

电子鼻检测量化清热药四气五味的研究

盛良 唐德才 王光耀 张亚 王兴华 陈建伟 徐陆周 何敏 张继
(南京中医药大学, 江苏南京 210023)

摘要 目的:探讨用电子鼻检测量化中西药物的四气五味的方法与可行性。方法:用电子鼻检测 13 味清热中药和 2 种西药(氧化苦参碱、靛玉红),观察各药主成分分析(PCA)和雷达图的相似性和差异性,以此作为检测量化依据。结果:本研究所检测的清热药之间 PCA、雷达图有较高的相似性,与它们相近气味相应。结论:电子鼻可以用于检测量化中西药的四气五味。

关键词 四气五味 中药检测 电子鼻 清热中药

中图分类号 R285.1 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2015)11-0059-04

中医学认为,药物都具有一定的性、味,通过了解中药的四气五味,分辨各种药物的共性与个性,从而有针对性地运用于临床。随着中西医结合的发展,学者们对现代医学指标与中医证型的关联进行了深入研究并有了一定的发现。我们也开始研究使用现代医学仪器检测中药的四气五味。《素问·六节藏象论》曰:“五气入鼻藏于心肺”,“五味入口藏于肠胃”,中药的四气五味肇始于鼻舌,口尝鼻闻可谓是最古老的检测中药物质能量的方法,后根据临床发展成推理气味。模拟鼻、舌的电子鼻舌已被广泛运用于很多行业二十余年,技术十分成熟。由于电子鼻舌是在智能传感器矩阵系统中配有不同类型的传感器,能充分模拟复杂的鼻舌功能,因而能检测鉴别气味和味道。据此,我们试用电子鼻检测量化中药的四气五味。本研究选择了 13 味清热中药 2 种西药(氧化苦参碱、靛玉红),使用电子鼻检测各药物,分析主成分,绘制雷达图,以观察药性近似的药物经电子鼻的检测,结果有无相似性,现将结果报道如下。

1 实验材料

1.1 仪器 电子鼻,Alpha M.O.S.,中国,αFOX 4000 系统和 αSOFTV9.1 软件,自动进样器 HS100。本仪器检测灵敏度高,通常可达到 PPb 级。

1.2 药物 13 味中药均为道地药材,经我校中药鉴定专家王春根教授鉴定为正品;西药根据笔者提出的假说选择与本研究所检测的中药气、味相近、相异者 2 种^[1-3],均为中国药品生物制品检定所提供的化学对照品。药物编号与性味见表 1,中药性味根据《中药学》^[4]。中药均粉碎过 80 目筛,编号,备用。每味药电子鼻检测重复 4 次。

表 1 药物编号与性味

编号	药名	性味	编号	药名	性味
27	石膏	甘、辛,大寒	36	氧化苦参碱	PkaHB*5.02 log0.95,预测性味:酸,凉
28	知母	苦、甘,寒			PkaHA10.96 HB*-0.20(计算)
29	天花粉	甘、微苦,微寒	37	靛玉红	Log2.48,预测性味:咸、辛,寒
30	栀子	苦,寒	38	青黛	咸,寒
31	黄芩	苦,寒	39	板蓝根	苦,寒
32	黄连	苦,寒	40	穿心莲	苦,寒
33	黄柏	苦,寒	43	芒硝	咸、苦,寒
34	苦参	苦,寒	44	胆矾	酸、涩、辛,寒

1.3 待测样品 中药:称取 2g,加 60mL 蒸馏水,浸泡 30min 后煮 30min,取 1mL,装入 10mL 样品瓶中。西药:称 10mg,加 4mL 水,超声水浴 20min,取 1mL,装入 10mL 样品瓶中。

1.4 电子鼻参数 载气:合成干燥空气;流速:150mL/min;样品准备:1mL 样品置于 10mL 样品瓶中;顶空产生参数:产生时间 300s,产生温度 50℃,搅动速度 500r/min;顶空注射参数:注射体积 1200μL,注射速度 1200μL/s,注射针总体积 2.5mL,注射针温度 60℃;获取参数:获取时间 120s。

基金项目:江苏省科学技术厅基础研究计划(自然科学基金)资助项目(BK2012857)

2 研究方法

2.1 主成分分析(PCA) PCA是一种包含了向量分析和相关矩阵的分类技术,通过旋转数轴使数据间的最大差异性得以显现,通过计算得到一组新的数轴来捕捉整个数据集间的最大差异,用于挖掘有用的信息,给出具有不同气味区域和簇的描述性图表。PCA是从多个数值变量(指标)之间的相互关系入手,利用降维思想,将多个变量(指标)化为少数几个互不相关的综合变量(指标)的统计方法,其基本思想方法与中药的四气五味相类似。中药药性从中西医结合观点看,就是将复杂的中药化学成分降维为四气五味,笔者称之为四气五味宏观化学成分^[2]。

2.2 差异指数 差异指数是一无量纲的值,用于表示样品间的差异,差异指数越小,表示相似性越大,反之,越小。

3 研究结果

见图1—图5,表2—表4。

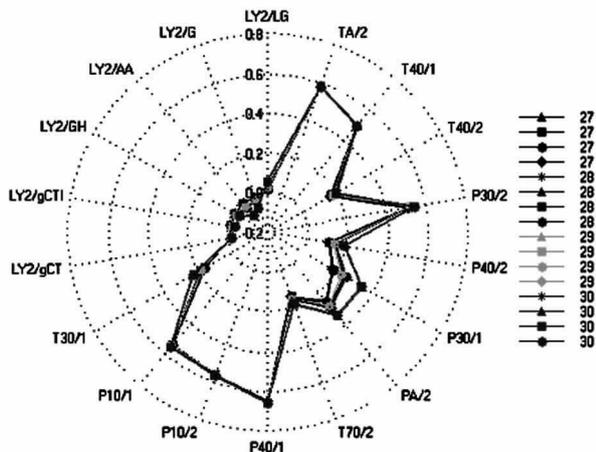


图1 样品27—30雷达图

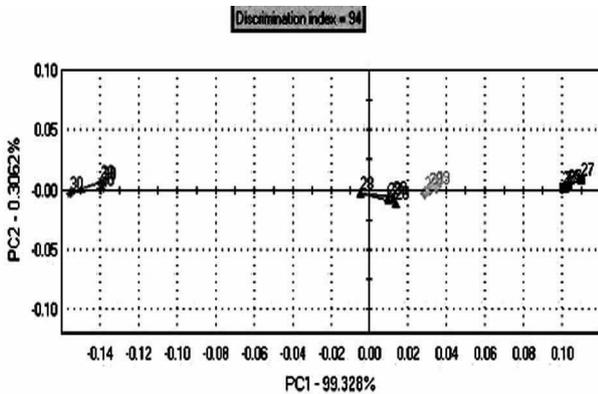


图2 样品27—30 PCA

表2 样品27—30差异指数

药物编号	28	29	30
27	0.0966	0.0725	0.247
28		0.0249	0.151
29			0.175

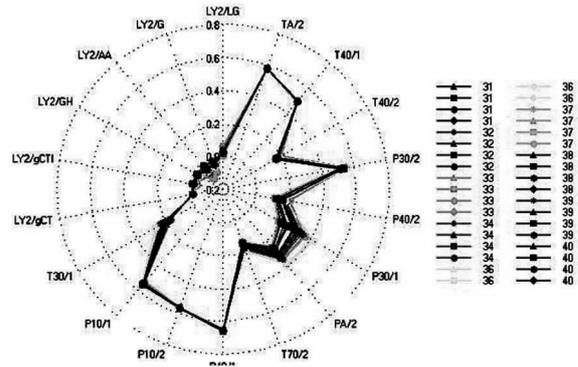


图3 样品31—34、36—40雷达图

表3 样品27—34、36—40雷达图 PA/2、P30/1、P40/2 数据

	27	28	29	30	31	32	33	34	36	37	38	39	40
PA/2	0.26	0.29	0.28	0.34	0.29	0.29	0.36	0.34	0.40	0.26	0.27	0.32	0.32
P30/1	0.18	0.25	0.23	0.34	0.24	0.25	0.37	0.34	0.43	0.19	0.20	0.30	0.32
P40/2	0.11	0.14	0.14	0.19	0.14	0.14	0.21	0.18	0.18	0.11	0.12	0.16	0.16

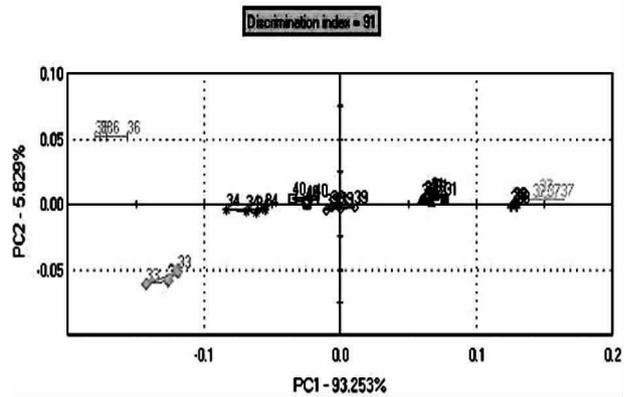


图4 样品31—34、36—40 PCA

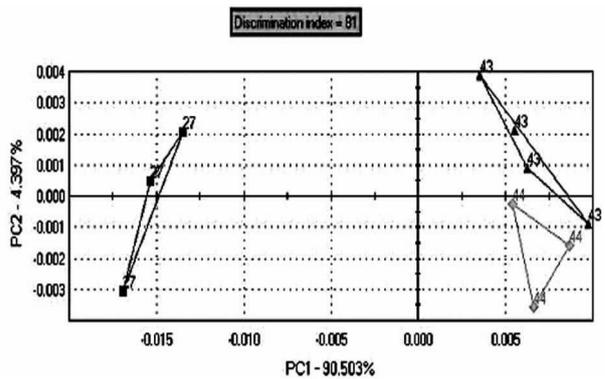


图5 样品27、43、44 PCA

表4 31—34、36—40差异指数

药物编号	32	33	34	36	37	38	39	40
31	0.0103	0.210	0.139	0.247	0.0817	0.0566	0.0741	0.0982
32		0.202	0.131	0.239	0.0906	0.0650	0.0651	0.0893
33			0.0816	0.117	0.286	0.262	0.139	0.121
34				0.119	0.219	0.195	0.0666	0.0488
36					0.325	0.303	0.179	0.154
37						0.0322	0.155	0.179
38							0.129	0.154
39								0.0260

4 讨论

4.1 验证目的

4.1.1 验证中药四气五味与其功效相应 能否使用现代科学仪器电子鼻检测量化中药物质能量结构四气五味与功效关系,是本验证的首要目的。分四类如下:气、味相同,功效相近;气、味相同,功效相异;气同而味异,比其功效;味同而气异,比其功效。因本验证均为寒药,故无气异项。

27—30 是清热泻火药,31—34 是清热燥湿药,38—40 是清热解毒药,以上三类同属清热药,一同检测,看电子鼻能否检测出它们同属清热药的共性,以及测出它们泻火、燥湿、解毒的子类共性。43 芒硝属攻下药,44 胆矾属涌吐药,27 石膏属清热泻火药,3 药部分气味相同相近并且化学成分相似,故设计此 3 药,看能否检测出区别。

4.1.2 验证西药四气五味 中西药同治一病,在临床上早就会通,通过电子鼻检测,可以验证西药也有中药四气五味药性。36、37 为中药有效成分,根据笔者提出的假说^[1-3],按照它们的 Pka、log P 值,其气味预测如表 1 所示,36 氧化苦参碱为清热燥湿对照药,37 靛玉红为清热解毒对照药。

4.1.3 验证中药有效成分是否反映中药药性 中药有效成分是以现代医药的理化检测结果为标准而称其有效的,同样难以纳入中医药理论体系,本研究选用中药及其有效成分进行对照,二者以中药四气五味为标准进行检测,看有效成分是否反映中药药性。36 氧化苦参碱是 34 苦参的有效成分,37 靛玉红是 38 青黛的有效成分,以此验证有效成分也有气、味,并且只能一定程度反映中药药性。

4.2 验证中药四气五味能量结构与其功效相应

4.2.1 清热药共性检测 27—30、31—34、38—40 均为寒性药,本类药统称清热药,属药性相同,功效相近。图 1、图 3 雷达图极为相似,从数据上看,各计数点几乎重叠,仅在 P40/2、P30/1、PA/2 处有所差异,相差 0.10~0.25,显示其共性,详见表 3。从差异指数看,表 2、表 4 显示,样品差异都不大,差异指数越小,表示相似性越大。本结果体现了同属清热药为其共性,但其又可分为以下三个子类:

清热泻火药。27—30 是清热泻火药,本类药多甘(苦)寒,清热力较强,治火热较盛证^{[5]172}。本实验所选此类药 27—30 样品相似度很高,尤其是样品 27、28、29,各个传感器的响应值非常一致,基本上可以认为是同类物质。从图 2 可见,三者相距很近;表 2 可见差异指数很小,而 30 差异指数稍大。30 与前三者不同的原因是:前三者(石膏、知母、天花粉)

味甘辛苦,甘辛为阳主升,清气分之火,主归肺、胃经;30(栀子)味苦为阴主降,兼入血分,泻血热之火,凉血利湿,主归心、肺、三焦经。如果进一步分析,图 2 中 28、29 相距更近,表 2 显示它们差异指数小至 0.0249,这是由于二药(知母、天花粉)同为苦、甘,寒,如果说二药之间的不同只是气味程度不同;27 与 28、29 差异指数稍大为 0.0966、0.0725 的原因是:27(石膏)甘、辛,大寒,较 28(知母)、29(天花粉)多辛味,而后者较前者多苦味。所有异同,均因气同味异,而导致功效不同,其检测量化精确反映了传统认识的正确性,连子类中的个体差异也能区别。

清热燥湿药。31—34 是清热燥湿药,本类药多苦寒,清热之中,燥湿力强^{[5]187}。31 黄芩、32 黄连、33 黄柏三药性皆苦寒,体现气、味相同,功效相似。但黄芩偏泻上焦之火,归肺、胆、脾、胃、大肠、小肠经;黄连偏泻中焦之火,归心、脾、胃、胆、大肠经;黄柏偏泻下焦之火,归肾、膀胱、大肠经^[7]。这是典型的气味相同而功效不同,电子鼻亦检测出其差异。表 4 显示差异指数:因 31、32 药物差异指数小至 0.0103,而图 4 亦相近,可看成一组;同样 33 与 34 药物差异指数为 0.0816,图 4 相近,可看成另一组。这样清热燥湿药可分成二组,体现气、味相同,功效相异,同中有异。为何分成二组?由于湿热所侵肌体部位不同,因而必须用相应归经的药物予以治疗。31、32 归经偏上中焦,同归胆、脾、胃、大肠经,与检测结果一致;33、34 归经偏下焦,当同归肾、膀胱、大肠经,34 苦参在教材中虽未见归肾经,但《本草求真》记苦参:“专入肾”^[6]。若再细分之,31、32 差异指数小至 0.0103,33 与 34 差异指数为 0.0816,二组相比,前者小于后者,故图 4 见前者相近,后者相远。

清热解毒药。38—40 是清热解毒药,本类药性多苦寒,清热之中更长于解毒^{[5]187}。从图 4 及表 4 差异指数可以看出,38 青黛、39 板蓝根、40 穿心莲样品相似度很高,三药相距不远,其差异指数不大,故为同类。但细分之,37 靛玉红与 38 在表 4 中差异指数小至 0.0322,而在图 4 中相近,可看成一组;39 与 40 在表 4 中差异指数小至 0.0260,而在图 4 中相近,可看成另一组。这样清热解毒药就和清热燥湿药一样,也分成二组,体现同中有异。其原因是热毒所侵肌体部位不同,因而必须用相应归经的药物予以治疗。39、40 药性同为苦寒,而 38 药性咸寒,其味一苦一咸不同,味不同导致归经不同。39 板蓝根可用治外感风热,发热头痛咽痛^[7],当归肺经,古医书无入肺经之说,新加后 39、40 同归心、肺经相似度

大;37 靛玉红为 38 青黛的有效成分,归经、功效相似,故分别分成二组。同上例还可再细分之:37、38 差异指数小至 0.0322,39 与 40 差异指数小为 0.0260,两组相比,前者大于后者,故在图 4 中前者相远,后者相近。

4.2.2 清热药子类区分 从图 4 清热燥湿药与清热解毒药的图形看,二者相互杂居,具有交叉性。(1)从图 4 可见,31、32 燥湿药夹在 37、38 与 39、40 清热解毒药之中,从表 4 看,31 与这四味中药差异指数依次为 0.0817、0.0566、0.0741、0.0982,32 与这四味中药差异指数依次为 0.0906、0.0650、0.0651、0.0893,都较小,具有共性。对这六药进行比较,我们发现其确有共性。如除均性寒清热外,它们都能治呼吸系统疾病,从中医归经来看,都可归肺经、大肠经,这是六药共有药性。32 黄连、39 板蓝根例外,医籍未载此二药归肺经,但黄连现代临床用于治疗肺结核、肺脓肿、呼吸道感染、百日咳等,板蓝根可治感冒,可推测此二药入肺经^[7]。由本例可见,电子鼻不仅能够证明传统中药四气五味上的正确与否,同时能够补充古医药认识上的遗漏不足。(2)从图 4 可见,34 苦参燥湿药与 39、40 清热解毒药相近,从表 4 可见,34 与 39、40 差异指数小至 0.0666、0.0448,而图 4 中三药相近,具有共性。34 苦参虽列燥湿药,但其归经与 39、40 有相似之处,如其功效杀虫可谓清热解毒。此七药既反映了中药气、味相同,功效相近;也反映了气、味相同,功效相异。

可见,电子鼻既检测区分这些药物同属清热药为其共性,又检测出可分为三子类的差异性,同时也分别检测出三子类中的同中有异,直至子类层次的个体差异等三个层次。可见,中药的四气五味可通过现代仪器进行检测量化。

4.3 验证可从中药四气五味能量结构与化学成分结构的关系上会通中西药 现代药物的化学成分是现代药物实体结构的载体,目前的药物理化检测就是以此为物质基础。中药的化学成分复杂,目前只能从有效成分上说明功能状态,并且因两种医学体系而不能与西药会通,能否找到一种现代仪器,既能从化学成分空间结构上又能从物质能量四气五味结构上统一检测呢?本实验证明可以用电子鼻检测量化。27 石膏主含 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、43 芒硝主含 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 、44 胆矾主含 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$,三者化学成分、结构相似,故其中药药性相似,虽不完全相同,但有其共性。电子鼻检测数据显示,43 与 44 几乎一致,27 与 43、44 数据绝大部分相同,其总体相同性占 86.1%,相异性占 13.9%,这和它们的化学成分结构有较大相似性是一致的,详见图 5。化学成分

同中有异,导致气味同中有异,根据笔者假说,金属元素给出电子而吸收能量为寒^[7],以上三中药的正离子均属金属元素,故其气同为寒性,功效清热泻火。由于三者给出电子的能力有大小不同,其气寒程度也有不同,与气平衡的味的大小也相应不同,在化学成分上就表现为所含 H_2O 数多少不同。本类属气同而味异,致其功效同中有异:27 石膏,甘辛寒,清热泻火,治胃火牙痛、头痛、实热消渴等,火煨有敛疮生肌、收湿、止血等作用;43 芒硝,咸苦辛寒,寒清热泻火,咸苦辛润燥,攻下通便,可治积滞便秘、咽痛、口疮、目赤、痈疮肿痛等;44 胆矾,酸涩辛寒,酸涩辛味,收敛上行,寒清火热,故“能涌风热痰涎,发散风木相火”,“治咽喉口齿疮毒有奇功”。与其化学成分、结构相似相应,三者功效有相似之处,尤其是 43 芒硝、44 胆矾。

4.4 验证中药有效成分只能一定程度反映中药药性 34 苦参的有效成分是 36 氧化苦参碱,二者有一定相似度,差异指数是 0.119。38 青黛的有效成分是 37 靛玉红,二者差异指数是 0.0322,相似度很大,由此可将 37 靛玉红列为清热解毒药,这也是与 38 形成一组的原因,图 4 所示也可为证。34 与 36 相距较远,而 37 与 38 差异较小,故 36 氧化苦参碱代表苦参的有效程度远远低于 37 靛玉红代表青黛的有效程度。此二例极能说明有效成分有一定合理性,但代表程度差异很大,不能全部有效代表原中药药性,即使 37 靛玉红代表青黛的有效程度很高,却不如 39、40 二种不同的药相似度高。

参考文献

- [1] 盛良.论中药四气五味与电子得失吸推偏移能级升降说.上海中医药杂志,2008,42(2):4
- [2] 盛良.论中药四气五味的宏观化学成分说.上海中医药杂志,2008,42(7):63
- [3] 盛良.中药四气五味的量化.现代中西医结合杂志,2004,13(22):2943
- [4] 高学敏.中药学.北京:中国中医药出版社,2002:93,95,97,101,106,108,110,114,126,124,122,183,591
- [5] 高晓山.中药药性论.北京:人民卫生出版社,1992
- [6] 国家中医药管理局.中华本草(精选本).上海:上海科学技术出版社,1998:912
- [7] 盛良.论化学元素具有寒热温凉四性:一论中药四性与现代化学的统一.中国中医基础医学杂志 2003,9(1):14,29

第一作者:盛良(1945—),男,教授,硕士研究生导师,主要研究中西医结合基础理论会通。shengliang295@163.com

收稿日期:2015-03-15

编辑:吴宁