

# 基于网络药理学及动物实验探讨银杏叶对肥胖症的作用

陆江，朱道仙，卢劲晔，刘莉，刘静  
(江苏农牧科技职业学院，江苏 泰州 225300)

**摘要：**目的 基于网络药理学及动物实验探讨银杏叶干预肥胖症的潜在作用机制。方法 运用 TCMSP 数据库检索银杏叶活性成分及其靶点，Gene Cards 及 TCMSP 数据库获取肥胖症相关靶点，将活性成分作用靶点与肥胖症相关靶点进行映射，筛选出银杏叶与肥胖症的共同靶点，构建“中药-活性成分-靶点-疾病”网络。运用 String 数据库构建靶点蛋白之间相互作用网络 (PPI)，并进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。最后通过分子对接、肥胖犬模型进行验证。**结果** 共得到 27 种活性成分，108 个银杏叶与肥胖症相交靶点。槲皮素、木犀草素、山柰酚等核心活性成分与肥胖症关系密切。TNF、Akt1、IL-6、PPARG 等 53 个靶点为银杏叶治疗肥胖症的潜在核心靶点，主要富集于 GO 生物过程 (BP) 和 KEGG 通路中的 TNF、癌症等信号通路。槲皮素、木犀草素、山柰酚能与 TNF、Akt1、IL-6、PPARG 靶点稳定结合。银杏叶干预后，肥胖犬体质量、血脂及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平降低 ( $P < 0.05$ )，脂肪组织  $PPAR\gamma$ 、Akt1、TNF- $\alpha$ 、IL-6 mRNA 表达降低 ( $P < 0.05$ )， $PPAR\gamma$  及 Akt1 磷酸化水平降低 ( $P < 0.05$ )。**结论** 银杏叶可能通过槲皮素、木犀草素、山柰酚等活性成分作用于 PPARG、Akt1、TNF、IL-6 等靶点，调节多条信号通路来治疗肥胖症。

**关键词：**银杏叶；肥胖症；网络药理学；动物实验

**中图分类号：**R285.5；R966

**文献标志码：**B

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.04.051

**文章编号：**1001-1528(2024)04-1373-06

肥胖症是指体内脂肪堆积过多和（或）分布异常导致体质量增加的一种代谢性疾病<sup>[1]</sup>，同时也是心脑血管病、糖尿病、癌症和其他一些慢性疾病的重要危险因素<sup>[2-3]</sup>。肥胖症的发病机制较为复杂，但脂肪细胞分化异常及脂质代谢紊乱是肥胖发生发展的关键因素<sup>[4-5]</sup>。尽管目前治疗肥胖症有多种手段，但总体预后效果并不理想，故探索多靶点综合治疗肥胖症仍然急迫。

银杏叶富含多种活性成分，药理作用较为广泛，如降低血脂、抗氧化、改善心血管功能、抑制癌症等<sup>[6]</sup>。研究表明，银杏叶提取物可抑制 3T3-L1 前脂肪细胞的增殖，改善脂质代谢和脂质过度积累<sup>[7]</sup>，在肥胖的预防中具有潜在的价值。然而，中草药对疾病防治具有“多成分、多途径、多靶点”的协同作用，作用机制复杂，很难进行系统性研究。网络药理学近年来被广泛用于挖掘中药的活性成分及作用靶点，探索中药的作用机制<sup>[8]</sup>。因此，本研究采用网络药理学方法系统地分析银杏叶干预肥胖症的有效活性成分、潜在治疗靶点、作用信号通路及生物过程等信息，再应用分子对接和肥胖犬模型进行实验验证，为进一步阐明其防治肥胖症的作用机制提供实践思路与理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 数据库** TCMSP 数据库 (<https://tcmsp-e.com>)；DrugBank 数据库 (<http://www.drugbank.ca>)；Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org>)；GeneCards 数据库 (<http://www.genecards.org>)；String 数据库 (<http://string-db.org>)；DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>)；PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org>)。

**1.2 活性成分及靶基因筛选** 以“银杏叶”为关键词，利用中药系统药理数据库和分析平台 (TCMSP)<sup>[9]</sup> 及 DrugBank 数据库<sup>[10]</sup> 检索其化学成分。参考罗祥敏等<sup>[11]</sup> 报道，设定口服生物利用度 (OB)  $\geq 30\%$ 、类药性 (DL)  $\geq 0.18$  作为筛选条件，获得主要活性成分。通过 TCMSP 中的“Related Targets”查询银杏叶活性成分的潜在作用靶点，并借助 Uniprot 数据库<sup>[12]</sup> 进行基因名称规范化和校正，得到标准化基因靶点信息。

**1.3 肥胖症相关基因筛选** 以“obesity”为关键词，通过 Gene Cards<sup>[13]</sup> 和 TCMSP 数据库获得肥胖症相关基因。再将上述基因靶点与银杏叶活性成分的作用靶基因进行映射取交集，获得银杏叶治疗干预肥胖症的靶基因。

**1.4 “中药-活性成分-靶点-疾病”网络构建** 分别整理银杏叶与活性成分、活性成分与银杏叶治疗肥胖症的靶基因，以及靶基因与肥胖症的关系文件，导入 Cytoscape v3.8.2 软件构建“中药-活性成分-靶点”网络，并进行网络拓扑学属性分析。

**1.5 靶蛋白相互作用 (PPI) 网络构建** 将银杏叶治疗肥胖症的靶基因导入 String 数据库，选择物种为“Homo Sapiens (人种)”、默认置信度，获取靶蛋白之间互作关系<sup>[14]</sup>，数据用 Cytoscape v3.8.2 软件进行网络分析，绘制 PPI 网络图。

收稿日期：2023-01-09

基金项目：江苏省高校教师青蓝工程学科带头人项目 (2021)；江苏农牧科技职业学院校级课题 (NSF2021ZR08)

作者简介：陆江 (1982—)，男，硕士，副教授，从事中草药、代谢病研究。Tel: 15005262099, E-mail: vetlj@163.com

1.6 GO功能、KEGG通路富集分析 将筛选得到的作用靶点导入DAVID数据库，输入靶点并限定物种为人，设定阈值 $P<0.05$ ，进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析，并将结果进行可视化。

1.7 分子对接 通过TCMSP数据库下载银杏叶核心活性成分的分子结构，保存为mol2格式；通过PDB数据库下载关键靶蛋白的3D结构，保存为pdb格式。运用AutoDockTools软件对靶蛋白进行加氢、去除水分子和配体、计算电荷及原子类型，保存为pdbqt格式，然后对核心活性成分添加原子电荷，分配原子类型。最后，运行AutoGrid、AutoDock软件进行半柔对接，选取最低结合能的组合结果，Pymol 3.8软件对结果进行可视化分析。

### 1.8 动物实验

1.8.1 动物 3岁左右健康成年贵宾犬35只，雄性，体质量( $5.52\pm0.63$ )kg，由江苏泰斯特生物科技有限公司提供[实验动物生产许可证号SCXK(苏)2021-0010]，单笼饲养于温度( $25\pm2$ )℃、相对湿度60%的江苏农牧科技职业学院动物房中[实验动物使用许可证号SYXK(苏)2021-0037]。动物实验经江苏农牧科技职业学院动物福利与伦理委员会批准(伦理号NSF202108)。

1.8.2 试剂与药物 银杏叶购自泰州市中医院，经泰州市中医院钱利凝主任中医师鉴定为正品。甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、IL-6试剂盒(南京建成生物工程研究所)；TRIzol试剂盒(美国Sigma公司，批号187022024)；蛋白酶抑制剂[安诺伦(北京)生物科技有限公司，批号HY-K0010]；磷酸酶抑制剂[生工生物工程(上海)股份有限公司，批号B546021-0250]；BCA试剂盒(美国Thermo公司，批号VK314219)；兔抗p-PPARγ(Ser273)、PPARγ、p-Akt1(Ser473)、Akt1、GAPDH、山羊抗兔加辣根过氧化物酶标记二抗(英国Abcam公司)。

1.8.3 造模、分组及给药 以Nature Bridge小型犬成年犬粮(粗蛋白≥24.5%，粗脂肪≥13.0%，粗纤维≤5.0%，上海比瑞吉宠物用品股份有限公司)为基础饲粮，适应性饲养2周，随后分为对照组(6只)和高脂饲粮组(29只)，对照组继续饲喂基础饲粮，高脂饲粮组饲喂高脂饲粮(基础饲粮+25%猪油)，8周后，以体质量增幅大于20%为建模成功标准<sup>[15]</sup>，筛选出24只肥胖模型犬。参考胡高杰等<sup>[16]</sup>报道，将肥胖模型犬分为高脂饲粮组、高脂饲粮+1.5%银杏叶组、高脂饲粮+3.0%银杏叶组和高脂饲粮+4.5%银杏叶组，对照组作为健康对照继续饲喂基础饲粮，连续4周。

1.8.4 体质量、皮脂厚度测定 实验开始后，每周用宠物电子天平测定体质量。实验结束后，参考郭世洪<sup>[17]</sup>报道采用B超测量腹部皮下脂肪厚度。

1.8.5 血清生化指标检测 实验结束后第2天上午8:00空腹采血，制备血清，采用试剂盒检测TG、TC水平，

ELISA法检测TNF-α、IL-6水平。

1.8.6 RT-qPCR法检测皮下脂肪组织Akt1、PPARγ、IL-6、TNF-α mRNA表达 实验结束后取皮下脂肪组织，按照TRIzol试剂盒说明书提取总RNA并合成cDNA，进行RT-qPCR分析，引物序列见表1。以β-actin为内参，目的基因mRNA相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算。

表1 引物序列

基因	引物序列(5'→3')	片段长度/bp
<i>Akt1</i>	正向 ACAGAGTGGGTGAAGTCTGG	330
	反向 CCGTCGTTCTGAGGAGGAA	
<i>PPARγ</i>	正向 CGCCGCCAGAACTA	261
	反向 GCAGGCTCCACTTGATTGC	
<i>IL-6</i>	正向 TCTTGCAGTCGAGGATGAG	115
	反向 TGCCCAGGCTACATTATCCG	
<i>TNF-α</i>	正向 CCCCAAGTGACAAGCCAGTA	126
	反向 TCAGCTGGTTGCTGTCAGC	
<i>β-actin</i>	正向 GAACGGAGAACGTCACAGCA	163
	反向 GGCTTTGGAAAGCAAAGG	

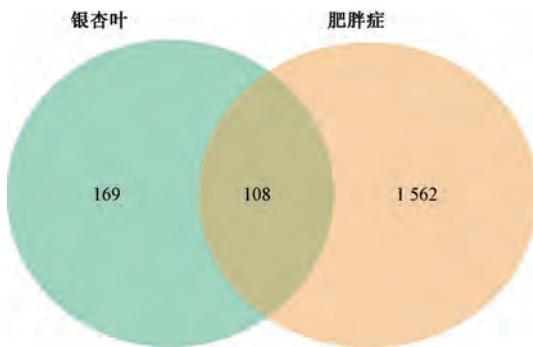
1.8.7 Western blot法检测皮下脂肪组织Akt1、PPARγ蛋白表达 用含蛋白酶和磷酸化酶抑制剂混合液的RIPA裂解液提取皮下脂肪组织总蛋白，BCA法测定蛋白浓度，5×上样缓冲液调整各组蛋白浓度，上样后进行SDS-PAGE电泳，PVDF膜转膜，5%脱脂牛奶室温封闭2 h。加入p-PPARγ(Ser273)(1:2 000)、PPARγ(1:2 000)、p-Akt1(Ser473)(1:2 000)、Akt1(1:2 000)、GAPDH(1:5 000)一抗，置于4℃摇床中孵育过夜，TBST洗膜3次，每次5 min。加辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗(1:5 000)，室温孵育1 h，TBST洗膜3次，每次5 min，在化学发光成像仪中显影成像。以GAPDH为内参，采用Image J软件对各组条带光密度值进行分析，重复3次，取平均值。

1.9 统计学分析 通过SPSS 23.0软件进行处理，数据以( $\bar{x}\pm s$ )表示，2组间比较采用t检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

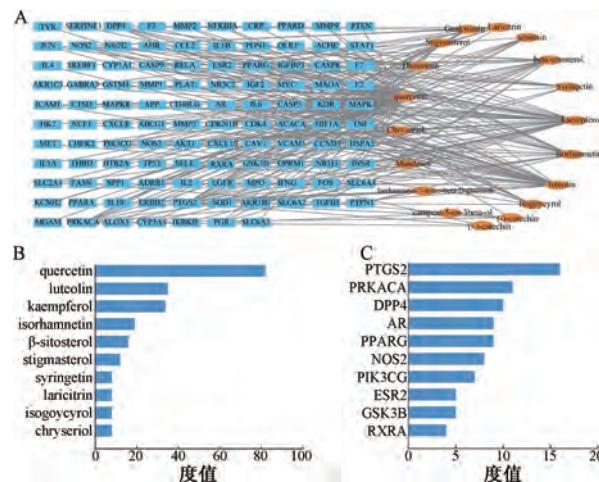
## 2 结果

2.1 活性成分 通过TCMSP数据库及DrugBank数据库检索到活性成分共307种，根据OB≥30%、DL≥0.18筛选出27种，利用TCMSP平台对其靶点进行预测，共得到277个。通过Gene Cards等数据库收集到与肥胖症相关的靶点共1 670个，其中108个与银杏叶靶点相交，见图1。

2.2 “中药-活性成分-靶点-疾病”网络 在“中药-活性成分-靶点-疾病”网络中，将肥胖症与银杏叶对相交的108个靶点与活性成分进行映射，共得到126个节点(nodes)，其中活性成分节点18个，作用靶点108个，共得到258条边(edges)，见图2A。度值是衡量节点在网络中关键性的主要参数，度值越大，节点在网络中越重要，对网络进行拓扑属性分析后以节点度值排序，排名前5位的为槲皮素(quercetin)、木犀草素(luteolin)、山柰酚(kaempferol)、异鼠李素(isorhamnetin)、 $\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)，分



别能与 82、35、34、19、16 个靶点发生作用（图 2B）；度值排名从大到小的靶点有前列腺素内环氧化物合成酶 2 (PTGS2)、cAMP 依赖的蛋白激酶 A 催化亚基  $\alpha$  (PRKACA)、二肽基肽酶 IV (DPP4)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPARG)、醛糖还原酶 (AR)、NOS2、PIK3CG 等，见图 2C。



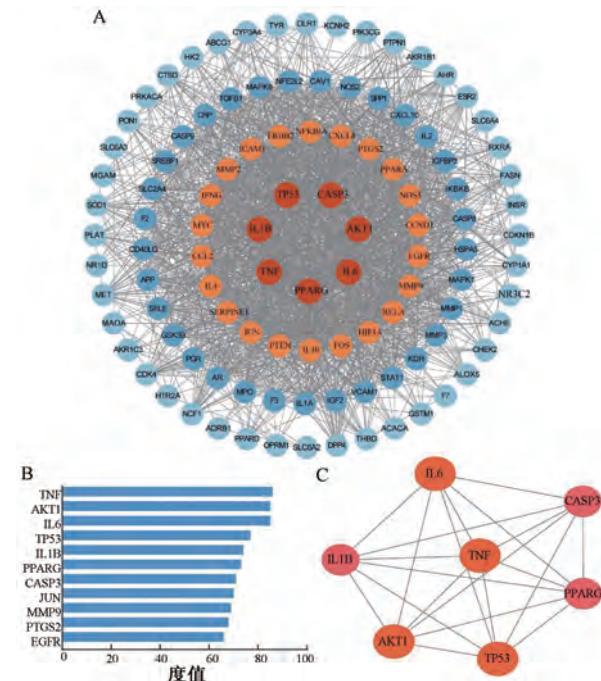
注：A 为“中药-活性成分-靶点-疾病”网络，B 为度值前 10 位的银杏叶活性成分，C 为度值排名前 10 位的靶点。

## 图2 “中药-活性成分-靶点-疾病”网络

**2.3 PPI 网络** 将银杏叶与肥胖症相交的 108 个靶点输入 String 数据库，得到靶点之间相互关系的结果，然后导入 Cytoscape 3.8.2 构建 PPI 网络，通过 CytoNCA 插件计算得到靶点平均中心度值 (degree centrality, DC) 为 35.98。以 DC 值 > 35.98 为条件进行筛选，得到 53 个靶点基因，见图 3A；DC 前 10% 的靶点见图 3B，其中肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF) DC 值为 86，蛋白激酶 B (Akt1) 和 IL-6 (IL-6) 均为 85，肿瘤抑制因子 p53 (TP53) 为 77，IL-1 $\beta$  (IL1B) 为 74，过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPARG) 为 73，胱天蛋白酶 3 (CASP3) 为 71，这些靶点之间互作关系密切，成为银杏叶治疗肥胖症关键靶点可能性较大，见图 3C。

**2.4 GO 功能富集分析** 将银杏叶与肥胖症共有核心靶点输入 DAVID 数据库中进行 GO 功能富集分析，得到 GO 条目 159 条 ( $P < 0.05$ )，其中生物过程 (biological process, BP) 富集 110 条，细胞组成 (cellular component, CC) 富

集 17 条，分子功能 (molecular function, MF) 富集 32 条，分别占 69.18%、10.69%、20.13%，按  $-\lg P$  值排序取前 10 位，见图 4，可知基因靶点主要富集于 RNA 聚合酶 II 转录的正向调节 (positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、炎症反应 (inflammatory response)、药物反应 (response to drug) 等生物过程，主要涉及细胞外液 (extracellular space)、细胞外区 (extracellular region)、膜筏 (membrane raft) 等细胞组成和酶结合 (enzyme binding)、转录因子装订 (transcription factor binding)、细胞因子活性 (cytokine activity) 等分子功能。



注：A 为 PPI 网络图，B 关键靶点度值，C 为关键靶点之间的网络关系。

## 图3 银杏叶治疗肥胖症靶点的 PPI 网络

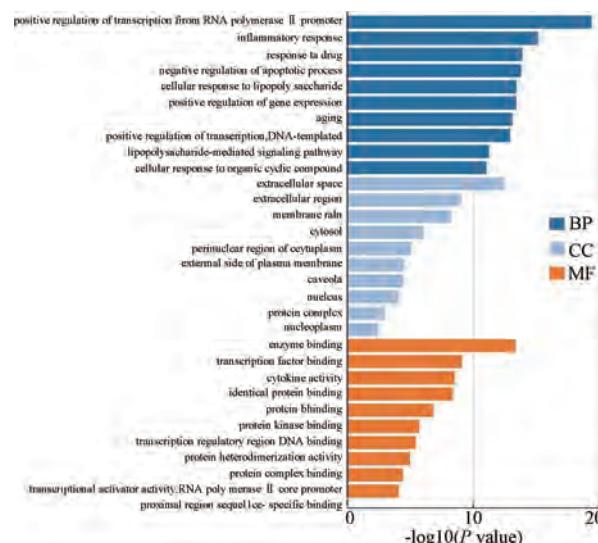
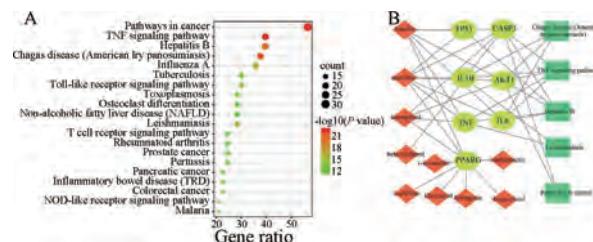


图4 GO 功能富集分析

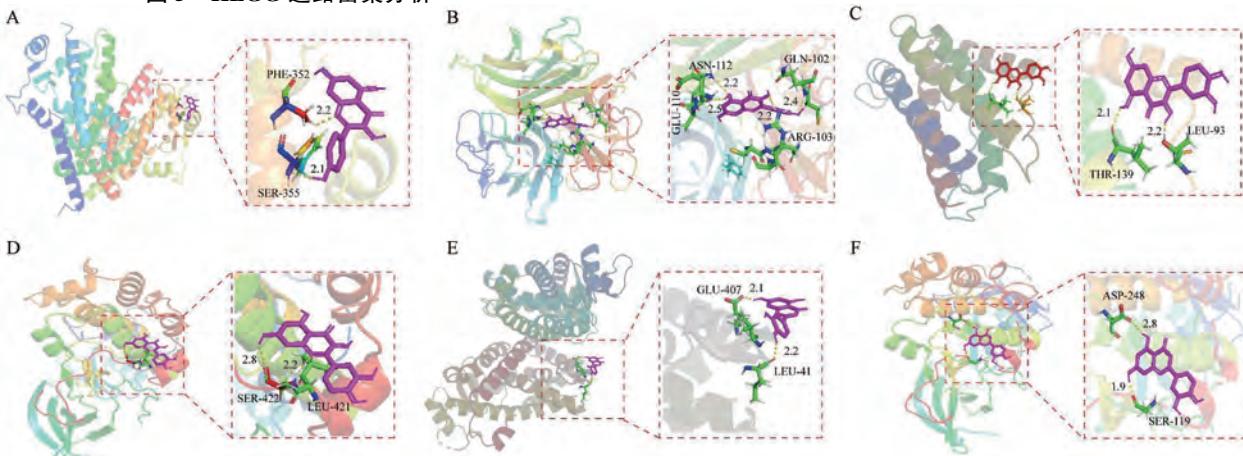
**2.5 KEGG 通路富集分析** 共得到 101 条信号通路，按照

-lgP值排序，选取前20位条目，绘制气泡图，见图5A，可知核心基因主要富集在TNF信号通路（TNF signaling pathway）、癌症信号通路（pathways in cancer）、美洲锥虫病〔chagas disease (American trypanosomiasis)〕、乙型肝炎（hepatitis B）等通路，涉及TNF、Akt1、IL-6、IL1B、CASP3等关键核心靶点，有10种活性成分作用于此。槲皮素（quercetin）、木犀草素（luteolin）、山柰酚（kaempferol）度值排名前三，靶点PPARG与9种活性成分发生作用，见图5B。



注：A为气泡图（前20位），B为“活性成分-靶点-信号通路”网络图。

图5 KEGG通路富集分析



注：A为PPARG与山柰酚对接，B为TNF与山柰酚对接，C为IL-6与槲皮素对接，D为Akt1与槲皮素对接，E为PPARG与木犀草素对接，F为Akt1与木犀草素对接。

图6 银杏叶核心活性成分与关键靶蛋白分子对接模式图

见图7E；血清TG水平降低( $P<0.05$ )，见图7F；血清TNF- $\alpha$ 、IL-6水平降低( $P<0.05$ )，见图7G~7H；高脂饲粮+4.5%银杏叶组血清TC水平降低( $P<0.05$ )，见图7I。

### 3 讨论

网络药理学以构建了“药物-活性成分-基因靶点-疾病”网络关系为基础，挖掘分析药物活性成分与基因靶点的相互作用关系，从整体出发系统性探究中药作用机制<sup>[19]</sup>。本研究结果表明，银杏叶中共有18种活性成分，通过与108个基因靶点相互作用发挥抗肥胖作用，其中主要活性成分有槲皮素、木犀草素、山柰酚等，进一步PPI网络分析获得PPARG、Akt1、TNF及IL-6等53个重要靶点，充分体现银杏叶治疗肥胖症具有多成分、多靶点的特点。

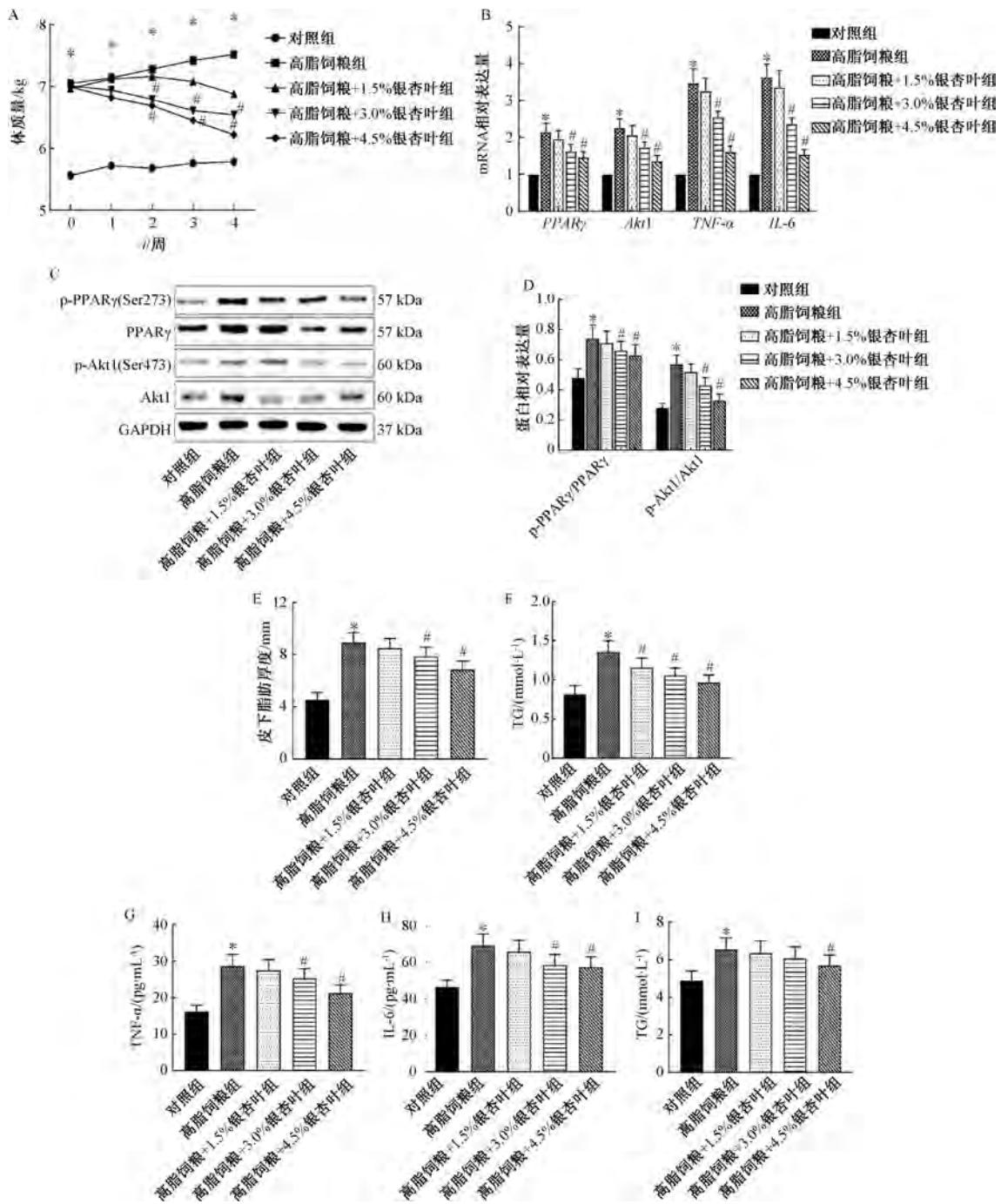
既往对肥胖症发病机制研究中发现，炎症与肥胖密切联系，会加剧脂肪沉积<sup>[20]</sup>。有研究表明，肥胖小鼠脂肪组

2.6 分子对接 根据网络药理学分析结果，参考卜祥辉等<sup>[18]</sup>报道，以分子对接结合能小于-5.0 kcal/mol（表示分子具有较强结合能力）为条件，将槲皮素（quercetin）、木犀草素（luteolin）和山柰酚（kaempferol）3种核心活性成分与银杏叶防治肥胖症的关键靶点进行分子对接，结果见图6。由此可知，山柰酚可与PPARG的PHE-352、SER-355残基，TNF的ASN-112、GLN-102、GLU-110、ARG-103残基形成氢键，见图6A~6B；槲皮素可与IL-6的LEU-93、THR-139残基，Akt1的SER-422、LEU-421残基形成氢键，见图6C~6D；木犀草素可与PPARG的GLU-407、LEU-41、Akt1的ASP-248、SER-119残基形成氢键，见图6E~6F。

2.7 银杏叶对肥胖模型犬的影响 随着时间推移，各剂量银杏叶组肥胖犬体质量呈降低趋势，实验结束时与高脂饲粮组比较，高脂饲粮+3.0%银杏叶组和高脂饲粮+4.5%银杏叶组体质量降低( $P<0.05$ )，见图7A；皮下脂肪组织PPAR $\gamma$ 、Akt1、TNF- $\alpha$ 、IL-6 mRNA表达降低( $P<0.05$ )，见图7B；p-PPAR $\gamma$ /PPAR $\gamma$ 、p-Akt1/Akt1蛋白表达降低( $P<0.05$ )，见图7C~7D；皮下脂肪厚度缩小( $P<0.05$ )，

组织TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1等炎性因子分泌增加<sup>[21~22]</sup>。Kim等<sup>[23]</sup>发现，柑橘类黄酮化合物可以通过抑制Akt信号通路，从而阻碍3T3-L1前脂肪细胞分化，提示Akt参与脂肪细胞分化与形成。GO富集分析结果显示，银杏叶防治肥胖的作用靶点主要富集于炎症反应；KEGG通路富集分析发现，这些基因靶点富集于TNF信号通路，涉及靶点有TNF、IL-6、Akt1等。为了进一步研究银杏叶活性成分的作用基础，将其与关键靶点蛋白进行分子对接，结果显示可与TNF、Akt1、IL-6等形成氢键，且稳定结合。动物实验结果显示，银杏叶具有减重降脂，下调脂肪组织TNF、Akt1、IL-6 mRNA表达，抑制Akt1磷酸化的作用。

PPAR $\gamma$ 是调控前脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞的关键因子，通过PPAR $\gamma$ /RXR $\alpha$ 信号通路促进前脂肪细胞向成熟脂肪细胞转变，同时也会导致脂肪细胞中脂质沉积<sup>[24]</sup>。有



注：与对照组比较，\*  $P<0.05$ ；与高脂饲粮组比较，#  $P<0.05$ 。

图7 银杏叶对肥胖模型犬的影响

研究表明，槲皮素可降低脂肪细胞中 PPAR $\gamma$  mRNA 及蛋白表达<sup>[23]</sup>，在大量动物实验中均表现出降脂减肥效果<sup>[25-26]</sup>。张秋霞等<sup>[27]</sup>研究发现，木犀草素可以降低 3T3-L1 细胞成脂分化不同阶段脂滴生成及脂肪化相关基因 PPAR $\gamma$  表达。山柰酚也可通过下调 PPAR $\gamma$ 、CEBPA 等基因表达减少成熟脂肪细胞中的脂质积累<sup>[28]</sup>。本研究发现，银杏叶中槲皮素、木犀草素、山柰酚等活性成分可与 PARG 靶点发生作用，分子对接发现木犀草素、山柰酚等化合物与 PPAR $\gamma$  之间形成稳定氢键；动物实验结果显示，肥胖犬

给予银杏叶后脂肪组织 PPAR $\gamma$  mRNA 表达降低，PPAR $\gamma$  磷酸化受到抑制。

综上所述，本研究采用网络药理学、分子对接及动物实验，系统性预测了银杏叶治疗肥胖症的可能活性成分和潜在作用机制，可能通过槲皮素、木犀草素、山柰酚等活性成分作用于 TNF、PPAR 等信号通路，产生抗炎、抑制前脂肪细胞分化、减少脂质沉积等作用来治疗肥胖症，但具体调控分子机制仍要深入研究。后期有必要进一步开展相应实验，为

银杏叶治疗肥胖症的临床应用提供理论依据。

## 参考文献:

- [1] James W P T. Obesity: A global public health challenge [J]. *Clin Chem*, 2018, 64(1): 24-29.
- [2] GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar M H, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 13-27.
- [3] Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness an cancer-viewpoint of the IARC working group [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 794-798.
- [4] Gregg E W, Shaw J E. Global health effects of overweight and obesity [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 80-81.
- [5] Levent E, Pavlides M, Banerjee R, et al. Ectopic and visceral fat deposition in lean and obese patients with type 2 diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(1): 53-63.
- [6] 李倩汤, 鑫磊许, 江昊, 等. 银杏叶中功能因子及提取工艺研究进展 [J]. 美食研究, 2021, 38(3): 61-66.
- [7] Bu S, Yuan C Y, Xue, Q, et al. Bilobalide suppresses adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes via the AMPK signaling pathway [J]. *Molecules*, 2019, 24(19): 3503.
- [8] Sun P, Zhu K C, Wang C, et al. Prophylactic effects of alkaloids from *Ba lotus* seeds on L-NNA-induced hypertension in mice [J]. *Chin J Nat Medicines*, 2016, 14(11): 835-843.
- [9] Ru J L, Li P, Wang J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [10] 郭璐, 夏道宗, 骆叶姣, 等. 基于网络药理学探讨土茯苓治疗痛风的作用机制 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1413-1418.
- [11] 罗祥敏, 雷芳, 彭俊超, 等. 基于网络药理学探究银杏叶提取物治疗脑血管痉挛的作用机制 [J]. 化学试剂, 2021, 43(5): 604-609.
- [12] The Uniprot Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(5): 2699.
- [13] 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: 1-33.
- [14] Lu J, Yan J N, Yan J, et al. Network pharmacology based research into the effect and mechanism of Xijiao Dihuang decoction against sepsis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109777.
- [15] Murai T, Kawasumi K, Tominaga K, et al. Effects of astaxanthin supplementation in healthy and obese dogs [J]. *Vet Med (Auckl)*, 2019, 10: 29-35.
- [16] 胡高杰, 杨改青, 王林枫, 等. 银杏叶对绵羊生长、屠宰性能及营养物质利用率的影响 [J]. 中国畜牧兽医, 2020, 47(4): 1041-1049.
- [17] 郭世洪. 重庆部分地区犬肥胖症的调查及肥胖症模型犬血浆代谢组学、脂质代谢关键基因表达分析 [D]. 重庆: 西南大学, 2020.
- [18] 卜祥辉, 安海燕, 安晓娜, 等. 基于网络药理学与分子对接探究鬼箭羽治疗糖尿病肾病的作用机制 [J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(10): 1564-1573.
- [19] 杨力龙, 苏华珍, 卢新丽, 等. 网络药理学在中药及其复方中应用的研究进展 [J]. 大众科技, 2021, 23(3): 55-57.
- [20] 王亚楠, 黄昆仑, 全涛. 肥胖与慢性炎症关联机制研究进展 [J]. 中国食物与营养, 2023, 29(5): 62-68.
- [21] Macdougald O A, Burant C F. The rapidly expanding family of adipokines [J]. *Cell Metab*, 2007, 6(3): 159-161.
- [22] Kim G S, Park H J, Woo J H, et al. *Citrus aurantium* flavonoids inhibit adipogenesis through the Akt signaling pathway in 3T3-L1 cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 31.
- [23] 付学东, 刘巍, 何秉燕, 等. 乌地那非促进脂肪细胞分化和脂联素的生成与分泌 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(6): 870-874.
- [24] Wein S, Behm N, Petersen R K, et al. Quercetin enhances adiponectin secretion by a PPAR-γ independent mechanism [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 41(1): 16-22.
- [25] Pourteymour Fard Tabrizi F, Hajizadeh-Sharafabad F, Vaezi M, et al. Quercetin and polycystic ovary syndrome, current evidence and future directions: a systematic review [J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 11.
- [26] Ying L L, Chaudhry M T, Xiao F L, et al. The effects and mechanism of quercetin dietary supplementation in streptozotocin-induced hyperglycemic arbor acre broilers [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9585047.
- [27] 张秋霞, 刘健. 木犀草素对 3T3-L1 细胞成脂分化不同阶段的影响 [J]. 合肥工业大学学报(自然科学版), 2019, 42(3): 427-432.
- [28] Torres-Villarreal D, Camacho A, Castro H, et al. Anti-obesity effects of kaempferol by inhibiting adipogenesis and increasing lipolysis in 3T3-L1 cells [J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(1): 83-88.