

基于生物信息学与数据挖掘探讨冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁“异病同治”的科学内涵

黄竹^{1,2,3}, 张裕惠⁴, 王僚瑶^{1,2,3}, 朱爱松^{1,2,3*}

1. 浙江中医药大学基础医学院, 浙江 杭州 310053
2. 全省中医“瘀毒”证重点实验室, 浙江 杭州 310053
3. 中医“治未病”智慧健康浙江省工程研究中心, 浙江 杭州 310053
4. 嘉兴市第二医院, 浙江 嘉兴 314000

摘要: **目的** 分析冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁的靶点、核心药物与作用机制, 探讨二者“异病同治”的科学内涵。**方法** 检索自建库至 2023 年 7 月 19 日收录于中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献 (CBM) 数据库的冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁相关文献, 筛选并构建数据库, 对纳入处方中药进行频数统计、关联规则分析以及核心药物预测。结合 GEO、Genecards、OMIM、TTD、DisGeNet 数据库获取冠心病、胃癌、抑郁交集靶点, HERB 数据库获取核心药物靶点, 得到核心药物与疾病交集靶点。运用 CytoHubba 插件筛选核心基因, 应用 DAVID 数据库进行基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析。**结果** 研究共纳入文献 109 篇, 其中冠心病伴抑郁处方 79 首, 胃癌伴抑郁处方 30 首。核心药物组合为“柴胡-甘草-白芍-当归”, 并初步筛选出其“同治”冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁的核心靶点为白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF1A)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)、肿瘤蛋白 P53 (tumor protein 53, TP53) 等。共同富集通路主要有癌症通路、脂质和动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体 (advanced glycation end products-receptor for advanced glycosylation end products, AGE-RAGE) 信号通路、缺氧反应因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 信号通路等。**结论** 中医药治疗冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁符合“异病同治”理论, 遵循中医共性病因病机要素与“虚、瘀、毒、郁”有关, 病变脏腑为心、肝、脾、胃, 治疗予以扶正基础上的化瘀解毒开郁大法, 为临床重大慢性疾病防治提供一定参考。

关键词: 冠心病; 胃癌; 抑郁; 异病同治; 用药规律; 生物信息学; 柴胡-甘草-白芍-当归

中图分类号: Q811.4; R285; TP18 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)15-5189-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.15.018

Exploration of scientific connotation of “treating different diseases with same method” of coronary heart disease with depression and gastric cancer with depression based on bioinformatics and data mining

HUANG Zhu^{1,2,3}, ZHANG Yuhui⁴, WANG Liaoyao^{1,2,3}, ZHU Aisong^{1,2,3}

1. School of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China
2. Zhejiang Key Laboratory of Blood-Stasis-Toxin Syndrome, Hangzhou 310053, China
3. Zhejiang Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicine for Preventive Disease, Hangzhou 310053, China
4. The Second Affiliated Hospital of Jiaxing University, Jiaxing 314000, China

Abstract: Objective To analyze the targets, core drugs and mechanisms of coronary heart disease (CHD) with depression and gastric cancer (GC) with depression, and to explore the connotation of “treating different diseases with same method”. **Methods** The literatures related to CHD with depression and GC with depression collected from CNKI, Wanfang, VIP and CBM were retrieved from the self-built database until July 19, 2023, and the database was screened and constructed. The frequency statistics, association rule

收稿日期: 2024-02-29

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82174246); 国家重点研发计划 (2019YFC1708701)

作者简介: 黄竹 (1998—), 女, 硕士研究生, 从事中医藏象理论及其应用研究。E-mail: huangzhu98716@163.com

*通信作者: 朱爱松, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中医病因病机、中医治未病及心血管疾病研究。E-mail: liaoningzhongyi@hotmail.com

analysis and core drug prediction were carried out. Combining GEO, Genecards, OMIM, TTD, and DisGeNet databases to obtain CHD, GC, and depression intersection targets. The core drug target was obtained based on HERB database, and the core drug-disease intersection targets were obtained. Core genes were screened using CytoHubba plug-in, gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of Genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were conducted using DAVID database. **Results** A total of 109 literatures were included, including 79 CHD with depression prescription and 30 GC with depression prescription. The core drug combination was “Chaihu (*Bupleuri Radix*)-Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*)-Baishao (*Paeoniae Radix Alba*)-Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*)”, and the core targets of CHD with depression and GC with depression were interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), hypoxia inducible factor-1 α (HIF1A), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), tumor protein 53 (TP53), etc. The co-enrichment pathways mainly include lipid and atherosclerosis, cancer pathway, advanced glycation end products-receptor for advanced glycosylation end products (AGE-RAGE) signaling pathway in diabetic complications, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) signaling pathway, etc. **Conclusion** In the treatment of CHD with depression and GC with depression in line with the “treating different diseases with same method”, the common etiological factors of TCM are related to “deficiency, stasis, toxicity and depression”. The diseased organs are the heart, liver, spleen and stomach. The treatment should be based on the method of reinforcing healthy *qi*, removing blood stasis and toxin, and relieving depression, which can provide a reference for the prevention and treatment of major chronic diseases in clinics.

Key words: coronary heart disease; gastric cancer; depression; treating different diseases with same method; using drugs regularly; bioinformatics; *Bupleuri Radix*-*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*-*Paeoniae Radix Alba*-*Angelicae Sinensis Radix*

冠心病 (coronary heart disease) 是目前全球范围内死亡率及致残率最高的疾病之一, 目前已有超过 1 100 万中国人罹患该病^[1]。胃癌 (gastric cancer) 在全球癌症死亡率排名第 3^[2]。已有研究表明, 抑郁症是心血管疾病和胃癌易被忽视的共同的常见伴发疾病^[3-6], 可使患者死亡风险增加^[7-8]。抑郁促使机体产生生理性应激反应, 通过神经-内分泌-免疫轴影响冠心病和胃癌的疾病发展^[9-11]。冠心病经皮冠状动脉介入前后出现的抑郁和胃癌过程中的抑郁状态属于中医“郁证”范畴^[12]。冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁的共同病因病机为“瘀毒郁”互结^[12-14], 是“异病同治”的理论基础。

“异病同治”在陈士铎《石室秘录》中被定义为“同治者, 同是一方而同治数病也”, 是指在多种疾病中找出其矛盾的共性^[15], 谨守病机, 确定同一治则治法, 从而治疗不同疾病。冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁具有共同病因病机, 故二者在治疗上可能存在相关性, 但目前尚未有相关研究系统性地探讨两者“异病同治”的可能性, 其相关药物、靶点、作用机制尚不清楚。故本研究基于生物信息学与数据挖掘探讨中医药治疗冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁的用药规律与可能的共同作用机制, 诠释“异病同治”的科学内涵, 提高临床用药针对性、靶向性、精准性, 为重大慢性疾病的临床诊疗及新药研发提供借鉴意义。

1 资料与方法

1.1 文献来源

通过计算机检索中国知网 (CNKI)、万方

(Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献 (Sinomed) 数据库, 检索年限为建库至 2023 年 7 月 19 日, 以主题词或关键词分别检索冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁文献。2 组检索词设定为①“中药”“中成药”“草药”+“抑郁”“郁证”“脏躁”“抑郁障碍”“情感障碍”“情志病”+“冠心病”“心绞痛”“心肌梗死”“缺血性心脏病”“急性冠脉综合征”“冠状动脉粥样硬化性心脏病”“胸痹”“心痛”; ②“中药”“中成药”“草药”+“抑郁”“郁证”“脏躁”“抑郁障碍”“情感障碍”“情志病”+“胃癌”“胃腺癌”“胃癌前病变”“胃恶性肿瘤”, 同时根据既往相关研究的参考文献进行补充检索。

1.2 建立数据库

1.2.1 纳入标准 ①研究类型: 临床试验、名老中医经验; ②研究对象: 临床上具有明确诊断的冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁的患者, 不限年龄、性别和种族; ③干预措施: 以中药汤剂或中成药等作为主要治疗手段, 方药组成明确, 剂型、剂量和用药疗程不限; ④临床疗效肯定, 且疗效判定标准明确, 有临证加减者只收录主方, 同一方名主要药物组成不同者 2 方均收录。

1.2.2 排除标准 ①理论探讨、文献综述、动物实验研究等研究类型文献; ②方药缺失的文献; ③使用中药外治法或研究单味中药的文献; ④重复发表的文献或者方剂组成完全一致的方剂仅收录 1 篇。

1.3 数据录入与规范

运用 NoteExpress (v3.6.0) 软件进行文献筛选,

由 2 位研究者独立筛选文献,若遇到分歧时,由第 3 位研究者进行裁决。通过阅读文献题目、摘要及全文,纳入符合标准的文献。将符合标准的文献录入 Excel 2019,双人双录入,确保处方数据的准确性。根据《中国药典》2020 年版^[16]和《中药学》^[17]规范化录入中药的名称、分类、功效、性味归经等基本信息,如将“枸杞”规范为“枸杞子”,“红枣”规范为“大枣”,“山萸肉”规范为“山茱萸”等。性味信息中“微温”“微寒”统一规范为“温”“寒”。保留因炮制方法不同而药性差别较大的中药,如生地黄与熟地黄。

1.4 数据分析

1.4.1 基因集获取与差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 的筛选 从基因表达数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 获取冠心病患者 (GSE179789)、胃癌患者 (GSE54129)、抑郁患者 (GSE76826) 的芯片数据,其中 GSE179789 包含 8 例冠心病患者和 8 例健康受试者的血液样本; GSE54129 包含 111 例胃癌患者,21 例健康受试者的胃组织样本; GSE76826 包含 20 例抑郁症患者,12 例正常患者的血液样本。使用 R 4.1.2 对以上 3 组芯片数据进行背景校正、标准化和对数的转换以保证数据的完整性与可比性。R 软件中的“limma”包分析差异基因,以 $|\log_2FC| \geq 0.5$ 且 $P < 0.05$ 为筛选条件。“pheatmap”和“ggplot2”包应用于热图和火山图的可视化。以 Venn 图的形式展示 3 种疾病的共同 DEGs。

1.4.2 疾病与药物靶点获取 基于 GEO 数据库 DEGs 分析结果,分别通过 Gencards (<http://www.genecards.org>) 数据库、OMIM 数据库 (<https://www.omim.org>)、TTD 数据库 (<https://db.idrblab.net/ttd>)、DisGeNet 数据库 (<https://www.disgenet.org>) 进行疾病靶点基因的检索及筛选,疾病关键词为“coronary heart disease”“gastric cancer”“major depressive disorder”,合并后再去重,分别得到冠心病、胃癌、抑郁疾病靶点,三者取交集后结合 GEO 数据库差异基因,得到共同疾病交集靶点。从 HERB 数据库 (<http://herb.ac.cn>) 分别获取药物靶点,合并去重得到核心药物组合靶点。

1.4.3 药物用药规律分析 采用 Excel 2019 建立处方数据库,对纳入处方所包含的药物进行功效分类、性味、归经频次分析。运用 IBM SPSS Modeler 18.0 的 Apriori 算法,挖掘主要中药间的关联规则,并使用 Cytoscape 3.9.1 软件绘制关联规则复杂网络图。

1.4.4 “异病同治”的共同机制分析 通过 STRING 数据库获取蛋白质-蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络,物种限定为“Homo sapiens”,并将导出的 TSV 格式文件导入 Cytoscape 3.9.1 软件中,用 CytoHubba 插件的最大集团中心性 (maximal clique centrality, MCC) 算法筛选相关性最强的 9 个靶点。将核心药物治疗疾病交集靶点上传至 DAVID 数据库进行基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析,并运用微生信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 可视化展示。

2 结果

2.1 冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁的靶点筛选

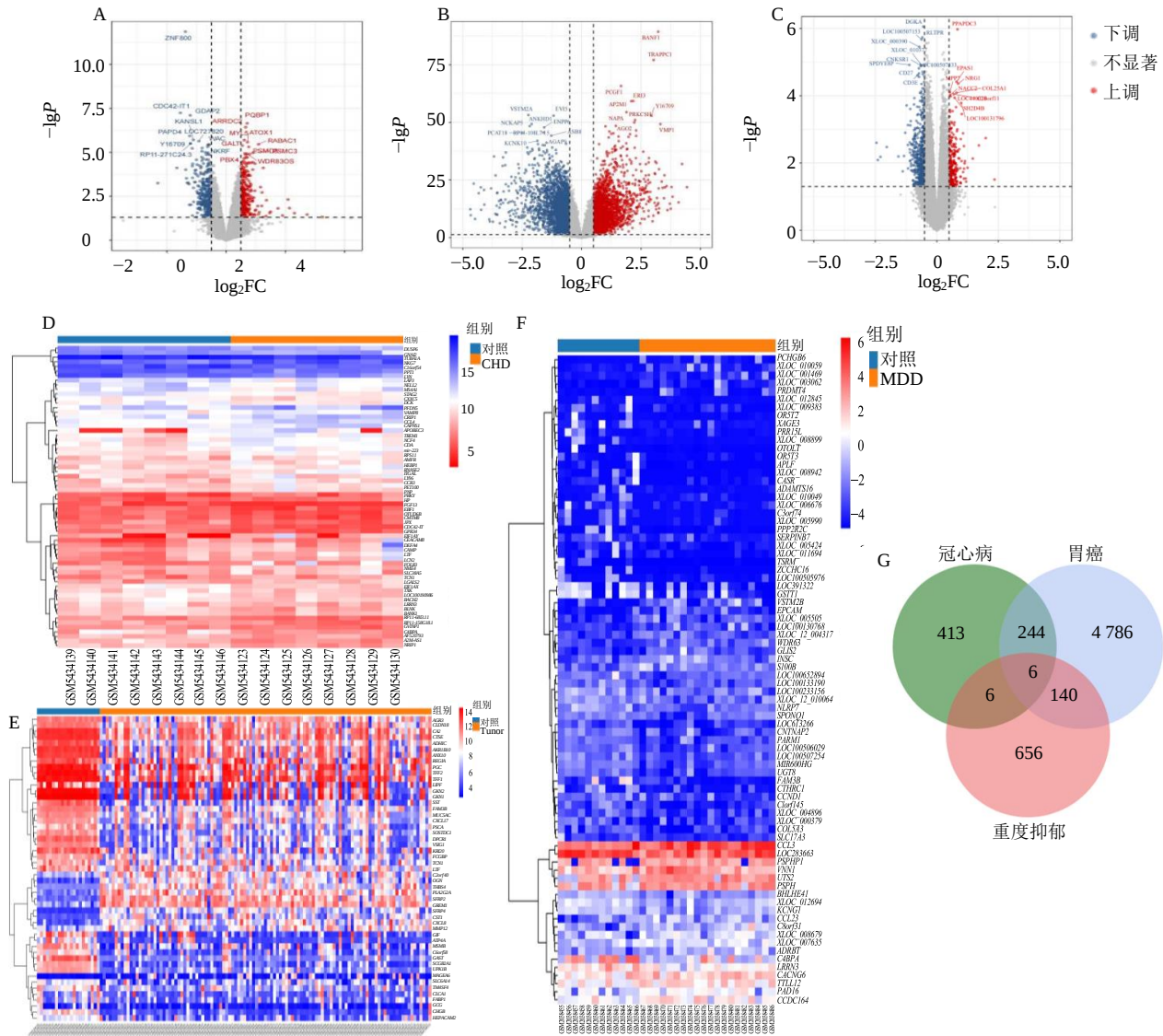
2.1.1 共同 DEGs 的筛选 差异分析结果显示,与健康组相比,冠心病患者具有 669 个 DEGs,其中上调基因 301 个,下调基因 368 个,火山图如图 1-A 所示;胃癌患者具有 5 176 个 DEGs,其中上调基因 2 516 个,下调基因 2 660 个,火山图如图 1-B 所示;抑郁患者具有 808 个 DEGs,其中上调基因 272 个,下调基因 536 个,火山图如图 1-C 所示。基因表达热图如图 1-D~F 所示。将冠心病、胃癌与抑郁疾病靶点分别进行交集与去重,如图 1-G 所示,冠心病与胃癌之间有 250 个共同 DEGs,冠心病与抑郁之间有 12 个共同 DEGs,胃癌与抑郁之间有 146 个共同 DEGs,三者共同 DEGs 6 个。

2.1.2 疾病靶点筛选 以疾病名称“coronary heart disease”“gastric cancer”“major depressive disorder”为关键词,分别通过 Genecards、OMIM、TTD、DisGeNet 数据库进行疾病靶点基因的检索及筛选,合并去重后冠心病靶点 1 872 个、胃癌靶点 1 890 个、抑郁靶点 1 743 个。三者交集靶点为 131 个,结合 GEO 数据库差异基因,合并共同 DEGs 得到疾病交集靶点共 137 个,见图 2。

2.2 用药规律

2.2.1 纳入文献情况及中药频次分析 共纳入文献 109 篇,其中冠心病伴抑郁中药处方 79 首,涉及中药 128 味,累计使用频次为 842 次。胃癌伴抑郁中药处方 30 首,涉及中药 110 味,累计使用频次 335 次。前 20 味高频药物见表 1、2,柴胡位于 2 组高频药物的核心地位。如图 3 所示,2 组高频药物具有极大相似度。

2.2.2 中药功效分析 如表 3 所示,2 组药物功效分类均以补虚药为首位。将 20 味高频药物功效进

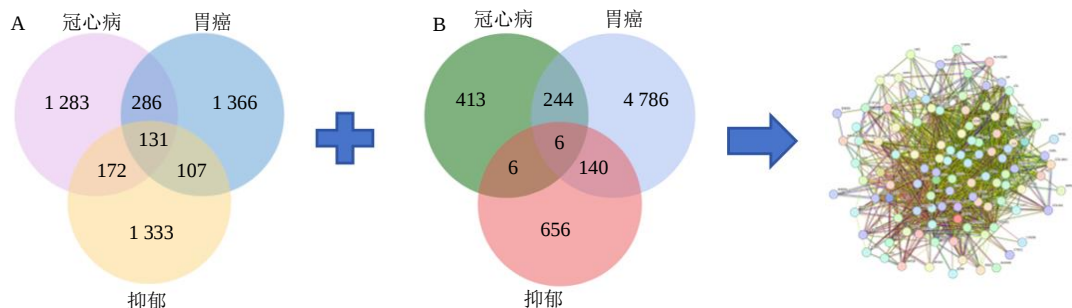


A-冠心病相关 DEGs 火山图; B-胃癌相关 DEGs 火山图; C-抑郁相关 DEGs 火山图; D-冠心病相关 DEGs 热图; E-胃癌相关 DEGs 热图; F-抑郁相关 DEGs 热图; G-冠心病、胃癌、抑郁疾病交集靶点。

A-coronary heart disease-related DEGs volcano diagram; B-gastric cancer-related DEGs volcano diagram; C-major depressive disorder-related DEGs volcano diagram; D-coronary heart disease-related DEGs heat map; E-gastric cancer-related DEGs heat map; F-major depressive disorder-related DEGs heat map; G-coronary heart disease, gastric cancer, major depressive disorder disease intersection targets.

图 1 差异基因分析

Fig. 1 Analysis of differential genes



A-疾病交集靶点; B-共同 DEGs

A-disease intersection target; B-common DEGs.

图 2 疾病靶点筛选流程

Fig. 2 Screening process of disease target

表 1 冠心病伴抑郁 20 味高频药物频数统计

Table 1 Frequency statistics of 20 high frequency herbs in coronary heart disease with depression							
序号	中药	频数	频率/%	序号	中药	频数	频率/%
1	柴胡	49	5.82	11	半夏	19	2.26
2	丹参	44	5.23	12	赤芍	17	2.02
3	甘草	44	5.23	13	合欢皮	17	2.02
4	郁金	36	4.28	14	陈皮	15	1.78
5	白芍	34	4.04	15	石菖蒲	15	1.78
6	当归	32	3.80	16	枳壳	15	1.78
7	川芎	28	3.33	17	白术	14	1.66
8	茯苓	26	3.09	18	党参	14	1.66
9	香附	21	2.49	19	黄芪	14	1.66
10	酸枣仁	21	2.49	20	远志	13	1.54

表 2 胃癌伴抑郁 20 味高频药物频数统计

Table 2 Frequency statistics of 20 high frequency herbs in gastric cancer with depression							
序号	中药	频数	频率/%	序号	中药	频数	频率/%
1	柴胡	18	5.37	11	薏苡仁	7	2.09
2	甘草	17	5.07	12	白花蛇舌草	6	1.79
3	白芍	16	4.78	13	半枝莲	6	1.79
4	白术	15	4.48	14	莪术	6	1.79
5	茯苓	15	4.48	15	人参	6	1.79
6	当归	14	4.18	16	郁金	6	1.79
7	半夏	11	3.28	17	大枣	5	1.49
8	陈皮	9	2.69	18	桂枝	5	1.49
9	黄芪	9	2.69	19	黄芩	5	1.49
10	党参	7	2.09	20	鸡内金	5	1.49

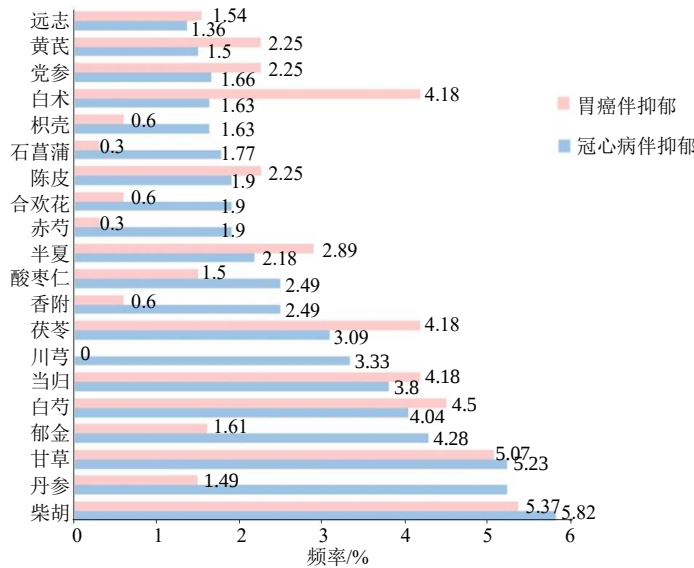


图 3 高频药物频率分布

Fig. 3 Frequency distribution of high frequency herbs

表 3 高频药物功效分类频数分布

Table 3 Frequency classification distribution of high frequency herbs

序号	冠心病伴抑郁药物		胃癌伴抑郁药物	
	功效分类	频数	功效分类	频数
1	补虚药	6	补虚药	7
2	活血化痰药	3	清热药	3
3	安神药	3	化痰药	2
4	理气药	2	利水渗湿药	2
5	化痰药	2	活血化痰药	2
6	解表药	1	消食药	1
7	利水渗湿药	1	解表药	1
8	清热药	1	平肝息风药	1
9	开窍药	1		

行频数统计,如图 4 所示。冠心病伴抑郁组的功效以活血化瘀、行气、补气、化痰为主。胃癌伴抑郁组的功效依次为活血化瘀、补气、解毒、行气。

2.2.3 中药性味归经分析 对冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁分别纳入的 128 味与 110 味中药进行药性、药味、归经频次统计,2 组药性以寒、温居多,药味以苦、甘、辛居多,冠心病伴抑郁组药味频数及频率为甘(57, 30.65%)、苦(53, 28.49%)、辛

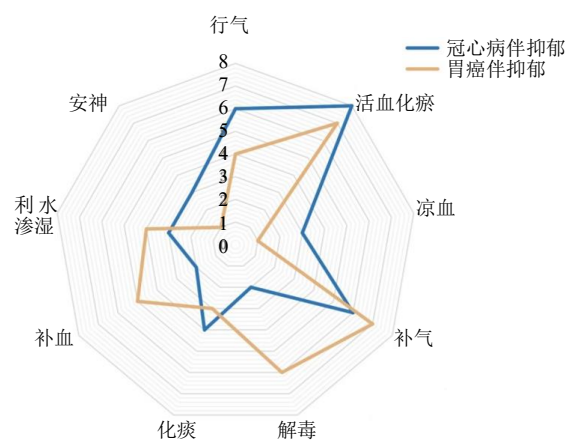


图 4 高频药物功效统计

Fig. 4 Efficacy statistical of high frequency herbs

(51, 27.42%), 胃癌伴抑郁组为苦(52, 29.38%)、辛(52, 29.38%)、甘(51, 28.8%)。归经共有 11 种,两组都与肝、脾密切相关,其中冠心病伴抑郁组依次为肝(66, 21.15%)、心(54, 17.31%)、脾(50, 16.03%)、肺(46, 14.74%),胃癌伴抑郁组依次为脾(57, 19.57%)、肝(52, 17.87%)、肺(43, 14.78%)、心(34, 11.68%)。高频中药的四气、五味、归经统计结果见图 5。

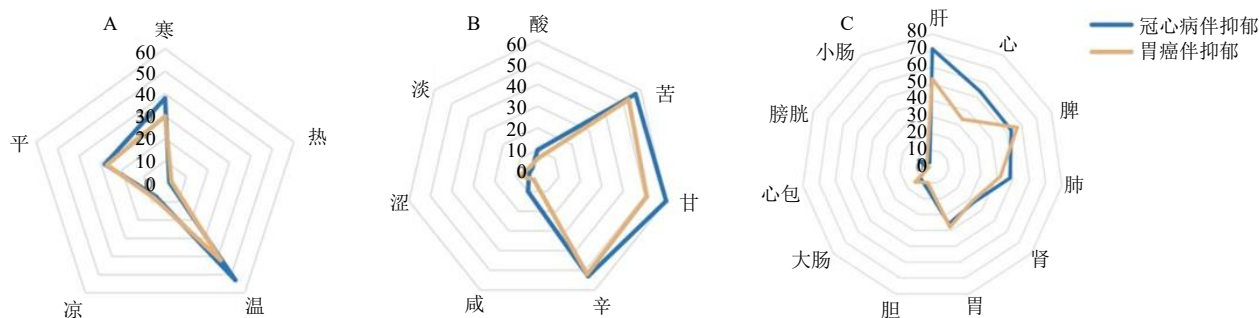


图 5 高频药物四气 (A)、五味 (B)、归经 (C) 统计

Fig. 5 Statistics of high frequency herbs four qi (A), five flavors (B) and meridian tropism (C)

2.2.4 高频药物的关联规则分析 通过 SPSS Modeler 18.0 软件对 20 味高频药物进行关联规则分析,利用 Apriori 算法建模,设置支持度 $\geq 10\%$ 、置信度 $\geq 30\%$ 、最大前项数为 2,按照支持度排序得到冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁组前 10 位药对组合,见表 4、5。同时构建高频中药的复杂网络图,见图 6。

2.3 共同作用机制研究

由共同高频药物、复杂网络、关联规则分析中支持度与置信度较高的药物组合,总结得出中医药治疗冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁的核心药物组合可

能为“柴胡-甘草-白芍-当归”。基于此,本研究开展了“柴胡-甘草-白芍-当归”治疗冠心病伴抑郁、胃癌伴抑郁可能的共同作用靶点和作用机制研究。

2.3.1 药物与疾病交集靶点的筛选 由 HERB 数据库获得药物相关靶点,分别为柴胡 134 个、甘草 74 个、白芍 26 个、当归 39 个。去除重复靶点后共获得 177 个。成分靶点与“2.1.2”疾病靶点映射得到药物-疾病交集靶点为 21 个,见图 7。

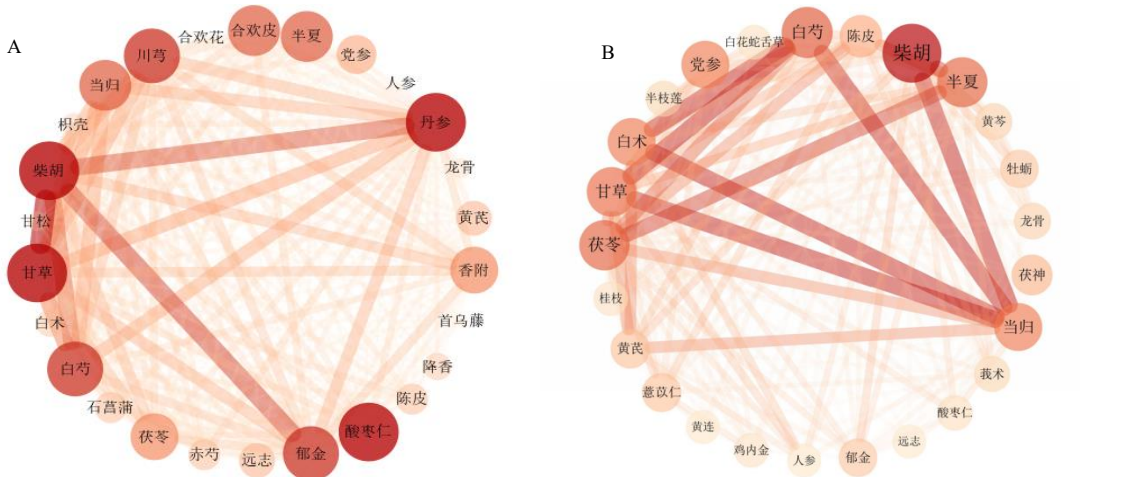
2.3.2 药物-靶点-疾病相互作用网络构建与核心基因筛选 将交集靶点导入 STRING 数据库生成药物-

表 4 冠心病伴抑郁高频药物关联规则分析

Table 4 Analysis of association rules of high frequency herbs in coronary heart disease with depression				
后项	前项	支持度/%	置信度/%	增益
柴胡	甘草	52.857	83.784	1.364
甘草	白芍	42.857	80.000	1.514
柴胡	白芍	42.857	83.333	1.465
柴胡	郁金	42.857	90.000	1.465
甘草	白芍+柴胡	35.714	88.000	1.665
柴胡	白芍+甘草	34.286	91.667	1.492
柴胡	川芎+甘草	30.000	85.714	1.395
柴胡	甘草+丹参	30.000	90.476	1.473
甘草	川芎+柴胡	28.571	90.000	1.703
柴胡	白芍+丹参	28.572	80.000	1.302

表 5 胃癌伴抑郁高频药物关联规则分析

Table 5 Analysis of association rules of high frequency herbs in gastric cancer with depression				
后项	前项	支持度/%	置信度/%	增益
茯苓	半夏	36.667	81.818	1.636
柴胡	半夏	36.667	81.818	1.364
白芍	白术+柴胡	36.667	81.818	1.534
白术	白芍+柴胡	36.667	81.818	1.636
白芍	当归+白术	33.333	80.000	1.500
白术	当归+白芍	33.333	80.000	1.600
当归	白术+白芍	33.333	80.000	1.714
甘草	当归+白术	33.333	80.000	1.412
白术	当归+甘草	33.333	80.000	1.600
柴胡	当归+白术	33.333	80.000	1.333



A-冠心病伴抑郁；B-胃癌伴抑郁。
A-coronary heart disease with depression; B-gastric cancer with depression.

图 6 高频药物复杂网络

Fig. 6 Complex network of high frequency herbs

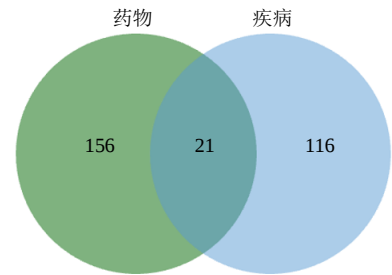


图 7 核心药物-疾病交集靶点韦恩图

Fig. 7 Venn diagram of core drugs-disease intersection targets

靶点-疾病相互作用网络，该共有作用具有统计学意义。将靶点网络导入 Cytoscape 3.7.2 软件中，运用 Cytohubba 的 MCC 算法计算核心基因，见图 8。按照 Rank 值排序核心药物“同治”冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁的核心基因为白细胞介素 6（interleukin 6，

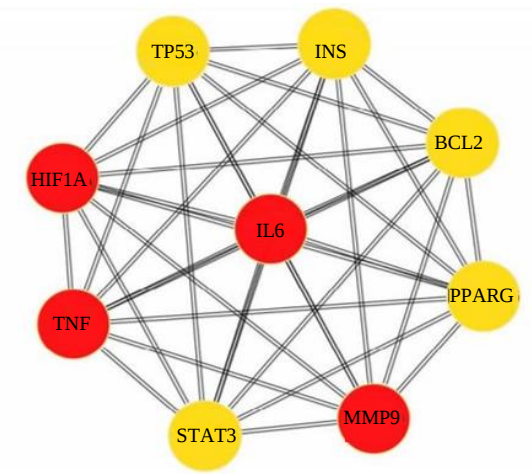


图 8 冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁“同治”核心基因网络
Fig. 8 Core gene network of coronary heart disease with depression and gastric cancer with depression “co-treatment”

IL6)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, *TNF*)、缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , *HIF1A*)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, *MMP9*)、肿瘤蛋白 P53 (tumor protein 53, *TP53*)、胰岛素 (insulin, *INS*)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (recombinant peroxisome proliferator activated receptor gamma, *PPARG*)、B-细胞淋巴瘤因子 2 (B-cell lymphoma-2, *BCL2*)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, *STAT3*)。

2.3.3 GO 与 KEGG 通路富集分析 将冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁与核心药物交集靶点分别进行 GO ($P < 0.01$) 与 KEGG 通路 ($P < 0.01$) 富集分析。GO

功能分析主要用于描述基因靶点的功能, 涉及生物过程 (biological process, BP) 95 个条目、细胞组成 (cellular component, CC) 10 个条目和分子功能 (molecular function, MF) 24 个条目。BP 主要涉及基因表达的负调控、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、基因表达的正调控、转录的正调控及 DNA 模板化等; CC 主要涉及大分子复合物、染色质、转录因子复合物、细胞外空间等; MF 主要涉及相同的 RNA 聚合酶 II 转录因子活性及配体激活的序列特异性 DNA 结合、酶的结合、相同的蛋白质结合等, 见图 9。KEGG 主要富集在癌症通路、脂质和动脉粥样硬化等 86 个通路, 可视化结果见图 10。

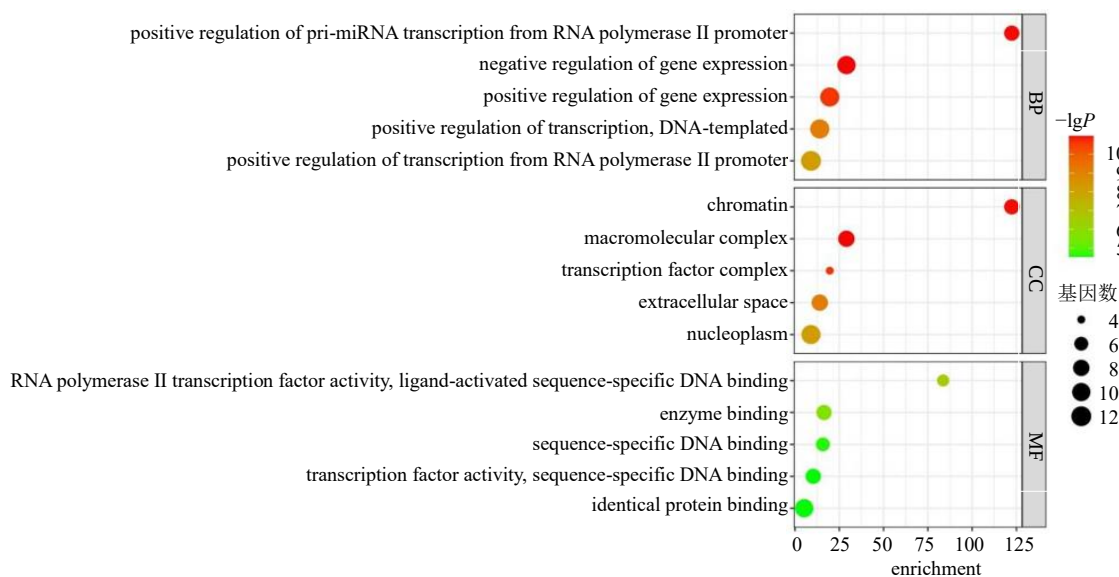


图 9 核心药物“同治”冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁的 GO 分析气泡图

Fig. 9 GO analysis bubble diagram of core herbs in co-treatment of coronary heart disease with depression and gastric cancer with depression

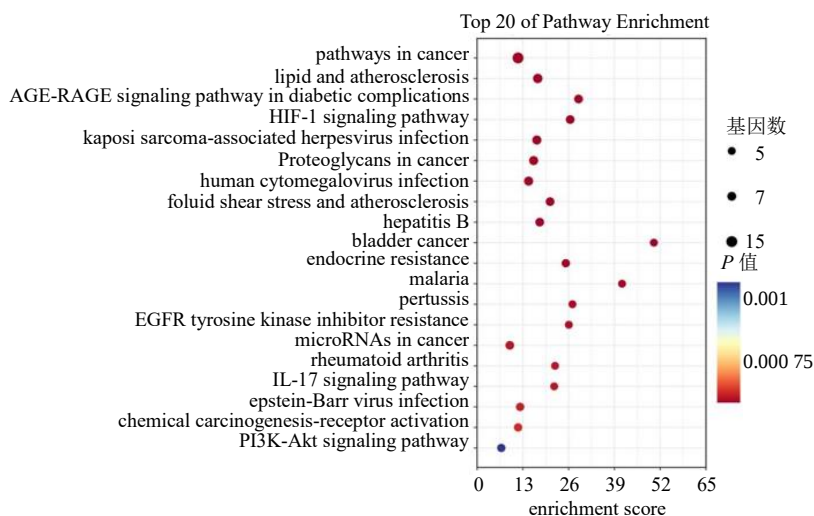


图 10 核心药物“同治”冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁的 KEGG 富集分析气泡图

Fig. 10 KEGG enrichment analysis bubble diagram of core herbs in co-treatment of coronary heart disease with depression and gastric cancer with depression

3 讨论

本研究在“异病同治”理论上采用了生物信息学联合数据挖掘的研究方法,以冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁为例,验证重大慢性疾病“异病同治”的可行性,并总结出中医临床证治规律及可能的共同靶点与作用机制。

冠心病与胃癌的病机特点都为本虚标实。冠心病在中医学中属于“胸痹”范畴,胃癌归于“积聚”“癥瘕”等范畴。《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》记载:“阳微阴弦”是胸痹的基本病机。《素问·痹论》云:“心痹者,脉不通……痹在于脉则血凝而不流。”血瘀是冠心病的主要病理产物,“瘀”即血流不畅、凝而成瘀、阻滞血脉,是引发冠心病的重要致病因素。瘀血在脉内结滞日久,可蕴而化热,燔灼营血,久酿生毒。毒亦可致瘀,毒邪阻滞脉道,气机不利,加重瘀、郁形成。情志之郁影响机体的整体气机运行,同时促进瘀血形成,气郁日久化火生毒。课题组前期创新性地提出“瘀、毒、郁”三者相互影响、相互促进,治疗采用活血、解毒、开郁的治则^[12]。胃癌的产生以正气亏虚为基础。脾胃为中焦气机升降之枢纽,若情志不舒,胃腑气机不畅,气滞则血瘀,瘀血郁久,蓄积生热,久而蕴毒。《诸病源候论·瘀血候》记载:“瘀久不消则变为积聚癥瘕也。”毒邪壅滞于内,蕴结不解,阻遏气血,亦加重郁之程度。“瘀、毒、郁”三者相互胶结、互相促进,治宜活血、解毒、开郁并施^[13-14]。综上,冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁具有“虚、瘀、毒、郁”的共性病因病机,为两病“异病同治”提供理论基础。

本研究基于人类基因数据库进行冠心病、胃癌、抑郁三者共同 DEGs 筛选,DEGs 相互重叠,证实冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁“异病同治”的可行性。基于临床数据集 DEGs 分析结果,结合 Gencards 数据库、OMIM 数据库、TTD 数据库、DisGeNet 数据库进行疾病靶点基因的检索及筛选,发现“major depressive disorder”与“depression”检索得到疾病靶点数量相近,相似度高,故本研究确定疾病靶点关键词为“coronary heart disease”“gastric cancer”“major depressive disorder”,合并去重得到冠心病、胃癌、抑郁疾病靶点,从而进一步探究“异病同治”的用药规律及潜在分子机制。用药规律研究结果显示,冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁的用药频次表明两病高频药物相近,高频药物为柴胡、甘草、白芍、当归、茯苓等。柴胡中的柴胡皂苷、黄酮类等成分

可以抗炎、抗抑郁、抗肿瘤^[18]。甘草及其活性成分具有明确的抗抑郁作用^[19]。研究证实白芍苯酐类成分能够抗肿瘤、抗氧化应激、抗炎、改善神经损伤与心血管系统^[20],没食子酸成分在抗癌及抗炎等方面发挥疗效^[21]。《景岳全书·本草正》谓:“当归,其味甘而重,故专能补血;其气轻而辛,故又能行血。”当归亦具有抗肿瘤、抗炎、促进血液循环、免疫调节等作用^[22]。研究表明茯苓的茯苓多糖具有抗炎、抗肿瘤、调节机体免疫力等药理活性^[23]。

冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁的高频药物分类以补虚药、活血化瘀药、清热药为主。进一步挖掘两病高频药物功效,冠心病伴抑郁的高频药物功效以活血化瘀、行气、补气、化痰为主,胃癌伴抑郁的高频药物功效依次为活血化瘀、补气、解毒、行气;得到共同高频药物功效与“虚”“瘀”“郁”有关。两组药物四气以寒、温居多。寒性药多有清热凉血解毒的作用,温性药有温通心脉的作用。同时寒温并用,使气机协调平衡,达到驱除病邪的目的^[24]。五味以苦、甘、辛为主。味苦具有燥湿泄降、祛瘀除滞的功效,味甘可补益气血,味辛属阳可行气活血。提示两病的治疗离不开“虚”“瘀”“毒”的病理要素。两组归经都与肝、脾为主,并重视心脾(胃)同治。冠心病伴抑郁组核心药对依次为“柴胡→甘草”“甘草→白芍”“柴胡→白芍”,疏肝解郁之柴胡与健脾益气之甘草配伍,可以疏肝敛阴,达到调理气机之效。“柴胡-白芍”药对常以君臣药配伍于解郁类复方中^[25-26]。柴胡系辛散气升之物,以顺肝之性,而使之不郁。白芍养血柔肝、养阴润燥为臣,以涵其肝,既补肝体,又和肝用,气血兼顾,肝脾同调,共奏疏肝理气、健脾养血之功效。白芍补阴,兼以敛脾,与甘草合用,酸甘化阴、可柔肝滋脾。体现了中医药治疗冠心病伴抑郁重视调畅气机、疏肝理脾的治疗特色。胃癌伴抑郁高频关联规则为“茯苓→半夏”“柴胡→半夏”“白芍→白术+柴胡”“白术→白芍+柴胡”。茯苓味甘、淡,性平,与半夏相伍为二陈汤主要药物。柴胡与半夏相伍,疏肝理气的同时可以化痰散结。白术健脾益气,白芍敛阴柔肝、缓急止痛,二者配伍可调和肝脾,配伍柴胡可以增强其疏肝理脾之力。两组关联规则结果则共同体现了“虚”“郁”的核心病机要素。

本研究运用生物信息学方法较为客观地评价冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁“异病同治”的科学内涵是通过多靶点、多通路的协同作用方式实现的。根

据用药规律分析结果得出中医药治疗冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁核心药物组合可能为“柴胡-甘草-白芍-当归”，并筛选出其“同治”冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁的核心靶点为 IL-6、TNF、HIF1A、MMP9 等。GO 分析结果显示，其 BP 主要涉及对异生刺激的反应、细胞对镉离子的反应、基因表达的正向调控、细胞凋亡的正向调节等；CC 主要涉及细胞外空间、大分子复合物、细胞外区域、内质网等；MF 主要涉及相同的蛋白质结合、酶结合、RNA 聚合酶 II 转录因子活性、蛋白质同源二聚化活性、蛋白酶结合等。KEGG 富集分析得到两病“同治”可能通过的信号通路：癌症通路、脂质和动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体（advanced glycation end products-receptor for advanced glycosylation end products，AGE-RAGE）信号通路、缺氧反应因子-1（hypoxia-inducible factor-1，HIF-1）信号通路等。综上表明免疫炎症在冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁“异病同治”中发挥着重要作用。IL-6 是一种参与免疫调节的多效性细胞因子，参与胃癌转移机制^[27-28]，已被证实与慢性炎症、自身免疫和癌症相关^[29]。IL-6 可能是心血管疾病和抑郁的共同危险因素^[30]。TNF- α 是主要炎症细胞因子之一，参与各种免疫和炎症反应，可以发挥心脏保护作用的同时改善抑郁^[31]。TNF- α 还可以通过激活炎症相关信号通路促进肿瘤细胞增殖^[32]。下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA）轴是神经-内分泌-免疫的重要组成部分^[33]，IL-6 和 TNF- α 可能通过激活 HPA 轴引起抑郁^[34-35]。精神病患者胰岛素水平较高，具有较强的促炎作用，或间接通过激活交感神经系统增强炎症反应^[36]。AGEs 是人体内糖和蛋白质之间的美拉德反应产物。RAGEs 是属于免疫球蛋白家族的膜蛋白。AGEs 与 RAGEs 联合作用可激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶（phosphatidylinositol-3-hydroxykinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）信号通路，涉及炎症反应、细胞增殖凋亡等^[37]。脂质与动脉粥样硬化、癌症相关机制都与免疫系统密切相关^[38]。HIF-1 α 作为缺氧条件下参与免疫的转录调控因子^[39]，目前研究发现 HIF-1 α 通过细胞转移调节胃癌发展^[40]，改善抑郁样行为^[41]，且通过代谢、血管生成等途径，在心血管疾病中也发挥着重要作用^[42]。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族的一员，参与胃癌的转移和侵袭^[43]，促进血管内皮细胞的增殖和迁移，从而促进血管生

成^[44]。研究表明 MMP-9 是抑郁症的生物标志物，重度抑郁症患者的严重程度与血清 MMP-9 水平之间存在正相关关系^[45]。

4 结论

本研究以冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁两大疾病为例，基于生物信息学与数据挖掘方法创新性地探讨重大慢性疾病“异病同治”的中医证治规律，为科学优化疾病治疗提供了思路。结果显示中医药治疗冠心病伴抑郁与胃癌伴抑郁符合“异病同治”，遵循中医共性病因病机要素与“虚、瘀、毒、郁”有关，病变脏腑为心、肝、脾、胃，治疗予以扶正基础上的化瘀解毒开郁大法。结合生物信息学验证可能存在的多靶点、多通路，共同揭示了“异病同治”的科学内涵。本研究仍然存在一定不足，如基于公共数据库富集的通路和靶点，仍需进一步通过体内外实验验证，以期更好地阐明潜在的临床经验和学术思想，从而完善“异病同治”的中医药治疗体系。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写委员会. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.
- [2] Smyth E C, Nilsson M, Grabsch H I, *et al.* Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.
- [3] El Baou C, Desai R, Cooper C, *et al.* Psychological therapies for depression and cardiovascular risk: Evidence from national healthcare records in England [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(18): 1650-1662.
- [4] Kwon S, Kim J, Kim T, *et al.* Association between gastric cancer and the risk of depression among South Korean adults [J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 207.
- [5] Harshfield E L, Pennells L, Schwartz J E, *et al.* Association between depressive symptoms and incident cardiovascular diseases [J]. *JAMA*, 2020, 324(23): 2396-2405.
- [6] 孙田烨, 王新志, 史梦龙, 等. 口服中成药联合选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗卒中后抑郁有效性与安全性的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6291-6308.
- [7] Carney R M, Freedland K E. Depression and coronary heart disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14: 145-155.
- [8] Pan C Q, Wu J H, Zheng S T, *et al.* Depression accelerates gastric cancer invasion and metastasis by inducing a neuroendocrine phenotype via the catecholamine/ β 2-AR/MACC1 axis [J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(10):

- 1049-1070.
- [9] Gong W M, Guo P, Li Y M, *et al.* Role of the gut-brain axis in the shared genetic etiology between gastrointestinal tract diseases and psychiatric disorders: A genome-wide pleiotropic analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2023, 80(4): 360-370.
- [10] Jiang S H, Zhang X X, Hu L P, *et al.* Systemic regulation of cancer development by neuro-endocrine-immune signaling network at multiple levels [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 586757.
- [11] Lin J, Yang R R, Zhang Y, *et al.* The mediation effects of metabolic and immune-inflammation factors on the depression-premature coronary heart disease association [J]. *J Affect Disord*, 2023, 331: 434-441.
- [12] 薛丹, 张裕惠, 揭晓, 等. 从“瘀毒郁互结”探讨急性心脑血管事件伴抑郁的病因病机 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(3): 313-319.
- [13] 张泰, 张北华, 马祥雪, 等. 从“瘀、毒、郁”探讨慢性萎缩性胃炎的病机 [J]. 中医杂志, 2022, 63(3): 229-233.
- [14] 秦逸杨, 张海航, 徐晓楠, 等. 基于“因病致郁”与“因郁致病”探讨胃癌伴抑郁状态的诊疗思路 [J]. 浙江中医药大学学报, 2024, 48(1): 30-34.
- [15] 王方方, 陈家旭, 侯雅静, 等. 异病同治, 辨主证为要 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(12): 978-981.
- [16] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1-403.
- [17] 钟赣生. 中药学 [M]. 第4版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 16-772.
- [18] 李力恒, 陈丽萍, 胡晓阳, 等. 柴胡的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医学报, 2023, 51(2): 109-112.
- [19] 李泽宇, 郝二伟, 李卉, 等. 甘草配伍应用的药理作用及机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 270-282.
- [20] 张来宾, 吕洁丽, 陈红丽, 等. 当归中苯酞类成分及其药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(2): 167-176.
- [21] 叶先文, 夏澜婷, 任洪民, 等. 白芍炮制的历史沿革及化学成分、药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1951-1969.
- [22] 向璐, 张巧艳, 赵琦明, 等. 黄芪-当归化学成分、药理作用及临床应用的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 2196-2213.
- [23] 邓桃妹, 彭代银, 俞年军, 等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2703-2717.
- [24] 卢世秀, 晁恩祥. 寒温并用调气机: 《伤寒论》寒温并用法及其临床应用 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(5): 293-295.
- [25] 雒明池, 梁如, 高树明, 等. 基于 cAMP-CREB-BDNF 通路探讨柴胡-白芍药对抗抑郁作用机制 [J]. 中草药, 2018, 49(17): 4093-4098.
- [26] 王雅泽, 吕梦, 赵迪, 等. 基于功能药队分析策略和粗糙集理论的逍遥散改善大鼠抑郁样行为的配伍规律研究 [J]. 中草药, 2020, 51(22): 5760-5767.
- [27] Lin C, He H Y, Liu H, *et al.* Tumour-associated macrophages-derived CXCL8 determines immune evasion through autonomous PD-L1 expression in gastric cancer [J]. *Gut*, 2019, 68(10): 1764-1773.
- [28] Liu M Y, Li H M, Zhang H J, *et al.* RBMS1 promotes gastric cancer metastasis through autocrine IL-6/JAK2/STAT3 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 287.
- [29] Kang S J, Tanaka T, Narazaki M, *et al.* Targeting interleukin-6 signaling in clinic [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 1007-1023.
- [30] Khandaker G M, Zuber V, Rees J M B, *et al.* Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: Findings from a large UK general population-based cohort [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(7): 1477-1486.
- [31] Hu Y, Liu X, Zhang T Y, *et al.* Behavioral and biochemical effects of KXS on postmyocardial infarction depression [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 561817.
- [32] 马玉, 李研, 骆亚莉, 等. 肿瘤坏死因子- α 在慢性炎症与肿瘤发生中的作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(12): 1419-1423.
- [33] Jovanovic F, Jovanovic V, Knezevic N N. Glucocorticoid hormones as modulators of the kynurenine pathway in chronic pain conditions [J]. *Cells*, 2023, 12(8): 1178.
- [34] Ting E Y C, Yang A C, Tsai S J. Role of interleukin-6 in depressive disorder [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2194.
- [35] Lu R R, Zhang L, Wang H H, *et al.* Echinacoside exerts antidepressant-like effects through enhancing BDNF-CREB pathway and inhibiting neuroinflammation via regulating microglia M1/M2 polarization and JAK1/STAT3 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 993483.
- [36] 王宇. 五龙通络解郁方治疗冠心病稳定型心绞痛合并抑郁症的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [37] Liu Q, Zhang H Z, An Y, *et al.* Xinkeshu tablets promote angiogenesis in zebrafish embryos and human umbilical vein endothelial cells through multiple signaling pathways

- [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314: 116636.
- [38] King R J, Singh P K, Mehla K. The cholesterol pathway: Impact on immunity and cancer [J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(1): 78-92.
- [39] Noto J M, Piazzuelo M B, Romero-Gallo J, *et al*. Targeting hypoxia-inducible factor-1 α suppresses *Helicobacter pylori*-induced gastric injury via attenuation of both *cag*-mediated microbial virulence and proinflammatory host responses [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2263936.
- [40] Li M Q, Li G, Yang X D, *et al*. HIF in gastric cancer: Regulation and therapeutic target [J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 4893.
- [41] Li G F, Zhao M, Cheng X, *et al*. FG-4592 improves depressive-like behaviors through HIF-1-mediated neurogenesis and synapse plasticity in rats [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 664-675.
- [42] Sousa Fialho M D L, Abd Jamil A H, Stannard G A, *et al*. Hypoxia-inducible factor 1 signalling, metabolism and its therapeutic potential in cardiovascular disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(4): 831-843.
- [43] Zhao C W, Yuan G H, Jiang Y M, *et al*. Capn4 contributes to tumor invasion and metastasis in gastric cancer via activation of the Wnt/ β -catenin/MMP9 signalling pathways [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 395(2): 112220.
- [44] Sharifi M A, Wierer M, Dang T A, *et al*. ADAMTS-7 modulates atherosclerotic plaque formation by degradation of TIMP-1 [J]. *Circ Res*, 2023, 133(8): 674-686.
- [45] Li H, Sheng Z, Khan S, *et al*. Matrix metallo proteinase-9 as an important contributor to the pathophysiology of depression [J]. *Front Neurol*, 2022; 13: 861843.

[责任编辑 潘明佳]