

# 基于复杂网络方法的中医药治疗肺癌研究\*

胡晨骏 何 菊 谢佳东 房裴裴 丁有伟 冒宇清 胡孔法

(南京中医药大学信息技术学院 南京 210023)

〔摘要〕 介绍中医药治疗肺癌的相关研究情况, 阐述复杂网络算法及其在中医药领域的相关应用, 分析复杂网络算法中的相关基础数据, 指出存在的问题并对未来研究方向提出建议。

〔关键词〕 中医药; 肺癌; 复杂网络; 系统生物学

〔中图分类号〕 R-056 〔文献标识码〕 A 〔DOI〕 10.3969/j.issn.1673-6036.2018.11.014

**Study on Treating Lung Cancer with Traditional Chinese Medicine Based on the Complex Network Method** HU Chenjun, HE Ju, XIE Jiadong, FANG Peipei, DING Youwei, MAO Yuqing, HU Kongfa, School of Information Technology, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

〔Abstract〕 The paper introduces related study situation of treating lung cancer with Traditional Chinese Medicine (TCM), dilates on the complex network algorithm and its related application in the TCM realm, analyzes related basic data of the complex network algorithm, points out the existing problems and makes suggestions on the future study direction.

〔Keywords〕 Traditional Chinese Medicine (TCM); lung cancer; complex network; system biology

## 1 引言

中医药通过长期的临床实践, 形成整体观和辨证论治为特色的理论体系, 同时中医药作为癌症治

疗的重要手段, 在各类癌症治疗中被大量应用<sup>[1]</sup>, 尤其是名老中医对肺癌治疗有独到的用药方法<sup>[2]</sup>。不少研究者运用信息技术方法挖掘分析名老中医的辨证论治规律, 总结其临证经验。但是要使现代人充分认同中医药治疗肺癌, 就须从现代科学的角度

〔修回日期〕 2018-06-08

〔作者简介〕 胡晨骏, 讲师, 博士生; 通讯作者: 胡孔法, 教授, 博士生导师。

〔基金项目〕 2015 年国家自然科学基金项目“面向中医临床大数据的现代名老中医肺癌辨证规律并行挖掘策略及方法学研究”(项目编号: 81674099); 2015 年国家自然科学基金项目“基于计算智能的心系基础证量化诊断方法学研究”(项目编号: 81503499); 2017 年国家重点研发计划重点专项子课题“中医药数据中心与云平台共性关键技术研究”(项目编号: 2017YFC1703501); 2017 年国家重点研发计划重点专项子课题“病案首页数据采集与中医医疗质量评价系统的创新研究”(项目编号: 2017YFC1703503); 2017 年国家重点研发计划重点专项子课题“中医药大数据挖掘研究与创新应用”(项目编号: 2017YFC1703506); 2016 年江苏省“青蓝工程”资助项目“中医药物联网与大数据分析”; 江苏省高校优势学科建设工程项目。

去阐述中医药治疗肺癌的作用机制,借力现代生命科学研究成果和方法,建立符合中医整体观和辨证论治特色的研究路径。随着现代医学科学的快速发展,特别是在系统生物学领域积累大量的研究数据,医学及生命科学研究正在逐步进入大数据时代。信息技术领域的复杂网络方法,其整体性和系统性属性与中医药理论体系高度吻合。通过复杂网络整合现代系统生物学数据,研究中医药治疗肺癌作用机制,揭示潜在的中医肺癌治疗的药效物质基础,为分析中药的药效物质与机体内生物分子之间的相互作用机制提供决策支持。在精准医疗快速发展的背景下,明确中医药在肺癌治疗中的特点、优势并促使其创新发展。

## 2 中医药治疗肺癌的研究

### 2.1 中医药治疗肺癌的有效性

在全球范围内肺癌已成为恶性肿瘤死亡的主要原因,发病率和死亡率均处于首位<sup>[3]</sup>。由于肺癌早期不会表现出明显的症状,大部分患者确诊时已经处于中晚期,此时患者抵抗力差,同时并发其他疾病,在接受治疗中很多患者无法承受放疗和化疗所带来的不良反应<sup>[4]</sup>。在国内中医中药成为其重要治疗手段,无论是单纯的中医药治疗还是联合其他西医治疗,临床上都验证了其确有疗效。中医药治疗肺癌可提高西医治疗疗效,减少放疗和化疗的不良反应,改善患者生活质量,延长患者生存时间<sup>[5]</sup>。

### 2.2 相关研究情况

中医病机研究将肺癌对应的中医病名称为“肺积”,依据治疗症积的方法,确定肺癌患者进行扶正消癌总治疗原则。刘嘉湘团队对晚期肺腺癌患者进行临床研究,接受中医治疗的患者中位生存期和病灶稳定率指标比纯粹接受化疗的患者好<sup>[6]</sup>。周仲瑛教授在中医药治疗肺癌临床实践中积累丰富的经验,明确癌毒病因学说,断定癌毒阻肺是肺癌病症发展的关键,是致病之根<sup>[7]</sup>。也有研究者利用现代生命科学的研究方法,分析中医药治疗肺癌的机制,如王珊珊团队通过细胞体外实验研究发现周仲

瑛教授的益肺解毒汤可以抑制 A549 肺癌细胞,能加速肺癌细胞凋亡<sup>[8]</sup>。

## 3 复杂网络方法

### 3.1 概述

复杂网络 (Complex Network) 是指具有自组织、自相似、吸引子、小世界、无标度中部分或全部性质的网络<sup>[9]</sup>。现代医学认为一种疾病表型很难由一个基因产物的异常而引起,而是复杂网络中多个相互作用的病理过程都发生变化而产生,这意味着简单划分的表型之间并不是孤立的,隐藏在这些表型之下的是细胞内部各种分子之间的复杂关系,这个观点与中医整体观的思想相吻合。所以针对中医药治疗肺癌的研究可借鉴并应用复杂网络方法,融合现代医学研究数据和中医药治疗肺癌临床医案的复杂网络,通过挖掘网络中的中药、成分、基因等节点信息,分析其关联度和关联关系,从而阐释多分子、多靶点的中医药治疗肺癌组方作用机制,理解中医药治疗肺癌的多路径系统调控作用机理。

### 3.2 复杂网络算法

复杂网络算法特别是社区检测 (Community Detection) 相关算法被广泛应用于中医用药规律和中药药理分析,在中医药治疗肺癌的研究中主要被用于挖掘用药配伍规律和核心方。社区检测算法研究的快速发展主要得益于 Newman 提出模块度的概念,基于该评价指标,复杂网络社区划分和发现成为可能<sup>[10]</sup>。复杂网络社区检测算法可以分为非重叠社区算法和重叠社区算法两类,重叠社区算法主要针对一个网络节点同时归属于多个聚焦社区的情况。重叠社区算法可以应用于中医药组方分析,因为一种中药饮片可以被用于治疗不同类型的疾病。除复杂网络社区检测算法外,在很多研究中需要挖掘网络中与先验证信息关联度高的 Top - K 节点,相应有重启随机游走 (RWR) 算法和 Prince 算法,可以通过该类算法发现在中医药肺癌治疗中与先验信息关

联度高的中药。复杂网络挖掘算法, 见表 1。

表 1 复杂网络相关算法

算法分类	具体算法名称
非重叠社区算法	Newman 快速算法 <sup>[10]</sup> 、GN 算法 <sup>[11]</sup> 、EO 算法 <sup>[12]</sup>
重叠社区算法	Palla 社团渗透算法 <sup>[13]</sup> 、SCP 算法 <sup>[14]</sup>
Top-k 算法	RWR 随机游走算法 <sup>[15]</sup> 、Prince 算法 <sup>[16]</sup>

### 3.3 在中药药理研究中的应用

李梢团队设计多种复杂网络算法, 其中包括 DrugCIPHER<sup>[17]</sup>, 应用在中药方剂六味地黄方药理分析中, 发现中药方剂的药效物质、协同作用机制、病证方关联机制和生物标志<sup>[18]</sup>。杨洪军团队将化学成分分析、代谢以及排泄 (Absorption Distribution Metabolism and Excretion, ADME) 过程预测和网络药理学分析相整合, 针对中成药龙血竭含片, 鉴定其可吸收化学组分以及代谢产物<sup>[19]</sup>。朱艳芳团队基于复杂网络方法, 通过化学分子对接, 探索中医药组方——调脾护心方所含化学分子和生物靶标之间关系, 阐释各化学成分的药理作用<sup>[20]</sup>。郑春松团队通过挖掘生物分子网络的特征系数, 对不同分子作用网络进行比对分析, 揭示中成药透骨消痛胶囊的多向药理学机制<sup>[21]</sup>。

### 3.4 在中医肺癌治疗中的应用

中医药配伍组方注重“君、臣、佐、使”, 通过组方中不同中药的协调作用实现对病症的调节<sup>[22]</sup>, 适合用复杂网络方法进行分析研究。目前有研究者将复杂网络用于名老中医用药经验的研究, 基于复杂网络分析中医症候的识别规律, 挖掘中医临床医案数据中的用药规律, 如许玲团队运用复杂网络中熵网络方法挖掘中医治疗肺癌方剂中的用药及配伍规律<sup>[23]</sup>。其团队还运用复杂网络结合生存分析进行中医药治疗肺癌的核心有效处方挖掘<sup>[24]</sup>。在其他疾病的中医药诊疗研究中, 周学平团队用复杂网络方法分析周仲瑛教授治疗类风湿关节炎的用药经验<sup>[25]</sup>。孙正设计整合中药方剂网络结构和节点属性的重叠社团发现算法, 使用该算法挖掘联系紧密的药物社团<sup>[26]</sup>。

## 4 复杂网络方法的相关基础数据

### 4.1 系统生物学数据

当前高通量测序技术快速发展, 大量的测序数据被上传到高通量基因表达数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO)<sup>[27]</sup>, 积累大量的生物学数据, 形成几个主要的数据集成平台。其中国际人类基因组组织 (HVGGO Gene Nomenclature Committee, HGNC) 是一个负责复杂基因命名的国际组织, 该组织给予每个基因一个不重复的基因名和相应的符号, 在平台上提供基因族分类的功能<sup>[28]</sup>。UniProt 是在蛋白质数据集成领域的领导者<sup>[29]</sup>, 数据主要来自于高通量测序和基因芯片数据, 从这些数据中挖掘蛋白质序列, 同时平台上还构建目前最完善的蛋白质交互网络数据库 StringDB<sup>[30]</sup>。在生物分子信号通路方面, 主要的数据库平台有 KEGG<sup>[31]</sup> 和 Reactome<sup>[32]</sup>, KEGG 存储信号通路系统功能信息, 还包含疾病、基因和化学分子等信息。而 Reactome 数据库除收录各种通路和基因外, 还收录大量生化反应数据。系统生物学数据, 见表 2。

表 2 系统生物学数据

系统生物学数据平台	概述
GEO	高通量测序和基因芯片数据
HGNC	基因标准名称和基因族数据
UniProt	蛋白质数据
StringDB	蛋白质交互网络数据
Kegg	生物分子通路数据库
Reactome	生物分子通路数据库

### 4.2 中药及药物化学数据

在中药研究领域, Ye H 团队使用文本挖掘技术和人工核对的方法建立首个中草药-化学成分-靶点数据库, 其靶点数据主要来自药物银行<sup>[33]</sup>。中国台湾地区研究人员建立 Traditional Chinese medicine @ Taiwan 数据库, 收录 352 味中药的 37 170 种化合物<sup>[34]</sup>; 另一支科研团队建立 TCMGeneDIT 数据库, 收录包括中药、基因、疾病、成分和疗效等信息<sup>[35]</sup>; 新加坡科研团队建立 TCMID 数据库, 包含处方以及相关文献<sup>[36]</sup>。在药物研究领域, 在阿尔伯

塔大学研究人员的努力下这些之前难以获取的海量药物信息数据被整理并能在线免费获得,该校计算机科学和生物学系 David Wishart 博士研究组开发药物银行 (DrugBank),这是世界最大、最完整的药物和药物靶标资源库<sup>[37]</sup>。在有机小分子数据方面,由美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 负责维护的 PubChem 是一种化学模组的数据库,包含大量有机小分子生物活性数据<sup>[38]</sup>,见表3。

表3 中药及药物化学数据平台

中药化学数据平台	概述
Traditional Chinese medicine@Taiwan	最大最全的中药数据平台
TCMGeneDIT	集成中药、基因、疾病、成分和疗效
TCMID	有中药处方并集成文献信息
HIT	每个中药成分靶点有文献信息验证
DrugBank	药物、药物靶点数据
PubChem	有机小分子化学成分数据库

## 5 主要问题

对中医药作用机制的科学诠释是制约中医药治疗肺癌获得全面认可的主要瓶颈。中药是中医药治疗肺癌的核心内容,理解用于肺癌治疗中药作用机制是认识中医药治疗肺癌功效的一个关键点。目前复杂网络方法被应用于中医药研究领域,但在中医药治疗肺癌研究领域主要存在以下问题:首先,复杂网络方法的运用主要集中在分析名老中医个体化临床经验,总结其学术思想。通过复杂网络算法整合现代名老中医治疗肺癌的病案和文献数据,研究药物社团与病机关系,挖掘用药规律。其次,网络中节点连接边的数目定义为度,一般情况下少数节点的度较大,而大部分节点的度较小。度分布符合幂律分布的复杂网络称为无标度网络,从社交网络到蛋白质交互网络都具有无标度的特征,早期研究者认为幂律分布在真实世界中无处不在。但是在2018年有研究者分析1000多种无标度网络后,发现只有4%的网络真正符合幂律分布的特征,而符合对数正态分布的网络达到45%,该研究对复杂网

络领域一直以来所认同的幂律分布规律提出挑战<sup>[39]</sup>。随着高通量测试技术的快速发展,如何整合多组学技术所产出的海量数据以及中医药治疗肺癌的实践过程中临床数据,如何为这些数据构建复杂网络数据表示模型,分析其度分布规律并建立数据质量评价标准,是本领域亟待解决的问题。最后,如何处理更大规模的复杂网络数据是相关算法设计所面临的另一个主要挑战。大部分基于系统生物学数据进行中医药复杂网络分析时所使用的蛋白质交互网络,网络中节点数大部分都低于1万。但是随着系统生物学发展,数据快速增长,仅StringDB中PPI网络中蛋白质节点总数远超10万,利用传统复杂网络算法设计思路很难处理如此高维度的数据,无法应对不断增长的系统生物学数据。

## 6 研究方向

### 6.1 研究异构数据整合方法

针对数据的异构性和复杂性,设计中医药治疗肺癌临床以及系统生物学数据抽取的方法,构建数据分布式数据存储模型。重点是研究网络数据中的节点和边的分布以及连接规律,分析基础数据质量对复杂网络算法准确性的影响。目前对蛋白质交互网络分布规律的研究相对较少,需要研究网络度分布规律对复杂网络算法预测准确性的影响。

### 6.2 研究复杂网络算法设计

利用通用并行计算模型,设计矩阵数据在并行环境下的计算方法。重点是大规模稀疏矩阵的并行计算方法,利用硬件资源和云计算方法提高复杂网络算法处理效率,最终提升复杂网络算法处理高维度数据的能力<sup>[40]</sup>。(1)矩阵表示方法。将高维度矩阵划分到各个计算机节点中,使相应的矩阵运算得到优化,根据矩阵数据的稀疏情况建立不同的表示模型,目前有3种表示模型适用于不同类型的稀疏矩阵<sup>[40]</sup>: CoordinateMatrix、BlockMatrix、RowMatrix。(2)矩阵计算方法。依据矩阵计算需求选择第3方库进行计算优化,如ARPACK是Fortran77中针对特征值计算的算法包<sup>[41]</sup>,将ARPACK与

Spark 结合, 对一个 17 770 行和 480 189 列的稀疏矩阵进行奇异值分解运算, 能获得非常好的计算效率, 在更大规模的稀疏矩阵分解计算时也保持较高的计算效率。除 ARPACK 外还有 TFOCS<sup>[42]</sup>、L-BFGS<sup>[43]</sup> 等算法包应对不同的计算需求。(3) 矩阵计算硬件加速。目前 Spark 和 Hadoop 运行于 Java 虚拟机, 在计算时很难直接进行硬件级别的矩阵计算加速, 可以利用不同的子程序库, 调用不同的硬件资源加速基本线性代数运算, 主要推荐的子程序库有 OpenBLAS<sup>[44]</sup> 和 cuBLAS<sup>[45]</sup>, 分别对应 CPU 和 GPU 加速。

### 6.3 研究中医药治疗肺癌的决策支持系统

整合系统生物学数据, 建立“中药-成分-基因”网络, 设计相应的复杂网络算法, 结合 KEGG 和 Reactome 信号通路平台数据, 挖掘与肺癌治疗核心中药潜在关联的信号通路, 为探索中医药治疗肺癌的作用机制提供决策支持。

## 7 结语

现代生命科学研究积累了大量的系统生物学数据, 中医药科研工作者尝试通过生命科学的研究方法从分子水平阐述中医药治疗肺癌作用机制, 对部分中药治疗肺癌作用机制进行初步阐述, 积累一定的科学数据, 但是很难从全局解释中医整体用药规律。如何分析与挖掘不断积累的中医药肺癌数据并衔接中医药肺癌和系统生物学数据, 从整体阐述中医药治疗肺癌作用机制并提供决策支持是目前亟待解决的科研难题, 通过对复杂网络算法的数据表示模型和计算方法的改进可以解决这一问题, 有助于推动中医药治疗肺癌作用机制的研究。

### 参考文献

- 1 孟琳升. 中医治癌大成 [M]. 北京: 北京科技出版社, 1995.
- 2 容志航. 北京市名老中医治疗肺癌的经验总结与临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- 3 王维琼. 2016 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4 (19): 3604-3604.
- 4 高红芳, 侯安继. 徐振晔教授重舌治疗晚期肺癌经验

- [J]. 中国民族民间医药, 2013, 22 (5): 145-146.
- 5 惠双, 万里新, 李春珂, 等. 复方苦参注射液联合放疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性 [J]. 山东医药, 2011, 51 (9): 96-97.
- 6 刘嘉湘, 施志明, 徐振晔, 等. 滋阴生津益气温阳法治疗晚期原发性肺腺癌的临床研究 [J]. 中医杂志, 1995, 36 (3): 155-158.
- 7 郭建辉. 周仲瑛教授“癌毒学说”新论 [J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30 (11): 6-8.
- 8 王珊珊. 周仲瑛教授从痰瘀热毒辨治肺癌的临床经验及益肺解毒汤的抗肿瘤实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- 9 廉捷. 基于用户特征的社交网络数据挖掘研究 [D]. 北京: 北京交通大学, 2014.
- 10 Newman M E J. The Structure and Function of Complex Networks [J]. Siam Review, 2003, 45 (2): 167-256.
- 11 Newman M E J, Girvan M. Mixing Patterns and Community Structure in Networks [J]. Statistical Mechanics of Complex Network, 2002, 625 (2): 66-87.
- 12 Arenas A, Duch J, Fernandez A, et al. Size Reduction of Complex Networks Preserving Modularity [J]. New Journal of Physics, 2007, 9 (6): 176.
- 13 Palla G, Derenyi I, Farkas I, et al. Uncovering the Overlapping Community Structure of Complex Networks in Nature and Society [J]. Nature, 2005, 435 (7043): 814-818.
- 14 Kumpula J M, Kivel M, Kaski K, et al. Sequential Algorithm for Fast Clique Percolation [J]. Physical Review E, 2008, 78 (2): 026109.
- 15 Rosvall M, Bergstrom C T. Maps of Random Walks on Complex Networks Reveal Community Structure [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 105 (4): 1118-1123.
- 16 Vanunu O, Magger O, Ruppim E, et al. Associating Genes and Protein Complexes with Disease via Network Propagation [J]. PLoS Comput Biol, 2010, 6 (1): e1000641
- 17 Zhao S, Li S. Network-Based Relating Pharmacological and Genomic Spaces for Drug Target Identification [J]. Plos One, 2010, 5 (7): e11764.
- 18 Liang X, Li H, Li S. A Novel Network Pharmacology approach to Analyse Traditional Herbal Formulae: the Liu-Wei-Di-Huang pill as a case study [J]. Mol Biosyst, 2014, 10 (5): 1014-1022.
- 19 Xu H, Zhang Y, Lei Y, et al. A Systems Biology-Based Approach to Uncovering the Molecular Mechanisms Underlying the Effects of Dragon's Blood Tablet in Colitis, Involving the Integration of Chemical Analysis, ADME Prediction,

- and Network Pharmacology [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (7): e101432.
- 20 朱艳芳, 徐志伟, 敖海清, 等. 调脾护心方的计算机网络药理学研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2012, 23 (1): 25 - 29.
- 21 郑春松, 林珠灿, 许惠风, 等. 透骨消痛胶囊治疗骨性关节炎的多向药理学研究 [J]. *康复学报*, 2011, 21 (1): 43 - 47.
- 22 李园白, 崔蒙, 杨阳, 等. 方剂剂量与君臣佐使关系初探 [J]. *中草药*, 2015, 46 (13): 2011 - 2014.
- 23 焦丽静, 杨铭, 黄默菲, 等. 基于复杂网络的治疗肺癌方药及配伍规律研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2016, 50 (11): 14 - 20.
- 24 杨铭, 李嘉旗, 焦丽静, 等. 基于复杂网络结合生存分析的中医药治疗肺癌的核心有效处方的发现研究 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40 (22): 4482 - 4490.
- 25 朱亚梅, 李桓, 周学平. 基于复杂网络分析国医大师周仲瑛治疗类风湿关节炎的用药经验 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22 (9): 198 - 202.
- 26 孙正. 基于药物属性的中药方剂组网及药物社团发现研究 [D]. 南京: 南京大学, 2013.
- 27 Barrett T, Troup D B, Wilhite S E, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—10 years on [J]. *Nucleic Acids Research*, 2011, 39 (Database Issue): 1005 - 1010.
- 28 Gray K A, Yates B, Seal R L, et al. Genenames. org: the HGNC resources in 2015 [J]. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43 (Database Issue): 1079 - 1085.
- 29 Consortium U P. UniProt: a hub for protein information [J]. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43 (Database Issue): 204 - 212.
- 30 Szklarczyk D, Morris J H, Cook H, et al. The STRING Database in 2017: quality - controlled protein - protein association networks, made broadly accessible [J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45 (Database Issue): D362 - D368.
- 31 Kanehisa M, Sato Y, Kawashima M, et al. KEGG as A Reference Resource for Gene and Protein Annotation [J]. *Nucleic Acids Research*, 2016, 44 (Database Issue): D457 - D462.
- 32 Fabregat A, Sidiropoulos K, Garapati P, et al. The Reactome pathway Knowledgebase [J]. *Nucleic Acids Research*, 2014, 42 (Database Issue): 472 - 477.
- 33 Ye H, Ye L, Kang H, et al. HIT: linking herbal active ingredients to targets [J]. *Nucleic Acids Research*, 2011, 39 (Database Issue): D1055.
- 34 Chen C Y. TCM Database@Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico [J]. *Plos One*, 2011, 6 (1): e15939.
- 35 Fang Y C, Huang H C, Chen H H, et al. TCMGeneDIT: a database for associated traditional Chinese medicine, gene and disease information using text mining [J]. *Bmc Complementary & Alternative Medicine*, 2008, 8 (1): 58.
- 36 Xue R, Fang Z, Zhang M, et al. TCMID: traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis [J]. *Nucleic Acids Research*, 2013, 41 (Database Issue): D1089.
- 37 Wishart, David S. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018 [J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 46 (Database Issue): D1074 - D1082.
- 38 Kim S, Thiessen P A, Bolton E E, et al. PubChem Substance and Compound databases [J]. *Nucleic Acids Research*, 2016, 44 (Database Issue): D1202 - D1213.
- 39 Broido A D, Clauzet A. Scale - free Networks are Rare [EB/OL]. [2018 - 04 - 15]. <https://arxiv.org/abs/1801.03400>.
- 40 Zadeh R B, Meng X, Ulanov A, et al. Matrix Computations and Optimization in Apache Spark [C]. San Francisco: Acm Sigkdd International Conference on Knowledge Discovery & Data Mining, 2016.
- 41 Lehoucq R B, Sorensen D C, Yang C. ARPACK Users Guide - solution of large - scale eigenvalue problems with implicit restarted Arnoldi Methodes [M]. DBLP: SIAM, 1998.
- 42 Madamas S, Samaras N. A Review of the Hadoop Ecosystem exploring the TFOCS Optimization Solver Utilizing the Data Processing Engine of Apache Spark [C]. Athens International Symposium & National Conference on Operational Research, 2016.
- 43 Morales J, Luis, Nocedal J. Remark on "Algorithm 778: L - BFGS - B: Fortran subroutines for large - scale bound constrained optimization" [J]. *Acm Transactions on Mathematical Software*, 2011, 38 (1): 1 - 4.
- 44 Wang Q. AUGEM: automatically generate high performance dense linear algebra kernels on x86 CPUs [C]. Denver: High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis, 2013.
- 45 Farina R, Cuomo S, De Michele P. A CUBLAS - CUDA Implementation of PCG Method of an Ocean Circulation Model [J]. *AIP Conference Proceedings*, 2011, 1389 (1): 1923 - 1926.