

• 综 述 •

中药网络药理学研究中存在的问题与发展展望

孟凡翠¹, 汤立达^{1,2*}

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300301

2. 天津药物研究院, 天津 300301

摘 要: 网络药理学近年来已成为中药研究的热门工具, 其系统性和整体性特点为复杂中药体系的研究提供了新思路, 被广泛用于筛选中药有效成分、阐释作用机制和揭示方剂配伍原理等, 为中药合理用药提供技术支持, 促进中药现代化进展。通过对中药网络药理学研究现状进行梳理分析, 指出中药网络药理学研究中存在的问题和面临的挑战, 同时对中药网络药理学的发展方向进行了展望。将网络药理学应用于中医药研究时必须注重中药自身的特点, 开发出适合中医药体系研究的网络药理学方法。

关键词: 网络药理学; 中药; 靶点; 协同作用; 系统性; 整体性

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)08-2232-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.08.034

Challenges and prospect in research of Chinese materia medica network pharmacology

MENG Fan-cui¹, TANG Li-da^{1,2}

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: Network pharmacology has become a hot tool for Chinese materia medica (CMM) research, and its integrity and systematics offer novel ideas for complex CMM system. It is widely used to screen the active component, reveal the action mechanism, and explore the compatibility principle, etc., providing technical support for rational medication of CMM, thus promoting the modernization process of CMM. This paper analyzed the current research status of network pharmacology for CMM. The problems and challenges faced by CMM network pharmacology were pointed out, and its future prospect was also illustrated. When applying network pharmacology to traditional Chinese medicine (TCM), great attentions must be paid to its own characteristics, and new network pharmacology methods suitable for TCM should be developed.

Key words: network pharmacology; Chinese materia medica; target; synergistic action; systemic; integrity

近年来网络药理学已经成为中药药理基础与作用机制研究的热门工具。以网络药理学为题名或关键词在维普网进行检索, 仅在 2009 到 2019 年 (截止到 2019 年 10 月 11 日) 就搜索到 680 篇文章, 特别是 2018 和 2019 年呈“井喷”之势, 占论文发表总数的近三分之二, 已然成了研究热点。

基于对以往“一药一靶一病”导致新药临床失

败率高的思考, Hopkins^[1-2]于 2007 年提出了网络药理学的概念, 其基本思想是基于疾病-基因-靶点-药物相互作用网络, 分析药物对疾病网络的干预与影响, 帮助人们更全面地了解疾病病理基础与药物治疗作用。网络药理学具有整体性和系统性特点, 可以将单个靶点或多个靶点在整个生物网络进行定位, 加速药物靶点的发现和确认, 从而提高新

收稿日期: 2019-12-21

基金项目: 天津市新药创制科技重大专项 (18ZXXYSY00040)

作者简介: 孟凡翠, 女, 研究员, 从事药物设计与理论化学研究。Tel: (022)23006858 E-mail: mengfc@tjipr.com

*通信作者 汤立达, 男, 研究员, 博士生导师, 从事药理学研究。Tel: (022)23006950 E-mail: tangld@tjipr.com

药研发效率。网络药理学还可以对联合用药或多组分药物可能产生的不良作用进行分析,确保药物的安全性。

中医药从临床证候到方剂使用均体现了复杂网络的特质,网络药理学概念提出后很快便被中医药界接受并广泛应用,其整体性优势为研究复杂中药体系提供了新思路。李梢课题组^[3]通过多年研究,提出网络靶标的概念,其方法和概念的核心是将方药、病症映射于生物分子网络,以网络为基础建立方药与病症的关联机制,用网络和系统的思想来理解并处理方剂化学体系与机体生物系统的复杂性。Li 等^[4]将网络靶标方法应用于确定中药方剂葛根芩连治疗 2 型糖尿病的活性成分和作用机制,并取得了较好的预测结果。王永华课题组^[5]建立了中药系统药理学平台(TCMSP),该平台基于系统药理学研究方法,整合了中药活性成分、潜在靶标、相关疾病以及药动学数据,为阐明中药作用靶标、研究中药作用机制、发现中药活性物质提供了基础,并得到了广泛应用。

1 中药网络药理学研究现状

中药网络药理学的出现提供了对中药组方的分子复杂性和中药成分与复杂疾病间的分子关联进行系统探索的机会,网络药理学的发展也给中医药多组分作用基础的阐释,进而为传统中医药理论与现代医学发现的“链接”提供有力的手段。网络药理学在中药研究中的应用主要集中在以下 4 个方面^[6-10]:(1)阐释中药多成分、多靶点的作用机制:此类研究一般基于中药成分数据库及其与靶点、疾病之间的相关信息构建药材-成分-靶点-疾病网络模型,挖掘网络中的关键节点来阐释中药可能的作用机制,为解决中药有效成分不清、作用机制不明等问题提供思路。陈亚红等^[11]通过对丹参饮进行网络药理学研究发现多个活性成分均作用于多个靶点,呈现出多成分、多靶点、整合调节作用特点。(2)筛选中药活性成分:通过整合多种类型的数据,综合运用靶点预测、网络分析等工具,筛选得到中药可能发挥药效的活性成分,促进中药新药的发现。Wang 等^[12]通过网络药理学研究发现血塞通的主要活性成分为三七皂苷 R₁ 与人参皂苷 Rg₁、Rb₁、Rd 和 Re。(3)老药新用(药物重定位):基于靶点-药物-疾病互作网络,分析中药成分的药理机制,发现新的适应症,主要研究策略包括基于配体相似性、配体-受体反向对接、药物-靶点拓扑相似性等。Luo 等^[13]通过研究

发现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、心血管疾病的临床治疗。(4)诠释中药方剂主成分与配伍关系:通过对中药多成分相互作用进行网络药理学研究,分析药物对疾病靶点网络的影响,揭示中药方剂的配伍特征,促进中药的现代化。Tao 等^[14]基于网络药理学方法对郁金方治疗心脑血管疾病的活性成分和组分关系进行研究,指出郁金是其发挥药效的主要组分,栀子、麝香和冰片均起到协同增效作用。

2 中药网络药理学研究存在的问题

2.1 中药不是化学成分简单加和

当前中药网络药理学研究中多把方剂组成药材中已发现的化学成分作为研究对象,这种方法的优点是化学成分明确、结构清楚,并且有现成的、通用的分子表征工具,利于后续基于结构的研究工作,但中药不同于化学成分单一的化学药,作为中医发挥治疗作用的重要形式“中药方剂”更不是一群化学成分的简单集合。一种药材往往含有多种化学成分,方剂中各药材的作用并不是化学分子的简单加和,特别是某一药材针对不同病症发挥作用的成分可能不一样,因此有效成分的确定在网络药理学研究中就显得尤为重要。除了基于文献和实验研究可获得药材的某些有效成分外,还可以通过筛选条件确定有效成分,较为常用的是对来源于中药综合数据库(TCMIP)、中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)和 TCM 等数据库的中药成分进行基于吸收、分布、代谢、排泄(ADME)等规则的筛选,而筛选条件会直接影响筛选结果。以三七为例,田会东等^[15]以口服生物利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.15 作为筛选条件获得 10 个主要活性成分;而黄桂锋等^[16]则以 OB≥30%且 DL≥0.18 作为筛选条件获得 5 个主要活性成分。同样对于复方丹参方,袁文峰等^[17]对丹参、三七、冰片中的化学成分进行 Lipinski 规则筛选,得到满足筛选条件的 216 个复方成分;吴芳等^[18]通过对 TCMSP 检索得到的 202 个丹参成分根据 OB≥30%和 DL≥0.18 条件筛选出 65 个活性成分。除 OB 和 DL 外,还有很多其他性质也会影响药物活性,在确定有效成分时需全面考虑这些影响因素。Yang 等^[19]通过最大限度地耦合重要的 ADME 性质,筛选出热毒宁注射液的活性成分,筛选条件包括水溶性(logS)、油水分配系数(logP)、血浆蛋白结合率(PPB)、P-糖蛋白(P-gp)、P450 酶代谢产物(2C6、2D9、3A4)和药

物半衰期。中药血清药物化学认为通过分析口服给药后血清中的成分,可以确定中药及其复方的体内直接作用物质,研究血中移行成分与传统疗效的相关性,有助于阐明中药及复方的作用机制^[20]。朱艳芳等^[21]对生脉散中 13 种血中移行成分进行靶标预测,发现人参的 4 个血中移行成分不但可以直接作用于实验证实的靶标,还能影响相关靶标,而五味子的 9 种血中移行成分只能通过影响相关靶标进而发挥间接的治疗作用。李圣耀等^[22]对清心解瘀方中的 19 个入血成分进行网络药理学分析,预测得到的 60 个靶标基因在 27 条通路显著富集。

鉴于中药化学成分复杂性,分析其进入体内过程、明确其入血成分及达靶成分,是将网络药理学应用于中药研究的前提。但是中药发挥疗效作用的物质基础不一定是单一化学成分,而是许多化学成分的总体作用,即中药的药效物质可能是一个由多种化学成分构成的药效组分群。因此,以化学药单靶点为方向的药效研究并不完全适用于中药药效的研究。一方面,中药多以复方入药,其功效是以单味药的功效为基础,但不是简单的单味药功效的总和。尹文萱等^[23]通过对参附汤进行研究发现参与附子的合煎液的组分并不是各单煎液组分的简单加和,各单味药在合煎过程中存在着复杂的相互作用。另一方面,中药的药效也不是其所含化学成分的简单加和,而是其所含多种化学成分协调、综合作用的结果,即中药的药效不是其所含化学成分在孤立的状态下实现的,而是多种化学成分同时作用于生物网络上的相同或不同靶点后,网络交叉相互协调产生的整体效果。Wang 等^[24]采用系统药理学方法研究了丹参、黄芪、葛根和麦冬组合用药,揭示了中药协同用药治疗心血管疾病的作用机制。Li 等^[25]将网络靶标技术应用于传统中医药,并提出了以网络靶标为基础鉴别多成分协同作用的算法 NIMS (network target-based identification of multicomponent synergy),运用该算法预测得到的两对协同组分“青藤碱-苦参碱”与“青藤碱-厚朴酚”为中药方剂清络饮、透骨镇风丸的主要组成成分。Li 等^[26]研究了丹参治疗心血管疾病的机制,基于化合物-靶点-疾病网络,揭示了多组分药物的协同作用机制。

2.2 中药成分含量、浓度影响药效

中药网络药理学研究中通常忽略中药成分的含量,但含量、浓度对药效的影响不可忽视,只有达

到一定量的药物抵达靶点位置才能发挥药效。当前中药网络药理学研究中一般以 OB 和 DL 作为筛选条件确定有效成分,只有口服后能被较好吸收的成分才能成为有效成分,这虽然可避免含量高但吸收差的成分作为有效成分,但却忽视了成分含量对药效的影响。成分的含量也是影响其药效的重要因素^[27]。中药多为复方,方剂中各药材的剂量会不同,剂量大的药材所含的化学成分浓度会较大,而药物的浓度会影响其药效,即中药用量不同会有不同功效,如当归在复方中,小剂量应用则补血,大剂量应用则活血。同时,一种药材含有多种化学成分,各成分所占比重也不同,因此将药材中所有单一成分同等对待是不合理的。另外,不同药材可能会含有相同的化学成分,这会导致该化学成分的浓度增大,也会影响其药效。药材中有效成分的含量多少、作用强弱会有主次之分,不能同等视之。有的成分含量虽低但可能是关键成分,有的成分含量虽高也可能不起作用。因此,不考虑药材剂量和成分含量,将所有成分同等对待,研究其可能的作用靶标和作用机制存在不合理性。在进行网络药理学研究时可以采用加权的方法对药材中成分含量和浓度进行考量,以中药成分的药动力学参数作为参考,同时应对复方中药材含量不同导致功效不同的现象进行实验研究,确定含量与功效关系,在进行网络药理学研究时加以考虑。

2.3 中药成分与靶点的作用类型多样

当前中药网络药理学研究多通过对中药成分进行靶点预测,得到中药可能的作用靶点、通路,进而与疾病相关联,这种成分-靶点-通路-疾病的研究方法适用于成分单一的化学药,但并不完全适用于多成分、多靶点协同作用的中药。目前疾病靶点数据库主要是针对西医疾病名称,而不是中医病证,因此需要深入理解病证之间的内在联系,构建病证结合的网络模型^[28]。

作用靶点的确定在网络药理学研究中非常关键,常见的靶点来源包括基于文献的数据库、基于网络服务器、基于分子对接等。其中,从基于文献的数据库出发检索得到的作用靶点,数据真实性强,但不适用于新的作用靶点的发现。基于网络服务器进行靶点预测时,靶点预测准确性极大程度上依赖于网络服务器靶点预测工具的预测能力。如 PharmMapper 服务器^[29]仅考虑待测分子与数据库中分子的相似度来打分,并不能体现化合物与潜在靶

点的亲和力; HTDocking 服务器^[30]采用分子对接方法筛选出结合效果最优的靶点作为待测分子的潜在靶点,但该方法所依赖的打分函数的精确度仍需进一步提高;BATMAN-TCM 服务器^[31]则是利用药物-靶点相似性原理来预测药物的潜在靶点。对于采用分子对接软件进行靶点预测的方法,评价标准的制定是关键,即如何判断药物与靶标发生作用。有的研究仅以对接得分作为评价标准^[32],不同靶点活性位点的残基组成不同,而对接得分是基于能量的,所以不同靶点的对接得分是不能直接进行比较的;有的研究认为对接得分排名靠前的化合物能与靶点较好结合,但标准设定却过于主观,如取排名前 10% 或 20%^[17,33];还有的研究采用阳性药或晶体结构原配体的对接得分作为参照,由于能量具有加和性,当待测分子和阳性对照分子的原子个数差异较大时,直接以对接得分进行评价是不合理的。

除了预测药物与靶点能否作用外,能够对药物与靶点的作用类型进行预测是网络药理学亟需解决的一个问题。有的靶点可能会具有多种状态,如激活状态(active state)、失活状态(inactive state)等,药物也可能分为不同类型,如抑制剂、激动剂、拮抗剂等。分子对接仅是通过几何匹配和能量匹配的方法预测药物与靶点活性位点的结合情况,只能预测药物与靶点结合的可能性,不能判断二者结合的作用类型。这些情况下,就需要引入其他方法进行判断,如分子动力学模拟、主成分分析、结合自由能计算等。Li 等^[26]在对 PharmMapper 预测得到的丹参治疗心血管疾病靶点进行确证时,综合采用了分子对接、分子动力学和 MM-PBSA 方法。

3 中药网络药理学研究的发展方向

从以上简单的梳理可以发现,当前中药网络药理学研究的最大问题是多数研究都将基于中医药理论的方剂,简单分解成各药材已知化学成分的加和,再借助日益强大的计算力量,以“打电子游戏”的方式给出了所谓中药作用的“网络”。这不仅严重违背了中医药理论,也将对中医药治疗作用的基础研究产生误导。这类研究在成分选择、指标设定上不够严谨,不符合中药方剂构建的理论基础,不能充分体现“中医药”的理论特点。

对中药进行网络药理学研究时应充分考虑其特性,基于中药多成分、多靶点协同作用的特征,对传统网络药理学方法进行改进,开发适合中医药特点的网络药理学研究方法,从而更好地发挥网络药

理学在中医药研究中的指导作用。例如,中药方剂中多个成分通过多靶标协同作用发挥疗效,这就需要发展相应的网络算法对药物如何通过这种协同作用、作用于多靶标所达成的终极治疗效果进行量化评价^[34]。目前已有评价 2 个化合物之间协同作用的网络算法,如李梢课题组^[25]提出的 NIMS 算法,就是以网络靶标为基础鉴别多成分协同作用的算法。但如何预测和评价多个化合物间的协同作用,仍然是目前面临的挑战。同时,方剂中各药材的比例、药材中各成分的含量,在进行药物-靶点作用预测时都需要通过合理的算法进行考虑。另外,药物对靶点的作用是激活、抑制还是拮抗?强度如何?这都需要通过构建合理的模型和算法以反映到药物-靶点网络上。

随着中药网络药理学研究中涉及的因素越来越多,数据必然越来越复杂,如何对海量数据进行处理分析获取有用信息是网络药理学面临的巨大挑战。人工智能已经渗透到药物研发的各个阶段,在数据处理方面显示出了强大优势。深度学习算法具有从数据集中提取关键特征的超强能力,可以将人工智能算法与网络药理学相结合,对网络药理学得到的大规模数据进行分析降维,得到关键信息。Zeng 等^[35]基于网络的深度学习算法开发了 deepDTnet,可用于识别已知药物分子的靶标。在网络药理学研究中加强人工智能的应用,除了有针对性地开发易解读的人工智能模型外,还需要建设高质量的数据库,因为网络药理学及人工智能技术均依赖于大量的高质量的真实数据^[36]。网络药理学数据多来自实验,鉴于生物医学的发展,已经实验验证的药物-靶点作用数量有限,不能揭示其完整的药理作用。现有数据库各有所重,单个数据库的信息存在局限性,因此应加强数据库维护和共享,通过共享,加强各大数据库的关联。普通用户在数据审核通过后可将自有数据上传至公用数据库,也可对数据库中已有数据进行纠错,从而加大数据库的数据量,提高数据的准确性。

任何理论模型的构建都离不开实验验证,中药网络药理学研究也是如此。最近,李梢课题组^[37]建立了一种计算与实验相结合的生物分子网络研究方法,用于发现炎癌转化过程中的网络调控机制和协同作用,为揭示中药多成分协同作用提供了新的依据。只有将基于网络的计算预测和实验确证相结合,对网络药理学的预测结果进行生物学实验,才能验

证预测结果的准确性和可靠度,当然,这离不开网络药理学研究团队间的协作和交流。

4 结语

协同作用是生命活动的重要特征,也是现代药物治疗学的追求。中医药理论和实践的精华就在于“病-人”一体综合考虑的治疗理念。如何吸纳利用现代科学理论和技术,为中医药的作用基础进行解析是现代药物学者的共同职责。网络药理学是其中一个有力的手段。随着各种计算方法的丰富,计算速度的提高,相信网络药理学在中医药作用基础研究方面的作用将更加突出,但同时一定要认识到中药复方的特点:基于中医药理论的药材配伍,因此不能简单地进行化学成分的“加和”。这就要求中医药工作者与植物学、药物化学以及计算科学工作者密切配合,借鉴基于“分子结构”的网络药理学成果,开发出基于“药材”的网络药理学,也就是符合中药特点的网络药理学,以便更为科学有效地助力中药作用机制研究,为中药合理用药提供参考,进而为开发治疗“现代疾病”的中药新药提供有效的思路和方法。

参考文献

- [1] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [2] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [3] 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.
- [4] Li H Y, Zhao L H, 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 Alter Med*, 2014, doi: 10.1155/2014/495840.
- [5] Ru J, Li P, Wang J, *et al.* TCMSp: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Chem Informatics*, 2014, 6(1): 13.
- [6] 邢心睿, 吕狄亚, 柴逸峰, 等. 网络药理学在中药作用机制中的研究进展 [J]. *药学实践杂志*, 2018, 36(2): 97-102.
- [7] 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.
- [8] 刘艳飞, 孙明月, 赵亚科, 等. 网络药理学在中药药物重定位研究中的应用现状与思考 [J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(11): 1344-1349.
- [9] 解 静, 高 杉, 李 琳, 等. 网络药理学在中药领域

中的研究进展与应用策略 [J]. *中草药*, 2019, 50(10): 2257-2265.

- [10] 石 磊, 张巧艳, 青 梅, 等. 网络药理学方法在中药研究领域的应用 [J]. *医药导报*, 2018, 37(S1): 38-41.
- [11] 陈亚红, 刘传鑫, 何 涛, 等. 丹参饮治疗糖尿病心脏病的网络药理学研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(5): 1164-1174.
- [12] 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.
- [13] Luo F, Gu J Y, Zhang X Z, *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, doi: 10.1038/srep10064.
- [14] 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.
- [15] 田会东, 郭丽娜, 王单单, 等. 三七主要活性成分作用机制的网络药理学研究 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(1): 70-75.
- [16] 黄桂峰, 郑晓虹, 麦喆研, 等. 基于网络药理学探究三七治疗冠心病的潜在作用机制 [J]. *中国药房*, 2019, 30(14): 1959-1965.
- [17] 袁文峰, 涂铭扬, 陈 超, 等. 基于分子对接及生物网络功能模块识别的复方丹参滴丸的网络药理学研究 [J]. *中国药学杂志*, 2017, 52(9): 743-749.
- [18] 吴 芳, 李克明, 隆 毅, 等. 丹参治疗糖尿病肾病的网络药理学研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(3): 402-409.
- [19] Yang H, Zhang W, Huang C, *et al.* A novel systems pharmacology model for herbal medicine injection: A case using reduning injection [J]. *BMC Alternat Med*, 2014, 14: 430.
- [20] 王喜军. 中药血清药物化学的研究动态及发展趋势 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(10): 789-792.
- [21] 朱艳芳, 朱 伟. 生脉散血中移行成分分子靶标的计算机系统生物学预测 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(4): 278-282.
- [22] 李圣耀, 杨 琳, 高铸桦, 等. 清心解瘀方组方中药入血成分的网络药理学分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(5): 198-202.
- [23] 尹文萱, 胡世红, 李赛君, 等. 中药复方参附汤方中有效成分间相互作用的 FTIR 研究 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2006, 26(7): 85-86.
- [24] Wang X, Xu X, Tao W, *et al.* A systems biology approach to uncovering pharmacological synergy in herbal

- medicines with applications to cardiovascular disease [J]. *Evid-Based Compl Alter Med*, 2012, doi: 10.1155/2012/519031.
- [25] Li S, Zhang B, Zhang N. Network target for screening synergistic drug combinations with application on traditional Chinese medicine [J]. *BMC Syst Biol*, 2011, doi: 10.1186/1752-0509-5-S1-S10.
- [26] 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.
- [27] 高 丽. 网络药理学在中药研究中的思考 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(11): 849.
- [28] 马清林, 杜丽东, 臧凯宏, 等. 网络药理学在复方中药研究中的应用及其存在的问题 [J]. 中国当代医药, 2018, 26(26): 21-24.
- [29] Liu X, Ouyang S, Yu B, *et al.* PharmMapper server: A web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(S2): W609-W614.
- [30] 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.
- [31] Liu Z Y, Guo F F, Wang Y, *et al.* BATMAN-TCM: A bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep21146.
- [32] 路 丽, 关琴笑, 田元新, 等. 基于分子对接技术模拟预测大黄用于缺血性脑中风的物质基础 [J]. 中药材, 2015, 38(4): 781-785.
- [33] 刘永杰, 向慧龙, 陈 浩, 等. 基于分子对接技术石菖蒲中抗抑郁活性成分的筛选 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2612-2619.
- [34] 赵 静. 对中药网络药理学发展的思考 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(11): 873-875.
- [35] Zeng X, Zhu S, Lu W, *et al.* Target identification among known drugs by deep learning from heterogeneous-networks [J]. *Chem Sci*, 2020, 11(7): 1775-1797.
- [36] 韩 露. 将人工智能引入网络药理学学科建设 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(11): 852-854.
- [37] Guo Y, Bao C, Ma D, *et al.* Network-based combinatorial CRISPR-Cas9 screens identify synergistic modules in human cells [J]. *ACS Synth Biol*, 2019, 8(3): 482-490.