

• 专 论 •

《网络药理学评价方法指南》解读

牛 明¹, 张斯琴², 张 博³, 杨 扩², 李 梢^{2*}

1. 解放军总医院第五医学中心 血液病医学部, 北京 100071

2. 清华大学北京市中医药交叉研究所, 清华大学自动化系, 北京信息科学与技术国家研究中心生物信息学研究部, 北京 100084

3. 天津国际生物医药联合研究院, 天津市创新药物早期成药性评价企业重点实验室, 天津 300457

摘 要: 网络药理学是从生物网络的整体角度阐释疾病机制和药物作用机制的一门新兴学科。其研究理念契合了中医药学的整体论思想, 中医药领域也率先提出了网络药理学的核心理论——“网络靶标”理论。随着生物医药“大数据”、人工智能时代的到来, 网络药理学成为信息科学与医学生命科学交叉创新的一个重要突破口, 也成为医药研究从还原论迈向系统论的一个重要标志。目前, 网络药理学的理论分析、算法开发等方面得到长足的进步, 在传统医学与现代医学领域, 特别是中医药学领域, 应用日益广泛。但是, 由于缺乏规范的技术引领, 网络药理学的发展仍面临着诸多挑战, 特别在研究的可靠性、规范性以及可验证性等方面还存在很多不足。为了进一步规范和引导网络药理学的研究, 近期世界中医药学会联合会发布了国际上第一个专门用于网络药理学评价的标准——《网络药理学评价方法指南》。针对该指南内容, 通过分析网络药理学研究过程中的关键影响因素, 重点解读该指南相关技术要求的选择策略及其适用性, 为从事网络药理学研究或审评人员更好地使用该指南提供参考, 以期促进网络药理学研究的良性发展。

关键词: 网络药理学; 网络靶标; 评价方法; 评价要素; 评价流程; 指南

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)14-4119-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.14.001

Interpretation of Network Pharmacology Evaluation Method Guidance

NIU Ming¹, ZHANG Si-qin², ZHANG Bo³, YANG Kuo², LI Shao²

1. Department of Hematology, The Fifth Medical Center of General Hospital of PLA, Beijing 100071, China

2. Institute of TCM-X/Bioinformatics Division, BNRIST / Department of Automation, Tsinghua University, Beijing 100084, China

3. Tianjin Key Laboratory of Early Druggability Evaluation of Innovative Drugs, Tianjin International Joint Academy of Biomedicine, Tianjin 300457, China

Abstract: Network pharmacology, a new discipline to explain the mechanism of disease and the mechanism of drug action from the perspective of biological network, is well meet the holism of traditional Chinese medicine (TCM), while the core theory of network pharmacology – “network target” theory was also proposed by TCM researchers. With the advent of biomedical “big data” and AI era, network pharmacology has become an important breakthrough in the cross-innovation of information science and medical science, and an important symbol of medical research from reductionism to system theory. Nowadays, network pharmacology has made great progress in theoretical analysis and algorithm development and been widely used in the traditional and modern medical research field, especially for TCM. However, due to the lack of standardized technology guidance, the development of network pharmacology is still facing many challenges, especially in the aspects of reliability, standardability and verifiability. In order to further standardize and guide the research of network pharmacology, the World Federation of Chinese Medicine Societies recently released the first international standard for the evaluation of network pharmacology – “Network Pharmacology Evaluation Method Guidance”. Based on the content of the guideline, this paper analyzes the key influencing factors in the process of network pharmacology research, and mainly interprets the selection strategy and applicability of relevant technical requirements in it, so as to provide reference for researchers

收稿日期: 2021-07-01

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81630103); 国家自然科学基金国际合作项目 (6201101081); 国家重点研发计划 (2018YFC1707000)

作者简介: 牛 明 (1982—), 男, 博士, 研究方向为网络药理学与代谢组学。Tel: 15010682886 E-mail: nmrbight@163.com

*通信作者: 李 梢, 博士生导师, 主要从事网络药理学研究。E-mail: shaoli@mail.tsinghua.edu.cn

or reviewers engaged in network pharmacology and promote the development of network pharmacology research.

Key words: network pharmacology; network targets; evaluation method; evaluation elements; evaluation process; guidance

中药复方是在中医整体观念、辨证论治思想指导下,依据药性、药量、配伍等组成的具有特定主治功效的中药处方,蕴含了深刻而复杂的科学内涵。一般认为中药复方具有多成分、多途径、多靶点作用的特点,但由于其有效性及安全性缺乏可量化的、客观的数据支撑,要厘清中药复方的作用机制亦很困难,这也成为中药难以被国际社会接受的重要原因。

近年来,随着系统生物学、多向药理学、计算生物学等学科快速发展,以及人工智能和大数据分析等前沿技术的交叉渗透,针对药物系统性研究的一门新兴学科——网络药理学应运而生。网络药理学强调从系统层次和生物网络的整体角度出发,解析药物及治疗对象之间的分子关联规律,其研究理念与中医药学的整体论思想不谋而合,被广泛应用于药物和中药活性化合物发现、整体作用机制阐释、药物组合和方剂配伍规律解析等方面,为中药复杂体系研究提供了新思路,为临床合理用药、新药研发等提供了新的科技支撑。事实上,中医药领域率先提出的“网络靶标”理论已成为网络药理学的核心理论,网络药理学的发展本身也表明中医药研究在方法学上能够跻身、甚至引领国际相关领域的前沿。

然而,随着网络药理学的影响力和应用日益广泛,网络药理学在理论分析、算法发展和实际应用等方面,面临着重要的发展机遇和挑战。整合临床、实验的海量数据,结合科学验证,揭示药物对疾病的调控机制,是网络药理学研究的主要任务。然而,目前网络药理学研究存在质量良莠不齐、数据不够规范、科学检验不足等问题,亟须建立严谨规范、科学统一的网络药理学研究评价标准,以保障该新兴学科的健康发展。

鉴于此,近期由世界中医药学会联合会网络药理学专业委员会、清华大学主持制订了国际第一部《网络药理学评价方法指南》(以下简称“指南”),2021年由世界中医药学会联合会正式发布。本文对于该指南的缘起、内容、意义做一解读。

1 网络药理学研究现状

1.1 网络药理学的起源与发展

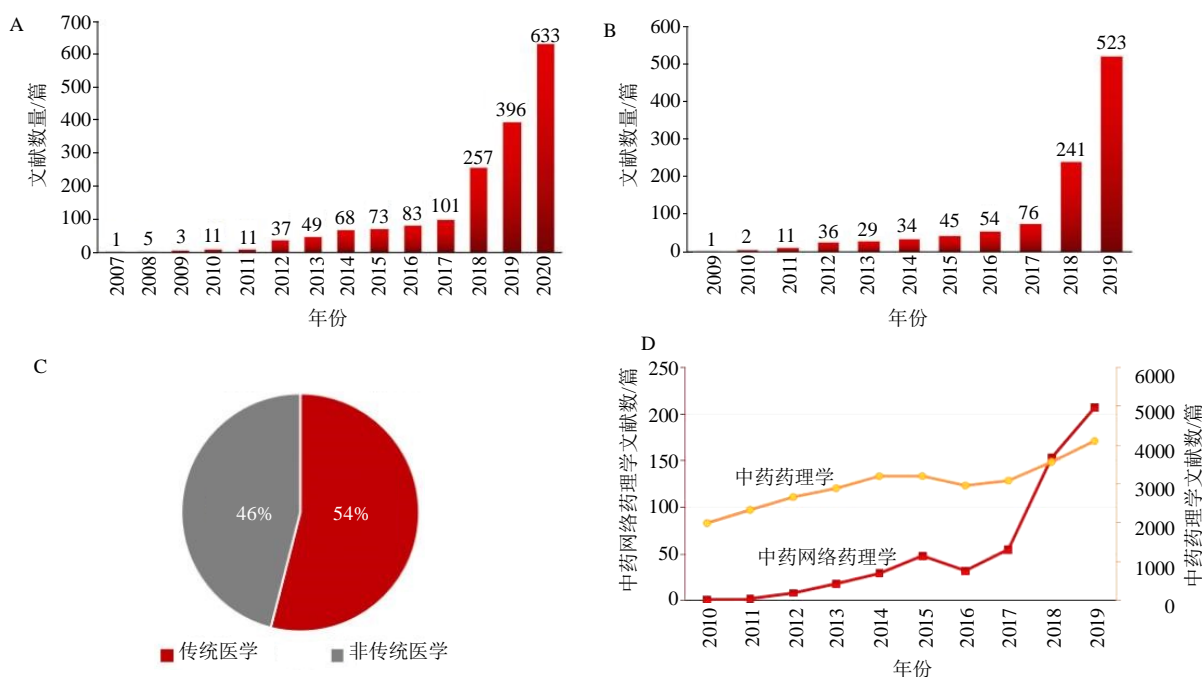
中医药在网络药理学起源和发展中发挥了关键作用。网络药理学的发展可追溯至 20 世纪 90 年代。清华大学李梢教授为突破当前以“单靶标”为特点

的还原论研究模式的局限,开始了以“网络靶标”为特点的一系列开拓性探索:1999 年在中国科协首届学术年会上率先提出中医药和生物分子网络之间存在关联的假说^[1];2002 年提出中药方剂的作用机制可能在于对复杂疾病的功能基因网络的影响,从而发挥“多因微效”的整体调节作用,由此“涌现”疗效^[2];2007 年 1 月利用生物信息学方法首次构建出中医寒热证生物分子网络,发表了中医寒、热证候的生物分子网络相关研究成果,并发现寒、热方剂的网络调节效应^[3-4]。同年 9 月提出中药方剂网络调节研究框架^[5]。随后,英国药理学家 Hopkins^[6]于 2007 年 10 月提出“网络药理学(network pharmacology)”一词。2008 年 3 月,李梢教授课题组进一步研发了基于生物网络的致病基因高精度预测方法^[7],随后发展了基于生物网络的药物组合协同作用确定方法^[8],获中国、美国发明专利。2008 年 10 月 Hopkins 发表论文提出网络药理学是“下一代药物研发模式”,内容涵盖系统药理学、多向药理学等方面^[9]。由此可见,我国学者朝向中医药关键科学问题的深入探索,对于开启网络药理学这一新兴学科方向具有奠基作用。

近年来,以大数据、人工智能和高通量、多组学技术为代表的方法高速发展,有效地促进了网络药理学方法的发展和广泛应用。同时,网络药理学也为分析海量生物医学数据提供了新的思路和方法,为从数据到知识搭建了桥梁。在这种相互促进下,网络药理学发展迅速,影响逐渐扩大。如图 1 所示,基于 Web of Science (WOS) 和中国知识基础设施工程(CNKI)中国学术期刊网络出版总库 2 个文献数据库进行网络药理学主题检索和数据分析,发现国内外在网络药理学领域发表的文献数量一直稳步快速增加(图 1-A、B)。统计分析显示,传统医学的研究论文占网络药理学领域发表文献的一半以上(图 1-C),表明传统医学是网络药理学的重要组成部分。而在与传统医学有关的研究中,传统中医药研究占比很大,从发展趋势上看中医药网络药理学发展也很快(图 1-D)。此外,传统医学网络药理学研究也广泛应用在印度、东南亚、非洲、欧洲等多个国家和地区。

1.2 网络药理学的核心理论

网络药理学的核心是“网络靶标”。网络靶标概



A-WOS 数据库中网络药理学领域文献统计 B-CNKI 数据库中网络药理学领域文献统计 C-WOS 数据库中网络药理学领域发表传统医学相关文章占比 D-WOS 数据库中中药药理学文献数量

A-literature statistics in the field of network pharmacology in WOS database B-literature statistics in the field of network pharmacology in CNKI database C-proportion of traditional medicine related articles published in the field of network pharmacology in WOS database D-number of TCM pharmacological literatures in WOS database

图 1 WOS 和 CNKI 数据库的网络药理学主题文献统计分析

Fig. 1 Statistical analysis of network pharmacology literature based on WOS and CNKI databases

念由李梢教授首次提出，被“国际千名医学家”(F1000)推荐为药理学必读论文^[8,10]，并获得中国、美国发明专利。网络靶标是指生物网络中，能够机制性关联药物和疾病，并定量表示药物整体调节作用机理的网络关键环节，包括关键分子、关键通路或关键模块等^[3]。网络靶标可从狭义和广义 2 方面理解。狭义上，网络靶标可理解为在病证生物网络中能够被药物干预的关键环节。广义上，网络靶标可理解为一种建立药物和病证关联的研究模式，即通过定性和定量研究病证生物网络中与病证表型相关的局部生物网络模块的网络拓扑结构与动力学特征等，识别其关键机制，进而设计药物干预病证生物网络的关键环节、实现对病证表型的整体调控^[8,10]。

1.3 网络药理学研究的一般思路

网络药理学研究思路是将药物靶标和病证相关分子共同映射于生物分子网络，以生物分子网络为基础建立药物与病证的关联机制，分析药物的“网络靶标-系统调节”机制。网络药理学认为药物成分可能作用于相关于某一表型的网络靶标上，进而影响网络靶标的静态关键结构或动态平衡，从而以系统的方式干预细胞或个体层面的表型。以网络靶标

为核心的网络药理学研究模式更全面系统地考虑表型相关的诸多分子及它们之间的关系，并以网络的形式进行描述和建立网络靶标模型，进而在网络靶标的基础上预测药物对表型的干预结果并分析药物的作用机制。图 2 展示网络药理学基础的工作流程，包

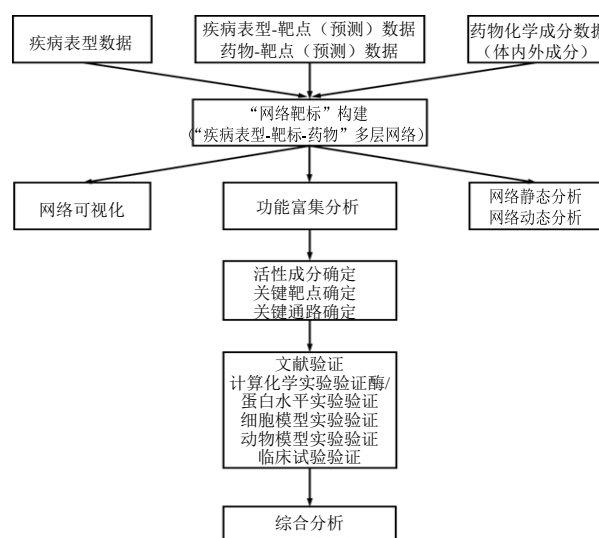


图 2 网络药理学工作流程示意图

Fig. 2 Workflow of network pharmacology

括网络靶标构建、网络分析和实验验证等多个环节。

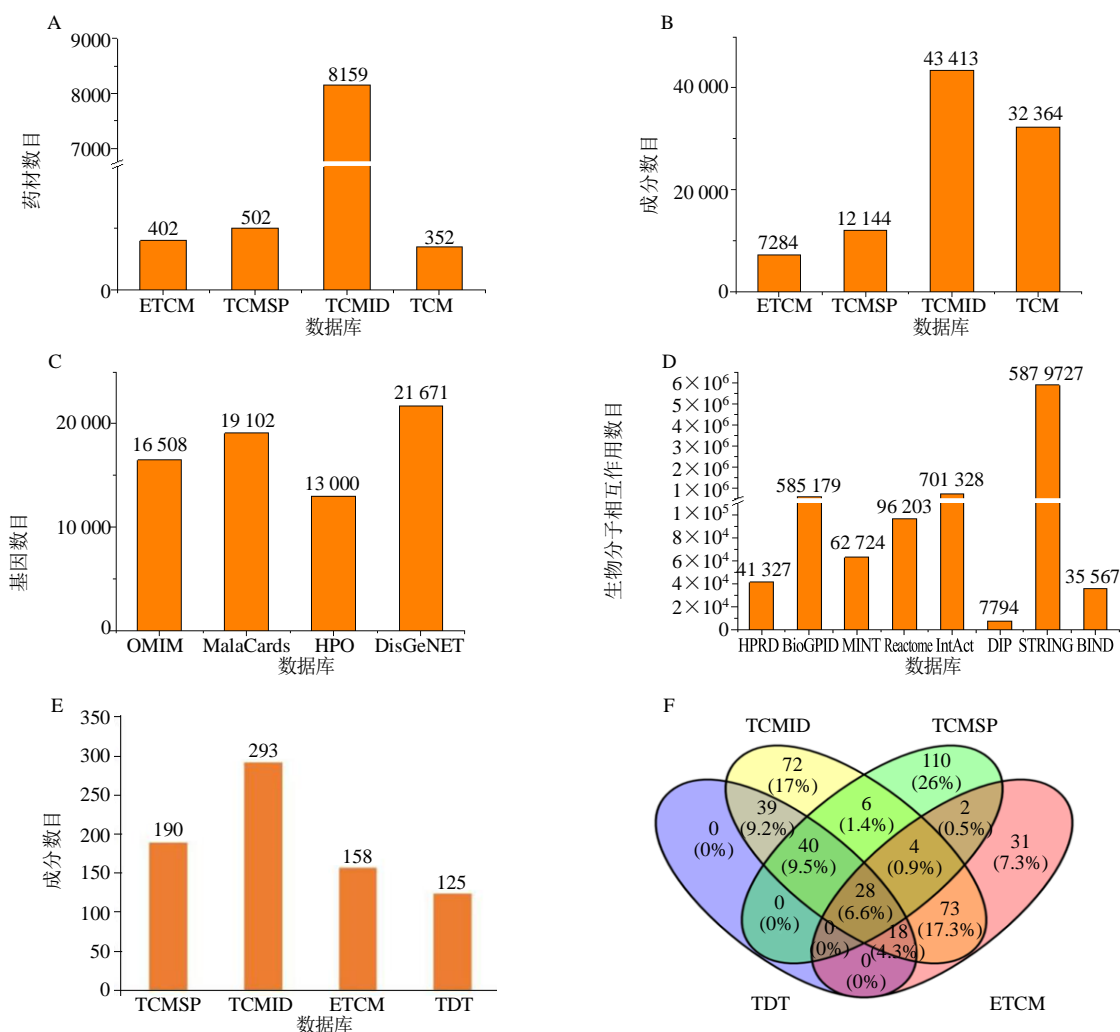
2 网络药理学研究面临的问题与挑战

2.1 数据问题是制约网络药理学发展的首要因素

网络药理学主要依赖于不同来源数据的整合分析,而海量数据信息的出现,又给网络药理学发展的带来了新的巨大挑战。具体来讲,主要包括 2 个方面。

2.1.1 数据来源较为分散,整合难度大 数据库是网络药理学的主要数据来源,但却存在不同数据库的数据收录差异大、数据相对独立等问题。针对目前常用的中药成分数据库^[11-14]、疾病靶标数据库^[15-18]、生物分子相互作用数据库^[19-26]进行分析,截止 2021

年 6 月各数据库收录情况对比如图 3-A~D 所示,不同数据库之间信息量差异可达数百倍。其中,以中药成分数据库中人参为例(图 3-E、F),在不同数据库中成分数量最大相差 2.3 倍,而不同的数据库或缺少通用的数据标识(CAS 号、PUBCHEM CID、化学通用名称等),或未提供化学结构下载,导致数据信息缺乏有效关联,增加了数据整合的难度。目前,网络药理学在具体研究中,既有采用单一来源也有多个来源的,数据信息的丰富程度、数据整合的规范性对研究结果的可靠性和可重现性有很大影响,因此有必要加强对相关数据信息的规范和溯源。



A-不同中药数据库中药物收录情况 B-不同中药数据库中化学成分收录情况 C-不同疾病靶标数据库中基因收录情况 D-不同生物分子相互作用数据库中相互作用信息收录情况 E-不同中药数据库中人参成分收录情况 F-不同中药数据库中人参成分收录比较

A-drug recorded in different TCM databases B-chemical components recorded in different TCM databases C-genes recorded in different disease target databases D-biological interactions in different databases E-ingredients from ginseng in different TCM databases, F-comparison of ingredients from ginseng in different TCM databases

图 3 不同数据库目前的数据收录情况对比

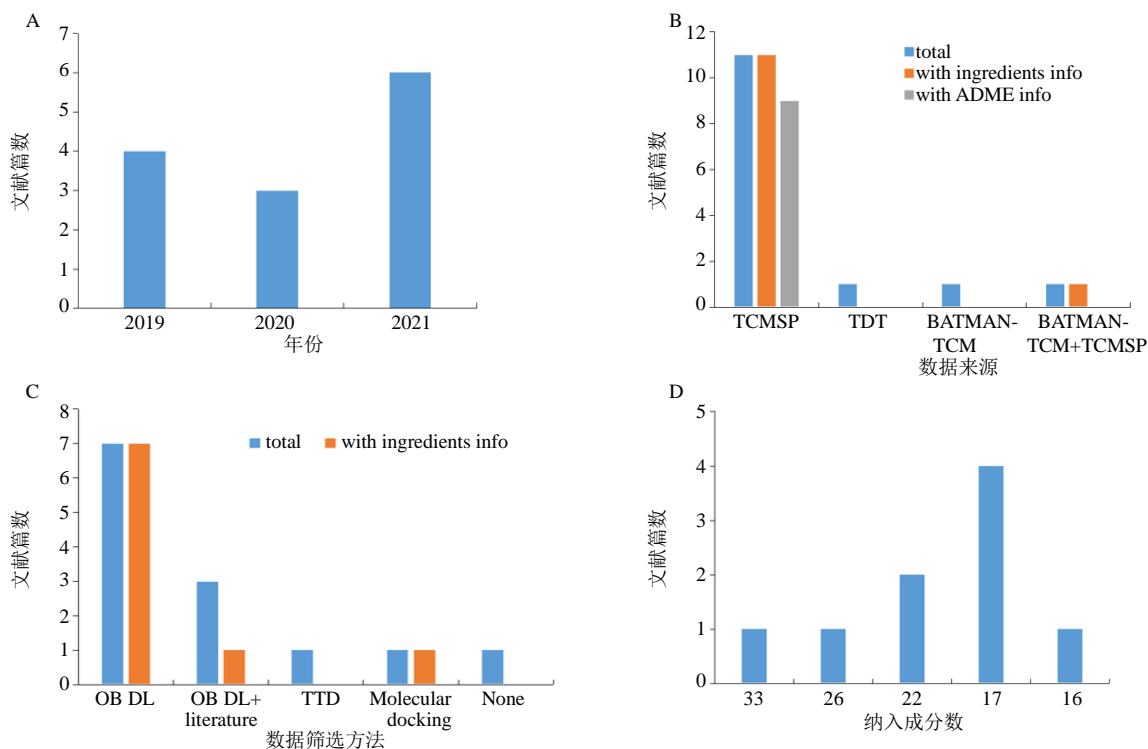
Fig. 3 Comparison of current data collection in different databases

2.1.2 数据使用欠规范 由于不同来源数据对分析结果的影响、不同数据库的适用性等问题尚缺乏较为系统的研究, 各类数据在使用过程难免存在不规范的问题。仍以人参为例, 通过检索 CNKI 数据库中以人参单味药开展的网络药理学研究, 截止 2021 年 6 月共有研究论文 13 篇, 发表时间集中于 2019 年之后(图 4-A)。从纳入分析的成分信息来看(图 4-B), 大多来源于单一数据库(TCMSP、TDT 和 BATMAN-TCM^[27]), 且存在成分的名称或编号等关键信息缺失; 从数据的筛选过程来看(图 4-C), 以数据库自带的参数筛选为主[如 TCMSP 数据库中的口服利用度(oral bioavailability, OB)和类药性(drug likeness, DL)参数], 少数采用了第三方软件预测(如 TTD、分子对接)。然而, 即便是相同的数据库和筛选策略, 纳入分析的成分也有所差别, 实际上, TCMSP 数据库中 OB>30% 和 DL>0.18 的人参成分共 22 个, 其中有预测靶点的成分有 17 个, 其中 3 篇文献成分数存在差异(图 4-D), 分析其原因主要包括筛选 OB 和 DL 阈值改变(成分数 33)、增加文献佐证成

分(成分数 26)等导致的成分增加以及未知原因导致的成分减少(成分数 16)。

2.2 规范网络分析是影响网络药理学研究重现性的重要内容

网络分析算法/软件的开发和应用, 是推动网络药理学技术发展的重要内容。从整体上来看, 网络分析的软件/算法主要涵盖 2 类, 一类用于网络构建基本信息的预测^[7,28-29]; 另一类是用于网络特征分析^[30-33]。一般情况下, 算法和软件开发均需开展严谨、规范的评价流程, 在算法具体应用时, 还可能涉及参数选择等问题。以网络特征分析为例, 针对 CNKI 收录的网络药理学研究论文(截止 2021 年 6 月)中网络分析情况进行分析, 如图 5 所示, 多数文献是将药物靶标与疾病靶标的共性靶标作为网络药理学的分析结果, 并未对构建网络进行有效的网络分析和靶标筛选, 而在开展拓扑参数筛选的文献中, 有筛选单一参数的, 有筛选多个参数, 对于筛选条件的选择也较为混乱, 缺少参考依据, 网络分析过程的规范性还比较欠缺。



A-文献发表时间 B-人参的数据来源 C-人参成分数据筛选方法 D-纳入分析的人参成分数

A-the published year for all literatures B-the data source of ginseng C-the data screening methods of ingredients from ginseng D-the number of ginseng ingredient included in the literature

图 4 CNKI 人参单味药网络药理学文献中成分数据分析

Fig. 4 Analysis of ingredients in ginseng network pharmacology literatures of CNKI

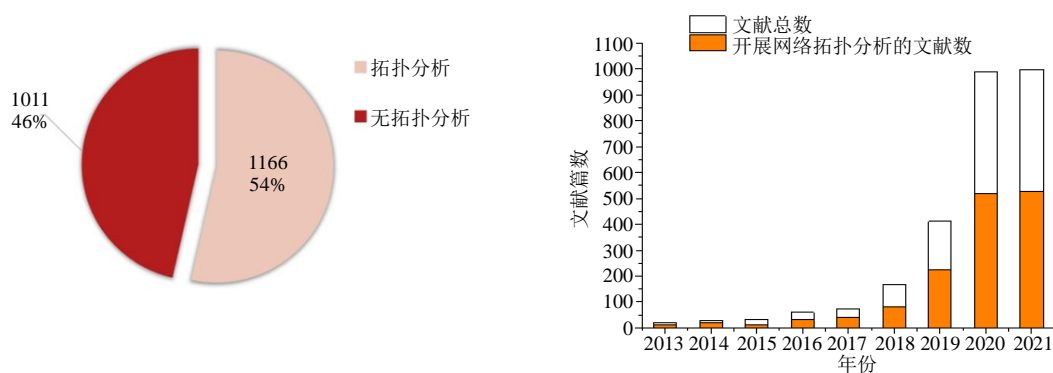


图 5 CNKI 收录网络药理学研究论文中的网络拓扑分析现状

Fig. 5 Current situation of network topology analysis in network pharmacology researches of CNKI

2.3 结果验证是保障网络药理学研究可靠性的重要手段

网络药理学研究的整个分析过程中蕴含了众多不确定性因素。如果处理不当,会严重影响网络药理学分析结果的准确性。一般来说,这些因素主要包括以下几方面:①药效成分的不确定性。中药药效物质基础一直都是中药研究的重点和难点^[34],多数中药的药效成分及起效形式等尚不完全明确,很难保证全部药效成分被纳入网络分析;②成分靶标的不确定性。软件预测是网络药理学成分靶标获取的主要方式,但不同软件、不同成分预测结果的差异性较大^[35];③成分作用的不确定性,现有的分析方法大多对所有中药成分一视同仁,但实际上不同成分的量效关系以及与靶点的相互作用均存在差别,且成分间还存在协同、拮抗等作用的情况^[36-37]。④疾病机制的不确定性,目前众多复杂性疾病的相关分子机制还不清楚。

针对这些不确定因素,建议从以下方面进行规范。在数据方面,可加强源头控制,通过整合多个来源的数据进行弥补,同时结合多种临床或实验方

法进行数据采集、检测和补充;在算法或软件方面,建议使用前需仔细了解不同方法的适用范围、特点、局限性,并加强不同方法的性能评价和评估;在结果分析方面,也是最重要的一点,增强对分析结果的验证,并根据分析结果的特点,选用适宜的检验方法开展验证。值得注意的是,不同的验证方法本身也存在一定局限性,因此在开展验证时,要强化对分析结果的宏观把握以及对验证方法的过程管理,例如,以验证药物的整体药效作用等为主,确有效果后,再进一步验证具体的作用机制或靶点。

本文对 CNKI 收录的网络药理学研究论文(截止 2021 年 6 月)中研究结果的验证情况进行了分析,如图 6 所示,根据对其摘要中关键词的检索,大多数研究仅通过文献分析对结果的可能性进行推测,只有不足 30% 的研究对结果进行了实验验证,而这其中约 1/3 的研究采用了体内外实验验证。由此可见,多数网络药理学研究仍停留在前期的预测阶段,高证据力、系统性的验证相对缺乏,因此,亟需加强对其网络药理学研究结果的验证,特别是采用生物学实验、临床试验等方式进行验证。

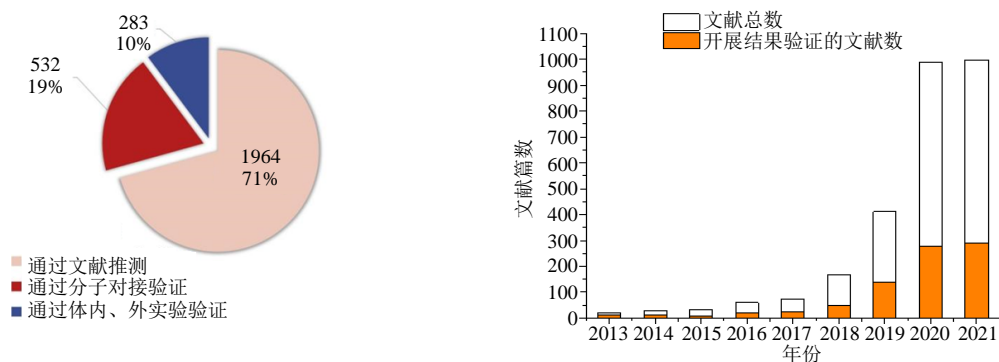


图 6 CNKI 网络药理学研究论文开展结果验证的现状

Fig. 6 Current situation of results validation in network pharmacology researches of CNKI

3 网络药理学研究的评价策略

基于上述分析,指南起草小组从网络药理学研究的特点出发,系统梳理了网络药理学评价的主要策略,并将相关内容纳入《网络药理学评价方法指南》。

3.1 关于评价对象的考虑

多学科交叉既是网络药理学研究的优势,同时也给网络药理学的评价带来了巨大挑战。从应用需求层面来讲,网络药理学的应用主要集中于药学和临床医学两个领域,其中药学领域的应用主要包括复方筛选优化、药效物质分析、药物相互作用、药物质量控制方法以及药效作用机制分析等方面,临床应用主要包括药物新适应症发现、药物不良反应预测、疾病辅助诊疗技术开发等;从研究目的来讲,网络药理学研究又可归类为数据库构建、分析算法研究、作用机制分析和技术应用(包括临床诊疗技术研制以及创新药物研发)等 4 个类别,其中数据库构建和分析算法研究主要依赖于计算科学、网络科学相关技术,作用机制分析主要依赖于生物医学和生物信息学相关技术,技术应用主要依赖于临床试验和制药。由此可见,网络药理学应用领域和研究目的的差异,决定了网络药理学评价对象的多样性,评价的内容和要求也有所区别,需针对不同的评价对象开展差异性的评价。

3.2 关于评价内容的确定

由于网络药理学研究中不同评价对象所关注的重点有所差别,需要评价的内容也有所不同,给网络药理学评价带来了巨大挑战。综合考虑网络药理学研究的特点,结合目前网络药理学研究存在问题,本指南着重从整个研究过程中的共性因素出发展开评价,旨在引导网络药理学研究进一步规范、合理。从网络药理学研究现状来讲,无论是网络药理学研究设计论证、技术报告评估,还是论文稿件评审,往往需要结合评估人员自身的专业知识及对于科学研究的基本要求判断,缺乏符合网络药理学特点的、系统的、规范的评估流程,评估人员专业背景差异对评估结果影响较大。从整体上来看,网络药理学研究过程的可靠性、规范性和合理性等问题往往备受关注,而根据网络药理学研究的一般分析流程,又可分为数据的收集与筛选、网络的构建与分析、结果的筛选与分析 3 个过程,不同过程所关心的具体问题不同,因此,根据评价的过程分别设立相应的技术内容(表 1)。具体来说,可靠性主要包括各类数据及其关联信息的确定、数据的来源、软件算法或

表 1 网络药理学评价的技术内容

Table 1 Technical contents of network pharmacology evaluations

评价内容	数据收集	网络分析	结果验证
可靠性	数据来源 数据信息 ¹ 关联信息 ²	软件算法 分析方法	验证方法 模型构建
规范性	信息提取 信息转换	算法实现 分析路径	验证流程
合理性	数据溯源 数据筛选	分析指标	验证模型 检测指标

1-数据信息包括疾病、疾病靶标、药物、药物成分、成分靶标等

2-关联信息包括蛋白质相互作用、基因与蛋白质对应关系、蛋白质与代谢物相互作用、代谢物反应过程等

1-data information includes disease, disease target, drug, drug component, component target, etc

2-correlation information includes protein-protein interaction, gene-protein correspondence, protein-metabolite interaction, metabolite reaction process and so on

分析方法的应用以及结果验证所采用的方法及其模型;规范性主要是指相关技术应用的规范性,包括数据的提取和转换、具体算法的实现、网络分析的路径、结果验证等的操作流程等;合理性主要包括数据的溯源性及其筛选方法、网络分析指标的选择、结果验证所采用的模型及检测指标等。

针对不同的评价对象,除满足数据信息的可靠性、全面性和可溯源性等基本要求之外,数据库开发还需关注数据的获取和处理方式,对数据规范性的要求较高;分析算法研究更强调分析过程和分析方法的准确性和稳定性,以及必要的结果验证;作用机制分析更重视对网络分析结果的验证,由于疾病发病机制往往比较复杂,因此实验模型的建立和分析需更加全面、合理,必要时还需采用多个验证方法;临床诊疗技术研制和创新药物研发则更加贴近实际应用,对研究过程各个环节均有较高要求(表 2)。不同研究对象的研究侧重点分析如图 7 所示,由此可见,网络药理学研究评价的具体要求需根据不同的评价对象分别考虑。

3.3 关于评价要素及评价指标的选择

由于网络药理学评价对象和评价内容的多元化,对于具体内容的评价要求、所采用的评价方式也各不相同,因此应根据实际情况确定适合的评价要素,选择相应的评价指标。可靠性评价方面,数据收集过程主要考察相关数据的准确性、完整性、可获取性,网络分析过程主要考察分析算法的正确

表 2 网络药理学的评价内容
Table 2 Evaluation contents of network pharmacology

评价内容		疾病分析				药物分析			
		数据库	算法	机制	诊疗	数据库	算法	机制	药物
可靠性	数据来源	●	●	●	●	●	●	●	●
	数据信息	●	●	●	●	●	●	●	●
	关联信息	●	●	●	●	●	●	●	●
	软件算法	○	●	○	○	○	●	○	○
	分析方法	●	●	●	●	●	●	●	●
	验证方法 ¹	—	●	●	●	—	●	●	●
	模型构建 ²	—	○	●	○	—	○	●	○
规范性	信息提取	●	—	—	—	●	—	—	—
	信息转换	●	—	○	○	●	—	○	○
	算法实现	—	●	—	—	—	●	—	—
	分析路径	—	●	●	●	—	●	●	●
	验证流程	—	●	●	●	—	●	●	●
合理性	数据溯源	●	●	●	●	●	●	●	●
	数据筛选	—	—	—	—	—	—	●	●
	分析指标	—	●	●	●	—	●	●	●
	验证模型 ²	—	○	●	○	—	○	●	○
	检测指标	—	●	●	●	—	●	●	●

“●” 基础性评价内容 “○” 扩展性评价内容 “—” 不作要求 1-验证方法主要包含临床、实验等方法 2-模型构建与验证模型中的“模型”主要是指动物、细胞等模型

“●” basic evaluation content “○” extensible evaluation content “—” does not require 1-verification methods mainly include clinical and experimental methods 2-“model” from model construction and validation mainly refers to animal, cell and other models

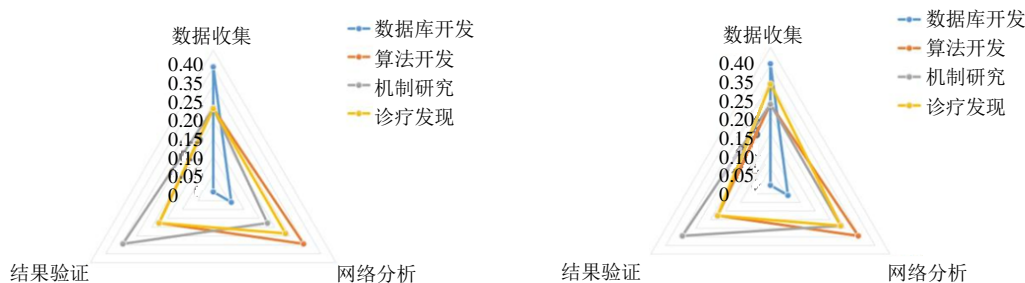


图 7 面向疾病 (左) 和面向药物 (右) 的网络药理学评价侧重点分析

Fig. 7 Emphasis point of network pharmacology evaluation for disease (left) and drug (right)

性、准确性和稳定性,结果验证过程主要考察验证方法的可靠性以及结果的可重复性;规范性评价方面,数据收集过程主要强调数据描述的完整性、数据提取的明确性、数据处理的规范性,网络分析过程主要强调分析流程的明确性、方法评价的规范性及分析方法的溯源性,结果验证过程强调实验操作流程和结果分析的规范性;合理性评价方面,数据收集过程主要评估数据的溯源性及相关信息提取和筛选策略的适用性,网络分析过程主要评估分析方法和指标的适用性,结果验证过程主要

评估所采用评价模型及指标的适用性。涉及具体的评价指标选择时,可参考相关分析过程中常用的评价指标,如与数据检索准确性相关的准确率、查准率等,与算法设计准确性相关的特异性、灵敏度、召回率等,也可根据具体需求指定必要的描述性要求作为评价指标,常用于规范性和合理性评价。有关可靠性、规范性、合理性的评价指标选择参考表 3~5。

3.4 网络药理学评价的实施路径

网络药理学作为多学科交叉下的新兴学科,发

表 3 网络药理学可靠性评价要素与评价指标

Table 3 Elements and indicators for reliability evaluation of network pharmacology

评价过程	评价要素	评价指标
数据收集	数据的准确性	准确率、查准率
	数据的完整性	查全率
	数据的可获取性	是否公开可获取
网络分析	算法的正确性	算法功能的正确性、算法实现的正确性
	算法的准确性	准确率、特异性、灵敏度、召回率、F 值
	分析的稳定性	均方根误差、平均绝对误差
结果验证	方法的可靠性	信度*、效度*
	结果的可重复性	一致率

*信度、效度主要适用于采用临床研究、动物或细胞模型等进行验证的可靠性评价

*reliability and validity are mainly applicable to the reliability evaluation verified by clinical studies, animal or cell models, etc

表 4 网络药理学规范性评价要素及评价指标

Table 4 Elements and indicators for standardization evaluation of network pharmacology

评价过程	评价要素	评价指标
数据收集	数据描述的完整性	数据内容的关键信息是否描述清楚
	数据提取的明确性	描述是否确切；提取规则和方式是否清晰
	数据处理的规范性	不同来源数据转换；对接方法的描述是否明确
网络分析	分析流程的明确性	算法设计或网络分析的流程是否描述清楚
	方法评价的规范性	算法开发是否进行严谨的方法学评价
	分析方法的可溯源性	应用的分析方法或技术指标是否能够溯源
结果验证	操作流程的规范性	采用的模型是否明确；操作流程的描述是否清楚
	结果分析的规范性	结果的评价指标是否明确；结果的描述是否客观、准确

表 5 网络药理学合理性评价要素及评价指标

Table 5 Elements and indicators for rationality evaluation of network pharmacology

评价过程	评价要素	评价指标
数据收集	数据的可溯源性	依据描述信息能否溯源相关数据
	信息提取的合理性	检索关键词的选择与研究目标是否相符；检索关键词是否完备
	信息筛选的合理性	数据筛选原则是否符合研究内容的相关要求；选择的筛选指标是否能达到筛选要求
网络分析	分析方法的适用性	采用的网络分析方法是否与研究目标相符合
	分析指标的合理性	选择的分析指标是否满足网络分析的需求
结果验证	模型的适用性	采用的模型与研究目标是否相关、是否具有代表性
	评价指标的合理性	评价指标是否符合研究目标要求

展过程不可避免会产生各种各样的问题，因此，本指南制定的首要原则是对网络药理学进行研究规范和引导。在开展网络药理学评价时，应从保障网络药理学研究的科学性和严谨性出发，设定必要的门槛，对于达不到基本要求的研究，应建议并督促其进行补充和完善，对于已达到基本要求的研究，可根据具体情况，鼓励开展多样化的评价。从评价的具体实现过程来讲，应当结合网络药理学多学科交叉特点组织评价小组，根据具体的研究对象和目标确定拟评价的具体内容，并根据基础性评价和可扩展性评价要求实施评价，具体的评价过程可参考图 8。

4 结语与展望

网络药理学是大数据、人工智能、生物信息时代，为了理解中医药整体作用机理而诞生的新兴、前沿、交叉学科^[38]。网络药理学将病证相关生物分子和药物作用靶标共同映射于生物分子网络来理解复杂疾病和系统性诊疗；运用计算和实验相结合的模式对中药方剂的物质基础、生物效应及其作用机制进行整合性研究；能够帮助理解中药传统功效的科学内涵，是符合中医药特色的原创性科学研究方法。因此，建立一套严谨规范、科学统一的网络药理学研究评价标准，将有助于该新兴学科快速、健康与有序发展。

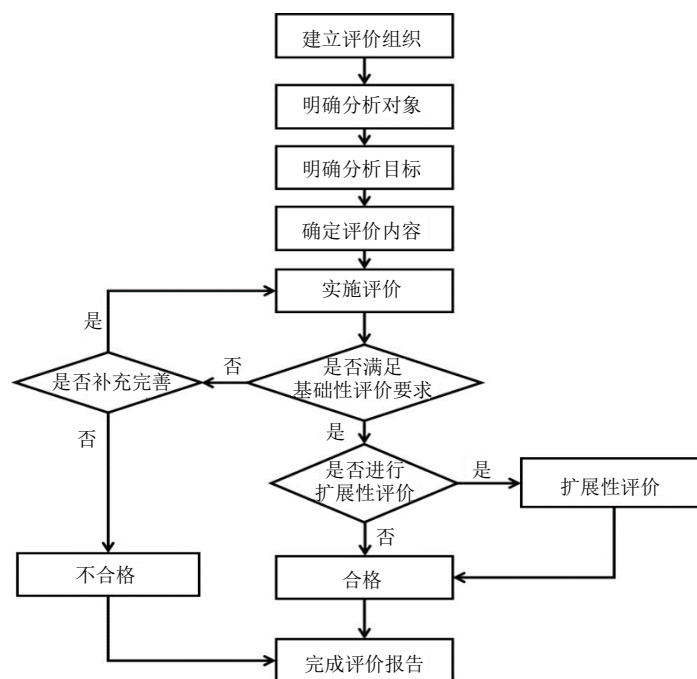


图 8 网络药理学的评价过程

Fig. 8 Evaluation process of network pharmacolog

该标准也同样适合于“网络毒理学”^[39]、“系统药理学”^[40]、“整合药理学”^[41]等相关领域。

《网络药理学评价方法指南》^[42-43]是以网络药理学核心理论“网络靶标”为基础，建立网络药理学评价的规范性标准，推动基于“网络靶标-系统调节”的研发模式成为更严谨、更科学、更普适的新一代药物研究范式，推动网络药理学更规范地开展计算、实验、临床应用。《中医杂志》《中国新药与临床杂志》等刊物评价该标准为中医药领域第一个正式制定的关于新兴学科的国际标准，走出中医药原创研究引领交叉学科国际发展的关键一步^[44-45]。由于网络药理学研究的多样性、复杂性，以及目前研究水平与条件的局限性，其评价方法尚有诸多问题亟待进一步解决。网络药理学研究在未来也需要进一步规范数据、发展原创算法、提高算法精度、紧密结合实验及临床，进行充分的科学检验，需要更为深入地挖掘中医药整体特色和原理，需要信息学科与医学生命科学学科更为深入地交叉创新。《网络药理学评价方法指南》未来也将结合网络药理学研究以及多学科的发展，不断修订和完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李梢. 中医证候与分子网络调节机制的可能关联 [A] // 中国科学技术协会、浙江省人民政府. 面向 21 世纪的

科技进步与社会经济发展(上册) [C]. 杭州: 中国科学技术协会、浙江省人民政府: 中国科学技术协会学术部, 1999: 1.

- [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] 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] 李梢. 中医药计算系统生物学与寒热证候研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2007, 9(1): 105-111.
- [5] 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.
- [6] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [7] Wu X B, Jiang R, Zhang M Q, *et al.* Network-based global inference of human disease genes [J]. *Mol Syst Biol*, 2008, 4: 189.
- [8] Li S, Zhang B, Zhang N B. Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine [J]. *BMC Syst Biol*, 2011, 5(Suppl 1): S10.
- [9] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [10] 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.
- [11] Xue R C, Fang Z, Zhang M X, *et al.* TCMID: Traditional Chinese Medicine Integrative Database for herb molecular mechanism analysis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue): D1089-D1095.

- [12] Ru J L, Li P, Wang J N, *et al.* TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [13] Chen C Y. TCM Database@Taiwan: The world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15939.
- [14] Xu H Y, Zhang Y Q, Liu Z M, *et al.* ETCM: An encyclopaedia of traditional Chinese medicine [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D976-D982.
- [15] Rappaport N, Twik M, Plaschkes I, *et al.* MalaCards: An amalgamated human disease compendium with diverse clinical and genetic annotation and structured search [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D877-D887.
- [16] Hamosh A, Scott A F, Amberger J S, *et al.* Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(Database issue): D514-D517.
- [17] Köhler S, Gargano M, Matentzoglou N, *et al.* The human phenotype ontology in 2021 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(d1): D1207-D1217.
- [18] Piñero J, Queralt-Rosinach N, Bravo À, *et al.* DisGeNET: A discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes [J]. *Database: Oxford*, 2015, 2015: bav028.
- [19] Keshava Prasad T S, Goel R, Kandasamy K, *et al.* Human protein reference database: 2009 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(database issue): D767-D772.
- [20] Oughtred R, Stark C, Breitkreutz B J, *et al.* The BioGRID interaction database: 2019 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(d1): D529-D541.
- [21] Bader G D, Betel D, Hogue C W. BIND: the biomolecular interaction network database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(1): 248-250.
- [22] Joshi-Tope G, Gillespie M, Vastrik I, *et al.* Reactome: a knowledgebase of biological pathways [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(Database issue): D428-D432.
- [23] Xenarios I, Rice D W, Salwinski L, *et al.* DIP: the database of interacting proteins [J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(1): 289-291.
- [24] Kerrien S, Aranda B, Breuza L, *et al.* The IntAct molecular interaction database in 2012 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(Database issue): D841-D846.
- [25] Licata L, Briganti L, Peluso D, *et al.* MINT, the molecular interaction database: 2012 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(Database issue): D857-D861.
- [26] Szklarczyk D, Gable A L, Nastou K C, *et al.* The STRING database in 2021: Customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D605-D612.
- [27] 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, 6: 21146.
- [28] Yao X, Hao H, Li Y D, *et al.* Modularity-based credible prediction of disease genes and detection of disease subtypes on the phenotype-gene heterogeneous network [J]. *BMC Syst Biol*, 2011, 5: 79.
- [29] Zhao S W, Li S. Network-based relating pharmacological and genomic spaces for drug target identification [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11764.
- [30] Shannon P, Markiel A, Ozier O, *et al.* Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [31] Bader G D, Hogue C W. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks [J]. *BMC Bioinformatics*, 2003, 4: 2.
- [32] Batagelj V, Mrvar A. Pajek - analysis and visualization of large networks. In: Juenger M, Mutzel P (eds) *Graph drawing software*. [A] // *Mathematics and visualization*. [M] Springer, Berlin, 2003: 77 - 103.
- [33] Guo Y C, Nie Q, MacLean A L, *et al.* Multiscale modeling of inflammation-induced tumorigenesis reveals competing oncogenic and oncoprotective roles for inflammation [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22): 6429-6441.
- [34] 新华社. 国务院印发《中医药发展战略规划纲要(2016—2030 年)》 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(6): 193.
- [35] 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.
- [36] 宋爽, 张敏, 吴可人. 人参活性成分 Rg3 通过 CASP8 诱导胆管癌细胞凋亡作用研究: 基于网络药理学筛选及实验验证 [J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(6): 452-454.
- [37] Campillos M, Kuhn M, Gavin A C, *et al.* Drug target identification using side-effect similarity [J]. *Science*, 2008, 321(5886): 263-266.
- [38] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.
- [39] 范晓辉, 赵筱萍, 金烨成, 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.
- [40] 陈修平, 寻克丽, 王一涛. 中药复方药效物质基础的系统药理学评价 [J]. 中草药, 2010, 41(1): 1-5.
- [41] 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.
- [42] 世界中医药学会联合会. 网络药理学评价方法指南 [J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 527-532.
- [43] Li S. Network pharmacology evaluation method guidance - draft [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2021, 7(1): 148.
- [44] 首个《网络药理学评价方法指南》发布 [J]. 中医杂志, 2021, 62(9): 776.
- [45] 《网络药理学评价方法指南》发布 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(5): 361.