

# 基于系统药理学的现代中药研究体系

王永华<sup>1</sup> 杨凌<sup>2</sup>

(1 西北农林科技大学生命科学院生物信息学中心,西安,712100; 2 中国科学院大连化学物理研究所药用资源开发研究组,大连,116023)

**摘要** 由于系统生物学的高速发展,以及系统生物学对现代药理学领域的深刻影响,近年来正在形成一个新兴的、跨学科分支,即系统药理学(Systems Pharmacology)。然而系统药理学无论在理论和方法上均不成熟。尤其是,如何将系统药理学的思想和理论用于中药研究尚缺乏探索性工作。本文将综述当前系统药理学的最新进展,同时结合研究者的实践,重点介绍如何将药效学、药动学以及网络、组学以及系统分析综合起来,形成一个统一的完整的、可供开展中药药理学、药效学的预测和验证研究的系统模型。从而为从系统水平研究和分析中药和机体的相互作用,以及新药开发、靶点发现、新的治疗策略等提供新的研究方法。文章最后介绍了研究者最新开发的中药系统药理学数据库和分析平台软件。

**关键词** 系统药理学;网络药理学;系统生物学;中药

## Systems Pharmacology-Based Research Framework of Traditional Chinese Medicine

Wang Yonghua<sup>1</sup>, Yang Ling<sup>2</sup>

(1 Biological Informatics Center of Life Science College, North-west Agriculture and Forestry University, Xi'an 712100, China;

2 Medicinal resource research team of Dalian Chemicalphysics Institute, CAS, Dalian 116023, China)

**Abstract** Due to rapidly developing systems biology and its profound impact on pharmacology, an emerging trans-disciplinary branch of study is taking shape, that is systems pharmacology (SP). Theory and methodology of systems pharmacology are not yet mature, let alone adopt the thinking and theories of SP to Chinese Medicine research. Based on new advancements of SP and practical research experience, present research introduced how to integrate pharmacokinetics, pharmacodynamics, networks, biology, and systems analysis to form a system model for forecast and validation of TCM pharmacology and pharmacodynamics, in order to provide new methodology for evaluating drug-human interactions, R&D of new drugs, target identification, new therapeutic strategies and so on. In the end the paper introduced the newly developed TCM systems pharmacology database and analysis platform.

**Key Words** Systems pharmacology; Network pharmacology; Systems biology; Traditional Chinese Medicine

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.07.032

## 1 引言

高通量测序技术,质谱分析、NMR 谱以及组学技术的高速发展为药物靶点发现提供了其所未有的技术支持,深刻地影响了我们对药物药效、药动学和药物毒性的认识手段和评价标准,从而为新药开发提供了重要契机。为了应付“数据爆炸”和解决复杂生物问题的需要,生物学家、药物学家等不断向数学和计算机专家求救。从而导致产生以计算为基础工具的生物信息学、计算生物学、药物信息学、系统生物学,网络药理学以及刚刚兴起的系统药理学等新兴学科。

就目前来说,系统药理学还没有确定的定义,从不同的角度和侧重点其定义会不同。美国 NIH 于 2011 年 10 月年举办的系统药理学研讨会为此开展了初步的讨论。专业学者认为系统药理学是系统生物学技术推动下的经典药理学的延伸(或重新发现)<sup>[1]</sup>。该学

科的定义往往和工程学以及药理学相关“定量分析药物和一个生物系统间的动力学相互作用。其目的是为了从整体了解系统的行为,而不是从个体行为来了解”<sup>[2]</sup>。而产业界则认为“系统药理学”分析和药效动力学(PD)以及药代动力学(PK)建模联系紧密<sup>[3]</sup>,这种复杂的生理过程涉及药物的分布和作用,被简单地用一系列存在相互联系的“黑箱”所模拟。鉴于目前的认识水平和发展成果,我们给系统药理学给出如下定义。

## 2 系统药理学概念

系统药理学是从系统水平研究药物与机体相互作用及其规律和作用机制的一门新兴学科。即从分子、网络、细胞、到组织、器官等不同水平上研究药物治疗疾病时引起机体功能变化机制,建立药物对于机体的作用从微观(分子、生化网络水平)到宏观(组织、器

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:31170796);973 项目(基于中药性(气)味科学内涵假说的利水功效中药的药性理论研究,编号:20120000222)

通信作者:王永华,男,教授,博士生导师,研究方向:系统药理学、生物信息学、中药药理,地址:陕西省西安市杨凌区西北农林科技大学生命科学院理科大楼 D405。(712100),E-mail:yh\_wang@nwsuaf.edu.cn

官、整体水平)的各水平间是相互关联的学问。系统药理学致力于阐明、验证和应用理论计算结合实验的方法和技术发现小分子,确认靶标,研究疾病发病和治疗机制。从而为精确调控细胞内复杂网络,改变疾病病理生理学,提高药物疗效和降低不良反应提供新的策略和工具。

系统药理学是多学科交叉的产物,包括经典药理学、化学生物学、生物化学和结构生物学、基因组学、病理学,医学以及应用数学、计算机技术、生物信息学和“-omics”方法,同时涵盖了大量实验学科包括从细胞、组织到器官的研究技术。系统药理学被认为是未来转化医学的核心技术。

系统药理学的一个典型特征就是其时间-空间多尺度(multi scale)的系统特征,如图1所示。从系统水平阐明药物和机体的相互作用必然要在一个多尺度的框架下进行。复杂生命体系所呈现的多尺度特征正在引起科学家们深刻关注<sup>[4]</sup>。研究发现,构建细胞等生命体的复杂生化网络,会呈现出从瞬间(如代谢反应)到长时调控(如细胞发育)的时间大尺度跨越(从 $10^{-15} - 10^8$  s),从细胞内不同局域到组织、器官的空间大尺度跨越(从 $10^{-9} - 10^6$  m),也会呈现出从化学小分子、基因到蛋白质互作的立体网络的维度多重跨越(图1)。不同尺度时间、空间状态的跨越,使得细胞内、外的信号相互作用表现了显著的环境和尺度动力学效应的差异,而忽视这种本征生理时-空耦合多尺度效应,必然会导致所研究问题的粗燥化,甚至造成错误结果。

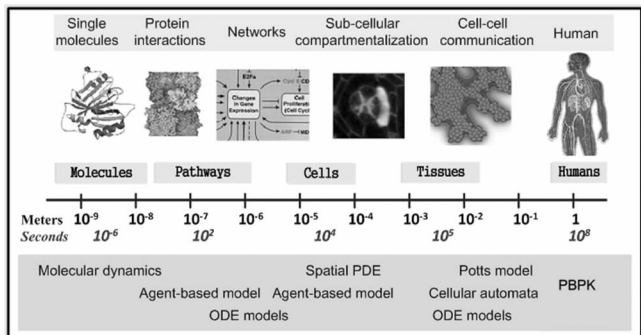


图1 细胞内分子、生化网络到细胞间相互作用的  
多尺度特征和技术模型

在不同的时空尺度下,模拟和分析方法也不同,在单分子水平研究分子识别、结合模式,主要采用分子动力学(MD)方法,在细胞内生化通路、网络水平则可以采用微分方程(ODE)、图论的方法,而在细胞、组织水平阐明生命机制则可以采用格子气模型、元胞机等方法,在更大的器官和整体水平在可以采用基于机制的药代动力学(PBPK)模型来处理。显然,如何在不同的尺度间开展耦合,从而保证信息传递的准确和完整是

解决多尺度模拟的关键和核心。

### 3 中药系统药理学

中医学认为人体是一个有机的整体,同时也认为人与自然环境、人的机体与精神也是一个整体,这就是所谓“天人合一”与“形神合一”。这种整体论是以阴阳五行学说、藏象经络以及阴阳理论为基础的。因此它和以系统论为基础的系统生物学是有本质差别的。整体论对事物的处理,经常带有主观主义和经验主义的成分。在宏观表现上具有一定的科学性,但是经常忽略细节,处理问题的时候又经常出现偏差。然而系统论却绝非如此,它以还原论为基础,通过还原分析,将一个整体分解成若干个子系统,进而了解决定事物整体功能状态的细节,再有目的地针对这些细节进行处理,从而最终达到调控、改变和设计大系统整体功能状态的目的。系统论从微观入手,因此可以说在方法学上是易行的;而整体论从整体论整体,方法学上是难以入手的。

中药是多组分、多靶点及其组分间协同作用的复杂体系。因为其成分复杂,系统庞大,所以从混合物体系上开展研究其对机体的作用难度极大。中药系统的复杂性使得中药的深入研究呈现巨大困难,而中药系统药理学则为复杂中药系统研究提供新的思路和视角。采用系统药理学技术,研究中药活性物质及组合、识别药效成分的靶点,药效物质和疾病关系的理论和方法,从而建立基于系统水平的中药药效学和中医药基础理论。中药系统药理学旨在开发适用于中药复杂体系研究的整合若干时-空尺度数据的数学和计算模型,建立模型内多个元素(药物分子、靶标、细胞、组织、器官等)间的相互作用,借以阐明和预测药物疗效和毒性。并最终构建跨越分子、细胞、组织和患者间知识差异而创建的多维模型,实现评价靶标筛选和测试验证治疗思路的临床前和临床研究的系统理论和方法。

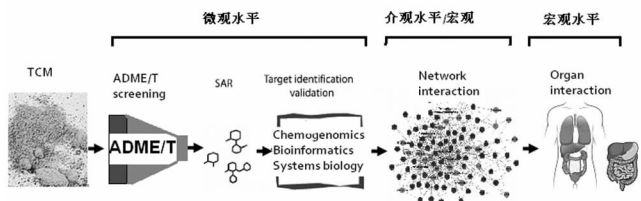


图2 中药进入机体的多尺度模式和研究方法

3.1 研究方法和技术 复方中药/饮片,特别是针对口服中药来说,草药中的成分首先要克服机体ADME/T屏障(图2),唯有这些分子才可能是活性分子。这些分子和机体内的靶标结合进而产生药效,药物将会在网络水平以及器官整体水平上和机体发生相互作用。

3.1.1 ADME/TADME/T 指机体对外源化学物质的吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism) 及排泄 (excretion) 过程, 以及化合物对机体的毒性 (Toxicity)。中药主要以口服和外用药为主, 一次用药可能就会有成百上千个化学成分同时进入机体, 发生 ADME 等一系列复杂生理过程, 活性小分子及其代谢产物在不同的层次上和机体发生相互作用, 甚至不良反应效应<sup>[5]</sup>; 西药的大量研究表明近 90% 的先导化合物在临床实验中被淘汰, 其中 50% 以上的先导分子是由药物 ADME/T 性质不良所致<sup>[6]</sup>。而且药物研究过程中也发现先导分子的 ADME/T 性质优化比起活性优化往往难度更大, 也更加重要<sup>[7]</sup>。药物的溶解性、渗透性、蛋白质结合, 肝微粒体跨种族稳定性、口服生物利用度、血脑屏障以及跨种族代谢都与药物的 ADME 相关。如今, 中药的药代动力学和不良反应研究日益受到重视。然而与以单一成分为基础的西药相比, 中药的药学研究无论在方法学上、技术上甚至理论上都面临着更大的挑战, 存在的问题更多、更复杂。可以想见, 一剂口服的复方中药, 尽管其中可能含有成千上万个化学成分, 然而能够真正克服 ADME/T 的不利屏障的理想分子却很少。

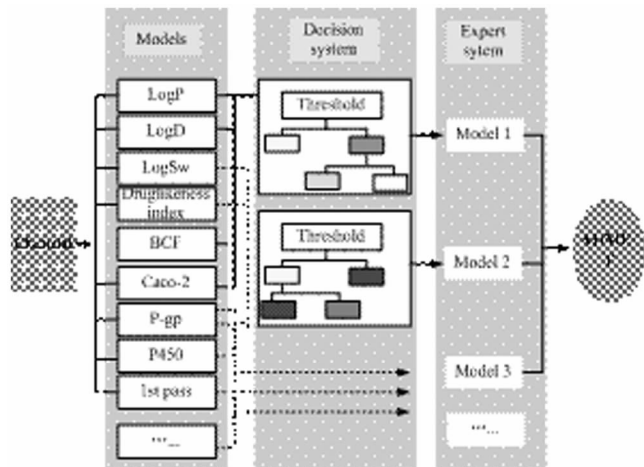


图3 计算 ADME/T 的模式图

近年来, 随着药物开发上游技术的迅猛发展, 及其体外实验 ADME - Tox (Toxicity, 毒性) 检测分析技术的进步, 产生了海量的数据, 在这个背景下, 计算 ADME/T 应运而生 (图 3)。计算 ADME/T 就是应用计算机技术, 在已有的药物体外 ADME 数据的基础上, 构建模型来预测药物未知的 ADME 性质, 从而起到辅助实验的目的。在中药复方解析、探索和优化中开展 ADME/T 研究, 特别是开展早期的虚拟 (in silico) ADME/T 预测, 将有利于筛选出其中能够起到相关疗效的重要化学成分, 并进一步优化合成具有更强活性的药物配方, 无疑这对提高中药新药研发的成功率, 获

得安全、有效的治疗药物具有重要意义。所以, 开展中药的 ADME/T 研究就显得十分重要, 这无疑是中药现代化研究的必经之路<sup>[5]</sup>。阐明中药成分在人体内 ADME/T 过程是将现代科技如系统生物学方法论引入现代中药研究的前提和关键。计算 ADME/T 的策略图如下所示:

针对计算 ADME/T 系统涉及的理论方法和数学工具主要包括: 现代统计、机器学习以及计算化学等。这对该领域已经开发了大量的预测模型。从 60 年代以来, 分子的结构性质如脂溶性等性质就已经和口服生物利用度联系起来<sup>[8-10]</sup>。2) 口服生物利用度是评价药物能否开发的一个重要指标。在肠壁中被动吸收差的口服药物, 其到达体循环的比例会严重受到分子通过肠膜的比率的影响, 此外, 一些主动外排蛋白如 P - 糖蛋白, 会通过泵出外源分子从而降低药物生物利用度。针对这些不同学者已经开发了大量的预测模型, 包括 P - 糖蛋白底物识别, 口服药物吸收以及小肠吸收等模型以及代谢等<sup>[11-20]</sup>。3) 血脑屏障 (BBB) 通透性也是药物分子最重要的性质之一, 它与中枢神经系统 (CNS) 药物的 ADME 等重要的药代学性质和行为直接相关, 是药物研发成败的主要原因之一<sup>[21]</sup>。这就限制了许多能够治疗中枢神经系统疾病的药物的应用。因此在药物研发的早期预测药物 BBB 的通透性对于 CNS 靶点药物至关重要<sup>[22]</sup>。4) 药物的代谢和清除程度取决于分子的结构, 会进而影响到药物生物利用度, 例如, 低的清除率在某些情况下会补偿差的肠吸收。因此建立药物代谢和肝脏清除预测模型具有重要意义<sup>[23-29]</sup>。最近我们成功开发了一套药物口服利用度专家系统 OBioavail1.2, 在该系统中将肠吸收, Caco - 2, BBB, 溶解度, 以及 P - 糖蛋白作用<sup>[12-13]</sup>, P450 代谢<sup>[23,28]</sup>, 血浆蛋白结合等 20 余种 ADME 过程耦合起来, 采用多层决策技术, 最终实现准确预测口服利用度。5) 毒理学预测也成为药物开发的核心内容。药物在体内除了发挥治疗作用外, 通常可能影响机体正常生理过程, 从而产生毒性。因此开发计算机模型来预测药物先导分子对机体造成的不良影响, 如激素受体干扰, 致癌毒性等已成为迫切需要<sup>[30-33]</sup>。

3.1.2 网络打靶 发现和阐明中药活性物质、发现靶标是中药现代化研究的核心命题。然而传统的基于还原论的做法是通过分析化学手段获取化学成分, 采用分子生物学和生物化学技术开展实验验证, 寻找可能的靶点。显然, 从事这方面的研究不光需要专门的设备, 而且处理成本高、工作量大, 进展缓慢。不仅如此, 其研究成果往往不尽人意, 例如: 1) 单纯的从事化学分

析,虽然可以获得大量的化学成分,如果不结合活性筛选,则难以真正获得有效分子;2)活性筛选离不开合理可靠的模型。然而适用于中药研究的体外、体内模型、诸如寒热、虚实模型等、几乎是空白。3)在生化和分子水平上开展靶点寻找和验证工作十分艰巨,犹如大海捞针。特别是有效组分群的多靶标探索更是从方法学上更是陷入困难;4)无法反映方剂中药物的“君、臣、佐、使”配伍规律和其独特的系统特征。因此、研究新的理论和开发新的技术开展中药现代研究迫在眉睫!

目前西药在多靶点发现研究也刚刚起步,突破性成果并不多。西药多靶点发现从方法上主要有:1)从化学小分子角度,以已知小分子(结构和靶标已知)为模版,通过结构比较来寻找未知小分子的靶标;在此基础上构建靶点网路并建立和疾病的关系;2)从靶标角度,建立疾病相关网路,以此为基础,获取靶标结构信息(一级序列或者3D结构),进而开展高通量计算机筛选,从而找到活性化学分子。针对第一类研究,其基本思想认为相似结构的分子可能具有相同的功能,即作用于相同的靶标。例如 ScaffoldHunter 可以通过分析比较分子的化学空间和活性空间的方法来判断一个先导分子特征<sup>[34]</sup>。类似的靶标预测工具还有 ChEMBL<sup>[35]</sup> 和 BindingDB<sup>[36]</sup>,以及基于机器学习的 G-蛋白偶联受体家族和蛋白激酶家族新的药物的预测分析<sup>[37]</sup>。也有人直接采用多类别 Bayesian 模型来开展新靶标预测工作<sup>[38]</sup>。第二类研究对开展基于靶标网络的系统分析、通过影响蛋白质互作网络的中间环节对理解和治疗疾病具有重要意义<sup>[39]</sup>。比较有趣的例子就是肿瘤抑制因子 p53 和其负调控子 MDM2 之间的互作,调控二者之间的相互作用可以达到控制肿瘤目的<sup>[40]</sup>。相对于传统的以某个酶为靶点,这种做法的调控更加精细和专一,也可以有效避免脱靶效应或者完全抑制酶的活性。最近我们也开发了一种基于化学基因组学、化学信息学和药理学的一个预测靶标预测模型,该研究为药物多靶标预测提供了新的工具<sup>[41]</sup>。

**3.1.3 网络药理学** 网络药理学是从系统生物学,特别是从生物网络的角度研究疾病的发生发展过程、认识药物与机体的相互作用并指导新药发现。网络药理学借助高通量组学数据、分子网络数据以及计算机模拟分析,进而研究药物的作用机制和促进药物创新<sup>[42]</sup>。其基本思想是认为通过干预疾病的病理网络,而非仅仅是与疾病相关的个别基因,达到综合的防治效应。不可否认,在当前网络药理学在计算和建模方面受限于现有数据的完整性和准确性,在实验方面,很难对基于网络所建立的预测模型(如靶点网络、通路网

络、药物组合或多靶点药物等)进行验证。因此,网络药理学的发展依然需要新理论、新方法和新技术的发展和突破。在现阶段,网络药理学研究主要有两个思路:1)根据公共数据库和文献数据,构建药物作用或者相关疾病网络,建立分析和预测模型,研究药物作用机制和发现新靶标。例如我们前期开展的基于基因组学、化学信息学和药理学的药物多靶标预测模型就属此类研究。2)利用高内涵/高通量组学技术,获取药物和实验模型(细胞、组织等)之间的相互作用大量组学数据,再采用计算生物学的方法构建药物-靶点网络-疾病网络模型,进而阐明待测药物的网络药理学机制。

开展中药网络药理学研究,可以从系统水平构建中药活性分子-靶标-疾病之间的关系,对中药靶点发现、活性物质确定以及复杂作用机制研究无疑具有重要意义。针对中药网络药理学研究,作者实验室开展了若干的尝试,研究了如甘草、麻黄汤以及复方丹参方等治疗心血管病中药复方<sup>[43-44]</sup>的网络药理学机制。此外、其他学者也开展了一些有趣的研究,例如牛等运用文本挖掘、PubChem 小分子化合物数据库检索、临床典型热证 RA 患者外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞基因组学检测以及 Ingenuity Pathway Analysis (IPA)网络构建等研究方法。以热证类风湿性关节炎(RA)为切入点,通过构建、分析其对应的分子网络及药物靶标网络,初步探讨“药-证对应”的机制<sup>[45]</sup>。李等在以网络靶标为基础,将病证、方药映射于生物分子网络,然后在网络上对病证与方药的关系进行机制性的计算、分析与预测,以期发现药效物质及其作用机制,阐释方剂配伍规律与方证关联,取得了系列成果<sup>[46-48]</sup>。吴等采用分子对接和计算机网络分析方法,筛选清热中药中治疗冠心病的活性成分,并构建相关药物-靶标-疾病网络,对清热中药治疗冠心病的有效成分和作用机制开展了研究<sup>[49]</sup>。这些研究都是中药网络药理学研究的有益的尝试。

**3.1.4 多尺度模拟:从分子到器官** 系统生物学试图从系统水平,揭示生物系统内基因、蛋白质,以及生化网路等各组成之间,在时间次序和空间位置上的相互关系和系统功能。从而在不同层次信息上理解生物系统的复杂生命行为,最终实现在给定条件下对生物系统的干预、改造和修复。生命体系固有的时间(即功能)结构,空间结构的复杂性,决定了传统的单因素、单尺度和孤立系统理论方法的不足。近年来,复杂生命体系所呈现的时-空多尺度(multi scale)效应和特征正在引起科学家们深刻关注<sup>[50]</sup>。混合时间尺度、空间

状态的跨越,使得细胞内、外的信号相互作用表现了显著的环境和尺度动力学效应的差异。

在单一的微观尺度上如电子尺度,可以采用量子力学(QM)的方法<sup>[51]</sup>,但体系上升到原子尺度,则可以采用分子动力学(MD)方法<sup>[52-54]</sup>,全原子 MD 模拟研究在化学、物理学乃至生物学等领域已经取得了大量的重要研究成果<sup>[55]</sup>。在跨越电子-原子尺度上则可以采用 QM/MM 耦合方法,并在生物酶如 P450 催化机制研究上取得诸多成果<sup>[56]</sup>。然而全原子 MD 在较大时间、空间尺度上的拓展应用出现了问题,几乎无法高效开展  $\mu\text{s}$  级的大分子计算,诸如细胞膜自组装,细胞亚结构以及细胞内外纳米尺度颗粒的动力学分析等。近年来,粗粒化分子动力学(Coarse-grained molecular dynamics, CGMD)理论逐渐走上前台。CGMD 方法以其特殊的多尺度穿越性,为所研究对象的实验验证和理论模拟之间构建了重要的实践桥梁。然而迄今为止,基于形状的(Shape-based)或者基于残基(Residue-based)的 CGMD 方法无论在模型上和理论实践上尚存在多处不足,特别在研究网络-网络、组织-组织、甚至器官之间的互作却无法实现了。

在更大的时-空尺度上,系统动力学建模分析成为研究细胞内分子网络动力学性质的重要工具。基于微分方程(ODE, PDE)的动力学模型已被广泛用于系统生物学建模,目前,针对生物网络动力学模拟作者开展一些尝试<sup>[57-60]</sup>。其具体方法是,首先对选择的生物现象建立符合已知的相关生物学知识的逻辑性或统计模型,通过参数连接起来,然后开展模拟。该方法适用于大多数基因及其调控关系相对比较清楚的情况,研究的主要目的是构建一个精确的仿真模型。这类方法和 PBPK 模型有着本质的差异,在前者建模中,基因和蛋白质作为一个节点(单元),而在后者中机体的组织/器官作为一个节点(单元)。因此前者处在微观/介观水平,而后者则处在宏观水平,可以说这两类模拟是在不同的尺度水平上开展的。

基于系统学的生物技术使得人们逐渐认识到细胞复杂生命行为不光决定于细胞内分子网络,同时也和细胞环境密切相关,即复杂生命体系宏观行为和分子微观行为之间的关联和耦合的多尺度问题。2007 年以来,基于流体力学理论,粒子模型,以及元胞自动机等方法已被尝试引入细胞多尺度分析领域<sup>[50,61]</sup>。较为成功的模型包括 Anderson, Owen 等人在 2007 和 2009 年相继开发的肿瘤细胞生长、入侵的混合多尺度模型<sup>[62-63]</sup>,以及 2009, 2010 年 Marc 和 Magdalena 等人在组织、器官的形成机制的多尺度动力学效应研

究<sup>[64-65]</sup>。其主要成果表现在将原子模型(小尺度)和系综水平上的(大尺度)分子模型联系起来。这些成果中所发明的多尺度耦合方法为微观和宏观尺度之间建立了时间和空间上的信息传递和联系,拓展了系统科学研究的视野。作者最近试图将细胞内网络动力学参数和 PBPK 模拟结合起来,从而实现分子网络和组织器官间的动力学耦合。

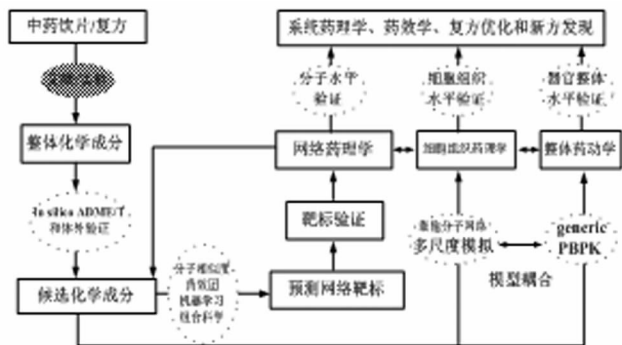


图 4 中药系统药理学研究框架示意图



图 5 中药系统药理学平台和分析软件主页面

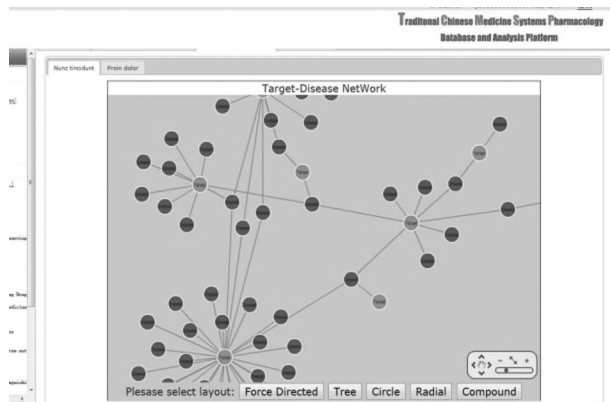


图 6 中药系统药理学平台和分析软件药物-靶标-疾病网络图

动力学/药动学模拟可以从系统水平上考察方剂配伍规律,阐明多成分、多靶点、多途径作用模式的规律。在构建靶标网络基础上,通过比较分析中药作用前后或者不同配伍情况下生物网络结构和动力学特性(如扰动情况下的网络鲁棒性)的变化,揭示出特定的生物网络不同条件下的时-空的动力学特征。总之,

系统生物学领域的生物动力学模拟的开展无疑为药物作用动力学提供重要的基础作用。如果成功用在中药领域,则可以预测方剂药效物质的协同作用类型(包括增效、减毒等),理解研究化学成分相互间的反应规律及其与人体作用的靶系统协同作用方式,揭示出系统内部各组成成分的相互作用和运行规律,从而从一个崭新的角度揭示方剂配伍原则的科学内涵。

**3.1.5 中药系统药理学平台** 作者实验室最近建立一个融合了药物化学、药代动力学、网络靶点预测、药物-靶标网络、靶标-疾病网络信息的中药系统药理学数据库和分析平台(TcmSPTM, <http://tcmspnw.com>),其主要技术如图4所示。本数据库包含了近500个已经在中国药典注册过的草药,囊括了超过31000种化学成分。这些草药分布在18个不同的药物类别中,并通过建立网络映射到3987种人类蛋白和848种疾病。本数据库关注于药物、靶点以及疾病之间的相互关系,主要包含了分子数据集、靶点识别系统、分子与靶点间相互作用网络、靶点与相关疾病间相互作用网络信息以及口服生物利用度、类药性、小肠上皮通透性和溶解度等信息。每个中药查询入口被分成四大类:1)中药的化学成分信息;2)化合物的药代动力学和类药性分析;3)药效物质的网络靶点信息;4)靶点-疾病网络信息。数据库中同时设计了高级查询功能。本数据库和分析平台为发现中药活性物质,阐明中药靶标,建立中药-疾病作用机制提供基础,本数据库的开发为现代中药研究提供了一个新契机。软件平台界面如图5、6所示:

**3.1.6 系统药理学在中医药中的应用** 作者实验室开发了一套较完整的中药系统药理学方法模型。该技术整合了药物ADME预测、成药性分析、网络打靶、靶标验证以及系统分析等技术,并成功用于复杂疾病如抗抑郁症的中药作用机制研究和新药开发中<sup>[66]</sup>。特别地,以甘草为例,我们阐明了多向药理学、以及系统药理学理论,通过建立相关模型,阐明了如何将这种方法应用于中药单味药的活性物质筛选、系统水平的作用机制研究<sup>[67]</sup>。首次对复方丹参方、郁金方开展研究,从系统角度揭示了其活性化学成分、网络靶标;阐明了该方在治疗心血管疾病时各药发挥“君臣佐使”的作用,同时预测了对其他疾病的潜在治疗作用<sup>[43-44]</sup>。从分子和系统水平揭示了川芎、降香、丹参等单味药在心血管病治疗中的作用机制并阐明了中药相须理论<sup>[68-69]</sup>。比较有趣地是,借助该理论方法,通过研究金银花和连翘的作用机制,作者实验室发现了中药的“阴阳”两性作用,即该中药既可以增强机体免

疫力、也可以抑制病毒复制,从而达到治疗疾病的效果<sup>[70]</sup>。基于化学基因组学毒物组学数据,作者实验室建立了一个大规模的毒物-靶标相互作用预测模型,并成功用于心脏毒物的评价和毒性机制研究<sup>[71]</sup>。以上理论和方法方面的探索为中医药系统药理学研究提供了基础性作用。

#### 4 展望

中药药效学评价的关键是如何建立确定活性分子,活性分子的最佳组合,靶点的合理匹配,以及证候与药物疗效之间的相关性等。系统生物学为从整体水平研究中药复方提供了可行的理论和思路。建立“病证结合”模型,并强调“方证对应”,其科学性还体现在中药(尤其是有毒中药)的毒理学研究上。结合系统生物学沈自尹等提出的“证”的新概念:证是一种有机综合的功能态,由一个调控中心及其所属众多分子网络所构成,作为对外界反应与自我调节的基础<sup>[72]</sup>。我们提出的基于系统药理学的中药研究体系,不光强调中药活性物质组的早期筛选,同时也强调药物不同组合以及其量上对机体系统的综合效应。该研究方法的主要特点表现在:1)通过预测,获取复杂中药组分中的能够跨越机体屏障的活性分子,从而为中药分析化学家提供重要参考。2)为中药(复方或单味中药)有效组分(或有效部位)分离分析之前,预测有效物质的网络靶标,进而对机体的整体作用及其机制研究方面开展探索性尝试,为中药作用机制的深入认识提供基础。3)从网路动力学角度给出中药系统作用机制,研究药效分子的相互作用,同时为中药药方优化和新药开发提供支撑。4)针对中药物质基础(活性物质、靶标)深入研究,可以拓宽到包括性味、归经、气血等重大基础理论研究。

#### 参考文献

- [1] Berger S I, Ma'ayan A, Iyengar R. Systems pharmacology of arrhythmias [J]. *Science signaling*, 2010, 3(118): ra30.
- [2] Van Der Graaf P H, Gabrielsson J. Pharmacokinetic - pharmacodynamic reasoning in drug discovery and early development [J]. *Future medicinal chemistry*, 2009, 1(8): 1371 - 1374.
- [3] Derendorf H, Meibohm B. Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives [J]. *Pharmaceutical research*, 1999, 16(2): 176 - 185.
- [4] Dallon J C. Multiscale modeling of cellular systems in biology [J]. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 2010, 15(1-2): 24 - 31.
- [5] 杨凌, 刘洪涛, 马红, 等. 系统生物学在中药ADME性质研究中的应用 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2007, 9(1): 98 - 104.
- [6] Kassel D B. Applications of high-throughput ADME in drug discovery [J]. *Current opinion in chemical biology*, 2004, 8(3): 339.
- [7] MacCoss M, Baillie T A. Organic chemistry in drug discovery [J]. *Science*

- signaling, 2004, 303(5665):1810.
- [8] Navia M A, Chaturvedi P R. Design principles for orally bioavailable drugs[J]. Drug discovery today, 1996, 1(5):179-189.
- [9] Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings[J]. Advanced drug delivery reviews, 1997, 23(1):3-25.
- [10] Egan W J, Merz K M, Baldwin J J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics [J]. Journal of medicinal chemistry, 2000, 43(21):3867-3877.
- [11] Li Y, Wang Y-H, Yang L, et al. Comparison of steroid substrates and inhibitors of P-glycoprotein by 3D-QSAR analysis[J]. Journal of molecular structure, 2005, 733(1):111-118.
- [12] Wang Y-H, Li Y, Yang S-L, et al. An in silico approach for screening flavonoids as P-glycoprotein inhibitors based on a Bayesian-regularized neural network[J]. Journal of computer-aided molecular design, 2005, 19(3):137-147.
- [13] Wang Y-H, Li Y, Yang S-L, et al. Classification of substrates and inhibitors of P-glycoprotein using unsupervised machine learning approach[J]. Journal of chemical information and modeling, 2005, 45(3):750-757.
- [14] Li Y, Wang Y, Yang L, et al. Impact of molecular hydrophobic field on passive diffusion, p-glycoprotein active efflux, and p-glycoprotein modulation of steroids[J]. Internet Electronic Journal of Molecular Design, 2006, 5:60-78.
- [15] Yoshida F, Topliss J G. QSAR Model for Drug Human Oral Bioavailability 1 [J]. Journal of medicinal chemistry, 2000, 43(13):2575-2585.
- [16] Andrews C W, Bennett L, Lawrence X Y. Predicting human oral bioavailability of a compound; development of a novel quantitative structure-bioavailability relationship [J]. Pharmaceutical research, 2000, 17(6):639-644.
- [17] Veber D F, Johnson S R, Cheng H-Y, et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates[J]. Journal of medicinal chemistry, 2002, 45(12):2615-2623.
- [18] Li Y, Wang Y, Yang L, et al. Structural determinants of flavones interacting with the C-terminal nucleotide-binding domain as P-glycoprotein inhibitors[J]. Internet Electron J Mol Des, 2006, 5:1-12.
- [19] Sun H. A universal molecular descriptor system for prediction of logP, logS, logBB, and absorption [J]. Journal of chemical information and computer sciences, 2004, 44(2):748-757.
- [20] Liu R, So S-S. Development of quantitative structure-property relationship models for early ADME evaluation in drug discovery. 1. Aqueous solubility[J]. Journal of chemical information and computer sciences, 2001, 41(6):1633-1639.
- [21] Clark D E. In silico prediction of blood-brain barrier permeation[J]. Drug discovery today, 2003, 8(20):927-933.
- [22] 李兰婷, 李燕, 王永华, 等. 基于分子参数的血脑屏障通透性预测模型[J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(4):221-228.
- [23] WANG Y-H, YAN L, LI Y-H, et al. Modeling Km values using electrotological state; Substrates for cytochrome P450 3A4-mediated metabolism [J]. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2005, 15(18):4076-4084.
- [24] Wang Y, Li Y, Wang B. An in silico method for screening nicotine derivatives as cytochrome P450 2A6 selective inhibitors based on kernel partial least squares [J]. International journal of molecular sciences, 2007, 8(2):166-179.
- [25] Gao H, Lajiness M S, Drie J V. Enhancement of binary QSAR analysis by a GA-based variable selection method [J]. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2002, 20(4):259-268.
- [26] Ai C, Li Y, Wang Y, et al. Investigation of binding features; effects on the interaction between CYP2A6 and inhibitors[J]. Journal of computational chemistry, 2010, 31(9):1822-1831.
- [27] Ai C, Li Y, Wang Y, et al. Insight into the effects of chiral isomers quinidine and quinine on CYP2D6 inhibition [J]. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2009, 19(3):803-806.
- [28] Wang Y, Han K-L, Yang S-L, et al. Structural determinants of steroids for cytochrome P450 3A4-mediated metabolism [J]. Journal of Molecular Structure:THEOCHEM, 2004, 710(1):215-221.
- [29] Bursi R, de Gooyer M E, Grootenhuys A, et al. (Q) SAR study on the metabolic stability of steroidal androgens [J]. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2001, 19(6):552-556.
- [30] Xu X, Yang W, Li Y, et al. Discovery of estrogen receptor modulators; a review of virtual screening and SAR efforts[J]. Expert Opinion on Drug Discovery, 2010, 5(1):21-31.
- [31] Li Y, Wang Y, Ding J, et al. In silico prediction of androgenic and non-androgenic compounds using random forest [J]. QSAR & Combinatorial Science, 2009, 28(4):396-405.
- [32] Wang Z, Li Y, Ai C, et al. In silico prediction of estrogen receptor subtype binding affinity and selectivity using statistical methods and molecular docking with 2-arylnaphthalenes and 2-arylquinolines [J]. International journal of molecular sciences, 2010, 11(9):3434-3458.
- [33] Sun H. Prediction of chemical carcinogenicity from molecular structure [J]. Journal of chemical information and computer sciences, 2004, 44(4):1506-1514.
- [34] Wetzel S, Klein K, Renner S, et al. Interactive exploration of chemical space with Scaffold Hunter [J]. Nature chemical biology, 2009, 5(8):581-583.
- [35] Mattaj I. European molecular biology laboratory-european bioinformatics institute. [EB/OL]. <http://www.ebi.ac.uk/chembl>, 2013-3-14.
- [36] Liu T, Lin Y, Wen X, et al. BindingDB: a web-accessible database of experimentally determined protein-ligand binding affinities [J]. Nucleic acids research, 2007, 35(suppl 1):D198-D201.
- [37] Yabuuchi H, Nijima S, Takematsu H, et al. Analysis of multiple compound-protein interactions reveals novel bioactive molecules [J]. Molecular systems biology, 2011, 7:472.
- [38] Nidhi, Glick M, Davies J W, et al. Prediction of biological targets for compounds using multiple-category Bayesian models trained on chemogenomics databases [J]. Journal of chemical information and modeling, 2006, 46(3):1124-1133.
- [39] Calvano S E, Xiao W, Richards D R, et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans [J]. Nature, 2005, 437(7061):1032-1037.

- [40] Wang F, Li Y, Ma Z, et al. Structural determinants of benzodiazepine-one/peptide - based p53 - HDM2 inhibitors using 3D - QSAR, docking and molecular dynamics [J]. *Journal of molecular modeling*, 2012, 18 (1) :295 - 306.
- [41] Yu H, Chen J, Xu X, et al. A systematic prediction of multiple drug - target interactions from chemical, genomic, and pharmacological data [J]. *PloS one*, 2012, 7(5) : e37608.
- [42] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nature biotechnology*, 2007, 25(10) :1110.
- [43] Li X, Xu X, Wang J, et al. A system - level investigation into the mechanisms of Chinese traditional medicine: compound danshen formula for cardiovascular disease treatment [J]. *PloS one*, 2012, 7(9) : e43918.
- [44] Tao W, Xu X, Wang X, et al. Network pharmacology - based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal Radix Curcumae formula for application to cardiovascular disease [J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2013, 145(1) :1 - 10.
- [45] 牛旭艳, 李健, 吕诚, 等. 类风湿性关节炎热证“药 - 证对应”机制的网络药理学研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(008) :299 - 303.
- [46] Li S. Network systems underlying traditional Chinese medicine syndrome and herb formula [J]. *Current Bioinformatics*, 2009, 4(3) :188 - 196.
- [47] Li S, Zhang B, Zhang N. Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine [J]. *BMC systems biology*, 2011, 5(Suppl 1) :S10.
- [48] 李梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(15) :2017 - 2020.
- [49] 吴钉红, 丘小惠, 朱伟, 等. 网络药理学方法探讨清热中药治疗冠心病作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(5) :1004 - 1008.
- [50] Dallon J C. Multiscale modeling of cellular systems in biology [J]. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 2010, 15(1) :24 - 31.
- [51] Wang Y, Wang H, Wang Y, et al. Theoretical study of the mechanism of acetaldehyde hydroxylation by compound I of CYP2E1 [J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2006, 110(12) :6154 - 9.
- [52] Wang X, Xu X, Ma M, et al. pH - dependent channel gating in connexin26 hemichannels involves conformational changes in N - terminus [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 2012, 1818(5) :1148 - 1157.
- [53] Xu X, Li R, Ma M, et al. Multidrug resistance protein P - glycoprotein does not recognize nanoparticle C60: experiment and modeling [J]. *Soft Matter*, 2012, 8(10) :2915 - 2923.
- [54] Xu X, Ma Z, Wang X, et al. Water's potential role: Insights from studies of the p53 core domain [J]. *Journal of Structural Biology*, 2012, 177(2) :358 - 366.
- [55] Karplus M, McCammon J A. Molecular dynamics simulations of biomolecules [J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2002, 9(9) :646 - 652.
- [56] Shaik S, Cohen S, Wang Y, et al. P450 enzymes: their structure, reactivity, and selectivity - modeled by QM/MM calculations [J]. *Chemical reviews*, 2010, 110(2) :949 - 1017.
- [57] Wang Y, Li Y, Wang B. Stochastic simulations of the cytochrome P450 catalytic cycle [J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2007, 111(16) :4251 - 4260.
- [58] Wang Y, Li Y, Li Y, et al. Investigations into the analysis and modeling of the cytochrome P450 cycle [J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2006, 110(20) :10139 - 10143.
- [59] Wolkenhauer O. Mathematical modelling in the post - genome era: understanding genome expression and regulation—a system theoretic approach [J]. *BioSystems*, 2002, 65(1) :1 - 18.
- [60] Aggarwal K, Lee H K. Functional genomics and proteomics as a foundation for systems biology [J]. *Briefings in functional genomics & proteomics*, 2003, 2(3) :175 - 84.
- [61] Larson D E, Johnson R I, Swat M, et al. Computer simulation of cellular patterning within the Drosophila pupal eye [J]. *PLoS computational biology*, 2010, 6(7) : e1000841.
- [62] Anderson A R A. A hybrid multiscale model of solid tumour growth and invasion: Evolution and the microenvironment [M]. *Basel: Birkhauser*, 2007, 3 - 28.
- [63] Owen M R, Alarcón T, Maini P K, et al. Angiogenesis and vascular remodelling in normal and cancerous tissues [J]. *Journal of mathematical biology*, 2009, 58(4 - 5) :689 - 721.
- [64] Jacobs M D. Multiscale systems integration in the eye [J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 2009, 1(1) :15 - 27.
- [65] Stolarska M A, Kim Y, Othmer H G. Multi - scale models of cell and tissue dynamics [J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2009, 367(1902) :3525 - 3553.
- [66] Huang C, Zheng C, Li Y, et al. Systems Pharmacology in Drug Discovery and Therapeutic Insight for Herbal Medicines [J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2013, in publish.
- [67] Liu H, Wang J, Zhou W, et al. Systems Approaches and Polypharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines: An Example Using Licorice [J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2013, 146(3) :773 - 793.
- [68] Li B, Xu X, Wang X, et al. A Systems Biology Approach to Understanding the Mechanisms of Action of Chinese Herbs for Treatment of Cardiovascular Disease [J]. *International journal of molecular sciences*, 2012, 13(10) :13501 - 13520.
- [69] Wang X, Xu X, Tao W, et al. A Systems Biology Approach to Uncovering Pharmacological Synergy in Herbal Medicines with Applications to Cardiovascular Disease [J]. *Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012; Article ID 519031, 15 pages.
- [70] Wang X, Xu X, Li Y, et al. Systems pharmacology uncovers Janus functions of botanical drugs: activation of host defense system and inhibition of influenza virus replication [J]. *Integrative Biology*, 2013, 5(2) :351 - 371.
- [71] Zhou W, Huang C, Li Y, et al. A systematic identification of multiple toxin - target interactions based on chemical, genomic and toxicological data [J]. *Toxicology*, 2013, 304:173 - 84.
- [72] 陆瑶, 刘波, 季宁. 中药物质基础研究的新思路 - 系统生物学 [J]. *中医临床研究*, 2010, 2(19) :108 - 109.