

中药网络药理学的应用与思考

董培良, 李慧, 韩华*

(黑龙江中医药大学 中医药研究院, 药学院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 中药具有多成分、多靶点和作用途径复杂等特点, 中药及其复方在整体观和辨证论治思想的指导下, 对疾病的治疗有着极大的优势, 其发挥药效的物质基础和分子作用机制尚不明确, 因此中药研究存在着极大的挑战。网络药理学成为了中药走向现代化新的研究方法和技术手段, 其是在系统生物学理论的指导下, 衍生出的以药物多成分、多靶点为切入点研究中药治疗疾病作用机制的研究学科。符合中医药系统性和整体性的思维模式。目前, 关于网络药理学在中医药应用方面的研究已有很多, 包括中药单药、药对和复方药效物质基础和作用机制的研究、运用网络药理学进行中药研究的方法和应用分类、网络药理学与其它技术结合的应用等。但由于数据更新较快, 新数据库的出现、算法的类别以及工具的使用较多使得网络药理学发展速度太快, 人们忽略了对数据库、工具及算法的更新及各数据库间的优势进行比较, 本文对网络药理学近3年的数据库, 工具及算法进行了总结比较, 并通过中药药效物质基础、中药药理机制、新药的研发、中药质量控制、中药复方的组方规律等方面阐述了网络药理学在中药领域的应用情况及存在的问题, 以期在网络药理学在中药方面的研究应用提供参考。

[关键词] 网络药理学; 中药研究; 复方组方配伍; 药效物质基础; 中药数据库

[中图分类号] R2-0; R289; G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)17-0204-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201740

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200701.1017.001.html>

[网络出版日期] 2020-7-1 10:48

Application and Thanking of Chinese Medicine Network Pharmacology

DONG Pei-liang, LI Hui, HAN Hua*

(*Institute of Traditional Chinese Medicine (TCM), School of Pharmacy, Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040, China*)

[Abstract] Traditional Chinese medicine (TCM) has the characteristics of multiple ingredients, multiple targets, and complex action pathways. Under the guidance of the holistic view and syndrome differentiation treatment, TCM and its compound have great advantages in the treatment of diseases, and its material basis and molecular mechanism of action is not clear, so there are great challenges in the research of TCM. Network pharmacology has become a new research method and technical means for the modernization of TCM. It is a research discipline derived from the study of the mechanism of TCM treatment of diseases with multi-component drugs and multiple targets under the guidance of system biology theory. It conforms to the systematic and holistic thinking mode of Chinese medicine. At present, there have been many researches on the application of Internet pharmacology in Chinese medicine, including the research on the basis and mechanism of the Chinese medicine single drug, drug pair and compound pharmacodynamics, the methods and applications of Internet pharmacology for Chinese medicine research application of combining pharmacology with other technologies. However, the rapid data update, the emergence of new databases, the types of algorithms and the use of tools have made the development of network pharmacology too fast. People have neglected to update the databases,

[收稿日期] 20191210(017)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973588)

[第一作者] 董培良, 博士, 副研究员, 从事中药心血管药理研究, E-mail: tjaliang@163.com

[通信作者] * 韩华, 博士, 教授, 从事中药及复方药效物质基础研究, E-mail: hh7551@163.com

tools and algorithms and compare the advantages of each database. This article summarizes and compares the database, tools and algorithms of the network pharmacology in the past three years, and describes the network through the substance basis of TCM, the pharmacological mechanism of TCM, the development of new drugs, the quality control of TCM, and the formulating rules of TCM. The application and problems of pharmacology in the field of TCM are expected to provide a reference for the research and application of network pharmacology in TCM.

[Key words] network pharmacology; research of traditional Chinese medicine(TCM); compatibility of compound prescriptions; substance basis of efficacy; database of TCM

网络药理学(NP)是从药物和疾病间相互作用的整体性和系统性出发,进行体外虚拟筛选潜在药效物质、作用靶点及通路,构建“药物-靶标-疾病”多层次网络联系,初步预测出药物作用机制的学科。目前相关研究表明网络药理学参与了许多重大的中医药研究项目的前期预测,而关于网络药理学的综述也有很多,他们大多从其研究思路,常用的数据库工具总结等方面进行阐述,本文总结了近3年出现的及更新的关于网络药理学数据库、工具、算法并将其特点进行了比较,综述其在中药领域中的应用情况及存在的问题,以期为中医药研究者进一步的研究提供参考。

1 网络药理学的发展

2002年,HOOD^[1]提出“单基因-单药物-单疾病”为主导模式的系统生物学,将中药复杂体系分解成较简单的子系统进行研究,寻找药物的活性成分,单个分子靶点,以揭示药物单个靶点与疾病间的相互关系。2004年,BARASI等^[2]通过对生物系统进行网络分析,建立了现代中药复方研究体系。2007年,HOPKINS^[3]在《Nature Biotechnology》提出了网络药理学一词。2009年,中国会议上潘家祐^[4]认为网络药理学是对近代生物医药研究的哲学理念与研究模式的革命性转变。LU等^[5]等首次使用文献计量法总结了2005年至2017年,关于NP的100篇论文被引和发表的状况,发现美国和中国成为发表NP最多的国家,由此可见网络药理学成为了中医药研究领域的重要组成部分。

2 中药网络药理学数据库、工具及算法

网络药理学数据的分析离不开计算机技术的辅助,药物信息的获取依赖于数据库,药物与疾病间关系的呈现依赖于网络可视化工具、这些需要相关算法的运行。随着网络药理学的快速发展,数据库的更新和新数据库的出现带来了诸多便利,一些工具和新算法的使用也推动了网络药理学的进步。

2.1 数据库

2.1.1 新出现的数据库 中药制剂网络药理学数据分析和数据挖掘系统(TCM-mesh)^[6],其化合物数据比较丰富,搜索的结果在“成分-靶点”和“靶点-疾病”关联上具有更高完整性。中医药百科全书(ETCM)是中药及方剂整合数据平台,包含了物理化学性质、成药性评价、靶标预测以及药物靶标和疾病靶标相关功能和通路的系统分析功能,提供从“中药-方剂-成分-靶标基因-功能/通路-疾病”之间的交叉检索、构建网络可视化,全面解析了中药复杂系统分析以及与机体分子网络之间相互作用关系,信息面更全^[7]。中医药整合药理学网络计算研究平台(TCMIP)是一个集中医药大数据管理及整合药理学计算服务于一体的智能化数据挖掘平台。TCMIP V2.0可快速实现“病-证-方”互作网络多层次关联的分析。该平台具有的数据库资源来自国际权威数据库ETCM,可实现疾病、证候、中药药性相关分子查询和功能挖掘,中药(含方剂)靶标预测及作用机制研究,临床组方规律分析,中医药多维关联网络自定义构建和核心靶标群筛选,以及基于分子靶标群的中药反向查找等。实现个人用药组方规律分析并挖掘其潜在的分子机制。

2.1.2 更新的数据库 人类表型本体数据库(HPO)旨在提供人类疾病表型异常的标准术语及疾病注释信息,便于大规模的使用计算机分析人类疾病的表型^[8]。HPO的内容是通过整合医学文献,Orphanet, DECIPHER 和 OMIM 数据库发展而来的。疾病相关基因与突变位点数据库(DisGeNET)是人类疾病中可用的最大的基因和变异集合之一,实现了数据的碎片化、异构性、可用性和不同的概念化。DisGeNET整合了来自专家策划的数据库, GWAS 目录,动物模型和科学文献的数据,可以用于不同的研究目的包括特定的人类疾病的分子基础的调查及其并发症,疾病基因的性质分析,生

成假设药物的治疗作用和药物不良反应等。TCMSP是中药成分分析系统药理数据库和分析平台,为每种化合物提供了药代动力学信息,因此可以选择具有良好类似药物和ADME特征的化合物用于进一步研究^[9]。据调查显示该数据库采集的药物成分数量远远高于TCM-Mesh。针迹数据库(STITCH)是用于复合蛋白相互作用的数据库,数据库整合了BindingDB, PharmGKB和the Comparative Toxicogenomics关于小分子和蛋白质的相互作用,相互关系的信息,是蛋白信息较完整的数据库,其化合

物信息多于中医综合数据库TCMID。Drug bank(数据库更新至5.1.4版本)是唯一将详细药品数据(化药、药理学和制药)与综合药物靶点信息(序列、结构和作用通路)相结合的数据库,支持全面复杂的搜索。药物映射器(PharmMapper)可自动查询与分子构象最为匹配的药效团,并根据其匹配程序进行打分排序。其在计算速度方面具有较大优势,可以在数分钟内完成靶点预测,为药物新靶标的发现提供支撑。中药网络药理学相关的数据库和软件的网址、特点及其使用方法见表1。

表1 中药网络药理学相关数据库及软件

Table 1 Public databases and software related to traditional Chinese medicine network pharmacology

类型	名称	特点	网址	使用方法
TCM-related databases	TCMSP	中药系统药理数据库和分析平台	http://tcmsp.com/tcmsp.php	进入TCMSP数据库官网;在搜索框输入需要需要分析的药物,点击搜索;进入搜索结果页面,在结果页面找到最相关的药物;进入数据结果页面,根据分析删选指标;删选后,复制数据条目,新建txt文件,将复制的数据粘贴到新建txt文件
	TCM-Mesh	中药制剂网络药理学综合分析数据库	http://mesh.tcm.microbioinformatics.org	进入界面,可以从四方面查询信息:中草药、蛋白、基因、疾病;点击进入,显示相关信息,进行下载
	ETCM	中药和方剂的整合数据平台,嵌入了物理化学性质、成药性评价、靶标预测以及药物靶标和疾病靶标相关功能和通路的系统分析功能的数据库	http://www.nrc.ac.cn:9090/ETCM/	进入界面,输入需要分析的药物,然后点击搜索;有Herbs, Formulas, Ingredients, Targets, Diseases, Systematic analysis and User manual可以搜到其化学成分,及性质,图片。配方中则每一种草药的信息页面可直接点击旁边的公式进入
	TCMIP	中医药大数据管理及整合药理学计算服务于一体化的智能化数据挖掘平台	http://www.tcmip.cn/TCMIP/index.php/Home/Index/index	进入界面,进行注册;进入整合药理学研究平台V2.0.有6个相应的内容搜索框,也可在输入需要需要分析的药物后点击搜索。在功能列表中找中药靶标预测及功能分析;点击“Network display”得网络可视化图谱
Drug-related databases	STITCH(版本5.0)	检索已知的以及被预测的化合物和蛋白质之间互作关系的平台	http://stitch.embl.de	进入网页输入药物成分,提交后点及“analysis”;在“setting”中进行相关的设置;Update后的network呈现相应网络图;点击“analysis”将结果“Tables/Exportes”导出
	Swiss Target Prediction	由化学结构预测化学物质与蛋白关系	http://www.swisstargetprediction.cn	进入页面后,根据可能的化学结构,在右边画出;画好后,提交得到相应的预测结果;导出Excel,PDF等结果

续表 1

类型	名称	特点	网址	使用方法
Disease Database	HPO	提供人类疾病表型异常的标准术语及疾病注释信息,便于大规模的使用计算机分析人类疾病的表型。HPO的内容是通过整合医学文献、Orphanet, DECIPHER, 和 OMIM 数据库发展而来的	http://www.human-phenotype-ontology.org/	进入界面,输入要查的疾病,点击搜索;有关于疾病,基因等的相关信息 term identifier, name, onset, frequency, source, 点击可以得到相关的 ID, genes; 进行下载
	Disgenet	是人类疾病中可用的最大的基因和变异集合之一,实现了数据的碎片化、异构性、可用性和不同的概念化	http://www.disgenet.org	点击网址进入界面,输入相关疾病或基因搜索;有相关的疾病-基因信息,点击查看
	MataCards	人类疾病及其注释的综合汇编	http://www.malacards.org/	进入界面,输入要查的疾病,点击搜索;找到信息,导出
Target prediction database	BATMAN-TCM	中药小分子研究相关靶蛋白及相关功能	http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/	进入页面,输入药物名称;确定参数;单击“start”完成
	SuperPred	提供化合物靶标和 ATC 码的预测,其预测是基于相似性原理	http://www.prediction.charite.de/	进入初始页面,在下侧画图区域生成待测药物的格式文件,将化学式填充到相应的位置,点击 start target-prediction 按钮进行预测;下拉菜单,切换查看靶物质的详细信息
	Drug bank (数据库已更新至 5.1.4 版本 2019.7)	唯一将详细药品数据(化药、药理学和制药)与综合药物靶点信息(序列、结构和作用通路)相结合的资源	http://www.drugbank.ca/	进入页面,输入所要查找到药物,点击“enter”出现该药物的所有信息,会有其靶点,Drugbank ID 号等;点击 target,进入页面右上角 details 连接,会有相关靶点详细的信息;在 Browse 粉色框下有許多选项, drugs/categories/pathways/drug targets; 点 Search 选择化学结构检索找到小分子靶点
Software	Cytoscape(目前已更新至 3.7 版本)	生物分子相互作用集成的软件	https://cytoscape.org	导入文件: file→import→network→file(net.txt), 不同标识代表不同含义;导入后,导入节点属性文件: file→import→table→file (node.txt)4 列, 分别为 gene id, gene name, 分子类型, 节点在网络中的;在弹出的窗口,“Network Collection”选择之前导入的网络文件,其他参数默认,如果改,下拉列表,在“Preview”中 gene, name, molecular type, degree 四列设置分别为“Key”, 2,3,4 列属性为“Attribute”, 点击右侧三角;通过 style 进行网络图设置,得图,在菜单栏导出

2.2 可视化工具

2.2.1 Cytoscape 生物分子相互作用集成的软件, AUTOMATION 在 2017 年首次发布了 Cytoscape V3.6 的自动化软件, 2019 年, 更新的 Cytoscape V3.7 版本在原来的基础上改进了核心软件 CyREST 提供的设施, 并允许通过 CyREST 调用命令和 Cytoscape 应用程序, 使用先进的文档系统。新版本增加了许多新特色, 改进了软件执行性和可行性, 其应用可

通过增加更多的使用程序来拓展^[10]。

2.2.2 Matascope 基因功能注释分析工具能将当前流行的生物信息分析方法应用到批量基因蛋白分析中, 更新快且覆盖广, 保证了数据的可靠性。

2.3 相关算法

2.3.1 网络模块搜索算法 RNSC 算法是基于代价函数的聚类算法, 其核心是给每一个可能的模块用于定义聚类的好坏, 然后寻找值最小的模块, 但不

能识别模块重叠区。Confer软件(www.cfinder.org/)是以CPM算法为基础开发的,是可以分析互相重叠的模块结构^[11]。MCODE算法则是针对检测蛋白质网络中的蛋白质复合体提出的聚类算法,包括模块预测,后期处理^[12]。GHIASSIAN等^[13]提出了DIAMOND算法来识别与已知疾病相关的蛋白,此法容易扩展到加权网络,完成预测功能。虽然可以有效的识别一个连接的疾病模块,但是,该模块中已知疾病相关蛋白的覆盖率可能非常低,许多孤立的已知蛋白尚未被搜索,WANG等^[14]提出了种子连接算法(SCA)通过在疾病相关蛋白库中添加尽可能少的额外蛋白来识别疾病模块,以增加已知疾病相关蛋白的覆盖率。

2.3.2 生物网络中节点排序算法 PageRank算法是将网络中的每个节点赋予PageRank值,用于节点排序。ROY等^[15]将PageRank识别的重要基因作为提高癌症预后预测的重要特征。Random walk with restart(RWR)是节点进行随机选择的一种算法。VALDEOLIVAS等^[16]将RWR算法扩展到多异质网络,预测疾病相关的基因,其性能优于单行或基于随机步进的方法。基序计数算法是对生物网络中重要节点的识别,在生态系统中得到了广泛的应用,包括对细胞靶标的药物可调性^[17-19]。

3 网络药理学在中药领域的应用

3.1 在中药药效基础中的研究 中药药效基础是指中药对某种疾病起治疗作用的全部药效成分的总和^[20],是为了明确中药的有效成分,主要包括活性单体研究方向和中药复方研究方向,可利用TCMSP,TCM-mesh等数据库^[21-22]寻找相应的靶点,通过京都基因与基因组百科全书(KEGG)等软件进行相关性分析,得到疾病的关键蛋白靶点和相关的通路信息^[23];以整体思维方式通过Cytoscape或Pajek^[24-25]对药物的成分进行快速筛选。宋勇丽等^[26]通过网络药理学发现复方血栓通中熊果酸、木犀草素、槲皮素等多个化学成分作用于血管内皮生长因子(VEGF),Toll样受体(TLR)等多个信号通路,说明这些化学成分是治疗糖尿病视网膜病的活性成分。ZHU等^[27]通过网络药理学鉴定了芍药甘草汤的23种生物活性化合物,与治疗骨关节炎相关,进而得到芍药甘草汤对骨关节炎的作用机制。

3.2 在中药药理学作用机制中的研究 网络药理学以新的角度找到药物的活性成分,疾病的靶点^[28],构建“活性成分-靶点”网络和“疾病-靶点”网络,取两者的交集找到药物与疾病的相互关系。

应用于中药及其提取成分作用机制的研究。SUN等^[29]运用拓扑分析技术研究显示大承气汤17种活性成分和535个靶点蛋白,并通过通路富集分析和PPI网络分析及转录因子预测显示磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)通路发挥重要作用,并在体内、外实验证实了大承气汤可促进胰腺泡细胞凋亡,抑制炎症,改善胰腺炎。SHI等^[30]结合药效学实验阐明了当归补血汤的养血作用表现为增强免疫和促进造血的双重机制。李丹丹等^[31]通过对西洋参和丹参活性成分及靶点的筛选,得到不同成分可以作用于相同靶点,发挥协同或拮抗作用,同一个成分亦可作用于不同靶点,参与不同信号通路,治疗不同的疾病,同时解释了中医“异病同治、同病异治法”的机制。ZHANG等^[32]通过网络药理学研究了丹参山楂对动脉粥样硬化的药理作用机制。

3.3 在中药新药研发中的应用 网络药理学通过药效成分筛选、靶标预测、构建证候网络等,探讨多成分、多靶点、多环节作用的网络关系,本质上也是发现新药的一种方法。传统方剂,民族药是发现多靶点药物的不竭源泉。TANG等^[33]利用药物靶标,网络分析发现麻黄附子细辛汤中41种生物活性成分,其中37种与抗过敏性鼻炎相关,4种具有抗炎作用。LIU等^[34]从管花肉苁蓉中筛选出63个潜在活性化合物和133个直接或间接相关靶点来预测药物的数据集组合,根据算法概率集成得出12种药物组合及相应药理作用,为新药研发提供指导。

3.4 在中药质量控制中的应用 中药质量控制是以网络药理学为基础,从药材化学成分和疾病的相互作用出发构建药材“化学成分-靶点-疾病”网络,通过拓扑分析获取核心化学成分作为质控指标,快速获得精确结果,建立质量控制的方法,为中药药材的质控指标的研究提供了新的研究思路^[35]。胡晓茹等^[36]从TCMSP数据库检索到红花中132个化合物,利用PharmMapp和ChemMapper数据库预测靶点,建立起红花“化学成分-靶点-疾病”网络,通过拓扑学分析得到与脉管炎、冠心病和脑血管疾病相关的腺苷、以及羟基红花黄色素A,4-香豆酸和肉桂酸等成分。结合指纹图谱对多成分进行控制,得到上述成分在药材中的含量均一性良好。基于此建立了红花注射液用红花药材的质量控制方法。

3.5 在组方配伍中的应用 中药配伍是中医药临床应用的一种特色。其中组分中药是将中药有效部位或单体有效成分进行配伍,研究的是中药复方中组分间和组分内化学结构与药理作用间的关

系^[37]。通过生物芯片高通量检测、筛选和分析构建“组分中药-靶点-疾病”相关网络,在组分中药的基础上,借用网络药理学的蛋白信号通路与中医证候的对应关系,对活性配伍的成分进行筛选和改善^[38-39],更好体现出中药配伍的“七情”。科研人员通过网络靶标定性与定量分析的实验方法验证了大规模筛选中药活性成分组合的有效性,为组方用药的设计提供了新思路。许海燕等^[40]以大柴胡汤,小柴胡汤的核心药对“柴胡-黄芩”为研究对象,按照“理法-方药-成分-靶标-通路-活性”关联性研究,采用分子对接技术进行虚拟筛选,结果表明“柴胡-黄芩”药对中的黄酮类化合物易与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 及糖原合成酶激酶-3 β 形成较好的对接模式与较高亲和力,具有治疗糖尿病的活性成分。TAO等^[41]通过网络药理学进行分析,发现郁金方中最重要活性成分7种来自郁金,栀子紧次于郁金,故郁金为君药,而栀子为臣药,冰片和麝香由于蛋白靶点较少,且不直接作用于疾病,能够减少君臣两药的毒副作用和增强活性成分在靶器官的作用。韩晓春等^[42]发现,在以黄连为君,半夏为臣的组方小陷胸汤中,黄连的氢化小檗碱和半夏中的豆甾烯醇,这两种成分是小陷胸汤发挥功效的主要活性物质^[43]。网络药理学研究显示,黄连和半夏的组合作用物质和靶点最为突出,这与中医传统理论内容基本吻合。

4 中药网络药理学的不足与展望

网络药理学在中药领域有着重要的作用,除了在中药药效物质基础和机制的研究、复方配伍规律的认识、新药研究,还在中药质量指标的预测^[35]等方面有着广泛的应用。虽然提供了诸多便利,但仍存在着一些不足,如数据库还不完善,NP研究更多的是依靠公共的数据库,因此数据的准确性,可靠性以及完整性对预测结果有着极大的影响^[44]。相比于大多数中药材,包含有民族药和区域用药化学成分信息可用的数据较少,没有得到广泛的认识,其数据信息还需进一步补充和验证。况且,同一种中药如采收期不同、生长环境不同等都会影响药材成分存在差异。其次,网络药理学虽然可以用于解释中药复方配伍规律,但也仅限于整体配伍的解释,而对于方剂药对不同配比,经体代谢前后组分中药的含量,成分种类差异均无法确定,大多数研究建立在“成分-靶标-疾病”网络的定性分析,而忽视了各成分量的影响,急需设计相应的网络算法,量化地评价药物如何作用。当然,系统通过药

物间的靶点取公共交集,旨在利用药物协同作用进行研究存在着局限。这在中药配伍组合及新药的发现方面存在着挑战,需要进一步的研究。

基于此,应进行更多相应的实验研究,一方面要将“血清药物化学”“网络药理学”“代谢组学”有机结合,验证信息的准确性,完善信息,为中药的发展提供可靠的数据。另一方面,需要专业研究员研究网络药理学定量的技术,为中药用药安全、有效提供更好的预测指导。网络药理学在近十年的发展速度极快,相信这一模式会为中医药的发展提供更大的便利和更可信的预测指导。

[参考文献]

- [1] HOOD L.A personal view of molecular technology and how it has changed biology[J].J Proteome Res, 2002, 1(5):399-409.
- [2] BARABASI A L, OITVAI Z N. Network biology: understanding the cell's functional organization[J].Nat Rev Genet, 2004, 5(2):101-103.
- [3] HOPKINS A L. Network pharmacology [J]. Nat Biotechnol, 2007, 1(1):51-60.
- [4] 潘家祐.基于网络药理学的药物研究新模式[J].中国新药与临床杂志, 2009.
- [5] LU C, BING Z, BI Z, et al. Top-100 most cited publications concerning network pharmacology a bibliometric analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, doi: 10.1155/2019/1704816.
- [6] ZHANG R Z, YU S J, BAI H, et al. TCM-mesh: The database and analytical system for network pharmacology analysis for TCM preparations [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):2821.
- [7] 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.
- [8] SEBASTIAN K, LEIGH C, NICOLE V, et al. Expansion of the Human Phenotype Ontology (HPO) knowledge base and resources [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D1018-D1027.
- [9] ZHANG R Z, ZHU X, BAI H, et al. Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: review and assessment [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 123.
- [10] DAVID O, JOHN M, JORQE B, et al. Cytoscape automation: empowering workflow-based network analysis [J]. Genome Biol, 2019, 20: 185.
- [11] 周文霞,王同兴,程肖蕊,等.网络药理学研究中的网络分析[J].国际药学研究杂志, 2016, 43(3):399-409.

- [12] LIU C, MA Y, ZHAO J, et al. Computational network biology: data, model, and applications[J]. *Phys Rep*, 2019, doi:org/10.1016/j.physrep.2019.12.004.
- [13] GHIASSIAN S D, MENCHE J, BARABASI A L. A disease module detection (DIAMOnD) ' algorithm derived from a systematic analysis of connectivity patterns of disease proteins in the human interactome [J]. *PLoS Comput Biol*, 2015, 11(4): e1004120.
- [14] WANG R S, LOSCALZO J. Network-based disease module discovery by a novel seed connector algorithm with pathobiological implications[J]. *Mol Biol*, 2018, 430(18): 2939-2950.
- [15] ROY J, WINTER C, ISIK Z, et al. Network information improves cancer outcome prediction [J]. *Brief Bioinform*, 2014, 15(4): 612-625.
- [16] VALDEOLIVAS A, TICHIT L, NAVARRO C, et al. Random walk with restart on multiplex and heterogeneous biological networks[J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(3): 497-505.
- [17] ANSARIOLA M, MEGRAW M, KOSLICKI D. IndeCut evaluates performance of network motif discovery algorithms[J]. *Bioinformatics*, 2018, 34(9): 1514-1521.
- [18] JOVEINI M B Z, SADRI J. Application of fractal theory on motifs counting in biological networks[J]. *IEEE ACM Trans Comput Biol Bioinform*, 2018, 15(2): 613-623.
- [19] WU F, MA C, TAN C. Network motifs modulate druggability of cellular targets [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36626.
- [20] 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.
- [21] LOPES C T, FRANZ M, KAZI F, et al. Cytoscape web: an interactive web-based network browser [J]. *Bioinformatics*, 2010, 26(18): 2347-2348.
- [22] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [23] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域的研究进展与应用策略[J]. *中草药*, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [24] 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.
- [25] LEYDESDORFF L, CARLEY S, RAFOLS I, et al. Global maps of science based on the new Web-of-Science categories [J]. *Scientometrics*, 2013, 94(2): 589-593.
- [26] 宋勇丽, 王政霖, 邢玮, 等. 基于网络药理学的复方血栓通治疗糖尿病视网膜膜的药理机制研究[J]. *药理学学报*, 2018, 53(9): 1442-1448.
- [27] ZHU N, HOU J, MA G, et al. Network pharmacology identifies the mechanisms of action of Shaoyao Gancao decoction in the treatment of osteoarthritis [J]. *Med sci Monit*, 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00123.
- [28] HONG M, LI S, WANG N, et al. A biomedical investigation of the hepatoprotective effect of Radix Salviae Miltiorrhizae and network pharmacology-based prediction of the active compounds and molecular targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 620.
- [29] SUN W J, CHEN Y F, LI H C, et al. Material basis and molecular mechanisms of dachengqi decoction in the treatment of acute pancreatitis based on network pharmacology [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121, 109656.
- [30] SHI X Q, YUE S J, TANG Y P, et al. A network pharmacology approach to investigate the blood enriching mechanism of Danggui buxue decoction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 235(10): 227-242.
- [31] 李丹丹, 黄焯, 张森等. 基于网络药理学的西洋参、丹参组方抗血栓活性成分及作用机制研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(9): 1290-1296.
- [32] ZHANG J Y, LIANG R X, WANG L, et al. Effects and mechanisms of Danshen-Shanzha herb-pair for atherosclerosis treatment using network pharmacology and experimental pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 229: 104-114.
- [33] TANG F, TANG Q F, TIAN Y X, et al. Network pharmacology based prediction of the active ingredients and potential targets of Mahuang Fuzi Xixin decoction for application to allergic rhinitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 176: 402-412.
- [34] LIU J L, ZHU J L, XUE J, et al. In silico-based screen synergistic drug combinations from herb medicines: a case using Cistanche tubulosa [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16364.
- [35] WANG Y L, CUI T, LI Y Z, et al. Prediction of quality markers of traditional Chinese medicines based on network pharmacology [J]. *Chin Herbal Med*, 2019, 11(4): 349-356.
- [36] 胡晓茹, 郑海荣, 党海霞, 等. 基于网络药理学的红花注射液用红花药材质量控制方法研究[J]. *药理学学报*, 2019, 54(11): 2074-2082.
- [37] 齐红艺. 结合网络要药理学方法的组分中药研究探讨[J]. *中国药理通讯*, 2012, 29(3): 26.

- [38] 董红彦,杜武勋,张富庚,等.网络药理学及其在中医药领域的进展[J].中医药导报,2016,22(18):67-70.
- [39] 陈娟,顾俊菲,汪春飞,等.组分结构中药与网络药理学:病理机制网络的系统整体调控[J].中国中药杂志,2015,40(4):758.
- [40] 许海燕,彭修娟,陈衍斌,等.基于网络药理学的“柴胡-黄芩”药对治疗糖尿病的“理法-方药-成分-靶标-活性”关联研究[J].药科学报,2018,53(9):1414-1421.
- [41] TAO W, XU X, WANG X, et al. Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal Radix Curcumae formula for application to cardiovascular disease[J].J Ethnopharmacol,2013,145(1):1-10.
- [42] 韩晓春,张成博,马婷等.基于网络药理学的小陷胸汤功效机制研究[J].山东中医药大学学报,2018,42(6):539-543.
- [43] AMINU R, UMAR I A, RAHMAN M A, et al. Stigmasterol retards the proliferation and pathological features of Trypanosoma congolense infection in rats and inhibits trypanosomal sialidase in vitro and in silico [J].Biomed Pharmacother,2017,5(89):482-489.
- [44] CHEN M, ZHU J, KANG J, et al. Exploration in the mechanism of action of licorice by network pharmacology[J].Molecules,2019,24(16):2959.

[责任编辑 孙丛丛]