

网络药理学：药物发现的新思想

刘艾林, 杜冠华*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 新药研发是医药产业发展的核心驱动力, 也是社会发展的重要需求, 但近年来, 随着对药物研发要求的不断提高, 新药研发正面临着巨大困难, 单靶点高选择性的新药研发思想遇到了挑战, 已经显示出发展的局限性。网络药理学是近年来在单靶点药物研究的基础上提出的新药发现新策略。本文围绕网络药理学的形成基础和目前研究现状, 探讨网络药理学发展的方向和应用前景, 同时分析网络药理学的局限性和存在的问题, 并通过与传统中医药学理论和中药复方有效成分组学的思想相比较, 探讨网络药理学在新药研发中的应用。

关键词: 疾病-药物网络; 网络药理学; 网络计算方法; 药物发现

中图分类号: R96

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 12-1472-06

Network pharmacology: new guidelines for drug discovery

LIU Ai-lin, DU Guan-hua*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: The development of new drug is not only the main driving force for the development of pharmaceutical industry, but also plays a very important role in the social development. However, with the increasing demands, new drug development is facing great difficulties in recent years. The hypothesis of highly selective single-target is meeting the challenges because of its limitations. Network pharmacology has been one of the new strategies for new drug discovery based on single-target drug research in recent years. This paper focused on the basis of network pharmacology and its research progress, discussed its development direction and application prospects, and analyzed its limitations and problems as well. The application of network pharmacology in new drug development is discussed by comparing its guidelines with those of traditional Chinese medicine theory and Effective Components Group hypothesis of Chinese medicines.

Key words: disease-drug network; network pharmacology; network computational approach; drug discovery

药物除了能够解除疾病给人们带来的痛苦, 提高人口健康水平, 同时在社会经济发展中也发挥着重要作用, 医药产业已经成为经济建设中十分重要的组成部分, 良好的医药产业发展, 可以从多方面促进社会经济建设的发展。随着社会的发展、科学的进步和生活水平的不断提高, 人们对于健康水平和生

活质量的要求也在快速提高, 不仅体现在对预防疾病的更加重视, 对于治疗疾病的要求也在发生着观念的变化。因此, 药物作为防治疾病的重要工具, 越来越受到人们的重视^[1]。

然而, 近十年来, 随着对药物研发要求的不断提高, 新药研发正面临着巨大困难, 单靶点高选择性的新药研发思想遇到了挑战, 已经显示出发展的局限性。系统生物学的研究揭示了药物发挥作用的网络结构, 表明与多靶点药物相比较, 高选择性单靶点药物可能出现低于预期的临床疗效。而多向药理学对于解决新药开发中的疗效和毒性问题, 具有重要意义^[2]。

收稿日期: 2010-06-03.

基金项目: “十一·五”重大新药创制项目 (2008ZX09401-004, 2009ZX09301-003-2-1, 2009ZX09302-003 和 2009ZX09501-021); 卫生行业科研专项 (200802041); 北京市自然科学基金资助项目 (7103172).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63165184, E-mail: dugh@imm.ac.cn

网络药理学是在网络生物学与多向药理学的基础上提出的药物设计的新思想, 将有利于扩大现有可用药物靶点空间, 是新药发现的新策略之一。本文围绕网络药理学的概念和目前研究现状, 探讨网络药理学发展的方向和应用前景, 同时分析网络药理学的局限性和存在的问题, 并通过与传统中医药学理论和中药复方有效成分组学的思想相比较, 探讨了网络药理学在新药研发中的应用。

1 新药研发面临的困境

近年来, 在新药研发过程中, 虽然引入了许多新技术、新方法和新策略, 但新药发现的数量并没有因此得到明显提高, 反而呈现下降趋势^[3], 说明新药发现的难度不断加大, 医药产业的生产力总体上呈下降趋势。据统计, 过去十余年中, 新药因临床试验失败而被淘汰的主要因素包括缺乏有效性 (占 30%) 和安全性 (占 30%)。这些被淘汰的新药均以先进的理论为指导, 以科学的方法为基础, 是典型的原始创新, 在临床前研究甚至早期临床研究中都显示出良好的发展前景, 但在新药开发后期却以失败而告终^[2], 使新药开发企业损失惨重, 研发成本大大提高, 同时医生和患者也因此失去了更多的药物选择和疾病治疗机会^[4-9]。

虽然诸多原因造成了新药研发后期的失败率不断增高, 但最根本的问题可能不是技术、环境、科学问题, 而是指导我们进行新药发现的哲学思想问题。在过去的十多年中, 新药研发后期失败的比率增高与疾病相关单靶点高选择性药物设计的主导思想是同时发生的。这种理性药物设计思想, 更准确地说, 基于“一个基因, 一种药物, 一种疾病”的指导思想, 其基本假设是更安全有效的药物来自于高选择性配体的设计, 其潜在的不良反应或毒副作用已经排除。然而, 二十多年来, 高选择性的新药设计, 提高了新药临床试验失败的比率, 使我们不得不认真反思这一指导思想的科学性和正确性^[2]。

与此类似, 传统思想认为, 药物与疾病的关系为锁钥关系, 即一把钥匙开一把锁, 但事实上, 这种思想已经被多把钥匙开一把锁和一把钥匙开多把锁的事实所质疑。Yildirim 等^[10]对现有药物及其靶点的分布情况进行了分析, 发现很多结构不同的药物可以作用于相同的药物靶点, 如作用于靶点 DRD2 的药物有 40 个, 作用于靶点 HRH1 的药物有 51 个。而且, 大部分药物都有若干个靶点, 有些药物甚至有多个靶点, 如丙酰马嗪和异丙嗪各有 14 个靶点, 奥氮平和齐拉西酮各有 11 个靶点。因此, 过于简单的新药研

发指导思想, 是当前新药研发面临困境的根本原因。

2 网络药理学形成的基础

对于复杂疾病的研究与防治的突破, 必须从思想理念上和研究方法学上寻找突破。功能基因组学 (functional genomics)^[11]、蛋白组学 (proteomics)^[12]、系统生物学 (system biology)^[13]、多向药理学 (polypharmacology)^[14]、网络药理学 (network pharmacology)^[2]等新兴学科正是在这种情况下应运而生的, 为困境中的新药研发带来新的希望。其中, 网络药理学形成的基础则是系统生物学和多向药理学的融合与发展^[15]。

功能基因组研究发现, 许多模式生物的单基因敲除 (single-gene knockouts) 很少对生物的表型 (phenotype) 有效, 其中大约只有 19% 的基因是必需的^[16-18]。在酵母的全基因组纯合子缺失实验中, 发现只有 15% 的基因敲除在理想条件下出现适当的缺陷^[19]。在小鼠基因组实验中, 删除每个可药基因 (druggable gene)^[20], 并进行一系列的表型分析, 发现约 10% 的基因敲除与表型有关, 对于靶点确证可能有意义^[21-23]。这种表型的稳定性可以理解为与基因冗余功能和信息通路的代偿有关。

生物途径和相互作用网络分析表明, 生物系统的稳定性源于生物系统的网络结构^[24-26]。许多生物网络的无标度性质 (scale-free nature), 导致任一节点的缺失并不影响系统的表型, 系统的表型也可以依赖于与该节点密切连接的其他若干节点。相互作用网络的稳定性特征, 对于新药发现具有深远的意义。

经网络生物学预测, 在大多数情况下, 个别节点的缺失对于疾病网络的影响很小, 而多种蛋白的调节或多种因素的影响则很可能改变稳定的表型^[27, 28]。许多模式系统的双敲除实验表明, 虽然两个基因的单敲除可能没有效果, 但同时缺失则可能产生致命的或致病的结果。研究表明, 化学干预使基因缺失时的合成致死性 (synthetic lethality) 增强^[29]。在理想条件下, 酵母中只有 34% 的单基因缺失是致命性的。然而, 当酵母全基因组的单基因敲除后, 经不同小分子库和不同环境条件下的筛选与评价, 发现基因敲除的显性表型 (a growth phenotype) 提高了 63%, 表明在其中至少一种环境条件下, 小分子的进攻使 97% 的基因表现出相应的缺陷^[30]。总之, 尽管在任一环境条件下, 大多数基因可能是冗余的, 但当基因干扰与化学损伤同时出现时, 基因的冗余度则大大降低。

随着人们对生物系统网络作用的稳定性和冗余性的逐步认识, 高选择性单靶点的新药研发思想受

到极大的挑战^[27, 31-34], 药物发现的新途径——多向药理学正在兴起^[27, 28, 31, 32, 35-40]。多向药理学是关于一个化合物与两个或两个以上分子靶点特异性结合的药理学。与 Paracelsus 原理相似, 药物与毒物的区别在于剂量的不同^[2]。因此, 在提高化合物药效的同时, 了解其毒性, 研究药物的多向药理学及其对生物网络和表型的影响是必不可少的。

网络药理学正是在系统生物学和多向药理学快速发展的基础上提出的药物设计新方法和新策略, 内容涉及系统生物学, 网络生物学分析, 基因的连接性和冗余度以及基因的多效性。网络药理学超越单靶点思想的束缚, 从多靶点的研究策略出发, 为我们提供了新药发现的一种新策略, 以提高药物的临床疗效, 降低其毒副作用——此为药物研发失败的两个最重要因素。虽然网络药理学的提出, 已引起广泛的关注, 但在制药行业的广泛应用还需要时间去积累数据, 探索计算方法, 并开发专业应用软件, 以合理优化化合物的多种活性, 平衡其类药性, 控制其不必要的脱靶效应 (off-target effects)。无论如何, 网络药理学的提出为目前新药发现面临的困境, 带来了新的希望^[2]。

3 网络药理学的算法探索

虽然功能强大的网络药理学专业工具软件尚未出现, 但现有的药物设计技术, 包括计算机图形学、大功率辐射源 (high-power radiation sources)、计算处理能力 (computational processing power)、虚拟筛选等技术, 为网络药理学专业软件的开发奠定了坚实的基础。通过整合网络搜索算法和生物活性预测方法等有关软件工具, 建立系统可靠的**基因网络库、蛋白网络库、疾病网络库和药物网络库**, 结合实验结果, 不断改进、丰富和完善软件系统, 使网络药理学成为新药研发中的常规研究策略。

根据网络药理学的特点, 近年来科学家们对于构建**疾病-靶点-药物网络**的算法或软件进行了一些有益的探索, 其中有些软件已得到成功的应用。

3.1 Random walk 算法 Random walk 算法是一种经典的计算方法, 它通过不断采取随机步长, 来模拟研究对象的运行轨迹, 这种方法已被广泛应用于许多学科领域。应用 Random walk 算法, 从任意一个节点 (疾病, 或靶点, 或药物) 出发, 随机计算该节点与其邻近节点的相似性, 构建**疾病-靶点-药物网络**, 以揭示药物-靶点网络各节点之间的相关性^[41, 42]。

3.2 PRINCE 算法 Vanunu 等^[41]发展了一种优先算法即 PRINCE 算法, 其计算过程如下: 首先查询一个

疾病, 记为 Q, 与该疾病具有不同相似性的其他疾病, 分别记为 $d_1 \sim d_m$ (m 表示其他疾病数), 较粗的连线表示较大的相似性, 然后用虚线将这些类似疾病与其已知因果基因连接起来, 用 P 表示, 作为计算的初始信息。P1~Pn (n 表示相互作用蛋白数) 形成的关联网络是从蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 网络得到的, 其相互作用用黑线连接, 粗线表示较高的可信度。打分函数的计算采用迭代增殖法。在每一次迭代中, 每个蛋白向它的邻近蛋白泵出信息流, 同时也从邻近蛋白接收信息流。蛋白的颜色与它们在指定迭代计算中接收的信息流相对应, 迭代接收的颜色越深表示信息流量越高。经过几次反复迭代, 流动到每个节点的流量收敛之后, 根据节点的流量, 对蛋白质进行打分。

3.3 CIPHER 软件 Wu 等^[43]开发了人类疾病基因网络的专业软件 CIPHER。CIPHER 软件的计算过程如下: 首先将人类表型网络、蛋白网络和基因-表型网络组合成一个集成网络, 然后对特定表型和基因任意组合 (p, g), 以计算表型 p 之间的相似性, 通过集成网络计算基因 g 之间的近似性。最后计算表型 p 和基因 g 之间的线性相关性, 并作为二者之间的一致性打分。

3.4 应用软件 Pajek Nibbe 等^[44]提出了集成蛋白组学优选法 (an integrated, proteomics-first approach), 并开发了应用软件 Pajek, 用于疾病表型候选子网络的发现。该方法将疾病密切相关靶点作为信息流的种子, 在数据库中搜寻其相互作用组, 发现若干个候选子网络, 然后分别对它们进行打分。对于得分高的子网络, 需要建立实验模型进行评价, 以验证子网络中各节点在疾病发生发展过程中的相互关系及其作用。应用这种方法, 已经构建了疾病预测性能良好的 CRC (human colorectal cancer) 蛋白子网络。

4 网络药理学的初步应用

网络计算方法的发展与专业计算机软件的开发, 将有力地促进网络药理学的应用。网络药理学通过药物-药物网络的构建, 疾病-药物网络的构建以及疾病-疾病网络的构建, 预测化合物的临床疗效、作用途径和毒副作用, 为提高化合物的临床疗效并降低毒性提供有价值的信息。基于现有的基因库、蛋白库和药物库, 科学家们对于网络药理学的应用进行了初步的探索。

Hu 等^[45]利用 GEO (Gene Expression Omnibus) 的数据集 GDS, 借助改进的 Python 程序, 对人类疾病和药物的基因组表达谱进行了系统的大规模的分

析, 构建了疾病-疾病网络, 疾病-药物网络, 药物-药物网络, 并用于药物的快速重新定位以及药物靶点或作用途径的确证。该网络通过对大约 7 000 个公用转录谱的比较, 归纳出 170 027 个显著相互作用, 形成网络, 其中不少于 60% 的疾病-疾病之间的关联与医学主题词 (主题词) 疾病分类树所确定的疾病领域相同, 其余疾病的关联提示, 通过发现看似无关疾病之间的关系, 可以推动分子水平疾病分类学的发展, 如双相性精神障碍 (bipolar disorder) 和遗传性痉挛性截瘫 (hereditary spastic paraplegia) 之间的关联, 光化性角化病 (actinic keratosis) 与癌症之间的关联。在 5 008 个疾病-药物的连接中, 负相关提示现有药物具有新的适应症, 如一些抗疟药可以用于克罗恩病 (Crohn's disease) 的治疗, 许多药物可以用于亨廷顿病 (Huntington's disease) 的治疗; 而正相关则表示药物可能具有副作用, 如他莫昔芬 (tamoxifen) 的致癌性质。研究者基于 3.7 万个药物-药物之间的关联, 通过与靶点和途径的叠合, 得到一些新发现, 如 KCNMA1 是洛贝林 (lobeline) 的潜在分子靶点, 细胞凋亡 DNA 片段和 G₂/M 期 DNA 损伤检验点调控是柔红霉素 (daunorubicin) 的潜在途径和靶点等。

在显著相关的疾病-疾病关联中, 正相关约占 70%, 其余为负相关。尽管两个负相关的疾病可能是互相排斥的, 但大部分疾病的关联却仅仅反映了相反的生物调节过程的存在。如痣是一种皮肤色素的良性增生, 是在皮肤表面形成的黑色素细胞, 在出生时或年幼时已经出现^[46]。痣与癌类疾病呈负相关, 可能是因为痣是良性的。癌类疾病 (如腺癌、结肠癌、Barrett 食管) 与肌肉疾病 (包括肌肉萎缩、肌病、皮肤炎等) 呈负相关, 可能源于癌类特征细胞的过度生长。

此外, 网络药理学对于抗流感新靶点和新药的发现也具有指导作用。众所周知, 流感病毒是 RNA 病毒, 其已知编码蛋白总计 11 个, 如此小的编码能力使得病毒必须利用宿主细胞的许多物质及其功能才能完成其复制周期。因此, 对于这些宿主细胞的认识, 不仅使我们认识到病毒所利用的细胞的分子途径, 而且也为我们开发抗病毒药物提供更多的药物靶点。König 等^[47]基于全基因组的 RNA 干扰筛选, 运用集成系统方法 (integrative system approach), 评价了病毒复制早期必需的 295 个细胞辅助因子。其中, 与激酶调节信号系统 (kinase-regulated signalling)、泛素化 (ubiquitination) 和磷酸酯酶活性 (phosphatase

activity) 有关的细胞因子富集度最高, 181 个细胞因子组成了宿主-病原体之间高度显著相关的相互作用网络。基因子集的进一步分析表明, 其中 23 个细胞因子对于病毒进入宿主细胞是至关重要的, 包括液泡 ATP 酶 (vacuolar ATPase, vATPase) 和 COPI-蛋白家族成员, 成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 蛋白以及糖原合酶激酶 3 [(GSK3)-b]。10 个蛋白与病毒侵入细胞后的复制过程有关, 包括入核成分 (nuclear import components)、蛋白酶以及钙/钙调蛋白依赖的蛋白激酶 IIB (CAMK2B)。值得关注的是, 猪源流感病毒 H1N1 的复制也依赖于上述这些宿主细胞因子。实验证明, 几个小分子抑制剂, 包括 vATPase 和 CAMK2B 的小分子抑制剂, 对于流感病毒的复制具有拮抗作用。

5 存在问题

尽管网络药理学刚刚起步, 但已受到广泛关注。研究者开发了专业软件, 用于药物网络、疾病网络和药物-疾病网络的构建, 已初步体现了网络药理学的独特优势, 如可扩展性、有效性和可靠性等。但网络药理学的发展毕竟刚刚起步, 方兴未艾, 很多方面, 特别是网络药理学计算所需要的基础数据, 还有待于系统、全面地积累与整合, 未来发展之路还很漫长, 主要体现在^[48]: ① 大部分图谱信息来源于不同的实验条件。网络药理学属于定量药理学或药物设计的学科范畴, 其研究基础是从实验中获得的图谱数据, 但由于目前用于网络计算的大部分图谱信息来源于不同的实验条件, 在计算两个相似或相同的疾病时, 具有很低的相关性, 呈现出假阴性; ② 已经评价的小分子化合物及其作用靶点数量均有限。鉴于生物医学的发展进程, 目前仅对部分小分子化合物在少数靶点蛋白上进行了筛选评价, 因此不能揭示其完整的药理作用; ③ 公用数据库的信息有限。目前国际上可以共享的数据库信息均倾向于某些热点研究领域, 因此其信息均存在不同程度的局限性。

6 展望

虽然我们很难断言上述不足何时可以克服, 或者是否可以克服, 但随着疾病和药物相关基因组图谱和蛋白组图谱的不断积累, 以及网络计算方法和计算软件的发展与完善, 网络药理学也必将得到快速发展, 为新药研发提供更多更有意义的信息。网络药理学的提出与初步应用提示我们: “一个基因, 一种药物, 一种疾病” 的药物研发思想过于简单, 而多个靶点、多个途径形成的相互协同、相互制约的网络思想才能更好地指导新药研发, 促进医药事业的快

速发展。总之,网络药理学的药物设计新思想,对于提高新药临床疗效、降低毒性以及作用机制研究必将产生深远的影响。

在指导临床用药方面,网络药理学与中医药理论有一些相似之处。网络药理学研究发现,同一疾病在不同发展阶段,其相关功能基因或功能蛋白发挥的作用不同,因此可以采用同病异治的原则。而有些功能蛋白在多个疾病中起中枢 (hub) 调控作用,因此可以采取异病同治的原则。网络药理学的同病异治和异病同治的原则与中医药学的内涵基本上是一致的,只是二者对于疾病的认识和处理方式不同。

近年来,在中医药现代化研究过程中,在中医药理论指导下,提出了一些新的指导思想,如中药复方有效成分组学、有效成分群^[49]等,其中中药复方有效成分组学^[50, 51]与网络药理学的哲学思想有许多相似之处。中药复方有效成分组学认为中药复方的药效作用是通过中药中多个有效成分形成的有效成分组与疾病相关多个靶点的相互作用,相互调节的结果。其有效成分组包括主要有效成分、次要有效成分以及协同有效成分,多种具有不同药效作用的有效成分的相互作用,形成有效成分-有效成分关联网络的有机组合,协同调节疾病相关主要靶点、次要靶点和协同靶点形成的疾病网络,使病理条件下机体的多个非平衡状态调节到新的平衡状态,最终达到治愈疾病的目的。可见,中药有效成分组学是对中医药理论的继承和发展,是中药网络药理学,促进了中药的现代化研究^[52, 53],对于中药的国际化将具有指导意义。

References

- [1] Du GH. High-throughput Drug Screening (高通量药物筛选) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2002.
- [2] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4: 682–690.
- [3] Hughes B. 2008 FDA drug approvals [J]. Nat Rev Drug Discov, 8: 93–96.
- [4] Pan JH. New paradigm for drug discovery based on network pharmacology [J]. Chin J New Drugs Clin Rem (中国新药与临床杂志), 2009, 28: 721–726.
- [5] Zhen YS. Research and Development of Anticancer Drugs (抗肿瘤药物研究与开发) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2004.
- [6] Cohn LJ. Torcetrapib and coronary events [J]. N Engl J Med, 2008, 358: 1863–1864.
- [7] Tardif JC, McMurray JJ, Klug E, et al. Effects of succinobucol (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomised,

- double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2008, 371: 1761–1768.
- [8] Hawker GA, Katz JN, Solomon DH. The patient's perspective on the recall of Vioxx [J]. J Rheumatol, 2006, 33: 1082–1088.
- [9] Chyau J. Casting a global safety net—a framework for food safety in the age of globalization [J]. Food Drug Law J, 2009, 64: 313–334.
- [10] Yildirim MA, Goh KI, Cusick ME, et al. Drug-target network [J]. Nat Biotechnol, 2007, 25: 1119–1126.
- [11] Dyer MR, Cohen D, Herrling PL. Functional genomics: from genes to new therapies [J]. Drug Discov Today, 1999, 4: 109–114.
- [12] Cho WC. Proteomics technologies and challenges [J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2007, 5: 77–85.
- [13] Friboulet A, Thomas D. Systems biology—an interdisciplinary approach [J]. Biosens Bioelectron, 2005, 20: 2404–2407.
- [14] Metz JT, Hajduk PJ. Rational approaches to targeted polypharmacology: creating and navigating protein-ligand interaction networks [J]. Curr Opin Chem Biol, 2010, 14: 498–504.
- [15] Goh KI, Cusick ME, Valle D, et al. The human disease network [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 8685–8690.
- [16] Zambrowicz BP, Sands AT. Modeling drug action in the mouse with knockouts and RNA interference [J]. Drug Discov Today Targets, 2004, 3: 198–207.
- [17] Winzeler EA, Shoemaker DD, Astromoff A, et al. Functional characterization of the *S. cerevisiae* genome by gene deletion and parallel analysis [J]. Science, 1999, 285: 901–906.
- [18] Giaever G, Chu AM, Ni L, et al. Functional profiling of the *Saccharomyces cerevisiae* genome [J]. Nature, 2002, 418: 387–391.
- [19] Deutschbauer AM, Jaramillo DF, Proctor M, et al. Mechanisms of haploinsufficiency revealed by genome-wide profiling in yeast [J]. Genetics, 2005, 169: 1915–1925.
- [20] Hopkins AL, Groom CR. The druggable genome [J]. Nat Rev Drug Discov, 2002, 1: 727–730.
- [21] Austin CP, Battey JF, Bradley A, et al. The knockout mouse project [J]. Nat Genet, 2004, 36: 921–924.
- [22] Zambrowicz BP, Turner CA, Sands AT. Predicting drug efficacy: knockouts model pipeline drugs of the pharmaceutical industry [J]. Curr Opin Pharmacol, 2003, 3: 563–570.
- [23] Zambrowicz BP, Sands AT. Knockouts model the 100 best-selling drugs—will they model the next 100? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2003, 2: 38–51.
- [24] Kitano H. Towards a theory of biological robustness [J].

- Mol Syst Biol, 2007, 3: 137.
- [25] Barabási AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization [J]. Nat Rev Genet, 2004, 5: 101–113.
- [26] Albert R, Jeong H, Barabasi AL. Error and attack tolerance of complex networks [J]. Nature, 2000, 406: 378–382.
- [27] Csermely P, Agoston V, Pongor S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design [J]. Trends Pharmacol Sci, 2005, 26: 178–182.
- [28] Korcsmáros T, Szalay MS, Böde C, et al. How to design multitarget drugs: target search options in cellular networks [J]. Expert Opin Drug Discov, 2007, 2: 1–10.
- [29] Ooi SL, Pan X, Peyser BD, et al. Global synthetic-lethality analysis and yeast functional profiling [J]. Trends Genet, 2006, 22: 56–63.
- [30] Hillenmeyer ME, Fung E, Wildenhain J, et al. The chemical genomic portrait of yeast: uncovering a phenotype for all genes [J]. Science, 2008, 320: 362–365.
- [31] Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia [J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3: 353–359.
- [32] Wermuth CG. Multitarget drugs: the end of the 'one-target-one-disease' philosophy ? [J]. Drug Discov Today, 2004, 9: 826–827.
- [33] Keith CT, Borisy AA, Stockwel BR. Multicomponent therapeutics for networked systems [J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4: 71–78.
- [34] Petrelli A, Giordano S. From single- to multi-target drugs in cancer therapy: when aspecificity becomes an advantage [J]. Curr Med Chem, 2008, 15: 422–432.
- [35] Mencher SK, Wang LG. Promiscuous drugs compared to selective drugs (promiscuity can be a virtue) [J]. BMC Clin Pharmacol, 2005, 5: 3.
- [36] Hopkins AL, Mason JS, Overington JP. Can we rationally design promiscuous drugs ? [J]. Curr Opin Struct Biol, 2006, 16: 127–136.
- [37] Flordellis CS, Manolis AS, Paris H, et al. Rethinking target discovery in polygenic diseases [J]. Curr Top Med Chem, 2006, 6: 1791–1798.
- [38] Dessalew N, Workalemahu M. On the paradigm shift towards multitarget selective drug design [J]. Curr Comput Aided Drug Des, 2008, 4: 76–90.
- [39] Keskin O, Gursoy A, Ma B, et al. Towards drugs targeting multiple proteins in a systems biology approach [J]. Curr Top Med Chem, 2007, 7: 943–951.
- [40] Zimmermann GR, Lehár J, Keith CT. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts [J]. Drug Discov Today, 2007, 12: 34–42.
- [41] Vanunu O, Magger O, Ruppin E, et al. Associating genes and protein complexes with disease via network propagation [J]. PLoS Comput Biol, 2010, 6: e1000641.
- [42] Li Y, Patra JC. Genome-wide inferring gene-phenotype relationship by walking on the heterogeneous network [J]. Bioinformatics, 2010, 26: 1219–1224.
- [43] Wu X, Jiang R, Zhang MQ, et al. Network-based global inference of human disease genes [J]. Mol Syst Biol, 2008, 4: 189.
- [44] Nibbe RK, Koyutuk M, Chance MR. An integrative-omics approach to identify functional sub-networks in human colorectal cancer [J]. PLoS Comput Biol, 2010, 6: e1000639.
- [45] Hu G, Agarwal P. Human disease-drug network based on genomic expression profiles [J]. PLoS One, 2009, 4: e6536.
- [46] Yan AC, Smolinski KN. Melanocytic nevi: challenging clinical situations in pediatric dermatology [J]. Adv Dermatol, 2005, 21: 65–80.
- [47] König R, Stertz S, Zhou Y, et al. Human host factors required for influenza virus replication [J]. Nature, 2010, 463: 813–817.
- [48] Goh KI, Cusick ME, Valle D, et al. The human disease network [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104: 8685–8690.
- [49] He FY, Deng KW, Shi JL, et al. Several basic bottleneck problems about the technology research on the prescription of effective components group of traditional Chinese medicines and the proposed ideas of mathematical characterization [J]. J Chin Med Mater (中药材), 2009, 32: 1–7.
- [50] Du GH. Overview of effective compounds group formulaion in traditional Chinese medical prescription [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2002, 24: 878–880.
- [51] Du GH, Wang YH, Zhang R, et al. Multi-target and multi-component pattern, a superficial understanding of the action mechanism of traditional Chinese medicine [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med (世界科学技术-中医药现代化), 2009, 11: 480–484.
- [52] Wang YH, Du GH. Effective components combination of Xiaoxuming Decoction on anti-Alzheimer's disease [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2005, 27: 993–996.
- [53] Zhang R, Dai Y, Cheng XR. Research on the antithrombotic effect and the action mechanism of the effective components group of Xiao Shuan Tong Luo prescription [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2006, 28: 1479–1481.