

网络药理学在中药研究中的最新应用进展

李泮霖, 苏薇薇*

中山大学生命科学院, 广东省中药上市后质量与药效再评价工程技术研究中心, 广东省植物资源重点实验室, 广东广州 510275

摘要: 中药具有多成分、多靶点、系统调节的特点, 与近年来发展起来的网络药理学核心思想不谋而合。因此, 将网络药理学引入中药的研究, 有助于透彻了解中药治病整体性和系统性。从预测和辨识中药作用靶点及活性成分群、阐明作用机制、科学解释组方规律、发现新的适应症、发现新的活性化合物及与组学技术结合应用等几个方面, 对网络药理学在中药研究中的最新进展进行综述, 以期有更多的人了解和应用这一新技术。

关键词: 网络药理学; 中药; 作用靶点; 组方规律; 组学技术

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)16-2938-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.16.028

Recent progress in applying network pharmacology to research of Chinese materia medica

LI Pan-lin, SU Wei-wei

Guangdong Engineering and Technology Research Center for Quality and Efficacy Re-evaluation of Post-marketed TCM; Guangdong Provincial Key Laboratory of Plant Resources; School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

Abstract: Chinese materia medica (CMM) has the multi-component, multi-target, and multi-pathway characteristics, which are coincided with the theory of network pharmacology. Therefore, applying network pharmacology to CMM researches will be helpful to explain the effects of CMM in the treatment of complex diseases holistically and systematically. In this paper, the recent progress in the applications of network pharmacology in CMM studies has been reviewed, including prediction and identification of targets and core bioactive components, clarification of the mechanism of action, explanation of the prescription composition rules, development of new indications, discovery of new active compounds and the combined application of network pharmacology and omics technologies, so as to accelerate the extensive applications of this new technology.

Key words: network pharmacology; Chinese materia medica; targets; prescription rule; omics technology

中药具有多成分、多靶点、调节方式多样的特点, 蕴含了极大的信息量。采用西医单靶标、单成分的研究思路来研究中药, 很难体现中药的系统性^[1], 不能科学解释中药复方的药效物质基础及组方规律等问题。随着网络药理学技术的提出, 单靶标、单成分研究思路开始向整体探究、系统调节转变。2007年, Yildirim等^[2]首先应用了网络生物学的概念, 通过对药物与基因、蛋白相互作用数据进行集成分析, 发现多数药物是通过间接调节发

挥作用, 而非直接作用于疾病相关蛋白。在此基础上, Hopkins^[3]于同年提出了网络药理学(network pharmacology)研究方法, 认为药物是作用于多个靶点, 并通过多靶点间的相互作用产生增效减毒的效果^[3-4]。网络药理学从相互联系的角度研究问题, 恰恰与中药的核心思想不谋而合。因此, 将网络药理学应用于中药研究具有独特的优势和巨大的发展潜力。本文从预测和辨识中药作用靶点及活性成分群、阐明作用机制、科学解释组方规律、发现新的

收稿日期: 2016-01-24

作者简介: 李泮霖, 博士, 研究方向为岭南药用植物生物活性物质研究。

*通信作者 苏薇薇, 教授, 博士生导师。Tel: (020)84112398 Fax: (020)84112398 E-mail: lsssw@126.com

适应症、发现新的活性化合物及与组学技术结合应用等几个方面,对网络药理学在中药研究中的最新应用进展进行综述,以期有更多的人了解和应用这一新技术。

1 预测中药作用靶点

尽可能完整地获取中药的化学成分及其作用靶点信息,是网络药理学分析的第一步。中药化学信息一般采用高分辨质谱分析,或搜索在线中药化学成分数据库获得,如 TCMID (Traditional Chinese Medicines Integrated Database) 数据库^[5]、Herb BioMap 数据库^[6]等。获取化学信息后,利用计算机虚拟筛选对各成分的蛋白靶点进行预测,采用不同的计算方法,目前已形成了多个成熟的网络分析平台。例如,通过整合化合物结构相似性和蛋白-蛋白相互作用而构建的 drugCIPHER 网络模型^[6]、基于分子对接技术构建的 AlzPlatform 化学基因组学平台^[7]、基于文本挖掘法构建的 TCMID 数据库^[5]等。此外常用的还有反向药效团识别及分子动力学模拟等靶点预测方法^[8]。

2 预测与辨识中药活性成分群

根据计算所得的化学成分和靶点信息,通过构建化学成分-作用靶点网络,能有效地对中药活性成分群进行分析和预测。Li 等^[6]通过对葛根芩连汤已知化学成分的靶点进行预测,并与 FDA 批准的糖尿病药物的靶点进行聚类分析,推测出了 19 种主要活性成分,并在细胞实验中得到了验证。

另外,多数研究在建立成分-靶点网络时仅利用化学成分的定性分析结果,而没有考虑量的影响。Wang 等^[9]在定性鉴别活性成分群的基础上,增加化学成分量的指标,建立了量化成分-靶点网络 (content-weighted ingredient-target network)。以血塞通注射液为研究对象,利用各成分的靶点在网络中的拓扑关系及各分量计算成分加权指数 (composition-weighted index),用来对各成分的药效贡献进行综合评价。结果表明,三七皂苷 R₁, 人参皂苷 Rg₁、Rb₁、Rd 和 Re 为血塞通中的主要活性成分,该结果也在大鼠心肌梗死模型上得到了验证。

3 阐明中药作用机制

与化学药单成分、单靶点的作用机制不同,中药或许对单个靶点的作用较弱,但可通过网络交互作用协同抑制整体病理过程,从维持机体平衡方面发挥独特的治疗作用^[10]。通过建立化学成分-靶点-信号通路-疾病多层次网络模型,可同时考察中药对

多种信号通路的调节作用,系统揭示中药核心分子靶点和药效生物网络,解释其分子作用机制^[11]。Zhang 等^[12]通过分子对接及网络分析,阐明了热毒宁注射液治疗上呼吸道感染的主要活性化合物、作用靶点及多方面的药理作用机制,包括抑制病毒复制、直接作用于呼吸道病毒生命周期调节关键的蛋白、间接调节宿主免疫系统等。

网络药理学分析结果是由计算机模拟分析而得,其准确性往往会受质疑,因此需结合动物实验对计算结果进行验证,为说明结果的可靠性提供依据。Sheng 等^[13]通过建立血栓疾病相关化学基因组学数据库,计算分析得出血栓通胶囊作用于凝血系统的相关靶点及机制,同时利用大鼠弥散性血管内凝血模型进行验证,结果表明血栓通可以显著改善凝血系统的激活,与计算结果一致性高。此外,银丹心脑通的网络药理学分析结果表明,其可通过血管内皮保护、调血脂、抗炎、抗氧化等作用协同起效,这些分析结果也在大鼠动脉粥样硬化模型上得到了验证^[14]。

4 科学解释组方规律

“君、臣、佐、使”是中药方剂配伍组成的基本原则。现有的研究大多根据活性成分及有效靶点与药材的关联度来对组方规律进行解释,活性成分及靶点越多的药材,在处方中地位越重要,反之亦然。Tao 等^[15]计算得出了郁金方中的 58 种活性成分及其相关的 32 个蛋白靶点,通过化合物-靶点-疾病网络分析,发现在 9 种最重要的活性成分中,7 种来源于郁金,由此体现出郁金的君药地位;梔子潜在作用靶点仅次于郁金,说明与郁金协同作用,增强药效发挥;麝香和冰片计算所得的靶点数较少,提示二者可能不直接作用于病症,而是减少郁金、梔子的毒副作用,或者促进主要活性成分在靶器官的分布的功效。Zheng 等^[16]通过网络分析,发现丹参和三七化学成分的中心性、接近中心性、拓扑系数、最短路径等参数值很少相差异显著,具有不同的作用机制,但又可协同增强药效作用,对二者作为经典药对科学性进行了解释。

此外,也有研究构建新的评价指标,用以考察药材在处方中的重要性。Wu 等^[17]通过建立急性心肌梗死疾病的机体干扰网络 (acute myocardial ischemia specific organism disturbed network, AMI-ODN),提出了网络恢复指数 (network recovery Index for organism disturbed network, NRI-ODN),即网络从被

扰乱的状态恢复到正常状态的能力,并应用于芪参益气方中各药材抗心肌缺血的治疗作用的评价。

5 发现新的适应症

基于中药的化学成分可通过相互关联的信号通路影响多种疾病相关靶点的假设,通过构建药物-靶点-信号通路-疾病网络模型,可对中药可能的新适应症进行推测^[12,18]。例如,郁金方被发现除了对心脑血管疾病有很好的疗效外,还可能对肿瘤及营养代谢性疾病具有改善作用^[15];热毒宁注射液除了具有抗流感作用外,还可用于肺结核、糖尿病、肿瘤、心血管疾病及免疫系统疾病的临床治疗^[18];抗阿尔茨海默病(AD)中药成分除了FDA药物的经典作用靶点,也同时作用于一些与炎症、癌症、糖尿病等其他疾病高度关联的靶点,不仅体现了疾病的复杂性,也提供了新的治病思路^[19]。

6 发现新的活性化合物

中药作为临床经验的总结,药效作用明确,从中药中发现新的多靶点药物具有良好的发展前景^[20]。目前通过整合多种类型数据,同时集成口服生物利用度筛选,吸收、分布、代谢、排泄(ADME)特性分析,药效模式识别,靶点预测,网络分析等工具^[21],建立了多种网络药理学数据库及分析平台,对加速生物活性天然产物的发现和评价有重要意义。Gu等^[22]通过对197 201种天然化合物进行主成分分析,发现这些化合物与FDA批准的药物在化学结构上重合度很高,显示出天然化合物发展成为先导化合物的巨大潜能。同时将所收集的天然化合物与332个FDA批准药物的蛋白靶点进行分子对接分析及成药性分析,得到10种最具潜能的化合物。心血管疾病也是网络药理学研究的热门方向,Gu等^[23]构建了心血管疾病草药数据库(cardiovascular disease herbal database, CVDHD, <http://pkuxxj.pku.edu.cn/>),包含35 230个化合物及其分子性质、与2 395个蛋白靶点的分子对接结果以及与相关疾病、通路、生物指标的关联分析,为治疗心血管疾病中草药的作用机制研究及新药研发提供了平台。

网络药理学也已应用于从天然产物中发现新的先导化合物。Sun等^[24]利用网络药理学和比较蛋白组学,以熊去氧胆酸为先导合成了抗癌单体成分U12;动物实验结果证实U12抗癌活性优于熊去氧胆酸,同时副作用比氟尿嘧啶小。

7 与组学技术相结合

随着组学技术飞速发展,蛋白组学^[25]、代谢组

学^[26]、基因芯片^[27-28]等方法与网络药理学的结合应用逐渐增多。采用组学技术获得造模及药物干预前后实验动物的生物效应谱,从中筛选出关键靶点和通路,与网络模型相互参考,从而对中药的活性成分及作用机制进行更准确地阐释。Xiang等^[29]利用分子对接、通路富集分析、网络分析等方法,结合代谢组学、血清药物化学、组织病理学、免疫组化实验结果,阐明了大黄用于治疗肾纤维化的活性成分和分子作用机制。

8 结语与展望

利用网络药理学技术构建多层次网络模型,从整体角度对中药进行研究,已成为一种科学解释中药有效性和科学性的新策略,在多方面的中药研究中已具备了成功应用的经验,但其作为新兴学科,目前仍具有一些未解决的问题。例如,中药化学成分可能会有疏漏;化学成分与计算得到的潜在作用靶点间的具体作用机制仍不明确,无法对直接结合或是间接调控作用进行辨别^[11];缺乏对生物网络的定量检测和数学分析,包括活性成分在体内的实际分布及量、药物靶点在不同组织中量的差别等^[30-31]。

随着网络药理学的发展及与新技术的结合,其在中药研究中将会有更广阔的应用前景。从临床有效的中药中发现新的先导化合物,已成为研究热点^[32];利用网络药理学技术,越来越多中药方剂的化学成分、作用靶点、药理机制、组方规律将会得到阐明,中药的认可度和接受度将不断提高,离中药现代化和国际化目标也就更近了一步。

参考文献

- [1] Westerhoff H V. Network-based pharmacology through systems biology [J]. *Drug Discov Today: Technol*, 2015, 15: 15-16.
- [2] Yildirim M A, Goh K I, Cusick M E, et al. Drug-target network [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1119-1126.
- [3] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [4] Hopkins A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [5] Xue R, Fang Z, Zhang M, et al. TCMID: Traditional Chinese Medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis [J]. *Nucl Acids Res*, 2013, 41 (Database issue): 1089-1095.
- [6] Li H, Zhao L, Zhang B, et al. A network pharmacology

- approach to determine active compounds and action mechanisms of ge-gen-qin-lian decoction for treatment of type 2 diabetes [J]. *Evid-Based Compl Alt Med*, 2014, 2014: 495840.
- [7] Liu H, Wang L, Lv M, *et al.* AlzPlatform: An Alzheimer's disease domain-specific chemogenomics knowledgebase for polypharmacology and target identification research [J]. *J Chem Inf Model*, 2014, 54(4): 1050-1060.
- [8] Li X, Xu X, Wang J, *et al.* A system-level investigation into the mechanisms of Chinese traditional medicine: compound Danshen Formula for cardiovascular disease treatment [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e43918.
- [9] Wang L, Li Z, Shao Q, *et al.* Dissecting active ingredients of Chinese medicine by content-weighted ingredient-target network [J]. *Mol Biosyst*, 2014, 10(7): 1905-1911.
- [10] Zhang B, Wang X, Li S. An integrative platform of TCM network pharmacology and its application on a herbal formula, Qing-Luo-Yin [J]. *Evid-Based Compl Alt Med*, 2013, 2013: 456747.
- [11] Liang X J, Li H Y, Li S. A novel net work pharmacology approach to analyse traditional herbal formulae: the Liu-Wei-Di-Huang pill as a case study [J]. *Mol Biosyst*, 2014, 10(5): 1014-1022.
- [12] Zhang X, Gu J, Cao L, *et al.* Network pharmacology study on the mechanism of traditional Chinese medicine for upper respiratory tract infection [J]. *Mol Biosyst*, 2014, 10(10): 2517-2525.
- [13] Sheng S, Wang J, Wang L, *et al.* Network pharmacology analyses of the antithrombotic pharmacological mechanism of Fufang Xueshuantong Capsule with experimental support using disseminated intravascular coagulation rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3): 735-744.
- [14] Cheng L, Sun X B, Pan G F, *et al.* Yindanxinnaotong, a Chinese compound medicine, synergistically attenuates atherosclerosis progress [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12333.
- [15] Tao W, Xu X, Wang X, *et al.* Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal *Radix Curcumae* formula for application to cardiovascular disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1): 1-10.
- [16] Zheng C S, Xu X J, Ye H Z, *et al.* Computational pharmacological comparison of and used in the therapy of cardiovascular diseases [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(5): 1163-1168.
- [17] Wu L, Wang Y, Cheng Y, *et al.* Identifying roles of “Jun-Chen-Zuo-Shi” component herbs of QiShenYiQi formula in treating acute myocardial ischemia by network pharmacology [J]. *Chin Med*, 2014, 9: 24.
- [18] Luo F, Gu J, Chen L, *et al.* Multiscale modeling of drug-induced effects of ReDuNing injection on human disease: From drug molecules to clinical symptoms of disease [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10064.
- [19] Sun Y, Zhu R, Ye H, *et al.* Towards a bioinformatics analysis of anti-Alzheimer's herbal medicines from a target network perspective [J]. *Brief Bioinform*, 2013, 14(3): 327-343.
- [20] Zheng C, Wang J, Liu J, *et al.* System-level multi-target drug discovery from natural products with applications to cardiovascular diseases [J]. *Mol Divers*, 2014, 18(3): 621-635.
- [21] Liu J L, Pei M J, Zheng C L, *et al.* A Systems-pharmacology analysis of herbal medicines used in health improvement yreatment: Predicting potential new drugs and targets [J]. *Evid-Based Compl Alt Med*, 2013, 2013: 938764.
- [22] Gu J, Gui Y, Chen L, *et al.* Use of natural products as chemical library for drug discovery and network pharmacology [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62839.
- [23] Gu J, Gui Y, Chen L, *et al.* CVDHD: a cardiovascular disease herbal database for drug discovery and network pharmacology [J]. *J Cheminf*, 2013, 5(1): 51.
- [24] Xu Y, Luo Q, Lin T, *et al.* U12, a UDCA derivative, acts as an anti-hepatoma drug lead and inhibits the mTOR/S6K1 and cyclin/CDK complex pathways [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113479.
- [25] Sun H, Zhang A, Yan G, *et al.* Proteomics study on the hepatoprotective effects of traditional Chinese medicine formulae Yin-Chen-Hao-Tang by a combination of two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis and matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 75: 173179.
- [26] Chen S, Wu S, Li W, *et al.* Investigation of the therapeutic effectiveness of active components in Sini decoction by a comprehensive GC/LC-MS based metabolomics and network pharmacology approaches [J]. *Mol Biosyst*, 2014, 10(12): 3310-3321.
- [27] Li X, Wu L, Liu W, *et al.* A network pharmacology study of Chinese medicine QiShenYiQi to reveal its underlying multi-compound, multi-target, multi-pathway mode of

- action [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e95004/1.
- [28] Zhao F B L, Liu M Y, Zhang M X, *et al.* Evaluating the pharmacological mechanism of Chinese medicine Si-Wu-Tang through multi-level data integration [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e72334.
- [29] Xiang Z, Sun H, Cai X, *et al.* The study on the material basis and the mechanism for anti-renal interstitial fibrosis efficacy of rhubarb through integration of metabonomics and network pharmacology [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(4): 1067-1078.
- [30] Leil T A, Ermakov S. Editorial: The emerging discipline of quantitative systems pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 129.
- [31] Allerheiligen S R. Next-generation model-based drug discovery and development: quantitative and systems pharmacology [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(1): 135-137.
- [32] Huang C, Zheng C, Li Y, *et al.* Systems pharmacology in drug discovery and therapeutic insight for herbal medicines [J]. *Brief Bioinform*, 2014, 15(5): 710-733.