

基于网络关键节点分析的中药防治冠心病机制研究

张燕玲, 黄明峰, 乔延江*

(北京中医药大学 中药信息工程研究室, 北京 100102)

[摘要] 该文对冠心病疾病网络、防治冠心病西药作用网络和活血化瘀中药作用网络的交集部分进行分析, 计算节点连接度、瓶颈值、中介性等 11 个网络节点特征参数值, 建立了基于支持向量机算法的冠心病-西药交集网络中关键节点特征参数的潜在作用靶标辨识模型, 其模型 C, γ 参数分别为 5.14, -1.11, 模型对正、负样本的预测正确率达到 81.6%, 79.2%, 对测试集样本的预测敏感性、专一性和准确率分别为 81.5%, 78.3%, 79.6%。并利用模型预测了冠心病-活血化瘀中药交集网络中的潜在作用靶标, 共获得 180 个阳性靶标、42 个阴性靶标。本文以钙连蛋白、白介素-1、肿瘤坏死因子等 9 个阳性靶标为例探讨阐释了中药防治冠心病的作用机制。研究表明网络潜在关键靶标分析方法有助于发掘活血化瘀中药防治冠心病的潜在作用靶点, 可为从分子层次和系统层面上揭示中药作用机制提供方法学支持, 对中药的作用机制阐释和新药研发具有指导意义。

[关键词] 冠心病; 活血化瘀中药; 生物网络; 拓扑性质; 网络分析; 作用机制

冠心病(coronary heart disease, CHD) 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。活血化瘀中药在防治血瘀证引起的冠心病方面具有较好的临床疗效。临床及实验研究发现其主要是通过影响脂质代谢、抗脂质过氧化、改善血液流变学、抑制冠状动脉炎症反应、抑制血管平滑肌增生、影响血管活性物质的释放等不同途径来改善心肌缺血和保护心肌细胞。

生物网络方法为中药研究提供了一个新视角, 如探索中医药在治疗疾病的辨证施治原理的研究^[1]、中药作用机制研究等^[2-3], 研究结果为有效治疗疾病、探索创新中药研发奠定基础。在本研究室已建立的冠心病疾病网络、西药作用网络和中药作用网络基础上^[4], 本文探讨对网络中的节点进行分析, 建立冠心病潜在作用靶标与其特征参数的关系模型, 预测活血化瘀中药防治冠心病的潜在作用靶标, 并探讨进一步解析中药防治冠心病的作用机制。

1 方法

本文首先获取 CHD 疾病、CHD 西药和活血化瘀中药相关数据, 并构建其网络。其中 CHD 疾病相

关数据来源于两部分, 一部分为来源于 OMIM 数据库的疾病相关基因, 共得到相关致病基因 390 个; 另一部分为文献查证的疾病相关靶点, 包括与血管、内皮损伤相关靶点 18 个, 与血管炎症相关靶点 15 个, 与血凝、血栓相关靶点 28 个, 与血脂相关靶点 9 个。防治 CHD 药物的作用数据来源于临床常用药物对应的靶点以及药物数据库中的靶点, 共计 176 个作用靶点。选取临床用于治疗冠心病较有代表性的活血化瘀中药丹参、红花、川芎、桃仁、三七、赤芍、番红花, 通过文献整理获得其所含化学成分, 利用本实验室所建立的靶点活性辨识模型, 获得活血化瘀中药作用的靶点 414 个。将以上节点映射到 Reactome 数据库, 去除重复数据后得到相关反应路径, 分别构建冠心病疾病网络、防治冠心病药物作用网络和活血化瘀中药网络^[5]。本文利用 Cytoscape2. 8. 1 软件 Plugins 选项中的 Advanced Network Merge 对所构建的 3 个网络进行交集计算, 得到冠心病疾病网络、防治冠心病西药作用网络和活血化瘀中药作用网络的交集网络(图 1)。其中 D 为中药治疗冠心病的独特作用途径, E 为西药治疗冠心病的作用途径, F 为中西药治疗冠心病起作用的相同作用途径; 而 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, 也有可能受目前研究所限, 是尚未发现的与冠心病相关的途径。本文拟以西药治疗冠心病的作用靶点(E 与 F)为研究载体, 构建特征参数与关键节点关系模型, 并利用模型预测中药治疗冠心病(D)的

[收稿日期] 2013-01-06

[基金项目] 国家科技支撑计划项目(2008BA151B01); 国家自然科学基金项目(81173522)

[通信作者] * 乔延江: Tel: (010) 84738661, E-mail: yjqiao@263.net

关键靶点,从而阐释中药成分在体内的作用机制,为阐释活血化瘀中药体内作用机制及新药研发提供理论指导。

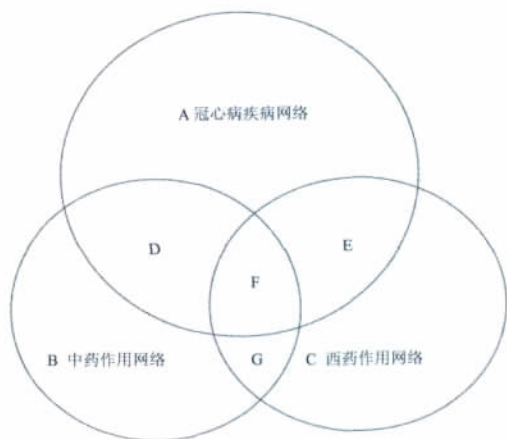


图 1 中药作用网络和西药作用网络与冠心病疾病网络的关系示意图

Fig. 1 The schematic diagram of the relationship between the CHD network, the action network of drugs and the action network of traditional Chinese medicine

将中药作用网络和西药作用网络与冠心病疾病网络分别进行 Intersection 交集计算,得到中药作用网络与冠心病网络交集部分网络(D 与 F 部分,简称中药交集网络)及西药作用网络与冠心病网络交集部分网络(E 与 F 部分,简称西药交集网络)。由于网络为二部图,其中节点包含小分子、蛋白、反应、复合物等,而药物作用靶点多为蛋白、酶等,故在建立特征参数与关键节点关系模型时,只筛选 2 个交集网络中的蛋白节点作为样本数据。

1.1 数据来源 选取西药与冠心病交集网络中的蛋白节点作为模型构建的训练集,通过对每个节点逐一进行文献查证,从 358 个蛋白分子中挑选文献确定与冠心病相关的靶点 27 个作为阳性数据,与冠心病无关的靶点 18 个作为阴性数据(部分阳性和阴性数据见表 1)。利用 cytoHubba^[5]对网络中的节点进行特征参数的计算,包括节点连接度(degree)、边缘渗出组件(edge percolated component, EPC)、最大邻居组件(maximum neighborhood component, MNC)、最大邻居组件的密度(density of maximum neighborhood component, DMNC)、最大团中心性(maximal clique centrality, MCC)、瓶颈值(bottle-

neck, BN)、偏心度(EcCentricity)、紧密度(close-ness)、发散性(radiality)、中介性(betweenness)、应力(stress)等 11 个节点特征参数,其后利用特征参数进行建模。本文运用 MATLAB 的 Zscore 函数将阳性和阴性 27 个样本的 11 个特征参数值进行标准化处理。Zscore 为原数据减去均值再除以标准差。

表 1 部分阳性和阴性靶点数据名

Table 1 Information of some positive and negative targets

No.	靶点名称	全称	类别
1	LPL	lipoprotein lipase	阳性
2	JAK3	tyrosine-protein kinase JAK3	阳性
3	PPARG	peroxisome proliferator-activated re-ceptor gamma	阳性
4	Calmodulin	calmodulin	阳性
5	MMP-1 和 MMP-2	matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-2	阳性
6	CTSS	cathepsin S	阴性
7	GBE1	glycogen-branching enzyme	阴性
8	GALK1	galactose kinase1	阴性
9	AGRN	agrin	阴性
10	RAD50	DNA repair protein RAD50	阴性

1.2 关键节点辨识模型的建立 本文选用支持向量机(support vector mechine, SVM)^[6]进行模型的构建,其分类函数选择 RBF 核函数。此核函数分类主要受到 C 和 γ 2 个参数的影响,其中 C 为误差惩罚参数, C 取值过大过小,会引起“欠学习”和“过学习”现象,使系统的泛化能力下降; γ 调节径向基函数的振幅。本文采用平行网格搜索方法(parallel grid search)对(C, γ)参数对进行优化建模。平行网格搜索是对每对(C, γ)进行交叉验证,最终优化结果会给出交叉验证均方根偏差(RMS)取最小值时的 C 和 γ , 这样不仅可以找到建模的最优参数,还可以防止训练集产生过拟合。为了提高优化效率,本文采取两步优化法,即首先对 C 和 γ 采取优化范围为[-10, 10],步长为 0.5,获得模型最佳参数对的区间范围;在此基础上对模型进行进一步精细优化,步长则为 0.01。

1.3 模型的验证 为了评价模型的可靠性和适用性,本文选取了 10 个节点作为验证集进行模型评价(表 2)。其中,1~4 号节点为文献中查证活血化瘀方药具有调节作用的靶点,分别是 CD86, FOXO1, IL-2 和 IFN- γ 。CD86 为树突状细胞的表面分子,参与了动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生发展

过程,作用于该靶点可能是干预 A_s 的有效方法,研究表明丹酚酸 B 使 CD86 的表达明显下降^[7]。FOXO1 是位于 SIRT1 介导的信号转导通路下游基因,抑制其表达,可以抑制心肌细胞的凋亡,改善心功能^[8],研究表明血府逐瘀具有抑制 FOXO1 的作用。细胞因子 $IFN-\gamma$ 可能具有损伤血管内皮细胞的作用,从而使血管内皮功能失调,导致冠状动脉血管狭窄^[9]。酶联免疫吸附法(ELISA)实验表明 $IFN-\gamma$ 和 IL-4 能够促进冠心病的发生和发展^[10]。白介素 2(IL-2)在机体免疫应答、免疫调节中具有重要作用,参与了冠心病的发生和发展^[11]。研究表明,丹参多糖可调节免疫低下小鼠的 IL-2 和 $IFN-\gamma$ 的表达,具有调节相关免疫细胞因子的作用^[12]。

表 2 验证集分子

Table 2 Molecules in testing set

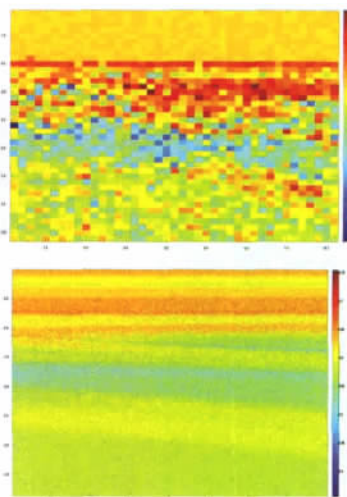
序号	靶点名称	全称
1	CD86	cluster of differentiation 86
2	FOXO1	forkhead box protein O1
3	$IFN-\gamma$	interferon-gamma
4	IL-2	interleukin-2
5	CMPK1	cytidine monophosphate kinase
6	AK2	adenylate kinase 2
7	VKORC1	vitamin K epoxide reductase complex subunit 1
8	CHEK2	checkpoint kinase 2
9	FGF10	fibroblast growth factor 10
10	GUK1	guanylate kinase 1

其余 6 个节点则从中药交集网络中随机选取而得,无文献研究表明活血化瘀方药可调节这些靶点。用所建最优潜在作用靶标辨识模型对这 10 个节点进行分析,将分析结果与文献数据进行对比,以评价模型的适用性。

2 结果

2.1 关键节点辨识模型 中药交集网络包含 5 954 个节点和 5 179 条边,1 739 个子图;西药交集网络包含 5 771 个节点和 5 179 条边,1 571 个子图。 C 和 γ 优化范围 $[-10, 10]$,步长 0.5,优化结果见图 2,图中颜色由蓝到红表示预测结果准确性由低到高。优化结果为当 $(C, \gamma) = (4.5, -3.5)$ 时得到模型分类结果最佳,对正、负样本的预测正确率均达到 80.6%,75.6%。在此基础上,选择优化取值范围 $C = [2.5, 6.5], \gamma = [-5.5, -1.5]$,步长为 0.1 进行精细优化,得到最优结果为 $(C, \gamma) =$

$(5.14, -1.11)$,对正、负样本的预测正确率达到 81.6%,79.2%(精细优化结果见图 2)。用建立的最优模型对测试集样本进行验证,敏感性(SE)、专一性(SP)和准确率(ACC)分别为 81.5%,78.3%,79.6%,经验证模型预测结果较为理想,可用于对网络治疗冠心病靶点进行预测和深入分析。



优化取值范围 $C = [-10, 10], \gamma = [-10, 10]$ (上); $C = [2.5, 6.5], \gamma = [-5.5, -1.5]$ (下)。

图 2 SVM 模型参数 C 和 γ 优化结果

Fig. 2 Results of optimized C and γ in SVM model

2.2 模型适用性评价 利用潜在作用靶标辨识模型对验证集节点进行预测,结果表明 1,2,3,4,7,9 号节点为阳性,5,6,8,10 号为阴性。对 7 号和 9 号节点文献查证发现:7 号分子 VKORC1(维生素 K 环氧化物还原酶复合体 1)是体内维生素 K 依赖性凝血因子生成的限速酶,药物可竞争性抑制此酶而达到抗凝作用^[13],故此酶为治疗冠心病的靶点,目前尚未发现有中药成分或未对中药成分作用于 VKORC1 靶点开展研究。同样 9 号节点 FGF10(成纤维细胞生长因子 10),研究表明心肌内注射 FGF10 能促进缺血心肌内血管新生,有可能成为一种治疗冠心病的新方法^[14]。该研究结果为探讨活血化瘀中药防治冠心病的作用机制提供了新的线索。然而 5,6,8,10 号节点未见文献报道具有治疗冠心病的活性。因此,经验证本文所建立的关系模型对中药作用网络与冠心病网络交集部分节点分析具有较好的适用性。

2.3 活血化瘀中药治疗冠心病靶点的分析 本文

提取中药交集网络的蛋白节点共 222 个,然后用 cytoHubba 算出每个蛋白节点的 11 个特征参数值,最后用所建模型进行预测分析。分析结果表明有 180 个阳性靶标、42 个阴性靶标,其中部分阳性靶标已有文献报道具有治疗冠心病的作用,亦有未见报道的阳性靶标,可能为潜在或尚未研究的作用靶点。由于篇幅所限,下面将模型得到的部分阳性靶标进行举例分析。

钙网蛋白(Calnexin)作为心肌细胞内质网膜上的钙结合蛋白,与钙网蛋白共同作为蛋白质新生肽链的分子伴侣,可与新合成但尚未折叠完全的蛋白质寡糖链结合,从而防止蛋白质互相聚集、被泛素化或被蛋白酶降解。因此,上调 Calnexin 可以促进未折叠或误折叠蛋白正确折叠、调节钙稳态和抵抗氧化应激等,从而恢复心肌细胞的功能^[15]。

转录因子 E12/E47 能够通过与分化抑制因子 1 (Id1) 作用,从而促进血管内皮细胞增殖,容易诱发冠状动脉钙化,进而导致冠心病^[16]。

SRRM1 (sarcoplasmic reticulum-related matrix protein 1) 是可剪接过程中的重要因子,参与调节剪接因子与 mRNA 的相互作用^[17]。研究表明缺血性再灌注损伤条件下 SRRM1 可变剪接导致蛋白质产物的结构和功能发生改变,可能为缺血性再灌注损伤的影响机制^[18]。研究发现 SRRM1 表达下调,与血管内皮损伤密切相关^[19]。

核糖体 S6 蛋白激酶(ribosomal S6 kinase,RSK) 是 Raf-MEK-ERK 级联信号通路下游的一个重要效应分子,通过磷酸化细胞内的许多蛋白来调节细胞分裂、分化、生存等^[20]。此外,RSK 可以磷酸化一氧化氮合酶的 Ser847 位点,降低一氧化氮合酶的活性,从而减少一氧化氮生成而达到防治冠心病的作用。

血管扩张刺激磷蛋白(vasodilator-stimulated phosphorprotein,VASP) 是一种肌动蛋白结合蛋白,研究表明 VASP 在与细胞骨架调节相关的行为中有着重要的作用,VASP 的磷酸化在血管内壁黏附斑块的形成与脱落过程中起着“开关”的重要作用^[21]。

死亡相关蛋白激酶(Death-associated protein kinase,DAPKs) 是一种由钙离子和携钙素共同调控的 serine/threonine 抑制型激酶。研究表明 DAPK 可能是调控冠状动脉粥样硬化组织中高浓度低密度脂蛋白导致细胞凋亡紊乱途径中的关键分子^[22]。

白介素-1(interleukin 1,IL-1) 作为炎症反应的关键性介质,参与调节多种血管功能,包括促进血管平滑肌增生、促进白细胞黏附于内皮、调节低密度脂蛋白代谢、增加血管通透性、增加促凝活性等,在冠心病的病理过程中起着重要作用^[23]。

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF) 直接损伤血管内皮细胞,使其通透性增高,血中胆固醇易于穿透内膜而在管壁内沉积形成动脉粥样硬化斑块;促进原癌基因转录,产生血小板源性生长因子,破坏血凝-抗血凝平衡,促进血栓形成;因而它是冠状动脉内皮细胞功能紊乱、内膜增厚的始动因素^[24]。

成纤维生长因子(fibroblast growth factor,FGF) 主要表达于肝脏和脂肪组织,直接参与调节体内脂质和糖的代谢过程,并与脂、糖代谢紊乱所引发的一系列代谢综合症密切相关,而血清 FGF 循环水平在冠心病患者中显著升高^[24]。

以上靶点都是由潜在作用靶标辨识模型预测得到,经文献佐证表明其均与冠心病的发生发展有着密切的关系,即活血化瘀中药可以从钙通道、血管内皮增殖、血管内皮损伤、炎症反应、脂代谢以及保护心肌功能等多环节、多途径对冠心病起到预防和治疗的作用。

3 讨论

本文针对冠心病网络、西药作用网络和中药作用网络,以西药作用-冠心病交集网络中的关键节点为研究模板,通过计算其节点连接度、瓶颈值、中介性等 11 个网络节点特征参数值,建立了基于特征参数的潜在作用靶标辨识模型,尝试对中药作用-冠心病交集网络的所有靶点进行深入分析,获得 180 个潜在作用靶标。需要说明的是由于更改网络环境后,节点的基础信息完全变化,而本文基于冠心病网络中节点信息而构建的潜在靶标判别模型也仅限于冠心病网络中的节点分析研究,对 3 个网络中的其他部分并不适用。研究结果中包括具有潜在活性的靶点,部分靶点与文献报道结果一致,这些结果不仅阐释了活血化瘀中药成分产生药效的作用机制,也为论证模型的可靠性提供了有力的证据。但文献研究发现,中药分子层面的机制阐释研究尚不多,本研究有一些结果不能完全验证其可靠性。

本文对预测获得的中药防治冠心病的潜在作用靶标进行了深入分析,对活血化瘀中药治疗冠心病

的作用机制进行了初步的阐释,研究结果有助于从分子层次和网络系统角度阐释中药治疗冠心病的多靶点、多途径的机制,有助于进一步发掘防治冠心病的潜在靶点,对中药的作用机制阐释和新药研发具有指导意义。随着对中药物质基础、活性作用靶点和作用机制的进一步明确,将有利于中药作用网络的完善,为中药作用机制的阐释提供更为广阔的空间,为基于网络药理学方法的中药研究提供有力的科学依据,为从分子层次和系统层面上揭示中药作用机制提供方法学支持。

由于目前文献报道和实验数据有限,在模型构建的训练集节点中可能存在假阳性、假阴性的数据,且运用的 11 个节点特征参数可能不能全面描述节点属性,因此本文所构建的潜在作用靶标识别模型及其分析预测结果仍有待进一步完善和验证,提高其准确性和适用性。相信随着生物网络技术的不断完善,实验研究的不断发展,利用生物网络的技术和方法开展中药作用机制研究的发展前景极为广阔。

[参考文献]

- [1] Li S, Zhang Z, Wu L, et al. Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network [J]. *IET Syst Biol*, 2007, 1: 51.
- [2] Li S, Zhang B, Zhang N B. Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine [J]. *BMC Syst Biol*, 2011, 5(S10): 1.
- [3] 李翔, 吴磊宏, 范晓辉, 等. 复方丹参方主要活性成分网络药理学研究 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(21): 2911.
- [4] 黄明峰, 张燕玲, 任真真, 等. 网络药理学方法探讨活血化瘀中药治疗冠心病作用机理 [J]. *世界科学技术——中医药现代化*, 2012, 14(5): 1969.
- [5] Lin C Y, Chin C H, Wu H H, et al. Hubba: hub objects analyzer—a framework of interactome hubs identification for network biology [J]. *Nucl Acids Res*, 2008, 36: 438.
- [6] Vapnik V. The nature of statistical learning theory [M]. New York: Springer Verlag, 2000.
- [7] 刘红樱, 孙爱军, 王时军, 等. 丹酚酸 B 通过激活过氧化体增殖物激活型受体 γ 抑制树突状细胞免疫成熟的作用及其机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(3): 265.
- [8] 滕菲. 缺血心肌细胞凋亡的 SIRT1 信号转导机制及祛瘀生新法干预研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [9] 王战坤, 蔡巍, 邵乐文, 等. 细胞因子与冠状动脉狭窄程度的相关性研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(8): 588.
- [10] 马国添, 李醒三. 冠心病与 IL-10, IL-4 和 IFN- γ 浓度关系的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2004, 14(17): 37.
- [11] 田海玲, 王国宏. 血浆肿瘤坏死因子和白细胞介素与冠心病关系的临床研究 [J]. *全科医疗临床研究*, 2000, 3(6): 437.
- [12] 汤伟. 丹参多糖的分离纯化及免疫活性研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- [13] 都丽萍, 梅丹, 刘昌伟, 等. CYP2C9 及 VKORC1 基因多态性对华法林剂量和抗凝效果的影响 [J]. *中国药理学杂志*, 2010, 45(21): 1628.
- [14] 谭强, 张小勇, 李易, 等. 心肌内注射碱性成纤维细胞生长因子基因对兔缺血心肌血管新生的促进作用 [J]. *中国心血管杂志*, 2003, 8(5): 316.
- [15] Azfer A, Niu J, Rogers L M, et al. Activation of endoplasmic reticulum stress response during the development of ischemic heart disease [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(3): H1411.
- [16] 孙荣距, 闫乐媛, 孙建波, 等. 分化抑制因子 1 促进血管内皮细胞增殖的机制研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35(4): 364.
- [17] Wagner S, Chiose S, Nickerson J A. The spatial targeting and nuclear matrix binding domains of SRm160 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 3269.
- [18] 杭宜宣. 利用外显子芯片研究缺血/缺氧损伤相关的剪接调控机制 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2009.
- [19] 宋光辉. 应用基因芯片研究同型半胱氨酸对 EVC-3-4 细胞基因谱表达的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2004.
- [20] 周四桂, 雷小勇, 严鹏科, 等. 缺氧-复氧诱导 ECV304 细胞与中性粒细胞粘附的分子机制 [J]. *中国动脉粥样硬化杂志*, 2004, 12(4): 378.
- [21] 王婷婷, 李柯, 魏蕾. 血管扩张刺激磷蛋白在细胞骨架调节中的作用 [J]. *生理科学进展*, 2006, 37(1): 27.
- [22] 余小平, 曲环, 张斌, 等. 冠心病不稳定斑块凋亡相关基因表达紊乱的机制研究 [J]. *中国老年学杂志*, 2005, 25(12): 1493.
- [23] 庄庭怡, 毛静远. 冠心病心绞痛与肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 及白介素-6 关系的研究概况 [J]. *中国心血管病研究*, 2007, 5(8): 613.
- [24] 林灼锋. FGF21 在动脉粥样硬化发病中的作用及其机制研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2011.

Study on preventive and therapeutic mechanism of traditional Chinese medicine based on analysis on key network nodes

ZHANG Yan-ling, HUANG Ming-feng, QIAO Yan-jiang*

(*Research Center of Traditional Chinese Medicine Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China*)

[Abstract] To analyze the intersections among the western medicine action network for preventing and treating coronary heart disease (CHD), as well as traditional Chinese medicine (TCM) action network for activating blood and dissolving stasis. In this article, 11 characteristic parameter values of network nodes, including connectivity, bottleneck, betweenness, were calculated. The target identification model was established based on key node characteristic parameters in the CHD-western medicine intersection network with support vector machine. Its C and γ parameters were 5.14 and -1.11 , respectively, with the predicted accuracies for positive and negative samples of 81.6% and 79.2%. The predicted sensitivity, specificity and accuracy of the test set samples were 81.5%, 78.3% and 79.6%, respectively. Besides, the model was applied to predict potential action targets of the CHD-activating blood and dissolving stasis TCM intersection network, and 180 positive nodes and 42 negative nodes were obtained. In this article, 9 positive nodes, including calnexin, interleukin-1, tumor necrosis factor, were taken as examples to analyze the action mechanism of TCM for preventing and treating CHD. The results showed that the network potential key target analysis method was helpful to explore the potential action targets of activating blood and dissolving stasis TCMs for preventing and treating CHD, methodologically supportive to reveal the action mechanism of TCMs at molecular and systematic levels, and significant in guiding the research and development of new drugs.

[Key words] coronary heart disease; traditional Chinese medicine for activating blood and dissolving stasis; biological network; topological property; network analysis; action mechanism

doi: 10.4268/cjcm20131429

[责任编辑 张宁宁]