

· 临床 ·

基于数据科学的脑心同治机制研究

陈迪¹, 唐仕欢², 卢朋^{1*}, 杨洪军^{2*}

(1. 中国科学院 自动化研究所, 北京 100190; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 中医“脑心同治”理论对心脑血管疾病治疗的意义重大。尽管“脑心同治”在中医临床应用广泛,但其潜在的机制尚未得到全面的阐释。为了科学揭示“脑心同治”的机制,该研究基于数据科学的思想以心脑血管疾病中最具有代表性的2种疾病——脑中风和冠心病为例,对“脑心同治”机制进行深入挖掘。该研究从药物、靶标、通路、疾病多个角度出发,整合应用各类数据资源,采用文本挖掘、生物网络以及富集分析方法来识别心脑血管疾病间的潜在关联特征以及具有“同治”功能的药物特性,从而从多个水平揭示“脑心同治”的潜在机制。

[关键词] 脑心同治; 数据科学; 脑中风; 冠心病

Mechanism of "treating heart and brain with same methods" based on data scienceCHEN Di¹, TANG Shi-huan², LU Peng^{1*}, YANG Hong-jun^{2*}

(1. Institute of Automation, Chinese Academy of Science, Beijing 100190, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] The traditional Chinese medicine (TCM) theory of "treating heart and brain diseases with same methods (Nao Xin Tong Zhi; NXTZ)" has great significance to the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases. It has been proven effective by a great deal of clinical researches. However, the underlying mechanism for this theory is still unclear. To provide insights into the potential mechanism of "NXTZ", this study attempts to deeply investigate the mechanism from two representative cardiovascular and cerebrovascular diseases, coronary heart disease (CHD) and cerebral apoplexy. First, various data resources were integrated to obtain different types of biomedical entities including drugs, targets, pathways and diseases. Then, three different approaches including text mining, biological network and enrichment analysis were utilized to recognize the potential common features between CHD and cerebral apoplexy, and the corresponding functions of drugs which could treat both diseases, thus unveiling the mechanism of NXTZ.

[Key words] treating heart and brain diseases with same methods; data science; cerebral apoplexy; coronary heart disease

doi:10.4268/cjcm20152131

“脑心同治”来源于中医“异病同治”理论^[1],是在对脑血管及冠心病病理、生理、病因的研究基础之上,结合临床实践而提出的中医理论^[2]。该理论指出脑、心疾病具有相同病因及发病机制,在治疗中采用相同的治疗方法,利用相同的方药,并获得相同的疗效,且经临床实践检验和实验室研究得到证明^[3]。虽然“脑心同治”的概念在中、西医2个方面

都得到了一定的认识,但是目前尚缺乏对其作用机制及物质基础作出具体明确的科学阐释^[4-5]。目前,随着生物信息技术及数据库技术的发展,生物医学领域已经积累了关于药物、基因、疾病的大量生物信息学数据,生物大数据^[6]已经成为生物医学领域内一个重要研究内容。在此背景下,数据科学^[7]则为从大量、异质的数据中进行有效的信息处理和知识

[收稿日期] 2015-08-25

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81303152);国家自然科学基金重点项目(81330086)

[通信作者] * 卢朋, Tel: (010) 82544747, E-mail: peng.lu@ia.ac.cn; * 杨洪军, Tel: 13910000292, E-mail: hongjun0420@vip.sina.com

[作者简介] 陈迪, Tel: 18810454523, E-mail: di.chen@ia.ac.cn

发现提供了技术基础。

因此,为论证中医“脑心同治”理论的合理性及科学性,揭示其物质基础及作用机制,本文从冠心病和脑中风2种心、脑血管中的常见疾病出发,基于文本挖掘、富集分析、复杂网络等数据科学相关方法,分别从药物、疾病2个层面出发深入挖掘“脑心同治”的科学内涵,从药物靶标、基因、通路、疾病关联关系等多个角度系统地揭示脑心同治的作用机制,为脑心同治理论提供重要的科学依据。

1 数据和方法

1.1 数据来源

疾病相关基因源于 CADGene^[8], MalaCards^[9], SigCS^[10] 和 GeneCards^[11] 多个数据库。人类的蛋白质交互作用数据来源于 STRING^[12] 数据库。冠心病和脑中风与其他疾病关联关系来源于 MalaCards 数据库。疾病相关药物来源于 PharmGKB^[13] 及 CTD^[14] 数据库。药物靶标及药物 ATC 编码来源于

DrugBank^[15] 数据库。

1.2 分析方法

1.2.1 基于动脉粥样硬化主要因素的基因功能注释 动脉粥样硬化被认为是脑心同治的病理性基础,而导致动脉粥样硬化的关键因素则包括了内皮完整性、免疫和炎症反应、脂质和脂蛋白代谢、血管光滑肌细胞增殖等多个方面^[8,16-17]。为了从动脉粥样硬化的角度对基因功能进行注释,本研究根据 CADGene 数据库描述的动脉粥样硬化主要因素进行相关基因的收集,通过整合 CADGene 数据库提供的相关基因以及利用文本挖掘工具(FABLE: Fast Automated Biomedical Literature Extraction, <http://fable.chop.edu/>)获得的关联基因,获得动脉粥样硬化主要因素的关联基因,从而为疾病相关基因或者药物靶标进行相应功能注释。其中,导致动脉粥样硬化的主要因素及关联基因见表 1。其中,由于很多基因的功能具有多样性,不同关键因素的关联基因之间是存在一定程度的重叠的。

表 1 动脉粥样硬化关键因素及关联基因情况

Table 1 Atherosclerosis risk factors and their associated genes

中文名称	英文名称	关联基因	关联基因个数
内皮完整性	endothelial integrity	VEGFA, TNF, CDH5, NOS3 等	345
免疫和炎症	immune and inflammation	TNF, IL6, IL10, NFKB1, IL4 等	370
同型半胱氨酸代谢	homocysteine metabolism	MTHFR, CBS, INS, AHCY, CRP 等	200
脂质和脂蛋白代谢	lipid and lipoprotein metabolism	LPL, LPA, APOB, APOA1, APOE 等	336
氧化还原状态	oxidation-reduction state	INS, CYCS, CAT, BLVRB, GSR 等	321
金属蛋白酶和细胞外基质	metalloproteinase and ECM	MMP2, MMP9, TIMP1, MMP1, MMP14, TIMP2 等	305
血管紧张素系统	rennin-angiotensin system	ADM, ADRA2B, ADRA2C, ADRB1 等	151
葡萄糖代谢	glucose metabolism	INS, GCG, GH1, LEP 等	314
血栓形成	thrombosis	NLRP3, PCNA, TP53, BCL2 等	316
血管光滑肌细胞	VSMC	GAB1, GAD1, GDNF, GFRA3 等	315

1.2.2 疾病基因网络的构建 将疾病基因映射到人类蛋白质交互作用网络中,获得疾病基因关联的邻居节点,从而构建疾病基因网络。

1.2.3 基因富集分析 利用基于网络的基因集合富集分析工具(WebGestalt^[18]: Web-based Gene Set Analysis Toolkit, <http://bioinfo.vanderbilt.edu/webgestalt/analysis.php>)对疾病相关的基因从通路(基于 KEGG^[19] 数据库, WikiPathways^[20] 以及 Pathway Commons^[21] 3 个通路数据库)、基因本体(Gene Ontology^[22]: GO)多个角度对输入的基因集合进行通路富集分析。通过对分类 2 种疾病下获得的分析

结果,从而挖掘不同疾病间相关的病理、病机基础。

2 结果和分析

2.1 基于药物层面的“脑心同治”机制分析

2.1.1 “脑心同治”药物 “脑心同治”在于对不同的脑、心疾病可以使用相同的药物进行治疗。在中药治疗方面,步长脑心通、丹红注射液等方剂在“脑心同治”方面已经显示出显著的临床疗效^[23-24],但是,鉴于中药组成成分复杂、作用机制模糊,本研究从作用机制清晰明确的西药出发,研究冠心病、脑中风 2 种疾病的“脑心同治”药物。

利用 Pharm GKB 数据库分别获得冠心病和脑

中风相关药物,同时利用 CTD 查找冠心病和脑中风相关的化合物,并保留其中具有“治疗(therapeutic)”证据类型的化合物作为所查询疾病的药物。整合 2 个数据库得到的结果,冠心病的药物有 78 个,脑中风的药物有 81 个,对比 2 个疾病的药物可以发现,2 种疾病的药物中有 16 种药物是相同的,见表 2。这些西药可以同时对冠心病和脑中风起到治疗效果,这表明“脑心同治”这一中医治疗理论在西医对冠心病和脑中风的药物治疗中也有所体现,

即针对于这 2 种不同疾病,可以利用相同的药物进行治疗。

统计这 16 种具有“脑心同治”作用的药物的 ATC 编码,第三级的编码中最为频繁的是“B01A”,该编码对应含义为“antithrombotic agents”(抗血栓药),其次是“C10A”,含义为“lipid modifying agents”(血脂调节剂)。由此可见,药物通过对血栓的抑制和血脂的调节可以同时对冠心病和脑中风起到治疗作用。

表 2 同时用于冠心病、脑中风治疗的药物

Table 2 Drugs for both CHD and stroke

No.	药物	ATC 编码	No.	药物	ATC 编码
1	Clopidogrel	B01AC04	9	Pravastatin	C10AA03
2	Warfarin	B01AA03	10	Amlodipine	C08CA01
3	Atorvastatin	C10AA05	11	Acetylsalicylic acid	A01AD05, B01AC06, N02BA01
4	Ticlopidine	B01AC05	12	Simvastatin	C10AA01
5	Prasugrel	B01AC22	13	Estradiol	G03CA01, G03CA03, L02AA02, L02AA03
6	Heparin	C05BA01, C05BA03, S01XA09, S01XA14	14	Candesartan	C09CA06
7	Rosuvastatin	C10AA07	15	Niacin	C04AC01, C10AD02
8	Chlorthalidone	C03BA04	16	Nifedipine	C08CA05

2.1.2 药物靶标 为了进一步了解药物的作用机制,本研究利用 DrugBank 获取药物靶标(其中冠心病药物对应的靶标有 110 个,脑中风药物对应的靶标有 132 个,对于 2 种疾病相同的靶标有 60 个)。鉴于动脉粥样硬化是脑、心血管疾病共同的病理基础,本研究基于动脉粥样硬化的关键因素对药物的靶标进行功能注释,其结果见表 3。该结果表明,2 种疾病相同的药物靶标中 42% 的药物靶标是同动脉粥样硬化的关键因素相关的,其中,同血栓形成、脂质和脂蛋白代谢、葡萄糖代谢相关的药物靶标是最多的。由此可见,对于冠心病和脑中风的药物治疗均重视动脉粥样硬化相关危险因素的控制,尤其是对于血栓的预防及去除,即“脑心同治”一定程度上是基于对脑、心血管动脉粥样硬化相关的脂质和脂蛋白代谢、糖代谢、血栓形成等环节的共同干预而实现的。

2.2 基于疾病层面的“脑心同治”机制分析

“脑心同治”理论是基于对脑、心疾病在病理、生理、病机等方法的共性而提出了的,上述研究中冠心病、脑中风具有共同的治疗药物也说明 2 种疾病

之间存在共同的病理特点。因此,为了揭示脑中风、冠心病 2 种疾病的相关关系及共同特点,本研究从基因、蛋白质交互网络、通路、GO 功能、疾病关联多个角度对这 2 种疾病的共性进行深入挖掘。

2.2.1 疾病相关基因 从 CADGene 数据库收集到冠心病相关基因 604 个,整合 MalaCards, SigCS 以及 GeneCardstock 获得脑中风相关基因 334 个,其中相同的基因有 126, 分别占冠心病相关基因的 21% 和 38%, 可见 2 种疾病相应的基因调控状态中有很大一部分是相同的。本研究根据动脉粥样硬化关键因素的关联基因对疾病相关基因进行统计,其结果见表 4。其中将同 2 种疾病均相关的基因视为脑心同治的相关基因,这些基因几乎全部(94%)同动脉粥样硬化相关因素有关,其中在血栓形成、炎症和免疫以及脂质和脂蛋白代谢 3 个方面的关联基因最多。该结果验证了动脉粥样硬化是脑心血管疾病的共同病理基础,同时指出其各个相关因素的关联基因。

2.2.2 蛋白质交互网络 生物系统的功能通常通过不同蛋白质之间的相互作用而实现的。因此,为了从系统性的角度说明“脑心同治”的机制,本研

表3 基于动脉粥样硬化关键因素的药物靶标功能注释

Table 3 Functional annotations of drug targets based on atherosclerosis risk factors

动脉粥样硬化关键因素	疾病	药物靶标	个数	2种疾病药物共有靶标	共有靶标比例(个数)
内皮完整性	冠心病	ACE PTGS2 ITGB2 等	12	ACE PTGS2 HMGCR PTGS1	0.15(9)
	脑中风	NOS2 NFKB1 ACE 等	24		
同型半胱氨酸代谢	冠心病	CBS PDXP PPARA 等	10	CACNA1C HMGCR ACE	0.1(6)
	脑中风	ADA NFKB1 ACE 等	18		
免疫和炎症	冠心病	AHR ITGAL PPARA PTGS1 等	11	PTGS2 AHR PTGS1 DPP4	0.15(9)
	脑中风	NFKB1 PTGS2 AHR 等	25		
脂质和脂蛋白代谢	冠心病	HMGCR ABCA1 PPARA 等	16	HMGCR PTGS2 ACE ADRB2 DPP4 SLC6A4	0.18(11)
	脑中风	HMGCR NFKB1 IL1B 等	28		
氧化还原状态	冠心病	PPARA PTGS2 HMGCR 等	12	PTGS2 HMGCR ACE PTGS1	0.12(7)
	脑中风	NFKB1 F2 CA9 等	21		
金属蛋白酶和细胞外基质	冠心病	ADRA1D AGTR1 PTGS2 等	10	ACE PTGS2 ADRB2	0.15(9)
	脑中风	ELN NOS2 F2 等	20		
血管紧张素系统	冠心病	AGTR1 ACE ADRB2 等	13	ACE ADRB2 ADRB1	0.12(7)
	脑中风	ADRB2 SLC6A3 ADRB1 等	20		
葡萄糖代谢	冠心病	PPARA DPP4 ACE 等	14	DPP4 ACE ADRB2 PTGS2 HMGCR	0.18(11)
	脑中风	DPP4 NOS2 ACE 等	25		
血栓形成	冠心病	P2RY12 PTGS2 ACE 等	20	P2RY12 PTGS2 ACE PTGS1 HMGCR	0.23(14)
	脑中风	SERPINC1 F10 F2 等	25		
血管光滑肌细胞	冠心病	PAH ACE ADRA1D 等	8	ACE PTGS2 SLC6A4 ADRB2	0.15(9)
	脑中风	ELN ACE NOS2 等	21		
其他	冠心病	GUCY1A2 ADRA2A 等	64	ADRA2A ADRA1A ADRA1B CACNB1 等	0.58(35)
	脑中风	PDE10A HTR4 HTR2B 等	75		

表4 基于动脉粥样硬化关键因素的疾病相关基因功能注释

Table 4 Functional annotations of disease genes based on atherosclerosis risk factors

动脉粥样硬化关键因素	疾病	基因	个数	疾病共有基因	共有基因比例(个数)
内皮完整性	冠心病	TNF ICAM1 KDR PECAM1 HBA1 RHOA IL1B MMP9 NFKB1 等	136	TNF PECAM1 HBA1 MMP9 AGT SRC REN ACE F2R VWF F2 等	0.38(47)
	脑中风	TNF NOS3 AKT1 PECAM1 HBA1 AN-GPT1 NOS1 等	72		
同型半胱氨酸代谢	冠心病	MTHFR CBS MTR CRP BHMT MTRR APOB ADA TNF 等	63	MTHFR CBS MTR CRP APOB TNF APOA1 APOE PON1 LPA MMP9 等	0.19(24)
	脑中风	MTHFR CBS MTR CRP SERPINE1 APOB NOS3 TNF APOA1 等	41		
免疫和炎症	冠心病	TNF IL6 IL10 IL1B IFNG NFKB1 IL4 IL8 TLR4 CCL2 IL17A TGFB1 等	178	TNF TLR4 CRP CD40 CD14 MMP9 HMGB1 SELL TNFRSF1A LTA 等	0.38(47)
	脑中风	TNF TLR4 CRP CD40 CD14 CCL3 ITGB2 TH DCX C5AR1 AKT1 等	66		
脂质和脂蛋白代谢	冠心病	LPL LPA HSD11B1 APOB APOA1 APOE LDLR HMGCR CD36 等	153	ABCA1 ABCC6 APOA1 APOB APOE CETP FABP2 LPL 等	0.35(44)
	脑中风	LPL LPA APOB APOA1 APOE LDLR HMGCR CETP CRP 等	64		
氧化还原状态	冠心病	ROS1 SOD1 NFKB1 CYP1A2 TNF GSTP1 SOD2 APOE MPO 等	95	TNF SOD2 APOE AKR1B1 CP NFE2L2 HSPA4 NR3C2 APOB AGT APOA1 等	0.22(28)
	脑中风	CYCS GSR MB CYP2B6 TNF NOS1 SOD2 RYR1 APOE AVP 等	51		
金属蛋白酶和细胞外基质	冠心病	MMP2 MMP9 TIMP1 MMP1 TIMP2 MMP3 TGFB1 ABCC6 ITIH3 等	86	MMP9 MMP3 TNF MMP7 MMP12 MMP8 AGT ADAM17 CXCL12 CXCR4 等	0.20(25)

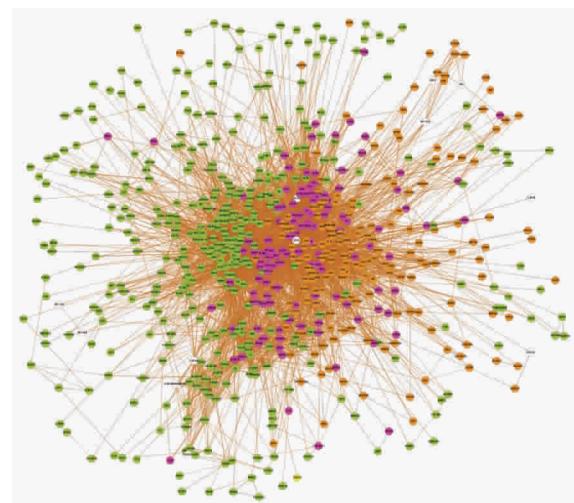
续表4

动脉粥样硬化关键因素	疾病	基因	个数	疾病共有基因	共有基因比例(个数)
血管紧张素系统	脑中风	MMP9 MMP3 MMP13 TNF MMP7 SER-PINE1 MMRN1 MMP12 等	46		
	冠心病	REN AGT AGTR1 ACE NPPA TGFB1 NR3C2 TNF PPARG ADIPOQ 等	65	REN AGT AGTR1 ACE NPPA NR3C2 TNF AGTR2 F2 等	0.22(28)
	脑中风	REN AGT AGTR1 ACE NPPA NR3C2 TNF AGTR2 AVP F2 等	41		
葡萄糖代谢	冠心病	LEP IGF1 ADIPOQ TNF GCK PPARG IRS1 CRP IL6 等	99	TNF CRP LPL AGT REN GHRL AKR1B1 APOB LPA APOA1 ACE IG-	0.23(29)
	脑中风	GHI SLC2A1 AKT1 TNF CRP LPL AGT REN GHRL AKR1B1 等	53	FBPI 等	
血栓形成	冠心病	TF APC TNF F8 VWF LPA CRP APOH FGA APOA1 F5 IL1A LTA 等	133	TNF F8 VWF LPA CRP APOH FGA APOA1 F5 MTHFR 等	0.41(52)
	脑中风	SERPINE1 SERPINCl PLAT PLG TNF TH-BD F8 VWF PF4 LPA 等	86		
		AGT REN TGFB1 FGF2 MMP2 TNF SPP1 VCAM1 ACE TNC 等	108	ACT REN TNF ACE MMP9 PE-CAM1 HBA1 NPPA ACTA2 ADM AGTR1 等	0.19(24)
血管光滑肌细胞	冠心病	AGT REN NOS3 AKT1 NOTCH3 TNF ACE ANGPT1 ENG MAPK3 等	64		
	冠心病	AR CYP17A1 CYP19A1 ESR1 ESR2 SHBG ADORA3 等	114	ADD1 ADORA3 C4B CHIT1 EPHX2 FABP3 HLA-B HTR2A 等	0.06(8)
	脑中风	HOXC13 TSPO ADORA2A ADORA3 AIFM1 AOC3 ASIC1 BACE1 等	112		

究分别将2种疾病相关基因映射到蛋白质交互作用网络中,获得疾病相关基因的蛋白质交互作用网络,结果见图1。该结果表明,冠心病和脑中风的发生及发展中涉及到相同的蛋白质交互作用,同时一种疾病相关的蛋白质也会同另一种疾病相关蛋白质发生交互作用,2种疾病涉及到的蛋白质是紧密相关的。因此,在疾病治疗中需要干预2种疾病共同的蛋白质交互网络,同时干预到各自疾病特异性的蛋白质网络,从而有效提高对2种疾病相应病理网络的作用效果。

2.2.3 基因富集通路 蛋白质交互作用网络从整体性的角度说明了疾病相关基因间的相互作用关系,为了更为具体地了解疾病相关基因所涉及到的生理过程,本研究利用富集分析工具获取2种疾病相关联的通路。

利用富集分析工具WebGestalt分别获得冠心病和脑中风在KEGG,Wiki Pathway,Pathway Commons 3个数据中富集通路中排名前10的通路,见表5,6。其中,无论是基于哪个数据库的富集分析结果中,冠心病和脑中风的富集通路都具有一致性,其中KEGG通路中有4条相同的通路,WikiPathway通路中有7条相同的通路,Pathway Common通路中有7



绿色节点为冠心病相关基因,橘黄色为脑中风相关基因,粉色节点为冠心病、脑中风同时相关的基因,白色节点为同2种疾病无关的基因。

图1 冠心病、脑中风基因网络

Fig. 1 Gene network for CHD and stroke

条相同的通路。冠心病和脑中风相关通路的一致性说明在对2种疾病的治疗中需要对相同的通路过程进行外界的干预。

2.2.4 富集GO 基因本体(GO:gene ontology)对

表5 冠心病相关基因富集通路

Table 5 Enriched pathways for genes associated with CHD

No.	KEGG 通路(P)	Wiki Pathway 通路(P)	Pathway Common 通路(P)
1	Cytokine-cytokine receptor interaction(7.7E-44) ¹⁾	Selenium Pathway(9.0E-36) ¹⁾	Integrin family cell surface interactions(1.1E-107) ¹⁾
2	Complement and coagulation cascades(1.1E-42) ¹⁾	Statin Pathway(2.3E-35) ¹⁾	Proteoglycan syndecan-mediated signaling events(4.8E-102) ¹⁾
3	Malaria(5.8E-39) ¹⁾	Complement and Coagulation Cascades(4.6E-35) ¹⁾	Glypican 1 network(4.8E-102) ¹⁾
4	Metabolic pathways(1.3E-29) ¹⁾	Adipogenesis(3.58E-33)	Beta1 integrin cell surface interactions(7.2E-102) ¹⁾
5	Pathways in cancer(4.6E-26)	Senescence and Autophagy(8.1E-29)	Glypican pathway(1.6E-101) ¹⁾
6	PPAR signaling pathway(1.4E-22)	Integrated Pancreatic Cancer Pathway(3.1E-24) ¹⁾	Thrombin/protease-activated receptor (PAR) pathway(3.2E-100) ¹⁾
7	Chagas disease(1.7E-22)	SIDS Susceptibility Pathways(3.1E-24) ¹⁾	Alpha9 beta1 integrin signaling events(5.0E-100)
8	Rheumatoid arthritis(2.7E-21)	Focal Adhesion(1.5E-20)	ErbB receptor signaling network(9.9E-100)
9	Amoebiasis(5.1E-21)	Blood Clotting Cascade(1.6E-20) ¹⁾	PAR1-mediated thrombin signaling events(2.4E-99) ¹⁾
10	Focal adhesion(9.0E-21)	ACE Inhibitor Pathway(8.2E-19) ¹⁾	VEGF and VEGFR signaling network(3.9E-99)

注:¹⁾2种疾病相关基因均富集的通路(表6同)。

表6 脑中风相关基因富集通路

Table 6 Enriched pathways for genes associated with stroke

No.	KEGG 通路(P)	Wiki Pathway 通路(P)	Pathway Common 通路(P)
1	Complement and coagulation cascades(3.5E-30) ¹⁾	Selenium Pathway(2.2E-28) ¹⁾	Integrin family cell surface interactions(4.0E-51) ¹⁾
2	Cytokine-cytokine receptor interaction(9.0E-20) ¹⁾	Complement and Coagulation Cascades(6.9E-26) ¹⁾	Glypican 1 network(1.3E-45) ¹⁾
3	Neuroactive ligand-receptor interaction(1.2E-19)	Blood Clotting Cascade(1.0E-21) ¹⁾	Proteoglycan syndecan-mediated signaling events(1.5E-45) ¹⁾
4	Metabolic pathways(3.6E-14) ¹⁾	Alzheimers Disease(4.2E-15)	Beta1 integrin cell surface interactions(2.1E-45) ¹⁾
5	Toxoplasmosis(8.5E-14)	GPCRs, Class A Rhodopsin-like(7.1E-14)	Glypican pathway(1.1E-44) ¹⁾
6	Calcium signaling pathway(4.8E-13)	SIDS Susceptibility Pathways(3.4E-13) ¹⁾	PAR1-mediated thrombin signaling events(1.6E-43) ¹⁾
7	Alzheimer's disease(2.6E-12)	ACE Inhibitor Pathway(1.1E-12) ¹⁾	Thrombin/protease-activated receptor (PAR) pathway(1.7E-43) ¹⁾
8	Malaria(6.1E-11) ¹⁾	Statin Pathway(1.3E-12) ¹⁾	Endothelins(2.5E-43)
9	Arachidonic acid metabolism(2.5E-10)	Integrated Pancreatic Cancer Pathway(6.0E-11) ¹⁾	TRAIL signaling pathway(7.71E-43)
10	MAPK signaling pathway(2.2E-10)	Corticotropin-releasing hormone(9.9E-10)	EGFR-dependent Endothelin signaling events(1.0E-42)

从生物过程、分子功能和细胞组件3个分子对基因功能进行注释²²。利用富集分析工具WebGestalt获得冠心病和脑中风在3类GO条目中富集排名前10的GO条目见表7,8。对比2种疾病相关基因富集

的GO条目可以发现,在生物过程(Biological Process)方面排名前10的GO条目中有7条相同,涉及到对创伤的响应、对化学刺激的响应等生物过程;在分子功能(Molecular Function)方面排名前10

的GO条目中有5条是相同的,涉及到受体结合、蛋白质结合、细胞表面结合等分子功能;而在细胞组件(Cellular Component)方面排名前10的富集GO条目中同样是有7条相同,涉及到细胞外空间、细胞表

面等细胞部分。由此可见,2种疾病相关基因的功能同样具有一致性。冠心病和脑中风的相关基因在功能上的一致性说明对于2种疾病的治疗需要干预具有相同功能的基因。

表7 冠心病相关基因的GO富集结果

Table 7 Enriched GO terms for genes associated with CHD

No.	生物过程(P)	分子功能(P)	细胞部位(P)
1	Response to wounding(1.56E-113) ¹⁾	Receptor binding(2.9E-39) ¹⁾	Extracellular space(9.5E-88) ¹⁾
2	Response to chemical stimulus(1.0E-112) ¹⁾	Protein binding(8.6E-38) ¹⁾	Extracellular region part(5.9E-80) ¹⁾
3	Response to stress(1.3E-102) ¹⁾	Cell surface binding(8.1E-21) ¹⁾	Extracellular region(2.6E-67) ¹⁾
4	Regulation of biological quality(7.1E-92) ¹⁾	Tetrapyrrole binding(2.9E-18)	Cell surface(4.2E-41) ¹⁾
5	Response to external stimulus(1.4E-88) ¹⁾	Enzyme binding(9.6E-18) ¹⁾	Plasma membrane part(3.7E-34) ¹⁾
6	Response to organic substance(2.3E-85)	Binding(1.0E-17) ¹⁾	Plasma lipoprotein particle(1.9E-24)
7	Response to stimulus(8.5E-81) ¹⁾	Heme binding(2.4E-17)	Protein-lipid complex(4.8E-24)
8	Regulation of multicellular organismal process(2.8E-78)	Cytokine activity(3.8E-17)	Platelet alpha granule(3.5E-23)
9	Single-multicellular organism process(7.8E-77) ¹⁾	Carbohydrate derivative binding(4.1E-16)	Extracellular side of plasma membrane(9.6E-22) ¹⁾
10	Cellular response to chemical stimulus(1.1E-76)	Cytokine receptor binding(9.2E-16)	Secretory granule(1.5E-21)

注:¹⁾2种疾病相关基因均富集的GO条目(表8同)。

表8 脑中风相关基因的GO富集结果

Table 8 Enriched GO terms for genes associated with stroke

No.	生物过程(P)	分子功能(P)	细胞部位(P)
1	Response to wounding(1.80E-58) ¹⁾	Receptor binding(6.9E-23) ¹⁾	Extracellular space(1.1E-43) ¹⁾
2	Regulation of biological quality(1.2E-57) ¹⁾	Protein binding(9.8E-23) ¹⁾	Extracellular region part(8.4E-40) ¹⁾
3	Response to chemical stimulus(9.8E-51) ¹⁾	Binding(8.1E-11) ¹⁾	Extracellular region(1.4E-35) ¹⁾
4	Multicellular organismal process(7.1E-92)	Cell surface binding(2.3E-10) ¹⁾	Cell surface(1.8E-22) ¹⁾
5	Response to stress(1.0E-46) ¹⁾	Protease binding(4.0E-10)	Plasma membrane part(7.2E-21) ¹⁾
6	Single-multicellular organism process(2.9E-46) ¹⁾	Hormone activity(8.4E-10)	Plasma membrane(4.0E-20)
7	Regulation of body fluid levels(1.5E-43)	Endopeptidase activity(3.0E-9)	Cell periphery(1.1E-19)
8	Response to stimulus(1.1E-42) ¹⁾	Identical protein binding(1.2E-7)	Intrinsic to plasma membrane(2.0E-16)
9	Response to external stimulus(7.8E-42) ¹⁾	Carboxylic acid binding(2.6E-7)	Extracellular side of plasma membrane(4.2E-16) ¹⁾
10	Wound healing(7.6E-41)	Enzyme binding(9.9E-7) ¹⁾	Integral to plasma membrane(1.9E-15)

2.2.5 关联疾病分析 从MalaCards数据库分别获得冠心病和脑中风的相关疾病,其中关联得分排在前10的疾病见表9。这些疾病中同时和2种疾病都关联的包括糖尿病、动脉粥样硬化以及高血压,且这些疾病均排在关联疾病的前5名。这3种疾病均是可能导致冠心病和脑中风的危险因素。动脉粥样硬化是心脑血管病变共同的病理基础^[25];高血压

是心脑血管疾病的危险因素,控制高血压能够最大限度地降低心脑血管发病和死亡风险^[25];研究发现血糖水平偏高的人群冠心病及脑中风的发病率显著提高^[26-27]。因此,2种疾病均同血压、血脂、血糖水平相关联,在治疗中需要控制好这3者的水平。

3 讨论

本研究采用文本挖掘、关联分析、富集分析、网

表9 冠心病、脑中风关联疾病

Table 9 Associated diseases of CHD or stroke

No.	冠心病关联疾病	脑中风关联疾病
1	Myocardial infarction	Hypertension ¹⁾
2	Diabetes mellitus ¹⁾	Atherosclerosis ¹⁾
3	Atherosclerosis ¹⁾	Protein c deficiency
4	Vascular disease	Diabetes mellitus ¹⁾
5	Hypertension ¹⁾	Sickle cell anemia
6	Type 2 diabetes mellitus	Hemorrhagic disease
7	Coronary stenosis	Vasculitis
8	Ischemia	Essential hypertension
9	Carotid artery disease	Rheumatoid arthritis
10	Acute myocardial infarction	Antiphospholipid syndrome

注:¹⁾同2种疾病均关联的疾病。

络构建等数据科学的方法和技术,通过对多个生物信息学数据库的整合利用及分析,从药物和疾病2个方面对“脑心同治”的作用机制进行深入分析。

在药物层面发现2种疾病在西药治疗中可以采用相同的药物。这些药物中很大一部分属于抗血栓药或者血脂调节药物。2种疾病的药物靶标同动脉粥样硬化密切相关,尤其以脂质、脂蛋白、糖代谢及血栓形成过程为主。西医药物治疗中通过对血栓形成、血脂以及糖代谢的控制可以同时对冠心病和脑中风起到治疗效果,这说明“脑心同治”这一中医理论在西药治疗中同样具有科学意义。

在疾病层面则从疾病相关基因、蛋白质交互网络、通路、GO、关联疾病多个角度挖掘2种疾病的共同病理特点,阐释脑心同治的作用机制如下:①基因:冠心病和脑中风的相关基因中大部分同动脉粥样硬化的关键因素相关,其中最主要集中于血栓形成、炎症和免疫以及脂质和脂蛋白代谢3个方面;②蛋白质交互网络:冠心病和脑中风相关基因所在的蛋白质交互网络即存在重叠的部分,同时一种疾病相关的蛋白质也会同另一种疾病相关蛋白质发生交互作用;通过蛋白质间复杂的交互作用,2种疾病的发生和发展彼此紧密关联;③通路:2种疾病的发生发展涉及到很多相同的通路过程,对于这些通路的干预可以同时促进对2种疾病的治疗;④基因的功能:2种疾病相关基因无论在生物过程、分子功能还是细胞组件这3个方面都具有相似的功能,因此,在治疗过程中需要干预到相同的生物过程、分子功能及细胞组成成分;⑤关联疾病:2种疾病都同糖尿病、动脉粥样硬化以及高血压3种疾病高度相关;这

3种疾病均构成心脑血管疾病的危险因素。在对这2种疾病的治疗中需要兼顾对血压、血脂、血糖水平的控制。

通过上述从药物层面和疾病层面的深入研究,发现对于冠心病和脑中风2种疾病的“脑心同治”是基于2种疾病在发生和发展过程中的紧密关联关系及共同的病理特点,针对其共同存在的血脂、血糖代谢以及血栓形成的生理特性,采用可以对2种疾病共同的病理因素进行调节和控制的药物实现对2种不同疾病的协同治疗。

[参考文献]

- [1] 郭文芳,崔名雯,马俊华,等.“脑心同治”理论研究进展与思考[C].北京:全国中医药博士、博士后科技创新与成果转化学术会议暨全国中医“脑心同治”理论与临床应用学术交流会,2011.
- [2] 曹晓岚,韩宁.心脑同治学说的含义及临床应用[J].世界中西医结合杂志,2008,3(3):129.
- [3] 许岩,李顺保.脑心同治的中西医基础医学初论[C].三亚:第2届全国中西医结合脑心同治学术交流会,2012.
- [4] 李月.脑心同治理论浅探[C].北京:全国中医药博士、博士后科技创新与成果转化学术会议暨全国中医“脑心同治”理论与临床应用学术交流会,2011.
- [5] 李元元.试述动脉粥样硬化的诊治[J].世界中医药,2012,7(5):438.
- [6] Marx V. Biology: the big challenges of big data [J]. Nature, 2013(498): 255.
- [7] 沈浩,黄晓兰.大数据助力社会科学研究:挑战与创新[J].现代传播,2013,35(8):13.
- [8] Liu H, Liu W, Liao Y, et al. CAD gene: a comprehensive database for coronary artery disease genes[J]. Nucleic Acids Res, 2011(39): D991-6.
- [9] Rappaport N, Nativ N, Stelzer G, et al. MalaCards: an integrated compendium for diseases and their annotation [J]. Database (Oxford), 2013, doi:10.1093/database/bat018.
- [10] Park Y K, Bang O S, Cha M H, et al. SigCS base: an integrated genetic information resource for human cerebral stroke [J]. BMC Syst Biol, 2011(Suppl 2):S10.
- [11] Safran M, Solomon I, Shmueli O, et al. GeneCards 2002: towards a complete, object-oriented, human gene compendium [J]. Bioinformatics, 2002, 18(11):1542.
- [12] Franceschini A, Szklarczyk D, Frankild S, et al. STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration [J]. Nucleic Acids Res, 2013(41):D808.
- [13] Hewett M, Oliver D E, Rubin D L, et al. PharmGKB: the pharmacogenetics knowledge base[J]. Nucleic Acids Res, 2002, 30(1):163.
- [14] Davis A P, Murphy C G, Johnson R, et al. The comparative toxicogenomics database: update 2013 [J]. Nucleic Acids Res,

- 2013,doi: 10.1093/nar/gkq813.
- [15] Knox C I, Law V, Jewison T, et al. DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'omics' research on drugs[J]. Nucleic Acids Res, 2011,39:D1035.
- [16] Hansson G K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2005,352(16):1685.
- [17] Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis [J]. Annu Rev Immunol, 2009(27):165.
- [18] Wang J, Duncan D, Shi Z, et al. WEB-based gene set analysis toolkit (WebGestalt): update 2013 [J]. Nucleic Acids Res, 2013,doi:10.1093/nar/gkt439.
- [19] Kanehisa M. The KEGG database [J]. Novartis Found Symp, 2002(247):91.
- [20] Kelder T, van Iersel M P, Hanspers K, et al. WikiPathways: building research communities on biological pathways [J]. Nucleic Acids Res, 2012,doi:10.1093/nar/gkr1074.
- [21] Cerami E G, Gross B E, Demir E, et al. Pathway Commons, a web resource for biological pathway data [J]. Nucl Acids Res, 2011,doi: 10.1093/nar/gkq1039.
- [22] Ashburner M, Ball C A, Blake J A, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology[J]. Nat Genet, 2000,25(1):25.
- [23] 蔡广.步长脑心通的临床应用进展[J].山东医药,2007,47(34):119.
- [23] 郑素会,刘增娟,郝哲,等.丹红注射液的临床研究概况[J].现代中西医结合杂志,2009,18(28):3520.
- [24] 赵步长,赵明中."脑心同治"理论指导心脑血管疾病的防治策略[J].中国中西医结合杂志,2013,33(12):1596.
- [25] 刘凯,陈爱华,蔡德鸿,等.社区医院520例糖尿病及前期患者缺血性心血管病的风险预测[J].广东医学,2008,29(3):424.
- [26] 何红.2型糖尿病患者餐后高血糖与血管并发症相关关系[J].黑龙江医学,2008,32(12):917.

[责任编辑 曹阳阳]