

中药组方原则“君臣佐使”的模糊数学量化描述

刘 明¹, 高 月^{1*}, 肖 瑞¹, 张伯礼²

(1. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850; 2. 天津中医药大学, 天津 300193)

摘要: 探讨中药“君臣佐使”的微观意义以及模糊数学量化描述方法; 根据“君臣佐使”的分子生物学表达和最大隶属度原则, 对应于证候模型各靶点和功能群提出“君臣佐使”模糊子集和隶属度函数的计算方法; 以四物汤为例, 根据四物汤各单药对辐射小鼠骨髓造血的调节作用试验, 依据最大隶属度原则, 得出地黄和当归属于“君臣药”模糊子集, 白芍属于“反佐”模糊子集, 川芎属于“使药”模糊子集; 讨论模糊数学是“君臣佐使”更为本质的数学表达。

关键词: 模糊数学; 方剂; 君臣佐使; 分子生物学; 四物汤

中图分类号: R289

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2009)01-0038-04

Fuzzy mathematic quantitative law of composing principle in the study of traditional Chinese medicine

LIU Ming¹, GAO Yue^{1*}, XIAO Rui¹, ZHANG Bo-li²

(1. Institute of Radiation and Irradiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China;

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract: This study is to analyze microcosmic significance of Chinese medicine composing principle “principal, assistant, complement and mediating guide” and its fuzzy mathematic quantitative law. According to molecular biology and maximal membership principle, fuzzy subset and membership functions were proposed. Using *in vivo* experiment on the effects of SiWu Decoction and its ingredients on mice with radiation-induced blood deficiency, it is concluded that DiHuang and DangGui belonged to the principal and assistant subset, BaiShao belonged to the contrary complement subset, ChuanXiong belonged to the mediating guide subset by maximal membership principle. It is discussed that traditional Chinese medicine will be consummate medical science when its theory can be described by mathematic language.

Key words: fuzzy mathematics; prescription; principal, assistant, complement and mediating guide; molecular biology; SiWu Decoction

1 引言

中医在长期的医学实践中形成了“君臣佐使”的中药复方组方原则, 并将复方中单味药之间的关系总结为相须、相使、相恶、相杀等基本配伍模式, 而简单的统计模式不能涵盖中药组方的丰富理论, 必须发展新的数学工具和分析方法。模糊数学的出现使得这类概念的量化成为可能, 也就使用数学方法表达中医问题成为可能。本文旨在引入模糊技术, 结合

生物信息学进行方剂配伍规律的量化研究, 探索适于中药复方作用机制研究的方法学。

文献[1]试图在分子水平阐明复方黄黛片“君臣佐使”的配伍原则, 结果显示四硫化四砷是“君药”; 青黛体现了典型的“臣药”和“佐药”的功効; 丹参酮和靛玉红起到“使药”的作用。文献[2]引入了模糊模式识别评价人参质量。文献[3]则讨论了中医药研究现行的疗效评价方法的弊端, 提出引入模糊数学进行中医药临床疗效评价。文献[4]综述了模糊数学在中医学领域的应用进展, 认为模糊数学在中医学中的应用研究还处于起步阶段, 采取的

收稿日期: 2008-07-31.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30730112).

*通讯作者 Tel: 86-10-66931312, E-mail: gaoyue@nic.bmi.ac.cn

方法主要是模糊聚类分析与模糊综合评判。文献[5]认为模糊技术对医学信息技术和图像技术提供了理论框架。文献[6]针对方剂配伍和复方分解中的模糊现象,以桂枝汤为研究对象进行了方剂配伍规律的模糊性量化研究,引入常用药对,采用聚类的方法将处方中诸药分成几个药群。

文献[1]从生物化学的角度阐释了中药方剂“君臣佐使”的配伍原则,没有使用量化描述的数学方法;文献[2]较早的引入模糊方程,并将之应用于药材质量识别;文献[3~5]是目前该领域发表的主要综述;文献[6]建立的模糊模型与中药配伍理论相比较简单,尚不能反映药物单药及其作用之间的关系。目前将模糊数学用于中药配伍量化研究的文献局限于描述,侧重于概念分析。本研究将从模糊数学量化描述方法角度探讨中药方剂的“君臣佐使”,并以四物汤为例提出模糊子集和隶属度函数的计算方法,首先探讨“君臣佐使”的分子生物学表述,然后应用模糊数学表述方法,并以四物汤为例介绍模糊建模过程。

2 “君臣佐使”的含义和分子生物学表述

“君臣佐使”是方剂学术语,为方剂配伍组成的基本原则。“君”指方剂中针对主证起主要治疗作用的药物,君药应当是治疗疾病的最重要的药物,对疾病的治疗发挥着主要和主导作用,是必不可少的,为方中诸药之长;“臣”指辅助君药治疗主证,或主要治疗兼证的药物;“佐”指配合君臣药治疗兼证,或抑制君臣药的毒性,或起反佐作用的药物;“使”指引导诸药直达病变部位,或调和诸药的药物。

一个复方中的中药成分多样,其中必定存在功能分群,这种功能分群借用“君臣佐使”的提法恰如其分。“君药”(principal)^[7]分子在复方化学成分中起着主要药效学的作用,目标是病证的主要靶点。“臣药”(assistant)^[7]分子的目标是病证的次要靶点。“佐药”分子辅助“君药”分子,增加其药效,减弱其毒性,在现代中医方剂学中,将“佐药”分为“佐助”、“佐制”、“反佐”三种。“佐助”(due complement)^[7]是指与君臣药药性相同而力不及之而言,分子的目标是某个或某几个主要和次要靶点,调节作用小于某域值;“佐制”(diminution complement)^[7]是指对君臣过偏之药性或其毒性的制约或消除作用;“反佐”(contrary complement)^[7]强调药性与君臣药相反而与病邪性质相同或相似,按“同气相求”之理,可以引君臣药与病邪相合,从而有助于祛除病邪。“佐制”与“反佐”分子的目标是某个或某几个主要和次要靶点,调节作用与君臣药分子相反。“使

药”(mediating guide)^[7]分子的目标是增强君臣佐的靶点调节效果,但本身不对靶点进行显著调节。

3 “君臣佐使”的模糊数学量化描述

3.1 最大隶属度原则 最大隶属度原则: 设 $A_1, A_2 \cdots A_n \in F(U)$ 是 n 个标准类型, $x_0 \in U$, 若 $A_i(x_0) = \max\{A_k(x_0) | 1 \leq k \leq n\}$, 则认为 x_0 相对隶属于 A_i 所代表的类型。

3.2 “君臣佐使”的模糊数学量化描述 以中药复方为论域 E 分析方证关系:

$$E = \{x | x = (x_1, x_2, \cdots, x_n)\} \quad (1)$$

式(1)中 x 为复方成分, $x_1 \cdots x_n$ 为证候模型的量化指标, 对于每一味复方成分 x 对应于证候模型各靶点的隶属度函数为:

$$\text{靶点 } A: \quad \mu_A(x) = f_1(x_1 \cdots x_n)$$

$$\text{靶点 } B: \quad \mu_B(x) = f_2(x_1 \cdots x_n)$$

...

$$\text{靶点 } NN: \quad \mu_{NN}(x) = f_m(x_1 \cdots x_n)$$

其中 $f_1 \cdots f_m$ 为对应于靶点的量化指标函数。由于佐助与佐制和反佐在微观领域描述的差异较大, 作者将佐药分为佐助(集合 DueC)和反佐(集合 ConC)。因此在中药组方功能分群问题中组方分成如下 5 个标准类型, 即: 君(集合 Pri)、臣(集合 Ass)、佐助(集合 DueC)、反佐(集合 ConC)和使(集合 MedG)。对应于各标准类型模糊子集的隶属度函数为:

$$\text{Pri:} \quad \mu_{\text{Pri}}(x) = g_1(\mu_A \cdots \mu_{NN})$$

$$\text{Ass:} \quad \mu_{\text{Ass}}(x) = g_2(\mu_A \cdots \mu_{NN})$$

$$\text{DueC:} \quad \mu_{\text{DueC}}(x) = g_3(\mu_A \cdots \mu_{NN})$$

$$\text{ConC:} \quad \mu_{\text{ConC}}(x) = g_4(\mu_A \cdots \mu_{NN})$$

$$\text{MedG:} \quad \mu_{\text{MedG}}(x) = g_5(\mu_A \cdots \mu_{NN})$$

其中 $g_1 \cdots g_n$ 为模糊识别中组分各靶点间的关系函数, 在实现君臣佐使各集合的模糊量化描述后按“3.1 最大隶属度原则”完成复方组分的功能分群。

4 四物汤复方组分的模糊数学量化描述和功能分群

本节的试验过程和试验数据来自文献[8](表 1~3), 3.5Gy 或 5.5Gy ^{60}Co γ 射线照射致小鼠血虚证模型, 观察四物汤及单药对外周血白细胞及造血干/祖细胞的影响。将小鼠按体重随机分组: 对照组、熟地组、当归组、白芍组和川芎组。小鼠按常规饲养 3 d 以适应环境后, 采用 ^{60}Co γ 射线全身一次照射, 照射剂量为 3.5Gy, 剂量率为 $1.31 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$, 照射时间为 $2' 40''$ 。另一批小鼠的照射剂量为 5.5Gy, 剂量率为 $1.31 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$, 照射时间为 $4' 12''$ 。照后给药组连续灌胃 7 d, 每天 1 次, 0.2 mL/次, 对照组则给予等体积的生理盐水。试验数据中 3.5Gy 照射小鼠外周血白

细胞的浓度低点出现在照射后第 1 天, 5.5Gy 照射小鼠外周血白细胞的浓度低点出现在照射后第 3 天。

根据四物汤对应的血虚证模型以及试验过程, 将四物汤和血虚证方证关系描述为以下论域:

$$E = \{x \mid x = (WH, CFU-GM, BFU-E, CFU-E, CFU-meg, CFU-mix)\}$$

Table 1 Effect of SiWu Decoction's components on the peripheral white blood cells ($10^9/L$) of mice at different times after 3.5Gy radiation ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

Time/d	Model	DiHuang	DangGui	BaiShao	ChuanXiong
1	2.8 ± 1.5	2.2 ± 0.5	2.6 ± 0.7	2.3 ± 0.3	2.2 ± 0.6
15	5.0 ± 0.7	4.9 ± 1.5	6.3 ± 1.4	4.5 ± 1.3	4.4 ± 1.0

Table 2 Effect of SiWu Decoction's components on the peripheral white blood cells ($10^9/L$) of mice at different times after 5.5Gy radiation ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

Time/d	Model	DiHuang	DangGui	BaiShao	ChuanXiong
3	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.6 ± 0.4	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3
21	6.8 ± 1.9	8.2 ± 1.6	7.4 ± 1.2	6.1 ± 1.4	7.7 ± 1.9

Table 3 Effect of SiWu Decoction's components on the colony of hematopoietic cell ($/10^5 BMC$) of mice after 5.5Gy radiation ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

Cell colony	Model	DiHuang	DangGui	BaiShao	ChuanXiong
CFU-GM	3.8 ± 1.3	7.3 ± 2.1	6.8 ± 1.0	4.0 ± 1.6	6.5 ± 0.6
CFU-E	2.0 ± 0.8	6.3 ± 1.3	4.8 ± 1.0	7.3 ± 1.5	7.3 ± 3.2
BFU-E	0.5 ± 0.6	2.0 ± 0.8	1.8 ± 1.0	1.0 ± 0.8	5.5 ± 1.3
CFU-meg	0.3 ± 0.5	2.3 ± 0.5	1.0 ± 1.4	0.5 ± 0.4	5.5 ± 1.3
CFU-mix	0.3 ± 0.5	6.5 ± 2.4	3.8 ± 1.5	0.3 ± 0.4	7.8 ± 2.1

论域 E 选取方证关系中血虚证模型靶点的以下 6 个特征: WH: 外周血白细胞浓度($10^9/L$); CFU-GM: 中性粒细胞-巨噬细胞集落生成单位($/10^6 BMC$); BFU-E: 红细胞系爆增型生成单位($/10^6 BMC$); CFU-E: 红细胞集落生成单位($/10^6 BMC$); CFU-Meg: 巨核细胞系集落生成单位($/10^6 BMC$); CFU-Mix: 混合集落生成单位($/10^6 BMC$)。

试验中血虚证的主要靶点为外周血成分改变, 在实验中分为 3.5Gy γ 射线照射小鼠白细胞浓度和 5.5Gy γ 射线照射小鼠白细胞浓度, 作者依据试验靶点分为以下 8 个模糊子集:

A: 3.5Gy 射线照射后外周血白细胞增加, L_0 为对照组增加率

当 $(WH - WH_0)/d - L_0 > 0$ 时:

$$\mu_A = (1 + \alpha_1((WH - WH_0)/d - L_0)^{-2})^{-1}$$

当 $(WH - WH_0)/d - L_0 \leq 0$ 时:

$$\mu_A = 0 \quad (2)$$

B: 5.5Gy 射线照射后外周血白细胞增加

当 $(WH - WH_0)/d - L_0 > 0$ 时:

$$\mu_B = (1 + \alpha_2((WH - WH_0)/d - L_0)^{-2})^{-1}$$

当 $(WH - WH_0)/d - L_0 \leq 0$ 时:

$$\mu_B = 0 \quad (3)$$

C: 5.5Gy 射线照射后外周血白细胞减少

当 $(WH - WH_0)/d - L_0 < 0$ 时:

$$\mu_C = (1 + \alpha_3((WH - WH_0)/d - L_0)^{-2})^{-1}$$

当 $(WH - WH_0)/d - L_0 \geq 0$ 时:

$$\mu_C = 0 \quad (4)$$

D: 5.5Gy 射线照射后骨髓中性粒细胞增加

当 $CFU-GM > CFU-GM_0$ 时:

$$\mu_D = (1 + \alpha_4(CFU-GM - CFU-GM_0)^{-2})^{-1}$$

当 $CFU-GM \leq CFU-GM_0$ 时:

$$\mu_D = 0 \quad (5)$$

E: 5.5Gy 射线照射后骨髓红细胞集落增加

当 $CFU-E > CFU-E_0$ 时:

$$\mu_E = (1 + \alpha_5(CFU-E - CFU-E_0)^{-2})^{-1}$$

当 $CFU-E \leq CFU-E_0$ 时:

$$\mu_E = 0 \quad (6)$$

F: 5.5Gy 射线照射后红细胞系爆增型集落增加

当 $BFU-E > BFU-E_0$ 时:

$$\mu_F = (1 + \alpha_6(BFU-E - BFU-E_0)^{-2})^{-1}$$

当 $BFU-E \leq BFU-E_0$ 时:

$$\mu_F = 0 \quad (7)$$

G: 5.5Gy 射线照射后聚核细胞系集落增加

当 $CFU-meg > CFU-meg_0$ 时:

$$\mu_G = (1 + \alpha_7(CFU-meg - CFU-meg_0)^{-2})^{-1}$$

当 $CFU-meg \leq CFU-meg_0$ 时:

$$\mu_G = 0 \quad (8)$$

H: 5.5Gy 射线照射后混合细胞集落增加

当 $CFU-mix > CFU-mix_0$ 时:

$$\mu_H = (1 + \alpha_8(CFU-mix - CFU-mix_0)^{-2})^{-1}$$

当 $CFU-mix \leq CFU-mix_0$ 时:

$$\mu_H = 0 \quad (9)$$

上述表述中 $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_8$ 为调整参数, 其中外周血白细胞浓度相关的 $\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3 = 1 \times 10^{-4}$, 其他调整参数均取 1×10^{-1} 。由试验数据, 根据式(2)~式(9), 可得复方组分对应于上述试验靶点模糊子集的隶属度函数(表 4)。

针对四物汤和血虚证方证关系, 将君药和臣药合并为一个模糊子集, 记为君臣药(PRIandASS), 并将组方功能分群记为以下 3 个标准类型, 即: 君臣药(PRIandASS), 反佐药(ConC)和使药(MedG), 各功

Table 4 Values of membership function corresponding to targets of SiWu Decoction's components

Group	μ_A	μ_B	μ_C	μ_D	μ_E	μ_F	μ_G	μ_H
DiHuang	0.927	0.988	0.000	0.992	0.995	0.957	0.976	0.997
DangGui	0.991	0.735	0.000	0.989	0.987	0.944	0.831	0.992
BaiShao	0.000	0.000	0.917	0.286	0.996	0.714	0.286	0.000
ChuanXiong	0.000	0.962	0.000	0.986	0.996	0.996	0.996	0.998

能群隶属度函数计算如下:

$$\begin{aligned}\mu_{\text{PRIandASS}} &= \mu_A \wedge \mu_B \\ \mu_{\text{ConC}} &= \mu_C \wedge (\mu_A \wedge \mu_B) \\ \mu_{\text{MedG}} &= ((1 - \mu_A \wedge \mu_B) \wedge \mu_C) \wedge \mu_D \wedge \mu_E \wedge \mu_F \wedge \mu_G \wedge \mu_H\end{aligned}\quad (10)$$

根据式(10)各功能群隶属度函数计算见表 5。

Table 5 Values of membership function corresponding to functional groups of SiWu Decoction

Group	$\mu_{\text{PRIandASS}}$	μ_{ConC}	μ_{MedG}
DiHuang	0.927	0.000	0.073
DangGui	0.735	0.000	0.265
BaiShao	0.000	0.917	0.083
ChuanXiong	0.000	0.000	0.986

由表 5 可以得出以下结论: 由最大隶属度原则, 地黄和当归属于君药和臣药组成的集合, 隶属度分别为 0.927 和 0.735; 白芍^[9]属于反佐药集合, 隶属度为 0.917; 川芎属于使药集合, 隶属度为 0.986。

5 讨论

目前中药缺乏现代科学的标准和高科技特征, 对中药的作用机制赋予现代科学的诠释, 建立统一的可量化的药物标准, 才能使中药真正与国际接轨。中药多组分、多靶点、多层次、多代谢途径的作用特点及中医药理论的“整体观”、“动态观”、“辨证观”与代谢组学整体性、系统性、综合性相吻合^[10~12]。在中医药向现代学科发展的进程中, 中药复方是最宜于采用当代新的数学方法进行深入量化研究的领域之一。成功地运用数学语言来描述中医理论的时候, 中医将成为一门科学化的、更完善的医学。引入模糊数学方法, 并以计算机技术为工具, 将有助于从复方配伍的动态性、模糊性本质去深入而确切地开展方剂配伍规律的量化研究, 这种方法不仅在数学上有可靠的保证, 而且从本质上说是中医理论的数学化, 符合中药药理学研究的需要。

目前将模糊数学用于中药配伍量化研究的文献多为描述和概念分析^[3~5], 建立的模糊模型^[6]尚不能反映药物单药及其作用之间的关系。本文研究了配伍组方原则的模糊数学量化描述, 旨在探讨建立适于

中药复方作用机制研究的方法学。特别指出的是, 如果进一步区分君药和臣药集合, 需要设定其分类阈值并设计试验, 同时可以根据中医理论, 例如使药集合与君臣药集合共同使用时的靶点指标来设计试验, 验证模糊量化结果的正确性。

References

- [1] Wang L, Zhou GB, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105: 4826-4831.
- [2] Bi KS, Wang X, Luo X. Quality assessment of ginseng by chemical fuzzy pattern recognition [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 1992, 27: 48-51.
- [3] Zhang Z, Luo ZB, Zhang HY, et al. Discuss TCM clinic curative effect evaluation methodology based on fuzzy mathematics [J]. Chin Arch Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2008, 26: 158-160.
- [4] Liu L, Xu L, Li DH, et al. Study on the application of fuzzy mathematics method in traditional Chinese medicine research [J]. Clin Med J China (中国临床医学), 2004, 11: 934-936.
- [5] Yu MS. Development of medical informatics technology in China [J]. Chin J Biomed Eng (中国生物医学工程学报), 2008, 27: 161-163.
- [6] Ma H, Liu SZ, Wang YM. Application of fuzzy mathematics method in prescription study of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2000, 6: 56-58.
- [7] Chen J, Zhang QR. On English translation of JUN, CHEN, ZUO and SHI in science of prescription [J]. Chin J Integr Tradit Chin West Med (中国中西医结合杂志), 2007, 27: 946-948.
- [8] Gao Y, Liu YX, Ma ZC. Incompatible effects of BAISHAO in SIWU Decoction [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2004, 10: 26-29.
- [9] Chen Y, Wei W, Wu H, et al. Effects of paeoniflorin on the level of antibodies and CAMP produced by splenocytes in rats with adjuvant arthritis [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2007, 42: 1147-1151.
- [10] Zhu C, Hu P, Liang QL, et al. Integration of metabonomics technology and its application in modernization of traditional Chinese medicine [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 683-689.
- [11] Li S, Zhang ZQ, Wu LJ, et al. Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network [J]. IET Syst Biol, 2007, 1: 51-60.
- [12] Liu CX. Difficulty and hot-points on pharmacokinetics studies of traditional Chinese medicine [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2005, 40: 395-401.