

• 理论研究 •

复杂网络控制理论在方剂作用机制研究中的价值*

王博¹ 张莹莹² 王念¹ 刘琼^{1,3} 王忠¹ 王永炎^{1#}(1 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 北京 100700; 2 北京中医药大学东直门医院;
3 中国中医科学院博士后流动站)

摘要: 中药方剂作用机制的研究对中医药现代化及国际化至关重要,由于中药方剂成分复杂,致使多靶点、多通路的作用机制成为研究瓶颈,故寻求适宜的研究方法是目前的的关键所在。鉴于网络控制理论的原理在生命科学中的运用前景,能够识别驱动节点并且将网络中的成分进行分类,识别出关键、普通、冗余 3 种不同类别的成分等的研究思路,有望精准识别方剂的关键靶点、揭示方剂配伍规律,从而创建方剂配伍研究新模式、构建优化方剂组成新方法、形成方剂核心作用机制探索新思路,为药物研发、精准治疗等提供新策略。

关键词: 中药; 方剂; 复杂网络; 控制理论; 药物靶点

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2022.02.002

中图分类号: R2-03

Use of complex network control theory in research on mechanism of prescriptions*

WANG Bo¹, ZHANG Yingying², WANG Nian¹, LIU Qiong¹, WANG Zhong¹, WANG Yongyan^{1#}

(1 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2 Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 3 Postdoctoral Research Station of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: The research on the mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions is of great importance to the modernization and internationalization of traditional Chinese medicine. Due to the complexity of TCM prescriptions, the multi-target and multi-channel action mechanism has become a bottleneck in research. Therefore, the search of an appropriate method is the key to current research approaches. Considering the complex network control theory has a great prospect for applications in life sciences, it is possible to identify the driver nodes and classify the components in the network, identifying three different categories of components (critical, common and redundant). It is expected to accurately identify the key targets in prescriptions and reveal the compatibility rules, so as to establish new research models of compatibility of prescriptions, deploy new methods to optimize the composition of prescriptions, and form new ideas to explore the core mechanism of prescriptions, thus providing new strategies for drug development and precision treatment.

Keywords: traditional Chinese medicine; formula; complex network; control theory; drug target

Corresponding author: Prof. WANG Yongyan, Chief Physician, Doctor Supervisor, Member of the China Central Institute for Culture and History, Academician of Chinese Academy of Engineering. E-mail: wangyongyan2010@sina.cn

王博,女,在读博士生

通信作者: 王永炎,男,教授,主任医师,博士生导师,中央文史研究馆馆员,中国工程院院士,主要研究方向:中医药防治中风病与脑病的临床与基础研究, E-mail: wangyongyan2010@sina.cn

* 国家科技重大专项——重大新药创制项目(No. SQ2017ZX090931)

Funding: National Science and Technology Major Project of Significant New drug Creation (No. SQ2017ZX090931)

Conflicts of interest: None of the authors have any conflicts of interest associated with this study, and all of the authors have read and approved this manuscript.

方剂的探索是研究和发展中医的关键科学问题之一,王永炎院士提出整体和谐效应假说“方剂的潜能蕴藏于整合之中,不同饮片、不同组分、不同化合物的不同配伍其有不同的效应。诠释多组分与多靶点的相关性,针对全息病证,融合对抗、补充、调节于一体,发挥增效减毒与减毒增效的和谐效应。”^[1]因此中医的科研探索始终绕不开方剂。随着科学技术的发展,开始使用网络化的模式分析疾病和药物机制,从而掀起了基于复杂网络理论研究中中药方剂机制的科学探索热潮。

方剂的不同配伍会产生不同作用机制,这种配伍并不随意,与中药成分的质、量密切相关。因此,要真正理解方剂作用机制,必须在整体观的模式下研究探索方剂中各个成分之间的组合规律,依靠方剂自身特征,即保持方剂的整体性和系统性,是整体与局部、宏观与微观、功能与结构的统一,聚散一体,并行“源于临床—证于实验—回归临床”^[2]研究路线,寻求适合方剂分析的科研模式,为目前所面临的方剂优化问题提供新思路,同时也为配伍规律的深入研究寻求新的机遇。

1 方剂机制研究现状及挑战

方剂是联系中医临床与基础的桥梁,发挥着举足轻重的作用。方剂的研究主要从配伍规律、作用机制、药效物质基础、安全评价、质量控制等方面展开。例如数据挖掘、前人组方经验基础上的探索;或通过网络药理的研究模式探索某味中药、某个药对、某个或几个方剂的机制、靶点、通路^[3]。其中,配伍规律和作用机制是方剂研究的重点,且两者互为影响,但配伍规律和作用机制的判读多基于临床实践和经验总结。虽然以经验为主导的研究在方剂经验传承方面发挥着不可替代的作用,但由于各种因素混杂,目前多只能提供定性研究数据;同时网络研究以静态居多,缺少动力学的融入,未能体现出方剂作用于人体是动态的过程。此外,方剂化学成分数量众多,所构建的网络结构极为复杂,通过计算网络中的度、边缘渗透分量、最大邻域分量、最大邻域分量的密度、最大集团中心性和基于最短路径等^[4]各种方法获得的核心靶点过于碎片化,其方法没有统一标准、结果繁杂,并且缺乏对靶点优化的关注。方剂实验研究则一味追求实验方法的高精尖和检测指

标的新奇,导致高消耗、忽视研究内容和实验设计以减轻假阳性率等问题^[3]。

面对方剂网络药理机制研究所呈现的多靶点、多通路的复杂结果,如何能够精准获得中药方剂的核心靶点、优化方剂组成、辨识核心机制,彰显中药方剂的整体性、系统性特征?以此为目的,中药方剂相关研究亟待探索新思路、建立新方法,以促进中药方剂的现代化进程。

2 复杂网络控制理论框架及应用

2.1 复杂网络控制理论概念

控制理论来源于数学中的工程学分支,复杂网络控制理论是将控制理论应用于复杂网络系统中,其概念为通过有效输入在有限时间内将系统从任意初始状态控制到最终期望状态^[5],其原理主要是从图论的角度讨论复杂动态网络结构可控性。图由一系列节点和边组成(见图1),图中的节点和边代表多种意义,例如边可以赋予正负号表示激活或者抑制、强度等^[6]。通过匹配理论与卡尔曼可控性条件^[7]相结合的方式,可以得到驱动节点集合,其中的匹配指的是有向网络中不共享起始或结束节点的数量最多的边的集合,如果最大匹配点中的某个边指向某个节点,则称该节点为匹配节点,否则该节点为未匹配节点,未匹配节点是复杂网络的结构可控性需要独立控制的节点集合(即驱动节点)^[5]。这些驱动节点能为疾病治疗提供有效的药物靶点^[6]。

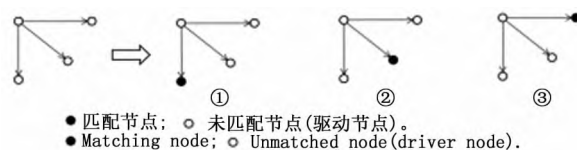


图1 匹配示意图

Fig.1 Schematic diagram of matching

2.2 复杂网络控制理论在生物医学方面的应用

复杂网络控制理论在生物医学方面的应用已有探索,如将“复杂网络可控性”的概念应用于大脑以减少癫痫发作^[8]。还有研究者运用感觉神经元作为感觉输入控制秀丽隐杆线虫的运动:通过控制框架找到了几个神经元,其中一些神经元已经通过实验验证与秀丽隐杆线虫的运动有关,并发现新的神经元“PDB”在理论上确定其对信号传播的影响,通过实验验证了其深层弯头运动的关系^[9]。还有通过控

制理论对人体蛋白质进行分类,其结果表明人体中 21% 的蛋白质是必需的,37% 的蛋白质是非必需的,42% 的蛋白质是中性的,并且提出了“控制中心性”的概念,量化了网络中单个节点的控制能力;在分类的背景下,发现不可或缺的蛋白(如疾病基因和药物靶点)在改变细胞的健康状态和疾病状态之间的转换方面具有生物调节作用,并且通过对 1 547 例癌症患者数据的分析,发现了 56 个与癌症相关的基因,其中 46 个是新的癌症潜在致病基因^[10]。

3 方剂研究结合控制理论下的机遇

3.1 精准预测方剂作用靶点

方剂从系统科学角度可以看作是多种分子相互作用形成的复杂网络。复杂网络控制理论可以选择相关算法(最大匹配算法、Kuhn-Munkres 算法或贪婪算法)对中药方剂网络进行求解,获得中药方剂网络中的驱动化合物节点集,然后根据控制中心性、控制能力、控制容量等分数对驱动化合物节点集进行综合排序,筛选最终的驱动化合物节点集,从而将实验干预集中在更有可能的化合物靶点上。这不仅包括网络拓扑学的直观联系,还进一步将网络的状态转换和动力学以数学的形式代入,既符合中药方剂的整体观、系统性,又赋予了网络中各成分间的动力学描述,因此能够精确、可靠地捕获中药方剂成分中的有效靶点。而以往药物靶点多是基于实验或网络拓扑结构得出,但网络拓扑仅仅是网络中各个成分基于网络结构的关系,对于复杂中药方剂系统,其忽略了各个成分之间动力学的相互作用。这一方法在发掘肿瘤靶点方面已经进行了示范,如有研究者运用最大匹配、反馈顶点集、最小支配节集等一系列的方法获得了多种癌症的驱动节点,评估后的驱动节点显示,它不仅包含了已被证实的作为金标准的癌症靶点,而且优于传统的靶点预测方法,同时也发现了一些新的药物靶点,为抗癌治疗方案的制订提供了新的选择^[11]。因此将复杂网络控制方法应用于方剂研究能够使中药方剂靶点的发现更加具有逻辑性、准确性。

3.2 揭示方剂内部成分的配伍规律

复杂网络控制理论应用在方剂组方网络系统中能够深化目前方剂配伍规律研究。当前研究已经肯定了方剂的确切临床疗效,并且中药成分之间的不同组合方式也会产生不同的疗效,因此方剂内部庞大的化合物之间存在的关联性和联动性是目前必须面对的核心问题。例如,现有的研究主要集中在网络中单个节点的控制作用或能力上,而忽略了不同驱动节点之间相互协同调节或者相互组合的作用。在实际的复杂系统中,不同的驱动节点组合可能以

不同比例的作用参与生命的调节过程,并且不同的驱动节点可能优先与特定的生物功能或过程密切相关^[11]。复杂网络控制理论能够通过求解可控性而捕获驱动节点,从而进一步发现方剂内部必须的成分及其相互组合方式,有望发现方剂中的具体有效成分,确定疗效与成分组合之间的关系,促进配伍中君、臣、佐、使与中药成分的一一对应。

3.3 优化中药组方

方剂由天然药物组成,其成分多、靶点广,因此方剂机制结果繁杂,这其中不乏冗余成分所对应的无效作用,甚至存在副作用成分。复杂网络控制理论的应用能够对网络中的节点进行分类,识别出关键、普通、冗余 3 种不同类别的成分,其中的关键节点往往对应核心疾病基因、药物靶点^[12]。因此寻找方剂中能够促使生物网络平衡恢复或改善的关键成分,有利于识别方剂作用的核心机制,为复杂疾病的药物研发提供思路^[11],并且能够去除冗余成分、优化方剂组成,在提高药物有效率的同时减少药物副作用,解决方剂增效减毒问题。

3.4 创建方剂组方新模式

方剂的有效性、实用性、科学性已经得到广泛的证明。复杂网络控制理论的相关算法能够发现方剂中的关键或驱动化合物集合及其相互作用关系,利用逆向方法从经典方剂中提取化合物组合的范式;并且通过对结果的分析提取其有效特征,整合生物科技领域中的深度学习算法对已获取的特征进行训练,利用发现的规律针对疾病进行组方用药设计,帮助确定疾病的候选化合物组合模型,实现从模型、数据到更精确有效的模型转变,形成用经典方剂指导药物创新及发现组方的新模式(见图 2)。

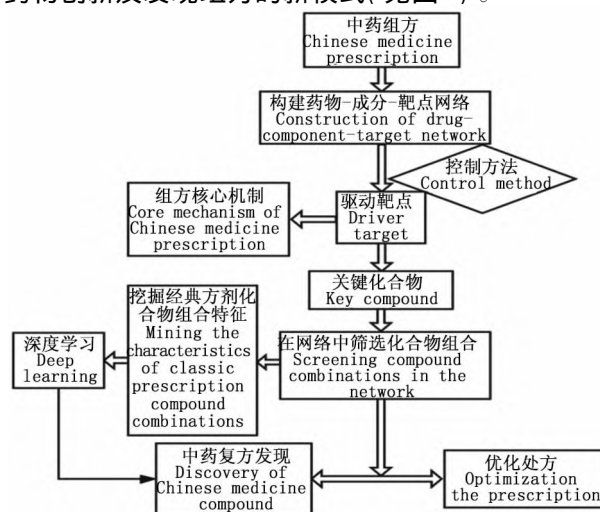


图 2 控制理论应用思路

Fig. 2 Algorithm of control theory application

4 总结与展望

基于网络从系统层面揭示方剂组方对疾病的作用机制,给方剂配伍规律的探索带来了新的研究模式,因此复杂网络的相关算法在中医药领域具有广阔的应用前景。然而,目前方剂组方研究的物质基础是滞后的,有研究发现人类细胞中可用的蛋白质之间相互作用图覆盖了所有潜在的蛋白质之间相互作用的不到20%^[13],网络具有不完整性,运用此方法的研究只能在相对有限的方剂成分中探索,其结果不能完全且真实地代替方剂的作用机制^[14]。就复杂网络控制理论本身来说,真实的复杂网络一般为非线性系统,但是由于非线性系统具有一定的挑战性,目前的复杂网络控制理论大部分停留在线性理论的研究。复杂网络控制理论中涉及到大量计算过程,但由于“系统对初值的敏感依赖性”,一个微小的初始误差随着反复迭代计算就会导致巨大差异^[15]。

当然复杂网络控制理论的内容也在不断地丰富和发展,使得方剂研究在时序变化系统、不同网络水平上的探索又有多种选择,例如对于时序变化网络的研究,其中链接的灵活性给复杂网络很大的探索空间^[16];多层网络每层都代表1个分子水平,可以将多维关系——对应来研究各个水平、成分之间的关联规律,真实网络是多组学耦合的状态,因此多层网络的研究也在不断被更新^[17]。将复杂网络进行解构,探索复杂网络控制理论与模块药理学的结合,不局限于药理过程中内在的物理、化学等现象,研究生命信息传递过程中的数学关系,需要多学科交互、取长补短、多种数据整合和大数据的支持。我们相信新时期的方剂研究在充分发挥中医理论独特性和系统性的基础上,在发现问题与解决问题的循环中,运用多学科交叉智慧一定能探明与发展方剂配伍规律,提升中医药对生命科学研究的贡献度。

参考文献:

- [1] 王永炎,王忠.整体观视角对中医方剂配伍的研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2749–2752.
- [2] 杨平,阳长明.建立完善符合中药特点的中药药学研究技术指导原则体系[J]. 中国现代中药, 2020, 22(12): 1951–1956.
- [3] 秦雪梅,刘晓节,周文霞,等.新形势·新策略——经典中药方剂研究新思路[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(5): 321–326.
- [4] CHIN CH, CHEN SH, WU HH, et al. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome[J/OL]. BMC Systems Biology, 2014, 8(Suppl 4): S11 [2021-06-20]. <http://www.biomedcentral.com/1752-0509/8/S4/S11>.
- [5] LIU YY, SLOTINE JJ, BARABASI AL. Controllability of complex networks [J]. Nature, 2011, 473: 167–173. doi: 10.1038/nature10011.
- [6] 徐建峰.从图论和控制论的视角研究生物复杂网络的结构与功能[D].北京:清华大学, 2016.
- [7] KALMAN RE. Mathematical description of linear dynamical systems [J]. Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics Series A Control, 1963, 1(2): 152–192.
- [8] BAKOUIE F, GHARIBZADEH S, TOWHIDKHAH F. Managing epileptic seizures by controlling the brain driver nodes: A complex network view [J/OL]. Frontiers in bioengineering and biotechnology, 2013, 1: 21 [2021-04-22]. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2013.00021>.
- [9] YAN G, VERTES PE, TOWLSON EK, et al. Network control principles predict neuron function in the Caenorhabditis elegans connectome [J]. Nature, 2017, 550(7677): 519–523. doi: 10.1038/nature24056.
- [10] VINAYAGAM A, GIBSON TE, LEE HJ, et al. Controlability analysis of the directed human protein interaction network identifies disease genes and drug targets [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(18): 4976–4981.
- [11] GUO WF, ZHANG SW, ZENG T, et al. Network control principles for identifying personalized driver genes in cancer [J/OL]. Briefings in Bioinformatics, 2019 [2021-04-25]. <http://doi.org/10.1093/bib/bbz089>.
- [12] LIU YY, BARABASI AL. Control principles of complex systems [J/OL]. Rev. mod. phys, 2016, 88(3): 035006 [2021-04-26]. <http://barabasi.com/f/761.pdf>. doi: 10.1103/RevModPhys.88.035006.
- [13] MENCHE J, SHARMA A, KITSACK M, et al. Uncovering disease-disease relationships through the incomplete interactome [J/OL]. Science, 2015, 347(6224): 1257601 [2021-04-29]. <https://doi.org/10.1126/science.1257601>.
- [14] 孙明瑜,谢鸣.方剂药理及作用机制的研究进展述评[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(3): 655–658.
- [15] YUAN ZH, ZHAO C, DI ZR, et al. Exact controllability of complex networks [J/OL]. Nature Communications, 2013(4): 2447 [2021-05-01]. <https://doi.org/10.1038/ncomms3447>.
- [16] LI A, CORNELIUS SP, LIU YY, et al. The fundamental advantages of temporal networks [J]. Science, 2017(358): 1042–1046.
- [17] MENICHETTI G, DALL'ASTA L, BIANCONI G. Control of Multilayer Networks [J/OL]. Scientific Reports, 2016(6): 20706 [2021-05-09]. <http://www.nature.com/articles/srep20706>. doi: 10.1038/srep20706.

(收稿日期: 2021-07-30)