

网络药理学在中药研究中的应用进展

庄延双^{1,2}, 蔡宝昌², 张自力²

(1.南京中医药大学泰州附属医院,江苏 泰州 225300;2.南京中医药大学药学院,江苏 南京 210023)

摘要:中药具有多成分、多靶点和整体作用的特点,网络药理学具有与中药作用类似的特点,选择网络药理学技术来研究中药的药效物质基础和作用分子机制成为一种趋势。网络药理学技术可以帮助研究人员聚焦所需要研究的蛋白、基因和通路,成为研究人员常用的筛选工具。主要介绍了网络药理学常用研究方法,常用数据库和工具,对网络药理学在中药药效物质基础和作用机制、中药药性理论和中药的毒性作用机制方面的应用进行综述,并对网络药理学在中药应用中面临的挑战及展望进行总结,以期为后续网络药理学在中药中的研究提供一定参考。

关键词:网络药理学;物质基础;药性理论;毒性;中药

中图分类号:R285.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-0482(2021)01-0156-05

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0156

引文格式:庄延双,蔡宝昌,张自力.网络药理学在中药研究中的应用进展[J].南京中医药大学学报,2021,37(1):156-160.

Application Progress of Network Pharmacology in Traditional Chinese Medicine Research

ZHUANG Yan-shuang^{1,2}, CAI Bao-chang², ZHANG Zi-li²

(1. Taizhou Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Taizhou, 225300, China; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: Traditional Chinese medicine (TCM) has the characteristics of multi-component, multi-target and overall action. Network pharmacology has similar characteristics with TCM. Therefore, it is a trend to choose network pharmacology technology to study the material foundation and molecular mechanism of TCM. Network pharmacology technology can help researchers focus on the proteins, genes, and pathways, and become a common screening tool for researchers to conduct research. This paper mainly introduces the common research methods, commonly used databases and tools of network pharmacology, summarizes the material foundation and molecular mechanism of TCM, the properties theory, the toxic mechanism of TCM, the challenges and prospects of network pharmacology in the application of TCM, in order to provide a certain reference for the subsequent research of network pharmacology in TCM.

KEYWORDS: network pharmacology; material foundation; properties theory; toxicity; traditional Chinese medicine

中医药是祖先智慧的结晶,是数千年来实践的产物,具有一定的科学性。中药是以中医药理论为指导用以防病、治病的药物总称。中药经炮制加工后,常以中药饮片入药,可以单方也可复方用药。近年来,中药逐渐走入国际舞台,中药的现代化成为中药研究的核心问题之一,如何揭示中药的药效物质基础、作用的分子机制,以及揭示中药的毒性作用机制成为我们必须解决的问题。中药具有多成分、多靶点、整体性的特点,如何选择一个合适并强有力的工具,来研究中药药效和毒性的科学内涵,成为一

个热点问题。

网络药理学近年来在世界范围内兴起,它是基于系统生物学、基因组学、蛋白组学等学科理论,运用高通量组学数据分析、计算机模拟及网络数据库检索等技术,揭示药物-基因-靶点-疾病相互作用的网络关系,通过网络关系预测药物的作用机制,评估药物的药效、不良反应等,以寻找高效低毒的药物^[1-7]。网络药理学整体性、系统性和综合性与中药多成分、多靶点、整体性的特点具有高度的相似性,运用网络药理学研究中药作用的分子机制成为

收稿日期:2020-03-09

基金项目:国家自然科学基金(82000572)

第一作者:庄延双,女,中药师,E-mail:295331981@qq.com

通信作者:张自力,男,助理研究员,主要从事活血化痰中药防治慢性肝病研究,E-mail:zilizhang88@163.com

近年来研究的常用手段。在中医药现代化进程中,一些研究人员通过参考网络药理学研究思路,探索中医药的本质属性,揭示中医药多途径、多靶点、多成分的综合整体效应方面取得了较好的初步成果^[8-12]。

1 网络药理学常用方法

网络药理学是一个多学科的研究领域,它是通过将计算和实验联合的方法整合大量信息以发现新的药物作用靶点和分子机制的方法。计算方法主要包括图论、统计方法、数据挖掘、建模和信息可视化方法;实验方法包括各种高通量组学技术以及生物学和药理学实验;中药网络药理学的方法包括基于网络的疾病基因预测、药物靶标和药物功能、特定疾病的网络构建、中草药网络构建和药物-基因-疾病共模块定量分析^[13]。

2 网络药理学常用数据库和工具

筛选活性成分及预测成分靶点数据库:中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>) [设定口服生物利用度(OB)和类药性(DL)的数值筛选活性成分], Swiss Target (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), 中药整合药理学平台(TCMIP, <http://www.tcmip.cn/>) 数据库, PharmMapper (<http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/index.php>) 数据库; 疾病靶点常用的筛选数据库: TTD 疾病靶点筛选数据库 (<https://db.idrblab.org/ttd/>), GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>), Dis Ge NET 数据库 (<http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu,Version5.0>), CTD (The Comparative Toxicogenomics Database) 数据库, DigSee (<http://210.107.182.61/geneSearch/>) 与人类孟德尔遗传数据库 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM), Drugbank 疾病靶点筛选数据库 (<https://www.drugbank.ca/>) 等; 疾病和成分蛋白互作信息数据库: TCMIP 内嵌了 HAPPI、Reactome、MINT (Molecular Interaction Database)、OPHID (Online Predicted Human Interaction Database)、DIP (Database of Interacting Proteins) 等数据库, omicshare 平台 (<http://www.omicshare.com/>); 蛋白和蛋白互作关系数据库如 String 数据库 (<http://www.string-db.org/,version10.5>); 成分-靶点-通路-疾病等相关关系可通过 Cytoscape 3.2.1 (<http://www.cytoscape.org/>) 软件进行构图; GO 富集分析及信

号通路分析,主要通过 DAVID 平台或 Cytoscape 软件中的 GO 富集分析,用 KEGG 对信号通路进行分析^[14-21]。

3 网络药理学在中药中的研究进展

3.1 中药药效物质基础和作用机制的研究

中药药效物质基础是中药对某种疾病产生作用的全部药效成分的总和。目前研究中药药效物质基础的方法有系统分离法、血清药物化学、谱效相关和药动学-药效学(PK-PD)等方法。中药是如何在体内产生作用,其分子机制是什么,随着网络药理学的发展和普及,运用网络药理学的方法预测中药药效物质基础和作用机制也成为一种趋势^[22-25]。

3.1.1 单味中药药效物质基础和作用机制研究

吴丹等^[26]运用网络药理学技术对柴胡抗抑郁机制进行了预测,在运用 TCMSP 数据库和前期研究的基础上选择了 15 个活性成分进行后续靶点的预测,在 DRAR-CPI 服务器中筛选活性成分的靶点,并进一步运用 GeneCards 和 OMIM 数据库聚焦与抑郁症相关的靶点,绘制成分-靶点网络图及蛋白互作网络图,最后发现柴胡主要涉及细胞过程、代谢过程、对应激的应答等生物过程,通过调节 PI3K-AKT、MAPK、Rap1、Ras、FoxO 和 neurotrophin 等信号通路来发挥抗抑郁作用。徐雅等^[27]研究了车前子降压的作用机制,运用网络药理学技术预测到了高车前苷、二氢五羟黄酮、海波拉亭、列当苷、谷甾醇、槲皮素等活性成分,并对其进行后续靶点和通路预测,预测到与治疗高血压相关的靶点 90 个,GO 富集结果有 34 个条目,KEGG 通路富集到 36 条信号通路,揭示了车前子降压的主要信号通路为 PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路和 TNF 信号通路等。

中药中的活性成分群也可以运用网络药理学知识来预测其成分群发挥作用的物质基础和作用的分子机制。张王宁等^[28]在课题组前期研究的基础上发现黄芪中的黄酮类化合物对肾病综合征具有一定的疗效,对鉴定出的黄酮类成分利用 TCMSP 和 TCMID 数据库进行筛选,共筛选出 20 种活性成分,结果表明黄芪总黄酮主要涉及炎症反应过程、氧化应激过程、凋亡与自噬等生物过程,通过调节 AGE-RAGE、PI3K/Akt、VEGF、IL-17 和 MAPK 等信号通路来发挥治疗肾病综合征的作用。邵君傲等^[29]对黄连中的总黄酮治疗糖尿病的机制进行预测,黄连总生物碱通过协同调节与炎症反应、胰岛素

抵抗、糖脂代谢、胰岛 β -细胞功能相关的靶点及通路,对糖尿病起到治疗作用。

3.1.2 中药药对和复方药效物质基础研究 中药复方为中医临床用药的主要形式,它在遵循“君、臣、佐、使”组方原则、七情配伍原则及性味主治理论的基础上对疾病进行治疗。且可随症加减,体现了中医治疗疾病的优势和特色。中药复方经过数千年的实践疗效确切,具有一定的科学性。药对配伍作为一种经典又有效的方式,在临床应用中也发挥着非常重要的疗效。药对是经典方剂配伍的核心与用药灵魂,药对作为单味药的延续及复方用药的基础,必然也将成为未来研究的热点。

孙凯等^[30]对杜仲-牛膝治疗腰痛的物质基础和机制进行研究,共筛选到 45 个活性成分,其中 28 个化学成分属于杜仲,20 个化学成分属于牛膝,共有 3 个化学成分;与治疗腰痛疾病共有靶点 179 个;GO 富集分析到 183 个条目,KEGG 富集分析确定了 154 条信号通路,初步预测了杜仲-牛膝治疗腰痛的机制。许海燕等^[31]对消渴病中的核心药对柴胡-黄芩治疗糖尿病的理法-方药-成分-活性关联性进行研究,柴胡-黄芩药对中的黄酮类化合物易与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 及糖原合成酶激酶- β 形成较好的对接模式与较高亲和力,具有治疗糖尿病的活性。宗阳等^[32]对“黄芩-黄连”治疗 2 型糖尿病的作用机制进行预测,共筛选到活性成分 42 个,其中 29 个化学成分属于黄芩,13 个化学成分属于黄连,黄芩-黄连中的活性成分主要通过 DPP4、PPARG、IL6、PPARD、TNF 等靶点调节炎症细胞因子,作用于胰岛素受体协同治疗 2 型糖尿病。彭修娟等^[33]构建当归六黄汤治疗糖尿病的中药-活性成分-关键靶标-作用通路关系,采用网络药理学进行预测初步聚焦了当归六黄汤治疗糖尿病的物质基础和作用机制。

3.2 中药药性理论研究

中药药性理论包括:四气、五味、升降浮沉和归经。由于古代人限于年代的制约,对于药性理论往往基于“取类比象”的思维,难以阐明中药药性理论的物质基础,尚未建立客观量化的指标,于是选择一个方法来揭示中药药性理论的科学内涵成为大势所趋。随着网络药理学的发展,中药药性理论也迈向了靶点-成分的阶段。越来越多的研究对于中药的寒热属性^[34],酸、苦、甘、辛、咸的特点^[35],升降浮沉及归经理论的科学内涵进行揭示。

现代学者认为中药的寒热属性是作用于机体后的效应表达的高度概括,从生物效应的角度区分中药的寒热属性,成为研究中药寒热属性的一个突破口^[36]。黄丽萍等^[37]选取了几个代表性的寒热代表性药物,并检测其作用于大鼠后的生物效应,通过 C&R 分类回归计算和 C5.0 算法,发现中药寒热属性与能量代谢关系密切。中药酸、苦、甘、辛、咸的物质基础已经基本明确,利用网络药理学的相关知识可以将药物、疾病、靶点和通路联系起来,深入揭示某类病症的中药作用机制。陶谨等^[38]发现甘、苦味中药常用于消渴病的治疗,通过网络药理学进行分析发现甘味药中的皂苷类成分主要作用于胰岛素、胰岛素及胰腺分泌等通路,刺激胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗,促进葡萄糖利用;苦味药中的黄酮和生物碱等成分主要作用于丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-Akt、过氧化物酶体增殖物激活型受体 (PPAR) 等通过参与调控炎症因子,促进糖异生,改善内分泌,调节糖脂代谢等生理过程。中药的归经是指中药作用定位于人体相应的经络和脏腑,现代学者多用药效与归经的相互关系来阐明中药的归经。李立等^[39]运用网络药理学知识对不同归经的芳香类药物藿香和苍术对甲型 H1N1 流感免疫相关通路的差异进行比对,发现归肺经的藿香治疗效果更好,苍术作用于与甲型 H1N1 流感相关的作用靶点、炎症通路和免疫通路比藿香相比相对较少。现代研究中,中药的升降浮沉多从药效观察、生物物理、子午流注、数理统计、中药药性量子等众多角度进行研究,随着网络药理学的发展将有助于阐释中药的升降浮沉属性,揭示其科学内涵。

3.3 中药毒性作用机制研究

中药具有两面性,同时具有疗效和毒性。传统中医认为毒性是药物的偏性,现代则一般指药物对机体所产生的不良影响及损害性。2015 年版《中国药典》将有毒中药分为 3 个等级,即大毒、有毒、小毒,如何更好地评价中药的安全性成为亟需解决的问题,网络毒理学的出现为解决这个问题提供了一个强有力的方法和工具。网络毒理学是通过对网络中特定组分进行毒理学相关性分析,从生物整体水平阐释中药毒性机制的一门学科^[40]。网络毒理学可以建立毒性-毒性成分-毒性靶点-效应途径的相互作用网络,通过分析特定组分的毒理学特性,初步预测毒性物质基础和分子机制,最后根据预测的结果

用整体动物实验和细胞实验验证。随着网络毒理学的发展,国内学者们在中药毒性方面有了进一步的探索。董一珠等^[41]对雷公藤主要活性成分,也是毒性成分的二萜类成分、三萜类成分和生物碱类成分的药效和毒性机制进行预测,结果发现雷公藤的成分可诱导细胞凋亡,同时可作用于肝脏代谢酶系统,在体内蓄积中毒。四逆汤中的附子为生附子具有大毒,李志勇等^[42]运用网络药理学富集到附子毒-效的共享基因靶点,同时富集到甘草和干姜对附子进行减毒存效的共享基因,揭示了甘草和干姜可能通过调控免疫-炎症反应信号等途径来降低附子的毒性。

4 网络药理学在中药应用中面临的挑战和展望

网络药理学的出现突破了单一靶点的研究模式,转为“网络靶标”的研究模式;随着网络药理学的发展,网络药理学在阐明中药的药效物质基础和作用机制、中药药性理论、中药的毒性作用机制方面有了很大突破,对于中药实现现代化,走向国际舞台提供了一定基础。网络药理学作为后起之秀,在提供新的研究方式的同时,也存在着许多不足。网络药理学需要从数据库中匹配信息,但现有数据库的完整性和准确性需要进一步的提高,且数据库内容多为当前热点问题,存在以偏概全的问题,同时现有专属于中药的网络数据库较少;故未来网络药理学研究需要加强数据库的建设,尤其是中药网络数据库的建设,提高预测的准确性。中药本身成分复杂,经过人体吸收后在体内代谢酶的代谢下转为其代谢物,起到作用的并非全是中药的原型成分,同时中药的生物利用度、组织分布等无法客观量化,所以网络药理学需要结合血清化学、药效学与药动学的相关知识,对中药化学成分进行量化分析,进一步细化其分析方法。通过网络数据库及计算机软件得到的成分-靶点之间的作用机理较模糊,缺乏相应的验证手段等问题,这就要求学者们在得到结果后要深入理解疾病的内在联系,对结果有较为准确的解析,寻找合适的验证方法,未来的网络药理学将需要计算、临床和实验等多学科的深入融合才能持久发展。

尽管网络药理学尚处于初级阶段且有些许不足,但其在中药中的研究已经取得了较为可观的进展,这种新颖的方法将为中药现代化开辟新的方向,有助于在中药研究领域挖掘出新的见解。随着中药基础学科的进一步发展,各种组学技术、高内涵技术的引入,计算机技术和实验方法的不断完善,将会

更加明确地揭示中药药效物质基础、作用机制、中药药性理论和中药毒性方面的难题,未来充分揭示中药的神秘面纱指日可待!

参考文献:

- [1] WANG N, ZHENG Y, GU J, et al. Network-pharmacology-based validation of TAMS/CXCL-1 as key mediator of XIAOPI formula preventing breast cancer development and metastasis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14513.
- [2] LYU M, YAN CL, LIU HX, et al. Network pharmacology exploration reveals endothelial inflammation as a common mechanism for stroke and coronary artery disease treatment of Danhong injection [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15427.
- [3] HONG M, LI S, TAN HY, et al. A network-based pharmacology study of the herb-induced liver injury potential of traditional hepatoprotective Chinese herbal medicines [J]. *Molecules*, 2017, 22(4): 1-14.
- [4] YUE SJ, XIN LT, FAN YC, et al. Herb pair Danggui-Honghua: Mechanisms underlying blood stasis syndrome by system pharmacology approach [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40318.
- [5] KANG GL, LI S, ZHANG JF. Entropy-based model for interpreting life systems in traditional Chinese medicine [J]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2008, 5(3): 273-279.
- [6] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略 [J]. *中草药*, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [7] WU M, MA CH, WU Y, et al. Simultaneous LC analysis of five bioactive alkaloids in an anti-angiogenesis herbal formula, qing-Luo-Yin [J]. *Chromatographia*, 2008, 68(7/8): 579-585.
- [8] LI S. Network systems underlying traditional Chinese medicine syndrome and herb formula [J]. *Curr Bioinform*, 2009, 4(3): 188-196.
- [9] 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.
- [10] LI HY, ZHAO LH, 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]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2014, 2014: 1-12.
- [11] 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.
- [12] 袁海建, 李国银, 姜俊, 等. 半夏-厚朴药对抗肿瘤功效物质基础及作用机制研究新思路 [J]. *中草药*, 2018, 49(8): 1924-1931.
- [13] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.
- [14] 杨倩, 吕莉莉, 孙蓉. 基于网络药理学的丹参川芎嗪注射液作用机制分析 [J]. *中草药*, 2018, 49(11): 2606-2613.
- [15] 张晓囡, 张军平, 徐士欣, 等. 基于网络药理学的黄连解毒汤治疗高血压潜在机制研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(24): 5865-

- 5875.
- [16] 杨柳, 张王宁, 刘月涛, 等. 基于网络药理学的黄芪治疗肾病综合症的机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(8): 1828-1837.
- [17] 郝俊霞, 高梓森, 高皓, 等. 基于网络药理学的雷公藤肾毒性机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 142-151.
- [18] 郑义蕾, 王潇, 刘芳, 等. 基于网络药理学的厚朴“发汗”科学内涵探究[J]. 中草药, 2019, 50(8): 1857-1862.
- [19] 黄桂锋, 郑晓虹, 麦喆研, 等. 基于网络药理学探究三七治疗冠心病的潜在作用机制[J]. 中国药房, 2019, 30(14): 1959-1965.
- [20] 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]. 药学学报, 2018, 53(10): 1670-1679.
- [21] 李亚梅, 彭壮, 徐佳, 等. 夏枯草抗乳腺癌成分-靶点-通路的网络药理学研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(8): 1021-1027.
- [22] 李飞, 赵原, 蔺瑞, 等. 中药复方药效物质及作用机制研究进展[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(13): 1037-1044.
- [23] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [24] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学: 中药复方作用机制研究新视角[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2873-2876.
- [25] 田赛赛, 杨健, 赵静, 等. 网络生物学在中医药研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(2): 274-280.
- [26] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 基于网络药理学的柴胡抗抑郁作用机制研究[J]. 药学学报, 2018, 53(2): 210-219.
- [27] 徐雅, 赵勤. 基于网络药理学的车前子降压作用机制研究[J]. 大理大学学报, 2019, 18(8): 33-38.
- [28] 张王宁, 高耀, 李科, 等. 基于网络药理学的黄芪总黄酮治疗肾病综合症的机制研究[J]. 药学学报, 2018, 53(9): 1429-1441.
- [29] 邵君傲, 李佳川, 顾健, 等. 基于网络药理学的黄连总生物碱防治糖尿病的作用机制研究[J]. 中药材, 2019, 42(6): 1374-1379.
- [30] 孙凯, 魏戌, 朱立国, 等. “杜仲-牛膝”药对治疗腰痛机制的网络药理学探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(8): 935-942.
- [31] 许海燕, 彭修娟, 陈衍斌, 等. 基于网络药理学的“柴胡-黄芩”药对治疗糖尿病的“理法-方药-成分-靶标-活性”关联研究[J]. 药科学报, 2018, 53(9): 1414-1421.
- [32] 宗阳, 董宏利, 陈婷, 等. 基于网络药理学黄芩-黄连药对治疗2型糖尿病作用机制探讨[J]. 中草药, 2019, 50(4): 888-894.
- [33] 彭修娟, 许海燕, 陈衍斌, 等. 当归六黄汤治疗糖尿病的网络药理学作用机制分析[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(8): 952-958.
- [34] 荀丽英, 仲宗亮, 邱振刚. 中药升降浮沉理论的现代实验研究现状[J]. 成都中医药大学学报, 2013, 36(1): 122-124.
- [35] 王珂欣, 高丽, 周玉枝, 等. 基于网络药理学的苦参碱抗肝癌作用及机制研究[J]. 药科学报, 2017, 52(6): 888-896.
- [36] 姜森, 吕爱平. 基于药物生物效应的中药寒热属性分类研究策略[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(11): 2149-2152.
- [37] 黄丽萍, 朱明峰, 余日跃, 等. 基于生物效应的中药寒热药性判别模式研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3353-3358.
- [38] 陶瑾, 姜民, 陈露莹, 等. 基于中药性味理论和网络药理学方法的治疗消渴方药作用机制研究[J]. 药科学报, 2017, 52(2): 236-244.
- [39] 李立, 寇爽, 赵静, 等. 藿香、苍术对甲型 H1N1 流感免疫调节差异的生物信息学分析[J]. 中医杂志, 2016, 57(12): 1011-1014.
- [40] 范晓辉, 赵筱萍, 金焯成, 等. 论建立网络毒理学及中药网络毒理学研究思路[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2920-2922.
- [41] 董一珠, 张冰, 林志健, 等. 基于网络药理学的雷公藤效毒作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3460-3467.
- [42] 李志勇, 鲍红娟, 张硕峰, 等. 四逆汤配伍环境下的附子“效-毒网络”交集调控研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 733-738.

(编辑:董宇)