

## 【 中药安全性专栏 】

## 网络毒理学及其在中药毒性成分预测中的应用研究

刘睿<sup>1</sup>, 李新宇<sup>1</sup>, 李亚卓<sup>2,3</sup>, 刘昌孝<sup>2,3\*</sup>

1. 天津中医药大学中药学院, 天津 300193

2. 天津药物研究院中药工程研究中心, 天津 300193

3. 天津药物研究院释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

**摘要:** 为了了解与掌握网络毒理学研究方法及其在中药毒性成分预测中的应用; 简介网络毒理学的概念, 分析了网络毒理学的研究思路, 总结了相关毒性预测工具与软件, 概述了毒性预测的方法与研究思路, 重点综述了网络毒理学在中药肝毒性、肾毒性成分、心脏毒性成分与急性毒性成分预测中的具体应用; 随着现代计算机技术的发展, 网络毒理学已经广泛应用于中医药相关领域, 尤其在中药毒性成分预测中, 更是发挥着重要的作用; 随着中医药的现代化, 人们更深刻的认识了中药的毒性成分, 迫切需要用现代技术方法对中药毒性进行预测与评价, 为进一步认识和发展网络毒理学及其在中药毒性成分预测中的应用提供了参考依据。

**关键词:** 网络毒理学; 中药毒性预测; 肝毒性成分; 肾毒性成分; 心脏毒性成分; 急性毒性成分

中图分类号: R994

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)05-0709-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.e001

## Network toxicology and its application in predicting the toxicity of traditional Chinese medicine

LIU Rui<sup>1</sup>, LI Xinyu<sup>1</sup>, LI Yazhuo<sup>2,3</sup>, LIU Changxiao<sup>2,3</sup>

1 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2 Tianjin Center for Engineering Research of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3 Tianjin Center for New Drug Evaluation and Research, State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstracts:** In order to understand and master the research methods of network toxicology and its application in the prediction of Chinese traditional Chinese medicine toxicology. In this paper, we mainly explore the concept of network of toxicology, and analyze the network toxicology research train of thought, summarize the related toxicity prediction tools and software, the toxicity prediction method as well as the research train of thought, the key network toxicology were reviewed in application of prediction of traditional Chinese medicine liver toxicity and kidney toxicity, heart toxicity component and forecasting acute toxicity composition. With the development of modern computer technology, network toxicology has been widely used in the related fields of traditional Chinese medicine, especially in the prediction of the toxicity of traditional Chinese medicine, which plays an important role. With the modernization of traditional Chinese medicine, people are more deeply aware of the toxicity of traditional Chinese medicine, and it is urgent to predict and evaluate the toxicity of traditional Chinese medicine with modern techniques. The study of this paper provides a reference for further understanding and development of network toxicology and its application in predicting the toxicity of Chinese medicine.

**Keywords:** network toxicology; toxicity prediction of TCM; hepatotoxic component; nephrotoxic component; cardiotoxic component; acute toxicity component

收稿日期: 2018-01-25

第一作者: 刘睿, 博士, 主要从事中药注射液安全性再评价及中药新型给药系统研究。Tel: (022) 59596221 E-mail: lr\_8000@163.com

\*通信作者: 刘昌孝, 中国工程院院士。Tel: (022)23006860 E-mail: liuchangxiao@163.com

网络毒理学 (network toxicology) 概念于 2011 年由刘昌孝院士等首次提出, 是由网络药理学发展而来的用于生物医药研究的重要方法<sup>[1]</sup>。网络毒理学利用网络分析和预测药物的毒性, 在中药毒性成分预测方面发挥着重要作用<sup>[1-2]</sup>。本文介绍了网络毒理学的概念、研究思路与发展, 并总结了其在中药肝毒性、肾毒性、心脏毒性与急性毒性成分预测中的研究, 为进一步研究网络毒理学及其在中药毒性成分预测中的应用提供了参考。

## 1 网络毒理学的概念与发展

网络毒理学是指构建特定的网络模型, 描绘研究对象的毒理学性质, 应用网络剖析和预测药物的毒性, 从而了解药物对机体的毒副作用并预测药物的毒性成分<sup>[1-2]</sup>。网络毒理学在中草药的安全性预测中得到迅速发展, 对中草药的毒理学研究是非常有益的, 尤其在中药毒性预测与风险评估方面发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。

网络药理学 (network pharmacology) 的概念于 2007 年由 Hopkins 提出, 是包括生物化学、生物信息学和系统生物学的多学科概念<sup>[4]</sup>。网络药理学是基于中医药的现代钻研应运而生的在药物研究范畴中使用的一种研究方法。作为一种药物设计的新方法, 网络药理学具有提高药物疗效、减少副作用、提高临床试验成功率、减少药物发现的成本等优点。网络药理学为解读中医药的内涵, 促进中医药的新药研究, 增加中医药现代研究成果作出了重大贡献<sup>[4-5]</sup>。

20 世纪 80 年代初开始研究计算机毒理学 (computational toxicology), 计算机毒理学是一种可以预测化合物的毒性, 研究化学结构与其毒性关系的学科。由于传统化合物毒性测试需要动物模型, 有着成本高、难以被社会理解的缺点。计算机毒理学则克服了这些问题, 以相关数据为基础, 通过计算机技术与人工智能技术进行数据分析, 建立化合物毒性预测模型, 预测先导化合物及候选药物的毒性, 把有毒化合物从先导化合物中剔除, 用于新药的毒性预测与评价, 以缩短研发周期, 降低开发成本, 从而提高新药研发成功率<sup>[6]</sup>。

中医药经过几千年的沉淀已经发展的越来越成熟, 形成了独特的理论体系与科学内涵, 中药在治疗疾病时发挥着重大疗效, 但是由于中药的有效成分复杂, 作用于疾病的靶点尚不明确, 所以对中药成分的安全性、有效性进行评价则尤为重要<sup>[7]</sup>。网

络毒理学为中药的毒理研究提供了全新的思路, 通过构建网络模型来分析、预测中药的毒性成分, 为进行有毒中药的毒性成分筛查、致毒机制及配伍禁忌研究提供了新的方法, 为中药的实验研究与新药研发提供了理论依据, 为提高中药的安全性和合理用药提供了新技术支持, 也将进一步推进中药现代化的进程<sup>[8]</sup>。同时网络毒理学具有操作简便、结果精确、应用广泛等优点。

## 2 网络毒理学研究思路与方法

网络药理学通过分析“毒性-基因-靶向-药物”间的相互作用, 可以推测和判断复杂中草药成分的毒副作用, 发现药物的毒性, 为药物安全性评价提供理论依据和技术支持<sup>[9]</sup>。网络毒理学的研究思路一般包括以下几个方面: (1) 预测与分析单味中药或方剂中的毒性成分; (2) 阐述毒性中药或有毒方剂的致毒机制; (3) 诠释中药配伍禁忌理论的科学内涵; (4) 解释中药与西药之间的相互作用<sup>[1,10]</sup>; (5) 发现新的活性化合物与适应症; (6) 与组学技术相结合进行中药活性成分机制研究<sup>[11]</sup>。本文重点分析了网络毒理学在预测与分析中药毒性成分中的应用, 根据某些毒性化合物结构的相似性可构建出化合物-化合物网络模型, 再将结构明确的中药成分加入所建的网络模型中, 进行相关网络分析, 结果与已知毒性化合物处于同一子簇的中药化学成分可能就是该药材的潜在毒性成分。网络毒理学用于中药毒性成分预测时具有结果明确、操作简单, 成本低, 时间短等优点。

网络毒理学的研究流程包括: (1) 从文献与实验数据库中提取基因、蛋白、毒性、副作用等多种因素; (2) 以基因、蛋白、毒性等为网络中的节点, 通过计算节点之间的相互关系, 构建网络模型; (3) 在此基础上推测基因、蛋白、毒性、副作用间的相互关系, 从而研究药物的毒理学性质以及药物有关毒性机制<sup>[1]</sup>。网络毒理学的发展与网络药理学、基因组学、蛋白组学等系统生物学技术息息相关, 网络毒理学用于预测药物毒性成分、评价药物安全性、促进新药的研究<sup>[1,9]</sup>。

基于四个公共数据库对灵芝和相关化合物进行预测的研究, 构建了网络预测模型, 结合荧光检测技术确定了包括灵芝酸 A、灵芝酸 B、灵芝酸 D、山柰酚等活性成分, 通过网络药理学, 筛选出 6 个核心目标, 其中 4 个中心的靶基因, 可能作为肿瘤的潜在标志物<sup>[12]</sup>。Hsin-ChiehTanga 等<sup>[13]</sup>从中药数

据库中寻找新的中药基质金属蛋白酶抑制剂,利用高通量虚拟筛选技术找出能与锌结合的天然化合物,构建定量构效关系模型来预测天然化合物对基质金属蛋白酶的生物活性,结果表明,南蛇藤宁、山梗菜醇碱可以与锌结合位点相互作用,显示良好的预测作用。

### 3 毒性预测研究

#### 3.1 毒性预测工具

在中药研究中,常需要分析中药的毒性,传统

的毒性预测方法进行潜在毒性研究需要花费大量时间、物力,且步骤复杂,而网络毒理学则提供了简单、快速、可靠度高的毒性物质初步筛选工具<sup>[14-15]</sup>。网络毒理学的相关数据库和新的生物信息学工具的开发和应用是毒理学研究的最重要的方面之一,它将有助于解释和研究在中药毒理学领域产生的大量生物信息<sup>[16]</sup>。网络毒性数据库(TOXNET)提供了已知大量化合物的相关毒理学信息可供查找。表1为来源于美国国家图书馆的毒理学数据库的内容<sup>[17]</sup>。

表1 网络毒理数据库

Table 1 TOXNET Databases

序号	数据库使用对象	数据库内容
1	MOST VISITED BY TOXNET USERS (用户最常访问的 TOXNET)	HSDB: Hazardous Substances Data Bank. Peer-reviewed toxicology data for over 5,000 hazardous chemicals <a href="#">TOXLINE</a> : 4 million references to literature on biochemical, pharmacological, physiological, and toxicological effects of drugs and other chemicals <a href="#">ChemIDplus</a> : Dictionary of over 400,000 chemicals (names, synonyms, and structures)
2	BREASTFEEDING & DRUGS (新生儿和药物)	<a href="#">LactMed</a> : Drugs and Lactation Database. Drugs and other chemicals to which breastfeeding mothers may be exposed
3	DEVELOPMENTAL TOXICOLOGY LITERATURE (发育毒性文献)	<a href="#">DART</a> : Developmental and Reproductive Toxicology Database. References to developmental and reproductive toxicology literature
4	CHEMICAL RELEASES & MAPPING (化学发布与制图)	<a href="#">TOXMAP</a> : TOXMAP: Environmental Health Maps provides searchable, interactive maps of EPA TRI and Superfund data, plus US Census and NCI health data <a href="#">TRI</a> : Toxics Release Inventory. Annual environmental releases of over 600 toxic chemicals by U.S. facilities
5	GENOMICS (基因组学)	<a href="#">CTD</a> : Comparative Toxicogenomics Database. Access to scientific data describing relationships between chemicals, genes and human diseases
6	HOUSEHOLD PRODUCT SAFETY (家庭产品安全)	<a href="#">Household Products Database</a> : Potential health effects of chemicals in more than 10,000 common household products
7	OCCUPATIONAL EXPOSURE TO CHEMICALS (化学品的职业接触)	<a href="#">Haz-Map</a> : Links jobs and hazardous tasks with occupational diseases and their symptoms
8	RISK ASSESSMENT (风险评价)	<a href="#">IRIS</a> : Integrated Risk Information System. Hazard identification and dose-response assessment for over 500 chemicals <a href="#">ITER</a> : International Toxicity Estimates for Risk. Risk information for over 600 chemicals from authoritative groups worldwide
9	ANIMAL TESTING ALTERNATIVES (动物实验文献)	<a href="#">ALTBIB</a> : Resources on Alternatives to the Use of Live Vertebrates in Biomedical Research and Testing
10	ARCHIVED, NO LONGER UPDATED (不再更新的存档数据)	<a href="#">CCRIS</a> : Chemical Carcinogenesis Research Information System. Carcinogenicity and mutagenicity test results for over 8,000 chemicals (1985-2011) <a href="#">CPDB</a> : Carcinogenic Potency Database. Standardized analyses of the results of 6,540 chronic, long-term animal cancer tests (1980-2011) <a href="#">GENE-TOX</a> : Genetic Toxicology Data Bank. Peer-reviewed genetic toxicology test data for over 3,000 chemicals (1991-1998)

据统计,目前用于毒性预测的工具具有:ADMET Predictor, Virtual Tox Lab TOPKAT, Hazard Expert, DEREK, M-CASE, Tox SYS 等。ADMET Predictor 是由美国 Simulation Plus 公司开发的一款软件,主要应用于初期药物毒性挑选。Virtual Tox Lab 由瑞士 Basel 大学开发,一种基于分子对接的毒性预测工具,用雌激素受体作用、CYP 同工酶抑制验证 Virtual Tox Lab 用于中药毒性成分预测。TOPKAT 由 Accelrys 公司开发,用于预测外源物质的致突变性、致癌性、敏感性等。Hazard Expert 由 Compudrug 公司开发,用于预测外源物质的致突变性、致癌性、致畸性、皮肤敏感性、刺激性、免疫毒性等。DEREK 由 Lhasa Limited 公司开发,用于预测外源物质的致突变性、致癌性、致畸性、神经毒性、甲状腺毒性、呼吸敏感性和皮肤敏感性等。M-CASE 由 Multicase 公司开发,用于预测外源物质的致癌性、致畸性、短期毒性等。Tox SYS 由 Sci Vision 公司开发,用于预测外源物质的致突变性、急性毒性等<sup>[1,15]</sup>。另外,在有机磷农药的检测中,人们运用基于纳米技术的生物传感器进行检测,并且与计算机技术相结合,运用计算模型(例如 Auto Dock 软件)预测受体-配体相互作用<sup>[18]</sup>。计算机软件 INVDOCK 可用于自动识别从中药中分离出来的几种生物活性物质的潜在毒性<sup>[19]</sup>。

### 3.2 毒性预测方法研究

药物毒性的研究是药物分析学中一项重要环节,与新药研发的整个过程息息相关,在药物研发初期筛选化合物和分子优化,得到有效的药物,并评价药物的药动学和毒理学性质。传统的药物发现主要是通过使用或生物筛选过程对合成的化合物进行测试和筛选,包括对毒性性质、药动学性质和代谢物和研究等。但是,这种传统的药物发现模式有一定的缺点,即周期长、花费高、效率低。使用网络毒理学模型进行毒性预测,有着投入少、产出大的优点,大大提高了效率<sup>[6]</sup>。

化合物毒性预测方法可分为两类:一类是以化合物自身为基础的计算方法;另一类是以毒性靶分子构造为基本的方法,第一类又可分为规则式推理法和统计数值法,第二类方法要求清除毒性机制,明确生物体内与能化合物起作用的且引起毒性作用的生物分子,因而也叫分子机制<sup>[6,20]</sup>。

## 4 网络毒理学在中药毒性成分预测中的应用

在中医药的几千年的发展,人们在实践中认

识到一些药物是有毒的,并将中药毒性分为 3 级即大毒、有毒、小毒,将中药毒性分为狭义之毒和广义之毒<sup>[21]</sup>。随着中医药的现代化,人们更深刻的认识了中药的毒性成分,而中药毒性评估与预测却相对复杂,有时难以用一种器官或组织的毒性反应来权衡,因此需要用有效的现代技术手段对中药毒性进行评价,预测毒性成分<sup>[21-22]</sup>。有研究中应用 DNA 微阵列来分析中药配方引起的毒性事件,预测配方的治疗潜力,并对配方的安全性进行评估<sup>[23]</sup>。还有研究用支持向量机(SVM)的方法建立预测模型来验证和优化生物标记物,并通过代谢组学对其优化,为药物安全性评价和二次开发提供了更好的依据<sup>[24]</sup>。本文研究的网络毒理学则可以更好地预测中药毒性,评估中药的安全性,为中药毒性成分的研究提供了科学根据。

### 4.1 网络毒理学在中药肝毒性成分预测中的应用

肝脏主要负责生物合成、代谢以及排泄,药物代谢主要发生在肝脏中,因而肝脏是药源性损伤的主要靶器官之一,而大部分药物性肝损伤为中草药所致<sup>[25]</sup>。经研究,三七、何首乌、补骨脂、大黄、番泻叶等中药都已经被临床实践证实具有一定的肝毒性<sup>[25]</sup>,因此,对肝脏毒性的研究是必不可少的。常见的肝毒性评价模型有人原代肝细胞,人胚胎干细胞模型,亚细胞模型,斑马鱼模型,三维培养模型等<sup>[15,25]</sup>。大规模的肝毒性基因组学数据库如日本的毒性基因组学项目,美国国家毒理学项目,以及欧盟的 innomed Pred Tox 项目等,以上肝毒性检测手段为进一步揭示中药肝毒性的机制提供了依据<sup>[26]</sup>。

中药肝毒性多靶点、多途径的复杂机制恰好符合网络毒理学的优势,网络毒理学可从数据库中抽提出中药毒性靶器官的信息,借助相关的工具构建有毒中药-靶点网络。根据相关实验,毒性预测软件 ADMET Predictor 对黄药子、千里光、何首乌等化学成分具有肝毒性的中药进行毒性预测,其中以中药千里光为例,其肝毒性化学成分有全缘千里光碱、riddelline *N*-oxide、retrorsine *N*-oxide 以及 monocrotaline *N*-oxid,毒性预测软件与文献数据相比,结果均为阳性,表明该软件预测的准确率高,对肝毒性成分的预测表现较好,可应用于中药成分肝毒性的早期筛选<sup>[15,25]</sup>。另外,中药三七的主要活性成分三七总皂苷也被证明有肝毒性<sup>[27]</sup>,通过对三七多靶点网络药理学研究,对其毒性成分有了进一步认识。

## 4.2 网络毒理学在中药肾毒性成分预测中的应用

肾脏是人体重要的排泄器官,用于维持机体水及电解质均衡,也是药物毒性作用最常见的靶器官,仅次于肝脏<sup>[28]</sup>。在对肾脏的研究中,有许多对中药致肾毒性的报道,药物导致的肾功能损伤在服药早期很难检出,因此预测药物肾毒性成为中药安全性评估的重要内容,也可以推进新药的研发过程。传统的中药肾毒性研究方法一般采用体内外试验模型,其优点是结果可靠、综合全面,但基于细胞系的肾毒性体外评价模型缺乏靶器官毒性的特异性,不能区分化合物的细胞毒性效应和肾毒性,且当使用该方法进行高通量筛选时,通常耗资较大,时程较长。而采用网络毒理学研究肾毒性时,应用定量结构-活性关系,能帮助优化动物实验设计,减少实验动物的使用,降低实验费用,短时间内便可实现对大量化合物毒性的预测<sup>[28-30]</sup>。日本毒理基因组学项目致力于建立一个开放毒理基因组学项目基因组辅助毒性评价系统,免费提供170种化合物对应的基因表达数据和肾脏病理学数据,并提供相应的实验条件和操作程序。通过网络毒理学模型预测药物靶器官浓度,检测靶器官浓度下药物处理细胞后所致的细胞毒性、生物标志物水平的变化,来预测药物的肾毒性,并验证毒性标志物早期预测药物肾毒性的可行性及特异性,为临床用药安全性评估提供参考<sup>[31]</sup>。

## 4.3 网络毒理学在中药心脏毒性成分预测中的应用

心脏毒性指药物在相对较小的剂量与相对较短的时间内,影响心功能和心肌损害的药物反应,是引起药物不良反应的主要原因之一<sup>[32]</sup>。由药物毒性造成的心脏损伤也是制药业和药物管理机构非常关心的问题<sup>[33]</sup>。相关报道指出<sup>[34]</sup>,生草乌、雷公藤、含苷类成分的夹竹桃、含多肽氨基酸类成分的中药以及全蝎毒蛋白均能引起心血管系统的毒性。传统用于中药心脏毒性成分筛选的动物实验方法有着费时长、耗资多的缺点,而网络毒理学则克服了以上缺点,使用计算机辅助新药筛选方法来构建定量构效关系模型,预测中药心脏毒性化学成分,不仅可以预测化学物的毒性,也为后续的毒性实验提供了优先导向<sup>[32,34]</sup>。据研究<sup>[35]</sup>,有一种中药心血管毒性预测软件(TCM Cardio Tox),基于结构相似性搜索算法,当用户输入一个中药名称时,系统将名称解释为多个活动组件结构,并计算组件与一些已知的毒性成分的结构相似性,从而达到毒性预测的目的。

附子的有毒成分和中毒机制是众所周知的,强烈的心脏毒性和神经毒性主要归因于超毒双酯类二萜类生物碱及其在心肌、神经等的细胞膜的电压敏感钠通道上的作用<sup>[36]</sup>。有相关实验运用代谢组学的方法对中药川乌的化学毒性成分进行了分析与预测,用包括5-羟基-6-甲氧基吲哚葡萄糖苷酸,4,6-二羟基喹啉,甘氨酸等17个相关的生物标志物已经确定了川乌的毒性<sup>[37]</sup>。李雅秋等<sup>[32]</sup>构建了定量构效关系模型,从数据库中收集了包括乌头碱、中乌头碱、次乌头碱、苯甲酰乌头原碱等在内的1109个具有心脏毒性的化合物和789个不具有心脏毒性的化合物,应用网络毒理学毒性预测软件ADMET Predictor计算,评价定量构效关系模型对于中药心脏毒性化学成分预测的适用性,结果表明该方法有良好的灵敏度和预测准确率,适用于中药心脏毒性化学成分的预测。

## 4.4 网络毒理学在中药急性毒性成分预测中的应用

急性毒性指的是生物体接触(通常指一次或24h内多次)外来化合物后引起的中毒效应<sup>[38]</sup>。为了初步了解药物毒性,一般在研究药物毒理学前先进行急性毒性试验,相关急性毒性试验有:利用基因芯片技术研究蟾酥对大鼠心脏的急性毒性<sup>[39]</sup>,运用代谢组学研究蟾酥急性毒性<sup>[40]</sup>,研究进行细胞毒性试验研究急性啮齿类动物的口服毒性<sup>[41]</sup>。传统急性毒性实验耗资多,动物损耗大,网络毒理学则克服了以上缺点,雷蕾等<sup>[42]</sup>采用网络毒理学的预测软件Mold2对7409个中药化学成分进行了分子描述符计算,并采用随机森林算法构建定量构效关系模型,以筛选出最优预测模型,结果表明定量构效关系模型预测中药急性毒性成分具有一定的准确性。另有实验表明<sup>[42-43]</sup>,定量构效关系模型也可预测芳香胺的急性毒性,并且预测能力强,准确性高。

## 4.5 网络毒理学用于中药毒性成分预测所面临的挑战

网络毒理学虽然得到了快速的发展,其用于天然产物的毒性预测也取得了一些成功,但中药毒性预测仍然面临诸多挑战。由于中药的化学成分和分子机制上的复杂性,很少有研究案例能够利用网络毒理学方法直接证明多靶点和多成分在中草药配方中的关系,虽然在文献中积累了靶点-靶点和靶点-疾病关系,但靶点和中药活性成分之间的关系却很少报道,这在很大程度上阻碍了网络毒理学在中医中的应用。另外,由于合成化合物在空间分布上较

集中, 中药化合物结构多样性较大, 现行的网络毒理学方法适用性有限<sup>[6]</sup>。所以, 在今后的研究中, 如何将现有的网络毒理学预测模型与中药成分的化学结构特点相结合, 建立起适合的中药毒性预测系统是研究工作的重点<sup>[6,44]</sup>。

## 5 总结

网络毒理学研究方法广泛应用于中医药领域, 为中药毒性预测提供了科学的技术和理论。中药的毒性是中药现代化钻研的重要部分, 传统的毒性预测方法常常要花费大量精力、物力, 且步骤复杂, 而网络毒理学则提供了简单、精准、可靠度高的毒性物质初步筛选工具, 在中药肝毒性成分和肾毒性成分的预测中发挥了重要作用。网络毒理学具备的整体性优势, 为复杂的中药体系的毒性研究提供了思路。然而, 由于中药化学成分和分子机制的复杂性, 网络毒理学方法的适用度也存在一定的限制, 因此, 在今后的研究中, 如何将网络毒理学预测模型与中药成分的化学结构特点相结合, 建立起适合的中药毒性预测系统是进一步研究的重点。

## 参考文献

- [1] 范晓辉, 赵筱萍, 金焯成, 等. 论建立网络毒理学及中药网络毒理学研究思路 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2920-2922.
- [2] Liu C X, Liu R, Fan H R, et al. Network pharmacology bridges traditional application and modern development of traditional Chinese medicine [J]. Chin Herb Med, 2015, 7(1): 3-17.
- [3] Liu C X, Fan H R, Li Y Z, et al. Research advances on hepatotoxicity of herbal medicines in China [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016(18): 1-14.
- [4] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [5] 汤佩佩, 白明, 苗明三. 中医药研究与网络药理学 [J]. 中医学报, 2012, 27(9): 1112-1115.
- [6] 朱永亮, 叶祖光. 计算毒理学与中药毒性预测的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(24): 2424-2429.
- [7] 关宏伟, 徐丽君, 董慧. 反向分子对接技术在中药作用靶点预测、有效成分筛选及作用机制探索中的应用 [J/OL]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4537-4541.
- [8] Pelkonen O, Xu Q, Fan T P. Why is research on herbal medicinal products important and how can we improve its quality [J]. J Tradit Complement Med, 2014, 4(1): 1-7.
- [9] Xing Z, Hui R F, Ya Z L, et al. Development and application of network toxicology in safety research of Chinese materia medica [J]. Chin Herb Med, 2015, 7(1): 27-38.
- [10] Wu X M, Wu C F. Network pharmacology: a new approach to unveiling Traditional Chinese Medicine [J]. Chin J Nat Med, 2015, 13(1): 1-2.
- [11] 李泮霖, 苏薇薇. 网络药理学在中药研究中的最新应用进展 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2938-2942.
- [12] Zhao R L, He Y M. Network pharmacology analysis of the anti-cancer pharmacological mechanisms of *Ganoderma lucidum* extract with experimental support using Hepa1-6-bearing C57 BL/6 mice [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 210(41): 287-295.
- [13] Tang Hsin-Chieh, Huang Hung-Jin, Lee C Ch, et al. Network pharmacology-based approach of novel traditional Chinese medicine formula for treatment of acute skin inflammation in silico [J]. Comput Biol Chem, 2017, 71(13): 70-81.
- [14] Schyman P, Liu R, Desai V, et al. vNN Web Server for ADMET Predictions [J]. Front Pharmacol, 2017, 8(4): 889-903.
- [15] 史少泽, 王旗. 两毒性预测软件应用于中药成分毒性预测的验证分析 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(23): 2647-2652.
- [16] Youns M, Hoheisel J D, Efferth T. Toxicogenomics for the prediction of toxicity related to herbs from traditional Chinese medicine [J]. Planta Med, 2010, 76(17): 2019-2025.
- [17] TOXNET Databases, U.S. National Library of Medicine [EB/OL]. <https://toxnet.nlm.nih.gov/>
- [18] Hassani S, Momtaz S, Vakhshiteh F, et al. Biosensors and their applications in detection of organophosphorus pesticides in the environment [J]. Arch Toxicol, 2017, 91(1): 109-130.
- [19] Chen Y Z, Ung C Y. Computer automated prediction of potential therapeutic and toxicity protein targets of bioactive compounds from Chinese medicinal plants [J]. Am J Chin Med, 2002, 30(1): 139-154.
- [20] 黄剑平. 药物毒性预测方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [21] 俞超芹. 中药毒性的再认识 [J]. 中西医结合学报, 2003, 1(4): 252-254.
- [22] 严妍, 吴娟, 焦月华, 等. 毒性中药复方临床安全性再评价的思考 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(15): 1762-1766.
- [23] Cheng H M, Li C C, Chen C Y, et al. Application of bioactivity database of Chinese herbal medicine on the therapeutic prediction, drug development, and safety evaluation [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 132(2): 429-437.

- [24] Li Y, Ju L, Hou Z, et al. Screening, verification, and optimization of biomarkers for early prediction of cardiotoxicity based on metabolomics [J]. *J. Proteome Res*, 2015, 14(6):2437-2445.
- [25] 宋捷, 钟荣玲, 夏智, 等. 中药肝毒性研究方法技术的新进展及其应用 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(1): 41-48.
- [26] Xing L, Wu L, Liu Y, et al. LMap: a web server for assessing the potential liver toxicity by genome-wide transcriptional expression data [J]. *J Appl Toxicol*, 2014, 34(7): 805-809.
- [27] Wang T, Guo R, Zhou G, et al. Traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Panax notoginseng* (Burk.) F.H. Chen: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 188(21): 234-258.
- [28] 张景芳, 蒋芦荻, 张燕玲. 支持向量机在中药肾毒性研究中的应用 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(6): 1134-1138.
- [29] 王新洲, 朱永亮, 金若敏, 等. 基于数学模型的药物成分肾毒性预测 [J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(13): 1565-1578.
- [30] 邱宣, 周晓冰, 李波. 体外模型在药源性肾毒性评价中的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(15): 1792-1796.
- [31] 杜海燕, 戴路, 谢海琴, 等. 药物肾毒性生物标志物研究进展 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(6): 721-724.
- [32] 李雅秋, 王旗. 构建用于预测中药化学成分心脏毒性的定量构效关系模型 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2017, 49(3): 551-556.
- [33] Strigun A, Wahrheit J, Beckers S, et al. Metabolic profiling using HPLC allows classification of drugs according to their mechanisms of action in HL-1 cardiomyocytes [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 252(2): 183-191.
- [34] 雷蕾, 王新洲, 张黎, 等. 中药化学成分对大鼠心脏毒性的 QSAR 研究 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17(9): 1833-1837.
- [35] Lu F, Gu Q, Wu R, et al. A structure-similarity-based software for the cardiovascular toxicity prediction of traditional Chinese medicine [J]. *Bioinformatics*, 2012, 8(2): 110-113.
- [36] Zhang D K, Li R S, Han X, et al. Toxic constituents index: A toxicity-calibrated quantitative evaluation approach for the precise toxicity prediction of the hypertoxic phytomedicine-aconite [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7(10): 164-176.
- [37] Dong H, Yan G L, Han Y, et al. UPLC-Q-TOF/MS-based metabolomic studies on the toxicity mechanisms of traditional Chinese medicine Chuanwu and the detoxification mechanisms of Gancao, Baishao, and Ganjiang [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(9): 687-698.
- [38] 雷蕾, 王新洲, 张黎, 等. 中药化学成分对大鼠急性毒性的定量构效关系研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(1): 43-46.
- [39] 杨爱文, 范雪梅, 李雪, 等. 基因芯片研究蟾酥急性毒性及配伍减毒机制 [J]. *高等学校化学学报*, 2011, 32(5): 1058-1064.
- [40] 梁晓萍, 张政, 胡坪, 等. 蟾酥急性毒性的代谢组学研究 [J]. *高等学校化学学报*, 2011, 32(1): 38-43.
- [41] King A V, Jones P A. In-house assessment of a modified in vitro cytotoxicity assay for higher throughput estimation of acute toxicity [J]. *Toxicol In Vitro*, 2003, 17(5-6): 717-722.
- [42] Zhang X L, Zhou Z X, Liu Y H, et al. Predicting the acute toxicity of aromatic amines by linear and nonlinear regression methods [J]. *Chin J Struct Chem*, 2014, 33(2): 244-252.
- [43] Li J F, Liao L M. Structural characterization and acute toxicity prediction of substituted aromatic compounds by using molecular vertexes correlative index [J]. *Chin J Struct Chem*, 2013, 32(4): 557-563.
- [44] Yu F, Liu N A, Anthony Keys, et al. Network pharmacology for traditional Chinese medicine research: Methodologies and applications [J]. *Chin Herb Med*, 2015, 7(1): 299-321.