

DOI:10.3969/j.issn.1672-5565.2017.01.201604001

基于组合药物网络的疾病关联性分析

赵媛媛,王 耘*

(北京中医药大学中药学院,北京 100102)

摘要:组合药物在复杂疾病的治疗中形成了多靶点,多环节上的密切联系,对疾病的治疗效果也可达到单种药物治疗意想不到的效果。组合药物中各单药功能各异但联用后治疗效果更佳,说明所对应疾病之间可能存在某种关系。通过研究疾病间关联关系,可能会发现治疗某种疾病的新靶标,从而在新药的研发中取得新的进展。本文以 DCDB(组合药物数据库)中的药物组合为数据源构建组合药物网络,并通过网络聚类算法得到了 33 个独立且内部联系紧密的药物模块。其中 7 组药物模块所包含的组合药物用于治疗两种或两种以上疾病,说明这些疾病之间存在一定的关联关系。对这些关系进行论证,结果表明,组合药物网络是发现疾病关联关系的一种有效手段。

关键词:组合药物;聚类分析;药物模块;疾病关联关系

中图分类号:Q31 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-5565(2017)01-046-09

Diseases association analysis based on drug combination network

ZHAO Yuanyuan ,WANG Yun *

(Chinese Pharmacy College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: Drug combination forms the close link with multi targets and multi rings in the treatment of complex diseases, the treatment effect is better than that of the single medicine. Each single drug in drug combination with different functions is more effective after combined, suggesting there may be some kind of relationships between the corresponding diseases. By studying the association of diseases, it's possible to find a new target for the treatment of certain diseases, so as to make new progress in the development of new drugs. This paper is based on the network of drug combination constructed with data source from DCDB (combination drug database) and gets 33 drug modules through the network clustering algorithm. There are 7 groups of drug modules among them are used to treat two or more diseases, suggesting a certain correlation between these diseases. Demonstrate these relationships, the result shows that the construction of drug combination network is an effective method to find association relationships between diseases.

Keywords: Drug combination; Cluster analysis; Drug modules; Association of diseases

人体是复杂系统,不同疾病是机体所表现出的不同病理状态,不同疾病之间可能存在多种关联关系。分析疾病间关联关系,有助于针对患者不同疾病开展综合治疗,对药物发展也具有一定帮助。目前对疾病关联关系的研究多围绕全基因组计划,开展针对某种疾病的关联 SNP 定位及筛选,但存在较大偏倚^[1]。在治疗多基因调控的某些复杂疾病和需要长期用药的慢性疾病时,临床上越来越倾向于使用组合药物^[2]。组合药物中的成分功能各异但治疗效果更

佳,说明所对应疾病之间可能存在某种关系。本文以组合药物数据库为基础构建组合药物网络后进行聚类分析,从药物间的关系发现疾病间的关联关系,为研究疾病关联关系提供了一种新思路。

1 数据来源与方法

1.1 数据来源

以联合用药数据库 DCDB(<http://www.cls.zju>).

收稿日期:2016-04-03;修回日期:2016-10-11.

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81373985)。

作者简介:赵媛媛,女,本科生,研究方向:药学;E-mail:2010243830@qq.com.

*通信作者:王耘,男,教授,博士生导师,研究方向:中药信息融合;E-mail:wangyun@bucm.edu.cn.

edu.cn/dcdb) 1 363 个药物组合为基础,将每个药物组合拆分为两种药物为一组的形式,整理出 1 869 个药物组合关系。以两列药作为网络的节点,药物之间的相互作用关系作为边,导入 cytoscape3.2.1 中^[3],选择模块中 layout 中的 Organic 构建组合药物网络。利用 MCODE 算法进行聚类分析,条件设为 $k\text{-core} = 2$, $\text{score} \geq 3$ (score 值代表聚集程度)。聚类后得到 33 个的药物聚集模块,以下简称药物模块。

1.2 组合药物整理方法

将数据库中的药物组合拆分为两两一组的形式,如一个药物组合 Caffeine, Aspirin, Orphenadrine 可分为 Caffeine, Aspirin; Caffeine, Orphenadrine; Aspirin, Orphenadrine 三组,从而将复合药物的关系全部包含,去重后共整理出 1 869 个药物组合关系。

1.3 网络构建方法

通过药物组合的整理,明确了所有的药物组合关系,以两列药作为网络的节点,药物之间的相互作用关系作为边,导入 cytoscape3.2.1 中^[3],选择模块中 layout 中的 Organic 进行组合药物网络构建。

1.4 网络分析方法

MCODE 算法用于在大规模的蛋白质网络中检测稠密连通区域^[4-5],在本文中首次用于检测组合药物网络中联系紧密的药物模块。条件设为 $k\text{-core} = 2$,得到 34 个具有紧密联系的药物组合相互作用关系的药物聚集模块,简称药物模块。

2 结果

经过 MCODE 聚类,得到 33 个药物模块,其中有 7 组药物模块治疗两种或两种以上疾病。7 个药物模块中所包含的组合药物治疗的疾病是多样的,说明这些疾病之间存在一定的关联联系。下文对从 7 个模块中发现的疾病间关系进行了详细分析。

2.1 艾滋病,结核,新型隐球菌脑膜炎及丙肝相关性

图 1 所示的组合药物网络的节点中涉及乙氨丁醇 (Ethambutol)、恩曲他滨 (Emtricitabine)、地达诺新 (Didanosine)、阿巴卡韦 (Abacavir)、替诺福韦 (Tenofovir)、依法韦仑 (Efavirenz)、齐多夫定 (Zidovudine)、雷特格韦 (Raltegravir)、拉米夫定 (Lamivudine)、阿扎那韦 (Atazanavir)、异烟酰胺 (Pyrazinamide)、奈韦拉平 (Nevirapine)、异烟肼 (Isoniazid)。其中 Atazanavir 属于 HIV-1 蛋白酶抑制剂;Ethambutol、Pyrazinamide、Isoniazid 属于抗结核药;Emtricitabine、Didanosine、Abacavir 等其余药物属

于逆转录酶抑制剂。Nevirapine、Lamivudine 用于治疗新型隐球菌脑膜炎和艾滋病, Isoniazid、Pyrazinamide、Didanosine 治疗肺结核, Zidovudine、Abacavir、Efavirenz、Emtricitabine 等药物是艾滋病用药, Abacavir 也可用于治疗丙肝。在复方药中曾出现过抗艾滋病药物与抗结核病药物的联合应用,说明艾滋病与结核病之间存在关联关系。如编号为 DC000414 的组合药物用于治疗艾滋病合并肺结核。目前研究发现艾滋病的病死率取决于诊治时机、机会性感染的种类及严重程度^[6],常见的机会性感染类有隐球菌、结核、败血症、肝炎、弓形虫等^[7]。艾滋病合并结核双重感染并存时,肺结核是临床上最先发生的机会性感染,是患者最初就诊的疾病之一。而且艾滋病合并结核菌双重感染者与单纯结核感染者相比危险性显著增加^[8-9]。同时,也存在着抗艾滋病药物和抗丙肝药物的联合应用,可以看出艾滋病与丙肝存在关联关系。已有报道表明,由于丙肝与艾滋病的传播途径相似,所以艾滋病合并丙肝发生的几率很大^[10]。而且据报道 HIV/HCV 共感染患者相比于 HCV 感染者肝纤维化进展率 (FPR) 会更快^[11]。丙肝病毒感染不会对艾滋病的抗病毒疗效产生影响,但会加重奈韦拉平这种药物对肝的毒副作用^[12]。

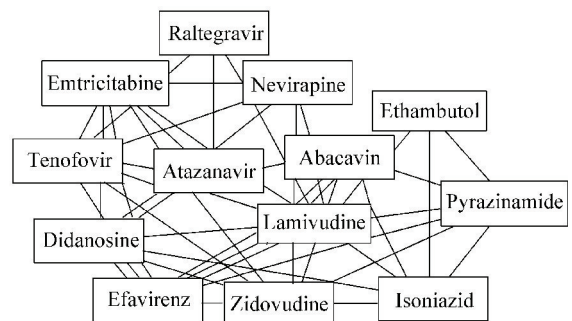


图 1 艾滋病及其相关疾病组合药物网络

Fig.1 Drug combination network of AIDS and its related diseases

2.2 精神病与糖尿病相关性

图 2 所示的组合药物网络的节点中涉及匹格列酮 (Pioglitazone)、奥氮平 (Olanzapine)、喹硫平 (Quetiapine)、阿立哌唑 (Aripiprazole)、齐拉西酮 (Ziprasidone)、利培酮 (Risperidone)、罗格列酮 (Rosiglitazone)、二甲双胍 (Metformin)、达格列净 (Dapagliflozin)、格列美脲 (Glimepiride)。其中 Aripiprazole、Olanzapine、Ziprasidone、Quetiapine、Risperidone 属于多巴胺 D2 受体阻断剂,其余药物均属于降糖药。在该模块中抗精神病药物与降糖药同时出现,说明精神病与糖尿病存在关联关系。有

文献表明,精神病与糖尿病共同作用于大脑的同一部位,引起下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱,其中一种疾病的发生会增加另一种疾病的发病风险^[13]。同时发现 D₁受体作为候选致病基因,又可能是精神分裂症的易患位点基因。此外,抗精神病药物也可从以下方面影响精神病患者的糖代谢,诱导糖尿病^[14]:(1)影响体重,造成肥胖,引起胰岛素抵抗^[15];(2)作为 5-HT 拮抗剂可能会降低胰 β 细胞的反应,造成高血糖^[16];(3)引起瘦素抵抗,;(4)引起 H₁受体拮抗。因此在精神病患者中经常检测血糖,注意用药安全,这对减少糖尿病并发症尤其是心脑血管疾病有着重要意义^[16]。目前找到既防治精神病又维持血糖平衡的药物还有待研究。

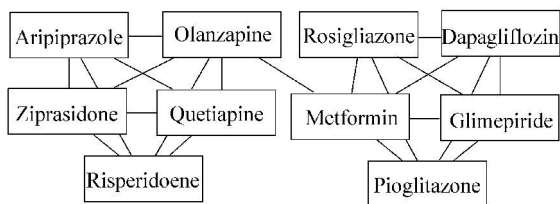


图2 精神病与糖尿病组合药物网络

Fig.2 Drug combination network of mental disorders and diabetes

2.3 幽门螺杆菌感染,十二指肠溃疡病,冠心病及关节炎相关性

图3所示的组合药物网络的节点中涉及四环素(Tetracycline)、左旋异丙肾上腺素(Levonordefrin)、头孢他啶(Ceftazidime)、普鲁卡因(Procaine)、甲硝唑(Metronidazole)、水杨酸亚铋(Bismuth Subsalicylate)、阿维巴坦(Avibactam)、盐酸丙氧卡因(Propoxycaine hydrochloride)、奥美拉唑(Omeprazole)。其中 Avibactam、Ceftazidime、Tetracycline、Metronidazole 属于抗感染药物, Propoxycaine hydrochloride、Procaine 属于麻醉剂, Levonordefrin 属于血管收缩剂, Bismuth Subsalicylate 属于止泻药, Omeprazole 属于质子泵抑制剂。在组合药物中有抗感染药物与止泻药联用,说明 HP 与消化道疾病存在关联关系。研究表明,HP 是胃、十二指肠溃疡等疾病的主要致病原因,且与胃癌、胃淋巴瘤的发生密切相关,还可以导致特发性血小板减少性紫癜、缺铁性贫血及慢性荨麻疹等消化道外表现^[17-18]。模块中抗感染药与质子泵抑制剂同时存在,而质子泵抑制剂常作为治疗冠心病与关节炎的组合药物的成分,说明 HP 与冠心病和关节炎也存在关联关系。目前发现,HP 感染者体内类风湿关节炎(RA)活动性较大^[19-20],但其在 RA 中具体作用尚不清楚。也有报道幽门螺杆菌根除后患反

应性关节炎的病例^[21]。同时诸多研究显示,HP 感染很可能是除传统冠心病危险因素以外导致冠心病发生的重要始动因素之一^[22]。慢性炎症反应激活巨噬细胞释放炎症细胞因子,引起急性炎症产物的表达,导致血管内皮细胞受损和功能障碍,启动动脉粥样硬化的病理演变过程,诱发 CHD 的发生是其可能机制之一^[23]。

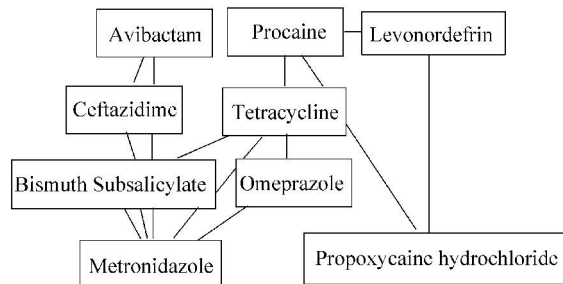


图3 幽门螺杆菌感染及其相关疾病组合药物网络

Fig.3 Drug combination network of HP infection and its related diseases

2.4 风湿性疾病,肿瘤,糖尿病,艾滋病及克罗恩病相关性

图4所示的组合药物网络的节点中涉及雷帕霉素(Rapamycin)、依托泊苷(Etoposide)、泼尼松(Prednisone)、沙格司亭(Sargramostim)、维甲酸(Tretinoin)、巯嘌呤(Mercaptopurine)、利福平(Rifampin)、环孢菌素(Cyclosporine)、吉姆单抗(Gemtuzumab ozogamicin)、氮甲喋呤(Methotrexate)、他克莫司(Tacrolimus)、沙奎那韦(Saquinavir)、洛匹那韦(Lopinavir)、白消安(Busulfan)、霉酚酸酯(Mycophenolate mofetil)、砷霜(Arsenic trioxide)、利妥昔单抗(Rituximab)。其中 Prednisone 属于糖皮质激素, Rapamycin、Tacrolimus、Cyclosporine、Mercaptopurine 属于免疫抑制剂, Saquinavir、Lopinavir 属于 HIV-1 蛋白酶抑制剂, Rifampin 属于抗感染药物,其余的药物均是抗肿瘤药物。Methotrexate、Prednisone 用于治疗类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮肾炎等风湿性疾病, Sargramostim、Gemtuzumab ozogamicin、Busulfan、Etoposide、Arsenic trioxide 用于治疗白血病、淋巴瘤等肿瘤疾病, Rapamycin、Mycophenolate mofetil、Tacrolimus 是糖尿病用药, Mercaptopurine、Rifampin 是克罗恩病用药, Saquinavir、Lopinavi 用于治疗艾滋病。该模块中治疗这五类疾病的药物同时出现,说明这五种疾病之间存在关联关系。(1)风湿性疾病与肿瘤疾病存在关联关系。据文献所知,风湿性疾病因某种原因其天然耐受性被打破,发生自身免疫应答,而肿瘤多发生于免疫功能紊乱的情况。此外,

治疗风湿性疾病所用的免疫抑制剂等药物与肿瘤发生密切相关^[24],因为免疫抑制剂会引起细胞突变,干扰免疫监视或使 B 细胞增殖紊乱,从而加重免疫缺陷,使肿瘤易于发生。(2)风湿性疾病与糖尿病存在关联关系。风湿性疾病患者体内 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等各种细胞因子的产生增多^[25],在这些细胞因子的协同作用下,可造成胰岛 β 细胞数量减少或功能缺陷,导致胰岛素分泌减少、胰岛素抵抗和胰岛素敏感性下降,最终可发展为糖尿病。治疗风湿性疾病的常用药物糖皮质激素也是诱发糖尿病的重要因素,因此在风湿性疾病的治疗中应合理应用降糖药物,减少糖尿病并发症发生^[26]。目前发现一种常用的抗风湿药 Hydroxychloroquine 具有降血糖的作用,可降低糖尿病风险^[27]。此外类风湿关节炎与糖尿病都能增加心血管疾病发生风险^[28]。(3)白血病与糖尿病存在关联关系。当白血病病人胰岛遭受白血病细胞浸润时会使胰岛 β 细胞功能受损而表现出新陈代谢的异常;当肝脏受白血病细胞浸润而引起受体减少时,即可出现糖的利用度减低,糖异生减弱而出现高血糖^[29]。临床发现急性白血病合并糖尿病的发生常见于使用糖皮质激素和左旋门冬酰

氨酶治疗的急性淋巴细胞白血病儿童。约 1%单用糖皮质激素或左旋门冬酰氨酶治疗的患者会发生高血糖^[30-33]。常用于治疗白血病的干扰素^[33]可增加 MHC-I 类和 MHC-II 类抗原在胰岛 β 细胞上的表达,使其被自身淋巴细胞破坏,从而引起高血糖。因此,在急性白血病的治疗过程中,应密切观察血糖变化,及时预防和治疗糖尿病,以改善急性白血病的预后。(4)艾滋病与糖尿病存在关联关系。目前临床上已有 ADIS 合并糖尿病的病例出现,主要特点是加重了患者的机体免疫功能的抑制和损害,感染症状更重,感染更易出现^[34],且患者以发热为首发症状。关于其具体作用机制还有待进一步研究。(5)克罗恩病与肿瘤疾病存在关联关系。有研究发现在克罗恩病和原发性肠道淋巴瘤中 TGF- β 1、CTGF、VEGF 的表达具有一定的正相关性^[35]。

这几种疾病都属于自身免疫性疾病,疾病之间存在着各种关联关系,而且治疗某一种疾病的药物可能会诱导另一种疾病的发生。深入研究这些疾病之间的关联关系对开发相应疾病的新药时有一定的参考价值。

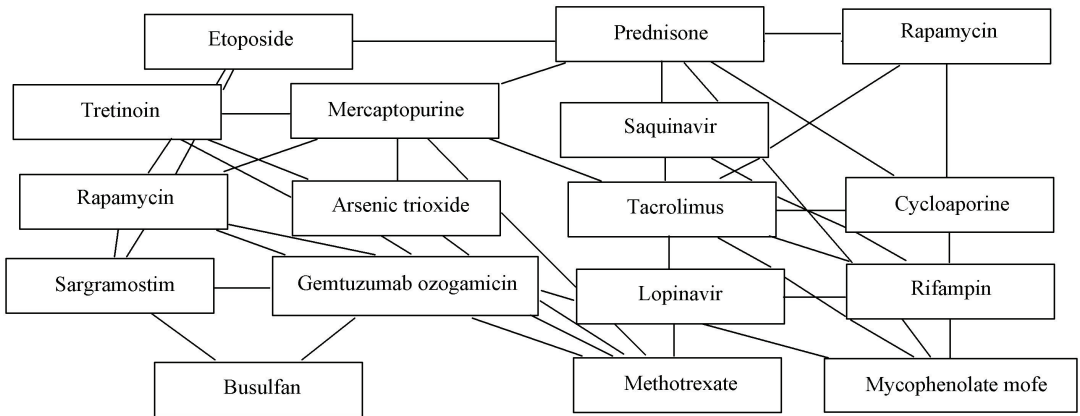


图 4 自身免疫性疾病组合药物网络

Fig.4 Drug combination network of autoimmune diseases

2.5 丙肝,抑郁症及癌症相关性

图 5 所示的组合药物网络的节点中涉及聚乙二醇干扰素 α -2b 注射剂 (Peginterferon alfa-2b)、多奈哌齐 (Donepezil)、干扰素 α -2b (Interferon alfa-2b)、万拉法新 (Venlafaxine)、金刚烷胺 (Amantadine)、利巴韦林 (Ribavirin)、伊马替尼 (Imatinib)、度洛西汀 (Duloxetine)、阿法依伯汀 (Epoetin-alpha)、波西普韦 (Boceprevir)、依他普仑 (Escitalopram)。其中 Venlafaxine、Duloxetine、Escitalopram 属于抗抑郁药, Imatinib 属于抗癌药, Epoetin-alpha 属于抗贫血药物, Donepezi 属于乙酰胆碱酶抑制剂,其余药物属于抗病毒药。Peginterferon alfa-2b、Boceprevir、Epoetin-

alpha、Ribavirin、Amantadine 用于治疗丙肝, Venlafaxine、Duloxetine、Escitalopram 用于治疗抑郁症, Imatinib、Interferon alfa-2b 是癌症用药。在组合药物中有抗癌药与抗抑郁药联合应用,说明癌症与抑郁症存在关联关系。抑郁状态是癌症患者最常见的并发症之一。文献报道其发生率为 29%~50%并且 24%的癌症患者存在严重的抑郁,18%患者具有中等程度的抑郁,14%患者表现轻度抑郁症状^[36]。同时也有抗病毒药物与抗癌药联合应用,说明癌症与病毒感染类疾病存在关联关系。每年约 190 万例新发癌症病例与丙型肝炎病毒 (HCV)、幽门螺杆菌 (HP)、乙型肝炎病毒 (HBV) 感染相关^[37]。原因

可能是癌症患者在经过放疗、化疗后机体的体液或细胞免疫功能低下,造成各种肝炎病毒的感染机会增加^[38]。此外,组合药物还有抗丙肝病毒药物与抗抑郁药物的联用,说明丙肝与抑郁症也存在关联关系。目前发现慢性丙肝患者中存在抑郁相关的精神症状比例远高于慢乙肝患者和普通健康人群^[39]。丙型肝炎病毒直接或间接诱导中枢神经系统的变化,可能导致精神症状,药物 IFN- α 治疗也可能出现神经精神方面副作用,清除病毒患者可减轻大脑感染,改善语言学习能力及记忆力^[40]。

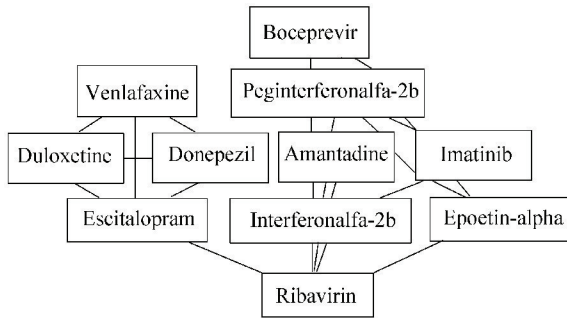


图5 丙肝、抑郁症及癌症组合药物网络

Fig.5 Drug combination network of hepatitis C, depression and cancer

2.6 哮喘,过敏性鼻炎,慢性阻塞性肺疾病,细菌感染,关节炎相关性

图6所示的组合药物网络的节点中涉及扑尔敏(Chlorpheniramine)、布洛芬(Ibuprofen)、奥马佐单抗(Omalizumab)、沙美特罗(Salmeterol)、双氯芬酸(Diclofenac)、福莫特(Formoterol)、去氧肾上腺素(Phenylephrine)、氢可酮(Hydrocodone)。Ibuprofen、Diclofenac属于非甾体类抗炎剂,Salmeterol、Phenylephrine、Formoterol属于肾上腺素能受体激动剂,Chlorpheniramine属于抗组胺剂,Hydrocodone属于阿片受体激动剂,Omalizumab属于抗哮喘药。Phenylephrine、Chlorpheniramine、Ibuprofen、Diclofenac、Hydrocodone用于治疗过敏性鼻炎,Diclofenac也用于治疗细菌感染和关节炎,Salmeterol、Formoterol用于治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)和哮喘,Omalizumab是哮喘用药。治疗这五种疾病的药物出现在同一个模块中,说明彼此之间存在关联关系。(1)过敏性鼻炎与哮喘存在关联关系。过敏性鼻炎是引发哮喘的危险因素,而哮喘是过敏性鼻炎的进一步发展,过敏性鼻炎到哮喘是一个疾病渐进的过程^[41]。临床上已经证实脱敏治疗具有降低气道高反应性、拮抗变应性炎症的作用,可以同时防治过敏性鼻炎和哮喘^[42]。而经鼻吸入糖皮质激素是治疗过敏性鼻炎和预防哮喘的最有效

药物和最佳给药方式^[43]。(2)哮喘与COPD也存在关联关系。2014年GINA和GOLD提出了哮喘-慢阻肺重叠综合征(ACOS)^[44-45]这一名词。在已报道的哮喘和慢阻肺的临床研究中,ACOS的患病率为15%~55%^[46-47]。对于病情严重者,建议使用3种药物联合治疗,即ICS+吸入长效 β 肾上腺素受体激动剂+吸入长效抗胆碱能药物^[48]。(3)细菌感染与哮喘存在关联关系。有文献表明流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎链球菌^[38]和幽门螺杆菌感染^[49-50]与哮喘的发生密切相关。但也有研究发现肺炎链球菌^[51]等其他细菌^[52]可抑制后续哮喘气道炎症,哮喘患者发生细菌感染后喘息症状反而有所减轻。所以细菌感染是促进哮喘的发生还是对哮喘发生有预防作用,目前尚存在争议^[53]。(4)哮喘与关节炎存在关联关系。支气管哮喘和幼年特发性关节炎均是复杂的遗传性疾病。目前发现两者共同的遗传背景主要是基于Th1和Th2的细胞因子基因多态性^[54]。(5)细菌感染与COPD存在关联关系。下呼吸道的细菌感染尤其是慢性定植在COPD的形成中有至关重要的作用。有研究已经观察到COPD患者对卡他莫拉菌、铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌以及肺炎链球菌等的血清IgG抗体反应^[55-56]。还有研究显示COPD稳定期的细菌病原体与宿主的炎症反应和免疫反应有关^[57-58]。该模块说明呼吸道疾病与关节炎及细菌感染之间存在一定的关联关系,在治疗呼吸道疾病时需考虑这些疾病的相关性。

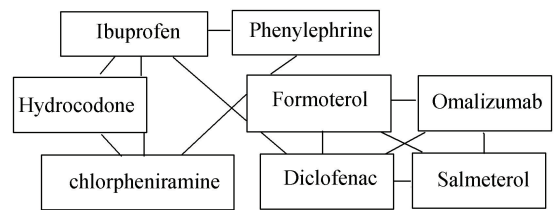


图6 呼吸道相关疾病组合药物网络

Fig.6 Drug combination network of respiratory disease and its related diseases

2.7 高血脂(HTG),糖尿病,高胆固醇血症,高血压及心血管疾病相关性

图7所示的组合药物网络的节点中涉及依泽替米贝(Ezetimibe)、非诺贝特(Fenofibrate)、阿托伐他汀(Atorvastatin)、Lovaza,均是降脂药。但所构成的组合药物可以治疗HTG,高胆固醇血症,高血压,心血管疾病和糖尿病,说明这些疾病之间存在关联关系。据文献报道,糖尿病,高胆固醇血症,高血压,高甘油三酯血症^[59](HTG)等是心血管疾病的主要危险因素。近年研究表明甘油三酯代谢途径的限速酶

LPL 基因突变在冠心病的发生发展中起重要作用^[60-61]。组合药物多为 HMG-CoA 还原酶抑制剂 Atorvastatin 联合其他降压药,降糖药或降胆固醇药物。如编号为 DC003215 的药物组合, Ezetimibe; Fenofibrate; Atorvastatin。

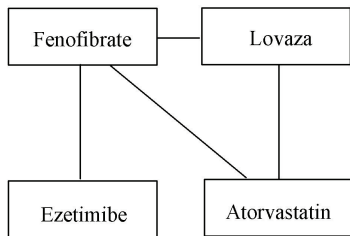


图7 心血管相关疾病组合药物网络

Fig.7 Drug combination network of cardiovascular diseases and its related diseases

3 结论

组合药物网络是发现疾病关联关系的一种有效手段。本文通过分析网络聚类后得到的各模块所包含组合药物的功能,发现不同疾病之间的联系,如艾滋病与机会性感染常同时发生;作用于同一部位的疾病可能会同时发生,如精神病与糖尿病;治疗某种疾病的药物可能会引起另一种疾病的发生,如治疗风湿病的药物可能引起肿瘤或糖尿病等;具有共同遗传背景的疾病存在某种联系,如支气管哮喘和幼年特发性关节炎。人体是一个复杂生命系统,这些疾病的作用通路及靶标之间可能存在进一步联系,通过研究与其有联系的其他疾病可能会发现该疾病的新靶标,从而在新药的研发中取得新的进展。

参考文献(References)

[1] 李彪, 陈润生. 复杂疾病关联分析进展[J]. 中国医学科学院学报, 2006, 28(2): 271-277. DOI: 1000-503X(2006)02-0271-07.
LI Biao, CHEN Runsheng. Progress of complex disease association analysis [J]. Journal of the Chinese Academy of Medical Sciences, 2006, 28(2): 271-277. DOI: 1000-503X(2006)02-0271-07.

[2] 陈畅, 马兴, 满国峰, 等. 组合药物——现代药物研发的新趋势[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 310-312. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2012.14.092.
CHEN Chang, MA Xing, MAN Guofeng, et al. Journal of modern drug development, drug combination China [J]. New Trend of Clinical Laboratory Science, 2012, 18(14): 310-312. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2012.14.092.

[3] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape:

a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. Genome Research, 2003, 13(11): 2498-2504. DOI: 10.1101/gr.1239303.

[4] BADER G D, HOGUE C W V. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks[J]. BMC Bioinformatics, 2003, 4(1): 1-2. DOI: 10.1186/1471-2105-4-2.

[5] QI Y, BALEM F, FALOUTSOS C, et al. Protein complex identification by supervised graph local clustering[J]. Bioinformatics, 2008, 24(13): i250-i268. DOI: 10.1093/bioinformatics/btn164.

[6] 莫平征. 人类免疫缺陷病毒与分枝杆菌合并感染的临床研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2014.
MO Pingzheng. Clinical study of human immunodeficiency virus infection with *Mycobacterium* [D]. Wuhan: Wuhan University, 2014.

[7] 赵贺红, 冯萍, 肖贵宝, 等. 艾滋病合并机会性感染的临床特征和诊疗分析[J]. 华西医学, 2011, 26(10): 1496-1500.
ZHAO Hehong, FENG Ping, XIAO Guibao, et al. Clinical characteristics and treatment analysis of AIDS patients with opportunistic infections [J]. West China Medical Journal, 2011, 26(10): 1496-1500.

[8] MAKADZANGE A T, NDHLOVU C E, TAKARINDA K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa [J]. Clinical Infectious Diseases, 2010, 50(11): 1532-1538. DOI: 10.1086/652652.

[9] 刘巧. 327例结核性脑膜炎与96例隐球菌性脑膜炎临床分析[D]. 成都: 四川大学, 2007.
LIU Qiao. Clinical analysis of 327 cases of tuberculous meningitis and 96 cases of patients with *Streptococcus meningitis* [D]. Chengdu: Sichuan University, 2007.

[10] 邓莉平. 人类免疫缺陷病毒与丙型肝炎病毒合并感染的临床研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2012.
DENG Liping. Clinical study on the infection of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus [D]. Wuhan: Wuhan University, 2012.

[11] BRÄU N, SALVATORE M, RÍOS-BEDOYA C F, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy [J]. Journal of Hepatology, 2006, 44(1): 47-55. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.07.006.

[12] GREUB G, LEDERGERBER B, BATTEGAYM, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study [J]. The Lancet, 2000, 356(9244): 1800-1805. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03232-3.

[13] 李凌, 陈玉忠. 精神分裂症伴发代谢综合征相关危险因素分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 19(4): 254-

258. DOI: 1006-1703(2012) 04-0254-03.
- LI Ling, CHEN Yuzhong. Analysis of risk factors for schizophrenia associated with metabolic syndrome [J]. *Marker Immunoassay and Clinic*, 2012, 19 (4): 254-258. DOI: 1006-1703(2012) 04-0254-03.
- [14] LINDENMAYER J P, CZOBOR P, VOLAVKA J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics [J]. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160(2): 290-296. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.2.290.
- [15] NASRALLAH H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2003, 28(supple1): 83-96. DOI: 10.1016/S0306-4530(02)00114-2.
- [16] COVER T L, BLASER M J. *Helicobacter pylori* in health and disease [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(6): 1863-1873. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.073.
- [17] HATAKEYAMA M. SagA of CagA in *Helicobacter pylori* pathogenesis [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2008, 11(1): 30-37. DOI: 10.1016/j.mib.2007.12.003.
- [18] KELLNER H L, LI C, ESSEX M N. Celecoxib and diclofenac plus omeprazole are similarly effective in the treatment of arthritis in patients at high GI risk in the CONDOR Trial [J]. *The Open Rheumatology Journal*, 2013, 7(1): 96-100. DOI: 10.2174/1874312901307010096.
- [19] EEROLA E, MÖTTÖNEN T, HANNONEN P, et al. Intestinal flora in early rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology*, 1994, 33(11): 1030-1038. DOI: 10.1093/rheumatology/33.11.1030.
- [20] RAZAVI B. Reactive arthritis after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *The Lancet*, 2000, 355(9205): 720. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)12060-9.
- [21] 柳贵梅, 周雪莲, 赵巧凤, 等. 幽门螺杆菌感染与风湿性疾病的 关系初探 [J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(4): 29-29. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20150425.
- LIU Guimei, ZHOU Xuelian, ZHAO Qiaofeng, et al. Preliminary study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and rheumatic diseases [J]. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine*, 2015, 21(4): 29-29. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20150425.
- [22] 许先进, 金立军. 幽门螺杆菌感染与冠心病相关性的研究进展 [J]. *医学综述*, 2010, 16(2): 244-248. DOI: 1006-2084(2010)02-0244-05.
- XU Xianjin, JIN Lijun. The progress in research on *Helicobacter pylori* infection and coronary artery disease [J]. *Medical Review*, 2010, 16(2): 244-248. DOI: 1006-2084(2010)02-0244-05.
- [23] 汪文月, 杨鹏会, 曹艳艳, 等. 幽门螺杆菌感染与冠心病发病的关系 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2013, 21(5): 609-610. DOI: 1004-6194(2013)05-0609-02.
- WANG Wenyue, YANG Penghui, CAO Yanyan, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease [J]. *Chinese Chronic Disease Prevention and Control*, 2013, 21(5): 609-610. DOI: 1004-6194(2013)05-0609-02.
- [24] BERNATSKY S, CLARKE A E, SUISSA S. Hematologic malignant neoplasms after drug exposure in rheumatoid arthritis [J]. *Archives of Internal Medicine*, 2008, 168(4): 378-381. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.107.
- [25] GOARDON N, MARCHI E, ATZBERGERA, et al. Coexistence of LMPP-like and GMP-like leukemia stem cells in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1): 138-152. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.12.012.
- [26] BURNER T W, ROSENTHAL A K. Diabetes and rheumatic diseases [J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2009, 21(1): 50-54. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32831bc0c4.
- [27] 马新, 史晓飞, 樊琳琳. 60 例风湿病并发类固醇糖尿病的临床分析 [J]. *中国医药指南*, 2012, 10(29): 126-127. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2012.29.295.
- MA Xin, SHI Xiaofei, FAN Linlin. Clinical analysis of 60 patients with rheumatic disease complicated with steroid diabetes [J]. *China Medical Guide*, 2012, 10(29): 126-127. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2012.29.295.
- [28] WASKO M C M, HUBERT H B, LINGALA V B, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Jama*, 2007, 298(2): 187-193. DOI: 10.1001/jama.298.2.187.
- [29] MIKE J L P, VOKKO P, WAN H, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study [J]. *Arthritis Care et Research*, 2009, 61(11): 1571-1579. DOI: 10.1002/art.24836.
- [30] FELTBOWER R G, MANDA S O M, GILTHORPE M S, et al. Detecting small-area similarities in the epidemiology of childhood acute lymphoblastic leukemia and diabetes mellitus, type 1; a Bayesian approach [J]. *American Journal of Epidemiology*, 2005, 161(12): 1168-1180. DOI: 10.1093/aje/kwi146.
- [31] RÉMY A, AVOUAC J, GOSSEC L, et al. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor-alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis [J]. *Clin ExRheumatol*, 2011, 29(1): 96-103.
- [32] DAYER J M, CHOY E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor [J]. *Rheumatology*, 2009, 49(1): 15-24. DOI: 10.1093/rheumatology/kep329.
- [33] HOLOHAN C, SZEGEZDI E, RITTER T, et al. Cytokine-induced β -cell apoptosis is no-dependent, mitochondria-mediated and inhibited by BCL-XL [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2008, 12(2): 591-606. DOI:

- 10.1111/j.1582-4934.2007.00191.x.
- [34] 兰玲鲜. 21例艾滋病合并糖尿病的临床分析[J]. 医学信息, 2010, 23(10): 3690.
LAN Lingxian. Clinical analysis of 21 AIDS patients with diabetes[J]. Medical Information, 2010, 23(10): 3690.
- [35] CALABRÒ F, STERNBERG C N. Crohn's disease and cancer[M]. Milan: Springer, 2010.
- [36] 傅婷霞. 癌症患者早期应用抗抑郁药的研究[J]. 海峡药学, 2011, 23(4): 116-117. DOI: 1006-3765(2011)-04-0117-02.
FU Tingxia. Study on early application of antidepressants in cancer patients[J]. Strait Pharmacy, 2011, 23(4): 116-117. DOI: 1006-3765(2011)-04-0117-02.
- [37] 陈建国, 陆建华. 国内外癌症防制现状[J]. 肿瘤, 2007, 27(9): 755-759. DOI: 1000-7431(2007)09-0755-05.
CHEN Jianguo, LU Jianhua. Current situation of cancer prevention and control at home and abroad[J]. Tumor, 2007, 27(9): 755-759. DOI: 1000-7431(2007)09-0755-05.
- [38] 宋晓玉. 住院癌症患者乙肝和丙肝感染分析[J]. 预防医学情报杂志, 2000, 16(4): 53-54.
SONG Xiaoyu. Hepatitis B and hepatitis C infection in patients with cancer analysis[J]. Journal of Preventive Medicine Information, 2000, 16(4): 53-54.
- [39] ZDILAR D, FRANCO-BRONSON K, BUCHLER N, et al. Hepatitis C, interferon alfa, and depression[J]. Hepatology, 2000, 31(6): 1207-1211. DOI: 10.1056/NEJM197311222892101.
- [40] 佟亚杰, 李思阳, 田英俊. 慢性丙型肝炎抑郁症状及抗病毒过程的心理支持调查[J]. 中国临床研究, 2013, 26(8): 880-881. DOI: 1674-8182(2013)08-0880-02.
TONG Yajie, LI Siyang, TIAN Yingjun. Investigation on the psychological support of chronic hepatitis C in the treatment of depressive symptoms and anti viral[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2013, 26(8): 880-881. DOI: 1674-8182(2013)08-0880-02.
- [41] 夏成贵. 过敏性鼻炎与支气管哮喘的关系[J]. 医学信息, 2011, 24(2): 501-501. DOI: 1006-1959(2011)-02-0501-02.
XIA Chenggui. The relationship of allergic rhinitis and bronchial asthma[J]. Medical Information, 2011, 24(2): 501-501. DOI: 1006-1959(2011)-02-0501-02.
- [42] 王辉, 袁菲. 过敏性鼻炎-哮喘综合征的脱敏治疗[J]. 中国医刊, 2010, 45(1): 42-43. DOI: 1008-1070(2010)01-0042-02.
WANG Hui, YUAN Fei. Desensitization treatment of allergic rhinitis and asthma syndrome[J]. Chinese Journal of Medicine, 2010, 45(1): 42-43. DOI: 1008-1070(2010)01-0042-02.
- [43] ARSHAD S H, BATEMAN B, MATTHEWS S M. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomized controlled study[J]. Thorax, 2003, 58(6): 489-493. DOI: 10.1136/thorax.58.6.489.
- [44] RABE K F, HURD S, ANZUETO A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2007, 176(6): 532-555. DOI: 10.1164/rccm.200703-456SO.
- [45] HURD S S, PAUWELS R. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD)[J]. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2002, 15(4): 353-355. DOI: 10.1006/pupt.2002.0381.
- [46] PAPAIIWANNOU A, ZAROGOULIDIS P, PORPODIS K, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review[J]. Journal of Thoracic Disease, 2014, 6(1): S146-S151. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.04.
- [47] MARSH S E, TRAVERS J, WEATHERALL M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes[J]. Thorax, 2008, 63(9): 761-767. DOI: 10.1136/thx.2007.089193.
- [48] 路明, 姚婉贞. 支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(5): 379-381. DOI: 10.7504/nk2015040101.
LU Ming, YAO Wanzhen. Progress of research on bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome[J]. China Journal of Practical Medicine, 2015, 35(5): 379-381. DOI: 10.7504/nk2015040101.
- [49] BISGAARD H, STOKHOLRN J, BATY F, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study[J]. British Medical Journal, 2010, 341(7776): 770-770. DOI: 10.1136/bmj.c4978.
- [50] CHEN Y, BLASER M J. Inverse associations of Helicobacter pylori with asthma and allergy[J]. Archives of Internal Medicine, 2007, 167(8): 821-827.
- [51] NAGAYAMA Y, TSUBAKI T, NAKAYAMAS, et al. Bacterial colonization in respiratory secretions from acute and recurrent wheezing infants and children[J]. Pediatric Allergy Immunol, 2007, 18(2): 110-117. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00492.x.
- [52] PRESTON J A, THORBURN A N, STARKEY M R, et al. Streptococcus pneumoniae infection suppresses allergic airways disease by inducing regulatory T-cells[J]. European Respiratory Journal, 2011, 37(1): 53-64. DOI: 10.1183/09031936.00049510.
- [53] 张思颖, 罗征秀. 细菌感染与哮喘关系的研究进展[J].

- 儿科药理学杂志, 2015, 21 (2): 57-60. DOI: 1672-108X (2015) 02-0057-04.
- ZHANG Siying, LUO Zhengxiu. Progress in research on the relationship between bacterial infection and asthma [J]. Journal of Pediatric Pharmacy, 2015, 21 (2): 57-60. DOI: 1672-108X (2015) 02-0057-04.
- [54] SCHUBERT K, VON BONNSDORF H, BURKE M, et al. A comprehensive candidate gene study on bronchial asthma and juvenile idiopathic arthritis [J]. Disease Markers, 2006, 22 (3): 127-132. DOI: 10.1183/09031936.00049510.
- [55] MURPHY T F, BRAUER A L, GRANT B J B, et al. Moraxella catarrhalis in chronic obstructive pulmonary disease; burden of disease and immune response [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005, 172 (2): 195-199. DOI: 10.1164/rccm.200412-1747OC.
- [56] MURPHY T F, BRAUER A L, ESCHBERGERK, et al. Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2008, 177 (8): 853-860. DOI: 10.1164/rccm.200709-1413OC.
- [57] BRESSER P, OUT T A, ALPHEN L V, et al. Airway inflammation in nonobstructive and obstructive chronic bronchitis with chronic haemophilus influenzae airway infection. comparison with noninfected patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 2000, 162 (3 Pt 1): 947-952. DOI: 10.1164/ajrccm.162.3.9908103.
- [58] UZUN S, DJAMIN R S, KLUYTMANS J, et al. Influence of macrolide maintenance therapy and bacterial colonisation on exacerbation frequency and progression of COPD (COLUMBUS): study protocol for a randomised controlled trial [J]. Trials, 2012, 13 (1): 1-7. DOI: 10.1186/1745-6215-13-82.
- [59] 龚放, 黄瑛, 王路庆, 等. 孟鲁司特治疗儿童支气管哮喘的临床疗效观察 [J]. 小儿急救医学, 2005, 12 (6): 475-477. DOI: 1007-9459 (2005) 06-0475-03.
- GONG Fang, HUAG Ying, WANG Luqing, et al. Clinical observation of Montelukast in the treatment of children with bronchial asthma [J]. Pediatric Emergency Medicine, 2005, 12 (6): 475-477. DOI: 1007-9459 (2005) 06-0475-03.
- [60] SUBRAMANIAN S, CHAIT A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2012, 1821 (5): 819-825. DOI: 10.1016/j.bbali.2011.10.003.
- [61] CHAN D C, PANG J, ROMIC G, et al. Postprandial hypertriglyceridemia and cardiovascular disease: current and future therapies [J]. Current Atherosclerosis Reports, 2013, 15 (3): 1-9. DOI: 10.1007/s11883-013-0309-9.