

Application Research and Development of Network Pharmacology

Junjun Zhang^{1,2}, Yuting Bai^{1*}, Kaiyuan Shao², Wenxiang Hu^{1,2,3*}

¹School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

²Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

³Aerospace Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing
Email: xybyt0628@163.com, huwx66@163.com

Received: Aug. 5th, 2019; accepted: Aug. 20th, 2019; published: Aug. 27th, 2019

Abstract

Cyberpharmacology is a discipline that explains the process of disease development based on the principles of systems biology, and further uses the holistic view of network balance to understand the interaction between drugs and organisms. With the characteristics of "multi-gene, multi-target", it has created a new pattern of complex network relationship between multi-target and multiple diseases, which has important application value in the research of pathogenesis and therapeutic targets of complex diseases. In this paper, the related technology of network pharmacology and the application of network pharmacology in combination drugs and traditional Chinese medicine are reviewed, which will open up new ideas for the further study on pharmacology.

Keywords

Network Pharmacology, Combination Medicine, Traditional Chinese Medicine, Application

网络药理学的应用研究与发展

张军军^{1,2}, 白育庭^{1*}, 邵开元², 胡文祥^{1,2,3*}

¹湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁

²北京神剑天军医学科学院京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

³中国人民解放军战略支援部队航天系统部, 北京

Email: xybyt0628@163.com, huwx66@163.com

收稿日期: 2019年8月5日; 录用日期: 2019年8月20日; 发布日期: 2019年8月27日

*通讯作者。

摘要

网络药理学是基于系统生物学的原理阐释疾病发展的过程,进一步利用网络平衡的整体观来认识药物与机体相互作用的一门学科,具有“多基因、多靶点”的特点,开创了一种多靶点与多种疾病间复杂网状关系的新型模式,在复杂疾病发病机制及治疗靶标的研究方面具有重要的应用价值。本文对网络药理学的相关技术、网络药理学在组合药物及中药学中的应用等方面作了简要综述,为深入研究药理学拓展新的思路。

关键词

网络药理学, 组合药物, 中药学, 应用

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

网络药理学是近年来研究较热的一门新兴的药理学分支学科。网络药理学(Network Pharmacology)的概念由英国邓迪大学药理学家 Hopkins [1]在 Nature Biotechnology 杂志中首次系统阐述。

网络药理学以系统生物学为基础,构建和分析生物网络,揭示药物的有效性、毒性、代谢特性等。网络药理学结合高通量组学数据分析、计算机虚拟计算及网络数据库检索基础,体现了全新的现代生物医药研究理念和模式,改变了传统新药研发“一个药物、一个靶标、一种疾病”的理念,对认证药物及发现药物的理念、策略和方法具有深刻影响。

随着现代人类社会文明的发展,人类疾病谱发生了很大的变化,肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病等复杂疾病愈发威胁着人类健康的发展。复杂疾病的发生及发展与机体调控网络中多个基因和信号通路息息相关,仅根据单一作用靶点难以达到良好治疗的效果[2]。本文结合网络药理学要点,介绍网络药理学的方法及应用进展,为药理学领域的深入研究拓展新的思路。

2. 网络药理学相关技术

网络药理学研究思路一般分为两个步骤:一个是以公开发表的已有数据和公共数据库为依据,对特定药物作用机制进行预测,从而建立网络预测模型,然后预测药物作用的靶点,从生物网络平衡的角度对其药物作用的药理学机制进行解析。第二个步骤是进行实验来验证所建立的网络预测模型。以上两个步骤的实施需要相关的技术,这些技术具有相似的特点,主要为可高通量、定量、灵敏、快速、简便、可靠地获取大量数据等,现有的相关技术主要包括高通量技术,分子相互作用技术,网络分析技术等。

2.1. 高通量技术

高通量[3] (High Through-Put Assay, HTS)/高内涵技术(High Content Assay, HCS) 是指在保持细胞、组织或整体动物结构和功能完整性的前提下,一次性检测成百上千个数据且同时检测被筛样品对活细胞、组织或整体动物多个表型的作用。主要包括:基于细胞的高通量技术、基于组织的高通量技术、基于模拟生物的高通量技术等。基于组织的高通量技术又包含了数字切片扫描技术、高通量神经电生理记录技

术；基于模拟生物的高通量技术中涉及的生物主要有线虫、斑马鱼等。Zhu [4]等采用高通量筛选技术来筛选药物毒性。高通量筛选克服了单一靶点的局限，实现了对多个靶点的同时筛选，目前，高通量药物筛选已经成为药物发现领域的一个重要部分[5]。

2.2. 分子相互作用技术

分子交互验证技术是验证网络药理学方法的另一有效工具，它可以揭示药物作用机制，验证药物作用网络或者预测模型的准确性。目前研究分子相互作用的方法主要有两种，一种是基于表面等离子共振(Surface Plasmon Resonance, SPR)的检测技术，另一种是基于生物膜层干涉(Bio-Layer Interferometry, BLI)的检测技术，BLI不仅可以用于揭示药物的作用机制，还可以用于临床检测[6]。

2.3. 网络分析技术

网络分析技术是对已经构建的网络进行技术分析，提纯信息，从而获得有用的信息的技术。网络技术分析根据作用不同分为三类：通过网络拓扑学分析出网络本身统计的属性，从而得出网络本身潜在的隐藏信息，得出更加直观的信息；通过对网络信息进行比较和网络生成，并验证其可靠性；通过对网络的聚类和分层，对潜在信息进行分析的方法[7]。

3. 网络药理学在组合药物中的应用

人体是一个复杂的网络整体，疾病的发生发展一般为多种因素综合作用的结果，单一靶点的药物治疗模式已经不能满足多途径、多靶点的疾病治疗的需要，不能满足复杂疾病的治疗要求和目的，因此，开发组合药物成为迫切要求。组合药物是一种以产生更好疗效为目的的药物组合，网络药理学的提出和发展为组合药物提供了强有力的理论依据和技术支撑。

在很多学者[8]的努力下，网络药理学发展演绎了用于疾病基因预测、药物靶标预测、疾病分子机制挖掘及药物作用机制挖掘和药物组合设计等方面的算法。这些网络药理学相关数据库的构建，相关算法和软件的开发和应用为组合药物的开发和药物相互作用的预测提供蛋白、基因、靶点、化学成分及相互作用等基本信息，同时为组合药物的设计提供方法和手段。

随着网络药理学研究的出现和不断深入，网络建模方法的建立、常用数据库资源的开发、算法以及软件的应用等受到国内外学者的广泛关注。有效的网络分析平台的建立为新型药物组合靶点与疾病治疗的网络靶标的筛选，组合药物的设计和优化，以及新的组合药物的创制等提供了关键技术支撑，为组合药物的研发和临床应用提供了一条新途径[9]。

4. 网络药理学在中药学中的应用

4.1. 机制

网络药理学研究策略具有整体性、系统性的特点，这与中医药整体观与辨证论治的原则相契合[10][11]。目前，已有许多关于网络药理学方法的研究对中药学作用的机制进行了阐述[12][13]。

吴嘉瑞[14]基于网络药理学方法，对清开灵注射液的“药物-成分-靶标-疾病”多层次生物网络进行了构建，结合基因功能注释和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析，对清开灵注射液的作用机制加以深入研究，阐明了清开灵注射液的作用机制是多成分、多靶标和多途径相互配合发挥综合治疗效果，这与清开灵注射液的药理作用研究进展的综述结果相一致。

陶晓倩[15]采用分子对接与网络药理学分析方法对赤芍、黄柏所含的199种化合物与23个老年痴呆疾病相关靶标间的相互作用进行分析，通过分析分子-靶蛋白的网络特征发现赤芍、黄柏分子具有多靶点特性，预测出了主要活性成分作用的蛋白，阐明了活性成分发挥作用的分子机制。

4.2. 活性位点

吴磊宏[16]采用随机森林法建立靶点预测模型,构建了附子多成分-多靶点网络,预测出的附子潜在作用靶点与文献药理数据相一致,并且所建立的附子多成分-多靶点网络与中药“多成分、多靶点”特点相吻合。该研究方法有望用于对中药有效物质进行虚拟筛选并发现其作用靶点。

孙明月[17]归纳概括利用 Therapeutic Target Database 数据库、Drug Bank 数据库及 idTarget 服务器的科学实验、检验、统计等的数值信息,利用 Clue GO 软件、Cytoscape 3.2.1 软件的分析阐发功能,以此来全方位、多角度、深层次地构建稳定型心绞痛的分子生物网络以及菊花舒心片的成分——菊花舒心片成分及靶点网络——稳定型心绞痛的靶点网络,并从多个角度多个侧面研究求索菊花舒心片治疗稳定型心绞痛潜在的分子机制。实验阐明菊花舒心片可径直效力于通过抗氧化损伤、抗炎、改观内皮性能等发挥对心血管系统的保护作用的 12 个稳定型心绞痛靶点及 83 个与稳定型心绞痛休戚相关的靶点。

高耀[18]通过 Cytoscape 软件对逍遥散成分-靶点-通路网络进行了构建,然后经过网络分析,表明有 25 个靶点与逍遥散中活性成分相关,同时还涉及信号转导-内分泌-能量代谢等相关生物过程和代谢通路。逍遥散的抗抑郁作用,与中药多成分、多靶点、多途径的作用特点想契合,通过研究,为深入阐释逍遥散抗抑郁作用机制提供科学依据。

5. 展望

网络药理学为分析药物作用提供了全新的角度,可以通过生物学网络中节点的连接和关系来分析网络特性,进一步阐明药物作用机制。网络药理学在组合药物及中药研究中已取得了一定进展,必将有力推动中医药传承与创新。

网络药理学亦存在一些问题,如通过网络药理学获得的实验数据处理需要专门的分析软件,给科研工作带来一些不便。网络药理学目前在全国的推广还很有限,这就要求我们在推进网络药理学的发展中采取一定的策略,如积极开展基于网络药理学数据处理分析的培训,加强基于网络药理学的学术交流,加强基于网络药理学研究团队间的科研合作等。

我们坚信:随着网络药理学的发展和进步,必将推动新药研发及其药理学的创新发展。

参考文献

- [1] Hopkins, A.L. (2007) Network Pharmacology. *Nature Biotechnology*, **25**, 1110-1111. <https://doi.org/10.1038/nbt1007-1110>
- [2] 徐桃枝. 网络药理学研究进展[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(5): 74-75.
- [3] 程肖蕊, 周文霞, 张永祥. 网络药理学实验研究相关技术[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012(2): 131-137.
- [4] Zhu, H., Zhang, J., Kim, M.T., *et al.* (2014) Big Data in Chemical Toxicity Research: The Use of High-Throughput Screening Assays to Identify Potential Toxicants. *Chemical Research in Toxicology*, **27**, 1643-1651. <https://doi.org/10.1021/tx500145h>
- [5] 彭晓飞, 王丽, 边育红. 网络药理学研究相关技术与应用[J]. 天津中医药大学学报, 2015, 34(2): 121-124.
- [6] 张秋菊. 表面等离子共振技术检测宫颈人乳头瘤病毒感染的临床研究[J]. 国际生物医学工程杂志, 2014, 37(3): 156-158.
- [7] 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.
- [8] Lee, J.H., Kim, D.G., Bae, T.J., *et al.* (2012) CDA: Combinatorial Drug Discovery Using Transcriptional Response Modules. *PLoS ONE*, **7**, e42573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042573>
- [9] 李玮婕, 毛霞, 郭秋岩, 等. 网络药理学研究策略在组合药物研究中的应用[J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(3): 3-16.
- [10] 冯春来, 顾於梅, 秦悦, 等. 基于模块分解的生物网络分析算法及其应用[J]. 中成药, 2016, 38(10): 2227-2232.

- [11] 黄海滨, 杨路明, 王建新, 等. 基于网络拓扑的生物网络关键节点识别研究进展[J]. 数学的实践与认识, 2011, 41(7): 114-125.
- [12] Gene Ontology Consortium (2008) The Gene Ontology Project in 2008. *Nucleic Acids Research*, **36**, D440-D444. <https://doi.org/10.1093/nar/gkm883>
- [13] 杨蓉, 蔡琳. BiNGO 及 DAVID 在 miR-155 靶基因富集分析中的应用[J]. 福建医科大学学报, 2012, 46(6): 408-414.
- [14] 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 刘鑫旭, 等. 基于网络药理学的清开灵注射液作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 23-29.
- [15] 陶晓倩, 张新庄, 李娜, 等. 网络药理学方法研究赤芍和黄柏干预阿尔茨海默病的作用机制[J]. 中草药, 2015, 46(11): 1634-1639.
- [16] 吴磊宏, 高秀梅, 王林丽, 等. 附子多成分作用靶点预测及网络药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2907-2910.
- [17] 孙明月, 陆芳, 李睿, 等. 基于网络药理学的菊花舒心片治疗冠心病稳定型心绞痛的作用靶点预测[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(18): 2084-2087.
- [18] 高耀, 高丽, 高晓霞, 等. 基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究[J]. 药学学报, 2015, 50(12): 1589-1595.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询;
或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2574-4127, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/> 顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: cc@hanspub.org