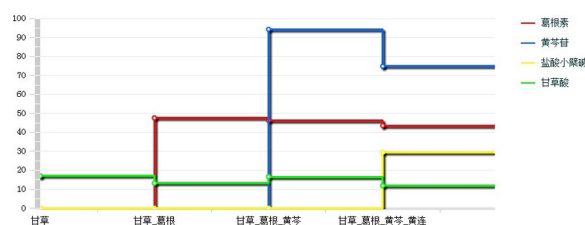


图 4 依次加入甘草、DW 葛根、黄芩和黄连时葛根芩连汤方一各药效组分含量的变化曲线

甘草酸:甘草与葛根同煎可降低甘草酸的含量,再加用黄芩可升高甘草酸含量,在此基础上再加用黄连又可降低甘草酸含量,全方共煎液的甘草酸含量略低于甘草单煎液。

葛根素:甘草+葛根的情况下加用黄芩可轻微

降低葛根素含量,在此基础上再加用黄连亦可轻度降低葛根素含量。

黄芩苷:在甘草+葛根+黄芩的情况下加用黄连可明显降低黄芩苷的含量。

综上,葛根芩连汤以 5 : 3 : 3 : 2 配比时,四味药相互作用如下。葛根素:黄连可降低葛根素含量,黄芩与甘草对葛根素的影响随拆方组分不同而变化。黄芩苷:黄连可降低黄芩苷含量,葛根、甘草对黄芩苷的影响随拆方组分不同而变化。盐酸小檗碱:葛根、黄芩、甘草均可降低盐酸小檗碱含量。甘草酸:黄芩可升高甘草酸含量,黄连可降低其含量,葛根对甘草酸含量影响随拆方组分不同而变化。

2.3 葛根芩连汤方二(配伍比例为 8 : 3 : 3 : 2)

2.3.1 各主要药效组分含量预测结果 基于组合模型对方二煎煮液所含葛根素、黄芩苷、盐酸小檗碱、甘草酸含量进行预测,如表 2 所示。

表 2 葛根芩连汤方二各主要药效组分含量预测结果	
中药处方用量 (单位:g)	药效组分含量预测值 (单位:mg/100 mL)
葛根 32	葛根素 = 85.8188738728097
黄芩 12	黄芩苷 = 35.46739312154918
黄连 12	盐酸小檗碱 = 24.729934350709527
甘草 8	甘草酸 = 3.466259786553709

2.3.2 中药相互作用对药效组分含量的影响 为了能够更加直观地了解各药味间相互作用对其各自药效组分含量的具体影响,按方二用量配比,比较加入四味中药不同顺序葛根芩连汤方二各药效组分含量变化。

(1)依次加入葛根、黄芩、黄连、甘草时,各药效组分含量的变化曲线及各药味间的相互作用情况如图 5 所示。

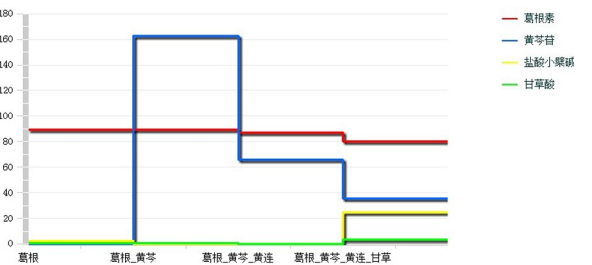


图 5 依次加入葛根、黄芩、黄连、甘草时葛根芩连汤方二各药效组分含量的变化曲线

葛根素:葛根与黄芩同煎对葛根素的含量无显著影响,再加用黄连则可轻微减少葛根素的含量,

在此基础上再加用甘草又可进一步减少葛根素含量,全方共煎液的葛根素含量小于葛根单煎液。

黄芩苷:葛根+黄芩时,加用黄连可大幅度减低黄芩苷的含量,在此基础上再加用甘草也可明显减少黄芩苷的含量。

盐酸小檗碱:在葛根+黄芩+黄连中加用甘草可增加盐酸小檗碱的含量。

(2)依次加入黄芩、黄连、甘草、葛根时,各药效组分含量的变化曲线及各药味间的相互作用情况如图 6 所示。

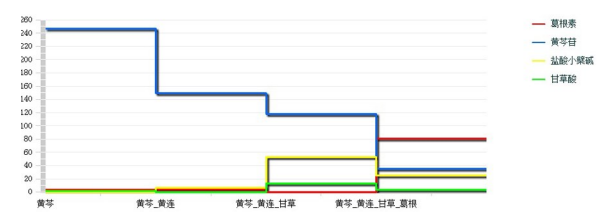


图 6 依次加入黄芩、黄连、甘草、葛根时葛根芩连汤方二各药效组分含量的变化曲线

黄芩苷:黄芩与黄连同煎可明显降低黄芩苷的含量,再加用甘草可进一步降低黄芩苷含量,在此基础上再加用葛根又较为明显地降低黄芩苷含量,全方共煎液的黄芩苷含量显著低于黄芩单煎液。

盐酸小檗碱:黄芩与黄连同煎可显著抑制盐酸小檗碱在水煎液中的析出,再加用甘草可增强盐酸小檗碱的含量,在此基础上再加用葛根则可降低盐酸小檗碱含量。

甘草酸:在黄芩+黄连+甘草的基础上,加用葛根可降低甘草酸含量。

(3)依次加入黄连、甘草、葛根、黄芩时,各药效组分含量的变化曲线及各药味间的相互作用情况如图 7 所示。

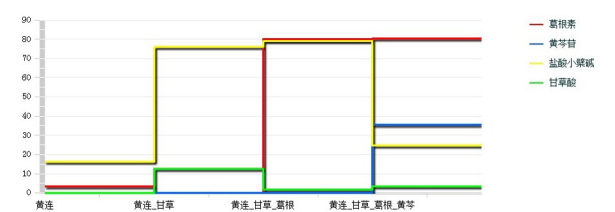


图 7 依次加入黄连、甘草、葛根、黄芩时葛根芩连汤方二各药效组分含量的变化曲线

盐酸小檗碱:黄连与甘草同煎大幅度升高盐酸小檗碱的含量,再加用葛根可使小檗碱含量小幅增加,在此基础上再加用黄芩则可显著降低小檗碱含量,全方共煎液的盐酸小檗碱含量略高于黄连单煎液。

甘草酸:黄连+甘草的情况下加用葛根,可明显抑制甘草酸在水煎液中的析出,若再加用黄芩则可轻度升高甘草酸含量。

葛根素:黄连+甘草+葛根的情况下加用黄芩,对葛根素含量影响不显著。

(4)依次加入甘草、葛根、黄芩和黄连时,各药效组分含量的变化曲线及各药味间的相互作用情况如图 8 所示。

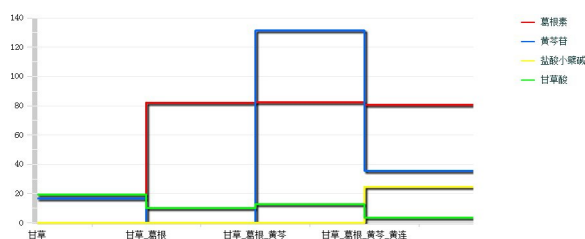


图 8 依次加入甘草、葛根、黄芩和黄连时葛根芩连汤方二各药效组分含量的变化曲线

甘草酸:甘草与葛根同煎可降低甘草酸的含量,再加用黄芩可轻微升高甘草酸含量,在此基础上再加用黄连又可降低甘草酸含量,全方共煎液的甘草酸含量低于甘草单煎液。

葛根素:甘草+葛根的情况下加用黄芩对葛根素含量影响不显著,在此基础上再加用黄连则可轻微降低葛根素含量。

黄芩苷:在甘草+葛根+黄芩的情况下加用黄连可大幅度降低黄芩苷的含量。

综上,葛根芩连汤以 8:3:3:2 配比时,四味中药的相互作用如下。葛根素:黄芩对葛根素含量无明显影响,黄连可轻微降低葛根素含量,甘草可降低葛根素含量。黄芩苷:黄连可显著降低黄芩苷含量,葛根、甘草也可降低黄芩苷含量。盐酸小檗碱:甘草可增加盐酸小檗碱的含量,黄芩可显著降低盐酸小檗碱的含量,葛根对盐酸小檗碱含量的影响随拆方组分不同而变化。甘草酸:葛根、黄连可降低甘草酸含量,黄芩可轻度升高甘草酸含量。

3 讨论

本研究结果显示,随着葛根用量配比的增加,其对于黄芩苷、甘草酸在煎煮液中的析出显示出了明显的抑制作用,但对盐酸小檗碱含量的影响则转而表现为双相作用,还使得黄芩与黄连的竞争抑制作用较前更加突出,甘草则转为降低葛根素与黄芩苷含量,并增加盐酸小檗碱含量。从两种用量配比下各药效组分含量的差异来看,葛根芩连汤方二的

用量配比更为显著地突出了葛根的君药地位,同为臣药的黄芩与黄连在药效组分含量上也更为均等,甘草作为佐使剂,其药效组分含量的降低也与其在方剂中所处角色相一致。因此,这一结果也为葛根芩连汤 8:3:3:2 用量配伍比例的合理性提供了客观数据上的支持。方剂效用的产生绝非组成药味用量的直接累积,或药味功效的简单叠加,而是在其作用于人体的全过程中,通过各环节间的相互作用来共同发挥的。方剂组成药味相同,一味或几味药量增减,即可使全方功效发生改变。通过本研究显示,方剂中一味药的用量配比发生变化,即牵动其中各药效组分含量与相互作用随之产生调整。因此,对于中药处方用量的研究,也不能脱离方剂与配伍而仅仅关注于药量。

现代药理研究显示^[3],以葛根芩连汤全方治疗痢疾杆菌引起的感染比方中两药或三药的配伍组合更加有效。不仅如此,黄连单用可增加 G6PD-BD 大鼠的红细胞渗透脆性,但全方应用则可使红细胞渗透脆性明显降低,这均体现出全方在增强疗效与避免不良反应两方面所存在的优势。中医药研究的数据信息具有典型的大数据特性^[4],即数据体量巨大,数据类型复杂,数据采集及处理速度快,时效性强,具有实际应用价值。但由于各领域在理论基础与研究方法上不尽相同,使得其各自的研究成果常常相对独立而难以彼此融汇。若能采用大数据的数据处理方式,以全体取代抽样,以相关取代因果,将中医药各个领域的研究成果汇集,不在研究开始以前预先设定目标,转而让数据发声,即将有关中药 5 个用量环节的研究数据信息汇总,依据不同数据的特性优选适配的分析方法进行处理,并将所得结果进行有机整合,探索贯穿上述 5 个环节的中药处方用量控制规律与方法,则将为中药处方用量研究打开一个全新的局面。

参 考 文 献

- [1] 吴承洛. 中国度量衡史[M]. 上海:上海书店,1984:72.
- [2] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:282,285,1146-1147.
- [3] 王磊,谭晓梅,王莉,等. 葛根芩连汤中黄连不同配伍对 G6PD 缺陷的痢疾杆菌感染大鼠红细胞渗透脆性的影响[J]. 中药药理与临床,2009,25(2):1-2.
- [4] Viktor Mayer-Schönberger. 大数据时代——生活、工作与思维的大变革[M]. 杭州:浙江人民出版社,2012:17.

(收稿日期:2016-11-22)

(本文编辑:董历华)