

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220392

· 综述 ·

药物重定位技术及其在发现潜在减肥药物中的应用进展

陈枫, 张圳, 陈飞, 刘霞*

海军军医大学(第二军医大学)药学系临床药学教研室, 上海 200433

[摘要] 随着人民生活水平的提高, 肥胖已日益成为成年人及儿童面临的主要健康问题。药物是肥胖的主要治疗手段, 但现有药物数量有限且在治疗效果上也不能满足所有患者的需求。在减肥新药陷入研发困境的同时, 采用药物重定位(DR)策略挖掘现有药物的新适应症可为发现新的减肥药物提供思路和方向。近年来稳步增加的生物医学数据及持续发展的高通量筛选技术在减肥药物的DR领域显示出巨大的潜力, 以计算机为主的计算方法和以高通量筛选为主的实验方法以更加系统合理的方式实现DR。计算方法由数据驱动, 结合了数据库、网络药理学和人工智能的应用。实验方法从低通量基于动物模型的技术过渡到高通量的筛选, 为发现肥胖疾病的潜在治疗药物提供机遇。本综述回顾了DR系统的研究方法以及其在发现潜在减肥药物中的应用进展。

[关键词] 肥胖; 减肥药物; 药物重定位; 计算方法; 实验方法; 数据库; 网络药理学; 人工智能

[中图分类号] R 977.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)11-1305-07

Drug repositioning and its application in the discovery of potential anti-obesity drugs: recent progress

CHEN Feng, ZHANG Zhen, CHEN Fei, LIU Xia*

Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] With the improvement of people's living standards, obesity has increasingly become a major health problem for adults and children. Drugs are still the main treatment for obesity, but the number of existing drugs is limited and the effect can hardly meet the needs of all patients. While new anti-obesity drugs are in a difficult development situation, the use of drug repositioning (DR) strategy to explore new indications of existing drugs can provide ideas and directions for the discovery of new anti-obesity drugs. In recent years, the steady increase of biomedical data and the continuous development of high-throughput screening technology have shown great potential anti-obesity DR, which is achieved in a more systematic and rational way by computer-based computational approaches and experimental approaches based on high-throughput screening. The computational approaches are driven by data, combining the application of databases, network pharmacology and artificial intelligence. The experimental approaches have transited from low-throughput animal model-based techniques to high-throughput screening, providing opportunities to discover potential therapeutic drugs for obesity. Here, we review the research methods of DR and its application in the discovery of potential anti-obesity drugs.

[Key words] obesity; anti-obesity drugs; drug repositioning; computational approaches; experimental approaches; database; network pharmacology; artificial intelligence

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(11): 1305-1311]

肥胖是体内脂肪过度蓄积导致健康损害的一种机体状态。2014年, 全球18岁及以上的成年人39%为超重、13%为肥胖, 超过4.2亿5岁以下儿童超重或肥胖^[1]。WHO将肥胖症定为十大慢性病之一, 与高血压、高血脂、高血糖并称为“死亡四重奏”, 每年至少有280万人死于超重或肥胖, 肥

胖可能成为21世纪的头号杀手^[2]。

如何有效控制肥胖是当前全世界面临的日益严峻的问题。目前肥胖的治疗主要包括饮食行为疗法、药物治疗及外科手术治疗。饮食行为疗法作为基础被广泛推荐, 但大多数患者难以坚持, 在放松控制后体重极易反弹, 不能达到满意的减肥效果^[3]。

[收稿日期] 2022-05-09 [接受日期] 2022-10-31

[作者简介] 陈枫, 硕士生. E-mail: chenfans@foxmail.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871284, E-mail: lxflxying@aliyun.com

外科手术是最有效的减肥方式^[4],但风险较大,不被大多数患者接受。因此,药物依然是肥胖的主要治疗手段,被推荐用于中重度肥胖患者以及有并发症的轻度肥胖患者^[5]。研究表明,肥胖患者体重减轻5%~15%即可改善高血糖、心血管疾病等健康风险因素^[5-6]。

1 减肥药物开发面临的挑战

机体可以通过能量稳态实时调节维持体内能量存储的稳定,肥胖的本质是能量摄入大于能量消耗,从而引发能量稳态失衡。减肥药物按作用机制可以分为3类:(1)抑制食欲或诱导饱腹感药物,作用于中枢神经或外周神经,通过抑制食欲来减少摄食量。(2)阻止肠胃吸收药物,阻碍胃肠道对脂肪的吸收。(3)能量消耗增强药物,提高机体新陈代谢水平,加快脂肪的分解与消耗。此外,最近研究表明,新型降糖药物胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)受体激动剂有降低体重的作用^[7],是目前减肥药物研发的热门靶点,但其长期安全性还有待进一步考察。

多年来,减肥药物的研发及上市一直在曲折中前行,批准数量不多,并且很多上市的药物也因心血管疾病等不良反应而被撤市,如盐酸氯卡色林(5-羟色胺2C受体激动剂)、西布曲明(抑制去甲肾上腺素和5-羟色胺再摄取)、利莫那班(抑制1型大麻素受体)、芬氟拉明(抑制食欲)、苯丙醇胺(肾上腺素能药物,抑制食欲,增加产热)等。世界各大药物监管机构对减肥药物的审批一直保持着谨慎状态。

目前,全球共有7个药物获批用于治疗肥胖症,包括赛利司他(脂肪酶抑制剂,日本上市)、奥利司他(脂肪酶抑制剂,欧盟及美国、中国上市)、复方芬特明-托吡酯(肾上腺素受体激动剂与 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体拮抗剂,美国上市)、复方纳曲酮-安非他酮(肾上腺素吸收抑制剂与多巴胺摄取抑制剂,美国上市)、二甲双胍(单磷酸腺苷活化蛋白激酶激动剂,韩国上市)、苄非他明(肾上腺素受体激动剂,美国上市)以及最新批准的利拉鲁肽(GLP-1受体激动剂,欧盟及美国、日本上市)。在我国批准上市的减肥药物只有奥利司他。然而,这些上市减肥药物的耐受性和安全性也正受到挑战,如奥利司他会导

致严重脂肪泻;芬特明和安非他酮的中枢症状一直饱受诟病,市场表现不佳;利拉鲁肽需注射给药,价格昂贵,存在恶心等胃肠道反应,不易推广。与肥胖日益严峻的发病形势形成鲜明对比的是匮乏的减肥药市场,新的研发工作势在必行。

但新药研发又面临高投入、低回报的困境。一种新的减肥药物可能需要消耗10~15年的时间及约25亿美元的投入^[8]。此外,在进入I期临床试验的候选药物中,最终只有约十分之一能获得美国FDA的批准^[8],高昂的研发成本和漫长而严格的审批流程使得减肥药物的研发道路门可罗雀。即使获得批准,一些减肥药物上市后还可能由于安全问题而最终被召回^[9]。根据Eroom定律,随着对药物的安全性以及有效性要求的不断提高,未来每隔9年新药研发成本还会大幅上升^[10]。在这种情况下,每一次失败的临床试验都会消耗大量的时间和资源,对生产者和肥胖患者都会产生直接影响。

2 药物重定位(drug repositioning, DR)技术成本低、效率高

DR的策略可以从现有药物中发现具有减肥功能的药物,也称为老药新用。与从头开始研发新药相比,老药经受了长期的临床实验,结构明确、生物活性和安全性都已知,因此可以免去大多数的临床前试验和安全性评估。

鉴于减肥新药研发处于高投入、低成功率的困境,探求已知药物的新适应症逐步成为一个新方向。相对于新药研发所要经历的漫长周期,DR的平均时间只需要6.5年,平均成本约为3亿美元^[11]。DR是发现已有药物最初用于治疗疾病以外的新适应症、扩大其适用范围和用途的一种策略。与繁琐的新药研发过程相比,DR作为一种更便宜、周期更短的方法有助于克服药物开发的高昂成本,最终降低肥胖患者治疗的实际负担。

作为研发药物策略中风险最低、效益最好的策略之一,DR的过程通常基于以下2种要素:

- (1)单一药物能与多个靶点或通路相互作用;
- (2)不同药物可能作用于同一靶点或通路。医学史上有一些DR成功的案例,如最初开发用于治疗高血压的药物西地那非被用于治疗勃起功能障碍,又比如曾经因为致畸风波而几乎被全世界禁用的沙利度胺被重定位用于治疗多发性骨髓瘤。

3 DR 方法及其在发现潜在减肥药物中的应用

过去在实验室中或者通过监测药物临床效果并随后对临床观察结果进行回顾性分析的方法显然不适用于当下。如今利用计算机模型、大数据分析和高通量筛选 (high-throughput screening, HTS) 等新技术可以更系统和更全面地认知药物、靶点和疾病之间的整体关系, 以发现潜在的候选药物。在确定候选药物的过程中通常运用 2 种策略: 以计算机为主进行虚拟筛选和预测的计算方法; 以 HTS、高内涵筛选技术为主的实验方法。这 2 种方法经常协同使用, 计算方法得到的结果通过实验方法验证, 再进行临床试验, 以了解药物对新适应症的治疗效果。

3.1 计算方法 计算方法的 DR 技术是数据库、网络药理学和人工智能的相互结合。数据库储存和整合肥胖相关药物或肥胖疾病的化学、基因组和临床研究的数据集, 网络药理学作为工具将不同水平的数据进行关联和预测, 人工智能运用最新的算法加速整个 DR 的过程。

3.1.1 数据库 人类历史上未曾有哪个时代像当今一样产生海量的数据, 数据的产生已完全不受时间、地点的限制。来自智能手机应用数据、电子医疗健康记录、保险数据库和公共国家健康数据 (如疾病控制和预防中心收集的数据) 等肥胖相关的数据, 为预防肥胖及减肥治疗带来了新的见解。大规模基因组、表型和组学数据的爆炸式增长为发现潜在减肥药物提供了巨大的机遇。在 DR 领域, 数据库至关重要, 这些数据中含有大量隐藏的、未知的、有价值的信息。

DR 常用的数据库可分为四大类, 包括化学、生物分子、药物-靶点相互作用和疾病数据库。DrugBank 是一个功能强大的综合性药物数据库^[12], 它不仅可以提供药物-靶点相互作用的数据, 还能提供临床、药物分类、化学结构、通路和药物组合信息^[12]。京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 是大型分子数据集生成的基因组测序和其他高通量实验技术的实用程序数据库, 包含来自基因、蛋白质、生化反应、生物通路和人类疾病与药物等多个子数据库^[13]。PubChem 是化学分子及其对生物检测活性的数据库, 能提供化合物的结构信息、理化性质,

以及生物的活性、毒性和安全性数据, 还提供详实的文献以及专利支持, 对 DR 有着极大的价值^[14]。

其他数据库比如药物设计数据库, 通常收集了许多质量很轻的小分子数据, 用于设计能与生物靶点相互作用或结合的药物。如前所述, 新减肥药物的设计和研发过程耗时且昂贵, 并且绝大多数的新药研发项目最后以失败告终, 只有极少数能够通过 FDA 认证, 但其中与现有减肥药物结构相似的小分子很可能与相同靶点结合并发挥作用, 研究这些小分子之间的相似性可能发现潜在的减肥药物^[15]。

值得一提的还有医学文献数据库, 如 PubMed 是使用最广泛的文献数据库, 它包括来自 MEDLINE、生命科学期刊和在线书籍的超过 2 700 万篇生物医学文献^[16]。通过文本挖掘的方式能从不同的文献资源中提取信息或发现新的、未知的信息, 用于减肥药物的重定位^[17]。

3.1.2 网络药理学 网络药理学是一项不断发展的、包含了药理学和计算分析的综合研究, 用于分析药物在生物网络平衡中与机体的相互作用并指导新药发现。网络药理学通常用作大型数据集的预测工具, 可以提供一种“多角度”的方法来预测药物的相互作用^[18]。

在处理基因水平的数据时, 全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS)^[19] 和全表型组关联分析 (phenome-wide association studies, PheWAS)^[20] 的方法能够通过检查基因的靶点数据并评估它们对疾病的影响, 一旦发现某个基因与某个疾病相关联, 那么能够抑制这个基因靶点的药物就有潜在治疗这种疾病的功能。GWAS 具有在没有先验假设的情况下识别疾病风险位点的优势, 有助于识别超出我们目前对该疾病认知的新基因位点。另外, 目前许多疾病 (如精神疾病和癌症) 基于细胞或动物模型, 无法完全模拟人类状况, 限制了将临床前发现转化为临床实践的成功率, 而 GWAS 基于具有实际表型数据的患者的临床样本并且能够更真实地反映所研究的疾病。Kim 等^[21] 从 2 558 个 GWAS 中构建了疾病-基因网络, 分析了 14 713 个 GWAS 疾病-中药-靶点基因对后确认了 115 个疾病-基因对, 其中的肥胖-丹参酮 II A 对, 提供了一种将丹参酮 II A 用于肥胖症治疗的药物用途。这与先前的研究发现丹参酮 II A 可以通过过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome

proliferator-activated receptor, PPAR) γ 的拮抗作用用于治疗肥胖症相符^[22]。此外他们还开发了中药-疾病的 web 应用程序,以促进传统中药在 DR 方面的研究^[21]。

在处理分子水平的数据时可以使用基于结构的分子对接技术,通过模拟药物与靶点之间的相互作用发现新联系^[23],进而预测药物潜在的作用靶点。Mujwar 等^[24]研究发现,脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein 4, FABP4) 的表达量和血浆浓度在肥胖者中明显上升,其下调或抑制可以成为肥胖症的潜在药物靶点。他们将一个包含 2 890 个美国 FDA 批准的药物分子的配体库与人类 FABP4 进行分子对接,发现甲羟孕酮、屈螺酮、氟氯西林、双氯西林、可的松、雌二醇等多个可以抑制 FABP4 的先导分子,最后通过实验验证氟氯西林通过抑制 FABP4 来达到减肥的效果,是最安全和有效的候选药物。

此外,还有基于疾病和药物本身特征匹配机制的方法,这些疾病或药物的特征可以是来源于转录组学、蛋白质组学或代谢组学的数据,也可以来自于化学结构或不良反应。其中基于疾病的方法通常是假设疾病-疾病相似,相似的疾病可能有相同的特征或发病机制,可能使用相同药物治疗^[25]。Hu 等^[26]利用人类疾病和药物的基因表达谱构建了一个疾病-疾病网络,肥胖作为此疾病网络中的一个节点,其节点的大小与连接到它的疾病数量成正比,从中发现了多种与肥胖不相关的疾病节点与其相连,那么治疗这些不相关疾病的药物可能是潜在的减肥药物。基于药物的方法同样是假设药物-药物相似,相似的药物可能用于治疗相同的疾病,相似药物可能具有相似结构,相似结构的分子可能结合相似的靶点,发挥相似的药理作用。而当药物产生脱靶效应时干扰了代谢或信号通路,此时会产生不良反应,匹配不同药物的不良反应特征也是 DR 的一种途径,即引起相同不良反应的 2 种药物可能作用于相同的靶点、蛋白或通路,或者某一药物的不良反应表型也与某一疾病的不良反应表型相似,表明药物和疾病之间可能有共同的途径或生理机制。Ye 等^[27]通过药物的不良反应特征构建了一个不良反应相似性的药物-药物网络,包含 17 400 个药物-药物对,覆盖了 1 647 种药物,再基于此网络预测出安非拉酮、苯甲吗啉等 12 种药物可能具

有减肥功能的新适应症。

网络分析也是网络药理学研究中常用的一种主流、成熟的 DR 技术^[28],它可以参考多个维度的数据,具有高度的灵活性。Rweney 等^[29]基于大数据工具和网络分析构建了一个 DR 网络系统,能够提取多种数据进行预测和分析。例如使用这个系统搜索肥胖疾病,获得肥胖的原始基因 TUB 双转录因子 (TUB bipartite transcription factor, TUB) 基因以及与之相互作用的淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶 (lymphocyte-specific protein-tyrosine kinase, LCK) 基因,而 LCK 基因同时与 12 种疾病有关,因此假设预测所有最初靶向这 12 种 LCK 基因疾病的药物也可以靶向肥胖疾病。

3.1.3 人工智能 人工智能已经被广泛应用于公共卫生、疾病预测和药物开发,基于人工智能的模型彻底改变了药物发现^[30]。人工智能在收集、分析数据方面有着巨大的潜力,并且已经成功应用于基础研究、诊断、药物发现和临床试验。先进的人工智能算法能够成功地快速模拟临床试验,为现有药物找到新用途^[31]。

机器学习是人工智能的一个子集,代表了一套强大的算法,它可以适应、学习和分析数据。机器学习在研究肥胖领域的应用越来越多,如用于对肥胖相关的健康状况进行分类以及预测肥胖流行的趋势^[32-34]。基于机器学习的模型能够最大限度地利用公共数据库中的生物数据来预测药物-肥胖之间的新关联。

深度学习是机器学习的子领域,与机器学习技术不同是,深度学习从数据中自动提取特征的能力得到了提高^[35]。Jiang 等^[36]基于深度学习构建了一个将稀疏自编码器与旋转森林相结合的 SAEROF 计算模型,用于预测药物-肥胖之间的关联。他们用该模型预测出托吡酯、苯丙醇胺、芬特明等 20 种潜在的减肥药物,将结果与公共比较毒理基因组学数据库 (Comparative Toxicogenomics Database, CTD) 进行比较后,其中的 17 种药物被证实与减肥相关。该实验表明,SAEROF 计算模型适用于大规模预测药物-疾病关联,若未来可以整合蛋白质信息和疾病基因信息,便可以进一步提高预测模型的准确性。

3.2 实验方法 在过去的 20 年里,药物发现过程发生了革命性的变化,从基于动物模型的低通量技

术过渡到 HTS。后者可以针对靶点重新筛选现有化合物, 以确定可能的治疗效果或不良反应, 发现已获批准的药物与靶点不明确或靶点与疾病之间的关系还不明确的新的相互作用。常见的筛选模型是在分子水平或细胞水平观察药物与靶点的相互作用, 直接认识药物效应的基本机制^[37]。

3.2.1 分子水平药物-靶点相互作用 分子水平的药物筛选模型一般包括受体筛选模型、酶筛选模型以及离子通道筛选模型。疾病相关的药物靶点蛋白与药物的亲和作用研究是 DR 的热点领域, 药物与靶点之间相互作用的强度和模式是衡量候选药物的重要指标, 测量药物-靶点之间这种相互作用的方法有亲和质谱技术 (affinity selection-mass spectrometry, AS-MS)、细胞热迁移分析 (cellular thermal shift assay, CETSA)、荧光偏振 (fluorescence polarization, FP)、微量热泳动 (micro-scale thermophoresis, MST)、等温滴定量热 (isothermal titration calorimetry, ITC) 等。

CETSA 技术是一种利用生物物理学原理检测细胞内药物与靶蛋白结合效率的实验, 其原理是靶蛋白与药物分子结合时通常会变得更稳定, 随着温度的升高蛋白会发生降解。当蛋白与药物结合后, 相同温度下未降解蛋白的量会提高, 该复合蛋白的热熔曲线会右移。该原理可以预测具有适当细胞亲和力的类药物配体对靶蛋白的热稳定性, 有可能推动 DR 的研究进程。Vergnes 等^[38]基于 CETSA 技术发现药物可以与线粒体中 A 型激酶锚定蛋白 1 (A-kinase anchoring protein 1, AKAP1) 结合, 诱导线粒体解偶联蛋白 1 产热, 因此认为 AKAP1 是增加细胞能量消耗的一个潜在的新靶点。研究表明通过调节产热是减肥的一种策略^[39], 因此用药物库对此靶点进行 HTS 有助于发现潜在的减肥药物。

ITC 技术也是一种研究生物分子间相互作用的先进技术手段。Li 等^[40]基于 ITC 研究脂肪量和肥胖相关 (fat mass and obesity-associated, FTO) 蛋白与 3 种核苷类似物的相互作用, 结果表明 FTO 蛋白与三元环化合物 (或五元环化合物) 结合会放出热量, 这项研究将有助于探索治疗肥胖症甚至糖尿病的药物。

3.2.2 细胞水平筛选 随着技术的进步, 可以在更深层次上研究组成生命体的微小元件, 如细胞、蛋白、基因等。细胞水平的药物筛选模型通常是观察

被筛药物对细胞的作用, 可以在靶点不明确的情况下筛选出与疾病相关的候选药物, 反映药物对细胞生长等生理过程的综合作用。通常使用已批准的药物库或者正在研究的药物, 以微孔平板作为实验载体进行检测。如 Qiu 等^[41]利用 HTS 筛选了一个包括 1 000 种药物 (被美国 FDA 批准) 的药物库, 从中发现 42 种药物可以激活褐色脂肪细胞中解偶联蛋白 1 的表达, 进一步研究证明舒尼替尼可以通过增加产热和改善体内代谢来促进体重的减轻。

虽然 HTS 获得的实验结果较为精确, 但无法全面反映药物的生物活性特征。高内涵筛选 (high content screening, HCS) 技术的进步可以在保持细胞结构和功能完整性的前提下, 检测药物对细胞形态、生长、分化、迁移、凋亡、代谢途径及信号转导各个环节的影响, 从单一的实验中获取大量相关信息。McDonough 等^[42]通过 HCS 的方式量化了脂肪细胞和其他细胞类型中的脂滴和脂滴相关蛋白, 而细胞内脂滴的含量异常通常与肥胖患者的细胞功能受损密切相关。随着定量图像分析算法不断取得进展, 可以通过提取细胞图像中潜在的丰富信息分析并了解疾病状态和识别有效的治疗药物。

3.2.3 动物水平筛选 基于动物疾病模型的体内筛选相较于细胞水平的体外筛选更接近生理条件, 能够更贴切地观察药物对机体表型的改变。如 Omran 等^[43]利用大鼠肥胖模型, 发现美国 FDA 批准的药物双硫仑对高脂饮食喂养的大鼠有很强的减肥作用。这种方法会消耗大量的样品以及实验动物, 对科研人员的操作技能有较高要求, 且难以在短时间内对一定数量的样品展开有效和经济的筛选。随着各类化合物样品库的不断增加以及组合化学技术的应用, 采用传统手段筛选海量样品极大地限制了 DR 的进程。

4 小结与展望

肥胖对人类健康的威胁愈发严重, 从临床医学角度看肥胖对生命的短期影响不像心脏病、肿瘤那样严重, 但是肥胖带来的长期后果却不容忽视。肥胖可能导致的糖尿病、高血压、高血脂等都会影响患者生活质量, 甚至会影响寿命, 对患者家庭造成严重不良影响。鉴于目前减肥药物的价格高昂、不良反应大, 且新药开发又面临高成本、高风险的考验, 迫切需要一种方法去发现疗效更好、价格更低

的减肥药物。DR技术成为发现药物与肥胖关联的一种有前途和有效的策略,可能为处于医疗链末端的患者带来利益。随着各种药物、靶点、疾病数据库的不断完善,以全新的方式系统性地探索药物空间并围绕药物作用和适应症产生新的假设,为减肥药物的治疗机制提供了新的视角。先进的技术成果和制造工艺改进了传统的药物筛选,用基于自动化工具进行实验操作,通过快速灵敏的检测装置同时对大量样品进行测定,加上各类化合物样品库的不断扩容,可以快速筛选出更多潜在的减肥药物。这些方法的协同使用使DR技术展现出巨大的潜力。目前根据这些策略发现的候选药物还没进入到临床阶段,但我们相信这些策略不仅仅适用于减肥药物的探索,在未来在个体化治疗和精准药物的发展中也能够发挥更重要的作用。

[参 考 文 献]

- [1] MOHAMMED M S, SENDRA S, LLORET J, BOSCH I. Systems and WBANs for controlling obesity[J/OL]. *J Healthc Eng*, 2018, 2018: 1564748. DOI: 10.1155/2018/1564748.
- [2] AHIRWAR R, MONDAL P R. Prevalence of obesity in India: a systematic review[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13: 318-321.
- [3] WEIHRAUCH-BLÜHER S, WIEGAND S. Risk factors and implications of childhood obesity[J]. *Curr Obes Rep*, 2018, 7: 254-259.
- [4] STEENACKERS N, VAN DER SCHUEREN B, MERTENS A, LANNOO M, GRAUWET T, AUGUSTIJNS P, et al. Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? [J]. *Proc Nutr Soc*, 2018, 77: 445-455.
- [5] SQUADRITO F, ROTTURA M, IRRERA N, MINUTOLI L, BITTO A, BARBIERI M A, et al. Anti-obesity drug therapy in clinical practice: evidence of a poor prescriptive attitude[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110320. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110320.
- [6] AASETH J, ELLEFSEN S, ALEHAGEN U, SUNDFØR T M, ALEXANDER J. Diets and drugs for weight loss and health in obesity—an update[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111789. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111789.
- [7] CENA H, CHIOVATO L, NAPPI R E. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists[J/OL]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105: e2695-e2709. DOI: 10.1210/clinem/dgaa285.
- [8] MASUDA T, TSURUDA Y, MATSUMOTO Y, UCHIDA H, NAKAYAMA K I, MIMORI K. Drug repositioning in cancer: the current situation in Japan[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111: 1039-1046.
- [9] MÜLLER T D, BLÜHER M, TSCHÖP M H, DIMARCI R D. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 201-223.
- [10] SAM E, ATHRI P. Web-based drug repurposing tools: a survey[J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20: 299-316.
- [11] NOSENGO N. Can You teach old drugs new tricks?[J]. *Nature*, 2016, 534: 314-316.
- [12] WISHART D S, FEUNANG Y D, GUO A C, LO E J, MARCU A, GRANT J R, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 46(D1): D1074-D1082. DOI: 10.1093/nar/gkx1037.
- [13] KANEHISA M, FURUMICHI M, TANABE M, SATO Y, MORISHIMA K. KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D353-D361. DOI: 10.1093/nar/gkw1092.
- [14] WANG Y L, XIAO J, SUZEK T O, ZHANG J, WANG J Y, ZHOU Z G, et al. PubChem's BioAssay database[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(D1): D400-D412. DOI: 10.1093/nar/gkw1092.
- [15] MASOUDI-SOBHANZADEH Y, OMIDI Y, AMANLOU M, MASOUDI-NEJAD A. Drug databases and their contributions to drug repurposing[J]. *Genomics*, 2020, 112: 1087-1095.
- [16] YANG H, LEE H J. Research trend visualization by MeSH terms from PubMed[J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15: 1113. DOI: 10.3390/ijerph15061113.
- [17] BAKER N C, EKINS S, WILLIAMS A J, TROPSHA A. A bibliometric review of drug repurposing[J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23: 661-672.
- [18] SONG X, ZHANG Y, DAI E, WANG L, DU H. Prediction of triptolide targets in rheumatoid arthritis using network pharmacology and molecular docking[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106179. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106179.
- [19] SO H C, CHAU C K, CHIU W T, HO K S, LO C P, YIM S H, et al. Analysis of genome-wide association data highlights candidates for drug repositioning in psychiatry[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 1342-1349.
- [20] MOOSAVINASAB S, PATTERSON J, STROUSE R, RASTEGAR-MOJARAD M, REGAN K, PAYNE P R, et al. 'RE: fine drugs': an interactive dashboard to access drug repurposing opportunities[J/OL]. *Database (Oxford)*, 2016, 2016: baw083. DOI: 10.1093/database/baw083.
- [21] KIM J, YOO M, SHIN J, KIM H, KANG J, TAN A C. Systems pharmacology-based approach of connecting disease genes in genome-wide association studies with

- traditional Chinese medicine[J/OL]. *Int J Genomics*, 2018, 2018: 7697356. DOI: 10.1155/2018/7697356.
- [22] GONG Z W, HUANG C, SHENG X Y, ZHANG Y B, LI Q Y, WANG M W, et al. The role of tanshinone II A in the treatment of obesity through peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonism [J]. *Endocrinology*, 2009, 150: 104-113.
- [23] EKINS S, MESTRES J, TESTA B. In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling[J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 152: 9-20.
- [24] MUJWAR S, KUMAR V. Computational drug repurposing approach to identify potential fatty acid-binding protein-4 inhibitors to develop novel antiobesity therapy[J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2020, 18: 318-327.
- [25] LIU C C, TSENG Y T, LI W Y, WU C Y, MAYZUS I, RZHETSKY A, et al. DiseaseConnect: a comprehensive web server for mechanism-based disease-disease connections[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42: W137-W146.
- [26] HU G H, AGARWAL P. Human disease-drug network based on genomic expression profiles[J/OL]. *PLoS One*, 2009, 4: e6536. DOI: 10.1371/journal.pone.0006536.
- [27] YE H, LIU Q, WEI J. Construction of drug network based on side effects and its application for drug repositioning[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9: e87864. DOI: 10.1371/journal.pone.0087864.
- [28] GALAN-VASQUEZ E, PEREZ-RUEDA E. A landscape for drug-target interactions based on network analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16: e0247018. DOI: 10.1371/journal.pone.0247018.
- [29] RWENEY S E. Drug repositioning network system using the power of network analysis and machine learning to predict new indications for the approved drugs “drug repositioning and rate the level of drug similarity[J]. *J Proteomics Bioinform*, 2018, 11: 26-44.
- [30] LAVECCHIA A. Deep learning in drug discovery: opportunities, challenges and future prospects[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24: 2017-2032.
- [31] LAIFENFELD D, YANOVER C, OZERY-FLATO M, SHAHAM O, ROSEN-ZVI M, LEV N, et al. Emulated clinical trials from longitudinal real-world data efficiently identify candidates for neurological disease modification: examples from Parkinson’s disease[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 631584. DOI: 10.3389/fphar.2021.631584.
- [32] PANG X Q, FORREST C B, LÊ-SCHERBAN F, MASINO A J. Prediction of early childhood obesity with machine learning and electronic health record data[J/OL]. *Int J Med Inform*, 2021, 150: 104454. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2021.104454.
- [33] COLMENAREJO G. Machine learning models to predict childhood and adolescent obesity: a review[J/OL]. *Nutrients*, 2020, 12: 2466. DOI: 10.3390/nu12082466.
- [34] THAMRIN S A, ARSYAD D S, KUSWANTO H, LAWI A, NASIR S. Predicting obesity in adults using machine learning techniques: an analysis of Indonesian basic health research 2018[J/OL]. *Front Nutr*, 2021, 8: 669155. DOI: 10.3389/fnut.2021.669155.
- [35] ZHAVORONKOV A, IVANENKOV Y A, ALIPER A, VESELOV M S, ALADINSKIY V A, ALADINSKAYA A V, et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors[J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37: 1038-1040.
- [36] JIANG H J, HUANG Y, YOU Z H. SAEROF: an ensemble approach for large-scale drug-disease association prediction by incorporating rotation forest and sparse autoencoder deep neural network[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10: 4972. DOI: 10.1038/s41598-020-61616-9.
- [37] ENTZEROTH M, FLOTOW H, CONDRON P. Overview of high-throughput screening[J/OL]. *Curr Protoc Pharmacol*, 2009, Chapter 9: Unit9.4. DOI: 10.1002/0471141755.ph0904s44.
- [38] VERGNES L, LIN J Y, DAVIES G R, CHURCH C D, REUE K. Induction of UCP1 and thermogenesis by a small molecule via AKAP1/PKA modulation[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295: 15054-15069.
- [39] BETZ M J, ENERBÄCK S. Targeting thermogenesis in brown fat and muscle to treat obesity and metabolic disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 77-87.
- [40] LI Z G, WANG Z C, WANG N, HAN X X, YU W Q, WANG R Y, et al. Identification of the binding between three fluoronucleoside analogues and fat mass and obesity-associated protein by isothermal titration calorimetry and spectroscopic techniques[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 149: 290-295.
- [41] QIU Y, SUN Y M, XU D Q, YANG Y Y, LIU X J, WEI Y D, et al. Screening of FDA-approved drugs identifies sutent as a modulator of UCP1 expression in brown adipose tissue[J]. *EBioMedicine*, 2018, 37: 344-355.
- [42] MCDONOUGH P M, AGUSTIN R M, INGERMANSON R S, LOY P A, BUEHRER B M, NICOLL J B, et al. Quantification of lipid droplets and associated proteins in cellular models of obesity via high-content/high-throughput microscopy and automated image analysis[J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2009, 7: 440-460.
- [43] OMRAN Z, SHEIKH R, BAOTHMAN O A, ZAMZAMI M A, ALARJAH M. Repurposing disulfiram as an anti-obesity drug: treating and preventing obesity in high-fat-fed rats[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 1473-1480.