

• 综述 •

中药网络药理学的研究应用与挑战

廖韵诺^{1,2}, 赵凯丽^{1,2}, 郭宏伟^{1,2*}

1. 广西生物活性分子研究与评价重点实验室, 广西医科大学药学院, 广西 南宁 530021

2. 长寿与老年相关疾病教育部重点实验室, 广西医科大学转化医学研究中心, 广西 南宁 530021

摘要: 中药网络药理学作为一门从系统层面揭示中药与机体关系的新兴学科。通过构建“药物-靶点-疾病”网络, 将依据中医理论和经验为主的中药“翻译”成现代药理学理论, 为传统中药与现代药理学间搭建了桥梁; 通过预测揭示中药物质基础、作用靶点和分子机制网络, 助力传统中药的现代化发展。基于此, 对中药网络药理学的发展现状、研究模式与应用、面临的挑战及发展方向进行总结, 为中药网络药理学阐释中医药科学内涵提供参考。

关键词: 中药; 网络药理学; 应用与挑战; 发展现状; 研究模式

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)12-4204-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.12.027

Application and challenges of network pharmacology research in traditional Chinese medicine

LIAO Yunnuo^{1,2}, ZHAO Kaili^{1,2}, GUO Hongwei^{1,2}

1. Guangxi Key Laboratory of Bioactive Molecules Research and Evaluation, Pharmaceutical College, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

2. Key Laboratory of Longevity and Aging-related Diseases, Ministry of Education, Center for Translational Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) network pharmacology is an emerging discipline that reveals the relationship between TCM and the human body at a systemic level. By constructing a “drug-target-disease” network, TCM network pharmacology “translates” TCM, which is primarily based on TCM theory and experience, into modern pharmacological theory, building a bridge between TCM and modern pharmacology; The material basis, potential targets, and molecular mechanism networks of TCM are revealed through prediction, it greatly promotes the modernization of TCM. Based on this, this paper discusses the current development, research models and applications, challenges, and future directions of TCM network pharmacology, providing a reference for interpreting the scientific connotation of TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; network pharmacology; applications and challenges; development status; research model

中医药是中华民族基于几千年来对于疾病诊治的经验和理论的结晶, 并逐渐形成了以“整体观”和“辨证论治”为核心的中医药理论体系。随着中医药在抗击新型冠状病毒、非典等重大疫情中发挥出其独特的药效作用, 探究和明确中医药的药效物

质基础及其药理机制也成为了当前研究的热点。如何将古老的中医药理论说清楚、讲明白, 从而使中医药真正成为一门世界的医学, 成为各个国家和民族都能使用的医学体系, 是历代中医药人所肩负的时代使命。

收稿日期: 2024-02-10

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(2023GXNSFDA026047); 广西自然科学基金资助项目(2024GXNSFBA010088); 国家自然科学基金资助项目(82074347); 中央引导地方科技发展资金专项(防科ZY20221502)

作者简介: 廖韵诺(1998—), 女, 博士研究生, 研究方向为中药抗肿瘤药理。E-mail: lyn_rhyme@163.com

*通信作者: 郭宏伟(1980—), 男, 教授, 博士生导师, 从事中药民族药物物质基础与作用机制研究。E-mail: hongweigu@gxmu.edu.cn

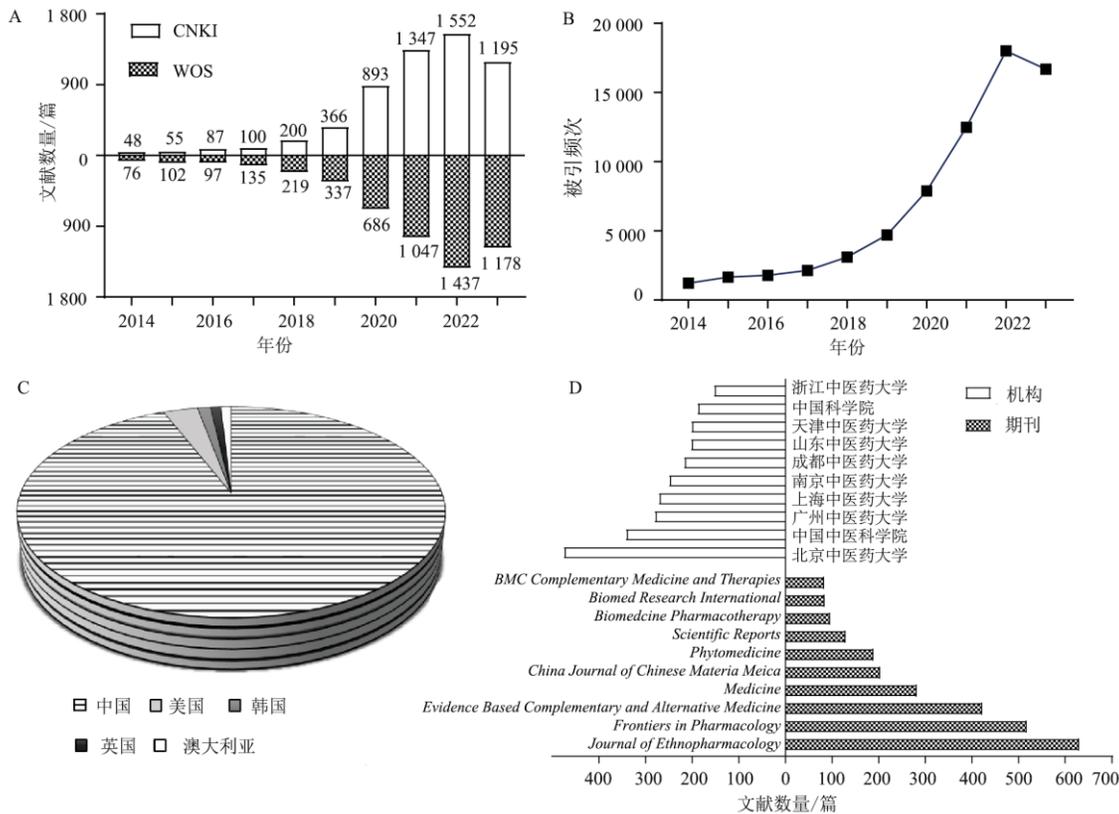
中药在以“整体观念”为核心的中医理论指导下，遵循“君臣佐使”的原则组成方剂配伍使用，各药味相辅相成、相反相成和相互协调，共奏增效减毒之功，因此具有整体性、系统性和网络性的特点。网络药理学方法被用于研究“成分-靶点-疾病”间的关系，能够从系统和网络的整体层面阐释生物系统、药物和疾病间的复杂性，具有与中医药相似的整体观和系统论的特点，因此中药网络药理学应运而生。

1 发展现状

随着多组学技术的发展，人工智能、大数据分析的兴起，促进了网络药理学方法的发展和广泛应用。同时，网络药理学是符合中医药整体特色、具有原创性的新学科，越来越多的研究者利用网络药理学的方法研究中药发挥作用的活性成分、靶点和分子机制。在中国知网（China National Knowledge Infrastructure, CNKI）和 Web of Science（WOS）数据库以主题为“网络药理学”和“中药”进行检索

发现，近 10 年以中药网络药理学为研究主体的发文量和被引次数呈逐年递增的趋势，但在 2023 年出现回落趋势（图 1）。近 3 年，已有 7 756 篇文章被收录在 CNKI 和 WOS 数据库（图 1-A），其被引次数在近 3 年中也达到 46 000 次以上，在 2022 年更是达到了 18 003 次引用（图 1-B），可见网络药理学的相关研究已进入到快速发展的阶段。

对 WOS 数据库上收录的中药网络药理学研究文献进行分析发现，作者单位包含中国的文献占比为 88.14%，其次是美国（2.90%）、韩国（1.10%）、英国（0.87%）、澳大利亚（0.87%），可见在研究中药网络药理学研究者中大部分为来自中国的科研团队（图 1-C）。对于发文单位的统计，排名前 10 位的分别是北京中医药大学、中国中医科学院、广州中医药大学、上海中医药大学、南京中医药大学、成都中医药大学、山东中医药大学、天津中医药大学、中国科学院和浙江中医药大学（图 1-D）。对发文章刊的



A-中药网络药理学在 CNKI 和 WOS 数据库中的发文数统计；B-WOS 数据库中中药网络药理学文献被引数统计；C-中药网络药理学发文国家类别统计；D-中药网络药理学发文章刊和机构统计。

A-statistics of the number of publications on traditional Chinese medicine network pharmacology in CNKI and WOS databases; B-statistics on the citation count of traditional Chinese medicine network pharmacology literature in the WOS database; C-statistical classification of countries publishing articles on traditional Chinese medicine network pharmacology; D-journal and institutional statistics on traditional Chinese medicine network pharmacology.

图 1 中药网络药理学发展现状

Fig. 1 Development status of traditional Chinese medicine network pharmacology

统计中发现: *Journal of Ethnopharmacology*、*Frontiers in pharmacology*、*Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*、*Medicine* 等期刊发表了较多中药网络药理学相关文章(图1-D)。

2 中药网络药理学的研究模式

中药网络药理学应用系统生物学方法,在研究中药的活性成分、作用靶点及分子机制等方面具有重要作用,使中医药的科学内涵从基于经验转变为基于证据,对现代中药研究和开发具有重要意义。中药网络药理学的研究模式主要包括3个方面:网络构建、网络分析和网络验证。其中,网络构建包括:构建“中药-成分”网络、“成分-靶点”网络、“疾病-靶点”网络、“蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)”网络;网络分析包括:网

络结构分析、网络功能分析。其中,网络结构分析主要是网络拓扑学分析,通过计算节点的拓扑学属性准确找出药物干预的主要靶点、次要靶点和协同靶点等^[1];网络功能分析是经过网络拓扑分析后,复杂网络中的中心节点、亚网络会被暴露,利用节点间的关系和相互作用可以从中进行功能模块富集分析,以研究网络与已知生物过程的相关性。网络验证包括:细胞层面实验验证、动物层面实验验证、临床试验验证。

3 中药网络药理学的应用

中药网络药理学的应用主要集中在中药作用靶点和分子机制探究、中药药效物质基础研究、中药药性研究、中药新药研发、中药安全性评价和中药质量标志物(quality marker, Q-Marker)的研究等(图2)。

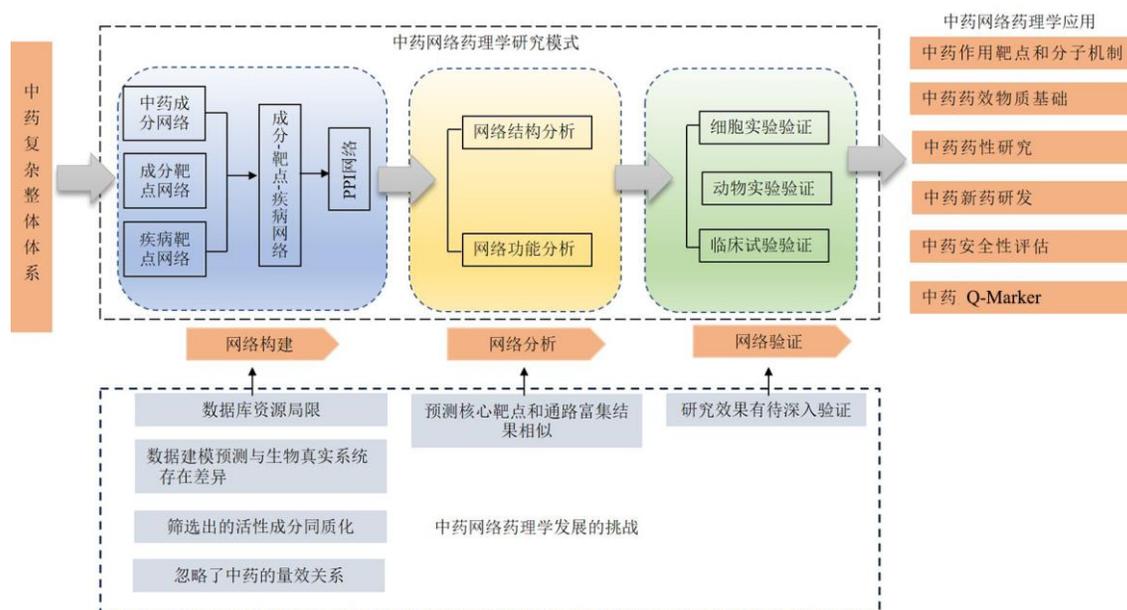


图2 中药网络药理学的研究模式、应用和面临的挑战

Fig. 2 Research mode, application and challenges faced of traditional Chinese medicine network pharmacology

3.1 中药作用靶点和分子机制探究

对于中药的作用靶点和分子机制的探究是中药网络药理学首要的研究目标。通过网络构建、网络分析、网络验证,中药网络药理学揭示中药的多靶点多途径的作用模式,解释中药发挥药效的作用靶点和分子机制。如通过中药网络药理学对中药治疗缺血性心脏病的核心靶点和作用机制进行了深入挖掘,发现肝细胞生长因子、胎盘生长因子、基质金属蛋白酶3(matrix metalloproteinase 3, MMP3)、胰岛素受体、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶1(mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、肉瘤基因、血

管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、VEGF受体1、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等是芹菜素、人参皂苷、秋水仙碱、干姜附子汤、速效心痛滴丸、人参-丹参等中药及活性成分改善缺血性心脏病的主要靶点,可通过延缓心室重塑、减少心肌纤维化、减少活性氧、调节心肌能量代谢、改善炎症、减轻细胞凋亡等方面治疗缺血性心脏病^[2]。

在中医辨证论治原则的指导下,临床常出现“同病异治”和“异病同治”的现象,而其中的科学依据尚未阐明,利用中药网络药理学则可以探究中医药特色治疗模式的科学性及其共性机制。高耀等^[3]

采用中药网络药理学的方法研究逍遥散与开心散“同病异治”抑郁症的作用机制,结果表明两方可能通过胰岛素、蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, Akt1)、IL-6 等共有靶点,及神经活性配体-受体相互作用、cAMP 信号通路、5-羟色胺能神经突触等相关通路发挥抗抑郁作用。张翔宇等^[4]基于发表的网络药理学研究探讨四逆散对肝癌、慢性肝炎、脂肪肝、桥本甲状腺炎等疾病“异病同治”的作用机制,发现四逆散可通过 IL-6、表皮生长因子受体、细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3、信号转导和转录激活因子 3 等关键靶点调控肿瘤坏死因子信号通路、Toll 样受体信号通路、PI3K/Akt 等来发挥作用。

中药复方具有多成分、多靶点的作用特点,网络药理学因其具有整体性、系统性的研究特点在探究中药复方配伍的机制方面发挥出独特的优势,为阐明中药复方的配伍规律提供理论依据。李新等^[5]将痹祺胶囊中 10 味中药按照功能药味分组后,通过网络药理学探究不同功能药味组治疗类风湿性关节炎的作用靶点和机制。发现痹祺胶囊中益气养血组、活血通络组和抗炎镇痛组间的作用靶点和通路互有交叉,又各有侧重,发挥协同作用,初步阐明了痹祺胶囊的配伍用药规律。

综上,中药网络药理学在探究中药作用靶点和机制方面不仅与中医的整体观、辨证论治相吻合,也为阐释中药复方的配伍理论提供了科学依据。

3.2 中药药效物质基础研究

中药药效物质基础研究是中药网络药理学的重要研究内容之一。在中药化学成分分析技术的基础上,通过生物信息学手段,构建“成分-靶点”网络,对已经鉴定出的中药化学成分进行靶点和作用通路的预测分析,阐明中药复杂的体系,使中药药效物质基础的研究从以实验为主的化学成分活性筛选转变为结合计算机模拟和数据库智能分析及预测的高效方式。采用网络药理学结合分子对接技术探究通关藤注射液治疗前列腺癌的药效物质基础,结果揭示通关藤注射液中的 8 个皂苷类化合物为主要药效物质^[6];利用超高效液相色谱-串联四级杆飞行时间质谱 (ultra performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight-mass spectrometry, UPLC-Q-TOF-MS) 结合网络药理学、分子对接技术探究复方雷公颗粒降血压的物质基础,结果显示对羟基苯甲酸、雪松酸、莽草酸、水杨酸、烟酸、芳樟醇及

组氨酸 7 种成分与关键靶点亲和力强,可能为复方雷公颗粒降压的主要物质基础^[7]。通过中药网络药理学确定中药的药效物质基础不仅能够对中药中的活性成分进行筛选和鉴定,还可以为后续中药创新药物研发提供候选物质。

3.3 中药药性研究

中药的四气五味是中药药性理论的核心内容之一,是指导中医临床组方用药的重要依据。利用中药网络药理学方法可以阐明不同性味中药的物质基础及分子机制,为中药药性理论研究提供科学依据。比如通过对典型寒、热性中药的化学成分进行网路药理学分析,发现寒性中药主要是通过糖原合酶激酶 3、MAPK、G 蛋白偶联受体、周期蛋白依赖性激酶调控糖原合成、自主神经、炎症反应、细胞凋亡等生物学过程;热性中药主要通过作用 MMP2、MMP9、 γ 氨基丁酸,调节中枢神经系统、心血管系统等生物过程发挥其药理学功能。同时,以上靶点也可以作为区分寒性、热性中药的潜在靶点^[8]。通过对中药治疗消渴的药性理论进行网络药理学整合分析,发现苦、甘是治疗消渴病的常用药味。甘味中的皂苷类成分主要作用于胰岛素及其分泌等通路,涉及调控葡萄糖利用和胰岛素抵抗等生物过程;苦味中的黄酮和生物碱等成分主要作用于 MAPK、PI3K/Akt、过氧化物酶体增殖物激活受体等通路,参与调控炎症因子分泌、糖脂代谢等生理过程^[9]。姜淼等^[10]探讨了从药物生物学效应角度构建寒热药性分类模型的研究策略与框架,表明基于系统生物学、网络药理学、模式识别技术等多学科交叉合作研究,有望成为构建中药寒热属性生物效应表征体系的有效途径。陈健等^[11]提出“性味网络药理学”,结合中药性味理论,将中药复方分为多个性味模块后再进行网络药理学研究,并通过性味网络药理学探究金解毒散治疗病毒性肺炎的有效成分和作用机制。但目前利用网络药理学对中药药性的研究还主要集中于中药性味的探讨,对中药药性理论中归经及升降浮沉的研究还偏少。因此,利用网络药理学方法全面分析典型升降浮沉类药物的生物学效应,将有助于其科学内涵的阐释。

3.4 中药新药研发

中药网络药理学通过对现有名医名方或中药数据库中具有某种功效的中药进行生物信息学分析,能够预测出靶向特定疾病、特定作用机制的中药或复方。李淑慧等^[12]采用高分辨质谱分析技术结合网

络药理学方法,明确并鉴定了古代经典名方保元汤的入血化学成分及其代谢产物,从分子水平阐释了基于这些入血原型成分的作用靶点,提示保元汤除治疗慢性心力衰竭外,还对阿尔茨海默病、再灌注损伤、绝经后骨质疏松症等具有潜在治疗优势。Li等^[13]基于距离的交互信息模型构建中药网络,识别中药复方中各味中药的相互作用,预测并通过实验验证了六味地黄丸中多组具有抗血管新生作用的新药对,拓展了中药的组方配对。

以网络药理学为导向的中药大品种二次开发是中药创新研究的重要技术手段,通过网络分析结合实验验证揭示中药的作用机制,尤为适用于中药注射剂或组方较为复杂的中成药品种再开发^[14]。目前,已有不少中成药通过网络药理学分析阐明了作用机制以进行二次开发,如丹红化瘀口服液^[15]、通关藤注射液^[16]、疏风解毒胶囊^[17]等,为其他中药大品种的二次开发研究提供了可参考的思路与模式。

3.5 中药安全性评价

中药安全性评价是对中药毒性和安全体系进行评价。网络毒理学的研究概念由刘昌孝院士于2011年提出,即通过构建网络模型来描述研究对象的毒理学性质,通过对所建立网络模型因果关系的分析,认识药物对机体的不良反应并探讨其毒性机制等。中药网络毒理学主要应用在寻找单味中药或方剂中的潜在致毒成分和致毒机制,诠释中药配伍禁忌理论科学内涵和中西药相互作用^[18-19]。通过在“毒性-基因-靶点-药物”相互作用网络的基础上,推测分析药物的不良反应,评价中药的生物安全性。如在利用空间代谢组学和网络毒理学方法开展何首乌组分的肝毒性研究中,通过网络药理学预测出何首乌诱导肝毒性的潜在关键靶点。其毒性机制可能与氧化应激、线粒体损伤有关,引起胆汁酸代谢、嘌呤代谢、能量代谢和脂质代谢紊乱;基于斑马鱼胚胎模型,证实了二萜酮可能是何首乌引起肝毒性的成分^[20]。据统计,在CNKI数据库中,利用中药网络药理学探究中药潜在毒性物质,揭示中药致毒机制的发文量也呈逐年上升的趋势(以“网络毒理学”为主题检索),在2023年已有25篇相关文章,可见中药网络药理学在中药安全性评价方面应用也日渐成熟,并形成了“网络毒理学”新理念。

3.6 中药 Q-Marker 研究

Q-Marker的概念由刘昌孝院士^[21]于2016年提出,为提升中药及产品质量标准、规范中药质量研

究,其定义为中药材和中药产品中固有的或加工制备过程中形成的,与中药的功能属性密切相关的化学成分,不包括经过生物体内过程被吸收的化学成分和所产生的化学成分。利用网络药理学技术可以寻找影响中药质量的相关化合物,同时了解其分子机制,更高效安全地对中药进行质量控制(图3)。Wang等^[22]提出一种由药物代谢和药动力学、网络药理学和生物活性评价相结合的3步法来发现Q-Marker,并用于临床上治疗冠心病的中药方剂丹参片的Q-Marker发掘。通过构建“药动力学标志物-冠心病靶点-通路-治疗效果”网络,筛选出丹参片治疗冠心病的关键药动力学标志物,并最终选择具有较强心肌保护作用的5种成分作为候选Q-Marker,构成新的组合物并验证其抗冠心病活性。据统计,2023年收录在CNKI中对Q-Marker研究的45篇文章中(以“中药质量标志物”为主题检索),利用中药网络药理学进行分析的文章数为17篇,占比为达37.8%,说明随着中药网络药理学的发展,有利于Q-Marker研究的进行,提高中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度。

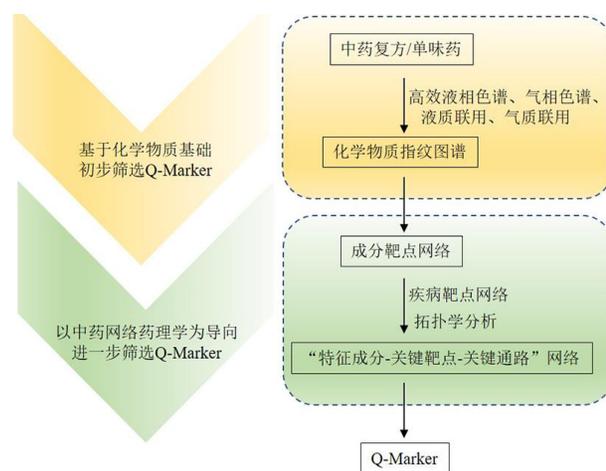


图3 中药网络药理学对中药 Q-Marker 的研究流程

Fig. 3 Research flow of traditional Chinese medicine network pharmacology on Q-Marker

4 中药网络药理学发展的挑战

虽然中药网络药理学在中药药理、毒理和物质基础发现等方面表现出其独特的优势,但在实际应用中仍面临着一些挑战(图2),主要表现在以下几个方面。

4.1 数据库资源局限

中药网络药理学研究是基于大数据的获取,

包括疾病靶点数据库、中药成分数据库、成分靶点数据库、蛋白-蛋白相互作用数据库等。但是这些数据库的数据质量和数据规模仍处于不断更新和完善阶段，因此对于所挖掘数据的完整性和准确性还需要进一步验证。如同一数据库更新前后或使用不同版本所搜集的信息不尽相同；而不同数据库之间由于数据规模的差异，即使使用相同的筛选策略，所筛选得到的成分、靶点等信息也不尽相同，这就导致了中药网络药理学在网络构建中存在信息偏差的问题^[23]。此外，利用不同数据库和方法进行功能分析也会出现不同的结果，如通过不同数据库对当归补血汤治疗贫血的作用机制预测分析中，选用 Metascape 数据库、DAVID 数据库、Cytoscape 软件的 GlueGO 插件及 R 语言的“clusterProfiler”程序包对核心靶点进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析发现：前 20 条通路中，9 条通路是 4 个数据库富集的共有通路，6 条通路是 3 个数据库富集的共有通路，8 条通路是 2 个数据库富集的共有通路，其余 10 条通路均为单一方法富集得到的通路^[24]。各个数据库进行 KEGG 富集分析的算法不尽相同可能是造成出现不同结果的原因之一。如 Metascape 数据库在富集分析过程中对用户输入的文本进行了处理以消除输入文本可能产生的混淆数据问题，最后以条形图和热图形式表示聚类^[25]；clusterProfiler 软件包提供了一种基因分类方法，根据基因在基因本体 (gene ontology, GO) 数据库特定水平的投影对基因进行分类，并提供函数分析基于超几何分布的 GO 功能富集和 KEGG 通路富集^[26]。另外，每个数据库是否使用最新的 KEGG 数据进行富集分析也存在疑义。在最新版 clusterProfiler 4.0 中已使用网络应用程序接口查询最新的在线 KEGG 数据库进行富集分析^[27]，但在其他数据库的最新版中尚未提及。

4.2 数据建模预测与生物真实系统存在差异

中药网络药理学通过数学算法利用网络拓扑性质反映中药在生物体内的相互作用关系，但中药进入生物系统内发挥药效的真正物质并不都是原型成分，可能是其代谢物。同时，中药网络药理学中常用的成分筛选条件：口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ ，类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 是通过数学模型计算得出的参数^[28]，尚没有实验验证。另外，基于 OB $\geq 30\%$ 的条件筛

选缺乏精准性，导致具有良好药理活性成分如芦丁 (OB=3.2%，中药系统药理数据库查询)、三七皂苷 R₁ (OB=4.27%，中药系统药理数据库查询) 等因 OB 值 $< 30\%$ 常被排除在外。而且并不是所有中药成分都适用于 OB、DL 的筛选，如外用中药洗液使用该筛选条件则是不合理的^[29]。随着分析技术的发展，血清药物化学利用液相色谱、质谱等方法分析鉴定中药入血成分进而确认中药在体内的作用物质，有助于提高中药网络药理学在获取中药成分靶点的真实性。如利用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 技术结合血清药物化学对化肝煎体外化学成分及入血原型成分进行分析鉴定出 75 个体外化学成分和 16 个入血原型成分，并利用网络药理学分析出化肝煎治疗胃炎可能的潜在靶点及相关信号通路^[30]。因此，中药网络药理学在中药成分获取的过程中需要考虑中药的临床应用剂型、中药成分的复杂性及其进入生物系统中的可变性，需结合药物血清化学、药理学等相关学科知识，对中药成分进行细化分析。另外，中药成分靶点的获取通常基于以文献验证为来源的数据库和网络服务器的预测。不同网络服务器的计算方式不同，如利用分子相似性或通过分子对接技术预测中药成分靶点^[31-32]，尽管网络服务器的计算速度快且能够批量处理，但其真实性和准确率尚未得到验证，并且网络服务器预测出成分靶点往往缺少其在生物真实系统中的作用形式，这也是导致数据建模预测与生物真实系统存在差异的原因之一。王伽伯等^[33]提出中药的作用机制可以不局限于病灶靶点的直接对抗作用，还包括通过调控中间媒介物质如细胞因子、内源性代谢物、细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 等来发挥跨器官、跨系统、远程的间接调控作用，但中药网络药理学对于中药作用靶点的预测并不涵盖 EVs，这也将成为中药网络药理学在日后的发展方向之一。

4.3 筛选出的活性成分同质化

目前采用网络药理学方法筛选出的中药活性成分存在较为严重同质化现象：即采用不同方药治疗不同疾病，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幅度的相似性^[34]。如在槐花散 (槐花、枳壳、荆芥穗、侧柏叶) 治疗溃疡性结肠炎的网络药理学研究中，槲皮素、木犀草素和川芎素可能是潜在的候选

药物^[35]；在补肺方（黄芪、党参、核桃、贝母、当归、紫苏籽、百部、紫菀、矮地茶、陈皮、桔梗）治疗慢性阻塞性肺病的网络药理学研究中，槲皮素、木犀草素和川芎素同样被认为是关键成分调控细胞凋亡以抑制慢性阻塞性肺病^[36]。网络药理学对于中药成分的筛选标准与真实生物系统不相符也常会导致含量最高的活性成分被忽视，并且在分析过程中可能会忽略中药中复杂成分的相互作用，包括协同效应和拮抗效应。因此，利用高通量筛选技术，如化学指纹图谱分析评估中药活性成分并对已知活性成分进行分型、含量测定和药效团分析，根据其化学结构、含量、药理特性进行分类有助于挖掘新的活性成分。

4.4 忽略了中药的量效关系

中药方剂以“君臣佐使”为配伍原则，说明中药复方中各味药的作用和用量不同，而同味中药在不同的复方和不同病证中的作用和用量也不尽相同。但是中药网络药理学往往忽略了中药的量效关系，对于中药成分的收集和成分-靶点网络的构建都没有把药物用量作为筛选标准之一。另外，即使药味相同，但由于用量配比不同结果也会有不同的功效，如通过调整黄连与吴茱萸的比例则会得到产生清热或祛寒2种不同效应的中药复方，包括甘露散、茱萸丸、左金丸、反左金丸等。研究表明在干酵母致热大鼠模型中，只有左金丸、甘露散可以起到解热的功效^[37]；在大鼠寒热胃黏膜损伤模型中同样也得到了相关药效的验证：左金丸可以显著减轻热模型中大鼠的急性胃黏膜损伤，而反左金丸则无此功效^[38]。倘若使用中药网络药理学分析，由于药味相同会得到相同的药物成分、成分-靶点网络，后续的网络分析很容易出现相同结果，这就不利于探究这类药味相同而配比、功效不同的中药复方的作用机制。量效加权网络药理学整合了各药味在中药复方的配伍比例及活性成分与关联靶点的作用程度，因此在一定程度上解决了上述问题。如张凯月等^[39]使用量效加权网络药理学方法，参照中药复方配伍理论对传统网络药理学方法中PPI网络进行量效加权分析后发现，传统网络与量效加权网络均包含君臣佐使各个药味，但加权网络中属于君臣药味的成分比传统网络中的高出4倍，这在一定程度上能够使中药网络药理学的结果与中药复方配伍的药味用量差异性的特点相符合。

4.5 预测核心靶点和通路富集结果相似

KEGG 通路富集分析是探究中药药效机制的方法之一，是中药网络药理学重要的分析步骤。然而，经过拓扑分析从PPI网络中筛选核心靶点进行KEGG 通路富集分析出现了不同中药对于不同疾病的作用机制相似的问题。如PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号通路为调控肿瘤发生发展的经典信号通路，在以牛黄为主要成分的西黄丸治疗前列腺癌的研究中，通过中药网络药理学分析和实验验证，证实PI3K/Akt/mTOR 信号通路为西黄丸抑制前列腺癌的作用机制^[40]。在另一项关于解毒通络保肾方（由黄芪、人参、山萸肉、大黄、绵萆薢、石韦、芡实、丹参、水蛭组成）改善糖尿病肾病的研究中，通过中药网络药理学分析和实验验证，同样证实了解毒通络保肾方通过抑制PI3K/Akt/mTOR 信号通路增强足细胞自噬从而改善糖尿病肾病^[41]。2项研究中尽管都对中药的成分进行了鉴定，但在获取药物成分及其靶点的途径上还是以数据库检索为主，而通过数据库获取的成分与真实情况不尽相同可能也是造成2种中药在预测核心靶点和通路富集结果相似的原因之一。另外，目前对于“明星”靶点、通路的研究较为透彻，并且生理功能广泛，因此在富集过程中常常被优先富集出来，导致潜在新靶点和新机制被忽视。在今后的发展中，可以通过利用更广泛的生物信息数据库和文献资源，开发或优化现有的中药网络药理学模型和算法，提高数据的多样性和覆盖范围及分析的敏感性和特异性，以发现更多潜在靶点和通路。

4.6 预测结果有待深入验证

利用网络药理学对中药进行作用靶点和分子机制的预测后，对预测结果进行实验验证的研究仍占中药网络药理学总体研究的少数。对2023年收录在CNKI中的中药网络药理学文章进行统计分析，在以主题“网络药理学”和“中药”的1195篇文章中，只有353篇运用了实验验证（主题为“网络药理学”“中药”和“实验”），占比为29.5%。由此可见，大部分中药网络药理学的分析尚未通过实验验证，一定程度上降低了中药网络药理学研究结果的可靠性。因此，需要在预测的基础上，通过体内外实验手段结合临床数据验证经中药网络药理学筛选出的靶点和通路。同时可以运用多种不同的生物信息学方法如基因表达分析、蛋白质组学等从不同

角度验证预测结果。

5 发展方向

随着中药网络药理学研究中所涉及的数据越来越多,人工智能在数据处理方面显示出了强大优势,将人工智能算法与网络药理学相结合已成为中药网络药理学发展的趋势。基于“网络靶标”原创理论,李梢等^[42]自主研发了首个人工智能赋能中西医药研发的网络药理学智能系统——中西医药分子网络导航系统(UNIQ系统),实现病证生物网络网络基础的系统解析和中药多成分整体调节机制的整体解析,形成了中医名方验方挖掘、中药作用机制整体解析、中药精准质控和中药临床精准定位4项关键功能。许海玉等^[43]构建了中医药整合药理学研究平台(<http://www.tcmip.cn>),具备数据库检索、查询;靶标预测、分析;网络构建、分析、可视化;基因功能分析、通路分析功能,在阐明中药分子机制、明确药效物质、研发中药新药等方面可发挥重要作用。刘思鸿^[44]提出一种以群体协同为核心的网络模块划分方法,同时参照中医君臣佐使理论对药理网络进行加权处理,以痰瘀同治方为例,构建其治疗心肌缺血再灌注的药理网络,寻找网络中的群体协同模块,并结合网络拓扑分析,对比加权前后的网络变化,探索寻找网络核心节点的新方法,与传统方法相比能更清晰地发现网络中的关键靶点和关系。Zeng等^[45]开发了一种深度学习方法——deepDTnet,包含15种化学、基因组、表型和细胞网络图谱的异质药物-基因-疾病网络用于药物新靶点识别和药物再利用的开发。通过实验验证 deepDTnet 预测的拓扑替康(拓扑异构酶抑制剂)是一种新的人视黄酸受体相关孤儿受体 γ t 的直接抑制剂。

相较于传统大范围地进行中药分子机制的筛选研究,中药网络药理学的预测结果为科学研究提供了方向,使研究过程得以更高效、更准确地进行。但中药网络药理学研究在未来需要对数据库的数据纳入标准问题、更新问题、获取问题进一步规范,对其关键的靶点、机制分析技术需要发展原创算法,发现中药的多层次物质基础和整体关联特征。世界中医药学会联合会发布了《网络药理学评价方法指南》,是国际上第1个专门用于网络药理学评价的标准,其针对网络药理学研究过程的可靠性、规范性和合理性等问题都提出了相应的评价指标,以进一步促使广大研究者规范科学地使用网络药

理学^[46]。另外,需要紧密结合实验验证及临床应用,进行充分的科学检验,阐明中药辨证论治理论的科学内涵,指导中药临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周文霞,程肖蕊,张永祥. 网络药理学:认识药物及发现药物的新理念 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(1): 4-9.
- [2] Yang H Y, Liu M L, Luo P, *et al.* Network pharmacology provides a systematic approach to understanding the treatment of ischemic heart diseases with traditional Chinese medicine [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154268.
- [3] 高耀,吴丹,田俊生,等. 逍遥散和开心散“同病异治”抑郁症的网络药理学作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3483-3492.
- [4] 张翔宇,余子悦,李苗博,等. 四逆散“异病同治”的网络药理学作用机制文献综述 [J]. 医学新知, 2023, 33(2): 100-109.
- [5] 李新,韩彦琪,张祥麒,等. 基于网络药理学的痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎的配伍规律研究 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7607-7617.
- [6] Li X L, He S H, Liang W, *et al.* *Marsdenia tenacissima* injection induces the apoptosis of prostate cancer by regulating the Akt/GSK3 β /STAT3 signaling axis [J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(2): 113-126.
- [7] Li Q F, Lan T J, He S H, *et al.* A network pharmacology-based approach to explore the active ingredients and molecular mechanism of Lei-Gong-Gen Formula Granule on a spontaneously hypertensive rat model [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 99.
- [8] 韩森,王佃勋,魏佩煌,等. 基于网络药理学方法的中药寒/热性药物特异性作用分子机制研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(8): 186-189.
- [9] 陶瑾,姜民,陈露莹,等. 基于中药性味理论和网络药理学方法的治疗消渴方药作用机制研究 [J]. 药学学报, 2017, 52(2): 236-244.
- [10] 姜淼,吕爱平. 基于药物生物效应的中药寒热属性分类研究策略 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(11): 2149-2152.
- [11] 陈健,汤琛琛,赵堃鹏,等. 基于中药药性理论探索“性味网络药理学”的合理性与可行性:以如金解毒散干预病毒性肺炎的性味网络药理学研究为例 [J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(6): 1-11.
- [12] 李淑慧,王雅,田军,等. 古代经典名方保元汤的药效物质基础及其分子水平机制的研究 [J]. 中草药, 2023, 54(21): 6971-6987.
- [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] 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.
- [15] 许浚, 张铁军, 王文倩, 等. 丹红化瘀口服液的二次开发研究 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1609-1615.
- [16] Chen X, Luo Z, Liu X, *et al.* *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Moon injection exerts a potential anti-tumor effect in prostate cancer through inhibiting ErbB2-GSK3 β -HIF1 α signaling axis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 295: 115381.
- [17] 张铁军, 朱强, 许浚, 等. 疏风解毒胶囊二次开发的系统研究 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3517-3525.
- [18] 申佰轩, 郭康雅, 郭源辉, 等. 网络毒理学在中药安全性评价中的研究现状与发展思考 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(1): 179-190.
- [19] 刘睿, 李新宇, 李亚卓, 等. 网络毒理学及其在中药毒性成分预测中的应用研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 709-715.
- [20] Jiang H Y, Gao H Y, Li J, *et al.* Integrated spatially resolved metabolomics and network toxicology to investigate the hepatotoxicity mechanisms of component D of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115630.
- [21] 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.
- [22] Wang Q, Chen G T, Chen X T, *et al.* Development of a three-step-based novel strategy integrating DMPK with network pharmacology and bioactivity evaluation for the discovery of Q-Markers of traditional Chinese medicine prescriptions: Danlou Tablet as an example [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154511.
- [23] 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.
- [24] 王颖, 台安宁, 吴国泰, 等. 网络药理学常见不同富集方法比较研究: 以当归补血汤治疗贫血为例 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(4): 398-405.
- [25] Zhou Y Y, Zhou B, Pache L, *et al.* Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523.
- [26] Yu G C, Wang L G, Han Y Y, *et al.* clusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. *OMICS*, 2012, 16(5): 284-287.
- [27] Wu T Z, Hu E Q, Xu S B, *et al.* clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data [J]. *Innovation*, 2021, 2(3): 100141.
- [28] 汝锦龙. 中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2015.
- [29] 贾颖, 王佳敏, 杨大伟, 等. 基于网络药理学探讨秦柏洗液对寻常型银屑病抗炎作用的研究 [J]. 中医外治杂志, 2019, 28(6): 3-6.
- [30] 聂欣, 庞兰, 鲜静, 等. 整合文献计量学、血清药物化学及网络药理学辨识经典名方化肝煎关键质量属性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(02): 382-394.
- [31] Wang X, Shen Y H, Wang S W, *et al.* PharmMapper 2017 update: A web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W356-W360.
- [32] Wang J C, Chu P Y, Chen C M, *et al.* idTarget: A web server for identifying protein targets of small chemical molecules with robust scoring functions and a divide-and-conquer docking approach [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(Web Server issue): W393-W399.
- [33] 王伽伯, 肖小河. 中药的间接调控作用与间接作用型中药的创新发展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5443-5449.
- [34] 任艳, 邓燕君, 马焱彬, 等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4789-4797.
- [35] Liu J Q, Liu J, Tong X L, *et al.* Network pharmacology prediction and molecular docking-based strategy to discover the potential pharmacological mechanism of Huai Hua San against ulcerative colitis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3255-3276.
- [36] Zhang L X, Tian Y G, Zhao P, *et al.* Network pharmacology analysis uncovers the effect on apoptotic pathway by Bu-Fei Formula for COPD treatment [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115022.
- [37] 张柏娥, 张琳, 孙敏, 等. 黄连与吴茱萸经典配伍系列解热作用研究 [J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(4): 43-46.
- [38] 陈艳芬, 陈蔚文, 李茹柳, 等. “左金丸”与“反左金”的药效学反应比较研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(10): 67-69.
- [39] 张凯月, 张楠茜, 吕经纬, 等. 基于中药复方配伍理论探索量效加权在网络药理学研究中的应用: 以补肾壮骨汤抗骨质疏松的药效物质和作用机制分析为例 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(7): 738-747.
- [40] Wu Y R, You X J, Lin Q F, *et al.* Exploring the pharmacological mechanisms of Xihuang Pills against prostate cancer via integrating network pharmacology and

- experimental validation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 791269.
- [41] Jin D, Liu F, Yu M, *et al.* Jiedu Tongluo Baoshen Formula enhances podocyte autophagy and reduces proteinuria in diabetic kidney disease by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115246.
- [42] 李梢, 张鹏, 王鑫, 等. 网络靶标理论、关键技术与中医药应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(9): 3261-3269.
- [43] 许海玉, 刘振明, 付岩, 等. 中药整合药理学计算平台的开发与应用 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3633-3638.
- [44] 刘思鸿. 基于群体协同算法的中药复方优化方法研究及应用 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
- [45] Zeng X X, Zhu S Y, Lu W Q, *et al.* Target identification among known drugs by deep learning from heterogeneous networks [J]. *Chem Sci*, 2020, 11(7): 1775-1797.
- [46] 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.

[责任编辑 赵慧亮]