

网络药理学在中药复杂作用模式研究中的应用进展

韩利文, 陈善军, 董榕, 张友刚, 王晓静

(山东第一医科大学(山东省医学科学院) 药学与制药科学学院, 山东 济南 250017)

摘要: 中药多层次、多系统的复杂作用模式的表征一直是中药现代研究的一个关键问题。网络药理学借助计算机技术、系统生物学、多向药理学等多学科的交叉融合, 形成了以网络靶标为核心的技术体系, 实现了成分-靶标-疾病的分子网络构建, 在中药现代研究中显示了巨大的潜力。对近年来网络药理学在网络构建及分析技术、中药复杂作用模式研究进展、未来发展趋势等方面进行了综述, 以期在传统中药科学内涵的深入阐释提供新的思路。

关键词: 网络药理学; 中药; 作用模式; 网络靶标; 应用进展

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1002-4026(2021)06-0022-10

开放科学(资源服务)标志码(OSID):



Progress of network pharmacology applications in studying the complex mechanisms of action of traditional Chinese medicine

HAN Li-wen, CHEN Shan-jun, DONG Rong, ZHANG You-gang, WANG Xiao-jing

(College of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Shandong First Medical University

(Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan 250017, China)

Abstract: The complex mechanisms of action of traditional Chinese medicine (TCM), which are characterized by multilevels and multisystems, have always been a crucial scientific problem in modern research. With the integration of computer technology, systems biology, multidirectional pharmacology, and other disciplines, network pharmacology has formed a core technical system based on network targets, which has established component-target-disease molecular networks and shown great application potential in the modern research of TCM. We reviewed the network construction and analysis technology of network pharmacology, recent research progress in elucidating TCM's pharmacological mechanism of action, and the potential for further development of network pharmacology to provide useful reference for conducting in-depth interpretation of the scientific connotation of TCM.

Key words: network pharmacology; traditional Chinese medicine; mechanism of action; network target; research progress

收稿日期: 2021-07-19

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2019MH037); 中央本级重大增减支项目(2060302-1907-09); 山东第一医科大学学术提升计划(2019LJ003)

作者简介: 韩利文(1980—), 男, 博士, 研究方向为中药活性成分辨识与网络调控机制。E-mail: hanliwen08@126.com

传统中药是我们国家延续千年的瑰宝,尤其是在全球防治新冠疫情过程中发挥了举世瞩目的作用^[1-2]。传统中药治疗疾病强调“整体观”与“辨证论治”,与源于西方的现代医学的理论体系和技术手段均有显著不同。中药本质是由多成分组成的复杂系统,人体也是一个更为复杂的生命系统,当中药进入人体后,与机体发生的相互作用是一个庞大的系统-系统的相互作用。因此,阐述中药复杂组分与多重功效之间的交互规律、科学表征中药复杂作用模式是中药现代研究亟需解决的关键问题。

近十年来,随着系统生物学、人工智能、多向药理学等技术的快速发展,网络药理学(network pharmacology)应运而生^[3-4]。网络药理学是运用多种组学技术、网络分析技术构建并揭示药物-成分-靶点-疾病之间的关系,阐述药物作用机制、探索药物与疾病之间相关性的一门前沿学科。网络药理学聚焦系统层次和生物网络之间的关联关系,与传统中药的作用模式不谋而合^[5-7]。本文综述了网络药理学技术近年来在中药复杂作用模式表征方面的研究新进展,为传统中药科学内涵的现代阐释提供参考。

1 中药复杂作用模式研究的现状

目前已知中药的作用模式特征为多环节、多靶点的整合调节。经过国内外科学家不断地努力探索,中药复杂体系作用模式的解析已经获得巨大进步。在基于整体观和系统论的指导思想下,形成了如强调药动-药效关联的化学指纹-药代标志物-药效靶标三维中药复方研究新模式^[8]、以内源性代谢物为核心的中医方证代谢组学^[9-10]、基于成分钩钩的中药化学生物学^[11-12]等新理论和新技术。但是,中药复杂作用模式的解析与表征依然存在不少问题:中药成分是直接作用于靶点,还是改变了机体内环境?多成分之间是如何协同作用的?外源性成分与机体内源性成分之间是如何进行信息交互的?因此,中药复杂体系作用模式的研究依然任重道远,需要引入新的技术手段和研究理念。

2 网络药理学研究的基本思路

网络药理学主要是通过系统生物学的研究方法,借助统计学、复杂网络等数学手段,能够在分子水平上更好地诠释中药多成分与机体的网络作用关系的一门科学。网络药理学的核心是网络,用网络科学的方法研究中药的多向药理特性,用网络拓扑性质来反映中药药效成分的理化和生物学性质,为探索中药复杂作用模式提供了新的视角。

利用网络药理学研究中药复杂作用模式的研究思路是构建中药复杂化学成分库,将中药成分的潜在分子靶标和疾病相关靶标共同映射于生物分子网络,以生物分子网络为基础建立中药药效成分与疾病的关联机制,从而解析中药的复杂作用模式(图1)。

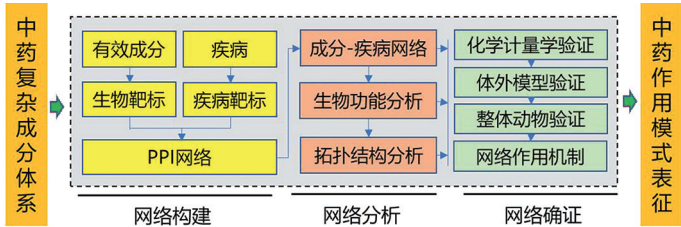


图1 利用中药网络药理学研究中药作用模式的基本思路

Fig.1 Basic research flow for using network pharmacology to study the mechanisms of action of traditional Chinese medicine

3 网络药理学研究内容

3.1 中药化学成分的整合与收集

中药成分是网络药理学分析的起点,纳入的中药成分的范围和准确度直接影响到后续分析的正确性。
(1)直接利用已有数据库进行成分收集。常用的中药化合信息数据库有中药系统药理学数据库和分析

平台 TCMSPP (<http://tcmspwp.com/tcmsp.php>)、整合药理学平台 TCMIP (<http://www.tcmip.cn/TCMIP/index.php/Home/Login/login.html>)、基于中药分子机理的生物信息学分析工具 BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm>)、中医药综合数据库 TCMID (<http://www.megabionet.org/tcmid>)、PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 等。2020 年新冠疫情期间,韩利文等^[13]发现国家卫健委推荐的参麦注射液对于 COVID-19 合并冠心病患者具有较好疗效,考虑到注射剂直接入血的特点,利用 TCMSPP 和中医药百科全书 (ETCM) 收集了红参、麦冬的全部化学成分,从抑制细胞因子风暴、维持心脏功能稳态、调节免疫、抗病毒等多方面揭示了参麦注射液能够同时干预 COVID-19 与冠心病的机制。

(2) 基于高分辨质谱解析的中药成分分析与鉴定。中药成分数据库是基于文献构建的,往往有滞后性。因此中药成分的组学表征甚至全成分分析^[14]逐渐成为了“建库成分”的关键补充手段。Luo 等^[15]利用超高效液相色谱-电喷雾线性离子阱轨道阱质谱 (UHPLC-LTQ-ESI-Orbitrap-MS) 技术建立了厚朴温中汤的指纹图谱,确认并鉴定了其中甘草苷、橙皮素等 30 个共有成分作为后续分析的关键成分。Shi 等^[16]建立了基于超高效液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱 (UPLC-Q-TOF-MS/MS) 的代谢组学技术,分析了中药栀子 614 种成分,并鉴定与抗血栓活性相关的化学标志物 19 个。

(3) 基于体内过程的中药药效成分识别。中药的特定方剂组合之间的相互作用,会在一定程度上影响成分的入血吸收。通过实验方法检测能够入血并且在体循环中移行的中药成分,是判断中药药效物质的一种有效方法。付昌丽等^[17]将良附滴丸给大鼠灌胃后,应用超高效液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱技术检测到血浆中移行成分为高良姜素、鼠李柠檬素、高良姜素-3-O-甲醚、 α -香附酮,据此使用网络药理学方法分析了良附滴丸治疗胃肠道疾病的可能机制。王伟等^[18]结合血清药物化学与网络药理学探究麝香通心滴丸治疗冠心病的机制,认为 8 种入血成分 (沙蟾毒精、牛磺胆酸、远华蟾毒精、甘氨酸胆、去乙酰华蟾毒精、蟾毒灵、熊去氧胆酸、脂蟾毒配基) 可能是麝香通心滴丸发挥治疗冠心病作用的关键药效成分。中药药效成分的研究是一个不断完善的过程,通过检索或实验等方法,及时将国内外的新发现、新成果纳入,才能逐步建立起比较真实反映药材内在特征的“成分库”。

3.2 中药-成分-疾病-靶点网络模型的构建

药物与疾病的关联关系的识别,是网络药理学研究的基础。常用的数据库有 TCMSPP、TCMIP、化合物与蛋白互作数据库 STITCH (<http://stitch.embl.de/>)、PharmMapper (<http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper>) 等。除此之外还有反向分子对接技术以及分子对接法^[19]。疾病靶点数据库常用的有在线人类孟德尔遗传数据库 OMIM (<https://www.omim.org/>)、Drugbank (<https://go.drugbank.com/>)、疗效药靶数据库 TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 等。其中 Drugbank 是针对已上市药物进行检索的数据库。

网络构建是通过数学领域图论和复杂网络的方法,将药物、疾病、靶点描述成节点,药物与靶点、疾病与靶点之间的关系描述成边。节点与边构成多个体、多层次的复杂网络。网络构建中常用的算法有 Randomwalk 算法和 PRINCE 算法。Randomwalk 算法是从一个节点出发,然后随机计算该节点与其他相邻节点的相关性,进而建立药物-靶点-疾病网络,本质是一种网络聚类算法^[20]。而 PRINCE 算法是假设引起相似疾病的基因或蛋白在网络中位置相近,因此可使用基于传播的算法来推断在网络上相邻节点的关联性,以获得相同疾病或相似疾病的致病基因信息^[21]。

3.3 网络可视化呈现

生物网络结构复杂,节点众多,并且节点之间的作用强度不一,为了筛选网络中的重要节点与通路,必须进行网络的可视化。能够进行可视化的软件有 Cytoscape、TDAview、VisANT、GUESS 等^[22]。其中 Cytoscape^[23]是最为常用的可视化软件,集成了布局设计、网络查询、网络可视化、网络链接等功能。Cytoscape 还可方便安装多种插件,如 Bisogent (用于网络构建和可视化)、CytoNCA (用于蛋白质相互作用网络中心性分析和评估)、ClueGO (用于基因注释)、clusterMaker2 (实现众多聚类算法) 等。

3.4 网络分析

网络分析本质是网络拓扑结构的分析。基因本体(gene ontology, GO)富集分析提供了一种描述基因产物之间相似性的方法,可以对网络中的节点基因或蛋白进行分子功能(molecular function, MF)、细胞组件(cellular component, CC)及生物过程(biological process, BP)的注释。GO 富集分析主要通过序列相似性比对(BLAST)和结构域相似性比对(InterProScan)的方式实现,同时更多的具有动态特征的蛋白质相互作用的算法也被开发出来^[24]。通路富集分析是将基因或蛋白富集到已知功能的生物学通路的过程,用以预测基因或蛋白可能参与的生物学通路,建立与疾病的内在联系。大多数通路富集分析都是基于京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)进行的。常见的一些开源整合的工具如 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov>), STRING 数据库(<https://www.string-db.org/>)、Metascape(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)及北京大学开发的 Kobas 数据库(<http://kobas.cbi.pku.edu.cn/>)均可以方便地实现 GO 注释及 KEGG 通路富集分析的功能。

4 网络药理学在中药作用模式研究中的应用

4.1 基于网络靶标的中药复杂作用模式的表征

网络靶标的提出为中药作用模式的研究提出了新的视角。常规的以单靶标为特点的还原论研究模式对于中药复杂作用的解释具有理论缺陷,网络靶标理念契合了中医药学的整体论思想,已成为了网络药理学的核心理论之一。网络靶标是指生物网络中,能够机制性关联药物和疾病,并定量表示药物整体调节作用机理的网络关键环节,包括关键分子、关键通路或关键模块等。Chamberlin 等^[25]对 40 000 个以上天然来源小分子成分与美国食品药品监督管理局(FDA)批准的癌症药物进行了网络靶标差异分析,发现天然小分子网络靶标的覆盖度高于后者 61%,还覆盖到目前癌症药物没有作用的 24 条信号通路,提示部分天然小分子可能成为新的抗癌药物。Sun 等^[26]对银杏叶等 18 种抗阿尔茨海默病中药进行了网络靶标分析,结果显示部分中药成分不仅对乙酰胆碱酯酶等已知靶标有作用,同时还对维持细胞增殖和炎症上游 Ca^{2+} 平衡通路具有密集靶向性,显示了中药的整体调节作用。吴丹等^[27]对临床抗抑郁方剂中的主要药味柴胡进行网络药理学分析,采用 DAVID 及 DisGeNET 等数据库对柴胡靶点进行归属,结果表明柴胡中有效成分可作用于 50 个靶标,形成多成分-多靶点-多途径抗抑郁作用模式。

清华大学 Guo 等^[28]首次构建了一种基于网络的全基因组致病基因预测方法“CIPHER”,对消化系统的不同部位(胃、肠和肝)、不同阶段(正常人、炎症和癌症患者)的基因表达谱数据进行炎-癌相关分析,筛选出了消化系统炎-癌转化的候选靶标,构建了炎-癌转化关键分子网络。网络靶标的提出也为中药非线性、开放性复杂体系作用模式研究提供了新的思路^[29]。

4.2 网络药理学在揭示中医“同病异治”原理方面的应用

“同病异治”是指病症相同,但由于疾病进程、具体证型、患者的身体机能等的不同而具体的治疗方法也有所不同。同病异治的理念充分体现了中医辨证施治的特色,从生物网络调节的角度揭示了不同方剂、不同成分作用于机体产生的共性特征。在新型冠状病毒肺炎诊疗方案中,热毒宁、血必净注射液均可用于重型和危重型患者的治疗,二者药味组成差异较大,但都对 COVID-19 有确切疗效。蔡孟成等^[30]采用网络药理学的方法,发现热毒宁与血必净两方可共同作用于 *VEGF-A*、*CASP3*、*IL-6*、*MAPK1*、*MAPK8* 等 51 个靶标,推测这些共有靶标与关键通路构成了两方“同病”的原因。

参芪地黄汤和加味真武汤两方均可用于治疗糖尿病肾病,但其适用的证型不同,前者适用于“气阴两虚型”,后者适用于“脾肾阳虚型”。王小雨等^[31]利用中药整合药理学计算平台 TCMIP 构建参芪地黄汤和加味真武汤的候选靶标与糖尿病肾病相关疾病靶标之间的共同映射模型,发现参芪地黄汤和加味真武汤均可以作用于 *AKT1*、*INS*、*TLR4*、*VEGFA* 等关键靶标,通过调节氧化应激、炎症反应、血液流变学异常等网络作用途径发挥保护肾功能、延缓糖尿病肾病进程的药效作用。

4.3 网络药理学在揭示中医“异病同治”机制方面的应用

异病同治指不同的疾病在发展过程中出现了相同的病机,而采用相同中药治疗的用法。中药的多靶标作用模式,不仅可以解释中药对某一疾病的多角度干预作用,而且还有可能“覆盖”到其他相关疾病。抑郁症、乳腺增生和功能性消化不良是临床常见疾病,这三种疾病共性的中医证候为肝郁脾虚证。经典名方逍遥散在临床中对于中枢神经系统(如抑郁症)、消化系统(如功能性消化不良)、妇科(如乳腺增生)、内科等疾病上均有确切的疗效,但其科学机制并不清楚。卫拂晓等^[32]发现逍遥散与三种疾病共享了 *IL-6*、*IL-4* 和 *TNF* 等 38 个靶标,推测可能是逍遥散通过减少炎症反应发挥了异病同治作用。叶雪珂等^[33]对于酸枣仁汤的网络药理学分析结果显示,酸枣仁汤干预失眠和抑郁症可能是通过刺激 *HTR1A*、*HTR2A*、*DRD2*、*CYP2D6*、*GABRA1*、*GABRB2* 等 6 个关键靶标,以达到对脑内神经递质的调节,实现镇静安神和抗抑郁的功效。

经典名方桃红四物汤是中医临床使用最广泛的活血化瘀方剂之一,也是异病同治的典型方剂。邓晶晶等^[34]以桃红四物汤养血、活血、逐瘀功效为核心,采用网络药理学方法,构建了桃红四物汤成分-靶标-通路-疾病之间的关联,发现桃红四物汤共涉及血液循环系统调节、内分泌调节等 165 条通路,可关联的疾病为癌症相关疾病(乳腺癌、前列腺癌等)、心血管疾病(高血压、心肌梗死、心脏衰竭)以及神经系统疾病,为临床科学使用提供了一定依据。

4.4 网络药理学在中医症候解析研究中的应用

证候是中医药理论的核心,是中医临床认知疾病、诊疗疾病的基础。证候的分子生物学本质是当前中药现代研究的重点和难点。网络药理学技术能够建立起宏观病证表型与微观生物分子之间的网络关联关系,为揭示证候本质提供了新的解决方案。按照中医药理论,COVID-19 肺炎初期为寒湿郁肺证、重症期为疫毒闭肺证、危重期为内闭外脱证、恢复期为肺脾气虚证。许海玉等^[35]以症状为切入点,首次利用网络药理学方法阐释了中药干预 COVID-19 过程中“四个时期-四个证候-四个方剂”的分子生物学基础研究,为传统中医药用于抗击全球疫情蔓延提供了科学依据。牛旭艳等^[36]综合运用定向文本挖掘、基因芯片技术以及网络构建的方法,首次发现中药治疗热证类风湿性关节炎“药-证”对应的分子生物学机制与 GM-CSF 信号通路, CTLA4 信号通路, T 细胞受体信号通路及辅助 T 细胞中的 CD28 信号通路有关。

4.5 网络药理学技术在中药靶标预测中的应用

中药的“多靶标”的表征对于揭示中药科学内涵以及研发新药都是至关重要的。常规的靶标预测的方法是利用生物化学的方法,即利用一个小分子作为探针观察与生物大分子的特异性结合或蛋白表达,以判断药物的作用位点。这样的策略比较精准,但是对于中药这样一个多成分体系而言,每增加一个成分意味着工作量的成倍增加,同时很难实现群体成分的整体标记^[37]。网络药理学可借助计算机辅助算法实现药物的多靶预测,对于中药复杂成分的作用模式研究提供了巨大的便利。Liao 等^[38]运用 drugCIPHE 技术预测了丹参素冰片酯的潜在靶标,发现丹参素冰片酯对 VEGF 信号通路、Rap1 信号通路、细胞紧密连接具有特异性亲和作用,并进一步使用 HUVEC 细胞模型、斑马鱼模型验证了其作用机制,为新药成分的作用途径研究提供了新的思路。李翔等^[39]通过对复方丹参方的网络药理学分析,发现其中丹参酮 IIA 等 9 个活性成分可调控 *PPARG*、*ACE*、*KCNJ11*、*KCNQ1*、*ABCC8* 等 42 个心血管相关疾病基因表达,涉及糖尿病、高胰岛素型低血糖症等 30 种疾病,为复方丹参方探索新的临床适应症提供了理论依据。Gao 等^[40]利用网络药理学技术分析了中药延长晚期肝癌患者生存时间的潜在机制,发现有 8 种中药能够显著调节多个与肝癌相关的靶标,其中与肝癌细胞增殖相关的有 *KRAS*、*AKT2*,与转移相关的有 *MAPK*、*SRC*、*MMP*,与肿瘤血管生成有关的有 *PTGS2*,与诱导凋亡相关的有 *CASP3*。高耀等^[41]利用网络药理学反向药效团匹配方法(PharmMapper)预测逍遥散活性成分的潜在靶点,借助 MAS 生物分子功能软件对靶点信息进行注释,结果发现逍遥散中活性成分可作用于 glutathione S-transferase P 等 25 个潜在靶点蛋白群。

4.6 网络药理学在中药配伍原理方面的应用

“七情和合”是中药配伍的理论指导,配伍可以改善药物性能,在体外、体内、病理状态等多层次因素作

用下,发挥“增效减毒”的目的。在微观的分子层次,体现为不同中药与生物分子网络存在交互作用,为此李梢教授提出“共模块”概念^[42],为中药复方配伍机制的分子网络解析奠定了理论基础。

韩彦琪等^[43]对元胡止痛滴丸中 28 个入血成分进行网络药理学分析,结果表明,君药延胡索中的生物碱类成分可通过作用于中枢脑啡肽酶、平滑肌相关受体及血管紧张素等靶点而发挥止痛、理气等功效;臣药白芷中的香豆素类成分可通过参与痉挛、炎症等相关信号通路的调节,发挥行气血的辅助作用,初步揭示了元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍机制。合欢皮为豆科植物合欢 *Albizia julibrissin* Durazz. 的干燥树皮,具有解郁安神的功效,临床数据显示具有潜在的肾毒性。梁雨璐等^[44]分析了合欢皮活性成分-焦虑症以及活性成分-肾毒性共有靶点蛋白互作模式,发现合欢皮中硫黄菊素、木犀草素等木脂素及黄酮类化合物可能通过影响神经递质 5-HT 以及下丘脑-垂体-肾上腺轴、下丘脑-垂体-性腺轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴发挥作用;而合欢皂苷类成分可诱导炎症反应、缺氧状态、异常凋亡、氧化应激反应和自噬失衡产生肾毒性。庄开颜等^[45]比较了甘草 4 种成分(甘草酸、甘草素、甘草苷、异甘草素)对乌头碱所致斑马鱼模型心动过速及心包水肿的拮抗作用,发现 4 种成分均具有一定的拮抗作用,其中甘草酸效果最好;网络药理学分析的结果显示甘草酸拮抗乌头碱心脏毒性的作用机制可能与 *MAPK*、*GRB2*、*CDC42*、*EGFR*、*GSK3B*、*SRC* 等关键靶点以及 *PI3K*-*Akt*、*Ras*、*FoxO* 等信号通路相关,初步揭示了“附子-甘草”配伍减毒的原理。

5 网络药理学目前存在的问题

5.1 中药成分数据库的更新问题

虽然网络药理学突破了传统的单成分、单靶点的研究模式,但对于数据库的依赖还是比较严重的,尤其是中药成分数据库的更新程度严重影响着下游网络药理学分析结果的可靠性^[46]。中药中发现的特征成分、新的活性成分如不能及时纳入成分库中,那么分析的依据就只能是常见成分、植物中共有的成分。大量的中药网络药理学分析最后往往将关键成分指向谷甾醇、槲皮素等,就反映出了相当严重的问题。另外从数据的筛选过程来看,以数据库自带的参数筛选,如口服生物利用度(oral bioavailability, OB)、类药性(drug likeness, DL)等,即便是相同的筛选策略,不同的数据库纳入分析的成分也有所差别^[47]。

5.2 数学建模与生物真实系统的差异

网络药理学借助数学方法将中药复方在生物体内各系统中的相互作用关系以网络的形式抽象表达出来,通过网络节点的性质(连接度、权威性等)、节点之间的距离、网络中存在的“社区”等因素来构建关系网络,用网络拓扑性质来反应药物理化和生物学性质。但是网络药理学毕竟是一种体外预测技术,很难真实反应体内的复杂环境,其相互作用关系仍需大量的体内外实验进一步验证^[48]。

5.3 中药特色的量效关系难以体现

中医学是“个性化”精准用药的典型代表,拥有完善的“辨证施治”“君臣佐使”理论体系。同样的药味在不同的病症、不同的病程、不同的配伍环境中的差异在中医临床是普遍存在的。但是网络药理学目前仅能呈现一种化学节点与生物节点之间的作用关系,不能提供额外的“量效”关系,因此目前无法体现药味剂量导致的方剂功效的差异,最终影响到网络分析的准确性。例如对于相同药味组成的方剂,如左金丸与反左金丸,如果输入二者化学成分,会导出同样的分析结果。

6 展望

针对目前网络药理学存在的问题,国内外专家学者在积极地反思和采取一系列的举措。(1)建立正确使用网络药理学技术规范。2021 年 3 月李梢教授牵头起草、世界中医药联合会公布的《网络药理学评价方法指南》(下称《指南》)^[49],是国际上首个专门用于网络药理学评价的标准。该《指南》的颁布,为网络药理学的使用规范性以及可验证性等方面提出了明确的评价标准,为网络药理学研究的良性发展提供了重要依据。(2)更加重视网络核心算法的开发。网络分析算法及软件是网络药理学技术的核心,算法的开发需

要充分结合复杂生命机体的信息交互方式。同时算法的开发均需经过严谨、规范的评价流程。(3)网络药理学需加强与新兴信息科学如人工智能(AI)技术的融合。通过深度学习、机器学习和图像识别等技术,AI已经成为药物研发中最热门的领域,同时也给网络药理学的完善带来了新的机遇。一些新发展的深度神经网络模型如PhosIND^[50],可通过提取、结合序列和蛋白质-蛋白质相互作用信息来预测磷酸化位点,应用于网络药理分析中,可大大提高预测性能和精准度。(4)加强与临床数据的整合。中医药是整体科学,目前各种组学、大数据技术已经深入应用到中医药临床实践中。网络药理学应充分整合中医药临床使用相关数据,反映出中医临床用药特点,才能真实、准确地刻画出中药-疾病的关系网络。

总之,网络药理学目前发展迅速,在传统中医药现代研究中已经显示了巨大的潜力,但仍需加强与多学科深入交叉融合,借鉴生命科学、生物化学、结构生物学等领域发展的最新成果,才能全面真实地揭示中药复杂作用模式的科学内涵,服务于中药的现代化研究。

参考文献:

- [1]XIONG X J, WANG P Q, SU K L, et al. Chinese herbal medicine for coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacological Research*, 2020, 160: 105056. DOI:10.1016/j.phrs.2020.105056.
- [2]NI L Q, CHEN L L, HUANG X, et al. Combating COVID-19 with integrated traditional Chinese and Western medicine in China [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2020, 10(7): 1149-1162. DOI:10.1016/j.apsb.2020.06.009.
- [3]LI S, ZHANG Z Q, WU L J, et al. Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network[J]. *IET Systems Biology*, 2007, 1(1): 51-60. DOI:10.1049/iet-syb: 20060032.
- [4]HOPKINS A L. Network pharmacology[J]. *Nature Biotechnology*, 2007, 25(10): 1110-1111. DOI:10.1038/nbt1007-1110.
- [5]李梢. 中医药计算系统生物学与寒热证候研究[J]. *世界科学技术:中医药现代化*, 2007, 9(1): 105-111.
LI S. Computational systems biology-based TCM research: a case study of cold/hot ZHENG and associated formula[J]. *World Science and Technology:Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*, 2007, 9(1): 105-111.
- [6]LI S, ZHANG B, ZHANG N B. Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine[J]. *BMC Systems Biology*, 2011, 5(S1):10. DOI:10.1186/1752-0509-5-S1-S10.
- [7]LUO T T, LU Y, YAN S K, et al. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: methodology, application and prospective[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2020, 26(1): 72-80. DOI:10.1007/s11655-019-3064-0.
- [8]许海玉, 杨洪军. 整合药理学: 中药现代研究新模式[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(3): 357-362.
XU H Y, YANG H J. Integrative pharmacology: new paradigm of modernization of Chinese medicine[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2014, 39(3): 357-362.
- [9]WANG X J, ZHANG A H, SUN H. Future perspectives of Chinese medical formulae: chinmedomics as an effector[J]. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 2012, 16(7/8): 414-421. DOI:10.1089/omi.2011.0138.
- [10]HAN Y, SUN H, ZHANG A H, et al. Chinmedomics, a new strategy for evaluating the therapeutic efficacy of herbal medicines[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 216: 107680. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107680.
- [11]LIAO L X, SONG X M, WANG L C, et al. Highly selective inhibition of IMPDH2 provides the basis of antineuroinflammation therapy[J]. *PNAS*, 2017, 114(29): E5986-E5994. DOI:10.1073/pnas.1706778114.
- [12]曾克武, 姜勇, 王晶, 等. 中药化学生物学:“中药化学”与“生物学”交叉形成的新兴学科[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(5): 849-860. DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20190222.011.
ZENG K W, JIANG Y, WANG J, et al. TCM chemical biology: emerging interdisciplinary of “TCM chemistry” and “biology”[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2019, 44(5): 849-860. DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20190222.011.
- [13]韩利文, 张友刚, 李昊楠, 等. 参麦注射液治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)合并冠心病的网络药理分子机制探析[J]. *中草药*, 2020, 51(9): 2334-2344.
HAN L W, ZHANG Y G, LI H N, et al. Network pharmacologic molecular mechanism of Shenmai Injection in treatment of

- COVID-19 combined with coronary heart disease[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2020, 51(9): 2334-2344.
- [14] XU X, LI W, LI T, et al. Direct infusion-three-dimensional-mass spectrometry enables rapid chemome comparison among herbal medicines[J]. *Analytical Chemistry*, 2020, 92(11): 7646-7656. DOI:10.1021/acs.analchem.0c00483.
- [15] LUO J Y, CHEN G S, LIU D H, et al. Study on the material basis of Houpo Wenzhong decoction by HPLC fingerprint, UHPLC-ESI-LTQ-orbitrap-MS, and network pharmacology[J]. *Molecules*, 2019, 24(14): 2561. DOI:10.3390/molecules24142561.
- [16] SHI Y P, ZHANG Y G, LI H N, et al. Discovery and identification of antithrombotic chemical markers in *Gardenia Fructus* by herbal metabolomics and zebrafish model[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 253: 112679. DOI:10.1016/j.jep.2020.112679.
- [17] 付昌丽, 刘春花, 潘洁, 等. 基于血浆药物化学和网络药理学分析良附滴丸治疗胃肠道疾病的活性成分和潜在分子机制[EB/OL]. (2021-07-05)[2021-07-10]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20210705.201>.
- FU C L, LIU C H, PAN J, et al. Study on mechanism of Liangfu Dropping Pills for treatment of gastrointestinal diseases based on plasma pharmacochimistry and network pharmacology [EB/OL]. (2021-07-05)[2021-07-10]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20210705.201>.
- [18] 王伟, 刘星雨, 尚云龙, 等. 基于血清药物化学与网络药理学探究麝香通心滴丸治疗冠心病的机制[J]. *中成药*, 2020, 42(10): 2768-2777. DOI:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.10.045.
- WANG W, LIU XY, SHANG Y L, et al. Study on mechanism of Shexiang Tongxin Pills for treatment of coronary heart disease based on plasma pharmacochimistry and network pharmacology[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2020, 42(10): 2768-2777. DOI:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.10.045.
- [19] DUAN C H, LI Y, DONG X R, et al. Network pharmacology and reverse molecular docking-based prediction of the molecular targets and pathways for avicularin against cancer[J]. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2019, 22(1): 4-12. DOI:10.2174/1386207322666190206163409.
- [20] CHEN X, LIU M X, YAN G Y. Drug-target interaction prediction by random walk on the heterogeneous network[J]. *Molecular BioSystems*, 2012, 8(7): 1970-1978. DOI:10.1039/c2mb00002d.
- [21] VANUNU O, MAGGER O, RUPPIN E, et al. Associating genes and protein complexes with disease via network propagation[J]. *PLoS Computational Biology*, 2010, 6(1): e1000641. DOI:10.1371/journal.pcbi.1000641.
- [22] ZHAO J, YANG J, TIAN S S, et al. A survey of web resources and tools for the study of TCM network pharmacology[J]. *Quantitative Biology*, 2019, 7(1): 17-29. DOI:10.1007/s40484-019-0167-8.
- [23] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. *Genome Research*, 2003, 13(11): 2498-2504. DOI:10.1101/gr.1239303.
- [24] ZHONG X S, RAJAPAKSE J C. Graph embeddings on gene ontology annotations for protein-protein interaction prediction[J]. *BMC Bioinformatics*, 2020, 21(16): 1-17. DOI:10.1186/s12859-020-03816-8.
- [25] CHAMBERLIN S R, BLUCHER A, WU G M, et al. Natural product target network reveals potential for cancer combination therapies[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10: 557. DOI:10.3389/fphar.2019.00557.
- [26] SUN Y, ZHU R X, YE H, et al. Towards a bioinformatics analysis of anti-Alzheimer's herbal medicines from a target network perspective[J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2013, 14(3): 327-343. DOI:10.1093/bib/bbs025.
- [27] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 基于网络药理学的柴胡抗抑郁作用机制研究[J]. *药学报*, 2018, 53(2): 210-219. DOI:10.16438/j.0513-4870.2017-0914.
- WU D, GAO Y, XIANG H, et al. Exploration into mechanism of antidepressant of Bupleuri Radix based on network pharmacology[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2018, 53(2): 210-219. DOI:10.16438/j.0513-4870.2017-0914.
- [28] GUO Y C, BAO C, MA D C, et al. Network-based combinatorial CRISPR-Cas9 screens identify synergistic modules in human cells[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2019, 8(3): 482-490. DOI:10.1021/acssynbio.8b00237.
- [29] 李梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(15): 2017-2020. DOI:10.4268/j.cjcmm.20111502.
- LI S. Network target: A starting point for traditional Chinese medicine network pharmacology[J]. *China Journal of Chinese*

Materia Medica, 2011, 36(15): 2017-2020. DOI:10.4268/cjcm20111502.

- [30] 蔡孟成, 金永生. 热毒宁与血必净“同病异治”新型冠状病毒肺炎的网络药理学作用机制研究[J]. 药学服务与研究, 2021, 21(2): 86-90.
- CAI M C, JIN Y S. Mechanism of network pharmacology of Reduning and Xuebijing in the treatment of Corona Virus Disease 2019 through “treating the same disease with different methods”[J]. Pharmaceutical Care and Research, 2021, 21(2): 86-90.
- [31] 王小雨, 周佳丽, 周颖, 等. 基于中药整合药理学探究参芪地黄汤与加味真武汤“同病异治”糖尿病肾病作用机制的异同[EB/OL]. (2021-06-04) [2021-07-20]. <https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2020.0436>.
- WANG X Y, ZHOU J L, ZHOU Y, et al. Investigating the similarities and differences of the mechanism of “same disease but different treatment” of diabetic nephropathy in Shenqi Dihuang Decoction and Jiawei Zhenwu Decoction based on integrative pharmacology[EB/OL]. (2021-06-04) [2021-07-20]. <https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2020.0436>.
- [32] 卫拂晓, 刘欢乐, 范毓慧, 等. 基于网络药理学探讨逍遥散“异病同治”抑郁症、乳腺增生和功能性消化不良的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(16): 4230-4237. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20210520.702.
- WEI F X, LIU H L, FAN Y H, et al. Mechanism of Xiaoyao San in treatment of depression, breast hyperplasia, and functional dyspepsia based on network pharmacology[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2021, 46(16): 4230-4237. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20210520.702.
- [33] 叶雪珂, 姚妮. 酸枣仁汤异病同治失眠和抑郁症整合药理学机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(8): 69-73. DOI:10.13194/j.issn.1673-842x.2021.08.014.
- YE X K, YAO W. Mechanism of treating different diseases with same method of Suanzaoren Decoction in insomnia and depression based on integrated pharmacology[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2021, 23(8): 65-73. DOI:10.13194/j.issn.1673-842x.2021.08.014.
- [34] 邓晶晶, 江华娟, 兰兴, 等. 基于网络药理学和分子对接探究经典名方桃红四物汤异病同治作用机制[J]. 中草药, 2021, 52(10): 3018-3029. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2021.10.019.
- DENG J J, JIANG H J, LAN X, et al. Based on network pharmacology and molecular docking to explore mechanism of classic prescription Taohong Siwu Decoction in treating different diseases simultaneously[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2021, 52(10): 3018-3029. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2021.10.019.
- [35] 许海玉, 张彦琼, 秦月雯, 等. 基于TCMPV2.0 探析新型冠状病毒肺炎全病程中医证候和推荐方剂的科学内涵[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1488-1498. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20200229.401.
- XU H Y, ZHANG Y Q, QIN Y W, et al. Exploration on scientific connotation of TCM syndromes and recommended prescriptions against COVID-19 based on TCMPV 2.0[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2020, 45(7): 1488-1498. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20200229.401.
- [36] 牛旭艳, 李健, 吕诚, 等. 类风湿性关节炎热证“药-证对应”机制的网络药理学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 299-303. DOI:10.13422/j.cnki.syfx.2012.08.027.
- NIU X Y, LI J, LU C, et al. The molecular mechanism of “herbs-pattern correspondence” in RA with heat pattern based on network pharmacology[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(8): 299-303. DOI:10.13422/j.cnki.syfx.2012.08.027.
- [37] KIBBLE M, SAARINEN N, TANG J, et al. Network pharmacology applications to map the unexplored target space and therapeutic potential of natural products[J]. Natural Product Reports, 2015, 32(8): 1249-1266. DOI:10.1039/c5np00005j.
- [38] LIAO S, HAN L W, ZHENG X P, et al. Tanshinol borneol ester, a novel synthetic small molecule angiogenesis Stimulator inspired by botanical formulations for angina pectoris[J]. British Journal of Pharmacology, 2019, 176(17): 3143-3160. DOI:10.1111/bph.14714.
- [39] 李翔, 吴磊宏, 范晓辉, 等. 复方丹参方主要活性成分网络药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2911-2915. DOI:10.4268/cjcm20112102.
- LI X, WU L H, FAN X H, et al. Network pharmacology study on major active compounds of Fufang Danshen formula[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2011, 36(21): 2911-2915. DOI:10.4268/cjcm20112102.

- [40] GAO L, WANG X D, NIU Y Y, et al. Molecular targets of Chinese herbs: a clinical study of hepatoma based on network pharmacology[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 24944. DOI:10.1038/srep24944.
- [41] 高耀, 高丽, 高晓霞, 等. 基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究[J]. *药学报*, 2015, 50(12): 1589-1595. DOI:10.16438/j.0513-4870.2015.12.006.
- GAO Y, GAO L, GAO X X, et al. An exploration in the action targets for antidepressant bioactive components of Xiaoyaosan based on network pharmacology[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2015, 50(12): 1589-1595. DOI:10.16438/j.0513-4870.2015.12.006.
- [42] LI S, ZHANG B, JIANG D, et al. Herb network construction and co-module analysis for uncovering the combination rule of traditional Chinese herbal formulae[J]. *BMC Bioinformatics*, 2010, 11(Suppl 11): S6. DOI:10.1186/1471-2105-11-S11-S6.
- [43] 韩彦琪, 许浚, 张喜民, 等. 基于网络药理学的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的作用机制研究[J]. *药学报*, 2016, 51(3): 380-387. DOI:10.16438/j.0513-4870.2015-0550.
- HAN Y Q, XU J, ZHANG X M, et al. Network pharmacology-based study on mechanism of Yuanhu Zhitong Dropping Pills in the treatment of primary dysmenorrhea[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2016, 51(3): 380-387. DOI:10.16438/j.0513-4870.2015-0550.
- [44] 梁雨璐, 张洁, 李忆红, 等. 整合网络毒理学和网络药理学的合欢皮抗焦虑毒效机制探究[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(7): 1411-1424.
- LIANG Y L, ZHANG J, LI Y H, et al. Toxicity-efficacy mechanism of Albizia Cortex on anxiolytic effects by integrating network toxicology and network pharmacology[J]. *Drug Evaluation Research*, 2021, 44(7): 1411-1424.
- [45] 庄开颜, 高硕, 柳晴, 等. 基于斑马鱼模型和网络药理学的甘草酸拮抗乌头碱心脏毒性作用与机制研究[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(7): 1368-1376.
- ZHUANG K Y, GAO S, LIU Q, et al. Study of glycyrrhizic acid ameliorates cardiotoxicity of aconitine and potential mechanism based on zebrafish model and network pharmacology[J]. *Drug Evaluation Research*, 2021, 44(7): 1368-1376.
- [46] VOGT I, MESTRES J. Information loss in network pharmacology[J]. *Molecular Informatics*, 2019, 38(7): e1900032. DOI:10.1002/minf.201900032.
- [47] ABBASI K, RAZZAGHI P, POSO A, et al. Deep learning in drug target interaction prediction: Current and future perspectives[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2021, 28(11): 2100-2113. DOI:10.2174/0929867327666200907141016.
- [48] YUAN H D, MA Q Q, CUI H Y, et al. How can synergism of traditional medicines benefit from network pharmacology? [J]. *Molecules*, 2017, 22(7): 1135. DOI:10.3390/molecules22071135.
- [49] 世界中医药学会联合会. 网络药理学评价方法指南[J]. *世界中医药*, 2021, 16(4): 527-532.
- World Federation of Chinese Medicine Societies. Network pharmacology evaluation methodology guidance[J]. *World Chinese Medicine*, 2021, 16(4): 527-532.
- [50] YANG H Y, WANG M H, LIU X, et al. PhosIDN: an integrated deep neural network for improving protein phosphorylation site prediction by combining sequence and protein-protein interaction information[J]. *Bioinformatics*, 2021: btab551. DOI:10.1093/bioinformatics/btab551.