

网络药理学在单味中药研究中的应用及思考

刘金彪¹,裴丽敏²,李晓凤²,杜武勋³

(1. 天津理工大学,天津,300384;2. 天津中医药大学,天津,300193;
3. 天津中医药大学第二附属医院,天津,300250)

[摘要] 从中药靶点预测、活性成分筛选、药理作用机制揭示、药效的新定位等方面探讨网络药理学在单味中药研究中的应用,认为虽然取得了较大的成果,但也存在诸多问题,有待进一步研究。

[关键词] 单味中药;网络药理学;中药靶点预测;活性成分筛选

[中图分类号] R282.7 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.10.053

中药是中医发挥作用的关键部分,是医师理、法、方的客观体现,是临床获得疗效的载体。但由于其复杂的成分和独特的疗效发挥途径,使得现代医学界对中药的认可和

应用都存在一定的困难,中药“四气五味”“升降浮沉”之性更是不能被现代仪器设备检测和量化的。网络药理学的出

1 网络药理学简述

20世纪初,Yildirim MA等^[1]率先将生物学与网络相结合,通过构建药物与基因、靶点相互作用网络进行分析,

基金项目:天津市自然科学基金项目(编号:17JCZDJC34600)

第一作者:刘金彪,男,硕士,实验师,研究方向:中药活性成分分析及疾病代谢组学

通讯作者:杜武勋,男,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗心血管疾病的临床研究及中医基础学科研究,E-mail: enduwux@163.com

李中梓认为此方为寒结胸而设,为病甚者,不得已而用之;若病轻者,《活人》但以枳实理中丸与之,应手取效,由此可见其应用巴豆也是慎之又慎。对于结胸证,李中梓还有他法,如用黄连、巴豆二味药物和匀,捏作饼,装脐中,以艾炷如龙眼核大小灸之。轻者一炷,重者不过二三炷,热气透入,腹中作声,泄下恶物,立愈。

2.6 去菟陈莖,治疗水肿 李中梓治水腫,承前人之学,并有所发展。其认为水肿病根源有九:1)清水,根源在肝,肿常先从两胁起,大戟主之;2)赤水,根源在心,肿常由舌根起,葶苈主之;3)黄水,根源在脾,肿从腰腹起,甘遂主之;4)白水,根源在肺,肿从足起,桑皮主之;5)黑水,根源在肾,肿从外肾起,连翘主之;6)绿水,根源在外肾,肿从面颊起,芫花主之;7)风水,根源在膀胱,肿从四肢起,藁本主之;8)高水,根源在小肠,肿从少腹起,巴霜主之;9)气水,根源在三焦,或盛或衰,赤豆主之。其治水腫,用以上九味药各等分,根据某经为主,备用其药,为末蜜丸,赤茯苓汤送下,每天三次。其治水腫,治法有四:1)开鬼门,用麻黄、羌活、防风、柴胡、牛蒡子等煎汤浴洗;2)洁净府,用木通、泽泻、香薷、甘草、灯心草、海藻、昆布、茯苓、赤豆等药,俱用秋石代盐煮食,加用田螺2个滚汤内煮食;3)去菟陈莖,商陆加赤粳米煮饭,日常食之,甚效。又用甘遂、芫花、续随子、牵牛子同大麦面作面。老丝瓜、巴豆拌炒,又同冬术炒,去豆食。郁李仁酒食49粒,或为末和丸作饼吃。4)宣布五阳,附子、肉桂、干姜、吴茱萸、黄白雄鸡,并同赤豆煮食,其外戍肉亦可食。

2.7 温阳散寒,治腹胁痛 寒主凝滞,凝则不通,其致病特点多伴有疼痛。李中梓治疗脐腹脊痛,痛甚者用正阳散,药用附子、干姜、皂角、甘草、麝香,或者用仲景芍药甘草汤等温

阳缓用;若痛势不甚,绵绵而痛,喜热喜按,香砂理中汤主之;寒痛为甚,得温药不解,用神保丸,木香、胡椒、巴豆、全蝎,蒸饼丸椒目大,朱砂为衣。胁属肝,胁痛多属肝经所病,对寒邪凝滞所致胁痛,痛势较甚者,用煮黄丸,巴豆五钱,雄黄一两,同研如泥,入白面二九水丸麻子大,每用十二丸,汤煮,入冷浆,汤沉冷一昼夜,尽十二丸冷浆下,微利为度,不必尽剂。

3 小结

李中梓选方用药精简有效,辨证不拘泥于表面,善寻根源,故常获奇效。笔者有幸跟随金庆江、金庆雷两位高师学习中医理论及临床知识,对李中梓及其学派有所了解,通过略读其著作,发现其对疾病病机分析精炼准确,对每味有毒药物,不惧使用,有证施药。巴豆乃性烈有大毒之药,医家常避而远之,用之较少,而笔者发现李中梓对于巴豆的应用,慎用却不惧用,其用于多种疾病的治疗,并获得较好疗效,望今后中医学者多加加深对巴豆在疑难杂症方面的研究,让该药能更好地发挥其临床作用。

参考文献

- [1] 王新,唐方.巴豆霜及其配伍改善肠道吸收的机制探讨[J].时珍国医国药,2012,23(1):215-216.
- [2] 王晓红.大黄、巴豆霜对溃疡性结肠炎大鼠药效机制及有效物质基础的探讨[D].天津:天津医科大学,2012.
- [3] 赵小迎,陈俊,蔡平生,等.巴豆生物碱抑制卵巢癌细胞增殖和诱导其凋亡的实验研究[J].中国全科医学,2010,13(21):2345-2348.
- [4] 颜培正,王晓旭,常兴,等.《黄帝内经》疝病的病因病机探析[J].北京中医药大学学报,2017,40(3):185-187.

(收稿日期:2018-11-23)

观察到大部分药物是通过一定的信号途径间接影响疾病的相关靶标。2007年,英国的科学家 Hopkins AL^[2]提出了新学科概念——网络药理学(Network pharmacology)的概念,将药理学与网络分析结合。网络药理学的理论基础是系统生物学,融合药理学、信息网络学和计算机科学的一门综合学科,通过运用组学、高通量筛选、分子交换验证及网络分析等技术揭露药物、基因、靶点与疾病之间复杂的网络信号关系,分析、模拟预测药物的药理作用机制并通过相应的实验来检验、评估药物的治疗效果、毒副作用及理论机制。

与传统药理学不同的是,网络药理学从系统生物学和生物网络平衡的角度阐述疾病发生、发展的过程,从改善或恢复生物网络平衡的整体观角度认识药物与机体的相互作用,并指导新药的发现,强调对信号通路的多途径调节,提高药物疗效、降低其毒副作用。网络药理学代表着现代生物医药研究的全新理念和模式,使“单药物-单靶点-单疾病”为主导的传统新药研发理念产生了革命性的改变^[3]。

2 网络药理学对单味中药的研究

2.1 中药靶点预测 网络药理学理论认为靶点在人体生物网络中的分布有一定的规律性,不同种类药物靶点分布位置也不尽相同。中药多成分、多途径、多靶点的特点,使其研究存在药效机制、药效物质基础不明确的弊端。靶点预测基于受体、配体结构、计算机程序,可预测药物所含分子结构的潜在靶标,进而验证^[4]。贾皓等^[5]使用已建立的阿尔茨海默病多靶点预测平台及分子对接等方法,预测远志抗阿尔茨海默病的有效成分及其作用靶点,构建化学成分-靶点网络,靶点-靶点网络以及靶点-通路作用,网络化学成分-靶点网络,利用 GO(gene-ontology)生物学通路及 KEGG 代谢通路富集分析结果,发现远志的化学成分中仅有三分之一可以通过血脑屏障,其中远志糖苷类、远志皂苷类、远志灌木酮、去甲哈尔满(β -咔唑啉)、远志口山酮、甾醇等,可作用于阿尔茨海默病的多个相关靶点及代谢通路,发挥改善学习记忆能力的作用。李嘉程等^[6]采用活性成分筛选、靶点预测技术,结合生物信息学手段,预测杜仲防治骨质疏松症的作用靶点,在 TCMS 数据库中检索到 94 个相应成分,根据口服生物利用度和药物相似性参数共筛选到 25 个入血活性成分,利用相关靶点预测技术,共获得 101 个预测靶点。通过对 GEO 芯片数据库的基因芯片进行二次挖掘分析,共获取 124 个明显的差异基因;在疾病基因相关数据库共检索到 356 个与骨质疏松症发生、发展密切相关的已知靶点基因。利用 cytoscape 构建合并活性成分及疾病的蛋白质相互作用关系网络,通过网络拓扑分析共筛选出 232 个关键基因;ClueGO 富集分析显示,杜仲除与直接作用于骨质疏松症关键节点涉及的信号通路,如 Wnt 信号通路、NF- κ B 信号通路、FoxO 信号通路等有关,还对 PI3K-Akt 信号通路、GnRH 信号通路、甲状腺素信号通路、雌激素信号通路等同时进行调控。

2.2 中药活性成分筛选 根据计算机模拟预测所得的中药小分子成分和靶点信息组合药-靶网络,使用高通量技

术能快速地对中药活性成分进行筛选。王珂欣等^[7]考察苦参提取生物碱苦参碱对人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖和细胞迁移的作用,构建苦参碱抗肝癌靶点-功能相关蛋白相互作用网络,进行拓扑分析和聚类分析,预测苦参碱发挥抗肝癌作用的关键蛋白、关键通路;对其验证靶点进行通路富集分析,预测苦参碱发挥抗肝癌的作用。结果发现苦参碱抑制 SMMC-7721 细胞增殖,在验证靶点中,HPSE、CASP3、MYC 和 MMP2 为关键靶点。用时, MMP2 在肝癌、结肠癌、乳腺癌和肺癌等肿瘤患者中均呈现高表达,并且 MMP2 的高表达可以明显促进肿瘤细胞的侵袭和转移。肖东等^[8]研究苦豆子黄酮类活性成分的潜在的药理作用,利用反向药效团匹配的靶标识别服务平台 PharmMapper 预测苦豆子中 11 种黄酮类成分的潜在作用靶点,通过 DAVID 和 KEGG 数据库进行通路注释分析,并采用 Cytoscape 软件构建苦豆子黄酮类“成分-靶点-通路”网络模型,发现苦豆子黄酮类活性成分通过调控 INSR、KDR、MET 等 62 个靶点,干预 B 细胞受体信号转导途径、胰岛素信号通路、神经营养因子信号通路等 44 条通路发挥抗炎、调节血糖等作用。

2.3 中药药理作用机制揭示 单一成分的化学药物可能特异性地作用于受体蛋白、生物膜通道、跨膜信号转导蛋白和酶等多个不同类型的靶点。中药的复杂体系,使中药小分子与靶点之间的联系更加复杂。网络药理学能从基因、分子水平去分析多种药物分子作用于不同靶点、细胞和器官的生物学行为,能系统地预测和揭示不同药物分子的作用及机制^[4]。虞希冲等^[9]全面收集与延胡索的生物碱成分相关的靶点信息,在 OMIM 数据库检索糖尿病相关疾病的靶点,通过共享靶点实现与生物碱成分的关联,构建并分析延胡索生物碱“成分-靶点-糖尿病”网络。采用胰岛素抵抗模型和糖尿病模型验证预测,延胡索生物碱的“成分-靶点”网络中,延胡索各成分的靶点涉及神经递质及其代谢酶、离子通道、信号蛋白、酪氨酸激酶样受体和 G 蛋白偶联受体。延胡索“成分-靶点”网络和“糖尿病相关疾病-靶点”网络共享多个靶点,其中涉及多种重要枢纽节点,如 NOS3、VEGF 等,多种成分的靶点与 2 型糖尿病、高血压病、肥胖、胰岛素抵抗等疾病关联。延胡索醇提物可明显降低正常和糖尿病小鼠血糖、高脂诱导胰岛素抵抗小鼠糖耐量。包雅婷等^[10]考察紫斑牡丹花、叶的抗菌活性,筛选其抗菌主要活性成分,通过网络分析发现紫斑牡丹花、叶中筛选得到活性成分 29 个,抗菌靶点 18 个。通过紫斑牡丹花、叶活性成分与抗菌靶点网络数的比较,预测其抗菌成分主要是黄酮和酚酸,抗菌机制主要是抑制细菌蛋白的合成。

2.4 中药药效的新定位 中药的“同病异治,异病同治”思想,为网络药理学对中药治疗新适应证的研究提供了新想法。中医治疗是一个从整体出发、多维调控的复杂理论体系,与网络药理学基于多靶点的研究策略同出一辙,基于“靶点-药物-疾病”互作网络去分析中药小分子的药理机制,可能会增加找到疾病新靶点的概率^[11]。牟海栋等^[12]研究肉桂温经通脉的作用机制时,建立“潜在活性成分筛选-靶点预测-代谢通路分析”流程,共预测出肉桂潜在影响的靶点蛋白(节

点)176个,潜在的药物-靶点的结合关系(边)有638种,比对并总结数据发现,肉桂可能参与多种代谢途径中的关键调节蛋白的调控,并干涉下游的级联反应。逐个注释蛋白的生理功能,其主要的活性调节范围集中在凝血紊乱、高血压病、心衰、阿尔茨海默病、营养摄取、代谢失调等几大类生物学功能之上。其中肉桂抗血栓作用的潜在靶点包括纤维蛋白原、凝血因子X等;肉桂潜在影响的通路包括血管内皮因子通路、血小板衍生因子通路等。靶点预测和通路检验的结果提示,肉桂还具有抗炎、免疫调节、代谢紊乱调节等活性。吴磊宏等^[13]预测附子的多成分作用靶点,构建附子多成分-多靶点网络,其22个化合物共涉及75个作用靶点,包括肾上腺素能、5-羟色胺、多巴胺、M胆碱能受体及阿片受体等5大类受体及相应靶点,体现中药“多成分、多靶点”特点。

3 网络药理学在中药研究中存在的问题

近年来网络药理学对单味药的研究,主要体现在通过中药的已知功效,预测其可能的作用靶点和通路,在验证的过程中,明确其作用途径。如分析水蛭活血化瘀的作用机制^[14],黄芩^[15]、锦灯笼^[16]、银杏叶提取物^[17]抗感染作用机制等。在针对疾病的研究中,探索更为复杂的作用途径,如骨碎补治疗股骨头坏死的分子机制研究^[18],野菊花治疗高血压病的研究^[19],淫羊藿抗骨质疏松的机制研究^[20],葛根治疗高脂血症的潜在靶点、通路研究等^[21],可以说,应用网络药理学对中药的研究取得了较大的成果。但是,需要强调的是,中药是一个复杂的化学成分体系,其物质基础是多成分构成的,这些成分并不是简单的堆积。中药的应用是基于医师对理、法、方的应用,以及对中药“四气五味”“升降浮沉”之性的应用。其背后蕴藏着中医学“天人合一”“整体观念”“辨证论治”思想,其治疗效应目标在于调整人体整体的阴阳失衡状态,从而改善人体的内环境,形成人体内部环境、人与外部环境的和谐状态^[22]。

现代药理学研究如药物有效成分的提取与分离、复方中药作用靶点与信号转导通路等,在一定程度上可以解释药效作用机制。但中药的愈病机制,还应考量量效关系^[23]、药物的气及其作用于人体后产生的能纠正人身之气偏盛偏衰的作用,人体的自愈性^[22]等方面。粗糙地将靶点、通路、蛋白表达、血管、神经与中医学中的气血阴阳、经络腧穴相对应是错误的。对中药的研究要出发于临床,着手于经典与中医理论,最终回归临床。

4 小 结

近年来网络药理学对中药的研究使得医学界对中药的认可有所提升,对中药、复方、经验方的研究也有助于其在临床的应用与推广,有助于中医药界提升自信。其中存在的问题也同样亟待解决,中药“四气五味”“升降浮沉”之性不能用现代仪器设备检测、量化,而需要中医人返璞归真,以一套全新的、完善的中医理论解释其起效机制和其中的奥妙。

参考文献

[1] Yildirim MA, Goh KI, Cusick ME, et al. Drug-target network [J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1119-1126.

[2] Hopkins AL. Network pharmacology [J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110-1111.

[3] 朱冬宁, 陈驰, 王淑美, 等. 网络药理学在中医药研究领域的应用进展 [J]. 广东化工, 2018, 45(7): 157-158.

[4] 吴纯伟, 路丽, 梁生旺, 等. 药物靶标预测技术在中药网络药理学中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(3): 377-382.

[5] 贾皓, 庞晓丛, 赵赢, 等. 远志治疗阿尔茨海默病的网络药理学作用机制 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(4): 398-404.

[6] 李嘉程, 许波, 李刚, 等. 基于网络药理学研究杜仲抗骨质疏松的分子机制 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(8): 936-942.

[7] 王珂欣, 高丽, 周玉枝, 等. 基于网络药理学的苦参碱抗肝癌作用及机制研究 [J]. 药学报, 2017, 52(6): 888-896.

[8] 肖东, 庄改改, 李元杰, 等. 苦豆子中黄酮类成分的网络药理学研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3353-3361.

[9] 虞希冲, 杨伟, 吴波拉, 等. 网络药理学技术预测延胡索抗糖尿病作用及初步验证研究 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(11): 913-918.

[10] 包雅婷, 王玥, 任晓东, 等. 基于网络药理学的紫斑牡丹花、叶抗菌活性和作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(4): 779-785.

[11] 孟志昌, 周雪忠, 雷蕾, 等. 基于计算的中药靶点预测研究探讨与实验分析 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(11): 2296-2303.

[12] 牟海栋, 屠鹏飞, 姜勇. 基于网络药理学的肉桂温经通脉的作用机制研究 [J]. 药学报, 2016, 51(11): 1724-1733.

[13] 吴磊宏, 高秀梅, 王林雨, 等. 附子多成分作用靶点预测及网络药理学研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2907-2910.

[14] 欧阳罗丹, 胡小松, 牛明, 等. 基于网络药理学的血蛭活血化瘀的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(9): 1901-1906.

[15] 雷奇林, 黄雅兰, 钟茜, 等. 基于网络药理学的黄芩抗炎作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3523-3530.

[16] 杨丽军, 王丹丹, 吴红杰, 等. 锦灯笼抗炎活性成分作用机制的网络药理学研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(5): 399-403.

[17] 张立虎, 李冬冬, 萧伟, 等. 基于网络药理学与分子对接法预测银杏叶提取物的抗炎机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(7): 192-198.

[18] 骆帝, 许波, 李刚, 等. 网络药理学和生物信息学方法在骨碎补治疗股骨头坏死分子机制研究中的应用 [J]. 山东医药, 2018, 58(16): 13-16.

[19] 雷珊珊, 李波, 沈倩, 等. 基于网络药理学研究野菊花治疗高血压的机制 [C]//浙江省药理学高峰论坛暨浙江省药学会、浙江省药学会药理专业委员会 2017 年会摘要集. 浙江省药学会、浙江省药学会药理专业委员会, 浙江省科学技术协会, 2017: 2.

[20] 李刚, 许波, 梁学振, 等. 基于网络药理学研究淫羊藿抗骨质疏松的分子机制 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(2): 267-273.

[21] 治丁铭, 隋殿军, 蕊蕊, 等. 基于网络药理学探讨葛根治疗高脂蛋白血症的潜在作用靶点 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2018, 44(4): 724-730.

[22] 杜武勋, 朱明丹, 张斐, 等. 中医气化论与中药愈病机理探讨 [J]. 中医杂志, 2013, 54(13): 1081-1084.

[23] 张斐, 杜武勋, 朱明丹, 等. 中药复方量效关系研究现状 [J]. 中医杂志, 2013, 54(1): 74-77.