

整合药理学在中医药现代研究的若干进展

李珊珊, 李玮婕, 王萍*

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 中药方剂作为临床治疗的主要形式和手段,是中医理法方药的关键环节,是中医学理论和临床实践的桥梁,探索中药方剂的化学物质实体和机体生命活动的关系及其复杂交互规律,是中药现代研究的关键科学问题之一。然因本身组成的复杂性、生物效应表达的多样性,使其“化学成分群-体内过程-药效活性”之间缺乏“完整的证据链”,存在严重的“碎片化”现象。整合药理学的提出,是中药复杂系统分子作用解析的有效策略和方法,特别体现了以生物技术革命为代表的第四次浪潮的时代背景下,利用互联网、大数据、人工智能为代表的新技术驱动中药复杂体系发展的新趋势,为系统揭示多成分药物与机体相互作用及其整合规律和作用原理提供了一条切实可行的途径。该文试从中药整合药理学的形成和发展、研究思路、关键技术及应用等方面进行综述,为阐释中医药理论的科学内涵和中医原创思维的科学价值、总结与传承名医经验、中药质量控制、中药作用原理阐释和中药新药研发等提供强有力支持。

[关键词] 整合药理学; 中药方剂; 证候生物内涵; 安全性和有效性; 质量控制; 药效物质基础

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)14-0270-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20232401 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231218.1336.001>

[网络出版日期] 2023-12-18 19:53:22

Integrated Pharmacology of Traditional Chinese Medicine: A Review

LI Shanshan, LI Weijie, WANG Ping*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Chinese medicinal formulae (CMF), as the main form and means of clinical treatment, are a key link in traditional Chinese medicine (TCM) theory and clinical practice. Exploring the relationship between the chemical substances of CMF and the life activities of the body, as well as their complex interaction patterns, is one of the key issues in modern research of TCM. However, due to the complexity of chemical composition and the diversity of biological effects, evidence remains to be mined for the chain involving chemical composition, *in vivo* process, and pharmacological activity of CMF, which results in serious fragmentation of related studies. Integrated pharmacology is proposed as an effective strategy for analyzing the molecular interactions of complex systems in TCM. Particularly, it reflects the new trend of using new technologies such as the Internet, big data, and artificial intelligence to drive the development of complex systems in TCM in the context of the fourth wave represented by the biotechnology revolution. This provides a practical and feasible approach for systematically revealing the interaction, integration patterns, and principles of action between multi-component drugs and the body. This article reviews the emergence and development, research ideas, key technologies, and applications of integrated pharmacology of TCM, providing support for explaining the scientific connotation of TCM theory and the scientific value of original thinking of TCM, inheriting the experience of famous doctors, and facilitating the quality control, mechanism explanation, and new medicine development of TCM.

[收稿日期] 2023-07-13

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A04904, CI2021A04907); 中药研究所中药药理学创新团队项目(CI2021B015); 国家重点研发计划“政府间国际科技创新合作重点专项”(2022YFE0119300)

[第一作者] 李珊珊, 在读硕士, 从事中药整合药理学研究, E-mail: 1967768717@qq.com

[通信作者] * 王萍, 博士, 研究员, 从事中药整合药理学研究, E-mail: hudielanwp@sina.com

[Keywords] integrated pharmacology; Chinese medicinal formula; biological connotation of syndrome; safety and efficacy; quality control; material basis of pharmacodynamic effects

中药方剂作为中药应用的基本形式,是中医临床主要的治疗手段,也是中医理法方药的关键环节,所以揭示中药方剂的化学物质实体与机体生命活动的关系及其复杂交互规律显得尤为重要,更是中医药现代化研究的关键内容之一。中药方剂组成的复杂性及生物效应表达的多样性,使得研究技术或研究内容的某些环节上关联度不够,药代动力学研究与药理学研究无法同时深入。为此近年来一些新的概念和方法相继提出,如中药网络药理学^[1]、系统药理学^[2]、方剂组学^[3]、中医药方证代谢组学^[4]等来系统识别中药治疗疾病的有效成分及分子基础。然而问题也随之而来,单纯数据库信息收集,缺乏对中药方剂的定性鉴别和定量测定的信息;药物在体内经过一系列吸收、分布、代谢、排泄(ADME)和药代动力学过程,对于吸收的原型成分与治疗相关靶点相互作用的直接作用关注较多,但往往忽略肠道菌群和组成成分相互作用的调节;活性物质在不同的体外和体内药理研究中的一致性有偏差,而且中药多种成分与其生物活性之间也缺乏剂量效应关系。针对这些问题,中药方剂的现代研究,需要加强多维整合,包括“整体与局部”“宏观和微观”“体内与体外”“药代与药效”“计算与实验”,也就是进行整合药理学研究。

整合药理学是研究多成分药物与机体相互作用及其整合规律和作用原理的一门学科,是药理学研究的新领域,中药方剂物质实体与机体交互作用规律是整合药理学研究的关键科学问题之一,是中药学、化学、药代动力学、药理学、计算科学等多学科融合的交叉学科^[5]。信息科学与中医药学在整体性、系统性、关联性等的科学理念上高度契合,在技术方法上具有很好的相容性;而大数据、云计算、人工智能等技术的发展,为中医药在预测性、个体化等方面的特色优势展现提供了支撑。通过“整体与局部相结合”“体内ADME过程与活性评价相结合”“计算、体内与体外相结合”等多层次整合,基于“化学指纹-代谢指纹-网络靶标”和“肠吸收-活性评价-数据挖掘”两种研究模式,定性、定量地描述中药体内过程与活性之间的关联,并深入揭示方剂的药效物质基础移行规律、多靶点多途径整合作用机制、多成分组合与药效活性的关联关系,实现基于活性成分的质量控制、临床适应症的优化等问题^[6]。结

合近年研究进展,本文对中药整合药理学的发展、研究方法及应用等做综述。

1 中药整合药理学形成和发展

中药整合药理学概念于2014年首次在《中国中药杂志》提出^[5]。中药药理学并不是简单的“中药”和“药理”的加和,仅仅照搬西药药理学研究方法和思路,既忽视了物质实体与机体交互规律的层次性,也没有充分重视中药组效关系^[7]。2015年由科学出版社出版的《中药整合药理学-元胡止痛方探索研究》,标志中药整合药理学的概念正式提出^[5]。“基于中药整合药理学策略的“中药成分群-体内过程-药效活性”的关联性研究”获中国中西医结合学会科技进步一等奖,同时脑心通胶囊、龙血竭肠溶片、冠心静胶囊、益心舒胶囊等10余个中药大品种得以深入研究,为中药大品种物质基础、质量控制、作用机制、临床应用提供了科学依据^[8]。然而,揭示中药复方的作用机制需要高水平的多学科整合的研究平台,需要汇聚中药药理学、药物化学与鉴定、药物代谢动力学、系统生物学等多学科人才和先进的研究设备。为此在大数据和人工智能背景下,黄璐琦院士带领中国中医科学院中药研究所、中药资源中心与中国科学院遗传与发育生物学研究所、北京大学药学院等单位共同合作打造有关中医药自主知识产权在线开源数据库—中医药百科全书(ETCM: <http://http://www.nrc.ac.cn:9090/ETCM/>)^[9]。在ETCM的基础上中国中医科学院中药研究所联合北京大学药学院、中国科学院相关机构,构建中药综合资源数据库-中药整合药理学计算平台(TCM-IP, www.tcmip.cn)^[10]。为了科学阐释中医证候理论的生物内涵和揭示“病-证-方”多维关联的客观规律,中国中医科学院黄璐琦院士团队与北京交通大学周学忠教授团队合作创建了国际首个证候本体数据库及多位定量关联计算平台—SOFDA (<http://www.tcmip.cn/Syndrome/front/#/>)^[11]。如今TCMIPv2.0和ETCM v2.0 (<http://www.tcmip.cn/ETCM2/front/#/>)已经完成。见增强出版附加材料。

2 基于整合药理学的现代中药研究模式

中药整合药理学注重物质实体过程解析且致力于系统整合。其主要的研究思路是根据现有数据库和公开发表的已有数据或结合各种组学技术及高通量技术获得的数据,采用生物信息学的手段

构建药物-疾病的关联网络,其基本研究模式为“335”模型^[12],即系统表征中药复方的化学指纹和中药复方体内代谢指纹,辨识三类药效物质;开展三条作用途径研究,明确主要效应途径;构建定性和定量“药动-药效”关联,识别关键活性成分、核心分子靶点、主要药理作用等;针对关键活性成分、核心分子靶点等,通过成分或基因的敲除/敲入等技术开展深入的实验验证。通过成分-体内暴露量-靶点-效应之间的关联,以及“化学指纹-代谢指纹-生物网络-药理效应”多维定性关联研究和中药关键活性成分与主要药理效应之间定量关联研究,构建一条完整的证据链。研究方法见增强出版附加材料。

2.1 数据的获取 由于中药方剂本身的复杂性,系统表征中药方剂的化学成分谱和ADME/PK谱,并鉴定3种形式的活性物质对了解中药方剂的药效物质基础和作用机制至关重要。中药整合药理学获取构建网络所需基本数据的途径一方面依托大数据和人工智能,从大量数据库中获取。目前ETCM、TCMSP、ChEMBL^[13]、BATMAN-TCM、TCMID、TCM-Mesh、CHEM-TCM等中医药综合数据库获取可提供中药成分的相关信息,ETCM和TCMSP同时可提供一定的药代动力学信息。其中ETCM数据库作为中医药的自主知识产权开源数据库,其药材图片及地理位置来源于第4次资源普查,中成药和药材的指标性成分含量限度来源于2015年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》),并且成分信息可与Pubchem、ChEMBL等国际权威化学数据库交叉检索,在中药成分数据库中,创新性地引入“类药性的定量估计”(QED),将药物的相似性量化为介于0~1的数值来直观评价中药成分的成药性。然而这些数据库同时存在一些局限性,比如数据库中关于中草药的信息不完整;中药代谢方面的信息数量有限;与经典数据库的交叉引用不足;缺乏与实验数据的整合等。另一方面中药不是化学成分简单加和,某一药材针对不同配伍的方剂治疗不同疾病所表达的药效物质也不甚相同。药物在体内的暴露量及移行成分,哪些成分发挥作用,以何种形式发挥作用尚不十分清楚。近年来液相色谱-质谱(LC-MS)、高效液相色谱(HPLC)、气相色谱(GC)、质谱(MS)、核磁共振(NMR)、紫外和可见光谱(UV)及红外光谱(IR)等高通量技术高速发展,UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS、UPLC-Q-TOF-MS、LTQ-Orbitrap质谱等联用技术常用于描述中药的化学特征,利用UNIFI、Progenesis QI等软件,并结合

建立的数据库、二级碎片离子信息及与对照品比对,并参考相关文献资料可以对组成成分和入血成分进行快速表征和归属。此外,在药代动力学研究中,中药方剂口服进入人体后,经过一些列ADME过程到达作用靶点发挥作用,在不同时间对血浆、尿液、粪便和靶器官中所含的化学成分进行定性鉴定和定量测定,得到相应的吸收原型(AP)、吸收代谢物(AM)和未吸收成分(UAC)^[12]。因此,许海玉等^[15]曾提出基于体内ADME过程和网络药理学的中药现代研究思路。目前,ADME参数可以根据药物相似度用GastroPlusTM^[16-17]、QikProp^[18]等软件在计算机上进行模拟。TCM-ADME pred^[19]基于结构相似的成分可表现出相似的药代动力学性质的理论,采用计算机模型预测复方中主要成分在大鼠血浆中的药代动力学特征,从而得到中药成分在体内的代谢轮廓。

2.2 网络的构建与分析 中医药的优势在于临床实践,临床疗效是中医药生存发展的基石,开展临床研究是中医药传承发展的重要路径。中药方剂组成复杂,较难建立中药分子与疾病之间的因果关系。基于网络科学和高通量技术的发展,生物信息学算法和计算生物学方法可用于识别中药的关键活性成分,挖掘中医相关疾病,揭示中医治疗关键药理作用。通过网络的计算算法,可以用来表征网络的拓扑结构和异构性,以更好地理解模拟多维关联网络的动态和功能,从而助力整合药理学复杂多维关联网络的发展。网络靶标为整合药理学在多维网络角度研究中药多成分提供了研究基础和方法。中药整合药理学通过3种作用途径:AP、AM与相应靶点的直接作用^[20],AP、AM和UAC与肠道微生物的间接调节作用及基于AP、AM与药代相关酶或转运体影响下的药物间作用,建立中药所含3种形式的活性物质(AP、AM、UAC)与中药治疗分子基础之间的体内关系。具体来讲就是收集成分靶点信息和治疗的中医症状或证候的基因集,靶点去重后进行蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI)分析,确定核心靶点并进行功能富集分析,即将疾病与药物的相互作用转化为网络靶标基础上疾病相关靶点与药物干预靶点的相互作用,映射于生物分子在网络中特征值的重要性度量,构建“中药方剂-中药材-化学成分-核心靶标-关键通路-效应”多层次关联网络,并对关键靶标网络和多层次关联网络进行可视化。此外,计算机靶标虚拟筛选的药代标示物与方剂治疗病症/疾病的网络靶标进行分子对接,评价药代标示物对靶标蛋白的作用位点及其作用

力,从而预测方剂对疾病靶标网络的干预与影响等功能^[15]。目前,针对不同研究目的,在网络构建时有所侧重,而不是盲目的筛选,对产生的结果无法对应研究目的。

2.3 实验验证 首先在计算层次上,由于网络科学和高通量技术的快速发展,计算生物学可使实验科学快速锁定潜在的药物靶标,与实验筛选相结合,加速甚至是引导靶标发现的过程。对于成分与靶点之间的直接作用和调控机制可通过高通量靶标垂钓技术或敲入/敲除组分或基因等进行验证^[21]。中药、肠道菌群和宿主之间相互作用的动态复杂性让体外模拟模型的建立面临巨大挑战,中药整合药理学有望通过测序技术、宏基因组和生物信息学方法为研究人类肠道微生物群提供新方法^[22]。成分之间的相互作用则可用重组微粒体系统等一些体外肝脏系统进行评估^[23]。其次对于体外试验活性评价,由于体内环境复杂,体外实验排除上述干扰,具有操作简便、敏感特异、条件易控等优势。与直接加药法、含药血清法和含药脑脊液法等体外活性评价方法相比,含药肠吸收液可揭示中药在体外药理实验中发挥作用的时-效与量-效关系,模拟口服中药在体内的作用特性,同时避免了未吸收成分对药效的影响和含药血清中自有内源性物质的影响。但是含药肠吸收液是以被肠黏膜吸收的中药原型成分为研究对象,没有经过肝药酶代谢过程,经过肠道菌群的作用调控的成分无法体现;且在使用外翻肠囊法制备含药肠吸收液时要求评价对象水溶性较好^[24]。传统的细胞体外单层次培养并不能完全模拟体内的细胞状态,微流控技术不仅可以对样品实现快速、高效分离还可进行体外模拟实验^[25]。器官芯片(Organoids-on-Chips)系统基于微流控技术,旨在模拟人体器官的主要生理特征或功能,在体外尽可能全面地反映人体内部复杂的内环境。从而可以考察给药后各组分在血液中的暴露情况,明确该组分是否被机体有效利用。最后在整体动物实验上,基于已有的体外PK-PD模型,进行体内药代动力学与药效学评价研究,选择与人类某些特定组织结构相似的动物模型来复刻具有人类病症表现的实验动物,进而阐释中药方剂与机体作用关系。

3 中药整合药理学与中医药现代化的结合及应用

基于“335”模型的研究是一项艰巨复杂的任务,中药整合药理学作为对网络药理学的补充,在使用文本数据挖掘(text mining)、知识发现(KDD)、网络分析(network analysis)等技术^[15]探索生物实体

之间潜在的未被发现的关系的基础上,更加注重药物的处置过程,进行体内ADME虚拟计算,同时结合血清和组织药物化学及多成分的药代动力学研究进行体内、体外过程的试验,从而更加真实系统的反映药物与机体的相互作用。目前在中药药效物质辨识、证候生物内涵和中药的安全性有效性及作用机制的阐释等方面均有应用。

3.1 整合药理学与中药药效物质基础的研究 中药药效物质辨识需要关注成分的药理活性和体内过程。同一药物在不同方剂中针对不同疾病表达不同的药效物质。通过分析体内药物的动态变化,对药物的原型成分及代谢物进行定性定量分析从而获取药物的代谢途径。从药到方的过程中功效多变,但聚焦到病上,功效物质和靶点是有限的,需要在中医药理论指导下,在临床应用场景中用现代生物学技术和手段阐明中药的原理和功效复杂性。中药整合药理学拟采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法(UPLC-QTOF-MS/MS)对中药材的化学成分进行系统表征,利用中医药整合药理学研究平台(TCMIP)v2.0进行机制挖掘,再以分子对接技术对预测的成分和关键目标基因进行虚拟验证,旨在立体化阐释药物防治疾病的物质基础和作用机制。周建新等^[26]构建了“透皮成分-核心靶标-关键通路”多维网络图,初步阐明了吴茱萸经皮治疗腹泻的物质基础和可能的分子机制;张瞳等^[27]利用上述方法联合UNIFI数据库,较全面预测了牡丹皮中的主要活性成分,继而分析了牡丹皮治疗慢性肾炎可能作用的靶点通路,初步阐述了牡丹皮滋阴补肾、活血化瘀的物质基础,为后续相关的机制研究和临床用药提供参考。HOU等^[28]通过UHPLC-LTQ-Orbitrap和TCMIP v2.0的整合应用,结合高通量的化学分析、靶标预测和网络计算,分析了马齿苋籽治疗糖尿病的潜在活性成分。基于肠吸收液-网络药理学-细胞实验的整合药理学策略可以鉴定真正起作用的药效物质。有研究显示,经过肠吸收后,将中药方剂中组成中药的多个成分,缩小到肠吸收液中鉴定出的成分,并进一步通过网络药理学预测,对所鉴定的成分进行排序,并通过体外细胞模型验证关键活性成分的治疗作用^[29]。生物活性化合物(BACs)的筛选和组合也是中药整合药理学的重要内容,尤其是现代药物组合发现和优化为中药新药研发提供强有力的数据基础。MAO等^[30]提到芍药苷和塔拉定两药组合与乌头汤具有相似的靶点、作用途径;LI等^[31]发现白虎桂枝汤中芒果苷

和肉桂酸的新组合通过抑制 Toll 样受体 4 (TLR4)/核转录因子- κ B (NF- κ B)/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 激活诱导的焦亡减轻类风湿关节炎 (RA); 而芒果苷和甘草酸^[32]的组合则通过逆转产热和能量代谢的紊乱来改善 RA 的严重程度。

3.2 整合药理学与中医证候生物学基础研究 证候作为中医临床辨证论治的重要依据,也是中医基础理论的重要组成部分。“病证结合”研究是提高中医药疗效的主要研究模式之一^[33],通过辨病与辨证的结合,从而多层次、全面、综合的把握疾病的本质。中药整合药理学基于整体的中药方剂的药物代谢研究与系统生物学整合研究,阐释中药方剂代谢指纹与证候/疾病的分子生物网络的相互作用。一方面通过实验动物模型,选择合适的理化指标,能够较直观的感知疾病状态。不同的中医病或证的诊断标准均已纳入相关理化指标并作为诊断条目之一。虽然理化指标可从一定程度上反映疾病状态,但往往滞后于疾病的发生发展。因此,当理化指标未出现改变时,病证结合可灵活地通过中医症状进行证候诊断,据此给予适当的干预,可达到治未病的目的;而当中医症状已明显好转,但理化指标明确表示病邪仍存时,适当的巩固治疗有利于良好的预后。另一方面,转录组测序技术与生物分子网络分析等技术的整合应用,结合疾病、症状、证候、基因、靶标等信息,筛选证型候选分子标志,进而构建辨证预测模型,全面挖掘同一疾病不同证型患者的差异病理机制,目前,研究者从分子网络切入,解析非创伤性股骨头坏死 (NONFH) 包括痰瘀阻络证、经脉痹阻证、肝肾亏虚证的生物学基础,同时表明不同证候的相关方药的核心靶标均体现出了与其对应证候生物学基础匹配的作用特点,遵循病证结合,方证相应的原则,为中医药理论基础提供新的参考思路^[34]。目前中医证候本体及“疾病-证候-方剂”关联分析的整合平台—SOFDA 创建了“病-证”“证-证”“方-证”和“病-证-方”关联度评价功能模块,并以丰富多样和自定义可选的图形化方式呈现了中医证候、疾病、中药方剂的生物分子内涵和网络调控机制,为中医核心理论“异病同治”“同病异治”“方证对应”等提供强有力的数据基础和分析平台。

3.3 整合药理学与中药有效性与安全性生物内涵研究 安全、有效、可控是药品的基本属性,也是决定其命运的关键。“毒”是中药的基本属性之一,“疗效”是中药功效的临床评价的现代代表征,所以安全

风险控制和提高疗效是中药现代化一直在做的事情。针对中药毒性发生的隐匿性、物质基础的不确定性、安全剂量的模糊性、毒-效机制的复杂性和个体差异的特殊性等问题,必须开展具有中医药特点的安全性和有效性研究,从成分复杂的中药中找出决定其疗效和用药风险的物质,促进传统中医药从经验医学向循证医学的转化^[35]。把中药的效毒说清楚、讲明白、听得懂。在“药效伴随毒”的研究背景下,中药整合药理学以中药的“效-毒-证”关联特征为切入点,利用临床多组学整合研究策略,初步探讨和分析了药物的疗效和毒性与其效应靶标参与机体生物效应环节的关系,进一步阐释其药性特点和生物内涵,为寻找增效减毒途径提供了可靠的数据基础。雷公藤属中药品种火把花根片 (Colquhounia Root Tablets) 由昆明山海棠提纯加工而成,具有较强的抗炎和免疫抑制作用,然而其肝脏损伤、恶心呕吐等不良反应限制了其广泛应用。王可欣等^[36]通过 UPLC-Q-TOF-MS 分析火把花根片入血成分,并通过体外实验考察火把花根片及所含关键药效物质对疾病的药效作用,以及对正常肝脏细胞的毒性作用,进而评估效益与风险。雷公藤多苷片/雷公藤片 (TGT/TWT)^[37]治疗 RA 疗效显著,但其毒性机制尚不明确。研究人员发现临床采用合适的中药配伍 TGT/TWT 治疗 RA 可有效增加其风湿病情改善作用且减轻其胃肠道不良反应,其中,白芍总苷与雷公藤多苷片/雷公藤片 (TGP-TGT/TWT) 配伍方案的减毒作用最为显著。进一步挖掘 TGP-TGT/TWT 配伍的减毒机制和二者配伍的协同增效机制的生物网络。上述结果有助于全面阐释 TGP 配伍 TGT/TWT 增效减毒的作用原理,同时为进一步“临床-动物-细胞”多维度实验验证奠定了数据基础。王晓月等^[38]利用多组学整合的研究策略,针对不同中药配伍减轻 TGT/TWT 不良反应的差异进行系统评价,构建 TGT“效-毒”关联网络,并通过计算网络节点的拓扑特征值,筛选关键网络靶标和挖掘其生物学功能,系统阐释了 TGT“效-毒”的关联特征,丰富了中药雷公藤“毒”药性的科学内涵,为指导雷公藤制剂的临床合理用药提供证据,但“量-效-毒”的关联性研究尚未涉及,后续的研究需要建立相关模型来评价。同时还需要关注中药的毒性和长时间积聚产生的毒性有何区别及开展基于效毒整合的毒性标志物辨识和控制研究。

3.4 整合药理学与中药药理学作用机制研究 中药作为一个复杂的物质实体,中药整合药理学通过

不断优化的研究模式(见增强出版附加材料)为确定其有效成分、关键靶点、通路及其相关的生物学功能等信息提供了可能,故可从微观到宏观来对中药治疗疾病的作用机制进行剖析。中药整合药理学多角度探究中药方剂作用机制。一是强调多组学整合及关联药动-药效(PK-PD)对中药方剂的代谢指纹进行研究,结合系统生物学及生物信息学、网络药理学等技术建立方剂调节疾病的分子网络,在此基础上构建方剂代谢指纹与疾病分子网络间的关联,通过数据挖掘得到“组效关系”同时构建多成分的PK-PD模型,通过真实和模拟数据的实验验证模型对复杂多维异质网络进行高效分析,形成三步走策略:挖掘病证基因和药物候选靶标、构建互作网络、体内体外实验验证。李聪翀等^[39]整合转录组表达谱数据挖掘和生物网络计算,初步发现白虎加桂枝汤具有抑制类风湿关节湿热痹阻证滑膜血管过度新生的潜能;XU等^[40]揭示了尪痹片可以通过炎症免疫调节系统减轻类风湿关节炎。以上研究由于缺少实验验证,难以发现中药与其对应靶点的相关性是直接的还是间接的,也难以确认中药与其对应靶点的相互作用关系。李涛等^[41]基于青蒿琥酯对U87和U251两类脑胶质瘤细胞的体外活性、增殖和凋亡实验,结合给药前后脑胶质瘤细胞转录组测序(RNA-seq),构建生物分子互作网络,探索青蒿琥酯干预两种人源脑胶质瘤细胞的潜在药理机制,并进行分子对接验证青蒿琥酯与目标靶标的结合能力,为青蒿琥酯治疗脑胶质瘤提供新的科学依据。二是从“病-证-方”关联角度,构建并分析“疾病相关基因-证候相关差异基因-方剂候选靶标”多维互作网络,以了解药物候选靶标与疾病表型之间的关联,然后通过计算方法筛选出具有拓扑重要性的功能网络模块,进而识别出针对特定疾病的关键药物靶点,揭示方剂效应分子干预主效应的作用机制^[42-43]。三是对中药“异病同治”和“同病异治”等中医基础理论做出相应的解释。火把花根片是雷公藤属中药品种,临床上常用于治疗RA、糖尿病肾病(DN)和膜性肾病,效果显著。研究人员通过体外药效与毒性评价及整合生物分子网络分析,初步表明磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/缺氧诱导因子1 α (HIF1 α)/一氧化氮合酶2(NOS2)信号通路可能是火把花根片及其所含雷公藤甲素、雷公藤红素针对上述疾病“异病同治”的关键环节。DN是糖尿病最常见和最严重的慢性并发症之一,应用昆仙胶囊和火把花根片治疗DN的已见报道,但缺乏药理作用

及作用机制研究的科学证据。刘毓东等^[44]整合研究发现昆仙胶囊可能通过调节机体“免疫-炎症”失衡而缓解DN。而火把花根片^[45]则具有逆转PI3K/蛋白激酶B(Akt)/NF- κ B/白细胞介素-1 β (IL-1 β)/肿瘤坏死因子- α (TNF- α)信号介导的免疫-炎症系统失衡来治疗DN的潜能。中药整合药理学对中药复方的研究在整体、系统的中医药思维指导下,通过文献调研、数据库检索、高通量技术检测挖掘其化学成分,阐明其药效物质及其包含的中医基础理论,使得解析中药复方作用机制有了更大的研究空间和更少的实验成本。

3.5 整合药理学与中药质量控制研究 质量是疗效的前提,中药质量是其他一切产品安全性和有效性的保证。生物活性代表是否有疗效,而疗效产生的物质基础是化学成分。针对多个厂家以经典名方为基础制作的中成药疗效和质量的是否有相对的一致性、配方颗粒从企业标准上升到国家标准,是否明确特定活性的质控标准等问题,近年来指纹图谱技术、一测多评法、谱效关系法、生物效价法不断完善,也出现了多维多息指纹图谱技术、“质-量”双标法、量-效色卡技术、多功效/反向功效质量标志物发现策略等质控新模式新方法^[46]。目前质量控制的基本思路是控制中药中一种或几种有效成分、指标性成分或者活性成分的量,来作为衡量中药材或者中成药质量的标准^[47]。2016年,刘昌孝院士提出中药质量标志物的概念,致力于以少量代表性成分定性定量表征中药整体质量属性及其生物效应,即物质实体与机体交互作用的“物质-功能”关联,一方面基于物质特有性、关联性和可药性实现中药质量标志物的初筛,另一方面进行中药药性相关生物效应的候选质量标志物研究,这也是中药整合药理学的关键问题之一。许海玉等^[48]提出基于中药整合药理学中药质量标志物的研究。董心同等^[49]应用网络药理学、药动学结合实验验证通过构建“药效成分-靶点-通路”可视化网络,初步预测黄芩清热除痹胶囊治疗RA潜在质量标志物;崔如意等^[50]基于“成分-靶标-通路-疾病”关联网络得到人参皂苷Re、Rf、Rb₂、Rg₁、Rb₁可能是人参治疗心衰的质量标志物。LI等^[51]首次鉴定了23种潜在质量标志物来区分15年的林下参和栽培参。建立《中国药典》之上的优质产品标准,需要生物活性评价与成分分析相结合的质控标准,对每一个可吸收的成分与活性之间进行关联性分析,挖掘出活性显著相关的质量标志物,在现行《中国药典》指标性成分基础

上,有科学依据的增加一个与活性关联性高的成分,从而提高质量控制水平^[52]。其次建立“肠吸收-活性评价”体外药理评价方法对阐明成分与活性之间的关联,进一步采用数据挖掘的方法明确中药质量标志物与生物活性之间的数学建模方法,从而实现基于“肠吸收-活性评价-数据挖掘”中药质量标志物与生物效应之间的精确定量关联;然后在上述基础上通过成分敲入/敲除进行确证研究并探讨中药质量标志物在整体效应中的贡献度。使中药质控不断由单一评价控制朝着多维度评价控制发展。

4 结论与展望

中药整合药理学作为一门新兴的分支学科,整合不同数据层的生物学数据库及高度关联的知识网络,对中医药的整体性、系统性研究起到重要支撑。中医临床症状或体征是中西医共通的指标体系,中医药大数据平台TCMIP一方面整合了人类表型本体论(HPO)等国际数据库,以症状或体征为切入口,通过“疾病-证候-症状”关联网络,探析中医证候的潜在分子基础和方剂治疗作用的可能分子机制,用现代技术和语言诠释传统中医证候和方剂作用原理的科学内涵;另一方面通过对中药成分进行靶标预测、功能分析、关键分子网络的构建,可用于揭示中药药效物质基础和作用机制;此外构建“化学指纹-代谢指纹-网络靶标-生物效应-中医功效”多维关联可定性筛选候选中药质量标志物,然后采用“肠吸收-活性评价-数据挖掘”建立中药质量标志物与生物活性之间的精确定量关联,在此基础上,采用成分敲出/敲入技术,确证中药质量标志物与生物活性定量模型及其贡献度,为中药质量发展提供新方向。尽管在中药研究领域还有一些局限性和亟待解决的问题,但是近年来各种高通量技术的发展与完善,促进了整合药理学在中医药领域研究工作的迅速发展。随着研究的不断深入,将在中医药现代化研究中作出应有的贡献。

[参考文献]

[1] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
[2] HUANG C, ZHENG C, LI Y, et al. Systems pharmacology in drug discovery and therapeutic insight for herbal medicines [J]. Brief Bioinform, 2014, 15(5): 710.
[3] WANG Z, LIU J, CHENG Y, et al. Fangjiomics: In search of effective and safe combination therapies[J].

J Clin Pharmacol, 2011, 51(8): 1132-1151.
[4] WANG X, ZHANG A, SUN H. Future perspectives of Chinese medical formulae: Chinmedomics as an effector[J]. OMICS, 2012, 16(7-8): 414-421.
[5] 许海玉, 杨洪军. 整合药理学: 中药现代研究新模式[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 357-362.
[6] 马艳, 张迎春, 陶野等. 基于整合药理学策略的元胡止痛方研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1048-1054.
[7] 许海玉, 唐仕欢, 陈建新, 等. 基于代谢组学的中药“组效关系”研究思路与策略[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(1): 30-35.
[8] 王萍, 唐仕欢, 苏瑾, 等. 基于整合药理学的中药现代研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1297-1302.
[9] 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-D982.
[10] 许海玉, 刘振明, 付岩, 等. 中药整合药理学计算平台的开发与应用[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3633-3638.
[11] ZHANG Y Q, WANG N, DU X, et al. SoFDA: An integrated web platform from syndrome ontology to network-based evaluation of disease-syndrome-formula associations for precision medicine [J]. Sci Bull (Beijing), 2022, 67(11): 1097-1101.
[12] XU H Y, ZHANG Y Q, WANG P, et al. A comprehensive review of integrative pharmacology-based investigation: A paradigm shift in traditional Chinese medicine[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(6): 1379-1399.
[13] MENDEZ D, GAUITON A, BENTO A P, et al. ChEMBL: Towards direct deposition of bioassay data [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47: D930-D940.
[14] LIU Z, GUO F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: A bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21146.
[15] 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.
[16] KUENTZ M, NICK S, PARROTT N, et al. A strategy for preclinical formulation development using GastroPlus as pharmacokinetic simulation tool and a statistical screening design applied to a dog study[J]. Eur J Pharm Sci, 2006, 27(1): 91-99.
[17] SJÖGREN E, THÖRN H, TANNERGREN C. In Silico modeling of gastrointestinal drug absorption: Predictive performance of three physiologically based absorption models[J]. Mol Pharm, 2016, 13(6): 1763-1778.
[18] SHAIKH S, DHAVAN P, PAVALE G, et al. Design,

- synthesis and evaluation of pyrazole bearing a-aminophosphonate derivatives as potential acetylcholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 96: 103589.
- [19] WANG P, LI K, TOY, et al. TCM-ADMEpred: A novel strategy for poly-pharmacokinetics prediction of traditional Chinese medicine based on single constituent pharmacokinetics, structural similarity, and mathematical modeling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 236: 277-287.
- [20] 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): 2017-2020.
- [21] WRIGHT M H, SIEBER S A. Chemical proteomics approaches for identifying the cellular targets of natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2016, 33 (5) : 681-708.
- [22] THINGHOLM L B, RÜHLEMANN M C, KOCH M, et al. Obese individuals with and without type 2 diabetes show different gut microbial functional capacity and composition [J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 26(2): 252-264.
- [23] QI X, YUN C, SUN L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome[J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1225-1233.
- [24] 张旻昱, 龚慕辛, 杨洪军. 含药肠吸收液: 一种新的中药体外药理实验方法 [J]. *中草药*, 2018, 49(15): 3457-3462.
- [25] 郭明星, 赵保胜, 高晓燕. 微流控技术在医药领域的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(18): 323-327.
- [26] 周建新, 沈硕, 杜茂波, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS技术和整合药理学方法探索吴茱萸经皮成分及其治疗腹泻的分子机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(7): 112-120.
- [27] 张瞳, 秦月雯, 王萍, 等. 基于UHPLC-QTOF-MS/MS和TCMIP的牡丹皮治疗慢性肾炎活性成分筛选及作用机制分析 [J]. *中草药*, 2022, 53(9): 2756-2767.
- [28] HOU J, ZHOU X, WANG P, et al. An integrative pharmacology-based approach for evaluating the potential effects of purslane seed in diabetes mellitus treatment using UHPLC-LTQ-Orbitrap and TCMIP V2. 0 [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 593693.
- [29] ZHANG M, WU H, GUO F, et al. Identification of active components in Yixinshu capsule with protective effects against myocardial dysfunction on human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes by an integrative approach [J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13(8): 1469-1480.
- [30] MAO X, LI W, CHEN W, et al. Exploring and characterizing a novel combination of paeoniflorin and talatizidine for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 153: 104658.
- [31] LI W, WANG K, LIU Y, et al. A novel drug combination of mangiferin and cinnamic acid alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting TLR4/NF- κ B/NLRP3 activation-induced pyroptosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 912933.
- [32] MAO X, LIU Y, LI W, et al. A promising drug combination of mangiferin and glycyrrhizic acid ameliorates disease severity of rheumatoid arthritis by reversing the disturbance of thermogenesis and energy metabolism [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154216.
- [33] 陈可冀, 宋军. 病证结合的临床研究是中西医结合研究的重要式 [J]. *世界科学技术—中医现代化*, 2006, 8(2): 1-5.
- [34] 李泰贤, 张彦琼, 黄泽青, 等. 从分子网络解析非创伤性股骨头坏死不同中医证候的生物学基础及其对证方药的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(16): 192-204.
- [35] 李川, 程晨, 贾伟伟, 等. 中药多成分药代动力学: 发现与中药安全性和有效性关联的物质并揭示其药代特征 [J]. *药学报*, 2021, 56(9): 2426-2446.
- [36] 王可欣, 毛霞, 张彦琼, 等. 火把花根片关键药效物质的“效益-风险”体外评价及其网络调控机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(23): 6438-6449.
- [37] 张依, 王晓月, 丁子禾, 等. 中药配伍雷公藤制剂治疗类风湿关节炎的安全性系统评价及其增效减毒网络调控机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(5): 1-8.
- [38] 王晓月, 张依, 陈文佳, 等. 从临床多组学整合调控网络探究雷公藤多苷片治疗类风湿关节炎的“效-毒”关联机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(5): 49-57.
- [39] 李聪翀, 张彦琼, 李玮婕, 等. 从 VEGF/VEGFR2/PI3K/Akt 信号轴所介导的血管新生调控网络探索白虎加桂枝汤干预类风湿关节炎热证的作用及其机制 [J]. *药学报*, 2022, 57(4): 1044-1053.
- [40] XU Y, HUANG J, WANG P, et al. Identification of the main active components and mechanism of wang bi tablet in treating rheumatoid arthritis based on integrative pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 669551.
- [41] 李涛, 毛霞, 张彦琼, 等. 基于转录组测序和网络药理学探究青蒿琥酯干预 U87 和 U251 脑胶质瘤细胞的药效差异机制 [J]. *药学报*, 2023, 58(6): 1475-1483.
- [42] 刘雪婷, 陈文佳, 刘维, 等. 从“病-证-方”关联网络探索天和追风膏治疗类风湿关节炎寒湿痹阻证的作用机制及各功效组的配伍原理 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(18): 4978-4986.
- [43] WANG B, GONG Z, ZHAN J, et al. Xianglian pill suppresses inflammation and protects intestinal epithelial barrier by promoting autophagy in DSS

- induced ulcerative colitis mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 594847.
- [44] 刘毓东, 马兆臣, 李聪翀, 等. 昆仙胶囊通过矫正“免疫-炎症”失衡网络有效干预糖尿病肾病的潜能及其分子机制研究[J]. *药理学学报*, 2022, 57(2): 375-384.
- [45] MA Z C, LIU Y D, LI C C, et al. Repurposing a clinically approved prescription Colquhounia root tablet to treat diabetic kidney disease via suppressing PI3K/Akt/NF- κ B activation [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 2.
- [46] 李天娇, 包永睿, 王帅, 等. 中药质量控制与评价创新方法研究进展及应用[J]. *中草药*, 2022, 53(20): 6319-6327.
- [47] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [48] 许海玉, 侯文彬, 李珂, 等. 基于整合药理学的中药质量标志物发现与应用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(6): 1-8.
- [49] 董心同, 柯江涛, 甘珮荣, 等. 基于网络药理学结合药动学及靶点验证探究黄芩清热除痹胶囊治疗类风湿关节炎质量标志物[J]. *药理学学报*, 2023, 58(6): 1422-1429.
- [50] 崔如意, 许海玉. 基于TCMIP V2.0人参治疗心衰质量标志物研究[J]. *中草药*, 2019, 50(19): 4628-4633.
- [51] LI S, WANG P, YANG W, et al. Characterization of the components and pharmacological effects of mountain-cultivated ginseng and garden ginseng based on the integrative pharmacology strategy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659954.
- [52] 许海玉, 李俊芳, 吴宏伟, 等. “元胡止痛片优质产品质量标准”建立与推广应用[C]//中国科学技术协会, 吉林省人民政府. 第十九届中国科协年会——分12标准引领中医药学术创新发展高峰论坛论文集. [出版者不详], 2017: 1.
- [责任编辑 周冰冰]

· 书讯 ·

GATA3、MGB和GCDFP-15在乳腺癌中的病理诊断价值 ——评《乳腺病理学》

乳腺癌是一种发病率较高的妇科恶性肿瘤,其发病率在我国逐年增高,主要发生于40—70岁。乳腺癌的临床特点是出现乳腺局部淋巴结肿大,同时伴有系统性症状。其病理学特征包括:早期侵袭、非侵袭和侵袭性三种。乳腺癌发病机制尚不明确,早期发现和早期治疗是提高疗效的关键。对乳腺癌而言,手术是早期乳腺癌的第一选择,手术治疗后对病人病情的控制和预后都有较好的影响,但也有部分病人出现了远处转移。并且由于乳腺病变的类型较多,其病理诊断一直是病理医师面临的难题,其病理诊断与病人预后及治疗方案密切相关,而准确的病理诊断则是乳腺癌治疗的基础。乳腺疾病的病理诊断困难在于肿瘤与非肿瘤,良性与恶性的区分,以及对不同分型、不同预后的乳腺癌的精确诊断。病理学医师不但要对乳腺疾病进行精确的诊断,更要对乳腺疾病的最新研究成果有所了解。乳腺珠蛋白(MGB)、局囊性液体蛋白-15(GCDFP-15)是目前临床上常用的临床病理学标记物,但其检测灵敏度不高。研究表明,GATA结合蛋白3(GATA3)是一种敏感性和特异性很高的乳腺癌诊断方法。

《乳腺病理学》由中国科学技术出版社于2021年7月出版,作者Anna Sapino,梅开勇。本书是病理学百科全书系列丛书之一,两位主编都是国内外知名的乳腺病理学家。作者将乳腺疾病的英文名按A到Z的顺序排列,各个疾病按照同义词,定义,临床表现,显微镜,免疫表型,分子特征,鉴别诊断等几个方面,对乳腺肿瘤的病理特征及鉴别诊断进行了系统的阐述。在全面总结乳腺肿瘤性和非肿瘤性疾病的临床病理学特点的基础上,聚焦乳腺疾病的病理学特点和鉴别诊断等内容,帮助读者全面了解乳腺疾病的相关内容。本书内容系统,图文并茂,收录了将近300张优质图片和几十张简表,对乳腺病的病理诊断要点、鉴别诊断及最新发展情况进行了综合介绍,是临床病理学家的一本重要的乳腺病理学专著,对乳腺癌的诊治方法和研究具有重要的指导意义,适合广大病理医生及相关医师阅读参考。乳腺癌是妇女发病率最高、极易转移的恶性肿瘤,其病理表现多种多样,可能是弥漫性片状生长,也可以呈境界清楚的巢团状、条索状或单个细胞浸润生长。腺体可以分化良好,也可以完全缺失。乳腺癌发生远处转移的差异化之后,与胃、结肠、前列腺、卵巢等其他组织来源的腺癌很难通过单纯的外观形态学观察区分。因为早期的乳癌往往无明显的征兆,所以早期的检查与诊断是非常重要的。除临床病史外,还应寻找与转移癌相关的免疫标志物,以便更好地确定原发灶并制订更合理的治疗计划。常规的MGB、GCDFP-15检测方法在乳腺癌中的灵敏度较低。因此,迫切需要发现新的乳腺癌分子标志物。GATA能够与DNA结合的蛋白,参与细胞的增殖、分化和发育过程,是一种重要的抑癌基因,在乳腺癌中异常高表达,是一种新型的乳腺癌转移标志物。目前研究情况来看GATA3作为乳腺癌转移标志物的临床应用尚无太多报道,不过已有研究证明GATA3在乳腺发育过程中具有重要的调控作用。GATA3是一种重要的抑癌基因,在乳腺癌和泌尿系肿瘤中均有异常表达,对乳腺癌具有很高的识别价值。前期研究发现GATA3在转移性乳腺癌中的表达存在差异,在临床应用中,GATA3的阳性率达95.00%,而GCDFP-15阳性率为78.00%。有研究表明,应用胸液组织对乳腺癌起源的鉴别具有很高的临床应用价值,GATA3对浆液性恶性液源性乳腺癌的诊断准确率达96.20%。已有报道证实,GATA3与ER的表达存在联系,多数乳腺癌ER阳性患者PR同样异常表达,因此临床工作中ER与PR常联合应用。研究表明,GATA3在激素受体阳性患者中的表达比激素受体阴性患者稍高一些。GATA3在激素受体阳性/阴性的检出率均高于MGB及GCDFP-15,并且MGB及GCDFP-15在激素受体阴性乳腺癌中表达较少,提示GATA3在乳腺癌诊断的潜在价值。并且GATA3的表达水平在多种类型的乳腺癌中均显著高于GCDFP-15和MGB,表明GATA3对不同亚型的乳腺癌具有更高的诊断价值。

综上所述,GATA3在鉴别原发灶来源不明或激素受体阴性乳腺癌方面,价值高于MGB及GCDFP-15。

(作者詹颖瑛,嘉善县第一人民医院,浙江 嘉兴 314100)