



中国中药杂志
China Journal of Chinese Materia Medica
ISSN 1001-5302, CN 11-2272/R

《中国中药杂志》网络首发论文

题目：网络药理学应用于中药新药研发通用规范专家共识
作者：李梢，肖伟，牛明，孙德阳，张朋飞，张博，张鹏，陈琪，陶丽，曹亮，康君，谌攀
DOI：10.19540/j.cnki.cjcmm.20240818.701
收稿日期：2024-07-04
网络首发日期：2024-08-15
引用格式：李梢，肖伟，牛明，孙德阳，张朋飞，张博，张鹏，陈琪，陶丽，曹亮，康君，谌攀. 网络药理学应用于中药新药研发通用规范专家共识[J/OL]. 中国中药杂志. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20240818.701>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

网络药理学应用于中药新药研发通用规范专家共识

李梢¹✉, 肖伟²✉

(1.清华大学 北京市中医药交叉研究所/自动化系, 北京 100084; 2.中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 江苏 连云港 222001)

*通信作者 *李梢, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为网络药理学, E-mail: shaoli@mail.tsinghua.edu.cn; *肖伟, 博士, 研究员级高级工程师, 博士生导师, 研究方向为中药新药研发及过程质量控制研究, E-mail: kanionlunwen@163.com

摘要 中药新药研发已初步形成了基于中医药理论、人用经验、临床试验相结合(简称“三结合”)的新模式,但鉴于中医“辨证论治”、中药“成分复杂、机制复杂”的特点,中药新药研发仍存在物质基础及整体作用机制研究不充分、证据链体系不完整等问题。同时,在人用经验收集、临床疗效评价、功效成分质控等方面还存在诸多难题,制约了中药新药研究与开发的创新发展。网络药理学以“网络靶标”为核心理论,突破了“单靶标”还原分析研究模式的局限,强调以疾病或证候生物网络为靶标的综合效应来表征中药方剂的整体调节机制,契合了中医药整体论治的特点,能为研究中药复杂作用机制及中药新药研发提供符合中医药整体观的新方法,在国际上被认为是“下一代药物研究模式”。为推动研究用于中药评价的新工具、新方法和新标准,突破中药监管领域的基础性、关键性、前沿性技术难题,该共识针对中药新药研发的“三结合”审评证据体系,探讨网络药理学作为新理论、新方法、新工具应用于中药新药研发的特点进展挑战、可应用路径和具体应用情形,旨在提升中药新药的研发质量,加快中药新产品研发效率。

关键词 网络药理学; 中药新药研发; 专家共识

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20240818.701

Expert consensus on application of network pharmacology in research and development of new traditional Chinese medicine drugs

LI Shao¹✉, XIAO Wei²✉

(1. Institute for TCM-X/ Department of Automation, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 2. National Key Laboratory on Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Lianyungang 222001, China)

Abstract The research and development (R&D) of new Chinese medicines has initially formed a new model based on the combination of Chinese medicine theory, human use experience and clinical trials (the "three combinations"). However, in view of the characteristics of Chinese medicine's "treatment based on syndrome differentiation" and "complex composition and mechanism", the R&D of new Chinese medicines still suffers from insufficient research on the material basis and overall mechanism of action, as well as an incomplete chain of evidence system. At the same time, there are still many problems in the collection of human use experience, evaluation of clinical efficacy and quality control of efficacy components, which constrain the innovative development of research and development of new Chinese medicines. With network target as the core theory, network pharmacology breaks through the limitation of "single target" reduction analysis research mode, and emphasises the integrated effect of disease or syndrome biological network as the target to characterize the overall regulatory mechanism of Chinese herbal medicine. It fits the characteristics of the holistic treatment of Chinese medicine, and can provide a new method for the study of the complex mechanism of action of Chinese medicine and the R&D of new Chinese medicine in line with the holistic view of Chinese medicine, which is regarded as the "next generation of drug research model" in the international arena. In order to promote the research of new tools, methods and standards for the evaluation of traditional Chinese medicines, and to break through the fundamental, critical and cutting-edge technical difficulties in the field of regulation of traditional Chinese medicines. This consensus addresses the "three combinations" review evidence system for the R&D of new Chinese medicines, and discusses the characteristics, current progress and challenges, applicable pathways

收稿日期: 2024-07-04

基金项目: 国家药品监督管理局委托研究课题(20211440216); 国家中医药管理局科技项目(GZY-KJS-2024-03); 药品监管科学全国重点实验室课题(2023SKLDRS0104); 江苏省基础研究计划自然科学基金-前沿引领技术基础研究专项(BK20232014); 国家中医药管理局“岐黄学者”中医领军人才项目

网络首发时间: 2024-08-15 10:13:32 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.2272.r.20240813.1455.006>

and specific application scenarios of network pharmacology as a new theory, methodology and tool applied to the R&D of new Chinese medicines, with the aim of improving the quality of the research and development of new Chinese medicines and accelerating the efficiency of the research and development of new Chinese medicine products.

Key words network pharmacology; research and development of new traditional Chinese medicines; expert consensus

党中央、国务院高度重视中医药发展,从国家经济社会发展的战略高度明确提出促进中医药传承创新发展^[1-2],利用现代科学解读中医药原理^[3-4],国家药品监督管理局根据《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》制定的文件,融合现代科技成果,改革完善中药注册管理制度^[5-8]。随着中药注册管理制度改革的逐步深入,中药新药研发已初步形成了基于中医药理论、人用经验、临床试验相结合(简称“三结合”)的新模式,但鉴于中医“辨证论治”、中药“成分复杂、机制复杂”的特点,中药新药研发仍存在物质基础及整体作用机制研究不充分、证据链体系不完整等问题。同时,在人用经验收集、临床疗效评价、功效成分质控等方面还存在诸多难题,制约了中药新药研究与开发的创新发展。为将中药自身的复杂性和传统医学理论的先验知识“说清楚、讲明白”,需要引入多学科交叉融合的创新思维,探索形成支撑中药新药研发的新工具、新技术方法。

研究中医药的科学原理,深入挖掘中医药宏观表型与微观分子特征的内在规律是打开中医药“黑箱”的关键。中医药在宏观层次积累了大量描述性数据,但在微观层次的数据积累较为薄弱,如何从微观和系统的角度阐释中医药“整体”的科学内涵,是现阶段中医药研究面临的重大难题。随着计算生物学、生物信息学、人工智能、大数据科学等交叉学科逐渐兴起,医学和生命科学研究步入大数据时代,病证和药物的研究已经从“还原论”走向“系统论”,从单一、孤立的模式逐渐向多元性、系统性研究模式转变,特别是从“生物网络”的角度来解析病证和药物的关联机制,利用“网络”刻画“整体”,进一步促进了医药研究模式的变革^[9]。在此基础上诞生的新兴交叉学科——以“网络靶标”为核心理论的“网络药理学”,突破了“单靶标”还原分析研究模式的局限,强调以疾病或证候生物网络为靶标的综合效应来表征中药方剂的整体调节机制,在国际上被认为是“下一代药物研究模式”^[10]。它以计算和实验相结合为特点,与中医药整体治疗的观念不谋而合,也为发掘中医药特色、走向国际科技前沿创造了有利条件^[11]。

为推动用于中药评价的新工具、新方法和新标准的研究,突破中药监管领域的基础性、关键性、前沿性技术难题,本共识通则针对中药新药研发的“三结合”审评证据体系,探讨基于“网络靶标”理论的网络药理学作为新理论、新方法、新工具应用于中药新药研发的特点、进展及挑战、可应用路径和具体应用情形,旨在提升中药新药的研发质量,加快中药新产品研发效率。本共识结合《中药注册管理专门规定》、《中药注册分类及申报资料要求》(2020年第68号)、《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则》、《中药改良型新药研究技术指导原则(试行)》、《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》、《在药品和生物制品研发中使用人工智能和机器学习》(美国食品药品监督管理局发布)等规范性文件及技术指导原则,参考相关项目的研究结果,并经相关专家反复论证。

1 网络药理学应用于中药新药研发的特点、进展及挑战

1.1 网络药理学应用于中药新药研发的特点

网络药理学契合了中医药整体论治的特点,能为研究中药复杂作用机制及中药新药研发提供符合中医药整体观的新方法,它以生物网络为基础,揭示复杂疾病、证候和方剂之间的相互联系。其核心概念“网络靶标”指的是中药方剂或组合药物以病证生物分子网络及其关键模块为靶标,对疾病或证候发挥系统调节作用,中药方剂的整体调控机制可以通过定量表征关键的生物分子、通路以及生物模块来阐释^[12]。因此,网络药理学中的“网络”一词涵盖了中药、靶点(分子、细胞等多层次生物靶点)、证候、疾病等多种要素,体现了中医药“整体观”的特性,可促进在中药新药研发过程中临床疗效与基础药理相结合,宏观表型与分子基础相结合,药理作用及机制与药效物质药代相结合。近年来以深度学习为代表的机器学习领域的突破使得人工智能成为当下最为热门的研究方向之一,机器学习算法可

以基于不同策略, 结合不同类型数据, 实现搜索、判别和聚类等多种任务, 适用于解决网络药理学研究中的海量数据和复杂关系分析难题, 推动中药网络药理学的发展与应用。以人工智能驱动的网络药理学不仅使其成为人工智能与中医药交叉研究的突破口, 还为中药新药的高效深度开发提供了新的策略[13-15]。

1.2 网络药理学应用于中药新药研发的进展

1.2.1 网络药理学发展阶段

针对网络药理学的发展和应用概况, 大致分 3 个阶段, 分别是早期探索阶段、研究发展阶段和广泛应用阶段(图 1)。从 1999—2008 年为早期探索阶段。1999 年, 为系统揭示中医药整体诊疗的生物学基础, 清华大学李梢率先提出了中医药与生物分子网络相关的假说^[16], 并在 2002 年提出中药方剂可能通过发挥“多因微效”的协同效应来调控复杂的疾病基因网络^[17]。随后在 2006 年开始搭建中医药网络导航系统^[18], 2007 年通过网络背景下的信息整合首次解析了中医寒热证生物分子网络差异以及其宏微观的动态变化^[19-20]。同年 10 月, 英国学者 HOPKINS A L 提出“网络药理学”术语^[21], 并在次年提出网络药理学是“下一代药物研发模式”。



图 1 网络药理学发展阶段
Fig.1 Development stages of network pharmacology

从 2009—2015 年为研究发展阶段。2009 年李梢提出“表型网络-生物网络-中药网络”模型用于中医证候和中药方剂研究^[22], 在上述假说与实践的基础上, 于 2011 年首次提出“网络靶标”概念, 并提出基于网络靶标的协同药物组合预测算法^[23], 被“国际千名医学家”(Faculty of 1000)选为网络药理学的必读论文。2010 年, 杜冠华提出网络药理学是在单靶点药物研究的基础上的新药发现新策略^[24]。2011 年, 肖伟等构建了基于网络药理的中成药作用机制研究模式, 并系统阐释了桂枝茯苓胶囊、热毒宁注射液的分子作用机制^[25-26]。2012 年, 周文霞等发表“网络药理学: 认识药物及发现药物的新理念”综述文章^[27]; 孙晓波等发表“网络药理学: 中医药现代化的新机遇”, 指出了网络药理学在中医药现代化中的作用和应用^[28]。2013 年, 张伯礼提出以网络药理学为导向的中药二次开发技术策略^[29], 李梢等进一步阐明了“网络靶标, 多成分药物”的新模式, 并在方剂的药效物质与作用机制等方面得到了有效应用^[12]。2014 年, 肖伟和王永华等分别搭建了 TCMN 和中药系统药理数据分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP), 提供了中药网络药理学研究的基础数据和分析工具^[30-32]。2015 年, 李梢在《Science》传统医学专刊提出了基于网络靶标的开/关效应模型^[33]。因此可见, 源于中医药原创思维的“网络靶标”相关假说、案例、概念和方法为网络药理学的起源和发展起到了关键作用。网络药理学深入融合中医药原创思维, 践行运用现代科学解读中医药学原理, 是我国在医药科技领域有望实现自主创新突破的重要阵地之一。

从 2016 年至今为广泛应用阶段。例如, 2019 年, 网络医学家 SCHMIDT H H W 等通过网络药理学方法预测协同靶标^[34], 并于 2022 年提出网络药理学从治标到治本的观点^[35]。2021 年, 网络科学家 BARABÁSI A L 等应用网络药理学方法预测天然多酚类成分的作用机制^[36]。2021 年, 肖伟建立了以网络药理学驱动、功效物质为核心的中药创新研发策略, 主编的《解码中成药》专著出版, 为中药创新研发提供了研究范例^[37]。2021 年, 李梢领衔制定的首个网络药理学国际标准《网络药理学评价方法指南》发布^[38-40], 入选该年度中华中医药学会中医药十大学术进展; 同时, 主编首部《网络药理学》中英文专著相继出版^[41-42], 进一步规范和引导中医药网络药理学研究, 促进学科健康发展。2023 年, 黄璐琦利用网络药理学方法预测化湿败毒方潜在生物活性成分^[43], 美国丹娜-法伯癌症研究所联合博德研究所的科研人员开发了一种上下文感知、基于注意力的深度学习模型, 加速了关键网络调控因子和候选治疗靶点的发现^[44]。2024 年李梢提出基于人工智能的网络药理学研究框架^[45], 等等。

不难发现, 网络药理学的起源与发展是源于中医药的原创思维, 并引领了中医药研究范式的转变。网络药理学发展迅速, 其应用领域不断拓展, 在中医精准防治、中药创新研发等领域均取得了新进展, 并朝向算法技术高精度、转化应用高效率、研究规范高标准的发展趋势发展。通过坚持将中医原创思维与现代科学技术深度融合, 网络药理学有望实现我国在医药科技领域的自主创新, 催生形成中医药领域新质生产力, 引领未来医学范式的发展转变。

1.2.2 《网络药理学评价方法指南》的制定

随着中医药领域第一个正式关于新兴学科的国际标准——《网络药理学评价方法指南》的制定, 为其健康发展和在中药新药研发领域的应用走出了重要一步。《网络药理学评价方法指南》以网络药理学的核心理论“网络靶标”为基础, 对网络药理学所使用技术方法的可靠性、准确性进行了定义, 并建立了网络药理学评价的规范性标准。该指南的制定有利于网络药理学研究领域整体研究水平的提高, 对规范网络药理学用于中药新药研发具有重要的实践指导意义。能推动基于“网络靶标-系统调节”的研发模式成为更严谨、更科学、更普适的药物研究范式, 促进网络药理学用于中药新药研发时更规范地开展计算、实验与临床应用^[38-40]。

1.2.3 《网络药理学》中英文专著的出版

《网络药理学》是国内首部系统介绍网络药理学理论、方法、应用的图书, 被 Springer 引进版权全球出版发行, 对我国网络药理学发展的国际传播与推广以及应用于中药新药研发起到积极作用。该书系统介绍了网络药理学的发展历史和“网络靶标”核心理念、基于人工智能算法的网络药理学在药物研发中的应用、网络药理学的常用数据库与常用软件、基于网络药理学的中医药现代化、基于药物和疾病的网络药理学实践流程等方面内容。该书的出版为解读中医药学原理, 数字化、智能化、精准化解决中医药传承创新发展难题提供了新途径。助力中药研发、临床用药以及相关人才培养, 推动中医药事业和产业高质量发展^[41-42]。

1.2.4 网络药理学应用于中药新药研发的技术平台

基于网络靶标理论的网络药理学智能和定量分析系统 (Using Network target for Intelligent and Quantitative analysis on drug actions, UNIQ 系统) 是人工智能赋能的网络靶标分析平台, 获第 49 届日内瓦国际发明展最高奖“评审团特别嘉许金奖”, 是人工智能应用于中医药研究领域首次获得该奖项。UNIQ 系统创建了中西医表型、生物分子网络、中西药物的“关系推断”核心算法, 以 CIPHER^[46]、drugCIPHER^[47]为代表的算法对全基因组致病基因预测富集度、药靶全基因组靶标预测富集度分别达到了达到同时期国际最高精度《Nature Biotechnology》方法的 2.3 倍^[48]和《Science》方法的 5.9 倍^[49]。在系列核心算法的基础上, 将病证和药物“定位”于分子水平, 计算预测药物组合与协同干预模块, 并实现“表型-组织-细胞-分子”等多层次信息的跨尺度系统整合, 进而全景式解析中西医表型-细胞-分子-中西药物之间的关系。UNIQ 系统从病证结合的生物网络角度实现了病-证-方-药关联机制的系统解析, 建立基于网络靶标的病证结合科学基础解析关键技术, 并应用于中西医的精准诊疗、精准用药与精准研发等方向。网络靶标理论跨越了宏微观内在关联解析的鸿沟, 促进了传统中医与现代医学的融合, 为探索中医药学原理提供了新理论、新方法, UNIQ 系统则为“网络靶标”理论的落地应用

提供了关键技术支撑平台（新工具）。运用该系统靶向类风湿关节炎湿热证难治环节血管新生机制，结合网络靶标全局预测筛选与名老中医的人用经验，对清络饮进行精制研发，获得机制较为清晰、临床疗效提升的新方“加味清络饮”。该系统平台还应用于支撑银翘清热片、益气通窍丸等 1.1 类中药新药研发以及中成药天舒胶囊、血必净注射液等中药大品种升级研发，促进中药大品种科学内涵阐释和竞争力提升，形成良好的示范推广效应。UNIQ 系统被评价为集成了中药和病证宏微观多层次数据，以疾病或证候生物网络为靶标的综合效应来表征中药方剂的整体调节机制，可指导制定切实可行中药新药研发计划，提高中药新药研发针对性和精准度^[50]。

此外还有多种可用于中药新药研发的数据库平台。The Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine (ETCM) 数据库平台整合了大量中药、配方及其成分的标准化信息，包括中药成分、药材或配方，以及各中草药的药味（酸、苦、甘、辛、咸）、药性（寒、热、温、凉、平）、归经（肺经、肝经、肾经等）和潜在靶基因信息，并基于此探索构建的中药与配方、成分、靶基因、相关通路和疾病之间的网络关系图谱，该平台收录了 2 079 种中药材、48 442 个古代方剂、9 872 个中成药、38 298 种中药成分及经实验验证或预测的 1 040 个基因靶标和对应的 8 045 种疾病相关数据^[51]。中医药综合数据库 (Traditional Chinese Medicine Information Database, TCMID) 数据库平台也注重于中药相关的化学成分、作用靶标等数据的收集^[52]。SymMap 数据库平台更倾向于中医证候的关联，它将收录的中医证候、中草药、西医症状、证候关联的疾病、中草药成分、药物靶点这 6 种类型的实体构成了一个异质网络^[53]。TCM-PTD 为中药潜在靶点数据库，它根据中药整合调节特点提出了网络平衡构建算法的组分配伍优化策略，并开展了一系列实验研究，创建了基于网络调控的中药药效综合评价方法和中药多成分/多靶点/多通路网络构建方法。TCMGeneDIT 数据库平台倾向以文献挖掘的方式来构建以及评价中药、基因、疾病之间的关系^[54]。INPUT 平台存储了中药、疾病、中药活性成分、靶点等数据，通过集成多种生物信息学方法，实现了网络药理学自动化分析、靶基因功能富集分析、中药和疾病数据查询与检索、药物相似性分析等功能^[55]。TCMN 数据库平台存储了中药、来源植物、成分、靶点、生物通路、临床指标等数据和来自本草御病多模态组学数据库的中药体外模型筛选的标准转录组数据，将药物靶标、疾病和中药成分联系起来，实现中药方剂以及天然产物活性预测和作用机制分析，建立基于生物通路网络的中药成分配伍配比优化策略，实现中药成分间协同作用的定量分析。TCMSP 以及 BATMAN-TCM 则以基于成分的靶标预测和网络分析为核心。这些数据库平台均为网络药理学用于中药新药研发提供了重要平台和技术手段，是网络药理学的数据库资源支撑^[56-57]。

1.3 网络药理学应用于中药新药研发的挑战

作为一个新兴研究方向，目前网络药理学应用于中药新药研发在理论、方法等方面仍面临诸多挑战。这些挑战一方面来自于基础的生物、医学、药学理论知识的限制，另一方面来自于网络药理学自身的数据积累不足、计算方法不完善、研究体系不清晰等，导致部分网络药理学研究陷于“同质化”困境^[58]。在数据积累方面，公共数据库为网络药理学提供了数据基础。然而，现有的公开数据库仍然存在数据质量良莠不齐、数据量有待扩充等不足，这为研究者全面、系统地整合多个数据来源的信息，得到可靠的研究结果带来了挑战。在计算方法方面，基于网络的计算方法为客观科学的药理学研究提供了关键技术支撑。然而对于相关算法，如何从方法学上突出网络药理学整体、系统的特点，如何构建定量、动态的网络模型，依然需要广大研究者做更深入的思考和探索。在研究体系方面，网络药理学的高水平研究以计算和实验的深入交叉、多组学数据的交叉、数学与生物多学科交叉为特点。如何通过多种信息的深入交叉融合，进一步挖掘网络药理学在研究复杂疾病、证候机制以及药物作用机制方面的潜力，也是值得关注的突破口。相信随着网络药理学的发展，生物学大数据的不断积累以及计算、实验方法的进步，该领域的发展将有望为系统理解病证和药物的相互作用关系提供更多可靠的信息，为药物研发、机制阐释、功效评价、精准用药等方面提供关键技术支撑，也为网络药理学理论与技术的推广应用提供强劲动力。

2 网络药理学在中药新药研发中的应用路径

2.1 中药创新药

中药创新药指处方未在国家药品标准、药品注册标准及国家中医药主管部门发布的《古代经典名方目录》中收载,具有临床价值,且未在境外上市的中药新处方制剂。中药创新药包括 1.1 类由多味饮片、提取物等在中医药理论指导下组方而成的中药复方制剂,1.2 类从单一植物、动物、矿物等物质中提取得到的提取物及其制剂;1.3 类未被国家药品标准、药品注册标准以及省、自治区、直辖市药材标准收载的药材及其制剂或原动、植物新的药用部位及其制剂。

1.1 类中药复方制剂的来源包括中医临床经验方、医疗机构制剂、古代经典名方化裁(除古代经典名方中药复方制剂外),以及基于现代研究的科研方等。基于中药复方制剂的人用经验临床研究会影响药物的有效性、安全性以及获益-风险初步评估,根据人用经验的支持程度,在上市路径中可减免后续药效学试验及探索性临床试验。具体而言,根据中药复方制剂的人用经验信息,包括处方来源与演变、关键药学资料、临床使用情况、临床实践数据,以确定人用经验对确证性临床试验设计的支持程度,如适用人群和功能主治范围、药物的用法用量、主要终点、观察期和随访节点、样本量估计所需的具体参数或效应量参数等。网络药理学可以通过建立多层次网络对复杂制剂进行深度解析,分析中药作用的多靶点模块在网络水平上的调节作用,推断中药关键靶点与功效物质及二者的因果关系,从生物网络平衡的角度系统地认识病证发生发展的协同作用和调节机制,助力中药复方制剂的药理毒理研究设计与评价。网络药理学可以与基于人用经验的临床研究相结合,通过对具备人用经验的中药复方制剂所治病证关键环节进行网络靶标理论计算及实验验证,围绕病证核心治则对中药复方加减化裁从而优化处方,并助力人用经验研究指导确证性临床试验设计。

除此之外,网络药理学可支持 1.1 类、1.2 类、1.3 类中药创新药的药学研究,通过研究确定中药创新药发挥临床疗效的功效物质,为制备工艺路线设计和筛选优化提供依据,同时以功效物质为质量属性建立新药的质量标准和质量控制体系(图 2)。

2.2 中药改良型新药

中药改良型新药指改变已上市中药的给药途径、剂型,且具有临床应用优势和特点,或增加功能主治等的制剂。中药改良型新药包括:2.1 类改变已上市中药给药途径的制剂,2.2 类改变已上市中药剂型的制剂;2.3 类中药增加功能主治;2.4 类已上市中药生产工艺或辅料等改变引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变的。中药改良型新药强调随着科学技术的发展及临床使用过程中对产品研究和认识的不断深入,围绕临床应用优势和产品特点,对已上市产品的研究与二次开发。其中,结合人工智能的网络药理学可以通过预测药物代谢和排泄等过程的网络靶标,支持中药新药给药途径和剂型合理性的佐证,助力 2.1 类和 2.2 类中药改良型新药的研发。还可以通过药物重新定位,在已上市适应症的基础上增加适应症,助力 2.3 类中药改良型新药的研发。同时也可构建相关病证网络模型和药物靶标谱,辨识与病证网络关键环节相关联的潜在功效物质,构建中药功效物质解析方法与技术体系,结合药理活性评价进行生产工艺设计优化,助力 2.4 类中药改良型新药的研发。网络药理学通过预测药物-靶标之间的关联,为药物改良提供了一种更快速有效的方法(图 2)。

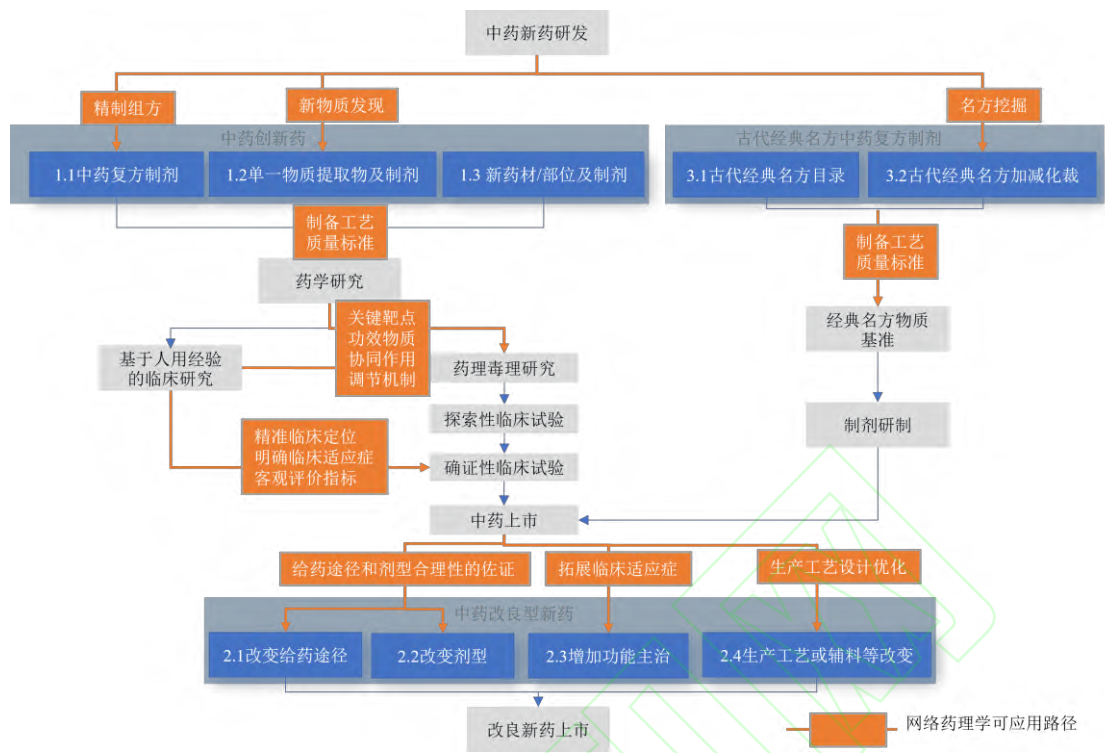


图 2 网络药理学在中药新药研发路径中的应用
Fig. 2 Application of network pharmacology in the research and development pathway of new traditional Chinese medicine drugs

2.3 古代经典名方中药复方制剂

古代经典名方中药复方制剂是指来源于古代经典名方的中药复方制剂。古代经典名方中药复方制剂包括：3.1 类按古代经典名方目录管理的中药复方制剂；3.2 类未按古代经典名方目录管理的古代经典名方中药复方制剂和基于古代经典名方加减化裁的中药复方制剂。古代经典名方中药复方制剂的研制不需要开展非临床有效性研究和临床试验。古代经典名方制剂的研制分“经典名方物质基准”研制与制剂研制 2 个阶段，证明经典名方制剂的关键质量属性与“经典名方物质基准”确定的关键质量属性一致。古代经典名方制剂的关键质量属性仍存在复杂性，新证据体系中的部分内容往往难以客观、全面、科学地描述，以人工智能和大数据分析为特色的网络药理学则能够较好的迎合这一需求。网络药理学能够实现对古代经典名方中药复方制剂功效成分/活性成分的分析，发现其功效物质，为基于功效物质开展的复方制备工艺路线选择、制备工艺参数考察以及质量标准研究中质控指标的选择等提供参考^[59]，也可基于网络药理学结合临床经验优化形成基于古代经典名方加减化裁的优效中药新复方，提升 3.2.2 类经典名方新药的研发质量。最终助力 3.1 类及 3.2 类古代经典名方中药复方制剂的研发（图 2）。

3 网络药理学在中药新药研发中的具体应用

本部分根据中药新药研发过程中需遵循的《中药注册分类及申报资料要求》（2020 年第 68 号）进行编写，又根据具体内容将其分为模块三药学研究的相关内容、模块四药理毒理研究的相关内容和模块五临床研究的相关内容（图 3）。

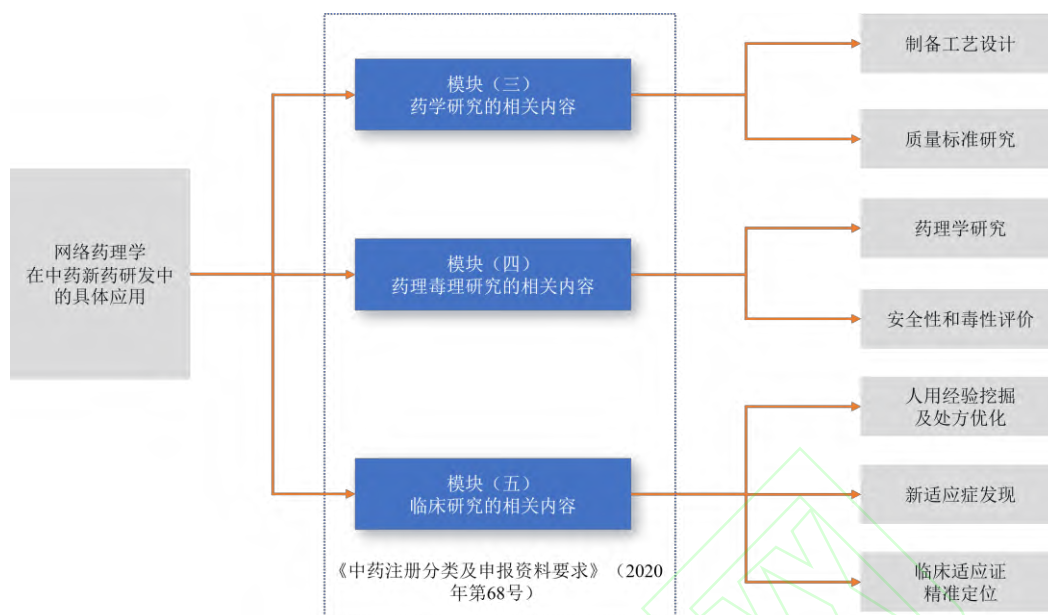


图3 网络药理学在中药新药研发中的具体应用

Fig. 3 Specific applications of network pharmacology in the research and development of new traditional Chinese medicine drugs

3.1 用于支持中药新药注册申报药学研究（模块三）的相关内容

网络药理学可用于支持药学研究内容中 3.3 制备工艺资料中的制备工艺路线筛选和工艺参数考察，以及 3.4 制剂质量与质量标准研究资料中质控指标选择。

3.1.1 制备工艺设计

功效物质（功效成分群）是指中药中含有的发挥中医药临床疗效特点的化学成分群，也是网络靶标与复杂成分群多维关联网络化效应治疗“疾病-证候”的物质总和，且要能体现中药药味组成特点，能表征中药整体功效强度，能反映中药功能主治特色^[60]。目前质量标准大多采用部分药味的指标成分，往往难以充分反映产品整体质量。因此，应当开展针对性研究，立足中医临床，整合证候宏观体征与基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和微生物组学等组学信息，构建相关病证网络模型和药物靶标谱，辨识与病证网络关键环节相关联的潜在功效物质，构建中药功效物质解析方法与技术体系。中药复方功效是其所含的功效物质对机体生物网络（包括 DNA、RNA、蛋白质、小分子代谢物等）广泛调节的综合结果^[37]。因此在中药复方提取工艺评价指标的选择上，用单一指标成分对工艺进行评价，存在着较大偏颇^[61]。利用网络药理学技术寻找影响中药功效相关的物质，并能同时了解其作用机制，结合药理活性评价筛选用于中药制备工艺优化的活性成分，能更合理地进行提取工艺设计与质量标准建立^[62-64]。如通过网络药理学方法预测栀子豉汤治疗失眠的活性成分、潜在作用靶点和作用机制，同时以质量源于设计理念为指导，选择并优化影响栀子豉汤有效成分提取的关键工艺参数，建立栀子豉汤提取工艺的设计空间，发现其提取工艺设计空间稳健可靠，可为其制剂的工艺开发提供参考^[65]。

3.1.2 质量标准研究

近年来，中药质量标准水平不断进步，由多采用单一指标成分的含量控制逐步表现为更多地采用多指标成分控制，但是控制的指标成分多未与药品功效相关，内在质量的整体控制水平未有质的突破；另一方面，由于原药材质量不稳定和生产过程缺乏质量控制或控制水平不高，导致产品批间均一性较差，难以保证药品疗效的稳定发挥，未达到国际药品标准水平。因此，中药质量控制问题仍是制约中药现代化、国际化的主要瓶颈。基于中药方剂-分子-病证生物网络，可以发掘其中的关键成分或关键模块作为评估中药临床疗效的质控指标，从而促进中药方剂精准质控，助力中医药企业国际化临床试验的开展^[66-69]。如利用网络药理学对小儿佛芍和中颗粒治疗儿童功能性腹痛的功效物质成分和潜在质控指标进行预测分析，通过 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术分析小儿佛芍和中颗粒的化学成分，结合

口服生物利用度与类药性筛选解析到的成分作为活性成分,同时纳入《中国药典》2020年版中规定的指标成分,采用网络药理学预测其治疗功能性腹痛的药效物质基础,筛选出潜在功效成分。结果提示制剂中的功效物质成分共计72种,其中来自现行版《中国药典》中药材或饮片质控的化学成分共13种,包括君药佛手的橙皮苷,白芍的芍药苷,臣药黄连的小檗碱、巴马汀、黄连碱、表小檗碱,连翘中的连翘苷、连翘酯苷A和吴茱萸中的吴茱萸碱、吴茱萸次碱、柠檬苦素,佐使药炙甘草中的甘草酸、甘草苷,助力其获批1.1类中药复方制剂和开展用于儿童功能性腹痛气机阻滞证的临床试验批件。又如桂枝茯苓胶囊(源自《金匮要略》桂枝茯苓丸),通过整合网络药理学、计算机分子对接、UPLC-Q-TOF-MS/MS等多种现代技术,确定了与功效相关的质控成分,揭示了其治疗原发性痛经、盆腔炎、子宫肌瘤的作用机制,破解了其功效成分不明、质量标准不能反映产品功效的问题。再如利用网络药理学辨识天舒胶囊的核心功效成分,促进质量标准及控制水平提升,被纳入中国药典,显著提升中药品种的市场竞争力。还有通过网络靶标的网络药理学智能和定量分析系统对济川煎颗粒治疗慢传输型便秘的功效物质成分和潜在质控指标进行预测分析,结果提示功效物质成分共计36种。其中,来自2020年版《中国药典》中药材或饮片质控的化学成分共9种,包括来自君药肉苁蓉的毛蕊花糖苷和松果菊苷,来自臣药当归的阿魏酸和牛膝的B-蜕皮甾酮,来自佐使药升麻的异阿魏酸,枳壳的柚皮苷和新橙皮苷,泽泻的23-乙酰泽泻醇B和23-乙酰泽泻醇C,助力其获批3.1类古代经典名方中药复方制剂。

3.2 用于支持中药新药注册申报药理毒理研究(模块四)的相关内容

网络药理学可用于支持药理毒理研究中4.1药理研究资料中药效学研究和4.3毒理学研究资料中安全性和毒性评价等。

3.2.1 药理学研究

阐明中药复方功效物质组整合调节机制,是中药药理药效研究的重要研究内容。中药功效成分群与疾病靶点网络2个系统间的承制平衡,是中药治疗疾病的关键。而常规的药理学研究大多侧重研究单一信号通路或单一病理环节,或者只关注复方干预后引起的差异基因等组学变化,并未能从“多成分、多靶点和多途径”的角度阐释其功效物质组的作用机制^[70]。网络药理学提供了一种将中药功效成分群与疾病靶点网络可视化展现的理论和技術,可广泛应用于中药方剂、中药复方、单味药及单体的药理机制研究。在此基础上,结合体内外实验验证,可阐明中药复方功效物质-靶点-通路-表型的关系,有助于诠释其整合调节机制^[71-73]。如在牛舌草治疗脑缺血-再灌注损伤的作用机制研究中,利用网络药理学相关方法构建脑缺血-再灌注损伤与牛舌草中活性化合物靶点网络,发现牛舌草给药治疗能够显著改善脑缺血-再灌注损伤引起的神经行为功能障碍,减轻脑组织病理损伤,并且牛舌草能够通过143个缺血性脑卒中相关靶点,调控炎症反应、细胞凋亡等生物过程,干预肿瘤坏死因子信号通路、血管内皮生长因子信号通路和缺氧诱导因子-1信号通路等发挥作用^[74]。还有利用网络药理学对小儿健脾颗粒的整体作用机制研究,结果表明其机制可能与调节肥大细胞、Th17细胞为主的免疫细胞激活分化、抑制炎症,干预血清素和一氧化氮(NO)水平,改善肠道免疫和分泌环境,恢复胃动力,缓解胃运动紊乱和内脏高敏感,改善上皮细胞通透性等作用有关,同时,还具有缓解压力焦虑情绪的潜在作用,并对儿童生长和器官发育未见明显影响,助力其获批1.1类中药复方制剂。又如利用网络药理学方法,发现热毒宁注射液治疗上呼吸道感染的炎症、免疫和抗病毒模块,为揭示其作用机制提供参考^[75]。再如利用网络药理学方法,阐释了血必净注射液治疗全身炎症反应综合征、脓毒症、新型冠状病毒肺炎重型等瘀毒互结证和内闭外脱证的网络调节机制,揭示了血必净注射液羟基红花黄色素A、芍药苷等24个成分通过调节炎症、细胞凋亡和凝血等关键环节,进而发挥“化瘀解毒”功效,为其临床治疗危重症患者提供了关键科学依据^[76]。还有利用网络药理学揭示宣肺败毒汤通过多味中药配伍发挥多成分、多靶标整体调控作用,其主要成分可发挥平衡免疫炎症反应、对抗病毒感染与病毒蛋白转录、恢复机体肝胆代谢和能量代谢平衡等作用^[77],助力其获批3.2类古代经典名方中药复方制剂。同样利用网络药理学助力其获批3.2类古代经典名方中药复方制剂的还有对扶正解毒颗粒的研究,研究发现扶正解毒颗粒主要通过调节新冠病毒对免疫/炎症、心血管损伤、营养代谢和能量代

谢共 4 个模块对新冠感染起到干预作用。

3.2.2 安全性和毒性评价

中药本身的复杂性、特殊性以及中西药联用日益普遍,人们生活方式改变、人类疾病谱变化等因素,中医用药的背景和环境越来越复杂,中药不合理使用等安全性风险陡增,使得中药不良反应/事件频繁发生,给科学认知中药安全性领域出现的新情况、新问题提出了新的挑战。网络药理学能够从中药成分-效应靶标互作角度,有效阐释中药毒性特点和作用方式,揭示其对药效和毒性效应的影响^[78],为构建更加科学、有效的配伍减毒策略和方法提供技术参考^[79]。例如,在淫羊藿肝毒性机制的研究中,利用网络药理学构建淫羊藿“肝毒性-肝毒性成分-肝毒性靶点-肝毒性机制”相关网络,由多种淫羊藿活性成分中筛选出淫羊藿素作为关键毒性成分,发现其与多个肝毒性靶点间密切相关,预测其是淫羊藿产生肝毒性作用的主要物质基础之一,同时发现其毒性作用机制与细胞氧化应激反应和诱导细胞凋亡过程密切相关,并通过实验进行验证,这为淫羊藿临床安全用药提供参考依据^[80]。还有利用网络药理学建立“中药-成分-靶点-通路”,结合分子对接技术,明确黄芪可能通过异鼠李素、华良姜素等核心成分作用于蛋白激酶 B (Akt) 1、白细胞介素 (IL) -6 等雷公藤肾毒性的核心靶点,发挥配伍减毒作用,为雷公藤安全合理用药提供参考依据^[81]。再如在何首乌组分的肝毒性研究中,通过网络药理学建立“毒性-基因-靶点-药物”相互作用网络,推测分析药物的不良反应,评价中药的生物安全性,预测出何首乌诱导肝毒性的潜在关键靶点,其毒性机制可能与氧化应激、线粒体损伤有关,引起胆汁酸代谢、嘌呤代谢、能量代谢和脂质代谢紊乱,并通过实验证实了二萜酮可能是何首乌引起肝毒性的成分,这为中药新药研发过程中安全性解释和毒性评价提供思路^[82]。

3.3 用于支持中药新药注册申报临床研究(模块五)的相关内容

网络药理学可用于支持临床研究内容中 5.1、5.2、5.3 中有关人用经验挖掘、拟定功能主治的支持情况、临床价值评估等。

3.3.1 人用经验挖掘及处方优化

中医的临床人用经验是源于临床,结合经典,反复论证,反映中医防治疾病内在规律的理性认识,根据中医理论辨证施治形成的特定组方,在临床应用中具有较大的优势。但是,从整体角度评价中药药效的方法和探析方剂与证候间内在联系,仍是中医药临床研究的难题。网络药理学可充分利用患者临床大数据信息和名老中医的临床经验,通过“疾病-基因-靶点-药物”相互作用网络能系统阐释中药对疾病网络的干预作用,通过分析中药作用的多靶点模块在网络水平上的调节作用推断中药靶点与功效的因果关系,进而探索中药复方配伍^[83]及其与证候间的内在联系与规律^[84],架起理、法、方、药的桥梁,既能丰富中医基础理论内涵和创新学术思想^[85],又有助于实现现代科学技术手段与人用经验有机结合,为名医经验传承发展^[86]和中药精准创制提供新的思路^[87]。如通过靶向类风湿性关节炎特定生物网络对国医大师名方“清络饮”进行精准优化,研制出靶向类风湿性关节炎血管新生的清热中药新方加味清络饮^[88],临床研究表明,加味清络饮能够提升临床疗效、促进临床精准定位。再如发现六味地黄丸(LWDH)的活性成分所组成的新型组分中药 LW-AFC,能够通过整体调节、恢复和维护神经内分泌免疫调节网络的平衡,改善阿尔茨海默病模型小鼠的行为及病理损伤,提示 LW-AFC 具有防治阿尔茨海默病潜在的临床价值和良好的开发前景^[89]。

3.3.2 新适应症发现

从系统生物学的角度看,生物网络平衡是健康的基础,疾病的本质在于生物网络的失衡,药物治疗疾病的本质则在于重建生物网络的平衡或减轻平衡被破坏的程度。对复杂疾病的治疗,药物往往不是干预单一致病基因而是调节整个“致病网络”,从而影响疾病表型。网络药理学可以机制性耦合药物与病证临床表型,通过分析中药所含化合物的靶标谱、病证的潜在通路和生物过程的协同作用关系,揭示其生物网络调节机制,从而为中药临床精准定位和新适应症发现提供科学依据^[90]。如利用网络药理学发现清热方药治疗冠状病毒感染的临床证据,入选世界卫生组织(WHO)《COVID-19 临床管理动态指南》^[91-92]。进而构建冠状病毒感染免疫调节相关细胞-分子网络,发现清热解毒中药大品种热毒宁注射液抗新冠的增效物质及机制,入选国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》,为中药大品种升级研

发和临床应用提供关键科学依据^[93-94]。又如利用网络药理学发现复方苦参注射液中苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱和氧化槐果碱等核心功效成分群,通过干预 IL-1 β 、鼠双微体 2 (MDM2) 等介导的氧化应激、免疫炎症响应等模块发挥“清热利湿”的功效机制,在此基础上,发现复方苦参注射液可以用于治疗放射性肺损伤的临床新适应症,使其临床定位更加精准,为其新适应症申报美国 FDA 药品注册提供关键科学依据。再如利用网络药理学研究技术,从“多成分,多靶标”角度揭示了复方阿胶浆对肿瘤治疗潜在的分子机制,结果表明复方阿胶浆既能直接调节癌症细胞分化、生长、增殖和凋亡,具有一定的抗肿瘤作用,同时,也能通过补血、提高免疫力间接的提高抗肿瘤的效果^[95],助力其获批 2.3 类中药改良型新药。

3.3.3 临床适应证的精准定位

如何揭示中药与病证的关联机制、促进中医药诊疗的精准化,是提升中医临床诊疗水平的关键难题。网络药理学通过将复杂生物网络分析与人工智能、多组学检测相结合,智能解析病证相关的多模态特征,定量耦合病证宏观表型特征与细胞、分子等微观信息,系统阐释病证相关生物网络基础;在此基础上,发掘疾病风险表征的客观指标^[96]、病证精准诊疗的生物标志物^[97-101],建立宏、微观信息整合的中药处方精准推断系统,显著提升病证中医临床诊疗水平^[102]。如针对风热“兼燥”型感冒日益高发、缠绵难愈、治疗手段缺乏的临床难题,利用网络药理学挖掘王永炎院士伏燥论治感冒经验方-银翘清热片处方,构建感冒风热兼燥证先天性免疫调节与适应性免疫应答相关生物网络,明确该药是治疗风热兼燥型感冒的临床最佳适应症,推动其成为 2020 年新的中药注册分类法实施以来第一个获批的 1.1 类中药新药^[94]。除此之外,利用网络药理学还揭示了益气通窍方治疗季节性过敏性鼻炎的机制与临床适应症,推动其成为首个获批的 1.1 类季节性过敏性鼻炎中药新药^[103]。再如利用网络药理学对脑心清片的研究,通过构建缺血性脑卒中脉络瘀阻证的生物分子网络,发现脑心清片可以通过干预胶质细胞分泌细胞因子、趋化因子以及其他潜在细胞毒性分子等过程调节氧化应激和缺血后炎症的生理过程,并且能够对 T 细胞起到一定的调节作用,进而起到保护脑血管系统、抗炎抗氧化、抗脑缺血再灌注损伤等作用,体现了其对缺血性脑卒中的潜在治疗作用,上述发现为其功效物质精准辨识和临床适应症精准定位提供科学依据,支撑该药物获得药物临床试验批准通知书。

4 总结与展望

中药复杂性研究是中药新药研发的技术挑战,如何科学、客观评价中药新技术、新产品的有效性与安全性已经成为中药监管应对难题。中医药临床诊疗思想的整体观念,一方面突显了利用还原论医药研究模式对其研究的局限,另一方面孕育了以生物网络和系统生物学为特色的新一代研究模式,为网络药理学的起源、发展和其应用于中药新药研究起到了关键作用。近些年来,大数据、人工智能等领域快速发展,这些新兴技术支持医疗产品安全有效地研发已经成为国际药械监管的重要领域^[104-105]。在国家大力促进中医药创新发展的政策鼓励下,符合中药研发规律的“三结合”的中药注册审评体系已经基本构建完成。然而,目前针对促进中药新药安全有效研发且能充分结合中医药特点的新方法、新工具尚未明确引入其监管路径中。网络药理学可以充分利用人工智能/机器学习技术,能够更全面和深入地理解中药作用的复杂性,从而加速中药新药的研发。

网络药理学推动信息时代中医药创新研究进入了重要的战略机遇期。网络药理学已然呈现出计算、基础生物学实验和临床试验的深入互动,为从大量的临床和实验数据中全面解析中医证候和中药功效机制提供了一条可行的途径;同时,在网络药理学发展过程中,涌现了多种基于网络分析的中医药研究模型和人工智能算法,这些方法经历了从单层网络到多层次网络的发展,并结合了神经网络、深度学习和单细胞测序等人工智能、大数据、生物学前沿技术,能够进一步推动中医药的现代化、国际化,赋能中医药原理的科学解读,促进中药新药研发。随着网络靶标计算分析方法与基础生物学实验和临床试验的日益深入,基于“网络靶标”理论的网络药理学“产学研用”正在不断创新发展,特别是更多面向中药新药研发的应用案例陆续涌现。然而也存在一些挑战,如预测或分析算法的提升和创新以及中药的成分与靶点间关系、靶点网络的解构、网络非线性变化定量分析及其与功效的关系等一系

列关键科学问题^[106]。但是随着人工智能和多模态多组学技术的发展,网络靶标理论与技术实现了中西医表型-组织-细胞-分子-中西药物多层次网络构建和深度分析,并从多模态多组学角度进行临床、动物、细胞、分子层次的实验验证和多成分协同作用检测、中药成分作用图谱与靶标检测等高通量实验验证。近十余年兴起的多模态多组学技术为中医药在宏微观层次积累海量高维度数据提供了机遇,而融合了人工智能技术的网络靶标弥补了这些数据之间关联性不足,从系统的角度解析了中药方剂干预病证的网络调节机制。从方剂干预病证的网络调节机制出发,网络靶标理论与技术实现了关键靶点和功效物质的辨识以及方剂成分协同作用和调节机制的解析。基于“网络靶标”理论的网络药理学作为新理论、新方法、新工具应用于中药新药研发前景无限,机遇与挑战并存。本共识通则汇聚国内网络药理学及中药学相关领域专家学者的智慧,期望引领国内外中药新药研发领域的高质量发展,取得更高、更快、更强的突破性成果,持续促进中医药的传承、创新、发展。

共识项目负责人:李梢(清华大学)

共识项目总顾问:肖伟(中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室)

共识项目顾问:陈士林(成都中医药大学)、田金洲(北京中医药大学东直门医院)、朱兆云(云南省药物研究所)

共识意见执笔人(按姓氏笔画排名):牛明(解放军总医院第五医学中心)、孙德阳(清华大学)、张朋飞(天津市药品化妆品审评查验中心)、张博(清华大学)、张鹏(清华大学)、陈琪(清华大学)、陶丽(扬州大学)、曹亮(中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室,江苏康缘药业股份有限公司)、康君(天津大学)、谌攀(清华大学)

参与共识意见专家(按姓氏笔画排名):丁军(天津市药品化妆品审评查验中心)、于江泳(国家药品监督管理局)、马双成(国家药典委员会)、王天芳(北京中医药大学中医学院)、王伟(广州中医药大学)、王志斌(北京中研同仁堂科技发展股份有限公司)、王伽伯(首都医科大学中医药学院)、王喜军(黑龙江中医药大学)、叶文才(暨南大学)、叶敏(北京大学药学院)、白钢(南开大学药学院)、匡海学(黑龙江中医药大学)、华桦(四川省中医药转化医学中心)、刘立仁(天津市肿瘤研究所)、刘建勋(中国中医科学院西苑医院)、刘保延(中国中医科学院)、刘桂林(天津市药品监督管理局)、闫冬(天津市药品监督管理局)、许钊(安徽中医药大学)、许海玉(中国中医科学院中药研究所)、孙洋(南京大学生命科学学院)、孙晓波(中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所)、苏薇薇(中山大学生命科学学院)、杜庆锋(南方医科大学中医药学院)、杜冠华(中国医学科学院药物研究所)、李学军(北京大学医学部基础医学院)、李建生(河南中医药大学)、李萍(中国药科大学)、李遇伯(天津中医药大学)、杨华(中国药科大学)、杨明会(中国人民解放军总医院中医医学部)、肖小河(解放军总医院第五医学中心全军中医药研究所)、肖伟烈(云南大学)、吴嘉瑞(北京中医药大学)、张卫东(海军军医大学)、张永祥(军事科学院)、张冰(北京中医药大学)、张俊华(天津中医药大学)、张胜昔(天津市药品监督管理局)、张新(天津市药品监督管理局)、陈万生(上海中医药大学)、范晓辉(浙江大学)、周文霞(军事科学院军事医学研究院)、周雪忠(北京交通大学)、项荣武(沈阳药科大学)、项耀祖(同济大学)、赵艳玲(中国人民解放军总医院第五医学中心)、赵筱萍(浙江中医药大学)、郝二伟(广西中医药大学)、胡镜清(中国中医药科技发展中心)、贺文彬(山西中医药大学)、倪健(北京中医药大学)、高月(军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所)、郭姣(广东药科大学)、唐志书(北京中医药大学)、唐健元(成都中医药大学附属医院)、屠鹏飞(北京大学)、彭成(成都中医药大学)、程肖蕊(山东中医药大学)、程海波(南京中医药大学)、温成平(浙江中医药大学)、路遥(北京中医药大学东方医院)、潘胡丹(广东省中医院)、魏戌(中国中医科学院望京医院)、魏锋(中国食品药品检定研究院)

[参考文献]

[1] 中华人民共和国中央人民政府. 中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见[EB/OL]. (2019-10-02) [2024-07-01]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5449644.htm.

[2] 国务院办公厅. 关于加快中医药特色发展的若干政策措施[EB/OL]. (2021-01-22) [2024-07-01]. https://www.gov.cn/jingji/2021/01/20210122_010101.htm.

- //www.gov.cn/gongbao/content/2021/content_5588816.htm.
- [3] 新华社. 中共中央 国务院印发《“健康中国 2030”规划纲要》[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2016 (32): 5.
- [4] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国中医药法[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017.
- [5] 国家药品监督管理局. 关于促进中药传承创新发展的实施意见[EB/OL]. (2020-12-25) [2024-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20201225163906151.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. “十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划[EB/OL]. (2021-12-30) [2024-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/zwgk/ghcw/ghjh/20211230192314164.html>.
- [7] 国家药品监督管理局. 关于进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展的若干措施[EB/OL]. (2023-01-04) [2024-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20230103172324162.html>.
- [8] 国家药品监督管理局. 中药注册管理专门规定[EB/OL]. (2023-02-10) [2024-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20230210173401120.html>.
- [9] 湛攀, 吴博文, 张鹏, 等. 基于生物网络的中医药学原理探索[J]. 科学通报, 2024, 69 (1): 17.
- [10] HOPKINS A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682.
- [11] 韩露, 程肖蕊, 伯晓晨, 等. 新形势·新策略——网络药理学与中药新药研发[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32 (11): 827.
- [12] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110.
- [13] NOGALES C, MAMDOUH Z M, LIST M, et al. Network pharmacology: curing causal mechanisms instead of treating symptoms[J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(2): 136.
- [14] ZHANG P, ZHANG D F, ZHOU W, et al. Network pharmacology: towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine[J]. Brief Bioinform, 2024, 25(1): bbad518.
- [15] 韩露, 周文霞. 人工智能加速网络药理学发展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37 (S1): 2.
- [16] 李梢. 中医证候与分子网络调节机制的可能关联[M]/周召光主编. 面向 21 世纪的科技进步与社会经济发展 (上册). 北京: 中国科学技术出版社, 1999.
- [17] 李梢, 王永炎, 季梁, 等. 复杂系统意义下的中医药学及其案例研究[J]. 系统仿学报, 2002 (11): 1429.
- [18] LI S, WU L, ZHANG Z. Constructing biological networks through combined literature mining and microarray analysis: a LMMA approach[J]. Bioinformatics, 2006, 22(17): 2143.
- [19] 李梢. 中医药计算系统生物学与寒热证候研究[J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2007 (1): 105.
- [20] LI S, ZHANG ZQ, WU LJ, et al. Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network [J]. IET Syst Biol, 2007, 1(1): 51.
- [21] HOPKINS A L. Network pharmacology[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110.
- [22] 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 (9): 4.
- [23] 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.
- [24] 刘艾林, 杜冠华. 网络药理学: 药物发现的新思想[J]. 药学报, 2010, 45 (12): 1472.
- [25] 萧伟, 曹亮, 范麒如, 等. 基于生物网络的桂枝茯苓胶囊作用机制研究[J]. 计算机与应用化学, 2012, 29 (12): 1455.
- [26] 张新庄, 萧伟, 徐筱杰, 等. 利用网络药理学方法研究热毒宁注射液抗流感病毒的分子作用机制[J]. 物理化学学报, 2013, 29 (7): 1415.
- [27] 周文霞, 程肖蕊, 张永祥. 网络药理学: 认识药物及发现药物的新理念[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26 (1): 4.
- [28] 刘志华, 孙晓波. 网络药理学: 中医药现代化的新机遇[J]. 药学报, 2012, 47 (6): 696.
- [29] 张伯礼, 范晓辉, 刘洋, 等. 中成药二次开发战略及其核心技术体系[J]. 中国中药杂志, 2013, 38 (22): 3797.
- [30] DING W, GU J, CAO L, et al. Traditional Chinese herbs as chemical resource library for drug discovery of anti-infective and anti-inflammatory[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(1): 589.
- [31] 萧伟, 吴云, 赵宾江, 等. 201401-04 ZY-02 子宫内异位症治疗专利中药散结镇痛胶囊的研制及产业化[C]. 北京: 第四次中华中医药科技成果论坛, 2014.
- [32] ZHANG X, GU J, CAO L, et al. Insights into the inhibition and mechanism of compounds against LPS-induced PGE2 production: a pathway network-based approach and molecular dynamics simulations[J]. Integr Biol (Camb), 2014, 6(12): 1162.
- [33] LI S. Mapping ancient remedies: applying a network approach to traditional Chinese medicine[J]. Science, 2015, 350: S72.
- [34] CASAS A I, HASSAN A A, LARSEN S J, et al. From single drug targets to synergistic network pharmacology in ischemic stroke[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(14): 7129.
- [35] NOGALES C, MAMDOUH Z M, LIST M, et al. Network pharmacology: curing causal mechanisms instead of treating symptoms[J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(2): 136.
- [36] DO VALLE I F, ROWETH H G, MALLOY M W, et al. Network medicine framework shows that proximity of polyphenol targets and disease proteins predicts therapeutic effects of polyphenols[J]. Nat Food, 2021, 2(3): 143.
- [37] 肖伟. 解码中成药 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022.
- [38] 李梢. 网络药理学评价方法指南[J]. 世界中医药, 2021, 16 (4): 527.
- [39] 王子怡, 王鑫, 张岱岩, 等. 中医药网络药理学: 《指南》引领下的新时代发展[J]. 中国中药杂志, 2022, 47 (1): 7.
- [40] LI S. Network pharmacology evaluation method guidance-draft [J]. World J Tradit Chin Med, 2021, 7(1): 148.
- [41] 李梢. 网络药理学[M]. 北京: 清华大学出版社, 2022.
- [42] LI S. Network Pharmacology[M]. Berlin: Springer Press & Beijing: Tsinghua University Press, 2022.
- [43] XU H, LI S, LIU J, et al. Bioactive compounds from Huashi Baidu decoction possess both antiviral and anti-inflammatory effects against COVID-19[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(18): e2301775120.
- [44] THEODORIS C V, XIAO L, CHOPRA A, et al. Transfer learning enables predictions in network biology[J]. Nature, 2023, 618(7965): 616.
- [45] ZHANG P, ZHANG D, ZHOU W, et al. Network pharmacology: towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine[J]. Brief Bioinform, 2024, 25(1): bbad518.
- [46] WU X, JIANG R, ZHANG M Q, et al. Network-based global inference of human disease genes[J]. Mol Syst Biol, 2008, 4: 189.
- [47] ZHAO S, LI S. Network-based relating pharmacological and genomic spaces for drug target identification[J]. PLoS ONE, 2010, 5(7): e11764.

- [48] LAGE K, KARLBERG E O, STØRLING Z M, et al. A human phenome-interactome network of protein complexes implicated in genetic disorders[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(3): 309.
- [49] CAMPILLOS M, KUHN M, GAVIN A C, et al. Drug target identification using side-effect similarity[J]. Science, 2008, 321(5886): 263.
- [50] 赵军宁, 黄璐琦. 中药监管科学: 发展中的新兴融合科学[J]. 中国科学基金, 2024, 38(3): 396.
- [51] XU H Y, ZHANG Y Q, LIU Z M, et al. ETCM: an encyclopaedia of traditional Chinese medicine[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D976.
- [52] HUANG L, XIE D, YU Y, et al. TCMID 2.0: a comprehensive resource for TCM[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(D1): D1117.
- [53] WU Y, ZHANG F, YANG K, et al. SymMap: an integrative database of traditional Chinese medicine enhanced by symptom mapping[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D1110.
- [54] FANG Y C, HUANG H C, CHEN H H, et al. TCMGeneDIT: a database for associated traditional Chinese medicine, gene and disease information using text mining[J]. BMC Complement Altern Med, 2008, 8: 58.
- [55] LI X, TANG Q, MENG F, et al. INPUT: an intelligent network pharmacology platform unique for traditional Chinese medicine[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2022, 20: 1345.
- [56] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.
- [57] KONG X, LIU C, ZHANG Z, et al. BATMAN-TCM 2.0: an enhanced integrative database for known and predicted interactions between traditional Chinese medicine ingredients and target proteins[J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(D1): D1110.
- [58] 曾鹏, 周航. 网络药理学“异病-异方”关键成分筛选同质化现象思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 177.
- [59] 孙晓波. 来源于经典名方的中药新药高质量发展战略思考[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 662.
- [60] 肖伟, 张新庄, 曹亮, 等. 基于功效成分群的中成药全过程质量控制体系探索[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(9): 743.
- [61] 侯宪捷, 曾文俊, 丁建宝, 等. 基于质量源于设计理念和信息熵赋值法优化枸杞子抗氧化功能性提取物的工艺[J]. 中国现代中药, 2022, 24(9): 1745.
- [62] 胡萌, 付娟, 胡军华, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS/MS 与网络药理学小儿佛芍和中颗粒成分解析及治疗功能性腹痛药效物质基础及机制预测[J]. 药物评价研究, 2023, 46(5): 997.
- [63] 柯志鹏, 张新庄, 丁玥, 等. 利用网络药理学方法研究芪桂痛风片的药效物质基础与分子作用机制[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2837.
- [64] 黄冕, 宋育萌, 王习悦, 等. 基于网络药理学结合响应面法优选酸枣仁-南五味子药对醇提工艺[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 966.
- [65] 胡钟姣, 郑露露, 许光亚, 等. 基于网络药理学和质量源于设计理念的栀子豉汤提取工艺研究[J]. 中草药, 2022, 53(7): 1973.
- [66] ZHANG S Q, LAI X X, WANG X, et al. Deciphering the pharmacological mechanisms of Guizhi-Fuling Capsule on primary dysmenorrhea through network pharmacology[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 613104.
- [67] 萧伟. 以桂枝茯苓胶囊为示范的现代中药功效相关质量标准体系创立及应用[Z]. 江苏省, 江苏康缘药业股份有限公司, 2010-01-01.
- [68] CHEN S, YANG X, WEI Z, et al. Establishment of an anti-inflammation-based bioassay for the quality control of the 13-component TCM formula (Lianhua Qingwen)[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 537.
- [69] 叶雯, 李睿旻, 曾华武, 等. 基于整体观中药质量标志物的发现及研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4529.
- [70] 范晓辉, 程翼宇, 张伯礼. 网络方剂学: 方剂现代研究的新策略[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 1.
- [71] 陶晓倩, 柯志鹏, 张新庄, 等. 基于网络药理学和分子对接技术的金振口服液干预新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制研究[J]. 中草药, 2020, 51(9): 2326.
- [72] 张新庄, 萧伟, 徐筱杰, 等. 基于网络药理学的桂枝茯苓胶囊治疗痛经、子宫肌瘤和盆腔炎的分子作用机制研究[J]. 中草药, 2016, 47(1): 81.
- [73] 李娜, 张新庄, 王俨如, 等. 基于网络药理学方法探讨通塞脉片治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 66.
- [74] 谭文浩, 胡博军, 黄贝, 等. 基于疾病与活性化合物靶点网络研究牛舌草治疗大鼠脑缺血-再灌注损伤的作用[J]. 医药导报, 2024, 43(4): 535.
- [75] ZHANG X, GU J, CAO L, et al. Network pharmacology study on the mechanism of traditional Chinese medicine for upper respiratory tract infection[J]. Mol Biosyst, 2014, 10(10): 2517.
- [76] ZHOU W, LAI X X, WANG X, et al. Network pharmacology to explore the anti-inflammatory mechanism of Xuebijing in the treatment of sepsis[J]. Phytomedicine, 2021, 85: 153543.
- [77] 王毅, 李翔, 张俊华, 等. 基于网络药理学的宣肺败毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(10): 2249.
- [78] TU C, NIU M, LI C, et al. Network pharmacology oriented study reveals inflammatory state-dependent dietary supplement hepatotoxicity responses in normal and diseased rats[J]. Food Funct, 2019, 10(6): 3477.
- [79] 柏兆方, 王伽伯, 肖小河. 中药毒性认知创新与安全精准用药[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2557.
- [80] 张林, 王停, 徐子瑛, 等. 基于网络毒理学预测和细胞生物学验证的淫羊藿潜在肝毒性成分与机制研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(10): 2413.
- [81] 吴溪, 吴德玲, 魏良兵, 等. 基于网络毒理学结合网络药理学及实验验证探讨黄芪减雷公藤肾毒性机制[J]. 中药药理与临床, 2024, doi: 10.13412/j.cnki.zyy.20240423.009.
- [82] JIANG H Y, GAO H Y, LI J, et al. Integrated spatially resolved metabolomics and network toxicology to investigate the hepatotoxicity mechanisms of component D of *Polygonum multiflorum* Thunb[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 298: 115630.
- [83] 卫拂晓, 刘欢乐, 范毓慧, 等. 数理模型在中药药性及配伍规律研究中的应用概况[J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 205.
- [84] 牛明, 章从恩, 伍珊珊, 等. 基于生物靶标网络的中药“一药多效”评价与精准用药[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2017, 19(1): 44.
- [85] 符宇, 范冠杰, 黄皓月, 等. 基于大数据名老中医学术经验传承研究方法的思考[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1644.

- [86] ZHOU W, YANG K, ZENG J, et al. FordNet: recommending traditional Chinese medicine formula via deep neural network integrating phenotype and molecule[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105752.
- [87] 李艳, 王鑫, 杨哲, 等. 基于网络靶标建立名医验方优化的新方法: 以“清络饮”优化开发为例[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(19): 5264.
- [88] JIAN Z, XIN W, YANG L, et al. Integrating network pharmacology and metabolomics study on anti-rheumatic mechanisms and antagonistic effects against methotrexate-induced toxicity of Qing-Luo-Yin[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1472.
- [89] WANG J H, LEI X, CHENG X R, et al. LW-AFC, a new formula derived from Liuwei Dihuang decoction, ameliorates behavioral and pathological deterioration via modulating the neuroendocrine-immune system in PrP-hA β PPswe/PS1 Δ E9 transgenic mice[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1): 57.
- [90] LIAO S, HAN L, ZHENG X, et al. Tanshinol borneol ester, a novel synthetic small molecule angiogenesis stimulator inspired by botanical formulations for angina pectoris[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(17): 3143.
- [91] World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline, 13 January 2023[EB/OL]. (2023-08-18)[2024-07-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>.
- [92] LI S, WANG R, ZHANG Y, et al. Symptom combinations associated with outcome and therapeutic effects in a cohort of cases with SARS[J]. *Am J Chin Med*, 2006, 34(6): 937.
- [93] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[J]. *中国医药*, 2022, 17(4): 481.
- [94] 李梢, 汪博洋, 曹亮, 等. 基于网络靶标理论和技术的中药研发实践[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(22): 5965.
- [95] 许海玉, 王松松, 杨洪军, 等. 基于网络药理学探析复方阿胶浆辅助治疗肿瘤的作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(16): 3148.
- [96] GUO Y, NIE Q, MACLEAN A L, et al. Multiscale modeling of inflammation-induced tumorigenesis reveals competing oncogenic and onco-protective roles for inflammation[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22): 6429.
- [97] ZHANG P, LI S. Human cross-tissue cell atlases: unprecedented resources towards systematic understanding of physiology and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 352.
- [98] HOU S Y, ZHANG P, YANG K, et al. Decoding multilevel relationships with the human tissue-cell-molecule network[J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(5): bbac170.
- [99] ZHANG P, YANG M, ZHANG Y, et al. Dissecting the single-cell transcriptome network underlying gastric premalignant lesions and early gastric cancer[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(6): 1934.
- [100] CUI J, CUI H, YANG M, et al. Tongue coating microbiome as a potential biomarker for gastritis including precancerous cascade[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(7): 496.
- [101] GUO J C, ZHANG P, ZHOU L, et al. Prognostic and predictive value of a five-molecule panel in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: a multicentre study[J]. *EbioMedicine*, 2020, 55: 102767.
- [102] 张永祥, 程肖蕊, 周文霞. 药物重定位——网络药理学的重要应用领域[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2012, 26(6): 779.
- [103] WANG B, ZHANG D, ZHANG T, et al. Uncovering the mechanisms of Yi Qi Tong Qiao Pill in the treatment of allergic rhinitis based on Network target analysis[J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 88.
- [104] U.S. FOOD&DRUG ADMINISTRATION. Good machine learning practice for medical device development: guiding principles[EB/OL]. (2021-10-27)[2024-07-02]. <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/good-machine-learning-practice-medical-device-development-guiding-principles>.
- [105] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Multidisciplinary: artificial intelligence(AI) [EB/OL]. [2024-07-01]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/multidisciplinary-guidelines>.
- [106] 王忠, 刘骏. 网络药理学与中药复方新药发现[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2018, 32(11): 862.