

正交偏最小二乘法探析大承气汤治疗急性胰腺炎多成分多药效关系^{*}

聂 斌 杜建强 余日跃 陈银芳 杜玉文 李海针 杨 琴

(江西中医药大学 南昌 330004)

〔摘要〕 目的/意义 分析大承气汤治疗急性胰腺炎实验数据,证实多成分多药效关系。方法/过程 运用正交偏最小二乘法,分别探析配伍药味、煎煮液的药物成分、血液的药物成分与药效指标的关系。结果/结论 配伍药味与药效指标之间、煎煮液的药物成分与药效指标之间、血液的药物成分与药效指标之间均存在一对多、多对一、多对多的作用关系。实验分析结果表明大承气汤治疗急性胰腺炎呈现多成分多药效的特点。

〔关键词〕 中药成分;药效指标;正交偏最小二乘法

〔中图分类号〕 R-058 〔文献标识码〕 A 〔DOI〕 10.3969/j.issn.1673-6036.2024.04.010

Exploration on the Relationship between Multi-Component and Multi-Pharmaceutical Efficacy of Treatment of Acute Pancreatitis with Dachengqi Decoction Based on Orthogonal Partial Least Squares

NIE Bin, DU Jianqiang, YU Riyue, CHEN Yinfang, DU Yuwen, LI Haizhen, YANG Qin

Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

〔Abstract〕 **Purpose/Significance** To analyze the experimental data of Dachengqi Decoction in treating acute pancreatitis and confirm the relationship between multi-component and multi-pharmaceutical efficacy. **Method/Process** The paper uses orthogonal partial least squares (OPLS) regression to analyze the relationship between the Chinese medicine compatibility, the Chinese medicine components of the decoction liquid, the Chinese medicine components of the blood and the pharmaceutical efficacy indicators respectively. **Result/Conclusion** There are one-to-many, many-to-one, and many-to-many relationships between the Chinese medicine compatibility and the pharmaceutical efficacy indicators, the Chinese medicine components of the decoction liquid and the pharmaceutical efficacy indicators, the Chinese medicine components of the blood and the pharmaceutical efficacy indicators. The experimental results indicate that the treatment of acute pancreatitis with Dachengqi Decoction presents the characteristics of multiple components and multiple pharmaceutical efficacy.

〔Keywords〕 traditional Chinese medicine components; pharmaceutical efficacy indicators; orthogonal partial least squares

〔修回日期〕 2024-03-29

〔作者简介〕 聂斌,教授,博士研究生,发表论文60余篇;
通信作者:杜建强,教授,博士生导师。

〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(项目编号:82260849);江西中医药大学校级科技创新团队发展计划(项目编号:CXTD22015)。

1 引言

中药复方通过多成分、多靶点、多途径产生疗效^[1-4]。数据分析是挖掘和阐述中药多成分、多靶点、多途径的重要工具。常用数据分析方法主要包括回归分析^[5-6]、相关分析^[7-8]、主成分分析^[9]、

因子分析^[10]、方差分析^[11]、生存分析^[12]、偏最小二乘法^[13-15]等。偏最小二乘法是一种多自变量对多因变量的回归建模方法，集成了主成分分析、典型相关分析和多元线性回归分析方法的特点，在分析结果中，除了可提供更为合理的回归模型，其辅助分析技术还可以完成主成分分析和典型相关分析等研究内容，提供更丰富、深入的有价值信息。因此，偏最小二乘回归建模具有较多优点：一是在样本点个数较变量个数明显过少时，可以进行回归建模；二是识别系统信息与噪声；三是在自变量存在严重多重共线性时，可以克服自相关进行回归建模；四是偏最小二乘回归模型中包含原有的所有自变量信息，每个自变量的回归系数容易解释；五是变量投影重要性能反映自变量对因变量的相关性和解释能力。正交偏最小二乘法^[16]能将连续变量数据分解为相互解释和不相关的信息，其结果可以更好地被诠释和理解。因此，正交偏最小二乘法非常适合分析中药药效实验数据。

本研究运用正交偏最小二乘法探析配伍药物、煎煮液的药物成分、血液药物成分与药效指标之间的作用关系，证实大承气汤治疗急性胰腺炎多成分多药效作用关系。

2 资料与方法

2.1 实验数据

大承气汤治疗急性胰腺炎数据来源于作者课题组^[17-18]。实验方案^[18]：参考大承气汤原方，通过均匀设计制备 10 个不同配伍药方，测定不同配伍大承气汤的指纹图谱及药物含量；将健康 SD 雄性大鼠随机分成 13 组，分别为空白组、模型组、原方组、1 至 10 配伍组，平均每组 9 只动物。采用牛磺胆酸钠逆行注射胰胆管法，建立大鼠急性胰腺炎模型，术后 3 小时大鼠灌胃给药，24 小时取腹主动脉血、肺部及胰腺组织，采用碘-淀粉比色法测定血清淀粉酶含量，采用微板法测定血清中钙离子(Ca²⁺)含量，采用酶联法测定肺部白介素、血清中胰脂肪酶、黏附因子含量，肺部脏器指数是动物

肺部重量除以该只动物的体重。获取实验数据，计算组内数据均值与标准差，对有药效的配伍组实验数据进行分析。大承气汤治疗急性胰腺炎实验数据^[18]的药味、药物成分及药效指标的命名和计量单位简要说明如下。一是配伍药味 (g/kg)：大黄 (rheum officinale, RO)，厚朴 (mangnolia officinalis, MO)，枳实 (fructus aurantii immaturus, FAI)，芒硝 (mirabilite)。二是煎煮药液中活性成分 (mg/ml)：芦荟大黄素，大黄素，大黄酸，大黄酚，大黄素甲醚，厚朴酚，和厚朴酚，橙皮苷，辛弗林，硫酸根离子。三是血液中有有机活性成分 (ng/ml)：芦荟大黄素，大黄素，大黄酸，大黄酚，大黄素甲醚，厚朴酚，和厚朴酚，橙皮苷，橙皮素。四是急性胰腺炎药效指标：胰脂肪酶 (pancrelipase, PL) (pg/ml)；白介素-6 (interleukin-6, IL-6) (pg/ml)；白介素-10 (interleukin-10, IL-10) (pg/ml)；淋巴细胞功能关联抗原 (lymphocyte function associated antigen 1 alpha, LFA1a) (ng/ml)；血清淀粉酶 (amylase, AMY) (u/dl)；存活率 (%)；脏器指数 (%)；Ca²⁺ (mmol/L)。

2.2 数据分析方法

正交偏最小二乘法的辅助分析技术中，变量投影重要性 (variable importance in the projection, VIP) 反映自变量对因变量相关性和解释能力，其值越大表明越重要。通常认为自变量的 VIP > 1 是重要的。采用 SIMCA-P+ 12.0 分析软件。以药效指标 LFA1a 与药味为例，大黄、厚朴的 VIP > 1，可以认为大黄、厚朴对药效指标 LFA1a 的作用是重要的，见图 1。

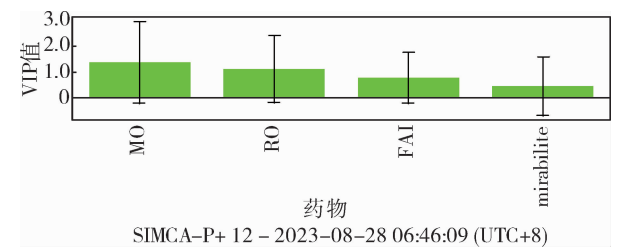


图 1 药效指标 LFA1a 与药味的 VIP 值
注：UTC + 8 为北京时间。

3 结果

3.1 配伍药味与药效指标的正交偏最小二乘回归分析（图2）

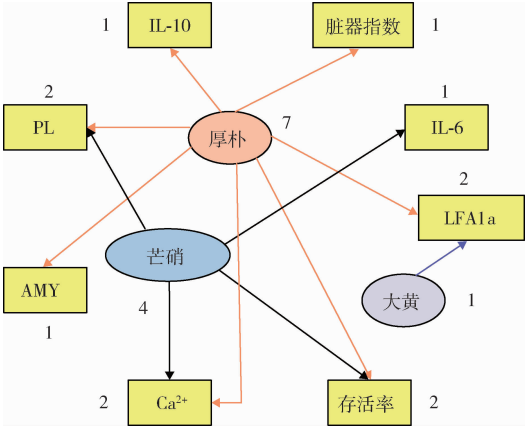


图2 重要药味与药效指标的关系

注：椭圆代表药味；矩形代表药效指标；药效指标旁边数字表示重要药味个数；药味旁边数字表示药味作用的药效指标个数。

3.1.1 引起药效指标变化的重要药味分析 PL的重要药味有厚朴、芒硝，IL-6的重要药味有芒硝，LFA1a的重要药味有厚朴、大黄，Ca²⁺的重要药味有厚朴、芒硝，AMY的重要药味有厚朴，存活率的重要药味有厚朴、芒硝，脏器指数的重要药味有厚朴，IL-10的重要药味有厚朴。PL、IL-6、Ca²⁺、存活率都需要芒硝。PL、Ca²⁺、存活率都需要厚朴、芒硝。AMY和脏器指数都需要厚朴、枳实。厚朴、芒硝、大黄是使8项药效指标起效的重要药味。

3.1.2 药味主要作用的药效指标分析 厚朴对PL、LFA1a、Ca²⁺、AMY、存活率、脏器指数、IL-10有重要作用，芒硝对PL、IL-6、Ca²⁺、存活率有重要作用，大黄对LFA1a有重要作用。

3.2 煎煮液药物成分与药效指标正交偏最小二乘回归分析（图3）

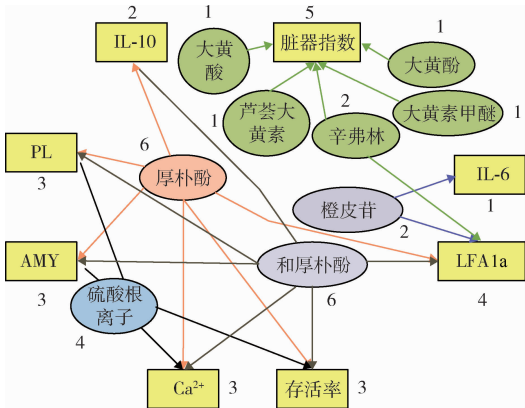


图3 煎煮液中重要药物成分与药效指标的关系

注：椭圆代表药物成分；矩形代表药效指标；药效指标旁边数字表示重要药物成分的个数；药物成分旁边数字表示其作用的药效指标个数。

3.2.1 引起药效指标变化的重要药物成分分析 PL的重要药物成分有硫酸根离子、厚朴酚、和厚朴酚，IL-6的重要药物成分有厚朴酚、和厚朴酚、橙皮苷，LFA1a的重要药物成分有厚朴酚、和厚朴酚、辛弗林、橙皮苷，Ca²⁺的重要药物成分有硫酸根离子、厚朴酚、和厚朴酚，AMY的重要药物成分有厚朴酚、和厚朴酚、硫酸根离子，存活率的重要药物成分有硫酸根离子，脏器指数的重要药物成分有辛弗林、大黄酚、大黄酸、芦荟大黄素、大黄素甲醚，IL-10的重要药物成分有厚朴酚、和厚朴酚、硫酸根离子。PL、IL-6、LFA1a、Ca²⁺、AMY都需要厚朴酚、和厚朴酚，PL、Ca²⁺、AMY、存活率都需要硫酸根离子，LFA1a、脏器指数都需要辛弗林。和厚朴酚、厚朴酚、硫酸根离子、橙皮苷、辛弗林、大黄酸、芦荟大黄素、大黄酚、大黄素甲醚是使8项药效指标起效的重要药物成分。

3.2.2 药物成分主要作用的药效指标分析 和厚朴酚对PL、IL-6、LFA1a、Ca²⁺、AMY、IL-10有重要作用，厚朴酚对PL、IL-6、LFA1a、Ca²⁺、AMY、IL-10有重要作用，硫酸根离子对PL、Ca²⁺、AMY、IL-10有重要作用，橙皮苷对IL-6、LFA1a有重要作用，芦荟大黄素对脏器指数有重要作用，大黄素甲醚、大黄酸、大黄酚、辛弗林对脏器指数有重要作用。

3.3 血液药物成分与药效指标正交偏最小二乘回归分析（图 4）

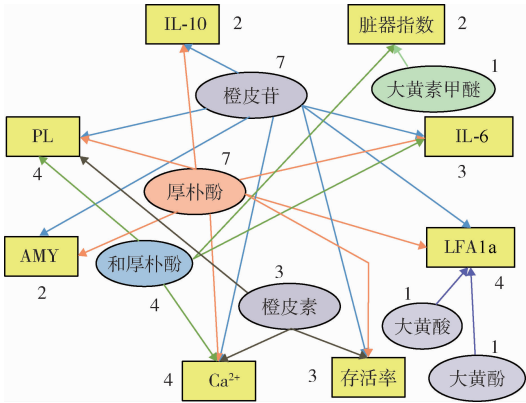


图 4 血液中重要药物成分与药效指标的关系

注：椭圆代表药物成分；矩形代表药效指标；药效指标旁边数字表示重要药物成分的个数；药物成分旁边数字表示其作用的药效指标个数。

3.3.1 引起药效指标变化的重要药物成分分析

PL 的重要药物成分有厚朴酚、和厚朴酚、橙皮苷、橙皮素，IL-6 的重要药物成分有厚朴酚、和厚朴酚、橙皮苷，LFA1a 的重要药物成分有橙皮苷、厚朴酚、大黄酒、大黄酒酚，Ca²⁺ 的重要药物成分有橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚、橙皮素，AMY 的重要药物成分有厚朴酚、橙皮苷，存活率的重要药物成分有橙皮苷、厚朴酚、橙皮素，脏器指数的重要药物成分有大黄酒甲醚、和厚朴酚，IL-10 的重要药物成分有厚朴酚、橙皮苷。PL、IL-6 都需要厚朴酚、和厚朴酚、橙皮苷，PL、LFA1a、AMY 都需要厚朴酚、橙皮苷，PL、Ca²⁺ 都需要厚朴酚、和厚朴酚、橙皮苷、橙皮素，PL、存活率都需要厚朴酚、和厚朴酚、橙皮素，IL-6、PL、Ca²⁺、脏器指数都需要和厚朴酚，IL-6、LFA1a、AMY、存活率都需要厚朴酚、橙皮苷，IL-6、Ca²⁺ 都需要厚朴酚、和厚朴酚、橙皮苷，LFA1a、Ca²⁺、AMY、存活率、脏器指数都需要厚朴酚、橙皮苷，Ca²⁺、AMY 都需要厚朴酚、橙皮苷，Ca²⁺ 与存活率都需要厚朴酚、和厚朴酚、橙皮素。橙皮苷、厚朴酚、和厚朴酚、橙皮素、大黄酒、大黄酒酚、大黄酒素是使 8 项药效指标起效的重要药物成分。

3.3.2 药物成分主要作用的药效指标分析 厚朴酚对 PL、IL-6、LFA1a、Ca²⁺、AMY、存活率、IL-10 有重要作用，橙皮苷对 PL、IL-6、LFA1a、Ca²⁺、AMY、存活率、IL-10 有重要作用，和厚朴酚对 PL、IL-6、Ca²⁺、脏器指数有重要作用，橙皮素对 PL、Ca²⁺、存活率有重要作用，大黄酒对 LFA1a 有重要作用，大黄酒甲醚对脏器指数有重要作用，大黄酒对 LFA1a 有重要作用。

4 讨论

中药治疗疾病呈现多成分多靶点的特点。国内学者对此有相关研究报道，如周家驹等^[3]在丛书《多靶标的中药活性成分》中引用 1904 年以前的参考文献 1 026 篇，收集 2 377 种中药原植物及其同属植物的小分子活性成分 558 种，每一种活性成分都有多种药理活性，都是多靶标的中药活性成分。李学军等^[19]对人参皂苷 Rg1 的多靶点作用及其机制进行实验研究。袁维等^[20]基于网络药理学筛选共得到鳖龙软肝汤的 36 个有效活性成分，116 个靶点基因，肝纤维化 - 肝硬化 - 肝癌的靶点基因共 3 063 个，二者共同的靶点基因 64 个。杨义芳等^[21]针对多成分、多靶点的中药药动/药效相关性研究进行研读与解析。本研究在动物中药药效实验的基础上，分别从配伍药味、煎煮液的药物成分、血液的药物成分与药效指标的关系角度，运用正交偏最小二乘法探析大承气汤治疗急性胰腺炎多药物成分与多药效关系。正交偏最小二乘法很适合实验数据的样本点个数比变量个数少时的回归建模，变量投影重要性 VIP 能反映自变量对因变量的相关性和解释能力。通过 VIP 分析，大承气汤治疗急性胰腺炎多药物成分与多药效关系方面，与“多靶标的中药活性成分”等文献报道的多环芳香化合物的蒽和蒽醌类、木脂体类的成分活性一致。另外，一种药效指标可能受一种或多种药物影响，不同药效指标的重要药物成分可能完全不同，也可能部分相同，也可能完全相同。本研究对阐明中药复方多成分多靶点的作用原理进行了有益探索，但没有从作用机制等方面进一步明确证实。

5 结语

使用正交偏最小二乘法分别探析大承气汤治疗急性胰腺炎的配伍药味、煎煮液的药物成分、血液的药物成分与药效指标的关系。通过变量投影重要性 VIP 值反映药物成分对药效指标的相关性和解释能力, 根据 VIP 值大小进行排序, 为药效指标找到药物的“君臣佐使”提供参考。通过 VIP 分析, 可以筛出候选的多靶点药物成分。由此, 可以绘制药物成分与药效指标的作用关系图, 整体把握中药复方与药效指标的作用关系。运用正交偏最小二乘回归分析法挖掘中药多成分与多药效指标的作用关系是可行有效的。这为深入研究中中药复方作用机制、描绘中药复方与药效的数字图谱、阐释中药作用原理奠定了基础。

利益声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 徐廉松, 黄富豪, 张语涵, 等. 川芎通过多成分、多靶点、多信号通路和多生物学功能发挥抗肺癌脑转移作用 [J]. 南方医科大学学报, 2021, 41 (9): 1319–1328.
- 2 韦凌霞, 丁茂鹏, 王志旺, 等. 育阴软肝颗粒抗肝纤维化“多成分–多靶点”的网络药理学研究 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29 (7): 788–798.
- 3 周家驹, 谢桂荣, 严新建. 中药药理活性成分丛书: 多靶标的中药活性成分 [M]. 北京: 科学出版社, 2012.
- 4 王毅, 赵筱萍. 中药药效物质研究前沿——创新中药研发关键技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- 5 MA J F, CHEN T L, ZHANG X D, et al. An approach to rapid determination of tween–80 for the quality control of traditional Chinese medicine injection by partial least squares regression in near–infrared spectral modeling [EB/OL]. [2023–08–29]. <https://www.hindawi.com/journals/jspec/2019/1521035/>.
- 6 PENG Y, LI S, PEI X, et al. The multivariate regression statistics strategy to investigate content–effect correlation of multiple components in traditional Chinese medicine based on a partial least squares method [EB/OL]. [2023–08–29]. <https://www.mdpi.com/1420–3049/23/3/545>.
- 7 CHENHAO Z, CHAOLIAN H, MINGMING W, et al. Correlation analysis between traditional Chinese medicine syndromes and gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention [EB/OL]. [2023–08–29]. <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2018/7356546/>.

- 8 JI F A, JIN R A, LUO C B, et al. Fast determination of aristolochic acid I (AAI) in traditional Chinese medicine soup with magnetic solid–phase extraction by high performance liquid chromatography [EB/OL]. [2023–08–29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967319308404?via%3Dihub>.
- 9 LIU X, ZHANG H, SU M, et al. Comprehensive quality evaluation strategy based on non–targeted, targeted and bioactive analyses for traditional Chinese medicine: Tianmeng oral liquid as a case study [EB/OL]. [2023–08–29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967320301862?via%3Dihub>.
- 10 王慧, 李纪高, 刘瑞林, 等. 基于因子分析的原发性干燥综合征中医证型分类研究 [J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41 (4): 40–45.
- 11 LYU S H, ZHANG C S, GUO X F, et al. Efficacy and safety of oral Chinese herbal medicine for migraine: a systematic review and meta–analyses using robust variance estimation model [EB/OL]. [2023–08–29]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.889336/full>.
- 12 YANG Y, WANG S C, BAI W J, et al. Evaluation by survival analysis on effect of traditional Chinese medicine in treating children with respiratory syncytial viral pneumonia of phlegm–heat blocking Fei Syndrome [J]. Chinese journal of integrative medicine, 2009, 15 (2): 95–100.
- 13 王惠文. 偏最小二乘回归方法及其应用 [M]. 北京: 国防工业出版社, 1999.
- 14 HUANG C, DU J, NIE B, et al. Feature selection method based on partial least squares and analysis of traditional Chinese medicine data [EB/OL]. [2023–08–29]. <https://www.hindawi.com/journals/cmmm/2019/9580126/>.
- 15 杜建强, 聂斌, 熊旺平. 偏最小二乘法优化及其在中医药领域的应用研究 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2021.
- 16 TRYGG J, WOLD S. Orthogonal projections to latent structures (O–PLS)[J]. Journal of chemometrics, 2002, 16 (3): 119–128.
- 17 陈银芳, 余日跃, 业康, 等. 大黄厚朴组分配伍对大鼠 AP 的治疗作用及其机制的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (10): 122–126.
- 18 乔丹丹, 余日跃, 于小娟, 等. 大承气汤配伍治疗急性胰腺炎的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44 (1): 190–192.
- 19 李学军, 尤启科, 张永祥, 等. 多靶点药物研究及应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- 20 袁维, 孙克伟, 陈斌, 等. 鳖龙软肝汤抗肝纤维化–肝癌“多成分–多靶点”的网络药理学研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32 (4): 341–346.
- 21 杨义芳, 萧伟. 基于多成分多靶点的中药药动/药效相关性研究解读与策略 [J]. 中草药, 2013, 44 (12): 1521–1528.