

中药信息学研究进展和展望

唐凯临¹, 唐心悦¹, 陈子鲲¹, 闫德宇¹, 吴鑫文¹, 高健², 曹志伟^{3*}

(1. 同济大学生命科学与技术学院, 上海 200092;

2. 上海国际人类表型组研究院, 上海 200433;

3. 复旦大学生命科学学院, 上海 200433)

【摘要】近年来随着科学技术的飞速进展, 生物医药进入大数据人工智能时代。海量生物医药数据推动了医药信息学、系统生物学、计算生物学等交叉学科的兴起, 为中医药研究带来了前所未有的机遇。中药资源丰富, 从中药资源到临床应用等各个方面已经积累了大量数据, 信息技术在中药领域的应用不断拓展。本文回顾了常用中药数据库, 描述了中药信息学研究进展, 最后阐述了中药信息学的机遇与展望。

【关键词】中药信息学; 中药数据库; 系统生物学

中图分类号: R2-03, R-1

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965(2022)03-0074-08

Research progress and prospects of informatics of traditional Chinese medicine

Tang Kailin¹, Tang Xinyue¹, Chen Zikun¹,
Yan Deyu¹, Wu Xinwen¹, Gao Jian², Cao Zhiwei^{3*}

(1. School of Life Sciences and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China;

2. International Human phenome Institutes, Shanghai 200433, China;

3. School of Life Sciences and Technology, Fudan University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 With the rapid development of science and technology, biomedicine has entered a new era of big data. Massive biomedical data has speeded up the rise of medical informatics, systems biology, computational biology and the interdisciplinary disciplines, which brought unprecedented opportunities for traditional Chinese medicine. The resources of Chinese medicine are abundant, and a large amount of data has been accumulated in various aspects such as Chinese medicine resources and clinical applications. The application of informatics technology in the field of Chinese medicine expands continuously. This paper specifically reviews commonly used traditional Chinese medicine databases and describes research progresses of Chinese medicine informatics. Furthermore, the opportunities and prospects of traditional Chinese medicine are discussed.

【Keywords】 TCM informatics; TCM database; System biology

中医药学是我国人民智慧的结晶, 是中华文明宝库中一枚耀眼的明珠。当前, 中医药振兴发展迎来天时、地利、人和的大好时机。Nature 文章指出系统生物学是连接传统中医药与现代生物学的关键

桥梁^[1], 研究者们基于多层次、系统性的研究模式理解和阐释中医药的科学内涵。本文从常用中药数据库、中药生物活性的虚拟筛选、中药体内代谢物预测、中药药材资源研究、系统生物学/网络药理

收稿日期: 2022-05-27; 修回日期: 2022-09-05

基金项目: 国家自然科学基金 (32070657), 上海申康医院发展中心三年行动计划项目 (SHDC2020CR2049B)

通讯作者: 曹志伟 (1973-), 女, 江苏人, 博士生导师, 主要从事计算生物学/创新药物智能设计方面研究。E-mail: zwcao@fudan.edu.cn

学研究等方面介绍中医信息学近年的研究进展, 以期中药现代化研发提供参照及思考。

1 常用中药数据库

1.1 中药资源信息

中药资源数据量庞大, 包括中药种类、蕴藏量、分布、栽培与野生情况、收购量、需求量、质量等。利用大数据技术, 可以进行中药资源的数据挖掘、填报、汇总以及专家在线审核, 实现信息的及时反馈和数据完整性、有效性的检验普查。第四次中药资源普查已汇总得到药用资源 13 000 多种^[2], 中药资源到临床应用等各个方面已经积累了大量科研数据。目前已开始对这些数据进行统计、归纳、总结, 建立中药资源数据库。

1.2 中药复方-活性成分-代谢物-靶点数据库

药物研发中, 明确化合物-靶点的相互作用关系对了解化合物的作用机制、治疗潜力以及潜在副作用至关重要^[3]。近年来, 针对逐渐积累的药物-靶

点信息, 已经有多个药物和靶点数据库建立。比如 DrugBank^[4], 收录了 14 594 个药物 (其中 2 717 个小分子药物被批准上市) 和 5 267 个靶点。TTD^[5]数据库收录了 3 578 个治疗靶点, 用于治疗靶点的药物有 38 760 个 (2 797 个已批准上市)。SuperTarget^[6]数据库收集了 6 000 多个蛋白靶点、19 600 种药物以及两者之间的 330 000 种相互作用, 除此之外还有副作用、药物代谢等信息。这些数据库的建立, 促进了基于计算的靶点发现、药物设计、药物代谢预测、药物-药物相互作用预测等。

上述的数据库是基于现代药物构建, 中药具有悠久的历史, 但是“成分不清, 靶点不明”仍是制约中药研究的瓶颈。探究中药作用机制对成分、靶点数据资源提出了更高的要求。随着对中药研究的发展和深入, 已经积累了大量中药有效成分鉴定和靶点识别的工作, 这些数据经过人工或自动整理、审核后, 被研究者们整合成了多个中药数据库 (见表 1)。

表 1 中药数据库

数据库	复方	中药	成分	证候	基于文献的实验靶点	成分-实验靶点对	靶点来源	疾病	关联现代药物	代谢物	上线时间	数据库网址
TCM-ID	7 443	2 751	7 375	/	768	/	文献	/	/	/	2005	http://tcm.cz3.nus.edu.sg/group/tcm-id/tcmid.asp
NPASS	/	/	719	/	464	1 936	文献	/	/	/	2017	http://bidd2.nus.edu.sg/NPASS/
TCMdata-base@Taiwan	/	352	32 264	/	/	/	/	/	/	/	2011	http://tcm.cmu.edu.tw/
TCMID	99 582	10 846	43 413	/	680	/	HIT 等数据库	2 679	8 182	/	2013	http://www.megabionet.org/tcmid/
TCMSP	/	499	13 144	/	3 311 (包含预测靶点)	/	HIT 等数据库和理论预测	837	/	/	2012	http://sm.nwsuaf.edu.cn/lsp/tcmsp.php
ETCM	3 962	403	7 274	/	2 266	/	理论预测	/	/	/	2019	http://www.nrc.ac.cn:9090/ETCM/
HERB	/	7 263	28 212	/	1 241	4 815	文献和组学数据	49 258	2 837	/	2021	http://herb.ac.cn/
SymMap	/	499	19 595	2 518	4 302 (包含预测靶点)	/	HIT、TCMSP、DrugBank 和 NCBI 等数据库	5 235	/	/	2019	http://www.symmap.org/
HIT2.0	/	1 250	1 237	/	2 208	10 031	文献	/	/	/	2022	http://hit2.badd-cao.net/
HIM	/	673	361	/	/	/	/	/	/	1 104	2013	http://www.bioinformatics.org.cn/

TCM-ID^[7]由新加坡国立大学药系生物信息学与药物设计课题组建立,是最初免费的综合性中药数据库之一,并在2019年完成了更新。该实验室2017年针对天然产物开发综合性数据库NPASS^[8],该数据库一共收录了25 041个物种和从中分离出的35 032种天然产物,5 863个靶点,相关的活性记录共446 552条。TCM database@Taiwan^[9]由台湾中国医药大学Chen实验室整理完成。TCMSP^[10]除了中药信息还提供了12个药代动力学的重要特征,如人体口服生物利用度、类药性、药物半衰期等用于药物筛选;针对每个化合物,数据库提供了评估物化性质的参数,如氢键供体、分子量等。TCMID^[11]是由华东师范大学建立并更新的数据库,考虑到中药处方在煎煮过程中可能会产生化学反应导致成分变化,TCMID数据库还收录了处方成分。该库还新增了170种中药的778条质谱数据,以及729种中药成分的3 895条质谱数据。SymMap^[12]由北京中医药大学的Chen实验室开发,整合了中医药和现代医学信息,包括中药、中医证候、现代医学症候、中药成分、靶点和疾病共六类信息,将中医证候与现代医学信息建立了映射关系。SymMap数据库在表型和分子水平上整合了中医与现代医学,这为解释中药药效机制和开发新药提供了重要指导。王秀杰、黄璐琦团队^[13]构建的ETCM注重于收集中药复方与中药的标准化信息。提供了药材的质量控制标准、配方组成、化合物类药性等信息,允许用户在线分析,建立中药复方、中药、成分和靶点之间的网络关系,是用于辅助中药机制研究和临床应用的综合性数据库。

上述数据库重点整理了中药复方信息、中药属性以及包含的中药有效成分化合物,数据多来自经典书籍并经过人工整理,这些信息是中药研究的基础。除此之外,中药成分的靶点信息是揭示中药药效机制与“多成分-多靶点”研究的关键。曹志伟团队^[14,15]构建的HIT系列数据库是2009年发表的首个中药成分靶点数据库,2022年更新数据后添加了靶点自动挖掘平台。从文献中自动挖掘实验靶点数据,再经人工审核。数据可靠程度高,并与西药数据库相关联,是对其他数据库的重要补充。曹志伟团队^[16]还创建了HIM数据库独家收录了实验测得的中药活性成分体内代谢产物。

随着测序技术的发展,药物转录组学已经成为评估药物疗效和发现新靶点的重要方法。近些年

来,越来越多的中药研究转向了高通量转录组学筛选中药的分子效应,从而积累了大量高通量测序数据。赵屹和吴杨团队^[17]构建的HERB数据库首次收集了中药的药物转录组学数据。基于这类数据,HERB数据库收集了1 037个高通量实验,分析了6 000多个基因的表达谱,用于评估中药/有效成分的作用模式。通过这些基因集与CMap^[18](Connectivity Map)数据集的映射关系,可以将中药/有效成分与2 837种现代药物建立对应关系。除此之外,与HIT数据库类似,该数据库从文献中手动整理了基因/蛋白靶点。

各个数据库的数据都经过了精心筛选,并且数据库之间侧重点各不相同,比如HIT、HERB数据库侧重于收集靶点信息,TCMSP数据库重点整理了药代动力学的各类指标,SymMap还收录了中医证候和现代医学信息,在分子层面建立中医和现代医学之间的映射。这些数据库相互补充,为中药的研究提供了数据支撑。

2 中药信息学研究进展

中药信息学研究内容包括两方面。一方面,现有大量与中药学相关的前人研究进展,利用中药信息学对这些研究进展进行汇总与归类。另一方面,对实验数据进行分析整合,进一步挖掘其中的信息。

随着信息技术的发展,生物信息技术在中药领域的应用不断拓展,从传统的中药信息分类、中药信息模型研究、中药信息数据库建设研究等信息基础性工作,逐渐延伸到了目前的知识发现阶段,进而利用数据挖掘技术来实现其目标。其中,最主要的应用包括中药生物活性的虚拟筛选、中药体内代谢物预测、中药药材种质资源研究、系统生物/网络药理学研究等。

2.1 中药生物活性的虚拟筛选

2.1.1 根据结构相似性筛选

英国King's College London的Thomas Ehrman等^[19]构建随机森林描述中药化合物与中药疗效的对应关系,使用自组织映射模型聚类活性化合物所对应的中药疗效分布,如大部分的甾体类生物碱主要在对应用于催吐和治痰热的中医药分区,原小檗碱类生物碱主要存在于治湿热分区中,并显示出强相关性,该分区的药物常被用于治疗皮肤病、黄疸和痢疾。

2.1.2 基于分子对接的虚拟筛选

该方法基于特定靶点的三维结构, 通过计算机虚拟筛选研究寻找能与靶点结合的化合物。该方法主要分为基于配体的虚拟筛选 (Ligand-based Virtual Screening, LBVS) 和基于结构的虚拟筛选 (Structure-based Virtual Screening, SBVS)。该领域的常用工具包括 Autodock、FlexX、Dock、Gold、Glide、ICM 和 Fred 等。基于现有数据来看, 传统的高通量实验筛查 (0.01%~0.1%) 远低于虚拟筛选的阳性率 (5%~30%), 哈佛大学医学院研究发现超大规模基于结构的虚拟筛选可提高真阳性率^[20]。

2.2 中药材资源研究

中药需求量逐年增加, 有时甚至供不应求, 中药资源全面研究已是当务之急。近年来, 中药信息学在中药药材种质资源中的研究也逐渐成为热点。

2.2.1 生物云计算

云计算将计算任务分步在由大量计算机组成的计算机网络上, 生物云计算是实现超大规模生物信息学计算的必由之路, 可以简化大型数据、移动数据等处理。近年来, 也有一些生物云计算平台的搭建, 如基于水稻功能组学研究的 TTRIS^[21]的建设和基于植物科学 iPlant Atmosphere^[22]的提出。在中药资源的研究中运用生物云计算的方法也已是必然趋势。

2.2.2 本草基因组

药用植物种类繁多, 许多药用植物具有较近的亲缘关系, 但是具有不同的药效, 比如同属五加科的三七和人参。即使是同一种药用植物, 生长在不同的地理环境下将会产生较大差异的药效。通过比较不同生长环境下药用植物的基因组序列, 结合进化关系, 可以解释药效差异, 而基因组差异很可能是造成药效差异的遗传因素。

中国中医科学院中药研究所的陈士林团队^[23]发表了全球首个针对药典收载草药物种的大型基因组学数据库, 该数据库当前已收录了全球八大药典 903 个草药物种信息, 包括 867 个物种的 DNA 条形码数据, 674 个物种的 2 203 个细胞器基因组, 49 个物种的 55 个全基因组数据。有助于物种鉴定、药效成分生物合成、优良品种分子育种等方面。

2.3 系统生物学/网络药理技术研究

系统生物学/网络药理学从整体出发, 对机体中小分子和蛋白质之间的相互关系进行研究, 在中

药配伍和机制研究中广泛应用, 最常见的是研究活性成分、潜在靶点、潜在干预信号通路, 利用信息手段将化合物进行聚类分析, 构建药物-靶标网络。在靶标-疾病网络中, 药物靶标可以与多种疾病中的相应靶标相互作用。

2.3.1 药性关联及预测

基于药物结构、功效和相似性, 预测药物的功效, 是研究药物成分的有效手段。其中一个关键技术是基于高通量技术的药物相关成分筛选, 具体做法是, 通过药物筛选、组合药物、靶向药物网络构建, 筛选出中药成分、活性成分、毒性成分, 进而研究其分子机制。

王耘等^[24]采用频数分析和关联规则 Apriori 算法, 从 90 种益智方剂中挖掘出了 6 条核心药性组合模式。顾浩等^[25]通过整理单味药药性与功效的数据, 利用关联规则算法, 挖掘出各功效所对应的药性组合, 全面阐述了中药药性、功效的关联性。

2.3.2 中药作用的靶点预测

预测化学成分对应蛋白靶点。可参考的靶点分析平台包括: drugCIPHER 网络模型^[26]、PharmMapper^[27]等。高健等^[28]提出复方协同靶点挖掘计算方法, 基于左金丸筛选抗癌作用的协同靶点对 NFκB1 和 c-JUN, 并被斑马鱼实验和临床大数据结果验证。

2.3.3 协同药物组合预测

组合用药具有增效减毒的效果。孙怡等^[29]基于药物的药理特性, 靶向网络设计参数辅以药物作用转录组数据反向过滤, 构建半监督学习模型 RACS 高效预测协同作用药物组合, 在细胞系和动物模型均得到验证。闫鑫森等^[30]设计了无需用药前后组学数据的计算筛选方法 H-RACS, 基于药物化学结构、药物靶点和细胞系的基准表达谱, 预测协同药物组合。该方法在独立测试集 DREAM 数据中预测最协同的 5% 药物组合的精确度为 67%, 显示了在识别协同作用的药物组合方面具有巨大潜力。

2.3.4 复方与疾病机制研究

中药包含多种活性成分, 分析多种疾病靶点和药物靶点之间相互作用的信号通路, 构建药物-靶点-通路-疾病的治疗网络模型, 可合理推测中药机制和新适应症。李翔等^[31]发现复方丹参中有 9 个活性成分可以调控 42 个与心血管疾病相关的基因, 涉及到糖尿病、高血压等 30 多种疾病。李梢等^[32]提出了“网络靶标”的概念与方法, 综合疾病、药物

等定性/定量信息, 度量药物干预疾病的生物网络效应, 从而揭示药物作用机制。该团队^[33]总结了基于生物网络关系推断理论与方法, 在致病基因与药物靶标预测、疾病标志物识别等方面有良好的性能。多成分-多角度解析中药的物质基础和作用机制, 已是当前常用研究策略, 并成功应用于六味地黄丸、复方丹参滴丸、血必净等多种中药复方机制研究^[34, 35, 36]。

2.3.5 体内代谢成份预测技术

了解中草药活性成分在机体内的代谢过程对阐释中药的药效物质基础具有重大意义, 然而中药的活性成分多样性、代谢类型多样性、代谢物浓度低、内源性物质干扰大等问题从不同程度上导致代谢产物的鉴定受到阻碍^[37]。

目前中草药体内代谢研究主要是通过超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱法 (UPLC-Q-TOF-MS/MS) 对样本进行分析, 该过程会产生大量质谱-色谱库, 研究人员对谱库进行分析推断, 从而分离鉴定潜在的代谢产物。如探究不同种属的山茶花, 其活性成分和代谢组间的差异性^[38], 探究槲皮素在不同炮制方式下所表现出的代谢特征^[39]。

然而, 实验验证的代谢产物有限, 研究者基于中药化学组日常积累的大量数据, 利用人工智能算法推断化合物的体内代谢产物。如陈子鲲等构建 MetNC^[40]利用中药化合物结合前后变化规律, 推断新成分潜在的代谢产物。也有研究针对质谱数据推断代谢产物结构信息^[41, 42, 43]。

2.3.6 复方分析技术

复方成分复杂, 多成分相互作用明显。复方药效物质基础解析是中医药网络药理学的重点和难点。高健等^[44]建立了一种复方拆解技术, 应用于抗失眠复方“酸枣仁汤”发现, “君”药酸枣仁主要作用于神经突触界面的神经递质释放, “臣”药知母茯苓可调节免疫, 而“佐”药川芎和“使”药炙甘草, 均可靶向雌激素和孕激素, 影响内分泌系统。这种“君臣佐使”不同中药分工, 解释了“酸枣仁汤”方剂对多类失眠症普遍起效的协同药效机制。陈子鲲等^[45]建立了网络比较药理学技术, 以三种治疗慢性肝病的经典复方 (茵陈蒿汤、黄芪汤和一贯煎) 为例, 探究“同病异治”的共同和不同作用机制。该分析策略, 使用功能模块化的节点去映射整体网络, 并基于实验和文献校对功能模块的真实性与合理性。可应用推广于其他中医药复方的

“病-证-方”关联性分析, 并为进一步理解中药复方作用机制提供一种新的理解思路。

2.3.7 安全性预测

传统的中药安全性评估模式是利用动物模型或体外细胞模型等生物技术方法来检测安全性相关指标, 但是这种模式周期长、花费高、效率较低。将信息学算法或机器学习模型与中药安全性预测相结合, 包括基于中药成分结构、基于“疾病-基因-靶点-药物”相互作用网络或基于代谢组学和基因组学来预测中药安全性。厦门大学纪志梁团队^[46]构建了药物不良反应数据库, 实现对药物临床安全的广谱、量化评估^[47]。颜彩琴等^[48]开发了一个深度学习的模型, 通过构建多层人工神经网络从大量的数据中自动学习毒性化合物的结构特征。除了以结构为基础进行预测, 刘红杰等^[49]基于神经网络模型, 结合传统中药药性理论, 对中药肾毒性进行相关性检验, 筛选出相关性变量因素, 结果显示肾毒性/非肾毒性中药与四性、五味归属具有相关性。

何健等^[50]利用 CTD 数据库检索出附子致心脏不良反应相关靶点, 构建附子毒性成分致心脏不良反应相关基因靶点网络, 对附子的心脏毒性作用机制进行预测。Zhang 等^[51]获取了 64 个淫羊藿潜在肝毒性成分靶点, 构建靶点相互作用网络, 发现毒性作用机制与氧化应激和细胞凋亡有关。中药毒性往往伴随着代谢组和基因组的变化, Cheng 等^[52]应用芯片实现对配方的治疗潜力进行预测, 并对配方的安全性进行评估。

2.3.8 计算平台及应用

研究人员针对不同需求构建了部分计算平台, 并在中成药解析上取得了进展。张彦琼等^[53]基于证候本体数据多维定量关联病-证-方, 构建平台 SoFDA, 探究异病同治、病证结合、方证对应等中医核心理论。该平台将中医宏观证候、方剂等信息与微观分子机制相联系, 实现从证候本体到基于网络的疾病证候配方关联评估。He 等^[54]构建药用植物多组学整合数据库 MPOD, 收集了已发表的 160 个基因组, 228 个转录组及 5 个代谢组数据, 提供序列比对、系统发育分析、表达谱、基因共表达网络分析等工具。张百霞等^[55]以实体语法系统为理论框架, 建立了“中药作用机理辅助解析系统”, 该平台可实现中药作用机制网络生物学模型的自动建模, 辅助解析中药作用机制, 也能对西药或多个成分自行组方和组分配伍进行作用机制解析。胡亚楠

等^[56]运用决策树建立了基于药理作用的中药药性理论中四性、五味、归经的预测模型,并整合规则信息,建立了药性预测模型及平台,有助于中医药领域的药性研究和发展。李艳等^[57]研发的网络靶标分析专利方法UNIQ系统,预测出靶向类风湿性关节炎血管新生等关键信号通路的备选中药,再结合名医的经验,实现处方的优化。

王毅等^[58]挖掘整理宣肺败毒汤的主要活性成分及靶点,基于网络和靶标功能富集分析,发现宣肺败毒汤的主要化学成分有109个重要靶标富集在病毒感染以及肺部损伤相关的疾病通路上。蔡羽等^[59]从ETCM数据库获取“三药三方”的成分、靶点等信息,分析发现“三药三方”均可以退热、减轻一系列并发症,“三药三方”多重点作用于脾经和肺经,在新冠肺炎初期和中期复方重点作用于肺经和胃经,重症期重点作用于肝经和心经。

3 机遇与展望

习近平总书记在十九大报告中重点强调“坚持中西医并重,传承发展中医药事业”。《中医药发展战略规划纲要》和《国家“十三五”规划纲要》,都明确提出了中医药的发展目标。在中医药发展的新时代新征程中,我们将充分利用大好机遇,精准聚焦制约中医药发展的关键问题,促进我国中医药事业发展。

3.1 数据库的更新与发展

生物信息学与中医药的结合,将会为中药的发展带来契机。为了使中医药走向世界,中药信息学的对象、方法、结构、范围、应用等多方面还需进行大量的理论研究工作。数据库有效性、权威性和完整性需要研究人员及时维护,我们应不断收集更新中药信息数据。

3.2 中药安全性主动评估

针对近年来频繁发生的、以肝损伤为代表的中药安全性问题,虽然有研究表明^[60]我国药物损伤肝毒性94.5%来自西药,中草药只占4.5%,但我们仍需要主动评估中药安全性,科学建立中医药临床安全性评价方法和标准,开展中药特异质毒性研究,推动中药安全性问题解决由“从药找毒”向安全精准用药转变^[61]。

3.3 计算平台整合

中药药效与机制研究涉及多层次、多环节,尽管目前在各自环节已具备一些资源、技术和工具,

在部分中成药取得了突破性的进展,但是可供全景观式、大规模分析的一体化支撑平台还待整合开发。

3.4 智能计算技术

多组学技术的飞速发展推动了生物医学研究进入数据密集型科研新范式,仍需发展智能计算技术,不断改进算法的学习机制,提高计算能力和优化能力,对中药资源进行智能筛选。通过深度学习等方法分析化合物特征,早期评估组方药研发风险。这将有助于大幅度降低药物研究成本,开启智慧中药新时代,实现从数据到知识,从知识到智能的跨越。

3.5 挑战

尽管信息学在中药研究中已取得了不少进展,但是信息计算技术分析得到的结果是否符合客观实际,往往还有待进一步验证。这就要求研究人员深入了解科学问题,寻找合适的验证方法,基于循证医学证据解析结果,加速信息、中药和实验等多学科的融合。

参考文献

- [1] QIU J. Traditional medicine: A culture in the balance[J]. *Nature*, 2007, 448(7150): 126-128.
- [2] 程蒙, 杨光, 黄璐琦. 《中国中药资源发展报告(2019)》综述——中药资源发展七十年历程与展望, *中国食品药品监管*, 2021(3): 17-27.
- [3] TANOLI Z, ALAM Z, IANESVSKI A, et al. Interactive visual analysis of drug-target interaction networks using Drug Target Profiler, with applications to precision medicine and drug repurposing[J]. *Brief Bioinform*, 2018, 10: 1093.
- [4] WISHART D S, FEUNANG Y D, GUO A C, et al. Drug Bank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46(D1): D1074-D1082.
- [5] WANG Y X, ZHANG S, LI F C, et al. Therapeutic target database 2020: enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics[J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(D1): D1031-D1041.
- [6] HECKER N, AHMED J, VON EICHBORN J, et al. Super target goes quantitative: update on drug-target interactions[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(Database issue): D1113-D1117.
- [7] CHEN X, ZHOU H, LIU Y B, et al. Database of traditional Chinese medicine and its application to studies of mechanism and to prescription validation[J]. *British*

- Journal of Pharmacology, 2006, 149(8): 1092-1103.
- [8] ZENG X, ZHANG P, HE W D, et al. NPASS: natural product activity and species source database for natural product research, discovery and tool development[J]. Nucleic Acids Research, 2018, 46(D1): D1217-D1222.
 - [9] CHEN C Y. TCM Database@Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico[J]. PLoS One, 2011, 6(1): e15939.
 - [10] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. Journal of Cheminformatics, 2014, 6: 13.
 - [11] HUANG L, XIE D L, YU Y R, et al. TCMID 2.0: a comprehensive resource for TCM[J]. Nucleic Acids Research, 2018, 46(D1): D1117-D1120.
 - [12] WU Y, ZHANG F L, YANG K, et al. SymMap: an integrative database of traditional Chinese medicine enhanced by symptom mapping[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(D1): D1110-D1117.
 - [13] 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.
 - [14] YE H, YE L, KANG H, et al. HIT: linking herbal active ingredients to targets[J]. Nucleic Acids Research, 2011, 39 (D1): D1055-D1059.
 - [15] YAN D, ZHENG G, WANG C, et al. HIT 2.0: an enhanced platform for herbal ingredients' targets[J]. Nucleic Acids Research, 2022, 50(D1): D1238-D1243.
 - [16] KANG H, TANG K, LIU Q, et al. HIM-herbal ingredients in-vivo metabolism database[J]. J Cheminform, 2013, 5(1): 28.
 - [17] FANG S S, DONG L, LIU L, et al. HERB: a high-throughput experiment-and reference-guided database of traditional Chinese medicine[J]. Nucleic Acids Research, 2021, 49(D1): D1197-D1206.
 - [18] SUBRAMANIAN A, NARAYAN R, CORSELLO S M, et al. A next generation connectivity map: 11000 platform and the first 1, 000, 000 profiles[J]. Cell, 2017, 171(6): 1437-1452.
 - [19] EHRMAN T M, BARLOW D J, HYLANDS P J. Phytochemical informatics of traditional Chinese medicine and therapeutic relevance[J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2007, 47(6): 2316-2334.
 - [20] GORGULLA C, BOESZOERMENYI A, WANG Z F, et al. An open-source drug discovery platform enables ultra-large virtual screens[J]. Nature, 2020, 580(7805): 663-668.
 - [21] FAN M J, YU S M, Hung T C, et al. TTRSIS: A cloud computing platform for rice functional genomics research through a reverse genetics approach[C]. 2011 IEEE 11th international conference on bioinformatics and bioengineering, 2011, 221-227.
 - [22] MCKAY S J, SKIDMORE E J, LAROSE C J, et al. Cloud computing with iplant atmosphere[J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2013, 43: 9. 15. 1-9. 15. 20.
 - [23] LIAO B S, HU H Y, XIAO S M, et al. Global pharmacopoeia genome database is an integrated and mineable genomic database for traditional medicines derived from eight international pharmacopoeias[J]. Sci China Life Sci, 2022, 65(4): 809-817.
 - [24] 成思凡, 张亚慧, 侯旭繁, 等. 基于药性组合模式的益智方剂配伍规律研究[J]. 中国现代中药, 2021, 23(2): 311-315, 364.
 - [25] 顾浩, 王耘, 肖斌, 等. 中药功效-药性组合关联关系研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(7): 1568-1571.
 - [26] LI H, ZHAO L, ZHANG B, et al. A network pharmacology approach to determine active compounds and action mechanisms of ge-gen-qin-lian decoction for treatment of type 2 diabetes[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014, 2014: 495840.
 - [27] WANG X, SHEN Y, WANG S, et al. PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45 (W1): W356-W360.
 - [28] GAO J, YIN Z, WU Z, et al. Probing synergistic targets by natural compounds for hepatocellular carcinoma[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 715762.
 - [29] SUN Y, SENG Z, MA C, et al. Combining genomic and network characteristics for extended capability in predicting synergistic drugs for cancer[J]. Nature Communications, 2015, 6: 8481.
 - [30] YAN X, YANG Y, CHEN Z, et al. H-RACS: a handy tool to rank anti-cancer synergistic drugs[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(21): 21504-21517.
 - [31] 李翔, 吴磊宏, 范晓辉, 等. 复方丹参方主要活性成分网络药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2911-2915.
 - [32] 李梢. 基于网络靶标的药物网络药理学智能和定量分析方法与系统: CN201910902205. 1[P]. 2021-10-01.
 - [33] 李梢, 张鹏, 古瑾, 等. 基于生物网络的关系推断原理、方法与应用[J]. 中国科学: 信息科学, 2022, 52(5): 856-869.
 - [34] ZHAO S, IYENGAR R. Systems pharmacology: network

- p analysis to identify multiscale mechanisms of drug action [J].
- Annu Rev Pharmacol Toxicol*
- , 2012, 52: 505-521.
- [35] LEI W, LI X, LI L, et al. Compound danshen dripping pill ameliorates post ischemic myocardial inflammation through synergistically regulating MAPK, PI3K/AKT and PPAR signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114438.
- [36] ZHOU W, LAI 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.
- [37] 李明鉴, 杨汉梅, 詹固, 等. 基于高分辨质谱数据处理策略的中药活性成分体内代谢产物确证的研究进展[J/OL]. *成都中医药大学学报*, 2022: 1-8.
- [38] WANG Y, KAN Z, WAN X, et al. Differences in chemical composition predictive of in vitro biological activity among commercially important cultivars of genus *Camellia*[J]. *Food Chem*. 2019, 297: 124950.
- [39] LIN S, ZHANG H, SIMAL-GANDARA J, et al. Investigation of new products of quercetin formed in boiling water via UPLC-Q-TOF-MS-MS analysis[J]. *Food Chem*, 2022, 386: 132747.
- [40] CHEN Z, YAN D, ZHANG M, et al. MetNC: predicting metabolites in vivo for natural compounds[J]. *Front Chem*, 2022, 10: 881975.
- [41] BWAUXIS Y, GWNTA-JOUEVE G. MetWork: a web server for natural products anticipation[J]. *Bioinformatics*. 2019, 35(10): 1795-1796.
- [42] LIN S, ZHANG H, SIMAL-GANDARA J, et al. Investigation of new products of quercetin formed in boiling water via UPLC-Q-TOF-MS-MS analysis[J]. *Food Chem*, 2022, 386: 132747.
- [43] FOX RAMOS A E, PAVESI C, LITAUDON M, et al. CANPA: Computer-assisted natural products anticipation [J]. *Anal Chem*, 2019, 91(17): 11247-11252.
- [44] GAO J, WANG Q, HUANG Y, et al. In silico study of anti-insomnia mechanism for suanzaoren prescription[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 925.
- [45] CHEN Z, WANG X, LI Y, et al. Comparative network pharmacology analysis of classical TCM prescriptions for chronic liver disease[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1353.
- [46] HUANG L H, HE Q S, LIU K, et al. ADReCS-target: target profiles for aiding drug safety research and application[J]. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46: D911-D917.
- [47] LIU K, DING R F, XU H, et al. Broad-Spectrum profiling of drug safety via learning complex network[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 107(6): 1373-1382.
- [48] 颜彩琴, 范睿琦, 宁雨坪, 等. 深度学习模型在中药毒性预警中的应用和前景[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(3): 231-240.
- [49] 刘红杰, 董含秋, 陈亮, 等. 基于神经网络模型预测中药肾毒性的研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(5): 622-629.
- [50] 何健, 吴萍, 董宇, 等. 附子不良反应分析及应用网络药理学对其产生心脏毒性的机制预测[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(5): 1010-1018.
- [51] ZHANG L, WANG T, XU Z Y, et al. Study on potential hepatotoxic components and mechanisms of *Epimedium* based on network toxicology prediction and cell biology verification[J]. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 46(10): 2413-2423.
- [52] CHENG H M, LI C C, CHEN C, et al. Application of bioactivity database of Chinese herbal medicine on the therapeutic prediction, drug development, and safety evaluation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132(2): 429-437.
- [53] ZHANG Y, WANG Y K, et al. SoFDA: an integrated web platform from syndrome ontology to network-based evaluation of disease-syndrome-formula associations for precision medicine[J]. *Science Bulletin*. 2022, 67(11): 1097-1101.
- [54] HE S, YANG L, YE S, et al. MPOD: Applications of integrated multi-omics database for medicinal plants[J]. *Plant Biotechnol J*, 2022, 20(5): 797-799.
- [55] 张百霞, 骆四君, 颜静, 等. 中药作用机理辅助解析系统的构建[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(19): 3697-3702.
- [56] 胡亚楠, 王梅, 曹佳, 等. 组分中药药性预测平台构建[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(3): 965-967.
- [57] 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/OL]. *中国中药杂志*, 2022: 1-11.
- [58] 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): 2249-2256.
- [59] 蔡羽, 曾珉, 陈运中. 基于网络药理学中药复方“三药三方”治疗新冠肺炎的分期治疗分析[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(2): 358-384.
- [60] WANG, J B, Song H B, Ge F L, et al. Landscape of DILI-related adverse drug reaction in China Mainland[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022.
- [61] 肖小河. 中医药科学发展: 新时代, 新策略[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(18): 3837-3841.