

# 系统药理学原理、方法及在中医药中的应用

张文娟 王永华

(西北农林科技大学生命学院生物信息学中心系统药理学实验室, 咸阳, 712100)

**摘要** 目的:建立科学有效的现代中药研究体系,是中医药现代化进程中亟待解决的关键问题之一,然而目前从系统和整体水平研究中药的理论和方法均不成熟。方法:本文将综述当前系统药理学的最新进展,阐明如何整合药效学、药动学以及基因、蛋白、药物网络分析等技术,形成一个完整的可供中药药理学、药效学预测和验证的技术体系。结果:重点从中药基础理论、复方解析、注射液的研究、老方优化和新药开发方面介绍系统药理学在中医药中的应用。结论:本文提出的系统药理学研究体系为中药的现代研究提供了新方法学,将有助于系统、深刻地从系统水平和分子水平揭示中药和机体的相互作用机制,从而指导中药新药研发。

**关键词** 系统药理学;系统生物学;生物信息学;中药

## The Theory and Methods of Systems Pharmacology and Its Application in Traditional Chinese Medicine

Zhang Wenjuan, Wang Yonghua

(System Pharmacology Lab, Center of Bioinformatics, College of Life Sciences, Northwest A & F University, Xianyang 712100, China)

**Abstract Objective:** To establish a scientific and effective research system for modern Chinese medicine. However, the current theory and measurement methods of systems analysis of TCM are still in its infant state. **Methods:** The new advances of system pharmacology (SP), its practical application in investigating the basic theory of TCM, optimization of old formulae and the discovery of new drugs were covered in this study. **Results:** Drug pharmacokinetics, efficacy, as well as systems biology were integrated into TCMSp. **Conclusion:** TCMSp will be a valuable tool to help the understanding of the interaction mechanism of TCM and human body at a systematic /molecular level, so as to guide the discovery of new drugs of TCM.

**Key Words** Systems pharmacology; Systems Biology; Bioinformatics; Traditional Chinese Medicine

中图分类号:R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.02.033

### 1 系统药理学原理

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、器官、整体水平)的各个水平间相互关联的学问<sup>[1]</sup>。系统药理学应用理论计算结合实验的方法和技术发现药物小分子,确认新的药物靶标、预测药物不良反应、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<sup>[2]</sup>。

中药是多组分、多靶点及其组分间协同作用的复杂体系。因其成分复杂,系统庞大,所以从混合物体系探究其对机体的作用难度极大。目前基于系统药理学的方法和技术研究中药机理具有重要的意义。中药系统药理学旨在开发适用于中药复杂体系

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(如药物分子、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机理。系统药理学重点借助计算机技术,构建跨越分子、细胞、组织和患者间差异而创建的多维模型(图1),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<sup>[2]</sup>。

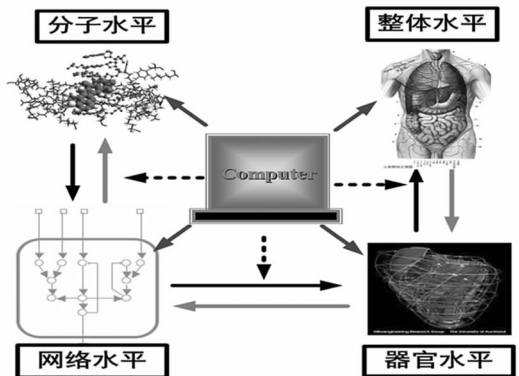


图1 系统药理学方法示意图

基金项目:国家科技支撑计划(编号:2008BA151B02),国家自然科学基金(编号:31170796),国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(编号:20120000222)

通信作者:王永华(1973.8—),博士,教授,研究方向:系统药理学,E-mail:yh\_wang@nwsuaf.edu.cn

表 1 中药系统药理学研究框架和体系

名称	功能说明	应用范围	参考文献	
ADME	吸收 (Absorption)	药物通常要通过小肠吸收到达循环系统	小肠吸收性 (HIA)	[3]
	分布 (Distribution)	药物运输要与血浆蛋白结合,通过血脑屏障	血脑屏障 (BBB) 通透性	[4]
		P-glycoprotein 主动转运	P-gp 底物和抑制剂识别	[5]
	代谢 (Metabolism)	主要涉及药物代谢酶 P450 家族	P-gp 黄酮类抑制剂识别	[6]
P-gp 抑制剂设计			[7]	
P450 3A4 底物 Km 值预测			[8]	
综合模型 (Comprehensive Model)	预测药物体内半衰期	P450 2A6 抑制剂识别模型	[9]	
		P450 2C9 抑制剂识别模型	[10]	
		药物半衰期 (PreDHL)	[11]	
毒性	环境毒性 (ETp)	药物口服生物利用度	口服生物利用度 (OB)	[12]
	分子生物富集因子 (PreBF)	大规模预测化学分子的环境毒性	毒性评级	[13]
	雄、雌激素受体结合	大规模预测化合物富集因子	生物富集因子	[14]
			预测化合物和激素受体的结合度,识别抑制剂或激活剂	雌激素受体 $\alpha$ 亲和力的预测
靶标 识别	系统打靶 (Sys DT)	基于化学、基因组学、药理学和系统分析技术构建的大规模分子网络靶标预测技术	雌激素受体结合配体的虚拟筛选	[16]
	系统毒靶预测 (SysTox1.0)	基于化学、基因组学、毒理学和系统分析技术构建的大规模毒物-网络靶标预测技术	雌激素受体调节剂的计算机辅助研究和发现	[17]
	靶标组织定位 (TTL: Target Tissue Location)	基于基因组学和微阵列分析技术构建的大规模靶点-器官定位技术	雌激素受体亚型的亲和力和选择性预测模型	[18]
	反向网络打靶筛选 (rN-TS: Reverse Network Targeting and Screening)	基于化学、基因组学、药理学和系统分析技术构建的大规模靶点网络分子筛选技术	雌激素受体、配体、激活剂三者之间的动态互作	[19]
	药物作用模式预测 (prAMe: Action Mode Prediction)	基于化学、基因组学、药理学和系统分析技术构建的大规模分子网络靶标作用模式预测技术	大规模分子-靶标预测算法和模型	[20]
	药物靶 向优化	Hepatitis C Virus NS5B 聚合酶抑制剂	应用分子动力学 (MD) 模拟方法阐明变构酶抑制剂可能的结合模式	毒性分子的系统靶标预测算法和模型
靶标- 通路- 疾病网 络构建 和分析	Respiratory Syncytial Virus (RSV) 抑制剂	基于变量选择算法结合随机森林法筛选并且优化潜在的 RSV 抑制剂	靶点组织、器官定位	[22]
	Aurora 激酶抑制剂	基于 3D-QSAR 和分子 Docking 分析方法探究 Aurora 激酶抑制剂的主要结构并鉴定其官能团	反向药物靶点筛选与多靶药物开发算法和模型	[23]
	网络构建和拓扑分析 (NetAna)	提供网络关键节点、通路识别,模块和功能分析	化合物与靶点作用模式预测:激活和抑制	[22]
靶标- 通路- 疾病网 络构建 和分析	动力学网络构建和系统分析 (NetDyn)	借助微分动力学技术,开展网络敏感度、鲁棒性分析、随机模拟、控制分析等	丙肝病毒 NS5B 聚合酶抑制剂预测和评价	[24]
	疾病关联 (DDA: Disease-Disease Association)	在生物网络中,借助拓扑学分析技术,以疾病基因为种子节点,构建疾病模块,分析网络机制,疾病关系及疾病治疗	丙肝病毒 NS5B 聚合酶抑制剂的结合模式	[25]
			呼吸道合胞体病毒 (RSV) 抑制剂预测和评价	[26]
	通路分析 (Pathway Analysis)	基于靶点的方法探究通路的治疗学机制,阐明多靶点富集通路有更好的治疗学作用	两种 TPX2 开关调控 Aurora 激酶抑制剂	Aurora 激酶抑制剂预测和评价
				[28]
			药物-靶点网络分析、靶点-通路网络分析及模块分析	[2]
			生物钟的 MiR-206 的动力学机制	[29]
			细胞色素 P450 催化循环的随机模拟	[30]
			细胞色素 P450 循环的分析与建模	[31]
			药物-通路-疾病网络分析	[32]
			靶点-通路网络分析	[2]

附表 1 中药系统药理学研究框架和体系

名称	功能说明	应用范围	参考文献
中草药相关模 型 (HPFM; Herb Pharmacology Feature Mapping)	根据化合物的理化特征,对化合物在化学空间上的分布进行观察,从而阐明相似的理化性质是否具有相似的药理活性。	中药分子理化性质及药理学特性分析	[33]
气 血 分 子 识 别 公 式 (QBMR)	将补气补血中药区分开来	草药气血分型及气血相关疾病分析,草药补气补血识别算法	[34]
草 药 重 定 位 (HR; Herb Repositioning)	基于草药的靶点-疾病网络,探究草药治疗的新疗效	草药新疗效	[35]
化 合 物 - 靶 点 - 疾 病 关 联 性 分 析 (Compound-Target-Disease association analysis)	基于药物的化合物-靶点-疾病网络,揭示多组分药物的协同作用机理	多组分药物的协同作用	[35]
中 药 数 据 库 TCMSP (Traditional Chinese herb database for systems pharmacology)	全面的中药数据库,涵盖了中药药典中的 502 味草药的化学成分,ADME 性质,潜在的靶点以及 Chemical-Target-Disease 网络等信息	中药所含化合物化学信息及提供化学结构下载,化合物的药理学特性如:口服利用度 (OB)、类药性 (DL)、Caco-2、血脑屏障 (BBB)、药物半衰期 (HL) 及靶标预测等	[36]
药 物 组 合 数 据 库 DCD (Drug Combination Database)	全面的药物组合数据库,涵盖已知的 1571 对组合和 8686 对预测的有效组合,涉及 951 个药物,包含药物的结构,CAS 号,ATC code,不良反应,靶点等	提供药物的结构信息;CAS 号、ATC code、不良反应,靶点等及预测有效的药物组合	http://sm.mwsuaf.edu.cn/lsp/dcd.php

2 方法、模型和数据库

我们经过 10 余年的努力,开发了一系列 ADME/T 预测方法和技术,以及药物打靶、系统生物学分析模型和技术,提出了中药系统药理学研究框架和体系,具体如表 1 所示。

3 系统药理学的在中医药中的应用

系统药理学方法和技术在中医药基础理论解析、复方解析和新药开发上均得到了应用。详见下文案例。

3.1 中医药基础理论解析

3.1.1 “君臣佐使”和“相须”<sup>[37-38]</sup> “君臣佐使”是中药方剂配伍组成的基本原则之一。中药成分复杂,整体的治疗策略和协同机制是构建中药配方中重要的基本概念。例如在不同的草药甚至同一个草药中,每个成分的结构和生物活性又有明显的不同,而只有少数活性成分具有治疗效果<sup>[39]</sup>。如此巨大的成分混合体,如何解读中药配伍规则是一个巨大的难题。

在先前的工作中,以麻黄汤为例,作者利用系统药理学方法揭示了中药的配伍原则的科学内涵<sup>[37]</sup>。麻黄汤由麻黄、桂枝、杏仁和甘草这四味中草药组成。借助我们开发的系统药理学模型,我们从药代动力学互作、药物-靶点网络、靶点-疾病网络,从分子和系统水平证实了这四个草药在处方中的不同角色地位,如图 2 所示。主要发现如下:

1) 通过 ADME 筛选共筛出麻黄汤中的 45 个活性物质,其中麻黄有 14 个,包括麻黄碱,伪麻黄碱,

N-甲基麻黄碱,槲皮素等;桂枝有 10 个,包括桂皮醛,桂皮酸,香豆素等;杏仁有 9 个,包括苦杏仁苷,豆甾醇等;甘草有 12 个活性分子,包括甘草酸,18β-甘草次酸,甘草苷等。

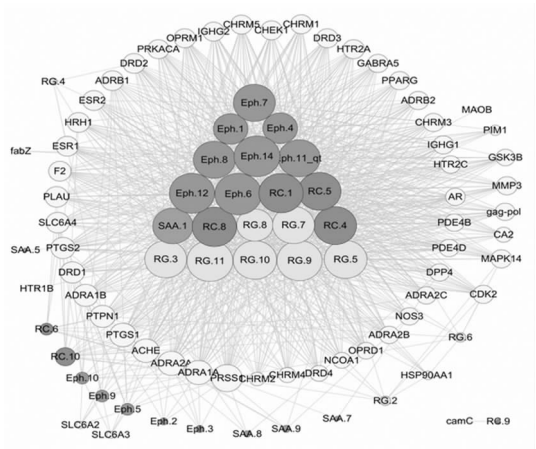


图 2 麻黄汤中的君臣佐使配伍原则示意图

注:图中 Eph 代表君药麻黄,RC 是臣药桂枝,SAA 是佐药杏仁,RG 代表使药甘草,起调和作用。

2) 君药麻黄在配方中起主导作用,主要通过作用于主药靶肾上腺素受体来刺激机体发热平喘。

3) 臣药桂枝通过作用于与君药相同的靶点来增强君药的药理作用,例如,通过共同作用于 β1-肾上腺素受体和 β2-肾上腺素受体以减少君药所需剂量。

4) 佐、使草药杏仁和甘草可提高君、臣药的生物利用度,协调他们各成分的活性。四种草药通过增加生物利用度或促进不同药物的协同作用等来治

疗疾病。

综上,我们从系统水平阐明了君臣佐使丰富的科学内涵,对中药复方配伍机理的系统深入研究具有重要意义。借助同样的方法,我们以川芎、降香、延胡索为例,阐明了中药“相须”理论<sup>[38]</sup>。

3.1.2 “补气补血”的物质基础<sup>[34]</sup> 气血是构成人体维持生命活动的基本要素,又是脏腑经络等组织器官进行生命活动的物质基础,然而气血本质至今尚未被科学揭示。

我们开发了一种新的模型系统,研发了相关气血分子识别公式(QBMR):基于 ADME 虚拟筛选,采用人工智能技术和数学建模,并结合网络药理学方法,揭示了气血的本质,阐明了人参等补气中药、当归等补血中药的分子基础和作用机制。研究思路如图 3 所示。

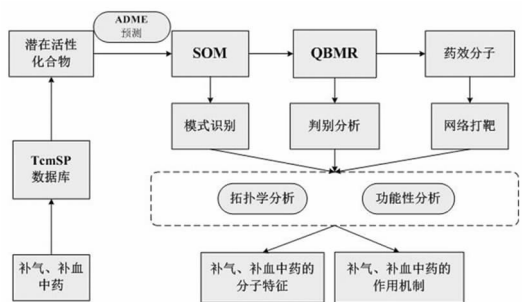


图 3 研究气血本质的流程图

研究结果主要有:

1)发现了人参、甘草、黄芪、西洋参、党参、山药、太子参和白术等与补气有关的主要活性成分为异甘草素、党参苷 I、罂粟碱、麦角固醇、白术内酯 II 等。同时,分析了与补血有关的当归,白芍,陈皮,地黄等,其主要有效成分为白芍苷、阿魏酸和地黄苷 A。

2)建立了补气补血分子预测模型,气血分子识别公式(QBMR)如下:

$$D = 0.662 \times MlogP - 0.156 \times Mor27m + 0.982 \times VEA1 - 0.046 \times H - 0.046 - 0.966 \times HATSOe - 4.644$$

$$N_{tr} = 908, N_{te} = 302, Q_{cv} = 83.3\%, Q_{ex} = 82.2\%, SE_{qi} = 82.5\%, SP_{qi} = 15.7\%, SE_{blood} = 84.3\%, SP_{blood} = 17.5\%$$

其中,  $N_{tr}$  和  $N_{te}$  分别是内部训练集和外部测试集中化合物的数目;  $Q_{cv}$  和  $Q_{ex}$  分别是内部训练集和外部测试集的分类精度,敏感性 SE 和精确性 SP 验证进一步验证了模型的合理性。式中,  $MlogP$ 、 $VEA1$  与补气相关,  $Mor27m$ 、 $H$  和  $HATSOe$  与补血相关,这个公式表明补气分子具有更强的亲脂性,而补血分子具有较强的化学反应活性。

3)通过系统药理学分析,揭示了补气中药可用于炎症、心血管疾病、代谢类疾病、癌症、中枢神经系统疾病(Central Nervous System, CNS)等治疗中。而补血中药通过调控骨髓生长因子、骨髓基质细胞,从而发挥补血功能。

基于网络的中药药理学从分子水平上揭示了补气补血中药的本质<sup>[34]</sup>,同时对中药的补气补血理论研究提供了新的思路。

### 3.2 阐明中药作用机制

3.2.1 饮片:甘草<sup>[40]</sup> 甘草是一味古老的传统草药,被用作止咳、抗炎、抗溃疡、免疫调节、抗血小板凝结、抗病毒和解毒剂。我们从系统水平阐明甘草如何治疗呼吸系统疾病、心血管疾病、胃肠道疾病、恶性肿瘤和肾脏疾病,也阐明了其为什么被尊称为“国老”,如何“除百毒调和诸药”<sup>[40]</sup>。

甘草中有 22 个靶标与呼吸系统疾病有关,其中 ADRB1, ADRB2, CALM1, PDE4B, PDE4D, HSP90AA1, HSP90AB1, PPARG, THRB 和哮喘有关; MMP12 和 PDE4D 与慢性阻塞性肺病有关。

甘草素、甘草查尔酮 B、柚皮素、山奈酚等作用于靶标 ESR1, MMP12 和 PPARG 以抑制冠状动脉粥样硬化;异甘草素、甘草素和甘草苷等黄酮类通过调控 HTR2A, PTGS2, F2, CHEK1 和 PTPN1 治疗血栓;甘草查尔酮 A 和甘草异黄酮作用于靶标 HTR1A, OPRD1, GSK3B, HRH1, MAPK10, F2, ADRA2A, AChE 治疗心肌缺血,从网络水平揭示了甘草治疗心血管疾病的机制。

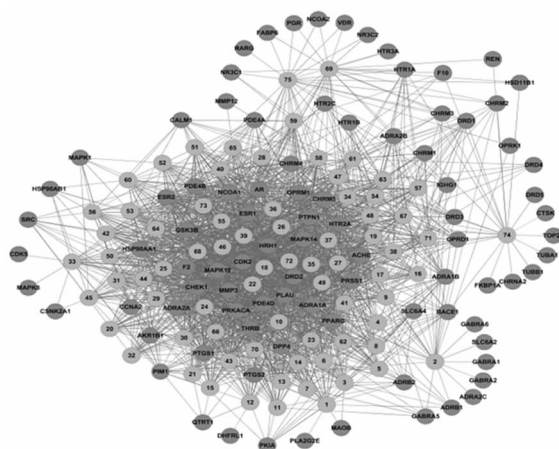


图 4 甘草药物-靶标网络图

注:其中红色和绿色椭圆代表预测目标蛋白质,黄色的椭圆代表化合物

甘草是一种重要解毒药物,其中的甘草次酸结构和肾上腺皮质激素类似,能够减少毒物吸收,增强机体对毒物的耐受性。PPARG, DPP4, GSK3 等能够

激活免疫系统,从而发挥抗炎,免疫功能;甘草苷和甘草查尔酮 G 作用于金属弹性蛋白酶,从而激活巨噬细胞抵抗外物侵袭。

此外,甘草作用很多蛋白与其他疾病密切相关。如 HTR2A 和 AKR1B1 与糖尿病并发症有关,MAOB,DRD2,DRD3 和 MAPK10 与神经系统疾病有关;CDK2,ESR2,PPARG,PTGS2 和 CHEK1 具有抗肿瘤的作用,而 AKR1B1,PDE4D,OPRD1,OPRK1,CHRM2,CHRM4,OPRM1 和 PTGS2 与疼痛相关。这些发现无疑为进一步探究甘草的作用机制提供了重要依据。

3.2.2 复方:复方丹参方<sup>[35]</sup> 复方丹参方是一个治疗心血管疾病的典型方剂,由丹参、三七和冰片三味中药组成。我们采用系统药理学方法对复方丹参方进行了研究,方法如图 5 所示,结果发现:

1) 复方丹参方中 101 个活性化合物,其中 56 个来自君药丹参,丹酚酸 B、丹参酮 I、丹参素 A 是主要有效成分。臣药三七中有 29 个活性分子,有三七总皂苷、人参皂苷、三七素和槲皮素等。而佐药冰片中仅有 9 个活性化合物,包括 D-冰片、L-冰片和异冰片。

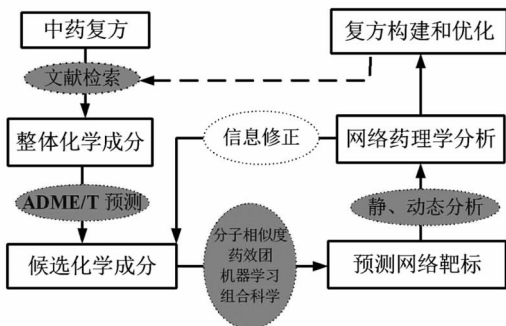


图 5 中药复方机制研究示意图

2) 复方丹参方通过靶标 eNOS, CYP2C9, HSP90s, PPAR alpha, gamma 和 MIF 抑制发炎并阻止炎症因子对血管和心肌的损伤。与血管收缩有关的靶标血浆肾素, ACE, 胃促胰酶, VDR 和 VEGFR-2 的调节可以降低血压。Caspase-3, MMP-9, MR, TGF-β1R, Ang, AR, PDE4D 和 sPLA2-IIA 与血管平滑肌细胞的增殖和凋亡有一定的联系。因此,复方丹参方通过调节这些靶点从而对心血管疾病起到良好的治疗效果。

3) 化合物和通路的网络表明,糖皮质激素和炎症信号通路、L-精氨酸/NO 信号通路分别与 58、56 个化合物相互作用。其中 35 个化合物能扰乱肾素-血管紧张素-醛固酮通路,31 个化合物作用于血小板聚集信号通路。由于这些信号通路与炎症、凝血功能等紧密相关,因此复方丹参方可能通过扰动

这些信号通路治疗心血管疾病。

4) 靶点-疾病网络分析复方丹参方疗效的多样性。其中,复方丹参方通过调节与代谢相关的靶点,如醛糖还原酶, LXR<sub>s</sub>, PPAR<sub>s</sub> 等发挥药效。

我们从分子水平上阐明了复方丹参方的治疗机理和“君臣佐使”理论<sup>[48]</sup>,为复方研究提供了一种新方法。

3.2.3 注射液:热毒宁注射液<sup>[11]</sup> 热毒宁注射液处方源于名老中医经验方,由青蒿、金银花和栀子三味草药组成。目前注射液形式的 ADME 性质的研究陷入很大的困难,尤其对于中药复杂体系。

因此,我们重点解决了如下问题:1) 将代谢组学、基因组学以及蛋白组学数据耦合进计算模型中,建立基于组学技术的 ADME 评价;2) 首次提出半衰期评价模型 PreDHL,使 ADME 评价模型更加完整准确;3) 开发适合中药特点的 ADME 评价技术,开展系统水平的药动学、药效学验证技术。最大限度的耦合了重要的 ADME 性质,包括 logS, logP, PPB, P-gp, P450 酶代谢产物(2C6, 2D9, 3A4) 和药物半衰期 Y(t<sub>1/2</sub>),筛选出热毒宁注射液中的活性成分,如图 6 所示。同时这也是首次耦合 ADME 性质应用于注射液物质基础的研究。

本研究也揭示抗病毒的机制,即当感冒病毒入侵后,一方面,热毒宁活性分子通过刺激人体各种免疫通路(如 Toll-like 受体信号通路, NOD-like 受体信号通路, T-cell 受体信号通路等)以增强人体的自主免疫力;另一方面,热毒宁活性分子通过调控免疫因子或促炎介质(像 IL-6, IL-8, TNF-α, COX2 等)来治疗炎症。目前,已证实了免疫在病毒感染类疾病中的重要作用<sup>[41]</sup> 以及抗炎在免疫应答中的重要作用<sup>[42]</sup>,因此,利用草药的免疫应答作用和抗炎作用能为抗病毒药物的研发提供良好的思路和线索。

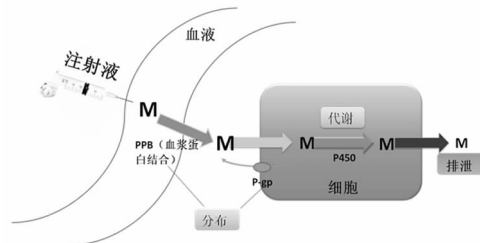


图 6 注射液成分筛选模式图

注:图中 M 代表注射液中的药物分子。

3.3 新药开发 系统药理学为中药活性物质发现,新药组方提供了重要技术。

3.3.1 活性物质发现<sup>[23]</sup> 系统药理学方法利用计算机模拟结合实验验证的方法,发现中药中的活性

分子,推进新药开发。首先,作者基于网络药理学,通过构建药物-靶点网络和靶点-靶点网络寻找多靶药物的潜在靶点。其次,作者重建了天然草药的化合物数据库,通过虚拟筛选多靶化合物。继而通过体外实验验证筛选出的化合物和靶点的可靠性,从而验证基于系统药理学方法的可靠性,为复杂疾病的多靶药物开发和活性物质发现提供了一个新的模型<sup>[23]</sup>。

3.3.2 新方:红山丹<sup>[32]</sup> 作者首先构建了和心血管疾病相关的药物-靶点网络,靶点-靶点网络和药物-药物网络,进而结合 ADME 筛选药物和反向药物靶点筛选,构建了与心血管相关的药物分子和药理学数据库。从中筛选出心血管疾病治疗中应用最广泛的一味中药丹参,根据丹参的相关通路,最终选择了红花、山楂作为辅药,形成新的药物组合-红山丹,最后通过实验验证模型的可靠性,为新药开发提供指导。具体研究思路如图7所示。

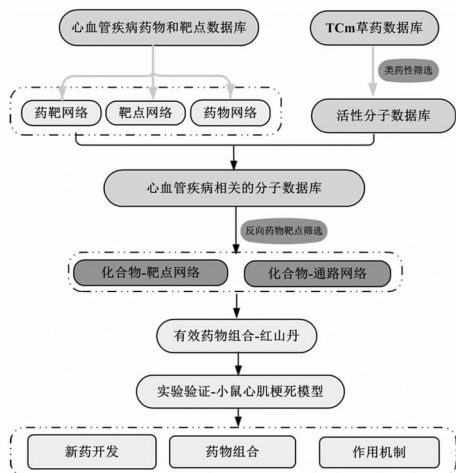


图7 新药——红山丹研究思路

新药组合红山丹中,红花和山楂对应了丹参的10条通路,表明他们有潜在的协同作用。网络药理分析表明,红山丹中有56个与心血管相关的靶点,大多数靶点高度相连,为了进一步证实靶点之间的关联性,我们选取A5L,B1AR,CDK2等10个蛋白进行研究。小鼠心肌梗死模型探究红山丹的药理作用,结果表明:与模型组相比,注射红山丹的小鼠,其左室射血分数和缩短率维持的更好。通过Rt-PCR测定蛋白的表达,发现与模型组相比,注射红山丹后A5L,B1AR,CDK2,MAPK14,NOSE,PPAR和PGS基因的mRNA水平显著增加。红山丹的信号通路中,PI3K-Akt信号通路<sup>[43]</sup>,VEGF信号通路,P53信号通路等被证实和心血管相关。此外,网络中多靶标共享相同的信号通路,揭示了红山丹治疗心血管疾病

的协同作用。通过红山丹的研究,我们验证了基于药物-靶点相关通路的药物组合的协同机制<sup>[38]</sup>,为 新药开发提供新的研究思路。

#### 4 讨论

中药是一个多成分的复杂体系,如何确定其中的活性分子,建立最佳的药物组合是中药研究的核心。系统生物学从整体水平和分子水平为研究中药复方提供了可行的理论和方法,为中药研究提供了新的理论方法和研究思路。我们提出了中药研究的系统药理学方法,并将其应用于中药的复方解析、注射液的研究、老方优化和新药开发。该方法的主要特点表现在:1)通过模型预测,筛选出复杂中药组分中的潜在活性分子,从而为中药分析化学家提供重要参考。2)预测中药中有效活性成分的网络靶标,通过网络构建及分析,进一步对中药作用机制进行探索。3)从网路动力学角度研究中药系统,分析药效分子间的相互作用,为中药药方优化和新药开发提供理论支撑。4)在中药的系统药理学理论的基础上,进行实验验证,理论结合实验从而构建更加完善的中药研究体系,为中药的临床应用提供依据。

#### 参考文献

- [1]王永华,杨凌.基于系统药理学的现代中药研究体系[J].世界中医药,2013,8(7):801-808.
- [2]Huang C,Zheng C,Li Y,et al. Systems pharmacology in drug discovery and therapeutic insight for herbal medicines [J]. Briefings in bioinformatics,2013,bbi035.
- [3]李兰婷,李燕,王永华,等.基于分子参数的药物小肠吸收预测模型[J].分子科学学报,2007,4:13.
- [4]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,2007,17:221-228.
- [5]Wang Y,Li Y,Yang S,et al. Classification of substrates and inhibitors of P-glycoprotein using unsupervised machine learning approach [J]. Journal of chemical information and modeling,2005,45:750-757.
- [6]Wang Y,Li Y,Yang S,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, 2005,19:137-147.
- [7]李燕,王永华,张述伟.核偏最小二乘法及其在P-glycoprotein抑制剂设计中应用[J].大连理工大学学报,2008,48:636-640.
- [8]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, 2007,8:166-179.
- [9]Wang Y,Li Y,Li Y,et al. Modeling Km Values Using Electrotological State;Substrates for Cytochrome P450 3A4-Mediated Metabolism [J]. Bioorg Med Chem Lett,2005:4076-4084.
- [10]李兰婷,李燕,王永华,等.基于分子参数的CYP2C9抑制剂的预测模型[J].计算机与应用化学,2007,24(7):939-943.
- [11]Yao Y,Zhou W,Wang Z,et al. A novel Systems Pharmacology mod-

- el for herbal medicine injection; a case using Reduning Injection [J]. *BMC Alternative Medicine*, 2013, in press.
- [12] Xu X, Zhang W, Huang C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability [J]. *International journal of molecular sciences*, 2012, 13:6964 – 6982.
- [13] Wang G, Li Y, Liu X, et al. Understanding the Aquatic Toxicity of Pesticide; Structure - Activity Relationship and Molecular Descriptors to Distinguish the Ratings of Toxicity [J]. *QSAR & Combinatorial Science*, 2009, 28:1418 – 1431.
- [14] Wang Y, Li Y, Ding J, et al. Estimation of bioconcentration factors using molecular electro-topological state and flexibility [J]. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2008, 19:375 – 395.
- [15] Wang Y, Li Y, Ding J, et al. Prediction of binding affinity for estrogen receptor  $\alpha$  modulators using statistical learning approaches [J]. *Molecular Diversity*, 2008, 12:93 – 102.
- [16] 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, 28:396 – 405.
- [17] 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, 5:21 – 31.
- [18] 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, 11:3434 – 3458.
- [19] Xu X, Yang W, Wang X, et al. Dynamic communication between androgen and coactivator; Mutually induced conformational perturbations in androgen receptor ligand-binding domain [J]. *Proteins; Structure, Function, and Bioinformatics*, 2011, 79:1154 – 1171.
- [20] 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:e37608.
- [21] 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 – 184.
- [22] Zheng C, Huang C, Chen X, et al. Systems-Pharmacology Dissecting Holistic Medicine for Treatment of Complex Diseases [J]. *Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 2014, in press.
- [23] Zheng C, Wang J, Liu J, et al. Systems-level Multi-target Drug Discovery from Natural Products with Applications to Cardiovascular Diseases [J]. *Molecular Diversity*, 2014, in press.
- [24] Wang X, Yang W, Xu X, et al. Studies of benzothiadiazine derivatives as hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors using 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics [J]. *Current medicinal chemistry*, 2010, 17:2788 – 2803.
- [25] Zhang H, Yang L, Wang X, et al. Insight into the Structural Requirements of Benzothiadiazine Scaffold-Based Derivatives as Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitors Using 3D-QSAR Molecular Docking and Molecular Dynamics [J]. *Current medicinal chemistry*, 2011, 18:4019 – 4028.
- [26] Hao M, Li Y, Wang Y, et al. A Classification Study of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Inhibitors by Variable Selection with Random Forest [J]. *International journal of molecular sciences*, 2011, 12:1259 – 1280.
- [27] Zhang H, Li Y, Wang X, et al. Probing the structural requirements of A-type Aurora kinase inhibitors using 3D-QSAR and molecular docking analysis [J]. *Journal of molecular modeling*, 2012, 18:1107 – 1122.
- [28] Xu X, Wang X, Xiao Z, et al. Two TPX2-dependent switches control the activity of Aurora A [J]. *PLoS One*, 2011, 6:e16757.
- [29] Zhou W, Li Y, Wang X, et al. MiR-206-mediated dynamic mechanism of the mammalian circadian clock [J]. *BMC systems biology*, 2011, 5:141.
- [30] Wang Y, Li Y, Wang B. Stochastic simulations of the cytochrome P450 catalytic cycle [J]. *The journal of physical chemistry B*, 2007, 111:4251 – 4260.
- [31] 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, 110:10139 – 10143.
- [32] Li P, Chen J, Wang J, et al. Systems pharmacology strategies for drug discovery and combination with applications to cardiovascular diseases [J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2014, 151(1):97 – 103.
- [33] Zhou W, Wang Y. A network-based analysis of the types of coronary artery disease from traditional Chinese medicine perspective; Potential for therapeutics and drug discovery [J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2014, 151(1):66 – 77.
- [34] Liu J, Pei M, Zheng C, et al. A systems-pharmacology analysis of herbal medicines used in health improvement treatment; predicting potential new drugs and targets [J]. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2013, 938764.
- [35] 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:e43918.
- [36] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP; a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *Journal of Cheminformatics*, 2014, 1 – 6.
- [37] Yao Y, Zhang X, Wang Z, et al. Deciphering the combination principles of Traditional Chinese Medicine from a systems pharmacology perspective based on Ma-huang Decoction [J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2013, 150:619 – 638.
- [38] 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, 13:13501 – 13520.
- [39] Zhao J, Jiang P, Zhang W. Molecular networks for the study of TCM pharmacology [J]. *Briefings in bioinformatics*, 2010, 11:417 – 430.
- [40] 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, 146:773 – 793.
- [41] Fedson DS. Confronting the next influenza pandemic with anti-inflammatory and immunomodulatory agents; why they are needed and how they might work [J]. *Influenza and other respiratory viruses*, 2009, 3:129 – 142.
- [42] Pang IK, Iwasaki A. Inflammasomes as mediators of immunity against influenza virus [J]. *Trends in immunology*, 2011, 32:34 – 41.
- [43] Shiojima I, Walsh K. Role of Akt signaling in vascular homeostasis and angiogenesis [J]. *Circulation research*, 2002, 90:1243 – 1250.