

分形理论在中药领域中的应用

俞梦莹¹, 万丹娜¹, 邵峰^{1*}, 杨明¹, 刘荣华¹, 钱坤¹, 尚悦², 蒋美林¹(1.江西中医药大学, 现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004; 2.国家药典委员会, 北京 100000)

摘要: 分形理论是描述自然界中不规则、复杂事物, 并揭示其复杂现象背后的规律、局部和整体之间本质内在关联性的新兴科学理论。本文在以往国内外文献报道的基础上, 系统分析分形理论在中药资源、中药种植、中药鉴定、中药制剂等方面的研究成果, 并对该理论在中药领域中的应用加以综述。

关键词: 分形理论; 中药资源; 中药鉴定

中图分类号: R286.0 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)12-1592-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.028

引用本文: 俞梦莹, 万丹娜, 邵峰, 等. 分形理论在中药领域中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1592-1595.

Application of Fractal Theory in Traditional Chinese Medicine

YU Mengying¹, WAN Danna¹, SHAO Feng^{1*}, YANG Ming¹, LIU Ronghua¹, QIAN Kun¹, SHANG Yue², JIANG Meilin¹(1.Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2.Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100000, China)

ABSTRACT: As an emerging scientific theory, fractal theory is used for describing the irregular and complex things, and revealing the regularity about their complex phenomena, and intrinsic correlation between part and whole. On the basis of previous domestic and foreign literature reports, this paper systematically analyze the research results of fractal theory in Chinese medicine resources, Chinese medicine planting, Chinese medicine identification, Chinese medicine preparations and so on, and summarize the application of fractal theory in the field of Chinese medicine.

KEYWORDS: fractal theory; traditional Chinese medicine resources; Chinese herb identification

分形理论由哈佛大学数学系教授 Mandelbrot 于 20 世纪 70 年代首次提出^[1], 描述自然界中不规则、复杂事物, 揭示隐藏在复杂现象背后的规律、局部和整体之间的本质内在关联性^[2]。与传统的欧几里德几何所不同, 分形理论更加趋近复杂系统的真实属性与状态的描述, 更加符合客观事物的多样性与复杂性。国内外学者主要用分形理论解决农业^[3-4]、水利^[5-6]、矿业^[7-8]等学科中的非线性问题, 并形成了较成熟的方法体系。自 21 世纪初, 分形理论开始应用于中药学领域, 在中药资源、中药种植、中药鉴定、中药制剂等方面取得了阶段性成果。为此, 本文对近年来国内外有关分形理论在中药领域中的应用和发展趋势进行综述, 为解决本领域中复杂非线性问题提供参考。

1 分形理论在中药资源中的应用

遥感技术是一种用于监测农作物面积与估产的工具和手段, 并于 2005 年被正式列入全国中药

资源普查方案设计。郑淑丹等^[9]以红花为种植型药用植物实验样本品种, 分别用基于分形理论的双毯法和灰度共生矩阵法提取资源三号卫星(ZY-3)影像的纹理特征, 结合光谱信息进行最大似然的监督分类方法, 对比分析分类效果和精度评价。结果显示, 双毯法提取的分形纹理特征与多光谱的分类优于灰度共生矩阵法, 不仅能提高总体分类精度和 Kappa 系数, 而且识别红花最完整、准确, 提高红花识别精度的效果最显著。由此可见, 分形理论有助于遥感监测技术高质量地全面实时掌握药用植物资源及其变化趋势。

分形理论还可用于研究濒危植物种群水平空间分布格局, 定量反映种群占据生态空间的能力。而该能力是植物种群适应力、竞争力的综合反映。张文辉等^[10]利用分形理论比较分析濒危种裂叶沙参参与广布种泡沙参种群的空间分布格局及其分形特征。结果表明, 裂叶沙参在不同海拔区域占据

基金项目: 中国药典委员会研究课题(ZG2018-7-02); 江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ170706); 江西省卫生计生委科技计划项目(20183008)

作者简介: 俞梦莹, 女, 硕士生 Tel: 18720929212 E-mail: 412517222@qq.com *通信作者: 邵峰, 男, 副教授, 硕士 Tel: 13879189369 E-mail: shaofeng0729@163.com

空间能力均比泡沙参种群弱,其受环境因素影响更为敏感,从而揭示裂叶沙参在生态适应力、竞争力方面存在不足的原因。

2 分形理论在中药种植中的应用

土壤构型是影响中药材生长形态的重要因素之一。马建华等^[11]以河南惠楼山药为例,开展大田人工设置4种土壤容重构型(即全虚、上实下虚、上虚下实及全实)对惠楼山药形态的影响。经山药平面图形的平均分形维数与平均宽度相关性分析,发现上述指标之间呈极显著的正相关,全实构型的土壤坚实,山药块茎出现水平方向膨大的趋势,其空间填充度最大,而在全虚构型土壤中,山药通体疏松多孔。该构型的土壤不仅有利于山药块茎的下扎生长,也有利于山药的膨大和增宽,填充度仅次于全实构型土壤,而其他2种构型的山药呈弯曲细长状,其空间填充度较小。这对种植惠楼山药和改善商品性能具有宝贵的参考价值。

另外,土壤团粒分形理论对于研究土壤团粒结构、组成以及形成和破碎机制具有重要的指导作用。例如,何彪等^[12]运用分形理论以及相关模型,将土壤团粒和水稳性团粒相结合,探讨丹参栽培前后土壤分形维数与团粒稳定性指标、结构因子之间的关系,结果表明,土壤水稳性团粒分形维数与粒径 $>0.25\text{ mm}$ 土壤水稳性团粒总量、稳定性系数呈负相关,即水稳性团粒结构粒径分布的分形维数越小,土壤结构与稳定性越好。

3 分形理论在中药鉴定学中的应用

3.1 药材显微鉴定

显微鉴定是中药鉴定学的常用方法之一,即利用中药材组织构造、细胞形状及内含物等微观特征所具有的专属性与稳定性,采用显微镜观察的方法,实现对药材的品种、粉末药材或制剂原粉的鉴定^[13]。目前,关于药材粉末鉴别特征大都为文字描述及墨线图描绘,前者难免抽象繁琐,后者有模式化之弊,使用或参考多有不便,受主观因素影响,难以精确快速识别^[14]。在分形理论中,分形维数是描述复杂形体占有空间的有效性、形体不规则性和复杂性的量度^[2]。为此,王亚杰等^[15-16]运用分形理论,将分形维数作为识别图像纹理与灰度分布粗糙度与复杂度的一个定量参数,开展药材显微图像分形特征研究,确定贝母、忍冬、瞿麦及石竹的显微图像用于不同的分形维数值。在该研究模式的指导下,继而进行暗紫贝母、漳

县贝母、白曼陀罗、华南忍冬、石竹及蛤蚧鳞片等药材鉴定工作,通过结合小波分析法与灰度/梯度共生矩阵法,提取出对图像分类贡献较大的8个特征量,组合成特征向量,再利用 k -邻近法实现各药材显微图像的分类识别。结果表明,暗紫贝母、漳县贝母、白曼陀罗、华南忍冬、石竹及蛤蚧鳞片显微图像分类识别率依次为88.6%,94.3%,80.0%,77.1%,91.7%及85.7%。该方法的建立为今后药材鉴别提供了新的技术手段。

3.2 化学指纹图谱鉴别

中药指纹图谱是指中药材或中药制剂经适当处理后,采用某种分析技术,得到能够标示其化学特性的共有峰图谱,是一种具有物种唯一性和个体相似性的化学色谱曲线,是鉴定中药材品种和评价中药质量的有效手段^[17]。当前,将中药指纹图谱技术用于药材的鉴别已经十分普遍,然而,在指纹图谱分析过程中,通常直接对色谱采样数据进行分析,受外界温度、仪器等客观环境因素的影响,谱峰保留时间会有不同程度漂移,加之,人工选择特征指纹峰缺乏客观性,且所选择的特征峰数量有限,不能真正全面表达药材的指纹信息。对此,国内学者尝试在获取药材原始指纹图谱的基础上,运用小波变换技术,对色谱谱线加以分解至不同分辨尺度,获取细节分量和近似分量,再计算各尺度分量的分形维数,最后,通过近似度分析,建立中药材质量评价方法。如陈闽军等^[18]首先构建基于小波变换的色谱指纹图谱分形表达方法,以某一实际谱图为对象,使谱图产生不同数量数据点的漂移,为仿真模拟谱峰保留时间漂移,考察谱峰保留时间漂移对谱图采用值和小波基分形参量的影响。结果表明,与色谱原始采用值相比,色谱小波基分形参量对谱峰保留时间漂移具有更强的抗干扰能力。从该方法用于当归和川芎品种及道地性鉴别的研究结果来看,色谱小波基分形参量分类正确率(93.1%)高于色谱采用值分类的正确率(76.4%)。刘芳等^[19]采用小波基分形参量计算相似度的方法,对不同产地的绞股蓝药材进行定性评价。结果表明,陕西安康产的绞股蓝样品与浙江产的绞股蓝样品十分相似,并提出将后者作为前者的替代药材。张平等^[20]针对红参和高丽参太赫兹指纹谱较为相似的情况,通过对太赫兹光谱图进行分形盒维数值分析,实现两者准确区分。

4 分形理论在中药药剂学中的应用

4.1 药材浸提

作为衡量干制品品质的重要指标,复水性是指干制品重新吸收水分后其质量、大小、性状、质地、颜色、风味、结构、成分以及可见因素等各个方面恢复新鲜状态的程度^[21]。干燥药材复水能力越强,溶剂迁移能力越强,越有利于化学成分的溶出。Yang等^[22]以黄芪和当归为研究对象,通过微波干燥(200 W)与鼓风干燥(热风温度60℃),分别制备得到不同干燥方法下的4种样品,即微波干燥、鼓风干燥黄芪样品,微波干燥、鼓风干燥当归样品。通过对这些样品体积分形维数(D_v)与复水率的测定发现,同一药材,不同干燥样品的 D_v 与复水率有着较好的相关性,说明药材的复水行为与其基质微观结构孔径有关。章宇宁等^[23]运用分形理论,开展不同溶剂环境下,甘草、黄芪、丹参3种根类药材粉末孔隙结构的分形特征研究,探讨根类药材 D_v 与孔隙结构和传质的关系。结果表明,3种药材的孔结构具有典型的热力学分形特征,且反映孔隙结构复杂程度的 D_v 集中在2.30~2.90。而且同一药材被水溶胀后测定的 D_v >被50%乙醇水溶胀后的 D_v >乙醇溶胀后的 D_v >未溶剂处理的 D_v 。药材 D_v 越大,孔隙结构越复杂,孔径的分布范围越宽,小孔越多。小孔增多则可提供更多的传质通道,缩短物质在相对致密骨架内的传质距离,使传质速度加快。

4.2 中药水提液除杂

利用絮凝剂的絮凝作用,去除水提液中的杂质,是中药精制常用方法之一。絮凝是一个随机的、无序的过程,絮凝剂与溶液中其他粒子相互碰撞凝聚成小的絮团,小絮团相互碰撞形成更大的絮团。近年来,运用分形理论,以 D_v 作为反映絮体密实程度的评价指标,进行中药水提液絮凝除杂研究,均取得了良好的预期效果。张建伟等^[24-25]以老鹳草水提液为研究对象,考察壳聚糖盐酸盐对上清液颗粒形态和絮体 D_v 的影响。结果表明,随着壳聚糖盐酸盐投加量的增加,絮体的 D_v 先增加后减小。该研究认为之所以出现上述现象,是因为絮凝剂投加量的变化使絮凝剂与水提液微粒静电中和作用表现出不同强度,进而造成絮体形态发生变化。此外,该课题组还开展壳聚糖对白芍水提液的絮凝效果及絮体微观特征研究。以 D_v 、絮凝率和 ζ 电位为评价指标,考察絮凝剂投加量、

温度及pH值对絮凝效果及絮体分形特征影响。在总结工艺因素与 D_v 、絮凝率之间规律的基础上,通过正交试验,确定最佳絮凝工艺条件。孙皎^[26]以小儿咳喘灵口服液原药提取液为研究对象,加入壳聚糖絮凝剂及单宁-壳聚糖絮凝剂,观察原药提取液中杂质 D_v 与絮体尺寸随搅拌时间变化情况,探讨絮体形态发展过程及除杂机制。结果表明,经不同絮凝剂絮凝后,杂质絮体 D_v 与絮体尺寸随搅拌时间的变化趋势大致相同,即随着搅拌时间的延长,先快速增大而后缓慢上升,当破碎阶段搅拌速度突然增大时,絮体的尺寸和 D_v 均急剧下降,而后搅拌缓和时,两者又有所增长。针对该现象进一步分析认为:2种絮凝剂除杂机制在于均以吸附架桥作用为主导,电中和与网捕絮凝共同发挥作用。

4.3 中药颗粒结构表征

中药制剂是将粉末、块状、熔融液、水溶液等状态的物料经过加工,制成具有一定形状与大小的粒状物^[27]。该操作既能改善药物粉末的流动性,防止各成分的离析,又能保证多成分的均匀性,防止粉尘飞扬引起的黏附和药物损失^[28]。目前,中药颗粒由于成分组成复杂、内部结构形态不规则,使得其内部结构难以准确定量描述。而 D_v 正是解决上述问题的有效工具。为此,鹿晓龙等^[29]比较摇摆制粒、流化床制粒及高速搅拌制粒对健胃消食颗粒制备的影响。利用盒子法,测定颗粒同步辐射显微CT图像的实体 $D_v(D_{f,volume})$ 和表面 $D_v(D_{f,surface})$,对各制法颗粒结构的不规则性进行定量评价。结果3种颗粒 $D_{f,volume}$ 和 $D_{f,surface}$ 在各组间并无明显差异,但 $D_{f,volume}$ 与 $D_{f,surface}$ 之间的差值($D_{f,c}$)在不同颗粒间存在显著性差异。与 $D_{f,volume}$ 和 $D_{f,surface}$ 相比, $D_{f,c}$ 对颗粒三维空间结构复杂性的表征更为敏感,可反映不同颗粒之间在结构特征上的微小差异。同时还发现, $D_{f,c}$ 与颗粒的比表面积、球形度及表面积等结构参数有一定的相关性。可见, $D_{f,c}$ 可作为分析比较不同制粒工艺水平的1个新评价指标。

5 总结与展望

当前,分形理论在中药资源、中药种植、中药鉴定及中药药剂等方面已取得大量研究成果,但大多数研究报道尚处于描述研究对象形态的初级阶段。随着中药科技工作者对分形理论认识的不断深入,提高二值化图像处理能力,获取

更加准确的 D_v , 将分形生长模型、广延维数及多重分形等研究方法用于揭示中药复杂现象背后的规律, 探索局部与整体之间的本质联系, 是今后继续开展的重要研究工作内容。此外, 借鉴分形理论在污水絮凝处理^[30]、泥沙絮凝沉积^[31]及土壤微观结构^[32]等科学领域中成功的研究经验, 继续开展中药材、制剂颗粒及醇沉絮体等微观结构形态学研究, 有助于更好地解决当前中药领域中的难题。

REFERENCES

- MANDELBROT B. How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension [J]. *Science*, 1967, 156(3775): 636-638.
- 张济忠. 分形[M]. 北京: 清华大学出版社, 1995: 4.
- ZHANG J R, WANG J M, ZHU Y C, et al. Application of fractal theory on pedology: A review [J]. *Chin J Soil Sci(土壤通报)*, 2017, 48(1): 221-228.
- HUNT A G, GHANBARIAN B, SAVILLE K C. Unsaturated hydraulic conductivity modeling for porous media with two fractal regimes [J]. *Geoderma*, 2013(207/208): 268-278.
- ZHOU Y J, CHEN L, LIU T H. Application of fractal theory to sediment research [J]. *J Sediment Res(泥沙研究)*, 2012(2): 73-80.
- JANIK G, OLSZEWSKA B, PLYWACZYK L, et al. Applicability of geostatistical tools and fractal theory for the estimation of the effect of a river on water relations in adjacent area [J]. *River Res Applic*, 2016, 32(6): 1342-1354.
- WANG L L. Application of fractal theory in the physical form characterization of coal rock [J]. *China Coal(中国煤炭)*, 2017, 43(6): 102-106.
- DAVY P, LE GOC R, DARCEL C, et al. A likely universal model of fracture scaling and its consequence for crustal hydromechanics [J]. *J Geophys Res*, 2010, 115(B10): B10411.
- ZHENG S D, ZHENG J H, SHI M H, et al. Classification of cultivated Chinese medicinal plants based on fractal theory and gray level co-occurrence matrix textures [J]. *J Remote Sens(遥感学报)*, 2014, 18(4): 868-886.
- ZHANG W H, ZU Y G, MA K M. Analysis on the fractal characteristics of distribution patterns of *Adenophora lobophylla* and *A. potaninii* [J]. *Acta Phytocologica Sinica(植物生态学报)*, 1999, 23(1): 31-39.
- MA J H, RUAN X L. Influences of soil bulk density changes on morphological features and yields of the Chinese huilou yam in Henan province [J]. *Chin J Soil Sci(土壤通报)*, 2014, 45(2): 334-339.
- HE B, YAN Z Y, SHEN Y X, et al. Relationship between fractal dimension of soil water stable aggregates and fundamental characteristics in different growing regions of *salvia miltiorrhiza* [J]. *J Anhui Agric Sci(安徽农业科学)*, 2012, 40(10): 5901-5905.
- 梁生旺. 中药制剂分析习题集[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997.
- 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典中药粉末显微鉴别彩色图集[M]. 广州: 广东科技出版社, 1999.
- WANG Y J, ZHANG G J, LI Y B. Texture analysis of Chinese traditional medicinal materials micro graph based on the fractal parameter [J]. *Comput Eng Appl(计算机工程与应用)*, 2003, 39(29): 231-232.
- WANG Y J, XU X H. Pattern recognition method on micro-images of powdered Chinese medical herbs [J]. *J Agric Mech Res(农机化研究)*, 2006, 28(12): 180-183.
- DU J W, CHENG Q S, LIU N Q, et al. A combination of fractal and wavelet for feature extraction of the chromatographic profile of medicinal herbs [J]. *Signal Process(信号处理)*, 2006, 22(5): 719-723.
- CHEN M J, WU Y J, CHENG Y Y. A method for characterizing chromatographic fingerprint by integrating wavelet transform with fractal dimension [J]. *Chin J Anal Chem(分析化学)*, 2003, 31(7): 774-778.
- LIU F, HU P, KÜSTER A, et al. Quality control of *G. pentaphyllum* by wavelet transform and fractal expression [J]. *Chin Tradit Pat Med(中成药)*, 2008, 30(10): 1494-1498.
- ZHANG P, WANG X K, LI H T, et al. Recognition of terahertz spectrum based on the fractal theory [J]. *Chin J Quantum Electron(量子电子学报)*, 2007, 24(6): 672-677.
- NIE L H, ZHANG W. Study on drying process of balsam pear slice and its rehydration [J]. *Food Ind(食品工业)*, 2015, 36(2): 185-187.
- YANG J H, ZHANG H, DI Q Q, et al. Correlation of volume fractal dimension inside matrix of plant materials and rehydration behavior [J]. *Drying Technology*, 2012, 30(15): 1688-1697.
- ZHANG Y N, LV Y C, LUO G S. Porous structure of root-like Chinese herbs and fractal characteristic [J]. *J Chem Eng Chin Univ(高校化学工程学报)*, 2009, 23(2): 199-204.
- ZHANG J W, WANG Y L, FENG Y. Influence of chitosan hydrochloride on flocculation and microscopic properties of herba geranii water-extract [J]. *J Chem Eng Chin Univ(高校化学工程学报)*, 2015, 29(5): 1082-1088.
- ZHANG J W, WANG X W, FENG Y, et al. Flocculation effect and flocs' fractal characteristics of peony's water-extraction with chitosan [J]. *J Zhejiang Univ Sci Ed(浙江大学学报: 理学版)*, 2017, 44(5): 561-567.
- SUN J. Study on impurity removal effect and mechanism in extract of traditional Chinese medicine by flocculation [D]. Tianjing: Tianjing University, 2013.
- 杨明. 药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2014: 104.
- HANSULD E M, BRIENS L. A review of monitoring methods for pharmaceutical wet granulation [J]. *Int J Pharm*, 2014, 472(1/2): 192-201.
- LU X L, ZHENG Q, YIN X Z, et al. Quantitative structure characteristics and fractal dimension of Chinese medicine granules measured by synchrotron radiation X-ray computed micro tomography [J]. *Acta Pharm Sin(药理学学报)*, 2015, 50(6): 767-774.
- JIAO X M, LIU W L, ZHANG Z Y, et al. Research on fractal characteristics of floc particles in slime water flocculation [J]. *Coal Eng(煤炭工程)*, 2016, 48(3): 126-129.
- FAN Y Z, YANG G L, LU J, et al. Numerical simulation of flocculation-settling of cohesive fine sediment with ionization [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Nat Sci Ed(华中科技大学学报: 自然科学版)*, 2015, 43(2): 103-108.
- XU R Q, XU L Y, DUAN J C, et al. Microstructure morphology and optimization of influencing factors in quantitative analysis of soft clay [J]. *J Cent South Univ Sci Technol(中南大学学报: 自然科学版)*, 2016, 47(8): 2723-2729.

收稿日期: 2018-07-04
(本文责编: 李艳芳)