



中国中药杂志

China Journal of Chinese Materia Medica

ISSN 1001-5302, CN 11-2272/R

## 《中国中药杂志》网络首发论文

题目：一种基于中医“君臣佐使”理论的加权网络模块划分优化方法  
作者：刘思鸿，赵汉青，高宏杰，佟琳，张磊，张华敏  
DOI：10.19540/j.cnki.cjcmm.20210805.406  
收稿日期：2021-04-26  
网络首发日期：2021-08-06  
引用格式：刘思鸿，赵汉青，高宏杰，佟琳，张磊，张华敏. 一种基于中医“君臣佐使”理论的加权网络模块划分优化方法. 中国中药杂志.  
<https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20210805.406>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

# 一种基于中医“君臣佐使”理论的加权网络模块划分优化方法

刘思鸿<sup>1</sup>, 赵汉青<sup>2</sup>, 高宏杰<sup>1</sup>, 佟琳<sup>1</sup>, 张磊<sup>1</sup>, 张华敏<sup>3✉</sup>

(1.中国中医科学院 中医药信息研究所, 北京 100700; 2.河北大学 中医学院, 河北 保定 071000; 3.中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

\*通信作者 张华敏, 研究员, 主要从事中医药防治心血管策略研究, E-mail: hmzhang@icmm.ac.cn

**摘要** 网络药理学构建的疾病-基因-药物的多层次网络, 可以从整体上预测药物靶点, 已经被广泛用于中医方剂药物物质基础研究和作用机制研究。然而目前大多研究在构建药理网络时将所有的中药在复方中的药效作用都做均一性处理, 没有体现出差异性。另一方面, 也缺乏对于多个成分间协同作用机制的深入挖掘。该研究提出了一种以群体协同为核心的网络模块划分方法, 同时参照中医君臣佐使理论对药理网络进行加权处理, 以痰瘀同治方为例, 构建其治疗心肌缺血再灌注的药理网络, 寻找网络中的群体协同模块, 并结合网络拓扑分析, 对比加权前后的网络变化, 探索寻找网络核心节点的新方法, 从而找到影响复方功效的核心药物。结果显示, 该研究提出的以群体协同为核心的模块划分方法, 可以用于复方药理网络中群体协同模块识别与划分; 提出的基于中医“君臣佐使”理论的加权网络构建方法, 能够基于中药复方药理网络的特性更好地进行模块的识别与划分, 痰瘀同治方的君臣佐使加权网络模块识别与划分结果优于未加权网络; 提出加权接近中心性 (weighted closeness centrality, WCC) 重点节点评价方法, 与传统方法相比能更清晰地发现网络中的关键节点和关系, 从而为分析药物的核心组成、提取出更加准确的药物成分和作用靶点提供依据。

**关键词** 模块划分; 网络药理; 君臣佐使; 加权网络

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210805.406

## An optimization method of weighted network module partition based on TCM theory of "monarch, minister, assistant and guide"

LIU Si-hong<sup>1</sup>, ZHAO Han-qing<sup>2</sup>, GAO Hong-jie<sup>1</sup>, TONG Lin<sup>1</sup>, ZHANG Lei<sup>1</sup>, ZHANG Hua-min<sup>3✉</sup>

(1. Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Hebei University, Baoding 071000, China; 3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**Abstract** The disease-gene-drug multi-level network constructed by network pharmacology can predict drug targets and has been widely used in the study of material basis and mechanism of action of Chinese medicinal prescriptions. However, most of the current studies have normalized the efficacies of Chinese herbal medicines in the compounds during the construction of the network. There is also a lack of in-depth exploration of the mechanism of synergy among multiple components. This study proposed a network module partition method based on group collaboration and the pharmacological network was weighed according to the traditional Chinese medicine (TCM) theory of “monarch, minister, assistant and guide”. Taking the Tanyu Tongzhi Prescription as an example, we constructed its pharmacological network for the treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury. The group collaboration module in the network was identified and the network changes before and after the weighting were compared based on the network topology analysis to explore a new method to find the core nodes of the network as well as the core drugs that affected the efficacy of the compounds. The results showed that the module partition method based on group collaboration could be used to identify and partition group collaboration modules in pharmacological networks of compounds. The proposed weighted network based on the TCM theory of “monarch,

收稿日期: 2021-04-26

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873199); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项 (ZZ140306)

作者简介: 刘思鸿, 助理研究员, 主要从事中医药古籍数字化和文献数据挖掘研究, E-mail: 442513589@qq.com

网络首发时间: 2021-08-06 09:43:35 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2272.R.20210805.1810.006.html>

minister, assistant, and guide” could identify and partition the modules based on the characteristics of the pharmacological network. The identification and partition results of modules of the Tanyu Tongzhi Prescription in the weighted network were superior to those in the unweighted network. The weighted closeness centrality (WCC) evaluation method was conducive to finding key nodes and relations in the network as compared with traditional methods, thereby providing a basis for analyzing the core components of drugs and extracting more accurate drug components and targets.

**Key words** module partition; network pharmacology; monarch, minister, assistant and guide; weighted network

21 世纪是生命科学的时代, 生命科学与生物技术不断创新、交叉与融合, 交叉学科不断涌现。融合系统生物学、多向药理学和生物信息学等多学科交叉的网络药理学作应运而生, 其系统性、整体性的特点与中药复方组方配伍的整体观不谋而合<sup>[1]</sup>。网络药理学构建了疾病-基因-药物的多层次网络, 从整体上预测药物靶点, 提高了药物发现效率, 已经被广泛用于中医方剂药物物质基础研究<sup>[2]</sup>和作用机制研究<sup>[3]</sup>。然而目前网络药理学研究多是基于无权网络, 即仅依据节点与节点之间是否存在某种联系构建网络。在真实的网络中, 其连接的容量和强度方面往往表现出很大的异质性, 如人与人之间不仅存在联系, 这种联系的程度也存在亲疏、远近和强弱之分。中药方剂药理网络也是如此, 根据君臣佐使理论, 不同药物在方剂中发挥的作用不同。引入权重进一步刻画这种网络中实体间关系的差异性, 这种边具有权重的网络就称之为加权网络<sup>[4]</sup>。另一方面, 中药方剂的重要特点在于组成成分的多样性及配伍规律的复杂性, 单纯分析每两个成分间的协同作用并不足以揭示中药方剂中多成分-多靶标的协同功能特点, 更应该从多成分集合或多成分聚类的角度出发来探索中药方剂的协同作用机制。

因此, 本研究提出了一种以群体协同为核心的网络模块划分方法, 同时参照中医君臣佐使理论对药理网络进行加权处理, 以痰瘀同治方为例, 构建其治疗心肌缺血再灌注的药理网络, 寻找网络中的群体协同模块, 并结合网络拓扑分析, 对比加权前后的网络变化, 探索寻找网络核心节点的新方法, 从而找到影响复方功效的核心药物。

## 1 资料与方法

### 1.1 “成分-靶点-疾病”网络的构建

#### 1.1.1 成分信息的收集整理

在公开的中药成分数据库中, 根据中药查找药物的成分信息, 并整理合并, 所用的成分数据库主要包括 TCM Database@Taiwan 数据库(<http://tcm.cmu.edu.tw/>)<sup>[5]</sup>、TCMSP 数据库 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, <https://tcmssp.com/tcmssp.php>)<sup>[6]</sup>、TCMID 数据库 (Traditional Chinese Medicines Integrated Database, <http://119.3.41.228:8000/tcmid/>) 等。

#### 1.1.2 成分对应的靶点信息的收集整理

根据所得到的成分数据, 在 TCMSP 数据库和 Batman-TCM 数据库 (A Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechANism of Traditional Chinese Medicine, <http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)<sup>[7]</sup>中, 寻找其相对应的靶点信息, 并在 UniProt 数据库 (The Universal Protein Resource, <https://www.uniprot.org/>)<sup>[8]</sup>中, 将蛋白名统一转化为基因名, 最终得到成分对应的靶点。基于此, 构建“成分-靶点”网络。

#### 1.1.3 疾病对应的靶点信息的收集整理

以疾病名为关键词, 在 OMIM 数据库 (Online Mendelian Inheritance in Man, <http://www.omim.org/>)、TTD 数据库 (Therapeutic Target Database, <http://db.idrblab.net/ttd/>)<sup>[9]</sup>、GeneCards (<http://www.genecards.org/>)、DiGSeE (<http://210.107.182.61/geneSearch/>)、TCMSP 等数据库中, 收集与疾病相关的靶点, 再将其与“成分-靶点”网络相交, 最终得到的“成分-靶点-疾病”网络。

## 1.2 基于中医“君臣佐使”理论的网络加权方法

网络加权是通过对无权网络的边赋予权重，产生与原网络拓扑结构一致的加权网络。中医方剂遵循中医药基础理论，君臣佐使理论是中医方剂配伍的基础。参照临床经验和预实验结果，取君药的权重为 2，臣药的权重为 1，佐药的权重为 0.6，使药的权重为 0.4。在成分-靶点网络中，按照君臣佐使的药物权重值，给药物对应的成分与靶点之间的关系，即网络中的边赋予权重值，当 1 个成分归属于多个中药时，取其最大的权重值。

## 1.3 基于群体协同模块的模块划分算法

### 1.3.1 群体协同模块的定义

模块可以看作是复杂网络的一个子网络，模块内部的节点连接比较紧密，而模块之间的连接就比较稀疏。所以针对模块结构的研究有助于更好地了解和研究复杂网络。中药及其方剂是通过多成分多靶点作用于疾病的，成分群与靶点群之间的关系是关注的重点。在成分与靶点网络中，所需要识别的就是同时包含成分和靶点的模块，将其定义为群体协同模块，其包含成分、靶点及其两者之间的关系。

### 1.3.2 基于群体协同模块度的模块划分算法

本研究采用自底向上的一种层次聚类的模块划分算法，并结合 Louvain 优化策略，以群体协同模块度为目标，进行模块识别，其基本流程如下。①初始化模块：网络中的每个节点被分配到不同的模块，即初始模块仅包含单个节点。②局部优化：对当前网络中的每个节点，从其相邻节点所在的模块中，寻找在加入此节点后使群体协同模块度增加且增幅最大的相邻模块，将节点从原模块移除并加入其相邻模块；重复这一过程，直到群体协同模块度不再增长。③判断终止条件：判断在步骤②中是否有节点移动且群体协同模块度是否增加，若是，则转到步骤④；若否，则终止。④模块聚合：根据当前的模块划分，构建模块网络，新网络中的节点代表原网络中的模块，转到步骤②。

群体协同模块度计算公式如下。

$$\Delta Q = [2 * m \sum_{in+ki, in} - (2 * m \sum_{all+ki})^2] - [2 * m \sum_{in} - (2 * m \sum_{all})^2 - (2 * m k_i)^2]$$

其中， $m$  为模块  $Q$  中边的总数； $\sum_{in}$  指模块  $Q$  的内部的所有边的权值和，本研究为无向图，故是所有边的权值和的 2 倍； $k_i$  指从节点  $i$  指向模块  $Q$  的边的权值和。 $\sum_{all}$  指所有指向模块  $Q$  中的节点的边的权值和， $\Delta Q$  为最终得到的总模块度值。

## 1.4 群体协同网络分析相关算法

### 1.4.1 局部模块度

模块度是目前常用的一种衡量网络划分质量的方法，最早的定义是由 NEWMAN M E J<sup>[10]</sup>提出来的，其定义如下。

$$Q = \frac{1}{2m} * \sum_{ij} \left[ A_{ij} - \frac{k_i * k_j}{2m} \right] \delta(C_i, C_j)$$

其中， $m$  为网络中边的总数； $A_{ij}$  的取值定义如下：如果点  $i$  和点  $j$  连接，则为 1，否则为 0。 $k_i$  代表点  $i$  的度；函数  $\delta(C_i, C_j)$  的取值定义为：如果  $i$  和  $j$  在一个模块，即  $C_i = C_j$ ，则为 1，否则为 0。

然而这种算法所需的计算量大，且只能评价整个复杂网络的模块划分程度，不利于寻找基于“君臣佐使”规则的模块划分方案。在此基础上，笔者定义了一个群体协同模块的局部模块度，来描述模块内部群体之间的协同关系，子模块度越大，则群体间的协同关系越强。最终群体协同模块的局部模块度 ( $mQ$ ) 定义如下。

$$mQ = \frac{L_{in}}{L_{in} + L_{out}}$$

其中  $L_{in}$  表示若该节点  $C$  属于该模块，社团内部节点连接的边的数目； $L_{out}$  表示若该节点  $C$  属于该模块，模块内部节点与外部节点连接的边的数目，该方法主要是运用贪心思想，用聚类的方法将内



部节点与外部节点联系最多的节点集合起来,从而得到局部模块度。

#### 1.4.2 度中心性 (degree centrality, DC)

度中心性<sup>[11]</sup> (Degree Centrality, DC) 表明如果一个节点的邻居节点越多,那么这个节点就越重要。因此,在本研究中度中心性规定为每个节点与其他节点的连接数除以模块中可能的最大连接数。

$$DC(N_i) = \frac{\text{Degree}}{N-1}$$

#### 1.4.3 接近中心性 (closeness centrality, CC)

接近中心性是 FREEMAN L C<sup>[12]</sup>提出的通过计算节点与网络中其他所有节点的距离的平均值来度量节点重要性的方法。对于一个网络,节点的接近中心性公式如下。

$$CC_i = \frac{1}{l_i}$$

其中,  $l_i$  表示节点  $i$  到网络中其他节点的平均距离,可以用如下公式表示。

$$l_i = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n l_{ij}$$

#### 1.4.4 加权接近中心性 (weighted closeness centrality, WCC)

参考接近中心性,笔者定义了药物的 WCC,从加权网络的角度来判断药物的中心度,可以用如下公式表示。

$$WCC_m = \frac{\sum_i CC_i}{n} \times W_m$$

其中,  $CC_i$  代表中药  $m$  中成分  $i$  的 CC 值,  $W_m$  代表中药  $m$  的权重值。

## 2 结果

### 2.1 构建痰瘀同治方抗心肌缺血再灌注损伤的“成分-靶点-疾病”网络

痰瘀同治方由清半夏、赤芍、川芎、薤白、桂枝等 13 味中药组成,课题组前期证实痰瘀同治方对心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MI/RI) 疗效确切,且疗效优于活血化瘀法和化痰散结法<sup>[13-14]</sup>。因此,本研究以痰瘀同治方为例,构建痰瘀同治方抗心肌缺血再灌注损伤的“成分-靶点-疾病”网络。参照上述的网络构建方法,找到痰瘀同治方的药物成分信息 1 484 个,对应的作用靶点 6 487 个。以 myocardial ischemia and reperfusion injury、myocardial reperfusion injury、ischemia reperfusion injuries、reperfusion injury 等为关键词,在疾病数据库中,收集到 1 455 个疾病靶点。基于以上数据,构建痰瘀同治方抗 MI/RI 的“成分-靶点-疾病”网络,该网络共有 2 890 个节点,25 223 条边。

根据上述的网络加权方法,构建痰瘀同治方抗 MI/RI 的加权“成分-靶点-疾病”网络。

### 2.2 群体协同模块识别

在未加权网络中共识别出 12 个模块 (序号 0~11),总模块度为 0.545。在加权网络中,共识别到 13 个模块 (序号 0~12),总模块度为 0.553。加权与非加权网络识别模块的节点个数、成分和靶点个数、局部模块度见表 1。

表1 群体协同模块识别  
Table 1 Recognition of group collaboration modules

模块号	是否加权	节点数	成分数	靶点数	局部模块度
0	否	192	80	122	0.432
	是	148	65	83	0.508
1	否	113	95	18	0.325
	是	87	54	33	0.370
2	否	180	67	113	0.410
	是	54	45	9	0.364
3	否	85	33	52	0.362
	是	84	40	44	0.461
4	否	62	39	23	0.551
	是	76	30	46	0.331
5	否	132	57	75	0.318
	是	62	39	23	0.584
6	否	98	21	77	0.362
	是	67	24	43	0.297
7	否	77	30	47	0.352
	是	71	25	46	0.457
8	否	15	11	4	0.295
	是	94	17	77	0.529
9	否	93	71	22	0.389
	是	98	40	58	0.357
10	否	2	1	1	0.333
	是	221	123	98	0.482
11	否	2	1	1	0.250
	是	2	1	1	0.500
12	否	—	—	—	—
	是	2	1	1	0.500

根据中医君臣佐使理论对方剂药物进行加权处理，加权网络与未加权网络在模块划分的节点个数、成分个数、靶点个数均有较为显著的差别，见图 1。运用药物加权和加权算法可影响群体协同网络模块识别数量，并提高局部模块度，其对比分析见图 2。

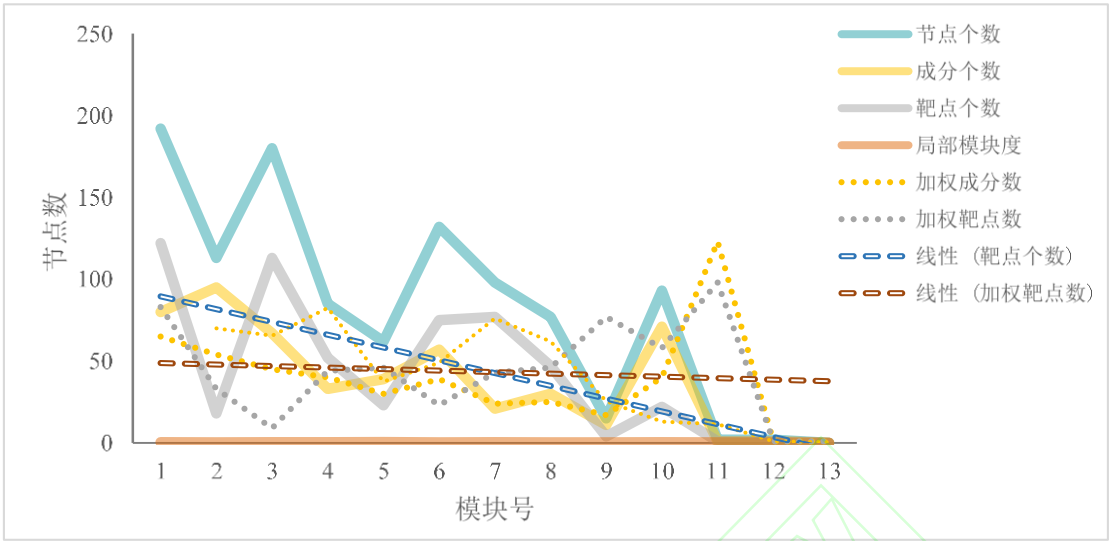


图1 群体协同网络模块节点划分情况  
Fig.1 Node partition of group collaboration modules

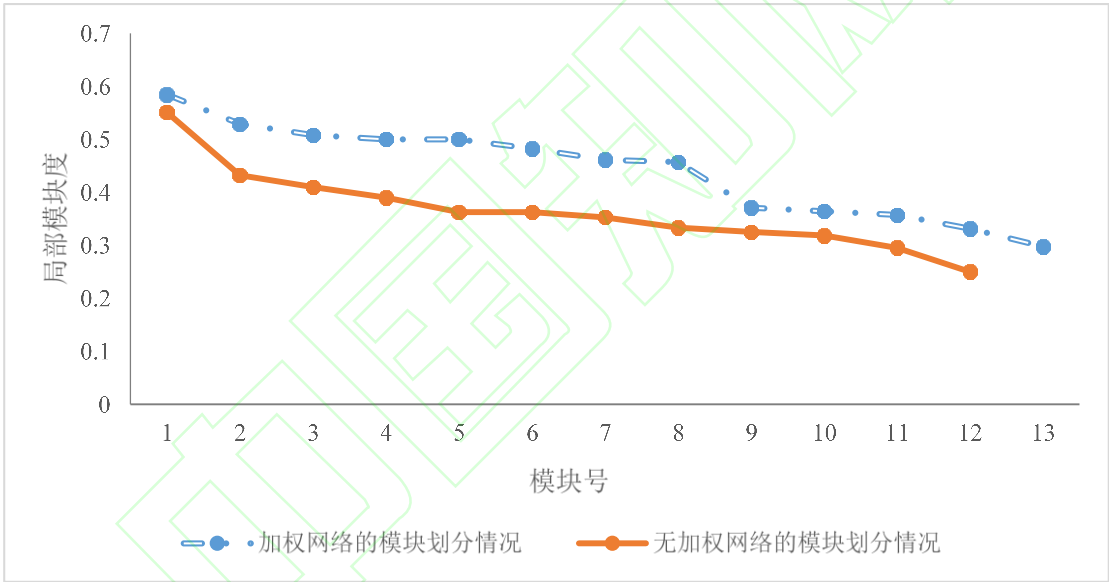
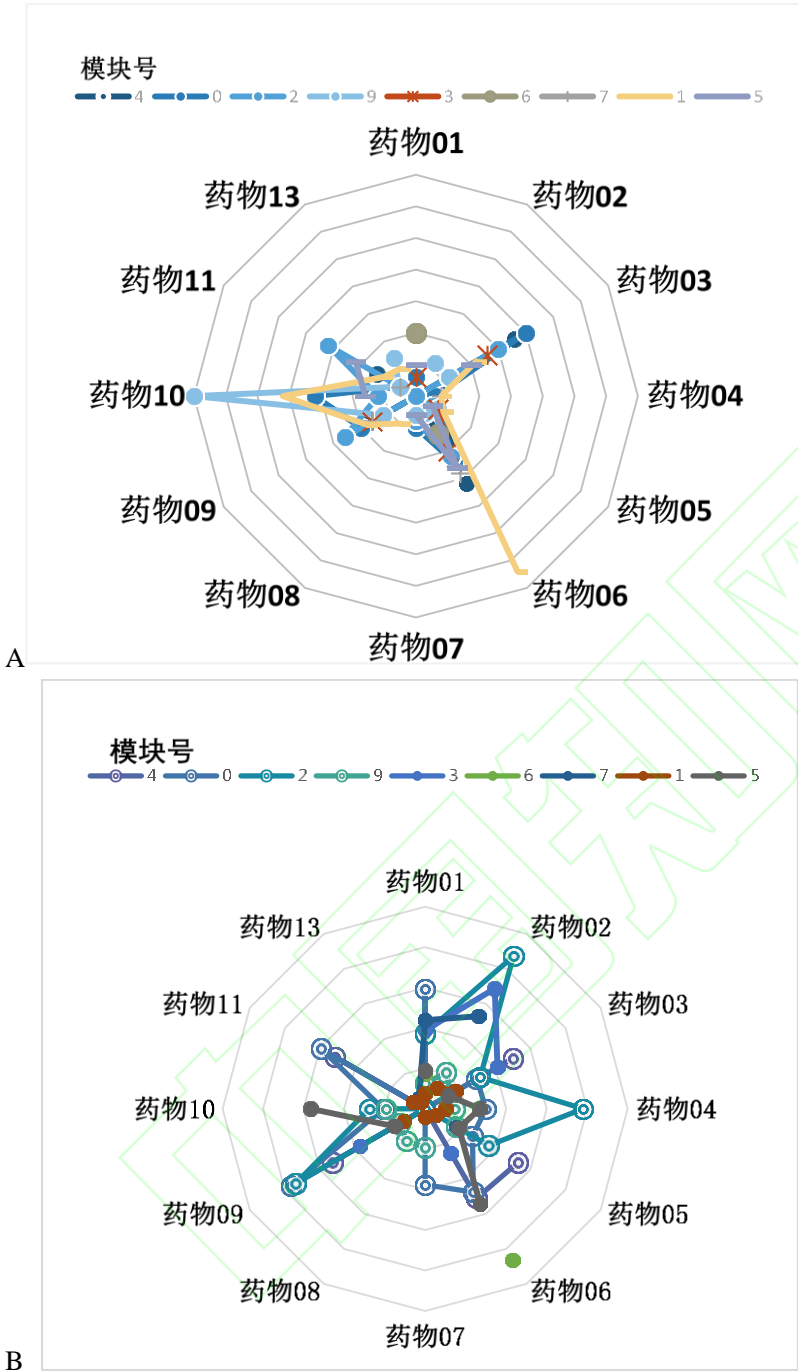


图2 加权算法对局部模块度划分的影响  
Fig.2 Influence of weighted algorithm on partial modularity partition

2.3 未加权网络的模块分析

研究表明<sup>[15]</sup>最优模块度一般在 0.3~0.7，因此分析时排除掉模块度在 0.3 以下的模块，即模块 8 和模块 11。而当模块中节点数据过少 (<3) 时，同样是没有意义的，故排除节点数仅为 2 的模块，即模块 10 和模块 11。对剩余 9 个模块中所包含的成分进行分析。将成分与中药对应起来，多个中药均包含 1 种成分的情况，按照每个中药均有处理。将每个模块中成分的个数大于等于 3 的药物情况纳入统计，统计中药成分个数和 2 个评价节点中心度的指标，即点度中心性 (DC) 和接近中心性 (CC) 的平均值分布情况，见图 3。





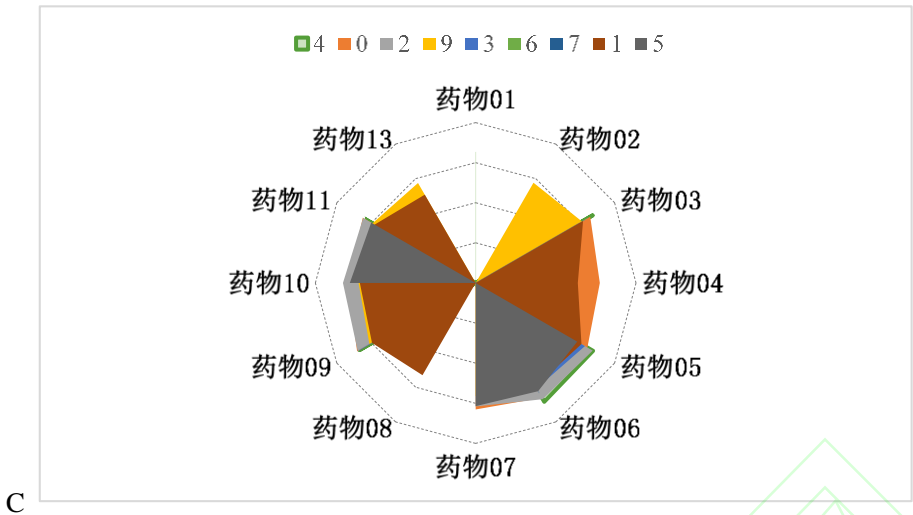
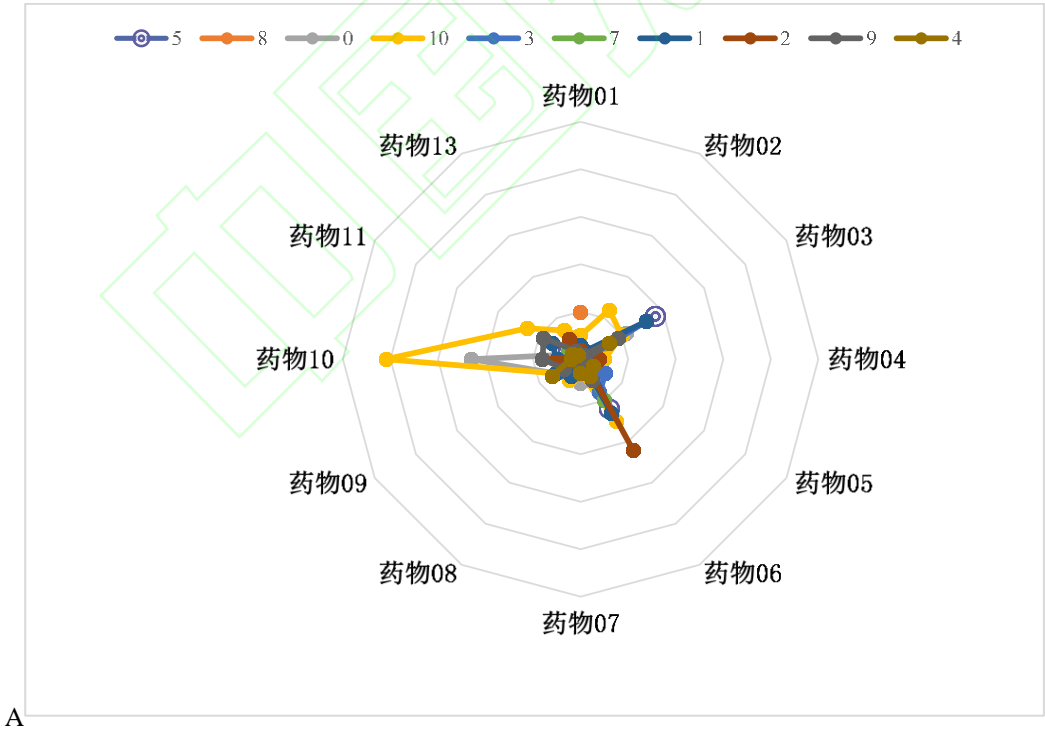
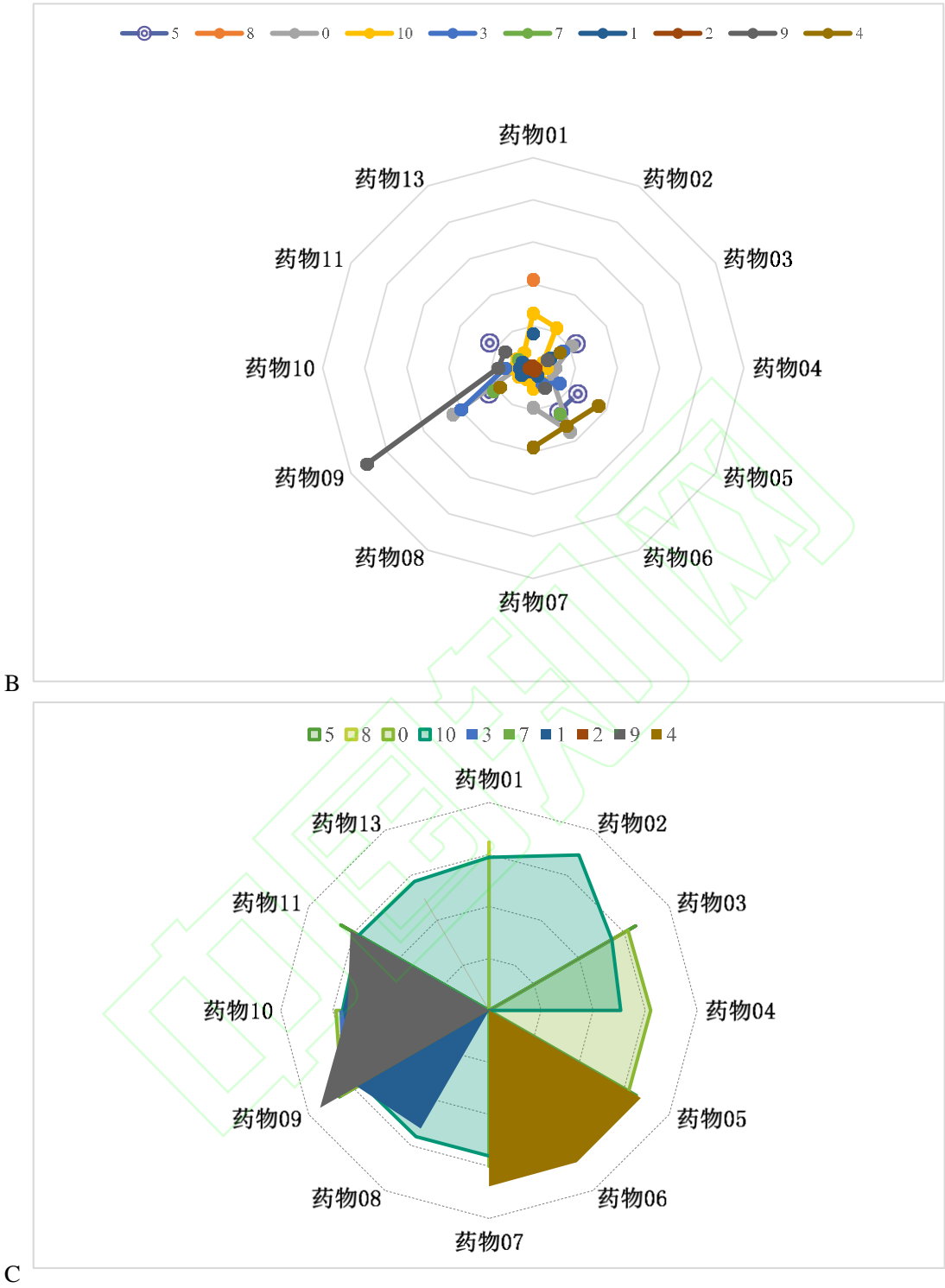


图 3 未加权网络中药成分个数 (A)、度中心性 (B) 和接近中心性 (C)  
Fig.3 Number of components (A), degree centrality (B) and closeness centrality (C) of Chinese herbal medicines in unweighted network

2.4 加权网络的模块分析

同未加权网络一样，排除掉模块度在 0.3 以下的模块（模块 6）及节点数目过少的模块（模块 11、12），对剩余 10 个模块进行分析。将成分与中药对应起来，多个中药均包含一种成分的情况，按照每个中药均有处理。将每个模块中成分的个数大于等于 3 的中药情况纳入统计，统计中药成分个数、点度中心性（DC）的平均值和接近中心性（CC）的平均值分布情况；此外，还统计了加权接近中心性（WCC），从加权网络的角度来观察药物的中心性，见图 4。





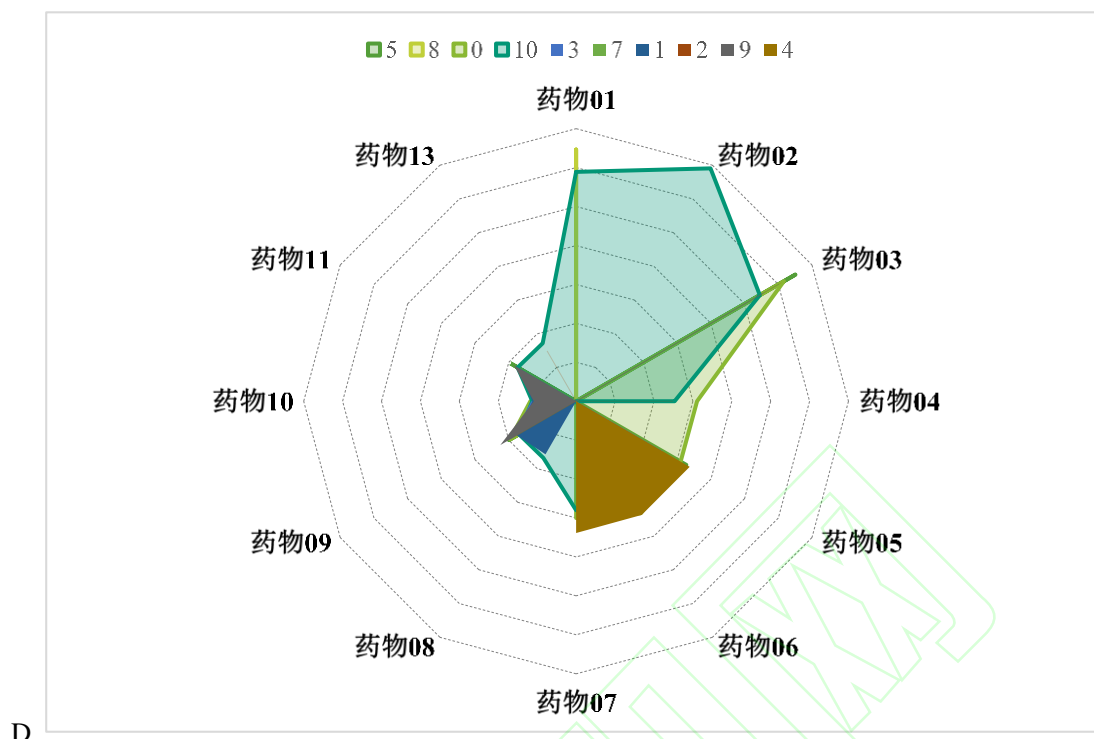


图4 加权网络中药成分个数(A)、度中心性(B)、接近中心性(C)和加权接近中心性(D)

Fig.4 Number of components (A), degree centrality (B), closeness centrality (C) and weighted closeness centrality (C) of Chinese herbal medicines in weighted network

### 3 讨论

2007年, HOPKINS A L教授首次提出了“网络药理学”的概念<sup>[16]</sup>, 其通过构建生物系统的复杂网络, 并采用网络拓扑性质分析等方法来预测网络中不同节点之间的作用与相关性<sup>[17]</sup>, 从整体角度认识药物与机体的相互作用关系、阐释疾病发生和发展的全过程。网络药理学从整体性、系统性的角度去探索药物与疾病之间的潜在关系, 这恰好与中药方剂多成分、多靶点及系统调控的思想相互吻合, 因而迅速被应用于寻找中药及方剂的潜在治疗靶点<sup>[18]</sup>、阐述药物药理作用<sup>[19]</sup>、诠释方剂配伍的科学内涵<sup>[20]</sup>等相关领域的研究。

#### 3.1 基于群体协同计算的模块划分

网络药理学研究的核心之一是生物系统复杂网络的构建。目前的大部分网络药理学研究关注于潜在的药效成分集合及靶标集合的预测, 缺乏对不同成分间协同关系的深入研究及对潜在协同机制的阐释。尽管也有部分研究关注于方剂中不同成分间的协同作用, 如李梢等提出一种基于网络靶标的药物协同分析方法: NIMs, 该方法首先通过整合2个药物的靶标在蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络中的拓扑得分及药物间的表型相似性获得药物协同得分, 对药物组合的协同作用进行排序<sup>[21]</sup>。国内学者还通过对比药物组合的靶标在蛋白质交互网络中的分布探讨药物组合的作用机制<sup>[22]</sup>; 根据现有的药物组合构建药物鸡尾酒网络, 并基于该网络预测新的潜在药物组合<sup>[23]</sup>。然而, 这类方法主要考虑靶标在PPI网络上的关联, 而忽略通路层面的相互作用; 另一方面, 这类方法仅仅关注2个成分间是否存在协同作用, 缺乏对于多个成分间协同作用机制的深入挖掘。然而, 中药方剂的重要特点在于组成成分的多样性及配伍规律的复杂性, 单纯分析每2个成分间的协同作用并不足以揭示中药方剂中多成分-多靶标的协同功能特点, 更应该从多成分集合或多成分聚类的角度出发来探索中药方剂的协同作用机制。

因此, 本研究中提出了一种基于群体协同模块度的模块划分方法, 目标为寻找网络中群体与群体之间的关联关系, 而非个体与个体之间的关系, 重点关注从众多的中药方剂组成成分中识别出具有高协同关联的成分聚类。该方法以群体协同模块度为优化目标, 能够快速检测出分子网络中的模块, 其

被应用于痰瘀同治方抗心肌缺血再灌注损伤的成分-靶点网络中,成功找到群体协同模块。

### 3.2 基于“君臣佐使”思想加权对模块划分的影响

复杂网络中即包括实体,也包含实体与实体间的关系,实体间连接的容量和强度方面往往表现出很大的异质性,如人与人之间不仅存在联系,这种联系的程度还存在着亲疏、远近和强弱之分。为进一步刻画这种联系的差异性,给实体间的关于赋予不同的权重值,这种边具有权重的网络就称之为加权网络。目前,大多数学者在构建“中药-成分-靶标(通路)”异质网络时,大多采用的是无权网络,网络中只考虑两个节点之间是否存在关联,而对节点间连接的正负相关作用、节点周围邻居节点分布情况和节点间的连接强度都不加以考虑,所有的中药在复方中的药效作用都做均一性处理,在网络中没有体现出差别。但在中医方剂理论中,药物在方剂中的作用从来都不是均一的。方剂中,药物通过配伍,增强或改变其自身功用,调其偏胜,制其毒性,消除或减缓其对人体的不良反应,发挥药物间相辅相成或相反相成等综合作用,使各具特性的药物组合成为一个整体。君臣佐使理论是方剂配伍理论中最重要的一条。

君臣佐使理论始见于《黄帝内经》,在《素问·至真要大论》<sup>[24]</sup>中有三处论述,一叙制方奇偶:“君一臣二,奇之制也,君二臣四,偶之制也。君二臣三,奇之制也,君二臣六,偶之制也”;一叙制方大小:“君一臣二,制之小也。君一臣三佐五,制之中也。君一臣三佐九,制之大也”;一叙君臣佐使的含义:“主病之谓君,佐君之谓臣,应臣之谓使,非上中下三品之谓也”。20世纪60年代初,南京中医药大学主编的全国高等中医药院校《方剂学》<sup>[25]</sup>教材中,清晰完整地阐述“君臣佐使”的内涵,并将其作为方剂的组成原则,此后历版《方剂学》教材皆沿袭其说。即君药为针对主病或主证起主要治疗作用的药物;臣药是辅助君药加强治疗主病或主证作用的药物或针对兼病或兼证起治疗作用的药物;佐药分为佐助药、佐制药和反佐药;使药分为引经药和调和药。此定义基本上得到了学术界的广泛认同,然而关于“君、臣、佐、使”药物的判定依据上,却争议颇多。如李冀<sup>[26]</sup>、何涛赞<sup>[27]</sup>认为应以药力大小为主要依据;朱玉祥<sup>[28]</sup>主张功效为主要依据;段富津<sup>[29]</sup>认为应综合考虑药效、药力、药量等因素;林琳等<sup>[30]</sup>认为应辨证与立法为前提,根据药物的性味、归经、功用来确定;全小林等<sup>[31]</sup>提出了“主治为君、兼治为臣、八纲为佐、引经为使”的辨别模式;周铭<sup>[32]</sup>也提出主观认定、病证期望和方药体现的3种“君臣佐使”判别模式;张放等<sup>[33]</sup>则提出了参考《中国药典》药物功效介绍、药物用量大小、药味多少、针对病证之主次、新药方名、药物是否必须等内容确定各药地位的综合判定方法;晋钰丽等<sup>[34]</sup>提出了结合《内经》“六气淫胜”理论的各药概念界定模式。以上研究均是从定性分析的角度上开展的,也有少数学者从定量分析的角度结合药物剂量探讨其与君臣佐使之间的关系,如李园白等<sup>[35]</sup>提出一个“中药相对剂量”的概念,探讨中药剂量与中药“君、臣、佐、使”之间的关系。君臣佐使理论虽在判定依据上存在争议,但对于君臣佐使在方剂中的作用,学术界的通识为君药在治疗疾病时起主要作用,对应主要病证,臣药次之,佐药再次之,使药最末。

基于此,本研究提出了一个基于中医“君臣佐使”思想的加权算法。对比加权网络与非加权网络,从模块度看来,本研究在2处均采用了模块度的指标,一为总模块度,评价整个网络划分质量;一为局部模块度,用来评价识别出来的模块内部联系情况。加权网络的总模块度高于未加权网络,且从整体趋势上看,加权网络的局部模块度也高于未加权网络(图2)。模块度越高,则说明网络之间联系越紧密。从每个模块里包含的节点个数来看,虽然每个模块里包含的个数都不尽相同,但将靶点个数按线性排序,则发现加权网络中每个模块中所包含的靶点比较平均,而非加权网络中则变动较大(图1)。可以看出加权算法对群体协同网络划分的影响较大,能够提高模块划分的质量,从而也从侧面证实了中医“君臣佐使”思想对药理网络的影响。

关于网络中重要节点的评估指标,目前学者提出了多种重要节点评估指标,最为常用的有DC和CC。DC用于描述节点在网络中所能产生的影响力,它的值是与该节点相连的节点的数目,该指标体现了一个节点与其周围节点之间建立直接联系的能力。DC是评价网络中节点重要性最直观最简单的指标,然而它仅考虑了节点最局部的信息,没有对节点周围的环境(例如节点所处的网络位置、更高阶邻居等)进行更深入细致地探讨,因而在很多情况下不够精确<sup>[36]</sup>。CC值是表示一个网络图形中节

点聚集程度的系数,它描述了网络中节点的邻居之间互为邻居的比例<sup>[37]</sup>。与 DC 相反,CC 虽然可以在一定程度上反映出邻居节点的连边情况,但不能反映该节点邻居节点的规模。但 DC 和 CC 均是针对无权网络而言,因此,本文结合权重系数定义了 DCC。根据研究结果,提出的 DCC 具有一定意义,能够考虑到节点间的连接强弱,且加强对网络中药物成分、靶点等重要节点的判断。

另一方面,研究结果发现,利用经典的度中心性(DC)和接近中心性(CC)筛选出的关键节点,用加权网络大部分均可筛选出来,并且采用加权网络能更加充分反映出各个网络关键节点的特征,从而为关键节点的优化提供更准确的决策支持(图 3、4)。加权群体协同网络的模块网络 WCC 评价模型算法明显优于传统的经典分析方法,能提供关键节点的重要性指标,从而为其网络节点优化提供更准确的理论依据。通过对药物加权,会影响成分的度和疾病靶点的关联性,致使加权属性高的药物其表现更加突出,更容易被分到同一个模块。通过分析加权模块 WCC,可以发现与加权模块 CC 相比,使用 WCC 筛选出的每个加权模块中药物较为集中,说明在加权模块计算 WCC 有助于遴选核心节点。

## 4 结论

本研究通过网络药理学方法构建“中药-成分-靶点-疾病”网络,可从靶点的作用通路和功能角度阐明中药复方的多通路、多层次协同整合作用,为中药治疗疾病的分子机制提供了一种分析思路。本文所提出的基于中医“君臣佐使”理论的加权网络构建方法和加权接近中心性 WCC 评价方法,能够基于中药复方群体协同网络的特殊性,进行模块识别与划分,与传统方法相比能更清晰地发现网络中的关键节点和关系,从而为提取出更加准确的药物成分和作用靶点提供依据。

## [参考文献]

- [1] HOPKINS A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682.
- [2] QI Q, LI R, Li H Y, et al. Identification of the anti-tumor activity and mechanisms of nuciferine through a network pharmacology approach[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(7): 963.
- [3] WEI S Z, ZHOU X L, NIU M, et al. Network pharmacology exploration reveals the bioactive compounds and molecular mechanisms of Li-Ru-Kang against hyperplasia of mammary gland[J]. Mol Genet Genom, 2019, 294(5): 1159.
- [4] 郭景峰, 陈晓, 张春英. 复杂网络建模理论与应用[M]. 北京: 科学出版社, 2020: 7.
- [5] CHEN C Y. TCM Database@Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico[J]. PLoS ONE, 2011, 6(1): e15939.
- [6] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminformatics, 2014, 6(1):13.
- [7] LIU Z Y, GUO F F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine[J]. Sci Rep, 2016, 6:21146.
- [8] The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49 (D1): D480.
- [9] WANG Y X, Zhang S, LI F C, et al. Therapeutic Target Database 2020: enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(D1): D1031.
- [10] NEWMAN M E J. Fast algorithm for detecting community structure in networks[J]. Physical Rev E, 2004, 69(6): 066133.
- [11] 戴维·诺克 杨松. 社会网络分析[M]. 2版. 上海: 上海人民出版社, 2012: 103.
- [12] FREEMAN L C. Centrality in social networks conceptual clarification[J]. Soc Networks, 1978, 1(3): 215.
- [13] 唐丹丽, 张华敏, 刘治中, 等. 中医不同治法对大鼠心肌缺血再灌注损伤心肌 NF- $\kappa$ B 表达及血清炎症因子释放的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15 (10): 736.
- [14] 唐丹丽, 张华敏, 曹洪欣. 温阳益心方对心肌缺血再灌注损伤大鼠 NIK/IKK/I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 信号转导通路的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2011, 33 (7): 590.
- [15] 刘坤昇. 复杂网络社团演化追踪算法研究[D]. 成都: 电子科技大学, 2018.
- [16] HOPKINS A L. Network pharmacology[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10):1110.
- [17] HOPKINS A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nat Chem Biol, 2008,4(11):682.
- [18] 祝娜, 沙子珺, 贺建武, 等. 基于网络药理学和分子对接的钩藤-杜仲药对治疗妊娠高血压病的潜在作用价值发现与研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (22): 5393.
- [19] 李彦萍, 龚懿婷, 王嘉馨, 等. 基于网络药理学的汉黄芩素抑制人结直肠癌细胞 SW480 增殖机制研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (8): 1772.
- [20] 陈铭泰, 肖娇, 林海丹, 等. 基于网络药理学探讨逍遥散对动脉粥样硬化和抑郁症“异病同治”的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (17): 4099.
- [21] LI S, ZHANG B, ZHANG N B. Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine[J]. BMC Syst Biol, 2011, 5(1):s10.
- [22] WANG Y Y, XU K J, SONG J N, et al. Exploring drug combinations in genetic interaction network[J]. BMC Bioinformatics, 2012, 13(7):S7.
- [23] XU K J, HU F Y, SONG J, et al. Exploring drug combinations in a drug-cocktail network[C]. Zhuhai: The Fifth International Conference on Computational Systems Biology, 2011.



- [24] 田代华整理. 黄帝内经素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [25] 南京中医学院. 中医方剂学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1964.
- [26] 李冀, 段凤丽, 段富津. 君臣佐使之辨当责“药力”论[J]. 中医药学报, 1992, 20(3): 4.
- [27] 何涛赞. 君臣佐使在中医方剂中的指导作用[J]. 广东医药学院学报, 1991, 7(1): 48.
- [28] 朱玉祥. 分析方剂君臣佐使应以功效为主[J]. 河南中医, 1987, 7(5): 18.
- [29] 倪项根. 段富津论方剂的组方原则[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(9): 60.
- [30] 林琳, 王敏, 郑扬. 君臣佐使组方原则源流考[J]. 辽宁中医学院学报, 2002, 4(4): 253.
- [31] 仝小林, 刘文科. 君臣佐使理论的再理解及其在现代临床处方中的应用[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1969.
- [32] 周铭心. 论方剂君臣佐使药定义及其判别方法[J]. 新疆中医药, 2012, 30(1): 1.
- [33] 张放, 梁茂新. 试论方剂君臣佐使法则的沿革与规范[J]. 中药新药与临床药理, 1996, 7(1): 48.
- [34] 晋钰丽, 晋利芳, 晋钰, 等. 《黄帝内经》中厥阴风气、少阴热气、太阴湿气淫胜的用药规律浅析[J]. 山西中医学院学报, 2011, 12(6): 4.
- [35] 李园白, 崔蒙, 杨阳, 等. 方剂剂量与君臣佐使关系初探[J]. 中草药, 2015, 46(13): 2011.
- [36] 任晓龙, 吕琳媛. 网络重要节点排序方法综述[J]. 科学通报, 2014, 59(13): 1175.
- [37] 王兵. 复杂网络的节点重要性度量算法研究[D]. 南京: 南京邮电大学, 2015.