

基于网络毒理学与分子对接探讨甲羟孕酮对子宫内膜癌的作用机制

李佳燕¹ 翟婷婷^{2*}

(1. 贵州中医药大学第一临床医学院 贵州贵阳 550025)

(2. 贵州中医药大学第一附属医院妇科 贵州贵阳 550001)

【摘要】目的：基于网络毒理学与分子对接方法，系统预测甲羟孕酮作用于子宫内膜癌的潜在靶点，探讨其多靶点、多通路的分子机制。**方法：**利用CTD、STITCH、SwissTargetPrediction数据库获取MPA相关靶点；从GeneCards、OMIM、TTD数据库获取EC疾病靶点；利用Cytoscape软件构建MPA-靶点-EC网络及蛋白质互作（PPI）网络，并通过拓扑分析筛选核心靶点。再对核心靶点进行GO功能与KEGG通路富集分析。最后，对筛选出的前五位核心靶点进行分子对接验证。**结果：**共获得甲羟孕酮靶点410个，子宫内膜癌相关基因2312个，交集靶点165个。核心靶点主要包括TP53、FN1、TNF、ESR1、FOXO1等。GO富集分析表明，核心靶点主要富集于活性氧代谢过程、腺体发育、凋亡信号通路调控、缺氧应答、平滑肌增殖的调控、雌激素反应元件结合等生物过程。KEGG通路富集于PI3K-Akt、FoxO、p53、HIF-1、HPV及类固醇激素生物合成等信号通路。分子对接验证显示MPA与TP53、FN1、ESR1等核心靶点具有强结合亲和力（结合自由能 $\Delta G < -8.0$ kcal/mol）。**结论：**甲羟孕酮可能通过调控TP53、FN1、TNF、ESR1、FOXO1等多靶点，干预PI3K-Akt、FoxO、p53、HIF-1、HPV及类固醇激素生物合成等多条信号通路，影响肿瘤抑制、细胞增殖、凋亡、缺氧应激、炎症反应、激素调节及重构肿瘤微环境激素反应，从而发挥抗EC作用。然而，其较高的预测毒性风险提示临床应用需谨慎。本研究为MPA治疗EC提供了新的多靶点作用机制假说。

【关键词】甲羟孕酮；子宫内膜癌；网络毒理学；分子对接；作用机制

中图分类号：R992

Mechanism of Medroxyprogesterone Acetate Against Endometrial Cancer Based on Network Toxicology and Molecular Docking

Li Jiayan¹ Zhai Tingting^{2*}

1. The First Clinical Medical College of Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025

2. Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550001

【Abstract】Objective: To systematically predict the potential targets of medroxyprogesterone acetate (MPA) against endometrial cancer (EC) and explore its multi-target, multi-pathway molecular mechanism based on network toxicology and molecular docking. **Methods:** MPA-related targets were obtained from the CTD, STITCH, and SwissTargetPrediction databases; EC-related disease targets were retrieved from GeneCards, OMIM, and TTD databases. Cytoscape

1[基金项目]国家中医药管理局全国名中医传承工作室建设项目（国中医药办人教函〔2022〕245号）。
[第一作者]李佳燕，在读硕士研究生，从事中医药防治妇科疾病诊治研究，E-mail: 1431286578@qq.com
[通信作者]*翟婷婷，博士，主任医师，从事中医药防治妇科疾病诊治研究，E-mail: Ztt1995wym@163.com

software was used to construct an MPA-target-EC network and a protein-protein interaction (PPI) network, and core targets were screened via topological analysis. Gene Ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed on the core targets. Finally, molecular docking verification was conducted for the top five core targets. **Results:** A total of 410 MPA-related targets, 2312 EC-related genes, and 165 overlapping targets were identified. The core targets mainly included TP53, FN1, TNF, ESR1, and FOXO1. GO enrichment analysis showed that the core targets were mainly enriched in biological processes such as reactive oxygen species metabolic process, gland development, regulation of apoptotic signaling pathway, response to hypoxia, regulation of smooth muscle cell proliferation, and estrogen response element binding. KEGG pathway enrichment was observed in the PI3K-Akt, FoxO, p53, HIF-1, HPV, and steroid hormone biosynthesis signaling pathways. Molecular docking verification demonstrated that MPA exhibited strong binding affinity with core targets including TP53, FN1, and ESR1 (binding free energy $\Delta G < -8.0$ kcal/mol). **Conclusion:** Medroxyprogesterone acetate (MPA) may exert anti-endometrial cancer (EC) effects by regulating multiple targets such as TP53, FN1, TNF, ESR1, and FOXO1, interfering with multiple signaling pathways including PI3K-Akt, FoxO, p53, HIF-1, HPV, and steroid hormone biosynthesis, and affecting tumor suppression, cell proliferation, apoptosis, hypoxic stress, inflammatory response, hormone regulation, and hormone response in tumor microenvironment remodeling. However, its high predicted toxicity risk suggests that caution is required in clinical application. The results of this study provide a new hypothesis for the multi-target mechanism of MPA in the treatment of EC.

[Keywords] medroxyprogesterone acetate; endometrial cancer; network toxicology; molecular docking; mechanism of action

1 引言

子宫内膜癌（endometrial carcinoma, EC）是女性生殖系统高发的原发性恶性肿瘤之一^[1]，国家癌症中心2022年数据显示，我国子宫内膜癌发病率达7.03/10万，死亡率1.06/10万人^[2]，孕激素治疗是临床重要手段。

醋酸甲羟孕酮（medroxyprogesterone acetate, MPA）作为常用孕激素类药物，经典机制为激活孕激素受体拮抗雌激素促增殖效应，最终使病灶因供血不足逐步萎缩、消退^[3]。但存在反馈性副作用^[4]，且近年研究提示其作用机制更复杂，缺乏系统性靶点与通路研究。

网络毒理学可揭示药物多靶点-多通路机制及毒性风险^[5]，分子对接可验证其预测可靠性^[6]。本研究运用网络毒理学预测MPA治疗EC的潜在靶点，为解析其抗EC机制、评估治疗风险及探索“老药新用”提供理论依据与研究方向。

2 材料与方法

2.1 数据库及数据分析平台

本研究使用的数据库、软件及对应的官方网址均经过有效性验证，见表1。

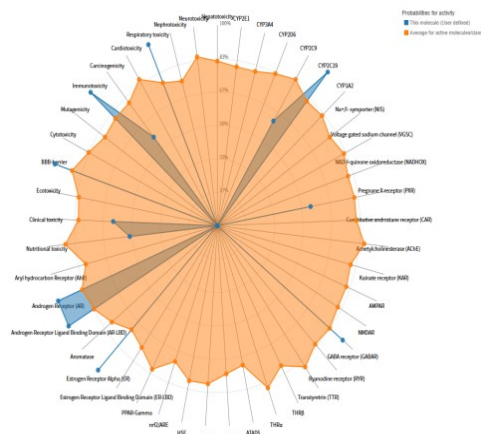
表1 数据库、软件及网址

名称	网址
R 4.5.2	https://cran.r-project.org/
Cytoscape 3.10.3	https://cytoscape.rog/
PubChem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
ProTox	https://tox.charite.de/
ADMETlab	https://admetmesh.scbdd.com/
STITCH	http://stitch.embl.de/
SwissTargetPrediction	http://www.swisstargetprediction.ch/
CTD	http://ctdbase.org
GeneCards	https://www.genecards.org/
TTD	http://db.idrblab.net/ttd/
OMIM	https://omim.org/
STRING	https://string-db.org/
PDB	http://www.rcsb.org/
CB-Dock2	https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/index.php

3 实验方法

3.1 甲羟孕酮的结构获取与毒性初步预测

在 PubChem 数据库中以“medroxyprogesterone”为关键词检索，获取其简化分子线性输入规范（simplified molecular-input line-entry system, SMILES）号、2D 及 3D 结构，保存为 SDF 格式；将 MPA 的 SMILES 号分别导入 ProTox-II、ADMETlab2.0 数据库，物种为“homo sapiens, 智人”，根据网络搜索算法^[7]对 MPA 的毒性等级、终点及药代动力学特征预测（图 1-3）。



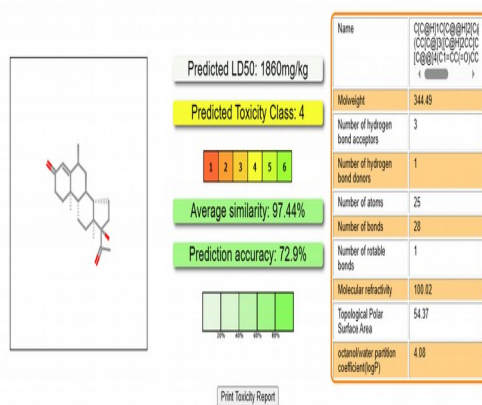


图 1 MPA 的毒性预测

图 2 MPA 的分子结构及毒性预测

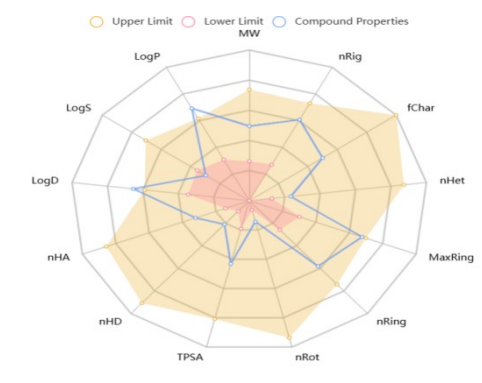


图 3 MPA 的毒性预测

3.2 甲羟孕酮潜在靶点的筛选与整合

将 MPA 的 SMILES 号输入 SwissTargetPrediction、STITCH、比较毒理基因组数据库 (comparative toxicogenomics database, CTD) 数据库，物种限定为 “homo sapiens”，SwissTargetPredictio 中的数据设置预测可能性 > 0.1，在 STITCH 中设置互动分数 ≥ 0.150，分别获取各数据库中 MPA 的潜在作用靶点，对 3 个数据库的靶点进行去重、合并，通过 R4.5.2 软件及 VennDiagram 包绘制 venny 图 (图 4)，即为 MPA 的潜在靶点集。

3.3 子宫内膜癌因靶点的筛选与整合

以 “endometrial cancer” 为关键词，分别检索 GeneCards 人类基因数据库、人类孟德尔遗传数据库 (online mendelian inheritance in man, OMIM)、治疗靶点数据库 (therapeutic target database, TTD) 数据库，物种为 “Homo sapiens”，在 GeneCards 中设置相关性评分 > 10，筛选子宫内膜癌的相关靶点；对 3 个数据库的靶点进行去重、合并，再利用 R4.5.2 软件绘制 venny 图 (图 5)，即为 EC 的潜在靶点集。

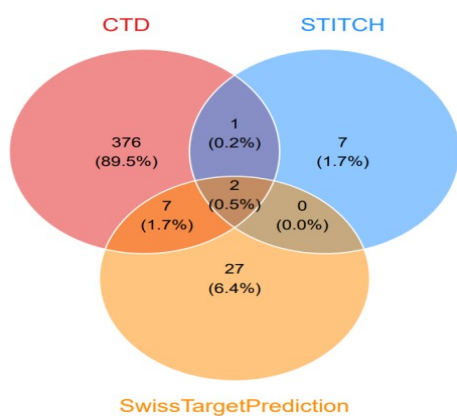


图 4 MPA 的交集靶点韦恩图

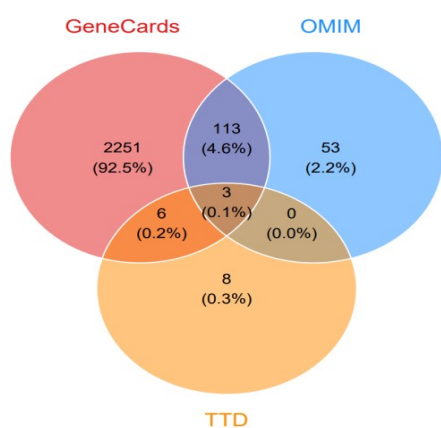


图 5 EC 的交集靶点韦恩图

甲羟孕酮 子宫内膜癌

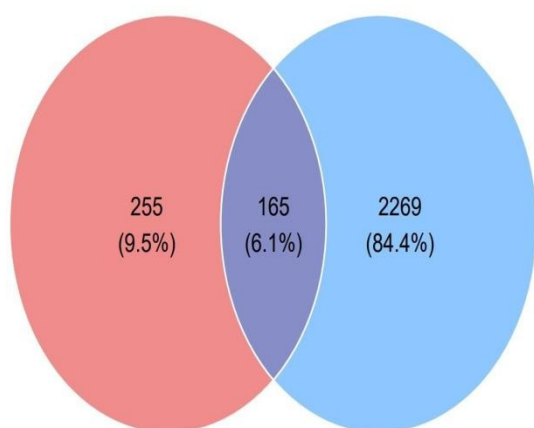


图 6 MPA 与 EC 的交集核心靶点韦恩图

3.4 筛选化合物靶基因与疾病关联基因的交集基因

利用 R4.5.2 软件、VennDiagram 包，将 MPA 潜在靶点与 EC 疾病靶点进行交集分析，可得到两者的核心靶点集（图 6），即为 MPA 作用于 EC 的核心靶点基因。

3.5 构建 MPA-基因-EC 调控网络

基于筛选得到的 MPA 与 EC 的核心基因集，运用 Cytoscape3.10.3 构建 MPA-基因-EC 三元调控网络，将相应数据导入软件，所有基因节点通过“网格布局”自动排列，将代表 MPA 与 EC 的核心节点调整至基因节点上下方，依据节点属性进行差异化设置（淡粉色椭圆为 MPA、矩形为基因、黄色椭圆为 EC），设置节点的字体大小、高度、宽度、颜色等至合适值后进行可视化生成调控网络图（7）。

3.6 构建 PPI 网络

将交集靶点导入 STRING 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction, PPI），物种为“homo sapiens”，搜索名单为“multiple protein”。在设置中证据来源全选、打分阈值为 0.700、选择隐藏游离的节点提交得到蛋白质相互作用网络图（图 8），下载为 PNG 图及 tsv 格式导出。

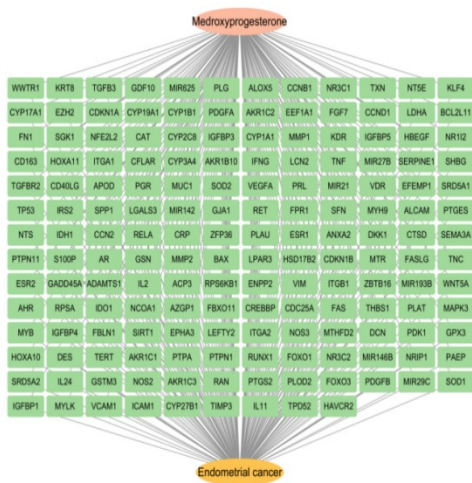


图 7 MPA-基因-EC 网络图

3.7 筛选网络核心基因

在 Cytoscape3.10.0 软件中将构建的蛋白互作网络数据上传进行可视化分析，同时

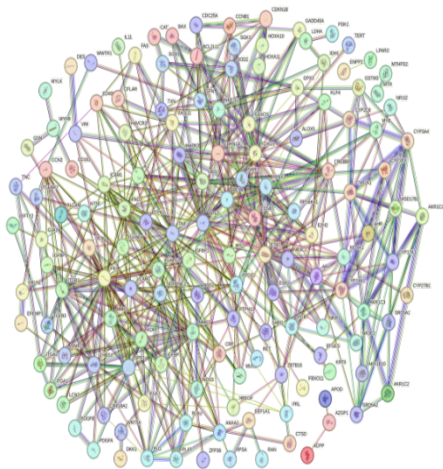


图 8 交集靶点初步蛋白互作图

对网络节点进行节点度分析。依据节点度值大小对所有基因节点采用环状布局进行可视化方式进行排序^[11]。较高的基因置于网络中心位置，其余节点按照节点度值依次向外排布，就节点度值对节点形状、颜色、宽度、高度等进行设置，可得到核心基因可视化网络图（图9），再将位于前十的核心基因重复进行上述可视化操作，得到更为直观的核心基因网络图（图10）。

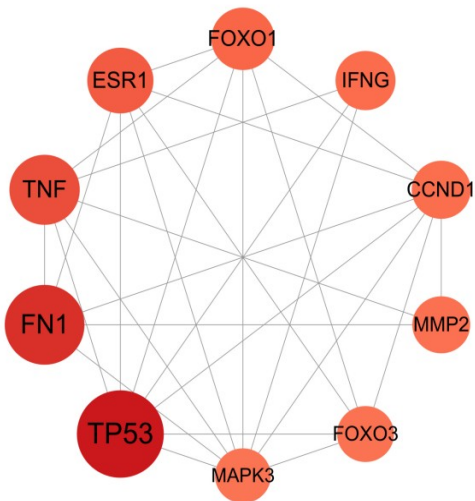
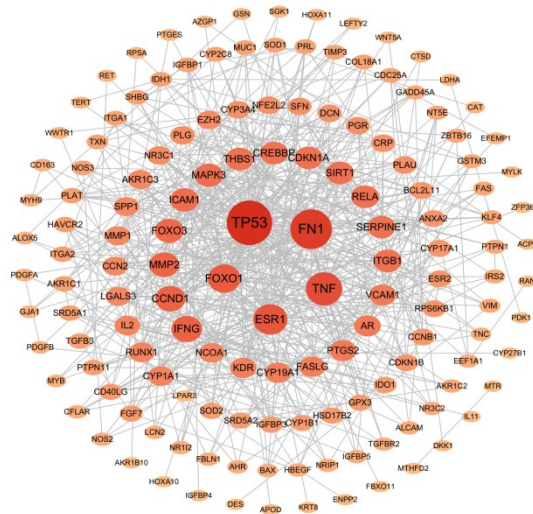


图9 PPI核心基因互作网络图

图10 前10位核心基因互作网络图

3.8 GO功能与KEGG富集分析

R语言软件是一种能处理数据、完成计算任务及图形显示功能的集成式软件^[10]。借助R语言对核心靶点进行基因本体（gene ontology, GO）和京都基因和基因组百科全书（kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG）。

各功能条目所富集的**差异基因数目**为纵坐标，气泡越大表示富集基因数越多，**基因比率（generatio）**为通路富集基因数与总差异基因数的比值，横坐标数值越大代表该通路在差异基因集中的占比越高、核心性越强；结合校正后的**P值（P.adjust）**筛选具有统计学意义的显著富集条目及相关信号通路，颜色越深代表其显著性越高、假阳性率越低。

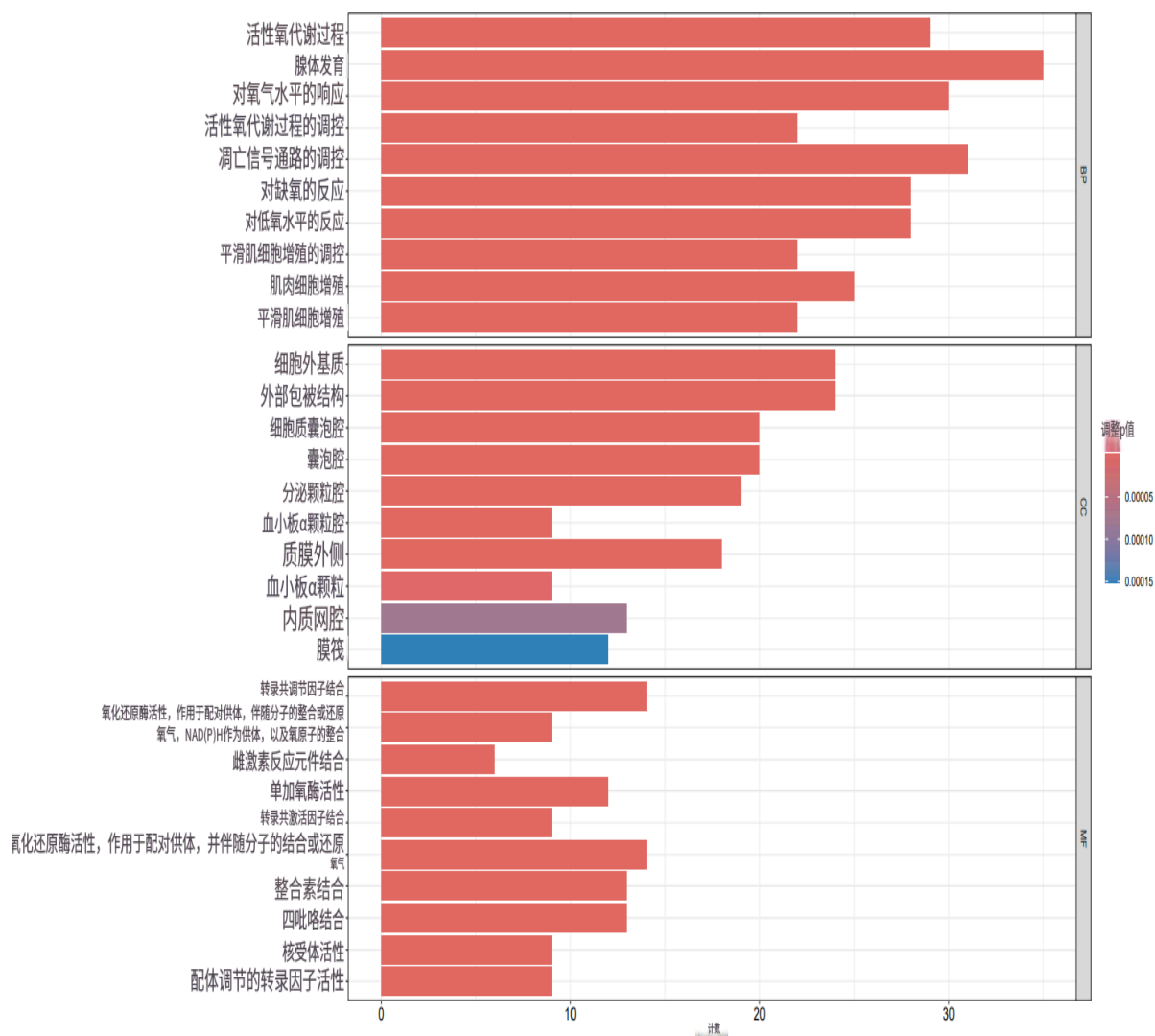


图 11 三大生物功能前 10 条 GO 功能富集分析图

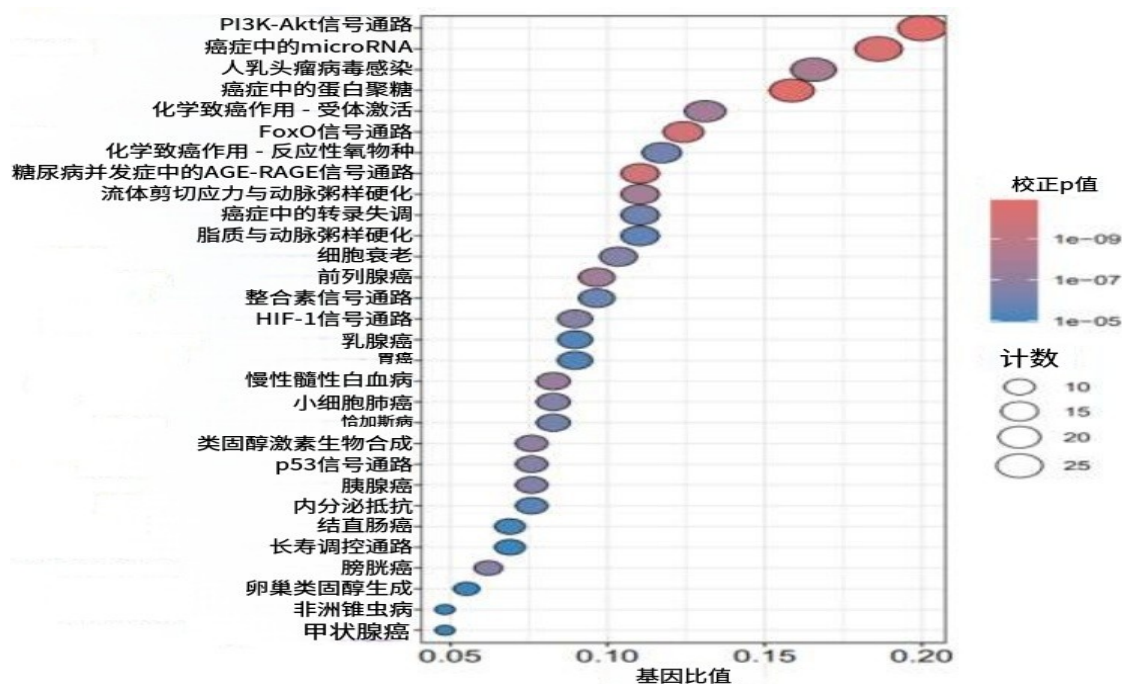


图 12 前 30 条 KEGG 功能富集分析图

3.9 分子对接验证

一、配体与受体准备：在 PubChem 数据库检索、保存 MPA 的 3D 结构（SDF 格式）。基于蛋白质结构数据库（protein data bank, PDB）筛选核心程度最高的 5 个关键靶点，分别下载对应的蛋白晶体结构文件（PDB 格式）。具体包括肿瘤蛋白 P53（tumor protein p53, TP53）、纤连蛋白 1（fibronectin 1, FN1）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）、雌激素受体 α （estrogen receptor 1, ESR1）、叉头框蛋白 O1（forkhead box O1, FOXO1）。物种为“Homo sapiens”，实验方法选“X 射线衍射”，精炼分辨率范围为 1.0A-2.5A，发布日期：从最新到最老”。

二、分子对接：将 MPA 的 3D 结构与前 5 位核心靶点蛋白的晶体结构上传 CB-DockTools 软件，去除水分子、加氢、计算电荷进行半柔性对接。结合自由能最低的对接构象作为最优的结合模式，生成相应的三维互作图。

4 结果

4.1 MPA 的毒性预测

整合 ProTox 和 ADMETlab 对 MPA 的毒性分析得到了其毒性的基本总结（见图 1、2、3），MPA 毒性预测等级为 4 级，活性毒性终点与呼吸、免疫、临床毒性、致癌性、雄激素受体等相关。

4.2 MPA 与 EC 的靶点筛选

基于 SwissTargetPrediction、STITCH 和 CTD 数据库预测共获得 MPA 相关靶点 410 个。基于 GeneCards、OMIM、TTD 数据库共获得 EC 相关靶点 2312 个。

4.3 MPA 与 EC 交集分析

将 MPA 与 EC 潜在靶点进行交集分析，得到交集基因共 165 个，该部分基因可能是 MPA 参与调控子宫内膜癌发生发展的关键基因（图 5）。

4.4 构建化合物调控网络及 PPI 网络

利用 Cytoscape 软件构建 MPA-靶点-EC 三元调控网络（图 7）分析表明，MPA 可与网络中的多个基因节点形成互作关系。PPI 网络结果显示，这些交集基因编码蛋白之间存在紧密联系（图 8）。

4.5 核心靶点网络

PPI 可视化网络分析显示，MPA 与 EC 的共有靶点中度值居前 10 位的基因靶点（图 10），分别为 TP53、FN1、TNF、ESR1、FOXO1 等。图中节点颜色深浅与节点度值呈正相关，颜色越深度值越高，所起的作用就越大，连接节点越多，越有可能是网络的核心基因，提示其可能在 MPA 调控 EC 的过程中发挥核心介导作用。

4.6 富集分析结果

GO 功能结果显示：生物学过程主要涉及腺体发育、细胞凋亡调控、氧应激响应、活性氧代谢及肌细胞增殖调控；细胞组分主要富集于细胞外基质、囊泡、质膜等细胞结构；分子功能主要与氧化还原酶活性、转录调控结合及相关受体活性、雌激素反应等有关。

KEGG 富集分析主要涉及磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K-Akt）、叉头框转录因子 O 亚族（forkhead box O, FoxO）、缺氧诱导因子-1（hypoxia-inducible factor 1, HIF-1）等信号通路，癌症相关通路，化学致癌、脂质代谢与动脉粥样硬化、糖尿病并发症相关通路，以及部分感染性疾病和激素生物合成相关通路。

4.7 分子对接验证

结果显示 MPA 与所有参与对接的关键靶点（P53、FN1、TNF、ESR1、FOXO1）等均展现出优异的结合亲和力（所有结合自由能 $\Delta G < -6.3 \text{ kcal/mol}$ ），其中 FN1、TP53、ESR1 的结合能最强（ $\Delta G < -8.0 \text{ kcal/mol}$ ），结合能越低，说明配体与受体之间的结合越稳定。

5 讨论

本研究首次综合运用网络毒理学对甲羟孕酮治疗子宫内膜癌的潜在作用机制与安全性风险进行了系统性预测与评估。研究表明，MPA 可能通过作用于多个核心靶点，调控一个涉及肿瘤抑制、细胞增殖、凋亡、缺氧应激、炎症反应、激素调节及重构肿瘤微环境的复杂网络，从而抑制 EC 进展。但其较高的预测毒性也提示了临床转化的潜在风险。

MPA 具有多靶点、多通路的潜在作用机制：通过构建“药物-靶点-疾病”网络，筛选出 165 个 MPA 与 EC 的潜在交集靶点，经 PPI 网络拓扑分析识别出 TP53、FN1、TNF、ESR1、FOXO1、等 10 个核心枢纽靶点，涵盖肿瘤抑制、激素信号传导、细胞转移、炎症反应及细胞周期调控等关键生物学过程。KEGG 分析显示，核心靶点显著富集于 PI3K-Akt、FoxO、p53、HIF-1 等与 EC 发生发展密切相关的经典信号通路。GO 分析表明靶点显著富集于缺氧响应、活性氧代谢、腺体发育及平滑肌细胞增殖等过程，契合 EC 局部缺氧、腺体异常增生的病理特点。分子对接证实，MPA 与 TP53、ESR1、FN1 等关键靶点结合亲和力极强（ $\Delta G < -8.0 \text{ kcal/mol}$ ），为网络预测提供了计算层面的支撑。

各核心靶点在 MPA 抗 EC 过程中发挥关键作用：TP53 作为经典抑癌基因，常发生突变或功能失活，在细胞周期调控、凋亡的过程中发挥着关键作用^[11]；HIF-1 通路在肿瘤

缺氧微环境中被激活，促进血管生成和侵袭转移^[12]。本研究显示 **TP53** 为甲羟孕酮的核心对接靶点，提示 **MPA** 可能通过稳定其蛋白结构、恢复转录活性，阻滞细胞周期并诱导凋亡，调控 **p53** 与 **HIF-1** 通路交互作用以抑制肿瘤缺氧适应。**TNF** 作为核心炎症因子，具有促炎与促凋亡的双重效应，在炎症过程中呈现有害的促炎反应和细胞毒功能^[13]，局部慢性炎症微环境可通过 **TNF-核因子 κB**（nuclear factor κB, **NF-κB**）轴持续驱动增殖与侵袭^[14]。当 **TNF** 信号通路被激活时会对相关的组织及器官造成一定的损伤^[15]。本研究提示 **MPA** 可能通过可调控其表达及下游信号，抑制炎症促瘤效应并促进肿瘤细胞凋亡。**FN1** 参与细胞黏附迁移、侵袭，提示 **MPA** 可能通过下调其表达抑制 **EC** 侵袭转移。**FOXO1** 作为 **FoxO** 通路核心，提示 **MPA** 可能抑制 **PI3K-Akt** 通路介导的其磷酸化，促进凋亡、抑周期功能，促核转位以发挥抑癌作用，实现多通路协同干预。

MPA 可潜在干预激素信号通路：**ESR1** 作为雌激素受体 α，是雌激素驱动型 **EC** 的关键分子。可诱导细胞凋亡^[16]。**EC** 的发生与雌激素持续刺激、孕激素保护不足密切相关。**MPA** 作为合成孕激素，经典机制是通过孕激素受体拮抗雌激素促增殖效应，下调 **PI3K-Akt** 与丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, **MAPK**）通路过度活化^[20]。本研究发现，**MPA** 还可直接高亲和力结合 **ESR1**，富集于雌激素反应元件结合、类固醇激素生物合成等功能与通路，提示其存在不依赖孕激素受体的直接干预雌激素信号的新途径。

计算毒理学评估显示，**MPA** 预测毒性等级较高（4级），涉及呼吸毒性、免疫毒性、致癌性及雄激素受体干扰等，与临床已知副作用相关。**MPA** 虽用于晚期或复发性 **EC** 治疗，但副作用管理至关重要。综上，**MPA** 可通过多靶点、多通路协同抑制 **EC** 进展，但潜在毒性不可忽视，未来需重点界定其治疗窗口、探索减毒策略，为临床合理应用提供支撑。

6 结论

本研究采用网络毒理学和分子对接方法，首次系统预测了 **MPA** 治疗 **EC** 的多靶点-多通路作用机制。研究表明，**MPA** 可能通过作用于 **P53**、**FN1**、**TNF**、**ESR1**、**FOXO1** 等核心靶点，调控 **PI3K-Akt**、**FoxO**、**p53**、**HIF-1** 等关键信号通路，影响肿瘤抑制、细胞增殖、阻滞、凋亡、缺氧应激及干扰激素反应等多个生物学过程发挥抗 **EC** 效应。但同时存在较高潜在毒性，呈现疗效与风险并存的特点，本研究为 **MPA**“老药新用”提供了系统性理论假设。

本研究不足之处在于尚处于计算预测与模拟分析层面，其预测结论需实验验证，临床转化需以安全性评估为基础，未来需聚焦靶点通路验证及减毒联合用药策略探索。

参考文献

- [1] 罗艳芳,古菊梅,吴晓容,等.甲羟孕酮联合 TC 方案治疗子宫内膜癌临床观察[J].中国药业,2024,33(18):86-89.
- [2] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等.2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231.
- [3] 郭娟,张凤玲,薛娇,等.醋酸甲羟孕酮联合糖蛋白抑制剂对子宫内膜癌化疗患者肿瘤标志物、免疫系统功能和生存质量的影响[J].陕西医学杂志,2023,52(10):1335-1339.

- [4] 王晓宁,胡冬玲,李作倩,等.PPOS 方案中醋酸甲羟孕酮总剂量对卵巢反应性的影响[J].广西医学,2025,47(11):1556-1563.
- [5] 张红妹,陈杰君,杜青云,等.基于网络毒理学和动物实验研究苦参碱的肝毒性机制[J].广东药科大学学报,2026,42(1):1-13.
- [6] ZOU M,ZHENG Z,XIAHOU Z,et al.RETRACTED:Prediction of potential targets and toxicological insights of Astragalus in liver cancer based on network pharmacology:Integrating systems biology,drug interaction networks,and toxicological perspectives[J].Environ Toxicol,2025,40(7): E107-E123.
- [7] XIONG G,WU Z,YI J,et al.ADMETlab 2.0:An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties[J]. Nucleic Acids Res,2021,49(W1):W5-W14.
- [8] BANERJEE P,ECKERT A O,SCHREY A K,et al.ProTox-II:A webserver for the prediction of toxicity of chemicals[J].Nucleic Acids Res,2018,46(W1): W257-W263.
- [9] ZIA T,BANGFAN L,NADEEM A,et al.Comprehensive multi-level expression profiling of key biomarkers in breast cancer patients[J].Am J Transl Res, 2023,15(10):6058-6070.
- [10] 刘媛媛,王静,张家瑞,等.基于网络药理学和网络毒理学探讨黄药子对甲状腺结节及肝损伤的毒效机制研究[J].中医临床研究,2025,17(20):20-29.
- [11] ZIA T,BANGFAN L,NADEEM A,et al.Comprehensive multi-level expression profiling of key biomarkers in breast cancer patients[J].Am J Transl Res, 2023,15(10):6058-6070.
- [12] 陈继祥,高坤,李娜,等.基于数据挖掘及网络药理学探讨益气活血中药治疗卒中后认知障碍的用药规律及作用机制[J].广东药科大学学报,2026,42(2): 1-11.
- [13] 张西倩,陈建,于嘉霖,等.天然大容量纳米抗体文库的构建及抗 TNF- α 纳米抗体的筛选和初步验证[J].中国生物化学与分子生物学报,2026,42(5): 865-877.
- [14] 王欣欣,韩丽萍,吴军卫,等.MG53 通过调节 NF- κ B/Snail 信号通路对子宫内膜损伤大鼠的影响[J].郑州大学学报,2026,61(2):66-70.
- [15] 朱霖荣,高天舒.基于网络药理学探究黄药子对甲状腺结节的作用机制[J].中医临床研究,2022,14(2):19-22.
- [16] 廖武,张磊昌,赵进.左金丸通过 ESR1 调控 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路缓解溃疡性结肠炎[J].中药材,2026,49(1):189-198.