

网络药理学方法探讨活血化瘀中药治疗冠心病作用机理^{*}

□黄明峰 张燕玲 任真真 乔延江^{**}

(北京中医药大学中药学院/中药信息工程中心 北京 100102)

摘要:目的:采用网络药理学方法研究活血化瘀中药,探索其治疗冠心病有别于西药的独特作用机理。方法:选择活血化瘀中药丹参、红花、川芎、灯盏花、桃仁、三七、赤芍为研究对象,依据 TCMD2009 数据库得到其对应的 322 个化学成分,进而在 STITCH 数据库中搜集得到与化学成分对应的 218 个靶标;选取治疗冠心病的临床常用西药的作用靶标;通过文献查找与冠心病密切相关的靶标;利用 Reac-tome 数据库找到靶标所在的通路;采用 Cytoscape 软件分别构建出活血化瘀中药作用网络、西药作用网络及冠心病疾病网络模型。结果:网络拓扑结果分析表明,所建立 3 个网络模型是服从幂律分布的无标度网络,无标度特性值按冠心病、西药和中药分别为 $\gamma_1=1.741$, $\gamma_2=1.719$, $\gamma_3=1.808$, 网络模型具有稳定性和鲁棒性。3 个网络对比计算筛选得到中药与西药治疗冠心病相同的作用节点 138 个,中药独特作用节点 397 个。结论:中药治疗冠心病确存在有别于西药治疗的独特作用途径,有待深入分析和挖掘。

关键词:网络药理学 活血化瘀中药 冠心病 作用机理

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.05.005

冠心病(Coronary Heart Disease, CHD)亦称缺血性心脏病或冠状动脉心脏病,是指因冠状动脉狭窄、供血不足而引起的心肌机能障碍和(或)器质病变,现代医学研究表明其主要病因是冠状动脉病变,包括冠状动脉粥样硬化和冠状动脉痉挛,其中绝大多数是由冠脉粥样硬化所致^[1]。CHD 发病机理是一个复杂的漫长过程,现代医学认为主要由心血管内皮细胞损害,平滑肌细胞增生;血小板粘附;脂代谢异常等多个发病环节组成。其主要病理学基础

为动脉粥样硬化和血脂代谢异常。我国 CHD 平均发病率为 6.42%,死亡率为 1.55%,占死亡构成比的 25.67%,是一种严重危害人类健康的常见性、多发性、多因素引起的复杂性疾病,其致死率仅次于癌症^[2]。因此,研究 CHD 的发病机制和生理病理过程对于治疗意义重大。

中医认为冠心病心绞痛属胸痹、心痛范畴^[3],基本病机为心脉瘀阻,中药治疗具有较好临床疗效。根据所对应证的不同,临床较常用的中药及方剂如:治疗气虚血瘀证的有当归、桃仁、桃仁四物汤、补阳还五汤^[4-6]等;治疗气滞心胸证的有川芎、葛根、

收稿日期:2012-02-02

修回日期:2012-10-18

^{*} 科学技术部国家支撑计划资助项目(2008BAI51B01):中药有效成分群辨识技术研究,负责人:张宏桂;国家自然科学基金项目(81173522):点线面三维模拟活血化瘀中药防治冠心病的作用机制研究,负责人:张燕玲;北京中医药大学自主课题(2011-CXTD-11):中药信息工程,负责人:乔延江;北京中医药大学自主课题(2011-JDJS-12):活血化瘀中药治疗冠心病的作用机制研究,负责人:张燕玲。

^{**} 通讯作者:乔延江,本刊编委,教授,主要研究方向:中药信息学,Tel: 010-84738661, E-mail: yjqiao@263.net。

柴胡疏肝方、通脉汤^[7,8]等;治疗心脉瘀痹证的有丹参、红花、灯盏花、血府逐瘀方、复方丹参方^[9-13]等;寒凝心脉证的代表性中药及方剂有苏合香、麝香保心丸、通阳化瘀方^[14,15]等。活血化瘀法是中医药防治冠心病研究中应用最早,针对血瘀证引起的冠心病具有较好的临床疗效。现代多数研究从药理指标上进行^[16],很多分子作用机理的阐释尚不明确,有待深入研究。

1998年由美国的 Leory Hood 教授最早提出系统生物学的概念^[17],期望借用模型从理论预测反映出生物系统的真实性。系统生物学包括基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等一系列“组学”技术^[18]。人体是一个庞大而复杂的系统,与复杂网络有很多相似之处。故2004年Barabasi和Oltvai提出“网络生物学”这一概念^[19],认为通过网络建模,可将生命活动抽象成一个复杂的网络,节点是各种组学相关的生物分子,如DNA、RNA、蛋白质、酶等,边是它们之间的相互作用^[20,21],通过构建这种网络来探讨生命体的各种生理行为。

目前研究主要通过分析和研究CHD相关的单一指标、蛋白或信号转导通路,只能从局部了解其生理病理机制,而无法从全局角度阐释疾病,故本文从网络生物学角度,以相关的蛋白组、代谢组、信号转导途径为基础,利用文献报道已有的大量实验结果建模,构建出能够从整体角度刻画CHD的生理病理过程的疾病网络、活血化瘀中药作用和临床常用西药的作用网络,通过对网络的计算和分析,从网络药理学角度揭示活血化瘀中药在治疗CHD中有别于西药的独特药理作用途径和机制。

一、材料与方法

1. 活血化瘀中药、西药及冠心病相关靶点及通路的搜集

选取活血化瘀中药丹参、红花、川芎、灯盏花、桃仁、三七、赤芍共7味,从TCMD2009中提取7味中药的化学成分,经整理去除重复数据后为322个。利用STITCH数据库*搜集322个化学成分对应的靶点,去除重复数据后为218个靶点。将靶点对应到人类通路Reactome数据库**中,对通路数据进行整理,去除重复数据得到61条反应路径。

* <http://stitch3.embl.de/>

** <http://www.reactome.org/>

临床常用于治疗冠心病心绞痛西药的抗栓治疗分为阿司匹林、氯吡格雷、血小板糖蛋白(GP) IIb/IIIa受体阻滞剂等抗血小板药物和华法林、肝素等抗凝药物。抗心肌缺血治疗有 β 受体阻滞药、硝酸酯类、钙拮抗药:硝苯地平、氨氯地平、非洛地平、尼卡地平、贝尼地平、地尔硫卓、维拉帕米等;血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI):卡托普利、依那普利、培哚普利、雷米普利、贝那普利、西拉普利、赖诺普利、福辛普利等;血管紧张素受体拮抗药(ARB):氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦、替米沙坦等;雷诺嗪;他汀类药物等。通过文献找到临床常用治疗冠心病药物的作用靶点14个,搜索Reactome数据库通路数据,去除重复数据得到72条反应路径。

根据冠心病目前研究进展,通过文献查阅整理得到58个靶点与冠心病关系密切,搜索Reactome数据库通路数据,另以冠心病为关键词在Reactome中搜索疾病相关通路,整理去除重复得到110条反应通路。

2. 疾病、中药作用及西药作用网络的构建

将前期处理得到的数据活血化瘀中药相关通路61条,西药相关通路72条,冠心病相关通路110条通路分别导入Cytoscape2.8.1,利用Advanced Network Merge分别对3类通路进行Union计算,去除孤立点、重复边和自环边,取最大连通子图。由于目前研究所限,人体尚存在不清楚的路径和反应,所构建网络是不完全连通网络,因此将无法与其他节点和边连通的其他连通子图去除,取网络的最大连通子图进行研究。分别得到中药作用网络、西药作用网络及疾病网络。

本文所构建网络中的通路均由代谢反应组成,目前代谢网路主要有化合物图、反应图、酶图、化合物-反应二部图4种类型。本文所构建的疾病网络为二部图形式,即节点分为两类,一类节点对应化合物(小分子、复合物、酶等),另一类节点对应反应^[22,23],根据节点间的生化反应过程,在反应与它的底物及产物间连成边。此外,按照图中边是否有方向,可分为有向图和无向图。因为生化反应均是有方向的,且有些反应是不可逆的,所以代谢网络常被表示为有向图^[24]。本文所构建的中药作用网络、西药作用网络和疾病网络均为有向图,而在分析网络的结构特征时,可以

忽略方向性而将网络视为无向图进行研究^[25]。

3. 网络拓扑特征参数的计算

本文在分析网络结构特征时，首先将所构建 3 个网络简化为无向图，利用 Network Analysis 进行拓扑特征参数的计算，包括网络的节点数目，边数，度分布，网络直径、半径，网络中心性，中介中心性，接近中心性，特征路径长度，最短路径分布，平均邻居数，网络异质性等网络特征参数，其后对特征参数进行了统计分析。

二、结 果

1. 疾病、中药作用及西药作用网络

按上述方法构建得到的 3 个网络见图 1。其中中药作用网络包含 8669 个节点和 17321 条连接边，西药作用网络包含 6343 个节点和 12390 条连接边，疾病网络包含 12817 个节点和 25666 条连接边。显然可以看出，冠心病疾病网络明显比中药和西药的作用网络大，具有的节点和连接边数多，说明冠心病网络是一个由多因素、多环节、多途径引起的复杂网络，中药和西药的作用网络只是通过其中的一部分环节或途径达到治疗的作用。

2. 网络的拓扑参数分析结果

对 3 个网络进行计算所得到的拓扑特征参数见表 1。经分析可知，3 个网络的连通情况均为 100%，网络中无孤立节点。中药作用网络、西药作用网络及疾病网络异质性值分别为 2.071、2.070 及 2.264，其表征网络中节点分布的不均一程度^[26]，其中中药作用网络和西药作用网络异质性值小于疾病网络，表明两类药的作用网络分析原因可能是西药联合用药在治疗疾病时局部节点之间存在一定协同作用，使网络不均一度减弱。

网络中所有节点对之间最短路径长度的平均值为网络特征路径长度，表示网络的全局特征^[27]。所有节点对最短路径的最大值为网络直径。网络特征路径长度和网络直径可以用来度量整个网络节点间信息的交流速度。本研究中疾病网络与西药网络的特征路径长度值分别 7.127、6.455 和 6.687（见表 1），表明任意两个节点之间经过 6~7 步反应即可相互转化，与文献报道相符^[28]，具有小世界网络特性，意味着代谢物或酶的浓度的变化能很快地传递到整个网络，使细胞对外界环境的变化能很快做出反应^[29]。

本研究对所构建的 3 个网络进行度分布计算，通过对幂律分布公式 $P(k) \sim K^{-\gamma}$ 进行 log 对数转换，再根据线性回归方程计算得出相应的度指数（无标度特性） γ 值。结果表明所构建的网络中节点的度分布服从降幂分布，对其进行线性回归计算建立方程为 $p(k_1)=1.741k_1-0.621$ ， $p(k_2)=1.719k_2-0.547$ ， $p(k_3)=1.808k_3-0.465$ 冠心病疾病网络、西药网络和中药网络的 $P(k)$ 和 k 的 log 图见图 2，说明冠心病的生理病理过程及药物分子对其靶点的作用模式是非线

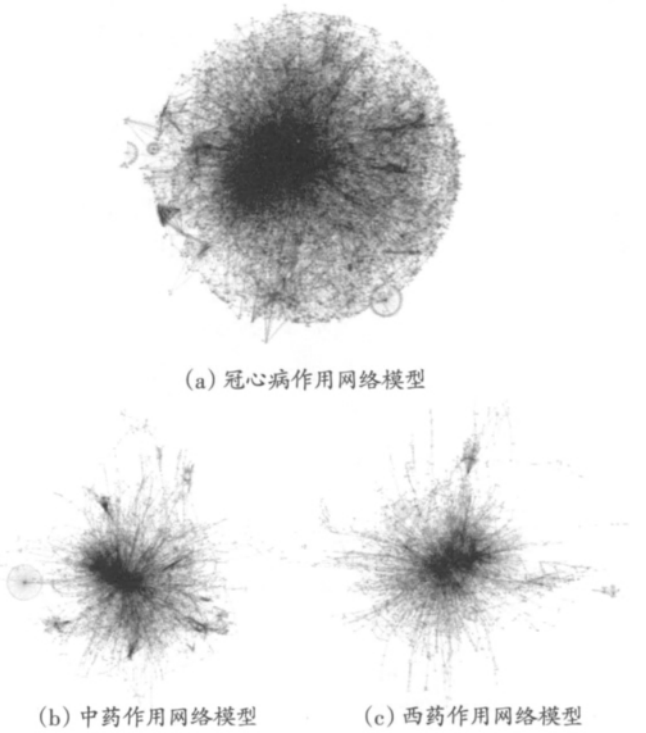


图 1 冠心病网络、中药作用网络及西药作用网络模型图

表 1 3 个网络的基本拓扑参数计算结果

基本参数	冠心病网络	西药作用网络	中药作用网络
节点度	12817	6343	8669
边数	25666	12390	17321
网络直径	27	26	28
网络半径	14	13	14
网络中心性	0.030	0.038	0.038
最短路径	164262672 (100%)	40227306 (100%)	75142892 (100%)
特征路径长度	7.127	6.455	6.687
平均邻居数	3.855	3.750	3.834
网络异质性	2.264	2.070	2.071

性的。根据 BA 模型^[30]当网络的 $\gamma < 3$ 时,为典型的无标度网络。因此,3 个网络属于典型的无标度网络。这与文献报道的生物网络均是无标度网络相符合。

无标度网络的特点是少数节点具有大量连接,而大多数节点只有很少的连接,这就导致具有较高的容错性,当随机去掉网络中大量节点时,整体网络的连通性几乎不受破坏^[31],表明其结构具有很强的鲁棒性。运用到生命体的代谢网络中即表现为它对偶发干扰或外界的刺激具有很强的适应性和抵抗力^[32]。由此可以解释为什么在代谢网络中即使有个别的基因或者蛋白质发生异常时,仍可以维持正常代谢和生理过程。然而少数的 hub 节点影响着整个无标度网络的连通性,因此若选择性攻击网络中的 hub 节点,少数 hub 节点的剔除将使系统分裂成小而孤立的节点群,甚至导致网络的瘫痪和崩溃,即无标度网络的脆弱性^[33-35]。综上所述,本研究所构建的 3 个网络兼具鲁棒性和脆弱性。

3. 治疗冠心病中药作用网络的分析结果

利用 Cytoscape2.8.1 软件将中药作用网络和西药作用网络与冠心病作用网络分别进行交集计算,得到中药和西药与冠心病相关的两个交集网络,示意图见图 3,本研究分别定义 D 为中药治疗冠心病起作用的环节;E 为西药治疗冠心病起作用的环节;F 为中西药治疗冠心病起作用的共同环节;G 为中西药作用于人体的共同环节,但对与治疗冠心病无关的环节,也有可能受目前研究所限,尚未发现的和冠心病相关的途径。D 和 F 部分网络对于阐释活血化瘀中药治疗冠心病具有重要意义,故本文将对其进行进一步分析。

(1) 中药和西药治疗冠心病共同作用路径分析。

中药和西药治疗冠心病的共同作用路径即图 3 中的 F 部分,其中包含作用靶点 138 个。从中选取与血管内皮细胞生长因子(VEGF)靶点相关的一条反应为例进行分析,路径如图 4 所示。VEGF 能使血管的通透性增加,是内皮细胞特异性的生长因子,在缺血组织中均有高度特异性。其中神经纤毛蛋白-1(NRP-1)是 VEGF 的受体,可以增加不同 VEGF 配体与主要受体的结合亲和力。通过活化 KDR 可抑制凋亡的蛋白表达上调,维持内皮细胞存活,VEGF 与其受体结合后,可引起肌浆网钙释放,肌浆钙浓度升高,NO 及前列环素释放增加,发挥扩血管作用^[36],从而起到治疗冠心病的作用。

Vale 等^[37]在一项安慰剂对照、双盲试验中,对 19 名冠心病患者给药,治疗组心绞痛症状较对照组明显改善($P=0.04$),运动耐量有增加趋势,负荷状态下心肌低灌注区域血流灌注明显增加。王淑美等^[38]对桃红四物汤中活血药发挥活血化瘀作用机理进行研究,表明其中活血化瘀药可通过抑制内皮细胞表达血管内皮生长因子受体 KDR/flk-1 而发挥作用。另有报道^[39],在相对缺氧的情况下,活血化瘀中药可通过抑制上调 VEGF 表达水平的多种细胞因子而起到降低 VEGF 表达的作用,提示其为中药多成分、多途径、多靶点作用特点的体现。由此可见,VEGF 路径确在中西药治疗冠心病中有一定调节作用。

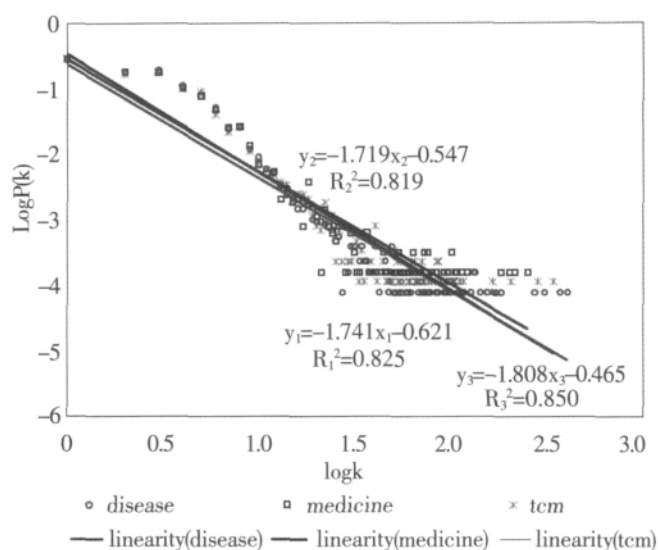


图 2 冠心病网络、西药作用网络和中药作用网络的 $\text{LogP}(k)$ - $\text{Log}k$ 图

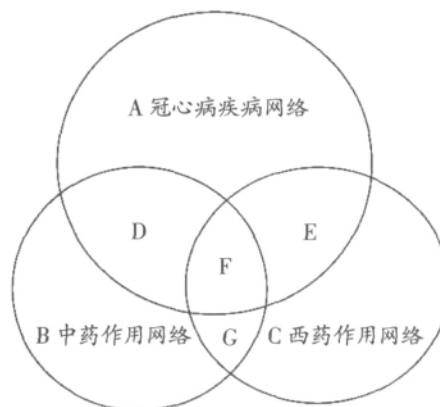


图 3 中药作用网络和西药作用网络与冠心病疾病网络的关系示意图

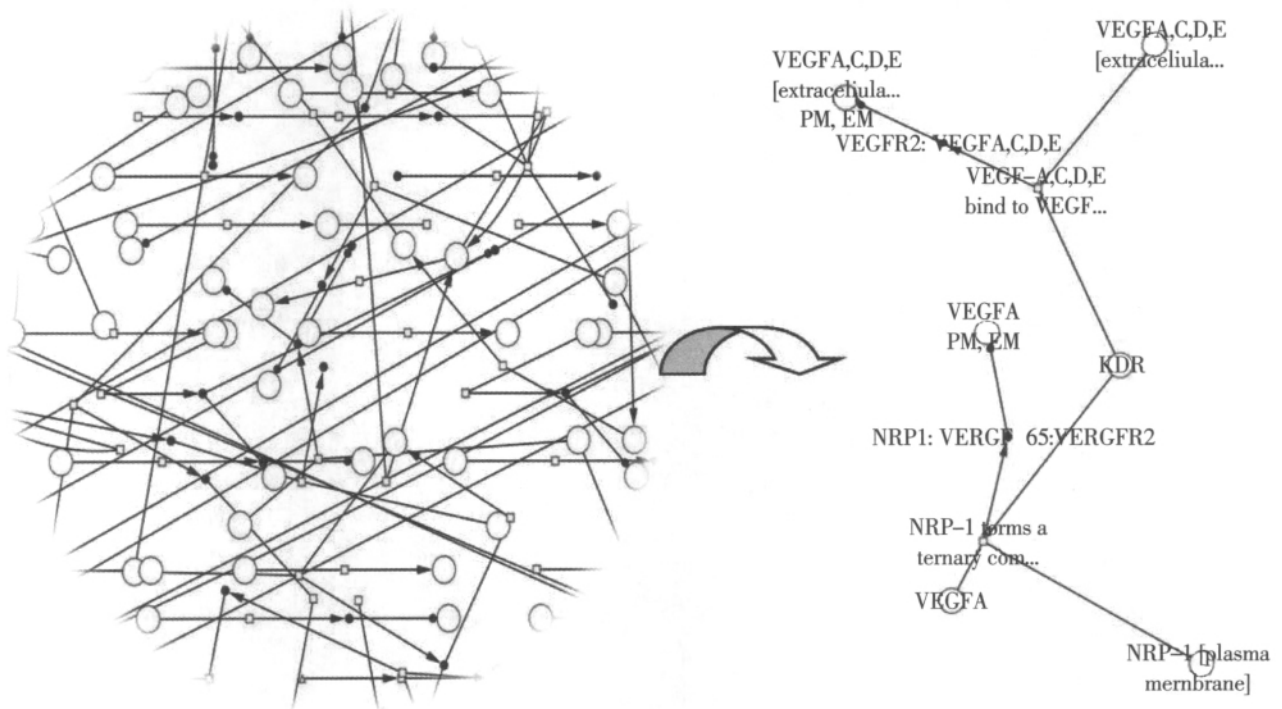


图4 VEGF 途径图

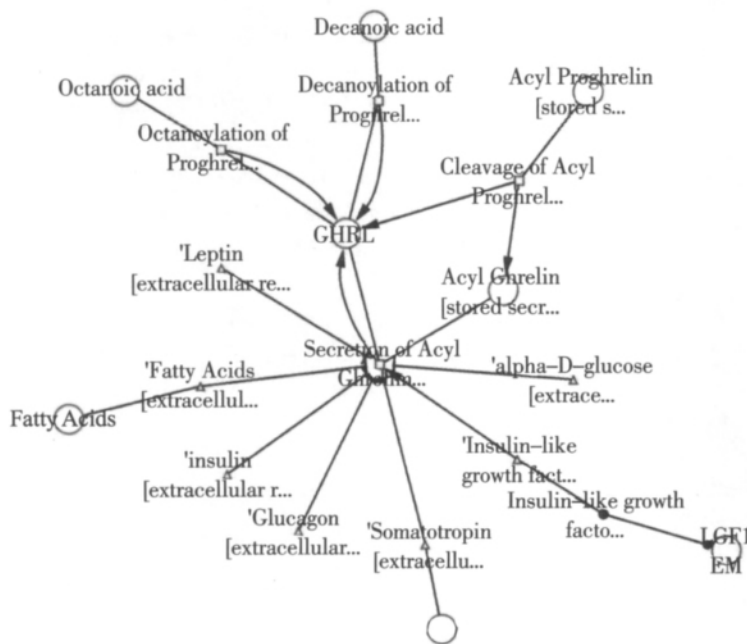


图5 GHRL 途径图

(2) 中药治疗冠心病独特作用路径分析。

中药治疗冠心病的独特作用路径即图3中的D部分,其中包含作用靶点397个。从中选取与生长激素释放肽(Ghrelin, GHRL)靶点相关的一条反应为例进行分析, GHRL 路径如图5所示。表明活血化瘀中药可通过调节脂肪酸(Fatty Acids)、胰岛素(In-

sulin)、胰高血糖素(Glucagon)、促生长素(Somatotropin)、胰岛素样生长因子(Insulin-like Growth Factors, IGF)、瘦素(Leptin)和 α -D-葡萄糖(α -D-glucose)的水平而达到促进乙酰化生长激素释放肽(Acyl Ghrelin)的分泌作用。其中随着 Fatty Acids、Insulin、Glucagon、Somatotropin 和 α -D-glucose 水平升高可起到抑制 Acyl Ghrelin 的分泌的作用, IGF 水平升高可起到促进 Acyl Ghrelin 的分泌作用, 此为 Acyl Ghrelin 的一条生成途径, 另一条由乙酰化生长激素释放肽前体(Acyl proghrelin)经分裂产生。Acyl Ghrelin 可经代谢为 GHRL, 其与下丘脑弓状核中的受体(Growth hormone secretagogue receptor, GHSR)结合能特异性刺激垂体前叶生长激素(GH)的释放, 起到调节能量代谢平衡、减少脂代谢、改善心血管功能等生理作用^[40]。GHRL 和 GHSR 在心血管组织中也有表达, 研究发现冠心病患者的 GHSR 水平较高, GHSR 介导的 GHRL 对心血管系统活性有直接作用^[41]。有研究对慢性心衰患者注射 GHRL, 引起血管舒张、抑制交感神经活性并可明显改善左心室功能^[42]。另有研究表明, GHRL 可通过影响组织局部对

缺血性损伤的耐受性和易感性,对心肌局部缺血、血管活性和心功能恢复起到保护作用^[43]。GHRL 还可抑制 Th17 相关炎症因子而起到延缓动脉粥样硬化进程的作用, GHRL 还参与了脂质的代谢,可下调胆固醇酰基转移酶(ACAT1)的表达,以减少细胞内胆固醇的蓄积量,抑制泡沫细胞形成^[44]。综上,该途径起到了治疗冠心病的作用。

三、讨论

本研究在冠心病已有相关数据基础上,实现了疾病代谢反应和信号转导通路网络的构建和可视化,此外通过建立冠心病、活血化瘀中药和西药的 3 个网络,对网络的拓扑参数和性质进行了计算和分析,证明所构建网络的稳定性。针对丹参、红花、川芎、灯盏花、桃仁、三七、赤芍七味活血化瘀中药和西药在治疗冠心病中的作用途径进行分析发现,在治疗冠心病时中药存在和西药相同的作用途径,也存在独特的作用网络。其中从 GHRL 途径分析表明,中药可通过调节脂代谢、胰岛素水平和血糖及抗炎等多条途径共同起作用,而西药治疗过程中没有经过该条途径,提示中药确实存在其独特的作用网络。本研究也有一定不足,因所构建网络是基于已有实验数据,故受目前研究限制不能完全表征疾病的整个生理病理过程,可以根据基础研究的不断深入将新的相关反应和通路加入网络中,使网络更加完善。由于代谢反应和信号转导途径在生命体中是动态的过程,本研究从结构特征角度进行分析,可以发现网络的部分特性,后续研究中考虑加入动态扰动策略,以期对从网络的角度对中药的作用机理进行更好的分析和阐释。总之,本文运用网络药理学的手段探讨了活血化瘀中药和西药在治疗冠心病中的作用途径和机理的相关性,为研究中药多成分、多靶点、多途径作用模式开辟了新的途径,为治疗冠心病作用机理的阐释提供有力的理论基础和新思路,为阐释中药的配伍作用、协同机理等提供技术支持,推动中药的现代化,对网络进行深入分析和挖掘有望揭开中药作用的奥秘。

参考文献

- 1 陈明哲.心脏病学(下册).北京:北京医科大学出版社,1999:1046.
- 2 戴光辉.冠心病的中医辨证论治研究进展.医药产业资讯,2006,3(20):153~154.
- 3 李军,王阶,李海霞.冠心病心绞痛辨证分型研究概况与展望.辽宁中医杂志,2006,33(12):1659~1661.
- 4 杨巧红.加味桃红四物汤治疗冠心病心绞痛 47 例.河南中医学院学报,2008,23(137):77~78.
- 5 邵敏,刘文华.补阳还五汤治疗冠心病 72 例.中医药学刊,2006,24(3):522.
- 6 朱慧然.补阳还五汤加味治疗冠心病心绞痛二例.实用心脑血管病杂志,2008,16(7):81.
- 7 陈应军.不同剂量川芎嗪治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效观察.中国实用医药,2010,5(3):185~186.
- 8 张丽丽,莽永松.参麦注射液治疗冠心病心绞痛疗效观察.中国医药导报,2008,5(19):60~61.
- 9 王宝祥,郭爱民,张杰,等.血府逐瘀汤对不稳定型心绞痛患者血管内皮功能的影响.中西医结合学报,2006,4(3):256~259.
- 10 林景松.复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛 60 例疗效观察.国际医药卫生导报,2009,1(24):55~57.
- 11 范亚兰,李晶,王雁,等.灯盏花素治疗冠心病心绞痛临床观察.中国中医急症,2009,18(1):60~61.
- 12 董卫民.血府逐瘀汤治疗冠心病心绞痛 40 例.现代中医药,2010,30(1):8~9.
- 13 庄德荣.复方丹参滴丸治疗冠心病稳定型心绞痛疗效观察.现代中西医结合杂志,2007,16(28):4127~4128.
- 14 王彦君.麝香保心丸治疗不稳定型心绞痛 46 例疗效观察.中国医药导报,2007,4(35):90~91.
- 15 王海升.大剂量生脉注射液治疗冠心病 68 例临床观察.中国医药导报,2009,6(28):81~82.
- 16 陈凤萍.中药治疗冠心病机理研究.吉林中医药,2008,28(6):444~445.
- 17 Hood L. Systems biology: new opportunities arising from genomics, proteomics and beyond. *Exp Hematol*, 1998, 26:681.
- 18 陈竺.系统生物学—21 世纪医学和生物学发展的核心驱动力.世界科学,2005(3):2~6.
- 19 Barabási AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nat Rev Genet*, 2004, 5:101~114.
- 20 Strogatz SH. Exploring complex networks. *Nature*, 2001, 410 (6825): 268~276.
- 21 Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, et al. Complex networks: Structure and dynamics. *Phys Rep*, 2006, 424(4-5):175~308.
- 22 Gagneur J, Jackson DB, Casari G. Hierarchical analysis of dependency in metabolic networks. *Bioinformatics*, 2003, 19:1027~1034.
- 23 Lemke N, Herédia F, Barcellos C K, et al. Essentiality and damage in metabolic networks. *Bioinformatics*, 2004, 20:115~119.
- 24 Ma HW, Zhao XM, Yuan YJ, et al. Decomposition of metabolic network into functional modules based on the global connectivity structure of reaction graph. *Bioinformatics*, 2004, 20:1870~1876.
- 25 Jeong H, Tombor B, Albert R, et al. The large-scale organization of metabolic networks. *Nature*, 2000, 407:651~654.
- 26 王林,戴冠中,胡海波.无标度网络的一个新的拓扑参数.系统工程理论与实践,2006,26(6):49~53.
- 27 马杰良,安莉莉,邢雪.城市公交网络的拓扑特性分析.山西师范大学学报,自然科学版,2009,23(1):51~55.

- 28 Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small world' networks. *Nature*, 1998, 393:440~442.
- 29 Wagner A, Fell DA. The small world inside large metabolic networks. *Proc R Soc Lond B*, 2001, 268:1803~1810.
- 30 Barabasi AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(2):101~113.
- 31 Albert R, Jeong H, Barabasi AL. Error and attack tolerance of complex networks. *Nature*, 2000, 406:378~382.
- 32 Jeong H, Tombor B, Albert R, *et al.* The large-scale organization of metabolic networks. *Nature*, 2000, 407:651~654.
- 33 Jeong H, Mason SP, Barabasi AL, *et al.* Lethality and centrality in protein networks. *Nature*, 2001, 411:41~42.
- 34 Gerdes Y. Experimental determination and system level analysis of essential genes in *Escherichia coli* MG1655. *Journal of Bacteriology*, 2003, 185(19):5673~5684.
- 35 Alon U, Surette MG, Barkai N, *et al.* Robustness in bacterial chemotaxis. *Nature*, 1999, 397:168~171.
- 36 赵鹏. 血管内皮生长因子治疗冠心病研究进展. 武警医学院学报, 2004, 13(4):336~339.
- 37 Vale PR, Losordo DW, Milliken CE, *et al.* Phase I placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor-2 (VEGF-2) gene transfer utilizing catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. *J Circulation*, 2001, 104 (suppl. 1):253~260.
- 38 徐晓玉, 王淑美, 陈伟海, 等. 桃红四物汤 号抗血管生成作用及其对 KDR/FLK-1 表达的影响. 中药新药与临床药理, 2005, 16(5):329~332.
- 39 储永亮. 活血化瘀中药对血管内皮生长因子影响的研究进展. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(8):96~98.
- 40 Nogueiras R, Perez-Tilve D, Wortley KE, *T et al.* Growth hormone secretagogue (ghrelin-) receptors -- a complex drug target for the regulation of body weight. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2006, 5(3):335~343.
- 41 Katugampola SD, Pallikaros Z, Davenport AP. [125I-His9]-ghrelin, a novel radioligand for localizing GHS orphan receptors in human and rat tissue; up-regulation of receptors with atherosclerosis. *Br J Pharmacol*, 2001, 134(1):143~149.
- 42 Wiley KE, Davenport AP. Comparison of the effects of atherosclerosis and nitrate therapy on responses to nitric oxide and endothelin-1 in human arteries *in vitro*. *J Clin Sci*, 2002, 103(suppl. 48):1245~1275.
- 43 Baessler A, Fischer M, Mayer B, *et al.* Epistatic interaction between haplotypes of the ghrelin ligand and receptor genes influence susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(8):887~899.
- 44 王彦富. Ghrelin 抗动脉粥样硬化的基础与临床研究. 武汉: 华中科技大学, 2009.

Study on Mechanism of Blood-activating and Stasis-dissolving Herbs on Coronary Heart Disease in Molecular Level by Network Pharmacology

Huang Mingfeng, Zhang Yanling, Ren Zhenzhen, Qiao Yanjiang

(Research Center of TCM-information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: This study was aimed to explore the unique mechanism of blood-activating and stasis-dissolving herbs on coronary heart disease (CHD) in molecular level by network pharmacology. Based on mature databases and literature mining, targets and pathways which respond to blood-activating and stasis-dissolving herbs, western medicine and CHD were collected. Through data mining, a blood-activating and stasis-dissolving herbs action network, a medicine action network and a CHD disease network were constructed. Network topological characteristic parameters of CHD were investigated. The results illustrate scale-free and small world features in three networks, with scale-free values of $\gamma_1=1.741$, $\gamma_2=1.719$, $\gamma_3=1.808$. Therefore, these three networks are robust and stable. The reliability of disease network and medicine indirect mechanism was analyzed by calculating the intersection of three networks. There are 138 nodes where the medicine action network and the herbs action network in common, and 397 nodes which are unique in herb network. It was concluded that blood-activating and stasis-dissolving herbs on CHD treatment have their own unique mechanism. And further analysis and mining are required.

Keywords: Network pharmacology, blood-activating and stasis-dissolving herbs, coronary heart disease, mechanism

(责任编辑:李沙沙 张志华, 责任译审:王 晶)