Supplementary Table 4. KEGG pathway enrichment results of 179 target genes

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| KEGG pathways | Target genes | adj.p.value |
| AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications | MAPK8、TGFBR1、BCL2、AKT1、CASP3、MAPK3、TNF、THBD、JUN、CCL2、CXCL8、PIK3R1、TGFB1、VEGFA、HRAS、JAK2、NOS3、SELE、STAT3、SERPINE1、FN1、STAT1、IL1A、ICAM1、TGFB2、VCAM1、CDK4、MMP2、IL1B、MAPK14、PIK3CG、BAX、IL6、CCND1、MAPK1、RELA、COL1A1、F3、AKT2 | 2.40×10-49 |
| PI3K-Akt signaling pathway | EGFR、INS、FASLG、BCL2、GH1、HRAS、MAPK3、GHR、EGF、MAPK1、FGFR1、VEGFA、KDR、JAK2、MAP2K1、CDKN1A、NOS3、TEK、PCK1、IL6、IGF1R、FN1、INSR、IKBKB、BCL2L1、IL4、G6PC、CDK4、FGF2、IKBKG、PIK3R1、MET、SPP1、IL2、PIK3CG、TP53、RXRA、CCND1、GSK3B、MYC、RELA、PTEN、AKT1、COL1A1、AKT2 | 1.35×10-39 |
| FoxO signaling pathway | EGFR、INS、MAPK8、FASLG、TGFBR1、AKT1、MAPK3、TGFB1、IL10、EGF、SLC2A4、CAT、MAPK1、HRAS、MAP2K1、CDKN1A、IGF1R、ATM、PCK1、MAPK14、INSR、IKBKB、EP300、TGFB2、G6PC、SIRT1、PIK3R1、STAT3、PIK3CG、IL6、CCND1、PTEN、AKT2 | 1.44×10-36 |
| HIF-1 signaling pathway | EGFR、INS、TIMP1、HK2、BCL2、AKT1、MAPK3、EGF、MAPK1、VEGFA、HK1、MAP2K1、CDKN1A、NOS3、TEK、IL6、IGF1R、SERPINE1、INSR、IFNG、EP300、ERBB2、HMOX1、PIK3R1、STAT3、NOS2、PIK3CG、RELA、AKT2 | 2.21×10-33 |
| TNF signaling pathway | MAPK8、CASP3、PTGS2、MAPK3、TNF、JUN、CCL2、PIK3R1、CXCL10、AKT1、MAP2K1、SELE、IL6、NFKBIA、ICAM1、IKBKB、VCAM1、MMP3、IKBKG、IL1B、MMP9、MAPK14、PIK3CG、CASP8、MAPK1、RELA、AKT2 | 8.78×10-30 |
| Prolactin signaling pathway | SRC、HRAS、PIK3CG、MAPK8、STAT1、MAPK1、AKT1、ESR1、CCND1、GSK3B、MAP2K1、TH、RELA、JAK2、GCK、MAPK3、PIK3R1、INS、MAPK14、STAT3、AKT2 | 1.07×10-24 |
| T cell receptor signaling pathway | IFNG、HRAS、MAPK3、TNF、IL10、JUN、MAPK1、AKT1、MAP2K1、MAPK14、NFKBIA、RHOA、IKBKB、IL4、CDK4、IKBKG、PIK3R1、IL2、PIK3CG、GSK3B、RELA、CD40LG、AKT2 | 1.12×10-24 |
| Toll-like receptor signaling pathway | MAPK8、PIK3R1、MAPK3、TNF、JUN、CXCL8、MAPK1、CXCL10、AKT1、MAP2K1、IL6、STAT1、NFKBIA、IKBKB、IKBKG、IL1B、MAPK14、SPP1、PIK3CG、CASP8、RELA、AKT2 | 3.34×10-23 |
| Ras signaling pathway | EGFR、INS、MAPK8、FASLG、AKT1、MAPK3、EGF、MAPK1、FGFR1、VEGFA、HRAS、MAP2K1、KDR、TEK、PTPN11、IGF1R、INSR、RHOA、IKBKB、BCL2L1、FGF2、IKBKG、PIK3R1、PIK3CG、MET、RELA、AKT2 | 8.88×10-23 |
| Insulin signaling pathway | INS、MAPK8、HK2、FASN、HK1、MAPK3、SLC2A4、MAPK1、AKT1、HRAS、MAP2K1、PCK1、PTPN1、INSR、IKBKB、G6PC、ACACA、INPPL1、PIK3R1、PIK3CG、GSK3B、GCK、AKT2 | 2.25×10-22 |
| MAPK signaling pathway | EGFR、MAPK8、FASLG、TGFBR1、AKT1、CASP3、MAPK3、TGFB1、TNF、EGF、JUN、MAPK1、FGFR1、HRAS、MAP2K1、HSPB1、MAPK14、IL1A、IKBKB、TGFB2、FGF2、IKBKG、IL1B、TP53、MYC、RELA、AKT2 | 1.03×10-21 |
| Jak-STAT signaling pathway | BCL2、GH1、AKT1、GHR、IL10、HRAS、JAK2、CDKN1A、PTPN11、STAT3、STAT1、GCKGFAP、IFNG、EP300、BCL2L1、IL4、PIK3R1、IL6、IL2、PIK3CG、CCND1、MYC、AKT2 | 2.65×10-21 |
| Neurotrophin signaling pathway | AKT1、NFKBIA、PIK3CG、MAPK8、RHOA、BAX、TP53、IKBKB、BCL2、HRAS、GSK3B、MAP2K1、MAPK1、RELA、FASLG、PTPN11、PIK3R1、MAPK3、MAPK14、JUN、AKT2 | 6.21×10-21 |
| Adipocytokine signaling pathway | NFKBIA、MAPK8、IKBKB、RXRA、AKT1、JAK2、CPT1A、SLC2A4、RELA、PPARA、IKBKG、PTPN11、PCK1、TNF、G6PC、CD36、STAT3、AKT2 | 1.14×10-20 |
| Sphingolipid signaling pathway | CTSD、PIK3CG、MAPK8、RHOA、BAX、TP53、AKT1、BCL2、HRAS、MAP2K1、MAPK1、NOS3、RELA、PTEN、PIK3R1、MAPK3、MAPK14、TNF、AKT2 | 2.95×10-18 |
| AMPK signaling pathway | INSR、PIK3CG、SIRT1、AKT1、FASN、CCND1、PPARG、CPT1A、SLC2A4、PCK1、IGF1R、CFTR、ACACA、HMGCR、PIK3R1、INS、G6PC、CD36、AKT2 | 3.78×10-18 |
| ErbB signaling pathway | SRC、EGFR、PIK3CG、MAPK8、MAPK1、AKT1、HRAS、GSK3B、MAP2K1、CDKN1A、MYC、PIK3R1、MAPK3、ERBB2、JUN、EGF、AKT2 | 1.00×10-17 |
| Rap1 signaling pathway | EGFR、INS、AKT1、MAPK3、EGF、MAPK1、FGFR1、VEGFA、HRAS、MAP2K1、IGF1R、TEK、MAPK14、KDR、INSR、SRC、RHOA、FGF2、PIK3R1、PIK3CG、MET、AKT2 | 1.36×10-17 |
| Chemokine signaling pathway | SRC、STAT1、NFKBIA、PIK3CG、RHOA、CXCL8、MAPK1、IKBKB、CXCL10、AKT1、HRAS、GSK3B、MAP2K1、RELA、JAK2、IKBKG、PIK3R1、MAPK3、STAT3、CCL2、AKT2 | 1.59×10-17 |
| VEGF signaling pathway | SRC、HRAS、PIK3CG、MAPK1、AKT1、VEGFA、KDR、MAP2K1、NOS3、HSPB1、PTGS2、PIK3R1、MAPK3、MAPK14、AKT2 | 5.67×10-17 |
| NF-kappa B signaling pathway | NFKBIA、ICAM1、PTGS2、CXCL8、VCAM1、IKBKB、BCL2、BCL2L1、CD40LG、PLAU、ATM、PARP1、IKBKG、IL1B、TNF、RELA | 3.21×10-16 |
| B cell receptor signaling pathway | AKT1、NFKBIA、PIK3CG、MAPK1、IKBKB、HRAS、GSK3B、MAP2K1、RELA、IKBKG、INPPL1、PIK3R1、MAPK3、JUN、AKT2 | 3.46×10-16 |
| NOD-like receptor signaling pathway | CCL2、NFKBIA、MAPK8、CXCL8、MAPK1、IKBKB、IL6、RELA、IKBKG、CASP8、IL1B、MAPK3、MAPK14、TNF | 4.37×10-16 |
| Thyroid hormone signaling pathway | SRC、HRAS、PIK3CG、STAT1、TP53、AKT1、EP300、RXRA、CCND1、GSK3B、MAP2K1、MYC、ESR1、PIK3R1、MAPK3、MAPK1、AKT2 | 6.67×10-16 |
| Signaling pathways regulating pluripotency of stem cells | AKT1、PIK3CG、APC、MAPK1、FGFR1、HRAS、GSK3B、MAP2K1、MYC、IGF1R、JAK2、FGF2、PIK3R1、MAPK3、MAPK14、STAT3、AKT2 | 8.46×10-15 |
| Estrogen signaling pathway | SRC、EGFR、PIK3CG、MAPK1、AKT1、ESR1、HRAS、MAP2K1、NOS3、MMP2、MMP9、PIK3R1、MAPK3、AKT2、JUN | 1.81×10-14 |
| p53 signaling pathway | CDKN1A、BAX、IGFBP3、CASP8、CYCS、CCND1、CHEK2、CASP3、CDK4、ATM、PTEN、SERPINE1、TP53 | 7.89×10-14 |
| mTOR signaling pathway | AKT1、INSR、INS、RHOA、MAPK1、IKBKB、HRAS、GSK3B、MAP2K1、IGF1R、PTEN、MAPK3、PIK3R1、PIK3CG、TNF、AKT2 | 3.58×10-13 |
| Fc epsilon RI signaling pathway | PIK3CG、MAPK8、MAPK1、AKT1、HRAS、IL4、MAP2K1、PIK3R1、MAPK3、MAPK14、TNF、AKT2 | 2.04×10-12 |
| Phospholipase D signaling pathway | AKT1、EGFR、INSR、PIK3CG、RHOA、CXCL8、MAPK1、PTPN11、HRAS、MAP2K1、MAPK3、PIK3R1、INS、EGF、AKT2 | 2.20×10-12 |
| cAMP signaling pathway | NFKBIA、CFTR、PIK3CG、MAPK8、RHOA、MAPK1、EP300、AKT1、MAP2K1、ADRB2、RELA、PPARA、PIK3R1、MAPK3、JUN、AKT2 | 1.35×10-11 |
| Oxytocin signaling pathway | HRAS、EGFR、PIK3CG、RHOA、MAPK1、CCND1、MAP2K1、CDKN1A、NOS3、PTGS2、SRC、PIK3R1、MAPK3、JUN | 8.77×10-11 |
| RIG-I-like receptor signaling pathway | NFKBIA、MAPK8、CXCL8、IKBKB、CXCL10、RELA、IKBKG、CASP8、MAPK14、TNF | 7.46×10-10 |
| PPAR signaling pathway | PPARD、RXRA、FABP4、MMP1、APOA1、PPARA、PPARG、PCK1、CPT1A、CD36 | 1.06×10-9 |
| GnRH signaling pathway | EGFR、SRC、MAPK8、MAPK1、HRAS、MAP2K1、MMP2、MAPK3、MAPK14、JUN | 7.60×10-0 |
| Glucagon signaling pathway | ACACA、EP300、AKT1、CPT1A、PPARA、SIRT1、GCK、PCK1、G6PC、AKT2 | 1.84×10-8 |
| cGMP-PKG signaling pathway | INSR、PIK3CG、RHOA、MAPK1、AKT1、MAP2K1、NOS3、ADRB2、MAPK3、PIK3R1、INS、AKT2 | 2.20×10-8 |
| Wnt signaling pathway | PPARD、MAPK8、RHOA、APC、TP53、EP300、CCND1、GSK3B、MYC、JUN | 3.09×10-7 |
| Hippo signaling pathway | APC、TGFBR1、TGFB2、CCND1、GSK3B、MYC、BIRC5、TGFB1、SERPINE1 | 4.87×10-6 |
| Hedgehog signaling pathway | BCL2、CCND1、GSK3B | 7.37×10-3 |
| Metabolic pathways | HK2、GBA、FASN、ALOX5、PTGS2、HMGCR、CYP3A4、TPI1、CYP2C9、CYP19A1、PON1、ALDH2、CYCS、HK1、ALPI、HSD11B1、NOS3、CYP21A2、PCK1、HEXB、GLB1、UGT1A1、AKR1B1、G6PC、CYP2C8、TH、PTGS1、ACACA、CYP1A1、NOS2、UGT1A1、GCK、CYP1A2 | 3.06×10-10 |
| Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450 | UGT1A1、HSD11B1、UGT1A1、CYP1A1、GSTP1、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、GSTM1 | 1.52×10-8 |
| Drug metabolism - cytochrome P450 | UGT1A1、UGT1A1、CYP2C8、GSTP1、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、GSTM1 | 1.50×10-7 |
| Galactose metabolism | GLB1、AKR1B1、HK2、HK1、G6PC、GCK | 4.77×10-7 |
| Retinol metabolism | UGT1A1、UGT1A1、CYP2C8、CYP1A1、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9 | 1.62×10-6 |
| Starch and sucrose metabolism | UGT1A1、HK2、HK1、G6PC、UGT1A1、GCK | 1.07×10-5 |
| Arachidonic acid metabolism | PTGS2、CYP2C8、PTGS1、ALOX5、CYP2C9 | 2.22×10-4 |
| Fructose and mannose metabolism | TPI1、HK1、HK2、AKR1B1 | 2.23×10-4 |
| Tryptophan metabolism | ALDH2、CYP1A1、CAT、CYP1A2 | 4.29×10-4 |
| Amino sugar and nucleotide sugar metabolism | HK2、HEXB、HK1、GCK | 7.96×10-4 |
| Ascorbate and aldarate metabolism | UGT1A1、ALDH2、UGT1A1 | 1.90×10-3 |
| Carbon metabolism | TPI1、CAT、HK1、HK2、GCK | 2.40×10-3 |
| Inositol phosphate metabolism | TPI1、PIK3CG、PTEN、INPPL1 | 3.22×10-3 |
| Pyruvate metabolism | ALDH2、ACACA、PCK1 | 5.26×10-3 |
| Drug metabolism - other enzymes | UGT1A1、CYP3A4、UGT1A1 | 7.37×10-3 |
| Fatty acid metabolism | FASN、ACACA、CPT1A | 8.55×10-3 |
| Arginine and proline metabolism | ALDH2、NOS3、NOS2 | 8.91×10-3 |
| 其他 |  |  |
| EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance | EGFR、BCL2、AKT1、MAPK3、EGF、MAPK1、VEGFA、HRAS、JAK2、MAP2K1、KDR、IL6、IGF1R、SRC、ERBB2、BCL2L1、FGF2、PIK3R1、PIK3CG、STAT3、MET、BAX、GSK3B、PTEN、AKT2 | 9.93×10-30 |
| Insulin resistance | INS、MAPK8、PPARA、TNF、SLC2A4、AKT1、NOS3、PCK1、IL6、NR1H2、PTPN1、INSR、NFKBIA、IKBKB、G6PC、PPARGC1B、PTPN11、PIK3R1、STAT3、PIK3CG、GSK3B、CPT1A、RELA、PTEN、CD36、AKT2 | 1.47×10-28 |
| Apoptosis | MAPK8、FASLG、BCL2、AKT1、CASP3、MAPK3、TNF、JUN、CTSD、MAPK1、CYCS、HRAS、MAP2K1、ATM、BIRC5、NFKBIA、IKBKB、BCL2L1、PARP1、IKBKG、PIK3R1、PIK3CG、BAX、TP53、CASP8、RELA、AKT2 | 1.37×10-27 |
| Cytokine-cytokine receptor interaction | EGFR、VEGFA、FASLG、TGFBR1、IFNG、GH1、GHR、TNF、IL10、TGFB1、EGF、CCL2、CXCL8、CXCL10、KDR、IL6、IL1A、TGFB2、IL4、IL1B、IL2、MET、CD40LG | 5.44×10-17 |
| Type II diabetes mellitus | INSR、PIK3CG、MAPK8、MAPK1、IKBKB、HK2、GCK、HK1、MAPK3、PIK3R1、INS、TNF、KCNJ11、SLC2A4 | 8.15×10-17 |
| Adherens junction | PTPN1、INSR、MET、RHOA、EGFR、MAPK1、FGFR1、EP300、IGF1R、SRC、MAPK3、ERBB2、TGFBR1 | 1.73×10-13 |
| Longevity regulating pathway | INSR、INS、PIK3CG、BAX、TP53、HRAS、PPARG、AKT1、IGF1R、RELA、SIRT1、PIK3R1、CAT、AKT2 | 1.78×10-13 |
| Longevity regulating pathway - multiple species | SOD1、INSR、INS、PIK3CG、HRAS、AKT1、IGF1R、SIRT1、PIK3R1、CAT、AKT2 | 2.35×10-11 |
| Regulation of actin cytoskeleton | FN1、EGFR、PIK3CG、RHOA、MAPK1、FGFR1、HRAS、MAP2K1、APC、FGF2、MAPK3、PIK3R1、INS、F2、EGF、SRC | 4.31×10-11 |
| Progesterone-mediated oocyte maturation | PIK3CG、MAPK8、MAPK1、AKT1、MAP2K1、IGF1R、PGR、MAPK3、PIK3R1、INS、MAPK14、AKT2 | 5.91×10-11 |
| Regulation of lipolysis in adipocytes | INSR、PIK3CG、FABP4、AKT1、ADRB2、PTGS1、PTGS2、PIK3R1、INS、AKT2 | 1.48×10-10 |
| TGF-beta signaling pathway | TGFBR1、RHOA、MAPK1、EP300、TGFB2、IFNG、MYC、MAPK3、TNF、TGFB1 | 3.49×10-9 |
| Cholinergic synapse | PIK3CG、MAPK1、AKT1、ACHE、BCL2、HRAS、JAK2、MAP2K1、PIK3R1、MAPK3、AKT2 | 3.61×10-9 |
| Serotonergic synapse | CYP2C8、MAPK1、HRAS、ALOX5、MAP2K1、CASP3、PTGS1、PTGS2、MAPK3、CYP2C9、SLC6A4 | 3.61×10-9 |
| Cell cycle | CDKN1A、TP53、EP300、TGFB2、CCND1、GSK3B、CHEK2、MYC、CDK4、ATM、TGFB1 | 8.76×10-9 |
| Ovarian steroidogenesis | INSR、INS、LDLR、IGF1R、ALOX5、CYP19A1、CYP1A1、PTGS2 | 2.40×10-8 |
| Endocytosis | EGFR、MET、CAV1、RHOA、LDLR、TGFBR1、TGFB2、IGF1R、HRAS、KDR、ADRB2、SRC、TGFB1、EGF | 3.17×10-8 |
| Allograft rejection | IL2、FASLG、IFNG、IL4、CD40LG、TNF、IL10 | 4.76×10-8 |
| Steroid hormone biosynthesis | CYP19A1、UGT1A1、HSD11B1、UGT1A1、CYP1A1、CYP21A2、CYP1A2、CYP3A4 | 6.42×10-8 |
| Graft-versus-host disease | IL2、FASLG、IL1A、IFNG、IL1B、TNF、IL6 | 6.50×10-8 |
| Aldosterone-regulated sodium reabsorption | NR3C2、INSR、PIK3CG、MAPK1、MAPK3、PIK3R1、INS | 1.03×10-7 |
| Type I diabetes mellitus | IL2、INS、FASLG、IL1A、IFNG、IL1B、TNF | 1.18×10-7 |
| Cytosolic DNA-sensing pathway | NFKBIA、IKBKB、CXCL10、RELA、IKBKG、IL1B、IL6 | 1.36×10-6 |
| Fc gamma R-mediated phagocytosis | PIK3CG、MAPK1、AKT1、MAP2K1、INPPL1、PIK3R1、MAPK3、AKT2 | 1.62×10-6 |
| Glycolysis / Gluconeogenesis | ALDH2、HK2、HK1、G6PC、GCK、PCK1、TPI1 | 1.94×10-6 |
| Adrenergic signaling in cardiomyocytes | PIK3CG、MAPK1、BCL2、AKT1、ADRB2、PIK3R1、MAPK3、MAPK14、AKT2 | 4.43×10-6 |
| Oocyte meiosis | INS、MAPK1、MAP2K1、IGF1R、PGR、MAPK3、AR | 6.53×10-5 |
| Inflammatory mediator regulation of TRP channels | PIK3CG、MAPK8、IL1B、PIK3R1、SRC、MAPK14 | 1.99×10-4 |
| Pentose and glucuronate interconversions | UGT1A1、ALDH2、AKR1B1、UGT1A1 | 2.99×10-4 |
| Fat digestion and absorption | APOA1、CD36、APOB、MTTP | 4.65×10-4 |
| Dopaminergic synapse | MAPK8、AKT1、GSK3B、TH、MAPK14、AKT2 | 6.65×10-4 |
| Other glycan degradation | GLB1、HEXB、GBA | 6.65×10-4 |
| Retrograde endocannabinoid signaling | MAPK1、MAPK3、MAPK14、MAPK8、PTGS2 | 1.51×10-3 |
| ECM-receptor interaction | FN1、COL1A1、CD36、SPP1 | 5.22×10-3 |
| Glycosphingolipid biosynthesis - ganglio series | GLB1、HEXB | 8.91×10-3 |
| Phosphatidylinositol signaling system | PIK3R1、PIK3CG、PTEN、INPPL1 | 9.45×10-3 |