



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103049678 A

(43) 申请公布日 2013. 04. 17

(21) 申请号 201210481014. 0

(22) 申请日 2012. 11. 23

(71) 申请人 中国科学院自动化研究所

地址 100190 北京市海淀区中关村东路 95
号

(72) 发明人 高一波 陈迪 卢朋 陈琳 刘西
代文 宋江龙

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021
代理人 宋焰琴

(51) Int. Cl.

G06F 19/16 (2011. 01)

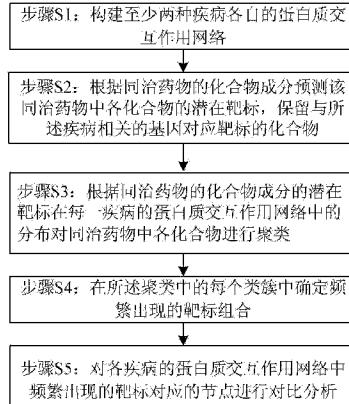
权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 4 页

(54) 发明名称

基于蛋白质交互作用网络的异病同治分子机
理分析方法

(57) 摘要

本发明公开了一种揭示异病同治分子机理的
分析方法,用于分析不用疾病、相同治疗的分子机
理,包括如下步骤:S1、构建不同疾病各自的蛋白
质交互作用网络;S2、根据同治药物的化合物成
分预测该同治药物中各化合物的潜在靶标,保留
与所述疾病的基因对应靶标的化合物;S3、
根据同治药物的化合物成分的潜在靶标在每一疾
病的蛋白质交互作用网络中的分布对同治药物中
各化合物进行聚类;S4、在所述聚类中的每个类
簇中确定频繁出现的靶标组合;S5、对不同疾
病的蛋白质交互作用网络中频繁出现的靶标对应的
节点进行对比分析,以得到同治药物对所述至少
两种疾病的分子机理。本发明能用于从分子层面
对不同疾病的相同治疗原理的机理进行解释,特
别有益于中医的异病同治理论在临床和中西医结
合方面的运用和发展。



1. 一种异病同治分子机理分析方法,用于分析同治药物实现异病同治的分子机理,所述同治药物是指可以同时治疗多个疾病的药物,其特征在于,包括如下步骤:

S1、构建至少两种疾病各自的蛋白质交互作用网络;

S2、根据所述同治药物的化合物成分预测该同治药物中各化合物的潜在靶标,保留与所述疾病相关的基因对应靶标的化合物;

S3、根据所述同治药物的化合物成分的潜在靶标在每一疾病的蛋白质交互作用网络中的分布对同治药物中各化合物进行聚类;

S4、在所述聚类中的每个类簇中确定频繁出现的靶标组合;

S5、对所述疾病的蛋白质交互作用网络中频繁出现的靶标对应的节点进行对比分析,以得到该同治药物对所述至少两种疾病实现异病同治的分子机理。

2. 如权利要求1所述的异病同治分子机理分析方法,其特征在于,所述步骤S2进一步包括对所述同治药物的化合物成分的筛选步骤:如果所述化合物的潜在靶标中没有一个和所述疾病的基因相关,则将其筛除,否则保留该化合物。

3. 如权利要求1所述的异病同治分子机理分析方法,其特征在于,所述步骤S3中的聚类是针对化合物之间潜在靶标在所述疾病相关的蛋白质交互作用网络上的距离对化合物进行聚类分析。

4. 如权利要求3所述的异病同治分子机理分析方法,其特征在于,所述距离的具体定义如下:

$$\text{distance}_{ij} = \frac{1}{\left(|G_i \cap G_j| / \max(|G_i|, |G_j|) + \sum_{m \in G_i, n \in G_j} 1/d_{mn} \right) \cdot |G_i| \cdot |G_j|}$$

其中 distance_{ij} 表示两个化合物 i, j 之间的距离, G_i, G_j 分别表示化合物 i, j 对应的靶标集合, $||$ 表示取集合的长度, $\max(|G_i|, |G_j|)$ 表示集合 G_i, G_j 中最大的长度, m, n 表示集合 G_i, G_j 中的靶标; d_{mn} 表示两个靶标在蛋白质交互作用网络中的距离,利用最短路径来表示两个节点在蛋白质交互作用网络中的距离。

5. 如权利要求1所述的异病同治分子机理分析方法,其特征在于,所述步骤S4包括:利用 Apriori 算法找到频繁的靶标组合,从分子层面上找出该同治药物的主要成分所共同作用的靶标组合。

6. 如权利要求5所述的异病同治分子机理分析方法,其特征在于,所述步骤S5中的对比分析是指通过对所述至少两种类型的疾病的蛋白质交互作用网络中受到该同治药物干预的节点的情况。

7. 如权利要求6所述的异病同治分子机理分析方法,其特征在于,所述步骤S5包括:

分析所述步骤S4得到的所述同治药物的主要成分所共同作用的靶标组合,及所述主要成分在所述至少两种疾病中各自不同的作用对象;

分析所述至少两种疾病共同的靶标在所述蛋白质相互作用网络中的邻居节点的特性来分析该同治药物的间接作用;

结合上述两方面的分析,从分子层面上分析该同治药物对于所述至少两种疾病的分子机理。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的异病同治分子机理分析方法,其特征在于,所述同

治药物为中药方剂。

基于蛋白质交互作用网络的异病同治分子机理分析方法

技术领域

[0001] 本发明属于生物信息学技术领域，具体涉及一种异病同治分子机理的分析方法，特别是一种基于蛋白质交互作用网络的异病同治分子机理分析方法。

背景技术

[0002] 从古至今，“异病同治”为中医医者所运用，并成为中药治疗学的一大特色，已有大量的临床报道为证。

[0003] “异病同治”的含义是指不同的疾病，若促使发病的病机相同，可用同一种方法治疗，即证同治同。但是“异病同治”的内涵又不止于此，中医的“证”是一种多系统、多靶点、多层次病理改变的综合，中药也同样是作用在多靶点发挥药效，需要对二个方面有了充分的了解认识，发现支持该理论的物质基础和分子作用机理才可以使得“异病同治”理论得到更好的运用和发展。

[0004] 目前，国外虽然有相关研究对相似疾病的异同进行分析，研究药物的重用，但是还没有专门针对异病同治的研究；国内虽然有一些关于异病同治理论的研究，但是其分子作用机理没有得到充分的解释，这将有碍于相关药物的进一步研发和该理论广泛应用。

[0005] 中药在异病同治方面研制了多种方剂，并已证实有确切疗效。但是中药方剂组成化合物复杂，且中药通过多组分，多靶点综合作用实现功效，其在异病同治过程中的分子作用机理并没有得到充分的研究，因而从分子层面对该方剂的作用机理进行深入的阐释十分重要。

[0006] 目前，已发展出了多种方法用于研究药物和人体内靶标分子的相互作用，其中，网络药理学作为药物研发一个重要的发展方向受到了越来越多的关注。基于网络分析的方法广泛应用于药物相关的研究当中。同时也建立了对个关于药物靶标和蛋白质交互作用的数据库。

[0007] 这些方法和数据有利于从分子层面上解释药物的作用机理，不过目前并没有用到异病同治的研究中去。因此，如何利用这些积累起来的大量的关于药物-靶标作用，蛋白质交互作用的数据来从分子层面分析复杂中药体系的作用机理是亟待解决的问题。

发明内容

[0008] (一) 要解决的技术问题

[0009] 本发明所述解决的技术问题是将蛋白质交互作用的数据来从分子层面分析复杂药物的作用机理。

[0010] (二) 技术方案

[0011] 本发明针对中药异病同治的分子机理，首先构建不同疾病各自的蛋白质交互作用网络；然后根据同治药物中化合物成分的潜在靶标在蛋白质网络上的分布情况进行聚类，在聚类基础上利用 Apriori 算法发现频繁的靶标组合，最后通过对比分析不同疾病下得到的频繁靶标及其在网络中的特性从而得到该同治药物实现异病同治的分子机理。

[0012] 由此,本发明提出一种异病同治分子机理分析方法,用于分析同治药物实现异病同治的分子机理,所述同治药物是指可以同时治疗多个疾病的药物,包括如下步骤:S1、构建至少两种疾病各自的蛋白质交互作用网络;S2、根据所述同治药物的化合物成分预测该同治药物中各化合物的潜在靶标,保留与所述疾病相关的基因对应靶标的化合物;S3、根据所述同治药物的化合物成分的潜在靶标在每一疾病的蛋白质交互作用网络中的分布对同治药物中各化合物进行聚类;S4、在所述聚类中的每个类簇中确定频繁出现的靶标组合;S5、对所述疾病的蛋白质交互作用网络中频繁出现的靶标对应的节点进行对比分析,以得到该同治药物对所述至少两种疾病实现异病同治的分子机理。

[0013] 根据本发明的一种具体实施方式,所述步骤 S2 进一步包括对所述同治药物的化合物成分的筛选步骤:如果所述化合物的潜在靶标中没有一个和所述疾病的基因相关,则将其筛除,否则保留该化合物。

[0014] 根据本发明的一种具体实施方式,所述步骤 S3 中的聚类是针对化合物之间潜在靶标在所述疾病相关的蛋白质交互作用网络上的距离对化合物进行聚类分析。

[0015] 根据本发明的一种具体实施方式,所述距离的具体定义如下:

$$[0016] \text{distance}_{ij} = \frac{1}{\left(|G_i \cap G_j| / \max(|G_i|, |G_j|) + \sum_{m \in G_i, n \in G_j} 1/d_{mn} \right) \cdot |G_i| \cdot |G_j|}$$

[0017] 其中 distance_{ij} 表示两个化合物 i, j 之间的距离, G_i, G_j 分别表示化合物 i, j 对应的靶标集合, $||$ 表示取集合的长度, $\max(|G_i|, |G_j|)$ 表示集合 G_i, G_j 中最大的长度, m, n 表示集合 G_i, G_j 中的靶标; d_{mn} 表示两个靶标在蛋白质交互作用网络中的距离,利用最短路径来表示两个节点在蛋白质交互作用网络中的距离。

[0018] 根据本发明的一种具体实施方式,所述步骤 S4 包括:利用 Apriori 算法找到频繁的靶标组合,从分子层面上找出该同治药物的主要成分所共同作用的靶标组合。

[0019] 根据本发明的一种具体实施方式,所述步骤 S5 中的对比分析是指通过对比所述至少两种类型的疾病的蛋白质交互作用网络中受到该同治药物干预的节点的情况。

[0020] 根据本发明的一种具体实施方式,所述步骤 S5 包括:

[0021] 分析所述步骤 S4 得到的所述同治药物的主要成分所共同作用的靶标组合,及所述主要成分在所述至少两种疾病中各自不同的作用对象;

[0022] 分析所述至少两种疾病共同的靶标在所述蛋白质相互作用网络中的邻居节点的特性来分析该同治药物的间接作用;

[0023] 结合上述两方面的分析,从分子层面上分析该同治药物对于所述至少两种疾病的分子机理。

[0024] 根据本发明的一种具体实施方式,所述同治药物为中药方剂。

[0025] (三) 有益效果

[0026] 本发明在蛋白质相互作用网络分析方法的基础上结合利用数据挖掘算法,并通过对比分析同治药物化合物成分对不同疾病的蛋白质相互作用 网络的影响,从分子层面对异病同治,即不同疾病可以的相同治疗机理进行解释和分析,特别有益于异病同治理论在临床和中西医结合方面的运用和发展。

附图说明

- [0027] 图 1 是本发明的基于蛋白质交互作用网络的分子机理分析方法的流程图；
- [0028] 图 2 是本发明的一个实施例的基于蛋白质交互作用网络的脑心同治分子机理分析方法的流程图；
- [0029] 图 3 是本发明的实施例得到的与冠心病相关的蛋白质交互作用网络图；
- [0030] 图 4 是本发明的实施例得到的与中风相关的蛋白质交互作用网络图。

具体实施方式

- [0031] 为使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚明白,以下结合具体实施例,并参照附图,对本发明作进一步的详细说明。
- [0032] 本发明从分子层面出发,结合利用蛋白质交互作用网络分析和数据挖掘算法,分别在至少两种疾病相关的蛋白质交互作用网络上进行分析以解释同治药物在异病同治过程中的作用机理,所述同治药物是指同时治疗不同疾病的药物。本发明的方法的整体流程见图 1。本发明包括如下几个步骤：
 - [0033] 步骤 S1 :构建至少两种疾病各自的蛋白质交互作用网络。
 - [0034] 为了研究异病同治的分子作用机理,首先需要了解疾病各自的相关基因及其相互作用,构建与所述疾病相关的蛋白质交互作用网络。在蛋白质交互作用网络中,网络的节点表示一种蛋白质,节点间的边表示两个蛋白质之间有交互作用。
 - [0035] 步骤 S2 :根据同治药物的化合物成分预测该同治药物中各化合物的潜在靶标,保留与所述疾病相关的基因对应靶标的化合物。
 - [0036] 鉴于相似结构的化合物常具有相似功能,因此利用相似结构化合物的靶标作为该化合物的靶标。
 - [0037] 步骤 S3 :根据所述同治药物的化合物成分的潜在靶标在每一疾病的蛋白质交互作用网络中的分布对同治药物中各化合物进行聚类。
 - [0038] 步骤 S4 :在所述聚类中的每个类簇中确定频繁出现的靶标组合。
 - [0039] 该步骤可利用 *apriori* 算法进行关联规则分析。
 - [0040] 步骤 S5 :对各疾病的蛋白质交互作用网络中频繁出现的靶标对应的节点进行对比分析,以得到该同治药物对所述至少两种疾病实现异病同治的分子机理。
 - [0041] 一方面根据每个疾病的频繁靶标组合,找出同治药物的主要化合物在至少两种疾病中共同作用的靶标组合,及这些化合物在至少两种疾病中各自不同的作用对象;另一方面,通过分析至少两种疾病共同的基因在不同疾病网络中的拓扑特性及其邻居节点的特性来进一步分析该同治药物的作用。结合两个方面的分析,从而从分子层面上解释异病同治的作用机理。
 - [0042] 下在参照附图 2 并通过实施例来进一步说明本发明的技术方案。
 - [0043] 步骤 S1 :构建至少两种疾病的蛋白质交互作用网络。
 - [0044] 在该实施例中,如图 2 所示我们确定了两种代表性的心脑血管疾病:中风和冠心病。为了研究异病同治的分子作用机理,首先需要了解两种疾病各自的相关基因及其相互作用。该实施例分别针对冠心病和中风在 OMIM 数据库中找到相关的疾病基因,其中冠心病:131 个基因,中风:165 个基因。将基因映射到 GeneMania 的蛋白质交互作用网络中。其

中,网络的节点表示一种蛋白质,节点间的边表示两个蛋白质之间有交互作用。最后得到冠心病相关的蛋白质交互作用网络见图 3,中风相关的蛋白质交互作用网络见图 4。

[0045] 该实施例中,我们对中药方剂“步长脑心通”进行分析。首先,需要收集步长脑心通方剂中每味中药的化合物成分:中药成分可来自于中药创新网 (http://www.tcm120.com/tcm/q_tcd/asp)。化合物结构数据来自于 PubChem 数据库。

[0046] 步骤 S2:根据同治药物的化合物成分预测该同治药物中各化合物的潜在靶标,保留与所述疾病相关的基因对应靶标的化合物。

[0047] 本发明利用 MetaDrug 软件提供的化合物靶标预测功能,输入为化合物的二维结构文件,根据每个化合物的二维结构找到相似化合物,并将相似化合物的靶标作为该化合物潜在靶标。所述的化合物筛选方法是指根据每个化合物的潜在靶标集合进行筛选,如果一个化合物的潜在靶标中没有一个和疾病的基因相关,则认为该化合物针对这种疾病无效,将其筛除;否则保留该化合物,即只保留那些含有疾病相关基因对应靶标的化合物。筛选后,对于冠心病剩余 68 种化合物;对于中风剩余 64 种化合物。

[0048] 步骤 S3:根据所述同治药物的化合物成分的潜在靶标在每一疾病的蛋白质交互作用网络中的分布对同治药物的各化合物进行聚类。

[0049] 针对化合物之间潜在靶标在疾病相关的蛋白质交互作用网络上的距离对化合物进行聚类分析。这里面两个化合物的距离是指两个化合物对应的两个靶标集合在蛋白质交互作用网络上的距离,具体定义如下:

$$[0050] \quad distance_{ij} = \frac{1}{\left(|G_i \cap G_j| / \max(|G_i|, |G_j|) + \sum_{m \in G_i, n \in G_j} 1/d_{mn} \right) \cdot |G_i| \cdot |G_j|}$$

[0051] 其中 $distance_{ij}$ 表示两个化合物 i, j 之间的距离, G_i, G_j 分别表示化合物 i, j 对应的靶标集合, $| \cdot |$ 表示取集合的长度, $\max(|G_i|, |G_j|)$ 表示集合 G_i, G_j 中最大的长度, m, n 表示集合 G_i, G_j 中的靶标; d_{mn} 表示两个靶标在蛋白质交互作用网络中的距离,利用最短路径来表示两个节点在蛋白质交互作用网络中的距离。利用这个公式计算化合物之间的距离值,根据化合物之间的距离利用层次聚类算法进行聚类分析。

[0052] 在冠心病条件下的聚类结果如表 1,在中风条件下的聚类结果见表 2。其中,规模较大的类簇对应的化合物为该药物主要的化合物,其对应的靶标也体现了主要的功能。

[0053] 表 1 基于冠心病相关的蛋白质网络得到的化合物聚类结果

[0054]

类簇 1	7,2'-二羟基-3',4'-二甲氧基异黄烷 (isomucronulatol), 壶二酸 (sebacic-acid), 甘遂醇(tirucallol), 羽扇豆醇 (lupeol), 马鞭烯酮 (verbenone), 二氢桑色素(dihydromorin), β -谷甾醇 (beta-sitosterol), 异亮氨酸 (isoleucine), 苯甲酸苄酯 (benzyl-benzoate), 毛蕊异黄酮 (Calycosin), 布雷菲德菌素-A (brefeldin-A), 樟脑酸 (camphoric-acid), β -谷甾醇 -3-O-(6-棕榈酰基)- β -D-吡喃葡萄糖甙 (beta-Sitosterol-3-O-(6-O-oleoyl)-beta-D-glucopyranoside), 卵磷脂 (lysolecithin), 表羽扇豆醇(epilupeol), 亮氨酸 (leucine), 山奈酚 (Kaempferol), 苯基丙氨酸
------	---

[0055]

	(phenylalanine), β -谷甾醇(beta-sitosterol), 豆甾醇(stigmasterol), 龙脑莰醇(borneol), 谷氨酸(glutamic-acid), 精氨酸(arginine), 24-亚甲基环木菠萝烷醇(24-methylenecycloartanol), 芒柄花素(Formononetin), 二棕榈精(dipalmitin), CID_8215, 磷脂酰环己六醇(phosphatidylinositol), 杜鹃花酸(Azelaic-acid), 邻-苯二甲酸酐(phthalic-anhydride), 亚麻油酸(linoleic-acid), 双磷脂酰甘油(diphosphatidylglycerol), 柚橼酸(citrostadienol), 二亚油酸棕榈酸甘油酯(dilinoyl-palmitoyl-glyceride), 二氢山柰酚(dihydrokaempferol), 豆蔻酸(Myristic-acid), 乙酰苯(acetophenone), 菜油甾醇(campesterol), 胆固醇(cholesterol), 13-羟基-9,11-十八碳二烯酸(13-hydroxy-9,11-octadecadienoic-acid), 花生酸(arachidic-acid), 东莨菪内酯(scopoletin), 棕榈酸(Palmitic-acid)
类簇 2	毛蕊异黄酮-7-O-葡萄糖甙(calycosin-7-O-glucoside), 氨基乙酸(glycine), 西托糖昔(daucosterin), 桑色素(morin), 香豆素(coumarin), 苯丙氨酸(Dihydroxyphenylalanine), 熊竹素(Kumatakenin), 阿魏酸(ferulic-acid)
类簇 3	松油醇(4-terpineol), 槲皮苷(Quercetin), 木樨草素(Luteolin-7-O-glucoside), β -紫罗酮(beta-ionone), 蔗糖(sucrose), 香芹酚(carvacrol), 大黄根酸(chrysophanic-acid), 苦参新醇 O(Kushenol-O)

[0056] 表 2 基于中风相关的蛋白质网络得到的化合物聚类结果

[0057]

类簇 1	降蒎酮 (Nopinone), 异微凸剑叶莎醇 (isomucronulatol), 桑色素 (morin), 马鞭烯酮 (verbenone), 二氢桑色素 (dihydromorin), β -乳香酯酸(beta-boswellic-acid), 熊竹素 (Kumatakenin), 乙酸桂皮酯(cinnamyl-acetate)
类簇 2	松莰酮 (pinocamphone), 2-甲基-5-十二(烷)酮 (2-methyldodecan-5-one), 桂皮酸甲酯 (methyl-cinnamate), 苯丙氨酸 (Dihydroxyphenylalanine), 苯酚 (phenol), 酪氨酸

	酸 (tyrosine), 丝氨酸 (serine), 芍药花苷 (Paeonin)
类簇 3	儿茶酚 (catechol), 鼠李柠檬素-3-O-葡萄糖甙 (rhamnocitrin-3-O-glucoside), 琥珀酸 (Succinic-Aci), 槲皮苷 (Quercetin), 精氨酸 (arginine), α -乳香脂酸 (alpha-boswellic-ac), 蔗糖 (sucrose), 甲基- β -D-果糖甙 (Methyl-beta-D-fructoside)
类簇 4	2-甲酚 (2-cresol), 丙氨酸 (alanine), 川芎藜芦内酯 (wallichilide), 毛蕊异黄酮 (calycosin-7-O-glucoside), 壬二酸 (sebacic-ac), 苯基丙氨酸 (phenylalanine), β -谷甾醇 (beta-sitosterol), 毛蕊异黄甙 (Calycosin), 异亮氨酸 (sioleucine), 布雷菲尔德菌素 (brefeldin-A), 甘氨酸 (glycine), 樟脑酸 (camphoric-ac), 花生酸 (arachic-ac), 卵磷脂 (lysolecithin), 亮氨酸 (leucine), 山柰酚 (Kaempferol), β -谷甾醇 (beta-sitosterol), 豆甾醇 (stigmasterol), 木樨草素 (Luteolin-7-O-glucoside), 谷氨酸 (glutamic-ac), 侧柏酮 (thujone), β -谷甾醇 (beta-sitosterol), 芒柄花黄素 (Formononetin), 二棕榈精 (dipalmitin), CID_8215, 磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol), 壬二酸 (Azelaic-ac), 亚麻油酸 (linoleic-ac), 异槲皮甙 (isoquercetin), 二亚油酸棕榈酸甘油酯 (dilinoyl-palmitoyl-glyceride), 双磷脂酰甘油 (diphosphatidylglycerol), 反式阿魏酸 (Trans-Cinnamic-ac), 愈创木酚 (guaiacol), 豆蔻酸 (Myristic-ac), 菜油甾醇 (campesterol), 胆固醇 (cholesterol), 咖啡酸 (caffeic-ac), 13-羟基-9,11-十八烷二烯酸, γ -氨基丁酸 (gamma-Aminobutyric-Aci), 十六烷酸 (Palmitic-ac)

[0058] 步骤 S4 :在所述聚类中的每个类簇中确定频繁出现的靶标组合。

[0059] 经过聚类以后,聚类的每个类簇之内的化合物在潜在靶标方面有着较高的相似度,而不同类簇中的化合物往往在潜在靶标方面相差较大,有着不同的功能;即每个类簇也对应着一种功能类型;而包含化合物较多的类簇则说明该药物中这类功能的化合物占的比例较大,那么该药物的主要功能对应于较大类簇中化合物的功能。类簇中的每一个化合物

都对应一个潜在靶标的集合,本发明将每个化合物相应的潜在靶标集合作为一条记录,所述的频繁出现的靶标组合是对每个类簇中的化合物潜在靶标进行分析,利用 *apriori* 算法找到频繁的靶标组合,最大类簇相应的频繁靶标组合是方剂中的多个主要成分作用的靶标集合,对应于体现了该方剂主要功能的靶标,从分子层面上找出方剂的主要成分所共同作用的靶标组合,就是“步长脑心通”方剂中的多个主要化合物共同作用的靶标集合。这样,既从分子层面找出了药物中的起到主要功能的化合物组合,也确定了该同治药物中的化合物所频繁作用于人体内哪些靶标。结果见表 3,4。

[0060] 表 3 针对表 1 聚类结果的频繁靶标组合

[0061]

类簇	类簇中的化合物对应的 频繁靶标组合	和冠心病及中风 都相关的靶标	只和冠心病相 关的靶标
类簇 1	HGPS, APOE, CETP, PON1, CD36, CTNNB1, LDLR, LPL, APOB, APOA1, AR	LDLR, APOA1, APOE, APOB, LPL	HGPS , CETP, PON1, CD36 , CTNNB1, AR
类簇 2	ALOX5	无	ALOX5
类簇 3	UGT1A1 , ALDH2 , ALOX5	无	UGT1A1 , ALDH2 , ALOX5

[0062] 表 4 针对表 2 聚类结果的频繁靶标组合

[0063]

类簇	类簇中的化合物对应 的频繁靶标组合	和冠心病及中风都 相关的靶标	只和中风相关的 靶标
类簇 1	CYP2C19, GABRA5	CYP2C19	GABRA5
类簇 2	GABRA5, FABP2	无	GABRA5 ,

[0064]

			FABP2
类簇3	GABRA5 , ACE , NOS2A	ACE	GABRA5 , NOS2A
类簇4	LPL, APOE, NOS1, NOS2A , LDLR , APOA1 , APOB , ITGA2, APP	LDLR, APOA1, APOE, APOB, LPL	NOS1, NOS2A, ITGA2, APP

[0065] 步骤 S5 :对各疾病的蛋白质交互作用网络中频繁出现的靶标对应的节点进行对比分析,以得到该同治药物对所述至少两种疾病实现异病同治的分子机理。

[0066] 该实施例分别针对冠心病和中风进行如上的分析,最后对两种疾病下的结果进行对比。一方面根据各疾病下得到的频繁基因组合,找出“步长脑心通”主要化合物在两种疾病中共同作用的靶标组合,及这些化合物在两种疾病中各自不同的作用对象;另一方面,通过分析两种疾病共同的基因在不同疾病网络中的邻居节点的特性来进一步分析该方的间接作用。结合两个方面的分析,从而从分子层面上解释“步长脑心通”方脑心同治的物质基础和作用机理。

[0067] 对比分析两种疾病相关的蛋白质网络中中药主要化合物作用到的节点和这些节点的邻近节点:发现“步长脑心通”的主要化合物无论针对冠心病还是中风都同时作用于LDLR, APOA1, APOE, APOB, LPL 这 5 个靶标,这几个靶标主要和脂质,脂蛋白及介导脂质的代谢,运输消化的通路相关;并且这 5 个靶标属于 OMIM 数据库中动脉粥样硬化相关基因的产物,也符合于相关的研究结果。从网络中分析这 5 个靶标,计算发现其在两个网络中平均的度(在通路关联的冠心病和中风网络中均为 6) 均明显大于整个网络的平均度(冠心病和中风网络中所有节点的平均度均为 3),可见这 5 个靶标在网络中占有相对重要的地位,并且可以看出这五个靶标在相应的网络中都比较临近,且位于连接相对紧密的子网络中。同时,在频繁作用于两种疾病共同相关靶标的同时,该方剂的主要化合物针对于不同的疾病还频繁作用于各自相关的靶标,比如该方剂的主要化合物还频繁作用于冠 心病相关的 HGPS, CETP, PON1, CD36, CTNNB1, AR 靶标,同时频繁作用于和中风相关的 NOS1, NOS2A, ITGA2, APP 靶标。可见该方剂在作用于两种不同疾病的靶标的同时,还可以分别影响两种疾病各自相关的靶标,从而实现了脑心同治。

[0068] 另外为了对比在两种疾病相关网络中得到的结果之间的关系,本发明统计了LDLR, APOA1, APOE, APOB, LPL 这 5 个靶标在图 2 及图 3 中的邻居节点的度并进行排名:根据图 1 得到的排名前三名的邻居节点为 PPARG, ESR1, USF1, 这几个靶标都和 ALK1, BMP 受体, Arf6, ErbB 受体, c-Met, VEGFR 等相关的信号传递通路相关;根据图 2 得到的排名前三名的邻居节点为 APOA4, APOC3, A2M, 而这几个相关的生物通路都涉及到脂质和脂蛋白的代谢,运输,消化,其功能类似于上面的 5 个靶标。从该结果可以看出“步长脑心通”治疗心脑血管疾病时,在作用于两种疾病共同的靶标的同时还可以间接地干预到不同的通路,从而对不同的疾病状态有不同的影响,达到同时治疗不同疾病的目的。

[0069] 以上对本发明的实施例的说明虽然是以脑心同治药物的分析进行说明,但是本发

明并不限于此，本发明对于其他同治药物的异病同治分子机理分析同样适用。

[0070] 以上所述的具体实施例，对本发明的目的、技术方案和有益效果进行了进一步详细说明，应理解的是，以上所述仅为本发明的具体实施例而已，并不用于限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

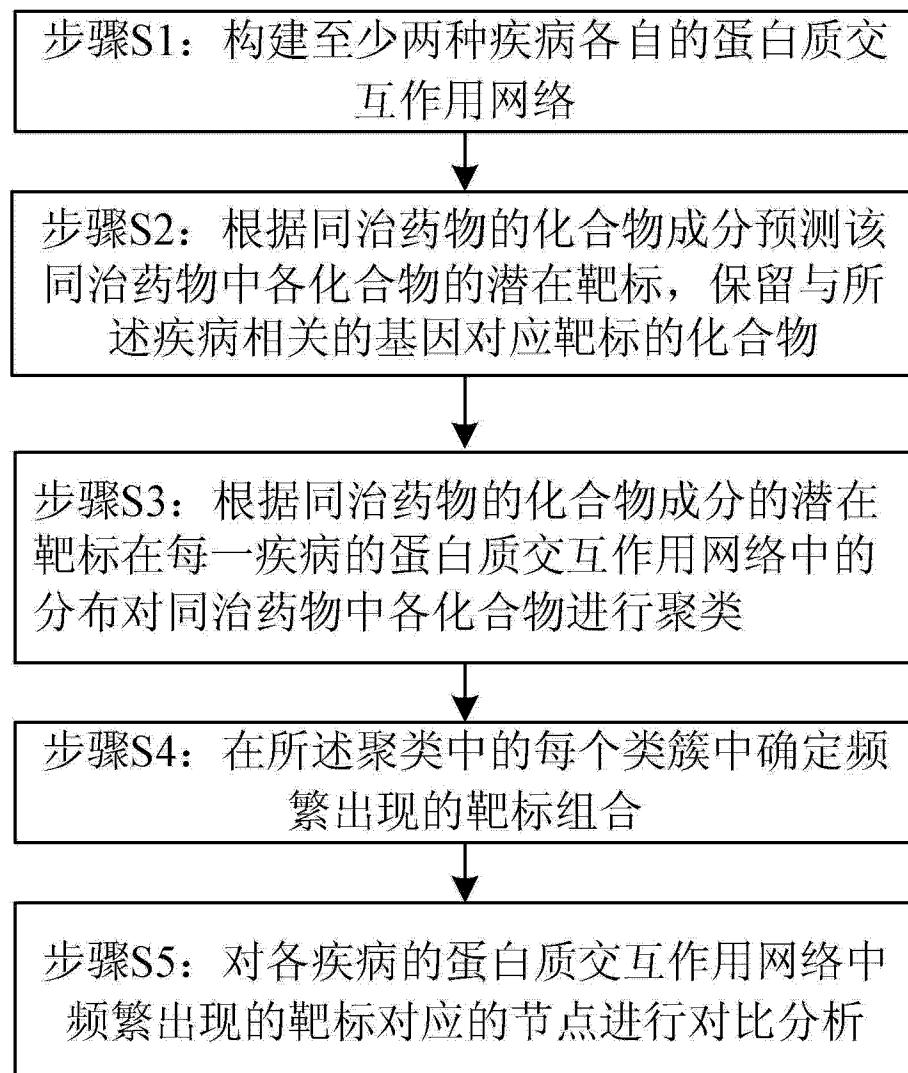


图 1

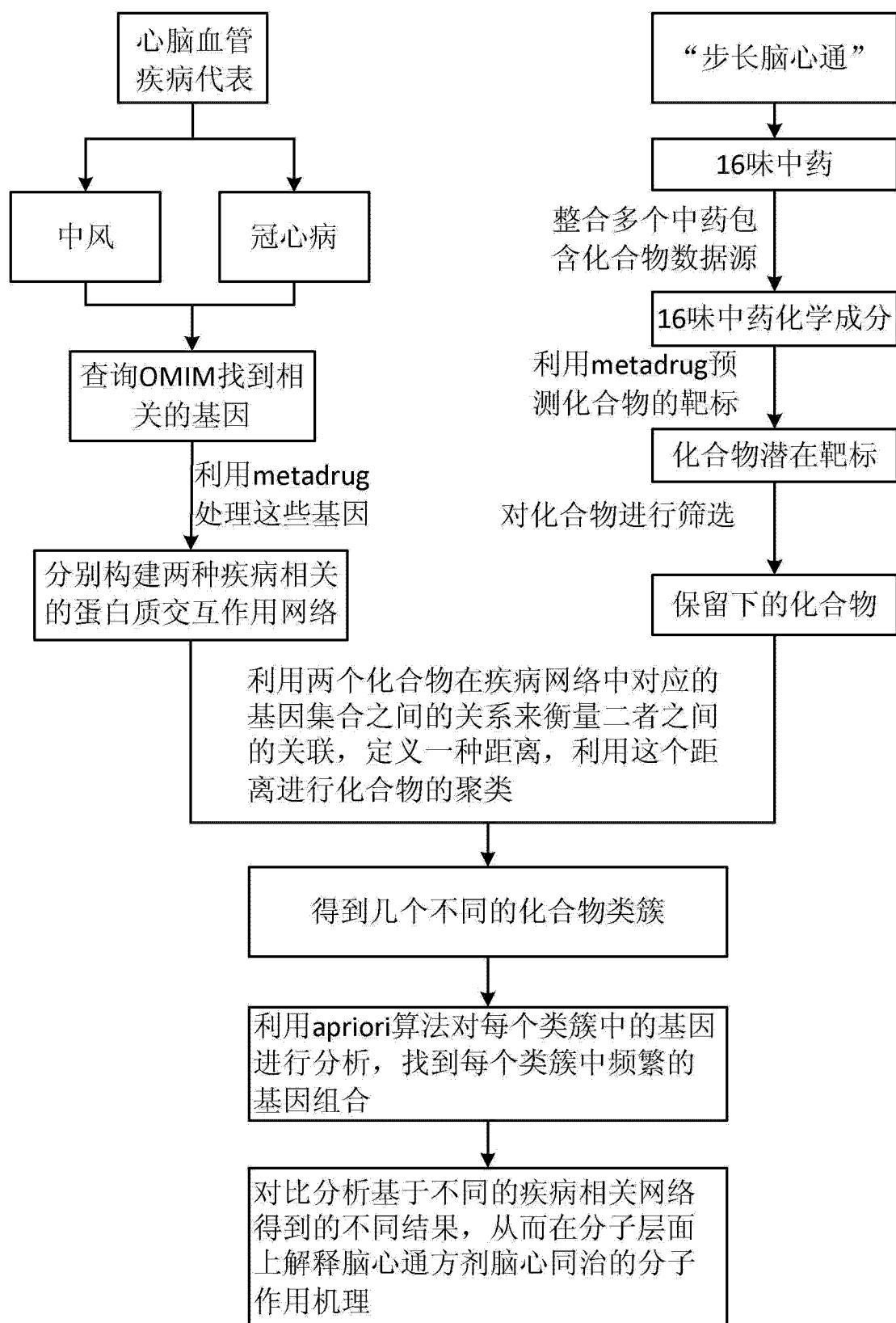


图 2

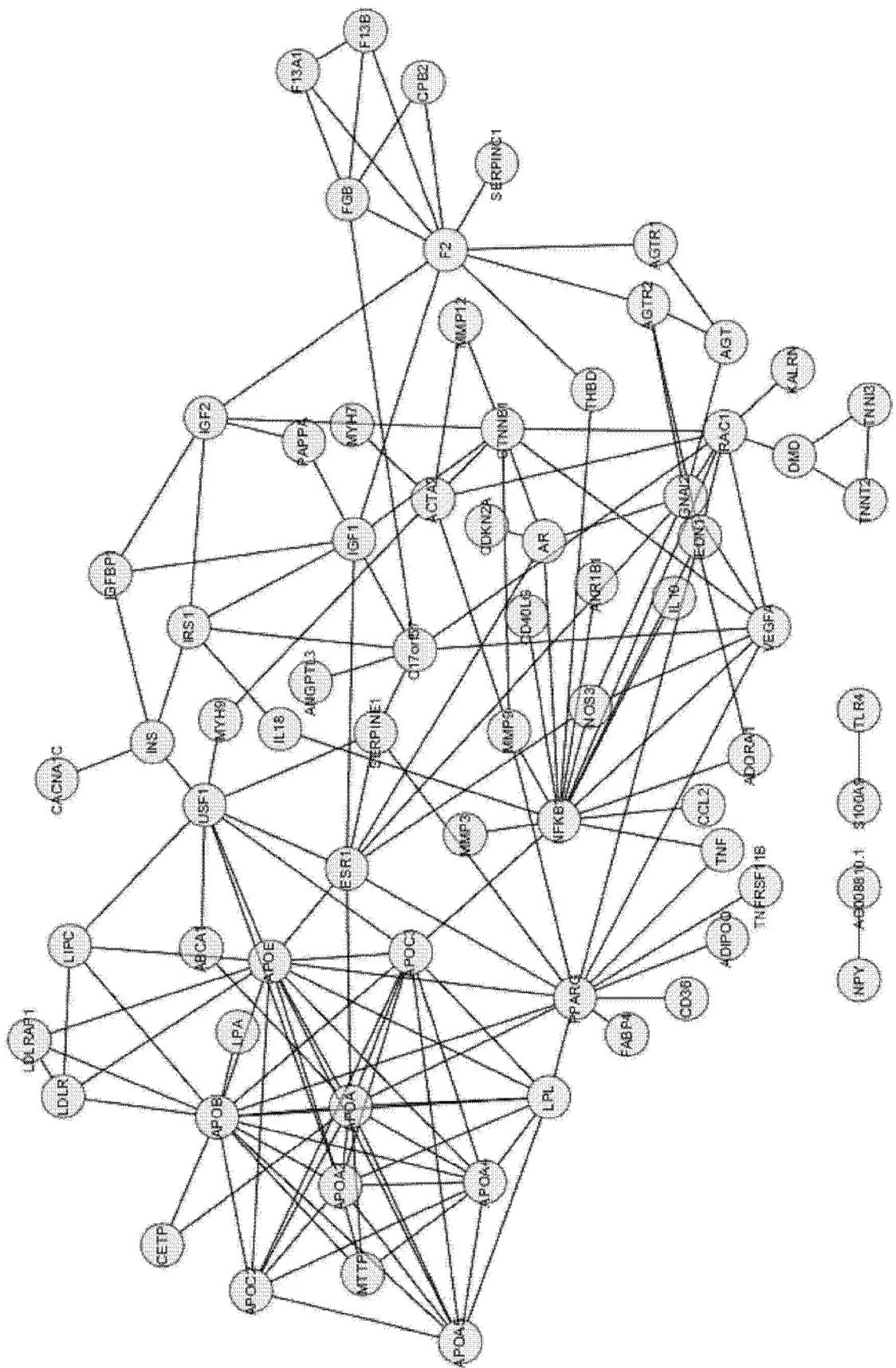


图 3

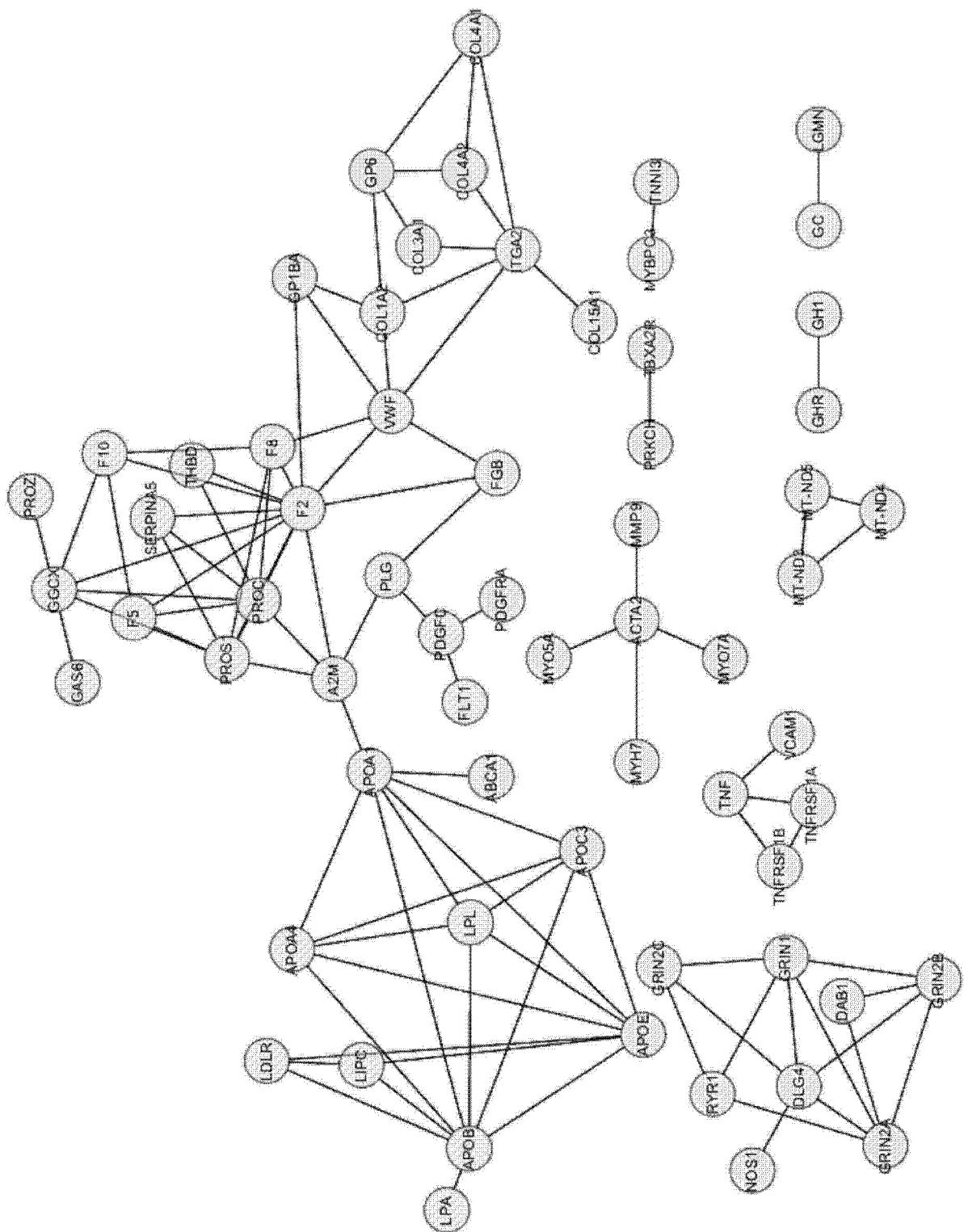


图 4