

· 专论 ·

# 多组分多靶点中药药理作用机制研究中的问题和解决策略

王忠<sup>1</sup>, 陈寅莹<sup>2\*</sup>, 张盈颖<sup>2</sup>, 吴萍<sup>2</sup>, 王阶<sup>2</sup>

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

2. 中国中医科学院 广安门医院, 北京 100053)

**[摘要]** 中药复方作用机制十分复杂,在分子水平,中药复方强调多组分多靶点协同作用。虽然疗效显著,但中药成分多样,与人体相互作用非常复杂,很难揭示其分子作用机制。目前,研究中药复方药理机制的方法非常多,大致可分为化学研究、靶点研究和基于系统生物学的研究3种模式。这些方法虽然在一定程度上从动物、细胞及分子层次阐释了中药复方的作用机制,但仍然存在局限性和不足。近年来网络分析方法的提出,为多组分多靶点协同的中药药理机制提供了全新思路,但实际应用中,网络分析方法尚存在难点和不足:数据量大,生成网络极为复杂;模块识别方法众多,模块优化存在问题;缺少动态连续的定量研究。因此,为有效地寻找中药多靶点作用间的关系,笔者提出一种新的模块分析框架,模块结构的识别有助于大网络的降维和简化,探索模块结构是突破药物和疾病证候相关生物网络的关键环节。该框架包括模块识别,模块识别结果的判断和优化,模块结构相似度计算,模块功能富集分析4个步骤。基于模块层面的分析方法为研究多组分多靶点中药药理作用机制提供了新思路和新策略。

**[关键词]** 多组分多靶点药物;靶点网络;模块分析法;药理机制

**[中图分类号]** R22;R24;R285.5;R228 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)05-0001-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2018050001

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171212.1702.002.html>

**[网络出版时间]** 2017-12-13 9:37

## Problems and Solutions in Study of Multi-component and Multi-target Mechanism of Action of Traditional Chinese Medicine

WANG Zhong<sup>1</sup>, CHEN Yin-ying<sup>2\*</sup>, ZHANG Ying-ying<sup>2</sup>, WU Ping<sup>2</sup>, WANG Jie<sup>2</sup>

(1. *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 2. *Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China*)

**[Abstract]** The pharmacological mechanisms of traditional Chinese medicine (TCM) are very complicated. At the molecular level, the Chinese medicine emphasizes multi-component and multi-target synergistic effects. However, the composition of the TCM is complex and it is difficult to reveal the action mechanisms of TCM. At present, there are many methods to study the pharmacological mechanisms of TCM, which are roughly divided into three models: chemistry-focused study, target-directed study, and systems-biology-based study. To some extent, these methods may illustrate mechanism of action of TCM. However, there are still some limitations. Network-based analysis is still difficult and deficient, including the biological network is extremely complex, optimization problem for module identification, the lack of dynamic and continuous quantitative researches. To effectively find the relationship among multiple targets, we propose a modular analysis framework, including module identification, optimization, similarity calculation of module structure and functional enrichment analysis. The

**[收稿日期]** 20170922 (010)

**[第一作者]** 王忠, 博士生导师, 研究员, 从事中药临床药理学与治疗学研究, Tel:010-64014411-3308, E-mail: zhonw@sina.com

**[通信作者]** \* 陈寅莹, 博士, 助理研究员, 从事中药临床药理学研究, Tel:010-88001245, E-mail: fanok77@126.com

exploration of modular structure has been proposed as a key factor to understand the complexity of drug-target networks. The method of modular analysis provides a new method for pharmacological study in future.

**[Key words]** multi-component and multi-target drugs; target network; modular analysis; pharmacological mechanism

当前药物发现已经从“一药,一靶,一病”的单靶点理念向多靶点药物治疗的方向转变。在分子水平,中药复方通过多组分多靶点协同作用,从综合和整体的角度治疗复杂疾病。虽然疗效显著,但中药成分多样,与人体相互作用非常复杂,很难揭示其分子作用机制。多年来,学者们提出了很多研究中药复方药理机制的方法,大致可分为化学研究、靶点研究和基于系统生物学的研究 3 种模式<sup>[1]</sup>。化学研究,采用化学成分分离、活性成分筛选、结构修饰等方法,确定中药复方的部分药效物质基础。中药血清药理学方法能反映中药在胃肠道消化吸收,在肝药酶作用下代谢及最后产生药理效应的过程,在中药复方体外药效学和药理学评价领域广泛应用<sup>[2]</sup>。基于靶点的研究,应用分子生物学技术单独寻找每个化合物的作用靶点(如受体,蛋白,DNA 或 RNA 等),或结合计算机技术和数据库预测其生物活性<sup>[3]</sup>。系统生物学的发展为中药药理研究提供了强大工具,系统生物学的观点与中医理论整体观念相契合,其利用基因组学、蛋白质组学、代谢组学等高通量组学技术和生物信息学方法,有助于中医药复杂系统的研究<sup>[1,4]</sup>。此外,还有很多研究整合多种分析方法,如利用化学方法筛选活性成分,预测药物靶点,把药物靶点和相关疾病靶点进行分子对接模拟,再结合通路分析、功能分析等多种方法阐释中药复方或中成药治疗相关疾病的作用机制<sup>[5,6]</sup>。还有研究开发了在线分析工具 BATMAN-TCM,可以实现中药复方靶点预测和药物靶点的功能分析<sup>[7]</sup>。虽然这些方法在一定程度上,从动物、细胞及分子层次阐释了中药复方的作用机制,但仍然存在局限性和不足。血清药理学方法考虑到血清本身成分复杂,不可控因素多,以临床等效剂量给药后,取得的血清加入反应体系时可能会因血药浓度被稀释而出现假阴性结果<sup>[2]</sup>。系统生物学方法可对中药复方干预前后生物系统进行整体的模糊刻画,但对药物作用所涉及的一些具体代谢信号转导通路缺乏详细描述<sup>[8]</sup>,且多数研究仅局限于单一靶点<sup>[9-10]</sup>,尚缺乏系统网络水平的分析。近年来,在系统生物学基础上,网络生物学、网络医学、网络药理学、系统药理学等分析方法的提出,为多组分多靶点协同的中药药

理机制提供了全新的视角和解决方案。网络分析可以整合疾病与药物靶点之间的复杂关系,有可能系统地揭示药物作用机制。然而,生物网络具有大数据量和高维度等特点,且节点之间存在多种复杂关系,如何解码大网络并有效地寻找中药多靶点作用间的关系,过去的研究方法很难实现,亟需新的研究方法。因此,本研究在总结网络分析方法难点和不足的基础上,提出一种基于模块结构的分析框架,该框架包括模块识别,判断和优化,模块结构相似度计算,模块功能富集分析 4 个步骤,以期对中药药理作用机制研究提供新思路和新策略。

## 1 通路分析方法存在局限性

传统通路是生物学研究的一个重要概念框架<sup>[11]</sup>。生物学通路分析为研究药物多靶点作用提供了一种有效方法,通过寻找受药物影响的通路或药物靶点富集到的通路来阐释其作用机制。然而,通路分析自身仍然有一些局限性,如通路是基于已知知识的,认识有限;通路边界不清,范围未知等<sup>[12-14]</sup>。因此,仍需寻找切实有效的方法来研究中药多靶点间的关系。

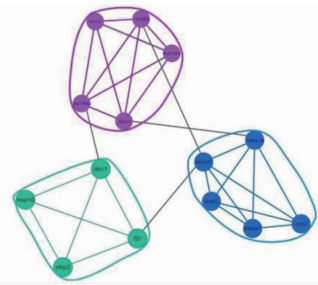
## 2 网络分析方法尚存在难点和不足

**2.1 大量组学数据构建的生物网络极为复杂,解码网络面临极大挑战** 与针对单个分子或通路的传统方法不同,网络药理学能够整合多种数据来源,用网络形象地表示药物、靶点和疾病之间的复杂关系。大部分复杂疾病并非是由单个致病基因引起的,而是多个基因或其产物功能紊乱所致调控网络失衡的结果<sup>[15]</sup>。证候是人体在环境多种内外因素交互影响下,表现在临床上的具有相互作用的动态变化的关联症状群。网络分析是揭示证候内涵的有效手段之一,从生物分子网络角度研究证候生物学基础为中医证候的现代研究提供了新思路与途径<sup>[16-17]</sup>。证候的形成与特定生物分子网络密切相关,探索证候的生物学基础首先要建立宏观病证表型与微观生物分子之间的联系,有学者建立了“表型网络-生物分子网络-药物网络”研究框架,从复杂生物系统层面将宏观证候表型与微观生物学指标进行有机结合<sup>[17]</sup>。药物作用于多个靶点,这些靶点都存在一个复杂疾病网络中,药物通过对各靶点作用产生协同

效应,从而对疾病发生、发展进行干预,最终达到治疗目的<sup>[18]</sup>。如果药物作用只影响到网络里的某一个节点,该药物将很难去逆转这种表型。然而,基于组学数据建立的药物或疾病证候表型相关网络通常都非常巨大,涉及到相当多的节点,很多时候直接去分析这样巨大的网络几乎是不可能的,而且也缺乏特异性。因此,如何解码这样一个全局的药物靶点网络给研究者带来了极大挑战。

**2.2 网络中模块识别可使复杂网络降维,有效识别模块面临困难** 在生物网络里,“模块性”(Modularity)是一种普遍存在的现象。生物网络的功能模块(Functional Modules)(图1),是指由许多不同分子组成的,在功能上和形态上相对独立的实体<sup>[19]</sup>,其表现为模块内部的节点连接比较稠密,模块之间的节点连接比较稀疏,且许多细胞功能都是通过功能模块来执行的<sup>[19]</sup>。探索模块化结构是理解生物系统复杂性的一个关键因素。因此,要从网络水平研究药物作用机制,最关键一步就是从药物网络中识别出具有相应生物学功能的模块,对大网络进行分解或解构,以降低网络分析的复杂性。证候生物分子网络具有模块性,这些模块与特定证候的表型组合密切关联,比单一生物分子更能鉴别不同证候特点<sup>[17]</sup>。有研究用六味地黄丸及其治疗疾病相关基因和表型信息建立药物-生物分子-疾病的多层次网络,识别出富集在癌症通路和神经内分泌免疫通路的“共模块”,这可能解释其治疗不同疾病的作用机制<sup>[20]</sup>。有研究用一系列功能模块定义癌症进程的特定阶段,并提出这些模块化结构对疾病的诊断、预防和治疗具有重大意义<sup>[21]</sup>。JIA等<sup>[22]</sup>把密集模块搜索(DMS)方法应用到乳腺癌数据中,结果发现识别出的最高得分模块是由乳腺癌遗传信号富集而成。因此,从大网络中识别出功能模块是非常重要的。

**2.3 模块识别方法众多,但实际应用中仍存在问题** 网络模块识别是一个很复杂的问题<sup>[23]</sup>,近年来涌现出大量模块识别方法或算法,这些方法虽多,但缺乏系统、合理的分类标准指导实际应用,甚至是使用最广泛的聚类算法也存在一些问题。其中,最为突出的一个问题是,事先并不知道某个给定网络中的模块的具体数量,用不同的方法对同一个网络进行分解时,常常会产生不同结果,例如识别出来的模块的数量、大小等不同。即使采用同一种方法,不同的参数设置也会产生不同的结果。那么,如何去判断哪一个结果更好。以前文献里用基准测试图来评价



紫色、蓝色和绿色部分表示三个模块,模块内部的节点之间有较多的边(即连接),而模块与模块之间则只有很少的边

图1 功能模块示意

Fig. 1 Functional modules

不同算法的性能,但用基准测试图反映真实世界网络复杂性的能力有限<sup>[24]</sup>。因此,仍需设立一个标准去判断模块识别结果,并对其进行优化,那么,在药物靶点网络中,如何优化模块识别结果仍需探讨。

**2.4 当前复杂网络研究缺少动态连续的定量研究** 生命过程是动态的,真实的网络其实应该是一个复杂、多变的动态系统。在疾病发生、发展过程中,证候是对某一时空范围内人体病理生理反应状态的概括。由于受身体内外多因素的影响,证候在复杂的网络作用下演变,证候的动态性变化,是证候要素的构成单元之间相关性的变化<sup>[25]</sup>,其宏观的动态改变必然有相对应的微观基因组网络系统变化。然而,目前多数研究基本都是使用某一时间点的静态数据,仍局限于静态网络,缺乏随时间的动态变化,不能反映中药干预下证候的动态演变,且多为定性分析,尚缺少定量研究。

### 3 模块分析框架——解析中药药理作用机制的新策略

**3.1 探索模块化结构是理解药物靶点网络的关键因素** 为有效地寻找中药多靶点作用之间的关系,笔者课题组前期根据中医原创思维特点,结合网络药理学方法和多靶点治疗思路,提出了“模块药理学(Modular Pharmacology)”理念<sup>[12-14]</sup>。模块药理学认为复杂疾病治疗需要一种模块化的靶点研究模式,强调对复杂生物网络进行模块化分析,用以度量和整合药物干预网络的特征。中医通过整合各部分关键信息做到掌握治疗的规律,网络模块化是其主要的方法。为了降低网络分析的复杂性,必须要对大网络进行分解或解构,找到药物特异性针对的小网络(即模块)。模块结构的识别有助于大网络的降维和简化,是理解药物靶点网络的一个关键因素。笔者课题组前期对大量模块识别方法进行系统梳理和分类,这些方法大致可分为网络聚类算法、网络拓

扑结构法、种子扩展法、矩阵分解法、模块性最优化法和比较网络分析法六大类<sup>[26]</sup>。

**3.2 模块识别结果的判断和优化** 为了更好地判断和优化模块识别结果,笔者在研究中引入了“熵”的概念,熵是系统能量分布均匀性的一种度量,可表示物体所处状态的稳定性及系统变化的方向。系统能量分布越均匀,熵越大;反之,熵越小。随机变量的熵(entropy),可用来量化变量的不确定性或随机性,是一个概率分布的函数。笔者认为从大网络中识别出功能模块的过程是系统从无序到有序的变化,是系统能量分布从均匀到不均匀的变化,是一个熵减的过程,且熵越小,系统越稳定。模块识别的最终目的是要找到一种稳定的模块化的状态,这种状态应该具有最小的不确定性。而且,事先笔者并不知道某个给定网络所具有的模块数量,既然网络的模块数量是不确定的,笔者要做的只能是尽量去最小化这种不确定性,最小熵具有最小的不确定性,因此,笔者提出以熵值最小作为模块识别结果的判断标准。用最小网络结构熵来刻画节点间的关系,熵越小,节点间越相似,识别出来的功能模块也就越稳定,从而可以确定该网络的相对最优的模块识别结果<sup>[27]</sup>。

**3.3 模块相似度计算** 模块识别只是一个开始,还需要对识别出的模块做进一步的分析。例如,针对某个疾病网络,用药物干预前后,模块结构会发生什么变化?如何分析模块结构的变化?结合蛋白变构效应和动态网络,笔者认为计算模块间的相似度(或模块间的重叠程度)在某种程度上反映了药物干预前后模块结构的变化。以前的文献中也提到了一些模块重叠的计算方法,如 CFinder 方法,该法可以定位生物网络或社会网络中的重叠模块或社团结构<sup>[28]</sup>; Clique Percolation Method(CPM)法,计算两个社团间相对的节点重叠<sup>[29]</sup>。还提出计算代谢网络中拓扑结构重叠矩阵,用于度量一对节点间的拓扑结构重叠<sup>[30]</sup>。然而,仍存在以下问题,①上述方法都用于社会网络或生物网络,还没有用于药物网络的;②CFinder 法和 CPM 法直接就可以识别出重叠的模块,用于分析社团之间重叠的两个社团其实都是来自同一个网络;③这些方法都是用来度量节点间的重叠。

为克服现有算法的不足,笔者提出了一种模块相似度计算方法,分别计算两个模块的节点相似度和边相似度,根据节点相似度和边相似度来确定模块之间的相似度(或模块之间的重叠程度)。该法

在药物网络中,不仅考虑了模块节点间的重叠,还考虑到了模块中边与边的重叠,提供了一种基于节点和边的药物模块结构相似度的度量方法<sup>[27]</sup>。

**3.4 模块功能富集分析** 药物干预前后,除了考虑模块结构变化,还要结合生物学意义考虑模块功能的变化。因此,需要确认识别出来的模块的生物学意义,根据基因本体论(Gene Ontology, GO)功能注释信息对识别出来的疾病、药物模块进行 GO 功能富集分析,包括生物学过程、分子功能和细胞组分 3 个主要分类<sup>[31-33]</sup>。除了 GO 功能富集分析,还要对模块进行通路富集分析,看看识别出来的模块是否富集到某些生物信号通路上。生物学通路作用相对比较明确,可用已知通路来预测未知模块的功能。

### 3.5 模块分析框架应用实例

**3.5.1 解构复杂疾病与证候网络** 在复杂疾病研究方面,笔者课题组前期挖掘相关基因分别建立中风病与冠心病相关基因(蛋白质)网络。应用模块分析方法,从两者间识别出 7 个重叠模块和 196 个重叠生物学功能。从网络-模块层面证明了中风和冠心病具有相同的发病机制,为脑心同源同治理论提供了依据<sup>[34]</sup>。

证候研究方面,前期以气虚血瘀证为例,构建气虚血瘀证代表性症状组与相关疾病的基因整合网络,识别功能模块,发现其共有的病理机制与血管紧张转换酶相关,提示气虚血瘀证与脑梗死、心绞痛和糖尿病肾病间存在类似的生物学机制,侧面论证了中医“同证异病”理论<sup>[35]</sup>。

**3.5.2 解构药物靶点网络** 笔者前期对精制清开灵 4 种单一组分黄芩苷(BA), 栀子苷(JA), 胆酸(CA)和珍珠母(CM)及不同组分配伍干预脑缺血再灌注损伤模型的药理作用机制进行了分析,运用模块药理学框架揭示其不同组分及配伍治疗脑缺血药理机制的共性和差异性。研究发现,黄芩苷、栀子苷和胆酸 3 种单一有效组分对脑缺血再灌注损伤的治疗效应是通过多靶点、多通路、多网络、多模块作用实现的,在模块水平,黄芩苷主要涉及抗氧化和影响神经发生,胆酸侧重于调节阳离子运输,黄芩苷、栀子苷和胆酸都影响了神经递质相关的功能<sup>[36]</sup>。

此外,笔者从多组分配伍干预脑缺血网络中识别出药物反应模块,从模块层面解释了黄芩苷与栀子苷配伍的加和效应是由多个反应模块以不同模式发挥作用;栀子苷与胆酸配伍的协同效应则是由部分反应模块以相同模式调节炎症反应对抗缺血导致的<sup>[37]</sup>。

#### 4 小结

中药复方作用机制非常复杂,中药复方强调多组分多靶点协同作用。模块化分析方法为中药药理作用机制研究提供了一个良好的契机。在结构上,模块识别把疾病和药物靶点网络分解成适宜分析的尺寸大小;在功能上,不同模块会为复杂疾病病理和药物多靶点作用贡献出不同的生物学功能。模块化分析很好地诠释了中药多靶点作用模式,中药复方多种有效成分干预病变靶部位,通过药物模块与证候相关模块进行对接,药物作用使证候相关模块在结构和功能上发生变化,影响多条病理、生理变化途径产生协同效应,从而调节证候表型至健康状态。因此,这种基于模块层面的分析为研究多组分多靶点中药药理作用机制提供了新策略。

#### [参考文献]

[1] LIU X, WU W Y, JIANG B H, et al. Pharmacological tools for the development of traditional Chinese medicine [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(11): 620-628.

[2] 国锦, 高燕, 赵渤海. 中药复方血清药理学研究方法进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4): 1656-1658.

[3] FENG L X, JING C J, TANG K L, et al. Clarifying the signal network of salvianolic acid B using proteomic assay and bioinformatic analysis [J]. *Proteomics*, 2011, 11(8): 1473-1485.

[4] Lee S. Systems biology—a pivotal research methodology for understanding the mechanisms of traditional medicine [J]. *J Pharmacopuncture*, 2015, 18(3): 11-18.

[5] CHEN M M, YANG F F, YANG X M, et al. Systematic understanding of mechanisms of a Chinese herbal formula in treatment of metabolic syndrome by an integrated pharmacology approach [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, doi: 10.3390/ijms17122114.

[6] WANG X, YU S, JIA Q, et al. Niaoduqing granules relieve chronic kidney disease symptoms by decreasing renal fibrosis and anemia [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 55920-55937.

[7] LIU Z, GUO F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep21146.

[8] 于亚南. 非对称性重构探索清开灵不同组分干预小鼠脑缺血模型的模块药理机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.

[9] 周才秀, 王忠, 荆志伟, 等. 清开灵有效组分药理通路的多样性分析 [J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(4):

547-551.

[10] WANG Z, JING Z W, ZHOU C X, et al. Fusion of core pathways reveals a horizontal synergistic mechanism underlying combination therapy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 667(1/3): 278-286.

[11] Papin J A, Price N D, Wiback S J, et al. Metabolic pathways in the post-genome era [J]. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28(5): 250-258.

[12] WANG Z, LIU J, YU Y N, et al. Modular pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2012, 7(8): 667-677.

[13] WANG Z, WANG Y Y. Modular pharmacology: deciphering the interacting structural organization of the targeted networks [J]. *Drug Discov Today*, 2013, 18(11): 560-566.

[14] WANG Z, WANG Y Y. Navigating personalized medicine dependent on modular flexibility [J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19(7): 393-395.

[15] Barabási A L, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(1): 56-68.

[16] 赵瑜, 胡义扬. 证候生物学基础的研究——中医药研究的重要突破口 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2016, 18(10): 1621-1625.

[17] 李梢. 中医证候生物分子网络标志的构想与研究 [J]. *中医杂志*, 2009, 50(9): 773-776.

[18] Berger S I, Iyengar R. Network analyses in systems pharmacology [J]. *Bioinformatics*, 2009, 25(19): 2466-2472.

[19] Hartwell L H, Hopfield J J, Leibler S, et al. From molecular to modular cell biology [J]. *Nature*, 1999, 402(supp1): 47-52.

[20] 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, doi: 10.1186/1471-2105-11-S11-S6.

[21] Thiagalingam S. A cascade of modules of a network defines cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(15): 7379-7385.

[22] JIA P, ZHENG S, LONG J, et al. dmGWAS: dense module searching for genome-wide association studies in protein-protein interaction networks [J]. *Bioinformatics*, 2011, 27(1): 95-102.

[23] Csermely P, Korcsmáros T, Kiss H J M, et al. Structure and dynamics of molecular networks: a novel paradigm of drug discovery: a comprehensive review [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(3): 333-408.

- [24] Tibély G, Kovanen L, Karsai M, et al. Communities and beyond: mesoscopic analysis of a large social network with complementary methods[J]. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2011, doi: 10.1103/PhysRevE.83.056125.
- [25] 王忠, 高颖, 王阶, 等. 中风病痰热腑实证的表现型组学研究思路[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(12): 2423-2429.
- [26] CHEN Y Y, WANG Z, WANG Y. Spatiotemporal positioning of multipotent modules in diverse biological networks[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(14): 2605-2624.
- [27] CHEN Y Y, YU Y Y, ZHANG Y Y, et al. Quantitative determination of flexible pharmacological mechanisms based on topological variation in mice anti-ischemic modular networks [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158379.
- [28] Palla G, Dere'nyi I, Farkas I, et al. Uncovering the overlapping community structure of complex networks in nature and society [J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 814-818.
- [29] Palla G, Barabási A L, Vicsek T. Quantifying social group evolution [J]. *Nature*, 2007, 446(7136): 664-667.
- [30] Ravasz E, Somera A L, Mongru D A, et al. Hierarchical organization of modularity in metabolic networks[J]. *Science*, 2002, 297(5586): 1551-1555.
- [31] 吴嘉瑞, 金燕萍, 王凯欢, 等. 基于网络药理学的“金银花-连翘”药对作用机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5): 179-183.
- [32] 刘鑫馗, 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 等. 基于网络药理学的四君子汤作用机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(16): 194-202.
- [33] 刘鑫馗, 吴嘉瑞, 张丹, 等. 基于网络药理学的附子-干姜药对治疗心力衰竭的作用机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(21): 212-219.
- [34] ZHANG Y Y, KONG P Y, CHEN Y Y, et al. Significant overlapping modules and biological processes between stroke and coronary heart disease [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13(4): 652-660.
- [35] 张晓旭. 基于网络模块的气虚血瘀证证病结合生物学机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
- [36] 陈寅莹. 多维度多组分干预脑缺血药理机制的比较研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [37] YU Y, ZHANG X, LI B, et al. Entropy-based divergent and convergent modular pattern reveals additive and synergistic anticerebral ischemia mechanisms [J]. *Exp Biol Med*, 2016, doi: 10.1177/1535370216662361.

[责任编辑 邹晓翠]