

网络药理学在眼科的应用

刘巨平 综述 李筱荣 审校

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 300384

通信作者:李筱荣,Email:xiaorli@163.com

【摘要】 网络药理学是药理学的一个分支,通过生物网络构建、网络分析和实验验证预期结果的方法研究药物-基因-靶点-疾病之间复杂的生物网络关系。网络药理学在研究复杂成分药物治疗复杂发病机制疾病中具有独特优势。网络药理学主要在新药研发、药物作用机制、中药及其复方研究、药物重定位和毒理学研究等领域中得到应用,在眼部疾病中主要涉及细菌性结膜炎、视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变和视网膜色素变性等疾病。网络药理学在眼科的应用前景主要体现在探寻中药治疗眼科疾病的有效物质、疾病靶点和通路,药物重定位和在眼科基础研究寻找下游靶点 3 个方面,我们需要加大网络药理学在眼科中的应用范围。本文对网络药理学的概念、研究方法、应用领域、在眼科的应用等研究进展进行综述。

【关键词】 网络药理学; 作用靶点; 眼科

基金项目: 白求恩·默克糖尿病研究基金项目 (G2017044); 天津医科大学天津市高等学校基本科业务费资助项目 (2018KJ063); 天津市临床重点学科 (专科) 建设面上项目 (TJLCZDXKM010); 天津医科大学眼科医院临床科研基金项目 (2016LCKY005)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200224-00104

Application of network pharmacology in ophthalmology

Liu Juping, Li Xiaorong

Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China

Corresponding author: Li Xiaorong, Email: xiaorli@163.com

【Abstract】 Network pharmacology is a branch of pharmacology, and it primarily studies the complex biological network relationship among drugs, genes, targets and diseases through biological network construction, network analysis and experimental verification of expected results. Network pharmacology has its unique advantage in the study of drugs with complex component in treating diseases with complex pathogenesis and is mainly used in research and development of new drugs, disclosure of drug mechanism, studies of traditional Chinese medicine and its compound, drug reorientation and toxicology. The reasearch of network pharmacology in treating eye diseases mainly involves bacterial conjunctivitis, retinal vein occlusion, diabetic retinopathy, retinitis pigmentosa, etc. The application prospect of network pharmacology in ophthalmology is mainly in exploring the effective substances, disease targets and pathways of traditional Chinese medicine in the treatment of ophthalmic diseases, drug repositioning and finding downstream targets in ophthalmic basic research. The research progress of network pharmacology in ophthalmology was reviewed, including the concept, research methods and application fields.

【Key words】 Network pharmacology; Therapeutic target; Ophthalmology

Fund program: Bethune Merck Diabetes Research Foundation (G2017044); Tianjin Education Commission Research Project (2018KJ063); Tianjin Clinical Key Discipline Construction Project (TJLCZDXKM010); Tianjin Medical University Eye Hospital Clinical Research Fund (2016LCKY005)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200224-00104

网络药理学是系统药理学的一个研究方向,通过生物网络构建、网络分析和实验验证预期结果的方法来研究机体与药物的相互作用,评估药效和不良反应、探索药物可能作用靶点和药物活性成分^[1],其在研究多基因疾病和复杂药物成分过程中有着高效、快速、成本低等优点,被广泛应用于中医药领域^[2-5]。

现就网络药理学的概念、研究方法、应用领域及其在眼科中的应用进行综述。

1 网络药理学概念

2007 年英国药理学家 Hopkins 首次提出了网络药理学的

概念。网络药理学是以系统生物学和多向药理学为理论基础,采用生物分子网络分析方法,选取特定节点进行新药设计和靶点分析的药理学分支学科^[1]。实际上,它隶属于系统药理学,是系统药理学的一个研究方向,从生物网络的角度研究疾病发生和发展过程、认识药物与机体的相互作用并指导新药发现(图1)。网络药理学应用简图中的理论和技术分析、预测药物的药理学机制并用实验来验证,评估药物药效、不良反应及作用机制,揭示药物、基因、靶点与疾病之间复杂的生物网络关系,发现高效低毒的药物^[2]。网络药理学在研究复杂成分药物治疗复杂发病机制疾病中具有独特优势,因此其在中医药领域应用广泛^[3-5]。多数眼部疾病属于多基因、多靶点综合致病范畴,并且中药在眼部疾病的治疗中也得到广泛认可,但是药物中的有效成分以及作用靶点仍不明确。近年来,网络药理学在眼科领域的研究刚刚起步,需要进一步深入。

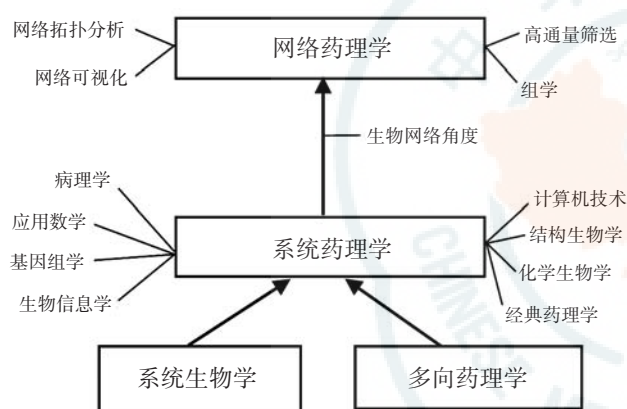


图1 网络药理学交叉学科简图

Figure 1 The sketch of interdisciplines for network pharmacology

2 网络药理学研究方法

网络药理学研究方法包括生物网络构建、网络分析和实验验证预期结果。

2.1 生物网络构建

先将生物体中各种物质及其相互作用加以抽象,各个组分抽象成节点,它们之间的联系或相互作用关系抽象成边,由节点和边构成的图就是生物网络图。生物网络构建是采用数学领域图论的研究手段,借助复杂网络研究方法,组成一个包含多个体、多层次相互作用的复杂网络。

目前主要有2种数据来源构建生物网络:一种是基因芯片、蛋白质芯片、测序技术等高通量分析结果,化学信息学知识及其他实验数据;另一种是挖掘已知公认数据库的文本。这些数据库包括通路信息数据库(KEGG、PharmGkb、Reactome)、药物靶点数据库(Drugbank、TTD)、结构信息数据库(RCSB PDB、Pubchem)、蛋白质相互作用数据库(HPRD、MINT、BioGRID、DIP)、基因信息数据库(GO、OMIM、DAVID)及蛋白质序列和功能数据库(Uni-Prot)。

目前有2种生物网络构建的方式:一种是修改公共数据库

中提供的代谢网络和基因调控网络图等(如KEGG);另一种是用网络可视化和分析工具构建新的网络图,如常用的软件Cytoscape。构建最多的是药物-靶点网络,通过对药物-靶点网络的构建,结合基因功能注释,可以有效预测到具有重要生物学功能的靶点信息。

2.2 网络分析和实验验证

采用网络拓扑学信息计算、随机网络生成和比较以及网络分层和聚类网络分析方法进行分析,如通过Metascape数据库对药物靶点基因进行GO分析及Reactome功能通路富集分析,得出可能的靶点和通路。基于网络分析方法得到的结果,可以进一步采用体内或体外实验验证其结果的可靠性。

3 网络药理学研究应用领域

网络药理学主要在新药研发和药物作用机制研究、中药及其复方研究、药物重定位和毒理学研究等领域中得到应用。

3.1 新药研发和药物作用机制研究

在新药研发中可以创新研发模式,废弃过去单一靶点研发模式,分析药物、靶点、疾病三者在网络中的联系,研发新药。药物靶点研究可以减轻不良反应,提高新药研发成功率,筛选更有效的靶点。网络药理学能从分子、基因水平分析单一成分药物作用于不同靶点、细胞和器官的行为,系统预测和揭示药物的作用及机制,从而评价药物作用的有效性和安全性。

3.2 中药及其复方研究

网络药理学在中药药效物质基础、中药药效作用机制、中药药效评价和中药方剂配伍理论等方面可以高效、省力地达到研究目的。例如,养心氏片治疗冠心病有明显效果,但其有效成分、作用机制及靶点尚不明确。Wu等^[6]采用网络药理学研究发现养心氏片通过PI3K/Akt/mTOR/rpS6/HIF-1 α 和AMPK/PGC1 α /GLUT4通路在氧代谢、线粒体功能和葡萄糖利用等方面改善充血性心力衰竭患者的心脏功能。

3.3 药物重定位和毒理学研究

药物重定位是指对已上市的药物进行重新筛选、组合或改造,从而发现新的用途。某药物发现了新的适应证,网络药理学可以高效寻找可能的作用靶点或通路。网络药理学也可以为某药寻找最可能的适应证,降低研发新药的成本。二甲双胍是传统的降血糖药物,最近发现其在其他疾病中也有作用,如可以延缓糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的发生和进展,可以辅助抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物的作用等^[7-9],我们可以采用网络药理学的方法研究其发生作用的靶点和通路。网络药理学运用计算机技术构建不良反应-药物-基因-靶点网络模型,推测和判断药物的不良反应及产生不良反应的物质,为毒理学研究提供全新视角。

4 网络药理学在眼科中应用

4.1 网络药理学在眼科疾病中应用现状

网络药理学在眼部疾病中的应用涉及到细菌性结膜炎、视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、DR和视网膜色素变性等疾病^[10-16]。

王珊珊等^[10]研究复方熊胆滴眼液治疗急性细菌性结膜炎的机制,从熊胆粉、冰片中筛选得到 42 个化合物,预测得到 192 个化合物靶点和 85 个疾病靶点,化合物靶点直接作用于信号传导与转录激活因子 3、细胞间黏附分子-1 和酪氨酸激酶等靶点,参与调控 PI3K-Akt 和 Influenza A 等信号通路。Piao 等^[14]应用网络药理学研究发现,丹参治疗 DR 的通路涉及新生血管、蛋白代谢、炎症反应、凋亡和细胞增生等,丹参的作用靶点为 VEGF、基质金属蛋白酶、胰岛素样生长因子-1、纤维蛋白溶酶原和环氧合酶-2。

4.2 网络药理学在眼病中应用思路

临床工作中有学者发现传统降糖药二甲双胍可以延缓 DR 的发生和进展。如何利用网络药理学这个研究方法来进行进一步探讨其确切的作用机制呢?我们首先要构建研究设计流程图(图 2)。首先从 PubChem 等数据库获取二甲双胍的化学结构,再到 SwissTargetPrediction 和 PharmMapper 网站进行分析,获取预测二甲双胍的作用基因靶点;通过 DrugBank 数据库对二甲双胍证实的作用靶点进行检索。通过 GeneCards 等数据库搜索并获取数据库内 DR 相关基因。然后将二甲双胍的靶点基因与 DR 致病基因取交集,以交集内的基因作为二甲双胍治疗 DR 的药物目标基因。再将这些基因经 STRING 数据库构建蛋白-蛋白作用网络(protein-protein interaction network, PPI network)。最后通过 Metascape 平台进行 GO 及 Reactome 分析,将与二甲双胍治疗 DR 相关且最显著的分析结果,以气泡图的形式展示。这样就得到了最可能的靶点和通路,结合文献复习确定下一步体内实验验证的设计思路,来最终验证二甲双胍的作用靶点和通路。

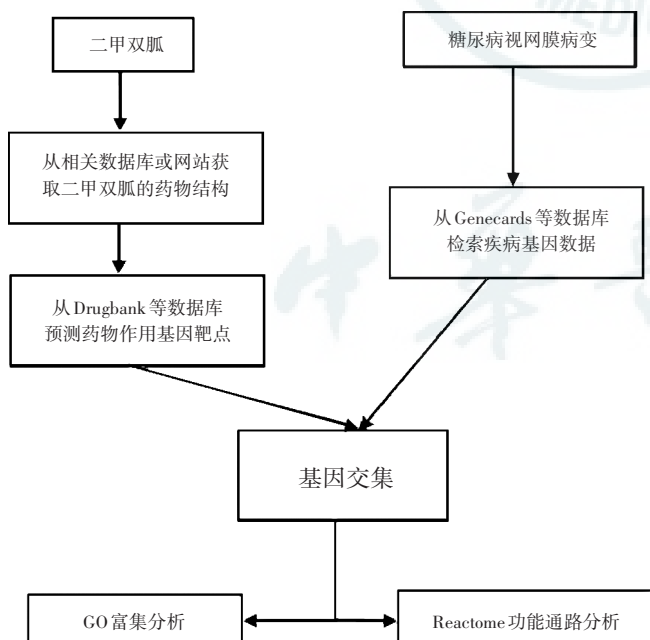


图 2 二甲双胍治疗 DR 网络药理学设计流程图

Figure 2 Flow chart of network pharmacology design of metformin treatment for DR

4.3 网络药理学在眼科中应用前景

眼病疾病多数是多基因、多位点以及环境因素等综合致

病。网络药理学在眼科中的应用主要体现以下 3 个方面:(1)探寻中药治疗眼科疾病的有效物质、疾病靶点和通路 中医药在眼科的应用广泛,在 DR、葡萄膜炎、青光眼、视神经萎缩、视网膜色素变性等一些慢性、退行性或变性类疾病中显示出一定的优势^[17-21]。但是哪种物质发挥了作用,作用于哪个通路、哪个靶点,大部分仍然不清楚。研究过程中也会发现过去没有发现的疾病致病位点,为研发治疗眼科疾病的新药提供思路。(2)药物重定位 多佐胺/马来酸噻吗洛尔复合制剂联合降眼压的效果比二者单独用药的总和高。溴莫尼定滴眼液除有降低眼压的作用外,还被发现有视神经保护作用^[22]。网络药理学是研究这些药物确切作用机制的良好手段。(3)在眼科基础研究中寻找下游靶点 目前有许多研究者通过收集某种疾病的生物标本进行转录组测序,找到差异表达基因,再进行实验验证。其实寻找差异表达基因完全可以采用网络药理学的方法进行,这样可以节省大量人力、物力和财力。如果再用某药进行干预,需要寻找可能的靶点,网络药理学又可发挥其优势,避免实验摸索可能靶点,省时省力。

综上所述,网络药理学虽是药理学的一个分支,但也是一个重要的研究手段,可以广泛应用于生物学研究领域。网络药理学在眼科中的应用仍不十分广泛,希望广大眼科工作者了解网络药理学并将其应用到眼科研究中。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hopkins AL. Network pharmacology[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110-1111. DOI: 10.1038/nbt1007-1110.
- [2] Barabási AL, 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.
- [3] Luo TT, Lu Y, Yan SK, et al. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: methodology, application and prospective[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(1): 72-80. DOI: 10.1007/s11655-019-3064-0.
- [4] Tian G, Wu C, Li J, et al. Network pharmacology based investigation into the effect and mechanism of Modified Sijunzi Decoction against the subtypes of chronic atrophic gastritis[J]. Pharmacol Res, 2019, 144: 158-166. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.04.012.
- [5] Ren G, Zhong Y, Ke G, et al. The mechanism of Compound Anshen essential oil in the treatment of insomnia was examined by network pharmacology[J/OL]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 9241403 [2020-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6582871/>. DOI: 10.1155/2019/9241403.
- [6] Wu RM, Jiang B, Li H, et al. A network pharmacology approach to discover action mechanisms of Yangxinshi Tablet for improving energy metabolism in chronic ischemic heart failure[J/OL]. J Ethnopharmacol, 2020, 246: 112227 [2020-02-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874119311717?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112227.
- [7] He Y, Cao L, Wang L, et al. Metformin inhibits proliferation of human thyroid cancer TPC-1 cells by decreasing LRP2 to suppress the JNK pathway[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 45-50. DOI: 10.2147/OTT.S227915.
- [8] Li Y, Ryu C, Munie M, et al. Association of metformin treatment with reduced severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients[J/OL]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 2801450 [2020-02-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29854819/>. DOI: 10.1155/2018/

2801450.

[9] Indraccolo S, Randon G, Zulato E, et al. Metformin: a modulator of bevacizumab activity in cancer? A case report[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(2): 210-214. DOI: 10.1080/15384047.2014.1002366.

[10] 王珊珊, 黄楚龙, 黎芳, 等. 复方熊胆滴眼液治疗急性细菌性结膜炎作用及其机制的网络药理学分析[J]. *广东药科大学学报*, 2020, 36(1): 78-83. DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2019101513.

Wang SS, Huang CL, Li F, et al. Effect and mechanism of Fufang Xiongdan Diyanye in the treatment of conjunctivitis based on network pharmacology[J]. *J Guangdong Pharmaceut Univer*, 2020, 36(1): 78-83. DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2019101513.

[11] 王林丽, 赵筱萍, 赵专友, 等. 基于网络药理学的注射用血塞通抗视网膜静脉阻塞作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(12): 2322-2325. DOI: 10.4268/cjcm20141234.

Wang LL, Zhao XP, Zhao ZY, et al. Network pharmacology study of mechanism on Xuesaitong injection against retinal vein occlusion[J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2014, 39(12): 2322-2325. DOI: 10.4268/cjcm20141234.

[12] Jing C, Sun Z, Xie X, et al. Network pharmacology-based identification of the key mechanism of Qinghuo Rougan Formula acting on uveitis[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109381 [2020-02-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219310996?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109381.

[13] 宋勇丽, 王政霖, 邢玮, 等. 基于网络药理学的复方血栓通治疗糖尿病视网膜膜病的药理机制研究[J]. *药学学报*, 2018, 53(9): 1442-1448. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0270.

Song YL, Wang ZL, Xing W, et al. Pharmacological mechanism of Compound Xueshuantong in treatment of diabetic retinopathy based on network pharmacology[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2018, 53(9): 1442-1448. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0270.

[14] Piao CL, Luo JL, Jin, et al. Utilizing network pharmacology to explore the underlying mechanism of Radix Salviae in diabetic retinopathy[J/OL]. *Chin Med*, 2019, 14: 58 [2020-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6936117/>. DOI: 10.1186/s13020-019-0280-7.

[15] 万琦, 贾洪亮. 基于网络药理学方法探讨血府逐瘀汤治疗糖尿病性黄斑水肿的作用机制[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(53): 53.

[16] 宋厚盼, 曾梅艳, 彭俊, 等. 枸杞子-丹参药对治疗视网膜色素变性的分子机制探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(14): 199-206. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20191205.

Song HP, Zeng MY, Peng J, et al. Molecular mechanism of Lycii Fructus and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma in treatment of retinitis pigmentosa[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2019, 25(14): 199-206. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20191205.

[17] Pang B, Li QW, Qin YL, et al. Traditional chinese medicine for diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(7): e19102 [2020-02-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7035093/>. DOI: 10.1097/MD.000000000019102.

[18] Jun JH, Choi TY, Zhang J, et al. Herbal medicine for Behcet's disease: A protocol for a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(13): e0165 [2020-02-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895362/>. DOI: 10.1097/MD.000000000010165.

[19] Yang Y, Ma QY, Yang Y, et al. Evidence-based practice guideline of Chinese herbal medicine for primary open-angle glaucoma (qingfeng-neizhang)[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(13): e0126 [2020-02-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895393/>. DOI: 10.1097/MD.000000000010126.

[20] Zhi FY, Liu J, Ma XP, et al. Manual acupuncture for optic atrophy: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1735967 [2020-02-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6332962/>. DOI: 10.1155/2019/1735967.

[21] Xu J, Peng Q. Retinitis pigmentosa treatment with western medicine and traditional Chinese medicine therapies[J]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 421269 [2020-02-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4466478/>. DOI: 10.1155/2015/421269.

[22] Tsao SW, Gabriel R, Thaker K, et al. Effects of brimonidine on retinal pigment epithelial cells and Müller cells exposed to amyloid-beta 1-42 peptide *in vitro*[J/OL]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2018, 49(10): S23-S28 [2020-02-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30339264/>. DOI: 10.3928/23258160-20180814-04.

(收稿日期:2020-02-24 修回日期:2020-10-26)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

本刊对论文题目的要求

论文题目力求简洁、特异、明确、能准确反映文章主题和特定内容,具有可检索性。中文文题一般以 20 个汉字以内为宜,一般不设副标题,尽量不用标点符号,文题中避免使用不为同行熟知的符号、简称、缩略语和商品名。论著文章和综述须有与中文文题含意一致的英文文题。

(本刊编辑部)

广告目次

- 止血祛瘀明目片 陕西摩美得气血和制药有限公司……封二
- 洛冠(注射用普罗碘铵) 江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂……前插页
- 博士伦赛乐(氯替泼诺妥布霉素滴眼液) 山东博士伦福瑞达制药有限公司……前插页
- 同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页
- 沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页
- 依帕司他片 华润紫竹药业有限公司……封三
- 迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底