

人工智能在中药研究中的应用进展

杨青^{1,2}, 黄壮壮^{2,3}, 许刚^{2,3,4}, 樊塞兵⁵, 彭修娟², 王晓梅³, 韩萍^{1,2,4}, 李波^{1,2}, 宋伏洋^{1,2}, 刘峰^{1,2,3,4,6*}

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西国际商贸学院, 陕西 咸阳 712046; 3. 陕西步长制药有限公司, 陕西 西安 710075; 4. 陕西省中药绿色制造技术协同创新中心, 陕西 咸阳 712046; 5. 陕西科技大学镐京学院, 陕西 咸阳 712046; 6. 中药智能制造陕西省高校工程研究中心, 陕西 西安 710075)

摘要: 随着人工智能技术的迅猛发展, 人工智能逐渐应用于中医药领域的研究。本文以人工智能在中药研究中的优势为切入点, 围绕中药研究全过程, 分类概述了人工智能技术在中药饮片识别、古方挖掘、中药研发、中药生产制造、中药临床质控等关键环节中的应用进展。随着人工智能技术的渗入, 将大大推进中药研究进展。未来人工智能技术将推动中医药现代化发展迈向新的台阶。

关键词: 中药; 人工智能; 中医药现代化

中图分类号: R282

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)10-3529-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.058

党的二十大报告明确提出中药研究需“传承精华, 守正创新”, 同时大力推进中药现代化和产业化, 这就要求中药产业必须实现高质量发展。然而在中药现代化和国际化研究过程中会产生诸多不确定性问题, 如中药饮片掺假手段层出不穷, 经验鉴别存在人为差异; 中药古方数量繁多, 配伍规律较难掌握; 研发产业链长, 致使新药研发具有相当难度和挑战性。另外, 还存在中药生产设备落后, 生产效率低, 中药临床质控过程人工模式成本高、耗时长等诸多问题。中医药是一个复杂的科学体系, 可以通过人工智能大数据技术为核心的手段解析中医药复杂科学原理。在饮片识别、古方挖掘、中药研发、中药生产、临床质控等阶段应用人工智能技术可大大提高工作效率, 缩短工作时间, 节约资源, 并减少中药研发过程中的资金投入。基于此, 本文从中药饮片识别、古方挖掘、中药研发、中药生产制造、中药临床质控 5 个方面对人工智能技术的应用进行概述, 为推进中药产业的高质量发展和中医药现代化、国际化提供参考依据。

1 人工智能简介

人工智能 (AI) 是用于研究计算机模拟人的某些智能行为 (如学习、推理、思考、规划等) 和思维过程的学科, 通常来说就是通过计算机程序化实现人类智能化的技术, 可分为强人工智能 (Strong AI) 和弱人工智能 (Weak AI), Weak AI 特征是不具备自主意识, 是一种擅长执行单

一任务的人工智能, 如扫地机器人、棋类机器人、送餐机器人等; Strong AI 又分为类人的 AI 和非类人的 AI, 类人的 AI 特征是指机器像人类一样的思考以及推理的行为方式去进行学习, 而非类人的 AI 是指机器产生了不同于人类的意识和直觉, 所使用的推理方式与人类也完全不同。机器学习 (ML) 作为 AI 众多领域的分支之一, 它可进一步分为 3 个重要子集: 监督学习 (SL)、无监督学习 (UL) 和深度学习 (DL), 三者范围及从属关系见图 1。

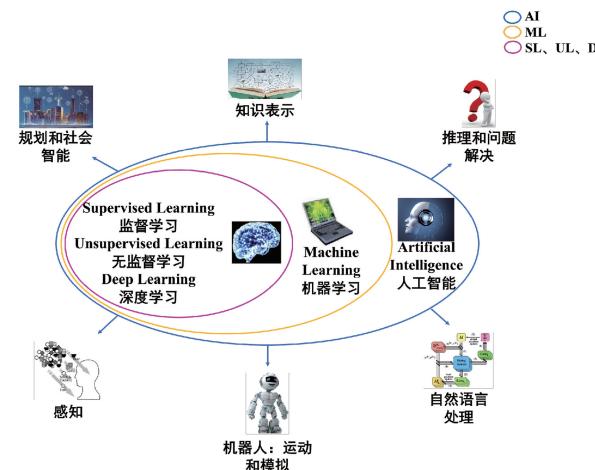


图 1 人工智能分类示意图

收稿日期: 2023-09-27

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82274095); 陕西省重点研发计划 (2022ZDLSF05-13); 陕西省重点产业创新链项目 (2022ZDLSF05-09); 陕西省教育厅重点科研计划 (22JY007); 咸阳市秦创原科技创新专项 (S2021ZDZX-NY-0072)

作者简介: 杨青 (1996—), 女, 硕士生, 从事中药大品种二次开发研究。Tel: 18791060766, E-mail: 675431521@qq.com

* 通信作者: 刘峰 (1968—), 男, 主任药师, 从事中药大品种技术升级及其开发研究。Tel: (029) 88318318, E-mail: liufeng1720@163.com

2 人工智能在中药研究中的应用

AI 可以通过模仿人脑智能活动, 从大量医学知识中提取关键实用的信息, 构建复杂的信息处理模型用于预测研发方向, 已广泛应用于药物靶点发现^[1]、生物标志物研究^[2]、活性化合物筛选等众多环节^[3-5]。在药物研发领域中, AI 不仅可应用于生物药(如抗体药物), 也可应用于小分子化学药物^[6], 还可应用于中药, 如中药饮片识别、古方挖掘、中药研发、中药生产制造、中药临床质控等。

2.1 中药饮片外观识别 传统的中药材鉴别方法耗时耗力, 主要依靠经验鉴别, 多以个人感官、感受为主, 导致市面上中药饮片掺假、以次充好的现象频频出现。目前图像处理、计算机数据挖掘等技术被逐步运用于中药饮片鉴定中。

基于人工智能深度学习技术在中药饮片图像处理的应用, 是将“辨状论质”传统鉴定方法与 AI 技术的有机整合, 促进了中药饮片鉴定的信息化和系统化^[7]。AI 的核心领域是机器学习, 深度学习又是机器学习的一种类型, 而深度学习的本质是人工神经网络(ANN), 其中人工神经网络的一个重要分支领域卷积神经网络(CNN), 其具有十分强大的处理信息能力, 因此卷积神经网络技术被广泛运用于识别和处理图像^[8]。将 AI 技术充分应用到中药饮片鉴别中, 首先需要收集不同批次、不同产地的中药, 在单一的背景下, 拍摄出清晰度较高、能够识别出切面形状、色泽、纹理、质地、维管束等重要特征的中药饮片图像, 其次需要对所拍摄的中药饮片图像进行初步处理, 清除图像中与药材不相关的干扰信息, 增强药材切面重要特征, 将图像中饮片的特征信息提取出来, 结合卷积神经网络等机器学习算法, 构建信息识别系统, 最后将采集和处理完成的中药图片放入构建好的计算机模型中进行分类和识别^[9]。孙鑫等^[10]通过运用卷积神经网络技术测试了 50 种中药饮片的图像, 最终实现了 70% 的平均识别精度。与传统的鉴定手段相比, 人工智能技术能够更好地提取中药材饮片特征, 再结合卷积神经网络等机器学习算法和计算机模型能够有效地识别和分类中药饮片, 节约人力、物力、财力的投入, 有效解决了因为鉴别而产生的主观问题, 为中药鉴定提供了新方法。

2.2 中药古方挖掘 千百年来, 许多中药古方一直沿用至今。中药理论讲究“君臣佐使”, 其协同配伍关系对古方疗效的影响很大, 因此, 研究药物组合规律具有重要意义^[11]。数据挖掘技术是数据库领域以及 AI 领域研究的热点, 其应用是基于算法, 从大量数据中搜寻出隐藏信息, 若将数据挖掘技术应用于中药古方药物组合规律, 能大大提高其临床治疗效果。例如, 基于数据挖掘技术探究中药古方治疗温病的用药规律, 检索库以中国方剂数据库为主, 在库中摘录明清时期中医药大家的温病方剂, 创建中药古方医治温病的方剂数据库, 再采用 SPSS 22.0、Excel 等软件进行频数分析、聚类分析等, 进一步对中药古方配伍规律进行定性及定量分析。沈霞等^[12]通过数据挖掘共收集

342 首与温病相关的方剂, 统计温病用药频次较高的中药及药对, 通过分析药性发现清热药频次最高, 解表药次之, 可为古方的临床使用研究提供依据。上述研究案例为中药古方的进一步研究提供了新思路, 通过 AI 技术构建模型进行数据筛选, 大大降低了研究成本和风险, 同时也提高了研究的成功率, 通过分析药物配伍规律, 能够更好地将中药古方的临床效果挖掘出来, 可有效推进中药古方的传承和创新。

2.3 中药研发 中药的复杂性、多样性、研发周期长等问题, 导致新药研发具有较大的风险和难度。因此, 针对中药创新性研发中所存在的关键瓶颈问题, 开展模式、理论及关键技术研究, 是实现中药新药研发高水平、高效率的重要路径^[13], 人工智能的出现为中药研发开辟了新道路。近年来, 计算机和人工智能辅助虚拟筛选技术在中医药开发中的应用日益频繁, 在多个中药数据库中筛选分子后通过分子过滤器, 经过多种虚拟筛选方法对选定分子进行对接, 再经过结构修饰及 ADMET 预测进行体内外试验后, 可直接用于治疗疾病(图 2)。目前, 许多人工智能算法已应用于药物开发, 如支持向量机(SVM)、人工神经网络、贝叶斯算法等^[14], Zeng 等^[15]利用知识图谱和深度学习的方式, 确定了 41 种候选药物, 如汉防己甲素; 谢丽华等^[16]采用关联规则 Apriori 计算方法, 发现黄芪甲苷-藁本内酯-阿魏酸、芍药苷-阿魏酸等新的组分配伍形式, 为中药药效基础研究提供参考, 并为组分配伍研发提供依据。随着中药研发的不断深入, 人工智能技术为中药研发注入了新活力, 极大地推进了中药研发进程, AI 有望在中药研发领域中得到更广泛的应用, 覆盖到中药设计与发现的各个环节, AI 的赋能能够更大程度地降低药物研发的周期和成本, 更好地助力我国中药创新研发。

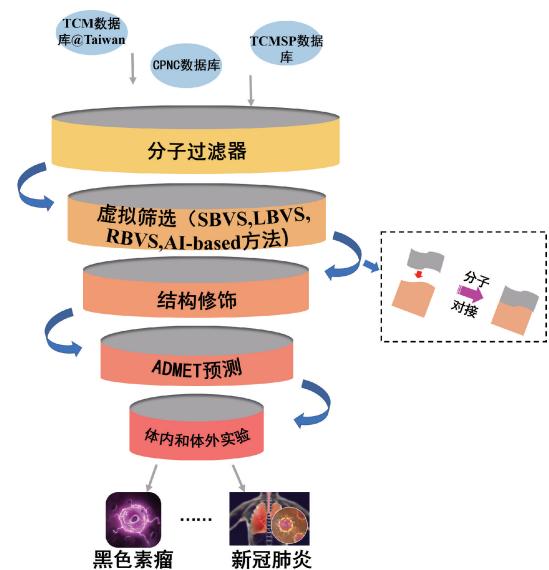


图 2 虚拟筛选路径

2.4 中药生产制造 现阶段造成中药生产安全问题的原因错综复杂, 传统的监管模式难以实现对中药生产安全问题真正意义上的监管, 中药生产供应链上任何一个环节的失

误都可能会引起中药安全事故，在中药生产中实施智慧监管系统就显得尤为重要。人工智能作为新兴技术，其在中药生产过程中的应用具有重要的实践意义，围绕中药安全事故发生的根本原因，利用人工智能的机器学习、专家系统、模式识别、智能代理、智能决策、智能检索等技术，应用到中药生产的各个环节。通过智能检索技术快速地分析使用者所提供的自然语言，并且对于所需信息形成检索策略进行广泛采集；通过AI技术使信息平台逐渐由封闭走向开放，打破信息流通不畅的格局，促使中药生产模式的转型升级，其信息监管平台的构建，可在研究过程中增强信息透明度，贯通于整个中药生产链。例如，可应用信息收集装置检测中药生产各个关键过程，并将检测到的信息按一定规律转化为电信号或其他形式的信息进行输出，从而满足生产信息的传输、处理、显示、存储、记录、控制等要求^[17]。周宏仁^[18]认为，智能制造有3个支点：产品、装备、过程，该论点同样适用于中药智能化生产，保证中药生产质量的关键是数字化、智能化的设备。天士力公司以现代科学解读中医药“密码”，打造以“质量数字化”为核心的中药智能制造系统^[19]，建立了以中药智能提取、浓缩、分离、纯化等为代表的现代智能制造体系，实现了中药生产全流程的数字化及智能化，并且“现代中药智能制造”模式入选第六届世界智能大会“WIC智能科技创新应用优秀案例”，为推动中医药高质量发展做出了积极贡献。康缘药业是国内首个经工信部认证的中药智能工厂，实现了从中药提取到制剂、包装、仓储、物流全产业链的智能化生产^[20]，该公司通过充分挖掘工业大数据建立了质量预测模型，实现了对生产过程的智能化反馈调控，首创了有自主知识产权的中药生产过程知识管理系统，实现了产品质量的均一、稳定、可控，有效保证了中药安全性和有效性。总之，人工智能制造技术可实现智能检测和智能控制中药生产的全过程。

2.5 中药临床质控 近年来，国家不断出台新政策鼓励中药创新，伴随我国新药审评审批改革的浪潮，临床研究已经成为我国中药企业越来越重要的工作。但现行的机构临床试验质量管理主要采用纯人工模式^[21]，其耗时长、成本高、效率低，而且很难达到同质化水平，已经无法满足现阶段临床试验质量管理系统，而人工智能的出现将大大提高效率，降低成本，实现临床试验质控核查同质化。随着过去几年医疗行业大数据及其安全技术的成熟和AI技术的蓬勃发展，推动了临床研究领域信息化。例如，开展远程监查^[22]，监查员可通过远程监查系统查阅临床试验数据，从而降低成本、提升监查效率；利用数据挖掘技术开发自动预警药物不良事件模型^[23]，实现了半自动化不良事件的监控，降低了人力成本及不良事件漏报率^[24]；赵淑华等^[25]建立人工智能质控技术，构建临床试验受试者院内全量电子源数据集，通过医学人员与质控人员对试验方案中有关不良事件及合并用药的记录规则进行拆解，建立临床试验AI算法模型。今后，

人工智能将更进一步推动医疗大数据和信息化的发展，相比于传统模式其效率更高，成本更低，而且实现了临床试验质量的全量化和同质化，为中医药临床研究工作提供了新的思路和方向。

3 讨论与展望

人工智能技术在中药研究中已经取得明显成效，但仍有诸多不足，（1）利用卷积神经网络技术识别中药饮片采集图像时，对于背景、清晰度、光源等外界环境因素要求较高；（2）受到数据感知、传输、分析等核心技术的限制，外加中药智能制造产业链的不完整，已严重阻碍了中药智能生产的发展^[26]；（3）人工智能数据高壁垒、高成本、高机密、数据量小，且制药公司数据具有保密性和有限性，而现有的AI算法都是数据驱动的，人工智能在中药研究方面缺少模型开发，存在偏的数据集、隐藏变量和错误建模的目标等问题。

人工智能还可用于动物模型构建分析、药物不良反应预测、个体早期诊断等众多领域。今后，人工智能在中药研究的应用可能是“五位一体智慧集成系统”，即将人工智能技术应用于饮片、古方、中药研发、生产、临床质控等中药产业全链条和全生命周期。随着人工智能技术日益成熟，集成系统的建立必将中药智能化发展提升到全新的高度。

综上所述，人工智能在中药研究中已经取得广泛应用，提高其精度、效率和流程将是未来发展方向，AI中药必将进入新时代。

参考文献：

- [1] 茅鼈对, 柳鹏程. 药物研发领域人工智能应用与创新发展策略探讨 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40 (6): 430-435.
- [2] Xiong Z P, Wang D Y, Liu X H, et al. Pushing the boundaries of molecular representation for drug discovery with the graph attention mechanism [J]. *J Med Chem*, 2019, 63 (16): 8749-8760.
- [3] Hessler G, Baringhaus K H. Artificial intelligence in drug design [J]. *Molecules*, 2018, 23 (10): 2520-2526.
- [4] Rashid M B M A. Artificial intelligence effecting a paradigm shift in drug development [J]. *SLAS Technol*, 2021, 26 (1): 3-15.
- [5] Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, et al. Applications of machine learning in drug discovery and development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18 (6): 463-477.
- [6] 徐江城, 唐 静, 段宏亮. 可“AI”的药物研发: 人工智能赋能药物研发的各环节 [J]. 科学, 2022, 74 (5): 22-25; 69.
- [7] 李佳园, 魏晓嘉, 万国慧, 等.“辨状论质”的历史沿革与现代研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27 (6): 189-196.
- [8] 袁冰清, 陆悦斌, 张 杰. 神经网络与深度学习基础 [J]. 数字通信世界, 2018, 62 (5): 32-33; 62.

- [9] 徐雅静, 俞 捷, 余远盼, 等. 人工智能在中药材及饮片鉴别领域的应用 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8): 47-50.
- [10] 孙 鑫, 钱会南. 基于深度卷积网络的中药饮片图像识别 [J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2017, 19(2): 218-222.
- [11] 张 靖, 李红法, 樊 威, 等. 抗肝癌中药古方用药规律统计及抗肝癌新药研发风险评估 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(19): 3870-3875.
- [12] 沈 霞, 裴丽珊, 张柯瑶, 等. 基于数据挖掘技术的连翘在温病学古方中的配伍规律分析 [J]. 陕西中医, 2018, 39(10): 1462-1465.
- [13] 刘昌孝, 张铁军. 基于“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 1-7.
- [14] Santos G R, Chiari L P A, Silva A P, et al. A partial least squares and artificial neural network study for a series of arylpiperazines as antidepressant agents [J]. *J Mol Model*, 2021, 27(10): 297.
- [15] Zeng X X, Song X, Ma T F, et al. Repurpose open data to discover therapeutics for COVID-19 using deep learning [J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(11): 4624-4636.
- [16] 谢丽华, 廖 君. 基于关联规则的中药组分配伍治疗脑缺血再灌注损伤规律研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(1): 65-69.
- [17] 臧振中, 管咏梅, 杨 明, 等. 传感器技术在中药智能制造中的应用研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(10): 1534-1538.
- [18] 周宏仁. 智能制造的三个支点 [J]. 中国信息化, 2018, 28(2): 8-10.
- [19] 徐阳阳. 生产会说话的中药 [J]. 中国工业和信息化, 2018, 7(11): 72-76.
- [20] 佚名. 康缘药业: 创新中药的领跑者 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1699-1702.
- [21] 肖 爽, 王 彦, 朱雪琦, 等. 基于临床试验机构办公室质量控制认知的调研 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(4): 312-319.
- [22] 傅志英, 刘晓红, 赵淑华, 等. 新药临床试验远程监查实践初析 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(3): 209-214.
- [23] 江 曼, 朱 彤, 季加孚, 等. 药物不良事件自动预警模型在药物临床试验安全性评价中的应用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(6): 573-576.
- [24] 朱秀清, 胡晋卿, 邓书华, 等. 奥氮平安全警戒信号的数据挖掘与分析 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(1): 87-93.
- [25] 赵淑华, 梅 咏, 艾 杰, 等. 人工智能在药物临床试验质控中的应用与探索 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(19): 1909-1913.
- [26] 李 波, 刘小溪, 韩 东, 等. 传感器在中药生产中的应用及研究进展 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(10): 2010-2017.

药事管理暨中药科学监管栏目征稿公告

国家药监局发布的《关于促进中药传承创新发展的实施意见》提出, 鼓励运用现代科学技术和传统中医药研究方法, 深入开展中药监管科学研究。根据国家中药科学监管大会精神的新要求, 进一步加强药品监管和政策法规的研究。《中成药》期刊即日起, 增设药事管理栏目, 以满足相关领域读者阅读学习和作者撰稿交流的需要, 特发布征稿公告。

(一) 征稿稿件的内容:

(1) 与药事管理暨中药监管科学相关的政策与法规, 如药监政策法规、卫生政策法规、医疗保险政策、医药产业政策等的研究与解读。

(2) 药事管理法规在药品研制、生产、流通、使用等领域应用的理论探讨和实践经验总结。

(3) 药事管理技术方法的介绍与效果评价。

(4) 中药科学监管工作发展的展望及其他相关内容等。

(二) 征稿要求:

(1) 文稿主题明确、内容精练、文字通顺。

(2) 文稿内容应具备思想性、科学性、新颖性、逻辑性、实用性、伦理性。

(3) 文稿书写格式请参阅国家有关科技论文的标准, 一般不要超过6000字。

投稿: 请登陆 <http://www.zcyjournal.com> 或 <http://zeya.cbpt.cnki.net> 进行线上投稿。

联系地址: 上海市黄浦区福州路107号206室《中成药》编辑部

邮编: 200002

电话: (021) 63213275

E-mail: zcy.med@foxmail.com

QQ: 1242130380