

Immunopharmacol, 2006, 6(3): 408-414.

[29] Garcia E S, Castro D P, Ribeiro I M, *et al*. Trypanosoma rangeli: effects of physalin B on the immune reactions of the infected larvae of *Rhodnius prolixus*[J]. *Exp Parasitol*, 2006, 112 (1): 37-43.

[30] Meira C S, Guimarães E T, Bastos T M, *et al*. Physalins B and F, seco-steroids isolated from *Physalis angulata* L., strongly inhibit proliferation, ultrastructure and infectivity of *Trypanosoma cruzi*[J]. *Parasitology*, 2013, 140(14): 1811-1821.

[31] Lima M S, Evangelista A F, Santos G G, *et al*. Antinociceptive properties of physalins from *Physalis angulata*[J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(11): 2397-2403.

[32] Zheng Y, Chen J, Liu L, *et al*. *In vivo* pharmacokinetics of and tissue distribution study of physalin B after intravenous administration in rats by liquid chromatography with tandem mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2016, 30 (8): 1278-1284.

[33] 李秋英, 温振英, 柳文鉴, 等. 锦灯笼注射液治疗小儿上呼吸道感染 191 例临床观察[J]. 北京中医, 1986(3): 30-31.

[34] 何延良, 王晓中. 锦灯笼注射液化学成分的研究[J]. 北京中医, 1986(3): 31-32.

[35] 王晓彤. 中药六类新药锦黄咽炎片的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.

复方中药网络药理学研究进展

张 雨, 李 恒, 李克宁, 樊旭蕾, 梁生旺, 王淑美*
[广东药科大学中药学院, 广东省(高校)中药质量工程技术研究中心, 国家中医药管理局中药数字化质量评价技术重点实验室, 广东 广州 510006]

摘要: 中医药在整体观和辩证论治理论指导下, 对复杂疾病的治疗有着独特优势, 但因复方中药“多成分、多途径、多靶点”协同作用的特点, 使其现代化进程缓慢。随着网络药理学的兴起, 其整体性、系统性的特点与中医药整体观、辩证论治原则一致, 目前已被广泛应用于中药研究。本文将对中药复方研究现状、网络药理学概况进行概述, 主要从药效物质基础、作用机制、新药研发、新适应症、中药配伍规律等方面介绍网络药理学在中药复方研究领域中的应用及存在的问题。

关键词: 复方中药; 网络药理学; 研究进展

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)07-1584-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.07.029

随着单靶点、高选择性的新药物在复杂疾病治疗上不断出现安全性低、有效性差等现象^[1-2], 人们开始意识到“一药, 一靶, 一病”还原论药物研发模式的局限性。复方中药有着“多成分、多途径、多靶点”协同作用的特点, 使其在癌症、糖尿病、心脑血管疾病等复杂疾病的治疗上发挥着独特优势, 但其药效质基础和作用机制不明确, 中药材质量难以控制, 很难从整体到细胞及分子水平进行系统全面的研究^[3]。2007 年, “网络药理学 (network pharmacology)”的概念由英国邓迪大学药理学家 Hopkins 在 *Nature Biotechnology* 杂志中首次系统阐述^[4], 它是在组学和大数据高速发展的基础上, 融合了系统生物学、生物信息学等多门新兴交叉学科, 从改善或恢复生物网络平衡的角度来认识药物与机体之间的作用关系, 对生物系统网络进行整体分析^[5]。本文将对中药复方研究现状、网络药理学概

况进行概述, 主要从药效物质基础、作用机制、新药研发、新适应症、中药配伍规律等方面介绍网络药理学在中药复方研究领域中的应用及存在的问题。

1 复方中药与网络药理学结合研究的可行性

中药复方是指在整体观和辩证论治理论的指导下, 根据病机和药性理论, 按照君臣佐使、七情和合等配伍原则组成的具有特定主治功效的药方^[2], 其化学成分复杂, 是通过多味中药与多个靶标的协同作用来发挥药效的。而网络药理学一方面其整体性、系统性的特点与中医药“整体观念”、“辩证论治”的理论一致; 另一方面, 其研究模式由以往“单药物、单靶点”向“疾病-基因-靶点-药物”转变^[5], 与中药复方“多成分、多途径、多靶点”的协同作用特点有异曲同工之妙。从网络药理学角度分析, 其机理可能正是由于通过配伍药物之间相互协作、药物及其配体

收稿日期: 2018-01-31
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81473413, 81274060, 8177141835)
作者简介: 张 雨, 硕士, 研究方向为中药质量控制。E-mail: 346817006@qq.com
* 通信作者: 王淑美, 博士, 教授, 研究方向为中药质量控制。Tel: (020)39352173, E-mail: 2395903468@qq.com

之间相互作用这一复杂关系网中的节点相互制约,使中药复方能有效打击疾病相关节点,保护整体网络平衡^[6-7]。因此,将网络药理学应用于中药复方研究具有独特的优势。

2 网络药理学研究思路与常用数据库

2.1 研究思路 对网络药理学研究通常是先整合筛选数据库中的现有数据,建立特定药物作用机制网络预测模型,再从生物网络平衡的角度解析药物发挥作用的药理机制^[8]。Gu 等^[9]提出一种基于网络的复方中药研究计算工作流程,先提取基础数据构建与疾病相关的生物网络,采用对接或分子动力学等方法量化化合物和蛋白质之间的相互作用,基于 ODE 来模拟生物网络动态,最后结合网络拓扑分析和化学信息学来预测 TCM 数据库内部天然化合物的安全性,该方法不仅有助于阐释配方的剂量效应,其仿真结果也有利于设计几种新的复方药物组合。此外,除了蛋白质组学、基因组学、代谢组学等技术外,还包括高通量、高内涵、双高通量基因表达检测技术,分子相互作用技术等^[10],这都为网络药理学研究提供了准确可靠的基本数据。

2.2 常用数据库 目标网络的构建往往采用生物学、药理学知识梳理的方法,或应用数据库和统计分析^[11]。常用的药物分子数据库有 Drug Bank、TCM-Gene DIT、中药化学信息数据库、中国天然产物数据库等,它们提供了药物分子的结构、功能、作用途径等信息数据;常用的靶点数据库有 OMIM、Thomson Pharma、Therapeutic Target Database、Entrez Gene 等,它们主要提供与疾病相关的基因、蛋白质靶点信息及药物分子-靶点作用关系信息。网络药理学的大量数据分析离不开计算机技术的辅助,网络可视化工具可将复杂数据进行整合,直观呈现网络节点的相互联系,可视化工具主要有 Cytoscape、Pajek、GUESS、WIDAS 等^[12]。

3 网络药理学在复方中药研究中的应用

3.1 药效物质基础与作用机制 网络药理学在复方中药研究中主要体现在药效物质基础方面^[13],如预测复方中药活性成分、潜在靶标、可能作用的信号通路及主要药效成分^[14-15]。袁文峰等^[16]采用分子对接及生物网络功能模块识别技术,构建复方成分-靶点网络、复方成分-成分网络,发现复方丹参滴丸治疗动脉粥样硬化的作用机制涉及炎症、免疫和氧化应激,主要成分为丹参素、原儿茶醛、丹参酮 VI 等。Zeng 等^[17]采用网络药理学方法揭示了黄芪丹参复方治疗妊娠高血压综合征的药理作用机制,即先通过数据库分别获得化合物和疾病的相关靶标,再基于靶标和其他人类蛋白质的相互作用构建化合物-疾病目标-蛋白质间的网络关系,富集分析结果表明该方可能直接调节疾病模型中的几种生物学过程及其基因。张建永等^[18]基于网络药理学预测及体外细胞验证的方法,研究丹参-山楂有效组分伍抗动脉粥样硬化的作用机制。Zeng 等^[19]基于网络药理学方法,通过药物相似性评估、Caco-2 渗透性预测等手段,发现了阳和汤与 HER2 阳性乳腺癌相关的潜在靶向、生物过程和作用途径。Jiang 等^[20]通过高通量筛选与网络药理学

相结合方法,鉴定出丹红注射液中 9 种抗炎成分和与 NF- κ B 相关的 20 个信号传导途径,证实 NF- κ B 抑制剂的抗炎效应是多靶点作用结果。Tao 等^[21]通过构建“潜在目标网络”,从 PharmGKB 数据库获取靶点信息,预测出 58 种生物活性成分和 32 种潜在靶标,成功阐述了姜黄素配方的作用机制,并且进一步发现姜黄为预防心血管疾病的主要成分。

3.2 新药研发 采用网络药理学方法发现新药的主要途径是通过构建靶标-疾病之间的复杂关系网络,挖掘其中关键节点和功能模块,用于寻找单分子多靶点或多分子多靶点的潜在新药^[22]。Tang 等^[23]以网络药理学为基础,对新型中药治疗急性皮肤炎的研究中发现基质金属蛋白酶-9 起到重要作用,金丝梅、苔景天、雷公藤可作为避免四环素副作用、提高治疗效果的新药物配方。Hu 等^[24]收集了 1980—2013 年 14 种中医药核心刊物及 10 种中医学院学报所涉及治疗糖尿病的复方中药,共 1 200 余首,通过数据库筛选出 28 味中药及其有效成分和相关靶点蛋白,并对不同中药复方组合进行检测,最终为复方中药治疗 2 型糖尿病提供新的有效的组合方式。Klee 等^[25]基于以往单药物治疗癫痫病的失败,提出多靶向方法(即“网络药理学”),对正在临床使用而且具有不同作用机制的抗癫痫药进行活性评估和筛选新型药物组合,从而为抗癫痫新药研发提供参考。Tang 等^[26]利用多药物靶点预测、网络分析等网络药理学方法,从预防过敏性鼻炎的麻黄附子细辛汤中成功鉴定出 41 种生物活性成分,其中 37 种与过敏性鼻炎相关,4 种具有抗炎作用。Kumar 等^[27]基于靶向癌症睾丸抗原药物的无毒性,通过建立 700 个人类 CT 抗原的蛋白相互作用网络,鉴定出一组对癌细胞有害、对正常细胞不产生任何影响的假定蛋白。Gu 等^[28]建立了一个心血管疾病草药资料库,可对从药用植物中分离出的天然产物进行虚拟筛选和药物发现,为人们提供了一个简化天然药物发现、探索中药作用机制的平台。

3.3 发现中药复方新适应症 Ke 等^[29]基于分子对接技术和网络分析,对收集到的 7 362 种草药和 58 147 种中药材中的活性化合物进行口服生物利用度、中枢神经系统(CNS)渗透性等预测,再通过 ROC 曲线评估预测结果,最终鉴定出 504 种草药可用于抗神经变性疾病。Zeng 等^[30]以桂枝茯苓丸为例,分别从中草药数据库、在线人类孟德尔遗传数据库中收集有关该方成分活性和子宫肌瘤疾病的信息,再利用 Cytoscape 进行网络构建和可视化分析,最终发现其作用通路和信号因子。Xiao 等^[31]通过结合网络药理学和系统生物学方法,发现六味地黄丸不同活性成分组合可作用于共同的网络化靶点,这不仅有助于阐述六味地黄丸传统的“异病同治”原则,还发现了它有阻止疾病从炎症发展到癌症阶段的新功效。

3.4 中药配伍规律 复方中药是一个复杂网络体系,现代医学认为,它是通过针对复杂疾病网络多个成分综合作用的强度来抵抗疾病,从而使生物系统平衡恢复,而网络药

理学正是基于药物-基因-疾病的共模块分析来阐述复方中药方剂配伍的。Liu 等^[32]基于网络药理学方法,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,并根据算法概率集成方法(PEA)得出的 12 种药物组合构建化合物-靶标-通路网络来发现相应药理作用。Wu 等^[33]通过整合疾病相关基因构建急性心肌梗死特异性有机体干扰网络,发现芪参益气复方整体评分(864.48)优于所有单一药材,而黄芪、丹参评分较高(680.27、734.31),即疗效良好。Li 等^[34]借助网络药理学方法,发现复方中药中新的药物组合,即基于疾病基因预测靶向特征和药理作用高通量筛选具有协同作用的多种化合物,并解释其组合规则和网络调节效应,最后以清络饮、六味地黄丸等复方为例验证该方法的有效性。Sheng 等^[35]采用网络药理学方法研究治疗心血管病的复方血栓通胶囊,通过构建药理学综合模型成功预测与凝血、纤维蛋白溶解等相关的 22 种成分和 41 个蛋白质靶标,同时对化合物-蛋白质目标进行关联分析,通过单味药之间的重要交叉靶标表明,多种活性成分可能同时与同一个靶点发生相互作用,从而解释了复方中药“君臣佐使”的配伍规律及协同作用特点。

3.5 病证结合 中医学病证结合的概念早在《黄帝内经》中就有所论述,而现代病证结合是指将现代医学中的“病”与中医理论中的“证”相结合进行研究。复方中药网络药理学融合病证理念,通过构建“药物-靶标-病证”复杂关系网络,以相关蛋白、靶点为节点,从而多层次、系统地表征疾病或证候与生物分子的关系^[34,36]。此外,学者们发现同一种疾病所处发展阶段不同,相关功能基因或蛋白发挥的作用也有所差异,故需采取异病同治,这与中医同病同治、异病同治的内涵不谋而合^[37]。李琳等^[38]通过数据库搜集并结合生物学网络,建立痰瘀互结证网络模型,采用网络拓扑学对靶点进行分析,有助于进一步认识复方中药与此病证的作用关联。李梢等^[39]以六味地黄丸为例,通过构建草药-活性分子-疾病多层网络,基于病证结合的角度探讨该方配伍机制。网络药理学在病证基础上对中药复方有效成分进行探讨时,可体现其多成分、多途径、多靶点的特点,从而更深入地阐述复方中药活性^[40]。

3.6 毒理学 安全性是中药临床用药的基本要求,也是制约中药现代化、国际化的主要因素之一^[41]。网络药理学从整体上系统全面地阐释药物治疗疾病的作用机制,为复方中药的毒理学研究开辟了新道路^[42]。Liu 等^[43]通过构建不良反应、毒性目标、化学实体之间的复杂网络关系,用于研究人体毒副作用和药物毒理学机制。在中医药研究中,也可利用网络建模来识别复方中药中的有毒成分和毒理学机制,并预测机体潜在的不良反应和复方中药配伍的矛盾(如“十八反”“十九畏”)。目前,国家毒理学计划、比较毒理学数据库、毒理学数据网络已被广泛使用^[44],DEREK、致癌毒性预测系统、计算机辅助技术的毒性预测等软件也是相关研究的常用工具。总之,复方中药网络毒理

学研究为提供高质量数据,加强复方中药、靶标和疾病之间的网络建设提供了前所未有的机会,可作为一种评估中药安全的新工具^[45]。

4 网络药理学面临的挑战

网络药理学作为药理学的一门新兴学科,还有很多局限性:①目前现有数据库的准确性和完整性不可靠,而且存在对某些研究热点的倾向性;②小分子化合物及其作用靶点数量均有限,不能揭示复方中药完整的药理作用^[46];③目前对网络药理学预测结果进行实验验证存在难点,如跨实验平台验证结果的一致性、对一个靶点网络的敲除等^[22];④中药大多为口服给药,要经历吸收、分布、代谢、排泄等一系列过程后才能发挥药理作用,故还需将中药网络药理学与药物动力学、药效学相结合^[47]。

5 展望

近年来,基于多种组学技术及计算机方法的网络药理学被广泛应用于中药药理、方剂配伍、复方中药毒理学等研究领域^[48],有望系统阐述中医药整体特征^[49]。中药复方在病证结合基础上应用网络药理学进行研究,有利于从基因蛋白的微观角度对中医证候进行认识^[40];采用网络药理学方法高效预测复方中的针对靶点网络,有利于发现新药对和新适应症^[48];基于网络药理学进行药物-基因-疾病的共模块分析,有利于阐述中药方剂“君臣佐使”配伍和网络机制分析等^[49];网络药理学的建立,有利于从多个方面、多个角度来评价复方中药^[41]。此外,网络药理学和“精准医学”“精准药学”相辅相成,基于基因、靶点、蛋白之间复杂网络关系和大数据库的研究有利于新药研发,以及攻克癌症、糖尿病等复杂疾病。

虽然网络药理学仍处于起步阶段,但在中药复方研究领域已取得突破性进展,它不但有助于中医药的系统性研究,同时很好地保持了其原创性^[31]。随着计算机技术和实验方法的不断完善,未来将有越来越多的中药药效物质基础、作用机制、配伍规律、作用靶点等得到清晰阐述,中药质量与安全也将更量化可控,中药在国际上的认可度也会随之提高,从而为中医药走向现代化、国际化开辟一条新途径。

参考文献:

[1] 张彦琼,李 梢.网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29(6):883-892.
[2] 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.
[3] Yan D, Xiao X H. Investigation on pattern and methods of quality control for Chinese materia medica based on dao-di herbs and bioassay-bioassay for *Coptis chinensis* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 46(5): 568-572.
[4] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
[5] 唐丹丹.基于复杂网络模型的中药干预 2 型糖尿病的药理

- 作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [6] Azmi A S. Adopting network pharmacology for cancer drug discovery[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2013, 10(2): 95-105.
- [7] 闫冠韞, 程 伟, 杨 寄, 等. 中药现代化研究中的网络药理学方法及可视化工具[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2013, 47(3): 287-290.
- [8] 周文霞, 程肖蕊, 张永祥. 网络药理学: 认识药物及发现药物的新理念[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(1): 4-9.
- [9] Gu S, Pei J F. Chinese herbal medicine meets biological networks of complex diseases: A computational perspective[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 7198645.
- [10] 辛卫云, 白 明, 苗明三. 基于网络药理学的中药研究及中成药二次开发模式探讨[J]. 中医学报, 2016, 31(1): 92-95.
- [11] Liu C X, Liu R, Fan H R, *et al.* Network pharmacology bridges traditional application and modern development of traditional Chinese medicine[J]. *Chin Herbal Med*, 2015, 7(1): 3-17.
- [12] 宋阔魁, 毕 天, 展晓日, 等. 网络药理学指导下的中药有效成分发现策略[J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2014, 16(1): 27-31.
- [13] Qi Q, Li R, Li H Y, *et al.* Identification of the anti-tumor activity and mechanisms of nuciferine through a network pharmacology approach [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(7): 963-972.
- [14] Mao Y, Hao J, Jin Z Q, *et al.* Network pharmacology-based and clinically relevant prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbs in metastatic breast cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 27007-27021.
- [15] An J, Yang H, Zhang Q, *et al.* Natural products for treatment of osteoporosis: The effects and mechanisms on promoting osteoblast-mediated bone formation [J]. *Life Sci*, 2016, 147: 46-58.
- [16] 袁文锋, 涂铭扬, 陈 超, 等. 基于分子对接及生物网络功能模块识别的复方丹参滴丸的网络药理学研究[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(9): 743-749.
- [17] Zeng L T, Yang K L, Ge J W. Uncovering the pharmacological mechanism of *Astragalus Salvia* compound on pregnancy-induced hypertension syndrome by a network pharmacology approach [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16849.
- [18] 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.
- [19] Zeng L T, Yang K L. Exploring the pharmacological mechanism of Yanghe Decoction on HER2-positive breast cancer by a network pharmacology approach [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 199: 68-85.
- [20] Jiang X Q, Lv B, Li P, *et al.* Bioactivity-integrated UPLC/Q-TOF-MS of Danhong injection to identify NF- κ B inhibitors and anti-inflammatory targets based on endothelial cell culture and network pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 174: 270-276.
- [21] 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.
- [22] Wang Y, Gao X M, Zhang B L, *et al.* Building methodology for discovering and developing Chinese medicine based on network biology [J]. *China J Chin Mater Med*, 2011, 36(2): 228-231.
- [23] Tang H C, Huang H J, Lee C C, *et al.* Network pharmacology-based approach of novel traditional Chinese medicine formula for treatment of acute skin inflammation *in silico* [J]. *Comput Biol Chem*, 2017, 71: 70-81.
- [24] Hu R F, Sun X B. Design of new traditional Chinese medicine herbal formulae for treatment of type 2 diabetes mellitus based on network pharmacology[J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(6): 436-441.
- [25] Klee R, Töllner K, Rankovic V, *et al.* Network pharmacology for antiepileptogenesis: Tolerability of multitargeted drug combinations in nonepileptic *vs.* post-status epilepticus mice[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 118: 34-48.
- [26] 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.
- [27] Kumar A, Sharma D, Aggarwal M L, *et al.* Cancer/testis antigens as molecular drug targets using network pharmacology[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(12): 1-9.
- [28] Gu J Y, Gui Y S, Chen L R, *et al.* CVDHD: a cardiovascular disease herbal database for drug discovery and network pharmacology[J]. *J Cheminform*, 2013, 5(1): 51.
- [29] Ke Z P, Zhang X Z, Cao Z Y, *et al.* Drug discovery of neurodegenerative disease through network pharmacology approach in herbs[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 78: 272-279.
- [30] Zeng L T, Yang K L, Liu H P, *et al.* A network pharmacology approach to investigate the pharmacological effects of Guizhi Fuling Wan on uterine fibroids[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4697-4710.
- [31] Wu X M, Wu C F. Network pharmacology: a new approach to unveiling Traditional Chinese Medicine[J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(1): 1-2.
- [32] 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.
- [33] Wu L H, 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, 9: 24.
- [34] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.
- [35] Sheng S J, Wang J X, Wang L R, *et al.* Network pharmacology analyses of the antithrombotic pharmacological mechanism of Fu-

fang Xueshuantong Capsule with experimental support using disseminated intravascular coagulation rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3): 735-744.

[36] 刘艾林, 杜冠华. 网络药理学: 药物发现的新思想[J]. *药*
学学报, 2010, 45(12): 1472-1477.

[37] 孔鹏云, 孙 抗, 杨力强. 网络药理学: 中医药现代化研究
的新契机[J]. *亚太传统医药*, 2012, 8(9): 206-207.

[38] 李 琳, 李 苒, 高 杉, 等. 基于网络药理学探讨病-证-
方对应关系的研究思路[J]. *天津中医药大学学报*, 2013,
32(4): 197-199

[39] Xiong J, Liu J, Rayner S, *et al.* Pre-clinical drug prioritization
via prognosis-guided genetic interaction networks[J]. *PLoS*
One, 2010, 5(11): e13937.

[40] 蔡甜甜, 潘华峰, 王 奇, 等. 中药复方在病证基础上的网
络药理学研究[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11): 4746-
4748.

[41] 李彩霞, 王英姿, 冯艾灵, 等. 中药复方作用研究的新突破
点—网络药理学[C] // “好医生杯” 中药制剂创新与发
展论坛论文集 (上). 北京: 中华中医药学会, 2013.

[42] 汤佩佩, 白 明, 苗明三. 中医药研究与网络药理学[J].
中医学报, 2012, 27(9): 1112-1115.

[43] Liu Y F, Ai N, Keys A, *et al.* Network pharmacology for tradi-
tional Chinese medicine research: Methodologies and applica-
tions[J]. *Chin Herbal Med*, 2015, 7(1): 18-26.

[44] Davis A P, King B L, Mockus S, *et al.* The comparative tox-
icogenomics database: update 2011 [J]. *Nucleic Acids Res*,
2011, 39(Database issue): D1067-D1072.

[45] Alexey L, Dmitrii F, Alexey Z, *et al.* Computer-aided predic-
tion of rodent carcinogenicity by PASS and CISOC-PSCT[J].
QSAR Comb Sci, 2009, 28(8): 806-810.

[46] 辛卫云, 白 明, 苗明三. 基于网络药理学的中药研究及中
成药二次开发模式探讨[J]. *中医学报*, 2016, 31(1):
92-95.

[47] Zhang Y Q, Mao X, Guo Q Y, *et al.* Network pharmacology-
based approaches capture essence of Chinese herbal medicines
[J]. *Chin Herbal Med*, 2016, 8(2): 107-116.

[48] 刘贇娜, 刘 娜. 网络药理学在中药研究领域的应用进展
[J]. *北方药学*, 2015, 12(4): 88-89.

[49] 刘 珺, 黄咏梅, 王 晖. 网络药理学的研究进展[J].
华西药学杂志, 2014, 29(6): 723-725.