

· 综述 ·

## 系统药理学Ⅲ:在诠释中医药整体作用机制中的应用进展

姚文博<sup>1,2</sup>, 李丰<sup>2</sup>, 石彬彬<sup>2</sup>, 李燕<sup>1\*</sup>

(1. 大连理工大学 精细化工国家重点实验室, 辽宁 大连 116024;

2. 郑州元草珍中医药研究院有限公司, 郑州 450000)

**[摘要]** 整体医学是一个跨学科的研究领域,其整合了所有类型的生物信息(蛋白质、小分子、组织、器官、外部环境信号等),从而为医疗保健和疾病治疗提供可预测和可操作的模型。尽管这门学科具有全球性和综合性的特点,但阐明整体医学机制的科学证据仍较为匮乏。作为一门基于经典药理学、计算机技术、生物信息学、网络药理学等多学科技术交叉、融合而发展起来的新兴学科,系统药理学从分子、细胞、器官、网络等多个水平系统地研究了药物与人体之间的相互作用以及其规律和本质,其自2011年诞生以来,已被广泛应用于整体医学推广、复方解析、新药开发和中医基础理论阐释等领域。该文详细介绍了中药系统药理学研究思路,并通过梳理系统药理学在中药多成分、多靶点、多通路、多功能以及中药配伍等方面的研究,来诠释整体医学领域整体治疗复杂疾病的作用机制,以期为整体医学的现代化研究提供新方法与新思路。

**[关键词]** 系统药理学; 整体医学; 中药; 网络药理学; 作用机制; 配伍; 方剂

**[中图分类号]** R22;R24;R28;R96;C37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)13-0219-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20200655

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191216.1540.001.html>

**[网络出版日期]** 2019-12-16 17:02

## Systems Pharmacology Ⅲ: Application Progress in Interpretation of Holistic Mechanism of Traditional Chinese Medicine

YAO Wen-bo<sup>1,2</sup>, LI Feng<sup>2</sup>, SHI Bin-bin<sup>2</sup>, LI Yan<sup>1\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China;

2. Zhengzhou Yuancaozhen Research Institute of Traditional Chinese Medicine Co. Ltd., Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** Holistic medicine is an interdisciplinary field that integrates all types of biological information (proteins, small molecules, tissues, organs, external environmental signals, etc.) to provide predictable and operational models for healthcare and disease treatment. Despite the global and integrative character of this discipline, scientific evidences to clarify the mechanism of holistic medicine is still lacking. Systems pharmacology, as a newly developed discipline based on the interdisciplinary and integration of classical pharmacology, computer technology, bioinformatics, and network pharmacology, has systematically studied the interaction between drugs and the human body, as well as its law and nature at the molecular, cellular, organ and network levels. Since its birth in 2011, this discipline has been widely used in the research of the promotion of holistic medicine, compound analysis, the development of new drugs, and interpretation of basic theories of traditional Chinese medicine (TCM). In this paper, in order to provide new methods and ideas

**[收稿日期]** 20190910(008)

**[基金项目]** 国家自然科学基金重点项目(81530100)

**[第一作者]** 姚文博,在读硕士,从事系统药理学研究,E-mail:31807071@mail.dlut.edu.cn

**[通信作者]** \*李燕,博士,副教授,硕士生导师,从事系统药理学、药物设计、生物信息学以及医学信息处理方面研究,E-mail:yan-li@dlut.edu.cn

for the modernization of holistic medicine, the authors introduce the research ideas of systems pharmacology of TCM in detail, and the mechanism of holistic medicine in the treatment of complex diseases is explained by sorting out the researches of systems pharmacology on multi-component, multi-target, multi-pathway, multi-function, compatibility of TCM, etc.

[Key words] systems pharmacology; holistic medicine; traditional Chinese medicine; network pharmacology; mechanism of action; compatibility; formulas

中医药学源远流长,宝藏丰富,至今已拥有数千年的历史。中医自古以来就用整体观念指导看病和用药,整体是指事物的统一性、完整性和相互关联性。中医学理论认为,人与自然、社会都息息相关,而且人体的组织器官在结构上是统一的整体,在生理功能上相互联系、病理上相互影响,这种人体自身的完整性和机体与自然、社会环境的统一性的思想被称作整体观念<sup>[1]</sup>。首先,人体是一个不可分割的有机整体,具体主要体现在组织结构、物质基础和机能活动上<sup>[2]</sup>;其次,人与自然环境是统一的,人类生活在自然界中,大自然为人类提供了赖以生存的最佳环境和必要条件,外界环境的变化将会直接或间接的影响人体,使之产生相应的生理活动和病理反应<sup>[3]</sup>;最后,人与社会环境也是统一的,人生活在纷纭复杂的社会环境中,是社会的组成部分,一系列社会因素都将直接或间接影响人的生理功能、心理活动和病理变化<sup>[1]</sup>。整体观念是中医学在长期临床实践中观察和探索人体及人与自然、社会环境关系所得出的认识,是医者诊断、治疗疾病时所必须具备的思想方法,对中医学认识人体的生理病理、指导疾病的治疗以及在康复保健方面等都具有重要意义。该观念贯穿于中医学的生理、病理、诊断、治疗、养生等各个方面,并对认识和处理现代心身疾病有很重要的贡献<sup>[4]</sup>。

整体医学既是针对整个人体的系统性医疗保健,还是一个跨学科的研究领域,其整合了诸如蛋白质、小分子、组织、器官和外部环境信号等所有类型的生物信息,进而预测出可行的疾病治疗模型<sup>[5]</sup>。其中,中医学领域中的整体论对事物的处理经常带有主观、经验的成分,在宏观表现上具有一定的科学性,但是有时会忽略细节,处理问题时又会出现偏差<sup>[6]</sup>。并且中医学将人作为一个整体来指导疾病治疗,体现了整体医学的概念<sup>[7]</sup>,尽管该学科具有全球性和综合性,但由于中药存在多成分、多靶点、多通路、多功能以及配伍的特点,这使得阐明整体医学机制的科学证据十分匮乏,而系统药理学则可以为复杂中药系统研究提供新方法,使其在诠释复杂

疾病的作用机制以及新药开发、复方优化等方面具有广泛的应用。

## 1 系统药理学概述及发展史

1.1 概述 作为一门基于经典药理学、计算机技术、生物信息学、网络药理学等多学科技术交叉、融合而发展起来的新兴学科,系统药理学是从细胞、分子、网络到组织、器官等多种水平来研究药物与人体之间相互作用及其规律和本质的一门学科<sup>[8]</sup>。其采取实验和理论计算相结合的方法,可以快速筛选有效的药物分子,确定其在人体分子层面的生物靶标,预测药物可能存在的毒副作用及其机制,并研究疾病的发生机制,从而达到通过调控细胞内的复杂生物网络来提高药效、降低不良反应和治疗疾病的目的<sup>[9]</sup>。见图1。

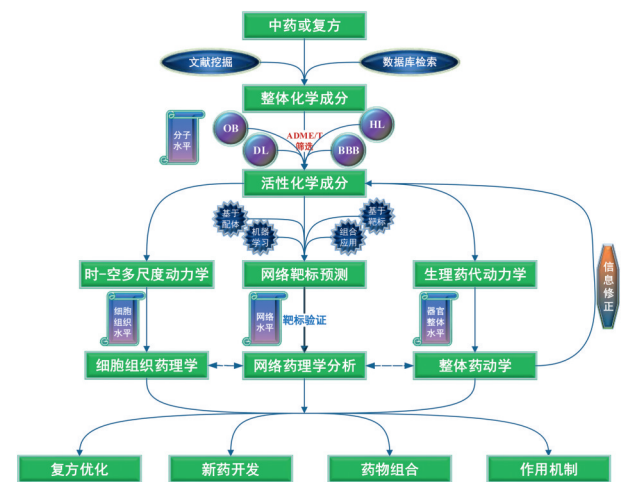


图1 系统药理学的研究框架

Fig. 1 Research framework of systems pharmacology

1.2 发展史 系统药理学致力于从系统水平研究和分析药物和机体的相互作用,其较完整的概念在2011年10月由美国国立卫生研究院(NIH)发布的《定量与系统药理学白皮书》中提出,系统药理学是一门学科,并且是多学科交叉的产物,包括经典药理学、化学生物学、生物化学和结构生物学、基因组学、病理学、医学以及应用数学、计算机技术、生物信息学等<sup>[10]</sup>。该成果标志着系统药理学这个新学科的诞生,尽管系统药理学尚处在发展初期,但可

以预见未来其将对新药开发等造成深远影响。

MAGER等<sup>[11]</sup>主编的 *Systems Pharmacology and Pharmacodynamics* 一书认为系统药理学是系统生物学与药效学相互联系的一门新兴学科,并且提供了一个整合从生理/病理途径(正常人体功能系统与疾病引起的扰动系统)和药理学靶标中获得的信息的框架,以便通过数学建模和实验之间的迭代来预测临床症状和不良事件。之后,在2016年4月出版的系统药理学首部专著——《系统药理学:原理、方法及应用》<sup>[12]</sup>中则对系统药理学的概念赋予了更加完整、准确的定义,即在一个统一的时间-空间多尺度框架下,从分子、细胞、组织、器官、个体、群体以及环境(自然环境和人群)等不同水平上,研究药物治疗疾病时引起机体机能变化的机制,并建立药物对于机体的从微观(分子、生化网络水平)到宏观(组织、器官、整体水平)各层次间作用及相互关联的学科。

此外,2012年9月上线的国内外第一个完全基于系统药理学思想和方法而建的中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmsp.w.com/tcmsp.php>)。TCMSP关注于药物、靶点以及疾病之间的相互关系,不仅包含了分子数据集、靶点识别系统,还具有为所研究药物的整体作用机制进行网络药理学分析,以建立分子与靶点间相互作用网络、靶点与相关疾病间相互作用网络的功能,并提供了独有的口服生物利用度、类药性、小肠上皮通透性和溶解度等大量化合物关键的药物动力学性质信息<sup>[13]</sup>,为发现中药活性物质、鉴别中药靶标、阐明中药治疗疾病的作用机制提供了数据和方法。

## 2 系统药理学在整体医学方面研究的应用

现代中药是经过几千年传承与发展的产物,其疗效也在长期临床实践中得以证实。中药并不是单一的有效成分,例如,银杏包含了黄酮类、萜内酯类等成分,但其发挥疗效和单一化学药的作用机制不同<sup>[14]</sup>。中药作用机制较为复杂,但是在这复杂的背后,又是一种有序整体的共同作用<sup>[15]</sup>。自系统药理学诞生以来,许多科学家利用其进行了众多研究,也发表了大量的优秀学术论文。通过在各大数据库(包括中国知网, Web of Science等)检索系统药理学、整体、作用机制等关键词发现,迄今在整体医学领域已被报道的文献中中文文献有260余篇,英文文献230余篇,根据年份整理,可看出近些年使用系统药理学诠释整体医学的研究呈现逐步上升状态,见表1。通过对这些研究进行关键词共现关系

分析后发现(其中数值大小表示关键词在文献中出现的次数),网络药理学处于中枢地位,说明药理学研究对整体医学的发展起着重要作用,见图2。由于研究众多,不能一一列举,以下仅选择一些具有代表性的研究进行举例说明。

表1 系统药理学解释整体医学的研究文献统计

Table 1 Research literature statistics of systems pharmacology in interpreting holistic medicine 篇

年份	中文文献	英文文献
2011	4	7
2012	23	6
2013	22	17
2014	27	22
2015	24	31
2016	38	37
2017	42	38
2018	89	78

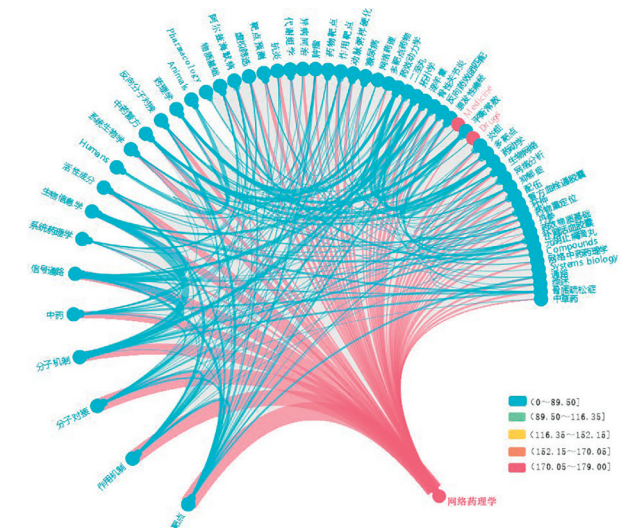


图2 整体医学研究关键词的共现关系分析

Fig. 2 Co-occurrence of key words in holistic medical researches

2.1 中药的多尺度作用特点 从分子到器官,系统药理学试图从系统水平来揭示生物系统内基因、蛋白质和生化网络等各组成之间在时间和空间上的相互作用关系和系统功能,从而在不同层次信息上研究生物系统的复杂生命行为,最终实现在给定条件下对生物整体系统的干预、改造和修复。生命体系固有的时间结构和空间结构的复杂性,决定了传统单因素、单尺度和孤立系统理论方法的不足。近年来,复杂生命体系所呈现的时-空多尺度效应和特征正在引起科学家们深刻关注<sup>[13]</sup>,相关研究见图3。

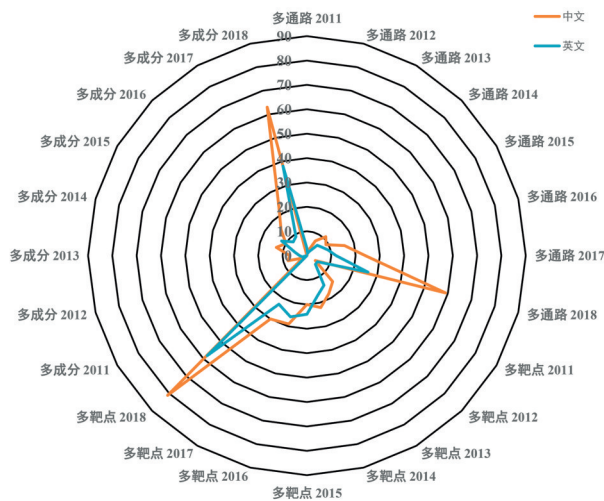


图3 使用系统药理学解释中药多尺度效应的统计雷达  
Fig. 3 Statistical radar of systems pharmacology in interpretation of multiscale effects of traditional Chinese medicine (TCM)

**2.1.1 多成分作用** 中药是一个复杂的体系,含有众多成分,不同成分往往具有不同的药理作用,但有些不同的成分有相似的作用。一味中药含有多种成分,其成分之间可以产生相互作用,如协同作用、制约作用、对抗作用等,而在复方中,中药的成分及药理作用可能会有所变化,因此,研究时必须整体地认识和研究中药的多成分作用。

科学家们对中药多成分进行的研究很多,据统计,有关中药多成分的研究中,中文文献140余篇,英文文献70余篇。有研究者通过分析川芎治疗心血管疾病的作用机制发现<sup>[16]</sup>,川芎具有11个有效成分,这些成分均与心血管疾病的发生有密切联系,如豆甾醇和 $\beta$ -谷甾醇能够使肌肉增生、促使伤口愈合、增进毛细血管内循环,也可抑制人体对胆固醇的吸收,促进其降解代谢和生化合成;川芎嗪具有抗心肌缺血再灌注损伤、改变血液流变学、抑制血小板聚集、清除氧自由基和抗炎等活性;藜本内酯可以抑制血小板凝集、舒张血管、降低血管阻力、增加血流量、改善微血管循环,从而在心血管疾病治疗中起着重要作用。此外,在一项用中药治疗类风湿性关节炎(RA)的研究<sup>[17]</sup>中,研究者们通过对关键词“草药”和“RA”进行了有效的大规模文本挖掘后得到了7种草药,接着通过TCMSP数据库收集到1009个成分,最终筛选后得到117种有效成分,这些成分都对RA产生了一定的作用。例如,芒果苷通过下调环氧酶-2,白细胞介素(IL)-6,诱导型一氧化氮合酶和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的水平而产生抗炎作用;紫杉叶素对中性粒细胞粘附具有抑制

作用,并且通过调节自由基反应来防止生物分子受到氧化损伤; $\beta$ -谷甾醇通过抑制前列腺素和缓激肽的形成,发挥了镇痛和抗炎作用,并且可以降低脂多糖激活的巨噬细胞中一氧化氮的产生水平和IL-6, TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的表达等;这些成分共同作用治疗RA。这些研究不仅彰显了中药的多成分作用,扩大了系统药理学的影响力,还为理解中药多成分在人体内有效治疗疾病提供了新思路。

**2.1.2 多靶点作用** 不同于“单成分-单靶点”的作用过程,中药的多组分作用于多个靶点<sup>[18]</sup>。对于中药复方而言,复方组分在经历机体代谢后也必然到达特定的靶器官并与其靶点结合后发挥作用。尽管多靶点作用可以通过不同的方式进行,但各靶点会共同发挥作用,以达到最佳的治疗效果<sup>[19]</sup>。

随着人们对多靶点治疗复杂疾病的关注度不断增高,越来越多的研究人员开始对此进行大量研究,据统计,有关中药多靶点的研究中,中文文献210余篇,英文文献170余篇。有研究者在探索女贞子有效成分的药理作用机制中<sup>[20]</sup>,获得118个活性成分和30个作用靶点,其中有16个靶点与心血管疾病密切相关,12个靶点与神经系统疾病相关,11个靶点与肿瘤相关,此外,还有与精神障碍、免疫系统疾病、呼吸道疾病等相关联的靶点蛋白。在一项用左金丸治疗胃炎的机制研究<sup>[21]</sup>中,研究人员收集了170种成分,预测出417个靶点,这些靶点都有相应的功能,如IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-12 $\beta$ , IL-6, IL-8等靶点可造成胃上皮细胞的炎症,并且表皮生长因子的过度表达可诱导胃上皮细胞恶性生长,说明IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 和单核细胞趋化蛋白-1等靶点对胃炎的发生有重要作用。这些研究提供了多靶点作用治疗疾病的新策略。

**2.1.3 多通路作用** 中药复方的作用机制研究是当今医药学领域研究的热点和难点之一。中药复方是一种多成分的集合体,成分作用的靶点与多个通路关联,在不同层次上产生多点作用,这也是整体医学作用的一个重要体现。因此,从多通路水平分层揭示复方组分之间及其和机体的互作规律,对揭示复方作用机制,乃至新药开发均具有重要意义。

关于中药多通路的研究较多,据统计,有关中药多通路研究的中文文献有120余篇,英文文献有70余篇。研究人员在探索莪术有效成分的药理作用机制时,发现了20个活性成分和156个潜在靶点主要与癌症途径,过氧化物酶体增殖物激活型受体

(PPAR)信号通路,癌症中蛋白多糖,非小细胞癌,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路等通路功能有关,这也从侧面说明了莪术可能通过这些通路发挥抑制肿瘤的作用<sup>[22]</sup>。此外,WANG等<sup>[23]</sup>收集并筛选得到14个分子并预测了169个靶点,通过靶点与通路的网络分析发现,这些靶点大都集中于代谢通路,雌激素信号通路,环磷酸鸟苷酸-环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶(cGMP-PKG)信号通路,血管平滑肌收缩,血小板活化和血管内皮生长因子信号传导等,并且血管平滑肌收缩和钙信号通路共享一个共同的靶点,这个靶点可以调节血管平滑肌

收缩、细胞增殖以及细胞受精。这些研究表明中药活性成分通过多个通路同时作用于人体,从而达到治疗疾病的目的,为诠释多重机制治疗疾病提供了新策略。

**2.2 中药多功能作用** 中药具有多功能治疗疾病的效果,一个复方可以治疗多种疾病,即具有异病同治的功能<sup>[24]</sup>。中医理论认为,人体是一个整体,在外的表证可以反应内在的疾病,不同的疾病如果发病机制相同,则可以辨为同一证候,在治疗上也可以用同样的方法,这也就是所谓的“异病同治”。具体例子见表2。

表2 系统药理学在异病同治方面的代表性研究

Table 2 Representative researches of systems pharmacology in treating different diseases with the same TCM

No.	药物	病证	参考文献
1	交泰丸	糖尿病、抑郁和失眠症	[25]
2	四妙勇安汤	周围血管、内分泌、心脑血管、皮肤、风湿免疫、妇科、呼吸、肿瘤等相关疾病	[26]
3	一贯煎	肝肾阴虚证	[27]
4	柴胡	情志类疾病	[28]
5	茵陈蒿汤	湿热证型疾病	[29]
6	加味五宝散	肿瘤和心脑血管疾病	[30]
7	三合汤	心血管疾病和胃病	[31]
8	心脑欣丸	心血管和脑血管疾病	[32]
9	降脂理肝汤	非酒精性脂肪肝病	[33]
10	补肾健脾方	阴虚脾虚型疾病	[34]
11	枇杷叶	糖尿病、癌症、动脉粥样硬化和关节炎等	[35]
12	藏红花	心绞痛、急性心肌梗死、冠心病等心血管疾病	[36]
13	丹红注射液	中风和冠心病	[37]
14	灯盏细辛	脑中风、脑血栓等脑血管疾病	[23]
15	银杏叶	心血管疾病和脑血管疾病	[38]
16	六味地黄汤	肿瘤、心血管系统疾病以及呼吸系统疾病	[39]
17	人参-黄芪	中风、冠心病等心脑血管疾病	[40]

鉴于药物的多功能作用,研究人员希望一种药物可以治疗多种疾病,虽然目前相关研究较少,但这些研究对异病同治的机制进行了一定解析。在一项探索藏红花治疗心血管疾病的分子机制中<sup>[36]</sup>,研究者获得103种活性成分和219个靶点,其中藏红花素是最有效的成分之一,由于其具有抗氧化、抗炎和抗凋亡等活性,因此,对动脉粥样硬化、血栓形成、心脏肥大和高血压具有保护作用;丁子香酚在心血管疾病中具有抗炎和抗氧化活性;儿茶素可减少体内脂肪并降低心血管疾病的风险;豆蔻素对血管紧张素II诱导的大鼠血管平滑肌细胞增殖和迁移的抑制作用,这对预防动脉粥样硬化至关重

要。因此,藏红花可以用于治疗动脉粥样硬化、高血压等心血管类疾病。此外,有研究人员对交泰丸同时治疗糖尿病、抑郁和失眠症的机制进行了分析<sup>[25]</sup>,收集了20个成分和92个靶点,网络分析发现交泰丸治疗这3种疾病对应的靶点参与的生物过程和通路既存在相似性,也存在差异性,如5-羟色胺2A和5-羟色胺2C作为5-羟色胺受体,是糖尿病、失眠和抑郁3种疾病共同的治疗靶点,而5-羟色胺是一种广泛存在于中枢神经系统和外周神经系统的神经递质,涉及抑郁、睡眠与觉醒的调节,由于糖尿病、抑郁、失眠的发生发展存在与5-羟色胺病理改变相关的共同机制,交泰丸可能主要是通过对共同

靶点5-羟色胺2A和5-羟色胺2C的调控来发挥治疗糖尿病、抑郁、失眠的作用。通过异病同治指导来开展中药复方研究,可以为中药复方研究提供新思路,同时也为中医整体理论的现代化研究和现代医学治疗复杂疾病提供了新方向、新途径。

**2.3 中药配伍作用** 通过总结近几年科学家们对中药配伍的研究发现,中医药治疗特色是对复杂性疾病从总体角度出发,进行整体疾病的辨证论治,从整体角度把握疾病的病因机制<sup>[41]</sup>。运用方剂时,通常使用“君臣佐使”和“七情”方式进行药物的配伍,通过多味药物进行协调,从患者的整体出发,实现对机体紊乱的调节<sup>[42]</sup>。具体例子见表3。

七情是中药配伍的基本形式,在中医临床遣药组方过程中,常常两味中药一起配伍使用,有些源自经方,有些出自时方<sup>[42]</sup>,二者在一起形成较好的协调关系或者制约关系,长期固定组合从而形成在七情框架下单味药之间的配伍,即“药对”;而“君臣佐使”是从多元用药的角度,论述各药在方中的地位及配伍后的性效变化规律,其高度概括了中医组方遣药的原则,是七情配伍的进一步发展。在一项分析金银花-连翘药对作用机制的研究中<sup>[60]</sup>,研究者通过检索TCMSP数据库发现金银花中含有236个化合物,连翘中有150个化合物,通过筛选得到16个活性分子,随后进行作用靶标预测、疾病分析和网络分析,发现该药对所涉及的主要疾病为恶性肿瘤、炎症性疾病等,说明了疾病与“金银花-连翘”相须可清热解毒、疏风散热、消痈散结的功效作用是相符合的,也体现出二者配伍属于七情配伍中的相须,即二者配伍可增强清热解毒、疏风散热之功效。此外,另一项研究通过TCMSP收集气滞胃痛颗粒中6味中药的主要化学成分进行靶点、网络和通路分析,根据作用靶点进一步分析后发现,柴胡、香附、枳壳的解痉止痛以及白芍、延胡索的活血作用与方中过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPARG),凝血因子II(F2),丝氨酸蛋白酶1(PRSS1),丝裂原活化蛋白激酶14(MAPK14),JUN,血管内皮生长因子受体(KDR)等靶点促进血小板的活化和聚集、血管收缩和平滑肌细胞的增殖有关,同时白芍和甘草增强免疫、调和诸药的作用与MAPK14,F2等靶点在机体免疫过程中发挥保护作用有关,这也体现了诸药配伍、协同增效的理论,即气滞胃痛颗粒以疏肝为立法,通过君臣佐使配伍发挥疗效<sup>[48]</sup>。这些研究不仅有助于解释中药复方配伍的规律,提高临床疗效,同时对系统药理学及整体医学的发展都具有

表3 系统药理学在中药配伍作用方面的代表性研究

Table 3 Representative researches of systems pharmacology in compatibility of TCM

药物	配伍作用	参考文献
白术-茯苓	相须	[43]
三棱-莪术	相须	[44]
醒脑静注射液	君臣佐使	[45]
石菖蒲-郁金	相须	[46]
半夏泻心汤	君臣佐使	[47]
气滞胃痛颗粒	君臣佐使	[48]
黄芪香参汤	君臣佐使	[49]
苍术-白术	相须	[50]
丹参-三七	相须	[51]
白鲜皮-地肤子	相须	[52]
白术-枳实	相须	[53]
-	君臣佐使	[54]
桔梗-甘草	相须	[55]
木瓜-白芍	相须	[56]
元胡止痛滴丸	君臣佐使	[57]
疏风解毒胶囊	君臣佐使	[58]
杜仲-山茱萸	相须	[59]
金银花-连翘	相须	[60]
当归-红花	相须	[61]
甘草-芫花	相反	[62]
川芎-赤芍	相须	[63]
黄芪-当归	相须	[64]
麻黄-桂枝和金银花-连翘	相须	[65]
郁金方	君臣佐使	[66]
淫羊藿-白芍	相须	[67]
雷公藤-甘草	相畏	[68]
丹参山楂组分配伍	相须	[69]
甘遂-甘草	相反	[70]
白芍-甘草	相须	[71]
-	君臣佐使	[72]
芪参益气方	君臣佐使	[73]
山海棠-鸡血藤	相须	[74]
黄连-吴茱萸	相使	[75]
山海棠-益母草	相须	[76]
黄芪-莪术	相须	[77]
女贞子-黄芪	相须	[78]

十分重要的理论意义与实践价值。

### 3 结语

从人类文明之初,中药就已被用于治疗疾病并逐渐成为药物疗法的支柱,其整体性研究因为中药

本身的多尺度导致的复杂性、基础研究滞后、药效不如西医明确等问题和中医药数据特有的多元性、易缺失、缺乏统一标准等特点而受到一定的阻碍,然而系统药理学可以为整体医学研究提供新借鉴,给整体医学的发展提供新方向。

中药系统药理学是近年来发展起来的新兴学科,以中医药基本理论为指导来研究疾病的发生机制,从而为治疗复杂疾病提供新的方法和思路。笔者主要从中药多尺度作用特点、多功能作用以及配伍作用等方面概述了系统药理学自诞生以来在诠释整体医学领域的应用,随着系统药理学、整体医学相关研究的深入以及现代计算机技术等迅速发展,中药系统药理学势必会成为中医药传承和发展的新动力。

#### [参考文献]

[1] 孙广仁. 中医基础理论[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:1-24.

[2] 郑守曾. 中医学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:9-18.

[3] 郝丽莉,傅南琳. 中医药学概论[M]. 北京:科学出版社,2009.

[4] 李德新. 中医基础理论[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:46-59.

[5] WANG Y H, ZHENG C L, HUANG C, et al. Systems pharmacology dissecting holistic medicine for treatment of complex diseases: an example using cardiocerebrovascular diseases treated by TCM [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, doi: 10.1155/2015/980190.

[6] 李澎涛,苏钢强,王永炎. 中医药基础理论研究现状分析与对策思考[J]. 北京中医药大学学报, 2006,29(8):509-516.

[7] 白云静,申洪波,孟庆刚,等. 基于复杂性科学的中医药发展取向与方略[J]. 中国中医药信息杂志,2005,12(1):2-5.

[8] 张文娟,王永华. 系统药理学原理、方法及在中医药中的应用[J]. 世界中医药,2015,10(2):280-286.

[9] 孟志昌. 基于计算的中药靶点预测方法研究[D]. 北京:北京交通大学,2014.

[10] SORGER P K, ALLERHEILIGEN S R B, ABERNETHY D R, et al. Quantitative and systems pharmacology in the post-genomic era: new approaches to discovering drugs and understanding therapeutic mechanisms [EB/OL]. <https://www.nigms.nih.gov/training/documents/systemspharmawpsorger2011.pdf>, 2014-04-07/2019-

09-01.

[11] MAGER D E, KIMKO H H C. Systems Pharmacology and Pharmacodynamics[M]. Berlin:Springer,2016.

[12] 王永华,李燕. 系统药理学:原理、方法及应用[M]. 大连:大连理工大学出版社,2016:3-8.

[13] 王永华,杨凌. 基于系统药理学的现代中药研究体系[J]. 世界中医药,2013,8(7):801-808.

[14] WAGNER H. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals [J]. Fitoterapia, 2009,82(1):34-37.

[15] 张威,刘嘉,杨海军,等. 多组分中药整体性质的表征研究概述[J]. 中医药信息,2015,32(2):125-127.

[16] 刘秀梅,张述伟,李燕. 川芎治疗心血管疾病作用机制的系统药理学研究[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(11):2382-2387.

[17] WANG J, LI Y, YANG Y, et al. Systems pharmacology dissection of multiscale mechanisms of action for herbal medicines in treating rheumatoid arthritis [J]. Mol Pharm, 2017,14(9):3201-3217.

[18] 朱海林,王振洲,高爽,等. 中药作用靶点的预测及发现方法研究进展[J]. 特产研究,2015,37(4):64-68.

[19] 徐炎,李学军. 多靶点药物治疗及药物发现[J]. 药学报,2009,44(3):226-230.

[20] 王锻,白旭光,戴旖旎,等. 基于系统药理学探索女贞子有效成分的药理作用机制[J]. 临床医学研究与实践,2017,2(19):4-6.

[21] YU G, WANG W, WANG X, et al. Network pharmacology-based strategy to investigate pharmacological mechanisms of Zuojinwan for treatment of gastritis [J]. BMC Complement Altern Med, 2018,18(1):292.

[22] 赖艳妮. 基于系统药理学的莪术有效成分抗流感病毒的物质基础研究[D]. 广州:广州中医药大学,2018.

[23] WANG J, ZHANG L, LIU B, et al. Systematic investigation of the *Erigeron breviscapus* mechanism for treating cerebrovascular disease [J]. J. Ethnopharmacol, 2018,224:429-440.

[24] 朱海林,王振洲,高爽,等. 中药作用靶点的预测及发现方法研究进展[J]. 特产研究,2015,37(4):64-68.

[25] 朱虹宇,李红品,高兴,等. 交泰丸对糖尿病、抑郁和失眠症“异病同治”的网络药理学机制分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2018,20(3):460-467.

[26] 谢盈彧,刘璐,李渊芳,等. 基于网络药理学的四妙勇安汤在血管新生中的作用机制研究[J]. 中草药, 2018,49(18):4319-4330.

[27] 杨梦蝶,蔡菲菲,武容,等. 一贯煎“异病同治”的网络药理学分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化,

- 2017, 19(12):1912-1919.
- [28] 赵振宇,沈霞,胡本祥,等. 基于系统药理学研究柴胡治疗情志疾病异病同治的机制[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(13):1131-1136.
- [29] 蔡菲菲,李晓燕,董姝,等. 基于网络药理学的茵陈蒿汤“异病同治”研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(9):1507-1514.
- [30] 蔡应利. 从异病同治探讨加味五宝散的应用规律[D]. 济南:山东中医药大学, 2010.
- [31] 张文娟. 基于系统药理学方法的心胃同治分子机制研究[D]. 杨凌:西北农林科技大学, 2016.
- [32] 汪纪楠. 基于系统药理学的中药心脑血管同治机制研究[D]. 杨凌:西北农林科技大学, 2014.
- [33] 唐标,邓常清. 基于网络药理学的降脂理肝汤治疗非酒精性脂肪肝作用机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(15):3493-3500.
- [34] LI X, YANG M, HU X, et al. Compound-target-pathway network analysis and effective mechanisms prediction of Bu-Shen-Jian-Pi formula [J]. World J Tradit Chin Med, 2018, 4(4):170-175.
- [35] ZHANG J, LI Y, CHEN S, et al. Systems pharmacology dissection of the anti-inflammatory mechanism for the medicinal herb Folium Eriobotryae [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(2):2913-2941.
- [36] LIU J, MU J, ZHENG C, et al. Systems-pharmacology dissection of traditional Chinese medicine compound saffron formula reveals multi-scale treatment strategy for cardiovascular diseases [J]. Sci Rep, 2016, doi: 10.1038/srep19809.
- [37] LYU M, YAN C L, LIU H X, et al. Network pharmacology exploration reveals endothelial inflammation as a common mechanism for stroke and coronary artery disease treatment of Danhong injection [J]. Sci Rep, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-14692-3.
- [38] 石鑫慧,吕明,朱彦. 基于“异病同治”理论的银杏叶提取物及其活性成分防治心脑血管疾病共同靶标分析[J]. 天津中医药, 2018, 35(1):72-76.
- [39] 李晓燕,董姝,魏滨,等. 六味地黄汤中药成分-靶标-疾病网络分析及效应机制预测[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5):189-195.
- [40] 周荣荣,李志勇,郭非非,等. 补气药人参、黄芪防治心脑血管疾病的网络药理学研究[J]. 复杂系统与复杂性科学, 2018, 15(1):18-23.
- [41] 蒋文仪,包艺运,都广礼. 网络中药药理学研究进展[J]. 中医药信息, 2018, 35(5):122-126.
- [42] 唐于平,尚尔鑫,陈艳琰,等. 药对配伍效应与功效物质现代研究方法策略[J]. 药学报, 2019, 54(9):1564-1573.
- [43] 张雪竹,白旭光,戴旖旎,等. 基于网络药理学的“白术-茯苓”药对作用机制分析[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(15):1-3.
- [44] 严谨,王芙蓉,贺丰杰,等. 基于网络药理学的祛膜止崩乳膏中“三棱-莪术”药对作用机制分析[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(2):489-491.
- [45] 宋福江,范斌,孙健. 基于网络药理学的醒脑静注射液治疗脑梗死配伍机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7):1366-1372.
- [46] 王倩,袁莉莉,张永玲,等. 石菖蒲-郁金配伍治疗癫痫的网络药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13):2701-2708.
- [47] YANG M, CHEN J, XU L, et al. A network pharmacology approach to uncover the molecular mechanisms of herbal formula Ban-Xia-Xie-Xin-Tang [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, doi: 10.1155/2018/4050714.
- [48] 杨晓娟. 基于网络药理学的气滞胃痛颗粒抗炎镇痛活性作用分析[J]. 中草药, 2019, 50(13):3094-3106.
- [49] 刘璟铭. 基于网络药理学探讨黄芪香参汤治疗溃疡性结肠炎的作用机理[D]. 南京:南京中医药大学, 2019.
- [50] CHEN C, ZHOU S, MENG Q. A molecular docking study of Rhizoma Atractylodis and Rhizoma Atractylodis Macrocephalae herbal pair with respect to type 2 diabetes mellitus [J]. J Tradit Chin Med Sci, 2018, 5(2):185-198.
- [51] 师帅,胡元会,吴华芹,等. “丹参-三七”药对作用机制的网络药理学探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18):192-197.
- [52] 孟子琦,吴嘉瑞,杨艳平,等. 基于网络药理学的“白鲜皮-地肤子”药对治疗湿疹作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(6):725-728.
- [53] 宗阳,孙明明,乐音子,等. 基于网络药理学探讨白术-枳实药对治疗慢性传输型便秘的作用机制[J]. 中国药房, 2018, 29(13):1798-1802.
- [54] LI Y, WANG J, LIN F, et al. A methodology for cancer therapeutics by systems pharmacology-based analysis: a case study on breast cancer-related traditional Chinese medicines [J]. PLoS One, 2017, 12(1):e0169363.
- [55] 吴嘉瑞,金燕萍,段笑娇,等. 基于网络药理学的“桔梗-甘草”药对作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5):184-188.
- [56] 李冀,李庆伟,郝峰. 木瓜白芍配伍的现代临床应用及药理研究[J]. 中医学报, 2017, 45(1):93-95.
- [57] 徐文. 基于网络药理学方法的元胡止痛滴丸治疗原

- 发性痛经的配伍合理性分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(7): 18-21.
- [58] 韩彦琪, 朱强, 董亚楠, 等. 基于网络药理学的疏风解毒胶囊配伍合理性研究[J]. 中草药, 2019, 50(15): 3547-3554.
- [59] 韩立柱, 胡坤霞, 巨红叶, 等. 基于网络药理学的杜仲-山茱萸配伍治疗糖尿病的作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(7): 1130-1137, 1182.
- [60] 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.
- [61] YUE S J, XIN L T, FAN Y C, et al. Herb pair Danggui-Honghua: mechanisms underlying blood stasis syndrome by system pharmacology approach[J]. Sci Rep, 2017, doi: 10. 1038/srep40318.
- [62] YU J G, GUO J, ZHU K Y, et al. How impaired efficacy happened between Gancao and Yuanhua: compounds, targets and pathways[J]. Sci Rep, 2017, doi: 10. 1038/s41598-017-03201-1.
- [63] WANG Y, GUO G, YANG B, et al. Synergistic effects of Chuanxiong-Chishao herb-pair on promoting angiogenesis at network pharmacological and pharmacodynamic levels[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(9): 654-662.
- [64] 徐婷, 麦葭沂, 向俊, 等. “黄芪-当归”药对主要活性成分的网络药理学研究[J]. 中药材, 2017, 40(9): 2195-2201.
- [65] 郑子安, 刘铁钢, 万宇翔, 等. 基于网络药理学方法对两组对药作用机制的对比研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4386-4389.
- [66] 李伯会. 大小柴胡汤“加减味”和郁金方“君臣佐使”的系统药理学研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2016. :
- [67] 孙凯, 朱立国, 魏戌, 等. 基于网络药理学的“淫羊藿-白芍”配伍治疗腰椎间盘突出症作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2019, doi: 10. 19540/j. cnki. cjcm. 20190905. 401.
- [68] 陈瑾, 刘传鑫, 杨培, 等. 基于系统药理学的雷公藤配伍甘草治疗类风湿性关节炎作用机制研究[J]. 药物评价研究, 2019, 42(9): 1705-1722.
- [69] 张建永, 王岚, 梁日欣, 等. 基于网络药理学分析丹参山楂组分配伍抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4408-4415.
- [70] 刘洪, 范欣生. 甘遂与甘草反药相互作用的网络药理学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 186-192.
- [71] 程仕萍, 周平生, 赵宁, 等. 白芍-甘草药对治疗骨关节炎的疗效机制预测[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 180-185.
- [72] 姚瑶. 基于系统药理学的中药复方配伍及作用机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2014.
- [73] WU L, WANG Y, LI Z, et al. Identifying roles of "Jun-Chen-Zuo-Shi" component herbs of QiShenYiQi formula in treating acute myocardial ischemia by network pharmacology [J]. Chin Med, 2014, doi: 10. 1186/1749-8546-9-24.
- [74] 刘丹凯, 王强, 魏赓权, 等. 昆明山海棠-鸡血藤药对治疗类风湿性关节炎作用机制的网络药理学研究[J]. 中国药房, 2019, 30(19): 2639-2644.
- [75] 郑琦, 侯炜. 基于网络药理学探讨黄连-吴茱萸对胃癌的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, doi: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20200122.
- [76] 曾丽盈, 王强, 韩隆胤, 等. 基于网络药理学探讨昆明山海棠-益母草药对治疗类风湿性关节炎的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(19): 170-181.
- [77] 刘夫艳, 唐德才, 谭喜莹. 黄芪-莪术药对基于网络药理学的抗大肠癌分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 176-185.
- [78] 庄振杰, 李佳容, 黄慈辉, 等. 基于网络药理学的女贞子-黄芪药对的抗癌机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12): 195-202.

[责任编辑 刘德文]