



• 学术探讨 •

# 论建立基于网络生物学的现代中药创制方法学

王毅<sup>1</sup>, 高秀梅<sup>2</sup>, 张伯礼<sup>2</sup>, 程翼宇<sup>1\*</sup>

(1. 浙江大学 中药科学与工程学系, 浙江 杭州 310058 2. 天津中医药大学, 天津 300193)

[摘要] 简要介绍网络生物学及网络药理学的概念与研究方法, 进而提出建立基于网络生物学的现代中药创制方法学, 并构思了网络中药药理学, 最后对其在中医药现代化研究中的应用前景作了展望。

[关键词] 网络生物学; 网络药理学; 多靶点药物设计; 网络中药药理学

中医药具有几千年的用药经验及 50 年的现代研究基础, 是发现和创制新药的重要源泉。中药工业历经多次技术变革和跨越已跻身于现代制药工业之列, 并成为国家战略性新兴产业。目前, 中药新药的研发模式存在过于依赖经验、现代科技基础薄弱、缺乏药物设计手段、研发水平和质控标准较低、实验工作量大等诸多问题, 所研制的新药往往作用靶点和作用机制不够清楚明确。因此, 如何将中医配伍理论与现代科技手段相结合, 创新发展现代中药新药创制方法学, 已成为我国医药科技领域的重大战略需求。

当代医学研究发现, 肿瘤、糖尿病、心血管疾病等疾病是由多个遗传与非遗传因素共同综合引发<sup>[1-2]</sup>。因此, 单靶点药物难以有效地治疗这类多因素复杂性疾病<sup>[3]</sup>。由于现行的新药研发方法主要针对单一靶点设计药物, 这就导致临床缺乏可治愈上述疾病的药物。为此, 人们开始反思单分子单靶点的新药研发模式是否存在问题<sup>[4-5]</sup>。新近兴起的**网络生物学**(network biology)<sup>[6]</sup>及**网络药理学**(network pharmacology)<sup>[7]</sup>是生命科学领域在研究方法学上的一次重大突破, 为多靶点药物发现和创制开辟了新路, 并为创制现代中药提供了可资借鉴的新思路。

本文简要介绍网络生物学及网络药理学, 构思了网络中药药理学, 进而提出建立基于网络生物学的现代中药创制方法学, 以发现和设计基于网络调控的创新药物, 最后对其在中医药现代化研究中应用前景作了展望。

## 1 网络生物学与网络药理学概述

随着生物技术和信息技术的创新发展, 人们对生命活动的分子机制研究逐步深入, 研究焦点已从单个分子转向分子间相互关系及其所构成的复杂网络上(包括代谢网络、基因调控网络和信号转导网络等)。2004 年, Barabási 等首次提

出网络生物学<sup>[6]</sup>。随后, Hopkins 提出了**网络药理学**<sup>[8]</sup>, 试图通过网络方法分析药物与靶点及疾病间的相互关系, 进而设计能够同时作用于多个靶点的创新药物。从广义上讲, 网络生物学和网络药理学的基本思想都是用**复杂网络模型**描述研究对象的生物学或药理学性质, 通过网络模型分析因果关系, 从而认识生命活动规律或药物对机体的作用机制等。这类方法使用海量计算来虚拟筛选及设计新药, 因此可显著增加多靶点药物的筛选命中率, 降低实验工作量, 提高新药研发效率。

**1.1 网络生物学在医药领域的应用** 网络生物学提供了从网络角度研究复杂病理进程的新思路, 因此在疾病发生发展机制研究方面得到越来越多的应用, 并可用于发现新药靶。Ergün 等通过对基因网络的反向分析找出了与前列腺癌迁移和致死率相关的关键基因<sup>[9]</sup>; Lin 等通过系统分析蛋白交互作用网络, 找到了可能导致神经退行性反应的蛋白<sup>[10]</sup>; Ma'ayan 等建立了美国 FDA 批准药物与靶点间的双向网络, 并将靶点放入蛋白交互作用网络进行分析, 结果提示药靶大都分布在网络中的一些特定位置<sup>[11]</sup>。此外, 网络生物学也为研究药物毒性作用提供了新途径, 如 Xie 等通过分析蛋白-配体网络, 揭示了胆固醇酯转运蛋白抑制剂产生副作用的分子机制<sup>[12]</sup>。

**1.2 基于网络药理学的新药发现方法** 采用网络药理学发现新药的方法主要有 2 种形式: 一是“老药新用”方式, 如 Keiser 等通过建立 3 665 种已上市药物和临床研究新药的药物-靶点网络, 用药物化学结构的相似性来预测药物与靶标间的关系, 从而发现并验证了 23 个药物的新靶标<sup>[13]</sup>; 另一种方法是通过挖掘网络中关键节点和功能模块, 研发单分子多靶点药物或多分子多靶点的复方制剂<sup>[14-15]</sup>。

**1.3 网络生物学研究方法简述** 微阵列芯片(microarray)、蛋白质芯片(protein chips)及酵母双杂交筛选系统(yeast two-hybrid screens)等高通量分析技术使人们能够迅速获得细胞、组织、器官或模式生物的基因、蛋白表达以及蛋白质间相互作用数据。生物学和基础医学研究产生的大量科学数据

[稿件编号] 20100915017

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(30830121); 国家重点基础研究发展计划(973)项目(2005CB523402)

[通信作者] \* 程翼宇, Tel (0571) 87951138, E-mail chengyu@zju.edu.cn



已被整理收录到许多公共数据库中,如 NCBI 的 OMIM 数据库 (online mendelian inheritance in man) 已经收集了众多疾病的相关基因数据; UCLA 的 DIP 数据库 (database of interacting proteins) 集中了已验证的蛋白质-蛋白质相互作用数据; Drugbank 数据库则提供包括 FDA 批准的 1350 个小分子药物在内的近 4800 个药物分子及其靶标数据,这些免费或商业数据库为开展网络生物学研究奠定了坚实基础。

网络生物学研究的一般方法是:在科学假说的基础上,从大量文献、数据库和实验数据中抽提多种性质要素 (基因、蛋白质、药理性质等);以性质要素为节点,通过计算节点间相互关系,构建性质相互关联网络模型,从而推演各性质要素间未知的相互联系。这一研究方法融合了生命科学、数学、信息科学、药物化学等学科知识,形成多学科和多层次的生物信息平台。

一个典型的网络由许多节点和联接节点的边组成,其中节点表示研究体系中不同的个体,而边用来表示个体间的关系。与互联网、社交网络等其他网络类似,构建生物网络首先需要确定节点和联接所表达的含义。通常将节点定义为药物分子、靶蛋白或基因等,而节点间的联接反映蛋白质与 DNA 相互作用关系 (转录调控关系)、药物分子与靶蛋白相互作用关系、药物与疾病的相关性或药物分子结构间的相似度等。例如,在 Yildirim 等构建的药物-靶标网络中,节点是药物分子和靶标,而联接则是 DrugBank 数据库中描述的药物与靶标间相互关系<sup>[16]</sup>。生物网络构建方式目前有 2 种:一是利用公共数据库中提供的代谢网络和基因调控网络图等 (如 KEGG, <http://www.genome.jp/kegg/>) 进行修改;另一种是在获取节点间联接强度数据后,采用 Cytoscape Pajek 等生物网络绘图软件构建新的网络图。一些常用的相似性度量常被用来计算节点间联接强度,如采用 Tanimoto 系数来描述药物分子结构的相似性<sup>[17]</sup>。也有学者提出了一些新的相似性计算方法,如 Keiser 等提出基于化学结构的靶标相似性算法 SEA (similarity ensemble approach),通过配体分子间的结构相似性来描述不同靶点药理作用的相似性<sup>[18]</sup>。

分析生物网络的目的是尽可能客观准确地找出具有特定生物功能的关键节点和子结构。常用的网络分析算法有:网络节点间最短路径计算、最大节点流量路径搜寻、节点重要性排序等。最初,人们常根据联接数目多少来判定节点的重要程度,但随着对网络结构研究的不断深入,有学者提出了中间态集中度 (betweenness centrality) 和联接集中度 (bridging centrality) 等指标来判定关键节点<sup>[19]</sup>。此外,比较分析也是常用的网络分析方法。它通过对 2 个或多个网络进行比较,以发现不同生理条件下或不同时间点网络结构的差异,从而找出相对稳定的结构与功能模块。

## 2 多靶点药物创制方法学

机体是一个十分复杂的网络系统,它通过层次与层次之间、网络与网络之间、系统与系统之间的联系和整合来产生

生物学功能<sup>[20]</sup>。人们已认识到,肿瘤、糖尿病等疾病的发生及发展涉及到机体调控网络中多个基因和信号通路<sup>[21]</sup>。针对这些复杂多因素疾病,国际上近年出现了多组分治疗 (multicomponent therapeutics)<sup>[22]</sup> 和多靶点治疗 (multi-target therapeutics)<sup>[4]</sup> 等多靶点药物设计理念,这与中药的“**多组分、多靶点、多途径整合调节**”治病特色不谋而合。

目前,国外多靶点药物设计策略有两类:一是将多个单一成分药物进行组合,设计复方制剂。如 CombinatoX 公司对 1000 多个美国 FDA 已批准上市药物进行大规模系统性组合筛选,从中找出了几十对小分子药物组合物,现有 3 种进入临床研究<sup>[23]</sup>;另一是寻找可选择性作用于多靶点的小分子化合物,通过将 2 个配体分子的药效团进行嫁接,设计多靶点药物。如有学者设计了乙酰胆碱酯酶和 5 羟色胺转运体的双重抑制剂,表现出同时对 2 个靶蛋白良好的抑制作用<sup>[24]</sup>。

中医治病讲究辨证论治,注重从整体把握病因、病机以及病症的系统变化,以对机体功能状态做出综合判断。而方剂配伍则注重君臣佐使,通过多味中药的药性药味相互配合来实现对机体失衡状态的承制调平。这种治病理念体现了多成分、多靶点和网络调控治疗策略,可为创制基于网络调控的多靶点药物提供启示和方法学指导。

中药蕴含着巨大的新药创制潜力,传统方剂是发现多靶点药物的不竭源泉。运用网络药理学方法从传统中药中发现药效物质组,进而针对多个靶标设计治疗复杂多因素疾病的药物,构建具有中国特色的多靶点药物创制方法学是中药现代化研究领域的崭新方向,可望发展形成基于网络调控的创新药物设计理论。

## 3 基于网络生物学的现代中药创制方法学

根据上述思路,本文提出基于网络生物学的现代中药创制方法。以临床疗效确切的经方验方、名优中成药或药用植物为新药研发资源,用网络生物学方法确定与其临床适应症密切相关的**靶标群**,筛选能作用于该靶标群的中药药效物质组;在兼顾疗效和毒副作用基础上优化中药药效物质的配伍,并评价其体内过程,进而设计出化学组成与作用机制相对明确的现代中药。

在现代中药创制过程中,在靶标发现及验证、药效物质发现、组分配伍设计及安全性评价等环节均可采用网络生物学方法。例如,根据方剂或中成药经过临床评价的明确适应病证,通过已建的疾病-靶点网络预测出可能的药物靶标群和功能模块,再采用**计算机虚拟筛选**或特定筛选模型等方式找出中药药效物质。在中药组分配伍设计时,可利用现有化学药物的分子结构-靶点网络模型,通过计算比较中药主要成分与化学药物分子的结构相似性,将中药化学成分投射到化学药的**分子结构-靶点网络**上,并以设定的阈值去除非关键成分,再用定量组效关系 (QCAR)<sup>[25]</sup> 等算法设计多种药效物质的最佳组合比例。此外,还可用网络生物学方法预测多



种药效成分组合后的毒副作用,对中药新药安全性进行早期评价,提高其成药性。

综上,在传统方剂和中成药基础上,可望研发出能调控机体网络中多条途径而产生疗效的多组分多靶点药物。

#### 4 网络中药药理学研究构思

在宏观层面上,中医理论蕴涵了对机体系统的规律性认识,形成了以众多相互关系为联接的复杂网络状结构(如证候的“病-证-症”关联和方剂的“证-方-药”联系),呈现出非线性程度高、信息量巨大等特征。长期以来,中药药效物质基础及药理研究较多采用“还原论”思维模式,将中药复杂体系分解成为较为简单的子系统分别进行研究,偏重于在单一靶点或作用途径上研究中药药理作用,这种研究策略虽然取得了明显进展,但难以全面解析中药对机体的系统调控机制。尽管学术界近年来已认识到可采用系统生物学等“整体论”的方法来揭示中药“多成分、多靶点、多途径整合调节”的作用模式,但仍缺乏可行的技术方法和成功经验。**网络生物学及网络药理学**的兴起提供了一条从系统层面揭示中药对机体调控网络作用的新路,可望成为联系传统中药与现代药理学和药物设计学的桥梁。

开展网络中药药理学研究,将来源于实验与文献的多层次多次维度数据进行整合分析,既可以在生物网络的基础上解析中药作用机制,又可以在网络模型上诠释中医药理论。网络中药药理学可以开展以下四方面工作:①在“疾病-基因-靶点”网络基础上对中药作用进行研究,发现可能的作用靶点和途径,更加全面地认识中药药效和作用机制;②构建中药成分、组分或中药材与靶点、疾病的相关性网络(“中药-靶点-疾病”网络),通过网络分析等方法评价中药不同配伍对调控生物网络的强弱程度,揭示方剂配伍的科学内涵;③以中药的药性、功能主治、毒副作用等属性为基础构建新的网络,阐述中药药性与疗效间的相关性;④应用所构建的网络模型,通过网络比较分析等方法,评价中药产品的安全性、有效性和稳定性。

**4.1 中药作用机制研究** 近年来,以基因组学、蛋白质组学和代谢组学为代表的“组学”技术已在中药作用机制研究中得到了一定应用。但如何分析这类高通量组学信息,从中抽提隐含信息和科学规律,一直是研究难点所在。网络药理学为充分利用组学数据,刻画中药多靶点多途径作用机制提供了新的方法。在已有的疾病生物网络基础上,通过比较分析中药作用前后生物网络结构与动力学特性的变化,有助于辨析中药的直接作用和间接作用。

**4.2 方剂配伍规律研究** 传统方剂组方遵循君臣佐使、七情和合等配伍原则。方剂配伍规律的现代研究不仅能为中医药理论的创新提供科学依据,同时也能指导新药研发与临床合理用药。近年来,方剂配伍规律研究经历了从饮片到组分、从体外到体内、从单一方法到多学科技术融合的历程,在不同层次和不同方向上均取得了显著进展。如陈竺等

在分子水平阐述了复方黄黛片中 3 种有效成分配伍治疗急性早幼粒细胞白血病的协同增效机制<sup>[26]</sup>。网络药理学为从系统层面考察方剂配伍规律,阐明多成分、多靶点、多途径作用模式提供了新的切入点。通过分析不同配伍情况下生物网络的应答变化,比较方剂中多种药效物质对关键节点和功能模块的作用强度差异,可以总结出方剂药效物质的协同作用类型(包括增效、减毒等),从新的角度揭示方剂配伍原则的科学内涵。

#### 5 展望

过去 10 年间,网络生物学和网络药理学的发展为基础医学和药物治疗学的革新提供了新的方向,并带动了新药发现模式从传统的“单一靶点驱动”向“信号通路驱动”、“网络调控驱动”等方向转变,以研发基于网络调控的创新药物。网络生物学也为解析中药复杂体系、阐述中医药理论的科学内涵提供了新的思路和方法。构建完善的现代中药创制方法学将是一个持续的系统工程,需要不断整合生命科学与中医药学知识,融汇来自多个学科的现代科学技术。有理由相信,网络生物学与网络药理学将成为推动中医药传承与创新发展的有益臂助。

#### [参考文献]

- [1] Janssens A C J W, Khoury M J. Predictive value of testing for multiple genetic variants in multifactorial diseases: implications for the discourse on ethical, legal and social issues[ J]. Ital J Pub Health, 2006, 3(3/4): 35.
- [2] Wray N R, Goddard M E, Visscher P M. Prediction of individual genetic risk of complex disease[ J]. Curr Opin Genet Dev, 2008, 18(3): 257.
- [3] Frantz S. Drug discovery: playing dirty[ J]. Nature, 2005, 437(7061): 942.
- [4] Zimmermann G R, Lehar J, Keith C T. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts[ J]. Drug Discov Today, 2007, 12(1/2): 34.
- [5] SansDodd E. Target-based drug discovery: is something wrong[ J]. Drug Discov Today, 2005, 10(2): 139.
- [6] Barabasi A L, Oltvai Z N. Network biology: understanding the cell's functional organization[ J]. Nat Rev Genet, 2004, 5(2): 101.
- [7] Hopkins A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[ J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682.
- [8] Hopkins A L. Network pharmacology[ J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110.
- [9] Ergun A, Lawrence C A, Kohanski M A, et al. A network biology approach to prostate cancer[ J]. Mol Syst Biol, 2007, 3: 82.
- [10] Lin J, Hao T, Shaw C, et al. A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration[ J]. Cell, 2006, 125(4): 801.
- [11] Maayan A, Jenkins S L, Goldfarb J, et al. Network analysis of FDA approved drugs and their targets[ J]. Mt Sinai J Med



- 2007, 74(1): 27
- [ 12] Xie L, Li J, Xie L, et al. Drug discovery using chemical systems biology: identification of the protein-ligand binding network to explain the side effects of CETP inhibitors[ J]. PLoS Comput Biol 2009, 5(5): e1000387
- [ 13] Keiser M J, Setola V, Ihm J J, et al. Predicting new molecular targets for known drugs[ J]. Nature 2009, 462(7270): 175.
- [ 14] Jia J, Zhu F, Ma X, et al. Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives[ J]. Nat Rev Drug Discov 2009, 8(2): 111
- [ 15] Morphy R, Kay C, Rankovic Z. From magic bullets to designed multiple ligands[ J]. Drug Discov Today 2004, 9(15): 641
- [ 16] Yildirim M A, Goh K-I, Cusick M E, et al. Drug-target network[ J]. Nat Biotechnol 2007, 25(10): 1119
- [ 17] Campillos M, Kuhn M, Gavin A C, et al. Drug target identification using side-effect similarity[ J]. Science 2008, 321(5886): 263
- [ 18] Keiser M J, Roth B L, Amburster B N, et al. Relating protein pharmacology by ligand chemistry[ J]. Nat Biotechnol 2007, 25(2): 197.
- [ 19] Hwang W C, Zhang A, Ramanathan M. Identification of information flow-modulating drug targets: a novel bridging paradigm for drug discovery[ J]. Clin Pharmacol Ther 2008, 84(5): 563
- [ 20] Oltvai Z N, Barabasi A L. Systems biology: Life's complexity pyramid[ J]. Science 2002, 298(5594): 763.
- [ 21] Goh K I, Cusick M E, Valle D, et al. The human disease network[ J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(21): 8685
- [ 22] Keith C T, Borisy A A, Stockwell B R. Multicomponent therapeutics for networked systems[ J]. Nat Rev Drug Discov 2005, 4(1): 71.
- [ 23] Borisy A A, Elliott P J, Hurst N W, et al. Systematic discovery of multicomponent therapeutics[ J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(13): 7977.
- [ 24] Toda N, Tago K, Manamoto S, et al. A conformational restriction approach to the development of dual inhibitors of acetylcholinesterase and serotonin transporter as potential agents for Alzheimer's disease[ J]. Bioorg Med Chem 2003, 11(20): 4389
- [ 25] Wang Y, Yu L, Zhang L, et al. A novel methodology for multi-component drug design and its application in optimizing the combination of active components from Chinese medicinal formula shenmai[ J]. Chin Biol Drug Des 2010, 75(3): 318
- [ 26] Wang L, Zhou G B, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia[ J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(12): 4826

## Building methodology for discovering and developing Chinese medicine based on network biology

WANG Yi<sup>1</sup>, GAO Ximei<sup>2</sup>, ZHANG Boli<sup>2</sup>, CHENG Yiyu<sup>1\*</sup>

(1 Department of Chinese Medicine Science & Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China;

2 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

**[ Abstract ]** In this article, we introduced the concept and technology of network biology and network pharmacology, and proposed the possible strategy for building the methodology for discovering and developing Chinese medicine based on network biology. The concept of network pharmacology of Chinese medicine and its potential application in the modernization of traditional Chinese medicine was also discussed.

**[ Key words ]** network biology; network pharmacology; multi-target drug design; network pharmacology of Chinese medicine

doi 10.4268/cjmm.20110228

[责任编辑 张宁宁]