

网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战

任艳¹, 邓燕君², 马焱彬², 郑荣雷², 叶萌³, 杨安迪³, 刘新燕³, 刘涛^{3*}

1. 西南民族大学药学院, 四川 成都 610041

2. 成都大学药学与生物工程学院, 四川 成都 610106

3. 成都大学张澜学院, 四川 成都 610106

摘要: 中医学强调事物本身的统一性、完整性和联系性, 是以“整体观念”和“辨证论治”为指导理论, 并以“同病异治”和“异病同治”为原则进行临床治疗的一门学科。而网络药理学是从整体上探索药物与疾病的相关性, 其整体性、系统性和注重药物与靶点间相互作用的特点与中医学的基本特点相吻合, 是一门从系统层面揭示中药对机体网络调控作用的新兴学科。网络药理学利用计算机模拟和各种数据库筛选药物分子作用靶点, 预测其信号通路和作用机制, 采用相关软件进行化合物-靶标-通路网络可视化, 经过拓扑参数分析筛选关键节点。为新药研发节约了成本经费, 可在一定程度上解决传统中药研究中“单一成分-单一靶点-单一途径”的局限性。对网络药理学研究思维方法、创新点, 在国内外中药领域的应用和面临的挑战进行概述, 以期完善网络药理学在中医药领域的应用, 为中医药学研究提供新方向。

关键词: 中医药; 网络药理学; 挑战; 数据库; 化合物-靶标-通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)18-4789-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.18.024

Research progress and challenges of network pharmacology in field of traditional Chinese medicine

REN Yan¹, DENG Yan-jun², MA Han-bin², ZHENG Rong-lei², YE Meng³, YANG An-di³, LIU Xin-yan³, LIU Tao³

1. College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

2. School of Pharmacy and Bioengineering, Chengdu University, Chengdu 610106, China

3. College of Zhangan, Chengdu University, Chengdu 610106, China

Abstract: Chinese medicine emphasizes the unity, integrity and connection of things itself. It is a subject of clinical treatment based on the theory of “holistic concept” and “dialectical treatment”, and the principle of “treating the same disease with different treatments” and “treating different diseases with the same treatment”. Network pharmacology was used to explore the correlation between drugs and diseases from the whole, and its integrity, systematicness, and the characteristics of paying attention to drug and target interaction are consistent with the basic characteristics of traditional Chinese medicine, so network pharmacology is a new subject from the system level to reveal the role of traditional Chinese medicine on the body network regulation. Network pharmacology used computer simulations and various databases to screen targets for drug molecules to predict their signaling pathways and the mechanism of action, and the related software was used to visualize the compound-target-pathway network, and the key nodes were screened by topological parameter analysis. It can solve the limitation of “single component-single target point-single pathway” in traditional Chinese medicine research to some extent. The thinking methods, innovation points, international application of traditional Chinese medicine and the challenges were summarized in this paper, in order to improve the application of network pharmacology in the field of traditional Chinese medicine, and provide a new direction for the research of traditional Chinese medicine.

Key words: traditional Chinese medicine; network pharmacology; challenge; database; compound-target-pathway

收稿日期: 2019-12-07

基金项目: 四川省科学技术厅 2020 年省级科技计划项目 (2020YJ0477, 2020ZHC0073); 四川省科学技术厅应用基础研究计划 (2020YJ0101)

作者简介: 任艳 (1985—), 女, 博士, 研究方向中药资源与品质。Tel: 18190733696 E-mail: renyancd1985@163.com

*通信作者 刘涛 (1976—), 博士, 研究员, 高级工程师, 主要从事中成药新药开发及再评价工作。

Tel: 13378118375 E-mail: liutao0578@sina.com

中医学主要包括了 2 个方面：中医学和中药学，而中医学是以中医药理论为基础，结合实践经验进行研究的一门学科，研究人类生命活动健康与疾病的转化规律及其预防、诊断、治疗、康复和保健的综合性学科，注重整体观念和辨证论治；而中药学是研究中药基础理论和各味中药的来源、采制、性能、功效和临床应用等相关知识的学科，基础理论主要包括中药性能、功效和配伍规律等。但二者并未分开，共同在中医药理论的基础上组成了中医药学，中医药离不开中药的物质基础，而中药离不开中医学的理论指导^[1]。目前无论是单味中药材、还是中药复方及其配伍，其成分复杂多样，各成分之间相互协同或拮抗、作用于相同或不同靶点、不同药效途径发挥临床疗效，其药效作用机制同样复杂。目前网络药理学在中医药领域研究应用广泛。

而李梢等^[2]提出中医学是以整体、动态、辨证的观点去把握生命、健康、疾病与药物的关系，其特色是“天人相应”，整体协调，是辨证论治，是天然药物经过君、臣、佐、使等配伍，达到方剂整体的综合效应。中医整体观、辨证论治体系所具有的系统大规模、开放于环境以及重视相互作用等特点，以及整体、活体、动态的观察方式是其复杂性的来源。李梢等^[2]在我国首次于 2002 年提出通过生物信息学分析复杂系统。生物信息学是在生命科学的研究中，以计算机为工具对生物信息进行储存、检索、分析、处理和综合利用的科学，可以透过海量的数据洞察隐藏在数据中的规律。因此在中医方剂、证候等特色内涵与规律的发掘，在中医药学走向微观层次、同时协调整合的复杂性刻画中将起到强大的作用。

中医学注重的是致病机制及疾病的变化规律，而中药成分复杂，各成分之间相互协同或拮抗，作用于相同或不同靶点，相同或不同药效途径发挥药效，且中药复方注重“君臣佐使、七情配伍”原则，因此引入网络药理学来研究中医药，研究其整体性、系统性以及各成分间相互作用，构建“多成分-多靶点-多途径”网络以及预测中药治疗疾病机制。

网络药理学是于 2007 年由英国邓迪大学药理学家 Hopkins 首次提出，是基于系统生物学的理论，融合多向药理学、生物信息学、计算机科学等多学科的技术和内容，进行“疾病表型-基因-靶点-药物”等多层次网络的构建，探索药物与疾病间相关性，指导新药研发，阐明药物作用机制，其整体性、系

统性及药物成分间相互作用，“多成分-多靶点-多途径”构建网络，经过拓扑参数分析，以及蛋白相互作用网络图、柱状图、气泡图等可视化，将药物作用于靶点，作用机制以及各生理病理过程等阐明清楚，与中医药特点不谋而合^[3]。将其应用于中医药研究中的创新点是基于经典的复方中药、中药材，用于新药研发，以药测病，以传统医学为疾病靶标，挖掘疾病作用机制。其核心技术则是对复杂疾病机制的揭示和预防药物的发现，即已知某中药或中药复方治疗的疾病预测其作用机制和已知药物不知其治疗作用筛选作用机制，从而筛选预防某类疾病的药物或发现药物新的治疗作用^[4]。本文将主要对网络药理学研究思路及分析路线、在国内外中药领域的应用和面临的挑战进行概述。

1 网络药理学简介

1.1 网络药理学的常用数据库、软件及相关作用

网络药理学是运用多种数据库及软件综合分析、筛选、构建网络图，其中主要的数据库、软件及相关作用如下：中药系统药理学数据库和分析平台（TCMSP）主要用于药物化合物成分及相关靶标的筛选；通用蛋白质数据库（Uniprot）用于靶标蛋白基因的搜索筛选；有机小分子生物活性数据库（Pubchem/OMIM）用于药物化合物 2D、3D 结构搜索；人类基因数据库（GeneCards）用于疾病基因搜索筛选；在线韦恩图反映药物筛选靶标基因与疾病基因的交集基因；蛋白互作平台数据库（STRING）用于构建蛋白相互作用网络（PPI）；生物学信息注释数据库（DAVID v 6.8）用于 GO 分类富集和 KEGG 通路富集分析；在线云平台（Omicshare）主要用于 GO 分类富集分析和 KEGG 通路分析结果绘制气泡图；GraphPad Prism 6 制图软件主要用于 GO 分类富集分析和 KEGG 通路分析结果绘制柱状图；网络拓扑属性分析软件 Cytoscape Version 3.6.1 主要用于构建“成分-靶标-通路”网络^[5]。

1.2 网络药理学研究思路

网络药理学是通过各数据库及软件进行高通量分支和整体筛选，先进行药物静态化合物小分子筛选，筛选对应相关靶标蛋白大分子，然后进行蛋白基因筛选，再分支从疾病靶标蛋白基因筛选，再进行整合筛选交集基因，将药物与疾病之间进行基因层面的联系，最后进行蛋白质相互作用及信号通路，即作用机制研究，从“药物-疾病”两个分支开始，以二者相互作用终止。概括为“以网络为核心，展

开网络构建、网络可视化、网络分析技术”整体分析中医药^[6]。

1.3 网络药理学的分析路线

常用的通过网络药理学预测药物治疗疾病的作用机制，其技术路线一般是先通过中药成分数据库得到活性化合物，再通过化合物靶标关系数据库得到靶标信息，通过基因信息数据库将靶标进行基因注释，将药物靶标蛋白与疾病数据库中的靶标蛋白

求交集得到潜在作用靶标，再对潜在作用靶标进行功能分析，将潜在作用靶标与药物分子、疾病、通路等的关系整合，构建一个复杂网络。在此网络中，用连接有效的算法对该网络中的蛋白与药物分子、通路的连接邻近度打分，进行网络拓扑参数分析。然后再通过这些参数筛选出重要节点，从而进行药物作用机制的挖掘。通过总结文献，一般的网络药理学分析路线见图 1。

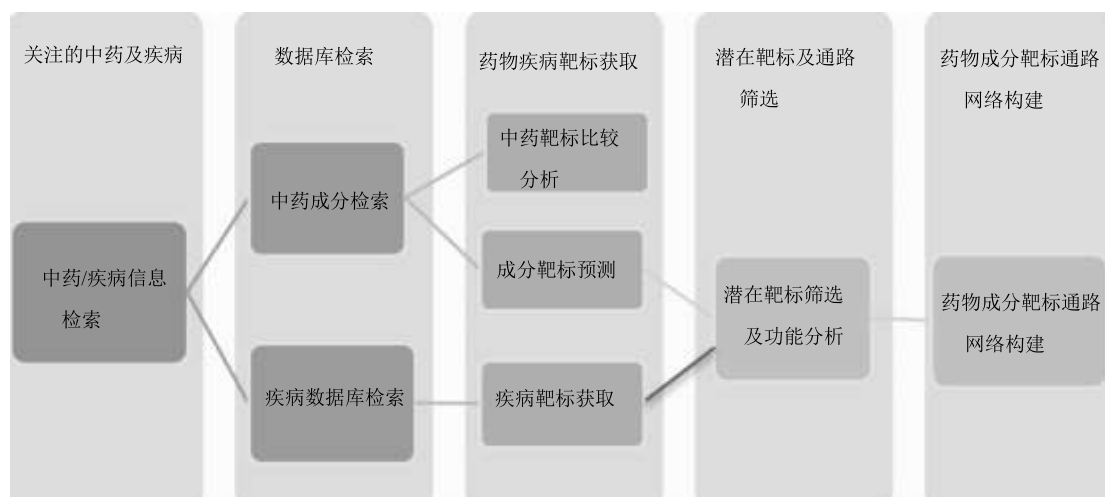


图 1 网络药理学的分析路线

Fig. 1 Analysis route of network pharmacology

1.4 网络药理学的核心理论

1.4.1 “网络靶标”理论 网络药理学的核心理论在于靶标网络的建立。在生物体内各条信号传导通路组成了错综复杂的信号网络，阻断其中任何一条通路将会引起其他通路反馈性地激活或抑制。生物网络是采用数学领域图论的研究手段，借助复杂网络的研究方法，将生物体中各种物质及其相互作用加以抽象，如将构成系统内的各个组分抽象成节点，它们之间的联系或相互作用关系描绘成边，由节点和边构成的图就是网络，最后组成一个包含多个体、多层次相互作用的复杂网络。包括生物分子为基础的蛋白质相互作用网络、信号通路网络、代谢网络、基因调控网络、miRNA 网络、生物过程网络、组织网络等^[7-8]。网络的节点包括基因、通路、疾病、化合物、蛋白质结构域、生物学进程、蛋白质、代谢物、药物、内源性小分子等。边代表的相互作用包括实验测定理化相互作用、基因调控相互作用、基因共表达等其他相互作用。不同的节点和边构成了丰富的生物网络。常见的网络为“化合物-靶标-基

因”网络，“化合物-靶标-通路”网络，“化合物-靶标”网络。网络分析通常包括网络拓扑学信息计算、随机网络生成和比较以及网络分层和聚类^[9]。常用的网络拓扑学分析内容包括度（degree）、介数（betweenness）、最短路径（shortestpath）、瓶颈（bottleneck）、中心节点（hub）、模块（module）、楔点（chokepoint）^[10-12]等。一个节点的介数值越大，流经它的数据分组越多，意味着它更容易拥塞，成为网络的瓶颈，是网络的关键节点。网络分析中关注最多的是度和介数，高的度值和介数值节点是新药发现和靶点预测的重点。本文所用文献大部分是基于 Cytoscape 软件的 Network Analysis 工具来进行网络分析的。Li 等^[13]发现中药靶点与特定疾病基因间的平均最短路径距离（ASPD）显著小于中药靶点与随机选择疾病基因间的 ASPD，这个发现证实了中药治疗特定疾病的合理性。网络药理学以其“多基因、多靶点”的特点与复杂疾病的治疗理念相吻合，通过阐述药物-靶点-基因-疾病的复杂网络关系，进行新药研发和药物作用机制研究。

1.4.2 “中医药网络药理学”理论 中药系统药理学是近年来发展起来的新兴学科,以中医药基本理论为指导来研究疾病的发生机制,从而为治疗复杂疾病提供新的方法和思路,其注重整体观念。系统药理学是从细胞、分子、网络到组织、器官等多种水平来研究药物与人体之间相互作用及其规律和本质的一门学科,其采取实验和理论计算相结合的方法,可以快速筛选有效的药物分子,确定其在人体分子层面的生物靶标,预测药物可能存在的不良反应及其机制,并研究疾病的发生机制,从而达到通过调控细胞内的复杂生物网络来提高药效、降低不良反应和治疗疾病的目的。其在中药多成分、多靶点、多通路、多功能以及中药配伍等方面进行研究,体现了中药中单个成分对应多靶点、多调节信号通路以及多种成分作用同一靶点或信号通路协同作用的特点,从而很好地诠释了中药学整体性^[14]。

2 网络药理学在中药领域的应用

2.1 单味药材作用机制研究

网络药理学是基于系统生物学的理论,对生物系统的网络分析,选取特定信号节点进行多靶点药物分子设计的新学科,其强调对信号通路的多途径调节,提高药物的治疗效果,降低不良反应,从而提高新药临床试验的成功率,节约药物研发费用,使药物设计更趋向合理化,其使用各种数据库和软件可以快速将药物有效成分与疾病作用机制进行预测。其中,徐雅等^[15]采用网络药理学研究了车前子的降压作用机制,发现了车前子中有 6 种化学活性成分,对应 157 个作用靶点,映射后对应 90 个高血压作用靶点,通过 KEGG 通路富集分析,获得了 36 条发挥降压作用的通路信息;马新称等^[16]也采用网络药理学研究了钩藤治疗高血压的作用机制,发现钩藤中有 11 个潜在活性成分,29 个作用靶点,6 条信号通路。这两种药材均有降压作用,通过网络药理学研究发现共同活性成分有槲皮素、山柰酚、谷甾醇,共同靶点 PTGS1、PTGS2 等,可发现不同的药材治疗相同的疾病,其药效成分、靶点以及信号通路有许多相似性。

由于网络药理学有着以药测病的特点,研究某些中药治疗疾病的作用机制中可能会发现治疗另一病症或治疗该病症需要诸多途径完成,便可出现治疗新病症的前药或先导化合物。高思佳等^[17]采用网络药理学预测葛根解肌退热的作用机制,最后筛选出葛根中有 13 个活性成分、203 个靶点、19 条信号

通路。其中部分信号通路与炎症反应有关;李冰涛等^[18]同样采用该法对葛根治疗冠心病的作用机制进行研究,结果筛选出 70 个活性成分,18 个作用靶点,及多个生物过程,其中也包括炎症反应,这体现了中药异病同治的特点,而高源等^[19]采用网络药理学研究沙苑子的抗炎作用机制,筛选出 11 个活性成分,50 个潜在靶点,261 个生物过程和此型号通路,其中也包括炎症反应,这两种药材在发挥不同药效时均通过炎症反应生物途径,由此可见许多病症都可能与体内有炎症关联,可为抗炎退热病症提供新思路。

2.2 中药配伍作用机制研究

中药配伍须以“君臣佐使、七情、十八反、十九畏”等为原则,配伍药由于成分复杂,多靶点途径协同作用特点,其作用机制探究清楚较困难。张思旋等^[20]采用网络药理学研究了“苍术-黄柏”配伍药治疗痛风的作用机制,筛选出与痛风治疗相关的“苍术-黄柏”药对“活性成分-潜在靶点”网络包含 17 个靶点,关键靶点涉及雌激素受体 1,前列腺素内过氧化物合酶 1、2 和磷脂酰肌醇 3-激酶等,KEGG 通路富集分析得到 23 条通路,如肿瘤坏死因子信号通路、破骨细胞分化通路等。初步探究了“苍术-黄柏”配伍药治疗痛风的作用机制。正好应证了配伍药应遵循“七情”配伍原则,相辅相成共同作用,张雪竹等^[21]采用网络药理学对“白术-茯苓”药对的作用机制进行分析,筛选出 22 个候选化合物,相应靶点 61 个,相关疾病 135 种,度值较高的疾病系统分别为肿瘤 29 种、心血管系统病 22 种和神经系统疾病 17 种,这正是网络药理学“以药测病”创新点的典型例子,可将具有多成分、多靶点、多途径协同作用特点的配伍药治疗何种疾病及作用机制进行预测。张松等^[22]采用网络药理学对柴胡-白芍异病同治分子机制进行分析,发现柴胡-白芍药中 20 种活性成分、193 个潜在作用靶点、7 个生物过程和 67 条信号通路,预测其对胃肠炎症、神经系统、癌症等多种疾病治疗作用及药效物质基础和分子机制,可见其能阐释柴胡-白芍配伍异病同治的作用机制。采用网络药理学解决了中药配伍复杂化学成分,不明作用机制的问题。

2.3 中药复方作用机制研究

由于中药复方有多成分、多靶点、多途径协同作用等特点^[23],因此想要清楚地研究其作用机制较困难,其药效的发挥具有独立性,同时也具有统一

性, 独立性体现在某种药物成分直接或间接影响或作用某一靶点, 其统一性体现在多种成分之间存在协同或拮抗的作用, 并以整体性治疗病症, 因此引入网络药理学进行整体, 多层次、多水平进行研究中药复方, 能够明确分析中药复方的治疗途径及治疗机制, 并且可以通过网络可视化^[24]。其中, 阮亦等^[25]采用网络药理学研究菟参合剂抗运动性疲劳的作用机制, 筛选出 15 种有效成分、172 个作用靶点、17 个生物学过程和 12 个信号通路, 为临床研究该合剂的作用机制奠定了一定基础。黄帅等^[26]对蒲参胶囊治疗高血脂血症作用机制进行分析研究, 筛选出活性成分 75 个, 主要作用靶标 261 个, 关键靶点与炎症反应相关, 还通过 KEGG 通路富集分析出活血化瘀、滋阴化浊的主要信号通路有 5 个, 最后得出该胶囊对高血脂血症的治疗是通过抑制慢性炎症的发生和发展。杨梦蝶等^[27]采用网络药理学对一贯煎“异病同治”的作用机制进行研究, 其中筛选出 49 种活性成分、200 个靶蛋白和 264 种疾病预测, 主要是对癌症的治疗效果最佳, 经过 GO 生物学分析和 KEGG 通路分析结果有助于探讨一贯煎治疗不同疾病肾阴虚证“异病同治”的作用机制, 同时为发现新的临床适应症及潜在的药物提供一定的线索。因此可看出网络药理学在中药复方研究中不仅可以明确其治疗机制还可预测其如何综合作用以及发现新作用途径或新思维。潘国凤等^[28]采用网络药理学方法预测了养阴清肺口服液主要成分的作用靶点, 并对其作用通路进行了预测, 预测结果显示其可能通过抗炎、抗氧化发挥作用。基于此结果, 研究采用烟雾联合雾霾暴露小鼠肺组织损伤模型来验证养阴清肺口服液对肝损伤的保护作用, 结果发现这可能与抗炎、抗氧化的相关通路有关。国内多采用网络药理学研究中中药复方的活性成分和药理作用机制, 很少有人结合体内动物实验进行验证, 这开辟了一个比较新颖和有临床价值的研究方向。国际上也有中药复方研究发表, Tong 等^[29]运用基于网络的靶点预测回归模型 DrugIPHER, 揭示葛根芩连汤剂治疗 2 型糖尿病的 19 个活性成分, 并表明其作用机制。葛根芩连汤剂由 4 种中药组成, 葛根、黄芩、黄连为主药, 甘草为辅药。研究表明葛根芩连汤剂对 2 型糖尿病有良好的临床效果, 并对葛根芩连汤剂在体内和体外的抗糖尿病活性进行了研究^[29-30]。虽然研究表明由多种生物活性化合物组成的葛根芩连汤剂有助于 2 型糖尿病的治疗, 但由于

其复杂的性质以及缺乏适当的方法, 这种配方的机制仍然是未知的。因此 Li 等^[31]利用基于中医网络药理学平台的综合分析, 计算了葛根芩连汤剂对 2 型糖尿病的影响, 并对候选成分的抗糖尿病活性, 以胰岛素分泌测定和胰岛素抵抗模型计算预测结果进行了实验验证。网络目标分析表明, 葛根芩连汤剂可以调节 2 型糖尿病发育中的关键生物过程, 如葡萄糖稳态和对胰岛素刺激的反应。此外, 研究还发现, 葛根的核心成分 4-羟甲苯妥英参与了葛根芩连汤剂的抗糖尿病成分, 它能刺激内源性胰岛素分泌, 改善 3T3-L1 型胰岛素抵抗模型中的胰岛素抵抗。

He 等^[32]综合网络药理学方法成功地鉴定了六味地黄丸中的 45 种有效成分, 45 个有效成分被 163 个与 2 型糖尿病有关的潜在目标击中。10 种较高的预测成分 (槲皮素、山柰醇、谷甾醇、 β -谷甾醇、卡杜伦酮、薯蓣皂苷元、谷胱甘肽 C、赫德拉根宁、加西亚酮 B、异富固醇) 参与抗炎、抗氧化应激和减少 β 细胞损伤。通过 AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路和 NF- κ B 信号通路, 六味地黄丸可能在 2 型糖尿病及其并发症 (动脉粥样硬化和肾病) 的治疗中发挥作用, 上述两例结果表明, 不同药物治疗相同疾病可能会是某一化合物、作用相关靶标以及通路, 起着关键成分作用于关键靶标; 但同样存在不同成分协同作用于相同靶标, 同样起着降糖作用。从而解释了中医网络药理学可以从分子水平和系统角度来理解中医中药复方或配伍的科学基础。

Guo 等^[33]采用网络药理学研究了用于治疗儿童肺部疾病的经典中药配方金镇口服液。但是, 金镇口服液的有效成分仍不清楚。在这项研究中, 其通过 UPLC-Q-TOF/MS 检测, 代谢研究和网络药理学分析, 使用了肺损伤大鼠模型来研究金镇口服液的保护作用。根据 UPLC-Q-TOF/MS 分析, 鉴定或初步鉴定了 31 种吸收的原型成分和 41 种代谢物, 优化了网络药理学早期阶段的数据筛选, 并进一步分析了其主要生物学过程和途径。选择的 24 个核心靶点经常参与活性氧的代谢过程, 多巴胺能突触途径等, 可能在金镇口服液治疗肺损伤的机制中起重要作用。Zhai 等^[34]对熊去氧胆酸胶囊减轻大鼠胸动脉形成的动脉粥样硬化斑块及其机制进行研究, 包括基于溶血成分的网络药理学分析和生化验证, 使用 UPLC-Q-TOF/MS 方法测定血液中溶解的熊去氧胆酸胶囊成分, 然后将获得的成分用于网络药理分析以预测关键的熊去氧胆酸胶囊成分和靶标。最后,

通过 ELISA 和 Western blotting 方法对预测的靶标进行了验证。Ou 等^[35]结合了高效液相色谱和四极杆飞行时间质谱分析和网络药理学的综合方法,筛选出大竹红景天中 53 种化合物,且结合 UPLC/Q-TOF-MS/MS 进行检测和测定,确定其成分,筛选出 40 种生物活性成分、33 种靶蛋白(包括 PTGS2 和 PTGS1 等)和 68 个重要信号通路(如炎症通路、细胞凋亡通路等),对治疗急性高山病调节发挥了重要作用。Sun^[36]等通过网络药理学筛选了可有效治疗急性胰腺炎的大承气汤成分,并通过体内和体外实验验证了其潜在的分子机制,研究证实了基于网络药理学探讨大承气汤治疗急性胰腺炎的物质基础和作用机制的可行性,也为该方中具有明显药理作用但尚未证实的化合物成分及其相关转录因子的深入研究奠定了基础。国外采用网络药理学研究中药及中成药多不仅研究其活性成分,并多采用液相或液质联用技术研究通过网络药理学数据库筛选出的化学成分鉴定及采用体内外实验进行活性验证,但鲜有人对其活性成分含量进行测定,中药药效的发挥是与有效成分的剂量密切相关的,发挥药效必须达到最低药效血药浓度,因此仅仅对网络药理学筛选出的活性成分进行鉴定是远远不够的,还应对其活性成分的含量进行测定。

Sheng 等^[37]运用网络药理学的方法分析了复方血栓通胶囊抗血栓的药理学机制。揭示了复方活性成分在凝血、纤溶和血小板聚集方面发挥的作用。并使用脂多糖(LPS)诱导的 DIC 大鼠模型验证了复方血栓通胶囊能够显著抑制凝血系统的激活,发挥抗血栓的作用。不仅从网络药理学理论上研究了其作用机制,还结合体内动物实验验证了筛选的作用机制。

3 网络药理学面临的挑战

虽然网络药理学可有效地弥补既往中药研究中单靶点、低选择性的缺陷,应用于中药多方面,但在实际运用中仍面临着一些挑战:(1)网络药理学是以数据库与分析软件为基础,但由于目前的技术水平,数据库还不太完善,所提供的数据及分析结果可靠性有待进一步验证,筛选成分的标准还有待优化,如目前大多研究是以口服生物利用度值(OB) $\geq 30\%$,类药性(DL) ≥ 0.18 作为筛选成分的标准^[38],但缺乏一定的依据;(2)采用网络药理学针对疾病筛选出的活性成分并非是中药材现行标准中的主要质控成分或药材中含量较高的成分。现有

的实验基础表明,采用网络药理学筛选黄芩-槐花复方治疗功能失调性子宫出血的活性成分,其中有槲皮素、汉黄芩素和山柰酚等活性成分,但并没有中药现行标准质控成分黄芩苷;同样采用网络药理学筛选赤芍与白芍抗凝血活性成分,其中有山柰酚、没食子酸、 β -谷甾醇等,但无质控含量较高的芍药苷。因此如何评价与处理这种差异有待进一步讨论;(3)药物发挥疗效是以药效物质为基础^[39],药效物质必须要达到一定的剂量或浓度才能起效,而目前网络药理学研究鲜有人以动物试验或细胞试验进行药效验证,网络药理学研究结果的准确性还有待进一步考察。(4)现有的实验基础表明,通过网络药理学筛选得到的部分成分在原药材或原复方中含量较低,如黄芩素、汉黄芩素、槲皮素、刺槐素在黄芩-槐花复方中含量分别为 0.45%、0.13%、0.11%、0.02%,将其作为该复方的主要药效成分可能仅有理论上的意义,该成分并不能真正发挥该中药在临床上的药用价值;(5)文献研究发现采用网络药理学筛选出某些活性成分相似度较高,如槲皮素、山柰酚和 β -谷甾醇等具有广泛的活性,在不同药物或处方的筛选中,筛选出来的结果有较大程度的相似性,如韩立柱等^[40]采用网络药理学对杜仲-山茱萸配伍治疗糖尿病的作用机制进行研究,结果筛选出的活性成分包括槲皮素、山柰酚和 β -谷甾醇等,而刘妍等^[41]研究黄芪-葶苈子治疗心衰筛选出的活性成分也为山柰酚、槲皮素和 β -谷甾醇等,两者为不同药材配伍,治疗不同病症筛选出的活性成分相似度高,再如刘丹^[42-43]等对银杏叶化学成分和治疗痛风机制研究筛选出的活性成分也有槲皮素和山柰酚等,显然这一现象有待进一步探讨。

4 结语

近年来,网络药理学在中医药领域应用广泛,张雨等^[44]主要从药效物质基础、作用机制、新药研发、新适应症、中药配伍规律等方面介绍网络药理学在中药复方研究领域中的应用及存在的问题,为中药复方的作用机制研究提供了新方向。邢心睿等^[45]采用网络药理学对各类疾病作用机制进行预测,为解决中药有效成分不清、作用机制不明等问题提供了新思路。可见网络药理学近年来在中医药运用之广泛,并且在新药研发、先导化合物的发现、中药药性、中药配伍规律、中药药效作用机制和中药复方新适应症的挖掘和探索等方面发挥着重要作用^[46],不仅可以运用于药物治疗疾病的活性成分和作用机

制研究, 并且还可以运用于已知药物筛选活性成分和作用靶点及通路, 从而发现药物的新适应症和相关作用机制, 为抗肿瘤、抗心血管系统、免疫系统等复杂疾病筛选合理的药物进行配伍, 靶向设计研究^[46]提供依据, 也为新药研发节约大量成本和时间。

Zheng 等^[47]提出了一种创新的高通量研究策略, 结合网络药理学的计算和实验方法, 并选择了 22 种健康强化中药。此外, 还包括 25 种消除病原体的中药进行比较研究。利用网络药理学分析, 发现了健康强化中药中化合物的预测靶点在免疫相关和抗肿瘤途径中富集, 其功能类似于病原体消除中药。在一种健康强化草本植物赤芍(白芍)中的一种化合物加洛培昔在体内和体外都具有抗肿瘤作用。然而, 病原体消除中药中的化合物对肿瘤细胞增殖的抑制作用明显强于健康强化中药 ($P < 0.001$)。此外, 具有在免疫相关途径中富集的预测靶点(如自然杀伤细胞介导的细胞毒性和抗原处理和呈递)的健康增强中药中检测化合物的百分比显著高于病原体清除中药 ($P < 0.05$)。这一发现得到了高通量测序(HTS2)结果中差异表达基因所指示的来自健康增强中药的一组化合物的免疫增强效应的支持。同时也发现了同一中药中化合物在癌症治疗中可能表现出相同或不同的机制, 这被证明是由于化合物在相同或相反的方向上影响通路基因的表达。如乙酰熊果酸和斯格诺真地在一种健康增强的草本植物女贞中都上调了 T 细胞受体信号通路中的基因表达。该研究表明与直接杀伤肿瘤细胞相比, 肿瘤免疫、微环境调节和肿瘤预防的潜力更大。Guo 等^[48]研究表明, 肿瘤发生是一个复杂的过程, 由基因和环境因素的组合驱动; 然而, 缺乏有效的方法来识别受肿瘤发生过程干扰的功能网络。因此, 其团队提供了一种基于网络的综合策略, 以系统地发现功能协同模块, 这些模块是炎症诱导肿瘤发生因果的决定因素。该方法通过整合基于临床和基于网络的全基因组基因预测方法来优先选择候选基因, 并确定功能基于组合 CRIS PR-Cas9 筛选的协同模块。在从实验和计算方法中重新推断的候选基因参与炎症和癌症的基础上, 使用了现有的转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) 诱导的结肠上皮细胞转化模型和一种新的组合 CRIS PR-Cas9 筛选策略来构建炎症诱导的差异遗传相互作用网络。该过程生成炎症诱导的差异遗传相互作用网络对基因和功能模块组合产生了功能洞察力, 并显示出对炎症剂和活性中药化

合物的不同反应。确定了炎症诱导肿瘤发生的相反差异遗传相互作用——协同促进和抑制。协同促进状态主要是由免疫和代谢模块中的缺失引起的; 协同抑制状态主要是由增殖和免疫模块或增殖和代谢模块中的缺失引起的。这些结果提供了对炎症诱导肿瘤发生可能的早期联合靶点和生物标志物的洞察, 并强调了在免疫、增殖和代谢模块之间发生的协同效应。总之, 这种方法加深了对导致炎症潜在增加结肠上皮细胞癌症风险的潜在机制的理解, 并加速了向调节复杂疾病表型的新功能模块或协同模块组合的翻译。癌症是导致人类死亡的最大原因之一, 但其恶化过程极其复杂, 上述例子为研究中药治疗或预防癌症提供了一个新思路, 采用网络药理学计算与实验验证相结合, 是一个比较前沿的研究方向。

在信息科技飞速发展时代, 采用网络药理学全面、系统地对中医药进行研究, 一方面是对中药药理作用机制进行分析研究, 另一方面是对药物多成分、多靶点和多途径协同发挥治疗不明确疾病的作用机制的探究^[49], 但网络药理学存在一些瑕疵, 需要经过不断地完善和改进, 如利用多学科结合技术、分子对接技术^[50], 完善相关数据库内容, 并对数据库中数据的可靠性进行再评价, 制定相关标准, 完善数据分析及可视化处理软件, 对数据库的筛选结果进行评价和更新, 将筛选的活性成分通过高效液相色谱法或紫外分光光度法测定其含量, 判断其是否达到临床药效浓度, 将其与药理学、药动学、毒理学和药效学等实验有效结合, 使筛选得到的活性成分和作用机制更有说服力。

参考文献

- [1] 岳凤先, 王尚斌. 论中医学与中药学的关系 [J]. 中医药管理杂志, 1996, 6(5): 39-41.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 周文霞. 网络药理学的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.
- [5] 刘 珺, 黄咏梅, 等. 网络药理学的研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2014, 29(6): 723-725.
- [6] 赵 静, 田赛赛, 杨 健, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨 [J]. 中草药, 2020,

- 51(4): 829-835.
- [7] Barabási A L, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(1): 56-68.
- [8] Satoh J I. Molecular network of micro RNA targets in Alzheimer's disease brains [J]. *Exp Neurol*, 2012, 235(2): 436-446.
- [9] 姚文博, 李 丰, 石彬彬, 等. 系统药理学III: 在诠释中医药整体作用机制中的应用进展 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, [2020-02-20]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20200655>.
- [10] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.
- [11] Azmi A S. Adopting network pharmacology for cancer drug discovery [J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2013, 10(2): 95-105.
- [12] Yang M, Chen J L, Xu L W, et al. Navigating traditional Chinese medicine network pharmacology and computational tools [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2013, 2013: 731969.
- [13] Li S, Zhang B, Jiang D, et al. Herb network construction and co-module analysis for uncovering the combination rule of traditional Chinese herbal formulae [J]. *BMC Bioinformatics*, 2010, 11(Suppl 11): S6.
- [14] 薛潇春, 胡晋红. 网络药理学研究方法与应用进展 [J]. 药学实践杂志, 2015, 33(5): 401-405.
- [15] 徐 雅, 赵 勤. 基于网络药理学的前子降压作用机制研究 [J]. 大理大学学报, 2019, 4(8): 33-38.
- [16] 马新称, 罗婷婷, 易法令, 等. 基于网络药理学研究钩藤治疗高血压的作用机制 [J]. 中南药学, 2019, 17(5): 671-675.
- [17] 高思佳, 王 丹, 王莹莹, 等. 基于网络药理学预测葛根解肌退热的作用机制 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(12): 1585-1587.
- [18] 李冰涛, 章 辉, 肖思雨, 等. 基于网络药理学的葛根治疗冠心病作用机制研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(10): 96-100.
- [19] 高 源, 季 伟, 等. 基于网络药理学预测沙苑子的抗炎作用机制 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2019, 57(9): 59-68.
- [20] 张思旋, 林 茜, 吴嘉瑞, 等. 基于网络药理学的“苍术-黄柏”药对治疗痛风作用机制研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(8): 927-933.
- [21] 张雪竹, 白旭光, 戴旖旎, 等. 基于网络药理学的“白术-茯苓”药对作用机制分析 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(15): 1-3.
- [22] 张 松, 张 苗, 侯雪楠, 等. 柴胡-白芍异病同治分子机制的网络药理学分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(10): 1200-1210.
- [23] 陶嘉磊, 汪受传, 陈彦臻, 等. 中药复方网络药理学研究述评 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 3903-3907.
- [24] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学——中药复方作用机制研究新视角 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2873-2876.
- [25] 阮 亦, 王 欢, 顾 伟, 等. 基于网络药理学的芎参合剂抗运动性疲劳作用机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3): 650-655.
- [26] 黄 帅, 成 鹏, 杨 宇, 等. 基于网络药理学探究蒲参胶囊治疗高脂血症的作用机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(3): 290-296.
- [27] 杨梦蝶, 蔡菲菲, 武 容, 等. 一贯煎“异病同治”的网络药理学分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(12): 1912-1919.
- [28] 潘国风, 罗 然, 吕文英, 等. 基于网络药理学养阴清肺口服液对肺损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(1): 19-24.
- [29] Tong X L, Zhao L H, Lian F M, et al. “Clinical observations on the dose-effect relationship of Gegen Qin Lian Decoction on 54 out-patients with type 2 diabetes,” [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(1): 56-59.
- [30] Zhang C H, Xu G L, Liu Y H, et al. Anti-diabetic activities of Ge-Gen-Qin-Lian Decoction in high-fat diet combined with streptozotocin-induced diabetic rats and in 3T-L1 adipocytes [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3/4): 3221-3229.
- [31] 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 Complementary Altern Med*, 2014, 2014: 495840.
- [32] He D, Huang J H, Zhang Z Y, et al. A Network pharmacology-based strategy for predicting active ingredients and potential targets of LiuWei DiHuang Pill in treating type 2 diabetes mellitus [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2019, 13: 3989-4005.
- [33] Guo J Y, Wang D M, Wang M J, et al. Systematically characterize the substance basis of Jinzhen oral liquid and their pharmacological mechanism using UPLC-Q-TOF/MS combined with network pharmacology analysis [J]. *J Food Drug Anal*, 2019, 27(3): 793-804.
- [34] Zhai J X, Ren Z H, Wang Y W, et al. Traditional Chinese patent medicine Zhixiong Capsule (ZXC) alleviated formed atherosclerotic plaque in rat thoracic artery and the mechanism investigation including blood-dissolved-component-based network pharmacology analysis and

- biochemical validation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 254: 112523.
- [35] Ou C Y, Geng T, Wang J J, *et al*. Systematically investigating the pharmacological mechanism of Dazhu Hongjingtian in the prevention and treatment of acute mountain sickness by integrating UPLC/Q-TOF-MS/MS analysis and network pharmacology [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 179(5): 113028.
- [36] Sun W J, Chen Y F, Li H C, *et al*. Material basis and molecular mechanisms of Dachengqi decoction in the treatment of acute pancreatitis based on network pharmacology [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109656.
- [37] Sheng S J, Wang J X, Wang L R, *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.
- [38] 王 强, 刘敏莹, 韩隆胤, 等. 基于网络药理学探讨断藤益母汤治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 150-158.
- [39] 张王宁, 李爱平, 李 科, 等. 中药药效物质基础研究方法进展 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(10): 761-764.
- [40] 韩立柱, 胡坤霞, 巨红叶, 等. 基于网络药理学的杜仲-山茱萸配伍治疗糖尿病的作用机制 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(7): 1130-1137.
- [41] 刘 妍, 谢铨子, 张 璐, 等. 采用网络药理学研究黄芩-葶苈子药对治疗心力衰竭的作用机制 [J]. 中国药房, 2019, 30(11): 1513-1518.
- [42] 刘 丹. 银杏叶化学成分及其治疗痛风的潜在作用机制研究 [D]. 大连: 大连工业大学, 2016.
- [43] 刘 丹, 朱靖博, 王永华, 等. 基于网络药理学的银杏叶提取物治疗痛风潜在作用机制初探 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2693-2700.
- [44] 张 雨, 李 恒, 李克宁, 等. 复方中药网络药理学研究进展 [J]. 中成药, 2018, 40(7): 1584-1588.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] Zheng J H, Wu M, Wang H Y, *et al*. Network pharmacology to unveil the biological basis of health-strengthening herbal medicine in cancer treatment [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(11): 461.
- [48] Guo Y C, Bao C, Ma D C, *et al*. Network-based combinatorial CRISPR-Cas9 screens identify synergistic modules in human cells [J]. *ACS Synth Biol*, 2019, 8(3): 482-490.
- [49] 代吉瑞, 魏文峰, 霍金海, 等. 网络药理学在中医药领域的研究进展 [J]. 黑龙江中医药, 2018, 47(6): 105-107.
- [50] 宗 阳, 丁美林, 贾可可, 等. 基于网络药理学和分子对接法探寻达原饮治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 活性化合物的研究 [J]. 中草药, 2020, 51(4): 836-844.