

# 网络药理学在中医药防治呼吸系统疾病中的应用与创新

王珂欣<sup>1</sup>, 游志业<sup>2</sup>, 单晓茜<sup>3</sup>, 刘雅<sup>3</sup>, 陈晓红<sup>1</sup>, 遆慧慧<sup>2</sup>, 杨子峰<sup>1,3</sup>

(1.广州国家实验室,广东 广州 510005;

2.广东药科大学 中药学院,广东 广州 510006;

3.广州医科大学附属第一医院,广东 广州 510230)

**摘要:**以呼吸慢病和呼吸道病毒感染为主的呼吸系统疾病给医疗卫生系统带来巨大的个人和社会经济负担,且大多数呼吸系统疾病的治疗只能满足于暂时缓解症状,而不能提供有效的预防。中医药在呼吸系统疾病的防治中做出了重要而持久的贡献,但中医药多成分多靶点多途径的作用模式阐明不准确或不及时等阻碍了其更广泛的应用。网络药理学在分析多成分多靶点药物以揭示中药在分子水平上的潜在治疗机制及效应成分方面显示出独特的效果,为从整体角度理解中医药提供了新的方法论视角。本文对网络药理学在中医药防治呼吸系统疾病研究中的应用及网络药理学研究中的新思路进行综述,为网络药理学技术在中医药防治呼吸系统疾病中的应用和发展提供参考。

**关键词:**网络药理学;中医药;呼吸慢病;呼吸道病毒感染;新思路

**中图分类号:**R284.2 **文献标志码:**A **文章编号:**0253-2395(2025)02-0302-12

## Application and Innovation of Network Pharmacology in Prevention and Treatment of Respiratory Diseases with Traditional Chinese Medicine

WANG Kexin<sup>1</sup>, YOU Zhiye<sup>2</sup>, SHAN Xiaoqian<sup>3</sup>, LIU Ya<sup>3</sup>, CHEN Xiaohong<sup>1</sup>, TI Huihui<sup>2</sup>, YANG Zifeng<sup>1,3</sup>

(1.Guangzhou National Laboratory, Guangzhou 510005, China;

2.Guangdong Pharmaceutical University College of traditional Chinese medicine, Guangzhou 510006, China;

3.The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510230, China)

**Abstract:** Respiratory diseases, mainly chronic respiratory diseases and respiratory virus infections, bring huge personal and socio-economic burdens to the medical and health system, and the treatment of most respiratory diseases can only be satisfied with temporary relief of symptoms, but cannot provide effective prevention. Traditional Chinese medicine has made an important and lasting contribution to the prevention and treatment of respiratory diseases, but the inaccurate or untimely explanation of the action mode of multi-components, multi-targets and multi-channels of traditional Chinese medicine hinders its wider application. Network pharmacology shows unique effect in analyzing multi-component and multi-target drugs to reveal the potential therapeutic mechanism and effective components of traditional Chinese medicine at the molecular level, which provides a new methodological perspective for understanding traditional Chinese medicine from a holistic perspective. In this paper, the application of network pharmacology in the prevention and treatment of respiratory diseases in traditional Chinese medicine and the new ideas of network pharmacology research are reviewed, providing reference for the application and development of network pharmacology technology in the prevention and treatment of respiratory diseases in traditional Chinese medicine.

**Key words:** network pharmacology; traditional Chinese medicine; chronic respiratory diseases; respiratory virus infection; new ideas

收稿日期:2024-08-31;接受日期:2024-12-31

基金项目:国家自然科学基金(82404916)

作者简介:王珂欣(1992-),女,博士,副研究员,主要研究方向为中医药计算网络药理学。E-mail:nmgwqx1992@163.com

引文格式:王珂欣,游志业,单晓茜,等.网络药理学在中医药防治呼吸系统疾病中的应用与创新[J].山西大学学报(自然科学版),2025,48(2):302-313. DOI:10.13451/j.sxu.ns.2024176.

呼吸系统疾病是全球最常见的疾病,其导致的死亡人数长期位居全球主要死因前列,给医疗卫生系统带来巨大的经济负担,主要包括慢性呼吸系统疾病和呼吸道感染<sup>[1-2]</sup>。目前,大多数呼吸系统疾病的治疗只能满足于暂时缓解症状,而不能提供有效的预防<sup>[3]</sup>。中医药作为中华文化的重要组成部分,拥有数千年的理论积淀和丰富的临床经验,在治疗呼吸慢病和呼吸道感染方面具有重要作用。但中医药多成分多靶点多途径的作用模式阐明不准确或不及时等阻碍了其更广泛的应用。

近年来,在网络数据库快速发展的前提下,网络药理学以药理学、生物信息学等学科的理论为基础<sup>[4]</sup>。进一步利用可视化技术、高通量技术、网络分析等方法探索中医药复方治疗疾病的有效机制及物质基础<sup>[5]</sup>。网络药理学通过整合生物信息学、系统生物学和计算生物学等多学科方法,能够系统地研究药物的作用机制和生物功能,极大地推动了中医药现代化和国际化进程。然而,网络药理学在中医药研究中显示出广阔的应用前景,但其在实际应用中仍面临诸多挑战和局限。

本文对网络药理学技术在中医药防治呼吸感染疾病研究中的应用及网络药理学研究中的新思路进行综述,以期网络药理学技术在中医药防治呼吸感染疾病中的应用和发展提供参考。

## 1 中医药研究中网络药理学技术的应用现状

网络药理学概念由Hopkins于2007年首次系统阐述<sup>[6]</sup>,是一种建立在高通量组学数据分析、计算机虚拟计算及网络数据库检索基础上的新药发现、药物药效及作用机制研究的方法。网络药理学是以系统生物学理论、生物系统网络分析和多靶标药物分子设计的特定信号节点选择为基础的一门新学科。其中,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。

网络药理学在中医药研究中的一个重要应用是靶点预测和作用机制解析。通过构建药

物-靶点-疾病的网络模型,揭示中药复方中各成分的潜在靶点及其相互作用关系。例如,利用网络药理学方法,研究人员可以预测中药复方中活性成分对特定疾病的多靶点调控机制,从而为临床应用提供科学依据<sup>[7]</sup>。网络药理学在中药的重定位和新药研发方面发挥重要作用。通过数据挖掘和网络分析筛选出具有潜在治疗价值的中药成分,并进一步进行实验验证<sup>[8]</sup>。通过网络药理学分析,可以发现某些传统中药中的活性成分具有抗癌、抗炎或抗病毒等多种药理作用,为新药研发提供了新的思路。中医药研究中,常常需要处理大规模且复杂的多组学数据,如基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等<sup>[9]</sup>。网络药理学通过整合这些多组学数据,可以全面解析中药的多层次生物学效应。

## 2 网络药理学在中医药防治呼吸慢病中的应用

慢性呼吸系统疾病是随着时间推移损害肺功能影响人类健康的一大类疾病,其发生发展涉及多个复杂的生物学过程,包括慢性阻塞性肺病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、哮喘、特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)等<sup>[10-11]</sup>。中医药及其活性成分因其天然来源和临床疗效在世界范围内广泛使用,在预防和治疗呼吸慢病方面具有独特优势。网络药理学为中医药治疗复杂疾病作用机制和物质基础研究提供了新范式。本文对网络药理学在中医药治疗呼吸慢病相关的应用进行综述,为呼吸慢病的临床研究和治疗提供参考。

### 2.1 慢性阻塞性肺疾病

COPD是由于长期暴露于有害物质(香烟烟雾和空气灰尘颗粒等)导致的气道肺泡异常引起的持续性呼吸道症状和气道阻塞,具有高发病率和高死亡率且可预防、可治疗的特点<sup>[12]</sup>。全世界有超过3亿人患有COPD,每年约320万人死亡,对社会造成了沉重的健康和经济负担<sup>[13]</sup>。根据世界卫生组织的资料,到2030年,COPD将成为全世界人类第三大死亡原因<sup>[14]</sup>。因此,COPD进展的管理和预防具有

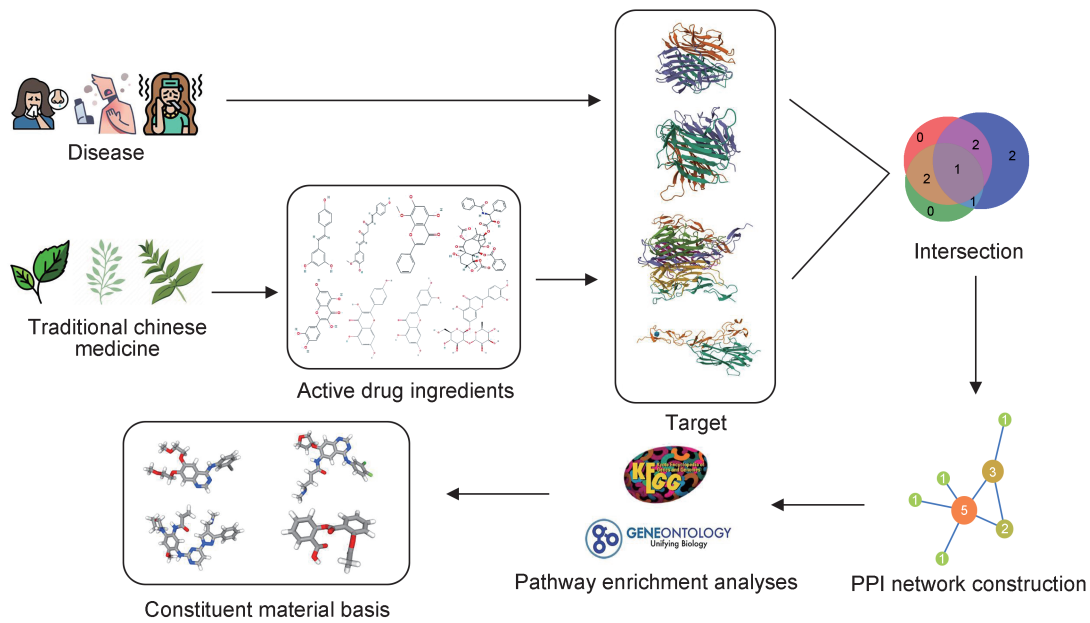


图1 网络药理学在中医药研究中的应用流程图(图标来自 Iconfinder 平台免费下载)

Fig. 1 The procedure application of network pharmacology in Traditional Chinese Medicine research (The icon is downloaded for free from Iconfinder platform)

重要意义。目前,一线治疗方案中的吸入型糖皮质激素和支气管扩张剂具有一定疗效但也不可避免带来副作用且具有时间或剂量依赖性<sup>[15-16]</sup>,而中医药由于其副作用低且临床疗效强正获得国际医学界越来越多的认可。

Wei等利用网络药理学和分子对接探讨了中医药喘可治注射液(淫羊藿和巴戟天)治疗COPD的潜在机制,通过中药-活性成分-靶点网络和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析发现喘可治注射液可能通过调节炎症和免疫发挥作用<sup>[17]</sup>。Lin等通过整合网络药理学与代谢组学构建生物标志物-反应-酶-靶点关联网络探讨了西洋参总皂苷对香烟烟雾诱导COPD小鼠的保护作用,共发现15个生物标志物、9个靶点和5条通路在西洋参总皂苷治疗COPD中发挥关键作用,并对网络药理学确定的西洋参总皂苷活性成分进行了体外实验验证<sup>[18]</sup>。Chen等通过网络药理学分析研究了柚皮素治疗COPD的潜在机制,发现miRNA可能在柚皮素治疗COPD的信号通路上起上游调控作用,磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶B(Phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)信号通路在柚皮素治疗COPD的调控网络中起桥梁作用,通过激活下游效应因子,参

与COPD发病机制中的细胞凋亡、血管生成、炎症和氧化应激过程<sup>[19]</sup>。

## 2.2 支气管哮喘

支气管哮喘是一种涉及慢性气道炎症、气道高反应性、过量黏液产生、气道重塑和气道狭窄的复杂气道疾病,是最常见的呼吸道慢性疾病之一<sup>[20]</sup>。支气管哮喘的发病率逐年上升,全球约有超过3亿人受其影响<sup>[21]</sup>。哮喘的治疗策略主要是吸入性皮质类固醇、长效 $\beta_2$ 激动剂和长效毒蕈碱拮抗剂<sup>[22]</sup>。然而,5%~10%的患者由于诊断不足和不愿使用激素治疗出现无法充分控制的症状,不仅影响生活质量,也造成了严重的经济和社会负担<sup>[23]</sup>。中医药对哮喘治疗的安全性在大量临床研究中均得到证实<sup>[24]</sup>,因此,利用网络药理学为中医药治疗哮喘找到可能的机制,为促进中医药治疗哮喘提供更好的发展,是十分有必要的。

Liu等通过网络药理学方法揭示了玉屏风散治疗哮喘的分子基础和潜在药理机制,结果共筛选出玉屏风散治疗哮喘的35个活性成分和87个潜在靶点,其中槲皮素、山柰酚和汉黄芩素为玉屏风散的活性成分。KEGG富集分析显示玉屏风散及其主要活性成分汉黄芩素可能通过PI3K/AKT、白介素-17(Interleukin-17, IL-17)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,

TNF- $\alpha$ )等多个分子靶点和信号通路对哮喘炎症发挥一定的治疗作用<sup>[25]</sup>。Zhang等采用网络药理学分析及实验验证探讨了维吾尔医药经典方剂的寒喘祖帕颗粒治疗哮喘的作用机制,通过对超高效液相色谱四极杆飞行时间质谱(ultra-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry, UPLC/Q-TOF-MS)法鉴定出的56个化合物进行网络药理学分析,获得18个活性化合物和68个潜在靶点,KEGG通路分析发现有19条通路与哮喘相关,实验验证表明寒喘祖帕颗粒通过PI3K/AKT和Fc epsilon RI信号通路显著抑制了卵清蛋白诱导的炎症反应<sup>[26]</sup>。

### 2.3 肺纤维化

肺纤维化是多种间质性肺疾病的终末期病变,其特征在于成纤维细胞过度积聚和细胞外基质沉积<sup>[27]</sup>。颗粒物吸入、环境暴露和遗传易感性是诱发肺纤维化的主要原因。肺纤维化表现为进行性、不可逆的呼吸困难和咳嗽,导致食欲下降、体重减轻、心肺衰竭,并最终导致呼吸衰竭相关的死亡<sup>[28]</sup>。肺纤维化发病率近年来在全球范围内呈上升趋势,通常发生在40—50岁有吸烟史的男性。确诊后如不及时治疗,中位生存期仅为3~5年,5年生存率低至30%<sup>[29]</sup>。目前,临床上批准用于肺纤维化的治疗药物仅有吡非尼酮和尼达尼布,但它们的疗效非常有限,侧重于延缓疾病进展<sup>[30]</sup>。肺移植仍然是终末期肺纤维化患者唯一有效的治疗选择。作为仅次于肺癌最严重的肺部疾病,寻找有效的治疗靶点和更安全有效的药物至关重要。

Wu等基于网络药理学探讨了银黄颗粒对博来霉素诱导的肺纤维化小鼠的潜在作用机制,结果表明炎症和血管生成参与了银黄颗粒对肺纤维化的改善作用,主要参与分子包括TNF- $\alpha$ 、血管内皮生长因子-A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)等,分子对接结果显示银黄颗粒中主要活性化合物与TNF受体超家族成员1A或VEGF受体2有较高的结合亲和力,并通过细胞热位移实验进一步验证实验结果<sup>[31]</sup>。Li等采用网络药理学和RNA-seq测序技术揭示了益气活血方治疗肺纤维化的保护作用机制,构

建了益气活血方治疗肺纤维化的24个活性成分和232个相应靶点的调控网络,确定了益气活血方6个关键靶标,推测益气活血方的潜在作用机制与调节肺纤维化的核心转录因子和抑制致病基因的表达有关<sup>[32]</sup>。Zhang等通过活性成分筛选、靶标预测和网络构建,对金贝口服液进行了网络药理学分析,通过体外和体内实验验证了金贝口服液对肺纤维化的药理作用机制及其潜在靶点,为金贝口服液的临床应用提供了参考依据<sup>[29]</sup>。

## 3 网络药理学在中医药防治病毒感染疾病中的应用

人类呼吸道病毒感染的临床表现多种多样,从无症状感染到严重疾病,全球范围内发病率和病死率均较高,包括新型冠状病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒等<sup>[33]</sup>。中医药在防治病毒感染方面积累了诸多经验,中医药不仅能直接对抗病毒,还能调节宿主的免疫系统功能<sup>[34]</sup>,这一机制对抗病毒作用有重要贡献,因此中药不易产生耐药性。网络药理学整体、系统地防治病毒感染疾病的中药复方活性成分、潜在靶点和作用机制研究提供重要方法指导。

### 3.1 新型冠状病毒

2019冠状病毒病(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的急性呼吸道感染<sup>[35]</sup>。作为一种新型高传染性疾病,COVID-19已引发全球大流行,对全球社会经济发展和人类健康产生了重大影响<sup>[36]</sup>。新冠疫情发生后,2019年末至2020年初,由于针对性抗病毒药物和疫苗研发使用迟缓,中国政府采取中医药与现代医学相结合的方式,在临床治疗新冠感染时取得良好疗效<sup>[37]</sup>。

Xia等利用中医药系统药理学数据库和7个疾病基因数据库,建立了连花清瘟胶囊成分的靶点和COVID-19疾病靶点交集的基因集,KEGG结果表明,连花清瘟胶囊可能通过调节免疫应答、细胞凋亡和病毒感染发挥作用,PPI(Protein-Protein Interaction Network)网络和子网

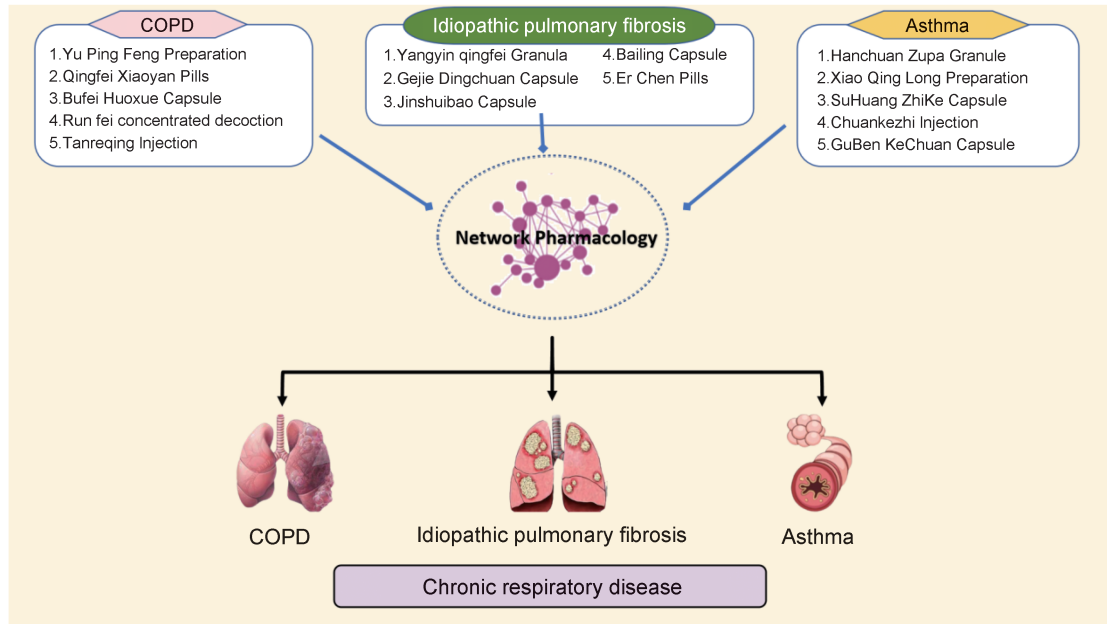


图2 网络药理学在慢性呼吸系统疾病中的应用 (图标来自 Iconfinder 平台免费下载)

Fig. 2 Application of network pharmacology in chronic respiratory diseases (The icon is downloaded for free from Iconfinder platform)

络鉴定了9个枢纽基因,对参与肺损伤、肺纤维化和病毒感染最重要基因 AKT1 进行分子对接,发现连花清瘟胶囊中六种活性成分均能靶向该基因发挥潜在作用,揭示了连花清瘟胶囊治疗 COVID-19 多靶点-多途径的分子机制<sup>[38]</sup>。Liu 等利用 RNA-seq 测序和网络药理学获取千金藤素靶点和 COVID-19 靶点,取交集后获得 Hub 靶点并对 Hub 靶点进行信号通路富集分析,随后进行分子对接以预测千金藤素和 Hub 靶点的结合,最终获得了9个与千金藤素具有强结合能力的 Hub 基因,其中 ACE2 是与千金藤素结合稳定的基因并通过了分子动力学模拟进一步验证。他们全面阐明了千金藤素抗 COVID-19 的潜在作用靶点和潜在分子机制,为进一步探索千金藤素抗 COVID-19 的潜在保护机制提供了理论基础<sup>[39]</sup>。

### 3.2 流感病毒

流感病毒可引起人类上、下呼吸道急性感染,引发严重的肺损伤或进展为急性呼吸窘迫综合征,甚至导致死亡<sup>[40]</sup>。流感病毒普遍易感于全人类,据估计,每年约有10亿例季节性流感病例,其中包括300万至500万重症病例,并导致30万至50万死亡病例<sup>[41]</sup>。接种疫苗预防和小分子抗病毒药物防治是对抗流感的主要策略。然而,由于流感病毒存在抗原漂移和/或

抗原转移,导致疫苗株与流行株往往不匹配;同时,新特异性疫苗的成功研发及大规模生产存在明显滞后性;此外,人群间对疫苗的免疫应答能力存在明显个体差异,这些因素致使流感疫苗存在适用局限性,难以应对新流感病毒暴发危机<sup>[42]</sup>。而在流感防治药物方面,奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦等神经氨酸酶抑制剂是流感的有效治疗药物,尤其在发病48 h内应用抗流感病毒药物能显著降低流感重症和死亡的发生率<sup>[43]</sup>。其中奥司他韦还作为指南的预防流感推荐用药,但发现一些病毒突变也已显示出该药的耐药问题。而现正处于临床试验阶段的抗病毒药物(如萘普生、匹莫迪韦、ZSP1273等)未来也将无可避免地遇到单靶向药物带来的耐药问题<sup>[44]</sup>。中医药是有待现代医学发掘的巨大宝库,在预防流感发生发展方面具有成熟理论及有效方药。

Chen 等通过网络药理学结合数学算法系统阐明了玉屏风散预防流感感染的功能物质和潜在机制,网络药理学分析从玉屏风散中筛选出238个活性成分和158个与流感病毒感染差异基因相交的潜在靶基因,KEGG 富集分析表明代谢参与了玉屏风散对流感的防治作用,代谢组学结果进一步证实了玉屏风散干预的代谢途径的重要性,通过整合数学算法 KNM (K-Nearest

Neighbor Matching) 预测策略进一步预测了玉屏风预防流感 48 个潜在功能成分,并通过虚拟验证和实验验证,证实了 KNM 预测策略的可靠性和准确性,为后续流感防治提供了新的功能候选成分,也为后续复方的药理作用及机制分析提供参考<sup>[45]</sup>。Huo 等通过网络药理学,对宣白承气汤治疗流感的潜在活性成分和作用靶点进行了筛选和预测,相关分析表明,Jun 原癌基因(Jun proto-oncogene, JUN)、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)和 TNF 是宣白承气汤的关键靶点,宣白承气汤中的木犀草素、大黄素和芦荟大黄素与 TNF、T 细胞受体以及核转录因子- $\kappa$ B 结合,发挥治疗流感的作用<sup>[46]</sup>。Kim 等通过网络药理学相关数据库确定浙贝母的活性成分以及流感相关的靶基因,从活性成分-疾病-靶点网络中对靶基因进行分析,发现  $\beta$ -谷甾醇和天竺葵素,靶点 Prostaglandin-Endoperoxide Synthase-1 和 2 及途径一氧化氮和 TNF 通路参与浙贝母对流感相关炎症的抑制作用,并发现浙贝母对流感相关炎症的免疫调节作用<sup>[47]</sup>。

### 3.3 呼吸道合胞病毒

呼吸道合胞病毒(Respiratory syncytial virus, RSV)是多种脆弱患者群体呼吸道感染的病原体,包括 2 岁以下儿童、免疫功能低下患者和老年人<sup>[48]</sup>。病毒感染从上呼吸道发展到下呼吸道,导致气道炎症、细支气管炎、肺炎,在极端情况下还会导致呼吸衰竭,对人类健康构成了重大威胁<sup>[49]</sup>。但目前仍不具备治疗效果最佳的特效药物,雾化利巴韦林可在早期预防呼吸道感染,降低 RSV 肺炎患者的病死率,帕利珠单抗可用于预防 RSV 感染引起的严重疾病,但在治疗的过程中,频繁使用抗病毒、提高机体免疫力等方法进行治疗,其产生的副作用与耐药性也不容忽视,且治疗成本较高<sup>[50]</sup>。传统中医药治疗病毒感染性疾病有着低毒、简便、实惠的优点。

魏等通过数据库获得定喘颗粒的活性成分和作用靶点以及合胞病毒肺炎疾病靶点,进行 KEGG 富集后发现主要涉及 PI3K/AKT 信号通路,经过动物实验验证后得出结论,RSV 感染幼龄大鼠时很有可能激活了 PI3K/AKT 信号通

路,引起炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$  释放,定喘颗粒能够显著下调 PI3K/AKT 信号通路,抑制炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$  释放从而发挥抗炎作用<sup>[50]</sup>。Lin 等将网络药理学与脂质组学相结合,探究清肺口服液抗 RSV 诱导过度自噬的机制,通路富集结果显示 PI3K/AKT/mammalian target of rapamycin 信号通路富集程度最高,非靶向脂质组学显示给予清肺口服液后,模型组小鼠的甘油二酯合成关键酶 Lipin-1 显著升高,表明清肺口服液通过 PI3K/AKT/mammalian target of rapamycin 通路相关蛋白抑制甘油二酯合成,从而抑制甘油二酯诱导的过度自噬<sup>[51]</sup>。

## 4 基于新思路的网络药理学新策略

网络药理学研究高度依赖于生物数据库和文献数据的完整性和准确性。然而,现有的生物数据库中,中药相关的数据往往存在不完整、不准确和不一致的问题。不同数据库中对于同一种中药成分的描述和注释可能存在差异,导致分析结果的不确定性和重复性差,且无法直接反映剂量-效应关系,阻碍了治疗效果的准确评价<sup>[52]</sup>。此外,虽然网络药理学可以揭示中药的多靶点调控机制,但这些网络模型往往难以直观地解释和验证。一个复杂的网络模型可能包含数百个节点和边,如何从中提取出对疾病治疗最为关键的路径和靶点,是一个巨大的挑战。网络药理学分析往往需要处理大规模的生物数据,涉及复杂的计算和高效的算法设计。传统的 AI(Artificial Intelligence)模型通常会受到“大规模、多样化模态”网络数据和模型可解释性的阻碍。因此,我们强调开发深度可解释网络关系推理框架的重要性,该框架旨在通过整合宏观和微观层面的信息来揭示来自多组学和多模态生物数据的特征之间的网络关系,并确定关键的网络模块<sup>[53]</sup>。尽管网络药理学可以通过计算预测中药的潜在靶点和作用机制,但这些预测结果需要通过大量的实验验证才能得到确认。如,确定草药-靶标相关性是直接的还是间接的,以及相互作用是正的还是负的仍然很困难,需要进一步的实验研究。虽然网络药理学提供了有价值的见解,但整合广泛的数据资源和严格的实验验证对于提高中

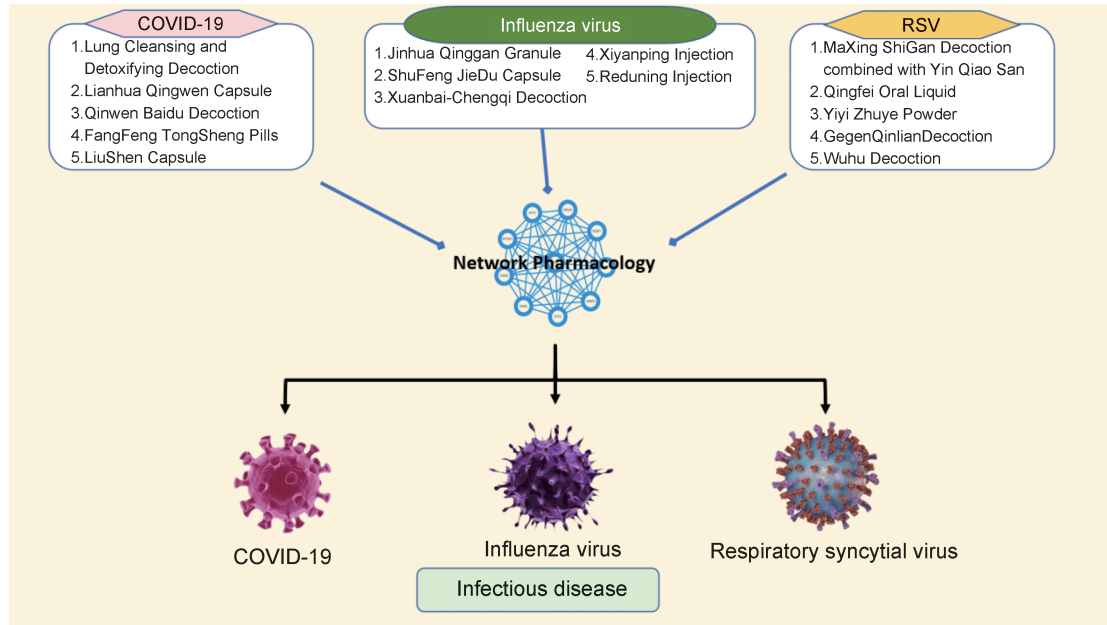


图3 网络药理学在呼吸道病毒研究中的应用(图标来自Iconfinder平台免费下载)

Fig. 3 Application of network pharmacology in the studies on respiratory virus (The icon is downloaded for free from Iconfinder platform)

医药研究的可靠性和深度至关重要<sup>[54]</sup>。

#### 4.1 整合液质联用技术

液相色谱质谱仪(Liquid Chromatograph Mass Spectrometer, LC-MS)通过将液相色谱与质谱技术联用可以更精准地分离、鉴定和定量复杂混合物中的化合物,适用于分析难以通过单一技术完全解析的样品,通过该技术可以有效分析出天然药物中更多有效成分<sup>[55]</sup>。

结合液质联用技术,网络药理学得以进一步探索中药中作用于疾病的关键有效成分。Zhou等通过LC-MS对摩罗丹进行分析发现98种化合物,再结合网络药理学建立疾病生物功能模块网络,分析得出摩罗丹“君、臣、佐、使”不同配伍成分干预不同生物功能模块靶点,多成分共同发挥作用<sup>[56]</sup>。Zhou等对血必净成分进行LC-MS分析表征了24种化合物,再预测靶点后进行分层聚类,最后通过动物实验验证不同成分的生物功能模块,从而证明了血必净治疗的作用机制<sup>[57]</sup>。

#### 4.2 整合转录组学

转录组是指在特定时间点和特定条件下,某一生物体或细胞内所有转录出的RNA分子的总和,可实时反映基因表达的动态变化、基因功能以及调控机制<sup>[58]</sup>。随着下一代测序技术的发展,转录组学测序的运用越来越多样,

转录组学与网络药理学的结合推动中药的机制深入挖掘,破解中医药“黑盒”难题<sup>[59]</sup>。

Yuan等结合液质技术与转录组学,对益气通络颗粒进行了分析,通过LC-MS检测脑组织益气通络颗粒活性成分,发现19种化学成分,通过网络药理学分析结合转录组学数据分析得出益气通络颗粒活性成分通过54个靶点调控19条与缺血性中风的通路,通过后续研究验证了益气通络颗粒改善缺血性中风的作用机制<sup>[60]</sup>。Ding等通过网络药理学分析得出葛根芩连汤四种有效成分与急性肺损伤有关的36个靶蛋白和18个相关信号通路,再结合转录组学数据定位到PI3K/AKT信号通路,揭示了葛根芩连汤抗急性肺损伤的作用机制<sup>[61]</sup>。

#### 4.3 整合代谢组学

代谢组学是对生命活动终产物的综合研究,反映生命活动的整体变化,因此可以提示基因型与表型之间的关系<sup>[62]</sup>,反映疾病表型<sup>[63]</sup>,是用于研究药物作用机制的技术<sup>[64]</sup>。

Li等研究柴胡-芍药联用治疗抑郁症的机制,通过网络药理学分析得出199个靶标,结合代谢组学数据得出的14个关键代谢物,分析得出花生四烯酸途径为关键代谢途径,柴胡-芍药通过降低花生四烯酸水平治疗抑郁症<sup>[65]</sup>。Liu等研究肉桂皮的有效成分,通过网络药理学

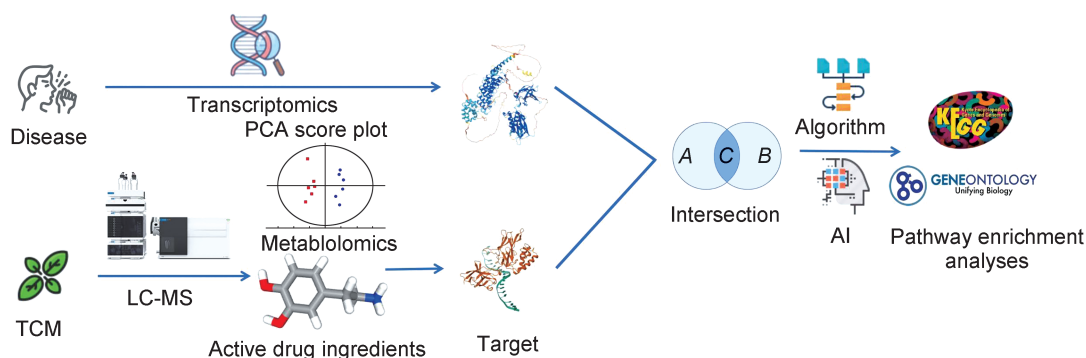


图4 网络药理学整合多种新技术(图标来自Iconfinder平台免费下载)

Fig. 4 Network pharmacology integrates multiple new technologies (The icon is downloaded for free from Iconfinder platform)

分析得出四种有效成分、七个靶点,再结合对慢性萎缩性胃炎模型大鼠盲肠内容物的代谢组研究得出初级胆汁酸生物合成是其目标代谢途径,进一步通过16srRNA分析得出肉桂皮可以调节肠道菌群失衡,而初级胆汁酸生物合成途径正与肠道微生物群代谢有关<sup>[66]</sup>。

#### 4.4 整合数学算法

网络药理学通过数学算法来构建生物分子网络,从而进一步分析识别关键位点<sup>[67]</sup>。数学算法在满足中医药网络药理学各方面的数据依赖需求方面发挥了重要作用。具体而言,用于预测药代动力学特征-吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)、排泄(excretion)参数和靶点的机器学习算法有助于过滤活性中药成分<sup>[68]</sup>;网络传播类算法可以识别网络中受中药影响的蛋白质<sup>[69]</sup>;在网络中寻找中心节点的算法有助于识别关键的中药靶点和成分<sup>[70]</sup>。

Wang等采用网络药理学构建了中医药成分-靶点-互作蛋白-疾病基因网络,使用Dijkstra算法整合网络数据模拟药物对疾病分子网络的传播效应解析了中医药治疗疾病的潜在机制<sup>[71]</sup>。Wang等基于网络药理学预测数据,整合霍夫曼编码和随机游走理论的Infomap算法,结果发现复方中治疗类风湿关节炎的关键成分,这些成分可以通过作用共同通路或不同通路治疗类风湿关节炎,解析了中医药同病异治理论<sup>[72]</sup>。

#### 4.5 整合人工智能

随着AI技术的发展,开发基于网络的AI方法从海量组学数据中揭示复杂疾病的治疗机制

是网络药理学的关键<sup>[67]</sup>。人工智能的出现和发展为中医药网络药理学在推进精准中医方面提供了新的结合点和支撑。

李梢团队自主研发的首个人工智能中医药研发网络药理学系统,实现病证生物网络基础的系统解析和中药多成分整体调节机制的整体解析,有助于深挖中药复方、明确中药机制、把握中药质控、临床精准定位,为中医药的发展作出贡献<sup>[73]</sup>。

## 5 结论与展望

### 5.1 结论

随着现代科学技术的不断进步,网络药理学已成为中医药研究中不可或缺的工具,尤其在揭示中药复方的多成分、多靶点和多途径作用机制方面,展现了其独特的优势。网络药理学通过靶点预测、作用机制解析和药物再发现,推动了中医药研究的现代化进程。在呼吸慢性病如慢性阻塞性肺疾病、哮喘和肺纤维化等防治中,网络药理学揭示了中药的多重作用路径、调控机制和效应成分,为临床治疗提供了科学依据。

在感染性疾病的中医药防治方面,尤其是针对新冠病毒、流感病毒和呼吸道合胞病毒,网络药理学为理解中药的抗病毒作用机制与物质基础提供了重要支持,并推动了相关新药的研发和临床应用。此外,网络药理学的新策略,如整合液质联用技术、转录组学、代谢组学、数学算法和人工智能,进一步提升了中医药研究的深度和广度,使研究者能够更全面地解析中药的多靶点、多层次作用机制。这些新

策略为克服网络药理学在数据质量、模型复杂性和实验验证等方面的局限性提供了有效的解决方案。

## 5.2 展望

展望未来,网络药理学在中医药研究中的应用前景广阔。随着大数据技术的飞速发展和生物信息学工具的不断完善,网络药理学在中药复方作用机制及物质基础解析、新药发现和精准医学中的应用将更加深入和广泛。在呼吸慢性病防治方面,网络药理学有望进一步揭示中药在细胞和分子水平上的调控机制,为个体化治疗提供新的思路。在感染性疾病防治中,网络药理学将继续发挥关键作用,尤其是在新发传染病的快速应对和药物筛选方面。

未来的研究中,随着更多高质量数据的积累和新技术的引入,网络药理学将更好地应对数据质量和模型复杂性等挑战。特别是在整合多组学数据和应用人工智能方面,网络药理学将有望实现更精确的药物靶点预测和作用机制解析。此外,网络药理学的实验验证能力也将随着计算生物学和实验技术的进步而不断提升,为中医药研究提供更为坚实的理论基础和实践指导。

总体而言,网络药理学将在中医药研究的各个领域继续发挥重要作用,不仅推动中药现代化进程,还将助力新药研发和疾病防治策略的优化。在未来的发展中,网络药理学有望与其他前沿科学技术深度融合,为中医药研究开辟新的方向,为全球健康事业作出更大的贡献。同时,随着网络药理学的不断发展,其应用范围也将不断扩大,不仅限于中医药,还将逐步渗透到其他传统医学和多学科交叉领域,为全球医学研究提供新的工具和方法。

## 参考文献:

- [1] BURNEY P, JARVIS D, PEREZ-PADILLA R. The Global Burden of Chronic Respiratory Disease in Adults [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, **19**(1): 10–20. DOI: 10.5588/ijtld.14.0446.
- [2] The Lancet Respiratory Medicine. Early-Life Origins of Respiratory Diseases: A Key to Prevention[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, **8**(10): 935. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30419-7.
- [3] 陈远佳,朱颜君,王伏英.人免疫球蛋白+布地奈德雾化联合抗生素在小儿重症肺炎治疗中的疗效及对免疫功能的影响[J]. *江西医药*. 2024, **59**(2): 213–215. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2024.02.020.
- CHEN Y J, ZHU Y J, WANG F Y. The Efficacy of Human Immunoglobulin + Budesonide Nebulization Combined with Antibiotics in the Treatment of Severe Pneumonia in Children and its Impact on Immune Function [J]. *Jiangxi Med J*. 2024, **59**(2): 213–215. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2024.02.020.
- [4] YUAN Z Z, PAN Y Y, LENG T, *et al*. Progress and Prospects of Research Ideas and Methods in the Network Pharmacology of Traditional Chinese Medicine[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2022, **25**: 218–226. DOI: 10.18433/jpps32911.
- [5] ZHANG R Z, ZHU X, BAI H, *et al*. Network Pharmacology Databases for Traditional Chinese Medicine: Review and Assessment[J]. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 123. DOI:10.3389/fphar.2019.00123.
- [6] HOPKINS A L. Network Pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, **25**(10):1110–1. DOI:10.1038/nbt1007–1110.
- [7] WANG J, CHEN Q, SHENG R L, *et al*. Integration of Transdermal Chemistry and Network Pharmacology to Decipher the Mechanism of ShexiangZhuifeng Analgesic Plaster to Treat Rheumatoid Arthritis[J]. *Phytomedicine*, 2023, **108**: 154507. DOI:10.1016/j.phymed.2022.154507.
- [8] AIHAITI Y, CAI Y S, TUERHONG X, *et al*. Therapeutic Effects of Naringin in Rheumatoid Arthritis: Network Pharmacology and Experimental Validation[J]. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 672054. DOI: 10.3389/fphar.2021.672054.
- [9] GU Y, LI Z Y, LI H, *et al*. Exploring the Efficacious Constituents and Underlying Mechanisms of Sini Decoction for Sepsis Treatment through Network Pharmacology and Multi-omics[J]. *Phytomedicine*, 2024, **123**: 155212. DOI:10.1016/j.phymed.2023.155212.
- [10] NAVARRO-TORNÉ A, VIDAL M, TRZASKA D K, *et al*. Chronic Respiratory Diseases and Lung Cancer Research: A Perspective from the European Union[J]. *Eur Respir J*, 2015, **46**(5): 1270–1280. DOI: 10.1183/13993003.00395-2015.
- [11] MEI Q R, LIU Z, ZUO H, *et al*. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, **12**: 797292. DOI:10.3389/fphar.2021.797292.
- [12] GLOECKL R, SCHNEEBERGER T, JAROSCH I, *et al*. Pulmonary Rehabilitation and Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2018, **115**(8): 117–123. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0117.
- [13] IYER A S, SULLIVAN D R, LINDELL K O, *et al*. The

- Role of Palliative Care in COPD[J]. *Chest*, 2022, **161** (5): 1250–1262. DOI:10.1016/j.chest.2021.10.032.
- [14] World Health Organisation. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [EB/OL]. (2024-11-06) [2025-03-03]. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
- [15] CAZZOLA M, ROGLIANI P, STOLZ D, *et al.* Pharmacological Treatment and Current Controversies in COPD [J]. *F1000Res*, 2019, **8**: F1000FacultyRev-F1000Faculty1533. DOI:10.12688/f1000research.19811.1.
- [16] BOURBEAU J, BAFADHEL M, BARNES N C, *et al.* Benefit/Risk Profile of Single-inhaler Triple Therapy in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, **16**: 499–517. DOI:10.2147/COPD.S291967.
- [17] WEI X, ZHONG Y, YI X F, *et al.* Evidence Construction of Chuankezhi Injection Against Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Network Pharmacology[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, **19**: 1177–1196. DOI:10.2147/COPD.S442281.
- [18] LIN H Q, WANG C X, YU H, *et al.* Protective Effect of Total Saponins from American Ginseng Against Cigarette Smoke-induced COPD in Mice Based on Integrated Metabolomics and Network Pharmacology[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, **149**: 112823. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112823.
- [19] CHEN Z, CHEN P, WU H, *et al.* Evaluation of Naringenin as a Promising Treatment Option for COPD Based on Literature Review and Network Pharmacology [J]. *Biomolecules*, 2020, **10**(12): 1644. DOI: 10.3390/biom10121644.
- [20] WENZEL S E, BUSSE W W. Severe Asthma: Lessons from the Severe Asthma Research Program[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, **119**(1): 14–21. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.10.025.
- [21] PAPI A, BRIGHTLING C, PEDERSEN S E, *et al.* Asthma[J]. *Lancet*, 2018, **391**(10122): 783–800. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)33311-1.
- [22] BEASLEY R, SEMPRINI A, MITCHELL E A. Risk Factors for Asthma: Is Prevention Possible?[J]. *Lancet*, 2015, **386**(9998): 1075–1085. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00156-7.
- [23] BARNES P J. New Drugs for Asthma[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2012, **33**(6): 685–694. DOI:10.1055/s-0032-1326965.
- [24] ZHANG H P, WANG L, WANG Z, *et al.* Chinese Herbal Medicine Formula for Acute Asthma: A Multi-center, Randomized, Double-blind, Proof-of-concept Trial[J]. *Respir Med*, 2018, **140**: 42–49. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.014.
- [25] LIU X M, YU Y, WU Y Q, *et al.* A Systematic Pharmacology-based in Vivo Study to Reveal the Effective Mechanism of Yupingfeng in Asthma Treatment[J]. *Phytomedicine*, 2023, **114**: 154783. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154783.
- [26] ZHANG Y L, YIN Q, PENG H M, *et al.* Network Pharmacology Analysis and Experimental Validation to Explore the Mechanism of Hanchuan Zupa Granule in Asthma[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, **281**: 114534. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114534.
- [27] MOSS B J, RYTER S W, ROSAS I O. Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, **17**: 515–546. DOI:10.1146/annurev-pathol-042320-030240.
- [28] RICHELDI L, COLLARD H R, JONES M G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. *Lancet*, 2017, **389**(10082): 1941–1952. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30866-8.
- [29] ZHANG A J, ZOU Y X, XU Q C, *et al.* Investigation of the Pharmacological Effect and Mechanism of Jinbei Oral Liquid in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Using Network Pharmacology and Experimental Validation[J]. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 919388. DOI:10.3389/fphar.2022.919388.
- [30] THONG L, MCELDRUFF E J, HENRY M T. Trials and Treatments: An Update on Pharmacotherapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. *Life*, 2023, **13**(2): 486. DOI:10.3390/life13020486.
- [31] WU Z Q, SHI R J, YAN S H, *et al.* Integrating Network Pharmacology, Experimental Validation and Molecular Docking to Reveal the Alleviation of Yinhuang Granule on Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. *Phytomedicine*, 2024, **128**: 155368. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155368.
- [32] LI H, ZHAO C P, MUHETAER G, *et al.* Integrated RNA-sequencing and Network Pharmacology Approach Reveals the Protection of Yiqi Huoxue Formula Against Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Interfering with Core Transcription Factors[J]. *Phytomedicine*, 2022, **104**: 154301. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154301.
- [33] ZHANG N R, WANG L L, DENG X Q, *et al.* Recent Advances in the Detection of Respiratory Virus Infection in Humans[J]. *J Med Virol*, 2020, **92**(4): 408–417. DOI:10.1002/jmv.25674.
- [34] BI Z Y, ZHANG W, YAN X Y. Anti-inflammatory and Immunoregulatory Effects of Icaritin and Icaritin[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, **151**: 113180. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113180.
- [35] MAJUMDER J, MINKO T. Recent Developments on

- Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19 [J]. *AAPS J*, 2021, **23**(1): 14. DOI:10.1208/s12248-020-00532-2.
- [36] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, **382**(8): 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [37] ZHAO Z Y, LI Y D, ZHOU L Y, *et al.* Prevention and Treatment of COVID-19 Using Traditional Chinese Medicine: A Review[J]. *Phytomedicine*, 2021, **85**: 153308. DOI:10.1016/j.phymed.2020.153308.
- [38] XIA Q D, XUN Y, LU J L, *et al.* Network Pharmacology and Molecular Docking Analyses on Lianhua Qingwen Capsule Indicate Akt1 Is a Potential Target to Treat and Prevent COVID-19[J]. *Cell Prolif*, 2020, **53**(12): e12949. DOI:10.1111/cpr.12949.
- [39] LIU J Q, SUN T L, LIU S, *et al.* Dissecting the Molecular Mechanism of Cepharanthine Against COVID-19, Based on a Network Pharmacology Strategy Combined with RNA-sequencing Analysis, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulation[J]. *Comput Biol Med*, 2022, **151**(Pt A): 106298. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2022.106298.
- [40] HEROLD S, BECKER C, RIDGE K M, *et al.* Influenza Virus-induced Lung Injury: Pathogenesis and Implications for Treatment[J]. *Eur Respir J*, 2015, **45**(5): 1463–1478. DOI:10.1183/09031936.00186214.
- [41] KRAMMER F, SMITH G J D, FOUCHIER R A M, *et al.* Influenza[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, **4**(1): 3. DOI:10.1038/s41572-018-0002-y.
- [42] KLOMP M, GHOSH S, MOHAMMED S, *et al.* From Virus to Inflammation, how Influenza Promotes Lung Damage[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, **110**(1): 115–122. DOI: 10.1002/JLB.4RU0820-232R.
- [43] UYEKI T M. Influenza[J]. *Ann Intern Med*, 2017, **167**(5): ITC33. DOI:10.7326/aitc201709050.
- [44] STILIANAKIS N I, PERELSON A S, HAYDEN F G. Drug Resistance and Influenza Pandemics[J]. *Lancet*, 2002, **359**(9320): 1862–1863. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08691-9.
- [45] CHEN R F, WANG K X, LIN L P, *et al.* Exploring the Action Mechanism and Effective Components of Yupingfeng Powder on Influenza Based on Computational System Pharmacology and Metabolomics[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, **336**: 118678. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118678.
- [46] HUO J L, WANG T, WEI B K, *et al.* Integrated Network Pharmacology and Intestinal Flora Analysis to Determine the Protective Effect of Xuanbai-Chengqi Decoction on Lung and Gut Injuries in Influenza Virus-infected Mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, **298**: 115649. DOI:10.1016/j.jep.2022.115649.
- [47] KIM M, PARK K H, KIM Y B. Identifying Active Compounds and Targets of *Fritillariae thunbergii* Against Influenza-associated Inflammation by Network Pharmacology Analysis and Molecular Docking[J]. *Molecules*, 2020, **25**(17): 3853. DOI: 10.3390/molecules25173853.
- [48] SEIDENBERG J. Respiratorisches Synzytialvirus[J]. *Der Internist*, 2019, **60**(11): 1146–1150. DOI: 10.1007/s00108-019-00673-3.
- [49] BIANCHINI S, SILVESTRI E, ARGENTIERO A, *et al.* Role of Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Pneumonia[J]. *Microorganisms*, 2020, **8**(12): 2048. DOI:10.3390/microorganisms8122048.
- [50] 魏晨浩, 张秀英, 王雪峰, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨定喘颗粒干预呼吸道合胞病毒肺炎机制研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, **25**(9): 2996–3010. DOI:10.11842/wst.20230720002.
- WEI C H, ZHANG X Y, WANG X F, *et al.* Study on the Mechanism of Intervening in Respiratory Syncytial Virus Pneumonia by Dingchuan Granules Based on Network Pharmacology and Experimental Validation [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2023, **25**(9): 2996–3010. DOI: 10.11842/wst.20230720002.
- [51] LIN L L, AN L, CHEN H, *et al.* Integrated Network Pharmacology and Lipidomics to Reveal the Inhibitory Effect of Qingfei Oral Liquid on Excessive Autophagy in RSV-induced Lung Inflammation[J]. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 777689. DOI:10.3389/fphar.2021.777689.
- [52] LI Y, ZHANG C L, MA X H, *et al.* Identification of the Potential Mechanism of *Radix pueraria* in Colon Cancer Based on Network Pharmacology[J]. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 3765. DOI:10.1038/s41598-022-07815-y.
- [53] ZHANG P, WANG B Y, LI S. Network-based Cancer Precision Prevention with Artificial Intelligence and Multi-omics[J]. *Sci Bull*, 2023, **68**(12): 1219–1222. DOI:10.1016/j.scib.2023.05.023.
- [54] ZHENG S H, LIANG Y J, XUE T Y, *et al.* Application of Network Pharmacology in Traditional Chinese Medicine for the Treatment of Digestive System Diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2024, **15**: 1412997. DOI: 10.3389/fphar.2024.1412997.
- [55] MI J N, JIA K P, WANG J Y, *et al.* A Rapid LC-MS Method for Qualitative and Quantitative Profiling of

- Plant Apocarotenoids[J]. *Anal Chim Acta*, 2018, **1035**: 87–95. DOI:10.1016/j.aca.2018.07.002.
- [56] ZHOU W A, ZHANG H, WANG X, *et al.* Network Pharmacology to Unveil the Mechanism of Moluodan in the Treatment of Chronic Atrophic Gastritis[J]. *Phytomedicine*, 2022, **95**: 153837. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153837.
- [57] ZHOU W A, LAI X 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. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153543.
- [58] ALDRIDGE S, TEICHMANN S A. Single Cell Transcriptomics Comes of Age[J]. *Nat Commun*, 2020, **11** (1): 4307. DOI:10.1038/s41467-020-18158-5.
- [59] MACKEN W L, VANDROVCOVA J, HANNA M G, *et al.* Applying Genomic and Transcriptomic Advances to Mitochondrial Medicine[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, **17** (4): 215–230. DOI:10.1038/s41582-021-00455-2.
- [60] YUAN Y, SHENG P, MA B, *et al.* Elucidation of the Mechanism of Yiqi Tongluo Granule Against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury Based on a Combined Strategy of Network Pharmacology, Multi-omics and Molecular Biology[J]. *Phytomedicine*, 2023, **118**: 154934. DOI:10.1016/j.phymed.2023.154934.
- [61] DING Z H, ZHONG R X, YANG Y N, *et al.* Systems Pharmacology Reveals the Mechanism of Activity of Ge-gen-qin-Lian Decoction Against LPS-induced Acute Lung Injury: A Novel Strategy for Exploring Active Components and Effective Mechanism of TCM Formulae[J]. *Pharmacol Res*, 2020, **156**: 104759. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104759.
- [62] SCHRIMPE-RUTLEDGE A C, CODREANU S G, SHERROD S D, *et al.* Untargeted Metabolomics Strategies-challenges and Emerging Directions[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2016, **27**(12): 1897–1905. DOI: 10.1007/s13361-016-1469-y.
- [63] NEWGARD C B. Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do we Stand?[J]. *Cell Metab*, 2017, **25** (1): 43–56. DOI:10.1016/j.cmet.2016.09.018.
- [64] SILLÉ F, HARTUNG T. Metabolomics in Preclinical Drug Safety Assessment: Current Status and Future Trends[J]. *Metabolites*, 2024, **14**(2): 98. DOI: 10.3390/metabo14020098.
- [65] LI X, QIN X M, TIAN J S, *et al.* Integrated Network Pharmacology and Metabolomics to Dissect the Combination Mechanisms of *Bupleurum chinense* DC-*Paeonia lactiflora* Pall Herb Pair for Treating Depression[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, **264**: 113281. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113281.
- [66] LIU Y T, ZHANG H, LU W T, *et al.* Integrating Metabolomics, 16S rRNA Sequencing, Network Pharmacology, and Metorigin to Explore the Mechanism of Cinnamomi Cortex in Treating Chronic Atrophic Gastritis Rats[J]. *Phytomedicine*, 2023, **121**: 155084. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155084.
- [67] ZHANG P, ZHANG D F, ZHOU W A, *et al.* Network Pharmacology: Towards the Artificial Intelligence-based Precision Traditional Chinese Medicine[J]. *Brief Bioinform*, 2023, **25**(1): bbad518. DOI: 10.1093/bib/bbad518.
- [68] ZHANG F X, TANG Z L, QIU Z C. A Novel Strategy for Exploring Food Originated Anti-adipogenesis Substances and Mechanism by Structural Similarity Evaluation, ADME Prediction, Network Pharmacology and Experimental Validation[J]. *Food Funct*, 2021, **12**(15): 7081–7091. DOI:10.1039/d1fo01124c.
- [69] XU Y P, LI J, MAO H J, *et al.* Structural Annotation, Semi-quantification and Toxicity Prediction of Pyrrolizidine Alkaloids from Functional Food: In Silico and Molecular Networking Strategy[J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, **176**: 113738. DOI:10.1016/j.fct.2023.113738.
- [70] ZHANG Y, LV P, MA J M, *et al.* *Antrodia cinnamomea* Exerts an Anti-hepatoma Effect by Targeting PI3K/AKT-mediated Cell Cycle Progression *in vitro* and *in vivo*[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, **12**(2): 890–906. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.07.010.
- [71] WANG K X, GAO Y, GONG W X, *et al.* A Novel Strategy for Decoding and Validating the Combination Principles of Huanglian Jiedu Decoction from Multi-scale Perspective[J]. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 567088. DOI:10.3389/fphar.2020.567088.
- [72] WANG K X, GAO Y, LU C, *et al.* Uncovering the Complexity Mechanism of Different Formulas Treatment for Rheumatoid Arthritis Based on a Novel Network Pharmacology Model[J]. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 1035. DOI:10.3389/fphar.2020.01035.
- [73] 李梢, 张鹏, 王鑫, 等. 网络靶标理论、关键技术与中医药应用[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, **24** (9): 3261–3269.
- LI S, ZHANG P, WANG X, *et al.* Network Target Theory, Key Technology and Application of Traditional Chinese Medicine[J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2022, **24**(9): 3261–3269.