

·指南与共识·

网络药理学应用于中药新药研发专家共识总论

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 222047)

[摘要] 中药新药研发已逐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”)的新体系,但鉴于中医“辨证论治”、中药“成分多样、机制复杂”的特点,当前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进程。网络药理学以“网络靶标”为核心理论,突破了传统“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,这与中医药整体观的思想相契合,为研究中中药复杂作用机制及中药新药研发提供了与中医药整体观相符的新方法,在国际上被认为是“新一代药物研究模式”。为推动中药评价的新工具、新方法和新标准的研究,并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、新方法和新工具应用于中药新药研发的特点、进展与挑战、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

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

LI Shao^{1*}, XIAO Wei^{2*}

(1. Institute for TCM-X/Department of Automation, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 2. State Key Laboratory on Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Lianyungang 222047, China)

[Abstract] The research and development of new traditional Chinese medicine drugs has gradually formed a new system based on the combination of traditional Chinese medicine theory, human experience, and clinical trials (referred to as the "three combinations"). However, given the characteristics of traditional Chinese medicine's "syndrome differentiation and treatment" and "diverse components and complex mechanisms", there are still problems in the current research and development of new traditional Chinese medicine drugs, such as insufficient research on the material basis and overall mechanism of action, and incomplete evidence chain system. At the same time, there are still many challenges in collecting human experience, evaluating clinical efficacy, and controlling the quality of active ingredients, which restrict the innovation process of research and development of new traditional Chinese medicine drugs. Network pharmacology, based on the core theory of "network targets", breaks through the limitations of the traditional "single target" reduction analysis research model, emphasizing the comprehensive effects of disease or syndrome biological networks as

[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”中医药领军人才项目; 天津市市场监督管理委员会科技计划重点项目(2022-W35)

[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, E-mail: kanionlunwen@163. com

targets to characterize the overall regulatory mechanism of traditional Chinese medicine prescriptions. This is in line with the idea of the holistic view of traditional Chinese medicine, providing a new method consistent with the holistic view of traditional Chinese medicine for studying the complex mechanism of action of traditional Chinese medicine and the development of new traditional Chinese medicine drugs. It is internationally recognized as a "next generation of drug research model". In order to promote the research of new tools, methods, and standards for the evaluation of traditional Chinese medicine, and to break through the fundamental, critical, and cutting-edge technical challenges in the field of traditional Chinese medicine regulation, this consensus aims to explore the characteristics, progress, challenges, applicable paths, and specific application situations of network pharmacology as a new theory, method, and tool applied to the research and development of new traditional Chinese medicine drugs, in order to improve the quality of research and development of new traditional Chinese medicine drugs and accelerate the efficiency of research and development of new traditional Chinese medicine products.

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

DOI:10.19540/j.cnki.cjmm.20240818.701

党中央、国务院高度重视中医药发展,印发《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》(以下简称《意见》),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全面贯彻落实《意见》各项部署,融合现代科技成果,大力发展中药监管科学,改革完善中药审评审批机制^[5-8]。国务院办公厅印发《关于加快中医药特色发展若干政策措施》,其中优化了一系列中药审评审批政策,对符合条件的中药新药进入快速审评审批通道。随着中药审评审批制度改革持续深入,中药新药研发已逐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”)的新体系,然而鉴于中医“辨证论治”、中药“成分多样、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、数据解读不符合中药特质与中医理论等问题。同时,在人用经验收集、临床疗效评价工具、功效成分质控方法、与中医药理论紧密结合等方面还存在诸多难题,这些问题制约了中药新药研究创新与发展。因此,亟需探索并形成以中药复杂性特点为基础,结合传统中医学理论的先验知识,融合多学科交叉创新思维的中药新药研发的新理论、新方法和新工具。

研究阐释中医药的科学原理,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^[9-10]。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“新一代药物研究模式”^[11]。它向宏观拓展、向微观深入,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,同时也为发掘中医药特色、走向国际科技前沿创造了有利条件^[12]。

为推动中药评价的新理论、新方法和新工具的研究,突破中药监管领域的基础性、关键性和前沿性技术难题,本共识针对“三结合”审评证据体系下的中药新药研发,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(含民族医药)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》《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》等规范性文件及技术指导原则,学习借鉴《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(FDA)发布],参考相关项目的研究成果,并经相关专家反复论证后制定。

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观和系统论的特点,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和新工具,它以有机体的生物网络为基础,揭示复杂疾病、证候和方药之间的相互作用关系。

网络药理学的核心概念“网络靶标”指的是在疾病发病或证候形成过程中发挥关键作用的生物分子相互作用网络、细胞相互作用网络、器官相互作用网络及其关键子网、模块、通路、节点或节点组合,且中药方剂、组合药物或化合物群能够通过对其系统调节并达到治疗疾病或改善证候的作用。中药方剂治疗疾病的整体作用机制可以通过对整方及其所含各单味药调控的证候或疾病网络靶标(分子或节点、通路、

模块、子网等)的结构与功能进行分析和计算,并通过整合、分析、计算来定量表征这些分子或节点、通路、模块及子网相互之间的扰动、协同作用或传播动力学来阐释^[13]。

网络药理学中的“网络”构成要素包括中药方剂(复方、单味药、提取物、组分及单体化合物等)、靶点(分子、亚细胞结构、细胞、组织、器官等)、表型(分子病理标记、细胞行为、组织特性、器官性状等)、证候、疾病等。利用这些要素,基于生命科学、化学、生物信息学和计算机等学科的最新研究进展,将中药方剂与有机体的相互作用抽象表达为网络,利用网络科学与技术来分析其连接性、冗余性、多效性、涌现性、复杂性和鲁棒性(或自稳性)等来研究药物与机体的相互作用(药效、药理、毒理与药物代谢)并指导新药研发。因此,网络药理学这种聚焦药物组份间、靶点间协同效应,以及扰动网络靶标以恢复或改善有机体不同层级网络平衡等研究理念与策略,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理论相结合,宏观表型与微观分子相结合,药效物质与药理毒理相结合,从而提高中药新药研发效率。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,还可实现高维高阶数据的降维处理,以及跨尺度数据的多维整合分析,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研究与开发提供了新的策略^[14-16]。

1.2 网络药理学应用于中药新药研发的进展

1.2.1 网络药理学的发展和应用

网络药理学的发展和应用大致分为3个阶段:早期探索阶段、研究发展阶段和广泛应用阶段(图1)。

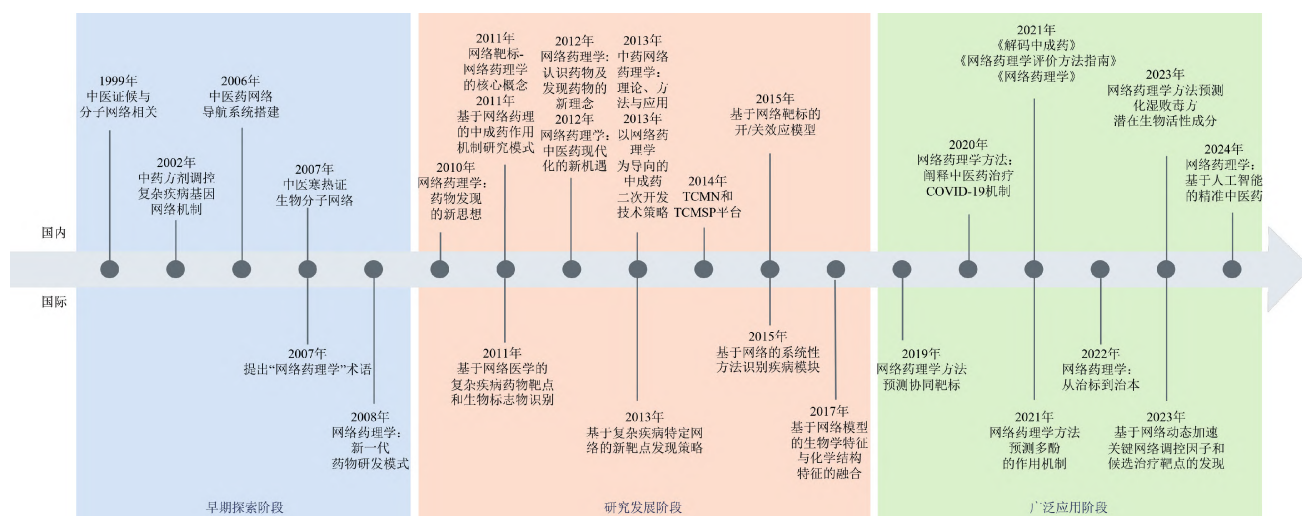


图1 网络药理学的发展和应用

Fig. 1 Development and application of network pharmacology

早期探索阶段(1999—2008年):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^[17]率先提出了中医药与生物分子网络相关的假说,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^[18]。随后在2006年开始搭建中医药网络靶标导航系统^[19],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^[20-21]。同年10月,英国学者HOPKINS A L^[22]提出“网络药理学”术语,并在2008年提出网络药理学是“新一代药物研发模式”^[11]。

研究发展阶段(2009—2017年):2009年李梢^[23]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,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^[24],被“国际千名医学家”(Faculty of 1 000)选为网络药理学的必读论文。2010年,刘艾林等^[25]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。2011年,网络科学家BARABÁSI A L等^[26]提出网络医学对识别复杂疾病的药物靶点和生物标志物至关重要。同年,肖伟等^[27-28]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。2012年,周文霞等^[29]发表“网络药理学:认识药物及发现药物的新理念”综述文章;刘志华等^[30]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。2013年,张伯礼等^[31]提出以网络药理学为导向的中成药二次开发技术策略,李梢等^[13]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。同年,HARROLD J M等^[32]提出了基于复杂疾病特定网络的新靶点发现策略。2014年,DING W等^[33-35]分别搭建了中药网络药理学信息平台(Traditional Chinese Medicine Network Pharmacology Intelligent Information Platform,TCMN)和中药系统药理学数据分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform,TCMSP)平台,提供了中药网络药理学研究的基础数据和分析工具。2015年,李梢^[36]在《Science》传统医学专刊提出了基于网络靶标的开/关效应模型。同年,MENCHE J等^[37]提出基于网络的系统性方法识别疾病模块用来治疗人类疾病。2017年,BOEZIO B等^[38]提出将生物学特征与化学结构特征融合到基于网络的模型中,从而应用于活性成分发现与药物机制研究。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。

广泛应用阶段(2018年至今):例如,2019年,CASAS A I等^[39]通过网络药理学方法预测协同靶标,NOGALES C等^[40]于2022年提出网络药理学从治标到治本的观点。2021年,DO VALLE I F等^[41]应用网络药理学方法预测天然多酚类成分的作用机制。2021年,肖伟^[42]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,主编出版《解码中成药》专著,为中药创新研发提供了研究范例。2021年,李梢^[43-45]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,入选该年度中华中医药学会中医药十大学术进展;同时,主编的首部《网络药理学》中英文专著相继出版^[46-47],进一步规范 and 引导中药网络药理学研究,促进学科健康发展。2023年,XU H Y等^[48]利用网络药理学方法预测化湿解毒方潜在生物活性成分,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^[49]。2024年,ZHANG P等^[15]提出基于人工智能的网络药理学研究框架,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。通过坚持将中医药的原创思维与现代的科学技术深度融合,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,引领未来中医药学范式的发展转变。

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,标志着网络药理学在中药新药研发领域的

应用迈出了重要一步。《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领域整体研究水平的提高,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,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^[43-45]。

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、方法和应用的图书,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^[46-47]。

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,由李梢团队自主研发,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^[50]、drugCIPHER^[51]为代表的算法对全基因组致病基因预测富集度、靶点全基因组靶点预测富集度分别达到了同期国际最高精度《Nature Biotechnology》算法的2.3倍^[52]和《Science》算法的5.9倍^[53]。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度^[54]。

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^[55]。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^[56]。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^[57]。TCMPTD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。TCMGenDIT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^[58]。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^[59]。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^[60-61]。

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^[62]。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,整合分析并得到精准的研究结论带来了挑战。在计算方法方面,基于网络的计算方法为药理学研究提供了关键技术支撑。然而针对网络药理学整体复杂性、系统性的特点,如何构建定量、动态的网络模型,如何从方法学上突出依然需要广大研究者不断探索。在研究体系方面,网络药理学具有计算和实验交叉、多组学数据交叉、数学与生物多学科交叉的特点。如何通过多种信息的深入交叉融合,进一步挖掘在研究复杂疾病、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,中医药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

中药新药包括中药创新药、中药改良型新药和古代经典名方中药复方制剂。国家药监局发布的《中药注册管理专门规定》支持研制基于古代经典名方、名老中医经验方、医疗机构配制的中药制剂(也称“医院制剂”或“院内制剂”)等具有丰富中医临床实践经验的中药新药,并鼓励应用新兴科学和技术研究阐释中药的作用机制。网络靶标作为网络药理学关键技术,能够对中药方剂进行整体作用机制分析,阐释多成分对病证特定生物网络靶标的多途径调节作用,在药效机制阐释的深化、安全性评估的强化、制剂优化的指导、临床试验设计的优化、审评标准的完善等方面提供助力,通过系统分析制剂中各种成分与生物网络之间的相互作用,揭示其多靶点、多途径的药效机制、评估制剂的潜在毒性风险,从而指导制剂的优化,并为临床试验的设计提供科学依据,完善制剂审评的标准和流程,提高研发审评工作的科学性和规范性。这有助于理解并处理中药方剂化学体系与机体生物系统的复杂性,从生物网络平衡的角度系统地认识病证发生发展机制和评价中药方剂整体干预作用,支撑传统中药制剂理论依据研究,加速名老中医临床经验方的转化,为医疗机构制剂开发提供有力的理论依据支撑,也为促进产业链、创新链深度融合,推动中药新药研发提供助力。

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》中收录,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、古代经典名方及其化裁(除古代经典名方目录中的中药复方制剂外),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实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、关键药理学资料、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。在中药创新药研发过程中,网络药理学可以通过建立多层次网络对

复方制剂进行深度解析,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,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)。

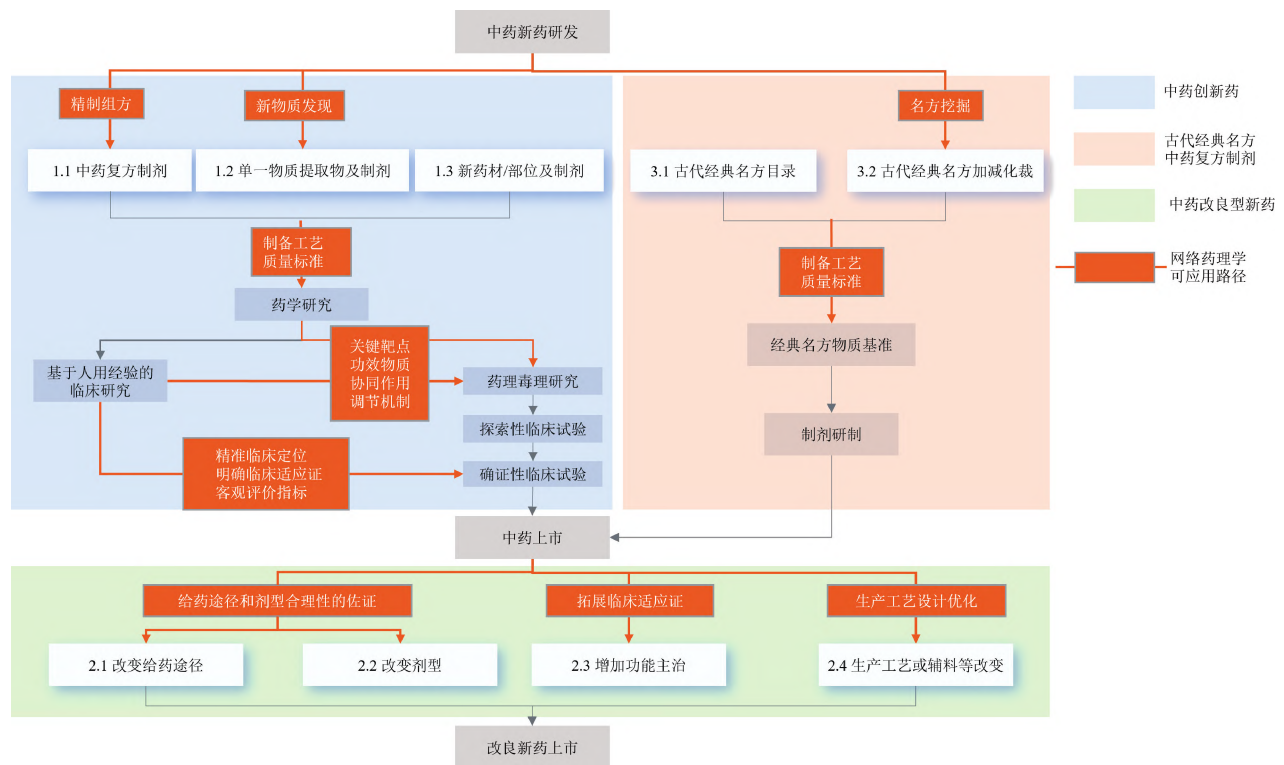


图2 网络药理学在中药新药研发路径中的应用

Fig. 2 Application of network pharmacology in the research and development pathway of new traditional Chinese medicine drugs

2.2 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,对已上市产品进行二次开发研究。其中,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;可以通过药物重新定位,在已上市适应证的基础上增加适应证,助力2.3类中药改良型新药的研发;可以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)。

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地迎合这一需求。网络药理学能够实现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优化、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^[63],3.2 类中药复方制剂除提供古代经典名方关键信息外,还需提供基于人用经验的临床研究,且证明申报药物与临床实践所用药物的一致性 or 加减化裁的合理性。网络药理学可以帮助确定制备工艺路线及质量标准的一致性,也可结合人用经验帮助优化开发基于古代经典名方加减化裁的优效中药新复方。最终助力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,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)。

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,既能体现中药药味组成特点,也能表征中药整体功效强度,能反映中药功能主治特色^[64]。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

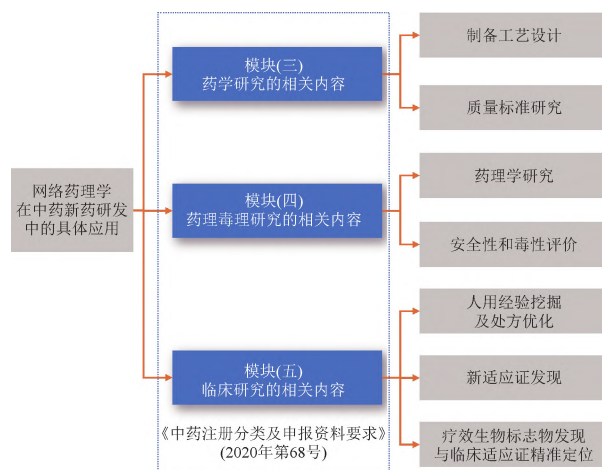


图 3 网络药理学在中药新药研发中的具体应用

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

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^[42]。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^[65]。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^[66-68]。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^[69]。

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;另外,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。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^[70-73]。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 2020 年版《中国药典》一部中

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2020年版《中国药典》中药材或饮片质控的化学成分共13种,包括君药佛手中的橙皮苷,白芍中的芍药苷,臣药黄连中的小檗碱、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。再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》。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学研究中4.1药理研究资料中药效学研究和4.3毒理学研究资料中毒性研究和安全性评价等。

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,是中药药理研究的重要研究内容。中药功效物质与疾病靶点网络2个系统间的平衡,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^[74]。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,可广泛应用于中药复方、单味药、组分及单体的药理机制研究。在此基础上,结合体内外实验验证,可揭示“一药多靶”“一靶多药”“多成分、微亲和、弱作用协同效应”,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^[75-78]。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,通过143个缺血性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^[79];借助网络药理学、单细胞多组学以及靶标确证的研究策略,发现中药黄芪中活性成分环黄芪醇可直接靶向组织蛋白酶B减少肿瘤细胞上主要组织相容性复合体(MHC)-I的降解从而增

强CD8 T细胞介导的抗肿瘤免疫,揭示了补气要药黄芪“扶正抗癌”的科学内涵^[80];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,还具有缓解压力及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;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炎症、免疫和抗病毒模块,为揭示其作用机制提供参考^[81];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、新型冠状病毒感染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^[82];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^[83],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还助力扶正解毒颗粒获批3.2类古代经典名方中药复方制剂,研究发现扶正解毒颗粒主要通过调节新型冠状病毒对免疫/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 受中药自身复杂性、中西药联用普遍性、人们生活方式改变、人类疾病谱变化等因素影响,中医用药的背景和环境越来越复杂,中药使用的安全性风险也逐渐增高,为科学认知中药安全性的新情况、新问题提出了新的挑战。网络药理学能够从中药成分-效应靶标相互作用角度,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^[84],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^[85]。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,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,同时发现并证实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,这为淫羊藿临床安全用药提供了参考依据^[86];利用网络药理学建立“中药-成分-靶点-通路”相关网络,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,为保障雷公藤临床安全用药提供参考依据^[87];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^[88];在民族医药方面,利用网络药理学探讨蒙族药诃子解草乌心脏毒性的机制,研究建立诃子解草乌毒性的活性成分-作用靶点-通路网络图,发现诃子主要涉及配体受体结合、肌肉收缩、循环系统进程和细胞内外离子交换等生物过程,并通过调节神经活性配体受体相互作用、钙离子信号通路、心肌细胞肾上腺素能信号等通路调节心脏功能进一步缓解草乌引起的心脏毒性^[89]。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。

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,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”相互作用的复杂生物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^[90]及其与证候间的内在联系与规律^[91],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^[92],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^[93]和中药精准创制提供新的思路^[94]。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,研制出靶向类风湿关节炎血管新生的清热中药新方加味清络饮^[94-95],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;如发现六味地黄丸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^[96];还有研究在总结慢性心力衰竭病理机制和中医病机认识的基础上以温阳补气、活血化瘀、化痰利水的中医治法为指导,通过靶向转录组检测和信号通路网络富集分析,计算能逆转慢性心力衰竭患者失调信号通路的组方,并结合中医专家经验进行加减化裁,最终选定治疗慢性心力衰竭的中药复方黑黄赤珠饮,研究证明其能逆转 90% 以上慢性心力衰竭失调的相关信号通路网络,为中药新药的研发开辟了新路径^[97]。

3.3.2 新适应证发现

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证发现提供科学依据^[98]。例如,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》^[99-100],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型冠状病毒感染的功效物质及机制,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^[101-102];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证,使其临床定位更加精准,为其新适应证申报美国 FDA 药品注册提供关键科学依据;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治疗肿瘤的潜在的分子机制,结果表明复方阿胶浆既能直接调节肿瘤细胞分化、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^[103],助力其获批 2.3 类中药改良型新药。

3.3.3 疗效生物标志物的发现与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^[104]、病证精准诊疗的生物标志物^[105-109],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^[110]。

在疗效生物标志物方面,如通过网络药理学方法计算预测和实验验证,发现桂枝茯苓胶囊调节胞内钙离子内流、干预环氧合酶 2 (COX2) 发挥抗炎镇痛作用缓解原发性痛经,并通过干预内分泌激素及微循环,调节子宫内循环,发挥持续效应,同时发现血栓素 B2 (TXB2)、6-酮-前列腺素 F1 α (6-keto-PGF1 α)、COX2、NO、内皮素 (ET)-1、胞内钙离子构成的一种组合疗效生物标志物,实验表明,桂枝茯苓胶囊显著降低血浆中 TXB2、TXB2/6-keto-PGF1 α 比值,显著升高子宫组织中 NO 表达,显著降低 ET-1 水平,抑制 COX2 酶活性、子宫平滑肌细胞钙离子内流^[64]。再如胃癌极早期中西医结合精准防治体系的构建,该体系包括智能预警、极早诊断和精准防治等部分,率先提出胃癌极早期这一表征癌变临界状态的全新分期。在此基础上,系统采集与智能解析 50 余万例胃炎癌

转化中西医临床数据、以及典型序贯病例的多组学数据,率先构建胃炎癌转化“中西医表型-细胞-分子-中西医药物”多层次生物网络,通过深入解析多层次生物网络,发现表征胃癌癌变临界状态的“胃癌极早期细胞”,实现胃癌发生高精度预判和胃癌极早诊断^[107];发现胃癌风险预警相关中西医特征,实现智能预警;发现靶向胃癌极早期网络的防治中药,填补胃癌极早防治空白,目前,由李梢课题组研制的该体系已在中国多个胃癌高发区及相关医院推广应用,彰显出广阔的应用前景,同时也提出“极早期”可能是包括消化道肿瘤在内的多种肿瘤发生的一个共性阶段,构建极早期中西医防治体系将是肿瘤临床精准防治研究的重要方向,值得进一步深入^[111]。该体系被国家自然科学基金委员会《凝练科学问题案例》评价为“科学范式转变”的范例^[112],这也意味着网络药理学对肿瘤等重大疾病的中医药防治水平的提升具有广阔的应用前景。

在临床适应证的精准定位方面,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,利用网络药理学工具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,明确该药治疗感冒的临床适宜证候“风热兼燥证”,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^[102];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证,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^[113];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证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

中药是一个复杂系统,其自身及其与有机体的相互作用复杂性研究是中药新药研发的一个技术挑战,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,一方面凸显了还原论研究模的局限性,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^[114-115]。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融合,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。随着网络靶标辨识、计算与分析方法及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,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、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问题^[116]。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。近十年兴起的多模态多组学技术为中医药在宏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)。

共识意见执笔人(按姓氏笔画排名):王鑫(清华大学)、牛明(中国人民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)、陈旭(清华大学)、陈琪(清华大学)、胡元佳(澳门大学药品监管科学研究中心)、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)、康君(天津大学)、谌攀(南京中医药大学)、曾鹏(南开大学)。

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)、才谦(辽宁中医药大学)、马双成(国家药典委员会)、王天芳(北京中医药大学中医学)、王伟(广州中医药大学)、王宇红(湖南中医药大学)、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)、仁青东主(青海大学)、叶文才(暨南大学)、叶敏(北京大学药学院)、田青(华中科技大学同济医学院)、白钢(南开大学药学院)、匡海学(黑龙江中医药大学)、毕跃峰(郑州大学)、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(中国医学科学院药用植物研究所)、苏薇薇(中山大学生命科学学院)、杜庆峰(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(中国人民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)、张一昕(河北中医药大学)、张卫东(中国人民解放军海军军医大学)、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)、张倩茹(遵义医科大学)、张得钧(青海大学)、张新(天津市药品监督管理局)、陈万生(上海中医药大学)、陈兰英(江西中医药大学)、陈刚(湖北中医药大学)、陈焕文(江西中医药大学)、范晓辉(浙江大学)、林喆(长春中医药大学)、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)、赵红佳(福建中医药大学)、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)、高月(军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所)、郭宏伟(广西医科大学)、郭姣(广东药科大学)、唐志书(北京中医药大学)、唐丽(中央民族大学)、唐健元(成都中医药大学附属医院)、彭成(成都中医药大学)、斯拉甫·艾白(新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所)、程肖蕊(山东中医药大学)、程海波(南京中医药大学)、程路峰(新疆医科大学)、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)、戴建业(兰州大学)、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)。

[利益冲突] 本文所有作者声明均不存在利益冲突。

[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/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/gzgj/gzgjyp/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/gzgj/gzgjyp/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/xzhgfwj/20230210173401120.html>.
- [9] 谌攀, 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] 汤佳宁, 孙洋. 计算生物学在药学研究中的应用[J]. 药学学报, 2024, 59(8):2192.
- [11] HOPKINS A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682.
- [12] 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.
- [13] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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世纪的科技进展与社会经济发展(上册). 北京: 中国科学技术出版社, 1999.

- [18] 李梢,王永炎,季梁,等.复杂系统意义下的中医学及其案例研究[J].系统仿真学报,2002(11):1429.
- [19] LI S, WU L, ZHANG Z. Constructing biological networks through combined literature mining and microarray analysis: a LMM approach[J]. *Bioinformatics*, 2006, 22(17): 2143.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] HOPKINS A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110.
- [23] 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): 4.
- [24] 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.
- [25] 刘艾林,杜冠华.网络药理学:药物发现的新思想[J].药科学报,2010,45(12):1472.
- [26] BARABÁSI A L, GULBAHCE N, LOSCALZO J. Network medicine: a network-based approach to human disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(1): 56.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 刘志华,孙晓波.网络药理学:中医药现代化的新机遇[J].药科学报,2012,47(6):696.
- [31] 张伯礼,范骁辉,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.
- [32] HARROLD J M, RAMANATHAN M, MAGER D E. Network-based approaches in drug discovery and early development [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(6): 651.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] LI S. Mapping ancient remedies: applying a network approach to traditional Chinese medicine [J]. *Science*, 2015, 350: S72.
- [37] MENCHE J, SHARMA A, KITSACK M, et al. Disease networks. Uncovering disease-disease relationships through the incomplete interactome [J]. *Science*, 2015, 347(6224): 1257601.
- [38] BOEZIO B, AUDOUZE K, DUCROT P, et al. Network-based approaches in pharmacology [J]. *Mol Inform*, 2017, 36(10): 10.1002/minf.201700048.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 肖伟.解码中成药[M].北京:中国中医药出版社,2022.
- [43] 李梢.网络药理学评价方法指南[J].世界中医药, 2021, 16(4): 527.
- [44] 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.
- [45] LI S. Network pharmacology evaluation method guidance-draft [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2021, 7(1): 148.
- [46] 李梢.网络药理学[M].北京:清华大学出版社,2022.
- [47] LI S. Network Pharmacology [M]. Berlin: Springer Press & Beijing: Tsinghua University Press, 2022.
- [48] XU H Y, 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.
- [49] THEODORIS C V, XIAO L, CHOPRA A, et al. Transfer learning enables predictions in network biology [J]. *Nature*, 2023, 618(7965): 616.
- [50] WU X, JIANG R, ZHANG M Q, et al. Network-based global inference of human disease genes [J]. *Mol Syst Biol*, 2008, 4: 189.
- [51] ZHAO S, LI S. Network-based relating pharmacological and genomic spaces for drug target identification [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(7): e11764.
- [52] 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.
- [53] CAMPILLOS M, KUHN M, GAVIN A C, et al. Drug target identification using side-effect similarity [J]. *Science*, 2008, 321(5886): 263.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] HUANG L, XIE D L, YU Y R, et al. TCMID 2.0: a comprehensive resource for TCM [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1117.
- [57] WU Y, ZHANG F, YANG K, et al. SymMap: an integrative da-

- tabase of traditional Chinese medicine enhanced by symptom mapping[J]. *Nucleic Acids Res*,2019,47(D1):D1110.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSPP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*,2014,6:13.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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物质基础及机制预测[J]. *药物评价研究*,2023,46(5):997.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] 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]. 江苏康缘药业股份有限公司,2010-01-01.
- [72] 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.
- [73] 叶霁,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.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 张新庄,萧伟,徐俊杰,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.
- [77] 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.
- [78] ZHU Y, OUYANG Z, DU H, et al. New opportunities and challenges of natural products research: when target identification meets single-cell multiomics [J]. *Acta Pharm Sin B*,2022,12(11):4011.
- [79] 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.
- [80] DENG G, ZHOU L, WANG B, et al. Targeting cathepsin B by cycloastragenol enhances antitumor immunity of CD8 T cells via inhibiting MHC-I degradation [J]. *J Immunother Cancer*, 2022,10(10):e004874.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 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.zyyl.20240423.009.
- [88] 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.
- [89] 李建良,梁慧,蔡淑珍,等. 基于网络药理学探讨蒙药诃子解草乌心脏毒的机制研究[J]. *药学报*,2018,53(10):1670.

- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] 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.
- [96] 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 PP^{swe}/PS1 Δ E9 transgenic mice[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1): 57.
- [97] 乔连生,李军,谢兰,等.基于靶向转录组、专家经验和人工智能研发守正创新中药的路径探索;以治疗慢性心力衰竭的中药新药研发为例[J].中医杂志,2023,64(3):217.
- [98] 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.
- [99] 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>.
- [100] 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.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] 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.
- [107] 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.
- [108] 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.
- [109] 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.
- [110] 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.
- [111] ZHANG P, WANG B, LI S. Network-based cancer precision prevention with artificial intelligence and multi-omics [J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2023, 68(12): 1219.
- [112] 国家自然科学基金委员会.凝练科学问题案例[M].北京:科学出版社,2023.
- [113] 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.
- [114] U. S. Food&Drug Administration. Good machine learning practice for medical device development: guiding principles [EB/OL]. (2021-10-27) [2024-07-01]. <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/good-machine-learning-practice-medical-device-development-guiding-principles>.
- [115] 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>.
- [116] 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.

[责任编辑 陈玲]