

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.13.001

# 中医“异病同治”理论的网络药理学阐释\*

刘峥嵘<sup>1,2</sup>, 林思濠<sup>1,2</sup>, 缪思怡<sup>1,2</sup>, 郑 岚<sup>2</sup>, 林伟杰<sup>3</sup>, 马诗瑜<sup>2Δ</sup>, 卞晓岚<sup>2Δ</sup>

(1. 上海健康医学院药学院, 上海 201318; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200023; 3. 广东省珠海市人民医院·暨南大学附属珠海医院, 广东 珠海 519099)

**摘要:**目的 为中医“异病同治”理论的网络药理学研究提供新思路。方法 以研究思路和研究方法为切入点, 逐步、深入阐释2016年至2021年中医“异病同治”的网络药理学研究现状, 并分析存在的问题。结果 中医“异病同治”理论的网络药理学研究仍处于初步阶段, 其研究思路为通过筛选中药复方有效化学成分、明确疾病和中药化学成分的相关靶点/靶标、挖掘靶点/靶标的蛋白质相互作用和生物功能、探索有效成分与靶点/靶标的结合度等阐明其分子作用机制。中药复方与相关疾病的数据库是构建“异病同治”网络的基础, 网络药理学研究通过数据库查询靶点/靶标、生物网络的构建与分析、分类模型的构建、信号通路富集分析、分子对接技术等方法进行中医“异病同治”理论研究。结论 随着数据库信息的不断完善、分类模型的优化与改良、实验结合多组学数据等措施的实施, 未来网络药理学在“异病同治”领域的研究将逐步深入, 以推动中医药的传承与创新, 加快中医药现代化和国际化进程。

**关键词:** 网络药理学; 中医; 异病同治; 中药

中图分类号: R932; R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2022)13-0001-07

## TCM Theory of "Homotherapy for Heteropathy" Based on Network Pharmacology

LIU Zhengrong<sup>1,2</sup>, LIN Sihao<sup>1,2</sup>, MIAO Siyi<sup>1,2</sup>, ZHENG Lan<sup>2</sup>, LIN Weijie<sup>3</sup>, MA Shiyu<sup>2</sup>, BIAN Xiaolan<sup>2</sup>

(1. School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai, China 201318; 2. Ruijin Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China 200023; 3. Zhuhai People's Hospital · Zhuhai Hospital Affiliated with Jinan University, Zhuhai, Guangdong, China 519099)

**Abstract: Objective** To provide a reference for the research of traditional Chinese medicine (TCM) theory of "homotherapy for heteropathy" based on network pharmacology. **Methods** Researches of TCM theory of "homotherapy for heteropathy" based on network pharmacology from 2016 to 2021 were explained gradually and deeply from the perspectives of ideas and methods of research, and existing problems were analyzed. **Results** The TCM theory of "homotherapy for heteropathy" based on network pharmacology was still in a preliminary stage, and its molecular mechanism was clarified from aspects of screening the effective chemical components of compound prescriptions of Chinese material medica, identifying the relevant targets of diseases and chemical components of Chinese material medica, mining the protein-protein interaction (PPI) and biological functions of the targets, and exploring the binding strength between the effective components and the targets. The database of compound prescriptions of Chinese material medica and relevant diseases was the basis for constructing the network of "homotherapy for heteropathy". The TCM theory of "homotherapy for heteropathy" was researched based on network pharmacology through searching targets in the database, construction and analysis of the biological networks, construction of the classification modes, enrichment analysis of the signal pathways and biological functions, the molecular docking technology and other methods. **Conclusion** With the continuous improvement of information in the database, the optimization and improvement of classification modes, and the combination of experiments with multi-omics data, the research of the field of "homotherapy for heteropathy" based on network pharmacology will be gradually deepened to promote the inheritance and innovation of TCM, accelerate the modernization and internationalization of TCM.

**Key words:** network pharmacology; traditional Chinese medicine; homotherapy for heteropathy; Chinese material medica

“异病同治”属中医基础治疗手段, 首见于《黄帝内经》, 《伤寒杂病论》中也记载了大量“异病同治”的辨证论治实践和方法。“异病同治”是指因不同的疾病在其发展过程中出现了相同的病证, 故选择同种治疗的原则, 其核心思想在于“辨病”与“辨证”结合, 即病

异、同证、同治<sup>[1]</sup>。如久泻脱肛、子宫下垂、胃下垂属不同疾病, 但中医学认为三者均为中气下陷证, 故可采用具有升提中气功效的补中益气汤进行治疗<sup>[2]</sup>。近年来, “异病同治”理论在中医临床治疗中有着重要指导作用<sup>[3-5]</sup>, 是中医药发展过程中不可或缺的一部分。在此,

\*基金项目: 上海市2022年度“科技创新行动计划”启明星项目[沪科[2022]80号]; 2021年上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划[沪卫人事[2022]65号]; 上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金青年项目[YG2022QN015]。

第一作者: 刘峥嵘, 男, 大学本科, 研究方向为医院药学, (电子信箱)siwww@163.com。

Δ通信作者: 马诗瑜, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为生物信息学和医院药学, (电子信箱)may7679@163.com; 卞晓岚, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)bxl70029@163.com。

对中医“异病同治”理论的网络药理学进行阐释。

## 1 研究现状

“异病同治”理论虽应用于中药复方对证治疗历史悠久,但中药复方/制剂具有多成分、多途径、多靶点协同作用的特点<sup>[6-7]</sup>,故直观、全面地阐释其药效物质基础和作用机制很有必要。网络药理学包含了系统生物学、药理学、生物信息学等交叉学科,基本思路是通过疾病-基因-靶点-药物互作网络,经过拓扑参数分析及蛋白互作网络(PPI)等可视化操作,详细阐明药物的作用靶点、作用机制及生理、病理过程等,探索药物对疾病网络的影响与干预<sup>[8-10]</sup>。这种多层次、多角度的研究策略与传统中医药的系统性与整体观不谋而合,中医“异病同治”理论的网络药理学研究也越来越多,其研究现状见表1。

表1 中医“异病同治”理论的网络药理学研究

Tab. 1 Researches of TCM theory of "homotherapy for heteropathy" based on network pharmacology

中药方剂/中药成分/中成药	相关疾病	年份	参考文献
茵陈蒿汤	癌症、阿尔茨海默病、心血管疾病、精神分裂症、乙型肝炎等	2016/2020	[11][12]
一贯煎	癌症、阿尔茨海默病、精神分裂症、心血管疾病、焦虑症等	2017	[13]
银杏叶提取物(黄酮苷类和萜内酯类)	动脉粥样硬化、脑卒中等	2018	[14]
交泰丸	糖尿病、抑郁症、失眠	2018	[15]
舒肝降脂胶囊	非酒精性脂肪肝、2型糖尿病、代谢综合征	2018	[16]
逍遥散	抑郁症、糖尿病、动脉粥样硬化	2019/2020	[17][18]
柴胡、白芍	癌症、类风湿关节炎、乙型肝炎、抑郁症、肺结核等	2019	[19]
生脉饮	心力衰竭、2型糖尿病	2021	[20]
柴胡桂枝汤	胃溃疡、癫痫	2019	[21]
半夏泻心汤	抑郁症、溃疡性结肠炎	2020	[22]
黄连解毒汤	冠状动脉粥样硬化性心脏病、2型糖尿病	2021	[23]
火把花根片	红斑狼疮、类风湿关节炎	2020	[24]
清肝化瘀颗粒	非酒精性脂肪肝、肝癌	2021	[25]
真武汤	慢性心力衰竭、糖尿病肾病	2020	[26]
血必净	新型冠状病毒肺炎、肝损伤、全身炎症反应综合征	2020	[27]
蚕沙	类风湿关节炎、糖尿病	2020	[28]

## 2 研究思路

### 2.1 筛选中药复方有效化学成分

在中药成分数据库中查找中药复方的化学成分,以口服生物利用度<sup>[29]</sup>(OB)  $\geq 30\%$ 和类药性<sup>[30]</sup>(DL)  $\geq 0.18$ 为筛选指标。除OB和DL外,还有很多其他药理学和生物

特性影响化合物的活性,如有研究将人结肠癌细胞系Caco-2细胞渗透率 $\geq 0.04$ 纳入筛选条件<sup>[25,28]</sup>,主要考虑胃肠道的吸收作用。故在筛选和最终确定有效化学成分时需仔细考虑各因素对化合物的影响,同时也应考虑疾病因素。

### 2.2 明确疾病和中药化学成分的相关靶点/靶标

在化合物靶点/靶标数据库中查找有效化学成分对应的靶点/靶标,在疾病靶点/靶标数据库中查找与疾病对应的靶点/靶标,取药物靶点/靶标与疾病靶点/靶标的交集,作为潜在靶点/靶标。校正靶点/靶标的基因名称,整合、去除重复靶点/靶标或无对应有效化学成分的靶点/靶标。

### 2.3 挖掘靶点/靶标的蛋白质相互作用和生物功能

构建不同疾病与中药复方的成分-靶点-疾病网络与PPI,并运用网络可视化软件分析疾病节点的网络拓扑参数,从分子层面解析中药复方治疗相关不同疾病的作用机制。同时,对中药复方中化学成分调控不同疾病的共同通路进行富集分析,筛选出一系列显著富集的生物学过程与生物通路。

### 2.4 探索有效成分与靶点/靶标的结合度

将网络拓扑结构中等级值较高的药物活性成分与疾病靶点/靶标进行分子对接,找到底物分子和受体分子的最佳结合位置及结合强度,最终获得配体和受体的结合优势构象,以更立体和明确地阐明中药复方“异病同治”的分子机制。

### 2.5 研究思路流程

详见图1。

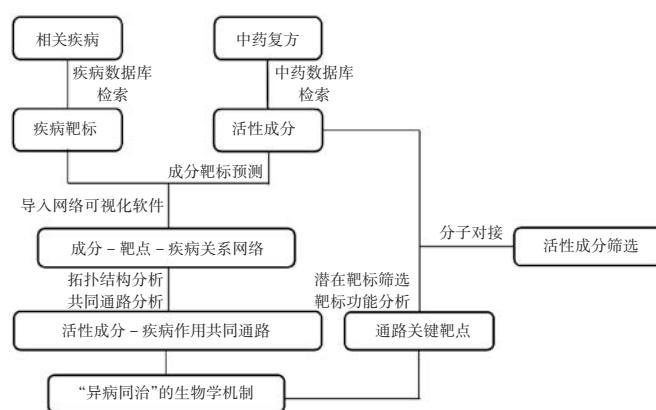


图1 中医“异病同治”理论的网络药理学研究思路

Fig. 1 Research ideas of TCM theory of "homotherapy for heteropathy" based on network pharmacology

## 3 研究方法与工具

### 3.1 靶点/靶标查询

中药复方与相关疾病的数据库是构建“异病同治”网络的基础<sup>[31]</sup>,常用数据库主要分为药物化学成分数据库及中药化学数据库、生物分子网络数据库、疾病/

表2 中药网络药理学的公共数据库  
Tab.2 Public databases of TCM network pharmacology

类别	名称	简介	网址	文献
药物化学成 分数数据库 及中药化 学数据库	TCMID	中药综合资源数据库,包含8 159种草药、25 210种化合物、6 826种药物、3 791种疾病	<a href="http://www.megabionet.org/tcmid/">http://www.megabionet.org/tcmid/</a>	[32]
	TCM Database@Taiwan	包含从352种中药中分离出的30 000多种纯化化合物,并提供每种中药完整的化合物	<a href="http://tcm.cmu.edu.tw/">http://tcm.cmu.edu.tw/</a>	[33]
	TCMSP	包含《中国药典》注册的499种中药,包含29 384种成分、3 311个靶标和837个相关疾病,并为每种化合物提供了药物的药代动力学信息	<a href="https://tcmssp.com/tcmssp.php">https://tcmssp.com/tcmssp.php</a>	[34]
	BATMAN - TCM	可查询中药成分的潜在目标,并进行功能分析,包括GO,KEGG pathway,OMIM/TTD疾病富集分析,并得到成分-靶标-疾病网络	<a href="http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/">http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/</a>	[35]
	PubChem	有机小分子生物活性数据库,包含1 110万种化合物、2 870万种化学物质、2 730万条生物活性信息	<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>	[36]
生物分子网 络数据库	RCSB PDB	收集生物大分子2.5D结构的数据,包括其原子坐标、参考文献、1级与2级结构信息、晶体结构因数、NMR实验数据等	<a href="http://www.rcsb.org/">http://www.rcsb.org/</a>	[37]
	BioGRID	包含2 022 190个蛋白质相互作用、29 093个嵌合体信息及1 017 123个转录后修饰PTM信息,GO注释信息与蛋白质的相互作用网络也可被查阅	<a href="https://thebiogrid.org/">https://thebiogrid.org/</a>	[38]
	Stitch	用于检索已知及被预测的化合物和蛋白质之间互作关系的平台,包含2 031个物种、近50 000个小分子化合物与9 600 000个蛋白质信息	<a href="http://stitch.embl.de">http://stitch.embl.de</a>	[39]
	String	包含5 090个物种、约24 600 000种蛋白、大于20亿个相互作用的信息	<a href="https://string-db.org/">https://string-db.org/</a>	[40]
	MINT	蛋白质相互作用数据库,包含647个物种,共131 695个蛋白相互作用关系,该数据库数据受实验证据支持	<a href="https://mint.bio.uniroma2.it/">https://mint.bio.uniroma2.it/</a>	[41]
	Uniprot	整合了三大数据库,其中UniProtKB可查找蛋白质序列、功能、分类、交叉引用等信息,也可校正靶标蛋白	<a href="http://www.uniprot.org/">http://www.uniprot.org/</a>	[42]
	HPRD	人类蛋白质相互作用信息的数据库,数据经过文献实验验证	<a href="http://www.hprd.org/">http://www.hprd.org/</a>	[43]
疾病/靶 点数数据库	OMIM	对病症分类并命名、收录表型和相关病因基因的关系的综合数据库	<a href="https://omim.org/">https://omim.org/</a>	[44]
	TTD	提供了药物的主要靶标的相关信息	<a href="https://db.idrblab.net/ttd/">https://db.idrblab.net/ttd/</a>	[45]
	Drugbank	整合生化信息学资源,提供详细的药物数据、靶标信息及作用机制的数据库	<a href="https://www.drugbank.ca/">https://www.drugbank.ca/</a>	[46]
	DisGeNET	疾病相关的基因与疾病关系的整合型数据库	<a href="https://www.disgenet.org/">https://www.disgenet.org/</a>	[47]
	MalaCards / GeneCards	前者整合了72个数据库的信息,后者整合了125个数据库的信息,都可展示表型疾病网络、信号通路、基因等数据	<a href="https://www.malacards.org/">https://www.malacards.org/</a> , <a href="https://www.genecards.org/">https://www.genecards.org/</a>	[48]
通路信 息数据库	KEGG	综合性数据库,其中最核心的为KEGG Pathway和KEGG Orthology数据库	<a href="https://www.kegg.jp/">https://www.kegg.jp/</a>	[49]
	Reactome	开源的通路数据库,覆盖了19个物种的通路研究,包括代谢通路、信号转导、基因转录调控、细胞凋亡与疾病	<a href="https://www.reactome.org/">https://www.reactome.org/</a>	[50]
	PharmGkb	药物基因组学知识库,收集药物基因型和表型信息的数据,包含27 007个基因、4 654种药物和4 067种疾病的相互作用资料,亦有pathway通路分析功能	<a href="https://www.pharmgkb.org/">https://www.pharmgkb.org/</a>	[51]

靶点数据库、通路信息数据库,详见表2。这些数据库为研究人员提供了丰富的药物分子结构、功能、信号通路及中药复方与生物分子间相互作用等多类别的信息数据<sup>[32]</sup>。此外,采取组学技术或中药化学成分分析等方法得到的数据也是生物网络数据的来源。

### 3.2 生物网络的构建与分析

构建:生物网络的构建和分析主要是为了说明药物与疾病之间的关联性,故阐述“异病同治”理论的网络药理学关键在于生物网络的构建和分析。构建PPI获取蛋白相互作用关系时,可从String数据库中获取多个蛋白间的PPI。将前期收集的互作网络进行整合,通过可视化软件(Cytoscape, Pajek, GUESS, WIDAS等)可直观地呈现相互联系的网络节点。节点可被定义为活性

成分、靶点分子、药物、疾病等,是生物网络结构的核心。当节点间存在相互作用时,则使用边进行连接,如基因调控相互作用、基因共表达等。

网络分析:通常包括网络拓扑学信息计算、随机网络生成和比较、网络分层和聚类<sup>[52-54]</sup>,目前的大部分研究是基于Cytoscape的Network Analysis功能进行网络分析。其中,度值(degree)、中心度值(betweenness centrality)、边介数(edge betweenness)、紧密度(closeness)、特征向量(eigenvector)、局部平均连通度(LAC)、网络(network)、评分(score)为重要的分析参数<sup>[55-57]</sup>。Degree表示在网络中与该节点直接作用的节点数量。Score反映该节点及周边节点的密集程度,表示在网络中某一节点担任其他2个节点间最短路径的通过次数。

某一节点的 degree 越大,则流经这一节点的数据就越多,故成为网络的关键节点(hubs)。Hubs 和 degree 是生物网络分析的核心,拥有高 degree 值是核心靶标筛选的重点。如葛俊德等<sup>[24]</sup>在火把花根片的研究中根据上述分析参数对 PPI 进行 2 次筛选,第 1 次以 degree  $\geq 2$  倍中位数为筛选条件进行筛选,第 2 次以 degree, betweenness, closeness, eigenvector, LAC, network 均大于或等于其中位数,且 score  $> 2$  和  $K - Core = 2$  为条件进行核心靶点筛选,再利用 Cytoscape 软件中 MCODE 插件进行后续模块的分析。褚福浩等<sup>[28]</sup>在探讨蚕沙“异病同治”作用机制的研究中使用节点连接度、介度和 closeness 作为筛选指标,再合并(merge)根据每个指标选出的靶点,从而选出了核心靶点。

### 3.3 分类模型的构建

分类模型的构建能使网络药理学在复杂生物相互作用网络中获取整体的机制性信息,并为发现中药复方有效化学成分的靶标提供了前提。LI 等<sup>[58]</sup>采用支持向量机(SVM)、K-近邻算法(K-NN)、朴素贝叶斯(NB)、C4.5 决策树算法(C4.5 DT)和随机森林(RF) 5 种分类模型构建算法对蜜蜂毒性化合物进行了生物信息学计算。SVM 是一种基于核函数的二分类模型,通过引入核函数来处理高维空间问题<sup>[59]</sup>。K-NN 是根据某一目标距离最近的 K 个点的类别来判断其归属类别,属于一种基于有监督学习的分类算法,拥有非参、惰性特点,且目标只在局部近似分类,所有计算都在分类后进行<sup>[60]</sup>。基于贝叶斯规则的 NB 是一种简单的分类算法,对于某一待分类项,求解在此项出现的情况下各个类别出现的概率,待分类项归属于概率最大的类别<sup>[61]</sup>。C4.5 DT 是 Ross-Quinlan 开发的分类决策树算法,能处理属性为连续值的数据<sup>[62]</sup>。在决策树的每个节点, C4.5 DT 不直接选择增益率最高的属性分类,而候选增益率高于平均水平的属性,保证在含有大部分好的特征属性的前提下选择增益率最高的属性,从而产生的分类易被研究者理解。RF 通过对数据集的采样生成多个不同的数据集,并在每个数据集上构造出一颗决策树<sup>[63]</sup>。当某一新的样本数据进入 RF 算法,其被某一类别选择最多,便预测这个样本归属为那一类。

尽管上述 5 种分类构建模型被广泛应用于毒理学研究<sup>[64-66]</sup>,但这些算法是高效、稳定的,故在“异病同治”的网络药理学领域也具有应用前景与可行性。

### 3.4 信号通路生物功能富集分析

基于网络药理学研究中药复方对“异病同治”的作用机制,主要采用信号通路与生物功能富集分析。常用的生物功能富集分析主要是基因本体论(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书<sup>[49]</sup>(KEGG)通路富集分析,再根据超几何算法得出的调整  $P < 0.05$  的设定,对

KEGG 与 GO 功能分析进行排序,从而揭示中药成分作用靶点调节的生物过程及与疾病相关靶点的相互作用,阐述中药复方“异病同治”的作用机制。GO 是对所有基因功能进行描述的本体数据库,用以描述基因和基因产物的生物学属性。KEGG 是一个整合基因组、化学和系统功能信息的数据库,具有直观的图形功能,用以展示众多的代谢途径及各途径间的关系,其中最核心的为 KEGG Pathway 和 KEGG Orthology 数据库。

核心靶标参与的重要 KEGG 信号通路与 GO 生物过程可通过在线网站 DAVID<sup>[67]</sup>([https://david-ncifcrf.gov/](https://david.ncifcrf.gov/))或 KOBAS 3.0<sup>[68]</sup>(<http://kobas.cbi.pku.edu.cn/kobas3>)富集分析获得,富集分析前需将蛋白质名称转换为官方基因名称(official gene symbol)。有研究也使用 R 语言对富集分析结果进行可视化处理,使其更加清晰、美观<sup>[12,25]</sup>。

### 3.5 分子对接技术

基于网络药理学探究“异病同治”相关的研究,一般采用反向分子对接技术预测中药复方中有效化学成分的靶点/靶标,同时采用正向分子对接技术探索化合物与潜在靶点相互作用机制与结合作用的强弱关系,寻找最优构型,预测其结合模式与亲和力,通过打分函数挑选出与受体亲和力最佳的配体。如李静等<sup>[69]</sup>运用在线平台 PharmMapper<sup>[70]</sup>(<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>),采用反向分子对接技术预测款冬花止咳化痰主要活性成分的作用靶点,并探讨了其多成分、多靶点、多通路的作用机制。

## 4 展望

现今关于中医“异病同治”理论的解释主要有两种观点。一部分学者认为,“异病同治”的核心在于病证结合,即不同疾病出现相同的证候时可采用同种治疗方法治疗<sup>[71-72]</sup>。通过辨病能掌握疾病发生、发展的基本规律,确定其病灶;通过“望闻问切”的传统中医问诊方法可获得疾病在某个阶段发展的主要特征,从而给予精确的治疗方案<sup>[73]</sup>。“治同”“治异”的关键不在于“病”的同异,而在“证”的同异<sup>[74]</sup>。另有学者提出,“异病同治”可从身体体质着手,体质与证候间有一定的内在联系,故可采用相同疗法<sup>[75]</sup>。两种观点都将证候(或体质)视为“异病同治”理论中不可或缺的部分,而“异病同治”的网络药理学研究基于此方面的研究尚有不足。通过数据库查找中医证候(或体质)相关基因、蛋白等,再与疾病联系,构建体质-成分-疾病-靶点综合关系网络,进行中药复方“异病同治”的理论分析,可成为未来研究的方向与目标。

尽管网络药理学在“异病同治”的研究已备受关注,但仍有许多问题值得重视。首先,中药成分数据库现有数据的准确性、不可控性及研究方向的偏向性有

待解决。由于中药成分数据库的种类多种多样,导致其更新频次、数据准确性、数据来源层次不清。中药成分数据库提供的化学成分信息多为体外分离提取,未涉及体内药代动力学等领域,而中药真正发挥药效作用的物质是其血中移行成分<sup>[76]</sup>。其次,复方中药网络药理学研究是基于分类模型算法及拓扑网络的研究方法,网络中的作用关系仍需后续的药理学实验验证。最后,网络药理学研究中通常忽略中药成分的含量,缺乏药代动力学基础,含量和药物浓度在实际运用中对药效有影响。目前,中医“异病同治”理论的网络药理学研究一般以 OB 和 DL 作为筛选条件确定有效化学成分,即使避免了将含量高、口服吸收差的化学成分作为有效成分,也还是忽视了含量和药物浓度对药效的影响<sup>[9]</sup>。

综上所述,虽然中医“异病同治”理论的网络药理学研究仍处于初步阶段,但随着数据库信息的不断完善、分类模型的优化与改良、实验结合多组学数据等措施的实施,未来的研究将加深人们对中医治疗复杂疾病的了解与认识,并结合中医证候开拓“异病同治”的研究思路,推动中医药的传承与创新,加快中医药现代化和国际化的进程。

#### 参考文献

- [1] 董竞成,吴金峰,张红英,等. 从补肾益气法的理论研究和临床应用浅释中医“异病同治”[J]. 中国中西医结合杂志, 2013,33(5):695-700.
- [2] 邱诗明. 浅议“异病同治同病异治”之起源、应用及发展[J]. 医学信息, 2011,24(6):3541-3542.
- [3] 刘向花,李晓宁,李树森. 大柴胡汤异病同治临床应用[J]. 中华中医药杂志, 2020,35(8):3932-3934.
- [4] 黄鑫磊,贾雪雯,丁元庆. 葛根芩连汤临床应用进展[J]. 山东中医药大学学报, 2020,44(2):215-220.
- [5] 张立康,王作顺. 苓桂术甘汤临床应用研究概况[J]. 湖南中医杂志, 2019,35(9):181-182.
- [6] CYRANOSKI D. Why Chinese medicine is heading for clinics around the world[J]. Nature, 2018, 561(7724):448-450.
- [7] 笄筋芳,朱华,刘颖. 中药现代化之路:向左走,向右转[J]. 中国医药导报, 2012,9(16):122-123.
- [8] HOPKINS AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. Nat Chem Biol, 2008,4(11):682-690.
- [9] 孟凡翠,汤立达. 中药网络药理学研究中存在的问题与发展展望[J]. 中草药, 2020,51(8):2232-2237.
- [10] 任艳,邓燕君,马焱彬,等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战[J]. 中草药, 2020,51(18):4789-4797.
- [11] 蔡菲菲,李晓燕,董姝,等. 基于网络药理学的茵陈蒿汤“异病同治”研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016,18(9):1507-1514.
- [12] 曲苗,高明珠,庄颖梅,等. 基于网络药理学探索茵陈蒿汤治疗乙型病毒性肝炎作用机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020,22(11):105-110.
- [13] 杨梦蝶,蔡菲菲,武容,等. 一贯煎“异病同治”的网络药理学分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017,19(12):1912-1919.
- [14] 石鑫慧,吕明,朱彦. 基于“异病同治”理论的银杏叶提取物及其活性成分防治心脑血管疾病共同靶标分析[J]. 天津中医药, 2018,35(1):72-76.
- [15] 朱虹宇,李红品,高兴,等. 交泰丸对糖尿病、抑郁和失眠症“异病同治”的网络药理学机制分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018,20(3):460-467.
- [16] 姚贺之,孙明月,柴露露,等. 基于网络药理学研究舒肝降脂胶囊治疗非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. 中成药, 2018,40(11):2389-2393.
- [17] 吴丹,高耀,向欢,等. 逍遥散“异病同治”抑郁症和糖尿病的网络药理学作用机制研究[J]. 中草药, 2019,50(8):1818-1827.
- [18] 陈铭泰,肖娇,林海丹,等. 基于网络药理学探讨逍遥散对动脉粥样硬化和抑郁症“异病同治”的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2020,45(17):4099-4111.
- [19] 张松,张苗,侯雪楠,等. 柴胡-白芍异病同治分子机制的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理, 2019,30(10):1200-1210.
- [20] 王旭杰,张菀桐,王妙然,等. 生脉饮“异病同治”糖尿病和心力衰竭的网络药理学作用机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2021,28(1):19-26.
- [21] 孙凯滨,孙蓉. 基于网络药理学研究模式的柴胡桂枝汤治疗胃溃疡与癫痫的异病同治分析[J]. 中草药, 2019,50(21):5178-5186.
- [22] 于莹,张功,韩涛,等. 半夏泻心汤“异病同治”抑郁症和溃疡性结肠炎的药理作用机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2020,35(5):2522-2528.
- [23] 范吉林,朱婷婷,田晓玲,等. 黄连解毒汤“异病同治”冠心病和2型糖尿病的网络药理学作用机制研究[J]. 海南医学院学报, 2021,27(15):1174-1181.
- [24] 葛俊德,黄娜娜,李晓骄阳,等. 火把花根片“异病同治”红斑狼疮和类风湿性关节炎的功效网络与机制探讨[J]. 中草药, 2020,51(16):4223-4235.
- [25] 曹建,朱晓燃,杨振寰,等. 基于网络药理学探讨清肝化痰颗粒对非酒精性脂肪性肝病和肝癌“异病同治”的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021,27(7):151-160.
- [26] 王鹏,时银萍,时海燕. 基于“异病同治”探究经典名方真武汤治疗心肾交集性疾病的网络药理学分子机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020,22(9):174-180.
- [27] 黄爱昊,张颖,李晓凤,等. 基于网络药理学和分子对接技术初步探索血必净治疗新型冠状病毒肺炎作用机制[J]. 中药材, 2020,43(9):2324-2331.
- [28] 褚福浩,李园,王艳,等. 基于网络药理学方法探究蚕沙“异病同治”作用机制[J]. 北京中医药大学学报, 2020,43(1):56-65.
- [29] CHEN ML, SHAH V, PATNAIK R, et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview[J]. Pharm Res, 2001,18(12):1645-1650.
- [30] XU X, ZHANG WX, HUANG C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J]. Int J Mol Sci, 2012,13(6):6964-6982.

- [31] LIU CX, LIU R, FAN HR, et al. Network pharmacology bridges traditional application and modern development of traditional Chinese medicine[J]. *Chin Herbal Med*, 2015, 7(1): 3 – 17.
- [32] XUE RC, FANG Z, ZHANG MX, et al. TCMID: Traditional Chinese Medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41 (Database issue): D1089 – D1095.
- [33] CHEN CYC. TCM Database@Taiwan: The World's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15939.
- [34] RU JL, LI P, WANG JN, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [35] LIU ZY, GUO FF, WANG Y, et al. BATMAN – TCM: a Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechanism of Traditional Chinese Medicine[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21146.
- [36] KIM S, CHEN J, CHENG TJ, et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D1102 – D1109.
- [37] BURLEY SK, BERMAN HM, BHIKADIYA C, et al. RCSB Protein Data Bank: biological macromolecular structures enabling research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology and energy [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D464 – D474.
- [38] OUGHTRED R, CHATR – ARYAMONTRI A, BREITKREUTZ BJ, et al. Use of the BioGRID Database for Analysis of Yeast Protein and Genetic Interactions[J]. *Cold Spring Harb Protoc*, 2016, 2016(1): pdb. prot088880.
- [39] SZKLARCZYK D, SANTOS A, VON MERING C, et al. STITCH 5: augmenting protein – chemical interaction networks with tissue and affinity data [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1): D380 – D384.
- [40] SZKLARCZYK D, GABLE AL, LYON D, et al. STRING v11: protein – protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome – wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607 – D613.
- [41] CALDERONE A, IANNUCELLI M, PELUSO D, et al. Using the MINT Database to Search Protein Interactions [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2020, 69(1): e93.
- [42] THE UNIPROT CONSORTIUM. UniProt: the universal protein knowledgebase [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45 (D1): D158 – D169.
- [43] PERI S, DANIEL NAVARRO J, AMANCHY R, et al. Development of Human Protein Reference Database as an initial platform for approaching systems biology in humans [J]. *Genome Res*, 2003, 13(10): 2363 – 2371.
- [44] HAMOSH A, SCOTT AF, AMBERGER JS, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(Database issue): D514 – D517.
- [45] WANG YX, ZHANG X, LI FC, et al. Therapeutic target database 2020: enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(D1): D1031 – D1041.
- [46] WISHART DS, FEUNANG YD, GUO AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1074 – D1082.
- [47] PINERO J, BRAVO A, QUERALTROSINACH N, et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease – associated genes and variants [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D833 – D839.
- [48] RAPPAPORT N, TWIK M, PLASCHKES I, et al. Mala Cards: an amalgamated human disease compendium with diverse clinical and genetic annotation and structured search [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D877 – D887.
- [49] KANEHISA M, GOTO S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes [J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(1): 27 – 30.
- [50] FABREGAT A, JUPE S, MATTHEWS L, et al. The reactome pathway knowledgebase [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D649 – D655.
- [51] THORN CF, KLEIN TE, ALTMAN RB. PharmGKB: the Pharmacogenomics Knowledge Base [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1015: 311 – 320.
- [52] 张华敏, 刘思鸿, 高宏杰, 等. 复方中药网络药理学方法研究进展 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(10): 1270 – 1273.
- [53] LOPES CT, FRANZ M, KAZI F, et al. Cytoscape Web: an interactive web – based network browser [J]. *Bioinformatics*, 2010, 26 (18): 2347 – 2348.
- [54] 姚文博, 李 丰, 石彬彬, 等. 系统药理学 III: 在诠释中医药整体作用机制中的应用进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(13): 219 – 227.
- [55] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110 – 120.
- [56] AZMI AS. Adopting network pharmacology for cancer drug discovery [J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2013, 10(2): 95 – 105.
- [57] YANG M, CHEN JL, XU LW, et al. Navigating traditional Chinese medicine network pharmacology and computational tools [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2013, 2013: 731969.
- [58] LI X, ZHANG Y, CHEN H, et al. Insights into the Molecular Basis of the Acute Contact Toxicity of Diverse Organic Chemicals in the Honey Bee [J]. *J Chem Inf Model*, 2017, 57 (12): 2948 – 2957.
- [59] CORTES C, VAPNIK V. Support – Vector Networks [J]. *Mach Learn*, 1995, 20: 273 – 297.
- [60] COVER T, HART P. Nearest Neighbor Pattern Classification [J]. *IEEE Trans Inf Theory*, 1967, 13: 21 – 27.
- [61] WATSON P. Naive Bayes Classification Using 2d Pharmacophore Feature Triplet Vectors [J]. *J Chem Inf Model*, 2008, 48: 166 – 178.
- [62] SIDEY – GIBBONS JAM, SIDEY – GIBBONS CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2019, 19(1): 64.
- [63] BREIMAN L. Random Forests [J]. *Mach Learn*, 2001, 45: 5 – 32.