

## 数据分析技术在中药抗氧化谱效关系研究中的应用进展

郝鹏升<sup>a,b</sup>, 范嘉育<sup>a,b</sup>, 耿淑琴<sup>a,b</sup>, 张艳玲<sup>a,b\*</sup> (内蒙古大学, a.化学化工学院, b.乳制品质量安全控制技术教育部工程研究中心, 呼和浩特 010021)

**摘要:** 目的 介绍近年来数据分析技术在中药抗氧化谱效关系研究中的进展情况, 为抗氧化中药的药效物质基础及质量评价研究提供思路和借鉴。**方法** 综述了近年来应用于中药抗氧化谱效关系研究的数据分析技术, 包括相关分析(双变量相关、多元相关、典型相关)、灰关联度分析、回归分析(多元线性回归、偏最小二乘回归)、主成分分析、人工神经网络等, 并对其进行了分析比较。**结果** 数据分析技术应用于中药抗氧化谱效关系的研究已取得一定成效, 但由于各种数据分析技术各有优缺点, 采用哪种方法更合适, 或者采用哪些方法组合更有效, 有待进一步研究和探讨。**结论** 将数据分析技术科学、合理地应用于中药抗氧化谱效关系的研究有相当广阔的发展前景, 将有力推动抗氧化中药现代化研究的进程。**关键词:** 数据分析技术; 谱效关系; 抗氧化; 应用进展

中图分类号: R284 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)07-0877-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.07.022

引用本文: 郝鹏升, 范嘉育, 耿淑琴, 等. 数据分析技术在中药抗氧化谱效关系研究中的应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(7): 877-884.

### Application Progress of Data Analysis Techniques in the Research of Antioxidant Spectrum-effect Relationship for Traditional Chinese Medicine

HAO Pengsheng<sup>a,b</sup>, FAN Jiayu<sup>a,b</sup>, GENG Shuqin<sup>a,b</sup>, ZHANG Yanling<sup>a,b\*</sup> (Inner Mongolian University, a.College of Chemistry and Chemical Engineering, b.Engineering Research Center of Dairy Products Quality and Safety Control Technology, Ministry of Education, Hohhot 010021, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To introduce the progress of data analysis technology in the study of the antioxidant spectrum-effect relationship of traditional Chinese medicine(TCM) in recent years, and to provide ideas and reference for the research on the effective basis and quality evaluation of antioxidant TCM. **METHODS** The data analysis techniques used in the study of antioxidant spectrum-effect relationship of TCM in recent years, including related analysis(bivariate correlation, multivariate correlation, canonical correlation), grey correlation analysis, regression analysis(multiple linear regression, partial least squares regression), principal component analysis, artificial neural network and so on were reviewed and compared. **RESULTS** The application of data analysis technology in the study of antioxidant spectrum-effect relationship of TCM had some achievements, but due to the advantages and disadvantages of various data analysis techniques, which was more appropriate and how to combine different methods to get more effective result, all need further study and discussion. **CONCLUSION** The research on the scientific and reasonable application of data analysis technology to the antioxidant spectrum-effect relationship of TCM has quite broad prospects for development, which will certainly promote the process of the research on the modernization of antioxidant TCM.

**KEYWORDS:** data analysis techniques; spectrum-effect relationship; antioxidant; application progress

人类的各种疾病中, 90%以上均起源于活性氧和氧化应激<sup>[1]</sup>。抗氧化物质的摄入将有利于提高机体的抵抗能力。我国拥有丰富的中草药资源, 有不少中药具有抗氧化作用, 许多学者认为某些中草药的疗效与其抗氧化作用密切相关。从中药、民族药中寻找天然抗氧化剂, 并对抗氧化中药的

活性成分及抗氧化机制进行阐释已成为近年来食品药品研究领域的热点和焦点<sup>[2-3]</sup>。目前认为中药成分对机体氧化损伤的保护作用主要包括直接清除活性氧自由基、增强抗氧化酶活性、抗脂质过氧化、减少DNA损伤、影响氧化酶活力及表达等<sup>[2]</sup>。研究发现, 中药中的苯乙醇苷、人参皂苷、黄酮、

基金项目: 国家自然科学基金项目(81760710); 内蒙古自治区自然科学基金项目(2016MS08121)

作者简介: 郝鹏升, 女 Tel: (0471)4992982 E-mail: 1617317529@qq.com \*通信作者: 张艳玲, 女, 博士, 副教授 Tel: (0471)4992982 E-mail: zhylthu@126.com

生物碱、萜醌、多糖等化学成分在自由基的清除中有着重要的作用<sup>[2,4]</sup>。然而,具体某种抗氧化中药的活性成分都有哪些,其抗氧化作用机制又是如何,都有待深入研究。目前进行抗氧化研究常用的方法有 1,1-二苯基-2-苦肟基(1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl radical, ·DPPH)清除能力、2,2'-联氨-双(3-乙基并噻唑啉-6-磺酸)二胺盐[2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) ammonium salt, ABTS]清除能力、铁离子还原抗氧化能力法(ferric ion reducing antioxidant power, FRAP)等<sup>[2]</sup>。

中药谱效学由李戎等<sup>[5]</sup>提出,理论研究最早始于 2002 年。中药谱效学通过将中药物质群特征峰指纹图谱中化学成分的变化与药效联系起来,建立起中药的“谱-效”关系<sup>[5-6]</sup>。中药谱效学研究的基本思路见图 1<sup>[7-8]</sup>。谱效关系的研究模式通常包括以下几部分内容:①采用适合的分析方法构建中药指纹图谱,并对指纹图谱对应的成分进行分析;②建立适合的药效评价模型,获取药理学数据;③采用数据处理技术将指纹图谱数据和药理学数据进行关联、分析,结合中医药专业知识,建立有意义的谱-效关系,进而揭示中药的药效物质,建立中药的药效指纹图谱。目前,包括 HPLC、UPLC、GC、IR 等多种现代分析手段已被应用于中药谱效学的研究中<sup>[6,9]</sup>。近些年,利用“谱-效关系”对中药开展相关研究日趋增多,已广泛应用于中药药效成分分析、质量评价、组分配伍、炮制机制、药效预测、提纯工艺优化及毒性成分筛选等方面<sup>[10-11]</sup>。

数据分析技术是谱效关系研究的重要组成部分,合理选择数据分析技术将指纹图谱数据和药理学数据进行关联、分析,才能建立有意义的中药谱效关系。随着数理统计方法和计算机技术的发展,多种数据处理技术已被应用于中药谱效学的研究。吕邵娃等<sup>[12]</sup>将近年来应用于中药谱效关系研究的数据分析技术分成 3 类:①预测各成分与药效间关联度的分析方法,如灰关联度分析(grey relational analysis, GRA)、人工神经网络(artificial neural network, ANN)、双变量相关分析(bivariate correlation analysis, BCA);②阐明各成分对药效贡献率的分析方法,如多元线性回归(multiple linear regression, MLR)、偏最小二乘回归分析(partial least squares regression, PLSR);

③简化数据结构寻找主要活性成分的分析方法,如主成分分析(principal components analysis, PCA)、典型相关分析(canonical correlation analysis, CCA)。上述数据分析技术越来越多地应用于中药抗氧化谱效关系的研究,并且已实现了预测各成分与药效间的关联度、阐明各成分对药效的贡献率以及简化数据结构寻找主要抗氧化活性成分。本文对各种数据分析技术在中药抗氧化谱效关系研究中的应用进展进行介绍。中药抗氧化谱效关系研究概况见表 1。

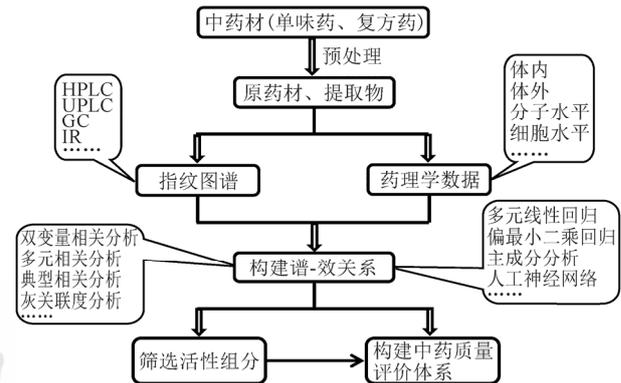


图 1 中药谱效学研究的基本思路

Fig. 1 Basic process on the study of spectrum-effect relationship of traditional Chinese medicine

## 1 相关分析

相关分析是研究 2 个或 2 个以上处于同等地位的随机变量间的相关关系的统计分析方法。相关分析主要有 BCA 和多元相关分析(multivariate correlation analysis, MCA)。研究一个变量与另一个变量间相互关系的性质和紧密程度的,称为 BCA, 而描述一个变量与多个变量之间相关性的称为 MCA<sup>[13]</sup>。中药指纹图谱中的每个色谱峰可以看作一个变量,每个药效指标也可看作一个变量。当分析指纹图谱的色谱峰与药效指标之间的相关程度密切时,可采用相关分析方法,并能作出统计学推断<sup>[14]</sup>。

### 1.1 BCA

BCA 通过计算变量两两间的相关系数(包括 Pearson 系数、Spearman 系数、Kendall's tau-b 系数等)来实现<sup>[12]</sup>。其中, Pearson 相关系数最为常用,该系数的绝对值越大,则变量之间的相关性越强。

罗志江<sup>[15]</sup>、陈君<sup>[16]</sup>、刘琳琪<sup>[17]</sup>等分别研究了虎杖、倒地铃和桂皮提取物的色谱峰与·DPPH 清除能力(IC<sub>50</sub>值)的相关性,发现虎杖提取物中有 4

表 1 中药抗氧化谱效关系研究概况

Tab. 1 Summary of spectrum-effect relationships of antioxidant TCM

| 研究对象        | 指纹图谱分析方法                | 抗氧化模型  | 数据处理方法                 | 数据分析软件                   | 活性成分  | 参考文献 |
|-------------|-------------------------|--|------------------------|--------------------------|---|------|
| 虎杖          | HPLC-DAD                | DPPH   | BCA                    | SPSS 11.0                | 未确定   | 15   |
| 倒地铃         | HPLC-UV                 | DPPH   | BCA                    | SPSS 22.0                | 原儿茶酸等   | 16   |
| 桂皮          | UPLC-DAD                | DPPH; FRAP   | Pearson 相关分析           | Minitab16                | 桂皮醛、香豆素等  | 17   |
| 茜草          | HPLC-UV                 | DPPH   | MCA                    | SPSS 18.0                | 未确定   | 18   |
| 兔眼蓝莓        | HPLC-DAD                | DPPH   | MCA                    | SPSS for windows 17.0    | 飞燕草素 3-半乳糖苷、飞燕草素 3-葡萄糖苷、飞燕草素 3-阿拉伯糖苷  | 19   |
| 梔子金花丸       | HPLC-DAD                | DPPH   | 偏相关分析                  | SIMCA-P 13.5             | 未确定   | 20   |
| 紫苏子         | HPLC-UV                 | DPPH; FRAP   | Pearson 相关分析、MCA       | SPSS 17.0                | 未确定   | 21   |
| 丝瓜络         | HPLC-DAD                | DPPH; FRAP   | Pearson 相关分析、MCA       | SPSS 18.0                | 未确定   | 22   |
| 牛蒡根         | HPLC-DAD                | 钼酸铵法   | CCA                    | SPSS 17.0                | 绿原酸、1,5-二咖啡酰奎宁酸、1,5-二咖啡酰-3-琥珀酰奎宁酸   | 23   |
| 虎杖          | HPLC-UV                 | DPPH   | GRA                    | 未提供                      | 葱苷 B、虎杖苷、白藜芦醇等  | 24   |
| 南丹参         | HPLC-UV                 | DPPH   | GRA、PLSR               | SIMCA-P 11.5             | 丹参素钠、丹酚酸 B 等  | 25   |
| 藤茶          | UPLC-DAD                | DPPH   | GRA                    | 未提供                      | 双氢杨梅素   | 26   |
| 香菊          | GC-MS                   | DPPH   | GRA                    | Microsoft Excel 2007     | 甜没药萜醇氧化物、安息香酸苄酯、 $\beta$ -桉叶醇、桉油烯醇、甜没药醇等  | 27   |
| 紫色甘薯        | LC-MS                   | DPPH; $\cdot$ OH 清除能力; 亚油酸自氧化抑制率                                     | GRA                    | Microsoft Excel          | 芍药素 3-对羟基苯甲酰槐糖苷-5-葡萄糖苷、芍药素 3-咖啡酰-对羟基苯甲酰槐糖苷-5-葡萄糖苷等  | 28   |
| 沙棘          | HPLC-UV                 | DPPH   | GRA                    | Microsoft Excel          | 未确定   | 29   |
| 全缘叶绿绒蒿      | UPLC-DAD                | DPPH; ABTS   | PCA、GRA                | SPSS 19.0                | 未确定   | 30   |
| 四季三黄丸       | HPLC-DAD                | DPPH   | GRA                    | 未提供                      | 未确定   | 31   |
| 参芪通脉益智方     | HPLC-DAD                | DPPH   | GRA                    | 未提供                      | 未确定   | 32   |
| 川芎          | HPLC-UV                 | DPPH   | GRA、BCA                | SPSS 13.0                | 阿魏酸、阿魏酸松柏酯、藁本内酯、欧当归内酯 A 等   | 33   |
| 甲嘎松汤        | GC-MS                   | DPPH; ABTS   | Pearson 相关分析、GRA       | SPSS 20.0                | 对聚伞花烯、(-)-4-松油醇、桉油精、 $\alpha$ -雪松烯、 $\alpha$ -姜烯、1R- $\alpha$ -蒎烯、 $\alpha$ -松油醇、石竹烯、榄香素等 | 34   |
| 北青龙衣        | HPLC-UV                 | DPPH; FRAP   | 逐步 MLR                 | SPSS 17.0                | 未确定   | 35   |
| 北五味子        | HPLC-DAD                | 大鼠组织脂质过氧化抑制模型; DPPH  | BCA、逐步 MLR             | SPSS 11.5                | 五味子醇甲、五味子醇乙   | 36   |
| 红芪          | MIR                     | DPPH   | Pearson 相关分析、多元非线性回归分析 | IBM SPSS 21.0、Minitab 16 | 未确定   | 37   |
| 黄芪          | HPLC-DAD/MS             | DPPH   | PLSR                   | SIMCA-P                  | 未确定   | 38   |
| 薄荷          | HPLC-MS/MS <sup>n</sup> | DPPH; FRAP   | PLSR                   | SPSS 17.0                | 橙皮苷、香叶木苷、蒙花苷、百里香新、黄姜味草酸、反式丹酚酸 J 等   | 39   |
| 白花丹参        | HPLC-DAD、NIR            | DPPH   | PLSR                   | SIMCA-P 11.0.0.0         | 丹酚酸 B 等   | 40   |
| 枸杞          | UPLC-DAD/MS-MS          | DPPH; ABTS   | PLSR                   | SIMCA-P 11.5             | 绿原酸、山奈酚、槲皮素   | 41   |
| 女贞子、酒女贞子、红花 | HPLC-UV                 | DPPH; ABTS; FRAP   | PLSR                   | DPS 7.05                 | 木犀草素等(女贞子、酒女贞子) 羟基红花黄色素 A 等(红花)   | 42   |
| 大黄          | HPLC-DAD                | DPPH   | PLSR                   | 未提供                      | 芦荟大黄素、大黄素等  | 43   |
| 三果汤         | HPLC-UV                 | DPPH   | PLSR                   | SIMCA-P 13.0             | 没食子酸、没食子儿茶素、柯里拉京、表儿茶素没食子酸酯、鞣花酸等   | 44   |
| 鬼针草属植物      | HPLC-UV                 | DPPH   | PLSR 判别分析法             | SIMCA-P 11.5             | 未确定   | 45   |
| 杜仲种籽        | HPLC-DAD                | DPPH; ABTS; FRAP   | BP-ANN、PCA             | MATLAB SPSS              | 未确定   | 46   |
| 厚朴          | HPLC-DAD                | O <sub>2</sub> <sup>-</sup> 清除能力; H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 清除能力 | PCA-ANN                | MATLAB                   | 未确定   | 47   |
| 连翘          | HPLC-DAD                | DPPH   | PCA、BCA、MLR            | SPSS for windows 16.0    | 连翘酯苷 A、连翘苷等   | 48   |
| 岗梅根、茎       | HPLC-UV                 | 总还原能力; $\cdot$ OH 清除能力; O <sub>2</sub> <sup>-</sup> 清除能力             | GRA、Pearson 相关分析、MLR   | SPSS 20.0、SIMCA-P 11.5   | 未确定   | 49   |
| 毛橘红         | HPLC-UV                 | 高锰酸钾氧化法  | GRA、多元逐步回归、ANN         | MATLAB 2009 SPSS 13.0    | 柚皮苷、野漆树苷、柚皮苷元   | 50   |

个色谱峰与抗氧化活性的相关性最显著；不同产地倒地铃有 4 个色谱峰(包括原儿茶酸)含量变化与·DPPH 清除活性呈显著的负相关；桂皮提取物的抗·DPPH 能力是桂皮醛、香豆素等多种活性成分共同作用的结果，而并非与桂皮醛的含量呈线性相关。

### 1.2 MCA

MCA 通常采用偏相关系数来确定变量之间的相关程度，偏相关系数的绝对值越大表明变量之间的相关性越强<sup>[51]</sup>。张旭杰<sup>[18]</sup>、Sun<sup>[19]</sup>等分别对茜草和兔眼蓝莓的抗氧化活性及 HPLC 指纹图谱共有特征峰进行了 MCA，根据偏相关系数确定了茜草中 5 个抗氧化活性色谱峰，兔眼蓝莓中发现有 6 个指纹峰与抗氧化活性的相关性强。陈帅等<sup>[20]</sup>对不同批次栀子金花丸的清除·DPPH 能力(IC<sub>50</sub>)与 HPLC 图谱共有峰进行偏相关分析，发现 13 个共有峰与抗氧化活性呈正相关，17 个共有峰呈负相关，推测在已知成分中发挥抗氧化活性的成分主要集中在金银花、黄芩和大黄 3 味药材中。

### 1.3 BCA、MCA 结合

由于中药的药效是化学成分之间彼此协调、制约的结果，在建立谱效关系时，就要考虑到每个共有色谱峰与药效的相关性，因此有人提出选用 Pearson 相关分析法确定建立谱效关系所需要的药效指标，选用 MCA 法建立中药抗氧化活性的谱效关系。宋婷婷等<sup>[21]</sup>采用 Pearson 相关分析法建立了紫苏子总酚含量、总黄酮含量与抗氧化能力的相关性，发现紫苏子总酚含量与 EC<sub>50</sub> 值的相关系数较高，说明酚类是起抗氧化作用的主要成分；同时采用 MCA 法，找到了紫苏子醇提物的主要活性色谱峰，并以药效活性指标 EC<sub>50</sub> 值与共有峰峰面积为基础建立了抗氧化部位的谱效关系。简颖等<sup>[22]</sup>对丝瓜络抗氧化谱效关系进行了研究，发现总多酚含量与 EC<sub>50</sub> 值、总黄酮含量与 FRAP 值的相关系数均较高，说明黄酮和多酚类都是丝瓜络药材清除自由基发挥抗氧化作用的主要成分；同时采用 MCA 确定了 5 个活性特征峰可作为丝瓜络药材质量评价的指标。

### 1.4 CCA

简单的相关系数描述的是 2 组变量的相关关系，其缺点是只能孤立考虑单变量与单个变量之间的相关性，不能够考虑变量组内部各变量之间的相关性。而 CCA 则是简单相关、多重相关的推

广，也是一种降维技术，是采用简化结构的数学方法，利用典型相关系数定量描述 2 组变量线性相关程度的一种分析方法<sup>[52]</sup>，其特点是可通过研究相关关系较大的几对典型变量，就可代替原来 2 组变量之间的相关关系的研究，因为它们能够反映 2 组变量间相互关系的绝大部分信息。王晓娟等<sup>[23]</sup>用钼酸铵法测定了不同产地及市售牛蒡根药材的总抗氧化活性，采用 CCA 对牛蒡根的化学成分和抗氧化活性之间的关系进行了谱效分析，得出了 1 组“药效相关峰”，并推测出 5 个色谱峰代表的组分可能是其抗氧化活性的物质基础。

## 2 GRA

灰色系统理论由我国著名学者邓聚龙教授于 1982 年提出，GRA 是灰色系统理论的一个分支。GRA 适用于系统的信息量较少而涉及因素多的图谱，有利于体现各成分间的相互作用，同时关联系数可反映 2 个被比较序列的靠近程度<sup>[53]</sup>。对于 2 个系统之间的因素，其随时间或不同对象而变化的关联性大小的量度，称为关联度。如果研究变量在发展过程中相对变化基本一致，则认为两者关联度大，反之，两者关联度小<sup>[14]</sup>。

李玉娇<sup>[24]</sup>、李晶<sup>[25]</sup>等分别采用 GRA 研究了虎杖、南丹参药材的 HPLC 特征指纹图谱与·DPPH 清除能力之间的谱效关系，发现葱苷 B、虎杖苷、白藜芦醇等可能是虎杖抗氧化活性的主要成分，丹参素钠、丹酚酸 B 等可能是南丹参抗氧化活性的主要成分。王婉莹等<sup>[26]</sup>利用 GRA 对藤茶 UPLC-DAD 指纹图谱与·DPPH 清除活性的谱效关系进行研究，结果表明双氢杨梅素是藤茶清除自由基活性的最大贡献成分。许俊洁等<sup>[27]</sup>利用 GRA 对香菊 GC-MS 指纹图谱与·DPPH 清除活性的谱效关系进行研究，发现与抗氧化活性关联度较高的成分有甜没药萜醇氧化物、安息香酸苄酯、β-桉叶醇等。胡益杰等<sup>[28]</sup>利用 GRA 对紫色甘薯的 LC-MS 指纹图谱与抗氧化活性的谱效关系进行研究，预测芍药素 3-对羟基苯甲酰槐糖苷-5-葡萄糖苷等 3 种花色苷为抗氧化活性的关键成分。李生茂<sup>[29]</sup>、黄艳菲<sup>[30]</sup>等采用 GRA 分别研究了沙棘、全缘叶绿绒蒿的 HPLC 指纹图谱与抗氧化活性之间的关系，发现其抗氧化作用均是多成分协同作用的结果。陈帅<sup>[31]</sup>、张晓莉<sup>[32]</sup>等利用 GRA 法研究了四季三黄丸、参芪通脉益智方 HPLC 指纹图谱及·DPPH 清除能力的谱效关系，确定了各特征峰对抗氧化作用贡

献大小顺序,为中药复方提取工艺及药效物质基础提供了一定参考。

GRA 和 BCA 常被结合起来使用。童应鹏等<sup>[33]</sup>综合利用 GRA 和 BCA 对川芎的谱效关系进行了研究,关联度分析找出了 9 个色谱峰是影响抗氧化活性的主要因素,而相关系数分析发现川芎中单个色谱峰与抗氧化活性的相关系数均 $<0.4$ ,综合分析认为川芎的抗氧化作用是多种成分共同作用的结果;谭庆龙等<sup>[34]</sup>通过 Pearson 相关分析、GRA 对甲嘎松汤的特征峰与药效进行谱效学分析,依据谱效相关性大小确定了单个抗氧化作用成分贡献的大小顺序,为甲嘎松汤药用物质基础研究、药效评价及质量标准制定提供了参考。

### 3 回归分析

#### 3.1 MLR

MLR 是研究一个因变量与多个自变量间线性依存关系的一种统计方法,通常用于构建难分析数据与一些较容易分析指标的 MLR 模型,从而实现用易测指标来估计难测指标<sup>[53]</sup>。鉴于中药化学成分的非单一性,在谱效关系分析中应用 MLR 是十分必要的。

在 MLR 中,最常用的筛选自变量的方法有前进法、后退法和逐步法等。王艳秋等<sup>[35]</sup>运用 MLR 中的逐步回归法,将北青龙衣抗氧化活性的药效数据( $EC_{50}$ 值和 FRAP 值)与其 HPLC 图谱中各色谱峰峰面积相关联,建立了回归方程,构建了北青龙衣抗氧化活性的“谱-效”关系模型,并确定了 2 个色谱峰对·DPPH 有清除作用,3 个色谱峰对 FRAP 具有协同作用。

回归分析与相关分析有着内在联系,有些研究工作同时采用相关分析和回归分析研究谱效关系,找出与药效密切相关的色谱峰,达到相互佐证的研究结果。皮子凤等<sup>[36]</sup>对不同批次五味子样品 5 种木脂素含量与抑制肝、肾、脑中脂质过氧化能力和·DPPH 清除能力进行了 BCA 及逐步 MLR 分析,分别得出木脂素与不同模型中抗氧化活性相关性的线性回归方程。余晓晖等<sup>[37]</sup>将 Pearson 相关分析与多元非线性回归分析相结合,找出了对·DPPH 清除率产生影响的主要共有峰,构建了红芪 MIR 指纹图谱与·DPPH 清除能力之间的谱效关系方程。

#### 3.2 PLSR

PLSR 是一种融合了多因变量对多自变量的

回归建模以及 PCA 在内的多元数据分析方法,具有计算量小、预测精度高、无需剔除样本点、易于定性解释等优点,属于双线性模型,尤其适用于自变量间存在多重相关性以及样本数量少于自变量数量的数据分析<sup>[53]</sup>。

李晶等<sup>[25]</sup>对不同产地南丹参药材 HPLC 指纹图谱与体外抗氧化活性进行 PLSR 分析,拟合出指纹图谱中各峰峰面积与抗氧化活性之间的相关方程。邓书鸿<sup>[37]</sup>、徐晶晶等<sup>[39]</sup>通过 PLSR 研究了黄芪和薄荷 HPLC 特征图谱和抗氧化活性的相关性,发现黄芪中多数化学成分具有·DPPH 清除能力,而薄荷中有 6 个化合物与清除·DPPH 能力相关,8 个化合物与总抗氧化能力相关。段小菊等<sup>[40]</sup>利用 PLSR 对白花丹参原药材 NIR 指纹图谱和提取液 HPLC 指纹图谱分别与对应的药效指标建模,所建模型都可用来预测白花丹参的抗氧化活性。Zhang 等<sup>[41]</sup>利用 PLSR 对枸杞不同提取部位 UPLC 指纹图谱与清除·DPPH、ABTS 能力进行相关性研究,发现 3 个主要的抗氧化活性色谱峰。姚辰等<sup>[42]</sup>运用 PLSR 分别研究了女贞子、酒女贞子和红花药材 HPLC 特征图谱和抗氧化活性的相关性,筛选出具抗氧化活性的色谱峰。吕慧英等<sup>[43]</sup>应用 PLSR 建立了大黄 5 种蒽醌含量与·DPPH 清除能力之间的关系模型,所建模型对大黄提取物·DPPH 清除能力预测结果良好。姜红等<sup>[44]</sup>应用 PLSR 研究了三果汤特征色谱峰和抗氧化活性的相关性,筛选出 12 个色谱峰对三果汤抗氧化活性发挥重要作用。李胜峰等<sup>[45]</sup>以 PLSR-判别分析(PLSR-DA)对不同批次鬼针草属植物 HPLC 指纹图谱与清除·DPPH 作用进行相关性研究,发现有 6 个色谱峰所代表的化学物质为主要抗氧化成分。

### 4 PCA

PCA 是聚类分析研究中最常用的一种方法,可用来初步判断化学成分对药效的贡献大小,更好地实现谱效相关性拟合。一般主成分的个数的确定由累计贡献率及以特征值大小决定,累计贡献率以 $>85\%$ 为宜,特征值以 $\lambda_i \geq 1$ 为宜,此时即可保留相应的主成分<sup>[53]</sup>。黄艳菲等<sup>[30]</sup>利用 PCA 法将体外抗氧化活性的 4 个指标(总抗氧化能力、·DPPH 清除能力、ABTS 清除能力、 $O_2^-$ 清除能力)进行降维处理,确定了·DPPH 清除能力和抑制  $O_2^-$ 能力可较大程度地反映全缘叶绿绒蒿总黄

酮的抗氧化能力强弱。于靖等<sup>[46]</sup>采用 PCA 法得到了影响杜仲种粕抗氧化能力的主要的 HPLC 共有峰,在此基础上建立了杜仲种粕谱效结合质量评价系统,但误差较大。

## 5 ANN

ANN 是一种模仿动物神经网络行为特征进行分布式并行信息处理的算法数学模型,其非线性拟合能力可以解决事物间的模糊性规律,同时可以在不需要事先假定一个特定数学模型的情况下,对复杂的系统信息进行处理,从而简化建模过程。其在中药的种属识别、中药化学结构预测、中药分离分析条件优化、药物剂型处方设计中已得到了成功的应用<sup>[53]</sup>。于靖等<sup>[46]</sup>在已有杜仲种粕 HPLC 指纹图谱共有峰及抗氧化数据的支持下,建立了反向传播(back propagation, BP)-ANN 模型,通过 HPLC 指纹图谱共有峰峰面积值预测样品的 FRAP、DPPH 和 ABTS 抗氧化值,测试结果显示模型具可靠性。

有人将 PCA 和 ANN 技术结合使用<sup>[47]</sup>。采用 PCA 法对中药色谱指纹图谱中共有峰的相对峰面积进行降维处理,可减少 ANN 输入层的神经元数目,提高 ANN 的运算效率,使得预测结果准确。冯慧萍等<sup>[47]</sup>以厚朴清除氧自由基能力的  $IC_{50}$  值作为药效指标,应用 PCA-ANN 技术研究了厚朴色谱指纹图谱与清除氧自由基能力之间的关系,发现用 PCA-ANN 技术构建的网络稳定性好,可准确预测厚朴清除活性氧能力的  $IC_{50}$  值。

## 6 多种技术综合分析

各种数据分析技术各有优缺点,因此可合理地联用多种数据分析技术来建立较为理想的谱效关系模型,以保证分析结果的客观性与真实性。

张元波等<sup>[48]</sup>采用 BCA 发现连翘叶抗氧化活性与其总酚含量具有较高相关性,通过 PCA、BCA、MLR 进一步分析连翘叶抗氧化谱效关系,结果显示连翘叶中主要有 3 个化学成分与其抗氧化活性之间存在着明显的关联性。陈海明等<sup>[49]</sup>利用 GRA、Pearson 相关分析和 MLR,将岗梅根、茎 HPLC 指纹图谱数据与还原能力进行相关性分析,发现岗梅根、茎的还原能力是其化学成分群共同作用的结果,且两者发挥作用的化学成分不尽相同。陈南迪等<sup>[50]</sup>研究了毛橘红总黄酮 HPLC 指纹图谱与其抗氧化活性的谱效关系,结果表明 GRA 与逐步

多元回归结合的方法可阐明毛橘红总黄酮指纹图谱与抗氧化活性间的谱效关系,而广义回归 ANN 法可较好地预测毛橘红谱峰的抗氧化强度。

## 7 结论

中药谱效关系研究的重点和难点问题是如何将复杂的色谱峰与药效学信息关联起来,选择合适的数据处理技术是首先要面对的研究工作。随着数理统计方法和计算机技术的发展,文中所介绍的数据分析技术,基本能够实现利用色谱峰与药效指标间的关联性进行谱效分析。然而,每种数据分析技术在某种程度上又均会存在一定的缺陷,例如:相关分析通过相关系数判断中药指纹图谱的色谱峰与药效指标的相关性大小、显著程度及变化方向,但无法解释各个色谱峰对应成分对药效指标的共同作用;GRA 通过描述系统发展过程中因素间相对变化的关联性,根据关联度和关联序判断药效指标与色谱峰关联性的强弱,而各色谱峰对应成分对药效指标的综合贡献同样难以描述;回归分析通过建立关联“谱”和“效”的数学表达式来反映各个色谱峰对应成分对药效指标的综合作用,然而普通 MLR 通常选择部分色谱峰用于谱效关系建模,未选入模型的色谱峰与药效的关系则无从知晓;PLSR 所建立的最终模型能够最大限度地利用数据信息,然而所得结构关系比较抽象,只适于作定性分析;PCA 利用降维技术用少数几个综合变量即主成分来代替原始多个变量,其集中了原始变量的大部分信息,比原始变量具有某些更优越的性能,然而当主成分的因子负荷的符号有正有负时,综合评价函数意义则不明确;ANN 是一种模拟人类神经系统的信息处理技术,具有强大的自学习能力、联想存储功能和高效寻求优化解的能力,亦具有容错和容差能力,然而 ANN 具有学习时间长、收敛速度慢、学习记忆系统不稳定等固有缺点。可见,各种数据分析技术各有其优缺点及适用范围,采用单一的数据分析方法进行分析,不可避免会出现一定的片面性,加之实验过程中影响因素较多,具有多变性以及复杂性<sup>[54]</sup>。

鉴于各种数据分析技术各有优缺点及适用范围,用于谱效关系研究的数据分析技术应综合运用,取长补短,优势互补,并进行交叉验证,以达到对中药谱效关系研究起良好推动作用的目的。针对具体的中药药材种类、剂型以及不同的

抗氧化模型, 采用哪种方法更合适, 或者采用哪些方法组合更有效, 不仅取决于测试样本、指纹图谱数据以及药理活性数据, 还决定于进行谱效关系研究的目的, 这些都有待开展大量的工作进行研究和探讨。

随着各种分析技术的快速发展, 数据处理方法的不断更新和完善, 必将促进中药谱效关系研究工作的蓬勃开展, 使中药指纹图谱与其药效得到真正的结合。鉴于抗氧化性在生理病理方面的重要性, 抗氧化中药的研究成为近年来的热点。将谱效学方法应用于抗氧化中药的研究, 不仅能够建立反映中药内在品质的科学的质量评价体系, 而且可以优化中药制剂生产工艺, 追踪和筛选药效活性成分, 加快中药新药的研发, 为今后系统研究中药的抗氧化性及抗氧化机制奠定基础, 以使抗氧化中药能够更好地造福于人。

## REFERENCES

- [1] 邓慧. 近五年国内中药抗氧化作用研究进展(上)[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6): 155-162.
- [2] 李丽, 刘春明. 中药抗氧化成分的现代分离和分析技术[M]. 北京: 科学出版社, 2011.
- [3] 吴刚, 韩勇. 87 种中药抗氧化活性筛选研究[J]. 中医中药, 2014(3): 238-239.
- [4] LI Q H, LI T L, HUANG L L, et al. Research progress on antioxidant activities and evaluation of Chinese medicine [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2008, 19(5): 1257-1258.
- [5] 冯看, 刘华钢, 雷欣潮, 等. 中药谱效学研究现状[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(6): 103-105.
- [6] QIN K M, ZHENG L J, SHEN B J, et al. Application of spectrum-effect relationship in Chinese medicine research and related thinking [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2013, 38(1): 26-31.
- [7] ZHU C S, LIN Z J, XIAO M L, 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(中国天然药物杂志), 2016, 14(3): 177-184.
- [8] XU G L, XIE M, YANG X Y, 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.
- [9] CAI Q, ZHANG Q, YANG F Q. Applications progress on spectrum-effect relationship in study of Chinese material medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2017, 48(23): 5005-5011.
- [10] ZENG L J, LIN B, SONG H T. Progress in study of spectrum-effect relationship of traditional Chinese medicine and discussions [J]. Chin J China Mater Med(中国中药杂志), 2015, 40(8): 1425-1432.
- [11] WANG X L, LIU X, HAN Y Q, et al. Overview on main research method of effective material basis of Chinese material medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2018, 49(4): 941-947.
- [12] LV S W, DONG S Y, GUO Y Y, et al. Advance in application of data analysis technique in spectrum-effect relationship of traditional Chinese medicines [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2015, 21(15): 226-230.
- [13] 陈胜可. SPSS 统计分析从入门到精通[M]. 2 版. 北京: 清华大学出版社, 2013: 210-214.
- [14] 邓书鸿, 聂磊. 中药谱效关系的分析方法及数据处理技术研究进展[J]. 中药材, 2010, 33(11): 1819-1823.
- [15] LUO Z J, XU Y, WU J Y, et al. Spectrum-effect relationship between HPLC fingerprints and antioxidant activity of *Polygonum cuspidatum* [J]. J Southwest Univ(Nat Sci Edit)(西南大学学报 自然科学版), 2012, 34(1): 138-142.
- [16] CHEN J, CHEN L, WEI J H. Study on the spectrum-effect relationship of antioxidant activity *in vitro* of *Cardiospermum halicacabum* from Guangxi [J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(7): 906-909.
- [17] LIU L Q, ZHAO C X, LI J F, et al. Microwave extraction process and anti-oxidation of active components from *Cinnamomi cortex* [J]. Mod Food Sci Technol(现代食品科技), 2017, 33(11): 127-133, 271.
- [18] ZHANG X J, LIU L J, SONG T T, et al. An approach for searching bioactive compounds from traditional Chinese plant food and herb medicines by investigating spectrum-effect relationships [J]. Curr Pharm Anal, 2017, 13(5): 448-454.
- [19] SUN L Q, DING X P, QI J, et al. Antioxidant anthocyanins screening through spectrum-effect relationships and DPPH-HPLC-DAD analysis on nine cultivars of introduced rabbiteye blueberry in China [J]. Food Chem, 2012, 132(2): 759-765.
- [20] CHEN S, WANG H Z, XUE J F, et al. Analysis of the relationship of HPLC fingerprint of Zhizi Jinhua pills with its *in vitro* antioxidant activity [J]. China Pharm(中国药房), 2016, 27(22): 3077-3080.
- [21] 宋婷婷. 紫苏子抗氧化谱效关系研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江大学, 2015.
- [22] 简颖. 丝瓜络抗氧化谱效关系研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江大学, 2017.
- [23] WANG X J, JIANG L. Spectrum-effect relationship between total antioxidant activity and HPLC fingerprint of *Arctium lappa* root [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2014, 37(12): 2195-2197.
- [24] LI Y J, LI Q, HE Y F, et al. Grey relational analysis on fingerprints of extracts from *Polygoni cuspidati rhizoma et Radix* and antioxidant capacity *in vitro* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2014, 20(14): 76-80.
- [25] LI J, SHEN Z Y, CHEN C, et al. The spectral efficiency relationship research on the antioxidant activity in phenolic compounds in *Salvia bowleyana* Dunn [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2017, 28(12): 2895-2897.
- [26] 王婉莹. 藤茶传统药理学及抗氧化活性的初步研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [27] XU J J, LU J Q, LI X S, et al. Study on spectrum-effect relationship between fingerprints of essential oil from Shennong Xiangju and the *in vitro* antioxidant activities [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2016, 36(10): 1823-1830.
- [28] HU Y J, DENG L Q, CHEN J W, et al. An analytical pipeline to compare and characterise the anthocyanin antioxidant activities of purple sweet potato cultivars [J]. Food Chem,

- 2016(194): 46-54.
- [29] LI S M, LIU L, TAN R, et al. Correlation analysis between HPLC fingerprint of Hippophae fructus Pieces and antioxidant activity [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2016, 22(11): 43-48.
- [30] 黄艳菲. 藏药材“欧贝”类绿绒蒿“清肝热、肺热”功效与活性化学物质相关性研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [31] CHEN S, WANG H Z, XUE J F, et al. Gray relational analysis of fingerprint chromatograms of Siji Sanhuang Pills and antioxidant activity *in vitro* [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2016, 36(3): 186-191.
- [32] ZHANG X L, LIU Y L, FAN L J, et al. Evaluation for extraction process of Shenqi Tongmai Yizhi particles based on antioxidant capacity *in vitro* and its spectrum-effect relation [J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2016, 41(9): 1635-1639.
- [33] 童应鹏. 川芎的抗氧化活性、色谱指纹图谱及质量控制方法研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [34] TAN Q L, OU X Z, XIE L X, et al. Study on spectrum-effect relationship between fingerprints and antioxidant activities of essential oil from Tibetan medicine Jiagasong decoction *in vitro* [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2015, 26(3): 360-364.
- [35] 王艳秋. 北青龙衣抗氧化活性谱效关系的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江大学, 2013.
- [36] PI Z F, HOU G Y, AI J, et al. Correlation of lignans content and antioxidant activities of *Schisandra chinensis* fruits by using stoichiometry method [J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2012, 37(8): 1133-1139.
- [37] YU X H, XIA P F, LI T, et al. Spectrum-effect relationship between mid-infrared spectrum fingerprint of Hedysari Radix and antioxidant capacity *in vitro* [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(8): 1016-1020.
- [38] 邓书鸿. 基于化学计量学的阿胶鉴别方法及黄芪谱效关系的研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [39] XU J J, LIU B. Spectrum-effect relation in antioxidant activity of *Menthae haplocalycis* Herba based on DPPH and FRAP assay [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报), 2015, 38(6): 405-410.
- [40] 段小菊. 基于化学计量学的白花丹参质量评价及谱效关系的研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [41] ZHANG X F, CHEN J, YANG J L, et al. UPLC-MS/MS analysis for antioxidant components of *Lycii fructus* based on spectrum-effect relationship [J]. Talanta, 2017(180): 389-395.
- [42] 姚辰. 女贞子、酒女贞子和红花的抗氧化谱效关系及有效期研究[D]. 开封: 河南大学, 2016.
- [43] 吕慧英. 大黄提取物抗氧化活性与化学成分相关性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [44] JIANG H, SHI Y J, ZHAO Y S, et al. Analysis of spectrum-effect relationship of antioxidant activity of Sanguotang based on partial least square method [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2018, 24(3): 8-12.
- [45] LI S F, JIANG H Q, ZHANG L, et al. Correlation analysis between HPLC fingerprint and antioxidant of plants in *Bidens* [J]. J Shandong Univ TCM(山东中医药大学学报), 2016, 40(4): 369-372.
- [46] 于靖. 杜仲种质资源及其果实质量评价[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2015.
- [47] FENG H P, YANG Z L, YING X Y, et al. The relationship between chromatographic fingerprints of *Magnoliae officinalis* and its antioxidant activity by PCA-ANN [J]. Chin J Nat Med(中国天然药物), 2005, 3(6): 63-67.
- [48] ZHANG Y B, ZHANG M, CHENG Q B, et al. Relationship between HPLC fingerprint chromatogram and antioxidant activity of *Forsythia suspense* leaves [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2017, 29(4): 629-634.
- [49] 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.
- [50] CHEN N D, FANG M Y, YU C F, et al. Research of spectral efficiency relationship between total flavonoids fingerprints and antioxidant activity of *Exocarpium citri grandis* [J]. J Guangzhou Univ TCM(广州中医药大学学报), 2012, 29(6): 702-706.
- [51] 张旭杰. 茜草指纹图谱及抗氧化活性相关性研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江大学, 2014.
- [52] 李秀阁. 典型相关分析在数据挖掘中的应用[D]. 长春: 长春工业大学, 2011.
- [53] LYU S W, DONG S Y, GUO Y Y, et al. Advance in application of data technique in spectrum-effect relationship of traditional Chinese medicines [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2015, 21(15): 226-230.
- [54] 李友坤. 神经网络的研究分析及改进应用[D]. 淮南: 安徽理工大学, 2012.

收稿日期: 2018-07-14

(本文责编: 李艳芳)