

“药性空洞”现象*

□曹 佳 (北京林业大学信息学院 北京 100083)

(北京中医药大学中药学院 北京 100102)

顾 浩 王 耘** (北京中医药大学中药学院 北京 100102)

摘 要 :本研究在探索化学成分相似的中药的药性过程中,发现了“药性空洞”现象——在化学成分相似的中药集合中,大部分中药具有某药性,唯独个别中药没有该药性,这些个别中药就形成了该药性的“药性空洞”。然而,针对药性空洞中药的进一步文献调研显示这些药物能够或多或少地表现出空缺药性相关的功效,即说明化学成分相似的中药其药性也较为相似。药性空洞的发现对中药药性的补充和预测工作有一定的参考价值。

关键词 :药性 化学成分 药性空洞

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2013.01.006

药性理论是中药理论的核心,包括四气、五味、归经等内容,是在中国古代长期的医疗实践中总结归纳而得。药性是药物所含化学成分作用特征的表达,不同药性的中药包含不同的化学成分,表现为不同作用功效。基于化学成分的中药药性理论研究已经广泛展开,在诸如药用植物亲缘学^[1]、中药药性物组学^[2]、中药分子药性学^[3]等领域就化学成分与药性的关系取得了基本认识。本研究发现具有相似化学成分的中药之间存在“药性空洞”现象——在化学成分相似的中药集合中,大部分中药具有某一药性,而唯独个别中药没有该药性。针对这一现象,本文根据文献调研进一步探讨了上述药性空洞中药功效不“空”的特点,以期寻找其中的规律,为中药药性的补充和预测提供新途径。

一、资料和方法

1. 数据来源

本研究的中药和药性数据来源于2010版《中华人民共和国药典》(简称《药典》)所记载的552种中药及其药性(四气、五味和归经),各味中药所包含的化学成分数据主要是前期工作的积累^[4-8],分别来源TCMD数据库、国家中医药管理局中药化学成分数据库和中药化学成分分析手册等。

2. 基本思路

化学成分是中药药性的物质基础,药性是化学成分作用特征的总结,因此,化学成分与药性具有必然的联系。本研究从化学成分的总体分布特征入手,定义了中药的化学成分相似度指标,从而构建了一个可以反映化学成分相似程度的中药关系网络。通过定义该网络的药性相似度指标来发现“药

收稿日期:2012-05-28

修回日期:2013-02-19

* 国家自然科学基金项目(30973946):基于三阴三阳系统的药性组合模式及其作用机理研究,负责人:王耘;国家自然科学基金项目(81173568):基于三阴三阳的经方药对语法系统及其作用机制研究,负责人:王耘。

** 通讯作者:王耘,教授,博士生导师,主要研究方向:中医药信息融合与利用。

性空洞”的位置,该位置即相应药性缺失的中药,对其进行文献调研,进一步讨论此中药是否仍具有该药性相关的功效,以期寻找到其中的规律。

3. 指标定义

(1) 化学成分特征。

一味中药包含多种化学成分,同一化学成分也会出现在不同的中药中,因此,化学成分的出现频次不同。以化学成分出现的频次可以把化学成分分为高频成分、中频成分、低频成分。高频化学成分不具备药性上的特异性,低频化学成分虽然使得药物具有明显的特异性,但在统计信息分析过程中不能直接表达出中药之间的共同物质属性,也不能直接反映出药物之间的共同药性。本文以在 552 种中药中出现次数为 30 次以上的化学成分为高频成分,出现次数在 30 次以下的为非高频成分。

(2) 化学成分相似度。

不同中药之间有相似的化学成分,本文以“化学成分相似度”为指标来衡量两个药物在非高频化学成分上的重叠度。对于药物 i 而言,它和药物 j 的化学成分相似度指标定义为:

$$H_{i,j} = \frac{S_{ij}}{\sqrt{C_i}}$$

其中, S_{ij} 表示中药 i 和 j 之间非高频且相同的化学成分数目, C_i 表示中药 i 所包含已探知的化学成分数目。从中药 i 的角度来看, $H_{i,j}$ 越大,它与中药 j 的化学成分相似度越高。例如,人参(包含化学成分 130 种)和人参叶(包含化学成分 21 种)总共有 11 个相同的非高频的化学成分, $H_{\text{人参,人参叶}}=0.96$, $H_{\text{人参叶,人参}}=2.4$,考虑到共同化学成分约占人参和人参叶总成分的 10%和 50%,因而 $H_{\text{人参,人参叶}} < H_{\text{人参叶,人参}}$,这也说明,相对于人参,人参叶更倾向于与人参建立一种化学成分上的相似关系,即本研究所定义化学成分相似度是有方向性的。

另外,目前很多中药已明确的化学成分数目较少,化学成分低于 10 种的中药数目达到 158 种。例如,蒲公英已检测到的化学成分只有 6 种,设存在中药 Z 与蒲公英的非高频化学成分相同数为 3,得到 $H_{\text{蒲公英,Z}}=1.22$,虽然相同成分数也占总成分数的 50%,由于蒲公英的成分基数较小,它们所表现出来的相似程度也要低于人参叶和人参的相似程度,指标计算结果也满足 $H_{\text{蒲公英,Z}} < H_{\text{人参叶,人参}}$ 。

由此可见,化学成分相似度指标 $H_{i,j}$ 可以体现出药物之间的化学成分的相似程度,同时还兼顾了中药所包含化学成分数量的复杂度。

(3) 药性相似度和“药性空洞”。

下面定义中药之间的药性相似度 L ,为了简便起见,我们把与中药 A 的化学成分相近的中药叫做 A 的“相邻中药”,那么定义 A 与它的几个相邻药物 N_A 在药性 i 上的相似度为

$$L_i^A = A^i - \frac{|N_A^i|}{|N_A|}$$

如果 A 具有药性 i ,那么 $A^i=1$;否则 $A^i=0$; $|N_A|$ 表示 A 的相邻中药数目; $|N_A^i|$ 表示在这些相邻中药中具有药性 i 的中药数目。药性相似度 L_i 的范围为 $[-1,1]$, L_i 越接近 0,表示相邻药物之间的相似度越高。当 $L_i^A > 0$ 时, A 有药性 i ;当 $L_i^A < 0$ 时, A 没有药性 i 。例如,虎杖归经药性为“肝肺胆”,其相邻中药为大黄、何首乌和首乌藤,这 3 个药都具有归肝经属性,简称为“肝 3”,总结它们的归经药性为“肝 3 心 2 脾 1 肾 1 心包 1 胃 1 大肠 1”,那么虎杖与相邻中药在“归肝经”上的相似度为 0;虎杖没有归脾经,它与相似中药在脾经上的相似度为 -0.33。当某中药的 L_i 等于 -1,表示相邻中药具备药性 i ,而该中药没有该药性,此时称这个中药具有绝对药性空洞;当某中药的 L_i 接近于 -1,表示多数相邻中药具备药性 i ,而该中药没有该药性,此时称这个中药具有相对药性空洞。本文将这两种情况统称为“药性空洞”。

另一方面,如果中药 A 有 2 个相邻中药,中药 B 有 10 个相邻中药,并且计算 $L_i^A=L_i^B$,那么显然 L_i^B 表现出来的药性相关性结果更可信一些,因此相邻中药的数目正比于 L 的可信度,本研究取相邻中药至少为 3 个。

4. 构建中药化学成分关系网络

结合上面对化学成分特征和药物化学成分相似度的讨论,本研究将构建一个药物关系网络来反映各味中药之间的化学成分的相似度。

首先把药物及其化学成分关系映射到一个由点和弧组成的网络上,其中一个点对应一种中药,两个点之间的弧是连接两个药物的有向边,弧权值表示两个药物的化学成分相似度 H 。然后设置整个网络的最小弧权值——阈值,舍去弧权值低于该阈值的弧,从而通过设定阈值来调整所表达的物化

学成分的紧密程度。显然, 阈值越大弧越少, 网络越稀疏; 阈值越小弧越多, 网络越稠密。设定不同的阈值, 意味着规定网络中直接相连的药物之间的最小化学成分相似度, 阈值越高, 所得到网络中存在连接的两个药物的相似程度也高。

中药 a 和 b 之间如果存在一条弧 (a, b) , 那么 b 叫做 a 的“相邻中药”; 如果不存在弧 (b, a) , 那么 a 就不是 b 的“相邻中药”。一个中药可以有多个相邻中药, 这些相邻中药表示与这个中药的非高频化学成分最相近的药物集合。

二、结果与分析

1. 中药化学成分关系网络

基于化学成分相似度 H , 我们构建了阈值为 0.7 的中药化学成分关系网络, 最终得到了 174 个药物的网络关系, 其部分截图如图 3 所示, 图中同时用三角表示了具有归肝经药性的药物, 用圈表示没有归肝经药性的药物, 为了显示的简单起见, 图中省去了弧的有向箭头。图中直接用线连接的两个药物表示化学成分相似程度高, 在我们的前

期研究中也指出这类与化学成分相似度相关的中药关系网络符合亲缘药物的聚集特征, 而亲缘关系相近的药物的化学成分也相近, 因此, 从侧面也验证该组网机制的科学性。

2. “药性空洞”现象

针对上述的化学成分关系网络计算关联程度, 本文只计算了包含药数较多的肝、心、脾、肺、肾、胃和大肠经。首先计算网络的“绝对平均药性相似度”——网络中所有药物相似度 L_i 绝对值的均值, 该值越接近 0, 说明网络中相邻药物之间在该药性上越相似, 结果如表 1 所示。网络在各个归经药性上绝对平均药性相似度大约为 0.3, 这表示在某药物的每 3 个相邻药物中, 有 2 个与自己在药性 i 上的表现相同(或有药性或无药性); 对于某一药性, 网络中很多药物与其相邻药物药性完全相同, 例如, 在归肝经的中药中, 药性相似度为 0 的中药有 89 个, 表示它们同时有归肝经药性或者同时没有归肝经药性。由此可得, 药性在网络中是高度关联的。

在网络中还存在着一些特殊点, 这些点属于药性空洞点, 表 1 列举了部分相对药性空洞和绝对药性

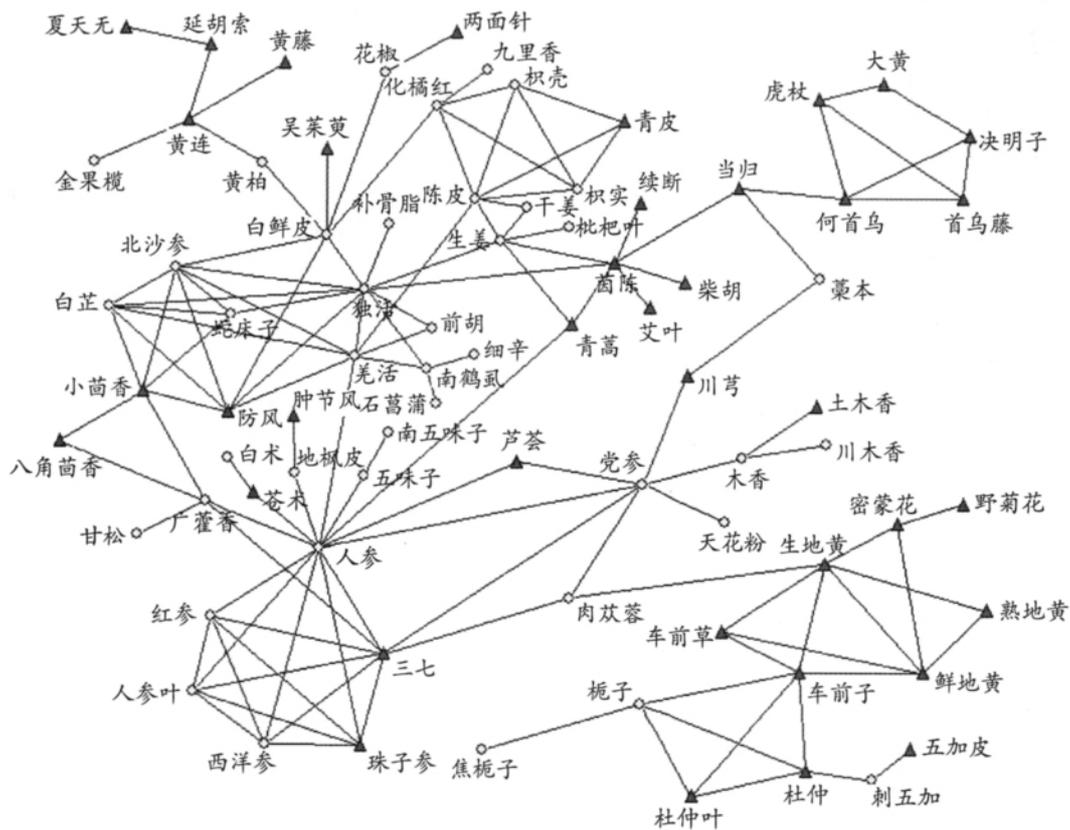


图 3 中药化学成分关系网络

表 1 网络的药性统计表

药性 i	L_i 绝对平均药性相似度	与相邻药物药性 i 相同的药物数	药性空洞药物列表 $L_i < -0.7$
肝	0.31	89	栀子
心	0.33	103	密蒙花
脾	0.34	84	青皮、青蒿、郁金
肺	0.43	91	三七
肾	0.3	109	南鹤虱、栀子
胃	0.36	100	陈皮、蛇床子

空洞,其中只列举了相邻药物数目大于等于 3 的药物。例如,归肝经上的栀子,归心经的密蒙花,归脾经的青皮、青蒿和郁金,归肺经的三七,归肾经的南鹤虱和栀子,归胃经的陈皮和蛇床子。通过文献调研发现,栀子作用于肝肾^[10],大剂量的栀子水提物、醇提物导致明显的肾病理学改变,具有肾毒性^[16];青蒿的双氢青蒿素有效地降低了卡氏肺孢子虫肺炎大鼠的脾细胞凋亡速度^[11],临床经验也表明青蒿可以作用于脾^[12];大量的温脾方剂都有郁金^[13,14];三七总皂甙能够减轻肺缺血再灌注损伤^[15];蛇床子素作为一种植物灭虫药对昆虫具有一定的胃毒作用^[17]。除了密蒙花、青皮和南鹤虱没有相应归经药性的功效报道,其余都能或多或少地表现出与相邻药物相似的功效。当然,还有一些药物虽然没有纳入上述药性空洞列表中,也在一定程度上体现了这种相邻药性的特征,例如人参有 13 个相邻药物,其中有 7 味中药都有归胃经的特性,而事实上人参也常用于胃病的临床治疗^[18]。

综上所述,药性与中药化学成分高度关联,具有药性空洞的中药极有可能会表现出与成分相似中药相同的药性。

三、结论

本研究构建了一个可以表现药物之间化学成分相似度的网络,并且基于该网络研究了药物的药性空洞问题——化学成分相似程度较高的药物集合中,大部分具有某一个药性,唯独个别药物没有该药性,这些个别药物就形成了“药性空洞”,针对这些药性空洞做进一步的调研后,进一步发现其实这些

药物或多或少地能够表现出相应的药性特征。这个结论对药物的药性预测等工作有一定的参考意义。

从信息处理的角度来看,本文所定义的“化学成分相似度”可以有效地衡量出药物之间的化学成分的相关性,从而为快速组网提供了简单的理论基础;定义的“药性相似度”可以快速识别出“药性空洞”,为计算机大规模处理做了一定的铺垫。

参考文献

- 1 杨洪军,唐仕欢,黄璐琦,等. 基于亲缘关系的中药药性研究. 中国中药杂志, 2008, 33(24):2983~2985.
- 2 刘培勋,龙伟. 中药药性与中药药性物组学. 中国中药杂志, 2008, 33(14):1769~1771.
- 3 王米渠,许锦文. 中药分子药性学的进展. 世界科学技术-中药现代化, 2002, 4(6):51~54.
- 4 骆四君. 中药作用机理系统生物学平台的建立. 北京中医药大学博士毕业论文, 2010:21~31.
- 5 肖斌. 中药药性及其组合的相关作用靶点研究. 北京中医药大学博士毕业论文, 2011:19~20.
- 6 张燕玲,王耘,乔延江. 中药与天然产物研究中中药效团的构建与应用. 世界科学技术-中医药现代化, 2004, 8(4):33~38.
- 7 王耘,张燕玲,史新元,等. 中药功效网络的构建及应用. 世界科学技术-中医药现代化, 2008, 10(5):105~108.
- 8 王耘. 中药分析信息技术的基本方法与应用. 中华中医药学会中药分析分会第四届学术交流会, 2010.
- 9 Barabfisi AL. How Everything is Connected to Everything Else and What It Means for Science, Business and Everyday Life. America: Perseus Publishing, 2002:65~79.
- 10 王波,杨洪军,高双荣,等. 栀子对大鼠肝肾毒性的病理学观察. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(5):45~48.
- 11 李文桂,陈雅棠,刘成伟. 双氢青蒿素对卡氏肺孢子虫肺炎大鼠脾细胞凋亡的影响. 中国人兽共患病杂志, 2003, 19(2):55~59.
- 12 姚长春,潘行进. 青蒿鳖甲汤加减治疗脾切除术后脾热 34 例. 实用中医药杂志, 2009, 25(8):531.
- 13 姚文冰. 复方麝香注射液的临床应用. 中国实用医药, 2011, 6(18):245~246.
- 14 陈军梅. 疏肝实脾法治疗慢性胆囊炎、胆石症 56 例. 陕西中医, 2007, 28(1):28~29.
- 15 徐正祚,倪世容,王万铁. 三七总皂甙对肺缺血再灌注损伤时细胞凋亡及 Fas/FasL 的影响. 中国病理生理杂志, 2005, 21(9):1731~1734.
- 16 孟琳琳,王进忠,张志勇,等. 蛇床子素对小菜蛾幼虫的胃毒作用及对虫体内两种酶活性的影响. 北京农学院学报, 2010, 25(3):24~27.
- 17 广东省东莞市中医院. 人参胃康片治疗胃脘痛 346 例. 中华中医药学会脾胃病分会第二十次全国脾胃病学术交流会, 2008.
- 18 王燕平,孙明杰,杨威. 《伤寒论》方证的人参功用探讨. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(11):807~808.

"Property Holes" Phenomenon of Chinese Medicine

Cao Jia^{1, 2}, Gu Hao², Wang Yun²

(1. Department of Information Technology, Beijing Forestry University, Beijing 100083, China;

2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: The fundamental materials of Chinese herbs are chemical constituents. It is usually considered that herbs with similar chemical compositions have similar Chinese medicinal properties. However, some herbs are different which form the "property holes". The closely-linked drugs in chemical composition usually have a certain property, while the drugs of "property holes" are without this property. Relative literature manifests that they have more or less the empty property. These conclusions can be used in the prediction of herbal properties.

Keywords: Chinese medicine property, chemical composition, property hole of Chinese medicine

(责任编辑 李沙沙 张志华, 责任译审 王 晶)