

## 网络药理学与中医药现代研究的若干进展

张彦琼<sup>1</sup>, 李 梢<sup>2</sup>

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 清华大学清华信息国家实验室  
生物信息学研究部, 北京 100084)

**摘要:** 中医药具有以整体观和辨证论治为特色的理论体系和几千年的临床实践经验, 中医药现代化亟需建立符合其整体特点的科学研究方法。随着医学与生命科学步入大数据时代, 系统生物学、多向药理学、生物信息学等多学科快速发展, 网络药理学作为药物研究的新模式应运而生, 其整体性、系统性的特点与中医药整体观、辨证论治、组方配伍的原则不谋而合。网络药理学从整体的角度探索药物与疾病间的关联性, 强调从“单靶标”向“网络靶标”研究模式的转变, 因此, 它与中医药的有机结合是一个富有原创性的研究方向。本文简要分析和论述了网络药理学在中医“理法方药”诊疗过程中的有关研究进展, 以及中药网络药理学面对的挑战, 并对进一步研究提出了一些建议。

**关键词:** 网络药理学; 网络靶标; 中草药; 证候; 方剂

**中图分类号:** R96, R285 **文献标志码:** A

**文章编号:** 1000-3002(2015)06-0883-10

**DOI:** 10.3867/j.issn.1000-3002.2015.06.002

中医学是以整体、动态、辨证的观点把握生命、疾病和药物的关系, 其特色是“辨证论治”和“整体观念”。中医药历经千百年的临床实践, 积累了丰富的经验。中药及其方剂具有多成分、多途径和多靶点协同作用等特点, 在防治复杂疾病方面具有其自身的特色和优势。然而, 由于缺少适合于分析疾病和中药两方面复杂性的研究方法, 目前中医药研究仍面临一些难点。例如, 中药药效物质基础和作用机制不明确, 中医辨证论治、中药药性和方剂配伍等传统理论的科学基础不清晰, 缺乏科学合理的药效和安全性评价体系等。因此, 建立能反映中医药整体特色的研究新策略和新方法, 成为中医药现代化的当务之急。

**基金项目:** 国家自然科学基金(81225025); 北京市科技新星计划(Z1511000003150126)

**作者简介:** 张彦琼, 博士, 助理研究员, 主要从事中医药网络药理学研究。

**通讯作者:** 李 梢, Tel: (010) 62797035, E-mail: shaoli@mail.tsinghua.edu.cn



李 梢, 清华大学教授、博士生导师, 清华信息国家实验室生物信息学研究部副主任。主要从事网络药理学与中医药现代化研究, 在提出“网络靶标”理论、创建网络药理学关键技术、开拓中药网络药理学方面取得系列成果。主持国家自然科学基金重点项目 2 项, 发表论文 90 余篇, 国内外引用 2000 余次, 单篇 SCI 引用最高 271 次, 获中国、美国发明专利 8 项。研究成果多次被 *Nature China*、F1000 和美国《华尔街日报》等报道, 入选“2014 世界中医药十大新闻”。现任世界中医药学会联合会网络药理学专业委员会会长、中国药理学学会网络药理学专业委员会副主任委员, *Sci Rep* 等刊物编委。2012 年获国家杰出青年科学基金, 曾获国家科技进步二等奖、国家教学成果二等奖、茅以升北京青年科技奖和全国优秀博士学位论文等奖励。

中药是中医传统理论的载体, 利用现代先进科学技术, 对中医药进行研究, 使传承与创新结合, 将赋予中医药新的科学内涵。随着现代科技进入组学和大数据时代, 系统生物学和生物信息学等新兴交叉学科快速兴起, 国内外学者开始从复杂网络的角度探索疾病与药物的系统性研究方式, “网络药理学”这一新学科由此开端并快速发展。2007 年, 我国学者李梢等在国际上首先报道了中医寒热证生物分子网络和寒热方剂的网络调节效应<sup>[1]</sup>, 并提出基于生物网络的中药方剂研究框架<sup>[2]</sup>。同年, 英国邓迪大学 Hopkins 提出“网络药理学”(network pharmacology)一词<sup>[3]</sup>, 随后将网络药理学作为“下一代药物研发模式”进行阐述<sup>[4]</sup>。近年来, 网络药理学与中医药研究取得了快速的发展, 吸引了多学科研究者的关注。

网络药理学基于“疾病-基因-靶点-药物”相互作用网络, 系统综合地观察药物对疾病网络的干预与影响, 从而揭示药物协同作用于人体的奥秘。该研究策略的整体性、系统性特点与中医学从整体的角

度去诊治疾病的理论,中药及其方剂的多成分、多途径、多靶点协同作用的原理殊途同归。网络药理学反映了大数据时代生物医药系统性研究的新趋势,适应了中医药对系统性研究方法的迫切需求,并能很好地与我国传统中医药结合而体现原创性。因此,网络药理学近年来已成为医药领域,尤其是中医药研究领域的一个前沿和热点,并有望成为衔接中、西医药的一个新的桥梁。

结合有关研究进展,本文简要分析和论述网络药理学在中医“理法方药”诊疗过程中的应用情况,主要包括证候的生物学基础、中药方剂的组方原理、配伍规律和中药药效物质筛选等方面的研究现状,并简介网络药理学研究常用的工具和数据库资源。在此基础上,针对中药网络药理学面临的挑战和可能的发展方向作初步探讨。

## 1 网络药理学与中医证候生物学基础研究

### 1.1 中医证候生物学基础研究中的重点和难点

中医学的基本特点在于整体观和辨证论治,以病证结合、方证相应,即“病-证-方”结合的诊疗模式为特色。证候是中医整体观、辨证论治、方剂干预这一特色诊疗体系的核心内容<sup>[6]</sup>,也可看作是对疾病复杂性和中药长期临床实践的一种经验归纳。理解证候的生物学基础,是认识中药药性等中药特色内涵和中药传统功效的一个关键。然而,证候理论的科学诠释、方剂的物质基础与作用机制又是制约中医药现代化发展的瓶颈<sup>[6]</sup>。证候的生物学基础不清、病证关联机制不明,对于理解中药方剂的传统功效、拓展中药方剂在现代医学体系下的应用造成了很大阻碍。证候来自于对患者整体状态的诊察,其生物学基础难以用单一指标来体现。从复杂生物系统的角度,利用网络分析的方法开展证候研究、分析病证方关联机制,是一个符合中医整体特色的新研究策略<sup>[7]</sup>。

### 1.2 网络药理学在中医证候研究中的应用

网络药理学融合“疾病-表型-基因-药物”多层次信息,从系统的、网络的角度理解疾病或证候表型与生物分子的关系,采用这种“疾病/证候表型-生物分子网络”的思路,研究中医药证候生物学基础和生物标志物已取得较好的进展。

李梢<sup>[1]</sup>课题组运用网络药理学和系统生物学方法,较早从生物分子网络的角度,针对证候的生物学基础展开研究,形成了适用于阐释“病-证-方”系统内涵的“表型网络-生物分子网络-药物网络”研究

构架,并提出了“证候生物分子网络标志”的构想。以中医“寒、热”基本辨证纲领为范例,该课题组建立了基于神经内分泌-免疫系统的寒、热证生物分子网络,发现寒证生物分子网络以激素的功能模块为主,热证的生物分子网络以细胞因子的功能模块为主,神经递质功能模块共同分布于 2 个网络;发现寒热证生物分子网络具有无标度(scale-free)性质,即网络的功能实现主要依赖于一些关键节点,这些关键节点有望成为寒证、热证的生物分子网络标志;还发现该网络能较好地表征寒性中药组方清络饮、温热中药组方温络饮“同病异治”的不同生物效应<sup>[1]</sup>。此外,作者还从寒证家系患者<sup>[8]</sup>,以及慢性胃炎典型的寒证、热证患者中,发现了寒证、热证存在能量代谢与免疫调节网络失衡的两种基因表达模式,进而通过验证网络关键节点,发现寒证、热证患者的潜在生物标志<sup>[9]</sup>;并首次开展中医“寒、热”证候的舌苔微生物组研究,对慢性胃炎“寒、热”证患者和正常人的舌苔微生物组进行高通量测序和生物信息学分析,构建出“寒、热”证差异性舌苔微生物网络,提示舌苔微生物群落是区分“寒、热”证患者的一种新型生物标志<sup>[10]</sup>。上述研究将证候分子网络标志应用于证候客观化与个体化诊疗、中医药临床效果评价、方剂与中药药性等研究领域,为证候生物学基础研究提供了一条新思路,即以网络平衡的观点来阐释证候生物学本质,并利用网络关键节点作为证候的生物标志物。

吕爱平<sup>[11]</sup>课题组以热证类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)为切入点,通过构建、分析其对应的分子网络及药物靶标网络,探讨“药-证对应”的机制。结果表明,RA 热证的分子网络和对证中药靶点的分子网络所涉及共同生物学通路:粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)信号通路、细胞毒性 T 细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA4)信号通路、T 细胞受体信号通路及辅助 T 细胞中的 CD28 信号通路,可能是对证中药治疗 RA 热证“药-证对应”的分子机制之一。

网络药理学在中医其他“证”的研究中也取得了一定成果。风邪犯肺证、肺气失宣证和气道挛急证是咳嗽变异性哮喘最常见的 3 证。杨洪军<sup>[12]</sup>课题组对治疗上述证的关键中药进行系统分析,发现这些中药能通过调控类固醇代谢、炎症-免疫相关通路及离子传导和转运等生物学通路,分别对咳嗽变异性哮喘的 3 证起到治疗作用。网络药理学也被应用于



揭示 RA 虚证<sup>[13]</sup>、肝癌虚证<sup>[14]</sup>和急性缺血性卒中的风痰瘀阻证<sup>[15]</sup>的生物学基础。此外,有研究通过整合网络药理学分析和生物信息学建模,构建了用于抑郁症 7 种证型预测的模型<sup>[16]</sup>。

## 2 网络药理学与中药方剂配伍理论的研究

### 2.1 中药方剂研究中的重点和难点

中药方剂是中药防病治病的主要形式,是在中医整体观和辨证论治原则指导下,依据中药药性、方剂配伍等理论而组成的具有特定主治功效的中药处方。阐明中药方剂配伍的科学基础是中医药现代化的一个关键问题<sup>[6]</sup>。然而,中药处方包含了众多物质及其相互作用,方剂配伍是以调节患者的整体功能为特点。方剂组成物质的数量、比例及其与患者机体的关系等均具有高度的复杂性,从网络的角度有助于理解这种复杂关系。分析方剂中的药效物质与机体内生物分子之间的相互作用网络,挖掘方剂的综合效应、整体调节机制,从网络调控的角度设计组方用药的新原则,是此领域研究值得关注的重点和难点。

### 2.2 网络药理学在中药方剂研究中的应用

网络药理学强调整体性、动态性的特点,同时倡导多靶点的给药原则。中药方剂中“七情配伍”、“君臣佐使”等原则,均体现了中医系统调控的思想,与网络药理学研究思路基本一致,同时也能对网络药理学的发展提供源动力。

李梢<sup>[17]</sup>首次提出了“网络靶标”的概念,由此研究中中药方剂作用的分子机制。“网络靶标”是以病证生物分子网络的核心环节为靶标,通过衡量方药成分的靶标谱与病证分子网络关键环节的关系,发现中药方剂的药效物质及其作用机制;通过分析方剂所含成分的靶标在网络上的分布规律,探索药性、“君臣佐使”、“七情合和”等方剂特色内涵的网络特征;进一步利用这种网络特征来预测组方用药的临床生物标志,并利用所发现的规律来进行组方用药的理性设计。目前,网络靶标思想已应用于中药方剂的多个研究领域。例如,作者建立了命名为 NIMS 的计算方法,能对具有协同作用的药物或中药成分组合进行大规模的筛选和优化<sup>[18]</sup>。还通过分析中药网络-靶标网络-疾病网络的联合模块来剖析传统中药方剂配伍的规律。该研究首先建立了以中药处方距离为基础的交互信息模型(distance-based mutual information model, DMIM),能以联合交互信息的平均信息量以及中药在处方中的君

臣佐使间距来辨别众多药方中功效相近的中药组合,并构建中药网络。采用 DMIM 方法分析 3865 个传统处方的中药网络,能较好诠释传统的中药配伍药对及其治疗特点,同时还发现了新的具有协同或拮抗作用的药对<sup>[19]</sup>。进而,作者以六味地黄方(LWDH)为例,提出一个新颖的概念,即联合模块(co-module),通过中药-靶标-疾病的多层网络联合模块分析,探讨中药传统方剂的配伍机制,在对 LWDH 药方和 LWDH 治疗的疾病表型分析中发现, LWDH 治疗的疾病具有统计上显著的相似表型,且这些联合模块富集于代谢和免疫等多种通路,由此对 LWDH 滋阴的传统功效,以及临床上“异病同治”的机制给出了新的阐释<sup>[19-20]</sup>。

近来,与网络药理学相近的一些概念也相继被提出,如系统药理学<sup>[21]</sup>、网络毒理学<sup>[22]</sup>、网络方剂学<sup>[23]</sup>、整合药理学<sup>[24]</sup>和模块药理学<sup>[25]</sup>等,其特点均是采用网络分析的思路与方法,通过与其他方法的有机结合,对中药方剂的物质基础、生物效应及其药效机制开展网格化、系统化的整合研究。

可见,将网络药理学运用于中药方剂的相关研究,能有效结合宏观整体与微观机制,有助于揭示方剂的科学内涵,为中药的临床合理使用、创新中药的研制提供科学依据,也有利于丰富中药方剂的研究内容,促进方剂关键科学问题的解决,并开拓现代药物研发思路。

## 3 网络药理学与中药药效物质基础研究

### 3.1 中药药效物质基础研究中的重点和难点

中药既是在传统中医学、中药学理论指导下的应用体系,又是一个复杂的化学体系。目前分析这一复杂体系的研究方法取得了可喜的进展,药物化学、植物化学、组合化学、化学信息学以及指纹图谱、色/质谱联用等方法与手段得到了普遍运用,中药的药物/药效代谢动力学、药物基因组学等研究也相继开展。随着数据的积累和复杂性的增加,此领域研究的难点和重点是:①从中药大量的化学成分中筛选药效物质,并进行优化组合;②如何阐释中药成分的多靶点、多途径调节机制;③区分中药的量效、毒效关系;④在靶向药物、生物药物等现代药物快速发展的背景下,明确中药的特点、优势并促使其创新发展<sup>[7]</sup>。

### 3.2 网络药理学在中药药效物质基础研究中的应用

网络药理学基于药物与药物之间在结构、功效等方面的相似性,同时考虑机体内靶标分子、生物

效应分子的多种相互作用关系,通过构建药物-药物、药物-靶标等网络,能够有效地预测药物的功效或者特定功效对应的药物,是中药药效物质基础研究的一种新手段。

例如,李梢<sup>[19]</sup>课题组利用网络靶标的方法,从方剂中预测有效成分或组合。以肿瘤血管新生的干预为例,利用互信息熵等信息从中医传统的络病方剂中提取了中药核心配伍网络,从网络中预测出多种成分的抗血管新生作用,并进一步证实这些成分均能有效作用于肿瘤血管新生的分子网络。王耘等<sup>[26]</sup>整合已有的中药药效物质,并利用细胞信号通路数据库、代谢网络数据库和基因调控网络数据库等构建了中药功效分子网络,从分子层次探索中药药效物质基础。杨洪军<sup>[27]</sup>课题组将化学组分分析、体内吸收、分布、代谢排泄(ADME)过程预测和网络药理学分析相整合,针对中成药龙血竭含片,鉴定到 22 种可吸收入血的化学组分和 8 种代谢产物,同时发现其有效成分主要通过调节核苷酸结合寡聚化结构域 2 (nucleotide binding oligomerization domain, NOD) 样受体通路中的热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90)、beta1 肾上腺素受体(adrenoceptor beta 1, ADRB1)、ADRB2、白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、I $\kappa$ B 激酶 alpha (I $\kappa$ B kinase alpha, IKKA) 和 IKKB 等核心分子,促进肠道抗微生物屏障的形成和抑制炎症反应,达到治疗结肠炎的效果。冯芳等<sup>[28]</sup>在鉴定栀子大黄汤主要活性成分的基础上,结合成分-靶标相互作用网络分析,进一步筛选该方在缓解酒精性肝病中的抗氧化药效物质。可见,从网络的角度预测、分析和阐明中药的药效物质,有利于深入挖掘中药的药效物质基础,并理解其作用机制。

#### 4 网络药理学研究常用的工具和数据库资源

随着国内外研究的快速发展,网络药理学目前已经成为药物机制研究和新药研发的新思路。近年来,多种相关数据库的构建、计算方法的开发为网络药理学研究提供了重要的支撑。

网络药理学常用的数据库包括药物信息数据库 (DrugBank 和 STITCH)、药物活性成分数据库 (ChEMBL 和 PubChem)、表型与基因型关联数据库 (OMIM) 和生物分子相互作用数据库 (HPRD, BIND, DIP, HAPPI, MINT 和 String) 等。基于这些生物学数据库以及临床和实验研究结果,通过有效

的算法,网络药理学能够从系统生物学角度,在分析“疾病表型-基因-靶点-药物”相互作用网络的基础上,来观察药物对病理网络的干预与影响,使研发的新药更接近于疾病的实际情况<sup>[29]</sup>。近年来,国内外研究者对于构建疾病-靶点-药物网络的算法或软件进行了一些有益的探索<sup>[30]</sup>,发展了较多适合于网络分析的计算方法。例如,Random walk 算法是一种常用的网络聚类算法,从任意一个节点(疾病,或靶点,或药物)出发,随机计算该节点与其邻近节点的相似性,构建疾病-靶点-药物网络,以揭示药物-靶点网络各节点之间的相关性<sup>[31]</sup>。Vanunu 等<sup>[32]</sup>发展了一种 PRINCE 算法,基本假设为:引起相似疾病的基因倾向于在蛋白质相互作用网络中相近,首先查询某一疾病及其类似疾病,将类似疾病的因果基因连接起来,建立蛋白-蛋白相互作用网络,经过反复迭代流动到每个节点的流量收敛之后,根据节点的流量,对蛋白质进行打分。Nibbe 等<sup>[33]</sup>提出了集成蛋白组学优选法并开发了应用软件 Pajek,用于疾病表型候选子网络的发现等。2006–2011 年,针对疾病、证候、中西药物有关的网络药理学研究,李梢<sup>[34]</sup>课题组共创建了 14 种方法 (CIPHER, drugCIPHER, comCIPHER, CIPHER-HIT, DMIM, NADA, NIMS, SAF, LMMA, CSPN, sGSCA, ClustEx, GIFT 和 DGPSubNet) 和 2 个数据平台 (HerbBioMap 和 dbNEI),这些方法体现了“网络靶标”的核心思路,并在中药方剂六味地黄方<sup>[20]</sup>、清络饮<sup>[35]</sup>、乌头汤<sup>[36]</sup>和葛根芩连汤<sup>[37]</sup>等中药方剂的药效物质发现、协同作用机制、病证方关联机制和生物标志、新活性成分发现等方面取得了较好的应用成果。这些数据分析工具和数据库资源,促进了网络药理学,尤其是中药网络药理学的快速发展和应用(表 1)。

#### 5 网络药理学在中医药领域面临的挑战

网络药理学突破了单靶点研究模式的束缚,从“网络靶标”的研究策略出发,使以“一个药物,一个靶标,一种疾病”为主导的传统新药研发理念产生转变,对中医药的整体性、系统性研究起到了重要支撑。中药网络药理学研究虽然起步不久,然而发展迅速,本文仅对部分研究进展作了简要概括,还有很多研究未包括在内。例如,2012–2014 年, *Evid Based Complement Alternat Med* 杂志首次出版了一个“中药网络药理学”专刊,其中就收录了 27 篇相关论文<sup>[78]</sup>,近期该领域的有关研究继续蓬勃发展。

表1 网络药理学部分算法、常用网络图绘制软件和相关数据库

类型	名称	概述	应用范畴	文献
算 法	CIPHER	基于网络的疾病基因预测方法	疾病基因预测	[38]
	drugCIPHER	基于网络的药物靶标和功能预测方法	药物靶标预测	[39-40]
	comCIPHER	药物-基因-疾病的网络共模块分析方法	药物作用机制挖掘	[41]
	CIPHER-HIT	基于模块化分析的疾病基因预测方法	疾病基因预测	[42]
	DMIM	中药方剂的药物网络构建方法	药物作用机制挖掘	[25]
	NADA	基于网络靶标的药物作用预测方法	药物作用机制挖掘	[43]
	NIMS	基于网络靶标的多成分协同作用和药物组合预测方法	药物组合设计	[19, 44-45]
	SAF	协同作用评价因子	药物组合设计	[46]
	LMMA	疾病特异性的生物分子网络构建方法	疾病分子机制挖掘	[47]
	CSPN	疾病特异性的通路网络构建方法	疾病分子机制挖掘	[48]
	GIFT	基于全局优化的药物-靶标相互作用特征预测方法	药物设计	[49]
	DGPsubNet	基于药物-基因-疾病相干子网,筛选药物和疾病共同相关的基因功能模块	药物作用机制挖掘	[50]
	sGSCA	基于基因共表达标签的通路网络分析方法	疾病分子机制挖掘	[51]
	ClustEx	疾病特异性的基因模块分析方法	疾病分子机制挖掘	[52]
软 件	Pajek	复杂网络分析和绘制工具,在 Windows 环境下运行,用于上千乃至数百万个结点大型网络的分析和可视化	复杂网络分析工具	[53]
	CytoScape	图形化显示网络并进行分析和编辑的软件,支持多种网络描述格式,也可以用以 Tab 制表符分隔的文本文档或 Microsoft Excel 文件作为输入,或者利用软件本身的编辑器模块直接构建网络	图形化显示网络并进行分析和编辑的软件	[54]
	NAViGaTOR	网络可视化工具,支持多种网络描述格式,也可以用以 Tab 制表符分隔的文本文档作为输入	网络可视化工具	[55]
数 据 库	DrugBank	药物信息数据库	收集已知药物的靶标等信息	[56]
	STITCH	化合物和蛋白质互作关系数据库	收集化合物与蛋白之间的相互作用信息	[57]
	ChEMBL	药物化学成分数据库	收集药物所含化合物信息	[58]
	PubChem	药物化学成分数据库	收集药物所含化合物信息	[59]
	OMIM	疾病相关分子数据库	收集已知的疾病相关分子信息	[60]
	KEGG	生物分子通路数据库	收集生物分子所参与的通路信息	[61]
	String	生物分子相互作用信息数据库	收集基因的相互作用信息	[62]
	HAPPI	蛋白质相互作用信息数据库	收集蛋白质的相互作用信息	[63]
	Reactome	蛋白质相互作用信息数据库	收集蛋白质的相互作用信息	[64]
	OPHID	蛋白质相互作用信息数据库	收集蛋白质的相互作用信息	[65]
	InAct	蛋白质相互作用信息数据库	收集蛋白质的相互作用信息	[66]
	HPRD	蛋白质相互作用信息数据库	收集蛋白质的相互作用信息	[67]
	MINT	蛋白质相互作用信息数据库	收集蛋白质的相互作用信息	[68]
	DIP	蛋白质相互作用信息数据库	收集蛋白质的相互作用信息	[69]
	PDZBase	蛋白质相互作用信息数据库	收集蛋白质的相互作用信息	[70]
	TCM Database@Taiwan	中药化学数据库,数据来源是人工阅读文献收集	收集中药的化学成分信息	[71]
	TCMID	中药化学数据库,数据来源是数据挖掘和数据库整合	收集中药的化学成分信息	[72]
	HIT	中药化学数据库,数据来源是人工阅读文献收集	收集中药的化学成分信息	[73]
	TCMSP	中药化学数据库,数据来源是人工阅读文献收集	收集中药的化学成分信息	[74]
	HerbBioMap	中医药生物信息数据库	收集中医证候表型和中药成分与靶点信息	[75]
	dbNEI	神经-内分泌-免疫系统及其相关疾病和药物数据库	收集与 NEI 系统相关的疾病和药物信息	[8,76]



同时,作为药物研究、尤其是中医药研究的一种新方法,网络药理学的发展也面临着诸多挑战。

首先,随着高通量测试技术的快速发展,如何整合多种组学技术(包括基因组学、转录组学、蛋白组学、表观组学、代谢组学等)所产出的海量数据,结合网络层次的临床与实验研究方法,建立有效的网络分析平台,从而筛选新型的药物组合靶点、疾病治疗的网络靶标、优化组方和促进药物创制、发现指导药物精准使用的生物标志物,是本领域亟待解决的问题之一。

其次,网络药理学是利用网络学科的语言,将复杂生物系统的相互作用抽象表达为网络。因此,如何深入理解病证的内在网络调控机制,如何建立符合中药多成分、多途径和多靶点复杂关系的网络,还需要从理论分析、算法发展和实际应用等方面进行更多的探索和检验。

第三,虽然基于网络药理学的多靶标药物开发策略优于单靶标策略,但多靶点药物的研发目前还存在诸多难题。就中医药研究而言,多数中药成分对靶标的亲和性低、靶标谱广,加之病证机制复杂,如何在网络靶标的基础上找到中药作用、特定病证机制的客观表征和衔接点,建立新型的中药毒、效划分模型<sup>[78]</sup>,建立中医药有效性和安全性的新型评价和优化方法,值得进一步探索。

第四,网络药理学研究需要整合大量的数据库信息和临床、实验数据。目前中医药相关的数据积累还有很大不足,同时数据的质量、不可控性、异质性问题亟需解决。网络药理学研究一方面需要加强中医药生物信息、化学信息数据库的建设和对国际众多公共数据库的有效利用,另一方面需要不断发展能够从大数据中获得真正发现的信息处理与分析方法,以及对网络预测结果进行临床和实验验证的方法。因此,计算、临床、实验等多学科的深入交叉、协作与整合,是网络药理学持续发展的必要基础。

## 6 展望

中医药有着几千年的历史,其中蕴藏着巨大的新药创制资源,是未来个体化医疗发展、多靶点药物发现的源泉。网络药理学研究策略符合中医药学对疾病整体性的认识,既体现前沿科技的特点,又适于结合中医药核心理论,有利于筛选中药的有效成分及阐释中药的作用机制,有利于发现中药的组效关系及其方剂配伍规律,有利于为中医药

的创新发展提供新的科学依据,有助于中药的新药创制。

虽然网络药理学还处于初步阶段,在很多方面还存在局限性和亟待解决的问题,但随着中医药基础与临床研究的数据积累、随着计算与实验方法的深入交叉、随着各种组学技术以及高内涵/高通量技术的发展,将会为此领域的研究工作提供更多、更可靠的信息,便于其从整体的角度,全面理解疾病的分子机制和药物的作用机制,为药物研发、临床诊断及个性化治疗提供关键技术支撑,也为中医药现代化和国际化提供一条新的途径。

## 参考文献:

- [1] Li S, Zhang ZQ, Wu LJ, Zhang XG, Li YD, Wang YY. Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network[J]. *IET Syst Biol*, 2007, 1(1): 51-60.
- [2] Li S. Framework and practice of network-based studies for Chinese herbal formula[J]. *J Chin Integr Med*(中西医结合学报), 2007, 5(5):489-493.
- [3] Hopkins AL. Network pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10):1110-1111.
- [4] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [5] Chen KX, Jiang HL, Luo XM, Shen JH. Drug Discovery in post-genome era: trend and practice[J]. *Chin J Nat Med*(中国天然药物), 2004, 2(5): 257-260.
- [6] Lu AP, Li S. Principle and application of Chinese medicine syndrome differentiation and disease classification[J]. *Chin J Integrated Tradit West Med*(中国中西医结合杂志), 2010, 30(1):84-86.
- [7] Li S, Wang YY, Ji L, Li YD. A discussion and case study of complexities in traditional Chinese medicine[J]. *J Syst Simul*(系统仿真学报), 2002, 14(11):1429-1431,1442.
- [8] Ma T, Tan C, Zhang H, Wang M, Ding W, Li S. Bridging the gap between traditional Chinese medicine and systems biology: the connection of cold syndrome and NEI network[J]. *Mol Biosyst*, 2010, 6(4): 613-619.
- [9] Li R, Ma T, Gu J, Liang X, Li S. Imbalanced network biomarkers for traditional Chinese medicine syndrome in gastritis patients[J]. *Sci Rep*, 2013, 3:1543.

- [10] Jiang B, Liang X, Chen Y, Ma T, Liu L, Li J, *et al*. Integrating next-generation sequencing and traditional tongue diagnosis to determine tongue coating microbiome[J]. *Sci Rep*, 2012, **2**:936.
- [11] Niu XY, Li J, Lu C, Li L, Guo HT, Liu CF, *et al*. The molecular mechanism of 'Herbs-Pattern Correspondence' in RA with heat pattern based on network pharmacology[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2012, **18**(8):299-303.
- [12] Chen D, Zhang F, Tang S, Chen Y, Lu P, Wen S, *et al*. A network-based systematic study for the mechanism of the treatment of Zhengs related to cough variant asthma[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, **2013**:595924.
- [13] Wang M, Chen G, Lu C, Xiao C, Li L, Niu X, *et al*. Rheumatoid arthritis with deficiency pattern in traditional Chinese medicine shows correlation with cold and hot patterns in gene expression profiles[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, **2013**:248650.
- [14] Chen QL, Lu YY, Zhang GB, Song YN, Zhou QM, Zhang H, *et al*. Characteristic analysis from excessive to deficient syndromes in hepatocarcinoma underlying miRNA array data[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, **2013**:324636.
- [15] Dai W, Liu X, Zhang Z, Chen J, Guo R, Zheng H, *et al*. A two-level model for the analysis of syndrome of acute ischemic stroke: from diagnostic model to molecular mechanism[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, **2013**:293010.
- [16] Song J, Liu X, Deng Q, Dai W, Gao Y, Chen L, *et al*. A network-based approach to investigate the pattern of syndrome in depression[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, **2015**:768249.
- [17] Li S. Network target: a starting point for traditional Chinese medicine network pharmacology[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2011, **36**(15):2017-2020.
- [18] Li S, Zhang B, Zhang N. Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine[J]. *BMC Syst Biol*, 2011, **5**(Suppl 1):S10.
- [19] Li S, Zhang B, Jiang D, Wei Y, Zhang N. 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.
- [20] Liang X, Li H, Li S. A novel network pharmacology approach to analyse traditional herbal formulae: the Liu-Wei-Di-Huang pill as a case study[J]. *Mol Biosyst*, 2014, **10**(5):1014-1022.
- [21] Zhao S, Iyengar R. Systems pharmacology: network analysis to identify multiscale mechanisms of drug action[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2012, **52**:505-521.
- [22] Fan XH, Zhao XP, Jin YC, Shen XP, Liu CX. Network toxicology and its application to traditional Chinese medicine[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2011, **36**(21):2920-2922.
- [23] Fan XH, Cheng YY, Zhang BL. Network formulaology: a new strategy for modern research of traditional Chinese medicine formulae[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2015, **40**(1):1-6.
- [24] Xu HY, Yang HJ. Integrative pharmacology: new paradigm of modernization of Chinese medicine[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2014, **39**(3):357-362.
- [25] Wang Z, Wang YY. Modular pharmacology: deciphering the interacting structural organization of the targeted networks[J]. *Drug Discov Today*, 2013, **18**(11/12):560-566.
- [26] Wang Y, Zhang YL, Shi XY, Qiao YJ. Construction and application of TCM function networks[J]. *World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med Mater Med*(世界科学技术-中医药现代化), 2008, **10**(5):105-108.
- [27] Xu H, Zhang Y, Lei Y, Gao X, Zhai H, Lin N, *et al*. A systems biology-based approach to uncovering the molecular mechanisms underlying the effects of dragon's blood tablet in colitis, involving the integration of chemical analysis, ADME prediction, and network pharmacology[J]. *PLoS One*, 2014, **9**(7):e101432.
- [28] An L, Feng F. Network pharmacology-based antioxidant effect study of zhi-zi-da-huang decoction for alcoholic liver disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, **2015**:492470.
- [29] Xu HY, Huang LQ, Lu P, Yang HJ. Application of ADME process *in vivo* in combination with network pharmacology in study of traditional Chinese medicine[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2012, **37**(2):142-145.
- [30] Liu AL, Du GH. Network pharmacology: new guidelines for drug discovery[J]. *Acta Pharm Sin*(药学报), 2010, **45**(12):1472-1477.
- [31] Chen X, Liu MX, Yan GY. Drug-target interaction prediction by random walk on the heterogeneous

- network[J]. *Mol Biosyst*, 2012, **8**(7): 1970-1978.
- [32] Vanunu O, Magger O, Ruppin E, Shlomi T, Sharan R. Associating genes and protein complexes with disease via network propagation [J]. *PLoS Comput Biol*, 2010, **6**(1):e1000641.
- [33] Nibbe RK, Koyutürk M, Chance MR. An integrative-omics approach to identify functional sub-networks in human colorectal cancer[J]. *PLoS Comput Biol*, 2010, **6**(1):e1000639.
- [34] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, **11**(2): 110-120.
- [35] Zhang B, Wang X, Li S. An integrative platform of TCM network pharmacology and its application on a herbal formula, Qing-Luo-Yin[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, **2013**:456747.
- [36] Zhang Y, Bai M, Zhang B, Liu C, Guo Q, Sun Y, et al. Uncovering pharmacological mechanisms of Wu-tou decoction acting on rheumatoid arthritis through systems approaches: drug-target prediction, network analysis and experimental validation [J]. *Sci Rep*, 2015, **5**:9463.
- [37] Li H, Zhao L, Zhang B, Jiang Y, Wang X, Guo Y, 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 Complement Alternat Med*, 2014, **2014**:495840.
- [38] Wu X, Jiang R, Zhang MQ, Li S. Network-based global inference of human disease genes[J]. *Mol Syst Biol*, 2008, **4**:189.
- [39] Zhao S, Li S. Network-based relating pharmacological and genomic spaces for drug target identification[J]. *PLoS One*, 2010, **5**(7):e11764.
- [40] Li S, Zhao S. Network-based identification of drug target and drug action [基于蛋白质网络的药物靶标确定和(或)药物功能确定方法]: China, ZL201010218468.X[P]2010-10-21.
- [41] Zhao S, Li S. A co-module approach for elucidating drug-disease associations and revealing their molecular basis[J]. *Bioinformatics*, 2012, **28**(7): 955-961.
- [42] Yao X, Hao H, Li Y, Li S. 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.
- [43] Li LS, Zhang NB, Li S. Ranking effects of candidate drugs on biological process by integrating network analysis and gene ontology [J]. *Chin Sci Bull*, 2010, **55**(26):2974-2980.
- [44] Li S, Zhang NB, Zhang B. Method of network-based identification of multicomponent synergy and compositions for use as effective component of anti-angiogenesis medicines[P]. USA, 8112230 B2[2012-02-07].
- [45] Li S, Zhang N, Zhang B. Network-based identification of synergistic drug combination(基于基因网络的药物组合协同作用确定方法): China, ZL200810239284.4[P]. 2008-10-23.
- [46] Yan H, Zhang B, Li S, Zhao Q. A formal model for analyzing drug combination effects and its application in TNF- $\alpha$ -induced NF $\kappa$ B pathway [J]. *BMC Syst Biol*, 2010, **4**:50.
- [47] Li S, Wu L, Zhang Z. Constructing biological networks through combined literature mining and microarray analysis: a LMMA approach[J]. *Bioinformatics*, 2006, **22**(17): 2143-2150.
- [48] Huang Y, Li S. Detection of characteristic sub pathway network for angiogenesis based on the comprehensive pathway network[J]. *BMC Bioinformatics*, 2010, **11**(Suppl 1):S32.
- [49] Gu J, Chen Y, Li S, Li Y. Identification of responsive gene modules by network-based gene clustering and extending: application to inflammation and angiogenesis[J]. *BMC Syst Biol*, 2010, **4**:47.
- [50] Zu S, Chen T, Li S. Global optimization-based inference of chemogenomic features from drug-target interactions [J]. *Bioinformatics*, 2015, **31** (15): 2523-2529.
- [51] Wang L, Wang Y, Hu Q, Li S. Systematic analysis of new drug indications by drug-gene-disease coherent subnetworks [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2014, **3**:e146.
- [52] Wang T, Gu J, Yuan J, Tao R, Li Y, Li S. Inferring pathway crosstalk networks using gene set co-expression signatures [J]. *Mol Biosyst*, 2013, **9** (7):1822-1828.
- [53] Leydesdorff L, Carley S, Rafols I. Global maps of science based on the new Web-of-Science categories[J]. *Scientometrics*, 2013, **94**(2):589-593.
- [54] Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. *Genome Res*, 2003, **13**(11):2498-2504.
- [55] Brown KR, Otasek D, Ali M, McGuffin MJ, Xie W,



- Devani B, *et al.* NAViGaTOR: network analysis, visualization and graphing Toronto [J]. *Bioinformatics*, 2009, **25**(24):3327-3329.
- [56] Wishart DS, Knox C, Guo AC, Cheng D, Shrivastava S, Tzur D, *et al.* DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, **36**(Database issue): D901-D906.
- [57] Kuhn M, Szklarczyk D, Franceschini A, Campillos M, Von Mering C, Jensen LJ, *et al.* STITCH 2: an interaction network database for small molecules and proteins [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, **38**(Database issue): D552-D556.
- [58] Papadatos G, Overington JP. The ChEMBL database: a taster for medicinal chemists [J]. *Future Med Chem*, 2014, **6**(4):361-364.
- [59] Cheng T, Pan Y, Hao M, Wang Y, Bryant SH. PubChem applications in drug discovery: a bibliometric analysis [J]. *Drug Discov Today*, 2014, **19**(11):1751-1756.
- [60] Hamosh A, Scott AF, Amberger J, Bocchini C, Valle DA. Online mendelian inheritance in man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders [J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, **30**(1):52-55.
- [61] Wixon J, Kell D. The Kyoto encyclopedia of genes and genomes-KEGG [J]. *Yeast*, 2000, **17**(1):48-55.
- [62] Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, Forslund K, Heller D, Huerta-Cepas J, *et al.* STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, **43**(Database issue):D447-D452.
- [63] Chen JY, Mamidipalli S, Huan T. HAPPI: an online database of comprehensive human annotated and predicted protein interactions [J]. *BMC Genomics*, 2009, **10**(Suppl 1):S16.
- [64] Matthews L, Gopinath G, Gillespie M, Caudy M, Croft D, De Bono B, *et al.* Reactome knowledgebase of human biological pathways and processes [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, **37**(Database issue): D619-D622.
- [65] Brown KR, Jurisica I. Online predicted human interaction database [J]. *Bioinformatics*, 2005, **21**(9):2076-2082.
- [66] Aranda B, Achuthan P, Alam-Faruque Y, Armean I, Bridge A, Derow C, *et al.* The IntAct molecular interaction database in 2010 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, **38**(Database issue): D525-D531.
- [67] Keshava Prasad TS, Goel R, Kandasamy K, Keerthikumar S, Kumar S, Mathivanan S, *et al.* Human protein reference database- 2009 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, **37**(Database issue): D767-D772.
- [68] Ceol A, Chatr Aryamontri A, Licata L, Peluso D, Briganti L, Perfetto L, *et al.* MINT, the molecular interaction database: 2009 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, **38**(Database issue): D532-D539.
- [69] Lehne B, Schlitt T. Protein-protein interaction databases: keeping up with growing interactomes [J]. *Hum Genomics*, 2009, **3**(3):291-297.
- [70] Beuming T, Skrabanek L, Niv MY, Mukherjee P, Weinstein H. PDZBase: a protein-protein interaction database for PDZ-domains [J]. *Bioinformatics*, 2005, **21**(6):827-828.
- [71] Chen CY. TCM Database@Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico [J]. *PLoS One*, 2011, **6**(1):e15939.
- [72] Xue R, Fang Z, Zhang M, Yi Z, Wen C, Shi T. TCMID: traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, **41**(Database issue):D1089-D1095.
- [73] Ye H, Ye L, Kang H, Zhang D, Tao L, Tang K, *et al.* HIT: linking herbal active ingredients to targets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, **39**(Database issue):D1055-D1059.
- [74] Ru J, Li P, Wang J, Zhou W, Li B, Huang C, *et al.* TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, **6**:13.
- [75] Li S, Zhang B, Yuan J. A HerbBioMap database [CP/CD]. China Software Copyright: 2011SR076502.
- [76] Zhang J, Ma T, Li Y, Li S. dbNEI2.0: building multilayer network for drug-NEI-disease [J]. *Bioinformatics*, 2008, **24**(20):2409-2411.
- [77] Li S, Fan TP, Jia W, Lu A, Zhang W. Network pharmacology in traditional Chinese medicine [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, **2014**:138460.
- [78] Li S. Mapping ancient remedies: applying a network approach to traditional Chinese medicine [J]. *Science*, 2015, **350**(6262 Suppl):S72-S74.

## Progress in network pharmacology for modern research of traditional Chinese medicine

ZHANG Yan-qiong<sup>1</sup>, LI Shao<sup>2</sup>

(1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 2, *Bioinformatics Division, TNLIST/Department of Automation, Tsinghua University, Beijing 100084, China*)

**Abstract:** Traditional Chinese medicine (TCM), a comprehensive medicinal system, is characterized by holistic theory that emphasizes the regulation of the integrity of the human body and the interactions between human individuals and their environments. The diagnostic and therapeutic methods of TCM are based on the differentiation of syndrome (*Zheng* in Chinese) and the use of herbal formula (*Fang-Ji* in Chinese). There is an urgent need to develop scientific research methods in accordance with the above characteristics for TCM modernization. In the era of big data and with the rapid progress in systems biology, polypharmacology and bioinformatics, network pharmacology has emerged as a promising drug discovery approach that takes the same view as the theory of TCM. This methodology has explored correlations between drugs and complex diseases from the perspective of the holistic theory and has highlighted the paradigm shift from "one drug, one target" to "network target". Thus, it is an original idea to combine network pharmacology with the modern research of TCM. This paper briefly analyzed and discussed the progress and major scientific challenges in network pharmacology applied to TCM diagnosis and treatment. To promote the development of TCM network pharmacology, several suggestions were also raised.

**Key words:** network pharmacology; drugs, Chinese herbal; network target; syndrome complex; Chinese medical formula

**Foundation item:** The project supported by National Natural Science Foundation of China(81225025); and Beijing Nova Program(Z1511000003150126)

**Corresponding author:** LI Shao, Tel: (010) 62797035, E-mail: shaoli@mail.tsinghua.edu.cn

(收稿日期:2015-09-10 接受日期:2015-09-30)

(本文编辑:齐春会)