

中兽药网络药理学研究进展

刘晓曦¹, 刘明江¹, 尹朋¹, 何莎莎¹, 种新禄², 刘风华^{2*}, 许剑琴^{1*}

(1. 中国农业大学动物医学院, 北京 100193; 2. 北京农学院动物科学技术学院, 北京 102206)

摘要: 从中药网络药理学的研究现状、研究方法、中药网络药理学的应用和展望四个方面进行综述, 以期将中药网络药理学引入中兽药学的研究, 并为之提供理论依据。

关键词: 中兽药; 中药网络药理学; 网络学说

中图分类号: S853.74

文献标志码: A

文章编号: 0366-6964(2014)06-0859-04

A Review on the Traditional Chinese Veterinary Medicine Network Pharmacology

LIU Xiao-xi¹, LIU Ming-jiang¹, YIN Peng¹, HE Sha-sha¹, CHONG Xin-lu², LIU Feng-hua^{2*}, XU Jian-qin^{1*}

(1. College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China;

2. Animal Science and Technology College, Beijing University of Agriculture, Beijing 102206, China)

Abstract: The traditional Chinese medicine network pharmacology (TCMNP) may supply new methods to the research of Chinese materia medica and traditional Chinese veterinary medicine (TCVM). In order to introduce network-based relating pharmacology into the research of Chinese materia medica and TCVM, an overview related to the TCMNP was developed in four different aspects, including the current situation, the methods, the application and the prospection of the TCMNP.

Key words: traditional Chinese veterinary medicine; traditional Chinese medicine network pharmacology; network theory

2007年, 英国药理学家 L. H. Andrew 首次系统阐述了网络药理学, 它是一门对药物分子—靶点—疾病生物信息网络综合分析并设计多靶点药物分子的新学科^[1-3]。2007年, 清华大学李梢教授在中医证候与生物网络调节机制的基础上提出了“基于生物网络调控的方剂研究模式”^[4-5], 并运用系统生物学对中医“证”的概念进行了系统阐释^[6]。中医药注重整体观和辨证论治的观点与网络药理学的原则一致, 所以二者可进行有效的结合。当前, 国内兽药企业缺乏创新能力, 特别是中药开发仍需开展大量的研究工作^[7]。本文将从中药网络药理学的研究现状、研究方法、研究应用和展望四个方面来展开综述。

1 中兽药网络药理学研究现状

网络药理学是基于分析生物网络设计药物分子的一门学科, 它以系统生物学为基础, 结合多向药理学、网络生物学、计算机技术等先进技术手段, 采用高通量组学数据分析、计算机虚拟计算及网络数据库检索等方式构建和综合分析药物分子—靶点—疾病生物信息网络, 选取特定信号节点进行多靶点药物设计, 以研究药物分子间的相互关系和药物对信息网络的影响^[1-3]。网络药理学提示药物研究者从新的角度认识药物的作用机制, 因而被认为是下一代药物开发的新模式^[8-9]。

中兽医学和中医学同宗同源, 具有相同的理论

收稿日期: 2013-11-05

基金项目: 国家“十二五”科技支撑计划重点项目(2011BAD34B01); 农业部公益性行业(农业)科研专项项目(201003060-9/10)

作者简介: 刘晓曦(1988-), 男, 山东茌平人, 博士生, 主要从事中兽药开发与研究, Tel: 010-62734111, E-mail: liuxiaoxi_06@163.com

* 通信作者: 许剑琴, 教授, E-mail: jianqinxucau@126.com; 刘风华, 教授, E-mail: liufenghua1209@126.com

基础。中医学的基本特点是整体观念和辨证论治,中药及其复方具有多成分、多途径、多靶点和协同作用的特点。长期以来,中药多成分、多靶点的特点制约了中药的现代化进程,而网络药理学可解析药物不同组分的相互关系研究疾病的特征性网络变化,若将网络药理学新技术应用于中药复方研究,不仅可体现中药复方的多成分、多途径、多靶点的整体效应特点,还可解释中药复方的药效物质基础和分子作用机制,推进中药的现代化进程^[2-3,10]。此外,网络药理学与高通量筛选、高通量生物芯片技术相结合后可提高筛选中药活性成分的效率^[11]。

国内已有重点实验室开展中药网络药理学研究,其中以北京大学徐筱杰教授和清华大学李梢教授的研究最为出色。徐筱杰指出,开展中药网络药理学研究要构建药物分子—靶点生物网络,分子—分子生物网络,靶点—靶点生物网络,靶点—疾病生物网络及分子—疾病,疾病—疾病生物网络,总结药物分子—靶点—疾病生物信息网络三者之间的关系,并以此为基础评估药物的药效及副作用,研究药物作用机制,指导设计高疗效低毒性的新药物。徐筱杰已开始建立基于天然产物的网络药理学研究系统,收集了 41 000 余种植物和 197 201 种天然产物分子,223 个 FDA 批准的药物靶标和 300 余个其他药靶(均具有复合物晶体结构),100 余种临床标志物及相关通路和 1 160 种相关疾病,并将不断补充完善^[10,12]。清华大学李梢指出,中医学的整体观念与网络药理学、网络生物学等前沿技术的核心思想具有相通之处,率先提出中药复方“网络靶点”,主张从“药物分子—药物靶点—疾病表型”理解病证和处方的相互关系,从分子、通路、生物过程、表型等多个层次开展研究。“中药网络药理学”可促进中药研究从当前的“单一靶点,单一药物”模式转向“网络靶点,多成分药物”的新模式,迅速发现中药药物,改进当前的药物研究策略^[10,13-14]。目前国内尚未见中兽药网络药理学的相关报道。

2 中兽药学及中药网络药理学研究方法

2.1 中兽药学的研究方法

中药有两个主要特点,一是中药针对证候进行治疗,二是中药的多种成分具有协同综合作用^[9]。目前,国内中药研究主要采取还原方法:首先通过化学方法分离提取中药的有效成分,然后进行活性检测并逐一筛选活性成分,以此为基础进行组方开

发^[15-16]。中药药理作用的基础是中药化学成分与体内靶标相互作用的总和,中药复方配伍注重“君臣佐使”,通过多味中药的互相配合实现机体失衡状态的修正,中药制剂大多数是口服制剂,需经吸收、分布、代谢、排泄才能到达靶标器官发挥作用^[1,9],因此中药多成分、多靶点的特点是实现中药现代化最大的障碍。网络药理学系统生物学的研究思路与中药多成分、多靶点、系统调控的特点不谋而合^[17],为中药开发提供了新的研究思路 and 手段。

中兽药复方的成分复杂,不同药物成分通过整体调节机体的脏腑功能治疗疾病,提高动物机体免疫力^[18-19]。国内中兽药的研发工作主要包括:天然药物的研发,中西结合,复方二次开发,模式数据挖掘研发和组份中药研发。中兽药的研发需密切结合临床应用,加强质控标准的专属性,更新检测方法,深入研究中药成分的提取工艺^[20]。微波萃取技术、超声提取技术、高速逆流色谱技术等提取中兽药有效成分中的应用提高了中兽药的研发能力^[19]。

2.2 网络生物学与网络药理学研究方法

生物网络的构建以科学假说为基础,从参考文献、数据库和实验数据中抽提多种要素(基因、蛋白质等),把这些要素作为节点,通过计算节点间相互关系,构建性质相互关联网络模型,推演各要素间的相互联系。生物网络含有大量的生物学信息,并融合了生物学、数学、计算机等多种研究方法。生物网络节点代表药物分子、靶蛋白或基因等,子结构反映蛋白质与 DNA 相互作用关系(转录调控关系)、药物分子与靶蛋白相互作用关系、药物与疾病的相关性或药物分子结构间的相似度等,生物网络的分析需准确地找出具有特定生物功能的关键节点和节点联接。构建生物网络方式有两种:一是利用公共数据库中提供的代谢网络和基因调控网络图等进行修改;二是在获取节点间联接强度数据后,采用生物网络绘图软件构建新的网络图^[21]。

网络药理学最关键的技术是分析网络拓扑结构和网络平衡,通过分析网络结构可准确找到具有特定生物功能的关键节点和子结构,明确药物干预的主要靶点和协同靶点,为预测设计药物提供理论参考^[1]。网络药理学公用数据库的信息较少,已评价的小分子化合物及其作用靶点数量有限,图谱信息来源不同等诸多问题,需进一步完善研究方法^[22]。

2.3 中药网络药理学研究方法

中医药注重整体观和辨证论治的观点与网络药

理学的原则一致,中药方剂“君、臣、佐、使”的配伍原则也是网络药理学所体现的,二者可进行有效的结合^[23]。中药研究存在两个关键问题:一是药效物质基础不明确,二是药理作用及其作用机制不清楚,所以中药网络药理学必须与体内吸收、分布、代谢、排泄过程相结合,才能更好提高中药的研究水平^[9]。

中药网络药理学可在以下几个方面开展工作:(1)在疾病—基因—网络基础上对中药作用进行研究,发现潜在的作用靶点和途径,更全面地认识中药药效和作用机制;(2)构建中药组分与靶点、疾病的相关性网络(药物分子—靶点—疾病生物网络),通过网络分析等方法评价中药不同配伍对调控生物网络的强弱程度;(3)以中药的药性、功能主治、毒副作用为基础构建新的网络,阐述中药药性与疗效间的相关性;(4)通过网络比较分析等方法比较所构建的网络模型,评价中药产品的安全性和稳定性^[21]。但中药网络药理学还需解决以下两个难题:一是通过网络分析,发现生物网络中发挥特定生物功能作用的关键节点和子结构;二是发现干扰关键节点的化合物^[23]。

构建中药药理网络首先要预测网络中的疾病基因、药物靶点以及药物作用,建立特定的疾病生物网络和中药网络,对该生物信息网络进行药物分子—靶点—疾病的数据分析,以此设计药物靶点^[14]。利用系统生物学、网状生物学和计算机技术预测生物网络的疾病基因、蛋白和中药组分靶点时,采用了CIPHER和drug CIPHER技术,其中CIPHER基于蛋白和疾病网络预测疾病基因,drug CIPHER基于蛋白和疾病网络预测药物靶点^[17,24]。构建中药分子生物学网络需要在精确发现疾病基因和药物靶点的基础上建立疾病—分子生物学网络和药物—分子生物学网络,并结合高通量组学技术对生物学网络进行整合,通过定向和定量分析中药药物—靶点—疾病网络,可深入了解中药复方的作用机制^[14]。

3 中药网络药理学的应用

中药网络药理学通过分析“药物分子—药物靶点—疾病表型”的相互关系可预测疾病基因和药物靶标,发现中医“证候”的生物学标记物,解释中药的有效物质和作用机制^[17,25-26]。在用计算机模拟中药补气与活血分子作用机理时发现补气药与活血药的化学成分相互交叉分布,呈明显的区域特征,提示二者有相似的生理作用,可同时作用于多个靶点,二者

侧重点不同说明其发挥的生理作用互为补充^[27]。用网络药理学分析治疗慢性肾病的补益类中药和攻逐类中药时,发现二者只有一个共同的主要作用靶点(趋化因子2),但补益类中药比攻逐类中药有更广泛的作用靶点^[16]。用网络药理学分析中药对冠心病的治疗机理时发现红花、桃仁、三七等七味活血化瘀中药和西药有相同的作用途径,但中药可通过调节脂代谢、胰岛素水平和血糖及抗炎等多条途径发挥独特的作用^[28]。生物网络的构建和分析可以将中药化学成分的聚类、差异,以及有效成分与相关靶标及疾病的复杂分子作用机制实现可视化,将中药的机理研究推进到分子水平,揭示中药治疗病症的分子基础及复杂的作用机理^[15]。

4 展 望

中国医药学有着数千年的历史,是中国人民长期同疾病作斗争的极为丰富的经验总结。现代科技手段已证实很多中药的药理作用,证明中药蕴藏着巨大的新药开发资源。未来中兽药的主要研发方向:改进现有中兽药制剂的工艺、剂型、标准等;利用处方筛选研制新兽药;深入研究中兽药工艺、制剂,纯化特定成分后配以辅料,研究新制剂;提取纯化现有中兽药的有效成分并进行结构修饰改造,开发新药^[18]。网络药理学为中医药提供了科学的研究方法,中药网络药理学设计多靶点药物分子结合了中药本身的特点并构建了准确的药物分子—靶点—疾病生物信息网络,可识别中药的有效成分,阐释中药的作用机制,减少药物开发的风险和成本,提高药物研发的成功率。中兽药的开发研究若能借助网络药理学的方法,能强有力的推进中兽药的现代化研发进程,为人民群众提供更健康和更安全的食品。

参考文献:

- [1] 何小娟,李健,陈杲,等.基于病证结合的中药网络药理学研究与新药研发策略[J].中国中医基础医学杂志,2011,17(11):1271-1273.
- [2] 熊江辉,聂舒媛,李莹辉.基于网络药理学的个体化治疗与药物组合设计[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(1):1-5.
- [3] 刘志华,孙晓波.网络药理学:中医药现代化的新机遇[J].药学学报,2012,47(6):696-703.
- [4] 李梢.基于生物网络调控的方剂研究模式与实践[J].中西医结合学报,2007,5(5):489-493.
- [5] 李梢.中医证候与分子网络调节机制的可能关联

- [C]. 中国科协首届学术年会, 1999, 杭州: 中国科协, 1999.
- [6] LI S, ZHANG Z Q, WU L J, et al. Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network[J]. *IET Syst Biol*, 2007, 1(1): 51-60.
- [7] 张许科, 刘兴金, 张晓会, 等. 我国兽药行业科研现状及自主创新能力建设研究[C]. 首届中国兽药大会动物药品学暨中国畜牧兽医学学会动物药品学分会 2008 学术年会. 天津: 中国畜牧兽医学学会动物药品学分会, 2008: 5.
- [8] 汤佩佩, 白 明, 苗明三. 中医药研究与网络药理学[J]. *中医学报*, 2012, 27(9): 1112-1115.
- [9] 许海玉, 黄璐琦, 卢 鹏, 等. 基于体内 ADME 过程和 网络药理学的中药现代研究思路[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(2): 142-145.
- [10] 朱 伟, 王冬梅, 徐筱杰, 等. 建立中草药计算机网络药理学网上数据库的构想[J]. *广州中医药大学学报*, 2013, 30(1): 109-111.
- [11] 刘庆山, 张梓倩, 方 亮, 等. 高通量技术与网络药理学在中药活性成分筛选中的应用[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(2): 134-137.
- [12] 徐筱杰, 古江勇, 陈丽蓉. 药用天然产物的网络药理学研究[C]. 中国化学会第 28 届学术年会. 成都: 中国化学会, 2012.
- [13] 李 梢. 中医证候生物分子网络标志的构想与研究[J]. *中医杂志*, 2009, 50(9): 773-776.
- [14] 李 梢, 张 博. 中药网络药理学: 理论、方法与应用(英文)[J]. *中国天然药物*, 2013, 11(2): 110-120.
- [15] 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.
- [16] 朱 伟, 丘小惠, 徐筱杰, 等. 治疗慢性肾病中药计算机网络药理学研究[J]. *中国科学: 化学*, 2010, 40(8): 1085-1090.
- [17] ZHAO S, LI S. Network-based relating pharmacological and genomic spaces for drug target identification[J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(7): e11764.
- [18] 杨 娟, 腰文颖, 何 芳. 抓住机遇 实现中兽药产业跨越式发展——访中国兽药药品监察所化药评审处处长段文龙(一) [J]. *中国动物保健*, 2009(9): 25-27.
- [19] 王庆光. 中兽药生产现状与应用实例及研发展望[J]. *当代畜牧*, 2013(18): 45-47.
- [20] 段文龙. 中兽药的研发与审评[J]. *北方牧业*, 2013(8): 28.
- [21] 王 毅, 高秀梅, 张伯礼, 等. 论建立基于网络生物学的现代中药创制方法学[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(2): 228-231.
- [22] GOH K I, CUSICK M E, VALLE D, et al. The human disease network[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(21): 8685-8690.
- [23] 潘家祜. 基于网络药理学的药物研发新模式[J]. *中国新药与临床杂志*, 2009, 28(10): 721-726.
- [24] WU X, JIANG R, ZHANG M Q, et al. Network-based global inference of human disease genes[J]. *Mol Syst Biol*, 2008, 4: 189.
- [25] ZHANG B, WANG X, LI S. An integrative platform of TCM network pharmacology and its application on a herbal formula, Qing-Luo-Yin[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 456747.
- [26] LI R, MA T, GU J, et al. Imbalanced network biomarkers for traditional Chinese medicine Syndrome in gastritis patients[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1543.
- [27] 吴钉红, 徐筱杰. 中药补气与活血分子作用机理的计算机模拟[J]. *物理化学学报*, 2009, 25(3): 446-450.
- [28] 黄明峰, 张燕玲, 任真真, 等. 网络药理学方法探讨活血化瘀中药治疗冠心病作用机理[J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2012, 14(5): 1969-1975.

(编辑 白永平)