

网络方剂学特征的研究进展

韦明婵, 林江*, 莫明月, 童远明, 易劲苍
(广西中医药大学, 南宁 530000)

[摘要] 网络方剂学具有将网络科学与中医方剂学特点相结合,借助现代科技,整合中医整体思辨的宏观思维与现代医学生物细胞分子的微观视角,通过知识关联网络构建及分析法,建立一个系统方剂知识库及病症结合网络,重点研究方剂功效物质组整合调节机制、配伍规律的阐明、源自方剂的中药新药创制及类方网络方剂学构建等特征。物质基础研究能揭示方剂作用机制,是中药复方质量控制及安全性的保障;配伍规律是方剂的核心;方剂在治疗复杂疾病方面具备整合调节的优势,是研制多靶点新药的重要源泉;类方的研究有利于对方剂复杂体系的系统认知及对方剂配伍规律等核心问题的理解。以上4方面是方剂现代化研究的重点和难点,也是网络方剂学研究的重要内容及方向。网络方剂学的发展则有助于诠释中药复方的科学内涵,提高临床用药疗效,拓展新药的研发思路。该文对网络方剂学的特征进行总结,对基础研究、配伍理论、新药创制、类方研究4个方面的研究方法及进展进行概述,以期有助于阐明方剂的组方原理、配伍规律及其临床使用方式,促进方剂的现代化研究。

[关键词] 网络方剂学; 物质基础; 配伍理论; 新药创制; 类方研究

[中图分类号] R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)11-0218-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016110218

Research Advance in Network Formulaology Features

WEI Ming-chan, LIN Jiang*, MO Ming-yue, TONG Yuan-ming, YI Jin-cang
(Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China)

[Abstract] Network formulaology has the features of combining network science and characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) formulaology, with the help of modern technology, integrating macroTCM holistic thinking and modern molecular medicine microscopic biological perspective, through knowledge-associated network construction and analysis, to establish a systemic formula repository as well as disease and syndrome network, focusing on the integrated regulation mechanism of effective components in the TCM formulae, clarification of compatibility laws, new drug development and the analogous formulae networks. Material foundation research reveals the action mechanism of TCM formulae, so it is the guarantee of quality control and safety of TCM formulae, compatibility law is the core of TCM formulae, TCM formulae has advantages of integrated regulator in complex diseases treatment, so it is an important source to develop new Chinese herbal medicines. Research of analogous formulae can help to reveal the complex systems of TCM formulae and understand the core issues of compatibility law. The above four aspects are the focuses and difficulties in modernization research of TCM formulae, and also act as the important contents and directions of network formulaology. Because of the multi-component, multi-target and multi-channel complex mechanisms of TCM formulae, its scientific connotation has not been clarified yet. The development of network formulaology is beneficial to interpret the scientific connotation of TCM compounds, improve the efficacy of clinical medicine, and expand the ideas of new drugs. However, the

[收稿日期] 20151014(028)

[基金项目] 广西特聘专家岗位项目(GZZY13-12)

[第一作者] 韦明婵, 硕士, 从事方剂学研究, E-mail: 695038530@qq.com

[通讯作者] *林江, 教授, 博士, 从事海洋药及方剂应用基础研究, Tel: 0771-4953154, E-mail: 1713552545@qq.com

scope of research, related results and development directions of the network formulaology are lack of systematic teasing currently, not conducive to promoting modernization of formulaology. The research methods and progress on fundamental research, compatibility theory, new drug development, and analogous formulae research were reviewed in this paper, to clarify the prescription principles, compatibility law and clinical use of TCM formulaology.

[Key words] network formulaology; material foundation; compatibility law; development of Chinese herbal medicine; analogous formulae research

网络方剂学具有将网络科学与中医方剂学特点相结合,借助现代科技,整合中医整体思辨的宏观思维与现代医学细胞分子生物的微观视角,通过知识关联网络构建及分析法,建立一个系统方剂知识库及病症结合网络,重点研究方剂功效物质组整合调节机制、配伍规律的阐明、源自方剂的中药新药创制及类方网络方剂学构建等特征。范骁辉^[1-2]于 2015 年率先提出“网络方剂学”的研究理念。网络方剂学采用网络科学、整合生物学及大数据科学方法对方剂功效物质、生物效应及其作用机制开展网格化、集群化、系统化的整合研究,作为一门新兴学科,目前公开发表系统化的研究成果不多,但网络方剂学是传统方剂学现代化发展的重要成果,随着网络生物学^[3]、网络药理学^[4]及复杂网络^[5]的发展,带动了网络方剂学的兴起。网络方剂学特征的范畴、相关研究成果及发展方向缺乏系统的梳理,不够全面和详尽。而总结网络方剂学的特征,可知方剂基础研究、配伍理论、新药创制、类方研究 4 方面是方剂现代化研究的重点和难点,故本文对以上 4 方面的研究方法及进展进行概述。

1 中药物质基础

中药物质基础可能来源包括单味药材固有成分、药物进入体内后与人体相互作用产生的代谢产物、制备过程形成的产物等^[6],是中药含有能表达药物临床疗效的化学成分总称^[7]。中药复方的物质基础研究能揭示药用功效及作用机制,是中药复方质量控制及安全性的保障,也是网络方剂学研究的重点和难点。对其应以中医药理论为指导,结合临床疗效和整体观念,用复杂科学的理论和思维方法进行研究^[7]。

1.1 物质基础研究的策略 方剂的物质基础是提高和保证其临床疗效的关键,段金廛等^[8-9]认为应该遵循病证结合、方证相关、药证对应,理法方药统一的整体研究模式,并通过对四物汤及三拗汤等类方研究与实践的基础上,建立功效物质组学的研究策略及方法学体系,超越以往从实验动物的整体、器

官组织、细胞及分子水平获得效应物质组的研究方法,其不仅对构成方剂的化学物质组进行研究,且增强与功效的联系与机体相互作用一致,符合中医整体观和辨证论治的理论指导,也增强了与临床的联系。杜武勋等^[10]提出的病证结合,方、证、量、效的中医证候系统(代谢组学标志物-效应相关标志物)到中药复方系统(方药化学指纹-体内药物代谢指纹-药效靶标)的整体动态循证研究模式也是一个新的突破点,将中药复方物质基础研究的整体性和动态性有机结合。范骁辉等^[1]基于网络方剂学的理念,提出的进行网络方剂学功效物质基础研究可以病证结合、方证相应、理法方药一致等为研究思路,以探究方剂组方的功效物质组及病证的本质为切入点,建立“病-证”、“方-证”与“理法方药”的关联网络模式是对物质基础研究策略的完整概括。

1.2 物质基础研究方法 近年来,许多学者都对中药复方物质基础进行了总结^[11-13]。主要方法有拆方研究、中药有效部位研究、体内化学成分研究、体外提取药理学及谱效相关性研究、中药血清药理学和血清药物化学研究、中药指纹图谱技术、细胞生物色谱法、药效差示血清色谱法研究、中药蛋白质组学、代谢组学、基因组学研究、高通量筛选技术、化学计量学、计算机模拟等。以上方法突破传统研究方法中以单味中药为研究对象,一般先逐一分离中药的化学成分,再筛选生物活性或药效作用,明确有效成分,所需时间长,效率低,有的化学成分研究得比较清楚,但仍未能阐明其有效成分,且难以进行多成分配伍研究。中药复方成分及作用机制复杂,现代大多研究方法仅从某一侧面或模糊的研究中药物质基础,研究发现的成分往往都是传统方法早已确认的有效成分^[14]。大部分研究成果在揭示中药活性成分等方面确实起到促进作用,但不能使发现的所谓活性成分与中药的临床有效性直接关联,研究方法尚未形成共性关键技术或系统的方法学^[15]。

王喜军^[15]总结认为中药的药效物质基础是通过具体的临床有效方剂进行表达的,对其研究应从

方剂入手,才能反映中医临床辨证论治原则和方剂配伍中药物成分之间在体内吸收、分布、代谢、排泄过程的相互作用。其建立了系统的关联“证候诊断-方剂效应评价-体内直接作用物质分析”的“中医方证代谢组学(Chinmedomics)”,将中药血清药物化学和代谢组学有机结合,在解决证候生物标记物的基础上,构建方剂药效生物评价体系,发现并确定中药物质基础。相关中医方证代谢组学的研究方法和思想内涵的研究在组学杂志^[16]和 SCI 源杂志^[17-19]都有发表,相关的工作在有效性的基础上,形成了一体化研究^[15]。

根据中药复方成分及作用复杂等特点,应采用多学科的方法与技术协同研究中药复方,成旭东等^[20]通过现代分析技术结合体内外吸收代谢,诠释中药复方的化学成分组成结构及生物内环境对化学成分的影响,研究分为识别、筛选、验证 3 个环节,每个环节设计相应的体内与体外研究方法相互验证,相互补充,最终筛选出正确且可靠的功效物质。另一方面,中药复方药物功效间具有多种类型的关系,不独立存在。为了全方位阐明中药功效科学内涵及中药功效间的关系,王耘等^[21]提出了中药功效网络及其 3 个层次作用的研究方法:模块网络揭示了功效的功能构成及相互关系,概念网络揭示了功效间的内在联系及其相互转化与制约关系,分子网络揭示了功效的物质基础及其组织形式。过红玲等^[22]对概念网络如何揭示中药功效间的联系还进行了详细的研究。中药功效网络对中药复方功效物质的全面研究与网络方剂学的宏观与微观研究相结合的理念一致。

2 方剂配伍规律

网络方剂学是以系统生物学、计算化学、药物分析学等为支撑学科,结合方、证、病关联模式,运用其支撑学科对中药复方配伍规律进行研究及取得的有关成果,为阐明更多中药复方的理论研究及配伍规律提供借鉴。

2.1 方剂配伍规律基础研究 策略和方法配伍规律是方剂的核心,也是中医基础理论研究的重点^[23]。范晓辉等^[1]在网络方剂学研究策略中提出,对于中药复方配伍理论科学内涵的解析,可把实验数据与文献信息相结合,并采用网络学科、大数据科学和系统生物学等方法,以整体动物实验-组学数据辨析-分子网络建模-关联实验-多源信息融合辨识五段式研究策略进行研究。

方剂配伍理论的现代研究方法主要有中药化学

成分研究、复方药代动力学研究、药理学研究,包括拆方研究、配比研究、药对研究、药性研究、血清药理学研究、指纹图谱法研究、有效成(组)分配伍研究、体内化学成分与药物动力学研究、数学量化研究等^[24-25]。以上研究从整体动物,器官组织水平延伸到血清药理、细胞、分子水平,在一定程度上验证了方剂组成的合理性。但很多研究方法在运用现代技术手段揭示传统组方的作用机制时脱离了中医理论的指导,并不能从整体上阐明中药复方的配伍规律^[26]。针对此问题,杨靖等^[27]用“功效药对”模式拆方研究逍遥散抗抑郁的作用,在整体观指导下对逍遥散进行配伍规律解析,将逍遥散拆分为疏肝药对(柴胡-薄荷)、健脾药对(茯苓-白术-生姜-炙甘草)、养血药对(当归-白芍)。对比 3 个药对在抗抑郁作用上的差异,发现其基本治法与抗抑郁效应之间的关系,再研究抗抑郁分子信号通路中的关键作用分子,可获得与上述中医治法相关的分子生物学表征,阐释中医“疏肝解郁”治法科学内涵。

由于中药复方成分及作用机制复杂,量-效关系缺乏科学数据支持,必须整合中医药理论、数据挖掘及现代分析等技术,组建具备中医药特色的配伍规律研究新模式。张爱华等^[28]在实践及总结现有的研究方法后,提出用“血清药物化学-药代(效)动力学-系统生物学”(SPS)三维整合体系方法来研究中药复方,以茵陈蒿汤研究为例,结果证实茵陈蒿汤复方配伍具有增效减毒作用。

2.2 基于药-方-证-病相关模式,研究方剂配伍规律方剂学是中医基础与临床的桥梁,“方从法出,法随证立”,研究方剂配伍规律时必须与临床相联系,只有这样,得出的研究成果才能更好指导临床处方用药。

杨洪军等^[29]利用熵方法分析《中医方剂大辞典》记载治疗中风病 500 首方剂中每两味中药间的关联度,表明利用熵方法能有效分析中风病方剂中每两味中药间的关联度,有利于系统揭示中风病方剂的配伍规律。结合网络方剂学的特点,周雪忠等^[30]利用复方配伍的无尺度网络现象,结合网络分析的数据挖掘方法,研究咳嗽病痰热阻肺病例处方的配伍核心网络,发现处方配伍网络具有直观的表现形式。

近年来,方剂配伍规律研究经历了从饮片到组分,从体内到体外,从单一方法到多学科技术融合的演变。Wang 等^[31]利用现代分子生物学方法,阐明了复方黄黛片 3 种有效成分配伍治疗急性早幼粒细

胞性白血病协同增效的机制。此外,王喜军等^[32]利用现代多维联用色谱技术,研究在不同配伍情况下,口服茵陈蒿汤后体内成分及其动态的变化规律,揭示了茵陈蒿汤有效成分的体内代谢及药物代谢层面的配伍意义;同时利用代谢组学描述整体代谢轮廓,评价复杂性多元(方剂成分及代谢产物)输入的调整带来整体效应的变化,最大限度从证候的整体效应变化层面揭示配伍意义。

近年来诸多学者使用中医传承辅助系统分析中药复方的组方规律或某位名家的用药规律,为揭示方剂配伍的科学内涵提供新的方法^[32-35]。吕明等^[36]在此基础上,分析活血化瘀中成药的配伍规律和抗血栓作用机制,得到丹参、红花、川芎等配伍最常用的 3 味中药,并推测活血化瘀药抗血栓作用主要与抑制炎症相关分子及相关通路有关。此方法能够在挖掘中成药配伍规律的基础上,分析药物协同配伍与靶点的作用关系,形成了从宏观到微观、从临床应用生物学本质的研究思路,为中药的协同配伍作用机制研究提供依据。

2.3 基于药性配伍的研究 复方的配伍方法中七情配伍是基本形式,君臣佐使是主要规则^[37],此外,还有药性“四气、五味、归经”配伍,它是方剂配伍的核心,也是中药复方功效研究能否取得突破的关键^[38]。近年来,国内学者们对药性做了较多的研究,发现很多符合中医用药思想的药性组合,对阐明方剂配伍规律的科学内涵产生积极的影响^[39-40]。

现代计算机图形化技术为药性研究提供了一种新的工具和方法,尚尔鑫等^[41]运用此技术挖掘四物汤类方中治疗血虚血瘀证和血虚血瘀兼有血热证的方剂性味归经配伍规律,通过比较这两类方剂的性味归经分布图,找出共同节点和差异节点,以共同节点代表治疗血虚血瘀证的具体特点,以差异节点分别代表治疗血虚血瘀、血热证型的治疗特点。通过现代计算机图形化技术研究了方与证的对应关系,从方剂组成信息入手分析,将中医理论转化为数字化的图形研究,其结论与传统中医理论相一致。

学者们对药性配伍的研究有助于揭示方剂配伍规律,但是大部分局限于对某首方剂或者某位名家用药规律的单因素的研究,缺乏对四气、五味、归经整体系统性研究^[42]。对此,杨丽平等^[43]采用聚类分析法研究腰痛方剂,聚类分析方法以性味归经为指标,使具有相似药性特征的方剂聚集成一类,从中发现类别不同的药物配伍,此方法能够全面客观的评价众多方剂的药性特征,结果符合中医理论,并能

证明四气、五味、归经是有机的整体。药性配伍的研究近年来逐渐增多,它是方剂配伍的重要方法之一。

3 新药创制

3.1 新药创制的策略和方法 中药复方在治疗复杂疾病方面具备整合调节的优势,是研制多靶点新药的重要源泉。网络方剂学研究策略关于新药创制研究,可以以药-方-证-病为主线,通过系统梳理方剂相关研究资料,包括古籍文献、实验研究及临床医案等,融合现代科学技术的研究成果,构建方剂知识库及功效物质组库,再根据化学组成及生物效应相关性,辨析出功效物质组,最后通过组分配伍优化创制中药复方新药^[1]。

对于中药新药处方的快速发现,可用复杂系统熵聚类方法,其研究模式主要有建立病证方剂数据库,应用复杂系统熵聚类方法快速筛选出中药核心组合并让专家对其进行判断,确定用于中药新药创制的候选处方^[44]。复杂系统熵聚类方法在中药新药研制上符合网络方剂学的研究思路,运用复杂系统熵聚类方法也成功获取了中药新处方^[45]。此外,复杂网络、网络生物学、网络药理学的发展也促进了新药的研制。

3.2 基于复杂网络的新药创制 复杂网络是以网络化建模研究复杂现象的一种分析方法,是描述复杂系统各元素间关联的一种表达方式^[46]。在医学研究领域如分子结构和新药开发等方面都有应用^[47-48]。复杂网络与中医学从整体上把握疾病的变化规律理论相一致,随着复杂网络在中医药领域的应用,构建生物-中药-方剂-疾病多靶点效应网络,促进中药新药研发^[49]。杨铭等^[50]运用复杂网络结合生存分析模型,对上海龙华医院肺癌患者用药的生存数据进行挖掘,获得两个潜在的中医药核心有效组方,通过多因素生存模型的验证,分析结果基本符合临床实际情况。

方剂中的多味药物在治疗疾病时具有复杂的相互作用关系,把握中药复方内药物相互作用的复杂规律是疗效好坏和新药创制成败的关键。杜宁林^[51]基于日常临床诊疗复方数据,从复杂网络的视角对中药复方的药物配伍规律进行研究,结果研发了一个从临床数据出发进行新药筛选的软件平台。

3.3 基于网络生物学、网络药理学的新药创制 中医学的整体观与网络药理学、网络生物学等前沿技术的核心思想具有相通之处,也符合对复杂疾病系统性治疗的需求。王毅等^[52]在论述网络生物学的研究方法后,提出基于网络生物学的现代中药创制

方法学,以发现和设计基于网络调控的创新药物。王筠等^[53]在概述网络生物学在中药有效组分配伍治疗脑病的研究进展中,总结出以网络生物学为研究方法和工具,中药复方有效部位经组分配伍,能在防治脑病方面发挥重要作用,取得了使研究模式从单一靶点跨越到信号通路导向及网络调控导向的新进展。

网络药理学是近年来在单靶点药物研究基础上提出的新药发现新策略^[54-55],何小娟等^[56]以类风湿性关节炎为例,概述了基于病证结合的中药网络药理学研究思路与方法,研究认为用网络药理学方法能高效预测针对靶点网络的新药组合,发现潜在的新药。范骁辉课题组用网络药理学的方法研究复方丹参方,结果提示方中丹参酮 II_A,丹酚酸 B,丹参素、隐丹参酮、原儿茶醛、人参皂苷 Rg₁,人参皂苷 Rb₁,三七皂苷 R₁,龙脑 9 个活性成分可调控 ACE,PPARG,ABCC8,KCNJ11,KCNQ1 等 42 个心血管相关疾病基因表达,涉及高胰岛素型低血糖症、糖尿病等 30 种疾病,研究发现复方丹参方具有新的功能主治,是中药新药研究策略“老药新用”的体现^[57]。

“中药网络药理学”是近年来旨在系统层次及分子水平方面揭示中药方剂的科学内涵的新兴领域,能促进中药研究从当前的“单一靶标,单一药物”模式转向“网络靶标、多成分药物”的新模式。Li 等^[58]通过研究中药网络药理学,发现其在清络饮、六味地黄丸等方剂的物质基础和作用机制等方面得到了有效应用,研究还表明中药网络药理学能改进当前药物的研究策略,加速中药药物发现的进程,并促进中医学从基于经验的医学向基于证据的医学发展。

4 类方研究

类方网络方剂学能从整体上探寻组方变化成分差异,整合了生物效应和主治异同间的内在关联。《中医类方辞典》定义类方为传统名方发展而成的方剂系统,是历代名医应用之精华,是指导临床组方用药、加减变化的规矩与准绳。类方在某一主方的基础上经过药味加减形成的一系列药材组成相似、但是功效主治各有侧重的方剂。通过对类方的研究,有利于对方剂复杂体系的系统认知及对方剂组成原则等核心问题的理解,类方研究体系有利于解析中医组方思想和辨证方法的科学内涵^[59]。

近年来研究类方的方法主要通过数据挖掘发现关联规则^[60-61],研究成果表明类方对药物的配伍和指导临床用药有一定的促进作用。但是目前类方的

研究相对较少,为此,范骁辉等^[2]采取网络方剂学的研究策略,以小青龙汤、麻杏石甘汤、厚朴麻黄汤、麻黄附子汤及大青龙汤等 5 个小青龙汤类方为研究对象,先收集小青龙汤类方对应的证候、主治及疾病等数据信息,建立证候-靶点网络模型后,进行分子对接及功效物质组辨析,构建了小青龙汤类方的药材-证候-疾病网络并对各方剂的功效异同进行了比较,发现各个方剂的临床应用高度吻合中医证候解释。

5 结语

长期以来,方剂的作用机制研究一直是学术界的难点和热点。网络方剂学是方剂现代化发展的结晶,它以方剂化学、中医学、中药学、网络学科、大数据科学、计算化学、系统生物学等为支撑学科,以方剂知识库构建、功效物质组发现、病证网络构建、机体网络建模、配伍优化设计为支撑技术,其科学问题是辨析复杂网络关系,阐明方剂配伍理论,构建新药创新理论,以辨识功效物质组与机体生物网络间网状交互作用为突破口,以宏观整体把握与微观具体辨析相结合进行研究,揭示方剂的科学内涵,构建源自方剂的新药创制方法及类方网络^[1]。网络方剂学作为一门新兴学科,随着越来越多的学者重视对方剂科学内涵的探索,加上各种研究方法的引入及现代高新技术的应用,多学科内容的相互融合,有助于网络方剂学的快速发展。

[参考文献]

- [1] 范骁辉,程翼宇,张伯礼. 网络方剂学:方剂现代研究的新策略[J]. 中国中药杂志,2015,40(1):1-6.
- [2] 范骁辉,肖舜,艾妮,等. 基于网络方剂学的小青龙汤类方功效物质组研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(13):2634-2638.
- [3] Barabasi A L, Oltvai Z N. Network biology: understanding the cells' functional organization[J]. Nat Rev Genet,2004,5(2):101-113.
- [4] Hopkins A L. Network pharmacology[J]. Nat Biotechnol,2007,25(10):1110-1111.
- [5] Gonzalez M C, Barabasi A L. Complex networks: from data to models[J]. Nat Phys,2007,3(4):224-225.
- [6] 郭倩,田成旺,任涛,等. 中药药效物质基础研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2015,17(3):648-654.
- [7] 韩旭华,牛欣. 方剂药效物质基础的复杂性特征及其研究思路[J]. 中医药学刊,2006,24(4):617-619.
- [8] 段金彪,陆茵,陈建伟,等. 方剂现代研究的思路与方法[J]. 南京中医药大学学报,2006,22(1):1-4.

- [9] 段金焯,宿树兰,刘培,等. 中医方剂现代研究的实践与思考—方剂功效物质组学的构想与建立[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2013,15(2):159-166.
- [10] 杜武勋,朱明丹,肖学风,等. 复方中药药效物质基础研究及其今后应该注意的问题[J]. 时珍国医国药,2013,24(3):692-694.
- [11] 彭苗苗,方芸. 中药复方功效物质基础研究进展[J]. 中国药房杂志,2010,21(7):659-661.
- [12] 李朋收,时晓娟,刘洋洋,等. 中药复方效应物质基础研究及展望[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(9):108-113.
- [13] 王敏,沈冰冰,罗娟,等. 中药复方物质基础的研究现状[J]. 中国医药导报,2015,12(10):31-37.
- [14] 屠鹏飞,史社坡,姜勇. 中药物质基础研究思路与方法[J]. 中草药,2012,43(2):209-215.
- [15] 王喜军. 中药药效物质基础研究的系统方法学—中医方证代谢组学[J]. 中国中药杂志,2015,40(1):13-17.
- [16] Wang X, Zhang A, Sun H. Future perspectives of Chinese medical formulae: chinmedomics as an effector [J]. OMICS,2012,16(7/8):414-421.
- [17] Wang X, Yang B, Sun H, et al. Pattern recognition approaches and computational systemstools for ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry-based comprehensive metabolomic profiling and pathways analysis of biological data sets [J]. Anal Chem,2012,84(1):428-439.
- [18] Wang X, Wang H, Zhang A, et al. Metabolomics study on the toxicity of aconite root and its processed products using ultraperformance liquid-chromatography/electrospray-ionization synapt high-definition mass spectrometry coupled with pattern recognition approach and ingenuity pathways analysis [J]. J Proteome Res, 2012,11(2):1284-1301.
- [19] Wang X, Zhang A, Sun H. Power of metabolomics in diagnosis and biomarker discovery of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology,2013,57(5):2072-2077.
- [20] 成旭东,贾晓斌,封亮,等. 基于体内外相结合的中药大品种二次开发物质基础研究思路[J]. 中国中药杂志,2013,38(23):4174-4180.
- [21] 王耘,张燕玲,史新元,等. 中药功效网络的构建及应用[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2008,10(5):105-108.
- [22] 过红玲,顾浩,王耘,等. 中药功效概念网络构建及其应用[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2013,15(4):638-642.
- [23] 高会丽,于成瑶,李连达. 中药复方配伍规律研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(9):60-63.
- [24] 阎姝. 方剂配伍规律的现代研究[J]. 天津药学,2011,23(5):37-39.
- [25] 徐砚通. 方剂配伍的现代科学内涵探讨[J]. 中草药,2015,46(4):465-469.
- [26] 李镇,容悦莹,王淑美,等. 中药组方配伍的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(7):223-226.
- [27] 杨靖,刘金伟,龚锡平,等. 逍遥散抗抑郁作用的拆方研究现状与思考[J]. 中药药理与临床,2012,28(5):247-249.
- [28] 张爱华,孙晖,闫广利,等. “血清药物化学-药代(效)动力学-系统生物学”三维整合体系研究中药复方的构建及其在茵陈蒿汤分析中的应用[J]. 中国中药杂志,2013,38(21):3786-3789.
- [29] 杨洪军,赵亚丽,唐仕欢,等. 基于熵方法分析中风病方剂中药物之间的关联度[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11(9):706-709.
- [30] 周雪忠,刘保延,王映辉,等. 复方药物配伍的复杂网络方法研究[J]. 中国中医药信息杂志,2008,15(11):98-100.
- [31] Wang L, Zhou G B, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formular Realgar-Indigonaturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia [J]. Proe Nail Aead Sci USA, 2008,105(12):4826-4826.
- [32] 王喜军,张伯礼. 基于药物代谢组学的方剂配伍规律及配伍科学价值揭示[J]. 中国中药杂志,2010,35(10):1346-1348.
- [33] Wu J R, Guo W X, Zhang X M, et al. Analysis on principle of treatment of cough of Yan Zhenghua based on apriori and clustering algorithm [J]. Chin J Chin Mater Med,2014,39(4):623-626.
- [34] Zong X, Ji X M, Wei F Q, et al. Analysis on prescription rules of treating senile dementia based on traditional Chinese medicine inheritance auxiliary systems [J]. Chin J Chin Mater Med,2014,39(4):640-643.
- [35] 尹湘君,何庆勇. 基于关联规则与熵方法的血脂异常中药复方专利配伍规律研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(3):550-555.
- [36] 吕明,王泰一,田晓轩,等. 网络药理学分析揭示的常用活血化痰中药抗炎-抗血栓作用[J]. 药学学报,2015,50(9):1135-1141.
- [37] 王阶,郭丽丽,杨戈,等. 方剂配伍理论研究方法及其研究前景[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2006,8(1):1-5.
- [38] 陈冠林,周福生,许仕杰,等. 中药复方功效的研究思路及探讨方法[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(5):957-959.
- [39] 顾浩,王耘,肖斌,等. 基于药性组合的药对配伍规律

- 研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(11): 99-101.
- [40] 王耘, 张燕玲, 史新元, 等. 基于药性组合的中药性效规律研究框架[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(4): 1798-1081.
- [41] 尚尔鑫, 范欣生, 段金廛, 等. 方剂性味归经配伍规律的图形化知识挖掘研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(1): 39-44.
- [42] 陈素红, 吕圭源. “性、味结合归经”层面研究中药药性[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(4): 58-62.
- [43] 杨丽平, 宋庆慧, 朱嘉, 等. 基于药性组合模式的3种腰痛方剂聚类分析[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(8): 8-10.
- [44] 唐仕欢, 陈建新, 杨洪军, 等. 基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(2): 225-228.
- [45] 吴嘉瑞, 张冰, 杨冰, 等. 基于关联规则和复杂系统熵聚类的颜正华诊疗失眠用药规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 1-5.
- [46] 高铸焯, 张京春, 徐浩, 等. 用复杂网络挖掘分析冠心病证候-治法-中药关系[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(3): 238-243.
- [47] 杨铭, 田雨, 陈佳蕾, 等. BK算法在中医方剂“基本方”发现中的应用[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(21): 3323-3328.
- [48] 李钰蛟. 基于复杂网络预测 MI/RI 中药复方作用靶点的研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2004.
- [49] 严蓓华, 杨铭, 陈佳蕾, 等. 复杂网络在中医药方面的研究和应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 276-280.
- [50] 杨铭, 李嘉旗, 焦丽静, 等. 基于复杂网络结合生存分析的中医药治疗肺癌的核心有效处方的发现研究[C]. 重庆: 第一届青年中西医结合肿瘤学术论坛, 2015.
- [51] 杜宁林. 基于复杂网络的真实世界中医临床新药发现方法与系统研究[D]. 北京: 北京交通大学, 2013.
- [52] 王毅, 高秀梅, 张伯礼, 等. 论建立基于网络生物学的现代中药创制方法学[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2): 228-231.
- [53] 王筠, 李澎涛. 网络生物学在中药有效组分配伍治疗脑病中的应用[J]. 中医杂志, 2012, 53(14): 1189-1191.
- [54] 刘艾林, 杜冠华. 网络药理学: 药物发现的新思想[J]. 药学报, 2010, 45(12): 1472-1477.
- [55] 刘志华, 孙晓波. 网络药理学: 中医药现代化的新机遇[J]. 药学报, 2012, 47(6): 696-703.
- [56] 何小娟, 李健, 陈泉, 等. 基于病症结合的网络药理学研究与新药研究发现策略[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(11): 1271-1273.
- [57] 李翔, 吴磊宏, 范晓辉, 等. 复方丹参方主要活性成分网络药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2911-2915.
- [58] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [59] 范欣生, 段金廛, 孙世发, 等. 类方研究在方剂现代研究中的意义探析[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(6): 17-21.
- [60] 朱靛贤, 苏前敏, 陈德兴, 等. 关联规则在栀子豉汤类方数据挖掘中的应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(1): 43-46.
- [61] 胡雅凌, 游强华, 陶姗. 基于数据挖掘对小柴胡汤类方性味归经功效属性关系的发现研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(19): 204-207.

[责任编辑 张丰丰]