

· 综述 ·

网络药理学在中药作用机制中的研究进展

邢心睿, 吕狄亚, 柴逸峰, 朱臻宇 (第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 网络药理学以系统生物学为基础, 系统阐述了机体与药物相互作用的原理与规律, 代表了现代生物医学的哲学理念与研究模式。运用网络药理学相关的技术手段, 更便于理解中药治疗疾病的作用机制, 目前网络药理学已被广泛应用于中药研究。从网络药理学及网络药理学应用等方面, 介绍近年网络药理学在中药领域的运用与发展。

[关键词] 网络药理学; 中药研究; 作用机制

[中图分类号] R961 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)02-0097-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.001

Advances in the mechanism of Traditional Chinese Medicine by network pharmacology method

XING Xinrui, LÜ Diya, CHAI Yifeng, ZHU Zhenyu (School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Network pharmacology is the basis of system biology, systematically expounded the interaction of the principle and regulation between body and the drug, representing the idea of the modern biomedical philosophy and researching model. It could be more easily understand the mechanism of action of Traditional Chinese Medicine treatment of diseases by the network pharmacology-related technical means. Network pharmacology is widely used in Traditional Chinese Medicine research in the current. The application and development of network pharmacology in the field of Traditional Chinese Medicine research in recent years were introduced in this paper from the aspects of Traditional Chinese Medicine concept, network pharmacology and network pharmacology application.

[Key words] network pharmacology; Traditional Chinese Medicine research; mechanism of action

中医药在我国已有数千年的应用历史, 我国劳动人民在几千年与疾病的斗争中, 通过不断实践、发展、创新, 逐渐积累了丰富的医药知识和临床经验, 并形成了全面、系统的中医药理论知识和独特的医学体系^[1]。而中药复方具有功效多向性、适应证广的特点, 在治疗疾病方面能够起到调节、调理、调养、调摄等综合作用。

由于中药及其复方制剂具有多成分、多途径、多靶点等协同作用效果, 使得中药及其复方制剂的药效物质基础、作用基础不明确, 中药和中药材的质量难以控制, 以及缺乏科学、合理、有效的药效和安全性评价体系等问题, 很难从整体到组织、器官、细胞

和分子水平进行全面、系统的研究。因此, 如何阐明中药及其复方制剂的药效物质基础、作用机制等问题, 是排除中医药现代化发展障碍亟待解决的重大问题。

后基因时代, 由于生物技术研究的快速发展, 出现了包括基因组学、蛋白质组学、代谢组学、转录组学等的一系列“组学”技术。随着各种组学理论和技术的发展^[2], 各种高通量组学技术、计算方法与能力的不断进步, 网络药理学应运而生, 网络药理学对疾病分子作用机制的认识与传统中医症候的理念有异曲同工之妙, 体现了生物平衡的理念, 且中医疾病症候与生物网络的调节机制有很大的相关性, 使网络药理学成为药物研究领域使用的一种新方法, 并且逐渐应用到中医药研究领域^[3]。本文将从网络药理学及网络药理学在中药领域的应用等方面进行综述。

1 网络药理学

网络药理学这一概念是由英国药理学家 Hop-

[基金项目] 国家自然科学基金(81773683)

[作者简介] 邢心睿, 硕士研究生, Tel: 18721807231, Email: xingxinruiha@163.com

[通讯作者] 朱臻宇, 副教授, 研究方向: 中药复杂体系信息获取技术以及质量控制与评价方法研究, Tel: (021)81871335, Email: zzyzy-fzhu@163.com

kins 于 2007 年率先提出,该概念是基于系统生物学和多向药理学等多学科理论,运用各种组学、高通量筛选、网络可视化和网络分析等多种技术,揭示“药物-基因-靶点-疾病”之间复杂的网络关系,从多维度视角理解疾病的分子基础,预测药物的药理学机制,并通过相应的实验来验证、评估药物的有效性、作用机制及不良反应,从而发现高效、低毒的药物。目前,相关研究人员常从以下几个方面进行网络药理学研究:生物网络数据库、生物网络构建方法、网络可视化、网络分析技术等。

1.1 生物网络数据库

生物数据库是按照一定的目标收集和整理实验数据,并提供相关数据查询和进行数据处理服务的软件系统。网络药理学研究是基于大量生物数据库的支持,这些数据库包含了大量生物实体相互作用的信息,如:药物-基因-疾病。随着中医药系统生物学的进步,中医药相关资源也可以从网上获得。根据数据库中的信息类型可将生物数据库分为以下 4 类:①信息生物分子数据库:包含大量关于人类蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI)、基因本体论 (gene ontology, GO)、蛋白质-DNA 相互作用及功能途径;②疾病/表型数据库:人类疾病及其相关基因表型;③化学/药物相关数据库:提供关于药物或化学物质,如 2D 和 3D 结构,生物活性和综合药物靶点(即序列、结构和途径)的许多化学信息学和生物信息学信息;④中医药相关数据库:提供与中药有关的药物及其靶标蛋白的许多信息^[4]。通过整理文献得到 108 个数据库,这些数据库属于:通路信息数据库 (KEGG, pharmGkb, Reactome)、结构信息数据库 (RCSB PDB, Pubchem)、药物靶点数据库 (Drugbank, TTD)、蛋白质相互作用数据库 (HPRD, MINT, BioGRID, DIP)、蛋白质序列和功能数据库 (Uni-Prot) 和基因信息数据库 (GO, OMIM, DAVID)^[5]。

1.2 生物网络构建方法

构建分子生物网络是网络药理学研究的基础,主要通过对药物组、疾病组、分子相互作用进行分子网络构建。例如,药物组中的药物-靶标网络,获取药物-靶标的作用关系是构建该网络的关键,通常采用数据库查询法、分子对接仿真法、反向分子对接仿真法及计算预测法获取药物-靶标间的作用关系。利用化学结构相似性、药物效应相似性、药物表达谱相似性及药物共享靶标或疾病的方法获取药物-药物间的作用关系。靶标-靶标间的某种联系可以通过分析序列相似性、通路相似性、基因本体相似性、

基因表达相似性和共享药物或疾病得到^[6]。通过采用数学领域图论和复杂网络的研究方法,将生物体内的各种物质及其相互作用进行抽象描述,例如将生物系统中的各个组分描述成节点,各种物质的联系及相互作用描述成边,而由节点和边构成的最后图形就是网络,包含多个体、多层次的就是复杂网络^[5]。包括以生物分子为基础的蛋白质相互作用网络、代谢网络、信号通路网络、基因调控网络、组织网络、miRNA 网络、生物过程网络等。

1.3 网络可视化

生物网络由于结构复杂、节点众多、节点与节点之间作用数量大且强度不一,难以从中获取有用的信息^[7]。网络可视化指的是使用可视化工具,将联系表展示成一张有相互作用的可视化网络的过程。网络可视化和网络分析是网络药理学研究的重要工具^[8]。Munzner 将网络可视化定义为一种特殊应用于网络结构化的数据。网络可视化的过程一般分为 2 个阶段:一是通过丰富网络属性,增添网络本身、节点及连接的属性,使节点联系表拓展为包含丰富信息的网络;二是进行网络描述,通过使用丰富特征的描述手段,使网络表现更为直观,易于理解。常用的网络可视化工具有:①编程语言,如 Java、C 语言、Perl 等;②半编程语言,如 Matlab、R 语言等;③界面交互式软件,如 Cytoscape、Gephi、Pajek、GUESS 等^[6]。

1.4 生物网络分析技术

网络分析指采用相应网络分析工具对所构建的网络进行分析,从中提取有用信息的过程。网络药理学研究常从以下几方面进行分析:网络模块分析、网络节点中心性分析、网络比对和相似性分析、网络全局拓扑属性分析和网络的动态分析。层次聚类算法、图划分聚类算法和密度聚类算法是网络模块挖掘分析的主要算法,目前还开发出 CEZANNE、Cfinder、Mfinder 及 Cytoscape 软件应用于模块挖掘。网络比对和相似性分析可以将生物网络中的通路和图比对、查询进而获得,常用的路径和图查询匹配软件有:PathBLAST、Meta Pathway Hunter、MetaPAT、PathMatch、PathAligner、MetaRoute 和 NetworkBLAST、MaWISH、SAGA、Gremlin、MNAAligner、GraphMatch 等^[9]。例如,通过 Cytoscape 软件得到的生物网络图,经过对该网络图拓扑学性质分析以后,可以清楚地获得节点间的相互作用强度,进而可以对疾病发生机制及药物作用机制加深了解,从而为药物靶标设计及研发提供指导。

2 运用网络药理学方法研究中药复方的作用机制

中药是从机体整体性出发,利用多靶标治疗多基因疾病,比单一靶标治疗更为有效。随着人们对疾病病理、生理学理解层次的提升,发现越来越多的疾病并不仅仅由单一因素引起,尤其像一些由多因素引起的慢性疾病,如心血管疾病、肝病、慢性呼吸道炎症、风湿性关节炎等^[10]。这些复杂的慢性疾病治疗的目标是调节病理状态,控制疾病表现,从而延缓病情进展。以综合性和整体性为特征的传统中医药在预防、治疗慢性疾病方面仍具有一定作用。网络药理学通过利用相关技术可以揭示中药治疗疾病的作用机制。本文综述了应用网络药理学进行不同中药复方治疗各种疾病作用机制的研究。

2.1 心血管疾病

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)是由于高血压、动脉粥样硬化、血液黏稠、心脏扩大等因素引起心脏血管循环功能异常的疾病。它可以导致心脏病发作、心力衰竭、心肌梗死、中风、心律失常等问题,引起医学研究者前所未有的关注^[11,12]。Fang等^[13]基于网络药理学的方法研究麝香保心丸治疗心血管疾病的作用机制,比较麝香保心丸吸收入血化合物与其所有化合物的治疗效果。经网络分析得出:麝香保心丸是通过调节基因间的相互作用调节疾病网络,进而实现治疗CVD,而不是直接作用于CVD疾病基因;与麝香保心丸中全部化合物的抗CVD效果相比,麝香保心丸的吸收入血化合物获得了显著的抗CVD效果。Li等^[12]设计了一个多靶点、多通路的方法来阐述芪参益气滴丸对心肌梗死的影响,经分析基因表达数据、文本挖掘,得到芪参益气滴丸中12种主要化合物的潜在靶标,这些靶标主要通过调整基因组、调节多路径,如抗凋亡、抗炎、抗氧化、抗凝、促进能量利用和血管生成等生物过程,进而发挥抗心肌梗死的功能。另有文献^[11]报道,从郁金方中找到58种活性成分,预测其中有32种潜在靶标与心血管疾病有关。经实验结果分析得出:郁金与栀子、麝香、冰片分别有15、8、1个相同作用的靶标蛋白,郁金方中的郁金是治疗心血管疾病的主要成分,其他3种成分协同作用辅助郁金治疗,这与中药复方协同作用的原理不谋而合,且与中药阐释“君臣佐使”的理念相通。Tao等^[11]通过结合化学预测器、目标预测器和网络构建的方法,构建了一个中医药集成系统,用以系统揭示中医潜在的作用机制,选用治疗CVD常用的3种中药材:川芎、黄檀、延胡索,对其进行吸收、分布、代谢和排泄

的筛选,结合应用网络药理学技术从中找到64种活性成分,其中有54种活性成分作用于CVD相关靶标,且上述3种中药材共同作用29种靶标蛋白,占总靶标数的52.7%,体现多种药物共同作用多个靶标发挥治疗作用的特点。此结果提供了中药治疗CVD的新方法,并且解释了中医的基本理论,即“多种中药可以治疗一种疾病”。

2.2 肝脏疾病

我国是慢性肝病的高发区,调查显示,每12个中国人里,就可能有一人患有肝病,称得上“肝病大国”。Hong等^[14]利用网络药理学方法研究丹参治疗酒精性脂肪肝(酒精肝)和非酒精性脂肪肝的作用机制,通过识别相应化合物作用的蛋白、基因,构建化合物-靶标蛋白网络,经网络分析发现丹参中有6种治疗酒精肝和非酒精脂肪肝的潜在活性成分,如丹参酮II A、丹酚酸B和丹参素等,其作用机制可能是潜在的活性成分通过调节细胞内分子靶标(如PPAR α 、CYP1A2和MMP2),调节脂质代谢,进而发挥抗氧化和抗纤维化的作用。其中,PPAR α 在网络分析研究中与其相互作用的化合物数量最多,被认为是酒精肝和非酒精脂肪肝中脂质氧化的关键调节位点。另有研究人员^[15]采用分子对接、构建网络(基于栀子大黄汤中已知30个活性成分和4个潜在靶标)的方法,探索传统中药复方栀子大黄汤治疗酒精肝的作用机制,研究发现栀子大黄汤通过与肝脏中能产生氧化应激的4种酶:细胞色素P450 2E1、黄嘌呤氧化酶、一氧化氮合酶、环氧合酶-2,它们共同发挥抗氧化作用,可有效治疗酒精肝。Zhang等^[16]运用网络药理学的方法,研究中药材川芎中的川芎嗪作为磷酸二酯酶10A2抑制剂,能有效地平衡甲氨蝶呤诱导的氧化应激,川芎嗪通过竞争性结合磷酸二酯酶10A2对腺苷2A、2B受体起拮抗作用,导致甲氨蝶呤诱导的腺苷信号受到抑制,从而减轻甲氨蝶呤诱导的肝氧化损伤。还有文献^[17]报道通过构建“化合物-靶标-疾病”网络,结合中药复方三草颗粒与特异性的肝纤维化靶蛋白及蛋白质-蛋白质相互作用,筛选出三草颗粒潜在作用靶标,并得到治疗肝纤维化相关作用机制,分析得出三草颗粒中有11种化合物通过协同作用16个与治疗肝纤维化密切相关的靶标发挥治疗作用;动物实验证明三草颗粒可以通过抑制TGF- β 1/Smad通路治疗肝纤维化。

2.3 呼吸系统疾病

流行病学资料表明PM2.5与哮喘、慢性阻塞性肺疾病、支气管炎、肺癌等疾病的发病率及病死率呈

正相关,PM_{2.5}会引起呼吸气道高反应性,导致哮喘发病率升高,致使慢性阻塞性肺疾病患者的肺功能快速下降^[18],而中药复方在治疗呼吸系统疾病方面具有一定疗效。Yu等^[19]基于网络药理学及相关技术,研究中药复方银黄清肺胶囊治疗慢性支气管炎的作用机制,分析得出:银黄清肺胶囊中14种活性成分的潜在靶标与抗炎、免疫应答及由哮喘引起的生理改变等多种途径相关;其中8种主要潜在靶标(IL-3、IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、FCER1G、CCL11、EPX)已证明与哮喘发展期间发生的炎症过程相关;经实验分析得出:银黄清肺胶囊主要通过调节细胞因子和细胞趋化因子来治疗慢性气管炎。另有文献^[20]报道,通过分子生物学和分子对接技术,发现清肺消炎丸通过抑制细胞因子(TNF- α 、IL-6)和炎症趋化因子(IL-8、RANTES)的释放,减少白细胞在炎症组织聚集,进而改善肺水肿及坏死症状。银黄清肺消炎丸中的牛蒡苷元成分通过作用于PI3K/AKT和Ras/MAPK途径,起主要抗炎作用;胆汁酸和绿原酸成分可以增强牛蒡苷元的作用效果,还可以作用于Ras/MAPK信号途径,协同使NF- κ B失活等,从而体现中药复方协同作用的理念。Tao等^[21]通过用网络药理学方法与基因表达的差异解释川贝枇杷滴丸治疗肺炎的协同作用机制。结果表明:川贝枇杷滴丸中的桔梗皂苷元、远志酸成分协助熊果酸、齐墩果酸作用丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路发挥抗炎、化痰的作用;贝母乙素通过作用肌动蛋白细胞骨架和TGF- β 通路缓解咳嗽症状;乌昔通过作用MAPK和局灶粘连通路发挥免疫调节作用。经川贝枇杷滴丸治疗后,有34个基因表达显著降低,并影响4种治疗功能:免疫调节、抗炎、胶原形成和肌肉收缩。

2.4 肾脏疾病

据估计全世界约有10%的成年人都患有不同程度的慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD),相当一部分病例将进展到终末期肾衰竭,需要终生透析或肾移植。肾间质性纤维化是所有CKD在终末期常见的病理结果,Xiang等^[22]整合网络药理学、代谢组学、血清药物化学、病理组织和免疫组织化学等方法,研究大黄治疗肾间质性纤维化的作用机制,结果表明大黄中的蒽醌类和萘酚类等多种活性成分主要通过靶向与炎症、感染和纤维化相关的蛋白质在肾间质性纤维化中发挥治疗作用,调节和恢复网络平衡,从而有效地控制肾间质性纤维化的发生和发展。补肾活血方是中医用来治疗CKD的常用配方,有文献^[23]报道,通过综合网络生

物学、功能基因通路分析、网络化学分析及分子对接的方法,发现补肾活血方中丹参酮II A、大黄酸、姜黄素、胡萝卜素和槲皮素等活性成分,可以通过调节凝血和纤维蛋白溶解平衡,炎症因子的表达及抑制异常细胞外基质的积累等多通道来调控机体网络平衡,从而发挥治疗CKD的作用。该报道也揭示了补肾活血方治疗CKD的药理学作用机制。此外,六味地黄丸也是我国中成药的经典方剂,其广为人知的功能是滋阴补肾,近年来也被用来治疗高血压、糖尿病、食道癌、肺结核等慢性疾病^[24]。Liang^[25]运用网络药理学的方法研究六味地黄丸治疗各种慢性疾病的作用机制,分析构建的“化合物-生物过程-疾病”网络,发现此复方通过调节激素、代谢和免疫力间的不平衡,进而对多种疾病发挥治疗作用,这与中医理念不谋而合:一种疾病可能与复方中不同成分靶向的生物过程相关,同时一个生物进程也可能与不同疾病有关。

2.5 神经系统疾病

神经系统疾病是发生于中枢神经系统、周围神经系统、自主神经系统,以感觉、运动、意识、功能障碍为主要表现的疾病。Fang等^[2]对治疗阿尔兹海默病(AD)的中药作用机制进行研究,通过文本挖掘发现10种药材与治疗AD有关,经相似性匹配,从这10种药材中找到1016种化合物,后又构建“靶标-蛋白”网络,发现这10种药材可能通过调节神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路和炎症相关蛋白等多种通路治疗AD。四逆散是调控肝脾功能的传统配方,常用来治疗肝郁和瘀滞等相关的多种疾病,临床疗效显著。有研究^[26]发现,四逆散还可以有效治疗诸如抑郁症等神经系统疾病。基于中药和网络药理学的方法,构建化学成分和疾病相关蛋白网络,该网络包含263种化学成分和19种与抑郁症相关的靶标。分析得出四逆散可以通过调节G蛋白偶联受体蛋白信号通路、cAMP系统、神经系统、神经递质分泌、炎症反应、金属离子转运等途径发挥抗抑郁作用。另有研究^[27]报道,因长期对癫痫病理学机制认识不足,使得现有抗癫痫药物未能有效减少或阻止后脑损伤的发展,使得近1/3的癫痫患者在发作时得不到相应的药物控制。通过虚拟筛选、构建网络和药物设计等网络药理学技术和方法,能够进一步理解中枢神经系统内部复杂的作用机制,从而对传统研发抗癫痫药物的模式进行重大改革。

2.6 免疫系统疾病

免疫机制失调或监视功能受损,造成机体内环境失去平衡,进而引起自身免疫性疾病。常见的免

疫性疾病有:风湿性关节炎(rheumatic arthritis, RA)、系统性红斑狼疮、干燥综合征及自身免疫性溶血性贫血等。Guo等^[28]研究中药复方桂枝-芍药-知母汤(GSZD)治疗RA的作用机制,确定了一个潜在GSZD靶标信号轴,GSZD可以调节与该信号轴相关的各种信号通路:T/B细胞受体、Toll样受体、NF- κ B、TNF及破骨细胞分化等,发挥治疗RA的功能。另有研究人员利用网络药理学研究乌头汤治疗RA的作用机制^[29],推测乌头汤是通过神经活性配体-受体相互作用及钙信号通路发挥治疗RA的作用;并证明乌头汤是通过作用于9种效应分子(ADRB2、ADRA1B、HSP90AA1、STAT3、NR3C1、OPRM1、OPRD1、ADRB1和TUBB)治疗RA。另有文献^[30]使用drugCIPHER-CS软件预测乌头汤中化合物的潜在靶标,构建乌头汤药材-潜在靶标-RA相关基因网络,分析该网络拓扑学性质,识别出乌头汤中成分的主要作用靶标,网络富集分析显示:乌头汤中主要靶标与产热过程中的过氧化酶活化增生受体 γ (PPAR)- γ 共激活因子途径显著相关。此结果最终得到动物实验的验证:在产热过程中的PPAR- γ 共激活因子途径可能是乌头汤治疗RA的潜在药理靶标之一。

2.7 其他疾病

Chen等^[31]运用系统网络药理学结合转录组学分析的方法研究G蛋白偶联受体对退行性和糖尿病性视网膜病变的作用机制,结果表明,不同G蛋白偶联受体信号与Nox相互作用复杂机制与视网膜病症的发病机制相关。另有文献^[32]报道,基于网络药理学和相应算法预测靶标、构建相应网络,阐明中药复方逍遥丸对不育症的分子协同作用机制。经网络分析发现,逍遥丸可能通过靶向雌激素受体 α 及 β 、孕激素受体、胰岛素受体、雄激素以及对西药具有类似生殖内分泌调节作用的促卵泡激素受体和促黄体生成素受体,调节与疾病相关的生物过程,进而发挥治疗作用。Tang等^[33]采用网络药理学方法研究麻黄附子细辛汤对过敏性鼻炎的作用机制。经网络药理学分析,成功识别了麻黄附子细辛汤中的41种生物活性成分,37个活性成分靶标,通过作用炎症反应和免疫抑制相关途径发挥治疗作用。

3 展望

网络药理学对中药的研究策略符合中医对疾病本质的认识,明确中药复方是一种多成分协同作用的体系,通过作用于不同器官的多种靶标,调节多种生物过程和功能,进而发挥整体的治疗机制,为解决

中药有效成分不清、作用机制不明等问题提供了新思路。作为中医药研究的一种新方法,网络药理学研究离不开各种数据库和技术手段,目前还存在一些问题亟待解决,例如:数据库中数据不完全,文本挖掘获取药物的作用靶标、小分子化合物数量有限,不能完全揭示其药理作用;依托数据构建的网络模型也难以反映整体状况,存在一定局限性。目前,中医药网络药理学处在研究的起始阶段,在研究策略、研究方法及关键技术等方面都有待进一步的创新和发展。相信在不久的将来,基于网络药理学的中医药研究将加深人们对中药治疗复杂慢性疾病作用机制的理解,推动中医药的传承与创新,加速中医药现代化和国际化的进程。

【参考文献】

- [1] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682-690.
- [2] Fang J, Wang L, Wu T, et al. Network pharmacology-based study on the mechanism of action for herbal medicines in Alzheimer treatment [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 196: 281-292.
- [3] 李 梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2017-2020.
- [4] Yang M, Chen JL, Xu LW, et al. Navigating traditional chinese medicine network pharmacology and computational tools [J]. Evidence-based Complement Altern Med, 2013, 2013: 731969.
- [5] 薛潇春, 胡晋红. 网络药理学研究方法与应用进展[J]. 药实践杂志, 2015, 33(5): 401-405.
- [6] 周文霞, 王同兴, 程肖蕊, 等. 网络药理学研究中的网络构建技术[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(5): 791-812.
- [7] 何 艳, 于云莉, 杨 帆. 基于复杂网络可视化的癫痫患者大脑状态研究[J]. 中国医疗设备, 2016, 31(9): 39-42.
- [8] Lecca P, Re A. Network-oriented approaches to anticancer drug response [J]. Cancer Gene Networks, 2016, 03: 101-117.
- [9] 周文霞, 王同兴, 程肖蕊, 等. 网络药理学研究中的网络分析技术[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 399-409.
- [10] Li B, Xu X, Wang X, et al. A systems biology approach to understanding the mechanisms of action of Chinese herbs for treatment of cardiovascular disease [J]. Int J Molecul Sci, 2012, 13(10): 13501-13520.
- [11] 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.
- [12] Li X, Wu L, Liu W, et al. A network pharmacology study of Chinese medicine QiShenYiQi to reveal its underlying multi-compound, multi-target, multi-pathway mode of action [J]. PLoS ONE, 2014, 9(5): e95004.

- [13] Fang HY, Zeng HW, Lin LM, *et al.* A network-based method for mechanistic investigation of Shexiang Baoxin Pill's treatment of cardiovascular diseases[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43632.
- [14] Hong M, Wang N, Feng Y, *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 Molecul Sci*, 2017, 18(3):620.
- [15] An L, Feng F. Network pharmacology-based antioxidant effect study of zhi-zi-da-huang decoction for alcoholic liver disease[J]. *Evidence-based Complement Altern Med*, 2015, 2015:492470.
- [16] Zhang B, Lu C, Bai M, *et al.* Tetramethylpyrazine identified by a network pharmacology approach ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 175:638-647.
- [17] Wei S, Niu M, Wang J, *et al.* A network pharmacology approach to discover active compounds and action mechanisms of San-Cao Granule for treatment of liver fibrosis [J]. *Drug Design Development and Therapy*, 2016, 10:733-743.
- [18] van Berlo D, Hullmann M, Schins RP. Toxicology of ambient particulate matter[J]. *Molecul, Clini Environment Toxicol*, 2012, 101: 165-217.
- [19] Yu G, Zhang Y, Ren W, *et al.* Network pharmacology-based identification of key pharmacological pathways of Yin-Huang-Qing-Fei capsule acting on chronic bronchitis[J]. *In J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12:85-94.
- [20] Hou Y, Nie Y, Cheng B, *et al.* Qingfei Xiaoyan Wan, a traditional Chinese medicine formula, ameliorates *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute lung inflammation by regulation of PI3K/AKT and Ras/MAPK pathways[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2016, 6(3):212-221.
- [21] Tao J, Hou Y, Ma X, *et al.* An integrated global chemomics and system biology approach to analyze the mechanisms of the traditional Chinese medicinal preparation *Eriobotrya japonica* - *Fritillaria usuriensis* dropping pills for pulmonary diseases[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16:4.
- [22] Xiang Z, Sun H, Cai X, *et al.* The study on the material basis and the mechanism for anti-renal interstitial fibrosis efficacy of rhubarb through integration of metabonomics and network pharmacology[J]. *Molecular Biosystems*, 2015, 11(4): 1067-1078.
- [23] Shi SH, Cai YP, Cai XJ, *et al.* A network pharmacology approach to understanding the mechanisms of action of traditional medicine: Bushenhuoxue formula for treatment of chronic kidney disease[J]. *PloS ONE*, 2014, 9(3): e89123.
- [24] Wang J, Yao K, Yang X, *et al.* Chinese patent medicine liu wei di huang wan combined with antihypertensive drugs, a new integrative medicine therapy, for the treatment of essential hypertension: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Evidence-based Complement Altern Med*, 2012, 2012:714805.
- [25] Liang X, Li H, Li S. A novel network pharmacology approach to analyse traditional herbal formulae: the Liu-Wei-Di-Huang pill as a case study [J]. *Molecular Biosystems*, 2014, 10(5):1014-1022.
- [26] Wang HH, Zhang BX, Ye XT, *et al.* Study on mechanism for anti-depression efficacy of Sini San through auxiliary mechanism elucidation system for Chinese medicine [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2015, 40(19):3723-3728.
- [27] Margineanu DG. Systems biology, complexity, and the impact on antiepileptic drug discovery [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 38:131-142.
- [28] Guo Q, Mao X, Zhang Y, *et al.* Guizhi-Shaoyao-Zhimu decoction attenuates rheumatoid arthritis partially by reversing inflammation-immune system imbalance [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1):165.
- [29] Zhang Y, Wang D, Tan S, *et al.* A systems biology-based investigation into the pharmacological mechanisms of wu tou tang acting on rheumatoid arthritis by integrating network analysis[J]. *Evidence-based Complement Altern Med*, 2013, 2013:548498.
- [30] Zhang Y, Mao X, Guo Q, *et al.* Pathway of PPAR-gamma coactivators in thermogenesis: a pivotal traditional Chinese medicine-associated target for individualized treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13):15885-15900.
- [31] Chen Y, Palczewski K. Systems pharmacology links GPCRs with retinal degenerative disorders [J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 2016, 56:273-298.
- [32] Liu H, Zeng L, Yang K. A network pharmacology approach to explore the pharmacological mechanism of Xiaoyao powder on anovulatory infertility [J]. *Evidence-based Complement Altern Med*, 2016, 2016:1-13.
- [33] Tang F, Tang Q, Tian Y, *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.

[收稿日期] 2017-09-11 [修回日期] 2017-11-03

[本文编辑] 李睿旻