

【综述】

网络毒理学在中药安全性评价中的研究现状与发展思考

申佰轩¹, 郭康雅², 郭源辉¹, 孔 娇^{3*}, 刘传鑫^{1*}

1. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心, 河南省罕见病重点实验室, 河南 洛阳 471003

2. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100029

3. 浙江大学药学院 药物代谢和药物分析研究所, 浙江 杭州 310058

摘要: 针对现阶段的网络毒理学研究, 系统梳理了网络毒理学在中药安全性研究中的方法特点, 实践应用及发展现状, 总结了网络毒理学的研究方法与依托工具, 对网络毒理学在预测中药不良结局、毒性机制分析、有害成分预判、多学科交叉运用、组学技术联用等方面进行分析归纳。重点关注当前网络毒理学存在的不足与短板, 并提出初步的解决策略与完善方案以供同仁参考、批评和借鉴, 以期为促进网络毒理学进一步发展及中药安全性评价的构建提供参考。

关键词: 中药; 毒性机制; 中药安全; 网络毒理学; 不良结局预测; 组学技术

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 01-0179-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.01.022

Research status and development thinking of network toxicology in safety evaluation of traditional Chinese medicine

SHEN Baixuan¹, GUO Kangya², GUO Yuanhui¹, KONG Jiao³, LIU Chuanxin¹

1. Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center of the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

3. Institute of Drug Metabolism and Pharmaceutical Analysis, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Abstract: In view of the current stage of network toxicology research, the characteristics, practical application and development status of network toxicology in the safety research of traditional Chinese medicine were systematically reviewed. The research methods and supporting tools of network toxicology were summarized. The network toxicology was used to predict the adverse outcomes of traditional Chinese medicine, toxicity mechanism analysis, harmful component prediction, multidisciplinary cross-application, and omics technology. Focus on the shortcomings of current network toxicology and put forward preliminary solutions and improvement plans for colleagues to refer, criticize and learn. In order to provide reference for promoting the further development of network toxicology and the construction of safety evaluation of traditional Chinese medicine.

Key words: Traditional Chinese medicine; toxic mechanism; safety of traditional Chinese medicine; network toxicology; adverse outcome prediction; omics technology

自网络生物学概念被提出以来, 利用网络模型来研究复杂生物系统之间的相互作用和规律的方

法被广泛地使用^[1]。Hopkins^[2]将网络生物学相关技术运用到寻求药物活性成分、阐明药物的起效机

收稿日期: 2023-08-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82204938)

第一作者: 申佰轩, 男, 本科在读, 研究方向为药物制剂与内分泌疾病研究。E-mail: 17839868693@163.com

*共同通信作者: 孔 娇, 女, 博士研究生, 研究方向为糖脂毒理与中药毒性机制。E-mail: KJ2022@zju.edu.cn

刘传鑫, 男, 博士, 主管药师, 硕士研究生导师, 研究方向为体质毒理学与个体化用药监护。E-mail: 15222003775@163.com

制中并提出了网络药理学的概念,通过构建网络模型为分析“药物-靶点-疾病”网络提供帮助。而在毒理学研究方面,范晓辉等^[3]在网络生物学和网络药理学基础上首先提出了“网络毒理学”的概念,即利用“药物-靶点-基因”网络模型来探究目标对象的毒理学特性。为进一步改良网络毒理学,孔娇等^[4]于2021年提出“量-权-证网络毒理学”的概念。以中药毒性成分含量作为出发点将其进行加权处理,并将毒性成分作用在靶点的频次作为另一特征赋予权重,通过构建定量网络进行相关分析。此方法的提出为研究毒理学及系统评价中药安全性提供新的研究思路。然而,综合网络药理学发展经验及多数网络毒理学实验设计来看,现阶段的网络毒理学研究方法尚不完善,存在方法套路化、学术思维固化、数据库更新缓慢、分析工具落后、数据使用欠规范、实验结果假阳性以及缺乏有效的结果验证等问题^[5-8]。

以代谢组学、转录组学等为代表的组学技术^[9]和以人工智能^[10]为基础的大数据计算和机器学习等技术快速发展,为网络毒理学提供了新的研究依托^[11]。因此,今后的网络毒理学的研究思路可向与人工智能、高通量组学技术联用等方面转变,并针对传统定性分析策略探索能进行定量分析的新方法。同时,要制定合适的实验方案对研究结果进行验证,提高网络毒理学研究的可靠性。本研究论述

了常用数据库等工具基本情况及网络毒理学在中药安全性评价中的研究热点,同时针对网络毒理学存在的不足提供了初步的完善策略,并对网络毒理学今后发展提出了建议,以期为完善网络毒理学研究体系提供参考。

1 网络毒理学数据库与常用工具

在中药毒理学研究中,相关数据库及工具地使用有利于简便而快速地提供、分析和解释相关药物毒理学信息。因此,对常用数据库、毒性预测工具和可视化工具的最新信息进行总结对促进网络毒理学完善和发展具有重要意义。

1.1 常用数据库

目前,用于网络毒理学研究的主流数据库有毒理学数据网络(TOXicology data NETwork, TOXNET)、基因名片数据库(GeneCards)、药物靶标数据库(Therapeutic Target Database, TTD)和在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)等。

TOXNET(<http://www.nlm.nih.gov/toxnet/index.html>)^[12]是由美国国立医学图书馆建立的网站,由涵盖了毒理学、化学物品、环境健康及药物有关领域的数据库构成(表1)。现如今,TOXNET中大部分毒理学研究服务已由美国国立医学图书馆其他产品来管理,但初始数据仍保留,深得世界学者的青睐。

表1 TOXNET常用主要数据库

Table 1 Main databases commonly used by TOXNET

序号	数据库	数据库内容与网址	文献来源
1	TRI	数据从1987年开始收录,包含了有毒化学品的释放和废物管理的信息 https://www.epa.gov/trinationalanalysis	17
2	LactMed	包含了哺乳期母亲及婴儿可能接触的药品或化学品以及婴儿对药物可能出现的不良反应,数据来源准确可靠,更新周期较短, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/	18
3	HSDB	收录了近6 000种毒理学物质或信息,较为全面;此外还提供这些毒理学物品的应急处理、检测方法和人体暴露等信息,目前已移至PubChem; https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	19
4	CTD	收录了许多有关基因或蛋白质相互作用、化学-疾病关系以及基因-疾病关系的精确数据 http://ctdbase.org/	20
5	HPD	囊括了1万多种日用品的化学信息如名称、类型、化学成分以及对人体健康影响等 http://hpd.nlm.nih.gov/	21
6	DSID	提供在美国销售的膳食补充剂有关产品中成分的信息; https://dsid.od.nih.gov	22
7	DSLID	包括来自美国销售的膳食补充剂有关产品的标签数据及其衍生信息 https://dslid.od.nih.gov	23
8	IRIS	收录了近600种化学品信息以及评估环境污染暴露对人体健康的影响; https://www.epa.gov/iris	24
9	ITER	收录来自世界各权威机构的600多种环境化学品的健康风险数据并对不同机构数据之间的差异进行了解释; https://www.tera.org/iter/	25

GeneCards (<http://www.genecards.org/>)^[13] 是对人类基因搜索的综合数据库,它整合了以基因为中心的基因组学、转录组学和蛋白质组学等数据,为临床遗传学提供了丰富的知识宝库。

TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>)^[14] 综合了药物相关的蛋白、核酸靶点信息。包括靶点名称、别名等基本信息,与靶点相关的疾病信息,信号通路信息及靶点结构和调控分子等信息,在药物的开发和设计以及疾病治疗等领域具有显著的借鉴价值。

OMIM (<http://omim.org/>)^[15] 是有关人类遗传病和基因等相关信息和文献的数据库,其整合了基因与表型、遗传病发病机制、分子遗传和群体遗传等数据。使用该数据库可快速获得某种遗传病的遗传学信息或遗传病与基因之间的相互关系。

此外,基于中药材研发的数据库如中医药综合数据库 (Traditional Chinese Medicines Integrated Database, TCMID)、中药系统药理学分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) 为中药的药理学及毒理学研究提供了丰富的资料。值得注意的是,截至2023年8月1日,TCMID 和 TCMSP 包含的数据分别为2012年和2014年最后更新的数据。TCMID (<http://www.megabionet.org/tcmid/>) 综合了8 159种草药、17 521个相关靶点等信息,方便了使用者对所需信息的检索。在TCMID 2.0中增添了草药有关的质谱光谱,可显示不同来源草药的质量之间的差异,对于区分药材质量提供了新思路^[16]。TCMSP (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 收录了837种疾病、3 311个药物靶点、近3万种药物成分。该数据库的特色是

提供药物、靶点、疾病多个网络之间的信息、药物的药代动力学特性如口服生物利用度、药物相似性和肠上皮通透性等^[16]。

1.2 毒性预测工具

在网络毒理学研究中,常用来预测毒性的工具有Hazard Expert、Tox SYS和TOPKAT等,它们可用于毒性物质的筛选、外源性物质的毒性、致癌性和敏感性等预测。韩中惠等^[26]利用TOPKAT软件对糖在抑制2-氨基-1-甲基-6-苯基-咪唑[4,5-b]吡啶(Ph IP)形成过程中的产物进行毒理学分析,在致突变性、发育毒性及致敏性等毒理学指标方面与Ph IP对比,发现结果较为一致,表明产物的毒性与Ph IP相似。此外,有研究表明,Hazard Expert、TOPKAT和DEREK 3个软件在测试皮肤刺激性时,只有TOPKAT能够较为准确预测化学品的刺激性,DEREK和Hazard Expert不能较准确地识别刺激性化学物质^[27]。表明对于这些预测工具功能仍需不断完善和提高。因此,使用这些毒性预测工具时,仍需抱以谨慎的态度去对待。表2总结了常见的毒性预测工具基本信息和作用^[12,26-27]。

1.3 可视化工具

网络可视化是运用可视化工具将不同节点联系起来构成相互作用、直观可视的网络图^[28]。Cytoscape是依据Java语言开发的专注于数据网络化、可视化的软件,常作为网络毒理学、网络药理学及文献计量学常用的可视化工具。它将所要分析的蛋白质、基因以及文献等用节点表示,并将不同节点连接成网络,代表节点之间的相互作用。目前,有许多Cytoscape衍生的软件或插件被广泛地使用。如Cytoscape.js^[29]、Cytoscape stringApp^[30]等,它

表2 常用的毒性预测工具

Table 2 Commonly used toxicity prediction tools

序号	名称	开发公司	用途
1	TOPKAT	Accelrys 公司	对外源性物质进行致癌性、致突变性、敏感性等指标预测
2	Hazard Expert	Compudrug 公司	用于外源性物质的致癌性、皮肤敏感性、免疫毒性等指标预测
3	DEREK	Lhasa Limited 公司	除对外源性物质的致突变性、致畸性和致癌性预测外,对呼吸敏感性、甲状腺毒性、皮肤敏感性以及神经系统毒性等指标也具有预测作用
4	Virtual Tox Lab	Basel 大学	可利用细胞色素P450、雌激素等多种模型用于预测药物、化合物毒性以及致癌性等潜力
5	ADMET Predictor	Simulation Plus 公司	通过构建约170个ADMET性质的预测模型对药物及化合物的理化特点和生物学性质、代谢位点,代谢稳定性、代谢产物及毒性进行预测。此外可用于毒性物质的初步筛选
6	M-CASE	Multicase 公司	对于外源性物质的毒性、致癌等特性具有较好的预测能力
7	Tox SYS	Sci Vision 公司	与M-CASE不同,对长期性的毒性预测效果较好,此外,也具有预测致癌性、致突变性等能力

们相比于 Cytoscape 具有更强大的功能。例如前者具有庞大且新颖的节点网络布局,使用户能够选取合适的网络布局。此外,Cytoscape.js 支持生物学图形符号的可视化分析,使用者可利用其交互功能实现生物学图形符号复杂网络的创建和分析。现今,Cytoscape string App 已出现 2.0 版本,该版本增添了寄生虫和宿主之间的蛋白质-蛋白质相互作用的新数据以利于用户对此方面的数据进行查询。令人颇有兴趣的是,它可以实现对异构生物网络的可视化与分析。

除 Cytoscape 外,由 Eytan Adar 开发的 GUESS^[31]、Vladimir Batagelj, Andrej Mrvar 开发的 Pajek^[32]以及 Ross Ihaka, Robert Gentleman 开发的 R 语言^[33]也常作为可视化的工具,然而前两者相对于 Cytoscape,操作较难,且基于的系统不完全相同,在此不再过多讲述。R 语言是近年来常出现在各大研究中的半编程性质的软件,对于统计分析、网络可视化制图等均有帮助^[34]。总之,可视化工具的使用极大的提高了学者对数据的分析效率,为网络毒理学等学科的发展起到了至关重要的作用。

2 网络毒理学研究的基本流程

网络毒理学在中药毒性预测的一般过程包括以下几个方面^[35-39]:(1)中药成分获取。中药成分的获取是预测毒性成分的第一步,研究人员可通过数据库、实验和查阅文献等方式来获取某种中药成分。(2)毒性成分的比对与鉴定。通过获取的成分与数据库的已知毒性成分比对,从而确定中药所含

毒性成分。(3)毒性成分靶点预测与可视化网络构建。利用数据库对所得毒性成分的作用靶点与所研究组织、器官等毒性靶点进行预测,选择共有靶点,使用可视化工具构建网络图进行分析。(4)毒性机制与通路分析。可通过将毒性成分的作用靶点进行基因本体(GO)生物过程分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析等,可得到靶点与通路之间的相互关系、信号转导过程以及分子功能等数据(图1)。

3 网络毒理学在中药安全性评价中的研究热点归纳

随着人工智能和计算机辅助技术、组学技术、生物化学技术等的发展和应用,网络毒理学研究领域逐渐扩展。值得注意的是,除基本的毒理学信息预测和分析外,将新技术融入到网络毒理学中成为当前的研究热点之一。依靠新技术的运用对丰富网络毒理学研究方法,提高研究准确度有重要意义。综述了当前网络毒理学研究的前沿热点,以期丰富网络毒理学在中药安全性评价中的应用提供参考。

3.1 中药毒性成分筛选与靶点分析

对于成分复杂的中药,研究局限于某些主要活性成分的筛选、验证等。随着网络毒理学研究的兴起,网络毒理学在中药毒性成分预测方面的作用日益凸显^[40]。相较于传统中药毒性实验费时费力、准确性低的劣势,网络毒理学研究方法则具有快速、灵敏、准确等优势。

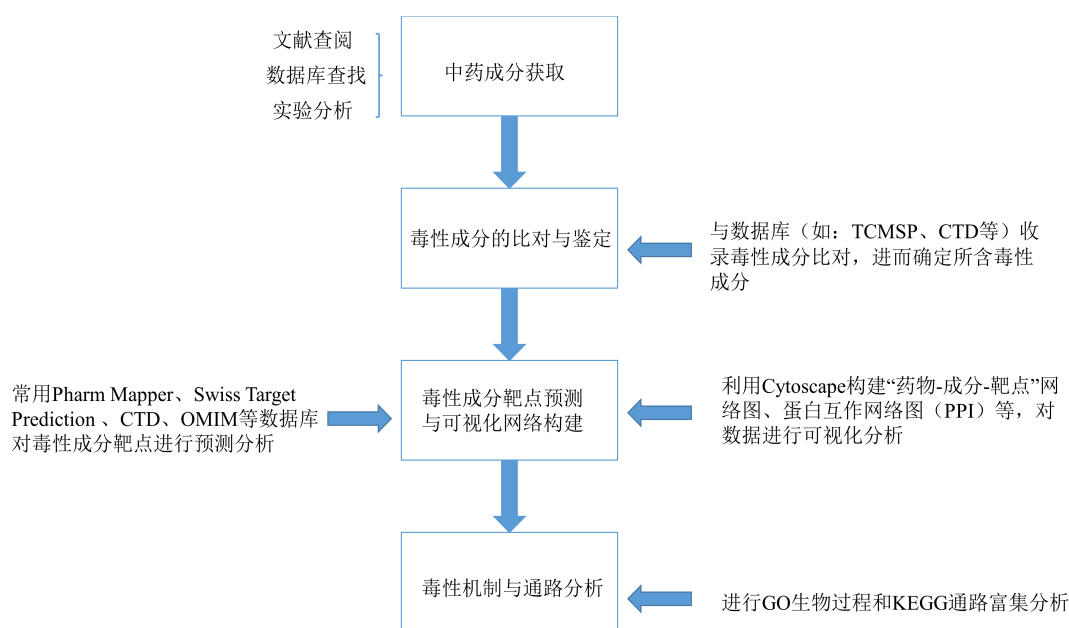


图1 网络毒理学研究一般流程

Fig. 1 General process of network toxicology research

李晓娟等^[41]通过TCMSP、TTD和CTD等数据库对准噶尔乌头的毒性成分、相关靶点进行了筛选和分析,并运用String数据库和Cytoscape构建了“药物-成分-靶点”网络图,为进一步探讨准噶尔乌头毒性成分作用机制明确了对象。

Zhao等^[42]为研究淫羊藿致肝毒性成分及毒性机制,运用网络毒理学方法,在TCMSP等数据库和文献中搜集淫羊藿所含化学成分并在吸收、分布、代谢、排泄(ADME)信息基础上进一步选择毒性成分,接着使用Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)预测毒性成分的靶点,在GeneCards、OMIM等数据库中输入检索词“Drug-induced hepatotoxicity”“DILI”等获取肝脏毒性靶点,最终筛选出了共有靶点。同样的,Zhao使用Cytoscape软件构建了“药物-成分-肝毒性靶点”网络图,对毒性成分和靶点关系进行了可视化。

综上,网络毒理学为中药毒性成分快速、准确的筛选以及相关靶点的挖掘提供了简便、快捷的平台,为推动中药现代化研究起到了关键作用^[43]。

3.2 毒性机制分析

中药的毒性机制是一个综合多靶点和途径的复杂过程,研究起来也相对困难。有学者尝试将网络毒理学与中药毒性机制研究结合,为中药毒性机制分析提供了新的方法^[44]。

补骨脂在治疗疾病的过程中,可能会出现肾毒性、肝毒性及生殖毒性等不良反应^[45]。陈成龙等^[46]以补骨脂酚为研究对象,通过靶点调控网络分析获得肝毒性靶点;通过通路富集分析发现氧化应激反应等会导致补骨脂酚致肝毒性。靶点调控网络结果显示,补骨脂酚主要作用于EP300、TP53等共10个靶点,富集分析结果显示,补骨脂酚主要通过磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)-蛋白激酶B(Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路引起肝毒性。

He等^[47]在研究商陆中七叶树苷A诱导大鼠肝毒性的机制时,利用网络毒理学相关方法预测七叶树苷A的靶点,在匹配疾病数据库中的肝毒性靶点后,确定共有靶点。通过PPI、网络拓扑分析、GO通路生物过程分析和KEGG通路富集分析,构建“复合-靶点-通路”网络,探讨了七叶树苷A致肝毒性的相关通路和潜在机制。

Chen等^[48]对乌头属植物中的中乌头碱成分肝毒性机制进行了研究,利用基因信息来寻找肝毒性靶点,在CTD、GeneCards等数据库中筛选得到了552个基因目标,最终经过R软件的整合得到了634

个肝毒性靶点。将这些靶点与中乌头碱靶点对比,选择共有靶点,利用STRING数据库分析,将所得分析结果用Cytoscape可视化。对靶点通路利用GO和KEGG富集分析。综合以上发现中乌头碱通过调节蛋白激酶B-1、血清白蛋白(ALB)、白细胞介素(IL)-2及半胱氨酸蛋白酶3(Casp 3)等靶点,影响MAPK通路、缺氧诱导因子1(HIF-1)通路、FoxO通路和PI3K-Akt通路,激活氧化应激反应、炎症反应等进而引起肝毒性的产生。

3.3 网络毒理学与组学技术联合应用

近年来,组学技术发展迅速、应用广泛逐渐成为了一个热门研究领域,基因组学、转录组学、蛋白组学以及代谢组学等技术的运用不仅完善了网络毒理学的研究体系,更推动了网络毒理学进入新的发展时期^[12, 49]。曹洒^[50]运用网络毒理学方法预测和筛选了细辛挥发性成分靶点和肝脏毒性靶点,并构建了“化合物-靶点”“疾病-靶点”等网络用来预测细辛挥发性成分引发肝毒性机制,最后联合代谢组学、转录组学技术筛选和分析了肝脏代谢的差异代谢物以及差异表达基因,发现细辛挥发性成分与这些代谢物和基因参与的PPAR信号通路、氨基酸代谢等通路有关。

网络毒理学与组学技术的快速发展,搭建了连接传统中药与现代网络毒理学之间的桥梁,为复杂的中药体系研究提供了全新的现代化工具。

3.4 网络毒理学与虚拟筛选技术联合应用

分子对接技术作为常用的虚拟筛选技术通过利用计算机模拟受体分子与配体分子的识别与结合过程,通过计算相应参数来预测分子之间的亲和力大小和结合方式,当目标分子的结构已知时可以通过分子对接技术对目标化合物的活性进行虚拟筛选^[51-53]。因此,可利用分子对接技术预测中药毒性成分与相应受体的结合力,进而为网络毒理学研究结果提供可靠支撑。郭秀欢等^[54]从商陆提取液中鉴定得到40种活性成分,并从数据库中对40种成分进行靶点预测并与肝毒性靶点进行比对,筛选出101个共有靶点。通过PPI网络分析最终筛选出TNF、ALB等26个关键靶点,这些靶点与HIF-1信号通路、TNF信号通路等密切相关。构建“成分-靶点-通路”网络分析发现同一化合物可作用于不同靶点进而对不同通路进行调节,不同化合物也可调控相同通路。通过对8个核心靶点及6个核心成分进行分子对接,发现芥子酸通过色氨酸残基与ALB高亲和力结合、山柰酚3-O- α -L-鼠李吡喃糖基(1 $\rightarrow$ 2)-

β -D-吡喃葡萄糖苷通过甘氨酸、苏氨酸残基等与Akt结合、三萜皂苷类化合物和信号传导和转录激活因子3(STAT3)高亲和力结合,此结果与网络毒理学预测结果一致。

3.5 网络毒理学与分子生物学联合应用

多聚酶链式反应技术是在聚合酶链式反应(PCR)反应体系基础上引入荧光探针或荧光基团,通过测量产物荧光强度定量分析DNA序列或不同基因表达差异的工具^[55-56]。何倩倩等^[57]将网络毒理学研究方法与荧光定量PCR技术结合探究山豆根致肾毒性机制,在对山豆根致肾脏毒性共有靶点进行GO和KEGG富集分析后,又进一步筛选了肾毒性相关靶基因及其对应的成分、通路。利用可视化工具构建“成分-靶点-通路”网络,分析得到MAPK3、RAF1、PPARA等关键基因。通过使用荧光定量PCR技术测量高剂量山豆根组大鼠肾组织关键基因表达情况,发现MAPK3、RAF1、PPARA基因表达上调,AKT1基因表达下调,因此推断这些关键基因的表达变化是山豆根致肾毒性的关键。

另有学者^[58]从蛋白质层面对中药肝毒性机制进行研究。在获取中药黄药子毒性成分、靶点及通路后,运用免疫印迹方法对其中的PI3K/Akt信号通路蛋白质表达情况进行检测,与正常组相比,黄药子可引起肝脏p-Akt/Akt、p-PI3K/PI3K蛋白表达下降,提示该信号通路与黄药子致肝毒性有关并在一定程度上验证了网络毒理学预测结果的准确性。

由此可见,分子生物学技术的运用在网络毒理学研究中提供了更方便快捷检测基因、蛋白质表达情况的方法,进一步完善了网络毒理学研究体系。

3.6 网络毒理学与细胞生物学联合应用

目前,细胞生物学及其技术发展迅速,在中药作用和毒性机制分析及不良反应研究等方面运用广泛。将网络毒理学与细胞生物学结合对中药进行研究是当前热度较高的研究方法。张林等^[59]利用HL-7702细胞和HepG2细胞对淫羊藿代表成分淫羊藿素肝毒性机制进行研究,细胞实验结果显示淫羊藿素能使细胞内天冬氨酸氨基转移酶、活性氧含量升高而线粒体膜电位下降,提示淫羊藿素可破坏细胞膜结构并引发氧化应激反应,诱导肝细胞凋亡进而出现显著的肝细胞毒性。这一结果与网络毒理学预测结果相符合,进一步验证了网络毒理学预测和分析结果的准确性。Jiang等^[60]以何首乌与其4种成分没食子酸、2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯苷、大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷及大黄素为材料,通过作

用于CYP3A4和UGT1A1基因敲低肝细胞系,利用流式细胞术探究何首乌及其成分致肝损伤机制。结果发现线粒体电位、 Ca^{2+} 浓度以及促进肝细胞凋亡与何首乌及其成分致肝毒性有关,最后利用网络毒理学方法预测何首乌及其成分的潜在毒性靶点和信号通路。

3.7 网络毒理学与模式生物联合应用

模式生物具有繁殖快、易饲养、实验操作简便等特点,在其基础上开发的疾病动物模型被广泛的运用于医学研究中^[61]。其中,斑马鱼由于基因与人类同源性较高、实验费用低、胚胎透明易观察等特点在医学研究中深得学者的喜爱,并且适用于中药安全性评价研究,这与网络毒理学不谋而合,二者联用或对中药安全性评价有重要意义^[62-64]。Cao等^[65]将网络毒理学用于探讨商陆对斑马鱼幼体的肝毒性机制。结果显示,经商陆处理后,斑马鱼体内花生四烯酸水平显著升高,导致氧化还原平衡被破坏进而造成机体损伤。过量的活性氧(ROS)激活了p53信号通路和胱天蛋白酶(Caspase)家族。逆转录PCR(RT-PCR)检测Caspase-3等基因水平明显升高,Western blotting检测Casp3蛋白水平也明显上调。实验结果证明商陆可以导致斑马鱼氨基酸代谢紊乱,促进肝细胞凋亡,进而导致肝脏损伤。

此外,小鼠作为医学或生物科学领域的重要实验工具,随着基因工程等技术的发展,小鼠品种也愈加丰富。以C57BL小鼠为代表的近交系小鼠迄今使用较为广泛^[66]。作为常使用的模式生物,小鼠在中药药理作用探究、毒性分析等方面有着重要作用。陈璐璐等^[38]通过将网络毒理学和代谢组学结合研究青蒿琥酯引发心毒性的机制,并用C57BL/6J小鼠进行了实验验证。该研究将网络毒理学、代谢组学和模式生物三者联合起来,为中药安全性研究提供了新的思路。

4 网络毒理学现阶段的不足与完善策略

网络毒理学与网络药理学、生物学技术以及数据科学与大数据技术等密切相关,在中药多成分、多靶点的复杂系统中常用作筛选毒性成分,探明毒性机制的工具。然而,网络毒理学在发展过程中仍存在显著的弊端,本部分针对网络毒理学存在的不足进行了讨论,同时借鉴网络药理学及数据科学等方面的经验为完善网络毒理学体系提供了初步方案,以供学者研究参考。

4.1 预测结果存在假阳性情况

由于中药成分复杂,化合物结构存在多样性并

在炮制、煎煮过程中存在成分含量下降或消失等情况^[67],因此在进行网络毒理学研究时,对于中药实际进入人体的毒性成分难以简单地用网络来分析,并且不同毒性成分之间可能存在相互作用,进而影响对毒性成分的整体判断。

基于此种情况,可使用超高效液相色谱-飞行时间质谱(UPLC-QTOF-MS)等技术对入血或入体成分进行分析,确定入血或入体成分,再进行后续研究,可以有效减少预测结果的假阳性率^[68]。张娜等^[69]利用UPLC-QTOF-MS技术、补骨脂成分裂解规律等对口服补骨脂大鼠入肝成分进行鉴定,共得到11种原型成分,选择其中主要毒性成分补骨脂素和异补骨脂素进行网络毒理学研究,并初步分析出补骨脂引发肝毒性机制。另有研究为提高预测结果阳性率,根据中药活性成分入血发挥作用原理,采用网络药理学方法,将计算机虚拟筛选技术与中药入血成分筛选技术结合,对银屑灵优化方成分进行分析^[70]。

此外,目前已出现血清代谢组学^[71]、血清药理学^[72]等方法对内源性血清代谢标志物、血液成分进行检测,合理运用这些方法将为鉴定入血成分提供更为精确的方案,也势必会提高网络毒理学研究结果的可靠性。

4.2 数据库仍需更新与完善

网络毒(药)理学常用的化合物数据库由于容量和研究时间的限制,导致中药成分等信息并不完善且准确性难以保证。对于成分复杂,研究较少的中药可获得的信息较少,通常造成预测结果不完整或存在偏差。此外,数据库作为网络毒(药)理学的重要信息来源,不同数据库收录的信息之间存在较大的独立性和差异性,不便于使用者对信息的收集。1项研究^[5]对目前常用的中药研究相关的数据库进行分析,在同一截止时间内,发现不同数据库收录信息量差异显著。其中,以人参为例,在不同数据库中进行检索,发现各数据库中收录人参成分的数量差距可达2.3倍,并且一些数据库缺少通用的数据标识及化学结构。

上述情况均可能导致最终研究结果出现差错。为此,应当加强网络毒(药)理学相关数据库的开发力度,不断丰富数据库的内容,并且尝试将不同数据库内容进行整合,同时结合实验验证或临床试验结果,提高数据质量和可靠性。

4.3 数据来源多样且使用不规范

网络毒理学需要对大量数据信息进行整合与

分析,而这些数据信息来源广泛,质量不一,就造成网络毒理学发展受到限制。首先,数据来源多且分散,通常研究者会从数据库及文献中获取,而这两种不同获取信息的渠道使数据整合较为困难。其次,在实际进行研究中,既有采用查阅数据库、文献和实验等单一方法来获取信息,又有采取多种方法结合来获取数据,使得数据的丰度、使用的规范性有所不同,进而造成研究结果的可靠性受到影响^[16]。

因此,提高数据库收录信息的质量以及在实验操作中统一数据来源,规范使用数据信息尤为重要。同时,也应对数据来源进行溯源,确保其可靠。有研究通过转录组学技术和文献数据挖掘方法获取高通量中药数据信息,并构建了整合多种数据来源、多维度信息的HERB数据库,为中药研究提供了重要支持。因此,今后可加大组学等高通量手段对数据挖掘的力度,使中药数据在数量上得到较大的飞跃。此外,也应探索代谢组学、基因组学等常用组学技术在数据挖掘方面的可行性,不断丰富数据类型^[16]。

4.4 研究侧重定性分析而忽视量效关系

现阶段,大多数网络毒理学研究常忽视成分的量效关系以及不同成分与靶点相互作用的差别,并且不同成分之间还可能相互拮抗或协同等作用,从而对研究结果造成影响^[73]。因此,探索一种可基于定量分析的网络毒理学技术,对于解决中药毒性成分的量效关系等问题具有重要意义。孔娇等^[4]首次提出“量-权-证网络毒理学”的概念及相关研究方法并应用于研究八角莲引发大鼠肝毒性机制。本研究最大亮点是,打破以往网络毒理学的定性网络分析模式,构建新型定量网络,通过测定毒性成分含量及其作用于靶点的频次进行加权,根据权重值选择关键靶点。最终构建“成分-加权靶点-通路”的定量网络,进而推测八角莲肝毒性作用的信号通路、作用机制等。并且证实了该创新方法能够应用于中药毒理学评价的可行性,为深层次的中药安全性评价提供了新思路。

4.5 传统网络毒理学研究思维固化

目前,网络毒理学研究通常采用构建“药物-成分-靶点”网络的方法对中药成分靶点及毒性机制进行分析,造成许多研究思路大同小异。并且,受到技术等因素限制往往只能对1种中药的主要成分进行研究,进而造成某种药物成分的重复研究。对此,网络毒理学研究的思路与方法需要创新。

有研究^[74]采用“逆向网络药理学”思维和方法对引起心脏毒性的抗肿瘤中药和成分进行筛选。首先,利用 Swiss Target Prediction 等数据库和相关文献收集抗肿瘤药物作用靶点和心脏毒性相关靶点并选出 40 个共有靶点。其次,利用 TCMSP 数据库筛选作用于这些靶点的中药成分,使用可视化工具构建“靶点-成分”网络。最后,筛选出含有相关成分的中药并构建“靶点-成分-中药”网络进行拓扑分析,进而得到核心中药。此项研究打破常规思路,针对毒性成分靶点来筛选相关药物。沿用此思路,或对丰富网络毒理学研究及应用有重要意义。

陈健等^[75]首次提出“性味网络药理学”的概念。依据中药性味理论,将如金解毒散划分为不同的性味功能单元,建立性味网络进行研究,探索如金解毒散治疗病毒性肺炎的作用机制。该研究具有一定的切实性与合理性,也为网络毒理学研究提供了新的思路。

4.6 其他不足

网络毒理学通常利用软件或算法来获取毒性成分靶标,但使用不同的算法和软件则会出现不同的预测结果。如在利用软件或算法进行靶点预测时,针对相同成分,不同软件预测结果可能存在一定的差异^[76]。因此,对于相关软件或算法的进一步开发和完善,是推动网络毒理学发展的重要基础。在结果验证方面,目前网络毒理学研究的结果有较少的动物或细胞实验进行验证,因此预测结果的可靠性相对较弱。建议选择合适的验证方法对分析结果进行验证,例如采用小鼠、大鼠、离体细胞等生物模型作为材料进行实验验证或采取分子对接技术,利用计算机网络对最终结果进行模拟验证。值得注意的是,在使用不同的验证方法时也要尽量避免其自身的缺陷^[5-6]。

5 展望

近年来,网络毒理学已在中药安全性研究中取得了广泛的应用,在筛选中药毒性成分、阐明毒性机制等方面具有重要意义。值得注意的是,在数据科学与大数据技术、生物信息科学、人工智能等快速发展的时代,如何推动网络毒理学进一步发展并扩展其在中药安全性评价中的应用范围尤为关键。

对此,Li 等^[77]提出基于网络毒理学筛选并验证中药毒性质量标志物(Q-marker)的新方法,通过网络毒理学方法构建“毒性-毒性成分-靶点-效应通路”的网络,对潜在的 Q-marker 进行初步筛选。此研究策略为中药质量指标与药物的安全性脱离等

问题提供了解决方案,为中药安全性评价提供了更丰富的理论。此外,有研究将人工智能运用于消渴丸的网络药理学的研究中,通过将数据的智能化采集和挖掘与网络药理学相结合,同时依赖 BE-DDA 和 PATBS 技术,可以有效地对消渴丸降血糖成分进行筛选^[78]。这项研究将人工智能与网络药理学结合并成功的运用,提示人工智能如若与网络毒理学联合运用或将推动中药毒性研究迈入新的阶段。

总之,现阶段的网络毒理学研究仍有较大的发展空间,针对网络毒理学研究存在质量不一、预测结果假阳性率高、数据库和软件工具欠完善、结果验证不足等问题,亟须进一步规范数据来源与使用方法、不断完善现有的软件与算法工具以提高预测结果的精准度,同时需对所得结果进行充分的科学验证。此外,随着人工智能、数据科学、组学技术等方法的迅速发展,这些技术很可能会成为未来网络毒理学发展的热点方向。因此,今后的研究方向可尝试将网络毒理学与人工智能、多组学技术等先进科技融合,为推动中药现代化研究和完善中药安全性评价体系提供新的策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Barabasi A L, Oltvai Z N. Network biology: Understanding the cell's functional organization [J]. Nat Rev Genet, 2004, 5(2): 101-113.
- [2] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [3] 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.
Fan X H, Zhao X P, Jin Y C, et al. Network toxicology and its application to traditional Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2011, 36(21): 2920-2922.
- [4] 孔娇, 田悦, 刘传鑫, 等. “量-权-证”网络毒理学的提出与应用:以八角莲醇提液致肝毒性为例 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 511-527.
Kong J, Tian Y, Liu C X, et al. Mechanism of hepatotoxicity induced by ethanol extract of *Dysosma versipellis* based on “quantity-weight-evidence” network toxicology [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(2): 511-527.
- [5] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. «网络药理学评价方法指南»解读 [J]. 中草药, 2021 52(14): 4119-4129.
Niu M, Zhang S Q, Zhang B, et al. Interpretation of network pharmacology evaluation method guidance [J].

- Chin Tradit Herb Drugs, 2021 52(14): 4119-4129.
- [6] 任艳, 邓燕君, 马烱彬, 等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4789-4797.
- Ren Y, Deng Y J, Ma H B, et al. Research progress and challenges of network pharmacology in field of traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(18): 4789-4797.
- [7] 刘毓, 杨钊田, 孙理军. 基于TLR4、NF- κ B信号通路探讨当归拈痛汤治疗痛风性关节炎的作用机制 [J]. 中南药学, 2023, 21(10): 2606-2615.
- Liu Y, Yang Z T, Sun L J. Mechanism of Danggui Niantong Decoction for gouty arthritis based on TLR4 and NF- κ B signaling pathway [J]. Cent South Pharm, 2023, 21(10): 2606-2615.
- [8] 西梦婵, 王小乐, 范国栋, 等. 中药复方防治肺癌的网络药理学研究概况及面临的挑战 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(20): 62-64.
- Xi M C, Wang X L, Fan G D, et al. Research progress and challenges of Chinese medicine compound prescription in the prevention and treatment of lung cancer in network pharmacology [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2023, 21(20): 62-64.
- [9] 曼琼, 马骏, 邓毅, 等. 多组学技术在中药毒性及解毒研究中的应用 [J]. 中草药, 2020, 51(12): 3117-3125.
- Man Q, Ma J, Deng Y, et al. Application of multi-omics in toxicity and detoxification of Chinese materia medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(12): 3117-3125.
- [10] 张丽丽, 曹婷婷, 李梦, 等. 中药智能产业的发展与展望 [J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 346-350.
- Zhang L L, Cao T T, Li M, et al. Development and prospect of intelligent industry of Chinese medicine [J]. World Chin Med, 2021, 16(2): 346-350.
- [11] Xiang L I, Ziqi L I U, Jie L, et al. Network pharmacology approaches for research of traditional Chinese medicines [J]. Chin J Nat Med, 2023, 21(5): 323-332.
- [12] Zhang X, Fan H, Li Y, et al. Development and application of network toxicology in safety research of Chinese materia medica [J]. Chin Herb Med, 2015, 7(1): 27-38.
- [13] Fishilevich S, Barshir R, Iny-Stein T, et al. eP189-Disease interpretation of non-coding genomic elements with the GeneCards Suite [J]. Mol Genet Metab, 2021, 132: S123-S123.
- [14] Zhou Y, Zhang Y, Lian X, et al. Therapeutic target database update 2022: facilitating drug discovery with enriched comparative data of targeted agents [J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(D1): D1398-D1407.
- [15] 胡毓安, 崔英霞. 在线人类孟德尔遗传数据库在医学遗传学中的应用 [J]. 中华男科学杂志, 2011, 17(7): 639-643.
- Hu Y A, Cui Y X. Application of online mendelian inheritance in man to medical genetics [J]. Natl J Androl, 2011, 17(7): 639-643.
- [16] 董雷. 基于高通量实验数据和文献数据的中医药数据平台建设及应用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- Dong L. Construction and application of traditional Chinese medicine data platform based on high-throughput experimental data and literature data [D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [17] Lim S R, Lam C W, Schoenung J M. Quantity-based and toxicity-based evaluation of the US toxics release inventory [J]. J Hazard Mater, 2010, 178(1/3): 49-56.
- [18] Anderson P O. LactMed Update-an introduction [J]. Breastfeed Med: Off J Acad Breastfeed Med, 2016, 11(2): 54-55.
- [19] Fonger G C, Hakkinen P, Jordan S, et al. The National Library of Medicine's (NLM) Hazardous Substances Data Bank (HSDB): Background, recent enhancements and future plans [J]. Toxicology, 2014, 325: 209-216.
- [20] Davis A P, Grondin C J, Johnson R J, et al. Comparative toxicogenomics database (CTD): Update 2021 [J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): D1138-D1143.
- [21] Cooney C, Figg B. A review of the Household Products Database< hpd. nlm. nih. gov> [J]. J Consum Health Internet, 2018, 22(2): 158-168.
- [22] Andrews K W, Gusev P A, McNeal M, et al. DietarySupplement IngredientDatabase (DSID) and the application of analytically based estimates of ingredient amount to intake calculations[J]. J Nutr, 2018, 148(suppl_2): 1413S-1421S.
- [23] Schenkman D, Armien A, Pool Jr R, et al. Systemic proteoglycan deposition is not a characteristic of equine degenerative suspensory ligament desmitis (DSLDD) [J]. J Equine Vet Sci, 2009, 29(10): 748-752.
- [24] Gehlhaus III M W, Gift J S, Hogan K A, et al. Approaches to cancer assessment in EPA's Integrated Risk Information System [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2011, 254(2): 170-180.
- [25] Tomasulo P. ITER-international toxicity estimates for risk, new TOXNETreg; database [J]. Med Ref Serv Q, 2005, 24(1): 55-66.
- [26] 韩中惠, 王晓敏, 张燕, 等. 应用 Discovery Studio (TOPKAT)软件预测糖抑制 PhIP 过程中新产物的毒理学性质 [J]. 中国食品学报, 2020, 20(10): 247-253.
- Han Z H, Wang X M, Zhang Y, et al. Prediction of toxicological properties of new products in sugar inhibition of PhIP by discovery studio (TOPKAT) [J]. J

- Chin Inst Food Sci Technol, 2020, 20(10): 247-253.
- [27] Mombelli E. An evaluation of the predictive ability of the QSAR software packages, DEREK, HAZARDEXPERT and TOPKAT, to describe chemically-induced skin irritation [J]. Altern Lab Anim, 2008, 36(1): 15-24.
- [28] 吴磊宏, 王毅, 范晓辉. 网络药理学技术工具: 网络可视化及网络分析 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2923-2925.
- Wu L H, Wang Y, Fan X H. Tools for network pharmacology study: Network visualization and network analysis [J]. China J Chin Mater Med, 2011, 36(21): 2923-2925.
- [29] Franz M, Lopes C T, Fong D, et al. Cytoscape. js 2023 update: a graph theory library for visualization and analysis [J]. Bioinformatics, 2023, 39(1): btad031.
- [30] Doncheva N T, Morris J H, Holze H, et al. Cytoscape stringApp 2.0: Analysis and visualization of heterogeneous biological networks [J]. J Proteome Res, 2022, 22(2): 637-646.
- [31] Adar E. GUESS: A language and interface for graph exploration [A]// Proceedings of the SIGCHI Conference on Human Factors in Computing Systems [C]. Montréal, Québec, Canada: ACM, 2006: 791-800.
- [32] Mrvar A, Batagelj V. Analysis and visualization of large networks with program package Pajek [J]. Complex Adapt Syst Model, 2016, 4: 1-8.
- [33] Giorgi F M, Ceraolo C, Mercatelli D. The R language: An engine for bioinformatics and data science [J]. Life, 2022, 12(5): 648.
- [34] 闫冠韞, 程伟, 杨寄, 等. 中药现代化研究中的网络药理学方法及可视化工具 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2013, 47(3): 287-290.
- Yan G Y, Cheng W, Yang J, et al. Network pharmacology methods and visualization tools in drug modernization research [J]. J Harbin Med Univ, 2013, 47(3): 287-290.
- [35] Xiao F, Qiu J, Zhao Y. Exploring the potential toxicological mechanisms of vine tea on the liver based on network toxicology and transcriptomics [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 855926.
- [36] 沈磐, 孙德志, 周维, 等. 中药毒性预测研究进展与思考 [J]. 中国药物警戒, 2023, 20(4): 473-479.
- Shen P, Sun D Z, Zhou W, et al. Research progress in toxicity prediction of traditional Chinese medicines [J]. Chin J Pharmacovig, 2023, 20(4): 473-479.
- [37] Yu L, Sun L, Yu Q, et al. Bioactive compounds and mechanism of Xianglian Pill in the treatment of gastric cancer: Network pharmacology analysis and experimental validation [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 314: 116573.
- [38] 陈璐璐, 袁祯爽, 刘婕, 等. 基于网络毒理学和代谢组学的青蒿琥酯心脏毒性作用机制研究 [J/OL]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2023, (2023-07-07)[2023-07-22]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20230707.1254.011.html>.
- Chen L L, Yuan Z S, Liu J, et al. Toxicity mechanism of Artesunate-induced cardiotoxic injury: based on network toxicology and serum metabolomics [J/OL]. Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Technol, 2023, (2023-07-07) [2023-07-22] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20230707.1254.011.html>.
- [39] 王璇, 陈林珍, 林瑞超, 等. 重楼皂苷I对斑马鱼发育毒性、抗血管新生活性及其机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4548-4555.
- Wang X, Chen L Z, Lin R C, et al. Developmental toxicity, anti-angiogenesis activity and mechanism of polyphyllin I on zebrafish [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(14): 4548-4555.
- [40] Liu C, Liu R, Fan H, et al. Network pharmacology bridges traditional application and modern development of traditional Chinese medicine [J]. Chin Herb Med, 2015, 7(1): 3-17.
- [41] 李晓娟, 汤新乐, 热孜亚·艾力木江, 等. 基于网络毒理学与分子对接技术初步探究准噶尔乌头炮制减毒的作用机制 [J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46(4): 500-512.
- Li X J, Tang X L, Ailimujiang R, et al. To explore mechanism of attenuation by processing *Aconitum soongaricum* Stapf. based on network toxicology and molecular docking technology [J]. J Xinjiang Med Univ, 2023, 46(4): 500-512.
- [42] Zhao Z, Du J F, Wang Q L, et al. An integrated strategy combining network toxicology and feature-based molecular networking for exploring hepatotoxic constituents and mechanism of *Epimedium Folium*-induced hepatotoxicity in vitro [J]. Food Chem Toxicol, 2023, 176: 113785.
- [43] 刘艾林. 数据资源建设与数据挖掘等新技术的应用是促进中药现代化研究的重要手段 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(11): 855-857.
- Liu A L. Data resources construction and data mining: application of new technologies is important means for modernization of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2018, 32(11): 855-857.
- [44] 刘睿, 李新宇, 李亚卓, 等. 网络毒理学及其在中药毒性成分预测中的应用研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 709-715.
- Liu R, Li X Y, Li Y Z, et al. Network toxicology and its application in predicting the toxicity of traditional Chinese medicine [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(5): 709-715.

- 709-715.
- [45] 穆国华, 石玥, 申萌萌, 等. 补骨脂主要不良反应的研究与思考 [J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 1038-1042.
- Mu G H, Shi Y, Shen M M, et al. Overview and Thoughts on the Main Side Effects of *Fructus Psoraleae* [J]. World Chin Med, 2018, 13(4): 1038-1042.
- [46] 陈成龙, 姜欣洋, 刘兰玲, 等. 基于整合网络毒理学和分子对接的补骨脂酚致肝毒性机制探讨 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(2): 251-258.
- Chen C L, Jiang X Y, Liu L L, et al. Mechanism of bakuchiol induced hepatotoxicity based on network toxicology and molecular docking [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(2): 251-258.
- [47] He T, Liu C, Li M, et al. Integrating non-targeted metabolomics and toxicology networks to study the mechanism of esculentoside A-induced hepatotoxicity in rats [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(6): 1-15.
- [48] Chen Q, Zhang K, Jiao M, et al. Study on the mechanism of mesaconitine-induced hepatotoxicity in rats based on metabolomics and toxicology network [J]. Toxins, 2022, 14(7): 486.
- [49] Dai X, Shen L. Advances and trends in omics technology development [J]. Front Med, 2022, 9: 911861.
- [50] 曹洒. 基于代谢组学和转录组学的细辛散剂肝毒性机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- Cao S. Study on hepatotoxicity mechanism of *Asarum* power based on metabolomics and transcriptomics [D]. Wuhan: Hubei university of chinese medicine, 2020
- [51] 李小奇, 曹洪玉, 于大永, 等. 裂木质素类化合物与5 α -还原酶的构效关系研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(5): 643-649.
- Li X Q, Cao H Y, Yu D Y, et al. 3D-QSAR studies on secolignans as 5- α reductase inhibitors [J]. Nat Prod Res Dev, 2016, 28(5): 643-649.
- [52] 雷蕾, 杨乐, 亢力, 等. 基于分子对接技术虚拟筛选天然产物抗MRSA活性成分 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2020, 22(7): 2596-2604.
- Lei L, Yang L, Kang L, et al. Virtual screening of active ingredients of natural products against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol, 2020, 22(7): 2596-2604.
- [53] Weng Z, Xu G, Chen D, et al. Discovery of a potent and selective adenylyl cyclase type 8 agonist by docking-based virtual screening [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2020, 30(2): 126823.
- [54] 郭秀欢, 雷艳, 黄宏威, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS和网络毒理学的商陆致肝损伤潜在毒性成分及作用机制探讨 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 37-49.
- Guo X H, Lei Y, Huang H W, et al. Research on potential toxic components and mechanism of liver injury induced by *Phytolacca Radix* based on UPLC-Q-TOF-MS/MS and network toxicology [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(1): 37-49.
- [55] Wang Z, Jia H, Yu H, et al. Gene analysis of genetically modified soybean lectin based on fluorescence quantitative PCR [J]. Biochem Genet, 2021, 59: 185-201.
- [56] Yin Z, Feng T, Zhang M, et al. An integrated network pharmacology and RNA-Seq approach for exploring the preventive effect of *Lonicerae Japonicae Flos* on LPS-induced acute lung injury [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 264: 113364.
- [57] 何倩倩, 刘畅, 权伟, 等. 基于网络毒理学和实验验证探讨山豆根致大鼠肾毒性机制 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(4): 766-773.
- He Q Q, Liu C, Quan W, et al. Mechanism of *Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizome*-induced nephrotoxicity in rats based on network toxicology and experimental validation [J]. Chin Pharmacol Bull, 2023, 39(4): 766-773.
- [58] 孙雅馨, 秦红岩, 臧凯宏, 等. 黄药子致肝脏损伤的网络毒理学分析及验证 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(24): 3057-3063.
- Sun Y X, Qin H Y, Zang K H, et al. Network toxicological analysis and verification of liver injury induced by *Dioscorea bulbifera* L [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(24): 3057-3063.
- [59] 张林, 王停, 徐子瑛, 等. 基于网络毒理学预测和细胞生物学验证的淫羊藿潜在肝毒性成分与机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(10): 2413-2423.
- Zhang L, Wang T, Xu Z Y, et al. Potential hepatotoxic compounds and mechanisms of *Epimedium Folium* based on network toxicology and cell experimental validation [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(10): 2413-2423.
- [60] Jiang H Y, Gao H Y, Li J, et al. Integrated spatially resolved metabolomics and network toxicology to investigate the hepatotoxicity mechanisms of component D of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 298: 115630.
- [61] 江虎军, 冯锋, 董尔丹. 模式动物与人类疾病的动物模型 [J]. 生命科学, 2011, 23(3): 234-238.
- Jiang H J, Feng F, Dong E D. Model animals and animal models of human diseases [J]. Chin Bull Life Sci, 2011, 23(3): 234-238.
- [62] 范琦琦, 李芝奇, 陈美琳, 等. 基于斑马鱼模型的中药安全性评价研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 278-287.
- Fan Q Q, Li Z Q, Chen M L, et al. Research progress on safety evaluation of traditional Chinese medicine based on zebrafish model [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53

- (1): 278-287.
- [63] MacRae C A, Peterson R T. Zebrafish as a mainstream model for *in vivo* systems pharmacology and toxicology [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2023, 63: 43-64.
- [64] Xu N, Sun R, Shi Y, et al. Discovery and identification of quality markers of *Sparganii Rhizoma* based on zebrafish thrombosis model [J]. Chin Herb Med, 2021, 13(3): 389-395.
- [65] Cao D, Zhao C, Li Z, et al. Combined Metabolomics and Network Toxicology to Explore the Molecular Mechanism of *Phytolacca acinose* Roxb-induced hepatotoxicity in zebrafish larvae *in vivo* [J]. Hindawi Ltd, 2021, 2021: 3303014.
- [66] 匡颖, 费俭. 小鼠, 模式生物中的"常青树" [J]. 自然杂志, 2013, 35(6): 422-430.
- Kuang Y, Fei J. Mouse, the "evergreen tree" in the model organisms [J]. Chin J Nat, 2013, 35(6): 422-430.
- [67] 吴迪, 董磊. 中药炮制机制的现代研究进展 [J]. 河南中医, 2023, 43(8): 1292-1296.
- Wu D, Dong L. Progress in modern research progress in the processing mechanism of Chinese medicinals [J]. Henan Tradit Chin Med, 2023, 43(8): 1292-1296.
- [68] 王君. 基于网络药理学研究左金丸治疗高血压的分子机制 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2020.
- Wang J. Network pharmacology-based prediction of the action mechanism of Zuojin Pill for application to hypertension [D]. Guiyang: Guizhou University, 2020
- [69] 张娜, 刘传鑫, 张晨宁, 等. 结合 UPLC-QTOF-MS 和网络毒理学技术初探补骨脂致肝毒性机制 [J]. 国际药理学研究杂志, 2020, 47(5): 370-376.
- Zhang N, Liu C X, Zhang C N, et al. Investigation of the mechanism of hepatotoxicity induced by *Fructus Psoraleae* combined with UPLC-QTOF-MS and network toxicology technology [J]. J Int Pharm Res, 2020, 47(5): 370-376.
- [70] 吴钉红. 治疗银屑病中药的网络药理学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- Wu D H. Study of the Immunomodulatory effects of formulas for psoriasis by network pharmacology [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2013.
- [71] 郭小红, 黄孟军, 王立娟, 等. 基于血清代谢组学和网络毒理学研究闹羊花毒性作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(7): 1932-1941.
- Guo X H, Huang M J, Wang L J, et al. Toxicity mechanism of *Rhododendri Mollis Flos*: Based on serum metabolomics and network toxicology [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(7): 1932-1941.
- [72] 李若飞, 于春萍, 兰丁璇, 等. 中药血清药理学实验方法与相关问题探讨 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(31): 125-136.
- Li R F, Yu C P, Lan D X, et al. Discussion on experimental methods and related problems of serum pharmacology of traditional Chinese medicine [J]. Elec J Gen Stomatol, 2019, 6(31): 125-136.
- [73] Campillos M, Kuhn M, Gavin A C, et al. Drug target identification using side-effect similarity [J]. Science, 2008, 321(5886): 263-266.
- [74] Dan W, Liu J, Guo X, et al. Study on medication rules of traditional Chinese medicine against antineoplastic drug-induced cardiotoxicity based on network pharmacology and data mining [J]. Evid-Based Compl Altern Med, 2020, 2020: 7498525
- [75] 陈健, 汤琛琛, 赵堃鹏, 等. 基于中药药性理论探索"性味网络药理学"的合理性与可行性——以如金解毒散干预病毒性肺炎的性味网络药理学研究为例 [J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(6): 1-11.
- Chen J, Tang C C, Zhao K P, et al. Exploring the rationality and feasibility of "property and flavor network pharmacology" based on the theory of property and flavor of Chinese medicine: Taking the property and flavor network pharmacology of Rujin Jiedu Powder in treating viral pneumonia as an example [J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2021, 35(6): 1-11.
- [76] Abbasi K, Razzaghi P, Poso A, et al. Deep learning in drug target interaction prediction: current and future perspectives [J]. Curr Med Chem, 2021, 28(11): 2100-2113.
- [77] Li Y, Zhang Y, Wang Y, et al. A strategy for the discovery and validation of toxicity quality marker of Chinese medicine based on network toxicology [J]. Phytomedicine, 2019, 54: 365-370.
- [78] Zhu C, Cai T, Jin Y, et al. Artificial intelligence and network pharmacology based investigation of pharmacological mechanism and substance basis of Xiaokewan in treating diabetes [J]. Pharmacol Res, 2020, 159: 104935.

[责任编辑 李红珠]