

# 网络药理学评价方法指南

世界中医药学会联合会

中图分类号:R285 文献标识码:A 10.3969/j.issn.1673-7202.2021.04.001

本指南遵守了世界中医药学会联合会发布的《世界中联国际组织标准管理办法》和《标准制定和发布工作规范》(SCM 0001-2009),版权归世界中医药学会联合会所有。

网络药理学是人工智能和大数据时代药物系统性研究的新兴、交叉、前沿学科,强调从系统层次和生物网络的整体角度出发,解析药物及治疗对象之间的分子关联规律,被广泛应用于药物和中药活性化合物发现、整体作用机制阐释、药物组合和方剂配伍规律解析等方面,为中药复杂体系研究提供了新思路,为临床合理用药、新药研发等提供了新的科技支撑。

在大数据背景下,随着网络药理学的影响力和应用日益广泛,网络药理学在理论分析、算法发展和实际应用等方面,面临着重要的发展机遇和挑战。整合临床、实验的海量数据,结合科学验证,揭示药物对疾病的调控机制,是网络药理学研究的主要任务。然而,目前网络药理学研究存在质量良莠不齐、数据缺乏规范、科学检验不足等问题,亟须建立严谨规范、科学统一的网络药理学研究评价标准,以保障该新兴学科的健康发展。

本文件以网络药理学的核心理论“网络靶标”为基础,建立网络药理学评价的规范性标准,推动基于“网络靶标-系统调节”的研发模式成为更严谨、更科学、更普适的新一代药物研究范式,推动网络药理学更规范地开展计算、实验、临床应用,促进该学科快速、健康与有序发展。

由于网络药理学研究的多样性、复杂性,以及目前研究水平与条件的局限性,其评价方法尚有诸多问题亟待进一步解决。本文件将结合网络药理学研究以及学科发展,不断修订和完善。

## 1 范围

本文件规定了网络药理学研究过程中数据收

集、网络分析,以及实验验证的原则、流程和评价指标等内容。

本文件适用于从事网络药理学及相关学科的研究或审评人员,进行中药、植物药、动物药、化学药、生物药等药物作用分析,以及疾病机制分析。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。GB/T 36344 信息技术 数据质量评价指标;GB/T 34945 信息技术 数据溯源描述模型;GB/T 6379 测量方法与结果的准确度(正确度与精密度);AIOSS-01 人工智能 深度学习算法评估规范;GA/T 1587 声纹自动识别系统测试规范。

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 网络药理学 融合系统生物学、生物信息学、网络科学等学科,从系统层次和生物网络的整体角度出发,解析药物与治疗对象之间的分子关联,揭示药物的系统性药理机制,从而指导新药研发和临床诊疗,是人工智能和大数据时代药物系统性研究的新兴原创学科。

3.2 网络靶标 生物分子网络中,能够机制性关联药物与疾病,并定量表示药物整体调节作用机制的网络关键环节,包括关键分子、关键通路或关键模块等。

3.3 物质基础 药物所含化学成分及其相关属性,包括化学物质的名称、类型、理化属性、药代动力学参数等。

3.4 药物靶标 体内能被药物作用的生物分子,包含蛋白质(Protein)、核糖核酸(RNA)、脱氧核糖核酸

(DNA)等。

3.5 网络分析 针对疾病相关或药物干预的生物分子网络进行深度分析和挖掘,包括网络基本分析(度、介数、聚集系数等网络基本参数)和网络深度分析(网络模块、网络动态分析等)。

3.6 生物功能注释 针对疾病相关或药物干预的生物分子网络,应用生物信息学方法,进行生物通路(Pathway)、基因本体(GO)等功能注释与富集。

3.7 生物功能预测 基于网络分析的规律性结果,应用生物信息、人工智能等进行功能预测。

3.8 准确率 正确检出的信息数量与被检索数据库中相关信息总量的比率。

3.9 查准率 经验证正确检出的信息量与检出信息总量的比率。[来源:GA/T 1587,3.13,有修改]

3.10 查全率 正确的检出信息量与被检索数据库中相关信息总量的比率,用于衡量信息检索系统检出信息的能力。[来源:GA/T 1587,3.14,有修改]注:查全率也称召回率、灵敏度。

3.11 特异性 干扰物存在时,分析系统可以正确区分或检测被测量对象的能力。

3.12 F值 查准率与查全率的加权调和平均值,用于评价分析方法的有效性。公式为: $F = (\alpha^2 + 1) \times \text{查准率} \times \text{查全率} / \alpha^2 \times (\text{查准率} + \text{查全率})$ 。注:当 $\alpha = 1$ 时,即为F1值。[来源:GA/T 1587,3.15,有修改]

3.13 信度 在一定条件下,采用同样方法对同一对象重复分析时所得结果的一致性及稳定性程度。

3.14 效度 通过相应分析方法或手段能够准确判断出拟分析对象真实情况的有效程度。

3.15 一致率 在相同条件下,用某种分析方法重复分析同一受试对象时,分析结论一致的比例。

### 4 评价要求

在网络药理学评价中,要求从可靠性、规范性和合理性3个方面进行评价。具体要求如下:a)可靠性评价:评估主要数据及其关联信息的获取、软件算法与分析方法的设计以及验证方法的选择与模型构建是否可靠、能否满足分析要求。评价要素与评价指标的选择可参考附录A中的表A.1。b)规范性评价:评价数据信息的提取与转换、软件/算法的开发、网络的构建与分析以及实验验证等流程是否规范,相关技术的应用是否准确,用于保障分析结果的准确性和可重现性,评价要素与评价指标可参考附录A中的表A.2。c)合理性评价:评估数据筛选与过滤、网络分析指标的选择与阈值的确定、验证模型及检测指标的选择等内容是否合理性,评价要素与评价指标可参考附录A中的表A.3。

### 5 评价内容

网络药理学评价内容分为基础性评价和扩展性评价,具体内容参见表1。

表1 评价内容

| 评价内容 | 疾病分析              |      |      |      | 药物分析  |      |      |      |
|------|-------------------|------|------|------|-------|------|------|------|
|      | 数据库开发             | 算法开发 | 机制研究 | 诊疗发现 | 数据库开发 | 算法开发 | 机制研究 | 药物研发 |
| 可靠性  | 数据来源              | ●    | ●    | ●    | ●     | ●    | ●    | ●    |
|      | 数据信息              | ●    | ●    | ●    | ●     | ●    | ●    | ●    |
|      | 关联信息              | ●    | ●    | ●    | ●     | ●    | ●    | ●    |
|      | 软件算法              | ○    | ●    | ○    | ○     | ○    | ●    | ○    |
|      | 分析方法              | ●    | ●    | ●    | ●     | ●    | ●    | ●    |
| 规范性  | 验证方法 <sup>2</sup> | -    | ●    | ●    | ●     | -    | ●    | ●    |
|      | 模型构建 <sup>3</sup> | -    | ○    | ●    | ○     | -    | ○    | ●    |
|      | 信息提取              | ●    | -    | -    | -     | ●    | -    | -    |
|      | 信息转换              | ●    | -    | ○    | ○     | ●    | -    | ○    |
|      | 算法实现              | -    | ●    | -    | -     | -    | ●    | -    |
| 合理性  | 分析路径              | -    | ●    | ●    | ●     | -    | ●    | ●    |
|      | 验证流程              | -    | ●    | ●    | ●     | -    | ●    | ●    |
|      | 数据溯源              | ●    | ●    | ●    | ●     | ●    | ●    | ●    |
|      | 数据筛选              | -    | -    | -    | -     | -    | -    | ●    |
|      | 分析指标              | -    | ●    | ●    | ●     | -    | ●    | ●    |
| 检测指标 | 验证模型 <sup>3</sup> | -    | ○    | ●    | ○     | -    | ○    | ●    |
|      | 检测指标              | -    | ●    | ●    | ●     | -    | ●    | ●    |

注1:“●”基础性评价内容;“○”扩展性评价内容;“-”不作要求。注2:验证方法主要包含临床、实验等方法。注3:模型构建与验证模型中的“模型”主要是指动物、细胞等模型

5.1 基础性评价 在网络药理学研究中,针对不同的分析对象(疾病、药物)和分析目的(数据库开发、算法开发、机制研究、诊疗发现、药物研发等),必需开展的评价内容,以保证分析结果的真实可信。

5.2 扩展性评价 在基础性评价之上,针对不同的分析对象和分析目的,可选择开展的评价内容,使评价活动更加深入和客观,以提升网络药理学分析结果的可信度。

## 6 评价的技术内容

网络药理学评价的技术内容分为数据收集、网络分析和结果验证3个方面,具体内容参见表2。

表2 技术内容

| 评价内容 | 数据收集   | 网络分析         | 结果验证         |
|------|--|--------------|--------------|
| 可靠性  | 数据来源<br>数据信息 <sup>1</sup><br>关联信息 <sup>2</sup> | 软件算法<br>分析方法 | 验证方法<br>模型构建 |
| 规范性  | 信息提取<br>信息转换                                   | 算法实现<br>分析路径 | 验证流程         |
| 合理性  | 数据溯源<br>数据筛选                                   | 分析指标         | 验证模型<br>检测指标 |

注1:数据信息包括疾病、疾病靶标、药物、药物成分、成分靶标等。

注2:关联信息包括蛋白质相互作用、基因与蛋白质对应关系、蛋白质与代谢物相互作用、代谢物反应过程等

### 6.1 可靠性评价

6.1.1 数据收集 主要评价药物的物质基础、生物靶标等基础数据来源及收集方法的可靠性。评价内容如下:1)数据来源:评价使用数据的出处,如文献、数据库、实验数据等;2)数据信息:评价使用数据的整体情况,如数据总量、收集时间、相关数据库版本等;3)关联信息:评价不同数据间进行关联的相关内容,如关联信息的数量、种类等。本文件优先推荐采用经严谨实验验证或权威文献来源的数据,对于软件预测和非文献来源的数据库数据,应尽量提供数据的可信度评价,推荐采用高信度的数据。

6.1.2 网络分析 评价生物靶标网络分析中新开发算法的可靠性,或拟选择分析方法的正确性与稳定性。主要评价内容如下:1)软件算法,评价分析过程应用的软件或算法,如已成熟应用的软件或算法、原创的软件或算法;2)分析方法,评价分析过程采用的具体方法,如总体技术路线、实验研究思路等。

如果采用新开发的算法,常用的评价指标包括算法实现、功能的正确性,以及算法性能的准确率、召回率和 $F$ 值等。

如果将相关领域已成熟的分析方法应用于网络药理学分析,建议采用标准数据集或实验数据对拟

选用的方法进行可靠性分析,其中标准数据集应参考数据收集进行可靠性评价。

如果采用已有的网络药理学分析方法,应明确标注该分析方法的出处。

6.1.3 结果验证 评价验证过程中,采用方法的可靠性、可重复性等,以保证验证结果和最终结论的可信度。主要评价内容如下:1)验证方法,评价结果验证过程采用的具体方法,如文献验证、计算机辅助验证、实验验证、临床试验等;2)模型构建,评价结果验证过程采用的模型构建方法与终点指标。其中,评价模型包括计算机模型的构建、体内外实验模型的建立、临床研究队列的入组等;终点指标包括金指标、代表性指标等。本文件优先推荐采用体、内外实验或临床试验进行验证。

### 6.2 规范性评价

6.2.1 数据收集 评价数据收集过程中,数据信息的完整性、数据提取的明确性与数据处理的规范性。主要评价内容如下:1)信息提取,评价提取/获取拟分析内容相关信息的方法,如信息提取的规则、范围等;2)信息转换,评价不同数据信息进行转换的方式和方法,如不同数据库信息的转换、异常信息处理等。

6.2.2 网络分析 评价分析流程的明确性、方法评价的规范性以及分析方法的溯源性。主要评价内容包括:1)算法实现,评价拟采用分析软件或算法的实现过程,如软件或算法的调用方式、原创算法的开发方法等;2)分析路径,评价进行分析的主要过程,如网络分析的流程等。

6.2.3 结果验证 验证网络药理学的分析结果时,评价采用操作流程和结果分析过程等验证流程的规范性,包括计算机模拟过程、体内外实验过程、临床试验流程等。

### 6.3 合理性评价

6.3.1 数据收集 评价数据收集过程中,针对信息的传递途径、信息的处理过程等内容进行合理性评价。要的评价内容包括:1)数据溯源,评价拟分析的数据能否追溯,如参考文献具体信息、实验或临床试验详细结果等;2)数据筛选,对拟分析数据进行选择的相关过程进行评价,如筛选原则、筛选条件等。针对药效成分的筛选,应充分考虑分析对象、吸收途径、药效部位、显效成分、代谢形式、生物利用度、成药性等影响药效学行为因素,选取影响药效学行为的参数进行药效成分筛选。针对靶标或靶标间相互作用等信息的筛选,应着重考察数据的可信度、获取方法合理性等因素。

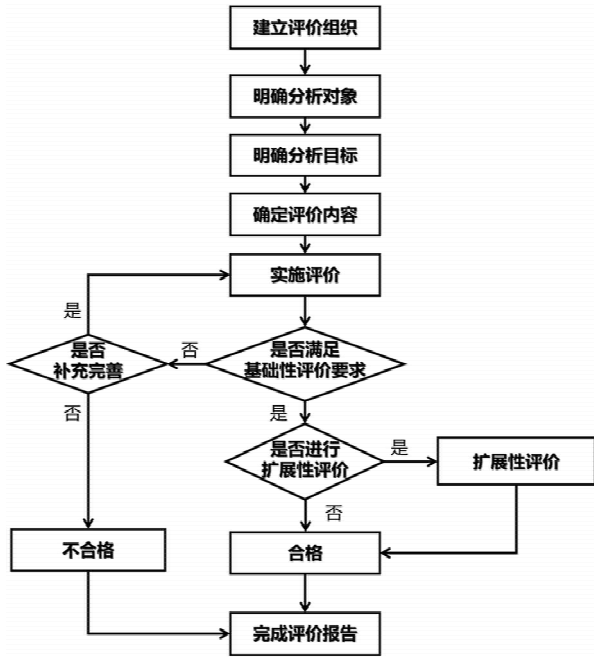


图1 网络药理学的评价过程

6.3.2 网络分析 针对用于筛选重要作用靶标(群)、关键药效成分(群)等要素分析指标进行合理性评价,包括软件/算法参数、网络分析参数等。其中,网络分析参数包括节点与边的特征(如节点度、节点中心性、边权重等)、网络的凝聚性(如密度、聚类系数、子图、连通性等)、网络的可分割性(如层次聚类、谱分割等)、网络模块性、网络基序等。

针对研究的具体疾病,应该综合考虑以上指标,建立合理的病证生物分子网络,确定适宜的网络靶标。

如使用全新计算方法确定药效成分群与网络靶标,还应该考察所选药效成分及网络靶标对整体网络稳态的重要性。

6.3.3 结果验证 评价用于验证网络药理学分析结果的试验设计、检测方法等具体实现过程的合理性。主要的评价内容包括:1)验证模型,评价结果验证所采用的模型,如计算机模型、实验模型、临床研究队列等;2)检测指标,评价结果验证所参考的具体检测指标,包括计算机模拟的输出结果、算法效能的检测指标、实验或临床试验的检测指标等。对于新开发的网络药理学分析算法,需根据结果类型提供适宜的性能评价指标,对其预测结果进行验证,必要时可采用标准数据集进行验证。

### 7 评价过程

网络药理学评价的一般流程见图1。

主要起草单位:清华大学、世界中医药学会联合会网络药理学专业委员会。

参与起草单位:中国中医科学院中药研究所、中国人民解放军总医院第五医学中心、北京中医药大学、上海中医药大学、安徽中医药大学、天津中医药大学、浙江中医药大学、澳门大学、沈阳药科大学、温州医科大学、遵义医科大学、兰州大学、北京交通大学、天津国际生物医药联合研究院、清华-福州数据技术研究院。

主要起草人:李梢。

参与起草人(按姓氏拼音排序):陈宜涛、丁清扬、戴建业、段贤春、胡元佳(中国澳门)、赖新星、刘清飞、牛明、项荣武、向铮、许海玉、王鑫、杨洪军、杨扩、杨铭、于海洋、张博、张鹏、张倩茹、赵慧辉、赵静。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

## 附录 A

(资料性)

### 网络药理学评价要素与评价指标

#### A1 可靠性评价要素与评价指标

可靠性评价要素与评价指标可参考表 A1。

表 A1 网络药理学可靠性评价要素与评价指标

| 评价过程 | 评价要素    | 评价指标                |
|------|---------|---------------------|
| 数据收集 | 数据的准确性  | 准确率、查准率             |
|      | 数据的完整性  | 查全率                 |
|      | 数据的可获取性 | 是否公开可获取             |
| 网络分析 | 算法的正确性  | 算法功能的正确性、算法实现的正确性   |
|      | 算法的准确性  | 准确率、特异性、灵敏度、召回率、F 值 |
|      | 分析的稳定性  | 均方根误差、平均绝对误差        |
| 结果验证 | 方法的可靠性  | 信度 1、效度 1           |
|      | 结果的可重复性 | 一致率                 |

注 1:信度、效度主要适用于采用临床研究、动物或细胞模型等进行验证的可靠性评价

表 A2 网络药理学规范性评价要素及评价指标

| 评价过程 | 评价要素  | 评价指标   |
|------|---|--|
| 数据收集 | 数据描述的完整性<br>数据提取的明确性                          | 数据内容的关键信息是否描述清楚<br>关键词描述是否确切<br>提取规则 and 方式是否清晰                                      |
| 网络分析 | 数据处理的规范性<br>分析流程的明确性<br>方法评价的规范性<br>分析方法的可溯源性 | 不同来源数据转换、对接方法的描述是否明确<br>算法设计或网络分析的流程是否描述清楚<br>算法开发是否进行严谨的方法学评价<br>应用的分析方法或技术指标是否能够溯源 |
| 结果验证 | 操作流程的规范性<br><br>结果分析的规范性                      | 采用的模型是否明确<br>操作流程的描述是否清楚<br>结果的评价指标是否明确<br>结果的描述是否客观、准确                              |

表 A3 网络药理学合理性评价要素及评价指标

| 评价过程 | 评价要素                                | 评价指标  |
|------|-------------------------------------|---|
| 数据收集 | 数据的可溯源性<br>信息提取的合理性<br><br>信息筛选的合理性 | 依据描述信息能否溯源相关数据<br>检索关键词的选择与研究目标是否相符;<br>检索关键词是否完备<br>数据筛选原则是否符合研究内容的相关要求;<br>选择的筛选指标是否能达到筛选要求 |
| 网络分析 | 分析方法的适用性<br>分析指标的合理性                | 采用的网络分析方法是否与研究目标相符合<br>选择的分析指标是否满足网络分析的需求   |
| 结果验证 | 模型的适用性<br>评价指标的合理性                  | 采用的模型与研究目标是否相关、是否具有代表性<br>评价指标是否符合研究目标要求  |

## A2 规范性评价要素及评价指标

规范性评价要素及评价指标可参考表 A2。

## A3 合理性评价要素及评价指标

合理性评价要素及评价指标可参考表 A3。

## 附录 B

(资料性)

## 网络药理学研究报告示例

## B1 题目和摘要

题目和摘要中均应标明研究对象,摘要中还应简述网络药理学分析的研究目的、研究方法、研究结果、研究结论及意义等。

## B2 前言

应详细阐述研究背景和原理等内容,针对具体的研究目标尽可能提供确切的临床疗效或试验证据,如真实世界的研究结果、高质量的 RCT 研究、队列研究或可靠的实验研究数据等。

## B3 方法与结果

B3.1 研究设计 应报告研究设计的关键内容概况,如研究对象、研究方法、研究类型(干实验、干湿结合实验)、数据来源(获取数据的方法),必要时应提供研究流程图。

## B3.2 研究对象

B3.2.1 面向疾病的研究,应提供疾病标准名称,必要时提供现行版 ICD 疾病编码号,中医证候研究应正确描述证候名称。证候名称应符合中医临床诊疗术语国家标准(证候部分)的相关要求。

B3.2.2 面向药物的研究,化合物应提供标准化合物名称或具有唯一标识的化合物信息,必要时提供结构式;中药复方应提供处方来源、组成以及每味药物的标准名称。中药外文名称推荐使用拉丁名或英文名。

## B3.3 数据来源

B3.3.1 应尽可能详细描述数据的来源,如文献数据、数据库检索或实验数据等,对获得数据的方式应提供可重现的所有细节参数,必要时提供数据源的局限性描述。

B3.3.2 来源于数据库检索的数据应提供数据库名称、来源、版本号、检索日期、检索策略,web 数据库应该提供数据库参考文献,必要时应提供访问地址及数据收录情况等描述性统计;来源于文献的数据应提供原始参考文献,并描述原始文献数据获得

的方法,必要时还应对文献数据进行描述性统计;来源于实验的数据应提供具体的实验方法、实验对象(与本研究对象的关系)、实验条件,以及实验结果获取方式,必要时还应提供实验方法的方法学验证结果。

### B3.4 网络分析

B3.4.1 应详细描述构建网络的相关要素及其相互关系,以及网络分析的方法和指标,对网络分析结果应有生物学意义的阐述。其中,网络的构建应描述网络相关元素与整体数据的关系,如果是经过筛选的子集,应体现合理性,应提供具体的筛选方法、筛选依据、筛选原则,并阐述与研究目的的关系。

B3.4.2 网络分析的方法应具体描述如下内容:1)分析内容与指标,如网络的基本参数(节点与边的特征、网络的凝聚性特征、网络模块化特征)及这些参数与研究目的的关系;2)网络分析策略,必要时提供分析的路径流程图,对于非原创的网络分析方法应提供方法的来源、分析参数、参考文献、分析软件名称版本号,有参数选择的分析算法必要时提供敏感性分析结果;3)原创性分析算法应描述新算法的原理、具体实施步骤、实现方式、参数设置、编程语言,如果使用标准数据集,应提供标准数据集的可靠性分析结果,必要时提供与主流算法的比较结果及稳健性分析结果;4)网络分析结果要有明确的生物学意义,如有生物功能注释,应提供注释的类别(GO、Pathway、Disease等),详细描述注释的方法、参数、软件名称及版本号,并详细阐述与研究目的的关系。

### B3.5 结果验证

B3.5.1 应详细描述验证的方法、策略及与研究目的的关系,推荐联合多种方式进行验证,非原创方法不推荐仅使用计算机辅助或文献数据的方式进行验证。

B3.5.2 结果验证应提供的内容 1)计算机辅助

验证应提供选择算法的名称、理由、出处、参考文献、参数设定、软件名称版本号及比较分析的结果;文献数据验证应提供选择依据、文献来源、检索日期,并描述源文献获取数据的方法及可靠性分析结果;2)实验研究验证应详细描述实验对象、实验材料、模型、实验方法、样本采集处理方法、检测指标、数据获取方式及分析结果,并阐明与研究目的的关系;3)临床研究验证应详细描述研究设计、研究对象、纳排标准、知情同意、试验实施流程、数据管理、样本采集策略及方法、样本处理方法、检测指标及统计分析结果,并阐明与研究目的的关系,必要时提供伦理委员会审查批件。

B3.5.3 对于以开发网络药理学算法、数据库、计算分析平台等为主的研究,应对算法、数据库、平台等获得的预测分析结果进行合理且必要的验证:1)根据预测结果的类型提供分析的性能指标及可靠性评价指标,必要时提供对标准数据集分析的一致性评价结果;2)通过实施严谨的临床试验或实验研究验证结果的可靠性。其中,基于临床、实验的可靠性验证拥有更高的证据等级。

## B4 讨论

根据研究目标应谨慎给出总体的结果解释,在此基础上,方法学研究应增加对方法学可推广性的分析,应用类研究应增加对研究结果可解释性的分析。此外,还应对研究结果的局限性进行分析,包括不确定性的来源以及任何潜在影响研究结果的因素。

## B5 其他内容

除上述报告内容外,原始数据还应明确是否可获得,必要时提供获取途径;分析方法应提供研究使用的软件包及其版本号清单,必要时提供分析算法源代码;未在文中展示的其他原始资料、方法及分析结果应提供获取补充信息的途径。

(2021-01-05 收稿 责任编辑:王丽丽,王萌萌,徐颖)

注:本文首次见刊于《世界中医药杂志》英文刊(World J Tradit Chin Med)。引用本文:Network Pharmacology Evaluation Method Guidance-Draft. World J Tradit Chin Med[Epub ahead of print][cited 2021 Feb 26]. Available from:https://www.wjtcn.net/preprintarticle.asp?id=310529. DOI:10.4103/wjtcn.wjtcn\_11\_21.

引用本文:世界中医药学会联合会.网络药理学评价方法指南[J].世界中医药,2021,16(4):527-532.