

## • 专 论 •

## 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略

解 静, 高 杉, 李 琳, 徐一兰, 高树明, 于春泉\*

天津中医药大学, 天津 301617

**摘 要:** 中药是一个多成分、多作用靶点和多作用途径的复杂系统, 中药及其复方治疗疾病遵循整体观思想。网络药理学是系统生物学的重要组成部分, 其整体性、系统性和注重药物间相互作用的特点与中医药学的基本特点相吻合, 是一门从系统层面揭示中药对机体调控网络作用的新兴学科, 为研究传统中药与现代药理学之间的相互关系搭建了桥梁。综述网络药理学在中药领域中的应用现状和存在的问题, 并阐述了网络药理学研究思路、关键技术及应用方法与策略, 以期采用网络药理学揭示中医药现代科学内涵提供指引和参考。

**关键词:** 网络药理学; 中药; 新药研发; 作用机制; 应用策略

**中图分类号:** R285      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2019)10-2257-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.10.001

## Research progress and application strategy on network pharmacology in Chinese materia medica

XIE Jing, GAO Shan, LI Lin, XU Yi-lan, GAO Shu-ming, YU Chun-quan

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

**Abstract:** Chinese materia medica (CMM) is a complex system with multiple components, multiple targets and multiple pathways. CMM and its compound prescription for the treatment of diseases follow the thought of holistic view. As an important part in systems biology, network pharmacology is a new subject to reveal the role of traditional Chinese medicine in regulating the organism network at the system level, its characteristics of integrality, systematicness and emphasis on drug interactions are consistent with the basic features of traditional Chinese medicine. It has built a bridge for the study of the relationship between traditional Chinese medicine and modern pharmacology. The paper summarizes the present application status and existing problem of network pharmacology in the field of traditional Chinese medicine, and systematically describes the research thinking, key technology and application method and strategy of network pharmacology. It is the purpose to provide the guidance and reference for the reveal of the modern scientific connotation of traditional Chinese medicine with the network pharmacology.

**Key words:** network pharmacology; Chinese materia medica; research and development of new drug; mechanism; application strategy

我国学者李梢<sup>[1-3]</sup>于 2002 年从网络、系统的角度对中医药之非线性、开放性复杂体系研究进行了阐述, 认为中药对疾病的干预作用具有中药化学成分复杂且复方组合形式多样、各中药有效成分药效相对缓和且彼此协同作用的“多因微效”综合调节特点, 提出将计算机仿真、系统建模与验证等技术运用于系统生物学和生物信息学等学科, 从“关系→网络→功能”角度探讨方剂多靶点整合调节的作用

机制及方证相应和病证对应的整体特性的研究思路。英国药理学家 Hopkins<sup>[4]</sup>于 2007 年提出“网络药理学”概念, 并定义其为一门运用网络方法分析药物与疾病和靶点之间“多成分、多靶点、多途径”协同作用关系的药理学分支学科。网络药理学强调疾病的发生发展是一个长期、复杂的动态过程, 并认为疾病的本质是复杂生物网络的失衡, 亦即网络中的基因或其产物等多个靶点处于功能失衡状态<sup>[5]</sup>。

收稿日期: 2019-04-02

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(2014CB542902)

作者简介: 解 静(1989—), 女, 博士生, 研究方向为中医药治疗心血管疾病。Tel: 15022003963 E-mail: xiejing328@163.com

\*通信作者 于春泉(1975—), 男, 研究员, 博士生导师, 主要从事中医药治疗心血管疾病研究。E-mail: yqcq-4@163.com

因此,对于疾病的研究不可单纯地将中药复杂体系分解成简单的子系统,从“单基因-单靶点-单疾病”的“还原论”思维模式进行线性研究,而应通过分析药物中所有成分靶点对疾病的不同干预调控,从生物网络稳态的角度探讨药物与疾病之间的相互关系及变化规律。

中药具有成分多、作用靶点多和作用途径复杂等特点,方剂配伍更是遵循“君、臣、佐、使”的组方原则,在以“人”为核心的整体观指导下,从整体与局部关联的角度出发,通过药物中有效成分的体内代谢,实现药物对机体的系统调控。网络药理学整体性、系统性和注重药物间相互作用的特点与中医学的基本特点相吻合,符合中医药对疾病本质的认识<sup>[6]</sup>。显然,将网络药理学应用于中药研究有利于推进中医药现代化的进程。

### 1 网络药理学研究模式及关键技术

网络药理学研究主要由网络构建、网络分析和实验验证 3 方面构成,即先利用公共数据库<sup>[7]</sup>和文献,结合高通量组学技术和生物信息学技术,筛选出已知药物成分的靶点信息和特定疾病的靶点信息;然后采用网络可视化工具<sup>[8]</sup>构建“基因-药物-靶点-疾病”多维生物网络模型,通过对网络中特定信号节点在细胞、分子以及生物整体水平上的多层次分析,找出关键节点<sup>[9]</sup>,并从整体生物网络平衡角度发现目标药物对“致病网络”的干扰作用机制,

进而预测已知药物防治疾病的药效活性成分、作用靶点及可能参与调控的细胞信号转导通路、潜在药理学机制和方剂配伍规律;最后进行动物或细胞水平等的验证,揭示药物防治疾病的现代药理学机制,并探究药物所能干预的新的适应症。

网络证候学<sup>[10]</sup>是网络药理学在中医证候研究领域的范例,包括证候临床研究、证候实验研究和证候网络研究 3 个方面(图 1)。网络证候学的研究模式为先从临床研究中发现证候的临床生物学基础,随后通过动物和细胞实验验证临床生物学基础的“关键发现”,最后利用网络药理学的理论模型和分析技术,对中医证候网络信息系统<sup>[11]</sup>等相关数据库进行高通量数据挖掘,或以流行病学调查方式发现病证关系,构建疾病子网络和病证结合网络,经网络计算分析,对临床和实验研究进行预测和优化,并借助临床和实验数据对中医证候网络模型进行完善和验证,以系统揭示与中医证候相关的整个疾病生物网络及子结构间的相互作用关系,为针对“同病异治”和“异病同治”的靶向药物研发开辟新的途径。

Li 等<sup>[3]</sup>将网络药理学应用于中医证候研究,从 NEI 网络稳态角度揭示了热证与寒证生物分子网络功能模块的异同,分析了热证与寒证的机制和系统特性。于春泉课题组则基于网络证候学研究方法,以冠心病痰瘀互结证为代表性证候,对用中医证候网络信息系统数据库建立的痰瘀互结证“证候-疾病-

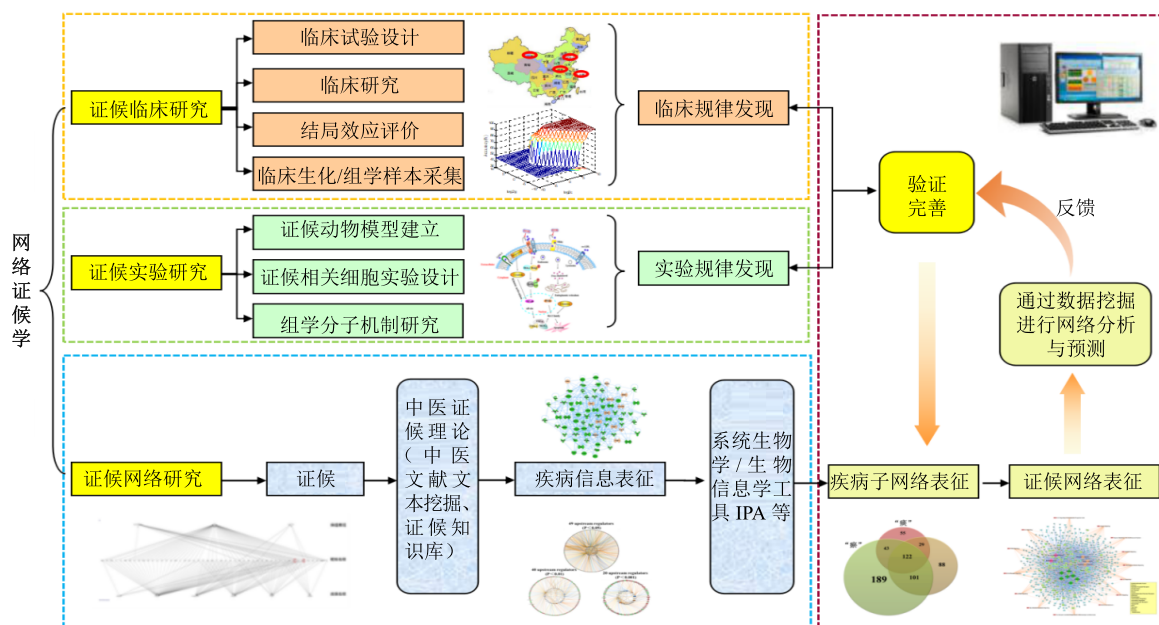


图 1 网络证候学研究模式

Fig. 1 Research model of network syndrome

靶点”多层次网络进行分析,预测了病证的生物学基础 [以磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路为核心] 及可能调控机制 [脂代谢相关的脂肪细胞因子通路和过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 通路、内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 和 NO 等凝血相关因子], 研究模式如图 2 所示; 同时通过

MATLAB 软件对临床受试者的临床数据进行相关性分析,揭示了冠心病痰瘀互结证的关键生物学作用模式; 且这些研究结果在动物和细胞实验中得到了验证<sup>[12-14]</sup>。显然,通过网络证候学研究挖掘、探究蕴藏在临床、实验等大数据背后的规律和特征,可为中医证候学提供了具有创新性的研究新思路。

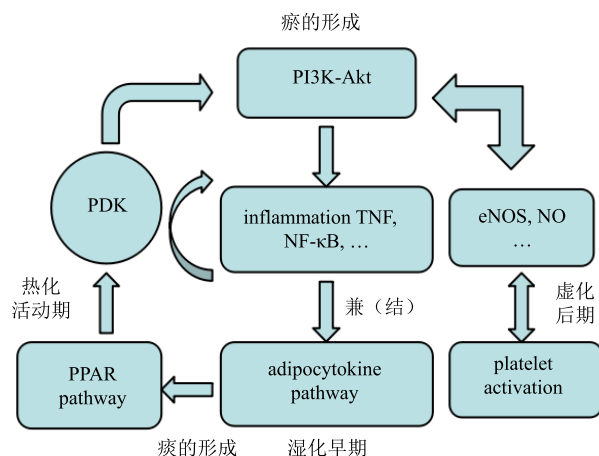


图 2 冠心病痰瘀互结证生物学基础的预测

Fig. 2 Prediction of biological basis on phlegm-stasis syndrome in coronary heart disease

网络药理学注重网络平衡和网络扰动,强调药物作用的生物学和动力学谱,系统筛选、知识挖掘和拓扑分析是网络药理学研究中的关键技术,而网络拓扑分析(简称拓扑分析或网络分析)则是其中最关键的技术。拓扑分析<sup>[15]</sup>是从多学科理论技术和药物相互作用网络体系中,多层次、多角度地挖掘相关信息,并从中筛选出具有特定信号节点的多靶点药物分子,明确药物作用机制,从而为预测药物与疾病之间的相互关系提供有益参考。网络靶标<sup>[16]</sup>则是近年来在网络药理学背景下提出的新概念,旨在以病证生物分子网络的节点模块为靶标,探讨方剂干预病证的生物学基础,并设计最佳的组方用药。传统药理学与网络药理学等新兴学科的比较研究如表 1 所示。

## 2 网络药理学研究现状及存在问题

### 2.1 网络药理学研究现状

**2.1.1 阐释中药药理机制** 刘志强等<sup>[21]</sup>从中药有效成分和靶标数据挖掘、反向分子对接技术与药效团匹配、相似性靶标预测等方面对药效成分(中药网络药理学核心内容之一)进行了筛选及对应的靶标预测,为中药的深入研究提供了科学思路 and 重要参考。袁长胜等<sup>[22]</sup>对利用 Cytoscape 构建的“黄酮-

靶点”网络、“挥发油-靶点”网络和“黄酮-靶点-挥发油”互作网络进行分析后,总结出玫瑰花黄酮和挥发油具有协同保护心肌的作用,并阐述了其作用机制。Xie 等<sup>[23]</sup>利用网络药理学检索工具和分析软件,从抗炎、抗氧化和抑制神经细胞凋亡等角度分析了三七总皂苷的神经元保护作用,探讨了三七总皂苷抗抑郁和抗焦虑的作用机制。沈霞等<sup>[24]</sup>在网络药理学理论的指导下,构建了连翘 C-T-D 网络模型,对连翘的清热解毒效应与其抗炎药理活性的相关性展开研究,并采用反向药效团处理技术、BioGPS 数据库器官定位技术和分子对接技术,从现代医学角度分析、印证了连翘归心、肺经的物质基础,为阐释中药复杂体系提供了新的思路和方法。杨凯伦等<sup>[25]</sup>提出了通脉养心方对冠心病干预机制的研究思路,即通过网络药理学方法构建通脉养心方的“冠心病-证候-靶点-成分”网络,在对通脉养心方中的“君、臣、佐、使”及全方的靶标谱与病证分子网络中的关键模块进行网络分析后,总结该方配伍组成的基本原则,揭示通脉养心方治疗冠心病的药理学机制。Tan 等<sup>[26]</sup>通过 Genecards 数据库、TTD 数据库和 Cytoscape 软件构建了参芪扶正注射液联合多西紫杉醇中的分子靶标与肺癌生物分子网络的关联

表 1 传统药理学与网络药理学等新兴学科在中药领域研究中的比较

Table 1 Comparison between traditional pharmacology and emerging disciplines (i.e., network pharmacology) in Chinese materia medica (CMM) research

| 学科                    | 提出时间   | 研究方法                                                                                       | 应用领域                                                         |
|-----------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 系统生物学 <sup>[17]</sup> | 2002 年 | ①以“单基因-单药物-单疾病”为主导模式；②将中药复杂体系分解成较简单的子系统分别进行研究，以寻找具有明显药理作用的活性成分，从而分析体内大量单个分子靶点及其与多种疾病和药物的关系 | 揭示药物在单一靶点或作用途径对疾病的治疗作用                                       |
| 网络生物学 <sup>[18]</sup> | 2004 年 | ①借助计算机科学、数学和物理学对生物系统进行复杂网络分析；②研究在不同生物学水平（如基因调控网络和蛋白质互作网络等）下的复杂生物系统间的互作关系                   | 建立包括化学物质基础研究、现代药理研究、系统生物学研究以及网络生物学研究的现代中药复方研究体系，揭示生物系统的原理和本质 |
| 多向药理学 <sup>[19]</sup> | 无      | ①利用网络特征参数或“疾病导向，反向筛选”策略；②研究中药复方中的单化合物与多个配体-靶标的作用网络                                         | 揭示中药治疗疾病的多靶点作用，探究药物对疾病的直接和间接药理学行为                            |
| 网络药理学 <sup>[4]</sup>  | 2007 年 | ①采用生物网络分析法对构建的“疾病-靶点-基因-药物”互作网络进行分析；②以网络靶标为切入点，从整体生物网络稳态角度分析药物分子与疾病网络之间的关联及动态变化规律          | 全面阐释中药对机体的系统调控机制，科学理解中药副作用和毒性，为新药研发时的质量控制和安全性评估提供理论依据        |
| 整合药理学 <sup>[20]</sup> | 2014 年 | ①“体内和体外、整体和局部、活性评价和 ADME 过程”等多层次、多角度相结合；②研究药物与机体间的相互作用及整合规律                                | 阐明中药的活性成分及其药理学机制，建立中药的质量标准                                   |

机制；通过对 cC-cT 网络和 C-pT-D 网络进行网络拓扑参数分析，筛选出与疾病网络联系度最高的节点；并经体内和体外实验验证，最终得出参芪扶正注射液联合多西紫杉醇可通过诱导肿瘤细胞凋亡达到增强机体免疫力和抗肿瘤的疗效。Zheng 等<sup>[27]</sup>将网络药理学预测方法与高通量测序（HTS 2）检测分析相结合，探讨了中药对癌症具有双向调节作用，发现了一种具有潜在抗肿瘤作用和免疫调节作用的生物活性化合物——没食子酰芍药苷，该研究是网络药理学在中药研究领域应用的一种全面分析策略。李琳等<sup>[28]</sup>运用网络药理学方法将疾病的宏观症状与微观分子水平相结合，探讨了病-证-方对应关系中关键特征网络的构建思路，促进了中医“辨证”体系与西医“辨病”模式的结合，是中西医结合发展战略的有效体现。黄国东等<sup>[29]</sup>则综述了网络药理学在国内中药复方领域的研究方法和应用现状，发现网络药理学目前主要从多成分网络谱效动力学角度分析了已知复方中药防治疾病的多维调控机制和具有特定功效的潜在新药的研发思路；并从理论学和方法学等角度分别探讨了网络药理学与中药药理学机制、中药毒理学机制、中药

方剂配伍理论等学科交叉结合发展的应用前景；进一步论述了网络药理学在中医药研究领域中的应用优势与不足，为中药现代化发展指明了方向。

**2.1.2 探究中药的毒性机制** 韩波等<sup>[30]</sup>对构建的乌头类中药“成分-活性-靶点”网络和“成分-毒性-靶点”网络进行整合分析，发现了乌头类中药的“毒-效”作用规律，得出中药的毒效关系、物质基础和作用机制，揭示了乌头类中药毒性机制的科学内涵。许可嘉等<sup>[31]</sup>在网络药理学理论的指导下，构建了雷公藤中已知化合物靶标信息的蛋白互作网络及“在靶/脱靶”模型，经网络分析后得出雷公藤可通过直接作用于过氧化氢酶（CAT）达到减毒效应，而雷公藤的脱靶效应可能与调控丝裂元活化蛋白激酶（MAPK）通路和癌症通路等生物学通路、参与组织炎症反应和细胞增殖、分化相关。高皓等<sup>[32]</sup>采用数据库筛查、“毒性成分-蛋白靶点”网络模块构建及通路富集分析等方法，从 p53 信号通路、肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）信号通路、白细胞介素-17（IL-17）信号通路和细胞凋亡通路等角度，阐释了细辛对肿瘤及其病程的毒理作用以及对中枢神经系统的显著抑制作用，为细辛的临床合理应用提供了理论依据。



## 2.2 网络药理学研究中存在的问题

虽然网络药理学可有效地弥补既往中药研究中单靶点、高选择性的缺陷<sup>[33]</sup>,但在实际运用中仍存在一些問題:①网络药理学目前尚处于发展的初期阶段,其概念及具体技术尚未全面普及,因此常因概念模糊而造成与其他药理学分支误用、混用;②网络药理学的数据收集和分析需要专门的数据库和分析软件,其工作量、专业程度及后期网络维护增加了科研难度;③数据库信息来源单一(大多源于已发表文献)、已知疾病种类有限,且研究者的研究领域不同、研究方向多、与当年的研究前沿和研究热点密切相关,使数据库收录的信息存在偏倚,导致计算结果的假阳性或假阴性<sup>[34]</sup>,并影响后期海量数据再挖掘验证工作的准确性及完整性。因此,中药网络药理学评价的发展有待深入扩展与研究。

## 3 网络药理学在中药领域研究中的应用策略

### 3.1 中药新药研发研究

网络药理学促进了药物重新定位<sup>[35]</sup>、类药性良好的天然小分子化合物研发<sup>[36]</sup>、新型复方研发<sup>[37]</sup>以及中成药二次开发<sup>[38]</sup>等工作的开展,为老药新用以及设计多靶点药物提供了可能,是中药现代化发展战略内容之一。

网络药理学在中药新药研发中的应用主要是通过通过对现有中药数据库中具有某一功效的所有药物进行高通量计算机虚拟筛选,构建已知疗效中药和疾病之间的“靶标-疾病”网络;并根据中医辨证理论和组方原则探索候选药物分子与靶点之间的结合模式,挖掘其中的关键节点和功能模块,进而构建复方。网络药理学作为生物科学研究的新趋势,从整体角度探讨了生物系统中的复杂相互作用,这种方法有效弥补了以“一个基因、一个药物、一个疾病”为主导范式的传统药物研发模式之不足,提高了新药的临床疗效和用药安全性,降低了临床失效率,为前体药物的研究及潜在新药的研发提供了新的方向<sup>[39-40]</sup>。陈凯等<sup>[41]</sup>利用 TCMSP 数据库和 Cytoscape 软件,对具有抗高血压心肌纤维化的候选中药构建了“中药-成分-疾病-靶标”网络,并以中医证候分布特点和组方配伍规律为指导,构建了以化瘀药、补气祛痰药为君、臣的新型中药复方——降压抗纤方,该复方在雄性自发高血压大鼠模型中取得了良好的治疗效果。

张伯礼院士于 2013 年提出了“中成药二次开发”战略<sup>[42]</sup>,该战略将药用植物学、中药药理学、

中药化学、中药制剂学和中药鉴定学等学科的主要内容和关键技术融会贯通,并通过将网络药理学与毒理学、药动学等技术相结合,一是对具有二次开发价值的中成药进行“多成分-多靶点-多途径”复杂生物网络分析,从微观角度辨析中成药的有效成分和作用机制,并阐释其临床的安全性;二是针对不同品种药物进行进一步的再评价研究。此外,基于网络药理学理论和方法,该战略还可实现对中成药的生产工艺的优化,全面提升其质量标准。显然,“中成药二次开发”战略推进了中药产业健康发展的步伐,对继承和发展中医药文化具有重要的作用;六经头痛片的系统性二次开发<sup>[43]</sup>即是该战略的具体应用。

通过网络药理学方法构建“疾病表型-基因-靶点-药物”多层次复杂网络,探索中药化合物与疾病间的关联性,为中药剂型的最优化应用提供了理论依据<sup>[44]</sup>。例如,在构建中医经典方剂的全方及“君、臣、佐、使”的“成分-靶点”网络、“毒性-靶点”网络、“疾病-通路”网络和“疾病-证候”网络后,首先对网络中代表靶蛋白、疾病、药物分子等实体的节点和反映诸如药物活性成分与靶点间相互作用关系的边等进行参数分析,推测药物有效成分和毒性成分在网络中的作用;然后依目标功效筛选通路,获悉对应靶点信息(即活性成分),进而经药味精减构建以某化合物为基质、生物利用度高而毒性低的靶向制剂。该剂型除具有原方功效外,还具有成分明确、质量易控、起效快、有效量小等特点,有效弥补了原方剂在临床应用中的不足。

### 3.2 中药药效物质基础研究

中药药效物质基础是指中药及复方中发挥治疗疾病作用的全部药效成分的总和<sup>[45]</sup>。传统的中药物质基础研究主要是通过“分离提取-活性实验-分离提取-活性实验”方式明确中药的有效成分,具有耗时长、效率低、化学成分与生物活性筛选未能密切结合、有效成分未能完全阐明等不足之处<sup>[46]</sup>。采用网络药理学进行研究时,可通过 TCMSP、TCM-Gene DIT 和 TCM Database @Taiwan 等数据库<sup>[47]</sup>构建“化合物-靶点”网络、“靶点-疾病”网络和“药物-基因-疾病”网络,利用 KEGG、WikiPathways、BioGRID 等软件对构建的生物网络进行相关性分析和 PPI 分析,预测药物对疾病干预过程中的关键模块和关键节点;同时通过 Cytoscape、IPA 或 Pajek 等对预测的药物分子进行构效关系分析,推测具有

治疗特定疾病有效成分的结构特性和有效部位, 并从整体角度对药物的体内有效成分进行快速筛选。

若将如上所述的研究方法结合中药化学成分数据库, 通过定向分离含有相同或相似功效化学成分的中药材、定向检测所得成分的活性以及进行模型验证, 则可拓宽成分药材的选择范围, 并使新药研发更具靶向性<sup>[48]</sup>; 若进一步结合代谢组学等技术, 通过对中药代谢指纹图谱、药动学特征等方面的分析, 可明确中药有效的入血成分及达靶成分(包括原型成分及其代谢产物), 弥补现阶段中药有效组分的体内吸收、分布、代谢、排泄(ADME)过程机制研究不足、中药入血有效成分不明、体内代谢过程和药效机制不清以及不同中药在体内相互作用机制不明确等问题所造成的中药药理研究的局限性, 进而为药物体内潜在药效成分分析提供可靠依据。

### 3.3 中药安全性评价研究

中药安全性是影响中医药与国际市场接轨的关键因素之一, 而中药的“毒”(即药物的偏性)则是

对中药安全体系进行评价的重要指标。网络毒理学<sup>[49]</sup>是通过网络中特定组分进行毒理学相关性分析, 从生物整体水平阐释中药毒性机制的一门学科, 对提高中药安全性、降低新药毒副作用具有重要指导意义。网络毒理学首先通过前向分子对接技术对中药的毒性成分进行虚拟筛选, 建立毒性成分的“多成分-多靶点”网络模型, 以分析中药毒性的物质基础; 通过数据库筛选和反向分子对接技术(RMDT)进一步构建“化学成分-基因/蛋白-靶点-通路”生物网络, 分析药物化学成分的有效靶点和相关通路, 探究中药的毒性机制; 在关联和整合研究结果后, 建立“毒性-毒性成分-毒性靶点-效应途径”互作网络, 并通过分析复杂网络中特定组分的毒理学特性, 探讨中药的毒性物质和效应关系; 最后在动物和细胞水平上进行验证。网络毒理学为探究中药潜在毒性物质、揭示中药(复方)致毒机制提供了技术支持, 为新药研发时的质量控制和安全性评估提供了理论依据。中药网络毒理学研究过程见图 3。

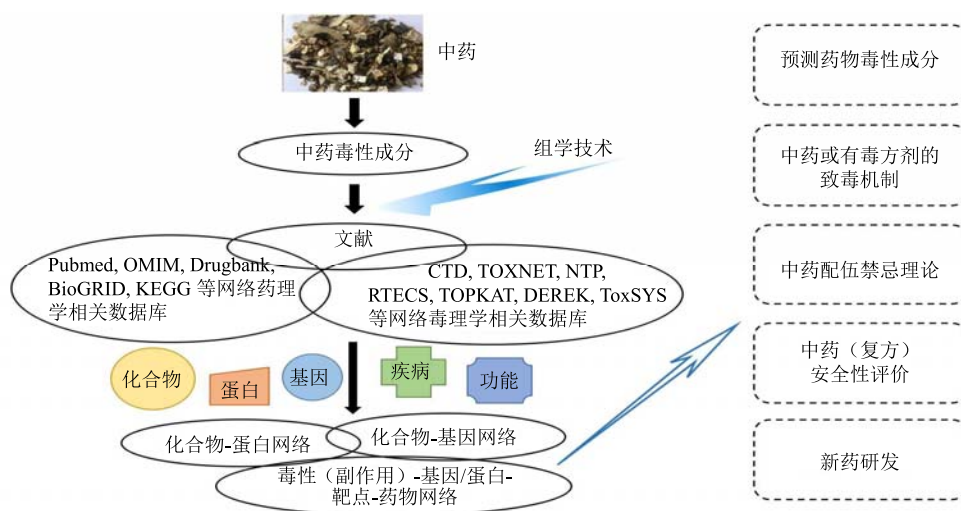


图 3 中药网络毒理学的研究过程

Fig. 3 Research process of network toxicology of CMM

目前对中药毒性的研究主要是将发病率、死亡率、生化指标和组织病理学结果作为毒性检验节点, 经模型实验说明中药的毒性作用和致毒剂量<sup>[50]</sup>。尽管这种传统的实验方法可反映中药对机体的毒性效应, 但其毒性评价方法仅是从单一角度进行分析, 无法全面解释中药的致毒机制, 且容易忽略某些“无毒”中药的潜在毒性。因此, 网络毒理学应用于中药对生物体安全性评价和机制预测还有待进一步地深入研究。

### 3.4 中药质量标志物(Q-marker)研究

天然药物(如中药饮片、中药提取物)中固有的或加工过程中产生的化学成分与中药的功能性质密切相关, 可作为反映中药安全性和有效性的标记物。基于此, 刘昌孝院士<sup>[51]</sup>于 2016 年提出了主要针对“物质-功能”网络进行分析的“中药 Q-marker”概念(图 4), 为解决中药行业质量控制和评价方法中存在的问题提供了新思路。Q-marker 的研究方法: 首先对不同品种、不同采

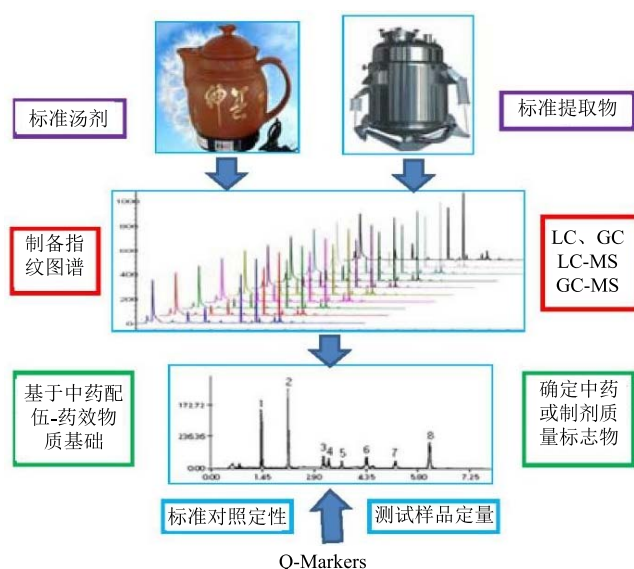


图 4 中药 Q-marker 研究方法

Fig. 4 Research method of Q-marker in CMM

收季节、不同产地或不同炮制方法的中药采用气相-质谱 (GC-MS) 联用技术、超高效液相色谱-高分辨质谱联用技术 (UPLC-Q/E) 等方法对其化学成分进行定性、定量分析, 掌握其化学物质基础; 然后经 RRLC-ESI- Q-TOF-MS 等技术探究其中具有合适药动学特征的有效组分, 构建“成分-靶点-疾病”网络; 最后对网络中关键模块和关键节点的重要性和出现频率较高靶标的显著性进行分析, 从“代谢指纹-化学构成-网络靶标”的体内“效-毒”关联药理学角度获得中药 (复方) 的候选质量标志物<sup>[52]</sup>。采用 Q-marker 研究中药干预动物模型的效果, 可实现从体外实验角度分析中药“肠吸收-活性评价-数据挖掘”的药理学活性, 并从分子细胞水平对中药进行物质关联性、特有性和可药性分析, 得到中药的质量标志物。采用网络药理学方法联合高效液相色谱-线性离子阱-静电场轨道质谱 (UHPLC-LTQ-Orbitrap MS) 技术, 并利用计算机模拟 ADME 模型, 有效筛选并确定心速宁胶囊抗心律失常的质量标志物<sup>[53]</sup>即是该方法应用于中药研究领域的实例。

#### 4 结语

网络药理学通过多学科的交叉应用和整体生物网络的分析与再整合, 可以揭示药物与作用靶点间的相互关系, 阐释中药活性成分间的协同作用机制, 确证中药药效的微观生物学基础, 弥补中药临床用

药安全性监测之不足, 为优化和评价已知中药 (复方) 的临床疗效和已知功效的多靶点药物开发提供理论依据, 并有助于缩减药物开发的时间和成本。

生物芯片的高通量筛选、定向文本挖掘和计算机虚拟筛选等网络药理学技术在中医证候研究的“证候-疾病-蛋白靶标-生物通路”多层次网络中的应用, 可有效地探究证候不同靶点间作用机制的异同, 阐释“药-证对应”的生物学基础, 研发目标证候的新型复方<sup>[54-55]</sup>。毒代动力学技术和 DNA 微阵列技术等在中药临床用药安全方面的应用、反向功效中药 Q-marker 研究思路的提出, 以及郁金和桂枝茯苓方等中药 (复方) 质量标志物的发现, 有助于掌握中药毒效-药效特征, 挖掘中药的潜在毒性成分, 解决在中药有效性基础上的中药安全性评估问题<sup>[56-59]</sup>。组学技术、高内涵技术和中成药质检指标辨析技术等方法的引入, 则极大地促进了中药大品种二次开发的步伐<sup>[60]</sup>。

网络药理学的迅速发展体现了现代生物医药模式的转变, 但仍存在各类数据库信息采集不全面、中药 (复方) 毒理机制研究相对较少, 中药生物利用度、中药组织分布等影响药效方面的研究相对不足, 以及多味中药的体内相互作用机制不确切等有待解决的关键问题。随着中药药动学、中药化学、中药药理学、中药毒理学和中药制剂学等基础学科建设的不断加强与完善, 生物芯片技术、电感耦合

等离子体质谱法(ICP-MS)和微量升华法等新技术在中药药效物质基础和作用机制等研究领域的不断引入和应用,将极大地促进网络药理学的发展,并有利于开辟中医药网络药理学在中药大数据研发、中药品种质控、中药人工智能以及未来新兴学科交叉研究等新形势和新面貌的评价与发展。

#### 参考文献

- [1] 李 梢,王永炎,季 梁,等.复杂系统意义下的中医药学及其案例研究[J].系统仿真学报,2002,14(11):1429-1431.
- [2] 李 梢.基于生物网络调控的方剂研究模式与实践[J].中西医结合学报,2007,5(5):489-493.
- [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 Syst Biol*, 2007, 1(1): 51-60.
- [4] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [5] Tang F, Tang Q, Tian Y, *et al.* Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Mahuang Fuzi Xixin decoction for application to allergic rhinitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.jep.2015.10.040.
- [6] Liu Z H, Sun X B. Network pharmacology: New opportunity for the modernization of traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharm Sin*, 2012, 47(6): 696-703.
- [7] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.
- [8] Csermely P, Korcsmaros T, Kiss H J M, *et al.* Structure and dynamics of molecular networks: A novel paradigm of drug discovery. A comprehensive review [J]. *Pharmacol Therap*, 2012, 138(3): 333-408.
- [9] Law V, Knox C, Djoumbou Y, *et al.* DrugBank 4.0: Shedding new light on drug metabolism [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42: 1091-1097.
- [10] 李 正,张 砚,王 莹,等.网络证候学——中医证候学研究的新模式 [J].天津中医药,2015,32(7):388-392.
- [11] 天津中医药大学 973 证候课题管理办公室.天津中医药大学 973 中医证候学研究团队课题研究的最新进展 [J].天津中医药大学学报,2016,35(3):155.
- [12] 冯 曼,梁 如,邓 兵,等.冠心病痰瘀互结证 SAQ 与生化指标相关研究 [J].中国中医基础医学杂志,2018,24(11):1554-1557.
- [13] Gao L N, Zhou X, Lu Y R, *et al.* Dan-Lou prescription inhibits foam cell formation induced by ox-LDL via the TLR4/NF-kappaB and PPAR $\gamma$  signalling pathways [J]. *Front Physiol*, 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.00590. eCollection2018.
- [14] Gao H, Li L, Li L, *et al.* Danshensu Promotes Cholesterol Efflux in RAW264.7 Macrophages [J]. *Lipids*, 2016, 51(9): 1083-1092.
- [15] Assenov Y, Ramirez F, Schelhorn S E, *et al.* Computing topological parameters of biological networks [J]. *Bioinformatics*, 2008, 24(2): 282-284.
- [16] 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.
- [17] Hood L. A personal view of molecular technology and how it has changed biology [J]. *J Proteome Res*, 2002, 1(5): 399-409.
- [18] Barabási A L, Oltvai Z N. Network biology: Understanding the cell's functional organization [J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(2): 101-103.
- [19] Xie L, Xie L, Kinnings S L, *et al.* Novel computational approaches to polypharmacology as a means to define responses to individual drugs [J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 2012, 52(1): 361-379.
- [20] 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.
- [21] 刘志强,王博龙.中药网络药理学药效成分筛选与靶标预测的研究进展 [J].中成药,2019,41(1):171-178.
- [22] 袁长胜,陈 文.基于 TCMSP 对玫瑰花黄酮和挥发油防治心血管疾病的协同作用及其机制研究 [J].石河子大学学报:自然科学版,2016,34(6):731-738.
- [23] Xie W J, Meng X B, Zhai Y D, *et al.* *Panax notoginseng* saponins: A review of its mechanisms of antidepressant or anxiolytic effects and network analysis on phytochemistry and pharmacology [J]. *Molecules*, 2018, 23(4): 940-957.
- [24] 沈 霞,徐蓉蓉,裴丽珊,等.基于网络药理学连翘清热解毒功效的分子机制研究 [J].药科学报,2018,53(11):1834-1842.
- [25] 杨凯伦,王 莹,艾 乐,等.基于网络药理学方法探讨通脉养心方辨治冠心病的研究思路 [J].中草药,2015,46(20):2979-2984.
- [26] Tan L, Zhu B C, Zhang Y, *et al.* Network pharmacology-based identification of pharmacological mechanism of SQFZ injection in combination with Docetaxel on lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4533-4544.
- [27] Zheng J H, Mu M, Wng S S, *et al.* Network pharmacology to unveil the biological basis of health-strengthening herbal medicine in cancer treatment [J]. *Cancers*, 2018, 10(11): 461-483.
- [28] 李 琳,李 苒,高 杉,等.基于网络药理学探讨病-证-方对应关系的研究思路 [J].天津中医药大学学报,2013,32(4):197-199.
- [29] 黄国东,孙秀玉,陈 书,等.网络药理学在国内中药复方研究的应用概况 [J].广西中医药大学学报,2016,19(1):104-107.

- [30] 韩波, 黄维, 谢欣, 等. 有毒乌头类中药的毒效网络整合分析: 思路与方法 [J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2585-2597.
- [31] 许可嘉, 赵雨坤, 顾灏, 等. 基于网络药理学方法的雷公藤药理、毒理机制研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(8): 1006-1010.
- [32] 高皓, 贾党生, 郝俊霞, 等. 基于网络分析细辛毒理学 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 180-187.
- [33] Westerhoff H V. Network-based pharmacology through systems biology [J]. *Drug Discovery Today: Technol*, 2015, 15: 15-16.
- [34] 蒋文仪, 包艺运, 都广礼. 网络中药药理学研究进展 [J]. 中医药信息, 2018, 35(5): 122-126.
- [35] 周文霞. 网络药理学研究进展和发展前景 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(5): 760-762.
- [36] 史海龙, 王玉成, 樊莹莹, 等. 基于药物靶点从传统中药库中高通量虚拟筛选 HIV-1 整合酶抑制剂 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(19): 159-164.
- [37] Dai W, Chen H Y, Chen C Y. A network pharmacology-based approach to investigate the novel TCM formula against huntington's disease and validated by support vector machine model [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2018, 11: 29-57.
- [38] 张伯礼, 程翼宇, 瞿海斌, 等. 中成药二次开发核心技术体系创研及其产业化 [J]. 天津中医药, 2015, 32(1): 1-3.
- [39] Hillenmeyer M E, Fung E, Wildenhain J, et al. The chemical genomic portrait of yeast: Uncovering a phenotype for all genes [J]. *Science*, 2008, 320(5874): 362-365.
- [40] Huang C, Zheng C, Li Y, et al. Systems pharmacology in drug discovery and therapeutic insight for herbal medicines [J]. *Briefings Bioinform*, 2014, 15(5): 710-733.
- [41] 陈凯, 刘馨, 管怡晴, 等. 基于网络药理学构建新型中药复方降压抗纤方抗高血压心肌纤维化的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 115-122.
- [42] 张伯礼, 范晓辉, 刘洋, 等. 中成药二次开发战略及其核心技术体系 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3797-3800.
- [43] 张铁军, 申秀萍, 王磊, 等. 六经头痛片的二次开发研究 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4145-4150.
- [44] Zhang G X, Zhang Y Y, Zhang X X, et al. Different network pharmacology mechanisms of Danshen-based Fangjis in the treatment of stable angina [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(6): 952-960.
- [45] 姜鹏, 窦圣姍, 柳润辉, 等. 中药复方药效物质基础研究思路与方法 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(1): 11-16.
- [46] 屠鹏飞, 史社坡, 姜勇. 中药物质基础研究思路与方 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 209-215.
- [47] Zhang R Z, Zhu X, Bai H, et al. Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: Review and assessment [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 123-136.
- [48] 宋阔魁, 毕天, 展晓日, 等. 网络药理学指导下的中药有效成分发现策略 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(1): 27-31.
- [49] 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.
- [50] Yin Z Q, Ma L W, Xu J L, et al. Pustular drug eruption due to Panax notoginseng saponins [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 16(8): 957-961.
- [51] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [52] Li K, Li J, Su J, et al. Identification of quality markers of Yuanhu Zhitong tablets based on integrative pharmacology and data mining [J]. *Phytomedicine*, 2018, 15(7): 212-219.
- [53] Guo R, Zhang X, Su J, et al. Identifying potential quality markers of Xin-Su-Ning Capsules acting on arrhythmia by integrating UHPLC-LTQ-Orbitrap, ADME prediction and network target analysis [J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 57-62.
- [54] 陈文娜, 朱爱松, 丛培玮, 等. 基于网络药理学的二陈汤治疗冠心病分子机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 441-448.
- [55] 朱梓铭, 张因彪, 郑景辉, 等. 基于网络药理学探究苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的作用机制 [J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(2): 154-161.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 刘睿, 高丹丹, 崔涛, 等. 郁金及其近缘药材的研究进展及质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 273-280.
- [59] 张莉野, 田成旺, 刘素香, 等. 桂枝茯苓方的化学成分、药理作用及质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 265-272.
- [60] 辛卫云, 白明, 苗明三. 基于网络药理学的中药研究及中成药二次开发模式探讨 [J]. 中医学报, 2016, 31(1): 92-95.