

· 论著 ·

基于网络药理学和分子对接技术探究青蒿素对多囊卵巢综合征的潜在治疗机制

余伟莉¹, 韦伊芳², 叶姿劭^{1,3}, 刘爱芬¹, 王成牛¹, 张磊^{1,4} (1. 南通大学医学院交叉医学研究所, 江苏 南通 226001; 2. 海军特色医学中心, 上海 200052; 3. 南通大学公共卫生学院营养与食品卫生系, 江苏 南通 226019; 4. 海军军医大学药理学系, 上海 200433)

[摘要] 目的 应用网络药理学和分子对接技术探索青蒿素对多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)的潜在作用机制。方法 通过 Pubchem、Swiss Target Prediction、PharmMapper 数据库预测青蒿素作用靶点,利用 GeneCard、DisGeNET 数据库获取与 PCOS 有关靶点;应用韦恩图分析青蒿素与 PCOS 的交集靶点;利用 String 软件对交集靶点进行 PPI 蛋白网络互作分析,并利用 Cytoscape 软件进行核心靶点筛选;应用 DAVID 数据库进行基因本体(gene ontology, GO)功能、京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析,并借助在线软件对分析结果进行可视化;通过 Chemdraw、PyMol、Auto Dock Tools 软件及 RCSB PDB 数据库对青蒿素及核心靶蛋白进行分子对接。结果 得到青蒿素靶点 229 个,PCOS 靶点 1292 个,韦恩图分析交集靶点 90 个,潜在核心靶点 5 个,分别为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine-protein kinase, AKT1)、雌激素受体(estrogen receptor 1, ESR1)、基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein 9, MMP9)、过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)、基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein 2, MMP2),主要涉及磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Ras、内分泌抵抗等信号通路。分子对接结果显示青蒿素与对应核心靶蛋白之间存在分子结合位点。结论 初步预测分析青蒿素可能通过多靶点、多机制对 PCOS 发挥治疗作用。

[关键词] 青蒿素;多囊卵巢综合征;网络药理学;分子对接

[文章编号] 2097-2024(2023)12-0714-08

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202209051

Exploration on the potential therapeutic mechanism of artemisinin in polycystic ovary syndrome based on network pharmacology and molecular docking technology

YU Weili¹, WEI Yifang², YE Zishao^{1,3}, LIU Aifen¹, WANG Chengniu¹, ZHANG Lei^{1,4} (1. Institute of Interdisciplinary Integrative Medicine Research, School of Medicine, Nantong University, Nantong 226001, China; 2. Naval Medical Center, Naval Medical University, Shanghai 200052, China; 3. Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Nantong University, Nantong 226019, China; 4. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To explore the potential mechanism of artemisinin in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) by network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The corresponding targets of natural product artemisinin were obtained from PubChem, Swiss Target Prediction and PharmMapper databases, targets related to PCOS were obtained through GeneCards and DisGeNET databases; the intersection target genes of Artemisinin and PCOS were screened by Draw Venn diagram. Then the protein-protein interaction network (PPI) was constructed according to the intersection target genes through the STRING Database, and the core targets were screened by Cytoscape. Besides, gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway analysis was performed by DAVID Database, and finally the data were analyzed visually by the online platform. Molecular docking of artemisinin and core targets were performed by Chemdraw, Pymol, Auto Dock Tools and RCSB PDB database. **Results** A total of 229 targets of artemisinin and 1292 targets of PCOS were screened out, 90 overlapping targets were obtained by Draw Venn diagram, and 5 potential core targets, AKT1, ESR1, MMP9, PPAR γ , MMP2, were mainly act on PI3K Akt, MAPK, RAS, endocrine resistance and other signal pathways. Molecular docking results

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81901442, 82001606)

[作者简介] 余伟莉, 硕士, 研究方向: 基础生殖医学, Email: yu17806060383@163.com

[通信作者] 张磊, 博士生导师, 研究方向: 天然药物活性物质与功能, Email: leizhang100@ntu.edu.cn

showed that there were molecular binding sites between artemisinin and core targets. **Conclusion** It is preliminarily analyzed that artemisinin may play a therapeutic role in PCOS through multiple targets and mechanisms.

[**Key words**] artemisinin; polycystic ovary syndrome; network pharmacology; molecular docking

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄期女性最常见的一种生殖内分泌疾病, 其特征以生化或临床高雄激素血症、无排卵和卵巢多囊样改变等为主要表现^[1-2]。流行病学显示 PCOS 在全世界范围内的总体发病率约为 6%~20%^[3], 而由 PCOS 引发的排卵障碍所致不孕症占 40%^[4]。PCOS 不仅影响女性的正常生殖功能, 还会导致女性发生代谢系统方面的障碍, 如高胰岛素血症、胰岛素抵抗, 增加女性继发糖尿病、心血管疾病及子宫内膜癌的风险, 对女性健康造成严重不良影响^[2]。肥胖是 PCOS 发生的重要危险因素之一^[5]。研究数据表明, 28.3% 的超重或肥胖的女性患有 PCOS^[6], 多达 42% 的 PCOS 患者超重或肥胖^[7]。肥胖对 PCOS 的发展和进展产生显著影响, 研究发现, 脂肪细胞主要通过分泌脂肪因子, 如 IL-1、IL-6、瘦素、脂联素等, 作用于相应的靶器官、靶组织、靶细胞, 如卵巢、肾上腺等, 刺激机体产生较多的雄激素, 而雄激素又可通过抑制肾上腺素受体等导致体内脂肪分解减少, 脂肪大量堆积在体内, 导致体内高雄激素水平与肥胖之间形成恶性循环, 严重影响 PCOS 患者的健康状况^[3]。与普通女性相比, PCOS 患者具有更高的肥胖倾向, 且更容易出现腹部脂肪堆积^[8]; 而这种由于腹部脂肪堆积造成的中心性肥胖反过来又可加重 PCOS 患者的临床或生化表现, 导致胰岛素抵抗、高雄激素血症、生殖功能异常等^[9]。临床试验结果显示, 若患者体质量减轻初始体质量的 5%, 其体内激素水平、血糖水平得以改善, 同时, 月经周期和排卵情况趋于正常化, 这表明体质量减轻可增加患者排卵和妊娠的可能性^[10]。

青蒿素 (artemisinin, ART) 是一种天然倍半萜内酯化合物, 最初由 2015 年诺贝尔生理学或医学奖获得者屠呦呦从青蒿植物中提取出来并广泛用于抗疟疾治疗^[11]; 青蒿素还用于抗癌、抗炎药物等^[12]。近年研究发现, 青蒿素及其衍生物还具有预防肥胖的功效: 在啮齿动物模型中, 青蒿素及其衍生物通过调节 p38MAPK/ATF2 轴和 Akt/mTOR 途径等在脂肪生成过程中诱导脂肪细胞褐变, 从而预防肥胖并改善肥胖相关的代谢紊乱^[13]。Lee 等^[14] 和 Jang^[15] 体外实验数据表明, 青蒿素及其衍生物可通过 PPAR γ 途径抑制脂肪生成和脂肪因子的表达。本研究通

过网络药理学方法和分子对接方法分析预测青蒿素可用于治疗 PCOS 的潜在靶点, 旨在为深入研究其治疗的作用机制提供参考。

1 材料和方法

1.1 青蒿素及 PCOS 靶点预测

通过 Pubchem 数据库^[16] (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获得天然产物青蒿素的 SMILES 号, 并将其输入 Swiss TargetPrediction 数据库^[17] (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 进行靶点预测, 导出分析结果并保存; 结合 PharmMapper 数据库^[18] (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>) 预测的靶点, 二者共同作为青蒿素的药物靶点, 并将靶点导入 Uniprot 数据库^[19] (<https://www.uniprot.org/>) 进行靶点蛋白与基因名称转换。以“polycystic ovary syndrome”作为关键词检索, 通过 DisGeNET 数据库^[20] (<https://www.disgenet.org/>)、GeneCard 数据库^[21] (<https://www.genecards.org/>) 进行疾病靶点预测。将搜集的青蒿素靶点和 PCOS 靶点分别导入 Venny 在线作图软件 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 绘制韦恩图, 从而得到二者的共同靶点。

1.2 PPI 网络构建及核心靶点筛选

将共同靶点导入 STRING 数据库^[22] (<https://cn.string-db.org/>), 物种选择“homo sapiens”, 最低相互作用分数设置为“0.9”, 隐藏游离点, 其他保持默认设置, 得到蛋白相互作用网络图 (protein-protein interaction, PPI), 将 PPI 网络图导入 Cytoscape 3.9.1 软件^[23], 进行核心靶点筛选。

1.3 富集分析

将共同靶点导入 DAVID 数据库^[24] (<https://david.ncifcrf.gov/>), 分别进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能、京都基因与基因组百科全书 (kyotoencyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路分析, 其中 GO 功能富集内容从分子功能 (molecular function, MF)、生物学过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 三部分进行逐一分析, 并利用微生信在线作图软件 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 将分析结果进行可视化。

1.4 药物-疾病-靶点-通路网络图构建

将所获得的青蒿素、PCOS 作用靶点及信号通

路分别导入 Cytoscape 软件构建药物-疾病-靶点-通路网络图。

1.5 分子对接

从 Pubchem 数据库中下载青蒿素的 2D 结构, 在 RCSB PDB 数据库^[25](<https://www.rcsb.org/>) 中下载核心靶蛋白结构。利用 Chem3D 软件对青蒿素的 2D 结构进行转化, 用 Pymol 软件对核心靶蛋白结构进行初步处理, 再用 Auto Dock Tools 软件做进一步加氢等处理, 并将处理的核心靶蛋白保存为“pdbqt”格式进行分子对接, 最后利用 Pymol 软件对分子对接结果进行可视化处理^[26-27]。

2 结果

2.1 青蒿素及 PCOS 作用靶点

通过数据库检索共得到青蒿素潜在作用靶点 229 个, PCOS 疾病靶点 1 292 个。利用在线作图软件将青蒿素作用靶点与 PCOS 疾病靶点进行韦恩图分析, 得到二者的交集靶点 90 个, 如图 1 所示。

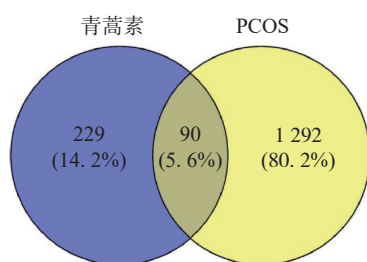


图 1 青蒿素与 PCOS 靶点韦恩图

2.2 PPI 网络构建及核心靶点筛选

将交集靶点导入 String 数据库, 绘制 PPI 网络关系图, 如图 2 所示, 其中包括网络节点 90 个, 边 235 条。将共同靶点导入 Cytoscape 软件进行核心靶蛋白筛选。如图 3 所示。综合节点度值及本研究相关度排名靠前的分别为 AKT1、ESR1、MMP9、PPAR γ 、MMP2(见表 1)。

2.3 富集分析

将得到的 90 个交集靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 富集分析, 富集结果分别根据基因富集程度进行排序, 其中 BP 前 10 个条目主要涉及细胞增殖调控、蛋白质磷酸化和 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控等生物学过程, MF 前 10 个条目主要与蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白激酶活性、蛋白结合和酶结合等分子功能有关, CC 前 10 个条目主要在细胞膜、胞质和胞核等部位富集, 如图 4 所示。KEGG 富集分析共筛选到 162 条信号通路, 根据基因富集程度排序, 前 20 个条目主要涉及 PI3K/Akt、MAPK、Ras、内分泌抵抗等信号通路, 如图 5 所示。

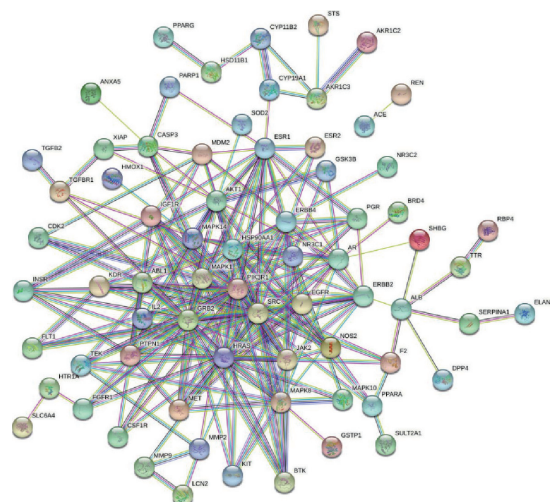


图 2 蛋白互作网络图

注: 图中节点代表蛋白质, 其中红色节点表示查询蛋白质, 其他颜色节点表示与查询蛋白只有相互作用的其他蛋白质, 空白节点表示未知 3D 结构的蛋白质, 填充节点表示已知 3D 结构, 连线代表蛋白与蛋白之间的相互作用关系

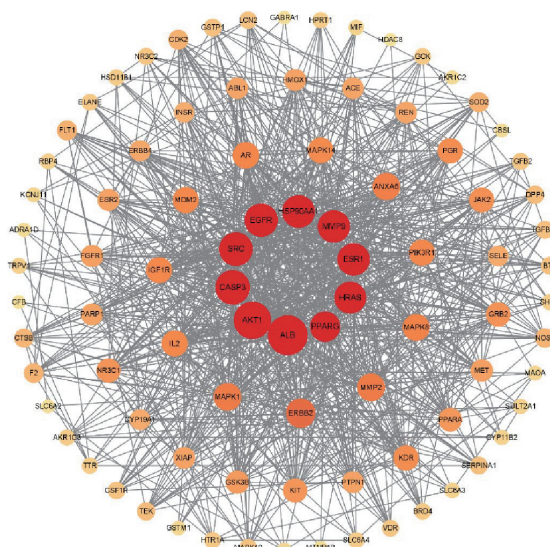


图 3 核心靶点筛选

注: 图中节点越大, 颜色越红, 代表节点之间的关联程度越高

表 1 青蒿素作用于 PCOS 的核心靶点

基因名称	节点度值	排名
ALB	66	1
AKT1	60	2
CASP3	53	3
SRC	51	4
EGFR	50	5
HSP90AA1	49	6
MMP9	48	7
ESR1	48	8
HRAS	47	9
PPAR γ	43	10
ERBB2	41	11
MMP2	37	12

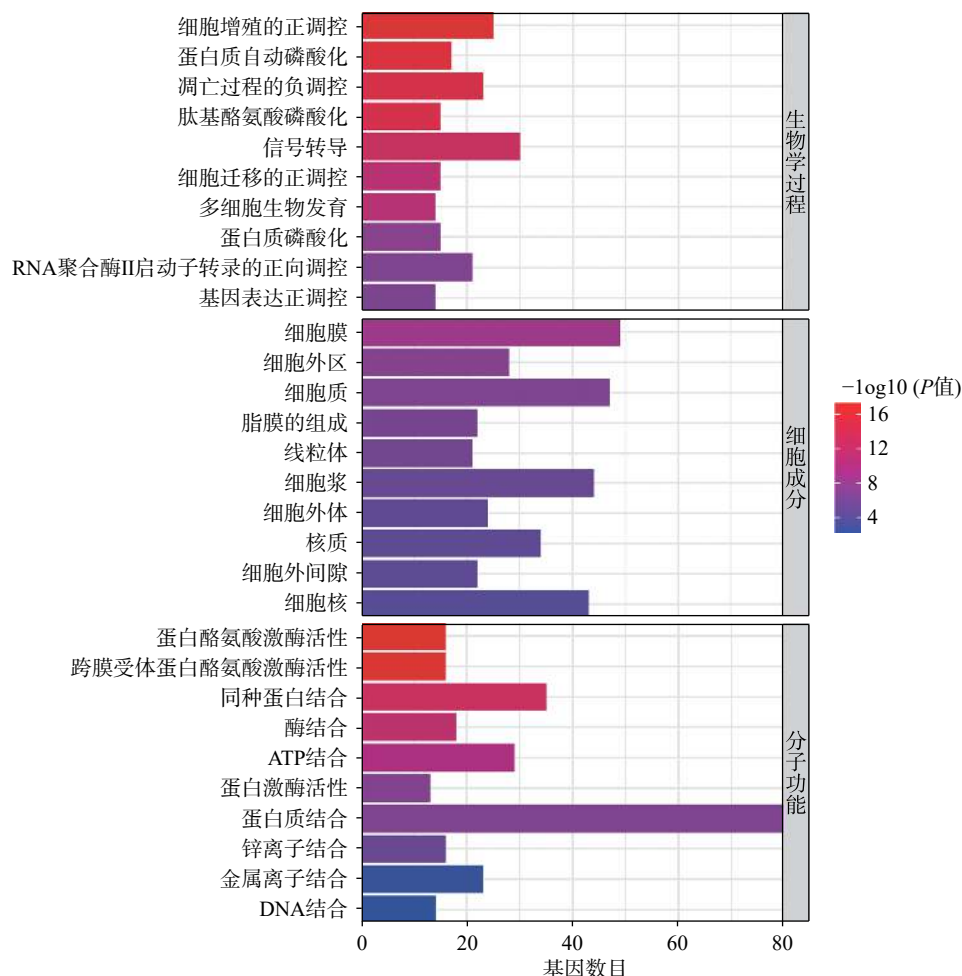


图 4 GO 富集分析

2.4 药物-疾病-靶点-通路网络图构建

将相关靶点及通路文件导入 Cytoscape 3.9.1 软件,得到药物、疾病、靶点和通路之间的关系图(见图 6)。

2.5 分子对接

分子对接结果显示,青蒿素与核心靶蛋白 AKT1、MMP9、ESR1、PPAR γ 、MMP2 之间均存在结合位点。青蒿素与核心靶蛋白的最低结合能分数见表 2,结合能越低表示结合活性越高,化合物越容易与该靶点结合。其中青蒿素与核心靶蛋白之间的氢键连接可视化情况如图 7 所示。

3 讨论

PCOS 主要通过卵巢病变、机体内分泌紊乱等方式影响女性的生育能力^[28]。目前关于 PCOS 的发病机制和病因尚未具体阐明,多认为是遗传和环境因素相互作用的结果;由于病因机制不明,临床治疗尚无统一方案,多采用对症治疗,如基础生活方式调整,通过控制饮食、增加体育运动以降低体质量和缩小腰围,增加机体胰岛素敏感性,降低胰

岛素及雄激素水平,同时辅以相应的药物治疗,以减轻症状。

本研究基于临床发现,PCOS 患者多伴有肥胖表现,遂以肥胖与 PCOS 之间的潜在联系为出发点,同时基于课题组现有天然活性物质进行药物筛选,经文献调研发现青蒿素有抗肥胖效果,继而通过网络药理学方法分析预测青蒿素可能用于治疗 PCOS 的潜在作用靶点,并探讨其可能用于临床治疗 PCOS 的可行性。

本研究根据 PPI 网络拓扑属性分析筛选出核心靶点 AKT1、MMP9、ESR1、PPAR γ 、MMP2 等,推测这些可能是青蒿素用于治疗 PCOS 的潜在作用靶点。有研究表明^[29],AKT1 在颗粒细胞增殖中起关键作用,而其表达量的高低主要与机体雄激素水平异常有关,这会导致 PCOS 患者卵巢颗粒细胞正常功能受损。此外,AKT1 还具有组织特异性,Song 等^[30]通过小鼠实验发现脂肪组织中 AKT1 的选择性抑制可以刺激白色脂肪组织发生褐变,从而可增加机体能量消耗发挥抗肥胖的效果。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一种

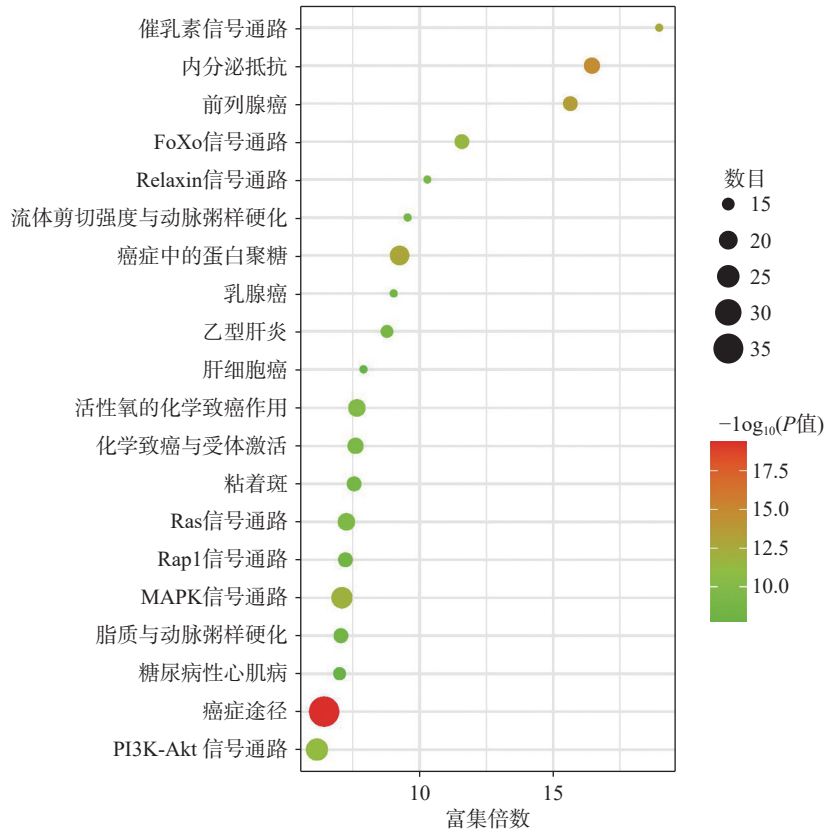


图 5 KEGG 信号通路富集分析

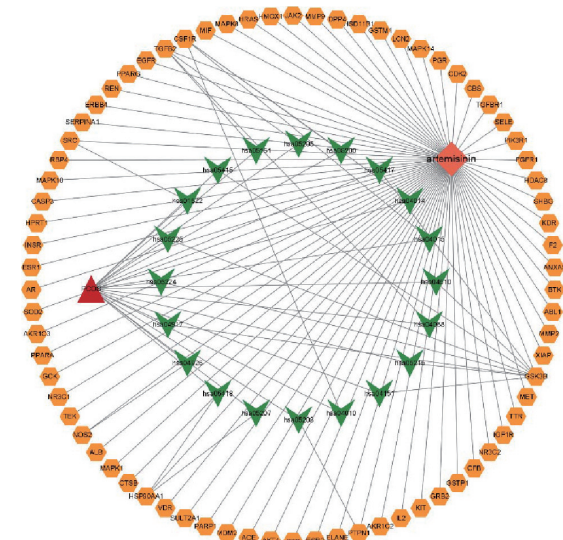


图 6 青蒿素-PCOS-靶点-通路网络图

注：三角代表 PCOS，菱形代表青蒿素，箭头形状代表通路，六边形代表共同靶点

锌依赖性酶，可由卵巢产生，在卵泡发育和 PCOS 的发病机制中起重要作用^[31]；研究发现 PCOS 女性患者 MMPs 活性增加，其血液、卵泡液和颗粒细胞中 MMP9、MMP2 水平升高，高水平的 MMPs 会通过改变细胞外基质重塑，引起异常卵泡闭锁和卵巢基质组织增加，从而对患者的排卵和生育能力产生不良影响^[32]。Barbara 等^[33]在对正常女性和肥

表 2 青蒿素与核心靶点分子对接结果

化合物	核心靶点	最低结合能(kJ/mol)	结合位点
青蒿素	MMP9	-8.2	ARG-143
	AKT1	-7.9	HIS-152
	ESR1	-7.9	THR-460
	PPAR γ	-7.7	PRO-426、GLN-430、LEU-431、PHE-432
	MMP2	-6.4	HIS-190

胖女性血清样本中的 MMP 浓度对比发现，体质量增加可影响女性血清中的 MMP 浓度。ESR 是维持卵巢颗粒细胞分化、卵泡和卵母细胞生长发育以及排卵功能的关键受体^[34]；ESR1 是一种核激素受体，作为转录因子的激活剂发挥作用^[35]；Schomberg 等^[36]在 ESR 基因敲除的小鼠模型中发现 ESR 基因缺失会导致卵泡发育受阻，以致卵泡闭锁及无排卵现象发生。Artimani 等^[37]在评估 PCOS 患者颗粒细胞中 ESR 基因表达时发现，ESR mRNA 的表达显著低于排卵功能正常女性，认为 ESR 基因的显著减少可作为颗粒细胞成熟缺陷或卵泡发育停滞的指标。ESR1 也是一种与线粒体功能相关的基因，研究发现其在肥胖女性脂肪组织中有减少，Zhou 等^[38]在人类和啮齿动物实验中证实，脂肪组织中 ESR1 的表达与脂肪量呈负相关，同时 ESR- α

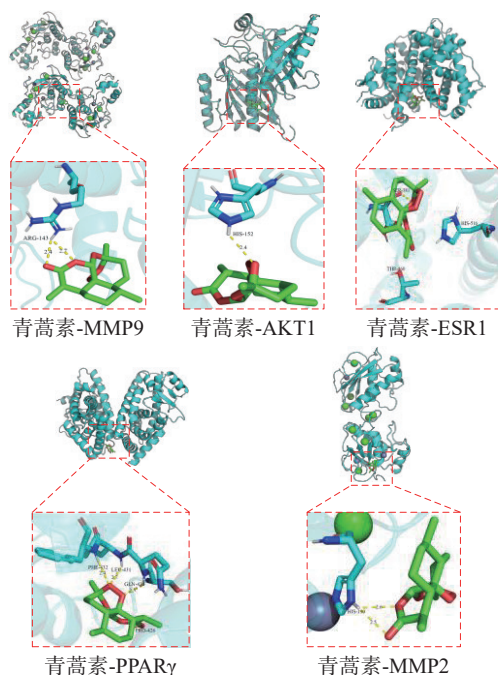


图 7 青蒿素与核心靶点分子对接可视化
(结合能 ≤ 8.2 kJ/mol)

注: 图中绿色结构代表配体青蒿素分子, 蓝色结构代表受体蛋白, 黄色虚线代表氢键

作用的降低还会损害线粒体功能, 促进肥胖增加, 破坏机体代谢稳态。PPAR γ 是一种调节脂肪细胞发育和葡萄糖稳态的核受体, 主要在脂肪组织中表达^[39]; 此外在发育阶段的卵巢颗粒细胞中表达, 并可受黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平的影响来调节机体雌激素分泌和卵巢功能^[40]。此外, Lee 等^[41]在 PCOS 患者颗粒细胞中发现 PPAR γ mRNA 表达水平下调。胡卫红等^[42]研究发现 PPAR γ 在 PCOS 患者的卵巢颗粒细胞的表达异常可能与 PCOS 的高雄激素血症有关。

GO 生物学过程富集分析表明, 青蒿素治疗 PCOS 的生物学功能可能与细胞增殖调控、蛋白质磷酸化和 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控等生物过程有关。KEGG 通路富集分析表明, 青蒿素可能通过作用于 PI3K/Akt、MAPK、Ras、癌症等信号通路发挥治疗作用。有研究表明, PI3K/Akt 信号通路参与调节细胞增殖分化和迁移, 在卵泡发育过程中对卵巢颗粒细胞的生长和凋亡起着关键作用^[43], 在 PCOS 患者颗粒细胞中与氧化应激相关的凋亡多伴随 PI3K/Akt 信号下调^[44]。此外, 研究表明 PI3K/Akt 信号通路还可以调节脂肪细胞的脂解与分化, 从而参与机体脂质代谢^[45]。MAPK 信号通路参与调节多种细胞过程, 如增殖、分化、转录调控等, 且该通路卵巢颗粒细胞类固醇激素的合成有关^[46]。研究发现, 在 PCOS 女性中, 异常的 MAPK

信号传导可导致代谢信号缺陷和卵巢雄激素分泌异常增多^[47]。

为进一步探索青蒿素在 PCOS 治疗中的潜在分子机制, 本研究将天然产物青蒿素和 5 个与 PCOS 密切相关的核心靶蛋白进行分子对接验证, 寻找二者之间存在的最佳结合位点以及评估它们之间的结合能力。验证结果显示, 青蒿素与核心靶蛋白之间能够较好结合。

综上所述, 本研究采用网络药理学方法分析天然物青蒿素用于治疗 PCOS 的潜在作用靶点, 其机制可能主要涉及 PI3K/Akt、MAPK、内分泌抵抗等信号通路。这些信息为后续青蒿素用于治疗 PCOS 的实验验证提供了重要理论依据。

【参考文献】

- [1] BANI MM, MAJDI SA. Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(1): 17-21.
- [2] SIRMANS S M, PATE K A. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Epidemiol*, 2013, 6: 1-13.
- [3] ESCOBAR-MORREALE H F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 270-284.
- [4] 何文艳, 师静, 周倩. 补肾活血汤治疗多囊卵巢综合征致不孕症临床研究[J]. *现代中医药*, 2022, 42(3): 139-142.
- [5] CROSBIE E J, ROBERTS C, QIAN W D, et al. Body mass index does not influence post-treatment survival in early stage endometrial cancer: results from the MRC ASTEC trial[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(6): 853-864.
- [6] ALVAREZ-BLASCO F, BOTELLA-CARRETERO J I, SAN MILLÁN J L, et al. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(19): 2081-2086.
- [7] AZZIZ R, WOODS K S, REYNA R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 2745-2749.
- [8] DIAMANTI-KANDARAKIS E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2007, 31 (Suppl) 2: S8-S13, discussion S31-S32.
- [9] KATAOKA J, TASSONE E C, MISSO M, et al. Weight management interventions in women with and without PCOS: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): 996.
- [10] PATEL S M, NESTLER J E. Fertility in polycystic ovary syndrome[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2006, 35(1): 137-155.
- [11] BADSHAH S L, ULLAH A, AHMAD N, et al. Increasing the strength and production of artemisinin and its derivatives[J]. *Molecules*, 2018, 23(1): 100.
- [12] ZYAD A, TILAQUI M, JAAFARI M, et al. More insights into

- the pharmacological effects of artemisinin[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(2): 216-229.
- [13] LÜ P, ZHANG F C, QIAN S W, et al. Artemisinin derivatives prevent obesity by inducing browning of WAT and enhancing BAT function[J]. *Cell Res*, 2016, 26(10): 1169-1172.
- [14] LEE J S, KIM M H, LEE J H, et al. Artemisinic acid is a regulator of adipocyte differentiation and C/EBP δ expression[J]. *J Cellular Biochem*, 2012, 113: 2488-2499.
- [15] JANG B C. Artesunate inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by reducing the expression and/or phosphorylation levels of C/EBP- α , PPAR- γ , FAS, perilipin A, and STAT-3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(1): 220-225.
- [16] KIM S, CHEN J, CHENG T, et al. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D1388-D1395.
- [17] GFELLER D, GROSIDIER A, WIRTH M, et al. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Web Server issue): W32-38.
- [18] WANG X, SHEN Y H, WANG S W, et al. PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W356-W360.
- [19] UniProt C. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D480-D489.
- [20] PIÑERO J, QUERALT-ROSINACH N, BRAVO A, et al. DisGeNET: a discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes[DB]. Database (Oxford), 2015, 2015: bav028.
- [21] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses[J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54:1.30.1-1.30.33.
- [22] SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D605-D612.
- [23] OTASEK D, MORRIS J H, BOUÇAS J, et al. Cytoscape automation: empowering workflow-based network analysis[J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 185.
- [24] SHERMAN B T, HAO M, QIU J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W216-W221.
- [25] BURLEY S K, BHIKADIYA C, BI C, et al. RCSB Protein Data Bank: powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D437-D451.
- [26] SEELIGER D, DE GROOT B L. Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina[J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2010, 24(5): 417-422.
- [27] GOODSSELL D S, SANNER M F, OLSON A J, et al. The AutoDock suite at 30[J]. *Protein Sci*, 2021, 30(1): 31-43.
- [28] LI Y, CHEN C Y, MA Y, et al. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Life Sci*, 2019, 228: 167-175.
- [29] NEKOONAM S, NAJI M, NASHTAEI M S, et al. Expression of AKT1 along with AKT2 in granulosa-lutein cells of hyperandrogenic PCOS patients[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(4): 1041-1050.
- [30] SONG N J, CHANG S H, KIM S, et al. PI3Ka-Akt1-mediated Prdm4 induction in adipose tissue increases energy expenditure, inhibits weight gain, and improves insulin resistance in diet-induced obese mice[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9): 876.
- [31] SYLUS A M, NANDEESHA H, CHITRA T. Matrix metalloproteinase-9 increases and Interleukin-10 reduces with increase in body mass index in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2020, 18(8): 605-610.
- [32] PUTTABYATAPPA M, IRWIN A, MARTIN J D, et al. Developmental programming: gestational exposure to excess testosterone alters expression of ovarian matrix metalloproteinases and their target proteins[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(6): 882-892.
- [33] BARBARA G, FILIP A D, JANUSZ S, et al. The association between serum metalloproteinase concentration, obesity, and hormone levels in reproductive-aged women[J]. *Endokrynol Pol*, 2019, 70(1): 49-56.
- [34] TANG Z R, ZHANG R, LIAN Z X, et al. Estrogen-Receptor expression and function in female reproductive disease[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1123.
- [35] SILVA F S, SÓTER M O, SALES M F, et al. Estrogen receptor α gene (ESR1) PvuII and XbaI polymorphisms are associated to metabolic and proinflammatory factors in polycystic ovary syndrome[J]. *Gene*, 2015, 560(1): 44-49.
- [36] SCHOMBERG D W, COUSE J F, MUKHERJEE A. Targeted disruption of the estrogen receptor- α gene in female mice: characterization of ovarian responses and phenotype in the adult[J]. *Endocrinology*, 1999, 140(6): 2733-2744.
- [37] ARTIMANI T, SAIDIJAM M, AFLATOONIAN R. Estrogen and progesterone receptor subtype expression in granulosa cells from women with polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(5): 379-383.
- [38] ZHOU Z Q, TIMOTHY M M, BRIAN G D, et al. Estrogen receptor α controls metabolism in white and brown adipocytes by regulating Polg1 and mitochondrial remodeling[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(555): eaax8096.
- [39] CHEN J Y, WUY P, LI C Y, et al. PPAR γ activation improves the microenvironment of perivascular adipose tissue and attenuates aortic stiffening in obesity[J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 22.
- [40] HE Y, WANG C L. Effects of testosterone on PPAR γ and P450arom expression in polycystic ovary syndrome patients and

- related mechanisms[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(6): 1549-1553.
- [41] LEE J Y, TAE J C, KIM C H. Expression of the genes for peroxisome proliferator-activated receptor- γ , cyclooxygenase-2, and proinflammatory cytokines in granulosa cells from women with polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2017, 44(3): 146-151.
- [42] 胡卫红, 陈琳, 同军, 等. PPAR γ mRNA 在卵巢颗粒细胞的表达调节及与多囊卵巢综合征的相关性 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2013, 45(6): 859-863.
- [43] GONG Y, LUO S, FAN P, et al. Growth hormone activates PI3K/Akt signaling and inhibits ROS accumulation and apoptosis in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 121.
- [44] YU J, DING C F, HUA Z J, et al. Protective effects of berberine in a rat model of polycystic ovary syndrome mediated via the PI3K/AKT pathway[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(5): 1789-1803.
- [45] LI T T, MO H, CHEN W F, et al. Role of the PI3K-Akt signaling pathway in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(5): 646-655.
- [46] YAO L H, WANG Q, ZHANG R J, et al. Brown adipose transplantation improves polycystic ovary syndrome-involved metabolome remodeling[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 747944.
- [47] HU L M, ZHANG Y T, CHEN L, et al. MAPK and ERK polymorphisms are associated with PCOS risk in Chinese women[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 100261-100268.
- [收稿日期] 2022-09-20 [修回日期] 2023-05-20
[本文编辑] 李春德

(上接第 713 页)

- [30] WU D, LIU G, LIU Y, et al. Zinc finger protein 191 inhibits hepatocellular carcinoma metastasis through discs large 1-mediated yes-associated protein inactivation[J]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2016, 64(4): 1148-1162.
- [31] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [32] MIRANDA-FILHO A, LORTET-TIEULENT J, BRAY F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4): 225-234.
- [33] PRETE A, BORGES DE SOUZA P, CENSI S, et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 102.
- [34] XIONG J, JIANG P P, ZHONG L, et al. The novel tumor suppressor gene ZNF24 induces THCA cells senescence by regulating Wnt signaling pathway, resulting in inhibition of THCA tumorigenesis and invasion[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 646511.
- [35] YOUN H J, HAN W. A review of the epidemiology of breast cancer in Asia: focus on risk factors[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(4): 867-880.
- [36] PHILLIPS C, JEFFREE R, KHASRAW M. Management of breast cancer brain metastases: a practical review[J]. *Breast*, 2017, 31: 90-98.
- [37] KIMBUNG S, LOMAN N, HEDENFALK I. Clinical and molecular complexity of breast cancer metastases[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35: 85-95.
- [38] EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials[J]. *Lancet*, 2012, 379(9814): 432-444.
- [39] JIA D, HASSO S M, CHAN J, et al. Transcriptional repression of VEGF by ZNF24: mechanistic studies and vascular consequences *in vivo* [J]. *Blood*, 2013, 121(4): 707-715.
- [40] HOU L M, CHEN M S, YANG H W, et al. miR-940 inhibited cell growth and migration in triple-negative breast cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3666-3672.
- [收稿日期] 2022-04-11 [修回日期] 2022-09-10
[本文编辑] 崔俐俊