

计算机虚拟筛选技术在中药毒性研究中的探索与思考

钱文秀, 阎星旭, 张文青, 贾国香, 赵 珊, 宋丽丽*, 李遇伯*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘要: 近年来, 中药安全性问题逐渐成为社会关注的热点, 尤其是中药毒性研究更是中药研究的重点。因此, 寻找高效的技术辅助中药毒性研究尤为关键。计算机虚拟筛选技术具有高效、便捷等优点, 经过多年的发展, 其技术理论已经趋于成熟, 且在多个领域已被成功应用。通过对分子对接、机器学习、毒效团和分子相似性方法 4 种主要的计算机虚拟筛选技术进行综述, 并分析它们在中药毒性研究领域的应用和前景, 为从事中药毒性研究的科研人员提供参考。

关键词: 虚拟筛选; 分子对接; 机器学习; 毒效团; 分子相似性; 中药毒性研究

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2023)12 - 4036 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.12.029

Exploration and thinking of computer virtual screening technology in toxicity research of traditional Chinese medicine

QIAN Wen-xiu, YAN Xing-xu, ZHANG Wen-qing, JIA Guo-xiang, ZHAO Shan, SONG Li-li, LI Yu-bo

School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: In recent years, people from all walks of life have paid more and more attention to the safety of traditional Chinese medicine (TCM), especially the toxicity research of TCM. Therefore, it is an urgent task to find an efficient technology to assist the toxicity research of TCM. The computer virtual screening technology has the advantages of high efficiency and convenience. After years of development, its technical theory has become mature and has been successfully applied in many fields. This article reviews the four main computer virtual screening technologies, such as molecular docking, machine learning, toxicophore and molecular similarity methods, and the application prospect of these technologies in the field of toxicity research of TCM are analyzed, aiming to provide reference for researchers engaged in toxicity research of TCM.

Key words: virtual screening; molecular docking; machine learning; toxicophore; molecular similarity; toxicity research of traditional Chinese medicine

中药作为我国的宝贵财富, 在治疗某些慢性或特殊性疾病方面具有显著效果, 但中药体系复杂, 其在发挥强大治疗作用的同时, 安全性问题也不容忽视^[1]。近年来, 科研人员越来越重视中药毒性问题的研究, 毒性研究方向也逐渐趋于多元化, 且已经取得了显著成果^[2], 但仍然存在一些问题: (1) 中药毒性成分结构复杂多样, 并且多数中药毒性成分未知^[3]; (2) 多数中药毒性机制不明, 而且因中药多靶点、多途径、多效应、多环节的作用方式致使毒性机制复杂多样^[4-5], 因而造成毒性机制研究过程较复杂、困难;

(3) 以往被认定为无毒的中药也被报道出能够产生不良反应等问题^[6]。因此, 探索新的技术来辅助中药毒性研究是一项极其紧迫且重要的工作。

计算机虚拟筛选技术融合了化学、分子生物学、毒理学、统计学及计算机科学等多个学科, 通过构建数学及计算机模型来实现对毒性化合物、毒副作用及毒性机制初步探究的目的。目前, 该技术已在化学药毒理学研究、农药风险评估、食品毒理学、环境管理等多个领域被广泛应用^[7-13]。根据建模原理的不同, 虚拟筛选技术主要分为 2 类 (图 1), 第

收稿日期: 2023-01-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81873194); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目

作者简介: 钱文秀, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药学/毒性评价。E-mail: 13553195623@163.com

*通信作者: 宋丽丽, 副教授, 从事中药分析与代谢组学研究。E-mail: sl0204@163.com

李遇伯, 教授, 博士生导师, 从事中药学/毒性评价研究。E-mail: yaowufenxi001@sina.com

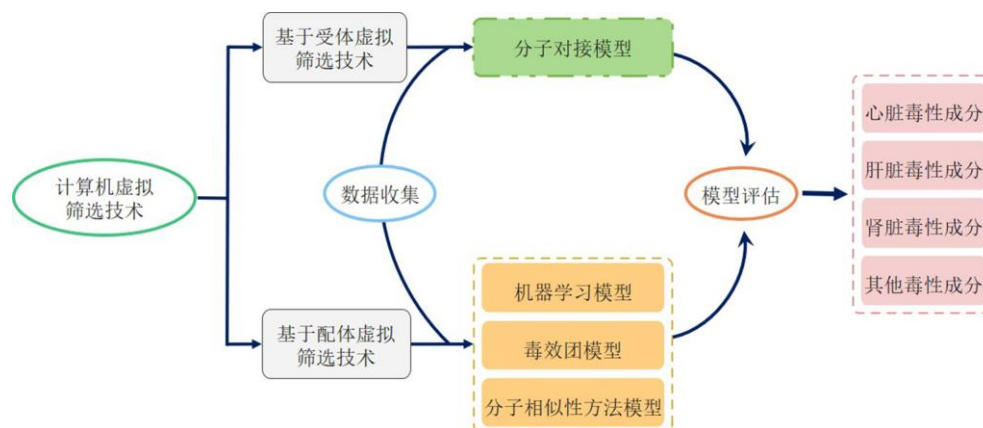


图1 计算机虚拟筛选技术概况

Fig. 1 Overview of computer virtual screening technology

1 种为基于受体的大分子虚拟筛选技术，也被称为基于结构的虚拟筛选技术，是目前中药研究中应用较为广泛的一类筛选技术，使用该类技术进行毒性成分筛选时需准备毒性机制清晰的受体生物大分子，这类技术包括分子对接^[14-15]；第2种为基于配体的小分子虚拟筛选技术，该类筛选技术主要是通过分析化学成分间的相似性程度实现毒性成分筛选，进而达到研究成分结构特点与毒性作用间关系的目的，这类筛选技术主要包括机器学习、毒效团、分子相似性方法等^[14]。本文拟对目前4种主要的虚拟筛选技术及其在中药毒性研究中的具体应用情况进行综述，并对虚拟筛选技术在中药毒性研究中的应用前景进行分析，为今后从事相关研究的研究者提供思路。

1 分子对接

分子对接的工作原理是依据给定的靶标筛选出与之匹配的潜在化学成分，该技术可用于模拟大分子受体与小分子配体间的作用方式，发现目标成分，指导成分结构优化，对活性和非活性成分进行分类（如筛选出毒性成分）及药物生物活性机制（毒性机制）等研究^[16-20]。分子对接作为较早被应用于药物研究的虚拟筛选技术，经过几十年的发展，其技术理论已较为成熟和完善。如今，分子对接技术以其高效、快速、便捷等优势吸引了中药领域科研人员的关注，在中药毒性研究中占据重要位置。

分子对接的操作步骤可大致分为2个阶段^[21]，（1）通过构象搜索获得可能的受体及配体的结合模式；（2）利用打分函数对产生的构象进行打分，现有的打分函数大致分为基于力场、知识、经验及机器学习4种，选择恰当的打分函数是保证选择最佳

构象结合模式的关键所在^[22]。分子对接作为一种高效的科研辅助工具，将其运用于中药毒性研究时应当在符合中药特性的前提下，充分考虑实验各阶段可能涉及的问题，包括对接前的数据准备与处理，对接时的参数选择及对接后的模型验证和评估等工作，以期能够尽可能的降低实验误差，进而保证分子对接模型是有意义的，结果是准确可靠的。

1.1 心脏毒性成分的筛选

石洲^[23]通过分子对接技术联合结构毒-效关系对川乌的毒性成分进行筛选分析，具体为应用Autodock Vina软件的半柔性对接方式，采用快速梯度优化算法，将对接次数及exhaustiveness值分别调整为20和10，结果筛选出乌头碱、中乌头碱、次乌头碱和去甲乌药碱等心脏毒性成分，然后通过分析分子对接的活性基团位置，明确C-19双酯型二萜类生物碱是川乌造成心脏毒性贡献最大的成分。表明分子对接技术不仅可以筛选出中药潜在的心脏毒性成分，还可以用于确定中药毒性成分的结构特点。

1.2 肝毒性成分的筛选

汪祺等^[24-26]选择性收集了文献及数据库中的48种何首乌成分，然后以多药耐药相关蛋白2/多药耐药相关蛋白3、有机阴离子转运多肽1B1/有机阴离子转运多肽1B3和法尼醇X受体作为靶标，借助Discovery Studio 2.5软件分别进行3次分子对接，根据打分值的排序结果筛选出打分值较高且在何首乌中含量较高的成分，初步确定何首乌中存在肝毒性风险的成分，随后采用体外肝细胞毒性实验对初步筛选出的潜在肝毒性成分进行研究以验证虚拟筛选结果的准确性。结果证实，细胞实验与分子对接

结果基本一致,进一步说明分子对接技术用于筛选中药肝毒性成分的可靠性。

Liu 等^[27]使用分子对接技术对采用超高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱鉴定出的 14 种八角枫化学成分进行肝毒性成分筛选,借助 AutoDock Tool 1.5.6 软件和 Lamarck 遗传算法构建模型进行分子对接计算,考察最佳的结合位点,结果发现鬼臼毒素-4-*O*-*D*-葡萄糖苷、西藏鬼臼脂醇、3,4'-*O*,*O*-二去甲基鬼臼毒素、鬼臼脂毒酮及鬼臼毒素等成分能够与肝毒性靶点有较好的结合,因此初步确定上述成分为八角枫的肝毒性成分。

1.3 其他毒性成分的筛选

分子对接除可以单独使用外,还常与其他方法联合应用,使得筛选效率及准确率进一步提高,较为常见的组合方式是和网络药理学(网络毒理学)的联合应用,首先借助网络药理学(网络毒理学)筛选核心毒性靶标,并通过构建“活性成分-毒性靶标-通路”网络了解成分与靶标间的关系;随后基于得到的核心毒性靶标和活性成分,采用分子对接技术进行毒性成分筛选^[28-30]。张丹等^[31]为研究昆明山海棠的毒性机制,运用分子对接和网络药理学对昆明山海棠的毒性成分进行筛选研究,发现雷公藤碱乙、雷酚内酯和山海棠二萜内酯 A 能够与细胞周期蛋白 D1、促分裂原活化蛋白激酶 8、血管内皮生长因子 A、肿瘤蛋白 p53、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等毒性靶标有着较好的相互作用与结合活性,从而初步确定以上 3 种成分可能为昆明山海棠的毒性成分。上述实验表明分子对接作为一种技术理论较成熟的虚拟筛选技术,既可以筛选出毒性表现明确的中药成分,又可以成功筛选出毒性表现不明的中药成分。

2 机器学习

机器学习的基本原理是提取化合物的结构及理化性质特征,然后通过总结配体的特征选用合适的算法构建模型,最后利用模型对化合物进行筛选。目前机器学习的学习方法主要有监督学习、半监督学习、无监督学习及强化学习等^[32-35]。不同的学习方法有不同的算法,如监督学习常用算法包括决策树、支持向量机(support vector machine, SVM)、线性回归、朴素贝叶斯;无监督学习常用算法有 K-最邻近方法和聚类算法^[34,36]。因该技术能够通过学习对模型进行不断优化,因此筛选结果的准确率较高^[37]。

随着机器学习技术的快速发展,在此基础上出现了一个新的分支技术——深度学习。深度学习是基于人工神经网络(artificial neural network, ANN)算法来构建模型,该技术有监督、无监督或二者兼备的学习方法,对于处理大体量且复杂的毒性数据集具有显著优势,且研究结果的准确率也大幅度提高。鉴于深度学习的以上优点将其用于中药毒性成分筛选研究具有广阔的前景^[34,38]。

定量构效关系(quantitative structure activity relationship, QSAR)利用统计学方法和机器学习算法构建模型,分析化合物的特征与结构参数,从而筛选具有相似理化性质及生物活性的化合物,该技术还可以解释化合物的结构变化与性质变化间的关系^[39]。QSAR 有助于筛选毒性特征相似的中药毒性化合物,指导毒性化合物的结构优化。同时,由于 QSAR 是基于配体实现的虚拟筛选技术,所以在应用中无需考虑靶蛋白结构等问题。另外,当应用环境强调化合物结构与毒性间的关系时 QSAR 也可定义为定量毒性结构关系^[40]。经过几十年的发展, QSAR 技术经过不断地完善和升级,现在 QSAR 模型已经从 2D-QSAR、3D-QSAR 发展到了 4D-QSAR、5D-QSAR、6D-QSAR 等^[41-45]。QSAR 模型在化学、生物、医药、农业、环境等领域有着广泛地应用,并且在中药毒性研究中也发挥着越来越重要的作用。

2.1 心脏毒性成分的筛选

马会利^[46]从药物副作用数据库、OFFSIDES、比较毒理学数据库中收集到 1555 个心脏毒性化合物, RADER 数据库中收集到 4670 个非活性化合物,设置心脏毒性成分与非毒性成分数量 3:1 的比例构建各数据集,以 4665 个化合物构建训练集,1560 个化合物构建测试集,然后使用 MOE 2009 和 PaDEL-Descriptor 2.21 软件计算分子描述符,借助 Orange Canvas 2.7 版的逻辑回归、随机森林和 K-最近邻 3 种算法构建了 6 个机器学习分类模型,另外采用 5 倍交叉验证与测试集验证这 2 种方法进行模型验证,筛选出 PaDEL_LFS_LR + MACCS 与 PaDEL_LFS_LR + SubFP 2 个最优模型对从巴豆、斑蝥、蓖麻子、苍耳子等 20 味中药中收集的 708 个成分进行心脏毒性成分筛选,最终筛选出亚油酸、棕榈酸、硬脂酸、 β -谷固醇、谷固醇、油酸 6 个潜在心脏毒性成分。冯小龙^[47]对从《中国药典》2015 年版中收集到的 45 种含挥发油类中药的 181 个主要化学成分进行毒性成分筛选,使用 ADMET

Predictor 9.5 软件构建基于 ANN 算法的 QSAR 模型, 选用人类快速延迟整流性钾通道基因作为心脏毒性评价的标准, 筛选出木兰脂素、桉木酮、去氢二异丁香酚等 6 个化学成分可能具有心脏毒性。这些研究案例表明 QSAR 模型可以实现从较大规模的化学物集合中筛选出中药毒性成分, 为中药毒理学研究提供了一个高效且较为可靠的技术。

2.2 肝毒性成分的筛选

为了探索中药-化学药组合化合物数据集的肝毒性成分筛选方案, Chen 等^[48]从数据库和文献中收集了 1505 个化合物作为训练集, 530 个化合物作为测试集, 2 个数据集中肝毒性与非肝毒性成分的数量比值分别为 1125:400 和 380:130, 然后分别采用随机梯度下降、K-最近邻、SVM、朴素贝叶斯、决策树、随机森林、ANN、自适应提升、逻辑回归等算法构建机器学习和深度学习模型, 该研究证明将机器学习模型用于筛选肝毒性成分有广阔的应用前景, 而且通过对比分析发现深度学习模型的性能更优。

Zhao 等^[49]收集含有 127 种肝毒性成分的阳性数据集, 其中含有 11 种肝毒性中药成分, 及含有 65 种与肝毒性无关的阴性成分数据集, 使用 Mold 软件计算分子描述符并挑选出 98 个最佳的分子描述符用于构建基于随机森林算法的 QSAR 模型, 最后通过外部实验进行模型验证, 结果发现 QSAR 模型筛选出天然肝毒素数据集中的 14 种肝毒性成分。冯小龙^[47]使用 ADMET Predictor 9.5 软件构建了基于 ANN 算法构建 QSAR 模型, 以丙氨酸氨基转移酶、谷氨酸转移酶和乳酸脱氢酶同时升高作为肝毒性评价指标, 从 181 个中药成分中筛选出 63 个肝毒性成分。机器学习可以通过学习和选择合适的算法来不断优化模型, 因此采用该技术构建模型筛选中药肝毒性成分时结果的准确率较高。

2.3 肾毒性成分的筛选

构建 QSAR 模型用以中药毒性研究时若实验数据不足或是采用化学药物构建模型则可能会造成偏差的产生, Sun 等^[50]为了验证这一问题, 分别用天然产物(128种)、药物(484种)及二者混合这3类数据构建训练集, 3个数据集分别使用 ANN 和 SVM 2 种机器学习算法构建 QSAR 模型考察其对中药肾毒性成分的筛选能力, 结果发现天然产物模型的准确性较好, 说明 QSAR 模型可较好地适用于中药肾毒性成分的筛选。Yang 等^[51]首先使用

ADMET Predictor 软件构建 QSAR 模型对新分离的 26 种决明子成分进行肾毒性成分初步筛选, 随后将筛选出的潜在毒性成分与人肾小管上皮 HK-2 细胞培养对筛选结果进行验证, 结果确定了 10 种具有潜在肾毒性的成分。中药成分与化学药成分的结构特点有所区别, 因此使用机器学习技术进行中药毒性成分筛选时, 应当采用较多的中药成分构建模型以保证研究结果的准确性。

2.4 其他毒性成分的筛选

众所周知马兜铃酸是一种强致肾毒性和致癌的成分。Xu 等^[52]为筛选出马兜铃酸类似物, 借助 Python 3.7 中的 RDKit 库提取出马兜铃酸类成分的 3 个最大公共子结构, 进而筛选出存在于 44 种中药中的 238 种马兜铃酸类成分, 提示这些被筛选出的类似物可能具有和马兜铃酸相同的毒性作用。机器学习技术不仅能够实现毒性成分的筛选, 还有助于毒性成分后续的毒性作用机制研究。

3 其他虚拟筛选技术

除以上介绍的较为常用的虚拟筛选技术外, 还有毒效团和分子相似性方法这 2 种技术。虽然还未被广泛地应用于中药毒性研究, 但是通过分析这 2 种技术在其他领域的应用情况发现, 有望将这些技术应用于中药毒性成分的筛选, 且同样具有高效、便捷的特点, 值得中药科研人员的探索及使用^[53-56]。

3.1 毒效团

毒效团是从药效团技术衍生出来的基于配体的虚拟筛选技术, 其基本原理与药效团相似。它是根据化合物中发挥毒性作用或经过代谢后发挥毒性作用的基团或亚结构为基础构建模型, 筛选出含有这些结构的潜在毒性化合物, 然后研究化合物关键结构与生物活性(毒性)间的关系, 进而揭示化合物的毒性机制^[57]。另外, 这些发挥毒性作用的基团或亚结构也被称为警示结构、毒性片段、毒性基团, 是药物产生毒副作用的主要原因之一^[57-59]。

虽然, 迄今为止毒效团技术用于中药毒性研究较少, 但是通过考察毒效团模型在其他领域的成功应用案例, 确定将该模型用于中药毒性研究是切实可行的, 其基本工作流程可大致分为以下 4 个步骤^[53-54], (1) 数据收集: 根据化合物的毒性效应强弱划分训练集及测试集, 收集以上化合物的 2D 结构, 确定模型构建需要的化合物活性值(半数致死量、半抑制浓度等); (2) 构建模型: 确定建模软件, 设置参数构建模型, 选择用于构建模型的特征

元素（氢键供体、氢键受体、芳香环、疏水基团、正电荷基团、负电荷基团）且最多可选择5个特征元素；（3）模型验证及评价：挑选最优模型；（4）筛选活性成分：使用最优模型对预测集成分进行匹配，筛选出与模型匹配最佳的活性化合物。

毒效团的出现为后续的实验发展方向提供了清晰的指引，研究者可通过分析被筛选出的含有警示结构的毒性成分特性进行后续实验内容设计。总体来说，毒效团可为后续实验提供2种研究思路，首先是对于含有警示结构但既可起到治疗作用又可产生不良反应的成分可采用结构优化的方式以降低其毒性；其次是对于含有警示结构且只产生毒副作用的成分则采取消除该成分的操作。

3.2 分子相似性

分子相似性方法依据化合物结构特点的相似性程度筛选出具有类似理化性质和生物活性的化合物，该类技术对结构特征匹配的精确性具有较高的要求^[32]。分子相似性方法具体分为结构相似性搜索和活性片段搜索2种类型^[60-62]。以上2种类型相似性方法的建模流程是相同的^[55]，首先需要针对某一种活性来筛选化合物以构建数据集，然后选择用于建模的分子结构参数，如分子形状指数、电拓扑指数等，最后建模并计算相似性参数。目前常用的可以实现该技术的平台有MolPrint 2D、ChemMappe、eSHAFTS、Me2Explorer等^[63-66]。

4 虚拟筛选技术应用分析

从文献检索的过程中发现，虚拟筛选技术因其便捷、快速、高效、准确率较高等特点，已被成功运用于心脏、肝脏、肾脏毒性等类型的中药毒性成分筛选，其中将该技术用于中药肝毒性成分筛选的研究课题居多，这可能与造成肝毒性的中药较多有关^[5,67]。因为用于建模的肝毒性基础毒理学实验数据较多，所以使用虚拟筛选技术进行肝毒性成分筛选时的可行性及准确性更高。众所周知，中药毒性表现复杂多样，且一种有毒中药的毒性表现往往不止一种，因此尽可能全面的了解中药毒性，才能保证中药的正确使用。参考虚拟筛选技术在中药肝毒性成分筛选中的成功案例，将虚拟筛选技术用于更多种毒性类型的成分筛选研究，如生殖毒性、神经毒性、致癌性等，这是未来虚拟筛选技术的一个应用方向。

虚拟筛选技术在中药毒性领域中的应用仍处于起步阶段，采用虚拟筛选技术进行中药毒性成分筛选的案例是较少的，而且本文中介绍的毒效团和分子相似性方法还未被广泛应用于中药毒性研究。因此，研究者可以在充分考虑每种虚拟筛选技术的优点与不足（表1）的基础上，结合分析中药的特点，同时参考这些技术在其他领域的成功运用案例^[53-54,68]，开发出适用于中药特性的毒性研究方案，这将是中药研究者关注的一个重要研究方向，也是虚拟筛选技术发展的必然趋势。

表1 计算机虚拟筛选技术特点

Table 1 Characteristic of computer virtual screening technology

虚拟筛选技术	优点	不足
分子对接	技术理论成熟，可模拟配体与受体间的结合状态	操作步骤繁琐，筛选速度较慢
机器学习	可通过学习不断优化模型，筛选结果准确率高	模型缺乏解释性，易出现过拟合或欠拟合现象
毒效团	可归纳出毒性成分的共有结构特征，且准确率较高	一般筛选得到的警示结构较多，需进一步确定合理的警示结构数量及特征
分子相似性方法	该方法理论涉及范围广，筛选速度快	准确性稍差

5 结语与展望

中药毒性研究既是促进中药新药研发与现代化发展的基础，也是推动中药研究的重点及难点所在^[69]。计算机虚拟筛选技术恰当地将多学科融合在一起，极大地减少了使用传统毒性实验方法带来的工作量大、实验周期长、工作效率低及资源浪费等问题。目前，虚拟筛选技术在多个领域发挥着不可忽视的重要作用，尤其是近年来，该技术在中药毒

性研究领域的应用极大地提高了工作效率。但是，需要明确的问题是这项技术的出现并不是为了取代传统的毒性研究方法，而是为了借助其强大的辅助作用来促进中药毒性研究的快速发展。

本文介绍了分子对接、机器学习、毒效团和分子相似性方法4种主要的计算机虚拟筛选技术，并列出了在中药毒性研究中的成功案例，为虚拟筛选技术能够高效地应用于中药毒性研究提供参

路。随着未来计算机虚拟筛选技术理论的不断优化和升级,将会越来越适应中药毒性研究的特点,成为未来中药快速发展进程中不可或缺的重要手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张冰, 吕锦涛, 张晓滕, 等. 基于“药性”的中药“毒-效”认知与药物警戒思考 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(5): 411-415.
- [2] 韩岚, 林朝展, 赵海霞, 等. 2012—2021 年国家自然科学基金中药毒理学研究方向资助项目分析 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(5): 1415-1420.
- [3] 孟驿佳, 康乐, 王媛, 等. 2020 年版《中国药典》(一部)有毒中药毒性成分及毒性特点分析 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 99-104.
- [4] 何月, 许娜, 吴德欢, 等. 神经毒性中药中毒机制与减毒策略的研究进展 [J]. 中南药学, 2017, 15(7): 940-942.
- [5] Pan X Q, Zhou J, Chen Y, *et al.* Classification, hepatotoxic mechanisms, and targets of the risk ingredients in traditional Chinese medicine-induced liver injury [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 323: 48-56.
- [6] 柏兆方, 孟雅坤, 贺兰芝, 等. 传统无毒中药诱导的免疫特异质型肝损伤及其机制假说 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(13): 1105-1109.
- [7] 姜允申. 计算毒理学和量子毒理学在我国环境医学与药理学研究中的应用及前景 [A] // 中国环境科学学会. 2020 中国环境科学学会科学技术年会论文集 (第 4 卷) [C]. 南京: 中国环境科学学会, 2020: 85-89.
- [8] 孙亚奇, 陆启荣, 刘爱梅, 等. 药物代谢诱导毒性的体外预测方法研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(11): 1000-1006.
- [9] 于洋, 左平春, 张楠, 等. 计算毒理学在农药风险评估中的应用 [J]. 农药科学与管理, 2017, 38(4): 24-30.
- [10] Silva M H. Use of computational toxicology (CompTox) tools to predict *in vivo* toxicity for risk assessment [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2020, 116: 104724.
- [11] Vuorinen A, Bellion P, Beilstein P. Applicability of *in silico* genotoxicity models on food and feed ingredients [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2017, 90: 277-288.
- [12] Forest V. Experimental and computational nanotoxicology-complementary approaches for nanomaterial hazard assessment [J]. *Nanomaterials*, 2022, 12(8): 1346.
- [13] 郑玉婷, 王宝成, 于洋, 等. 一种筛选具有潜在持久性、迁移性和毒性 (PMT) 新污染物的计算毒理学模型工具 [J]. 生态毒理学报, 2022, 17(3): 111-120.
- [14] De León G, Fröhlich E, Salar-Behzadi S. Bitter taste *in silico*: A review on virtual ligand screening and characterization methods for TAS2R-bitterant interactions [J]. *Int J Pharm*, 2021, 600: 120486.
- [15] Maia E H B, Assis L C, de Oliveira T A, *et al.* Structure-based virtual screening: From classical to artificial intelligence [J]. *Front Chem*, 2020, 8: 343.
- [16] 周玉玳, 戴双雄, 佟斌, 等. 光谱学与分子对接结合解释生物大分子与配体间作用机制的研究进展 [J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(3): 337-347.
- [17] 朱锐灵, 沈悦, 马飞鸿, 等. 分子对接技术在中药抗炎活性成分筛选和作用机制研究中的应用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(6): 497-506.
- [18] 刘景陶, 柳耀花. 通过分子对接确定并优化先导化合物 [J]. 科技创新与应用, 2018(3): 3-4.
- [19] 汪祺. 基于 UGT1A1 抑制作用及体内外代谢产物探索何首乌肝毒性机制及毒效物质 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [20] 孙雨晴, 张鑫, 沈晓帆, 等. 体外实验和计算模拟研究七叶皂苷的肾细胞毒性机制 [A] // 2021 (第五届) 毒性测试替代方法与转化毒理学 (国际) 学术研讨会会议论文集 [C]. 沈阳: 中国毒理学会, 2021: 112-113.
- [21] 许先进, 王存新. 分子对接方法在药物发现之外领域的应用 [J]. 北京工业大学学报, 2017, 43(12): 1872-1880.
- [22] Li J, Fu A L, Zhang L. An overview of scoring functions used for protein-ligand interactions in molecular docking [J]. *Interdiscip Sci Comput Life Sci*, 2019, 11(2): 320-328.
- [23] 石洲. 基于网络药理学和分子对接的川乌毒效成分及机制研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2021.
- [24] 汪祺, 文海若, 马双成. 以 MRP2/MRP3 转运体为作用靶点的何首乌中肝毒性成分筛选 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(4): 622-628.
- [25] 汪祺, 文海若, 马双成. 以 OATP1B1/OATP1B3 转运体为作用靶点的何首乌肝毒性成分筛选 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(2): 227-233.
- [26] 汪祺, 文海若, 马双成. 以法尼醇 X 受体为作用靶点的何首乌中肝毒性成分的筛选 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19(6): 630-634.
- [27] Liu C X, Zhang C N, He T, *et al.* Study on potential toxic material base and mechanisms of hepatotoxicity induced by *Dysosma versipellis* based on toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 190: 110073.
- [28] Zhang X Y, Wang S, Shu L X, *et al.* Rapid screening of hepatotoxic components in *Uncariae Ramulus Cum Uncis* based on “component-target-pathway” network [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 219: 114968.

- [29] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [30] 曹站霞, 陈毓龙, 李伟霞, 等. 基于网络药理学和细胞试验探讨补骨脂致肝损伤的毒理机制 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(16): 2052-2062.
- [31] 张丹, 董一珠, 吕锦涛, 等. 基于网络药理学与分子对接方法探讨昆明山海棠的毒性机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(12): 1006-1015.
- [32] Yang X, Wang Y F, Byrne R, *et al.* Concepts of artificial intelligence for computer-assisted drug discovery [J]. *Chem Rev*, 2019, 119(18): 10520-10594.
- [33] 周玥, 张心苑, 毛雪石. 机器学习在创新药物研发中的应用进展 [J]. 医学信息学杂志, 2020, 41(8): 25-28.
- [34] Vo A H, van Vleet T R, Gupta R R, *et al.* An overview of machine learning and big data for drug toxicity evaluation [J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33(1): 20-37.
- [35] Choi R Y, Coyner A S, Kalpathy-Cramer J, *et al.* Introduction to machine learning, neural networks, and deep learning [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(2): 14.
- [36] Idakwo G, Luttrell J, Chen M J, *et al.* A review on machine learning methods for *in silico* toxicity prediction [J]. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2018, 36(4): 169-191.
- [37] 高宇, 王凤雪, 刘海波. 虚拟筛选技术在天然产物新药研发中的应用 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(8): 602-608.
- [38] 颜彩琴, 范睿琦, 宁雨坪, 等. 深度学习模型在中药毒性预警中的应用和前景 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(3): 231-240.
- [39] Gini G. QSAR methods [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2425: 1-26.
- [40] Deeb O, Goodarzi M. *In silico* quantitative structure toxicity relationship of chemical compounds: Some case studies [J]. *Curr Drug Saf*, 2012, 7(4): 289-297.
- [41] 施海枫, 刘永香, 涂文通. 国内有关黄酮类化合物及其衍生物的 2D-QSAR 和 3D-QSAR 研究进展 [J]. 广东化工, 2013, 40(24): 70-71.
- [42] Sato A, Miyao T, Jasial S, *et al.* Comparing predictive ability of QSAR/QSPR models using 2D and 3D molecular representations [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2021, 35(2): 179-193.
- [43] Fourches D, Ash J. 4D-quantitative structure-activity relationship modeling: Making a comeback [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2019, 14(12): 1227-1235.
- [44] Bak A. Two decades of 4D-QSAR: A dying art or staging a comeback? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5212.
- [45] 李仁利. 三维以上定量构效关系 [J]. 国际药学研究杂志, 2007, 34(4): 241-245.
- [46] 马会利. 化合物心脏毒性虚拟预测模型的构建及其应用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [47] 冯小龙. 挥发油类中药主要化学成分安全性预测研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(9): 3065-3072.
- [48] Chen Z, Zhao M Z, You L Z, *et al.* Developing an artificial intelligence method for screening hepatotoxic compounds in traditional Chinese medicine and Western medicine combination [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 58.
- [49] Zhao P, Liu B, Wang C Y. Hepatotoxicity evaluation of traditional Chinese medicines using a computational molecular model [J]. *Clin Toxicol*, 2017, 55(9): 996-1000.
- [50] Sun Y, Shi S, Li Y, *et al.* Development of quantitative structure-activity relationship models to predict potential nephrotoxic ingredients in traditional Chinese medicines [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 128: 163-170.
- [51] Yang J L, Wang S, Zhang T, *et al.* Predicting the potential toxicity of 26 components in *Cassiae Semen* using *in silico* and *in vitro* approaches [J]. *Curr Res Toxicol*, 2021, 2: 237-245.
- [52] Xu T J, Chen W M, Zhou J H, *et al.* Computational analysis of naturally occurring aristolochic acid analogues and their biological sources [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(9): 1344.
- [53] Pramanik S, Roy K. Exploring QSTR modeling and toxicophore mapping for identification of important molecular features contributing to the chemical toxicity in *Escherichia coli* [J]. *Toxicol In Vitro*, 2014, 28(2): 265-272.
- [54] Kar S, Roy K. First report on predictive chemometric modeling, 3D-toxicophore mapping and *in silico* screening of *in vitro* basal cytotoxicity of diverse organic chemicals [J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(2): 597-608.
- [55] 乔连生, 郭亦然, 张燕玲. 基于片段搜索和相似性搜索的抗哮喘中药发现研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 310-314.
- [56] 孔德毅. 分子相似性网络中关键化合物发现算法研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2015.
- [57] Singh P K, Negi A, Gupta P K, *et al.* Toxicophore exploration as a screening technology for drug design and discovery: Techniques, scope and limitations [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(8): 1785-1802.
- [58] 何秋顺. 基于结构特征的毒效因子发现 [D]. 厦门: 厦门大学, 2018.
- [59] Wen B, Gorycki P. Bioactivation of herbal constituents: Mechanisms and toxicological relevance [J]. *Drug Metab Rev*, 2019, 51(4): 453-497.

- [60] Kumar A, Zhang K Y J. Advances in the development of shape similarity methods and their application in drug discovery [J]. *Front Chem*, 2018, 6: 315.
- [61] 唐玉焕, 林克江, 尤启冬. 基于 2D 分子指纹的分子相似性方法在虚拟筛选中的应用 [J]. 中国药科大学学报, 2009, 40(2): 178-184.
- [62] 王山, 孙莉, 吴杰, 等. 一种基于计数型布隆过滤器的分子相似性算法研究 [J]. 计算机科学, 2017, 44(S2): 552-556.
- [63] 吴萍, 孔德信. 分子相似性与 MOLPRINT2D 的本地化 [J]. 计算机与应用化学, 2008, 25(4): 505-508.
- [64] Gong J Y, Cai C Q, Liu X F, *et al.* ChemMapper: A versatile web server for exploring pharmacology and chemical structure association based on molecular 3D similarity method [J]. *Bioinformatics*, 2013, 29(14): 1827-1829.
- [65] He G Q, Song Y P, Wei W H, *et al.* eSHAFTS: Integrated and graphical drug design software based on 3D molecular similarity [J]. *J Comput Chem*, 2019, 40(6): 826-838.
- [66] 温聪聪. Me2Explorer: 一款应用于化学空间分析的集成软件 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2021.
- [67] 段敬怡, 许妍妍, 王玉明, 等. 基于有害结局路径的中药毒性进程动态机制研究思路 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(1): 58-63.
- [68] Durai P, Ko Y J, Pan C H, *et al.* Evolutionary chemical binding similarity approach integrated with 3D-QSAR method for effective virtual screening [J]. *BMC Bioinform*, 2020, 21(1): 1-18.
- [69] Liu C X. Scientific understanding of toxicity and safety of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2018, 10(2): 107.

[责任编辑 赵慧亮]