

均匀设计-偏最小二乘回归结合因子分析
探索大黄-厚朴组分配伍的规律

陈银芳^{1,2}, 余日跃^{1,3*}, 业康¹, 聂斌¹, 彭红¹, 徐国良^{1,3}
(1. 江西中医药大学, 南昌 330004; 2. 湖南中医药大学, 长沙 410208;
3. 江西省中药药理学重点实验室, 南昌 330004)

[摘要] 目的:采用均匀设计和偏最小二乘回归结合因子分析考察大黄-厚朴中大黄素、芦荟大黄素、厚朴酚及和厚朴酚 4 种成分的组方配伍规律。方法:健康雄性 SD 大鼠 160 只,随机分为 8 个组,依次为假手术组、模型组及四因素六水平均匀设计的 6 个配方组。胰胆管内逆行注射 3.5% 牛磺胆酸钠法建立急性胰腺炎大鼠模型。术后 6、24 h 分别检测血清淀粉酶(AMS),胰脂肪酶(PL),白细胞介素-6(IL-6),IL-10,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的含量变化。偏最小二乘回归分析探索各因素对各药效指标的影响规律,因子分析抽提多项指标中的公共因子。结果:各组分对急性胰腺炎病症的贡献度排序为厚朴酚>和厚朴酚>大黄素>芦荟大黄素。因子分析抽提出隐藏在多项指标后的公共因子为胰腺损伤因子(AMS,IL-6 和 TNF- α)和炎症因子(PL 和 IL-10)。结论:采用均匀试验设计、偏最小二乘回归结合因子分析可有效地分析组分配伍中多因素与多效应成分之间的关联规律,为临床病症的治疗提供方-症更为对应的组分配方。

[关键词] 均匀设计;偏最小二乘回归分析;因子分析;急性胰腺炎;大黄素;厚朴酚;和厚朴酚

[中图分类号] R283.6;R945;R285.5;R289 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2017)13-0008-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfxj.2017130008

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170420.1057.040.html>

[网络出版时间] 2017-04-20 10:57

Exploration of Compatibility Regularity of Components in Rhei Radix et Rhizoma and
Magnoliae Officinalis Cortex by Uniform Design-partial Least Squares
Regression Combined with Factor Analysis

CHEN Yin-fang^{1,2}, YU Ri-yue^{1,3*}, YE Kang¹, NIE Bin¹, PENG Hong¹, XU Guo-liang^{1,3}
(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanchang 330004, China;
2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;
3. Key Laboratory of Pharmacology of TCM of Jiangxi Province, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the compatibility regularity of components (emodin, aloee-emodin, magnolol and honokiol) in Rhei Radix et Rhizoma and Magnoliae Officinalis Cortex by uniform design and partial least squares regression combined with factor analysis. **Method:** SD rats were randomly divided into 8 groups, including sham-operated group, model group and six compatibility groups. The rat model of acute pancreatitis was established by the retrograde injection of 3.5% sodium taurocholate. Abdominal aortic blood was drawn at 6 hour and 24 hour for determination of serum amylase (AMS), pancreatic lipase (PL), interleukin-6 (IL-6), IL-10 and tumor necrosis factor- α (TNF- α). The partial least squares regression was adopted to explore the influence

[收稿日期] 20170109(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81160424);国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2010CB530603);江西省中医药科技计划项目(2015A247)

[第一作者] 陈银芳,硕士,讲师,从事中药学研究,Tel:0791-87118919,E-mail:chenyinfang_1984@126.com

[通讯作者] *余日跃,博士,硕士生导师,教授,从事中药药理学研究,Tel:0791-87118919,E-mail:yry59@126.com

law of factors on efficacy index, and factor analysis was used to extract the public factors in indexes. **Result:** The influence degree of each component on acute pancreatitis was in the order of magnolol > honokiol > emodin > aloe-emodin. Factor analysis extracted two public factors, such as pancreatic injury factors (AMS, IL-6 and TNF- α) and inflammatory factors (PL and IL-10). **Conclusion:** This method, uniform design-partial least squares regression combined with factor analysis, can effectively clarify the correlation and regularity between many factors and many components, which can provide more suitable effect formulas for clinical symptoms.

[**Key words**] uniform design; partial least squares regression analysis; factor analysis; acute pancueatitis; emodin; magnolol; honokiol

大承气汤^[1]为《伤寒论》中的经典名方,主峻下热结之功用。目前临床多用其治疗急腹症,如各类肠梗阻、胃肠功能障碍、急性胰腺炎、急性胆囊炎等。临床观察类文献研究表明急性胰腺炎是大承气汤治疗最多的疾病^[2]。孙海军等^[3]研究发现在纠正水电解质紊乱、消炎、肠胃减压、抑酶抑酸等常规治疗基础上联用大承气汤加减治疗的患者住院天数,胃肠减压时间及实验室指标恢复正常的时间明显优于没有加用大承气汤的患者,其治疗总有效率明显提高。潘丽芸等^[4]探究了大承气汤治疗外科急腹症的历史沿革,认为大承气汤不仅能阻止炎性介质的释放,还能阻断炎性细胞因子链启动后的瀑布效应,其在治疗急性胰腺炎的机制是多方面、多途径的。

课题前期已系统完成了大承气汤配伍拆方研究,发现该方的作用以大黄、厚朴两药占主导,且二者具有一定的协同交叉作用。大黄的主要有效成分为大黄素和芦荟大黄素,厚朴的主要有效成分为厚朴酚及和厚朴酚。研究表明这些成分单独或配伍使用均能很好地干预胰腺炎病症^[5]。陈霞等^[6]发现大黄素可减少急性重症胰腺炎时肠黏膜细胞的凋亡,以通过保护肠黏膜屏障的方式而助益于重症急性胰腺炎的治疗。李锦山等^[7]研究表明芦荟大黄素治疗可有效降低重症急性胰腺炎大鼠血清中白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- α 的水平。王海曼等^[8]研究发现厚朴酚可通过调节树突细胞不同亚型的分化,以促进 Th0 向 Th2 分化,进而增强抗炎作用,减轻机体急性胰腺炎时局部及全身炎症反应。此外,还有报道和厚朴酚可呈时间及剂量依赖性地通过凋亡线粒体通路来调控急性胰腺炎腺泡细胞的坏死^[9]。

因中药处方的成分过于繁杂,物质基础不甚清楚,其药效作用、机制等的研究始终未取得突破性进展。而单一有效成分的研究,又完全违背了中医组方的原则,难以发挥中药配伍的协同作用。组分配

伍则既可遵循传统方剂的配伍理论与原则,又可在明确的物质基础上,针对临床具体病证,优化出最适宜的中药组分处方,这是现代中药研制的新模式^[10]。但是,该模式也存在组分因素多且复杂,组分间、疗效指标间多重交互作用^[11]等问题。因此,合理有效的实验设计及数据分析是组分配伍优化的关键所在。本实验采用均匀设计^[12]考察大黄素、芦荟大黄素、厚朴酚及和厚朴酚 4 个组分配伍在急性胰腺炎大鼠上的治疗效果,通过偏最小二乘回归法探究各组分与各疗效指标的对应关系,因子分析提取了多个疗效指标的共性因子,从而在一定程度上理清了组分配伍中多因素与多效应之间的关联规律,为临床病症治疗提供方-症更为对应的组分配方。

1 材料

D-37520 型台式高速冷冻离心机(美国 Thermo 公司),ELx800 型吸收光酶标仪(美国 Bio-Tek 仪器有限公司),KDS310 型微量恒流泵(美国 Stoelting 公司)。厚朴酚、和厚朴酚、大黄素及芦荟大黄素对照品(江西本草天工科技有限责任公司,批号分别为 H10-110611, H11-110116, D04-111012, L36-111012,纯度均为 98%),戊巴比妥和牛磺胆酸钠(TC)(美国 Sigma 公司,批号分别为 20100511, 088K5316V),二甲基亚砷(DMSO,北京索莱宝科技有限公司,批号 302A035),淀粉酶测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20130712),胰脂肪酶试剂盒(武汉优尔生科技股份有限公司,批号 L130709198);白细胞介素-6(IL-6),IL-10,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(美国 eBioscience 公司,批号分别为 79555026, 84075012,79554032)。

SPF 级 SD 雄性健康大鼠 160 只,体重(200 $\pm$ 20) g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,合格证号 SCXK(湘)2011-0003。经江西中医药大学实验动物伦理委员会批准,批准号 20130422。

2 方法与结果

2.1 动物模型 采用胰胆管内逆行注射 3.5% 牛磺胆酸钠法建立急性胰腺炎大鼠模型^[13-14]。假手术组,除不推注牛磺胆酸钠外,其余操作与模型组一致。

2.2 动物分组及给药 SD 大鼠适应环境 7 d,随机分为假手术组、模型组及 6 个配方组,每组 20 只,于造模后炎症初期 6 h 和炎症成熟期 24 h 取样,各 10 只大鼠。在预试验基础上,配方治疗组确定在手术完成 15 min 后,厚朴酚、和厚朴酚溶液(溶于无菌 5% DMSO 溶液中)于十二指肠下端 15 cm 处小肠穿刺给药,大黄素、芦荟大黄素溶液(溶于无菌 1% NaOH 溶液中)于腹腔给药^[6]。配方组成应用 DPS 13.5 软件进行四因素六水平均匀设计。以大黄素、芦荟大黄素、厚朴酚及和厚朴酚 4 个成分为因素,剂量均在 0~80 mg·kg⁻¹取 6 个水平(除 0 外,其余水平呈 2 倍递增)。见表 1。

2.3 指标检测 为观测炎症发展的进程,确定选择造模后 6,24 h 大鼠腹主动脉取血,静置 2 h 后,4 ℃ 下 3 500 r·min⁻¹离心 15 min,取上清,置于-80 ℃

表 1 大承气汤中组分配伍的均匀试验设计

Table 1 Uniform experiment design for compatibility of components in Da Chengqitang

No.	X_1	X_2	X_3	X_4
	大黄素	芦荟大黄素	厚朴酚	和厚朴酚
1	80	0	20	10
2	40	20	5	80
3	20	40	80	5
4	10	10	0	0
5	5	5	40	40
6	0	80	10	20

冰箱中密封保存。血清淀粉酶(AMS),胰脂肪酶(PL),IL-6,IL-10,TNF-α 各指标均参照对应试剂盒的要求进行样品处理、检测与数据处理。

2.4 统计分析 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。所有统计数据在 SPSS 20.0 软件包上完成。

2.5 大鼠血清中各检测指标含量的变化 各组大鼠分别于造模后 6,24 h 腹主动脉取血,测定血清中 AMS,PL,IL-6,IL-10 和 TNF-α 含量,结果见表 2。

表 2 不同组别大鼠血清中 AMS,PL,IL-6,IL-10 和 TNF-α 的含量($\bar{x} \pm s,n=10$)

Table 2 Contents of AMS,PL,IL-6,IL-10 and TNF-α in rat serum from different groups($\bar{x} \pm s,n=10$)

组别	t/h	AMS/U·L ⁻¹	PL/ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-10/ng·L ⁻¹	TNF-α/ng·L ⁻¹
假手术	6	26 770 ± 4 780	26 795 ± 3 641	519.54 ± 37.42	161.24 ± 24.17	231.92 ± 19.47
	24	22 300 ± 3 550	29 089 ± 4 914	491.16 ± 72.00	154.98 ± 24.43	229.79 ± 6.46
模型	6	84 350 ± 3 250 ³⁾	35 323 ± 12 830	1 058.97 ± 171.33 ³⁾	162.72 ± 24.19	412.77 ± 60.26 ³⁾
	24	89 520 ± 9 570 ³⁾	52 941 ± 11 296 ³⁾	1 029.87 ± 180.06 ³⁾	144.28 ± 26.50	363.83 ± 124.34 ³⁾
配方 1	6	82 110 ± 10 520	26 264 ± 5 778	802.38 ± 112.45 ¹⁾	180.44 ± 38.01	309.88 ± 24.53 ¹⁾
	24	56 260 ± 3 150 ²⁾	18 272 ± 4 974 ²⁾	672.37 ± 296.85 ²⁾	191.23 ± 52.29 ¹⁾	283.25 ± 123.75
配方 2	6	74 620 ± 20 050	32 509 ± 11 905	727.51 ± 192.26 ²⁾	155.31 ± 20.74	325.53 ± 92.11 ²⁾
	24	60 550 ± 9 090 ²⁾	44 110 ± 12 126	487.61 ± 22.97 ²⁾	176.81 ± 20.91	248.09 ± 28.68
配方 3	6	77 420 ± 17 040	26 826 ± 5 813	758.34 ± 174.76 ²⁾	198.19 ± 43.93	270.77 ± 57.54 ²⁾
	24	70 150 ± 13 490 ¹⁾	23 067 ± 10 552 ²⁾	650.71 ± 159.03 ²⁾	185.48 ± 37.09	260.99 ± 43.64 ¹⁾
配方 4	6	86 450 ± 21 440	35 063 ± 16 250	591.94 ± 169.06 ²⁾	208.87 ± 32.21	332.77 ± 121.29
	24	65 680 ± 26 290 ¹⁾	20 561 ± 12 214 ²⁾	613.95 ± 88.45 ²⁾	208.53 ± 42.31 ²⁾	302.98 ± 21.46
配方 5	6	52 230 ± 15 720 ¹⁾	10 756 ± 5 746 ²⁾	742.27 ± 118.52 ²⁾	209.21 ± 36.78	301.12 ± 66.89 ¹⁾
	24	52 970 ± 8 020 ²⁾	17 884 ± 9 144 ²⁾	593.39 ± 204.34 ²⁾	229.89 ± 41.48 ²⁾	231.99 ± 24.33 ²⁾
配方 6	6	85 660 ± 14 690	15 076 ± 5 639 ²⁾	710.12 ± 152.01 ²⁾	160.27 ± 26.12	323.04 ± 61.18
	24	85 530 ± 18 040	26 955 ± 10 189 ²⁾	684.95 ± 144.99 ²⁾	156.21 ± 28.14	338.89 ± 55.65

注:与模型组同时时间点比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与假手术组同时时间点比较³⁾ $P < 0.01$ 。

由表 2 可知,与假手术组比较,模型组的 AMS 在 6,24 h 时均显著升高($P < 0.01$),PL 在 24 h 也呈现出明显升高的趋势($P < 0.01$),参考《中国急性胰腺炎诊治指南》的标准^[15],说明模型组在手术后 24 h 造模成功。与模型组比较,配方 1~5 组动物

24 h 时 AMS 均有不同程度的下降($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组相比,除配方 2 组外,其余各给药组动物 24 h 时 PL 均有不同程度的下降($P < 0.01$);与模型组相比,配方 1~6 组动物 6,24 h 时 IL-6 有显著的下调($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组相比,各

配方组动物 6,24 h 时 TNF- α 呈下调趋势,其中配方 1,2,3,5 组有显著性差异 ($P < 0.05, P < 0.01$);与模型组相比,IL-10 则呈现上升趋势,其中配方 1,4,5 组数据有显著性差异 ($P < 0.05, P < 0.01$),反映了机体内抗炎作用加强,炎症在药物干预下将得到更有效的控制。表明经各配方治疗后,各组动物胰腺炎病症状态均有所好转,药物起效。

2.6 各疗效指标与各组分偏最小二乘回归分析
为使数据分析更加准确,避免过大或过小数据出现,实验数据利用 DPS 13.5 软件进行数据归一化处理,即将每组中最大的 1 个数值定为 1,并将其他所有数据除以最大值进行转换。将 24 h 检测数据用 DPS 13.5 软件归一化处理后进行偏最小二乘回归分析,得 AMS 对各组分的回归方程 $Y_1 = 0.227\ 22 - 0.002\ 859X_1 + 0.018\ 825X_2 - 0.003\ 369X_3 - 0.021\ 391X_4$ ($R^2 = 0.834\ 3$),说明该方程能较好地拟合方中各组分对 AMS 产生的影响,提示大黄素、厚朴酚、和厚朴酚对 AMS 水平的降低具有促进作用,其中和厚朴酚作用最强,而芦荟大黄素对 AMS 指标是不利的。PL 对各组分的回归方程 $Y_1 = -1.047\ 616 + 0.003\ 589X_1 + 0.017\ 030X_2 - 0.004\ 224X_3 + 0.024\ 158X_4$ ($R^2 = 0.752\ 7$),说明厚朴酚对胰脂肪酶的降低起关键作用。IL-6 对各组分的回归方程 $Y_1 = 1.572 - 0.008X_1 - 0.017X_2 - 0.008X_3 - 0.028X_4$ ($R^2 = 0.812$),说明 4 种成分对于 IL-6 在血清中的浓度均有降低作用,且作用大小为和厚朴酚 > 芦荟大黄素 > 厚朴酚 > 大黄素。IL-10 对各组分的回归方程 $Y_1 = 1.427 - 0.021X_1 - 0.037X_2 + 0.005X_3 - 0.003X_4$ ($R^2 = 0.953\ 4$),说明 4 种成分中只有厚朴酚对 IL-10 有促进作用。TNF- α 对各组分回归的原始方程 $Y_1 = 1.685\ 686 - 0.016\ 083X_1 - 0.018\ 870X_2 - 0.023\ 469X_3 - 0.006\ 831X_4$ ($R^2 = 0.747\ 9$),提示 4 种成分对于 TNF- α 在血清中的浓度均有降低作用,且作用大小为厚朴酚 > 芦荟大黄素 > 大黄素 > 和厚朴酚。

5 项检测指标中 AMS,PL,IL-6,TNF- α 与胰腺炎病症往往呈正相关,病情越严重,其数值越大,而 IL-10 在机体中作为一种抗炎因子,发挥下调炎症反应、拮抗炎性介质的作用,其值越大,越有利于疾病。将以上偏最小二乘回归分析方程转化为标准回归系数,见表 3,并以 AMS,PL,IL-6,TNF- α 中各组分的标准回归系数求和以比较各组分的综合作用。结果表明 4 个组分对大鼠急性胰腺炎疗效贡献顺序为

$X_3 > X_4 > X_1 > X_2$ 。单独比较 IL-10 指标下各组分标准回归系数表明各组分贡献度为 $X_3 > X_4 > X_1 > X_2$ 。综合各项分析,表明各组分在治疗大鼠急性胰腺炎中影响程度为厚朴酚 > 和厚朴酚 > 大黄素 > 芦荟大黄素。

表 3 疗效指标与组分偏最小二乘回归标准化系数的综合分析
Table 3 Comprehensive analysis of standardized coefficients in partial least-squares regression between therapeutic indexes and components

指标	X_1	X_2	X_3	X_4
	大黄素	芦荟大黄素	厚朴酚	和厚朴酚
AMS	-0.086 0	0.566 0	-0.101 3	-0.643 2
PL	0.107 9	0.512 1	-0.127 0	0.726 4
IL-6	-0.237 6	-0.499 2	-0.249 5	-0.843 0
TNF- α	-0.483 6	-0.567 4	-0.705 7	-0.205 4
IL-10	-0.627 8	-1.098 4	0.161 4	-0.096 2

2.7 指标因子分析 使用 SPSS 20.0 软件对血清中 AMS,PL,IL-6,IL-10 和 TNF- α 进行因子分析,寻找隐藏在其后的共性因子,并得出各指标对共性因子的载荷系数。因子分析中,经 KMO (0.671) 和 Bartlett ($P = 0.048$) 的检验,数据较适合进行因子分析。分析过程中,提取特征值 > 1 的因子,见表 4。结果表明公因子 1 由 AMS,TNF- α 和 IL-6 贡献,载荷系数分别为 0.772,0.887 和 0.891。AMS,TNF- α ,IL-6 与机体胰腺组织损伤的发生及程度密切相关,因此该公因子可阐述为胰腺损伤因子。公因子 2 由 PL,IL-10 贡献,载荷系数为 0.886 和 -0.921,与胰腺组织损伤后炎症的发展和进程密切相关,因此可解释为胰腺炎症因子。此外 IL-10 的载荷系数为负值,表明 IL-10 的升高应该可以起到下调炎症的作用。

表 4 各指标因子分析
Table 4 Factor analysis for each index

指标	解释变量 /%	累积解释变量 /%	载荷系数	
			因子 1	因子 2
AMS	47.489	47.489	0.772	-
IL-6	-	-	0.887	-
TNF- α	-	-	0.891	-
PL	42.391	89.880	-	0.886
IL-10	-	-	-	-0.921

3 讨论

急性胰腺炎为胰酶异常激活后对胰腺及其周围脏器产生自身消化作用而引起的炎症性疾病。严重者会呈现胰腺出血、坏死等特征,往往还累及肝、肺、肾、肠道等器官损伤及全身炎症反应综合征^[15]。其

发病机制尚未完全明确,该疾病的治疗一直也是医学领域的一大难题。中药许多经典方剂和药味如大黄、厚朴均能有效改善胰腺炎病症,其作用机制和调节指标不一而足。在调研以往众多研究文献基础上,筛选了 AMS,PL(《中国急性胰腺炎诊治指南》中给出诊断急性胰腺炎的 3 个标准,其中唯一的生化指标是 AMS 和/或 PL 水平超过正常范围上限 3 倍以上即可认定为急性胰腺炎^[15])和代表性的炎症因子^[4-8]IL-6,IL-10 和 TNF- α 共 5 个指标以评价大黄-厚朴组分配伍对胰腺炎病症的调节作用。

由于病机复杂,病症特征也各有不同和偏重,同一处方针对同病不同症、同病同症但严重情形不同等方面的疗效也不尽相同。针对此种情形,传统中药配伍方法往往通过增减某些药味,调节不同药味的用量来达到对不同病症、病情的粗略调控,其准确性和有效性往往有赖于行医者的经验水平,缺乏科学依据支撑,并难以将此经验值进行有效地传承和广泛地传播。偏最小二乘回归法是一种新型的数据分析方法,集多元线性回归分析、典型相关分析和主成分分析的基本功能为一体,适应于多因变量对多自变量的回归建模分析^[16],不但可以得到多因变量对多自变量的回归模型,而且可以在两维平面上直接观察两组变量之间的相关关系,比对逐个因变量作多元回归更加有效,其结论更加可靠,整体性更强^[17]。因子分析可将相同本质的变量归入 1 个因子,从而减少变量的数目,寻找出隐藏在多变量背后起主导作用的关键因子,是从变量群中提取共性因子的有效分析方法^[18]。

实验研究中采用偏最小二乘回归分析将各指标与各组分进行相关性分析,逐步探索各个疗效指标与组分的关联规律,再引入因子分析,从 5 个常规指标中寻找出具有共性特征的 2 个公因子胰腺损伤因子和胰腺炎症因子。基于此,当急性胰腺炎病症初期,以胰腺损伤为主导时,由表 3 可知,胰腺损伤因子的 AMS,TNF- α ,IL-6 贡献指标综合(即三者标准回归系数加和)受和厚朴酚影响最大,组方配伍时应加大和厚朴酚的权重;但当病症发展到炎症突出时,则应加大厚朴酚权重,以加强对炎症因子贡献指标 PL 和 IL-10 系数的综合调控,实现更合理的方-症对应关系。

[参考文献]

[1] 李君仪,竹林,向瑾,等. 大承气汤主要成分在急性胰腺炎大鼠的组织分布特征[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(1):82-87.

[2] 孙宇田,宋俊生,高岑,等.《伤寒论》大承气汤方 1949-1978 年间国内期刊发表文献研究[J]. 长春中医药大学学报,2012,28(3):422-424.

[3] 孙海军,顾勤,林爱华. 大承气汤加减经鼻空肠饲入治疗急性重症胰腺炎临床疗效研究[J]. 检验医学与临床,2016,13(20):2930-2931.

[4] 潘丽芸,陈亚峰,涂佳敏,等. 大承气汤对急性胰腺炎治疗作用的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(11):1621-1624.

[5] 张燕,王平,杨永茂,等. 大黄游离蒽醌对犬重症急性胰腺炎早期肠损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,39(2):304-308.

[6] 陈霞,赵宏贤,王巧稚,等. 大黄素对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障的保护作用及机制[J]. 天津医药,2015,43(12):1398-1400.

[7] 李锦山,李国辉,缪英年,等. 芦荟大黄素对大鼠实验性急性胰腺炎的作用[J]. 中国医药导报,2009,6(6):14-15.

[8] 王海曼,张淑文. 不同药物对急性胰腺炎小鼠树突细胞的干预作用研究[J]. 中国危重病急救医学,2010,22(4):201-205.

[9] 刘怡玲,竹林,王佳,等. 和厚朴酚调控胰腺腺泡细胞坏死-凋亡转换的研究[C]//中国中西医结合学会. 首届国际抑郁共病暨第十届全国中西医结合基础理论学术研讨会论文集:2014 年卷. 北京:中国中西医结合学会,2014:85-86.

[10] 王阶,郭丽丽,王永炎,等. 中药方剂有效成(组)分配伍研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(1):5-9.

[11] 陶丽,范方田,刘玉萍,等. 中药及其组分配伍的整合作用研究实践与进展[J]. 中国药理学通报,2013,29(2):153-156.

[12] 杨鸿,吴彦,马琰岩,等. 基于均匀设计的中药有效组分复方配伍研究[J]. 环球中医药,2012,5(3):190-193.

[13] Frossard J L, Pastor C M. Experimental acute pancreatitis:new insights into the pathophysiology[J]. Front Biosci,2002,7(1):275-287.

[14] 张明钧,姚玮艳,乔敏敏,等. 肠壁穿刺逆行胰胆管注射牛黄胆酸钠重症急性胰腺炎造模[J]. 上海交通大学学报:医学版,2006,26(5):488-490.

[15] 王兴鹏,李兆申,袁耀宗,等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海)[J]. 中华胰腺病杂志,2013,13(2):73-78.

[16] 徐培平,张奉学,符林春,等. 基于均匀设计-偏最小二乘回归建模的中药复方配伍规律研究方法[J]. 中草药,2011,42(4):819-824.

[17] 唐启义,唐洁. 偏最小二乘回归分析在均匀设计试验建模分析中的应用[J]. 数理统计与管理,2005,25(5):45-49,67.

[18] 郑建光,陈炳为,陈启光,等. 证实性因子分析在脑梗死病人中医证候的应用[J]. 中国卫生统计,2011,28(5):504-506.

[责任编辑 刘德文]