

Tổng quan dược lý mạng trong nghiên cứu thuốc y học cổ truyền

Châu Văn Hảo¹, Sanghun Lee^{2,3}, Trần Nhật Minh^{1,2*}

¹Khoa Y học Cổ truyền, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế, 6 Ngô Quyền, phường Thuận Hóa, TP Huế, Việt Nam

²Phòng Dữ liệu Y học cổ truyền Hàn Quốc, Viện Y học Phương Đông Hàn Quốc, 1672 Yuseong-daero, thị trấn Yuseong-ro, TP Daejeon, Hàn Quốc

³Khoa học Y học hội tụ cổ truyền Hàn Quốc, Đại học Khoa học và Công nghệ (UST), 217 Gajeong-ro, thị trấn Yuseong-gu, TP Daejeon, Hàn Quốc

Ngày nhận bài 1/4/2024; ngày gửi phản biện 3/4/2024; ngày nhận phản biện 6/5/2024; ngày chấp nhận đăng 10/5/2024

Tóm tắt:

Thuốc y học cổ truyền (YHCT) có vai trò quan trọng trong điều trị bệnh, tuy nhiên, việc hiểu được cơ chế của thuốc YHCT một cách toàn diện vẫn luôn là thách thức bởi tính chất đa hợp chất, đa tác động của nó. Dược lý mạng là một môn khoa học dựa trên công nghệ tin sinh học và dược lý học hiện đại, giúp chuyển đổi mô hình “một thuốc - một mục tiêu” sang “đa thuốc - đa mục tiêu”, cung cấp giải pháp để giải thích cơ chế đa tác động của thuốc YHCT. Bài tổng quan giới thiệu các khái niệm, phương pháp, cơ sở dữ liệu và ứng dụng của dược lý mạng trong nghiên cứu thuốc YHCT. Đây là cách tiếp cận mới để khám phá cơ chế của thuốc YHCT một cách có hệ thống, thông qua mạng lưới tương tác giữa các protein mục tiêu của thuốc với các gen của bệnh lý. Đồng thời, góp phần giải thích các khái niệm của YHCT dưới góc nhìn của sinh học hệ thống. Mặc dù dược lý mạng đang thu hút sự quan tâm trên thế giới, tuy nhiên việc tìm kiếm tài liệu tương tự bằng tiếng Việt vẫn gặp nhiều khó khăn. Bài báo là một trong những tài liệu tổng quan về dược lý mạng đầu tiên bằng tiếng Việt, đóng góp vào việc phát triển hướng nghiên cứu mới trong việc hiểu rõ cơ chế của thuốc YHCT trong điều trị các bệnh lý.

Từ khóa: dược lý mạng, sinh học hệ thống, thuốc y học cổ truyền.

Chỉ số phân loại: 3.4, 3.5

Overview of network pharmacology in traditional medicinal material research

Hao Van Chau¹, Sanghun Lee^{2,3}, Minh Nhat Tran^{1,2*}

¹Faculty of Traditional Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Hue University, 6 Ngo Quyen Street, Thuan Hoa Ward, Hue City, Vietnam

²Korean Medicine Data Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672 Yuseong-daero, Yuseong-ro, Daejeon, Republic of Korea

³Korean Convergence Medical Science, University of Science and Technology, 217 Gajeong-ro, Yuseong-gu, Daejeon, Republic of Korea

Received 1 April 2024; revised 6 May 2024; accepted 10 May 2024

Abstract:

Traditional medicinal material (TMM) plays an important role in disease treatment, however, comprehensively understanding the mechanism of TMM remains a persistent challenge for researchers due to its multi-compound and multi-action characteristics. Network pharmacology, a discipline rooted in bioinformatics technology and modern pharmacology, has facilitated a shift from the “one drug - one target” model to a “multi-drug - multi-target” model, which offers a solution to elucidate the multi-action mechanisms of TMM. This review article introduces concepts, methodologies, databases, and applications of network pharmacology in TMM research. Network pharmacology represents a novel approach to systematically explore the mechanisms of action of TMM by elucidating the interaction network between herbal target proteins and disease genes. Simultaneously, it aids in elucidating concepts of TMM from a systems biological perspective. While research and literature on network pharmacology have garnered increasing global attention, locating similar documents in Vietnamese poses a challenge. As one of the first overview documents on network pharmacology written in Vietnamese, the article contributes to promoting a novel research direction in unraveling the mechanisms of TMM in treating various diseases.

Keywords: network pharmacology, system biology, traditional medicinal material.

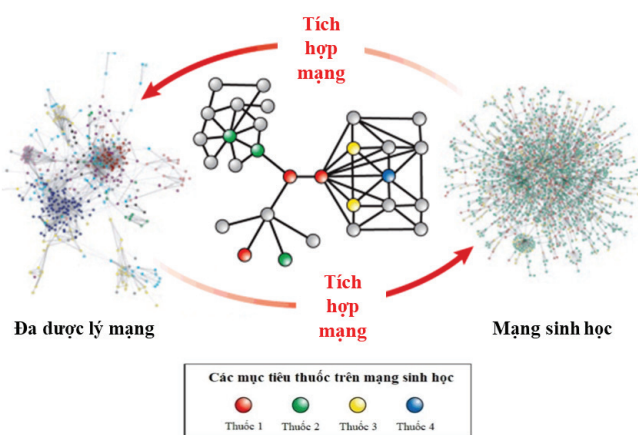
Classification numbers: 3.4, 3.5

*Tác giả liên hệ: Email: tnminh@huemed-univ.edu.vn

1. Đặt vấn đề

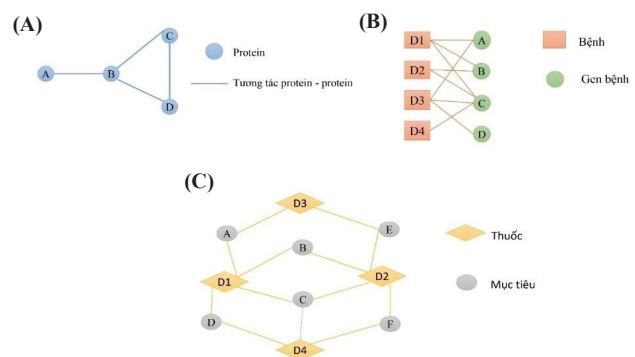
Quá trình nghiên cứu, hình thành và phát triển thuốc là một quá trình lâu dài, tốn kém cũng như gặp rất nhiều rủi ro với tỷ lệ thất bại là khoảng 90%. Đã có những báo cáo cho thấy, để cho ra đời một loại thuốc mới đạt tiêu chuẩn cần phải mất khoảng 10 đến 15 năm, với chi phí trung bình từ 1 đến 2 tỷ USD [1, 2]. Trong quá trình này, cách tiếp cận theo mô hình nghiên cứu cổ điển “một thuốc - một mục tiêu - một bệnh” là rất phổ biến, giúp đơn giản hóa việc sàng lọc các hợp chất, giảm tác dụng không mong muốn cũng như thuận tiện hơn trong việc đăng ký thuốc mới. Tuy vậy, mô hình trên đã bộc lộ những hạn chế, bởi thực tế cho thấy một thuốc có thể tác động lên nhiều mục tiêu và một mục tiêu cũng có thể chịu ảnh hưởng của nhiều loại thuốc khác nhau [3]. Mặt khác, bệnh tật thường có cơ chế bệnh sinh phức tạp, chịu ảnh hưởng bởi nhiều quá trình sinh học đa dạng làm cho cách tiếp cận dựa trên mô hình này trở nên hạn chế và chưa hiệu quả [4].

Sinh học hệ thống là một xu hướng nghiên cứu hiện nay, tập trung vào các tương tác phức tạp trong các hệ thống sinh học từ góc độ tổng thể, thay vì những thay đổi của các phân tử đơn lẻ. Dựa trên cách tiếp cận này, dược lý mạng đã lần đầu tiên được đề xuất bởi A.L. Hopkins (2007) [5], với nhiều khi hứa hẹn giúp chuyển đổi mô hình “một thuốc - một mục tiêu” sang “đa thuốc - đa mục tiêu”, nhằm tối ưu hóa chi phí phát triển thuốc (hình 1) [6]. Đây là một phương pháp nghiên cứu liên ngành, phát triển dựa trên sinh học hệ thống, dược lý và khoa học máy tính [7]. Mô hình dược lý mạng bao gồm một mạng tin sinh học thể hiện nhiều gen bệnh và protein mục tiêu thuốc được liên kết với nhau, từ đó minh họa các tương tác thuốc - bệnh và hướng dẫn phát triển, cũng như ứng dụng các loại thuốc mới. Dược lý mạng cung cấp giải pháp thuận tiện và có hệ thống để khám phá các cơ chế phức tạp trong điều trị bệnh bằng thuốc thông qua việc xác định các mục tiêu cốt lõi, nhằm tìm hiểu tác dụng và tương tác của thuốc với nhiều mục tiêu khác nhau. Ngoài ra, dược lý mạng cũng tích hợp và trích xuất các con đường truyền tín hiệu có thể xảy ra của thuốc trong vấn đề điều trị, dự phòng bệnh tật, cũng như góp phần cải thiện và nâng cao hiệu quả điều trị của thuốc [8].



Hình 1. Dược lý mạng. Một quan điểm lấy mạng làm trung tâm về hoạt động của thuốc, được xây dựng bằng cách ánh xạ các mạng lưới thuốc - mục tiêu (phải) vào các mạng sinh học (trái). Mạng ở giữa là một phần của mạng sinh học, trong đó các nút (là các protein) được nhắm mục tiêu bởi cùng loại thuốc được thể hiện bằng cùng một màu. Hiệu quả và độc tính của thuốc có thể được giải thích bằng các phân tích các nút cụ thể [5].

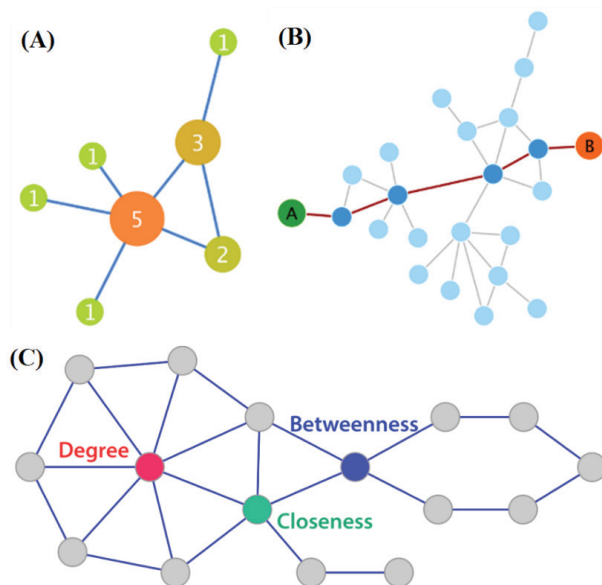
Cấu trúc của dược lý mạng được xây dựng trên nền tảng của các mô hình mạng sinh học khác nhau, trong đó các thuốc, hợp chất, gen, protein, kiểu hình hoặc bệnh tật được xem như các nút và mối liên kết giữa chúng được thể hiện dưới dạng các cạnh. Các mối liên kết này đại diện cho các quá trình sinh hóa như tổng hợp cấu trúc, truyền tín hiệu, tương tác, hoặc phosphoryl hóa. Trong các mô hình mạng sinh học thường gặp, mạng tương tác protein - protein (protein - protein interaction - PPI) đóng vai trò then chốt trong hầu hết các quá trình sinh học, ảnh hưởng đến sự tăng trưởng, phát triển và góp phần tạo ra nguyên nhân của nhiều bệnh khác nhau [9]. Trong mạng PPI, các protein được mô tả dưới dạng các nút, và tương tác của chúng được biểu thị bằng các cạnh vô hướng. PPI phục vụ nhiều mục đích, từ dự đoán chức năng, phân tích tiến hóa đến hỗ trợ phát triển thuốc để cải thiện quản lý bệnh [10]. Hơn nữa, việc khám phá PPI đã làm sáng tỏ các cơ chế tiềm ẩn của các bệnh như tình trạng thoái hóa thần kinh, rối loạn di truyền, ung thư và tiểu đường (hình 2A) [11, 12]. Mạng bệnh - gen là cũng một phần quan trọng của mạng sinh học, làm đơn giản hóa sự tương tác phức tạp giữa các bệnh với các gen liên quan. Trong mạng lưới này, các nút đại diện cho các bệnh lý hoặc gen tương ứng, trong khi các cạnh biểu thị mối liên hệ giữa chúng (hình 2B). Mạng lưới này đã chứng minh được tầm quan trọng của nó đối với các nhà nghiên cứu, cho phép họ tận dụng được nhiều phương pháp đa dạng để hiểu được hệ thống cơ bản của bệnh tật. Đối với mạng tương tác thuốc - mục tiêu, các nút là các thuốc hoặc protein mục tiêu tiềm năng của chúng, các cạnh là sự liên hệ giữa chúng (hình 2C). Mạng lưới này là chìa khóa để tìm ra gen (mã hóa các protein) chịu ảnh hưởng của các loại thuốc đã được phê duyệt và có sẵn trên thị trường, hoặc được dự đoán thông qua các công cụ dựa trên máy tính. Thông tin về dự đoán tương tác thuốc - mục tiêu là một bước quan trọng trong quá trình khám phá hoặc tái định vị thuốc, nhằm xác định các loại thuốc mới giả định hoặc mục tiêu mới cho các loại thuốc hiện có, có ưu thế về tiết kiệm chi phí và thời gian hơn so với các phương pháp thử nghiệm sinh hóa hoặc *in vivo* để xác định các tương tác thuốc - mục tiêu mới. Nhìn chung, việc tích hợp các mạng sinh học này có thể tạo ra một mạng dược lý tổng quát “thuốc - protein/gen - bệnh”, từ góc độ của mạng lưới, có khả năng mô tả sự phức tạp giữa các hệ thống sinh học, thuốc và bệnh tật.



Hình 2. (A) Mạng tương tác protein - protein, (B) Mạng bệnh - gen, (C) Mạng thuốc - protein mục tiêu.

Mạng sinh học sở hữu các đặc tính cho phép trích xuất thông tin có ý nghĩa từ sự phức tạp của chúng. Các thuộc tính tô pô của mạng đóng vai trò là công cụ quan trọng để xác định các cấu trúc nhỏ trong mạng, chúng bao gồm bậc (degree), con đường ngắn nhất (shortest path) và trung tâm

(centralities). Bậc của một nút là một thuộc tính tô pô cơ bản, biểu thị số cạnh được kết nối với nút đó. Nó đóng vai trò then chốt trong việc định hình các đặc điểm khác, chẳng hạn như tính trung tâm của nút (hình 3A). Con đường ngắn nhất là đường đi hiệu quả nhất giữa hai nút, được xác định bằng tổng số cạnh tối thiểu giữa hai nút (hình 3B). Trong khi đó, tính trung tâm giúp định lượng tầm quan trọng của một nút hoặc cạnh về khả năng kết nối mạng và luồng thông tin (hình 3C). Các nút có tính trung tâm cao được gọi là các hub, được coi là rất quan trọng vì sự vắng mặt của chúng có thể làm gián đoạn liên kết và cô lập các nút khác, có khả năng cản trở chức năng mạng [13]. Ví dụ như trong mạng lưới tương tác protein - protein, một nút trung tâm thường đóng vai trò quan trọng trong việc bảo tồn cấu trúc tổng thể của mạng, cũng như bảo tồn hoạt động của tế bào [14].



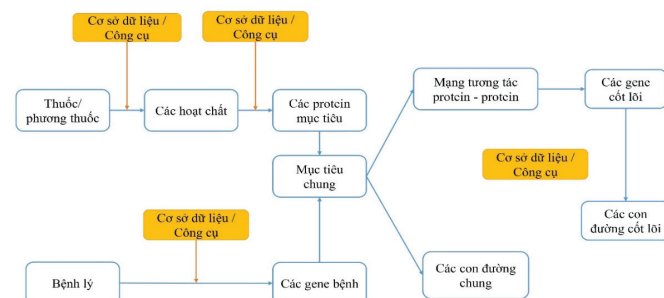
Hình 3. Thuộc tính tô pô của mạng. (A) Bậc (degree) của mạng, bậc của mỗi nút được biểu thị và phản ánh qua kích thước và màu sắc của nó; (B) Con đường ngắn nhất giữa nút A và B là năm cạnh; (C) Tính trung tâm của mạng, nút màu đỏ biểu thị mức độ bậc trung tâm (degree centrality) cao nhất, là một trong các hub của mạng.

2. Phương pháp dược lý mạng trong nghiên cứu thuốc y học cổ truyền

Y học cổ truyền (YHCT) là nền y học có lịch sử hàng nghìn năm nay, thông qua kinh nghiệm và thực tiễn lâm sàng, nó đã hình thành nên một hệ thống y học toàn diện và độc đáo. Điều trị bằng thuốc YHCT là một đặc điểm nổi bật của phương pháp điều trị dựa trên “Chứng”, nhấn mạnh quan niệm chỉnh thể trong lý luận YHCT. Tuy nhiên, việc nghiên cứu cơ chế sinh học ở cấp độ phân tử vẫn đang còn là một thách thức lớn đối với thuốc YHCT. Sự phát triển của khoa học công nghệ tiên tiến, đặc biệt là các ngành hóa học, sinh học phân tử đã cung cấp nhiều phương tiện để mô tả và xác định các hoạt chất cũng như mục tiêu sinh học của các loại thuốc. Mặc dù đã có những thành công trong việc chiết xuất hoạt chất và xác định mục tiêu sinh học của chúng, nhưng sự hiểu biết về cách kết hợp các thành phần này trong một loại thuốc hay một công thức thuốc YHCT, cũng như vai trò của chúng đối với các bệnh phức tạp vẫn là chưa rõ ràng [6]. Điều này là do một công thức thuốc YHCT thường được tạo thành từ các vị thuốc đơn lẻ, được phối ngũ theo nguyên tắc “Quân, Thần, Tả, Sứ” [15]. Hơn nữa, trong thành phần của một vị thuốc lại chứa rất nhiều các hoạt chất [16] và một hợp chất lại nhắm mục tiêu lên nhiều loại protein khác nhau [17]. Do đó, để trực quan hóa và lý giải các mối quan hệ này một cách rõ ràng, việc cần thiết là phải xây dựng được một mạng dược

lý tổng quát. Nghiên cứu của S. Li và cs (2013) [6] về “Dược lý mạng YHCT” đã giúp mở ra một lĩnh vực nghiên cứu mới về sự kết hợp giữa nền tảng lý luận YHCT với các phương pháp tiên tiến trong nghiên cứu tin sinh học hiện đại. Điều trị YHCT là một mô hình đa hợp chất, đa mục tiêu và đa tác động, trong khi dược lý mạng là một phương pháp sinh học có hệ thống để phân tích các tác dụng dược lý đa mục tiêu và đa con đường. Do đó, mạng lưới dược lý đã trở thành một chiến lược chung để nghiên cứu các cơ chế điều trị của YHCT, được chứng minh là hữu ích trong việc giải mã cơ sở khoa học của YHCT [18].

Phương pháp nghiên cứu về dược lý mạng bao gồm các bước cụ thể như xây dựng mạng, phân tích mạng và xác thực mạng. Để xây dựng các mạng lưới, các mục tiêu của thuốc và bệnh lý cần phải được thu thập để xác lập mục tiêu chung giữa chúng. Đối với việc tìm kiếm các protein mục tiêu của thuốc, chúng ta thu thập các hoạt chất của nó bằng cách truy cập vào các cơ sở dữ liệu (CSDL) hoặc công cụ tìm kiếm. Sau khi thu được các hoạt chất, các công cụ dự đoán được sử dụng để thu được các protein mục tiêu tiềm năng. Tương tự đối với bệnh tật, các gen mục tiêu được thu thập dựa trên các CSDL về bệnh. Các protein mục tiêu của thuốc được ánh xạ đến các gen mục tiêu bệnh để xác lập danh sách các mục tiêu chung của thuốc và bệnh tật để xây dựng các mạng sinh học. Sau đó, các mạng được phân tích về mặt cấu trúc, chức năng. Những con đường sinh học (pathway) của các mục tiêu chung sẽ được phân tích để khám phá các cơ chế sinh học về tác động của thuốc lên các bệnh khác nhau. Mặt khác, các protein cốt lõi cũng như con đường tiềm năng giữa thuốc và bệnh sẽ được tìm hiểu thông qua phân tích mạng lưới tương tác protein - protein. Cuối cùng, các mạng lưới sẽ được xác nhận thông qua docking phân tử (molecular docking) hay các thí nghiệm *in vitro*, *in vivo* (hình 4) [19].



Hình 4. Quá trình cơ bản của nghiên cứu dược lý mạng trong thuốc y học cổ truyền [19].

2.1. Xây dựng mạng

Xây dựng mạng dược lý trong nghiên cứu YHCT thường bao gồm các bước như sàng lọc các hợp chất, xác lập danh sách mục tiêu tiềm năng và trực quan hóa mạng.

2.1.1. Sàng lọc các hợp chất hóa học

Các vị thuốc hay bài thuốc YHCT có hiệu quả tốt trong việc điều trị bệnh, đặc biệt là đối với các bệnh lý đa gen phức tạp. Các hợp chất hóa học chính đại diện cho thuốc YHCT tổng thể thường được thu thập và sàng lọc thông qua dữ liệu thực nghiệm hoặc các CSDL. Dữ liệu thực nghiệm thường được lấy thông qua phân tích sắc ký lỏng với hệ thống HPLC hoặc UPLC ghép với đầu dò MS (LC-MS/MS) hay sắc ký khí ghép khối phổ (GC-MS) đi kèm với các dữ liệu của ngân hàng phổ chuẩn. Trong khi sàng lọc thông qua các CSDL thường sử dụng các chỉ số liên quan dược động học như phân tích hấp phụ, phân phối, chuyển hóa và bài tiết (ADME) [20]. Phương pháp thường hay được sử dụng là tìm kiếm CSDL, chẳng hạn như TCMSP [21], BATMAN-TCM [22], TCMID [23], SwissADME [24].

2.1.2. Xác lập danh sách mục tiêu tiềm năng

Khi các hợp chất hóa học được xác định, các protein mục tiêu của chúng sẽ được thu thập hoặc dự đoán, các protein này là các nút quan trọng trong được lý mạng. Trong khi một số CSDL cung cấp các liên kết hợp chất - mục tiêu đã được xác thực thông qua thực nghiệm như HIT [25]; các nền tảng khác thường sử dụng một số thuật toán để dự đoán các mục tiêu tiềm năng của hợp chất. Ví dụ như PharmMapper cung cấp dự đoán tương tác hợp chất - mục tiêu dựa vào kỹ thuật pharmacophore để sàng lọc thông lượng cao [26], trong khi SwissTargetPrediction [27] và BATMAN-TCM [22] dự đoán các mục tiêu tiềm năng dựa trên các tương tác thuốc - mục tiêu đã biết đến.

Để tìm hiểu các cơ chế điều chỉnh của thuốc trên các bệnh cụ thể, các gen mục tiêu của bệnh cũng được thu thập. Các CSDL như DisGeNET [28], HPO [29] và Genecards [30] cung cấp các chú thích toàn diện và đáng tin cậy để đi sâu vào các gen liên quan đến bệnh tật và cơ chế bệnh sinh của các rối loạn khác nhau.

Từ đây, một danh sách mục tiêu chung tiềm năng được thiết lập, bằng cách ánh xạ các protein mục tiêu của thuốc và gen mục tiêu của bệnh được thiết lập. Các mục tiêu chung này chính là đầu mối để thông qua đó giải thích cơ chế của thuốc trong điều trị các bệnh tật khác nhau.

2.1.3. Trục quan hóa mạng

Đây là quá trình trục quan các mạng sinh học dựa trên các dữ liệu đã được thu thập, các nút mạng có thể là các thuốc, hợp chất, protein hay gen và các cạnh đại diện cho các kết nối giữa chúng. Có rất nhiều trang web và phần mềm nguồn mở để đạt được trục quan hóa mạng sinh học phức tạp. Các mạng sinh học khác nhau có thể thu được thông qua công nghệ trục quan hóa, chẳng hạn như mạng mục tiêu - hợp chất, mạng gen - bệnh, mạng PPI.

2.2. Phân tích mạng

Mạng lưới sinh học cung cấp cho chúng ta nhiều thông tin. Làm thế nào để trích xuất thông tin quan trọng từ các mạng là điểm chính của nghiên cứu thuốc YHCT. Phân tích mạng nhằm mục đích tìm ra các mục tiêu quan trọng, các hợp chất có hoạt tính sinh học và các con đường trao đổi chất chính.

2.2.1. Phân tích cấu trúc

Phân tích cấu trúc mạng là phân tích các tập liên kết mạng. Bằng cách phân tích các thuộc tính tập cơ bản của mạng sinh học, chúng ta có thể tìm thấy một số nút chính trong mạng thông qua mức độ liên kết của nút đó với các nút khác trong mạng lưới, chúng có thể là các hợp chất, các mục tiêu hoặc các gen quan trọng. Hầu hết các phần mềm trục quan đều cung cấp bộ công cụ để thực hiện phân tích cấu trúc liên kết mạng như Cytoscape, Gephi và Pajek [31].

2.2.2. Phân tích chức năng

Người ta đã phát hiện ra rằng, các mạng lưới sinh học có tính năng mô-đun và nhiều hợp chất có hiệu quả điều trị thông qua tác động lên nhiều protein, chứ không phải một protein. Thông qua phân tích cấu trúc liên kết, một số mạng con có chức năng và cấu trúc liên kết cụ thể trong các mạng phức tạp được khám phá. Mô-đun hóa mạng làm cho mạng chính trở nên có thứ bậc và mô-đun, đồng thời làm nổi bật các nhóm nút quan trọng một cách nhanh chóng.

Việc xác định các nhóm nút quan trọng cho phép các phân tích tiếp theo như làm giàu con đường (pathway) GO hoặc KEGG để làm sáng tỏ các thuộc tính chức năng của các cụm gen/protein này. Cách tiếp cận này đặc biệt hữu ích trong việc xác định các mục tiêu liên quan đến các con đường then chốt, có ảnh hưởng vượt trội đến các kiểu hình sinh học liên quan. Nhiều công cụ có sẵn để phân tích làm giàu, bao gồm DAVID [32] và GSEA [33].

2.3. Xác minh mạng

Điều quan trọng là xác nhận tính hợp lý của kết quả dự đoán bằng phân tích mạng sinh học. Xác minh ảo và xác minh thử nghiệm là những phương pháp phổ biến. Xác minh ảo là tính toán các tham số mạng thông qua chức năng, thuật toán hoặc mạng tái cấu trúc cụ thể trong các điều kiện hạn chế, giúp hiểu mối quan hệ tương tác mạng bằng cách tối ưu hóa các mục tiêu. Docking phân tử là một trong các phương pháp xác minh ảo. M.N. Tran và cs (2022a) [34] đã nghiên cứu cơ chế của Nhân sâm (*Panax ginseng*) trong điều trị đái tháo đường tuýp 2, sau đó đã tiến hành xác nhận bằng docking phân tử rằng, các mục tiêu cốt lõi được dự đoán ái lực gắn kết cao với các hợp chất. Các xác nhận thông qua thử nghiệm như *in vitro* và *in vivo* thường cung cấp các giá trị bằng chứng vững chắc hơn trong nghiên cứu được lý mạng. J.Y. Choi và cs (2024) [35] đã nghiên cứu cơ chế của Đại hoàng trong chống động kinh, sau đó tiến hành xác nhận *in vivo* trên mô hình gây động kinh ở chuột bằng trimethyltin, với kết quả rằng Đại hoàng có khả năng điều chỉnh các cơn động kinh và thoải hóa thần kinh do trimethyltin gây ra.

3. Các cơ sở dữ liệu y học cổ truyền phổ biến trong nghiên cứu được lý mạng

Nghiên cứu dược lý mạng trong YHCT bao gồm nhiều yếu tố liên quan đến thuốc, các mục tiêu, các con đường sinh học, các hội chứng và bệnh lý trong y học. Nhiều chuyên gia đã phát triển CSDL liên quan đến dược lý mạng, tích hợp thông tin liên quan trong lĩnh vực y học và cung cấp cơ sở cho nghiên cứu về dược lý mạng. Các CSDL này được chia thành nhiều loại, bao gồm CSDL về thuốc/hợp chất, CSDL về bệnh tật và CSDL về gen/protein. Những CSDL này là các kho tài nguyên quý giá trong tìm hiểu cơ chế của YHCT (bảng 1).

Bảng 1. Các cơ sở dữ liệu được sử dụng phổ biến trong nghiên cứu dược lý mạng.

Tên cơ sở dữ liệu	Tên đầy đủ	Số lượng phương thuốc (PT), vị thuốc (VT), hợp chất (HC), mục tiêu (MT), bệnh tật (BT)	Mô tả
TCM Database @Taiwan - C.Y.C. Chen (2011) [36]	-	PT: 0, VT: 453, HC: 24.033, MT: 0, BT: 0	Dữ liệu thu được trích xuất từ sách và xuất bản khoa học của Trung Quốc, là CSDL về YHCT phi thương mại lớn nhất thế giới tại thời điểm ra mắt.
TCMSP - J. Ru và cs (2014) [21]	Traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform	PT: 0, VT: 499, HC: 29.384, MT: 3.311, BT: 837	Cung cấp khả năng sàng lọc hoạt chất bằng các thuộc tính liên quan đến dược động học (ADME), với kết quả được hiển thị ở cấp độ mạng.
TM-MC - S.K. Kim và cs (2015) [37]	Medicinal materials and chemical compounds in Northeast Asian traditional medicine	PT: 0, VT: 635, HC: 34.057, MT: 0, BT: 0	Cung cấp dữ liệu về dược liệu và các hợp chất hóa học của chúng có nguồn gốc từ các bài báo về sắc ký.
TCMID - L. Huang và cs (2018) [23]	Traditional Chinese Medicine Integrated Database	PT: 46.292, VT: 8.159, HC: 43.413, MT: 12.419, BT: 4.633	Khởi pho của các mẫu thuốc đã được thêm vào để minh họa sự khác biệt về chất lượng thuốc từ các nguồn khác nhau và để phân biệt dược liệu chuẩn.
SymMap - Y. Wu và cs (2018) [38]	Symptom mapping	PT: 0, VT: 499, HC: 19.595, MT: 4.302, BT: 5.235	Mối liên hệ của các triệu chứng YHCT với các loại thảo mộc và các triệu chứng y học hiện đại đã được ánh xạ thủ công bởi các chuyên gia YHCT.
HERB - S.S. Fang và cs (2021) [39]	High-throughput experiment- and reference-guided database	PT: 0, VT: 7.263, HC: 49.258, MT: 12.933, BT: 28.212	Cung cấp bộ dữ liệu phiên mã cho các loại thuốc và các thành phần của nó, cho phép ánh xạ tới các loại thuốc hiện đại với thông tin có sẵn trong CMap. Cung cấp dữ liệu được tuyển chọn cẩn thận về các mục tiêu và bệnh tật được trích từ các tài liệu gần đây.
HIT - D. Yan và cs (2022) [25]	Herbal Ingredients' Targets	PT: 0, VT: 1.250, HC: 1.237, MT: 2.208, BT: 0	Tập trung vào việc thiết lập mối liên hệ giữa các thành phần thuốc riêng lẻ với các mục tiêu protein cụ thể mà chúng tác động, dựa trên kết quả thực nghiệm.
BATMAN-TCM - X. Kong và cs (2024) [22]	Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechanism of Traditional Chinese Medicine	PT: 54.832, VT: 8.404, HC: 39.171, MT: 9.927, BT: 5.128/1.504	Cung cấp thuật toán để dự đoán mục tiêu của bài thuốc, vị thuốc và hợp chất bằng hệ thống chấm điểm độ tin cậy thống nhất để xếp hạng các mục tiêu được dự đoán.

4. Ứng dụng dược lý mạng trong nghiên cứu thuốc y học cổ truyền

4.1. Nghiên cứu cơ chế, xác định mục tiêu, hoạt chất sinh học, tác dụng hiệp đồng của thuốc y học cổ truyền

Các hợp chất hóa học phức tạp có trong vị thuốc hoặc bài thuốc với cơ chế chưa rõ ràng đã hạn chế rất nhiều sự phát triển của thuốc YHCT. Dược lý mạng đã cung cấp một cơ hội giúp chuyển đổi chiến lược nghiên cứu thuốc YHCT từ dựa trên kinh nghiệm sang dựa trên bằng chứng. Việc phát hiện ra các mục tiêu mới, hay hoạt chất sinh học đã trở thành trọng tâm trong nghiên cứu công thức thuốc YHCT. Dược lý mạng là một công nghệ tiên tiến dựa trên máy tính hỗ trợ thuật toán và xây dựng các mô hình ảo để đạt được dự đoán đa mục tiêu, phù hợp cho việc phát hiện các mục tiêu phức tạp của thuốc YHCT. M.N. Tran và cs (2022a) [34] đã xác định được 22 hoạt chất, cùng với 5 mục tiêu cốt lõi, có liên quan đến việc phát huy tác dụng chống đái tháo đường của nhân sâm bằng cách điều chỉnh tình trạng kháng insulin, PI3K/Akt, HIF-1, đường truyền tín hiệu Ras, Rap1, prolactin, canxi và FoxO.

Trong thực hành lâm sàng, các vị thuốc hiếm khi được sử dụng riêng lẻ mà thường kết hợp để tạo ra tác dụng hiệp đồng. Dược lý mạng đã được ứng dụng để khám phá cơ chế hiệp đồng của các cặp thuốc hay các bài thuốc trong điều trị các bệnh khác nhau. Chẳng hạn như tính hiệp đồng của cặp Hoàng kỳ - Đan sâm trong điều trị bệnh mạch vành [40], cặp Xuyên khung - Xích thược trong cơ chế hình thành mạch [41], hay bài tiêu dao tán trong chống trầm cảm [42]. Nghiên cứu của M.N. Tran và cs (2024) [43] đã đề xuất phương pháp so sánh các mạng lưới sinh học, nhằm làm nổi bật tác dụng hiệp đồng của cặp thảo dược Nhân sâm và Hoàng kỳ trong điều trị chứng mệt mỏi liên quan đến ung thư. Kết quả nghiên cứu cho thấy, sự kết hợp này tăng cường tương tác protein trong mạng PPI và điều chỉnh nhiều con đường tín hiệu hơn so với việc sử dụng các thảo dược đơn lẻ. Ngoài ra, các thí nghiệm *in vitro* cũng đã được tiến hành, khẳng định rằng, sự kết hợp giữa Nhân sâm và Hoàng kỳ có khả năng điều chỉnh đường truyền tín hiệu HIF-1 α một cách có ý nghĩa.

4.2. Đánh giá độc tính

Một số báo cáo lâm sàng cho biết, mặc dù có đóng góp lớn trong điều trị các bệnh lý phức tạp nhưng các thành phần thuốc YHCT vẫn có những nguy cơ tiềm ẩn. Vì vậy, việc nghiên cứu độc tính của thuốc YHCT ngày càng được quan tâm. Phương pháp đánh giá độc tính truyền thống nghiên cứu sự thay đổi của các dấu ấn sinh học bằng cách phát hiện các chỉ số sinh hóa của sinh vật [44]. Tuy nhiên, độc tính tiềm ẩn và độc tính mạn tính có thể không được phản ánh ngay lập tức trên cơ thể, điều này có thể khiến ta bỏ qua nguy cơ tiềm ẩn của các thành phần thuốc YHCT. Mạng lưới độc tính được hình thành dựa trên sự hiểu biết và phân tích mạng tương tác “độc tính - tác dụng phụ - gen - mục tiêu - thuốc” để suy đoán và ước tính độc tính cũng như tác dụng phụ của thuốc. Dược học mạng có thể phá vỡ những hạn chế của phương pháp truyền thống để tìm ra độc chất và cơ chế gây độc một cách nhanh chóng. Độc tính chủ yếu bắt nguồn từ các độc chất của chính thuốc YHCT, hoặc có thể do cùng một mục tiêu của nhiều hợp chất gây ra sự rối loạn mạng lưới sinh học theo quan điểm dược lý mạng. Do đó, đặc tính đa mục tiêu của công thức thuốc YHCT hứa hẹn làm giảm các phản ứng bất lợi hơn so với thuốc - mục tiêu đơn lẻ. Z.Y. Li và cs (2015) [45] đã nghiên cứu cơ chế tương tác hiệu quả - độc

tính của Tứ nghịch thang thông qua dược lý mạng. Họ đã tìm thấy 5 gen liên quan đến độc tính thần kinh, độc tính trên tim và chức năng chống suy tim bằng cách xây dựng mạng lưới hiệu quả - độc tính, cung cấp bằng chứng cho nghiên cứu sâu hơn và giảm nhẹ độc tính.

4.3. Giải thích các khái niệm y học cổ truyền

Các khái niệm của YHCT thường được xem là trừu tượng dưới góc nhìn của Y học hiện đại. Một trong những ví dụ điển hình là Khí, đó là một khái niệm cơ bản và vô cùng quan trọng của YHCT. Tuy nhiên, việc nghiên cứu Khí và thuốc bổ Khí đặt ra một số thách thức bởi vì Khí là một khái niệm vô hình, gây khó khăn cho việc đo lường hoặc định nghĩa. Ngoài ra, bản chất đa tác động của các loại thảo mộc, với nhiều hợp chất hoạt tính và tác dụng hiệp đồng tiềm năng, đòi hỏi phải có nghiên cứu toàn diện để hiểu đầy đủ cơ chế của chúng. Bằng cách đề xuất một công thức để tìm ra các hợp chất đặc trưng, là những hợp chất thường gặp ở nhóm thuốc bổ khí nhưng lại hiếm gặp ở các nhóm thuốc khác, M.N. Tran và cs (2022b) [46] đã khám phá được chức năng đặc trưng của nhóm thuốc này, qua đó tiết lộ phần nào các đặc tính của Khí trong cơ thể. Mười ba hợp chất đặc trưng, chủ yếu bao gồm axit amin và vitamin, đã được xác định từ 8 vị thuốc bổ khí, chúng tham gia chuyển hóa năng lượng và cải thiện hội chứng thiếu hụt Khí. Ngoài ra, các triệu chứng thiếu hụt Khí gần giống với các triệu chứng xảy ra do sự thiếu hụt các hợp chất này. Kết quả trên đã phản ánh các đặc điểm của tác dụng bổ Khí truyền thống, với góc nhìn của sinh học hệ thống một cách phù hợp.

Một khái niệm khác thường được cân nhắc khi sử dụng thuốc YHCT là các cơ quan mục tiêu, hay cụ thể hơn là tính quy kinh của thuốc, nó đề cập đến tác dụng trị liệu của thuốc có tác động chọn lọc đến các cơ quan hoặc kinh mạch cụ thể. Trong khi các nghiên cứu dược lý mạng tạo ra nhiều danh sách gen liên quan đến thuốc, việc hiểu tác dụng của chúng đối với sinh vật ở cấp độ mô và cơ quan vẫn còn nhiều thách thức. M.N. Tran và cs (2023) [47] đã đề xuất hai phương pháp phân tích danh sách gen của Ngưu tất (*Radix Achyranthis bidentatae*) để dự đoán các cơ quan mục tiêu của vị thuốc này dựa trên phân tích làm giàu và phân tích biểu hiện gen. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng, các mục tiêu của Ngưu tất liên quan đến máu toàn phần, các thành phần máu, tủy xương, mô bạch huyết, gan, thận, xương khớp và chủ yếu tập trung vào phần dưới cơ thể. Điều này làm nổi bật sự tương đồng giữa các vị trí cơ quan đích được dự đoán, thông qua phương pháp tin sinh học và những cơ quan tác động, quy kinh của Ngưu tất trong YHCT.

5. Kết luận

Dược lý mạng là một ngành khoa học đóng vai trò như một chiếc cầu nối giữa YHCT với y học hiện đại, giúp đơn giản hóa quá trình khám phá và phát triển thuốc nhờ vào sự phát triển của khoa học công nghệ hiện đại về mạng lưới tin sinh học, sử dụng các cơ sở dữ liệu, các công cụ, các nguồn tài nguyên sẵn có và luôn được cập nhật liên quan đến thuốc YHCT cũng như bệnh tật. Điều này đã giúp các nhà nghiên cứu có thể khai phá, tìm kiếm những con đường có liên quan đến tác động của thuốc YHCT với bệnh tật, đồng thời, góp phần tìm hiểu cơ chế tác dụng của thuốc YHCT và chứng minh được sự phù hợp cũng như góp phần nâng cao giá trị của tinh hoa lý luận YHCT trong điều trị bệnh. Đây là một phương pháp đầy hứa hẹn cho những nghiên cứu về thuốc YHCT trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] I.V. Hinkson, B. Madej, E.A. Stahlberg (2020), "Accelerating therapeutics for opportunities in medicine: A paradigm shift in drug discovery", *Front. Pharmacol.*, **11**, DOI: 10.3389/fphar.2020.00770.
- [2] D. Sun, W. Gao, H. Hu, et al. (2022), "Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it?", *Acta Pharm. Sin. B*, **12**(7), pp.3049-3062, DOI: 10.1016/j.apsb.2022.02.002.
- [3] M.A. Yildirim, K.I. Goh, M.E. Cusick, et al. (2007), "Drug-target network", *Nat. Biotechnol.*, **25**(10), pp.1119-1126, DOI: 10.1038/nbt1338.
- [4] X.H. Makhoba, C. Viegas, R.A. Mosa, et al. (2020), "Potential impact of the multi-target drug approach in the treatment of some complex diseases", *Drug Des. Devel. Ther.*, **14**, pp.3235-3249, DOI: 10.2147/DDDT.S257494.
- [5] A.L. Hopkins (2007), "Network pharmacology", *Nature Biotechnology*, **25**(10), pp.1110-1111, DOI: 10.1038/nbt1007-1110.
- [6] S. Li, B. Zhang (2013), "Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application", *Chin. J. Nat. Med.*, **11**(2), pp.110-120, DOI: 10.1016/S1875-5364(13)60037-0.
- [7] W. Zhang (2016), "Network chemistry, network toxicology, network informatics, and network behavioristics: A scientific outline", *Network Biology*, **6**(1), pp.37-39.
- [8] J. Zhao, C. Mo, W. Shi, et al. (2021), "Network pharmacology combined with bioinformatics to investigate the mechanisms and molecular targets of *Astragalus Radix*-*Panax Notoginseng* herb pair on treating diabetic nephropathy", *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, DOI: 10.1155/2021/9980981.
- [9] K. Waiho, N.A. Aleng, M.T.M. Iryani, et al. (2021), "Protein-protein interaction network: An emerging tool for understanding fish disease in aquaculture", *Reviews in Aquaculture*, **13**(1), pp.156-177, DOI: 10.1111/raq.12468.
- [10] W. Yan, D. Zhang, C. Shen, et al. (2018), "Recent advances on the network models in target-based drug discovery", *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **18**(13), pp.1031-1043, DOI: 10.2174/1568026618666180719152258.
- [11] Z. Li, A.A. Ivanov, R. Su, et al. (2017), "The OncoPPi network of cancer-focused protein-protein interactions to inform biological insights and therapeutic strategies", *Nature Communications*, **8**(1), DOI: 10.1038/ncomms14356.
- [12] Q.P. Li, S. Wang, J.Y. Gou (2017), "A split ubiquitin system to reveal topology and released peptides of membrane proteins", *BMC Biotechnology*, **17**(1), DOI: 10.1186/s12896-017-0391-0.
- [13] E. Almaas (2007), "Biological impacts and context of network theory", *Journal of Experimental Biology*, **210**(9), pp.1548-1558, DOI: 10.1242/jeb.003731.
- [14] H.S. Walter, S.I. Ahmed (2021), "Targeted therapies in cancer", *Surgery (Oxford)*, **39**(4), pp.202-207, DOI: 10.1016/j.mpsur.2021.01.010.
- [15] C. Li, W.W. Jia, J.L. Yang, et al. (2022), "Multi-compound and drug-combination pharmacokinetic research on Chinese herbal medicines", *Acta Pharmacol. Sin.*, **43**(12), pp.3080-3095, DOI: 10.1038/s41401-022-00983-7.
- [16] F. Long, H. Yang, Y. Xu, et al. (2015), "A strategy for the identification of combinatorial bioactive compounds contributing to the holistic effect of herbal medicines", *Sci. Rep.*, **5**, DOI: 10.1038/srep12361.
- [17] N. Vaou, E. Stavropoulou, C.C. Voudarou, et al. (2022), "Interactions between medical plant-derived bioactive compounds: Focus on antimicrobial combination effects", *Antibiotics (Basel)*, **11**(8), DOI: 10.3390/antibiotics11081014.
- [18] L. Li, L. Yang, L. Yang, et al. (2023), "Network pharmacology: A bright guiding light on the way to explore the personalized precise medication of traditional Chinese medicine", *Chinese Medicine*, **18**(1), DOI: 10.1186/s13020-023-00853-2.
- [19] M.N. Tran (2024), *Exploring The Unique Function, Molecular Mechanism, and Synergistic Effect of Qi-Investigating Herbal Group Using The Biological Network Approach*, in *Korean Convergence Medical Science*, Doctoral Thesis University of Science and Technology: Korea.
- [20] S. Sun, Y. Wang, A. Wu, et al. (2019), "Influence factors of the pharmacokinetics of herbal resourced compounds in clinical practice", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, DOI: 10.1155/2019/1983780.
- [21] J. Ru, P. Li, J. Wang, et al. (2014), "TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines", *Journal of Cheminformatics*, **6**, DOI: 10.1186/1758-2946-6-13.
- [22] X. Kong, C. Liu, Z. Zhang, et al. (2024), "BATMAN-TCM 2.0: An enhanced integrative database for known and predicted interactions between traditional Chinese medicine ingredients and target proteins", *Nucleic Acids Research*, **52**(D1), pp.D1110-D1120, DOI: 10.1093/nar/gkad926.
- [23] L. Huang, D. Xie, Y. Yu, et al. (2018), "TCMID 2.0: A comprehensive resource for TCM", *Nucleic Acids Research*, **46**(D1), pp.D1117-D1120, DOI: 10.1093/nar/gkx1028.
- [24] A. Daina, O. Michielin, V. Zoete (2017), "SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules", *Scientific Reports*, **7**(1), DOI: 10.1038/srep42717.
- [25] D. Yan, G. Zheng, C. Wang, et al. (2022), "HIT 2.0: An enhanced platform for herbal ingredients' targets", *Nucleic Acids Research*, **50**(D1), pp.D1238-D1243, DOI: 10.1093/nar/gkab1011.
- [26] X. Wang, Y. Shen, S. Wang, et al. (2017), "PharmMapper 2017 update: A web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database", *Nucleic Acids Research*, **45**(W1), pp.W356-W360, DOI: 10.1093/nar/gkx374.
- [27] A. Daina, O. Michielin, V. Zoete (2019), "SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules", *Nucleic Acids Research*, **47**(W1), pp.W357-W364, DOI: 10.1093/nar/gkz382.
- [28] J. Piñero, J.M.R. Anguita, J.S. Pitarich, et al. (2020), "The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update", *Nucleic Acids Research*, **48**(D1), pp.D845-D855, DOI: 10.1093/nar/gkz1021.
- [29] S. Köhler, L. Carmody, N. Vasilevsky, et al. (2018), "Expansion of the human phenotype ontology (HPO) knowledge base and resources", *Nucleic Acids Research*, **47**(D1), pp.D1018-D1027, DOI: 10.1093/nar/gky1105.
- [30] M. Safran, N. Rosen, M. Twik, et al. (2021), "The GeneCards suite", *Practical Guide to Life Science Databases*, Springer, pp.27-56, DOI: 10.1007/978-981-16-5812-9_2.
- [31] X. Zhou, N. Wang, X. Zhai (2021), "Common network pharmacology software", *Network Pharmacology*, Springer, pp.127-173, DOI: 10.1007/978-981-16-0753-0_4.
- [32] B.T. Sherman, M. Hao, J. Qiu, et al. (2022), "DAVID: A web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)", *Nucleic Acids Research*, **50**(W1), pp.W216-W221, DOI: 10.1093/nar/gkac194.
- [33] A. Subramanian, P. Tamayo, V.K. Mootha, et al. (2005), "Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles", *Proceedings of The National Academy of Sciences*, **102**(43), pp.15545-15550, DOI: 10.1073/pnas.0506580102.
- [34] M.N. Tran, S. Lee (2022a), "The molecular mechanisms of *Panax ginseng* in treating type 2 diabetes mellitus: Network pharmacology analysis and molecular docking validation", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, DOI: 10.1155/2022/3082109.
- [35] J.Y. Choi, S. Kang, M.N. Tran, et al. (2024), "Antiepileptic and neuroprotective effects of rheum tanguticum root extract on trimethyltin-induced epilepsy and neurodegeneration: *In vivo* and *in silico* analyses", *Journal of Integrative Neuroscience*, **23**(6), DOI: 10.1083/j.jin2306122.
- [36] C.Y.C. Chen (2011), "TCM Database@Taiwan: The world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening *in silico*", *PLOS ONE*, **6**(1), DOI: 10.1371/journal.pone.0015939.
- [37] S.K. Kim, S.J. Nam, H. Jang, et al. (2015), "TM-MC: A database of medicinal materials and chemical compounds in Northeast Asian traditional medicine", *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **15**(1), DOI: 10.1186/s12906-015-0758-5.
- [38] Y. Wu, F. Zhang, K. Yang, et al. (2018), "SymMap: An integrative database of traditional Chinese medicine enhanced by symptom mapping", *Nucleic Acids Research*, **47**(D1), pp.D1110-D1117, DOI: 10.1093/nar/gky1021.
- [39] S.S. Fang, L. Dong, L. Liu, et al. (2021), "HERB: A high-throughput experiment- and reference-guided database of traditional Chinese medicine", *Nucleic Acids Research*, **49**(D1), pp.D1197-D1206, DOI: 10.1093/nar/gkaa1063.
- [40] Y. Zhang, J. Wang, Y.M. Liu, et al. (2021), "The synergistic effects of *Astragalus mongholicus* and *Salvia miltiorrhiza* on coronary heart disease identified by network pharmacology and experiment", *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, pp.4053-4069, DOI: 10.2147/DDDT.S326024.
- [41] Y. Wang, G. Guo, B.R. Yang, et al. (2017), "Synergistic effects of Chuanxiong-Chishao herb-pair on promoting angiogenesis at network pharmacological and pharmacodynamic levels", *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **23**(9), pp.654-662, DOI: 10.1007/s11655-017-2408-x.
- [42] X.J. Liu, Y.Z. Wang, F.X. Wei, et al. (2021), "The synergistic anti-depression effects of different efficacy groups of Xiaoyaosan as demonstrated by the integration of network pharmacology and serum metabolomics", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **197**, DOI: 10.1016/j.jpba.2021.113949.
- [43] M.N. Tran, N.S. Kim, S. Lee (2024), "Biological network comparison identifies a novel synergistic mechanism of Ginseng Radix-Astragalus Radix herb pair in cancer-related fatigue", *Journal of Ethnopharmacology*, **333**, DOI: 10.1016/j.jep.2024.118447.
- [44] E. Madorran, A. Stożer, S. Bevc, et al. (2020), "In vitro toxicity model: Upgrades to bridge the gap between preclinical and clinical research", *Biomolecules and Biomedicine*, **20**(2), pp.157-168, DOI: 10.17305/bjbm.2019.4378.
- [45] Z.Y. Li, H.J. Bao, S.F. Zhang, et al. (2015), "Study on intersection and regulation mechanism of "efficacy-toxicity network" of aconite in combination environment of Sini decoction", *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, **40**(4), pp.733-738 (in Chinese).
- [46] M.N. Tran, S. Kim, Q.H.N. Nguyen, et al. (2022b), "Molecular mechanisms underlying Qi-investigating effects in traditional medicine: Network pharmacology-based study on the unique functions of Qi-investigating herb group", *Plants*, **11**(19), DOI: 10.3390/plants11192470.
- [47] M.N. Tran, S.J. Baek, H.J. Jun, et al. (2023), "Identifying target organ location of Radix Achyranthis Bidentatae: A bioinformatics approach on active compounds and genes", *Frontiers in Pharmacology*, **14**, DOI: 10.3389/fphar.2023.1187896.