

灰色关联度分析法在中药谱效学研究中的应用

李 力^{1,2*}, 潘倩雯¹, 刘 宏^{3#}(1.中国人民解放军武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 2.湖北中医药大学药学院, 武汉 430065; 3.国家纳米药物工程技术研究中心, 武汉 430075)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)11-1581-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.11.33

摘 要 目的: 为更准确地分析并反映中药谱效关系和更多地鉴定出中药中复杂的药效成分提供参考。方法: 以“谱效学”“灰色关联度分析”“灰色关联度算法”“Spectrum pharmacodynamics”“Grey relational analysis”“Grey relational algorithm”等为关键词, 对中国知网、万方、维普、PubMed、Science Direct、SpringerLink、Wiley 等数据库收录的 1982 年 1 月—2018 年 1 月发表的文献进行检索, 对灰色关联度的算法进展、灰色关联度分析法在中药谱效学中的应用以及中药谱效学中灰色关联度分析法与其他方法的联合应用现状进行综述。结果与结论: 共检索到相关文献 2 285 篇, 其中有效文献 35 篇。目前的灰色关联度算法既满足序性亦满足规范性。灰色关联度分析法可用于高效液相色谱、液相色谱-质谱以及气相色谱-质谱等各种指纹图谱的谱效学研究, 其对数据要求较低, 可分析小样本。采用灰色关联度分析法可以分析药效与成分的关联度, 但不能反映成分对药效的综合贡献。在现阶段很多中药药效成分尚未被鉴定出的情况下, 今后可将灰色关联度分析法与回归分析、人工神经网络、主成分分析、Pearson 相关分析等多种分析技术联合应用或开发新的分析技术。
关键词 灰色关联度分析; 谱效学; 灰色关联度算法; 应用; 进展

二十世纪八十年代初, 灰色系统理论被华中科技大学邓聚龙教授于国内首次提出, 第一篇有关灰色系统的论文随之发表^[1]。灰色系统理论是解决很多制造领域里多目标之间复杂关系问题的有力工具^[2]。二十世纪八十年代末, 《灰色系统学报》(*Journal of Grey System*) 作为国际核心期刊在英国创刊。之后, 灰色系统理论在国内外均引起了极高的关注。发展至今, 其在科学、生产乃至生活等领域均已被广泛应用。作为灰色系统理论的重要组成部分, 灰色关联度分析是灰色系统分析、预测、聚类 and 决策的基础^[3]。灰色关联度分析是依据各因素数列曲线形状的相似程度来进行发展态势的分析。关联度分析是基于灰色系统的灰色过程, 进行因素间相互关联度的比较来确定哪些因素是影响大的主导因素, 是一种研究动态过程的分析方法, 因而非常适用于动态历程

分析^[4]。在一个系统发展变化态势中, 灰色关联度分析提供了量化的分析方法, 因其分析的标准是指在系统发展过程中, 若两个因素曲线变化态势趋向一致, 即同步变化程度较高, 则认为两者关联较大; 反之则关联度较小^[5]。近年来, 灰色关联度分析已在中药谱效学中被广泛应用, 为推动中药谱效学发展作出了贡献。笔者以“谱效学”“灰色关联度分析”“灰色关联度算法”“Spectrum pharmacodynamics”“Grey relational analysis”“Grey relational algorithm”等为关键词, 对中国知网、万方、维普、PubMed、ScienceDirect、SpringerLink、Wiley 等数据库收录的 1982 年 1 月—2018 年 1 月之间发表的文献进行检索。结果, 共检索到相关文献 2 285 篇, 其中有效文献 35 篇。现对灰色关联度的算法进展、灰色关联度分析法在中药谱效学中的应用以及中药谱效学中灰色关联度分

疗肺动脉高压的临床观察[J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33(6): 819.

[34] D' ALTO M, ROMEO E, ARGIENTO P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology[J]. *Int J Cardiol*, 2012. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.10.051.

[35] 石纪萍. 波生坦联合西地那非治疗重度肺动脉高压的临床研究[J]. 中国实用医药, 2017, 12(3): 106-108.

[36] 谢艳丽, 王涛, 陈义初. 波生坦联合西地那非治疗先天性心脏病合并肺动脉高压患儿的临床疗效及安全性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(4): 372-375.

[37] 周如君, 武英. 前列地尔的剂型及临床研究进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17(11): 1883-1887.

[38] 蔡茜, 朱应群, 陈思睿, 等. 前列地尔联合西地那非治疗慢性阻塞性肺疾病相关性肺动脉高压疗效分析[J]. 中外医疗, 2014, 25(33): 139-140.

[39] 阮威杰, 赵世腾, 孙少平. 西地那非联合前列地尔治疗肺动脉高压的疗效分析[J]. 中国医学工程, 2013, 21(12): 75-76.

[40] 余早勤, 王为欢, 张程亮, 等. 133 例前列地尔不良反应文献调研[J]. 中国药物应用与监测, 2016, 13(1): 33-36.

[41] 张镭, 谭玲, 陆进. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.

(收稿日期: 2018-02-10 修回日期: 2018-04-28)

(编辑: 余庆华)

* 硕士研究生。研究方向: 药物新制剂、新剂型及新技术。电话: 027-68789308。E-mail: 1113547943@qq.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 药物新制剂、新剂型及新技术。电话: 027-68789308。E-mail: honguil@163.com

析法与其他方法的联合应用现状进行综述,为灰色关联度分析法应用于中药谱效学提供参考。

1 灰色关联度的算法进展

灰色关联度的算法最早是由华中科技大学邓聚龙教授提出的“最小差-最大差”法^[6],此算法简单粗略,关联度结果有时会与实际情况相悖,而且其对原始信息的利用不充分。为了弥补“最小差-最大差”法的不足,曾有许多学者对算法进行改进,相继提出基于相近性角度的范数灰关联度、熵关联度,基于相似性角度的绝对关联度、T型关联度、斜率关联度与广义灰色绝对关联度以及同时考虑相近性与相似性的B型关联度和点、斜关联度等。上述改进的方法仅在一致性、可比性和对称性等方面弥补了“最小差-最大差”法的不足,但均未能满足灰色关联度的规范性和保序性^[7]。黄研利等^[8]提出一种改进灰色关联度的算法,具体算法是:首先,必须根据灰色系统来确定参考序列和比较序列,其中参考序列是指能够反映灰色系统行为特征的数据序列,而比较序列是由影响灰色系统行为的因素组成的数据序列。然后,进行灰色关联度的计算。最后,将灰色关联度数值从大到小排列,形成灰色关联排序,排序能直接反映参考序列与比较序列各因素的相关程度,排序越靠前说明关系越密切,比较序列对参考序列的“贡献”越大。黄研利等^[8]的改进灰色关联度算法对原始数据利用率高,使结果更真实、可靠,省去无量纲化步骤而对保序性无影响,同时也满足规范性(若两序列平行,则灰色关联度应为1;若灰色关联度为1,则两序列平行的命题为真命题,当且仅当两序列平行时,才有关联度为1)的要求,弥补了保序性和规范性不足的缺陷。

2 灰色关联度分析法在中药谱效学中的应用

与化学药比较,中药在治疗疾病时具有多组分和多目标的特性,其功效并不是某一种成分的单独作用的结果,而是取决于多种成分的共同作用。近年来,因中药成分的复杂多样性,其质量控制已成为了学者们研究的热点^[9]。指纹图谱是中药质量控制的有效手段之一。如何将中药的质量与其疗效量化对应一直是中药现代化面临的一个问题,为解决这一问题,有学者提出了谱效学的概念。谱效学将中药指纹图谱与药效学相结合,研究中药成分与含量的变化对其药效的影响,确认影响药效的主要成分群,从而建立能够反映中药内在品质的质量标准,以利于中药质量控制^[10]。在谱效关系的分析中,将指纹图谱数据与药效学数据联系在一起的方法有很多,如回归分析、聚类分析、典型相关分析、灰色关联度分析和人工神经网络分析等^[11]。

与其他分析方法比较,灰色关联度分析法对数据要求较低,可分析小样本^[12],已被普遍用于中药谱效学的分析。其基本方法是将中药药效学指标作为参考序列,指纹图谱共有特征峰作为比较序列,根据比较序列的各因素与参考序列灰色关联度的大小,确定各共有特征峰对药效“贡献”的大小。近年来,灰色关联度分析法被广泛应用于各种指纹图谱的谱效学分析,比如高效液相色

谱(HPLC)指纹图谱、液相色谱-质谱(LC-MS)指纹图谱以及气相色谱-质谱(GC-MS)指纹图谱等^[13]。

2.1 灰色关联度分析法在HPLC指纹图谱中的应用

与薄层色谱(TLC)比较,HPLC分离效能高、检测灵敏度高、分析速度快、选择性高、应用范围广,因此大多数中药成分均可在HPLC仪上进行检测分析^[14]。毛艳等^[15]通过HPLC建立维药神香草提取物的指纹图谱,并采用灰色关联度分析法研究图谱中色谱峰与其体外抗炎作用的关联度。结果显示,5、6、8(迷迭香酸)、10和13号峰与神香草体外抗炎作用密切相关。鉴于中药多组分、多靶点的特点,谱效学可有效地揭示中药作用的物质基础。程丽丽等^[16]对紫花地丁不同洗脱部位采用HPLC法分析获得指纹图谱,以液体倍比稀释法考察其抗真菌作用,并用灰色关联度分析法研究其谱效关系。结果表明,与紫花地丁抗真菌作用相关的是极性小的化学成分,其中有3个成分的关联度大于0.8。四逆汤由甘草、甘姜以及附子组成,可用于临床治疗心力衰竭和心肌梗死,赵雪丽^[17]建立不同批次四逆汤的HPLC指纹图谱,并通过观察四逆汤对心肌缺血模型的药理作用效果来研究其药效学,最后采用灰色关联度分析法进行关联度排序。结果显示,四逆汤抗心肌缺血作用是其所有化学成分共同作用的结果,其中12号峰(苯甲酰新乌头原碱)与抗心肌缺血作用关联度最大。

2.2 LC-MS指纹图谱

由于色谱与质谱联用技术综合了色谱的高分离效能和质谱的强鉴别能力,其在中药指纹图谱研究中也较为常用^[18]。将获得的LC-MS指纹图谱用于中药对应疗效的研究可使研究的结果更为精准。Liu H等^[19]经灰色关联度分析发现,复方血枯通HPLC-MS指纹图谱中共有特征峰代表成分人参炔三醇、人参皂苷Rd、儿茶以及人参皂苷Rb₁等是其核心生物成分,关联度均大于0.7。卿勇军等^[20]采用超高效液相色谱-质谱法建立11种不同的戊己丸指纹图谱,通过大鼠胃溃疡模型分别研究其药效,并用灰色关联度分析法综合分析。结果表明,戊己丸治疗胃溃疡作用是有效组分群共同作用的结果,关联度最大的3个成分依次为盐酸小檗碱、芍药苷以及吴茱萸内酯。林梦雅等^[21]通过超高效液相色谱-串联四极杆飞行时间质谱法分析并建立9个不同丹参提取物的指纹图谱,并以人支气管上皮细胞炎症模型考察其抗炎活性,最后采用灰色关联度分析法分析其谱效关系。结果显示,丹参抗炎药效贡献最大的4个成分依次为丹参酮II_A、丹参素、丹酚酸B以及3'-甲基丹酚酸B。

2.3 GC-MS指纹图谱

挥发油成分复杂,为分析鉴定更多的化学成分,其化学成分的测定通常采用GC-MS法。陈晓颖等^[22]通过GC-MS法建立沉香挥发性成分的指纹图谱,并采用灰色关联度分析法分析沉香挥发性成分GC-MS指纹图谱与体外抗肿瘤活性的关联度。结果表明,豆固酮、2-(2-苯乙基)色酮、 β -谷甾醇以及十五烷醛的关联度均大于0.8,说明这4个成分对沉香抗肿瘤活性贡献最大。李生茂

等^[23]采用GC-MS法研究不同产地砂仁挥发油的化学成分,建立砂仁的GC-MS指纹图谱,并结合不同产地挥发油的抗炎活性采用灰色关联度分析法来探究砂仁挥发油抗炎作用的有效成分及其动态变化过程。结果显示,13个共有峰与抗炎活性都有一定的关联度,关联度范围为0.734~0.857,关联度由大到小依次是龙脑、芳樟醇、樟脑、 α -松油醇、 α -香柠烯醇、*D*-柠檬烯、乙酸龙脑酯、 α -檀香醇、月桂烯、匙叶桉油烯醇、 α -杜松醇、苾烯、 α -蒎烯,说明13个共有成分与抗炎活性关联度明显。李生茂等^[24]对小鼠进行醋酸致扭体实验,建立18批不同产地砂仁挥发油GC-MS指纹图谱,采用灰色关联度分析法研究砂仁挥发油镇痛作用。结果显示,砂仁挥发油共有峰中与镇痛作用关联度最大的是樟脑,最小的是月桂烯。

3 中药谱效学中灰色关联度分析法与其他方法的联合应用

用于谱效关系分析的方法有多种,每一种方法都有各自的适用范围、优缺点。在实际分析时,因为研究对象和预期目标各不相同,采用一种方法单独分析往往不能满足谱效关系的研究,所以很多学者在谱效学的研究中更趋向于采用两种及以上的分析方法联合应用^[25]。

3.1 灰色关联度分析与回归分析

回归分析包括偏最小二乘回归分析以及多元回归分析。在分析多因素模型时,回归分析法比灰色关联度分析法更方便、更简单,可直观地分析图谱中各特征峰对药效的综合贡献,但对于成分因素之间关联度的分析能力较差。灰色关联度分析法主要分析成分因素之间的关联度,并不能分析图谱中各特征峰对药效的综合贡献。因此,将回归分析与灰色关联度分析联合应用,互相取长补短,可更准确地分析中药谱效关系。李春沁等^[26]采用灰色关联度分析法与偏最小二乘回归分析法,对波棱瓜子乙酸乙酯部位免疫度肝损伤活性和其HPLC指纹图谱进行综合分析。结果显示,1~16号特征峰关联度均大于0.58,但是2、4、5、11和14号特征峰却与免疫度肝损伤活性呈负相关,通过综合分析确认6(波棱甲素)、7(波棱素)、10(波棱醇)、15(波棱酮)和16(波棱醛)号特征峰所代表的化学成分与免疫度肝损伤活性呈正相关,并且关联度较大。李晶等^[27]采用HPLC法建立南丹参药材中酚酸类成分的指纹图谱,并通过灰色关联法和偏最小二乘回归分析法对不同产地药材指纹图谱中各共有峰的峰面积与体外抗氧化活性进行谱效相关性研究。结果显示,12、3(丹参素钠)、11(丹酚酸B)号峰的关联度均大于0.7,并且均与抗氧化活性呈正相关,说明这3种成分对南丹参中酚酸类成分抗氧化活性贡献最大。张慧等^[28]针对活血化瘀活性最强的乙酸乙酯部位建立HPLC指纹图谱,利用多元回归分析法和灰色关联度分析法研究谱效相关性。结果表明,在16个共有峰中,4、9、11、12、16号峰是与活血化瘀作用相关色谱峰,其中9号峰为欧前胡素,12号峰为异欧前胡素,其余色谱峰所反映的物质成分还需进一步探索研究。

3.2 灰色关联度分析与误差反向传播神经网络

误差反向传播(BP)神经网络是人工神经网络的一种,是一种人工非线性多元校正模型,其通过计算输入数据并使用BP算法实现多层前馈神经网络,预测精度高,可最小化网络误差平方和。因此,BP神经网络在非线形数据处理中应用极为广泛^[29]。中药复方成分复杂多样,与药效多呈非线性关系。根据灰色关联度分析法反映的谱效间强弱主次关系结果,联用BP神经网络模型分析可进一步对谱效间复杂的非线性关系进行拟合、预测。如气滞胃痛颗粒成分复杂,难于分析,有学者联合运用人工神经网络与灰色关联度分析法,对其促胃动力^[30]、抗炎^[31]以及抗溃疡^[32]等作用进行谱效学研究。首先采用灰色关联度分析法进行相关性分析,确认与各种药理作用密切相关的特征峰,再分别将这些密切相关的特征峰作为输入项,药效作为输出项,构建BP神经网络模型进行验证。经拟合后,即可预测综合药效值,3种药理作用预测的相对误差的绝对值均小于7%,预测精度较高。

3.3 灰色关联度分析与主成分分析

主成分分析法是一种对数据进行降维处理的分析方法,可在尽量不丢失原始信息的基础上,对原始数据进行降维以降低分析过程中数据处理的难度。主成分分析与灰色关联度分析的联用可客观地评价谱效关系,提高数据的可靠性和准确度。刘青萍等^[33]在对补阳还五汤全方和精简方进行谱效关系分析时,首先采用主成分分析法进行降维处理,发现能反映补阳还五汤精简方98%信息的主成分有5个,反映全方93%信息的主成分有4个。再通过各主成分的系数进行综合排序,筛选出综合排名第一即主成分权重最大的是精简方第11批样品和全方第9批样品。在此基础上,再采用灰色关联度分析法进行谱效学分析,结果表明保留时间为20.65、6.47、26.40 min的共有特征峰所代表的化学成分对于调节脑缺血损伤极为重要。

3.4 灰色关联度分析与Pearson相关分析

Pearson相关分析可分析成分与药效的相关方向和显著性。樊佳新等^[34]采用HPLC法建立荆芥乙醇提取物的指纹图谱,通过微流控芯片技术研究荆芥体外抗肺肿瘤作用,再联合灰色关联度分析与Pearson相关分析进行综合分析。结果表明,灰色关联度分析结果与Pearson相关分析结果存在一致性,香叶木素和木犀草苷是荆芥抗肺癌的主要药效成分。陈海明^[35]在岗梅根、茎的药效成分研究过程中联合运用灰色关联度分析、偏最小二乘回归分析以及Pearson相关分析3种分析方法,结果每种方法获得的相关度大、且呈正相关的成分有一定的不同,综合3种方法的分析结果才得以确认岗梅根、茎的主要药效成分,结果发现其根与茎中的药效成分有明显差异。

4 结语

灰色关联度分析法是谱效学研究中普遍采用的分析方法,已广泛用于HPLC、LC-MS和GC-MS等指纹图谱的谱效学研究中。在目前研究阶段,很多中药药效成

分还未被鉴定,今后可尝试将多种分析技术联合运用或开发新的分析技术,使更多的药效成分被准确鉴定出来。灰色关联度分析法对样本数据要求低,关联度计算量小、方法简便,且目前改进的关联度算法既满足保序性,亦满足规范性。但是,灰色关联度分析法也存在缺点,如易受分辨系数等的影响;关联度值均为正值,只能反映成分与药效相关性的影响;关联度值均为正值,只能反映成分与药效相关性的影响;关联度值均为正值,只能反映成分与药效相关性的影响。为了更准确地分析并反映中药谱效关系,近年来许多学者将灰色关联度分析法与回归分析、人工神经网络、主成分分析、Pearson 相关分析等方法联合应用。在谱效学研究中,应根据样本实际特性选择合适的分析方法,联合应用几种分析方法进行综合分析,这样才能快速、全面、准确地反映中药谱效关系。

参考文献

- [1] 邓聚龙.灰色控制系统[J].华中工学院学报,1982,10(3):9-18.
- [2] PANDEY RK, PANDA SS. Optimization of multiple quality characteristics in bone drilling using grey relational analysis[J]. *J Orthop*, 2014, 12(1):39-45.
- [3] 郑庆利.三种视角的灰色关联度性质、建模与应用研究[D].南京:南京航空航天大学,2012.
- [4] 潘学强,黄菊英,龚慕辛,等.谱效相关分析方法在中药药效物质基础研究中的应用进展[J].北京中医药,2013,32(10):731-735.
- [5] ZHU CS, LIN ZJ, XIAO ML, et al. The spectrum-effect relationship: a rational approach to screening effective compounds, reflecting the internal quality of Chinese herbal medicine[J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(3):177-184.
- [6] 宋云胜.中药指纹图谱数据及药效、药量数据的统计分析[D].太原:山西大学,2012.
- [7] 田民,刘思峰,卜志坤.灰色关联度算法模型的研究综述[J].统计与决策,2008,10(1):24-27.
- [8] 黄研利,何璞玉,喻小宝,等.改进灰色关联度算法在地区能源-经济-环境系统协调关系中的应用[J].水电能源科学,2014,32(11):202-206.
- [9] XU GL, XIE M, YANG XY, et al. Spectrum-effect relationships as a systematic approach to traditional Chinese medicine research: current status and future perspectives[J]. *Molecules*, 2014, 19(11):17897-17925.
- [10] 陈君,陈丽,韦建华.广西倒地铃体外抗氧化活性的谱效关系研究[J].中国药房,2017,28(7):906-909.
- [11] 蔡靓,张倩,杨丰庆.中药谱效学的应用进展[J].中草药,2017,48(23):5005-5011.
- [12] 曾令军,林兵,宋洪涛.中药谱效关系研究进展及关键问题探讨[J].中国中药杂志,2015,40(8):1425-1432.
- [13] 李宇驰,徐妍,肖培云,等.中药谱效学的研究进展[J].时珍国医国药,2017,28(3):673-675.
- [14] 赵彩萍.中药指纹图谱研究概况[J].中国伤残医学,2014,22(5):290-291.
- [15] 毛艳,贺金华,蔡晓翠,等.维药神香草提取物体外抗炎作用的谱效关系研究[J].中国药房,2017,28(10):1364-1367.
- [16] 程丽丽,孙志蓉,朱南南,等.紫花地丁洗脱部位指纹图谱

- 特征与其抗真菌作用的灰色关联度分析[J].中医学报,2015,43(6):49-52.
- [17] 赵雪丽.四逆汤的谱动力学与谱效学研究[D].广州:广州中医药大学,2016.
- [18] 柯昌虎,严慧,郑芳,等.甘草指纹图谱的研究进展[J].实用药物与临床,2018,21(1):98-103.
- [19] LIU H, LIANG JP, LI PB, et al. Core bioactive components promoting blood circulation in the traditional Chinese medicine compound Xueshuantong capsule (CXC) based on the relevance analysis between chemical HPLC fingerprint and in vivo biological effects[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):1-15.
- [20] 卿勇军,刘文,杜平,等.基于灰色关联度分析戊己丸对胃蛋白酶抑制作用的谱效关系[J].中草药,2017,48(16):3390-3395.
- [21] 林梦雅,张玉萍,李雅,等.基于灰色关联度分析的丹参提取物抗炎作用谱效关系研究[J].中草药,2017,48(16):3447-3452.
- [22] 陈晓颖,黄跃前,陈玉婵,等.沉香挥发性成分与其抗肿瘤活性的灰色关联度分析[J].中成药,2018,40(1):224-227.
- [23] 李生茂,曾滨阳,叶强,等.砂仁挥发油抗炎活性谱效关系研究[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(9):133-136.
- [24] 李生茂,叶强,敖慧.砂仁挥发油 GC-MS 指纹图谱与其镇痛作用的关系[J].中成药,2016,38(2):346-350.
- [25] 贾富霞,罗容,王秀娟.谱效关系研究方法在中药研究中的应用进展[J].北京中医药,2015,34(12):996-1000.
- [26] 李春沁,王紫燕,陈璐,等.波棱瓜子乙酸乙酯部位抗氧化性肝损伤活性谱效关系分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(13):1-6.
- [27] 李晶,沈震亚,陈超,等.南丹参中酚酸类成分抗氧化活性谱效关系研究[J].时珍国医国药,2017,28(12):2895-2897.
- [28] 张慧,海广范,栗志勇,等.白芷中活血化瘀有效组分的谱效关系[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(15):139-143.
- [29] 黄健,黄珊,张华,等.主成分分析结合 BP 神经网络对短程生物脱氮中氮的近红外光谱研究[J].光谱学与光谱分析,2016,36(10):3399-3403.
- [30] 包永睿,王帅,孟宪生,等.气滞胃痛颗粒促胃肠动力作用谱效关系网络模型的构建[J].中药材,2014,37(5):828-832.
- [31] 许雯雯,王帅,孟宪生,等.神经网络结合灰色关联度法对气滞胃痛颗粒复方药材抗炎活性谱效关系研究[J].中国中药杂志,2013,38(11):1806-1811.
- [32] 李天娇,王帅,孟宪生,等.气滞胃痛颗粒治疗胃溃疡的谱效关系研究[J].世界科学技术:中医药现代化,2015,17(1):103-108.
- [33] 刘青萍,晏峻峰,杨欣,等.基于 PCA-GRA 的补阳还五汤及其精简方抗脑缺血损伤功效的谱效关系研究[J].湖南中医药大学学报,2016,36(9):13-15.
- [34] 樊佳新,王帅,孟宪生,等.基于微流控芯片技术的荆芥诱导肺肿瘤细胞凋亡谱效关系研究[J].药学报,2017,52(1):126-131.
- [35] 陈海明.基于谱效分析的岗梅根、茎比较研究[D].广州:广州中医药大学,2014.

(收稿日期:2018-02-11 修回日期:2018-03-14)

(编辑:余庆华)