基于网络药理学与分子动力学模拟探究Moldavoside改善心肌纤维化的机制

张碧雪[1]，孙源良[2]，王婷婷[3]，程 征[4,5,6#]，周心涛[7*]（[1]新疆医科大学第六附属医院耳鼻喉科，乌鲁木齐 830054；[2]西安交通大学第二附属医院呼吸与危重症医学科；[3]空军军医大学唐都医院心血管内科；[4]新疆医科大学第六附属医院心血管内科；[5]西安交通大学第二附属医院心血管内科；[6]哈尔滨医科大学第二附属医院心血管内科；[7]湖北医药学院附属国药东风总医院心血管内科，湖北省高血压临床医学研究中心；[*]通讯作者，E-mail：zhouxintao7984@sohu.com；[#]共同通讯作者，；E-mail：chengzheng830504@xjmu.edu.cn）

摘要： 目的 探讨新疆维吾尔族草药巴迪然吉布亚的有效成分Moldavoside改善心肌纤维化的作用靶点与分子机制。 方法 通过网络药理学筛选Moldavoside与心肌纤维化的交集靶点，构建蛋白互作网络并进行GO和KEGG富集分析；采用分子对接与分子动力学模拟验证Moldavoside与关键靶点的结合能力。C57BL/6J小鼠随机分为对照组、Ang Ⅱ组、Ang Ⅱ+Moldavoside组（15 mg/kg每日灌胃，持续28 d）；采用天狼星红染色评估心肌纤维化程度，Western blot检测心肌组织JAK1 Tyr1034/Tyr1035位点的磷酸化水平，染色质免疫共沉淀（ChIP）实验验证STAT3对RhoE的转录调控作用。 结果 筛选获得60个Moldavoside治疗心肌纤维化的交集靶点，富集分析提示JAK1/STAT3为Moldavoside治疗心肌纤维化的核心通路；分子动力学模拟证实Moldavoside可稳定结合JAK1蛋白。天狼星红染色显示，Ang Ⅱ组心肌纤维化面积较对照组显著升高（5.013±0.517 vs 1.021±0.156，$P<0.05$），Ang Ⅱ+Moldavoside组较Ang Ⅱ组显著降低（1.060±0.189 vs 5.013±0.515，$P<0.05$）；Western blot结果显示，Ang Ⅱ+Moldavoside组心肌组织中磷酸化JAK1（Tyr1034/Tyr1035）蛋白相对表达水平较Ang Ⅱ组显著降低（0.412±0.076 vs 1.000±0.099，$P<0.05$）。ChIP实验显示STAT3是RhoE的转录因子。 结论 Moldavoside可能通过抑制JAK1/STAT3-RhoE通路的激活改善心肌纤维化，可作为治疗心肌纤维化新的候选药物。

关键词： Moldavoside； RhoE； 心脏重塑； 网络药理学； 分子动力学模拟； JAK1/STAT3

中图分类号： R542.2 **文献标识码：** A **文章编号：** 1007-6611（2026）08-0875-10 **DOI：**10.13753/j.issn.1007-6611.2026.08.004

Mechanism of Moldavoside alleviating myocardial fibrosis based on network pharmacology and molecular dynamics simulation

ZHANG Bixue[1], SUN Yuanliang[2], WANG Tingting[3], CHENG Zheng[4,5,6#], ZHOU Xintao[7*] (*[1]Department of Otorhinolaryngology, Sixth Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; [2]Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University; [3]Department of Cardiology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University; [4]Department of Cardiology, Sixth Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University; [5]Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University; [6]Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University; [7]Department of Cardiology, Hubei Clinical Research Center of Hypertension, Sinopharm Dongfeng General Hospital; [*]Corresponding author, E-mail: zhouxintao7984@sohu.com; [*]Co-corresponding author, E-mail: chengzheng830504@xjmu.edu.cn*）

Abstract: *Objective* To explore the therapeutic targets and molecular mechanisms of Moldavoside, an active ingredient of the traditional Uyghur herbal medicine Badi Ranjibuya, in ameliorating myocardial fibrosis. *Methods* Network pharmacology was employed to screen intersecting targets between Moldavoside and myocardial fibrosis. A protein-protein interaction network was constructed, and the proteins were analyzed by Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses. Molecular docking and molecular dynamics simulations were performed to evaluate the binding affinity between Moldavoside and the identified key targets. The mice were randomized into control group, angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) group, and Ang Ⅱ+Moldavoside (daily intragastric administration of Moldavoside at 15 mg/kg for 28 consecutive days) group. Myocardial fibrosis area was assessed by Sirius red staining. The phosphorylation level of JAK1 at Tyr1034/Tyr1035 in myocardial tissues was determined by Western blot. Chromatin immunoprecipitation (ChIP) assay was performed to verify the transcriptional regulation of RhoE by STAT3. *Results* A total of 60 intersecting targets of Moldavoside against myocardial fibrosis were identified. Enrichment analyses result indicated that the JAK1/STAT3 pathway

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82070282）；国家自然科学基金青年项目（82200404）；中国博士后基金面上项目（2022MD723777）；黑龙江省博士后基金面上项目（LBH-Z22216）；陕西省重点研发项目（2023-YBSF-346）；新疆维吾尔自治区“天池英才”人才项目：青年博士人才

作者简介：张碧雪，女，1994-03生，硕士，住院医师，E-mail：273011727@qq.com

收稿日期：2026-03-13

was the core signaling pathway mediating the anti-fibrotic effect of Moldavoside. Molecular dynamics simulation results confirmed that Moldavoside could stably bind to the JAK1 protein. Sirius red staining result revealed that the fibrotic area fraction in Ang Ⅱ group was significantly higher than that in control group(5.013±0.517 vs 1.021±0.156, $P<0.05$), whereas it was significantly lower in Ang Ⅱ+Moldavoside group than in Ang Ⅱ group(1.060±0.189 vs 5.013±0.515, $P<0.05$). Western blot results demonstrated that the relative protein expression level of phosphorylated JAK1(Tyr1034/Tyr1035) in myocardial tissues was significantly lower in Ang Ⅱ+Moldavoside group than in Ang Ⅱ group(0.412±0.076 vs 1.000±0.099, $P<0.05$). The ChIP assay result confirmed that STAT3 was a direct transcription regulator of RhoE. *Conclusion* Moldavoside can attenuate myocardial fibrosis by suppressing the activation of JAK1/STAT3-RhoE pathway, suggesting that it can be a novel candidate agent for the targeted therapy of myocardial fibrosis.

Keywords: Moldavoside; RhoE; cardiac remodeling; network pharmacology; molecular dynamics simulation; JAK1/STAT3

心肌纤维化是心脏重塑的重要表现之一[1],以心肌细胞外基质过度沉积、胶原蛋白异常交联、心肌间质重构为主要特征,是心力衰竭患者预后不良、病死率增加的独立危险因素[2]。心肌纤维化的临床治疗效果有限,ACEI/ARBs类药物在临床上广泛用于治疗纤维化在内的各类心肌重构,但阻滞血管紧张素Ⅱ的1型受体抑制心肌细胞自噬流,限制了该类药物的临床应用;螺内酯能够部分缓解心肌纤维化,但恼人的"醛固酮逃逸"现象制约其抗心肌纤维化的疗效[3,4]。

近年来,基于网络药理学和实验验证的中草药及其配方治疗心肌纤维化成为研究的新方向[5,6]。Moldavoside作为新疆维吾尔族传统草药巴迪然吉布亚的有效成分,不仅能通过降低TNF-α水平、抑制LPS诱导的巨噬细胞炎症反应抗动脉粥样硬化;还能通过抑制TGF-β、Smad2和Smad3缓解Ang Ⅱ诱导的血管增殖和迁移[7-10]。Moldavoside亦被报道能够对抗心肌缺血-再灌注损伤、改善心肌能量代谢与氧化应激、降低心肌炎症反应[11,12]。但是,Moldavoside调控心肌纤维化的分子机制及其作用靶点尚不清楚。

RhoE(Rnd3)属于Rho家族中小型鸟苷三磷酸(GTP)结合蛋白的Rnd亚类,已有多项研究证实其在心脏病变进程中扮演重要角色[13]。RhoE参与心肌凋亡等心脏病理改变的发生发展[14,15]。RhoE还能缓解糖尿病心肌病引起的心肌纤维化[15]。鉴于RhoE在心肌纤维化中的关键作用,且有研究报道Moldavoside与STAT3信号通路可能有关,该信号通路调控RhoE的表达[10],因此,本研究将RhoE作为核心靶点。

鉴于Moldavoside抗心肌纤维化的机制不明、RhoE上游调控通路尚未阐明的现状,本研究借助网络药理学与分子动力学模拟开展靶点预测、通过在体和离体实验探究Moldavoside对RhoE信号通路的调控规律,为Moldavoside治疗心肌纤维化奠定理论基础。

1　材料与方法

1.1　生物信息学分析

1.1.1　Moldavoside与心肌纤维化靶点预测及交集筛选　首先使用Batman数据库(http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/),筛选维吾尔族传统草药巴迪然吉布亚的活性成分Moldavoside的相关靶点(筛选的条件为score>20、$P\leqslant0.05$)。针对获取的靶点,采用UniProt网站(https://www.uniprot.org/)进行数据校准,剔除非人源基因与无效重复靶点,最终获得目标靶基因。

在GeneCards(https://www.genecards.org/)、Disgenet数据库(https://www.disgenet.org/)中输入关键词"myocardial fibrosis、cardiac fibrosis"进行检索,获取心肌纤维化的相关靶点。整合2个数据库中获取的靶点、删除重复的基因、获得靶基因列表。将获得的基因输入Uniprot数据库进行校正,最终获取心肌纤维化对应的靶基因。

将Moldavoside相关的靶点与心肌纤维化的靶点予以整合、取交集,通过韦恩图显示共同的靶点。

1.1.2　Moldavoside作用靶点-心肌纤维化靶蛋白互作网络的构建　将共有的基因靶点上传至String数据库(https://string-db.org/),建立"Moldavoside靶蛋白-心肌纤维化靶蛋白"的蛋白质互作网络。选择种属为"智人(Homosapiens)"。利用CytoHubba插件评估该网络的拓扑结构,最终获取Moldavoside治疗心肌纤维化的关键靶点。

1.1.3　GO功能与KEGG通路富集分析　将筛选得到的Moldavoside-心肌纤维化交集基因导入DAVID在线数据库(https://david.ncifcrf.gov/,检索时间:

2026年2月），开展基因本体（GO）功能富集及京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析。采用Fisher精确检验作为富集算法，以Benjamini-Hochberg法进行多重检验校正，设定筛选阈值为校正后$P<0.05$。从生物过程、细胞组分、分子功能3个维度解析交集基因对应的蛋白功能与生物学作用，结合富集结果系统预测Moldavoside干预心肌纤维化的潜在分子作用机制。

1.1.4 分子对接及分子动力学模拟 首先使用Protein Preparation Wizard处理靶蛋白，去除多余的水分子、添加氢原子，优化其几何构型和质子化状态。然后，基于已知的活性口袋定义对接网格，设置中心并优化网格参数。通过Receptor Grid Generation选择处理后的靶蛋白作为受体；在GlideXP对接模块中选择Moldavoside作为配体。应用XP模式进行精准分子对接。计算GlideScore并评估氢键、疏水作用等结合模式。

对接完成后，分析配体的最低能量构象，观察关键的相互作用，并筛选最优对接结果。后续通过MM-GBSA计算结合自由能或进行分子动力学模拟以验证复合物的稳定性，据此进一步完成优化。

采用Schrödinger软件进行分子动力学模拟：首先需要加载分子结构并检查其完整性。进入SystemBuilder栏，在Solvation选项卡中选择溶剂模型，设定立方模拟盒，设定缓冲区（Buffer），确保体系有足够的水分子。中和电荷、并添加0.15 mol/L的NaCl以模拟体内环境。随后，选择力场、优化模拟盒大小、能量最小化以优化体系结构、在恒体积-恒温（NVT）条件下平衡体系、确保温度稳定。最后，进行分子动力学模拟以分析蛋白质结构的变化及相互作用。

1.2 *动物实验验证*

1.2.1 材料与试剂 SPF级雄性C57BL/6J小鼠16只，8~10周龄，20~22 g，购自西安交通大学实验动物中心，动物生产许可证号：SCXK（陕）2023-002，动物使用许可证号：SYXK（陕）2023-004。小鼠于SPF级动物房饲养，恒温（22±2）℃、恒湿50%±5%，12 h/12 h光暗循环，自由摄食饮水，所有动物实验操作经西安交通大学医学部动物伦理委员会审批通过（伦理审批号：2020062）。

Moldavoside（标准品，纯度≥98%，货号：4291-60-5）购自湖北萃园生物科技有限公司；血管紧张素Ⅱ（Ang Ⅱ，货号：05-23-0101）购自Sigma公司；RIPA裂解液（货号：P0013B）、BCA蛋白定量试剂盒（货号：P0039）购自碧云天生物技术有限公司；磷酸化JAK1抗体（Phospho-Y1034/Y1035，货号：ab203784）、JAK1抗体（货号：ab324683）、STAT3抗体（货号：ab68153）购自Abcam公司；GAPDH内参抗体（货号：10494-1-AP）、HRP标记山羊抗兔二抗（货号：RGAR001）购自Proteintech公司；ChIP试剂盒（ChIP Plus Sonication Chromatin IPKit，货号#56383）购自Cell Signaling Technology公司；0.45 μm的PVDF膜（货号：RA045）购自武汉恩玑生命科技有限公司；ECL化学发光液（货号：WBKLS0100）购自Millipore公司。

微量渗透泵（Alzet公司，货号：#2006）；凝胶成像系统（UVP公司，型号：UVP Vision Works TMLS）；电泳仪和湿转转膜系统（Bio-Rad公司，Mini-PROTEAN®Tetra电泳槽）；偏振光显微镜（卡尔蔡司公司，型号：AxioScopeA1）；PCR扩增仪（Thermo Fisher公司，型号：VeritiPro96）；高速冷冻离心机（Thermo公司，型号：Fresco21）。

1.2.2 动物模型的构建、分组及干预处理 将12只SPF级C57BL/6J小鼠适应性饲养1周后，采用随机数字表法分为3组，每组4只。对照组小鼠皮下埋植生理盐水微量渗透泵（流速为0.15 μL/h），每日给予15 mg/kg生理盐水灌胃，持续干预28 d；心肌纤维化模型组（Ang Ⅱ组）小鼠皮下埋植含Ang Ⅱ的微量渗透泵（流速为0.15 μL/h，对应的灌注浓度为12 μg/μL），每日给予15 mg/kg生理盐水灌胃，持续干预28 d；Ang Ⅱ+Moldavoside组小鼠皮下埋植含Ang Ⅱ的微量渗透泵（灌注剂量同模型组），每日给予15 mg/kg的Moldavoside灌胃，持续干预28 d[16]。干预结束后，小鼠麻醉处死，迅速摘取心脏，部分心肌组织置于4%多聚甲醛固定，用于组织病理染色；剩余心肌组织液氮速冻后-80 ℃冻存，用于后续的蛋白提取与分子生物学检测。

1.2.3 天狼星红染色评估心肌纤维化 取4%多聚甲醛固定的心肌组织，常规脱水、透明、石蜡包埋，制备4 μm厚度石蜡切片；切片常规脱蜡至水，细胞核复染后，浸入天狼星红染液中室温染色1 h；0.5%醋酸水溶液冲洗切片以去除背景染色，梯度乙醇脱

水、二甲苯透明、中性树胶封片；通过偏振光显微镜观察心肌组织的胶原沉积情况；ImageJ软件定量分析心肌纤维化面积占比以评估心肌纤维化程度。

1.2.4　Western blot检测JAK1/STAT3/RhoE通路相关靶点　收集冻存的心肌组织，采用强RIPA裂解液提取心肌蛋白。采用BCA法进行蛋白质定量。制备15% SDS-PAGE进行凝胶电泳、使用湿转法予以转膜，采用PBST漂洗PVDF膜3次，使用5%的脱脂奶粉配置封闭液，室温下封闭1 h。采用一抗稀释液将JAK1抗体稀释1 000倍，4 ℃孵育过夜。加入HRP标记的二抗（山羊抗兔），37 ℃孵育1 h。加入ECL发光液，采用UVP Vision Works TMLS凝胶成像仪检测信号，并根据蛋白表达强度调整曝光时间进行拍照记录，采用ImageJ软件对条带的灰度值进行半定量分析。

1.2.5　染色质免疫共沉淀（ChIP）实验　参照试剂盒说明书完成ChIP实验操作。取小鼠心肌组织并分离细胞核，采用超声处理将染色质片段化至100~500 bp；分别加入阴性对照IgG与STAT3抗体进行免疫沉淀反应。向免疫沉淀复合物中加入无DNase的蛋白酶K，65 ℃条件下孵育8 h，彻底解除蛋白-DNA交联。交联解除后，使用DNA纯化试剂盒回收DNA，并采用PCR技术进行扩增。ChIP所用引物序列如下：上游引物5′-AGTCTAGGGTGCTTTG-ATTCCG-3′，下游引物5′-TGGAAACTCAACCCT-ACTGCG-3′。PCR产物经琼脂糖凝胶电泳检测，验证转录因子STAT3与RhoE启动子区的结合情况、明确STAT3对RhoE转录水平的调控作用。

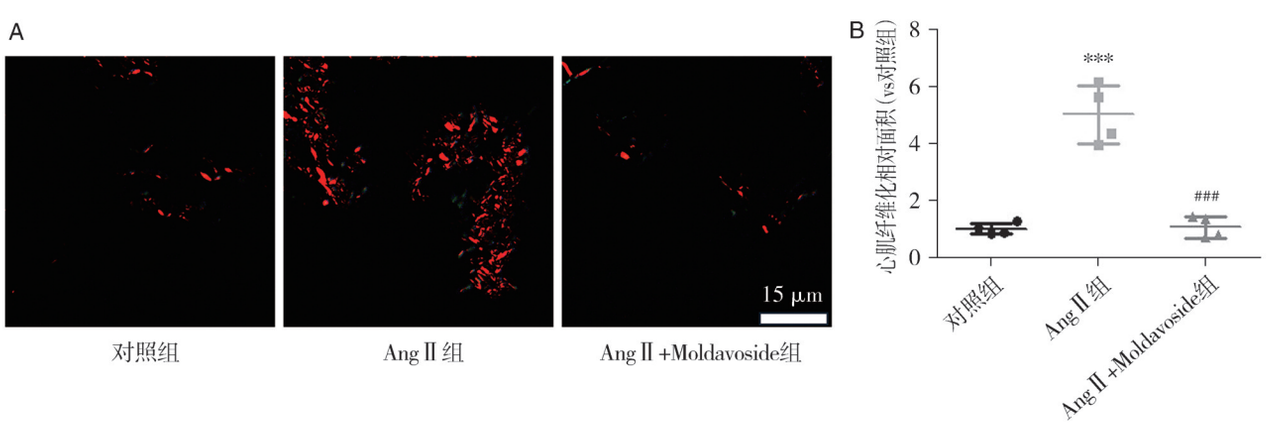
1.3　统计学方法

采用GraphPad Prism 9.0软件进行统计学分析。经方差齐性检验，各组方差齐（P>0.05）。计量资料以均数±标准误（$\bar{X}\pm S_{\bar{X}}$）表示。多组间比较采用单因素方差分析（one-way ANOVA），进一步两两比较采用LSD-t检验；两组间比较采用独立样本Student's t检验。所有检验均为双侧检验，以P<0.05为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　Moldavoside能够改善心肌纤维化

本研究通过Ang Ⅱ诱导小鼠心肌纤维化模型，通过天狼星红染色评估Moldavoside对心肌纤维化的干预效果。结果显示，与对照组相比，Ang Ⅱ组小鼠心肌纤维化程度显著升高（t=7.668，df=6，P<0.001）；与Ang Ⅱ组相比，Ang Ⅱ+Moldavoside组小鼠心肌纤维化程度显著降低（t=7.209，df=6，P<0.001，见图1）。



注：A.心肌天狼星红染色偏振光显微图像（×400）；B.各组心肌纤维化面积相对值的定量统计图。与对照组比较，$^{***}P$<0.001；与Ang Ⅱ组比较，$^{\#\#\#}P$<0.001，n=4。

图1　Moldavoside对Ang Ⅱ诱导小鼠心肌纤维化的影响

Figure 1　Effects of Moldavoside on Ang Ⅱ-induced myocardial fibrosis in mice

2.2　Moldavoside在心肌纤维化治疗中的靶点分析

基于Disgenet数据库获得心肌纤维化的相关靶点10个。在Genecard数据库中获得2 288个心肌纤维化的作用靶点。合并2个数据库，共获得心肌纤维化的靶点2 288个。

将Moldavoside作用靶点与心肌纤维化的靶点相互映射，筛选出60个Moldavoside可能治疗心肌纤维化的靶点（见图2）。

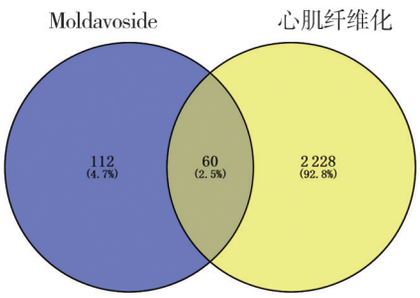


图2 Moldavoside作用于心肌纤维化的潜在靶点的韦恩图

Figure 2 Venn diagram of potential targets of Moldavoside against myocardial fibrosis

2.3 交集靶点蛋白的GO和KEGG富集分析

为了探讨新疆草药巴迪然吉布亚的有效成分Moldavoside调控心肌纤维化的潜在机制，本研究针对筛选获得的药物-疾病交集靶点，依托DAVID在线分析平台（v6.8，2026年2月访问）开展Moldavoside调控心肌纤维化的基因本体（GO）富集分析，系统解析靶点基因的生物学功能与作用过程，并对分析结果进行可视化呈现，结果显示，这些基因显著富集于炎症反应、凋亡调控、细胞外基质纤维化的调节等生物过程（见图3A）。

在此基础上，进一步利用该平台完成京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析，共富集得到73条信号通路。两项分析均采用超几何分布检验，结合Benjamini-Hochberg法进行多重检验校正，设定校正后P（FDR）<0.05为显著性阈值。选取富集排名前30条通路绘制气泡图，结果显示，这些基因主要富集于IL17/IL-6-JAK-STAT3、PI3K/Akt、MAPK等信号通路（见图3B）。

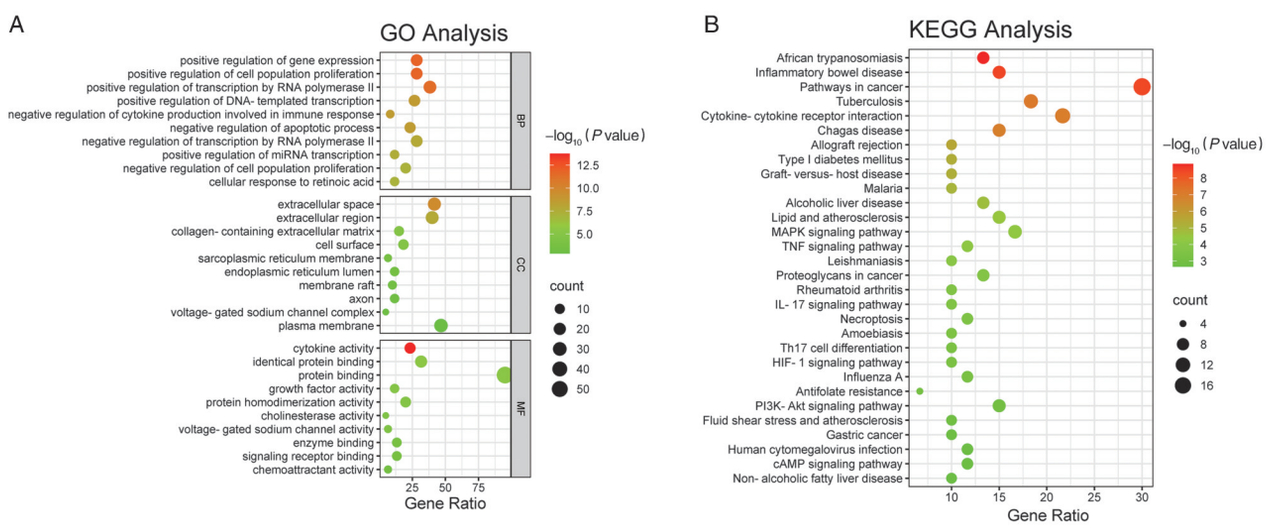


图3 Moldavoside与心肌纤维化交集靶点的GO和KEGG分析

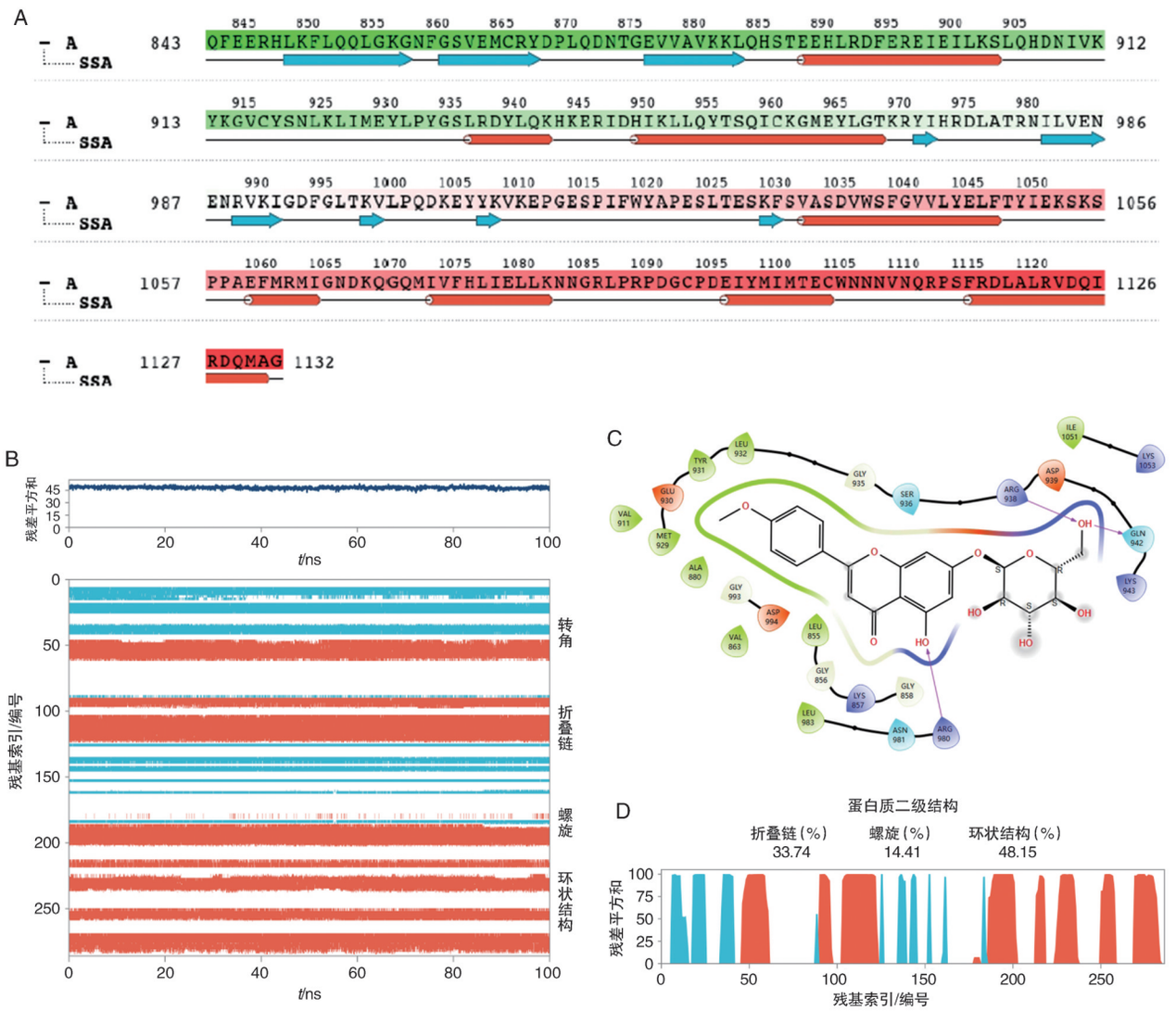
Figure 3 GO and KEGG enrichment analyses of intersecting targets between Moldavoside and myocardial fibrosis

2.4 Moldavoside与JAK1蛋白的分子对接及分子动力学模拟

GO和KEGG富集分析结果显示，JAK可能是Moldavoside作用于心肌纤维化的靶点。采用Schrödinger软件开展分子对接与分子动力学模拟分析，探究Moldavoside与JAK1蛋白的结合能力及复合物构象的稳定性。

首先完成JAK1蛋白结构解析与分子对接分析。结果显示，JAK1蛋白主要由α-螺旋、β-折叠等二级结构元件构成；Moldavoside可与JAK1蛋白活性区域形成稳定结合，二者存在多位点相互作用：如Leu852、Gln853、Asp939、Arg938、Ser936、Asn981、Leu983等（见图4），提示Moldavoside与JAK1具备良好的结合潜力。

在最优对接构象基础上，进一步开展分子动力学模拟，通过均方根偏差（RMSD）、均方根波动（RMSF）及蛋白-配体接触分析，评价复合物的动态结合特征。RMSD结果提示，JAK1-Moldavoside复合物在模拟过程中整体构象趋于稳定；RMSF分析检测配体Moldavoside与JAK1蛋白的残基波动情况，可见结合区域氨基酸残基柔性显著降低，说明Moldavoside结合可有效限制JAK1蛋白局部构象运动；蛋白-配体接触分析进一步明确了二者结合的关键氨基酸残基，如Lys857、Glu930、Leu932等（见图5）。



注：A. JAK1蛋白氨基酸一级序列及二级结构元件分布示意图；B. JAK1蛋白二级结构元件分布图谱；C. Moldavoside与JAK1蛋白结合的二维相互作用图；D. JAK1蛋白二级结构组成。

图4　JAK1蛋白结构特征及其与Moldavoside的分子对接

Figure 4　Structural characteristics of JAK1 protein and its molecular docking analysis with Moldavoside

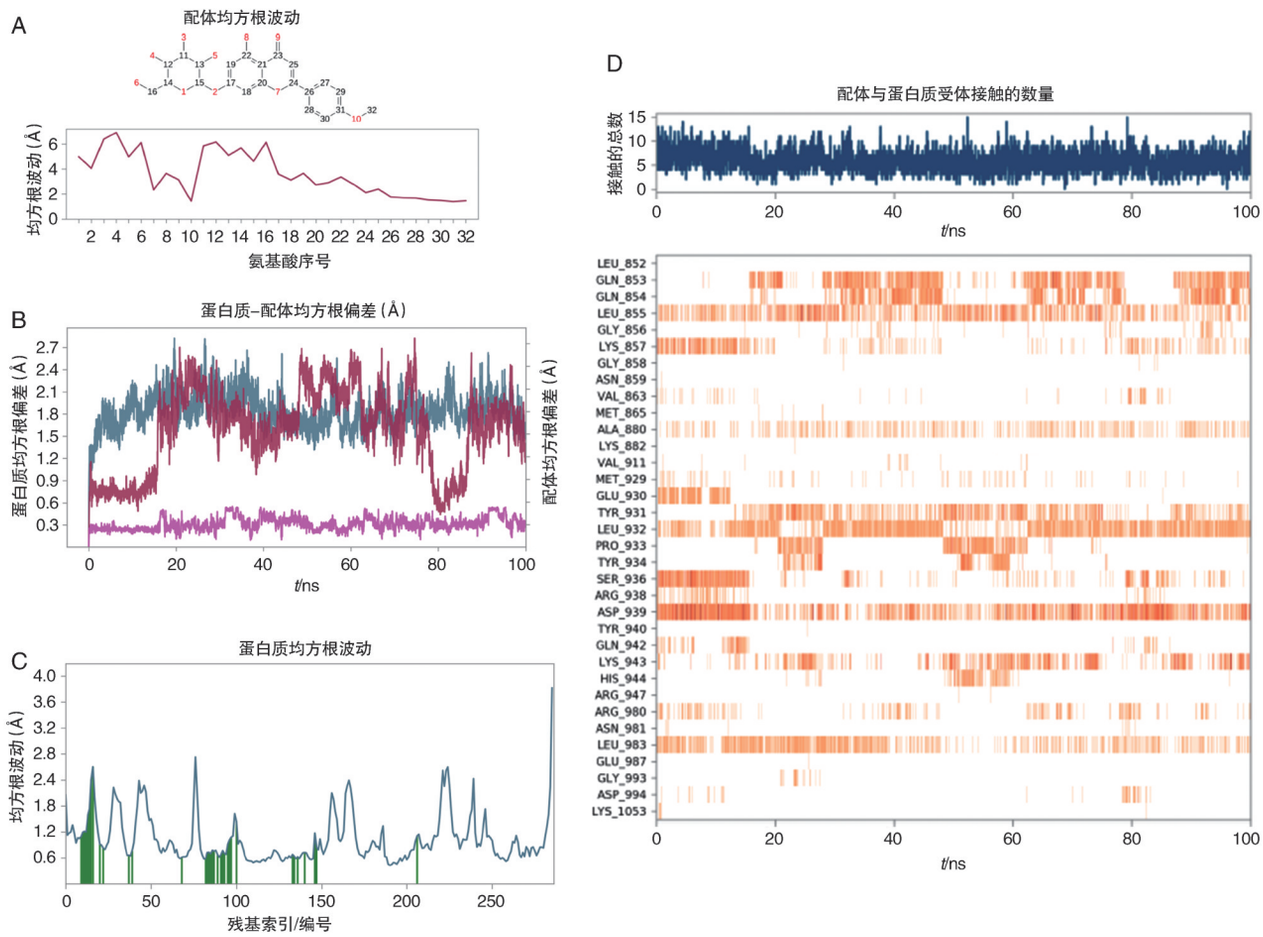
分子对接和动力学模拟结果证实，Moldavoside能够与JAK1蛋白发生稳定结合。

2.5　Moldavoside对JAK1重要磷酸化位点的调控

Western blot结果显示，与Ang Ⅱ组相比，Ang Ⅱ+Moldavoside组的心肌组织磷酸化JAK1（p-JAK1，Tyr1034/Tyr1035）蛋白相对表达水平显著降低（1.000±0.100 vs 0.338±0.049），差异具有统计学意义（t=5.980，df=6，P<0.001。与Ang Ⅱ组相比，Ang Ⅱ+Moldavoside组的心肌组织磷酸化JAK1（p-JAK1，Tyr1034/Tyr1035）/JAK1蛋白相对表达水平降低（1.000±0.148 vs 0.530±0.054），差异具有统计学意义（t=2.982，df=6，P<0.05，见图6）。

2.6　Moldavoside通过JAK1-STAT3通路调控RhoE基因转录

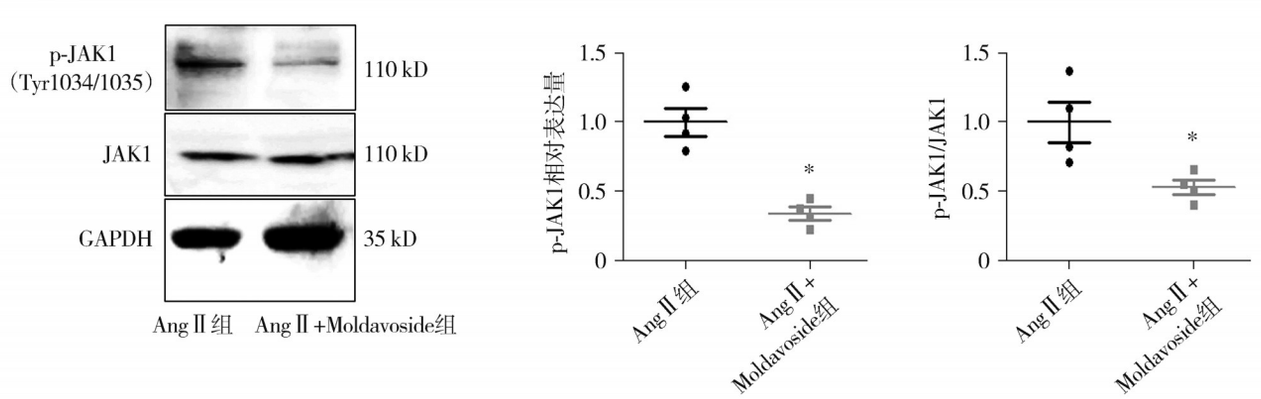
为阐明JAK1-STAT3通路与下游RhoE的上下游调控关系，本研究先通过JASPAR在线数据库（https://jaspar.elixir.no/）开展转录因子预测分析，结果显示，JAK1-STAT3通路下游的STAT3蛋白可能是RhoE的转录因子（见图7A）。在此基础上，采用ChIP-PCR实验验证STAT3与RhoE启动子的结合能力，结果表明，STAT3可与RhoE启动子区稳定结合（见图7B），证实JAK1-STAT3信号通路通过转录水平调控RhoE的表达。



注：A. 配体 Moldavoside 的均方根波动（RMSF）曲线；B. JAK1-Moldavoside 复合物的均方根偏差（RMSD）曲线；C. JAK1 蛋白的均方根波动（RMSF）曲线；D. Moldavoside 与 JAK1 相互作用的接触分析。

图5 分子动力学模拟分析 Moldavoside 与 JAK1 的结合稳定性

Figure 5 Analysis of binding stability between Moldavoside and JAK1 via molecular dynamics simulation



注：与 Ang Ⅱ组比较，*P<0.05。

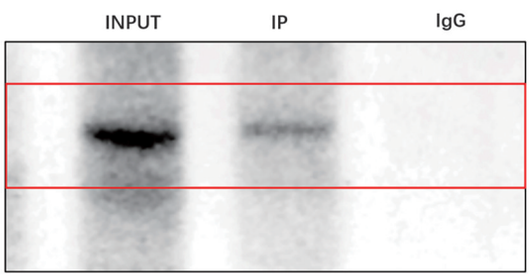
图6 Moldavoside 对 Ang Ⅱ诱导心肌纤维化模型中 JAK1（Tyr1034/Tyr1035）位点磷酸化的影响（n=4）

Figure 6 Effects of Moldavoside on JAK1 phosphorylation in Ang Ⅱ-induced myocardial fibrosis mice (n=4)

A

Matrix ID	Name	Score	Relative score	Sequence ID	Start	End	Strand	Predicted sequence
MA0481.1	MA0481.1.FOXP1	16.59748	0.94320923	NC_000002.12:c150489695-150487695	389	403	+	AACAAGTAAACAAAC
MA0144.1	MA0144.1.Stat3	15.89128	0.9800704	NC_000002.12:c150489695-150487695	1222	1231	+	TTCCGGGAAG
MA0137.4	MA0137.4.STAT1	15.4756155	0.9987371	NC_000002.12:c150489695-150487695	1222	1230	+	TTCCGGGAA
MA0148.3	MA0148.3.FOXA1	15.0138645	0.959036	NC_000002.12:c150489695-150487695	691	705	-	TCTGTGTTTACACAA
MA0047.3	MA0047.3.FOXA2	14.779597	0.9909671	NC_000002.12:c150489695-150487695	392	402	+	AAGTAAACAAA
MA0518.2	MA0518.2.Stat4	14.738721	0.98241985	NC_000002.12:c150489695-150487695	1222	1231	+	TTCCGGGAAG

B



注：A. Jasparprogram 预测 RhoE 重要的转录因子；B. ChIP-PCR 实验验证 STAT3 与 RhoE 启动子的结合关系；INPUT 代表原液的样本、IP 代表染色质免疫共沉淀的样本、IgG 代表阴性对照 IgG 抗体共沉淀的样本。

图 7　JAK1-STAT3 通路对 RhoE 转录水平的影响

Figure 7　Regulatory effect of JAK1-STAT3 pathway on RhoE transcription

3　讨论

心肌纤维化是高血压、心肌梗死等心脏疾病进展至终末期的共同病理改变，以细胞外基质过度沉积和心肌间质重构为特征，是心力衰竭预后不良的独立危险因素，目前临床治疗手段十分有限[2]。JAK1/STAT3 信号通路是介导心肌纤维化发生发展的经典促纤维化通路，靶向抑制 JAK1/STAT3 通路成为治疗心肌纤维化的关键[17-20]。但现有 JAK1 抑制剂（如巴瑞替尼）长期应用可诱发严重感染、血栓及恶性肿瘤等不良反应，极大限制了其临床应用[21,22]。新疆维吾尔族传统草药巴迪然吉布亚的活性成分 Moldavoside 已被证实具有抗炎、抗血管平滑肌增殖及改善心肌缺血再灌注损伤等多重心血管保护作用[7-12]。但其是否靶向 JAK1/STAT3 通路改善心肌纤维化，尚有待探索。

本研究首先借助网络药理学技术，对 Moldavoside 与心肌纤维化的交集靶点进行筛选，共得到 60 个潜在作用靶点；进一步通过 GO 功能与 KEGG 通路富集分析发现，JAK1/STAT3 信号通路可能是 Moldavoside 发挥药效的通路，这一结果与现有文献中 JAK1/STAT3 通路参与心肌纤维化的结论相互印证[17,18]。分子对接与分子动力学模拟结果从原子水平证实，Moldavoside 可与 JAK1 蛋白活性口袋形成稳定结合，二者相互作用模式良好，从分子层面证实 JAK1 是 Moldavoside 的直接作用靶点，也为解释该化合物靶向调控 JAK1/STAT3 通路提供了结构生物学依据。本研究通过 Ang Ⅱ 诱导小鼠心肌纤维化模型，经天狼星红染色定量检测发现，Moldavoside 干预后小鼠心肌胶原沉积量显著下降，心肌纤维化病变得到明显改善，提示 Moldavoside 具有抗心肌纤维化作用。Western blot 检测结果进一步发现，Moldavoside 可显著下调 JAK1 蛋白 Tyr1034/Tyr1035 位点的磷酸化水平，抑制 JAK1 活化，进而阻断下游 JAK1/STAT3 信号通路传导。Moldavoside 的作用模式与化学类 JAK1 抑制剂相似，但依托天然产物属性规避了化学药物的毒副作用[23-25]。

既往研究已证实小 G 蛋白 RhoE（Rnd3）抑制心

肌凋亡、心肌炎症反应及心肌纤维化，是心脏病理损伤中的重要功能分子[14,15]，但RhoE的转录调控机制一直尚未阐明，也暂无天然药物靶向调控RhoE的报道。本研究先利用JASPAR数据库进行生物信息学预测STAT3是RhoE的潜在转录因子；后续ChIP-PCR实验进一步证实STAT3可能正向调控RhoE的转录。据此，本研究提出Moldavoside→JAK1/STAT3通路→RhoE→心肌纤维化的分子调控轴。从基础理论层面，本研究探索了该调控轴在心肌纤维化中的作用，揭示了RhoE潜在的转录调控机制，为心肌纤维化的机制研究提供了新思路。相较于巴瑞替尼等不良反应突出的化学JAK1抑制剂，Moldavoside作为天然民族药活性成分，具备安全性高、来源广泛、开发潜力大等优势[21-25]。

本研究也存在一定局限性。首先，本研究仅开展了整体动物实验，未在细胞水平构建体外纤维化模型，也未设计基因回补实验，暂时无法从细胞层面明确JAK1/STAT3-RhoE通路之间的因果调控关系。其次，本研究重点聚焦JAK1/STAT3-RhoE单一核心通路，未探究该通路与TGF-β/Smad、Notch等经典纤维化通路之间的交叉对话与网络调控关系，对心肌纤维化复杂信号网络的解析仍不够全面。此外，本研究仅采用常规动物模型进行药效验证，尚未构建RhoE基因敲除或过表达基因编辑小鼠，无法深入分析RhoE在Moldavoside抗纤维化效应中的决定性作用。故本课题组将从以下几个方面进行研究：在基础机制研究方面，将构建心肌成纤维细胞体外纤维化模型，开展细胞水平干预及rescue实验，验证通路上下游的因果关系；同时制备RhoE基因编辑小鼠模型，明确RhoE的功能作用，并探索多条纤维化信号通路之间的交互调控机制，完善分子调控网络。在药效学研究方面，拟设置不同给药梯度与干预周期，探究Moldavoside抗心肌纤维化的剂量-效应关系及长期用药安全性。在转化研究层面，依托现有成熟的成分纯化技术，进一步优化Moldavoside的提取、制备工艺，并逐步开展多中心、大样本的临床随机对照试验（RCTs），推动巴迪然吉布亚及Moldavoside从基础实验走向应用研发，让传统民族药在心血管疾病治疗领域发挥更大价值。

综上，新疆维吾尔族传统草药巴迪然吉布亚的活性成分Moldavoside可能通过抑制JAK1蛋白的磷酸化阻遏JAK1/STAT3通路的激活、进而调控RhoE基因转录、改善Ang Ⅱ诱导的小鼠心肌纤维化。Moldavoside有望成为心肌纤维化的新型候选药物，为新疆维吾尔族传统草药的现代化研究、特色民族药的临床转化提供了有力的实验支撑。

参考文献：

[1] Vecchiato M, Palermi S, Zamodics M, *et al*. Cardiovascular implications of the enhanced games: performance enhancing drugs in competition and recreation[J]. Sports Med Open, 2026, 12(1): 48.

[2] Piwowar A, Zolbach Z, Rydzek J, *et al*. Stem cells and their derivatives in cardiac fibrosis therapy: challenges and perspectives[J]. Cells, 2026, 15(8): 1-24.

[3] Cheng Z, Zhang M, Hu J, *et al*. Mst1 knockout enhances cardiomyocyte autophagic flux to alleviate angiotensin Ⅱ-induced cardiac injury independent of angiotensin Ⅱ receptors[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 125: 117-128.

[4] Prasad D, Drysch A, Upadhyay D, *et al*. The story of aldosterone escape[J]. J Am Soc Nephrol, 2026, 37(1): 164-171.

[5] 何佳玲，徐静玲，岳佳伟，等.基于网络药理学及实验验证探讨解毒护心方调控TGF-β1/p38 MAPK/NF-κB通路改善高血压心衰的作用机制[J].中国中药杂志，2026, 51(4): 1128-1140.

[6] Liu K, Zheng L, Huang QY, *et al*. Natural product library screening identifies darutigenol for the treatment of myocardial infarction and ischemia/reperfusion injury[J]. Chin Med, 2025, 20(1): 90.

[7] Nam KW, Kim J, Hong JJ, *et al*. Inhibition of cytokine-induced IkappaB kinase activation as a mechanism contributing to the anti-atherogenic activity of tilianin in hyperlipidemic mice[J]. Atherosclerosis, 2005, 180(1): 27-35.

[8] Shen W, Anwaier G, Cao Y, *et al*. Atheroprotective mechanisms of tilianin by inhibiting inflammation through down-regulating NF-κB pathway and foam cells formation[J]. Front Physiol, 2019, 10: 825.

[9] Cao W, Hu N, Yuan Y, *et al*. Effects of tilianin on proliferation, migration and TGF-β/smad signaling in rat vascular smooth muscle cells induced with angiotensin Ⅱ[J]. Phytother Res, 2017, 31(8): 1240-1248.

[10] Kim SH, Hong JH, Yang WK, *et al*. Herbal combinatorial medication of Glycyrrhiza glabra, Agastache rugosa containing glycyrrhizic acid, tilianin inhibits neutrophilic lung inflammation by affecting CXCL2, interleukin-17/STAT3 signal pathways in a murine model of COPD[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 926.

[11] Tian L, Cao W, Yue R, *et al*. Pretreatment with tilianin improves mitochondrial energy metabolism and oxidative stress in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury via AMPK/SIRT1/PGC-1 alpha signaling pathway[J]. J Pharmacol Sci, 2019, 139(4): 352-360.

[12] Yin S, Han K, Wu D, *et al*. Tilianin suppresses NLRP3 inflammasome activation in myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibition of TLR4/NF-κB and NEK7/NLRP3[J]. Front Pharma-

col, 2024, 15: 1423053.

[13] Lin X, Liu B, Yang X, *et al*. Genetic deletion of Rnd3 results in aqueductal stenosis leading to hydrocephalus through up-regulation of notch signaling[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(20): 8236-8241.

[14] Jie W, Andrade KC, Lin X, *et al*. Pathophysiological functions of Rnd3/RhoE[J]. Compr Physiol, 2015, 6(1): 169-186.

[15] Zhang Y, Cao Y, Zheng R, *et al*. Fibroblast-specific activation of Rnd3 protects against cardiac remodeling in diabetic cardiomyopathy via suppression of Notch and TGF-β signaling[J]. Theranostics, 2022, 12(17): 7250-7266.

[16] Cheng Z, Zhang M, Hu J, *et al*. Cardiac-specific Mst1 deficiency inhibits ROS-mediated JNK signaling to alleviate Ang Ⅱ-induced cardiomyocyte apoptosis[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(1): 543-555.

[17] Xin P, Xu X, Deng C, *et al*. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106210.

[18] Xue C, Yao Q, Gu X, *et al*. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 204.

[19] Li W, Liu J, Jiao R, *et al*. Baricitinib alleviates cardiac fibrosis and inflammation induced by chronic sympathetic activation[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 140: 112894.

[20] Wang X, Chen J, Shen Y, *et al*. Baricitinib protects ICIs-related myocarditis by targeting JAK1/STAT3 to regulate macrophage polarization[J]. Cytokine, 2024, 179: 156620.

[21] Yoon J, Kim S, Yang BR, *et al*. Cardiovascular adverse events of JAK versus TNF inhibitors using the Korean pharmacovigilance database[J]. Cardiology, 2026, 30: 1-10.

[22] Gwag HE, Park M, Park SY, *et al*. Real-world effectiveness and safety of abrocitinib in patients with atopic dermatitis: a 16-week single-center retrospective cohort study compared with upadacitinib and baricitinib[J]. Dermatol Ther, 2026, 16(3): 1813-1830.

[23] Ono R, Falcão LM. Hypertensive heart disease and HFpEF: what we have learned in the last decade[J]. Am J Cardiol, 2026, 270: 113-119.

[24] Flores-Flores A, Hernández-Abreu O, Rios MY, *et al*. Vasorelaxant mode of action of dichloromethane-soluble extract from Agastache mexicana and its main bioactive compounds[J]. Pharm Biol, 2016, 54(12): 2807-2813.

[25] Hernández-Abreu O, Torres-Piedra M, García-Jiménez S, *et al*. Dose-dependent antihypertensive determination and toxicological studies of tilianin isolated from Agastache mexicana[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 146(1): 187-191.

（责任编辑：阮爱萍）