

多组学网络背景下方剂临床价值的考量

李兵^{1,2}, 韩飞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. 中国中医科学院 中医药信息研究所, 北京 100700;

3. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029)

[摘要] 临床价值评估是破解当前中成药(方剂)同品种重复率高、临床定位模糊、适应症宽泛、临床价值不清晰等诸多问题的关键所在。该文简要分析了当前方剂临床价值评估所面临的挑战和机遇,提出了多组学网络背景下方剂研究策略。通过对中风病类方的比较分析,提示了3个方剂针对中风病不同症状(表型)的特色优势,为临床用药提供参考。多组学网络分析策略为方剂的临床价值评估与比较开辟了新的视角。

[关键词] 多组学; 中药复方; 临床价值; 网络分析

DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20170103.001

Clinical value evaluation of Chinese herbal formula in context of multi-omics network

LI Bing^{1,2}, HAN Fei³, WANG Zhong^{1*}, WANG Yong-yan^{1*}

(1. Institute of Clinical Basic Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Institute of Traditional Chinese Medicine Information Research, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Clinical value evaluation is the key issue to solve the problems such as high repetition rate, fuzzy clinical positioning, broad indications and unclear clinical values in Chinese herbal formula (Chinese patent medicine). By analyzing the challenges and opportunities of Chinese herbal formula in clinical value evaluation, this paper introduced a strategy of multi-omic network analysis. Through comparative analysis of three stroke treatment formulas, we suggested their different characteristic advantages for variant symptoms or phenotypes of stroke, which may provide reference for rational clinical choice. Such multi-omic network analysis strategy may open a unique angle of view for clinical evaluation and comparison of Chinese herbal formula.

[Key words] multi-omic; Chinese herbal formula; clinical value; network analysis

方剂是在整体观和辨证论治指导下中医临床治疗的主要手段之一,其不仅是东方思维与哲学的体现,而且是联合治疗和个体化治疗的代表。中药组方的目的在于疗效,维系一组药物成为一个方剂的核心与灵魂就是其临床价值。科学的临床价值评估就是方剂生命力的试金石。随着疾病医学向健康医学的转化,东西方思维的持续碰撞,系统论指导下的还原分析逐渐渗入到中西医研究中。现代医学对人体认识的广泛组学化,对疾病和药物机制分析的网络化,

药物干预的组合化,药物基因组和表型组导向的个体化,这些都为方剂的现代化研究提供了新的思路^[1]。多组学整合的网络化分析为科学评估方剂的临床价值、破解方剂价值难题带来了机遇。

1 中成药现状及临床价值评估的挑战

中成药作为方剂临床应用的主要形式之一,在中西医临床治疗中发挥着巨大作用,但同时也存在着如同品种重复率高、临床定位模糊、适应症宽泛、临床价值不清晰等诸多问

[收稿日期] 2017-02-10

[基金项目] 国家食品药品监督管理总局课题(CFDA H201501)

[通信作者] * 王永炎 院士,研究方向为中医内科学, E-mail: wangyongyan2010@sina.com; * 王忠 研究员,博士生导师,主要从事中药临床药理学研究, E-mail: zhonw@sina.com

题。现有 203 种中成药的 13 772 个上市药品中,平均每 10 种中成药有 67.84 个药品上市,最多的板蓝根颗粒涉及到 715 家企业生产的 844 个上市药品^[2]。如此众多的同品种方剂其价值体现在哪?针对不同疾病或表型其各自的特色优势如何?在临床中应如何选择及合理用药?要破解这些问题就需要对其进行临床价值的评估,对类方进行临床价值的比较,从而明确方剂的临床定位,促进合理的临床用药和适应症选择。

方剂成分复杂,具有多靶点调节的作用,其药理机制多不清楚。对于品种如此众多的中成药品种,如何评估其临床价值是一个巨大的挑战。通过临床经验对中成药价值的判断必然存在较大的主观性和差异性。通过高质量临床研究虽能够得到较为准确、客观的评价,但需要投入极大的人力、物力、财力,因而几乎不可能对如此多的品种、类方进行大规模的临床观察。另外,方剂通常具有对证治疗的特点,而如何在临床试验中客观地评价其证候疗效也是通过临床试验评估中成药临床价值要突破的障碍。通过系统评价及网络 Meta 分析的方法进行药品价值的评估也需要有大量临床试验数据作为支撑。因此,针对现状,亟需开辟新的途径来进行方剂临床价值的评估。

2 多组学与网络分析带来的机遇

高通量测序等新兴生物技术的发展催生了基因组、蛋白组、转录组、表观遗传组等多组学的研究和生物大数据。整合多组学的生物大数据,利用系统生物学和网络生物学^[3]来表征方剂多成分、多靶点、多途径的作用机制,则可能揭示方剂应答系统的动力学规律,而多组学的系统指标也可能扩展为方剂药理评价的新指标。这种系统和网络的理念也就推动了系统药理学、网络药理学、多向药理学等新兴药物研究模式的产生。尤其是对方剂,这种基于系统、网络层次的分析可以为其提供一个全新的视角,有助于更好地研究其药理机制,帮助发现更好的药物靶标^[4]。

多组学网络分析方法已逐渐被学者用于方剂的新药研发、配伍和药理机制研究以及药物疗效和不良反应比较^[5-7]。结合方剂多靶点、多途径特点提出的方剂组学,利用系统、网络的分析方法将方剂与多组学的生物大数据建立多维对应关系,从方剂的组学基础、方剂的靶点间关系、方剂与网络的解构、方剂网络非线性变化的定量分析、方剂组的临床回归与个体化转换等角度创立了新的方剂研究方法,证明了方剂组与多组学、网络技术的结合将会极大深化方剂的药理机制研究^[8-9]。方剂组学、网络药理学、多组学大数据及临床研究新技术的发展为方剂的临床价值评估带来了机遇。

3 多组学网络背景下方剂临床价值评估的思考

多组学网络背景下的方剂研究在研发理论、假设、研究对象、药理研究主体和机制 5 个方面不同于以往研究。以多组分、多靶点联合治疗理念为指导,方剂临床价值应该涉及个体的临床价值和方剂本身的临床价值。个体的临床价值

评估应包含一切可以用于科学评估方剂改善个体健康状态或疾病的指标,涉及健康与疾病状态的阶段性、动态性及人群差异性,不仅要考虑方剂的增效作用,也要考虑“减毒”作用。这就与患者的基因组、蛋白组、表型组、证候组及表观遗传组等对应起来,在多组学、多维度下进行生物信息学、系统生物学和计算生物学的分析来进行个体临床价值的评估。方剂本身的临床价值可能具有多态性,要着眼于其特异性价值导向的临床定位,如填补未满足的医疗需求,针对疾病的突破性和优效性,还要考虑到同类方剂针对疾病或不同表型的临床价值比较优势,这就需要整合方剂的化学成分组、功效物质组,利用网络药理学、网络拓扑分析及系统计算模型方法进行多靶点、多通路的系统分析。将个体和方剂的临床价值评估用整合的网络分析关联起来,这就形成了多组学网络背景下的方剂临床价值研究策略(图 1)。

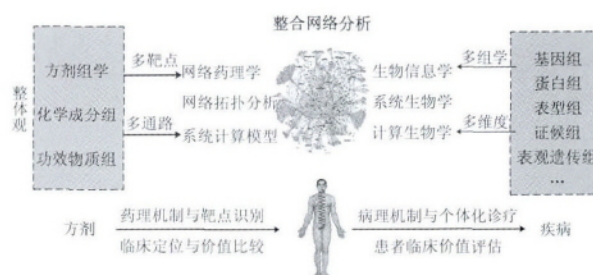


图 1 多组学网络背景下的中药复方临床价值研究策略

Fig. 1 The strategy of clinical value evaluation of Chinese herbal formula based multi-omics and network

4 中风类方临床价值比较的探索应用

按照如上研究策略,对 3 个类方(分别简称为 QZTL, HTZZ, NXT)进行临床价值比较分析的探索应用。3 个复方(图 2)的主要功效均为活血、化瘀、通络,用于治疗脑中中风后遗症,而在临床中针对中风及其症状(表型)又具有各自的特色优势,本文将尝试对其进行多组学网络的分析。

4.1 多组学数据整合 首先基于中药化学成分数据库(中国科学院上海有机化学研究所中药与化学成分数据库,中国科学院信息所中药化学库,TCMID)和化学成分靶点数据库(Drugbank, CTD)获取 3 个类方药物的化学成分组和功效物质组。经数据的整合, QZTL, HTZZ, NXT 分别得到 980 318 524 个化学成分和 11 774 9 311 10 317 个作用靶点(图 2)。

同样,基于数据库(OMIM, HPO)获取中风疾病和相关表型的基因组数据。经数据整合共得到中风病相关基因 1 356 个,9 个中风症状或表型的相关基因数分别是:偏瘫 157 个、麻木 118 个、口眼歪斜 100 个、言语不清 238 个、认知障碍 826 个、共济失调 462 个、眩晕 30 个、腱反射亢进 354 个、运动机能 902 个。

4.2 方剂靶点网络解构与分析 基于 HPRD 数据库分别建

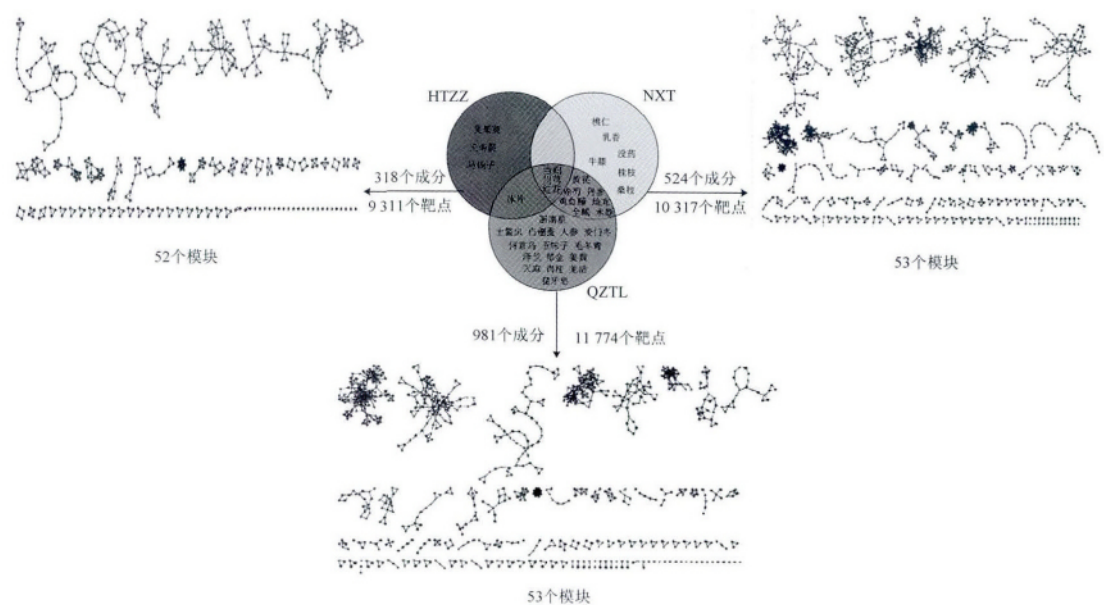


图 2 3 个复方的药物组成、成分、靶点及网络模块
Fig. 2 The herb composition, compounds, targets and network modules of three formulas

立 3 个复方作用靶点间的关系,从而构建了 QZTL,HTZZ, NXT 的靶点网络,分别由 5 674,5 080,5 407 个节点组成。由于 3 个方剂组方相似,重叠靶点较多,且连接较为稀疏,故 3 个类方的靶点网络密度较小、散在靶点较多,从整体网络层面不易发现 3 个类方的差异。这就需要对网络进行进一步解构,识别网络中紧密连接的功能集团进行分析。

为此,利用 MCODE 方法^[11]分别识别了 3 个类方靶点网络的功能模块,采用最小熵值法^[12]确定模块识别的参数,得到最佳的模块识别结果。基于 QZTL,HTZZ,NXT 靶点网络分别得到了 53,52,53 个功能模块(图 2)。最后,根据 3 个类方的模块靶点与中风及其相关表型的基因分别进行网络和基因集对比分析,利用杰卡德相似性系数(Jaccard similarity coefficient)比较 3 个类方与中风疾病和相关表型的相关性。

4.3 方剂模块靶点与疾病(表型)基因的相关性分析 在 3 个类方的整体网络层面,由于其组方的相似性、靶点重叠较多及网络稀疏等原因,3 个类方的靶点网络与中风及其表型基因的相似性差异并不明显,而通过对整体网络的模块化解构,则可以得到连接较为紧密的模块靶点网络。另外,考虑到方剂的配伍关系,对 3 个方剂君药的对应靶点进行 2 倍的加权。加权后,计算得到了 3 个方剂模块靶点与中风病及各个症状(表型)相关基因的相似性(图 3a,b)。

相似性结果显示,3 个组方在 9 个中风症状的治疗上各有优势。针对其中的言语不清和运动机能设计临床实验进行验证。实验设计为随机对照试验,目的是观察 QZTL 和 NXT 在治疗中风后遗症言语不清和运动机能上的差异。实验组为 QZTL,口服。每次 4 粒,每日 2 次;对照组为 NXT,口

服。每次 4 粒,每日 3 次。样本例数为 68 例,2 组各 34 例。在用药的第 0,14,28 天,采用简化的 Fugl-Meyer 运动功能评分法评价受试者肢体功能障碍改善情况,采用失语商(aphasia quotient,AQ)评价受试者语言功能。结果显示,在改善下肢运动功能评分、失语总分、失语商方面,2 组间比较具有统计学差异($P < 0.05$),QZTL 优于 NXT(图 3c)。临床试验结果和 QZTL,NXT 模块靶点与运动机能、言语不清症状基因的相似性结果一致。

5 小结

方剂的临床价值是其生命力的核心,独特和优势的临床价值是延续一个方剂生命周期的关键因素。作为中医临床用药的特色和优势,方剂的临床价值在于促进人类整体健康事业,只要有促进作用,就应有临床价值。科学的方剂临床价值评估能够明确药物的临床定位和适应证选择,指导临床合理用药,并为新药研发的立题和审评提供重要参考。针对当前中成药低水平重复的现象,临床价值的比较效益分析可以发现药物的独特临床价值和特色优势,从而能够促进资源的合理配置。在当前方剂临床应用的现状和价值评估所面临的巨大挑战下,多组学整合的网络分析为方剂在精准用药时代的临床价值评估(临床定位和比较效益)分析带来了新的思路和方法。

实例分析提示了多组学整合的网络分析策略用于方剂价值评估的可行性,然而其中也仍然存在着许多需要深入研究和探索的问题,如现有多组学数据的不完整性、网络解构分析与方剂组方配伍的对接、临床价值的个体化和动态考量等。这就需要不断开展中药现代化的基础性研究,进一步探索多组学数据整合、方剂配伍及表型与药物关联方法,

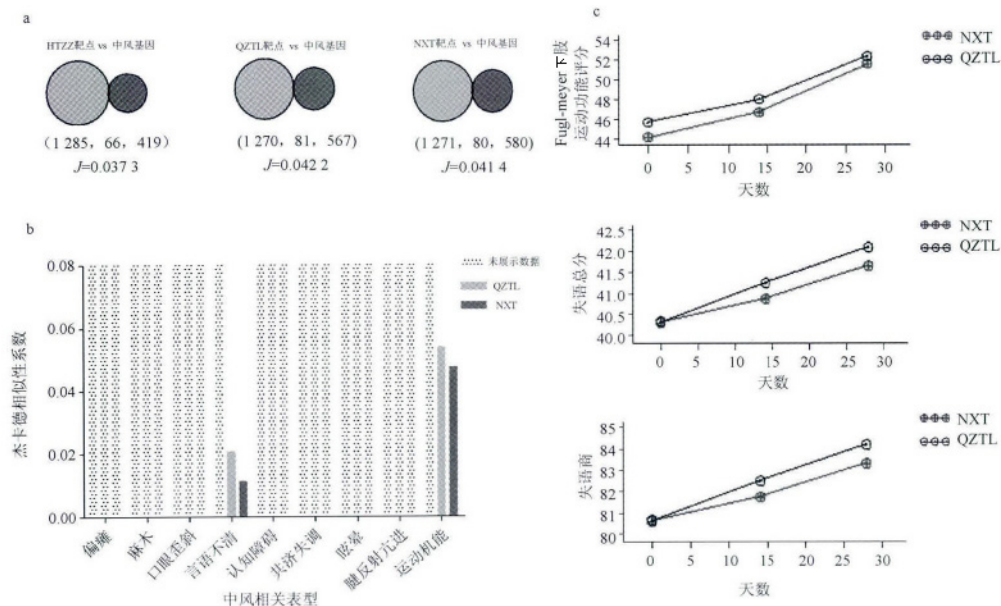


图3 3个组方治疗中风的靶点相似性比较与临床实验验证

Fig. 3 The target similarity comparison and clinical validation of the three formulas in stroke therapy

以整体论、系统论指导下的还原分析来促进方剂的临床价值评估和现代化研究。

【参考文献】

- [1] 王忠. 中医发展的现代机遇[J]. 民主与科学, 2016(1): 29.
- [2] 于寒钰. 2012年版《国家基本药物目录》中成药品种分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- [3] Barabási A L, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease[J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(1): 56.
- [4] 陈寅莹, 王忠. 网络分析方法在疾病和药物研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(5): 773.
- [5] Zhang W, Bai Y, Wang Y, et al. Polypharmacology in drug discovery: a review from systems pharmacology perspective[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(21): 3171.
- [6] Liang X, Li H, Li S. A novel network pharmacology approach to analyse traditional herbal formulae: the Liu-wei-di-huang pill as a case study[J]. Mol Bio Syst, 2014, 10(5): 1014.
- [7] von Eichborn J, Murgueitio M S, Dunkel M, et al. PROMISCUOUS: a database for network-based drug-repositioning[J]. Nucleic Acids Res, 2011, doi: 10.1093/nar/gkq1037.
- [8] Wang Z, Liu J, Cheng Y, et al. Fangjiomics: in search of effective and safe combination therapies[J]. J Clin Pharmacol, 2011, 51(8): 1132.
- [9] Duan D Y, Wang Z, Zhang B L, et al. Fangjiomics: revealing adaptive omics pharmacological mechanisms of the myriad combination therapies to achieve personalized medicine[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(6): 651.
- [10] Bader G D, Hogue C W. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks[J]. BMC Bioinformatics, 2003, 4(1): 2.
- [11] 陈寅莹. 多维度多组分干预脑缺血药理机制的比较研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.

[责任编辑 曹阳阳]