

· 学术探讨 ·

基于超分子“气析”理论定量整合与验证中药成分及靶点群

李海英, 潘雪, 王敏存, 周燕子, 陈定芳, 吴月峰, 周逸群*, 贺福元*

(湖南中医药大学药学院, 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室,
中医药超分子机理与数理特征化实验室, 长沙 410208)

[摘要] 应用现代科学理论和技术探索中药及其复方作用机制,是实现中医药现代化研究的关键问题之一。中药及复方通过多成分作用于多靶点而产生综合药效,阐明其作用机制的核心就要解决成分与靶点网络拓扑的“静态”关联和“动态”整合验证的关键科学问题。目前,阐明中药及其复方作用机制的有效方法是通过网络药理学静态关联体外成分与靶点的拓拓扑网络,尽管也有对成分-靶点的验证研究,但多借鉴“单成分-单靶点”研究思路,建立一种符合中医药特色的定量整合和整体验证方法较为迫切。根据中医药超分子“气析”理论,中药与人体微观作用机制实际上是中药有效成分群和人体靶点群这2个超分子主客体基于“印迹模板”的“气析”作用,宏观上表现出药性与药效。基于此,笔者提出以超分子“气析”理论为指导,结合超分子化学、网络动力学、定量药理学等方法定量整合并验证网络药理学预测得到的以“印迹模板”为核心的成分与靶点群,寻找最优质标志物,极大降低中药及其复方多成分-多靶点实验验证难度。

[关键词] 化学成分; 靶点群; 网络药理学; 超分子“气析”理论; “印迹模板”; 超分子化学; 网络动力学

[中图分类号] R22;R96;R28;O641.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)21-0207-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211149

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210316.1644.005.html>

[网络出版日期] 2021-03-16 16:59

Quantitative Integration and Verification of Components and Target Clusters of Traditional Chinese Medicine Based on Supramolecular Qi Chromatography Theory

LI Hai-ying, PAN Xue, WANG Min-cun, ZHOU Yan-zi, CHEN Ding-fang,

WU Yue-feng, ZHOU Yi-qun*, HE Fu-yuan*

(Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-physics Characterization for

Traditional Chinese Medicine, Hunan Provincial Key Laboratory of

Druggability and Preparation Modification for Chinese Materia Medica,

School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] The application of modern scientific theories and technologies to explore the mechanism of Chinese medicine and its compounds is one of the key issues in realizing the modernization of traditional Chinese medicine (TCM) research. Chinese medicine and its compounds produce comprehensive pharmacodynamics through multiple components acting on multiple targets, the core of clarifying the mechanism is to solve the key scientific problems of static correlation and dynamic integration verification between the components and the

[收稿日期] 20210116(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81803729,82803729,81903759);湖南省自然科学基金项目(2017JJ3236);中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室项目(2016TP1017);湖南省教育厅优秀青年项目(20B438);长沙市科学技术局项目(kq2004059);湖南中医药大学研究生创新课题(2019CX54)

[第一作者] 李海英,在读博士,从事中药复方的生物有效性及其新制剂、新技术与新工艺研究,E-mail:1576970046@qq.com

[通信作者] *周逸群,在读博士,讲师,从事中药炮制与制剂新技术及超分子研究,E-mail:zhouyiqun123@sina.com;

*贺福元,教授,从事中药成药性与制剂制备研究,E-mail:pharmsharking@tom.com

target network topology. At present, the effective method to clarify the mechanism of Chinese medicine and its compounds is to statically correlate the topological network of *in vitro* components and targets through network pharmacology. Although there are also component-target verification studies, they often learn from research idea of single component-single target, it is urgent to establish a quantitative integration and overall verification method that conforms to the characteristics of TCM. According to supramolecular Qi chromatography theory of TCM, the microscopic mechanism of interaction between Chinese medicine and human body is actually the two supramolecular host and object groups (the active ingredient group of Chinese medicine and the target group of human body) based on imprinted template, which shows the macroscopic properties and pharmacodynamics. Based on this, the author proposes to use supramolecular Qi chromatography theory as the guidance, combined with supramolecular chemistry, network dynamics, quantitative pharmacology and other methods to quantitatively integrate and verify the compositions and the target groups with imprinted template as the core predicted by network pharmacology, looking for the optimal quality markers, greatly reducing the difficulty of multi-component-multi-target experimental verification of Chinese medicine and its compounds.

[Keywords] chemical composition; target clusters; network pharmacology; supramolecular Qi chromatography theory; imprinted template; supramolecular chemistry; network dynamics

阐明中药及复方作用机制是提高中药制剂质量、促进中药产业化发展的重要前提和基础,也是实现中医药现代化关键问题之一,长期列为国家战略性课题^[1]。近20年来,随着计算机模拟和信息技术的发展,系统生物学、网络生物学、多向药理学、网络药理学和整合药理学等新兴学科蓬勃发展,为研究中药多成分-多靶点提供了新思路和新方法。其中,网络药理学由英国邓迪大学药学家HOPKINS^[2-3]于2007年首次系统阐述了其概念,使中药研究从“单靶标、多靶标”向“网络靶标”研究模式转变。尽管这些方法能给新药创制带来希望,但传统的“一个靶点,一种疾病,一种药物”的研究模式主要是针对单成分-单靶点或单成分-多靶点、多成分-单靶点研究,很难整体阐明中药多成分-多靶点药效物质基础及其作用机制。许海玉等^[4]针对中药方剂研究存在整体与局部脱节、宏观与微观脱节、体内过程与活性评价脱节这一现象,于2014年将网络药理学与药代动力学、药理学、药物化学、计算科学等相结合,率先提出整合药理学,以满足“整体与局部研究相结合”“体内吸收、分布、代谢、排泄(ADME)过程与活性评价相结合”“计算、体外与体内相结合”等多层次、多环节整合研究需要。

本课题组近年提出了中医药超分子“气析”理论并成功用于解析中药配伍、炮制、四性五味、归经等方面内容^[5-7]。根据中医药超分子“气析”理论,中药与人体均为自然界生物超分子体,中药有效成分进入人体后须经ADME过程,按超分子“印迹模板”自主进行作用^[8]:当中药客体分子吸收进入人体,与

相似或相同“印迹模板”的主体分子(靶点、经络脏腑)产生药效,具有相似或相同“印迹模板”的中药有效成分与靶点的“印迹模板”特征、网络动力学平衡常数、谱动力学、谱效学与谱效动力学等行为或参数类似或相同,可以定量整合简化得到最能代表原方药理作用的关键成分与靶点群,寻找到能体现“印迹模板”特征最小模板分子作为质量标志物,这将极大降低解决中药复杂问题的难度,可以从整体上验证网络药理学所得成分与靶点群^[9-10]。

首先通过网络药理学静态关联成分与靶点群拓扑网络,锁定得到关键成分与靶点群;然后以超分子“气析”理论为指导,利用分子连接性指数(MCI)法和经典超分子化学方法表征、关联与测定“印迹模板”特征,再结合网络动力学平衡原理计算成分与靶点拓扑网络特征和结合平衡常数,从而进行定量整合、验证和优化,寻找最小质量标志物,最后计算进入体内的成分在不同时间点的谱动力学、谱效学、谱效动力学参数,进一步获得成分与靶点“量-时-效”关系。网络药理学可对成分与靶点群进行定性、静态关联,网络动力学、超分子化学、定量药理学可对成分与靶点群进行宏观与微观、静态与动态、体外与体内、定性与定量研究,从多层次、全方位科学诠释中药与人体微观物质本质运行规律。

1 网络药理学研究现状及亟待解决的关键问题

网络药理学在阐释中药药理及毒理机制、新药发现、药物重新定位及诠释中药方剂主成分与配伍关系等方面取得了良好成效^[11-12],其主要由网络构建、网络分析和实验验证3个方面构成:①利用药物

分子数据库和靶点数据库筛选成分与靶点^[13-15],并进行高通量组学数据分析、计算机虚拟计算及网络数据库检索等生物信息技术处理,从中挖掘成分与靶点作用信息;②构建拓扑网络^[16-18],并以可视化工具表征其复杂多层次作用关系;③对拓扑网络中成分与靶点关系采用分割出关键节点的形式进行实验验证,目前主要有分子模拟、化学信息学、基因组学、蛋白质组学、亲和色谱、药物亲和稳定性、芯片、基因敲除和核糖核酸(RNA)干扰等方法。研究者既可采用整体动物对基因双敲除或多敲除来模拟关键靶点网络缺失,也可采用细胞模型对各组分与靶点间相互作用进行高通量观察,验证主、次效应成分对靶点作用^[19-21]。

网络药理学在预测中药成分与靶点,以及阐明中药及复方配伍作用规律方面成效显著,无论在研究技术还是研究内容方面都取得了较好的研究成果,促进了中药现代化发展,但由于其所构建的拓扑网络图过于复杂,大多是基于还原论思维的“单成分-单靶点”研究,难以进行整体实验验证。总体而言,存在以下不足:①多体外研究,少体内研究。中药成分数据库提供的化学成分多为中药体外提取分离成分,很少涉及中药在体内的ADME过程,但中药真正发挥药效作用物质是其血中移行成分^[22]。②多局部少整体。难以实现对网络靶点进行整体敲除,只能拆分部分关键节点进行零碎验证^[23]。③多静态少动态。网络药理学大多静态研究中药数据库及文献中记载中药或方剂成分与靶点有无联系,忽略了中药在体内的ADME过程,难以揭示成分与靶点浓度随时间变化规律(量-时-效关系)^[24]。④多分析少综合。表现在中药“化学成分群-体内过程-活性评价”关联性不足和存在严重“碎片化”现象^[25]。⑤多定性少定量。网络药理学通常是定性建立起“基因-成分-靶点-疾病”的拓扑网络,但对其相互之间的作用关系强弱却很少研究^[26-27]。⑥宏观与微观不能统一。验证的方法尽管有基于成分与靶点的配体-受体、分子定量构效理论,但多基于单成分与单靶点思路,只有上升到整个生物界普遍作用规律,才能从科学本源上实现定量整合和验证^[28]。

众所周知,中药复方通过多成分作用于多靶点而产生综合药效,要阐明中药及其复方的作用机制,其核心就要解决中药复方的药理学研究方法,包括成分与靶点网络拓扑的“静态”关联和“动态”整合验证的关键科学问题。“静态”网络拓扑关联就

是常用的网络药理学方法,可依托大数据库信息进行数据挖掘,关联成分与靶点间网络拓扑作用关系,以无尺度、相似度、贝叶斯概率等参数表征。“动态”网络拓扑整合验证为本课题组原创,是指根据成分与靶点的超分子“印迹模板”定量作用规律,通过其网络动力学作用常数与超分子“印迹模板”特征,整合成分与靶点作用关系,简化验证拓扑网络。由于“静态”的网络药理学多基于跨平台数据库分析,回答网络节点与靶点间作用的拓扑关系,属预测性的,还需通过基于成分与靶点“印迹模板”作用的网络动力学和超分子化学进行整合简化验证。

2 以超分子“气析”理论为指导可定量整合与验证成分与靶点群,极大降低实验验证难度

2.1 超分子“印迹模板”理论

从超分子化学的角度来看,中药与人体均由细胞、组织、器官等通过自识别、自复制、自组织、自组装形成按一定的空间孔穴通道结构联接所形成的巨复超分子体,各空间孔穴通道结构可看作各种层次“印迹模板”,具有相同“印迹模板”的中药有效成分可与人体发生相互作用。中药各类有效成分(客体分子)与病证靶点(主体分子)通过非共价键结合产生印迹作用,体现出共“印迹模板”特征的超分子“气析”现象,超分子“印迹模板”贯穿人体与中药作用的始终,否则生命现象难以为继。

“印迹模板”概念来源于酶与底物作用的“锁与钥匙模型”及抗体形成学说,与药理学经典的受体-配体理论具有极大的相似性,能解释受体-配体理论,但又与其有不同之处^[29]。中医药超分子“印迹模板”是“在空间结构和结合位点上能完全匹配的模板物”,就如成分与靶点作用时形成的空间活性结构,对中药成分来说是其分子结构的活性空间结构,对靶点来说是活性原子团的空间排列点阵,能从化学物质本源上说明主客体分子自主作用普遍规律,包括药理学上受体-配体理论的普遍作用规律。例如吗啡、喷他佐辛、哌替啶、芬太尼、美沙酮等均可与脑啡肽竞争性结合作用于大脑阿片受体,起到相同的中枢镇痛作用,然而这些镇痛药的结构与由酪氨酸、甘氨酸、苯丙氨酸与亮氨酸组成的亮氨酸脑啡肽和由酪氨酸、甘氨酸、苯丙氨酸与蛋氨酸组成的甲硫氨酸脑啡肽的结构相差很大^[30]。这就说明产生同样的药理作用可以由不同的物质组成,“印迹模板”决定临床疗效,“印迹模板”变了,临床疗效就变了;“印迹模板”不变,临床疗效就不变。因此单用受体-配体、结构-配体理论不能作深层次

解析,自然只能将吗啡靶点的空间结构抽象成“印迹模板”进行表达。

中药具有多成分、多靶点作用的特点,同一成分可以具有不同“印迹模板”作用于不同靶点,不同成分也可以具有同一“印迹模板”作用于同一靶点,在临床上表现出“同病异治”和“异病同治”,“一证多方”和“一方多证”。无论进入体内的成分与靶点怎么变化,只要成分与靶点作用的“印迹模板”对应关系不变,药理作用及作用机制就是不变的。

2.2 具相同(相似)“印迹模板”的成分与靶点群可被定量整合和验证 要弄清楚中药物质基础及作用机制,其核心是要根据超分子“气析”理论科学阐明中药成分与靶点群形成的超分子“印迹模板”关联特征。然而,中药成分与靶点数目众多,对单成分-单靶点、单成分-多靶点或多成分-单靶点进行实验验证研究,不仅耗时耗力,而且与中医药的系统观、整体观相悖。以超分子“气析”理论为指导的超分子化学方法和网络动力学法等可以宏观测定“印迹模板”结构和微观解析“印迹模板”作用强弱,根据“‘印迹模板’结构强、平衡常数似、拓扑指数近”进行整合,将各成分与药效靶点简化,用最少的网络节点得到最优成分与靶点群(最小模板分子),最终将实现宏观与微观验证网络药理学所得成分与靶点群的目标。

3 寻找最优“成分与靶点群”的超分子化学研究思路

“印迹模板”测定是“成分与靶点群”研究最核心的技术,需结合超分子化学、网络动力学、谱动力学、谱效学、谱效动力学和MCI等方法,研究思路见图1。

3.1 “成分与靶点群”(“印迹模板”)结构特征的特征与关联 采用MCI可定量表征分子结构信息,预测药物多种理化与生物学性质,也可定量表征体内外成分“印迹模板”特征,从而将成分有效结构信息转化为表征的“印迹模板”。①识别中药体外有效成分“印迹模板”:测定多产地大样本药材成分动态变化规律,将成分划分为共有成分和非共有成分。随着样本数不断增加,共有成分逐渐减少,非共有成分逐渐增多,最终至稳定,留下来的共有成分就极有可能是公共的“印迹模板”^[31];②同法也可用于识别体内代谢产物“印迹模板”:若采用连续稳态给药,随着服药时间和测定次数的增加,其共有成分越来越少,最终大样本代谢产物也趋于稳定,这时的代谢成分也极有可能是公共“印迹模板”,但还需

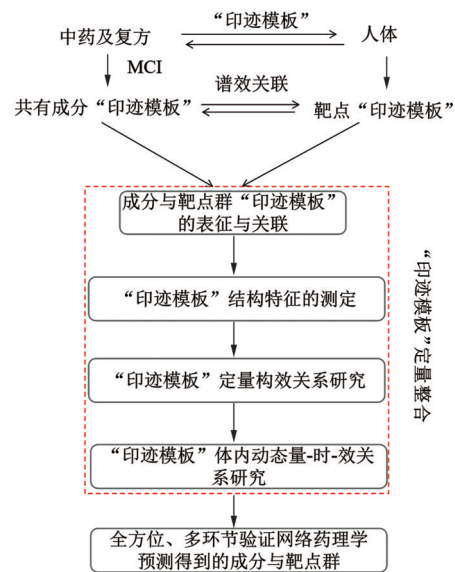


图1 基于超分子“气析”理论的成分与靶点群定量整合与验证

Fig. 1 Quantitative integration and verification of components and target clusters based on supramolecular Qi chromatography theory

与靶点关联转换成方-证关联的“印迹模板”。

对上述获得的共有成分先计算各级MCI^[32],再将有效成分群0~n阶拓扑指数分别与药效靶点关联建立“0~n阶拓扑指数-靶点”形成的“印迹模板”定量关系,多元统计分析便得到最大系数项所对应多少阶“印迹模板”结构,再进一步优化算出理论药效“印迹模板”。还可以此“印迹模板”(已知成分-已知靶点)为模板分子推测未知成分-未知靶点“印迹模板”,从而挖掘更多的未知成分与靶点,与效应关联建立最优靶点组合对应的最优已知药物组合,即理论“印迹模板”^[33-34]。

3.2 “成分与靶点群”(“印迹模板”)结构特征的测定 可采用多种经典的超分子化学方法综合分析超分子“印迹模板”结构特征。①光谱学方法:包括紫外分光光度法(UV),红外光谱法(IR),核磁共振波谱法(NMR)和荧光光谱法等,测定原理是蛋白质的性质与空间结构会受到环境、物理和化学因素影响而发生变化,可通过测定药物与靶蛋白结合前后吸收峰蓝移或红移、谱峰宽度和荧光变化值推测结合部位化学键类型。各法综合分析获得成分与靶点的超分子作用特性,既可对已知成分与靶点群定性研究,也可对未知成分与靶点群进行结构验证。②物理学方法:采用电镜扫描观察成分与靶点形成的超分子孔穴形态特征。③等温滴定量热法:测定不同成分与靶点结合的吸附热,计算一系列热力学参数如自由能、焓变和熵变,确定超分子结合键型

及其强弱。④印迹色谱法:选择与效应靶点“印迹模板”相一致的靶点作为标准模板分子,加入功能单体、交联剂、引发剂、致孔剂合成高分子印迹聚合物,然后用高分子印迹聚合物(有效成分)作固定相进行亲和色谱实验,分析各模板分子通过固定相的吸附速率常数和吸附率差异,判断成分与靶点的“印迹模板”是否相似。⑤近红外水光谱组学:以生命体系中的水系统作为研究对象,溶于其中的成分与靶点会形成很强的氢键作用,系统与环境中的溶质种类、成分含量、温度等扰动因素会改变其吸光度模式,可以利用水分子氢键变化与近红外光作用产生的特征近红外光谱,分析成分与靶点的结构或含量变化^[35]。

3.3 “成分与靶点群”(“印迹模板”)定量构效关系研究 采用网络动力学平衡常数和相似度对成分与靶点的作用关系强弱进行定量研究。①网络动力学平衡常数的测算:网络动力学的计算方法可参考文献[36-37]。中药成分进入体内与病证靶点按“印迹模板”产生“气析”作用,可视为生物体内超分子主客体的印迹动力学作用,可用网络动力学平衡常数大(小)反映印迹作用强(弱),同时还可确定成分与靶点作用的“君臣佐使”。此外,可通过总量统计矩参数对成分与靶点进行分析,其中总量零阶矩表示所有成分摩尔质量的加和;总量一阶矩为平均结合能,即该靶点与所有成分相互作用的评分;总量二阶矩为平均结合能的方差。②相似度的研究:以无尺度、相似度、贝叶斯概率、空间与时间关联成拓补网络,分别从网络拓补特征及指标如顶点相关性、交互相关性、模块相关性和谱距离,系统度量拓补网络结构变化情况,进一步采用欧氏距离法、夹角余弦法和 Tanimoto 法等相似度算法对上述成分与药效靶点“印迹模板”空间结构进行相似度优化比较来确定理论“印迹模板”。

3.4 “成分与靶点群”(“印迹模板”)量-时-效关系研究 采用定量药理学研究成分与靶点作用的量-时、量-效、量-时-效关系。①在单成分药动力学基础上运用药物浓度累加法、单成分药动力学解析式的叠加、泰勒展开成级数后叠加、总量统计矩叠加、最优化模型和方法进行谱动力学研究,获得量-时关系;②在单成分的 Hill 量-效关系基础上进行非线性叠加,先建立多成分与单个靶点的 Hill 量效关系,然后采用主成分分析对药物成分、靶点数目降维处理,最终对中药指纹图谱的“谱”信息与机体的“效”作用之间量-效代谢关系进行谱效学研究,获得量-效关系;

③在单成分药效动力学研究基础上,采用 Michaelis-Menten 动力学原理关联谱动力学、谱效学,采用多目标非线性拟合获得参数,能对多成分进行谱效动力学研究,获得量-时-效关系。

3.5 “成分与靶点群”(“印迹模板”)定量整合与验证 具相似或相同“印迹模板”的成分与靶点群的空间结构、网络动力学平衡常数、网络拓补特征等相似或相同,按“‘印迹模板’结构强、平衡常数似、拓补指数近”进行整合,这将极大降低拓补网络节点度,得到最优成分与靶点组合,验证网络药理学预测所得成分与靶点群。网络药理学尽管也能对体外成分-靶点群进行虚拟预测并得到关键节点,但常常忽视体内成分与靶点的作用关系,且对两者之间作用强弱和量-时-效关系难以通过数学状态函数进行定量表达和实验验证。

4 基于超分子“气析”理论的中药成分与靶点群作用关系整合研究拟解决的关键问题

4.1 解决“多体外少体内研究”的问题 本课题组通过测定体外共有成分 MCI 证明不同产地金银花、山银花具有相同体外成分“印迹模板”,解决了“异原同效”的问题,并提出了黄酮苷类和萜类化合物归肝经的假说^[31,38],同法也可用于测定体内代谢共有成分“印迹模板”,并进一步与药效靶点关联。

4.2 解决“多局部少整体研究”的问题 采用经典超分子化学方法测定不同超分子的吸附热、结构信息、分子间作用、印迹模板结构等参数以探讨超分子形成的可能性及稳定性。不仅可观察单成分与单靶点形成的超分子“印迹模板”,还可观察多成分与多靶点形成的超分子“印迹模板”。本课题组以超分子“气析”理论为指导,采用印迹色谱法证明金银花、山银花具有相同体外“印迹模板”^[39]。此外,还以鱼腥草注射液为研究对象,联合气相色谱-质谱联用法、电镜扫描和 MCI 等方法,表征鱼腥草注射液致敏成分“印迹模板”特征^[40]。李蕾等^[41]采用 NMR 氢谱和 IR 分析聚合物的印迹机制,还采用电镜扫描考察聚合物的结构。

4.3 解决“多静态少动态研究”的问题 本课题组已建立多成分谱动力学、谱效学、谱效动力学模型,并成功解释了补阳还五汤入血成分与靶点的量-时(谱动力学),量-效(谱效学)关系和鱼腥草注射剂的量-时-效(谱效动力学)关系。此外,还成功证明了金银花、山银花具相似的谱动力学参数,从而具相似“印迹模板”^[42-46]。

4.4 解决“多分析少综合研究”的问题 可将“成分

与靶点群-‘印迹模板’-药理作用”三者联系起来,“印迹模板”成为沟通物质基础与药理作用的桥梁。若得到的成分与靶点组合与原中药或复方药理作用相当,则可确证所得到的最小质量标志物。LIU等^[47]检测不同产地不同批次鱼腥草挥发油MCI以表征整体成分“印迹模板”,证明MCI是沟通成分与疗效的桥梁,很可能作为一种新的质量标志物。

4.5 解决“多定性少定量研究”的问题 根据网络动力学平衡原理计算得到的平衡常数大(小)可定量表征成分与靶点的作用强(弱),还可计算累计贡献率,将贡献率大小排序,得到关键成分和靶点。本课题组已根据化学势流量平衡原理建立成分与靶点群的“印迹模板”关联算法,通过比较特征值与特征向量叠加得到总向量,根据各成分靶点贡献率大小排序确定贡献率在95%内的成分与靶点即为主要成分与靶点。本课题组已运用该法对补阳还五汤多个入血成分与靶点进行了定性与定量关联,并初步锁定得到9个关键成分和13个关键靶点^[48]。

4.6 解决“宏观与微观研究不能统一”的问题 尽管网络药理学对成分与靶点的预测强调宏观特征,但实验验证思路与方法却主要是针对单成分与单靶点。以超分子“气析”理论为指导的MCI法可表征单成分-单靶点和多成分-多靶点的“印迹模板”特征,经典超分子化学方法可观察超分子“印迹模板”结构,网络动力学、拓扑网络、定量药理学可对“印迹模板”化学平衡常数和动力学参数进行定量表达,超分子“印迹模板”作用贯穿始终,是沟通宏观与微观的桥梁。

5 小结

本文率先提出以超分子“气析”理论作指导,运用MCI法、超分子化学、网络动力学、定量谱学等方法从体外与体内、静态与动态对成分与靶点群进行定性与定量表征,可整合简化成分与靶点群,寻找最优质量标志物,并可找出成分与靶点作用的“君臣佐使”关系,从宏观与微观、分析与综合、局部与整体实验验证网络药理学预测所得成分与靶点群,从而突破中药及其复方多成分-多靶点难以进行整体实验验证这一“卡脖子”技术,最终可运用超分子“气析”理论科学解析成分与靶点群微观物质运行规律,实现“单成分-单靶点”研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 王娟,李学军. 网络药理学与药物发现研究进展[J].

生理科学进展,2011,42(4):241-245.

[2] HOPKINS A L. Network pharmacology [J]. Nat Biotechnol,2007,25(10):1110-1111.

[3] HOPKINS A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nat Chem Biol,2008,4(11):682-690.

[4] 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.

[5] 王蕾,曹雪晓,栗焕焕,等. 中药化学成分分子识别与自组装在中药研究中的应用[J]. 中草药,2020,51(2):516-521.

[6] 贺福元,周宏灏,罗杰英. 多成分药物动力学代谢网络动力学数学模型建立及参数分析[J]. 中国临床药理学与治疗学,2007,12(12):1321-1330.

[7] 邱云,贺福元,龚力民,等. 鱼腥草及新鱼腥草素钠注射剂在大鼠体内的“网通性”代谢规律研究[J]. 中药材,2010,33(9):1428-143.

[8] 贺福元,邓凯文,刘文龙,等. 中药复方对人体作用本质:“网通虹势”的多重遗传谱效动力学[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(2):240-247

[9] 周晋,刘惠,刘文龙,等. 基于超分子“印迹模板”分析的中药毒与效整合模式探讨[J]. 药学学报,2018,53(11):1808-1816.

[10] PARK S, LEE S Y, PARK K M, et al. Supramolecular networking of macrocycles based on exo-coordination: from discrete to continuous frameworks[J]. Acc Chem Res,2011,45(3):391-403.

[11] 苑婕,胡静,贺虹,等. 网络药理学在中医药现代化研究中的进展[J]. 海南医学,2020,31(20):2688-2691.

[12] 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.

[13] 何小娟,李健,陈杲,等. 基于病证结合的中药网络药理学研究与新药研发策略[J]. 中国中医基础医学杂志,2011,17(11):1271-1273.

[14] 吴信华,李长印,曹园,等. 基于LC/Q-TOF-MS整合网络药理学探讨潜阳育阴颗粒防治高血压肾损害的药效物质基础与作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(2):116-129.

[15] 张雯,杜立达,马寅仲,等. 抗缺血性脑卒中药物的应用与研究进展[J]. 医药导报,2016,35(10):1035-1040.

[16] 刘志强,王博龙. 中药网络药理学药效成分筛选与靶标预测的研究进展[J]. 中成药,2019,41(1):171-178.

[17] ZONG N, KIM H, NGO V, et al. Deep mining heterogeneous networks of biomedical linked data to predict novel drug-target associations [J]. Bioinformatics,2017,33(15):2337-2344.

- [18] CATALDO R, CIRIACO F, ALFINITO E. A validation strategy for *in silico* generated aptamers[J]. *Comput Biol Chem*, 2018, 77: 123-130.
- [19] 赵晶, 申凯, 寇俊萍, 等. 天然活性成分作用靶点识别及确证方法的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(17): 3361, 3369-3372.
- [20] 刘艳飞, 孙明月, 赵莹科, 等. 网络药理学在中药药物重定位研究中的应用现状与思考[J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(11): 1344-1349.
- [21] 王琳珊, 靳会欣, 董占军. 系统药理学研究方法在中药不良反应研究中的应用进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(35): 5033-5036.
- [22] 马飞祥, 薛培凤, 王媛媛, 等. 中药血清药物化学研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(7): 1265-1270.
- [23] 王君明, 苗明三, 屈凌波, 等. 网络药理学在中药研究中应用现状及建议[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(9): 2245-2246.
- [24] 许海玉, 黄璐琦, 卢鹏, 等. 基于体内 ADME 过程和网络药理学的中药现代研究思路[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(2): 142-145.
- [25] 杨磊, 刘梦娇, 张志国, 等. 基于计算预测的茵陈蒿汤治疗肝硬化的“成分-靶标-通路”相关性分析[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(7): 1345-1351.
- [26] 曹建, 朱晓燃, 杨振寰, 等. 基于网络药理学探讨清肝化痰颗粒对非酒精性脂肪性肝病和肝癌“异病同治”的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(7): 151-160.
- [27] 李凤丽. 基于药效团和定量构效关系模型的筛选系统平台设计[D]. 长春: 东北师范大学, 2012.
- [28] 周晋, 刘惠, 邓凯文, 等. 基于药物动力学的中药成药性研究策略[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 3916-3920.
- [29] 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(8): 1534-1543.
- [30] 姜静. 阿片 Delta 受体激活的心肌保护作用及对脓毒症心肌损伤的临床观察[D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [31] 李海英, 樊启猛, 贺玉婷, 等. 金银花、山银花动态挥发性成分的质量控制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(22): 148-155.
- [32] 潘雪. 基于超分子“印迹模板”特性的中药质量标志物研究模式的思考[J]. *中草药*, 2019, 50(19): 4569-4575.
- [33] 贺福元, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药复方网络药理学及其动力学关键技术问题的探讨[J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(5): 256-259.
- [34] 袁亚湘, 孙文瑜. 最优化理论与方法[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 1999: 46-54.
- [35] 李丹阳. 近红外水光谱组学用于发酵过程生物量、甘油、甲醇含量的测定[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [36] 杨岩涛. 补阳还五汤成分靶点作用域的网络动力学研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [37] 贺福元, 周宏灏, 罗杰英. 多成分药物代谢网络动力学数学模型建立及参数分析[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(12): 1321-1331.
- [38] 范诗琪, 李森, 刘金玲, 等. 基于分子连接性指数探归肝经中药成分“印迹模板”的特征[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(2): 390-395.
- [39] 刘惠, 贺红, 朱志飞, 等. 金银花与山银花体外印迹等效性的研究[J]. *中草药*, 2019, 50(4): 829-835.
- [40] 张雨恬. 鱼腥草注射剂超分子结构及其致敏性研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [41] 李蕾, 余倩倩, 黄小清, 等. 以水杨酸为假模板制备印迹聚合物对银杏酸的吸附性能研究[J]. *中草药*, 2019, 50(5): 1075-1081.
- [42] ZHANG Y T, XIAO M F, LIAO Q, et al. Application of TQSM polypharmacokinetics and its similarity approach to ascertain Q-marker by analyses of transitivity *in vivo* of five candidates in Buyanghuanwu injection[J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 18-25.
- [43] 贺红, 杨姣, 胡超, 等. 基于谱动力学研究金(山)银花的生物等效性[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(16): 1-5.
- [44] 邓俊林. 补阳还五汤抗脑缺血症神经细胞损伤谱效学体内外关联性研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.
- [45] 段晓鹏. 补阳还五汤抗脑缺血症神经细胞损伤的谱效学研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.
- [46] 贺福元, 邓凯文, 石继连, 等. 中药及复方药效动力学: 谱效动力学数学模型的建立及对鱼腥草注射剂的研究[C]//中华中医药学会, 青海省中藏医药管理局, 青海省中医学会. 现代化中药制剂发展与中药药理学研究交流会论文集: 2009年卷. 西宁: 出版社不详, 2014: 19-26.
- [47] LIU W L, ZHANG X L, FAN S Q, et al. A novel concept of Q-markers: molecular connectivity index[J]. *Phytomedicine*, 2018, 45: 36-40.
- [48] 樊启猛. 补阳还五汤成分靶点作用域的网络动力学研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.

[责任编辑 刘德文]