



本文经编委遴选,英文版将通过 ScienceDirect 全球发行。

活血化瘀中药功效网络的构建方法*

□王 耘** 王 刚 肖 斌 乔延江**

(北京中医药大学中药信息工程研究中心 北京 100102)

摘 要:针对目前大多数中药成分作用靶点不明,难以分析中药功效作用机理的问题,以活血化瘀功效为例,提出基于中药药理作用的功效模块网络构建方法,建立了活血化瘀功效网络。结果表明此方法不但能够在一定程度上为解释中药功效作用机理提供理论依据,而且能够为复杂性疾病的治疗与药物开发提供新的线索,为中药功效网络的构建提供了一条可行的方案。

关键词:功效网络 系统生物学 活血化瘀

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.05.017

中药功效是在传统中医药理论基础上对中药临床作用的总结,中药功效网络是揭示中药功效作用机制和功效间关系的复杂网络。这类复杂网络由不同类型的节点和节点间不同意义的边(连接)组成,用以揭示中药功效的作用机制及其动力学特征,是现代研究成果与中医药理论相融合的复杂系统模型。根据节点和边的不同含义,中药功效网络包括以下3个层次:中药功效分子网络、中药功效模块网络和中药功效概念网络。中药功效模块网络是从功能角度揭示中药功效内涵的复杂网络,其节点为科学意义上语义明确的功能模块,其边为功能模块间的相互转化与制约关系^[1]。中药功效模块网络的构建有利于揭示中药功效相关的功能模块及其相互关系。为此,本文以活血化瘀方剂和中药为例,对中药功效

模块网络的构建途径进行了探讨。

一、数据来源与研究方法

1. 数据来源

本文选择赖天松主编的《临床方剂手册》中活血化瘀方剂共133首^[2]。方剂中所涉及中药的药理作用来自于颜正华主编的高等中医药院校教学参考丛书中药学(第二版)^[3]。各药理作用相关分子网络来源于DrugBank数据库^[4-5]和KEGG数据库^[6]。

2. 功效模块网络的构建

统计133首活血化瘀方剂中各药味出现的频次,以出现3次以上的中药作为活血化瘀方剂常用中药。在统计过程中,将同物异名的中药药名进行了统一,如土鳖虫、地鳖虫统一归为地鳖虫,归尾、归身、当归统一归为当归,不予更细的区分。部分药物如王不留行、凌霄花虽然在方剂中出现频率低于两次,但

收稿日期: 2010-01-25

修回日期: 2010-09-25

* 科学技术部国家“973”计划课题(2006CB504703): 中药寒热药性的内在规律与共同属性研究,负责人: 乔延江; 国家自然科学基金项目(30973946): 基于三阴三阳系统的药性组合模式及其作用机理研究,负责人: 王耘。

** 联系人: 王耘, 副教授, 主要研究方向: 中药方剂的系统生物学研究, Tel: 010-84738620, E-mail: wangyun@bucm.edu.cn; 乔延江, 本刊编委, 教授, 博士生导师, 主要研究方向: 中药信息工程, Tel: 010-84738621, E-mail: yjqiao@263.net。

结合对其活血化瘀作用的普遍认识,予以保留。

根据文献纪录^[9],明确各活血化瘀常用中药对应的药理作用,统计各类药理作用与活血化瘀功效的相关程度,其计算公式为:

$$R_j = \sum_{i=1}^n S_i$$

其中, R_j 为药理作用与功效相关度, S_i 为具有药理作用 j 的药味 i 在所有方剂中出现的频次, n 为具有药理作用 j 的药味总数。利用 DrugBank 数据库中查找与药理作用相关的分子网络,分子网络与活血化瘀功效的相关度为 S_i 。将各分子网络中相同的节点合并,从而将分子网络片段聚合为活血化瘀相关的整体分子网络。将此分子网络中能够表达相对独立功能单位的分子网络片段合并为模块,各模块之间由分子层次上的作用关系作为各模块之间的网络连接关系,从而构成活血化瘀功效的模块网络。

二、结果与讨论

1. 活血化瘀方剂常用中药

对 133 首方剂中常用中药出现频次的统计结果如表 1 所示。

本研究根据活血化瘀方剂常用中药构建活血化瘀功效网络,而不是直接选用所有活血化瘀类中药作为构建活血化瘀功效网络的基础,是基于考虑到活血化瘀中药在作用的过程中需要与其他药物配伍使用,而很少单独使用。这种配伍增强了活血化瘀的作用,从分子层次而言,这些具有辅助作用的过程是与活血化瘀关联的生理生化过程,更有利于全面系统地分析活血化瘀功效的作用机理。

2. 活血化瘀功效相关药理作用

对表 1 中各药味所具有的药理作用进行统计,得到各药理作用与活血化瘀功效相关度如表 2 所示。

在本研究所得到的与活血化瘀相关的药理作用并非仅仅是通常所理解的抗血小板聚集、抗血栓、扩张血管、改变血压、改善微循环等与血液循环系统直接相关的指标,而且涉及到对心、肝、胆、脑、肾等脏器的保护作用以及神经系统、免疫系统相关的药理指标。在这些药理指标之间可能存在一定的因果关系。

3. 活血化瘀功效模块网络

在 DrugBank 数据库中查找与该药理作用相关的

分子网络,并根据 KEGG 数据库中的相关记录,将所有分子网络模块整合在一起,得到活血化瘀功效的分子网络。再将分子网络按照功能作用区分,得到活血化瘀功效的模块网络(如图 1)。

由图 1 可以很清楚地看出活血化瘀功效相关的生化反应过程。例如,在图 1 加粗的两条路线中,右

表 1 133 首活血化瘀方剂中的常用中药及其出现频次

排序	药味	出现频次	排序	药味	出现频次
1	当归	96	39	茴香	8
2	桃仁	64	40	木通	8
3	红花	58	41	陈皮	8
4	川芎	57	42	麝香	8
5	赤芍	52	43	自然铜	8
6	生姜	51	44	人参	7
7	甘草	44	45	连翘	6
8	没药	34	46	栀子	6
9	乳香	30	47	益母草	6
10	白芍	30	48	威灵仙	6
11	大黄	28	49	水蛭	6
12	延胡索	28	50	黄芩	6
13	五灵脂	22	51	半夏	6
14	丹参	21	52	槟榔	6
15	丹皮	20	53	骨碎补	6
16	莪术	19	54	朱砂	6
17	牛膝	19	55	山楂	5
18	香附	18	56	厚朴	5
19	生地	17	57	桂枝	5
20	枳实	16	58	乌药	5
21	苏木	15	59	干漆	5
22	木香	14	60	降香	4
23	三棱	14	61	羌活	4
24	蒲黄	14	62	川续断	4
25	血竭	14	63	天花粉	4
26	肉桂	13	64	桔梗	4
27	地龙	11	65	虻虫	4
28	熟地	11	66	鸡血藤	4
29	穿山甲	11	67	砂仁	4
30	青皮	11	68	儿茶	4
31	土鳖虫	11	69	党参	4
32	黄芪	10	70	防风	4
33	茯苓	10	71	泽泻	3
34	白芷	9	72	杏仁	3
35	肉桂	9	73	三七	3
36	泽兰	9	74	冰片	3
37	郁金	8	75	凌霄花	2
38	柴胡	8	76	王不留行	2

表 2 药理作用与活血化癥功效相关度

排序	药理作用	相关度	排序	药理作用	相关度
1	镇痛	714	25	保护肾脏	112
2	抑制血小板聚集及抗血栓	700	26	强心	108
3	抗炎	643	27	纠正蛋白质代谢紊乱	106
4	抗菌	588	28	抑制前列腺增重	96
5	保肝利胆	493	29	抗促进性腺激素作用	96
6	镇静、抗惊厥	463	30	兴奋平滑肌	94
7	降血脂、抗动脉粥样硬化	411	31	止血	81
8	降血压	402	32	性激素样作用	80
9	增强免疫	399	33	保护脑损伤	79
10	扩张血管	383	34	肾上腺皮质激素样作用	72
11	抗肿瘤	360	35	泻下	28
12	对子宫的作用	355	36	升压	27
13	抗心肌缺血	353	37	中枢兴奋	24
14	抗氧化,抗衰老	305	38	解热	21
15	抗心律失常	278	39	健胃	21
16	抑制平滑肌	273	40	促消化	19
17	镇咳	214	41	中枢抑制	18
18	利尿	206	42	抗休克	18
19	改善微循环	200	43	杀虫、驱虫	16
20	降血糖	182	44	强骨、促进骨折愈合	14
21	促进造血	141	45	镇吐	13
22	平喘	129	46	兴奋心脏	8
23	对循环系统作用	115	47	抗癌	4
24	抗辐射	114			

侧一条所涉及的节点从上到下分别为:苯丙氨酸代谢模块→糖代谢模块→类固醇合成模块→C21 类固醇激素代谢模块→雄激素与雌激素代谢模块;左侧一条所涉及的模块从上到下依次为:苯丙氨酸代谢模块→糖代谢模块→D-丙氨酸代谢--> 氨基酸代谢→谷氨酸代谢→氮代谢→乙醛酸和二羧酸代谢。这两条路线说明通过对糖代谢、氨基酸代谢、氮代谢以及性激素代谢的影响是活血化癥方剂实现其活血化癥功效的两种可能的机理。同时也提示活血化癥方剂对糖代谢具有影响,并且是其重要作用机理之一,预示活血化癥方剂对糖代谢相关疾病具有调节作用。根据活血化癥功效网络各模块的相互联系,可以提供利用活血化癥治疗相关疾病的解决方案。

此外,在活血化癥功效模块网络中还提供了很多活血化癥功效的实现途径(限于篇幅,在此不一一分析)。由于本文所得出的活血化癥功效网络由 133 首方剂总结而来,它融汇了活血化癥功效的很多不同的作用机理,可以作为活血化癥中药分析的大背景,不同的方剂、不同的中药对应于网络中的部分具体作用路线。另外,按照本文类似的方法,也可针对更细类别的活血化癥方剂进行分析,以建立所对应的功效网络。

按照本文方法所建立的功效网络,不需要有关方剂化学成分及其作用靶点等信息,是目前大多数中药成分作用靶点不清楚的情况下尤其具有其实用价值。根据所建立的功效网络可以

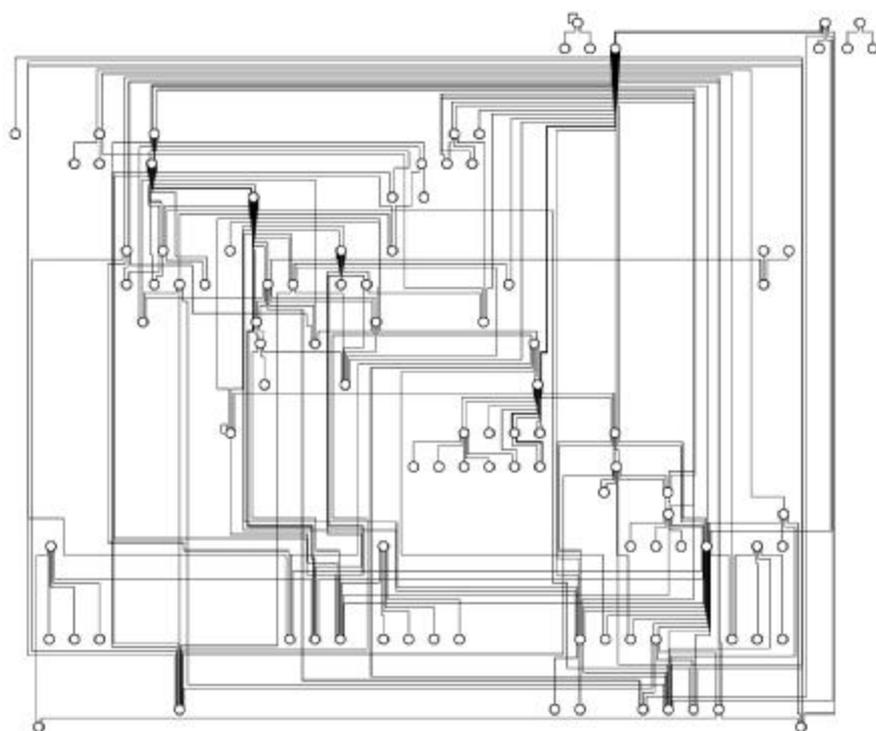


图 1 活血化癥功效模块网络

进行系统分析,以识别中药功效相关的关键环节和关键靶点,从而为中药方剂的优化或组分中药的设计提供理论基础和实用工具。

三、结 论

中药功效网络的构建将化学、生物学、药理学与传统中医药理论连为一体,从各要素、概念之间的联系中发现关系和线索,对中药作用机理的阐释和中医药理论的创新具有实际意义,对复杂性疾病的治疗和药物开发具有启发作用。本文针对目前大多数中药化学成分作用靶点不清楚,通过中药有效成分作用靶点构建功效网络的实际困难,提出按照以中药药理作用为主要桥梁的功效网络构建思路。虽然这种思路可能使网络的准确性有所降低,但从主要作用环节的角度,它能够为解释中药功效的作用机理提供有效的手段。对所构建的功效网络进一步分析其关键靶点,建立功效与靶点组合间的理论模型,

对于反向发现特定功效中药的有效成分具有指导意义,能够提高中药有效成分筛选的命中率,能够指导中药有效成分的合理配伍。

参考文献

- 1 王耘,张燕玲,史新元,等.中药功效网络的构建及应用.世界科学技术-中医药现代化,2008,10(5):105-108.
- 2 赖天松.临床方剂手册.人民卫生出版社,1992.
- 3 颜正华.中药学(第2版)——高等中医药院校教学参考丛书.人民卫生出版社,2006.
- 4 Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36 (Database issue):901-906.
- 5 Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34(Database issue): 668-672.
- 6 Kanehisa M, Araki M, Goto S, et al. Yamanishi, Y. KEGG for linking genomes to life and the environment. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36: D480-D484.

Constructing Method of the Functional Network of Activating Blood and Dissolving Stasis

Wang Yun, Wang Gang, Xiao Bin, Qiao Yanjiang

(Research Center of TCM-information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: The mechanism of Chinese herbal medicine remains unrevealed because we know little about the interacting targets of its constituents. Taking the function of "Activating Blood and Dissolving Stasis" (ABDS) as an example, a method to construct a functional network is proposed, and the functional network of ABDS is established. The results indicate that this method can not only establish a theoretical basis for explaining the mechanism of Chinese herbal medicine, but also provides new clues for the clinical treatment of complex diseases and drug development. This method may serve as a practical solution to functional network construction.

Keywords: Functional network, Systems biology, Activating Blood and Dissolving Stasis

(责任编辑:李沙沙,责任译审:张立崑)