

基于网络邻近度的活性物质筛选:原理与应用

刘梦晨¹, 范庆², 周鹤峰¹, 阳小燕¹, 汪泽¹, 尹田鹏¹, 何希瑞¹, 崔国祯^{1*}

(1. 遵义医科大学珠海校区 生物工程学院, 广东 珠海 519041;

2. 遵义医科大学珠海校区 基础教学部, 广东 珠海 519041)

摘要: 活性物质的筛选在疾病预防和治疗中具有至关重要的作用。然而,传统方法在复杂疾病药物筛选时存在一定的局限性。随着网络医学的发展,基于蛋白质相互作用网络的虚拟筛选技术为活性物质的发现提供了新的途径。基于网络医学框架的网络邻近度计算方法表现尤为突出。本文介绍了新开发的计算平台ZMUpredict,该平台基于网络邻近度原理,整合疾病基因和活性物质的靶点,能够快速预测候选活性物质对疾病的潜在疗效。用户提交活性物质靶点和疾病基因集后,平台能够自动生成分析结果,并通过Z值和P值量化活性物质靶点与疾病模块之间的网络距离,从而评估其治疗潜力。此外,该平台还支持联合用药分析和子网络提取功能。本文通过以山茶油活性成分筛选为例,展示了该平台在天然产物和中药研究中的应用前景。ZMUpredict为研究人员提供了便捷的虚拟筛选工具,即使不具备编程技能的用户也能利用网络医学方法开展高效的活性物质虚拟筛选,为复杂疾病的药物发现提供强有力的技术支持。

关键词: 网络医学;网络邻近度;活性物质筛选;老药新用;中药

中图分类号:R914.2

文献标志码:A

文章编号:0253-2395(2025)02-0314-08

Screening of Active Ingredients Based on Network Proximity: Principle and Application

LIU Mengchen¹, FAN Qin², ZHOU Hefeng¹, YANG Xiaoyan¹, WANG Ze¹, YIN Tianpeng¹, HE Xirui¹, CUI Guozhen^{1*}

(1. School of Bioengineering, Zhuhai Campus of Zunyi Medical University, Zhuhai 519041, China;

2. School of Basic Education, Zhuhai Campus of Zunyi Medical University, Zhuhai 519041, China)

Abstract: Screening active ingredients is critical for disease prevention and treatment. However, traditional screening methods face challenges in addressing complex diseases. With the advent of network medicine, virtual screening based on protein interaction networks has emerged as a promising approach for discovering bioactive ingredients. Within this framework, the network proximity approach quantifies the relationships between disease-related genes and the molecular targets of candidate compounds, enabling systematic and efficient drug screening. This study introduces ZMUpredict, a platform that applies network proximity principles that integrates disease genes and drug targets to predict an ingredient's potential efficacy. By submitting ingredient targets and disease gene sets, users can obtain results that quantify the network distance between drug targets and disease genes, expressed as Z-scores and P-values, providing valuable insights into therapeutic potential. In addition to analyzing individual ingredient, the platform supports combination drug assessments and subnetwork extraction. By employing the screening of active ingredients in Camellia oil as a case study, this paper demonstrates the platform's applications in natural products and traditional Chinese medicine research. ZMUpredict provides a user-friendly virtual screening tool that harnesses the power of network medicine, enabling efficient ingredient screening

收稿日期:2024-10-02;接受日期:2024-12-30

基金项目:贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2023]一般071);广东省普通高校创新团队项目(2024KCXTD005)

作者简介:刘梦晨(2000—),男,湖北黄冈人,硕士研究生,研究方向为生物活性物质筛选。E-mail:2731382028@qq.com

* 通信作者:崔国祯(CUI Guozhen),E-mail:cgzum@hotmail.com

引文格式:刘梦晨,范庆,周鹤峰,等.基于网络邻近度的活性物质筛选:原理与应用[J].山西大学学报(自然科学版),2025,48(2):314-321. DOI:10.13451/j.sxu.ns.2024173.

without requiring programming expertise, and supporting drug discovery for complex diseases.

Key words: network medicine; network proximity; active ingredient screening; drug repurposing; traditional Chinese medicine

0 引言

传统的药物筛选方法主要依赖于高通量筛选技术和基于靶标的筛选策略。高通量筛选通过体外测试大量化合物以发现潜在药物,尽管该方法具有规模大、技术成熟的优势,但其成本高昂、筛选周期较长,对复杂疾病的成功率偏低,存在明显的局限性。基于靶标的筛选策略则聚焦于特定的生物靶点进行药物设计与筛选。然而,随着对疾病病理机制研究的深入,越来越多的证据表明,许多疾病的发生并非由单一靶点引发,而是由多个因素和复杂的分子网络共同作用。单靶点策略在应对这些复杂疾病时难以有效解决多因素疾病的系统性问题,疗效有限^[1]。此外,传统筛选方法往往忽略了生物网络中基因、蛋白质的相互作用及多层次生物系统之间的复杂联系,在复杂疾病治疗中的应用存在显著局限性。

为克服传统筛选方法的局限性,近年来提出了基于网络靶标的活性物质筛选方案^[2]。其中,基于疾病模块与药物靶标在生物网络中的邻近度,通过量化其在网络中的距离,提供了一种系统化的药物筛选策略^[3]。网络邻近度方法与传统网络药理学方法的主要区别在于预测药物或者活性成分的原理不同。本文将系统阐述基于网络邻近度筛选方法的理论基础、实施步骤及其在中药与西药活性物质筛选中的应用,期望为药物研发和疾病机制研究提供更具系统性和前瞻性的理论支持与实践参考。

1 基于网络邻近度的活性物质筛选原理与方法

1.1 网络邻近度的原理

网络医学是一种基于人类蛋白质相互作用组(interactome)研究疾病机制的理论框架,最早由美国哈佛医学院的Barabási教授及其团队提出^[4]。网络医学的核心观点是,由于细胞内外复杂的分子功能相互依赖,大多数疾病的发生并非由单一基因异常引起,而是由多个分子

网络的紊乱所导致^[4]。通过对这些复杂网络的深入分析,研究者能够更加全面地理解疾病的分子基础。基于网络医学的研究结果表明,某些疾病的相关基因或蛋白质往往聚集于人类蛋白质相互作用组的特定区域,形成所谓的“疾病模块”^[4]。这些模块由疾病的分子决定因素组成。精确识别并分析这些模块对于系统性理解疾病的病理机制至关重要。通过量化“疾病模块”之间的重叠与分离程度,学者们引入了基于网络的分离度(s_{AB})这一指标,以评估不同模块间的相互关系。如果两个“疾病模块”在蛋白质相互作用组中存在重叠,提示这两种疾病可能具有相似的分子机制和临床表现^[5]。因此,基于人类蛋白质相互作用网络的研究不仅能够揭示疾病-疾病之间的关联,还为药物-疾病、药物-药物关系的研究提供策略。

在此基础上,基于网络医学框架的网络邻近度(network proximity)方法应运而生。该方法通过收集疾病基因集合与活性物质靶点,量化二者在网络中的距离,从而实现药物的快速筛选^[6-7]。本文中,活性物质包括中药、功能食品的活性成分以及西药化合物。研究表明,活性物质与疾病之间的网络邻近度越小,表明该物质对特定疾病的干预潜力越大。这种研究方法的思路属于网络药理学研究范畴,强调从系统角度解释药物作用机制^[8],并与中医通过调节生物网络以恢复机体平衡的理念^[6]具有相似性。此外,基于该方法的网络分析,优势之一是特别适用于复杂疾病的“老药新用”筛选^[9]。

在网络邻近度方法中,复杂的细胞系统被简化概括为由节点和边构成的网络,其中节点代表系统的组成部分,包括代谢物、蛋白质、RNA分子和基因,边则表示它们之间的物理、生化或功能的相互作用。通过这种方式,可以构建细胞成分的相互作用网络^[10]。在基于人类蛋白质相互作用网络的虚拟药物筛选中,“网络邻近度”用于量化活性物质靶点与疾病基因(疾病模块)之间的相互作用^[11]。原理如图1所示,红色节点代表与

疾病相关的基因,绿色和蓝色节点分别代表药物成分A和成分B的靶点。通过计算各成分的靶点与疾病基因之间的距离,可以评估不同成分对特定疾病的治疗潜力。通常,活性物质靶点距离疾病模块越近,说明其对该疾病的潜在治疗效果越显著^[3]。右下方的公式展示了如何通过统计值计算成分的排名,以确定成分A而非成分B更适合治疗某一疾病。图2(a)列举了该方法在不同生物活性物质中的应用实例,包括解酒及预防酒精性肝病^[12-13]、改善睡眠^[14-16]以及防治结肠癌^[17]。

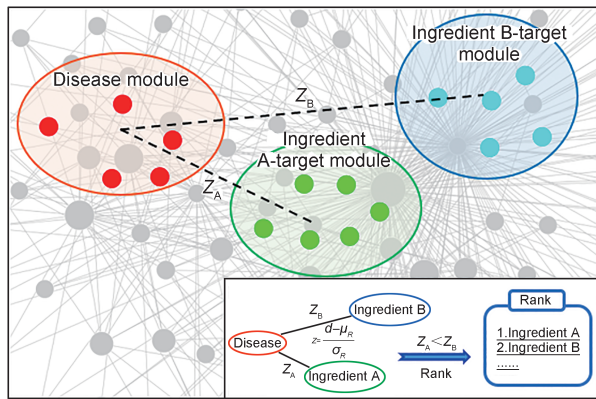


图1 网络邻近方法筛选活性物质的原理图

Fig. 1 Schematic diagram of network proximity-based active ingredient prediction

1.2 网络邻近度的应用与方法

在人类蛋白质相互作用网络中,有多种方法可用于量化药物-疾病之间的距离。Barabási等提出了一种基于网络的无监督和无偏见的框架,用于评估药物靶点与疾病基因之间的关联性。他们的研究比较了五种量化方法,通过测量药物与疾病在蛋白质相互作用组中的距离来评估药物-疾病的关系^[11]。其中,最近距离 $[d_c, \text{公式}(1)]$ 在识别已知药物-疾病关联方面表现出了最佳的准确性。该方法通过计算每个药物的靶点到最近疾病基因的平均距离,作为药物-疾病的邻近度^[11]。

$$d_c(S, T) = \frac{1}{\|T\|} \sum_{t \in T} \min_{s \in S} d(s, t), \quad (1)$$

其中,最近距离 $d_c(S, T)$ 用于表征药物-疾病的邻近度, S 表示疾病基因集合, T 表示活性物质靶点集合; s 表示集合 S 中的元素,即单个疾病基因; t 表示集合 T 中的元素,即单个活性物质靶点; \min 函数用于取最小值; $\|T\|$ 表示活性物

质靶点的数量。在计算药物-疾病网络邻近度后,还需考虑活性物质靶点和疾病基因的数量及其在蛋白质-蛋白质相互作用(Protein-Protein Interaction Networks, PPI)网络中的连接状态,以构建参考邻近度分布。接下来,通过公式(2)计算邻近度的相对大小 Z 值和 P 值。其中, $\mu_d(S, T)$ 表示参考分布的均值, $\sigma_d(S, T)$ 表示参考分布的标准差。当 Z 值小于0且 P 值小于0.05时,预测结果表明识别的活性成分极有可能对该疾病有效^[18],根据 Z 值倒序可以对候选的活性成分进行排序。

$$Z(S, T) = \frac{d_c(S, T) - \mu_d(S, T)}{\sigma_d(S, T)}. \quad (2)$$

尽管网络邻近度方法在活性物质筛选中具有广阔的应用前景,但其实施过程需要一定的编程技能,这对缺乏编程背景的医药研究人员构成了挑战。为此,我们建立了在线平台ZMUpredict (<http://www.zmupredict.cn/>),集成了邻近度计算、子网络提取和联合用药分析三个模块(图2(b))。研究人员只需上传包含活性成分靶点和疾病基因的CSV文件,系统即可自动计算网络邻近度,并生成相应的 Z 和 P 值,快速识别潜在的有效成分。

1.3 联合用药功能

ZMUpredict的联合用药模块通过计算网络邻近度,评估药物组合的潜在效果。联合用药常用于复杂疾病的治疗,能够在提高疗效的同时降低毒性^[19]。该系统通过计算活性物质靶点与疾病基因之间的分离度,预测药物间的相互作用及副作用风险^[20]。用户可以提交多个药物的靶点数据,系统将计算它们在PPI网络中的相对位置,并提供药物组合的分离度得分。分离度越高,表明药物组合的副作用风险越低。该模块结合网络邻近度计算模块共同使用以评估联合用药的效果。用户可以通过输入网络邻近度计算所得的 Z 值较小的有效物质,判断其组合物是否能够提供更优的治疗效果并减少不良反应。用户提交的CSV文件需包含药物与靶点的对应关系(输入格式参考网络邻近度计算模块)。系统将计算这些药物在人类蛋白质相互作用网络中的相对位置,并预测它们的联合治疗效果。计算完成后,用户将获得

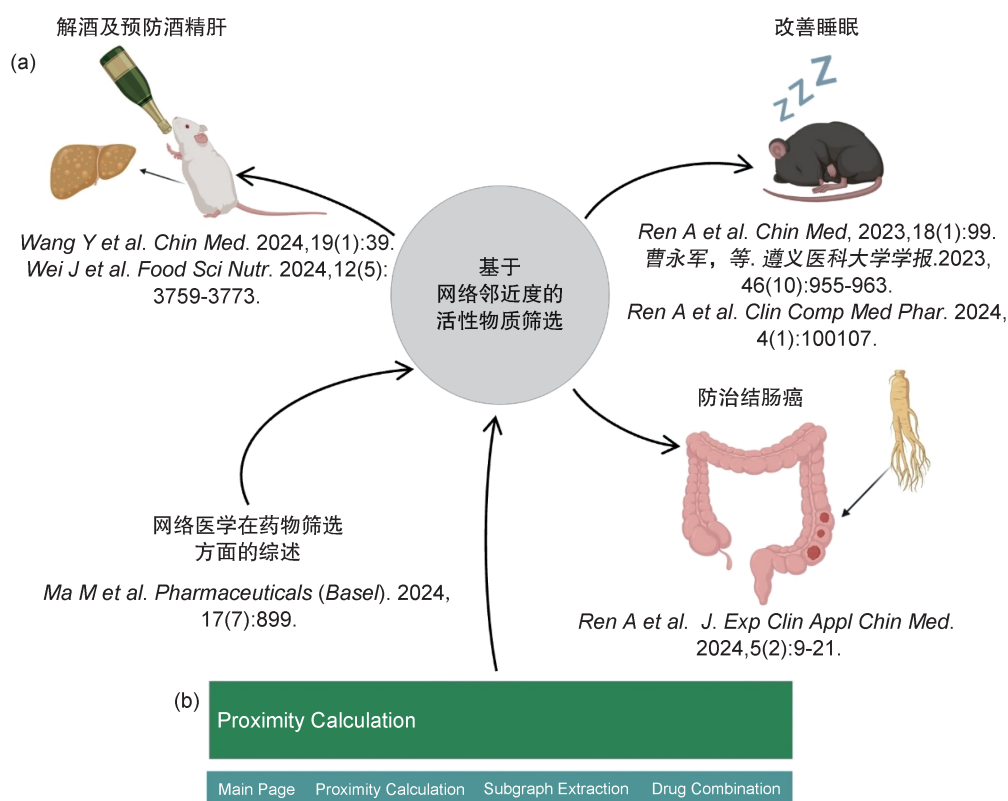


图2 网络邻近度的部分应用实例(a)和计算网页界面(b)

Fig. 2 Cases of applications (a) and webpage interface for network proximity (b)

一个包含药物组合相互作用信息的 CSV 文件,展示不同有效物质组合的分离度得分。得分越高,说明两个有效物质的靶点重叠越少,副作用风险越低。

1.4 提取子网络功能使用介绍

ZMUpredict 的“提取子网络”模块为用户提供了分析活性物质靶点网络与疾病基因网络局部结构的工具。该模块根据用户输入,提取特定活性物质或疾病的 PPI 网络子图,帮助用户理解药物作用机制和疾病网络基础。用户需提供药物-靶点、疾病-基因及药物-疾病关系的 CSV 文件(包含 disease 和 chemical 两列)。通过调整是否包含内部边及最大连接距离等参数(最大连接距离建议不超过 3),计算完成后系统将返回包含边列表和节点列表的压缩文件,用户可将其导入 Gephi 生成可视化的活性物质-疾病网络图。该功能能够帮助用户直观分析药物对疾病的分子影响,揭示其在疾病发生中的作用,并识别药物与疾病、疾病与疾病之间的关联及共同靶点,生成简明的网络图^[21]。

2 具体应用实例

2.1 预测山茶油抗动脉粥样硬化的有效成分

本研究以山茶油为例,利用网络邻近度方法预测其抗动脉粥样硬化的活性成分。山茶油是一种具有较高药用和营养价值的食用油,主要从我国山茶科油茶树的种子提取。我们前期的研究表明山茶油具有调节脂质代谢、抗炎以及抗动脉粥样硬化等多种功能^[22]。然而其有效物质基础尚未明确。为此,本研究对山茶油的抗动脉粥样硬化的活性物质进行了预测分析。首先,采用超高效液相色谱-串联质谱法测定山茶油中的化学成分^[23]。接着,将检测到的每个化学成分的名称输入到五个不同的数据库中,以检索其靶点信息。成分靶点检索的主要数据库包括: BindingDB^[24]、DrugBank^[25]、Therapeutic Target Database (TTD)^[26]、Comparative Toxicogenomics Database (CTD)^[27]和 HIT2.0^[28],最终收集了 43 种成分和 98 个靶点。然后,收集动脉粥样硬化基因。根据之前的研究方法^[15],采用医学主题词表 (Medical Subject Headings,

MeSH)和统一医学语言系统(Unified Medical Language System, UMLS)对疾病名称进行标准化。疾病基因来源于多个数据库,如CTD^[27]、GWAS(Genome-Wide Association Study Catalog)^[29]、DisGeNET(Disease Gene Network)^[30]和OMIM(Online Mendelian Inheritance in Man)^[31]。为保证数据的质量,仅纳入通过实验验证的、与有效物质或疾病具有直接因果关系的基因,如通过基因敲除或过表达实验影响疾病发生的基因。最终共收集了538个动脉粥样硬化相关的基因。所有Entrez基因ID(entrez_id)均来自NCBI(National Center for Biotechnology Information),并以CSV格式存储以备后续使用。

上传的活性物质靶点文件应包含三个关键字段:chemical(活性成分名称)、symbol(靶点名称)和entrez_id。相应地,疾病基因文件也应包含三列:disease(疾病名称)、symbol(疾病基因名称)和entrez_id。本研究通过PPI网络对靶点与疾病基因的Entrez ID进行映射,并基于此计算Z值及其对应的P值。Z值越小,表明活性物质靶点与疾病基因在网络中的邻近度越高,提示该活性物质对该疾病的潜在治疗效果越显著。结果以CSV格式输出,用户可通过计算ID提取相应的计算结果。表1显示了排名前五的活性成分的计算结果。在本研究中,

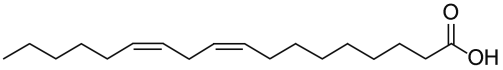
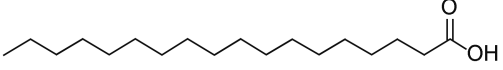
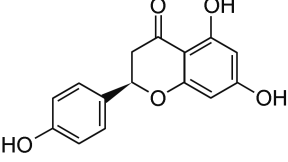
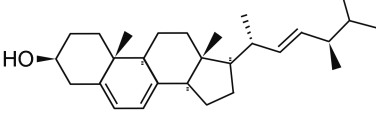
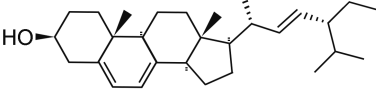
亚油酸、硬脂酸、柚皮素、麦角固醇和 β -谷甾醇被鉴定为山茶油潜在的抗动脉粥样硬化关键成分。

2.2 提取子网络

在本研究中,为进一步探讨山茶油活性成分靶点(药物靶点)与动脉粥样硬化相关基因之间的相互关系,参考文献[12]方法,构建了活性成分-靶点-疾病基因的网络图(图3)。首先,通过计算山茶油各成分与动脉粥样硬化基因的网络邻近度,识别出可能的活性成分(如亚油酸和硬脂酸等)。随后,创建包含这些成分靶点及动脉粥样硬化基因的CSV文件,并将其输入在线平台的“提取子网络”模块。该平台生成了对应活性物质-疾病对的边列表和节点列表,将文件导入Gephi软件,生成活性成分与动脉粥样硬化基因之间的网络图。该网络图直观展示了山茶油潜在活性成分、其靶点及与动脉粥样硬化相关的基因之间的关联。基于网络医学框架的分析结果显示,亚油酸、 β -谷甾醇和柚皮素等成分是山茶油的主要生物活性成分,可能通过调控关键基因,如ESR1(雌激素受体 α 基因)、PPARA(过氧化物酶体增殖物激活受体)、AHR(芳烃受体)和CYP1A1(细胞色素P450家族1亚家族A成员1)等,发挥预防动脉粥样硬化的作用。

表1 基于网络邻近度方法预测的山茶油改善动脉粥样硬化潜在成分

Table 1 The potential active ingredients predicted to improve atherosclerosis by network proximity approach

Ingredient	Structure	d_{Closest}	Z	n_{Target}
Linoleic acid		0.50	-7.26	16
Stearic acid		0.14	-7.08	7
Naringenin		0.82	-5.10	23
Ergosterol		0.00	-4.77	1
β -sitosterol		0.00	-4.10	1

注:Ingredient为成分名称;Structure为成分结构; n_{Target} 为活性物质靶点个数; d_{Closest} 为最短网络距离;Z为网络邻近度。

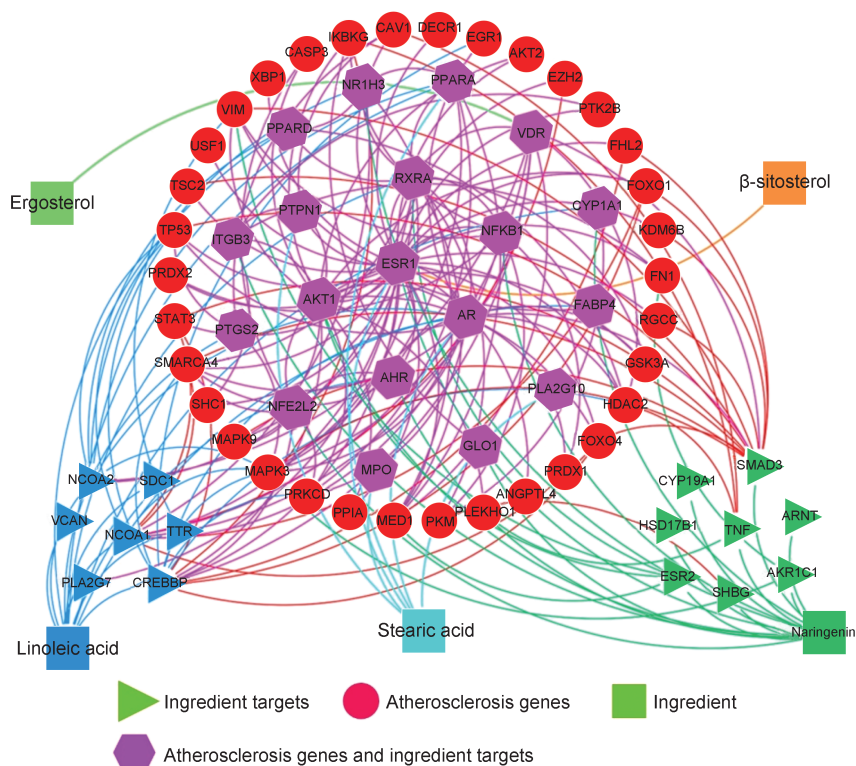


图3 山茶油的潜在活性成分-靶点-疾病基因的相互作用网络图

Fig. 3 Network diagram of potential active ingredients-targets-disease-genes of camellia oil

2.3 两种活性物质联用的实例

适当的药物联合使用不仅能够有效降低药物的毒副作用,还可显著提高治疗效果。在以前的研究中,我们基于网络的方法,采用“互补暴露”模型,初步筛选出对特定疾病可能产生协同作用的成分组合物^[14]。在该模型中,当 $Z_{CA} < 0$, $Z_{CB} < 0$, $P < 0.05$, 并 $S_{AB} > 0$ 时,提示两种活性物质

的联合使用可能存在潜在的有益相互作用^[20]。为了进一步探索这些成分的联合协同效应,我们对已收集的活性成分及其潜在靶点数据上传至网站中的联合用药功能模块。基于网络的预测方法生成了若干具有抗动脉粥样硬化潜力的候选成分组合物。最终分析结果支持肉桂酸(cinnamic acid)与硬脂酸(stearic acid)的联用(图4)。

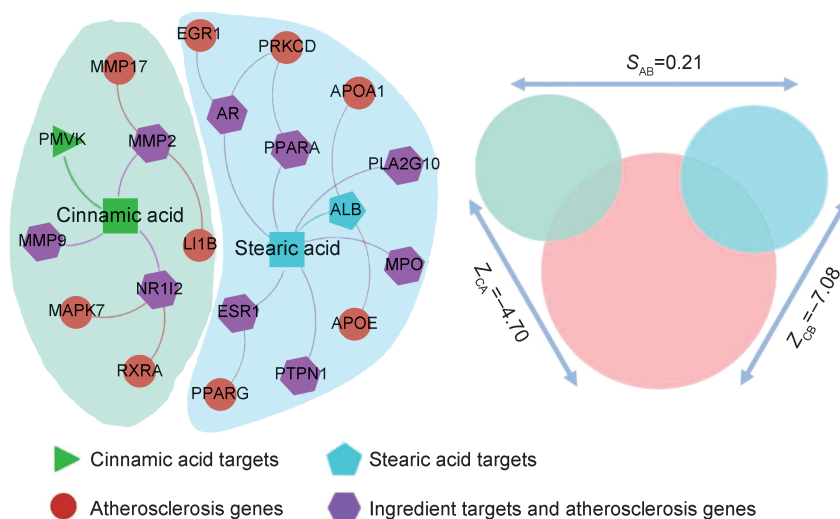


图4 基于网络邻近度原理预测肉桂酸和硬脂酸的理性联合使用

Fig. 4 Network proximity-based rational combination design of cinnamic acid and stearic acid

在该组合中, Z_{CA} 和 Z_{CB} 分别表示活性成分 A(肉桂酸)和活性成分 B(硬脂酸)靶点与动脉粥样硬化基因 C 之间的网络邻近度(即 Z 值), S_{AB} 则表示成分 A 与成分 B 靶点之间的分离度值。具体分析结果显示,肉桂酸的网络邻近度 Z_{CA} 为 -4.70,硬脂酸的网络邻近度 Z_{CB} 为 -7.08,二者的分离度 S_{AB} 值为 0.21。以上数据表明,肉桂酸与硬脂酸在治疗动脉粥样硬化时可能具有协同作用。多种成分之间的互补或协同作用,可能是山茶油有效预防动脉粥样硬化的机制之一。

3 结论

本文基于网络邻近度的有效物质虚拟筛选方法为药物发现提供了一种新型且高效的工具^[3]。其中,ZMUpredict 平台通过网络邻近度计算、联合用药分析和子网络提取等功能模块,为研究人员提供了便捷且高效的有效物质筛选途径。未来,随着对疾病基因、活性物质靶点和 PPI 网络研究的不断深入,网络医学技术将为解析活性物质靶点与疾病基因之间的复杂相互作用提供更全面的分析。同时,人工智能技术在数据收集、处理及模型优化中的应用,将为复杂的分子网络的分析提供强有力的技术支持。特别是在中药研究领域,鉴于其多成分、多靶点的复杂系统特性,网络医学与人工智能的结合应用,将有助于更有效地揭示其药理机制,加速发现具有治疗潜力的新型成分及组合物,推动中药现代化进程,并进一步促进其在全球医疗体系中的应用。

参考文献:

- [1] VIAYNA E, SOLA I, DI PIETRO O, *et al.* Human Disease and Drug Pharmacology, Complex as Real Life[J]. *Curr Med Chem*, 2013, **20**(13): 1623-1634. DOI: 10.2174/0929867311320130002.
- [2] LI S, ZHANG B, ZHANG N B. Network Target for Screening Synergistic Drug Combinations with Application to Traditional Chinese Medicine[J]. *BMC Syst Biol*, 2011, **5**(Suppl 1): S10. DOI: 10.1186/1752-0509-5-S1-S10.
- [3] MA M X, HUANG M, HE Y T, *et al.* Network Medicine: a Potential Approach for Virtual Drug Screening[J]. *Pharmaceuticals*, 2024, **17**(7): 899. DOI: 10.3390/ph17070899.
- [4] BARABÁSI A L, GULBAHCE N, LOSCALZO J. Network Medicine: A Network-based Approach to Human Disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2011, **12**(1): 56-68. DOI: 10.1038/nrg2918.
- [5] MENCHE J, SHARMA A, KITSACK M, *et al.* Disease Networks. Uncovering Disease-disease Relationships through the Incomplete Interactome[J]. *Science*, 2015, **347**(6224): 1257601. DOI:10.1126/science.1257601.
- [6] GAN X, SHU Z X, WANG X Y, *et al.* Network Medicine Framework Reveals Generic Herb-symptom Effectiveness of Traditional Chinese Medicine[J]. *Sci Adv*, 2023, **9**(43): eadh0215. DOI:10.1126/sciadv.adh0215.
- [7] FANG J S, ZHANG P Y, ZHOU Y D, *et al.* Endophenotype-based in Silico Network Medicine Discovery Combined with Insurance Record Data Mining Identifies Sildenafil as a Candidate Drug for Alzheimer's Disease[J]. *Nat Aging*, 2021, **1**(12): 1175-1188. DOI: 10.1038/s43587-021-00138-z.
- [8] 王子怡,王鑫,张岱岩,等.中医药网络药理学:《指南》引领下的新时代发展[J].中国中药杂志,2022,**47**(1): 7-17. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210914.702.
WANG Z Y, WANG X, ZHANG D Y, *et al.* Traditional Chinese Medicine Network Pharmacology: Development in New Era under Guidance of Network Pharmacology Evaluation Method Guidance[J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, **47**(1): 7-17. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20210914.702.
- [9] ZHOU Y D, LIU Y, GUPTA S, *et al.* A Comprehensive SARS-COV-2-human Protein-protein Interactome Reveals COVID-19 Pathobiology and Potential Host Therapeutic Targets[J]. *Nat Biotechnol*, 2023, **41**(1): 128-139. DOI:10.1038/s41587-022-01474-0.
- [10] VIDAL M, CUSICK M E, BARABÁSI A L. Interactome Networks and Human Disease[J]. *Cell*, 2011, **144**(6): 986-998. DOI:10.1016/j.cell.2011.02.016.
- [11] GUNNEY E, MENCHE J, VIDAL M, *et al.* Network-based in Silico Drug Efficacy Screening[J]. *Nat Commun*, 2016, **7**: 10331. DOI:10.1038/ncomms10331.
- [12] WANG Y R, ZOU Z Z, WANG S H, *et al.* Golden Bile Powder Prevents Drunkenness and Alcohol-induced Liver Injury in Mice *via* the Gut Microbiota and Metabolic Modulation[J]. *Chin Med*, 2024, **19**(1): 39. DOI: 10.1186/s13020-024-00912-2.
- [13] WEI J, WANG S H, HUANG J Z, *et al.* Network Medicine-based Analysis of the Hepatoprotective Effects of *Amomum villosum* Lour. on Alcoholic Liver Disease in Rats[J]. *Food Sci Nutr*, 2024, **12**(5): 3759-

3773. DOI:10.1002/fsn3.4046.
- [14] REN A R, WU T B, WANG Y R, *et al.* Integrating Animal Experiments, Mass Spectrometry and Network-based Approach to Reveal the Sleep-improving Effects of *Ziziphi Spinosae Semen* and Γ -aminobutyric Acid Mixture[J]. *Chin Med*, 2023, **18**(1): 99. DOI: 10.1186/s13020-023-00814-9.
- [15] REN A R, MA M X, LIANG Y Y, *et al.* GSZ Formula Enhances Sleep Quality: Exploring Its Active Ingredients and Mechanism Using a Network Medicine Approach[J]. *Clin Complementary Med Pharmacol*, 2024, **4**(1): 100107. DOI:10.1016/j.ccmp.2023.100107.
- [16] 曹永军, 任爱蓉, 江建辉, 等. 基于网络邻近度方法探讨枣仁五味苓志复方改善睡眠的作用机制[J]. 遵义医科大学学报, 2023, **46**(10): 955-963. DOI: 10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2023.0143.
- CAO Y J, REN A R, JIANG J H, *et al.* Mechanism Exploration of ZWLZ on Sleep Improvement Based on Network Proximity Approach[J]. *J Zunyi Med Univ*, 2023, **46**(10): 955-963. DOI: 10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2023.0143.
- [17] REN A R, LIU M C, HUANG M, *et al.* Traditional Chinese Medicine in Colorectal Cancer Therapy: A Focus on *Panax quinquefolium L.* through Text Mining and Network Medicine Approaches[J]. *J Exp Clin Appl Chin Med*, 2024: 9-21. DOI:10.62767/jecacm502.1121.
- [18] CHO D Y, KIM Y A, PRZYTYCKA T M. Chapter 5: Network Biology Approach to Complex Diseases[J]. *PLoS Comput Biol*, 2012, **8**(12): e1002820. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002820.
- [19] JOSEPH P, ROSHANDEL G, GAO P, *et al.* Fixed-dose Combination Therapies with and without Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-analysis[J]. *Lancet*, 2021, **398**(10306): 1133-1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01827-4.
- [20] CHENG F X, KOVÁCS I A, BARABÁSI A L. Network-based Prediction of Drug Combinations[J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 1197. DOI:10.1038/s41467-019-09186-x.
- [21] 范庆, 崔国祯, 李嘉超, 等. 一种网络医学的可视化计算方法、系统、设备及介质: CN117894377A[P]. 2024-04-16.
- [22] HUANG T Y, ZHOU W K, MA X G, *et al.* Oral Administration of *Camellia* Oil Ameliorates Obesity and Modifies the Gut Microbiota Composition in Mice Fed a High-fat Diet[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2021, **368**(10): fnab063. DOI:10.1093/femsle/fnab063.
- [23] 符丽, 王雅溶, 邹振庄, 等. UPLC-MS/MS法同时测定静灵口服液液中8种有效成分的含量[J]. 遵义医科大学学报, 2023, **46**(12): 1204-1210. DOI: 10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2023.0169.
- FU L, WANG Y R, ZOU Z Z, *et al.* Simultaneous Determination of Eight Active Ingredients in Jingling Oral Liquid by UPLC-MS/MS[J]. *J Zunyi Med Univ*, 2023, **46**(12): 1204-1210. DOI: 10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2023.0169.
- [24] GILSON M K, LIU T Q, BAITALUK M, *et al.* BindingDB in 2015: A Public Database for Medicinal Chemistry, Computational Chemistry and Systems Pharmacology[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, **44**(D1): D1045-D1053. DOI:10.1093/nar/gkv1072.
- [25] WISHART D S, FEUNANG Y D, GUO A C, *et al.* DrugBank 5.0: A Major Update to the DrugBank Database for 2018[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, **46**(D1): D1074-D1082. DOI:10.1093/nar/gkx1037.
- [26] ZHOU Y, ZHANG Y T, LIAN X C, *et al.* Therapeutic Target Database Update 2022: Facilitating Drug Discovery with Enriched Comparative Data of Targeted Agents [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, **50**(D1): D1398-D1407. DOI:10.1093/nar/gkab953.
- [27] DAVIS A P, GRONDIN C J, JOHNSON R J, *et al.* Comparative Toxicogenomics Database (CTD): Update 2021[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, **49**(D1): D1138-D1143. DOI:10.1093/nar/gkaa891.
- [28] YAN D Y, ZHENG G H, WANG C C, *et al.* HIT 2.0: An Enhanced Platform for Herbal Ingredients' Targets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, **50**(D1): D1238-D1243. DOI:10.1093/nar/gkab1011.
- [29] VISSCHER P M, WRAY N R, ZHANG Q, *et al.* 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, **101**(1): 5-22. DOI:10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
- [30] PIÑERO J, RAMÍREZ-ANGUITA J M, SAÜCH-PITARCH J, *et al.* The DisGeNET Knowledge Platform for Disease Genomics: 2019 Update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, **48**(D1): D845-D855. DOI: 10.1093/nar/gkz1021.
- [31] AMBERGER J S, BOCCHINI C A, SCHIETTECATTE F, *et al.* OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, **43**(Database issue): D789-D798. DOI:10.1093/nar/gku1205.