

· 思路与方法 ·

探讨概率神经网络在中药有效组分丹红配伍
规律研究中的应用罗斌¹, 王文瑄¹, 王江¹, 苗琦¹, 朱慧渊^{1*}, 董炳耀^{2*}

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 西安医学院第二附属医院, 陕西 西安 710068)

摘 要: 中药有效组分配伍是基于中医方剂配伍理论, 以组效关系为基础, 阐述中药有效组分的量效关系及其作用机理, 成为现今中医药研究的重点。然而, 定量评价中药有效组分配伍的研究报道较少, 研究方法较为单一, 限制了中医方剂的发展进程。本文以中药丹参红花组分配伍为示范, 针对 M 个丹参红花配伍实验组, 每组 N 个样本, T 个检测指标的实验数据, 建立概率神经网络(PNN)分类模型, 筛选最佳丹参红花组分配伍组, 寻找最佳配伍组的剂量, 旨在为中药有效组分配伍规律的研究提供一定的思路和方法。

关键词: 概率神经网络; 丹参; 红花; 组分配伍

中图分类号: R289.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-2392(2022)01-0036-05

DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.220009

近年来, 随着我国中医药研究的深入发展, 传统的中医复方配伍研究模式(饮片配伍)具有一定的局限性。如中药饮片的质量标准难控、化学成分复杂、作用机制尚不明确, 影响了中医方剂配伍规律研究的发展进程。因此, 中药有效组分配伍的相关研究成为现今中医方剂配伍研究的重点^[1]。本文将引入概率神经网络(PNN)分类模型, 以中药丹参、红花及其组分配伍为示范, 开展中药有效组分配伍规律研究, 旨在为中医方剂配伍基础研究提供一定的思路和方法。

1 概率神经网络(PNN)的含义及其应用的研究进展

概率神经网络(Probabilistic Neural Network, PNN)由贝叶斯决策理论与 Parzen 窗概率密度估计方法发展而来, 是一种能够进行信息处理的数学模型^[2]。该模型类似于大脑神经突触联接结构, 可用于一个任意函数逼近的机制研究, 从输入的数据“学习”然后自动将输入数据进行相关分类以及预测, 按照给定的参数

输出期望指标, 最终达到客观准确地优化筛选和评价^[3-4]。与其他经典的神经网络模型相比, 概率神经网络具有显著的优势: (1) 算法简单, 每个训练样本只需要提供 1 遍, 经 1 次训练完成; (2) 学习速度快, 样本处理方便, PNN 由给定的训练样本构成网络的模式层, 利用简单线性学习算法来解决非线性算法所要解决的复杂问题, 不需要进行误差反向传播计算, 一定程度上节省了运算时间; (3) 精确度高, PNN 能够达到实时处理数据的要求, 并显著减少误差^[5]。

针对概率神经网络的应用, 有关学者开展了理论及应用性相关研究, 分述如下: (1) 理论性研究。PNN 的理论性研究主要以降低网络结构复杂性, 模型改进和算法学习等为主。研究人员利用径向基神经网络(RBFNN)模式层神经元个数少于训练样本总数的特点, 将 RBFNN 模式层和输出层引入 PNN 的网络拓扑结构中, 不仅缩短了 PNN 的运行时间, 而且简化了 PNN 因训练样本过多导致的结构复杂问题^[6]。在概率神经网络和径向基神经网络结合的基础上, 有学者使用递归正交最小二乘法优化网络结构的隐中心矢量, 利用微遗传算法来求解网络的最后核函数控制参数, 进行模型改进, 进一步优化网络的结构^[7]。此外, 研究人员分别采用概率神经网络(PNN)、支持向量机(SVM)和 Logistics 判别模型 3 种机器学习算法, 对石林地区逐 3 h 时间间隔降水量的 8 个等级进行回归建

收稿日期: 2021-05-19 修回日期: 2021-06-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(81503491, 81630105, 81874366)

作者简介: 罗斌(1995-), 男, 硕士研究生, 中医方剂配伍抗脑缺血损伤的作用机制研究。

* 通讯作者: 朱慧渊(1979-), 女, 博士, 教授, 从事方剂量效关系和临床应用工作。董炳耀(1962-), 男, 副主任医师, 从事心脑血管等相关疼痛病证的临床治疗。

模。结果表明,PNN 在石林地区降水预报准确率方面具有显著的优势^[8]。(2)应用性研究。PNN 的应用性研究主要在模式识别、故障诊断和组合优化等领域。研究人员将 PNN 应用在雷达信号调制类型识别中,结果表明,PNN 算法对多种雷达调制类型信号有较高的识别精度,能显著提高其识别效率^[9]。此外,PNN 在尾气分析发动机故障中具有较高的诊断效率和正确率,并且其诊断的正确率随着样本容量的增大而提高^[2]。研究发现,流程工业中静态 PID 参数不能跟随被控装置的动态过程在线优化,研究人员利用 BP 神经网络对 PID 参数循环计算最优解,并通过 PNN 对最优解进行贝叶斯决策,从而产生最佳组合的 PID 参数,使被控装置在设定工况下稳定运行^[10]。综上所述,PNN 已经被广泛应用到各个领域,并取得了一定的成果。然而,将 PNN 应用于中药有效组分配伍规律研究鲜有报道。

2 中药有效组分配伍的含义及其相关研究进展

中药有效组分是指中药复方中具有相似化学性质或化学结构,并对疾病具有类似治疗作用的有效成分群^[11-12]。它是基于中医方剂配伍理论,从有效方剂出发,针对有限适应证(证候类型),通过多组分、多靶点、以整合调节为基本作用方式、并将辨病辨证相结合的中药应用新形式^[13]。中药有效组分配伍,是一种以中医学理论为指导,在明确方剂药效物质和作用机理的基础上,提取中药的有效组分,通过对有效组分的配伍关系、剂量进行研究,形成优于单味药或原方的有效活性成分的组配方^[14-15]。

目前,人们已经从多种中药中提取分离了单体和有效组分,并进行了相关药理学研究。其中,丹参-红花配伍是经典的活血化瘀药对,亦是有效组分配伍的典范,其药理作用及临床疗效均十分显著^[16-17]。研究发现,丹参-红花配伍比例为 3:1、2:1 时,可降低心肌缺血大鼠 CYP1A2、CYP2E1 和 CYP3A2 mRNA 表达,抑制酶的活性,最终减慢特异性代谢药物的代谢周期,并且在配伍比例为 3:1 时,抑制作用最强^[18]。现代药理学研究证实,丹参、红花及其主要组分(丹参酮、丹参素、丹酚酸和羟基红花黄色素)的作用机制主要是

抗炎、抗栓、抑制细胞凋亡、改善微循环、抑制氧化应激等^[19-20]。研究表明,丹参、红花的水溶性成分能够减轻脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能的缺损症状,促进神经功能的恢复,减轻脑组织梗死程度;显著提高脑组织中 SOD 活性,降低 MDA 含量,降低炎症因子(IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等)水平,并且丹参与红花水溶性成分组合配伍后的疗效优于丹参或红花水溶性成分单独使用^[21]。此外,丹参和红花配伍(比例为 3:1)制成的复方制剂——丹红注射液,已经被广泛地应用于心脑血管疾病的预防和治疗^[22]。丹红注射液能有效调节血脂水平,对高脂血症大鼠的脑缺血再灌注损伤具有明显的缓解作用,其机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体形成,降低 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 等炎症相关因子的表达有关^[23]。研究表明,丹红注射液能够显著改善临床患者的心肌缺血状态、修复血管内皮损伤、稳定动脉粥样硬化斑块、减小脑梗死面积、抗血小板聚集、改善脑血流等^[24-25]。然而,以往针对丹参红花的研究多以饮片配伍或中药单一成分模式为主,定量评价丹参红花组分配伍拮抗或协同效应较少^[26]。那么,如何从丹参红花有效组分配伍中筛选最佳配伍组,并寻找最佳配伍组的剂量,成为丹参红花有效组分配伍研究的关键。

3 概率神经网络(PNN)在丹参红花组分配伍规律研究中的应用

概率神经网络(PNN)属于无监督学习网络,具有算法简单、训练速度快、精确度高等特点。通过 Matlab 2019a 软件的 PNN 网络数据包编写程序,将待求的样本输入网络,保证其在贝叶斯准则下获得最优解^[27]。采用 PNN 概率神经网络分类模型开展中药有效组分配伍规律(以丹参红花为代表)的研究,极大地节省了统计分析时间,能够帮助我们获取准确、可靠的丹参红花最佳组分配伍,阐明中药组分配伍规律。此外,PNN 网络具有良好的模式分类和函数拟合能力,是一个四层的网络,第一层为输入层,第二层为径向基层,第三层为隐含层,第四层为输出层。筛选最佳配伍组的流程包括定义样本、创建 PNN 网络模型、进行网络训练、网络测试、显示结果,见图 1。

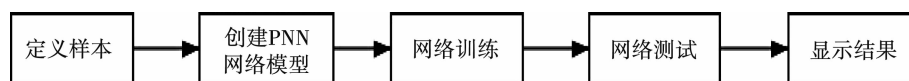


图 1 PNN 概率神经网络流程图

3.1 构建概率神经网络(PNN)分类模型

基于 MATLAB 软件,建立概率神经网络(PNN)分类模型,进行数理统计分析。用于筛选丹参红花最佳组

分配伍的 PNN 概率神经网络模型包含 $M \times N$ 份输入样本(每个组 N 个样本),每个样本有 T 个检测指标,分类组别为 M 组,建立 PNN 概率神经网络结构图,见图 2。

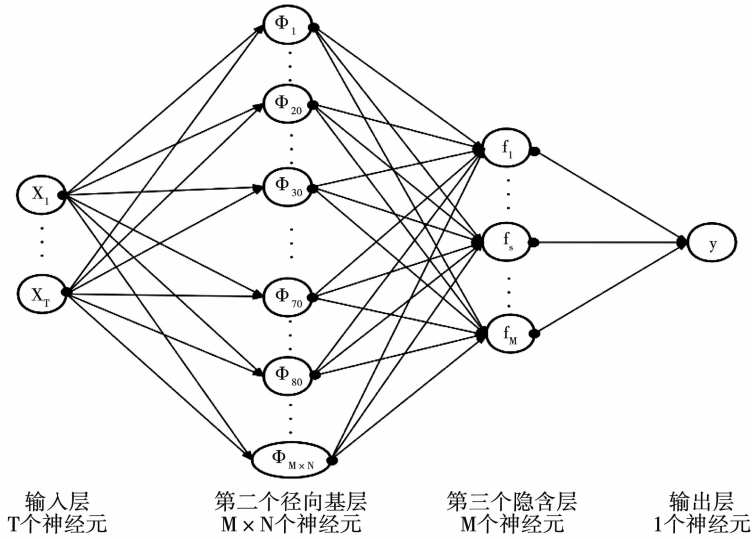


图 2 针对样本构建的 PNN 概率神经网络结构图

第一层输入神经元节点数与映射模型有关,本模型采用检测配伍效果的 T 个因素(检测指标)作为特征向量,用 $X_1, X_2, X_3, \dots, X_T$ 分别表示 T 个自变量,形成一个 T 维向量: $X = [X_1, X_2, X_3, \dots, X_T]$ 。网络的第一层输入层包含 T 个神经元,与输入特征向量维数一致。

第二层径向基层包含 $M \times N$ 个神经元节点,丹红配伍组共有 M 组,每组有 N 个样本,对应 $M \times N$ 个神经元节点,每个节点对应一个输入的训练样本。

第三层隐含层中用 y 表示丹红效应作为因变量,影响丹红效应的因素 X 作为自变量,分别为上述 T 个检测指标,丹红效应因变量 y 与 T 个自变量 X 的函数关系为: $y = f(X_1, X_2, X_3, \dots, X_T)$ 。隐含层包含 M 个神经元节点,对应 M 种分类模式。

第四层输出层,由于输出的结果是最佳丹红组分配伍组,故第四层输出层的神经元节点个数为 1。

3.2 筛选样本数据

3.2.1 PNN 网络训练

$M + 3$ 个组、每组 N 个样本(假手术组、模型组、 M 个丹红组分配伍组、阳性对照组)的实验数据,设置 M 个丹红配伍组,其中 T 个检测指标,指标的检测结果分别用 $A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q \dots$ 表示,每组 N 个样本,以丹红组 1 中样本 1 为例,实验数据编号为 $\{A_{11}, B_{11}, C_{11}, D_{11}, E_{11}, F_{11}, G_{11}, H_{11}, I_{11}, J_{11}, K_{11}, L_{11}, M_{11}, N_{11}, O_{11}, P_{11}, Q_{11} \dots\}$,因此总计 M 组丹红配伍组,每组 N 个样本,每个样本 T 个检测指标,共得到网络训练样本为 $T \times M \times N$ 的矩阵,总计训练数据 $T \times M \times N$ 个,见表 1。

表 1 PNN 网络训练样本

	样本序列	检测指标(A)	检测指标(B)	检测指标(C)	检测指标(D)	检测指标(E)	检测指标(F)
丹红组 1	1	A11	B11	C11	D11	E11	F11
	2	A12	B12	C12	D12	E12	F12
	3	A13	B13	C13	D13	E13	F13
	4	A14	B14	C14	D14	E14	F14
	N	A...	B...	C...	D...	E...	F...
丹红组 2	1	A21	B21	C21	D21	E21	F21
	2	A22	B22	C22	D22	E22	F22
	3	A23	B23	C23	D23	E23	F23
	4	A24	B24	C24	D24	E24	F24
	N	A...	B...	C...	D...	E...	F...
丹红组 M	1	AM1	BM1	CM1	DM1	EM1	FM1
	2	AM2	BM2	CM2	DM2	EM2	FM2
	3	AM3	BM3	CM3	DM3	EM3	FM3
	4	AM4	BM4	CM4	DM4	EM4	FM4
	N	A...	B...	C...	D...	E...	F...

把该矩阵的 $M \times N$ 组训练实验数据按照丹红配伍组别,依次输入 PNN 网络进行训练,进行网络分类误差的优化,从而提升后面的测试精确度。

3.2.2 PNN 网络测试

在 PNN 网络测试环节, $M \times N$ 组样本数据按照 M

组分类筛选,选取样本为 $T \times M$ 的矩阵,依次输入 PNN 网络进行自动最佳丹红配伍组别的筛选,见表 2。

3.2.3 显示筛选结果

PNN 网络输出对应的组号,即为丹红组分配伍最佳剂量组。

表 2 PNN 网络测试样本

	样本序号	检测指标(A)	检测指标(B)	检测指标(C)	检测指标(D)	检测指标(E)	检测指标(F)
丹红组 1	1	A11	B11	C11	D11	E11	F11
丹红组 2	2	A12	B12	C12	D12	E12	F12
丹红组 3	3	A13	B13	C13	D13	E13	F13
丹红组 4	4	A14	B14	C14	D14	E14	F14
丹红组 M	...	...	...	...	...	...	...

4 讨论

综上所述,本文通过构建 PNN 概率神经网络分类模型,开展中药有效组分配伍规律(以中药丹红配伍为示范)的相关研究,有利于更好地获取准确、可靠的中药有效组分配伍组和配伍剂量,为临床合理用药提供一定的理论依据。然而,PNN 应用于中药有效组分配伍规律的研究尚存在一些不足,如:(1)训练样本数量较大时,会造成隐含层神经元个数增多,导致 PNN 分类模型网络结构复杂化;(2)由于配伍组的药理、毒理作用机制尚不明确,PNN 优化筛选的中药组分配伍组仍需后续做进一步的完善。因此,我们将引入网络药理学,结合基因敲除技术,探讨中药及其有效组分配伍发挥作用的潜在信号通路,寻找合适的药物作用靶点,揭示其作用特征和分子机制^[28-29],为后续中医方剂配伍规律研究提供一定的新思路、新方法,为临床防治相关疾病提供一定的理论指导。

参考文献:

[1] 朱慧渊,党珊,万海同,等. 基于方剂配伍理论的中药有效组分配伍抗脑缺血再灌注损伤作用原理探讨[J]. 陕西中医,2016,37(10):1388-1389.

[2] 郝大鹏,巴寅亮,李春兰,等. PNN 神经网络在尾气分析发动机故障诊断中的应用[J]. 现代电子技术,2019,42(5):145-148.

[3] VARUNA S N, KUMAR T. Identification and classification of brain tumor MRI images with feature extraction using DWT and probabilistic neural network[J]. Brain Informatics,2018,5(1):23-30.

[4] DURAISAMY B, SHANMUGAM J V, ANNAMALAI J. Alzheimer disease detection from structural MR images using FCM based weighted probabilistic neural network[J]. Brain Imaging and Behavior,2019,13(1):87-110.

[5] 马运勇. 概率神经网络的结构优化研究及其应用[D]. 哈尔滨:哈尔滨工业大学,2008.

[6] 孟柳. 基于概率神经网络改进的人体健康评估研究[D]. 绵阳:西南科技大学,2019.

[7] 赵温波,杨鹭怡,王立明. 径向基概率神经网络的混合结构优化算法[J]. 系统仿真学报,2004,16(10):2175-2180,2184.

[8] 孙俊奎,王占良,张颖. 3 种修正的机器学习算法在逐 3h 降水量预报中的比较应用[J]. 甘肃科学学报,2020,32(1):46-51.

[9] 蒋兵,茅玉龙,曹俊纺. PNN 神经网络模型在雷达信号调制类型识别中的应用[J]. 现代电子技术,2018,41(23):67-71.

[10] 李吉涛,解丽华. 基于类脑计算的过程控制 PID 参数在线整定[J]. 电工技术,2019(2):3-6.

[11] 陈聪聪,秦雪梅,杜冠华,等. 中药有效组分“配伍艺术”的研究基础——组分配比研究策略[J]. 药科学报,2019,54(5):808-817.

[12] 刘丽梅,陈曦,岳广欣,等. 关于界定“中药组分”概念的若干思考[J]. 中草药,2018,49(11):2489-2495.

[13] 王永炎,王忠. 整体观视角对中医方剂配伍的研究[J]. 中国中药杂志,2016,41(15):2749-2752.

[14] 李冀,付殷,高彦宇. 中药有效组分配伍研究新进展[J]. 中医药信息,2014,31(3):162-164.

[15] 张伯礼,王永炎,商洪才. 组分配伍研制现代中药的理论和方法[J]. 继续医学教育,2006,20(19):89-91.

[16] 张玲. 丹红注射液对脑缺血保护作用的研究进展[J]. 药品评价,2019,16(12):7-9.

[17] 祝敬伟,齐继红. 丹红注射液治疗急性脑梗死的效果及对患者神经功能、炎症因子水平的影响[J]. 临床医学,2020,40(2):95-97.

[18] 王小平,杜少兵,白吉庆,等. 丹参-红花药对对心肌缺血大鼠 CYP450 酶活力和 mRNA 表达的影响[J]. 中成药,2021,43(3):782-786.

[19] 朱慧渊,苗琦,王江,等. 丹参、红花有效组分配伍对缺血性脑卒中大鼠脑组织致炎因子的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(21):77-83.

[20] 朱慧渊,韦克克,张琛,等. 丹参红花组分配伍对缺血性脑卒中后大鼠神经功能及脑组织病理学影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(2):12-15.

[21] 宋金军,周竹晨,陈冰,等. 丹参与红花水溶性成分配伍抗大鼠脑缺血再灌注损伤的作用研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(7):1616-1619.

[22] 王阶,赵涛,熊兴江,等. 丹红注射液治疗冠心病的作用机制与临

- 床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 173 – 178.
- [23] 李志威, 王玉, 杜海霞, 等. 丹红注射液对高脂血症大鼠脑缺血再灌注损伤的影响及其机制研究[J]. 中国药理学杂志, 2020, (5515): 1259 – 1265.
- [24] 付长庚, 刘龙涛, 王跃飞, 等. 丹红注射液临床应用中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 389 – 397.
- [25] LYU M, YAN C L, LIU H X, et al. Network pharmacology exploration reveals endothelial inflammation as a common mechanism for stroke and coronary artery disease treatment of Danhong injection[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 15427.
- [26] 邓常清, 黄小平. 中药有效组(成)分配伍的研究进展与述评[J]. 世界中医药, 2016, 11(4): 565 – 569.
- [27] 周佳伟. 概率神经网络的优化研究及其在医疗辅助诊断中的应用[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2018.
- [28] 范吉林, 朱婷婷, 薛振宇, 等. 基于网络药理学探讨丹参 – 红花药对治疗冠心病的作用机制[J]. 世界中医药, 2020, 15(24): 3740 – 3747.
- [29] 王雄, 邬玉芹, 陈红, 等. ApoE 基因敲除构建大鼠缺血性脑卒中模型的实验研究[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(8): 1302 – 1306.

Exploring Application of PNN in Compatibility Study of *Salvia miltiorrhiza* and *Carthamus tinctorius*

LUO Bin¹, WANG Wenxuan¹, WANG Jiang¹, MIAO Qi¹, ZHU Huiyuan¹, DONG Bingyao²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 2. The Second
Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710068, China)

Abstract: The effective components compatibility of Chinese medicinal is based on the theory of compatibility of TCM formula and based on the relationship between components and effects. Elaboration on quantitative effect relationship and mechanism of the effective components has become the research focus of TCM. However, the quantitative evaluation of the components compatibility of Chinese medicinal is rarely reported, and the research method is relatively simple, which limits the development of TCM formula. This study took the compatibility of *Salvia miltiorrhiza* and *Carthamus tinctorius* as the research object, aiming at the experimental data of M *Salvia miltiorrhiza* and *Carthamus tinctorius* compatibility experimental groups, N samples in each group and T detection indexes, establishing the probabilistic neural network (PNN) classification model, selecting the best compatibility group of *Salvia miltiorrhiza* and *Carthamus tinctorius* group, finding the dose of the best compatibility group, so as to provide some ideas and methods for the compatibility law of components of Chinese medicinal.

Key words: Probabilistic neural network; *Salvia miltiorrhiza*; *Carthamus tinctorius*; Component compatibility