

中药复方网络药理学研究的文献分析[△]

李秀云^{1*}, 章新友^{1#}, 吴地尧², 潘树茂¹, 丁亮³, 刘梦玲³(1.江西中医药大学药学院, 南昌 330004; 2.江西中医药大学循证医学中心, 南昌 330004; 3.江西中医药大学计算机学院, 南昌 330004)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)02-0182-08
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.02.10

摘要 目的:综述网络药理学方法在中药复方研究中的应用进展,为中药复方现代化研究提供参考与借鉴。方法:以“网络药理学”“中药复方”为关键词,在中国知网、万方数据以及维普网等数据库中组合查询2006年5月—2020年5月发表的文献,筛选文献,对其所用数据库、分析平台、软件进行统计汇总;在进行计量分析的基础上,对网络药理学在中药复方研究中的应用情况进行归纳。结果与结论:共纳入有效文献761篇,其中2019年可检索到的文献数量高达313篇;在中药复方现代化研究中,网络药理学方法主要应用于中药复方作用机制、药效物质基础、配伍规律、复方优化以及“效-毒”网络等领域;常用的数据库及平台有中药信息数据库(中药系统药理数据库与分析平台和中药综合数据库)、疾病靶点数据库(TTD、OMIM)、药物靶点数据库及靶点预测平台(Drugbank、SwissTargetPrediction、TargetNet、PharmMapper)、网络药理学分析及预测软件/平台(CytoScape)等。网络药理学方法在中药复方研究领域中的应用较多,为其现代化研究提供了新的思路与方法。今后学者在开展相关研究时可结合药动学参数、活性化合物药效以及相关基础实验,采用加权的方法进行网络药理学分析,并注意整合多个数据库的信息以提高研究结果的科学性。

关键词 中药复方;网络药理学;数据库;研究领域;应用;文献分析

Literature Analysis for Network Pharmacology Research of TCM Compound Prescription

LI Xiuyun¹, ZHANG Xinyou¹, WU Diyao², PAN Shumao¹, DING Liang³, LIU Mengling³(1.School of Pharmacy, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China; 2.Evidence-based Medicine Center, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China; 3.School of Computing, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To comprehensively evaluate the application progress of network pharmacology methods in TCM compound prescription research, and to provide reference for modernization of TCM compound prescription research. METHODS: Taking “network pharmacology” and “TCM compound prescription” as keywords, the literatures were retrieved from CNKI, Wanfang database and VIP during May 2006 to May 2020. Screening literature, the databases, analysis platforms, and software used of the literature were summarized; on the basis of quantitative analysis, the application of network pharmacology in the research of traditional Chinese medicine compound were summarized. RESULTS & CONCLUSIONS: There were a total of 761 valid literatures, among which the number of literatures that could be retrieved in 2019 reached 313. In the modernization research of TCM compound prescription, network pharmacology methods were mainly used mechanism, material basis of pharmacodynamics, compatibility law, compound optimization, and “effect-toxic” network. Commonly used databases and platforms included traditional Chinese medicine information database (TCMSP and TCMID), therapeutic target database (TTD, OMIM), drug targets and target prediction platform (Drugbank, SwissTargetPrediction, TargetNet, PharmMapper), network pharmacology analysis and prediction software and platform (CytoScape), etc. Network pharmacology method was widely used in the field of TCM compound prescription research, and provided new ideas and methods for the modernization of TCM compound prescription research. In the future, the related research can be combined with the pharmacokinetic parameters, the efficacy of active compounds and related basic experiments, use the weighted method to carry out network pharmacology analysis, and integrate the information of multiple databases to improve the scientificity of research results.

KEYWORDS TCM compound prescription; Network pharmacology; Database; Research field; Application; Literature analysis

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81660727)

* 硕士研究生。研究方向:中药信息挖掘与应用。E-mail: 2317072954@qq.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中医药信息挖掘与应用。E-mail: xinyouzhang@jxutcm.edu.cn

中药复方的网络药理学(Network pharmacology, NP)研究方法是以中医药理论为指导,从药物-疾病相互作用的系统性出发,构建“药物-靶点-疾病”网络,体外虚拟筛选中药复方潜在活性物质、作用靶点、通路等的一

种现代化研究方法^[1-2]。随着中医药信息、基因组学、蛋白质组学等生物信息学数据的不断丰富和完善,中药复方现代化研究飞速发展,NP研究逐渐成为这一领域中的重要方法之一^[3-5]。基于文献分析法探讨NP在中药复方现代化研究中的应用进展,可以综合评价中药复方研究领域NP的应用现状,分析、预测NP在该领域中的发展前景,有助于更为详尽地阐明NP的应用特点,拓宽其在中药复方研究中的应用范围,为今后中药复方领域的深入研究提供有效手段。基于此,本研究纳入了中国知网、万方数据以及维普网等数据库收录的相关文献,根据NP应用于领域和分析平台(或查询数据库)进行归纳分类,并根据分类结果对其研究现状进行分析与论述,现报道如下。

1 资料与方法

笔者以“中药复方”“网络药理学”为主题词,在中国知网、万方数据、维普网等数据库中组合查询2006年5月—2020年5月(2006年之前相关文献数量较少,因此本文所建立数据库搜集文献起始时间为2006年5月)发表的相关文献。排除重复文献及与研究内容无关的文献后,对剩余文献根据其中药二级学科及相关研究方向进行NP研究子领域分类,并分类归纳文献中所应用的数据库、NP分析平台软件等情况,总结应用次数 ≥ 10 次的数据库及平台的特点;同时,对纳入文献进行计量统计,并简要分析NP在中药复方领域中的应用情况。

2 结果

2.1 文献检索结果

经检索,共获得相关文献19 624篇,去除无效文献和重复文献后,最终纳入有效文献761篇。

2.2 中药复方NP研究数据库、应用平台及软件汇总

NP的研究一般以系统生物学和多向药理学为基础,其主要研究方法是以计算机辅助系统分析中药成分、疾病靶点、蛋白靶点、治疗通路等相互作用,可视化展示药物作用对生物网络的影响,预测中药复方作用于疾病的治疗靶点、通路等,进而阐明中药复方的作用机制,以便后续能有针对性地研究药物、疾病的实际情况^[6]。由此可知,NP的研究需要依靠各个生物信息库和计算机分析平台的支持,因此本研究拟从常用中药信息数据库、疾病靶点数据库、药物靶点数据库及靶点预测平台和NP分析软件等4个方面汇总中药复方NP研究常用数据库及软件的相关特点。

2.2.1 常用中药信息数据库 中药复方的NP研究,首先需要查询中药复方中所包含的化学成分,然后根据化学成分结构推测作用靶点。因此,中药信息数据库对于NP研究的重要性是显而易见的。本研究对纳入文献中所采用的常见中药信息数据库(出现频次 ≥ 10 次)进行分类计数并归纳其特点。纳入文献中采用的中药信息

数据库统计结果见表1。

表1 纳入文献中采用的中药信息数据库统计结果

Tab 1 Statistical results of TCM information database used in the included literatures

| 数据库名称 | 文献,篇 | 特点 |
|-----------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP) | 488 | TCMSP包含中药化学成分、药物靶点网络、药物/疾病靶点网络以及药物的药动学参数等,数据库信息丰富、全面 ^[7] ,在中药复方的NP研究中应用最多 |
| 中药综合数据库(TCMID) | 142 | TCMID侧重于中药的现代化以及标准化研究,可将现代药理学和生物医学两套独立的科学体系同药物靶点、疾病基因/蛋白质联系在一起 ^[8-10] |
| HitPredict(HIT) | 18 | HIT是经实验确定的蛋白相互作用整合资源数据库,带有置信度得分以表明其可靠性,其新版本结合了相互作用的实验信息,并提供基于相互作用蛋白特征的原始得分得出的新得分 ^[11-13] |
| 台湾中医药资料数据库(TCM [®] Taiwan) | 15 | TCM [®] Taiwan成立年份较早,其中数据信息可作为TCMSP和TCMID两个数据库内容的补充和完善 ^[14-15] |
| Naturally occurring plant-based anti-cancer compound-activity-target(NPACT) | 11 | NPACT收集了来源于植物且具有抗癌活性(体内和体外的)天然化合物信息(信息经过实验验证),可用于其他数据库的补充 ^[16-17] |
| Natural product activity and species source(NPASS) | 10 | NPASS可通过提供来自25 041个物种的35 032个NP实验的活性值和物种来源来补充其他数据库,这些物种包含5 863个目标(包括蛋白质、微生物种和细胞系) ^[18-19] |

2.2.2 常用疾病靶点数据库 中药复方的NP研究需要找到特定疾病的作用靶点,然后与中药复方化合成成分的作用靶点进行合并分析,取两者交集来预测中药复方的主要作用靶点,因此研究中需用到相关疾病的靶点数据库。纳入文献中采用的疾病靶点数据库(出现频次 ≥ 10 次)统计结果见表2。

表2 纳入文献中采用的疾病靶点数据库统计结果

Tab 2 Statistical results of disease target database used in the included literatures

| 数据库名称 | 文献,篇 | 特点 |
|-------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Therapeutic target database (TTD) | 138 | TTD的建立基于已发表的文献,可以提供疾病靶点、蛋白、通路和相关药物信息,并可以和其他数据库交叉链接,用户可进行自定义查询、靶点相似性查询、药物相似性查询等 ^[20-21] |
| Online mendelian inheritance in man(OMIM) | 131 | OMIM包含遗传病,决定生物体遗传性状的遗传物质,已知有关致病基因的连锁关系、染色体定位、组成结构和功能、动物模型等资料 ^[22-23] |
| Comparative toxicogenomics database(CTD) | 84 | CTD收录了有关基因/蛋白相互作用、疾病和基因关系的信息 ^[24-25] |
| DisGeNET | 47 | DisGeNET收录了公共数据库、全球野生动植物名录、动物模型和科学文献等数据 ^[26-27] |
| MalaCards | 21 | MalaCards主要收录了疾病信息及其注释,包括疾病症状、治疗药物、研究论文、相关基因、临床试验数据以及相关疾病/病症等 ^[28-30] |
| Genetic association database (GAD) | 19 | GAD主要收录了复杂疾病和病症的遗传学数据,自2014年9月1日起停止服务,但截至2014年8月18日的所有GAD数据仍可下载 ^[30-31] |

2.2.3 药物靶点数据库及靶点预测平台 中药复方NP的研究中会根据相关靶点预测平台和药物靶点数据库中的化合物靶点来推测中药复方可可能的作用靶点。虽然中药信息数据库中也同样包含部分化合物的靶点信息,但靶点预测平台中的数据更为齐全,可以起到补充作用。纳入文献中采用的药物靶点数据库及靶点预测平台(出现频次 ≥ 10 次)统计结果见表3。

表3 纳入文献中采用的药物靶点数据库及靶点预测平台统计结果

Tab 3 Statistical results of drug target database and target prediction platform used in the included literatures

| 数据库/平台名称 | 文献,篇 | 特点 |
|-----------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DrugBank | 96 | DrugBank提供有关化学分子及其机制的全部信息:包括其理化特征、药动学参数、相互作用信息以及靶点 ^[25] |
| SwissTargetPrediction | 59 | 该平台包含了在3 068个大分子靶点上具有实验活性的376 342种化合物的相关信息,可用于预测大分子蛋白靶点 ^[23-24] |
| TargetNet | 45 | 在TargetNet数据库中可通过提交分子结构文件得到该分子通过623个高质量构效关系模型模拟后的预测活性,进而生成该分子的药物-靶点谱,该谱可应用于药物潜在靶点预测、药物-药物相互作用预测、药物毒性预测等 ^[23-24] |
| PharmMapper | 41 | PharmMapper是具有统计方法的、实时更新的集成药效团匹配平台,可用于潜在目标识别 ^[27-28] |
| SuperPred | 35 | SuperPred数据库可将类似化合物的化学相似性与分子靶点和基于相似性原理的治疗方式联系起来,进行靶点分类与预测 ^[29-30] |
| STITCH | 25 | STITCH是一个化合物-蛋白相互作用的数据库,该数据库也可用于化合物靶点的预测 ^[41-42] |

2.2.4 NP分析软件 中药复方NP研究中前期分析得出的中药信息以及疾病靶点信息等数据需经过进一步分析处理来直观表述中药复方的作用机制,因此研究中会使用1种及以上的NP分析软件。纳入文献中采用的NP分析软件(出现频次≥10次)统计结果见表4。

表4 纳入文献中采用的NP分析软件统计结果

Tab 4 Statistical results of NP analysis software used in the included literatures

| 软件/平台名称 | 文献,篇 | 特点 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| CytoScape | 518 | CytoScape软件能可视化分析分子相互作用网络和生物途径,并将这些网络与注释、基因表达谱和其他状态数据整合在一起 ^[43-44] |
| The database for annotation, visualization and integrated discovery (DAVID) | 270 | DAVID是一个生物信息数据库,整合了生物学数据和分析工具,为大规模的基因或蛋白列表提供系统、综合的生物功能注释信息,帮助用户从中提取有效信息 ^[45-46] |
| Bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine | 75 | BATMAN-TCM可用于预测中药成分的潜在靶点并对这些靶点进行功能分析,并可显示中药成分-靶点-途径/疾病关联网络和突出显示中药靶点的生物途径 ^[47-48] |

2.3 文献计量研究结果

按照中药学二级学科、相关研究方向对纳入文献的主要研究领域进行分析,发现中药复方的NP研究主要应用于作用机制研究、药效物质基础研究、配伍规律研究、“效-毒”网络研究以及新方挖掘研究等5个主要子领域,涉及相关子领域的文献统计结果见表5(在中药复方NP研究子领域中,作用机制与物质基础子领域研究有重合,因此表中文献总数大于761)。

表5 中药复方NP研究子领域文献统计结果

Tab 5 Statistical results of NP research sub fields of TCM compound prescription

| 子领域名称 | 文献,篇 | 子领域名称 | 文献,篇 |
|--------|------|---------|------|
| 作用机制 | 693 | “效-毒”网络 | 11 |
| 药效物质基础 | 51 | 新方挖掘 | 10 |
| 配伍规律 | 37 | | |

2006—2019年,中药复方NP研究逐年增长,并在2017年开始呈爆发式增加,2019年可检索到的文献数量达313篇,而2020年1月1日—5月20日已有129篇相关论文发表;且所发表的文献中,中文核心期刊所占比例为46.25%,如图1所示(图中,2008年和2010年未有纳入文献)。

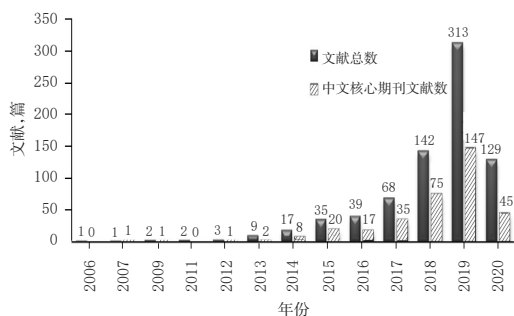


图1 2006—2019年纳入文献发表情况

Fig 1 Publication of included literatures in 2006-2019

3 NP在中药复方研究子领域的应用情况

3.1 作用机制研究

NP在中药复方研究中的主要应用领域为作用机制研究^[49]。中药复方治疗特定疾病是一个复杂的作用过程,涉及多个活性成分、靶点、通路等信息。NP通过研究中药复方活性成分、靶点、通路间的相互作用机制来解释其发挥治疗特定疾病的作用方式,这种系统性的分析方法恰好与中医整体观念以及辨证论治思想不谋而合。例如,马阳等^[50]应用NP方法探讨了丹参-葛根药对治疗冠心病的作用机制,得出该药对中的活性成分丹参酮Ⅱ_A、木犀草素和葛根素等可通过缺氧诱导因子10(HIF-10)、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、肿瘤坏死因子(TNF)和Janus激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)等信号通路作用于TNF、血管内皮生长因子A(VEGFA)、肿瘤蛋白53(TP53)和白细胞介素6(IL-6)等相关靶点,进而发挥血压调节、血管生成和炎症反应抑制等作用,为进一步研究丹参-葛根药对的药理作用提供了科学参考;范文涛等^[51]应用NP方法筛选石菖蒲-郁金药对治疗抑郁症的作用靶点,其先通过TCMSP搜索石菖蒲、郁金的所有化学成分并筛选成分对应的作用靶点,再基于基因富集等构建“化合物-疾病靶点-蛋白”相互作用网络,最后通过动物实验进一步验证该药对可能通过作用于错误折叠蛋白、性激素分泌等靶点发挥治疗作用;吴丹等^[52]探讨了栀子豉汤的抗抑郁作用机制,其应用NP方法的预测结果表明,栀子豉汤中多个化学活性成分可发挥抗抑郁疗效,为今后该药的抗抑郁作用机制的研究提供了新的研究思路;庄莉等^[53]以NP方法筛选二至丸中保护肾脏的药效活性成分以及其作用靶点,构建“成分-靶点-通路”作用网络,初步分析了二至丸可通过调控多种生物途径起到保护肾脏的作用,

为该中药复方的研究开拓了新的思路;武容等^[54]为探讨补肾健脾方治疗肝癌的分子作用机制,运用NP方法进行了分析预测;宋尚晋等^[55]通过“多成分-多靶点-多通路”效应模型初步探究了滋阴化痰方的主要有效成分,运用NP方法预测了其抗肿瘤相关靶点,挖掘了滋阴化痰方治疗肿瘤的作用机制;周海等^[56]通过数据库搜集加味桃核承气汤的药效物质、蛋白靶点、糖尿病肾病疾病靶点等信息,运用NP分析方法对该方治疗糖尿病肾病的作用机制进行预测分析,发现了其对糖尿病肾病的治疗作用具有多靶点、多通路、多选择的特点。

3.2 药效物质基础研究

中药复方成分不仅复杂,而且是通过多种成分的相互作用来治疗特定的疾病,不能单凭单体成分的药效强弱来判定中药复方中药效物质的作用大小,其药效物质是相互作用的,通过层次性、整体性、系统性的配伍组合来发挥疗效,多个单体成分的组合甚至会发挥其单个成分所不具备的疗效^[57]。随着基因组学、蛋白组学、中药信息数据库的完善、丰富以及NP的出现,中药复方药效物质基础研究有了新的手段,通过NP方法可以有效预测中药复方中发挥药效的物质基础,可为进一步的研究提供有效参考^[58]。例如,柯志鹏等^[59]结合分子相似性比较和NP方法来探索芪桂痛风片治疗痛风的药效物质基础,挖掘了该药中多种化合物为其药效物质基础,同时也揭示了其中的分子作用机制;王启铭等^[60]结合药动学参数筛选朱砂安神丸中黄连、地黄等药材的化学成分,经NP方法分析发现,槲皮素、阿魏酸、甘草酸等为其发挥药效的主要物质基础;孙凯滨等^[61]对大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎的药效物质基础进行了研究,通过构建“中药方剂-活性成分-关键靶点”多维关系网络,提取出了该方中槲皮素、山柰酚、黄芩素等主要药效物质基础,为今后的复方研究提供了有益参考。

3.3 配伍规律研究

中药复方的配伍原则主要是“药性配伍”“君臣佐使”“七情配伍”等,NP法可被用于解释“君臣佐使”等配伍规律的科学内涵^[62-64]。例如,陶谨等^[65]在分析消渴病方药的用药规律时,应用NP方法构建了“中药成分-靶点-通路”网络,分析了治疗消渴病方药的生物学表征及性味理论,研究表明该方中“甘味”和“苦味”是主要药味,包含的化学成分有皂苷类成分和生物碱类成分;Sheng等^[66]以NP方法构建了复方血栓通胶囊治疗心血管疾病的整体模型,发现了该复方中的单味中药三七为重要交叉靶点,进一步解释了“君臣佐使”这一中药复方配伍规律;Tao等^[67]结合基因组学数据、化学结构预测因子和药理学信息构建系统网络以研究郁金丹,结果发现郁金为郁金丹中的主药(即君药),其作用靶点较多且综合作用较广,冰片、麝香两味药为方中辅药,作用靶点较

少,初步解释了该药的“君臣佐使”理论;韩彦琪等^[68]选取元胡止痛滴丸中的多种药效代表成分为研究对象,应用NP方法预测潜在靶点和通路,并经过分子对接法进行验证,发现延胡索可通过调控多种通路(雌激素雄激素代谢通路、花生四烯酸代谢通路等)以及受体蛋白(雄激素受体、性激素结合球蛋白等)发挥君药作用,白芷可通过参与调控痉挛等来辅助君药延胡索以发挥臣药作用,体现了二者配伍的合理性。

3.4 复方优化研究

由于NP方法考虑到了中医药的整体性,因而可用于中药复方优化的相关研究中。例如,以NP方法研究中药复方作用机制寻找相应疾病靶点、药效成分作用通路,发现治疗网络中的重要模块等可为新药研发提供有力帮助^[69]。中药复方的配伍优化也需要兼顾NP的精准性以及中药配伍机制的复杂性。例如,中药标准物质配伍是以中药中所含的药理作用明确的有效组分为基础,将某些具有协同作用的标准物质进行配伍研究,进而确定其最佳配伍比例^[70]。例如,袁颖^[71]应用NP方法研究了夏枯草抗肿瘤的有效成分并对其进行组方优化,通过构建夏枯草“化学成分-生物分子(或靶点)-肿瘤疾病”的多层次相互作用网络,筛选其抗肿瘤的通路信息,最终确定了夏枯草相关组方中的最佳用药比例,完成了组方优化;Chen等^[72]对从白牡丹和甘草中提取的化学成分进行NP分析,结果表明白牡丹和甘草的协同作用机制与其对人胆汁分泌的调节和ATP结合盒转运子(ABC)转运蛋白途径有关,这一发现为复杂的中草药复方配伍优化提供了有效理论依据;Hu等^[73]通过NP数据筛选以及“中药活性成分-疾病靶点-作用通路”网络构建和分析,开发了治疗2型糖尿病的中药复方,得出28味中药的有效成分和相关的靶点,为2型糖尿病的治疗提供了新的选择。

3.5 “效-毒”网络研究

中药复方配伍原则包括“相畏相杀”“相恶相反”等,有关中药复方的“疗效-毒性”即“效-毒”NP研究则是从系统观点出发,将人体看作是复杂的生物学网络,将疾病视为因整个生物系统失衡所致,而对这一失衡有调节作用的物质或者组合则具有“有效性”^[74]。例如,韩波等^[75]依据中药复方中活性成分的分子网络及其毒理学性质网络,通过网络拓扑学以及药动学方法分析“效-毒”网络中“活性物质-疾病-毒性”之间的互作关系,进而整合出复杂网络模型中“靶点-通路-药物组合”之间的关系,提高了中药复方“效-毒”网络的NP研究效率;李彦文等^[76]系统阐述了NP在复方配伍减毒研究中的应用,其以附子为例,阐述了中药配伍减毒的新策略,并利用网络建模和分析技术建立了中药配伍减毒的复杂网络,从而解析以减毒为目的的中药配伍规律;刘静等^[77]在研

究小柴胡汤治疗肝炎的作用机制时发现,该方在发挥疗效的同时会导致肝损伤,遂通过NP方法研究小柴胡汤治疗肝炎的“效-毒”网络机制,认为其肝损伤作用可能与小柴胡汤中的柴胡皂苷a、柴胡皂苷d、黄芩苷、齐墩果酸等可调控细胞增殖、凋亡以及炎症反应等密切相关;李志勇等^[78]采用NP方法探究四逆汤中干姜、甘草在减少方中附子毒性作用中的“效-毒”网络交集调控机制,结果显示,二者均与附子的“效-毒”网络有较多交集,且三者的“效-毒”网络也存在交集,因此两者皆可参与调控附子的疗效及毒性。

4 结语

本研究对中药复方NP研究中的761篇文献进行分析发现,应用NP对中药复方的研究目前主要集中在其作用机制、药效物质基础、配伍规律、复方优化以及“效-毒”网络等领域,研究思路与方法并无显著差异^[79-82]。常用的数据库及平台有中药信息数据库(TCMSP和TCMIP)、疾病靶点数据库(TTD、OMIM)、药物靶点数据库及靶点预测平台(DrugBank、SwissTargetPrediction、TargetNet、PharmMapper)、网络药理学分析及预测软件/平台(CytoScape、DAVID)等。不同数据库、平台的功能以及包含的信息各有侧重但也有重合,可根据研究所需综合各数据库信息来提高研究的科学性。

NP方法是中药复方研究中的重要方法之一^[83],其研究具有整体性的特点,NP研究方法虽然可以弥补以往中药复方研究单靶点的缺陷,但也存在以下不足:(1)通常以口服生物利用度(OB)和类药性(DL)作为药物有效成分的筛选条件,但往往忽略了药物有效成分含量对于药效的影响;(2)由于炮制方法以及配伍的不同,其对有效成分含量和药效的影响也不尽相同,如生地黄、熟地黄皆为中药地黄的炮制品类,其化学成分以及功效有明显区别^[84],但目前在TCMSP等中药信息数据库中并未对此作出区分;(3)化合物数据库还不够完善,数据库内容集中于研究热度较高的化合物,而毒理机制部分的化合物研究数据量不足、研究者研究方向不同、重点不一等因素均有可能导致NP分析结果的偏倚,使最终的研究结果可能会存在一定的不合理性。今后学者在开展NP的相关研究过程中可结合药动学参数、活性化合物药效以及相关基础实验,采用加权的方法^[85]进行NP分析,从而减小成分含量差异对实验结果的影响;此外,在进行NP研究时可参考多个数据库,整合各个数据库的信息以提高研究结果的科学性。随着生物信息数据库的日益完善和计算方法的改进,以及与其他相关学科的深度融合,NP研究中药复方的思路及方法将日渐拓宽^[86],这将对中药复方研究有更大的帮助,同时也将更有力地推进中医药的国际化发展。

参考文献

[1] 董培良,李慧,韩华.中药网络药理学的应用与思考[J].中

国实验方剂学杂志,2020,26(17):204-211.

- [2] 李飞,赵原,蔺瑞,等.中药复方药效物质及作用机制研究进展[J].中国药理学杂志,2019,54(13):1037-1044.
- [3] BARRETT T, TROUP DENNIS B, WILLITSSE, et al. NCBIGEO: archive for functional genomics data sets-10 years on[J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41(1):991-995.
- [4] 佟旭,谢晴宇,孟庆刚.论大数据时代背景下中医药数据集成分析的科学研究价值[J].中国中医药信息杂志,2015,22(8):1-3.
- [5] LU CC, BING ZT, BI ZJ, et al. Top-100 most cited publications concerning network pharmacology: a bibliometric analysis[J]. Evid Based Compl Alt, 2019. DOI: 10.1155/2019/1704816.
- [6] 邢心睿,吕狄亚,柴逸峰,等.网络药理学在中药作用机制中的研究进展[J].药学实践志,2018,36(2):97-102.
- [7] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminformatics, 2014. DOI: 10.1186/1758-2946-6-13.
- [8] 骆帝,梁学振,刘金豹,等.乌头汤治疗骨关节炎作用机制的网络药理学研究[J].中国药房,2019,30(19):2632-2638.
- [9] HUANG L, XIE DL, YU YR, et al. TCMID 2.0: a comprehensive resource for TCM[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(1):1117-1120.
- [10] XUE R, FANG Z, ZHANG M, et al. TCMID: traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis[J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41(1): 1089-1095.
- [11] 刘静,郭欣,黄娜娜,等.柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的功效网络研究[J].中草药,2019,50(21):5145-5153.
- [12] LÓPEZY, KENTA N, ASHWINI P. HitPredict version 4: comprehensive reliability scoring of physical protein-protein interactions from more than 100 species[J]. Database, 2015. DOI:10.1093/database/bav117.
- [13] 陈建丽,高耀,秦雪梅,等.基于网络药理学的复方柴归方超临界CO₂萃取组分的抗抑郁作用机制[J].药学学报,2016,51(3):388-395.
- [14] LI LH, DU B, ZHANG HY, et al. A network pharmacology approach to explore the mechanisms of erxian decoction in polycystic ovary syndrome[J]. Chin Med: UK, 2018, 13(1):1-12.
- [15] 申艳佳,庞晓丛,张宝月,等.复方小续命汤防治阿尔茨海默病的物质基础探究[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(9):716-717.
- [16] MANGA LM, SAGAR P, SINGH H, et al. NPACT: naturally occurring plant-based anti-cancer compound-activity-target database[J]. Nucleic acids Res, 41(1):1124-1129.
- [17] 陶瑾,姜民,陈露莹,等.基于中药性味理论和网络药理学方法的治疗消渴方药作用机制研究[J].药学学报,2017,

- 52(2):236-244.
- [18] ZENG X, ZHANG P, HE WD, et al. NPASS: natural product activity and species source database for natural product research, discovery and tool development[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(1):1217-1222.
- [19] 赵静, 田赛赛, 杨健, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨[J]. *中草药*, 2020, 51(4):829-835.
- [20] 陈修平, 陆金健, 郭佳杰, 等. 基于天然产物的药物研发对创新中药研究的启示: TTD收录天然药物分析[J]. *药学报*, 2012, 47(11):1423-1427.
- [21] 刘凤斌, 彭陈文, 何沛聪, 等. 八珍汤抗癌机制的网络药理学探讨[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(5):30-36.
- [22] COLLIER N, GROZA T, SMEDLEY D, et al. PhenoMiner: from text to a database of phenotypes associated with OMIM diseases[J]. *Database*, 2015. DOI: 10.1093/database/bav104.
- [23] 刘妍, 谢依子, 张璐, 等. 采用网络药理学研究黄芪-葶苈子药对治疗心力衰竭的作用机制[J]. *中国药房*, 2019, 30(11):1513-1518.
- [24] 闫小妮, 田国祥, 贺海蓉, 等. CTD数据库架构及数据获取查询与提取方法[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(8):905-909.
- [25] 张新雨, 黄娜娜, 孙凯滨, 等. 柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压作用网络与机制预测[J]. *中草药*, 2019, 50(21):5162-5169.
- [26] PIÑERO J, RAMÍREZ-ANGUITA JM, SAÜCH-PITARCH J, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(1):845-855.
- [27] 王继凤, 郭文军, 阚默, 等. 基于网络药理学的人参活性成分治疗阿尔茨海默病的作用机制研究[J]. *吉林中医药*, 2019, 39(12):1650-1653.
- [28] NOAR, MICHAL T, INBAR P, et al. MalaCards: an amalgamated human disease compendium with diverse clinical and genetic annotation and structured search[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(1):877-887.
- [29] 郭丽君, 马晓昌. 基于网络药理学探讨参附养心汤治疗心力衰竭的作用机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(5):716-723.
- [30] WANG HH, LIU X, TAO YF, et al. Automatic human-like mining and constructing reliable genetic association database with deep reinforcement learning[J]. *Pac Symp Biocomput*, 2019, 24(1):112-123.
- [31] 宋勇丽, 王政霖, 邢玮, 等. 基于网络药理学的复方血栓通治疗糖尿病视网膜病的药理机制研究[J]. *药学报*, 2018, 53(9):1442-1448.
- [32] 张新雨, 黄娜娜, 孙凯滨, 等. 柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压作用网络与机制预测[J]. *中草药*, 2019, 50(21):5162-5169.
- [33] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V, et al. Swisstopo: Prediction; updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(1):357-364.
- [34] 曹灿, 崔瑛, 楚玉玺, 等. 基于网络药理学与分子对接方法的疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制与活性成分研究[J]. *中草药*, 2020, 51(9):2283-2296.
- [35] YAO ZJ, DONG J, CHE YJ, et al. TargetNet: a web service for predicting potential drug-target interaction profiling via multi-target SAR models[J]. *J Comput Aid Mol Des*, 2016, 30(5):413-424.
- [36] 王毅, 李翔, 张俊华, 等. 基于网络药理学的宣肺败毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(10):2249-2256.
- [37] WANG X, SHEN YH, WANG SW, et al. PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(1):356-360.
- [38] 史海龙, 冯雪松, 马晓军, 等. 基于网络药理学的固肠止泻丸治疗肠易激综合征作用机制研究[J]. *药学报*, 2019, 54(3):482-493.
- [39] NICKEL J, GOHLKE B, EREHMAN J, et al. SuperPred: update on drug classification and target prediction[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(1):26-32.
- [40] 孙雨辉, 陆景坤, 王健, 等. 基于网络药理学的三味檀香散治疗冠心病的机制初探[J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(5):272-289.
- [41] ZHAO M, CHANG HT, ZHOU Q, et al. Predicting protein-ligand interactions based on chemical preference features with its application to new D-amino acid oxidase inhibitor discovery[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(32):5202-5211.
- [42] 穆杰, 刘海霞, 汤菲菲, 等. 基于网络药理学的小檗碱治疗肝细胞癌的系统性研究: 英文[J]. *数字中医药: 英文版*, 2019, 2(3):127-135.
- [43] BENCE A, ANDREA C, MATE SB, et al. The EntOptLayout CytoScape plug-in for the efficient visualization of major protein complexes in protein-protein interaction and signalling networks[J]. *Bio Informatics*, 2019, 35(21):4490-4492.
- [44] 逯克娜, 林寒梅, 黄巍, 等. 基于网络药理学的化痰通脉饮“半夏-当归”药对抗多囊卵巢综合征作用机制的研究[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(3):539-543.
- [45] DENNIS G, SHERMAN BT, HOSACK DA, et al. DAVID: database for annotation, visualization, and integrated discovery[J]. *Genome Biol*, 2003. DOI: 10.1186/gb-2003-4-9-r60.
- [46] 钟婵, 张涛, 黄李冰雪, 等. 基于网络药理学的半夏泻心汤对治疗胃癌的作用机制[J]. *中成药*, 2020, 42(9):2496-

- [47] ZHANG GJ, JIANG XF, LIU YS, et al. Therapeutic efficiency of an external chinese herbal formula of mammary precancerous lesions by BATMAN-TCM online bioinformatics analysis tool and experimental validation[J]. *Evid Based Compl Alt*, 2019, 2(3): 1-14.
- [48] 周海, 吴晓玲, 林明欣, 等. 加味桃核承气汤防治糖尿病胃轻瘫作用机制及网络药理学分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(1): 169-177.
- [49] BI QQ, LI R, LI HY, et al. Identification of the anti-tumor activity and mechanisms of nuciferine through a network pharmacology approach[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016(7): 963-972.
- [50] 马阳, 王文军, 黄少杰, 等. 基于网络药理学方法研究丹参-葛根配伍治疗冠心病的作用机制[J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(2): 209-223.
- [51] 范文涛, 王倩. 基于网络药理学的石菖蒲-郁金药对治疗抑郁症作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(12): 2607-2611.
- [52] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 基于网络药理学的栀子豉汤抗抑郁作用机制研究[J]. *中草药*, 2018, 49(7): 1594-1602.
- [53] 庄莉, 翟园园, 姚卫峰, 等. 基于网络药理学的二至丸对肾脏保护作用的机制研究[J]. *药学学报*, 2019, 54(5): 877-885.
- [54] 武容, 李晓燕, 蔡菲菲, 等. 基于网络药理学的补肾健脾方治疗肝癌的作用机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(9): 4134-4139.
- [55] 宋尚晋, 余嘉惠, 刘焯, 等. 基于网络药理学的滋阴化痰方抗肿瘤作用机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(16): 163-169.
- [56] 周海, 吴晓玲, 林明欣, 等. 基于网络药理学探讨加味桃核承气汤防治糖尿病肾病的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(23): 176-186.
- [57] 赵建荣, 李晓玫. 中药复方物质基础研究的现状与进展[J]. *中草药*, 2003, 34(11): 963-966.
- [58] YU F, LIU N, NI A, et al. Network pharmacology for traditional Chinese medicine research: methodologies and applications[J]. *Chi Herbal Med*, 2015, 7(1): 18-26.
- [59] 柯志鹏, 张新庄, 丁玥, 等. 利用网络药理学方法研究芪桂痛风片的药效物质基础与分子作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(14): 2837-2842.
- [60] 王启铭, 肖坤, 翟菲, 等. 朱砂安神丸肝肾解毒物质基础与作用机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(11): 5103-5111.
- [61] 孙凯滨, 李晓宇, 张新雨, 等. 大柴胡汤治疗肝郁气滞型胰腺炎功效物质基础与作用机制网络研究[J]. *中草药*, 2019, 50(21): 5125-5134.
- [62] 周远, 苏式兵. 中药复方配伍的研究方法及其进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(23): 202-208.
- [63] 赵炳聪, 李亚鸿, 解红霞. 网络药理学在中药复方作用机制研究中的应用[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(3): 133-136.
- [64] 李梢, 张博. 中药网络药理学: 理论、方法与应用 [J]. *中国天然药物*, 2013, 11(2): 110-120.
- [65] 陶瑾, 姜民, 陈露莹, 等. 基于中药性味理论和网络药理学方法的治疗消渴方药作用机制研究[J]. *药学学报*, 2017, 52(2): 236-244.
- [66] SHENG S, WANG J, WANG L, et al. Network pharmacology analyses of the antithrombotic pharmacological mechanism of Fufang Xueshuantong capsule with experimental support using disseminated intravascular coagulation rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3): 735-744.
- [67] TAO WY, 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.
- [68] 韩彦琪, 孟凡翠, 许浚, 等. 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研究[J]. *中草药*, 2017, 48(3): 526-532.
- [69] 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.
- [70] 盛华刚. 中药组分配伍模式的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(16): 349-352.
- [71] 袁颖. 基于多层次相互作用网络的夏枯草抗肿瘤有效成分筛选及处方设计[D]. 镇江: 江苏大学, 2016.
- [72] CHEN L, HU CH, HOOD M, et al. An integrated approach exploring the synergistic mechanism of herbal pairs in a botanical dietary supplement: a case study of a liver protection health food[J]. *Int J Plant Genomics*, 2020. DOI:10.1155/2020/9054192.
- [73] HU RF, SUN XB. Design of new traditional Chinese medicine herbal formule for treatment of type 2 diabetes mellitus based on network pharmacology[J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(6): 436-441.
- [74] ANDREW L, HOPKIN S. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [75] 韩波, 黄维, 谢欣, 等. 乌头类中药的毒效网络整合分析: 思路与方法[J]. *世界中医药*, 2017, 12(11): 2585-2597.
- [76] 李彦文, 李志勇, 刘会永, 等. 中药配伍减毒研究的新思路[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(20): 321-324.
- [77] 刘静, 李晓宇, 吴恺悻, 等. 柴胡汤治疗肝炎时出现肝损伤的“效-毒”作用网络分析与机制预测[J]. *中草药*, 2019, 50(21): 5135-5144.
- [78] 李志勇, 鲍红娟, 张硕峰, 等. 配伍环境下的附子“效-毒网络”交集调控研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(4): 733-738.
- [79] 胡聪, 黎红维, 吴琳静, 等. 基于网络药理学苍耳散治疗鼻

安肠汤对TNBS致溃疡性结肠炎模型大鼠TLR4/NF- κ B信号通路及粪钙卫蛋白表达的影响^Δ

梁运特^{1,2*}, 黄仲海³, 廖志远¹, 张琴¹, 汤勇¹, 孙平良^{2#}(1.广西中医药大学研究生院, 南宁 530200; 2.广西中医药大学第一附属医院普外科, 南宁 530023; 3.广西中医药大学第一附属医院院办, 南宁 530023)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)02-0189-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.02.11

摘要 目的:研究安肠汤对2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)致溃疡性结肠炎(UC)模型大鼠Toll样受体4(TLR4)/核因子 κ B(NF- κ B)信号通路及粪钙卫蛋白(FC)表达的影响。方法:将SD大鼠随机分为空白组、模型组、阳性对照组[双歧杆菌活菌胶囊,5 mL(含双歧杆菌活菌0.35 g)]和安肠汤低、中、高剂量组(1、5、10 mL,每mL约相当于生药总量0.11 g),每组15只。除空白组大鼠注入生理盐水外,其余各组大鼠均采用TNBS结合乙醇复合灌肠法建立UC模型。造模成功2 d后,空白组、模型组大鼠灌胃生理盐水5 mL,各药物组大鼠灌胃相应药物,每日1次,连续给药14 d。末次给药后,采用苏木精-尹红染色法观察大鼠结肠组织的病理改变;采用Western blotting法检测大鼠结肠组织中TLR4、TNF受体关联因子6(TRAF6)、NF- κ B蛋白的表达水平;采用实时荧光定量聚合酶链式反应法检测TLR4、TRAF6、TNF- α 、NF- κ B mRNA的表达水平;采用酶联免疫吸附测定法检测大鼠血清TNF- α 、IL-6以及粪便样品中FC的水平。结果:与空白组比较,模型组大鼠的结肠黏膜严重受损,其结肠组织中TLR4、TRAF6、NF- κ B蛋白和TLR4、TRAF6、TNF- α 、NF- κ B mRNA的表达水平以及血清TNF- α 、IL-6及粪便样品中FC水平均显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,各药物组大鼠结肠组织病变均有不同程度的改善,且上述指标水平均显著降低($P < 0.05$)。结论:安肠汤可能通过调节TLR4/NF- κ B信号通路及FC水平来减轻UC模型大鼠的炎症反应。

关键词 溃疡性结肠炎;安肠汤;Toll样受体4;TNF受体关联因子6;核因子 κ B;粪钙卫蛋白

Effects of Anchang Decoction on TLR4/NF- κ B Signaling Pathway and the Expression of Fecal Calprotectin in Rats with Ulcerative Colitis Induced by TNBS

LIANG Yunte^{1,2}, HUANG Zhonghai³, LIAO Zhiyuan¹, ZHANG Qin¹, TANG Yong¹, SUN Pingliang²(1. Post-graduate College, Guangxi University of TCM, Nanning 530200, China; 2. Dept. of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 530023, China; 3. Hospital Office, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 530023, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of Anchang decoction on TLR4/NF- κ B signaling pathway and the expression of fecal calprotectin (FC) in TNBS-induced ulcerative colitis (UC) model rats. METHODS: SD rats were randomly divided into blank group, model group, positive control group [Live Bifidobacterium capsules, 5 mL (containing Bifidobacterium 0.35 g)],

- 炎作用机制研究[J].中华中医药学刊,2020,38(10):64-71.
- [80] 杨景喻,王锐,金涛,等.基于网络药理学探讨大承气汤治疗急性胰腺炎的物质基础和分子机制[J].中国中药杂志,2020,45(6):1423-1432.
- [81] 王璐,徐颖,刘春芳,等.基于网络药理学探讨盘龙七片治疗骨性关节炎配伍的合理性[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(18):166-174.
- [82] 李志勇,鲍红娟,张硕峰,等.四逆汤配伍环境下的附子“效-毒网络”交集调控研究[J].中国中药杂志,2015,40(4):733-738.
- [83] 李学军,许海玉.网络药理学与中药研究[J].药学学报,2018,53(9):1385-1386.
- [84] 张留记,王建霞,屠万倩,等.生地黄与熟地黄中5个苷类成分和总多糖的含量比较[J].天然产物研究与开发,2019,31(4):566-571.
- [85] 孟凡翠,汤立达.中药网络药理学研究中存在的问题与发展展望[J].中草药,2020,51(8):2232-2237.
- [86] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81660795);广西自然科学基金资助项目(No.2017GXNSFAA198303)

* 主治医师,硕士研究生。研究方向:中医外科学。E-mail: 526093203@qq.com

通信作者:主任医师,教授,博士生导师,博士。研究方向:中医外科学。电话:0771-5361257。E-mail: sunpl2000@163.com

(收稿日期:2020-10-19 修回日期:2020-12-05)

(编辑:孙冰)