

# 基于蛋白质组学揭示MYOF在肾纤维化中的作用及潜在药物分析



余仁澎<sup>1</sup>, 万欣荣<sup>1</sup>, 王梓豪<sup>1</sup>, 向伶俐<sup>1</sup>, 向涯碟<sup>1,2</sup>, 曾宪涛<sup>1,3</sup>

1. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
2. 武汉大学中南医院肾病内科 (武汉 430071)
3. 武汉大学中南医院湖北省泌尿系统疾病重点实验室 (武汉 430071)

**【摘要】目的** 基于蛋白质组学筛选驱动肾纤维化的核心靶点, 并利用虚拟筛选技术鉴定潜在天然产物抑制剂。**方法** 建立小鼠单侧输尿管梗阻 (UUO) 模型, 基于小鼠肾脏组织蛋白质组学数据, 应用加权基因共表达网络分析 (WGCNA) 识别与肾纤维化表型高度相关的基因模块, 并结合 Lasso 回归筛选关键致病基因。经临床数据集验证后, 利用虚拟筛选鉴定靶向蛋白的天然小分子。**结果** UUO 后小鼠肾脏组织肾纤维化相关标志物表达水平显著升高。WGCNA 分析显示包含 1 632 个基因的 Turquoise 模块与肾纤维化表型显著正相关, Lasso 回归筛选出 MYOF 为核心致病基因。公共数据集显示 MYOF 在慢性肾脏病患者中显著升高, 此外, 其表达水平与肾间质纤维化程度成正比, 与肾功能成反比。分子对接显示桔梗皂苷 D3、知母皂苷 BII、管花苷 A 与 MYOF 蛋白具有较强的亲和力。**结论** MYOF 可能是驱动肾纤维化的关键致病分子, 桔梗皂苷 D3 等天然产物有望成为靶向该分子的抗纤维化候选药物。

**【关键词】** 慢性肾脏病; 肾纤维化; 蛋白质组学; MYOF; 天然产物; 虚拟筛选

**【中图分类号】** R692 **【文献标识码】** A

## Revealing the role of MYOF in renal fibrosis based on proteomics and potential drug analysis

YU Renpeng<sup>1</sup>, WAN Xinrong<sup>1</sup>, WANG Zihao<sup>1</sup>, XIANG Lingjun<sup>1</sup>, XIANG Yadie<sup>1,2</sup>, ZENG Xiantao<sup>1,3</sup>

1. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Department of Nephrology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

3. Hubei Key Laboratory of Urinary System Diseases, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding authors: XIANG Yadie, Email: Yadiexiangxyd@163.com; ZENG Xiantao, Email: zengxiantao1128@163.com

**【Abstract】Objective** To identify the core targets driving renal fibrosis based on proteomics and identify potential natural product inhibitors using virtual screening technology. **Methods** A unilateral ureteral obstruction (UUO) model was established. Based on proteomics data of kidney tissue, weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) was applied to

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202512205

基金项目: 武汉大学中南医院科技创新培育基金项目 (CXPY2025119)

通信作者: 向涯碟, 博士, Email: Yadiexiangxyd@163.com

曾宪涛, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zengxiantao1128@163.com

identify gene modules highly correlated with the phenotype of renal fibrosis, and Lasso regression was combined to screen key genes. After validation by clinical datasets, natural small molecules targeting this protein were identified through virtual screening. **Results** The expression levels of renal fibrosis-related markers in the renal tissues of UUO mice were significantly upregulated. WGCNA analysis showed that the Turquoise module containing 1,632 genes was significantly positively correlated with the renal fibrosis phenotype. Further Lasso regression was used to screen *MYOF* as the core gene. Public datasets indicate that the expression level of *MYOF* was significantly elevated in patients with chronic kidney disease, and it was positively correlated with the degree of renal interstitial fibrosis while negatively correlated with renal function. Molecular docking showed that platycodin D3, timosaponin BII, and tubuloside A exhibited a strong binding affinity for *MYOF* protein. **Conclusion** *MYOF* may be a key pathogenic molecule driving renal fibrosis, and natural products such as platycodin D3 hold promise as anti-fibrotic drug candidates targeting this molecule.

**【Keywords】** Chronic kidney disease; Renal fibrosis; Proteomics; *MYOF*; Natural product; Virtual screening

2021 年全球疾病负担研究显示, 全球慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患病人数高达 3.59 亿, 且相关死亡率呈持续上升趋势, 对全球公共卫生系统带来沉重负担<sup>[1]</sup>。糖尿病、高血压、肾小球肾炎等多种病因均可引发 CKD, 但肾纤维化是驱动 CKD 持续进展的共同病理环节<sup>[2-3]</sup>。肾纤维化是一种异常的损伤修复反应, 涉及多种细胞类型与复杂信号网络的异常调控。其中成纤维细胞过度活化和 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号轴紊乱最为关键, 可导致细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度沉积、肾脏正常组织结构破坏与功能丧失, 最终导致 CKD 进展至终末期肾病<sup>[4]</sup>。因此, 阐明肾纤维化的分子驱动因素并确定有效的干预措施对治疗 CKD 具有重要意义。

目前, CKD 标准治疗药物 (如肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂) 主要依靠调节血流动力学延缓疾病进展, 而靶向纤维化药物受限于药效不足和长期应用毒性, 难以推广<sup>[5-6]</sup>。在此背景下, 天然产物成为极具前景的药物研发新方向。美国食品药品监督管理局已经批准抗疟药青蒿素和紫杉醇等多种天然产物及其衍生物作为临床药物使用<sup>[7]</sup>。与人工合成的单靶点药物相比, 天然小分子能同时调节代谢、炎症和抗氧化等多种信号通路, 且安全性良好<sup>[8-9]</sup>。本研究基于小鼠单侧输尿管梗阻 (unilateral ureters obstruction, UUO) 肾纤维化模型, 识别 CKD 进展中的潜在治疗靶点, 并利用虚拟筛选技术鉴定可与靶点对接的天然产物, 旨在为靶向肾纤维化、治疗 CKD 提供新型药物策略。

## 1 材料与方法

### 1.1 小鼠UUO模型的建立

雄性 C57BL/6 小鼠, 8~10 周龄, 体重 20~25 g, 购于北京维通利华公司, 实验期间饲养于武汉大学中南医院动物实验中心 SPF 级动物房, 自由活动 and 饮食。适应性饲养一周后, 将 20 只小鼠随机分为假手术 (Sham) 组和 UUO 组, 腹腔注射 1% 戊巴比妥钠对小鼠进行麻醉, UUO 组小鼠开腹后于左侧输尿管上段和近肾下极处进行双重结扎, Sham 组不结扎输尿管, 其余步骤与 UUO 组完全相同。术后第 7 天处死小鼠并收集肾脏组织。本研究已获得武汉大学中南医院动物伦理委员会审批 (批号: ZN2024270)。

### 1.2 Western blot实验

小鼠肾脏组织经研磨裂解后提取总蛋白, BCA 法测定蛋白浓度。将等量蛋白样品与 Marker 加入 SDS-PAGE 凝胶孔中, 90 V 电压浓缩后, 150 V 进行分离电泳, 随后通过湿转法将蛋白转移至甲醇活化的 PVDF 膜上。一抗 4 °C 孵育过夜 (FN, 1 : 10 000, Sigma-Aldrich;  $\alpha$ -SMA, 1 : 10 000, Sigma-Aldrich; *MYOF*, 1 : 1 000, Affinity; GAPDH, 1 : 10 000, 北京锐抗生物科技有限公司), 室温下二抗孵育 1 h, 每次孵育后均用 1 × TBST 充分洗涤 3 次。目的蛋白经 ECL 化学发光试剂反应后, 于暗室中通过 X 射线胶片压片曝光, 经显影、定影处理后获取条带图像, 并使用 ImageJ 软件对图像进行分析。

### 1.3 免疫组织化学分析

小鼠肾组织石蜡切片脱蜡复水后,用3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-甲醇溶液阻断内源性过氧化物酶并进行热介导抗原修复。切片经驴血清(Jackson ImmunoResearch, 017-000-121)封闭,一抗4℃孵育过夜(FN, 1:50, Sigma-Aldrich;  $\alpha$ -SMA, 1:50, Sigma-Aldrich)。洗涤后,二抗室温孵育1h,随后ABC溶液孵育30min, AEC着色剂染色,苏木精进行细胞核染色。通过光学显微镜(OLYMPUS公司)观察拍照并使用ImageJ软件定量阳性染色面积。

### 1.4 马松(MASSON)染色

石蜡切片经二甲苯脱蜡及梯度乙醇复水,使用免疫组化笔于组织周围画一圆圈。圈内滴加100  $\mu$ L Bouin's固定液后置于65℃烘箱孵育3h。水洗褪色后,依次行苏木素染核15min、自来水冲洗返蓝、丽春红染液室温孵育30min后冲洗及苯胺蓝染色8min。随后,切片经1%冰醋酸固色2min,并进行梯度乙醇迅速脱水与透明化处理。最后采用中性快干胶封片,于光学显微镜下观察拍照,并利用ImageJ软件对阳性染色面积进行定量分析。

### 1.5 RNA提取及qPCR分析

使用Trizol从小鼠肾脏组织中提取总RNA。随后,使用Hifair® III 1st Strand cDNA Synthesis SuperMix for qPCR试剂盒(上海翌圣生物科技有限公司)将mRNA逆转录为cDNA。使用Hieff® qPCR SYBR Green Master Mix溶液(上海翌圣生物科技有限公司)进行qPCR分析。鼠源MYOF上游引物序列为5'-CTCGGAGGATCACCAAAGGG-3',下游引物序列为5'-TCTCTTGATTCTCGTGC GG T-3';鼠源GAPDH上游引物序列为5'-CCTTCCGTGTTCTACCC-3',下游引物序列为5'-GGAGTTGCTGTGAAGTCG-3'。

### 1.6 蛋白质组学检测

(1)蛋白质提取与定量:称取20mg肾组织,加入400  $\mu$ L DOC-TCEP裂解液及研磨珠,于研磨仪中充分匀浆。冰浴超声5min后,于95℃下变性5min。离心(15000g, 4℃)收集上清液,采用BCA法进行蛋白质定量。

(2)FASP酶解与肽段制备:采用FASP(Filter-Aided Sample Preparation)进行酶解。取

100  $\mu$ g蛋白质转移至10kDa超滤管中,用50mM碳酸氢铵洗涤5次。按质量比25:1加入胰酶,37℃密封消化16h。离心收集肽段,经真空抽干上清液后密封存于-80℃冰箱。质谱分析前,以0.1%甲酸水溶液复溶,离心取上清液并测定浓度。

(3)质谱检测:采用Nanopro UPLC系统进行色谱分离。色谱条件:流动相A为0.1%甲酸水溶液,B为80%乙腈(含0.1%甲酸)。流速0.25  $\mu$ L/min,进样量500ng。梯度洗脱设置为:0~2min,7%~10%B;2~60min,10%~26%B;60~76min,26%~35%B;76~80min,35%~98%B;80~90min,维持98%B;90~90.1min,98%~7%B;90.1~105min,维持7%B。质谱条件:选用电喷雾离子源正离子模式检测。离子传输管温度250℃,扫描范围为350~1800m/z,分辨率设定为17500。

(4)差异蛋白筛选:差异表达蛋白(differentially expressed proteins, DEPs)筛选标准设定为 $|\log_2 FCI| \geq 0.585$ ,组间 $P < 0.05$ 。

### 1.7 加权基因共表达网络的构建

加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)是一种从高通量基因表达数据中识别共表达模块的方法,已在蛋白质组学数据研究中得到广泛应用<sup>[10-12]</sup>。WGCNA构建基于R 4.5.1软件中的“WGCNA”包。构建网络前通过聚类算法确定有无离群样本,将蛋白组数据经Log<sub>2</sub>转化后进行标准差过滤,阈值设定为0.5。两个模块的相关性超过0.75则被合并为一个模块。为确保共表达网络符合无标度分布特征,计算不同软阈值(Power值)下的无标度拓扑拟合指数(R<sup>2</sup>),将Power值设定为使R<sup>2</sup>首次达到0.8的最小值,此时,WGCNA仍具有较高的平均连通性。为探究共表达模块与UUO之间的关联,计算各模块特征值(主成分分析中的第一主成分)与表型之间的Pearson相关系数,筛选出高度相关的核心模块。此外,为进一步验证蛋白、模块和表型三者之间的相关性,分别计算基因显著性(gene significance, GS)以及模块成员度(module membership, MM)。

### 1.8 富集分析与功能注释

使用DAVID数据库(<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>)数据库进行KEGG通路分析和GO分析。GO富集分析包括三个方面:生物过程(biological

process, BP)、细胞组成 (cellular component, CC) 及分子功能 (molecular function, MF)。

### 1.9 核心基因的筛选

基于 WGCNA 筛选出的 Top 50 基因进行 Lasso 回归分析。使用 R 4.5.1 软件中的“glmnet”包构建 Lasso 逻辑回归模型, 以进一步筛选核心基因。进行 10 折交叉验证以防止过拟合。最佳惩罚参数 ( $\lambda$ ) 值依据最小二项式偏离度确定, 在最佳  $\lambda$  处回归系数不为 0 的基因被确定为特征基因。随后使用 GEO 数据库中的 GSE66494 和 GSE137570 数据集 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 验证 MYOF 表达量与 CKD、纤维化程度、估算肾小球滤过率的相关性。

### 1.10 虚拟筛选

基于 Schrödinger Maestro 14.0 平台进行虚拟筛选。从 Protein Data Bank (PDB) 数据库上获取的 MYOF 蛋白结构经 Protein Preparation Wizard 模块进行预处理 (加氢、去水、除离子及能量优化)。L6000 天然产物库 (15 129 种化合物) 通过 LigPrep 模块完成预处理后输出 3D 结构。采用 Virtual Screening Workflow 模块进行虚拟筛选, 利用 Glide 模块进行分子对接, 依次进行高通量筛

选、标准精度和高精度模式对接, 以 MM-GBSA dG Bind 小于  $-30$  kcal/mol 作为阈值选择对接成功的化合物。

### 1.11 可视化与统计学分析

采用 R 4.5.1 软件对所有数据进行分析 and 可视化。组间比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 小鼠UUO模型的建立

Western blot 及免疫组织化学分析结果显示, 与 Sham 组相比, UUO 组小鼠纤维化相关标志物 (FN 和  $\alpha$ -SMA) 表达显著上调, 胶原纤维显著沉积, 见图 1。以上结果表明, 本研究成功建立了小鼠 UUO 肾纤维化模型。

### 2.2 WGCNA网络的构建

聚类分析显示, Sham 组与 UUO 组呈现出显著的聚类趋势, 表明两组间蛋白质组学特征存在显著差异 (图 2-A)。当 Power 值设置为 9 时,  $R^2$  达到 0.8, 此时共表达网络仍保留了较高的平均连接度 (图 2-B 至 2-C)。WGCNA 模块 - 性状热图显示, Turquoise 基因模块与 UUO 组的模

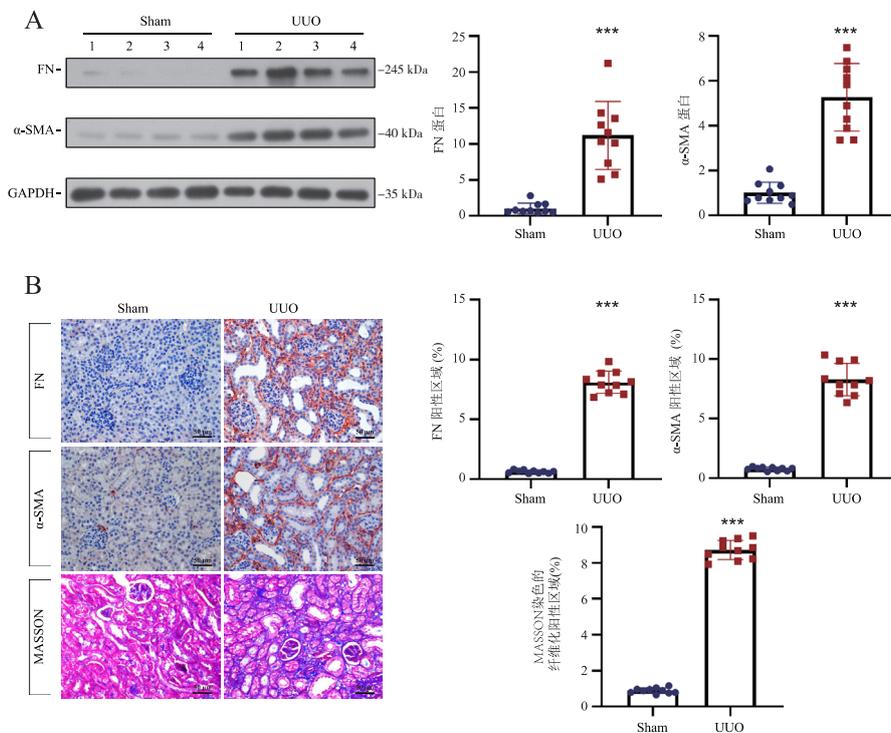


图1 UUO小鼠模型肾脏中纤维化相关标志物表达情况

Figure 1. Expression of fibrosis-related markers in kidney of UUO model

注: A.Sham组和UUO组小鼠肾脏组织中FN和 $\alpha$ -SMA蛋白表达情况及定量分析; B.Sham组和UUO组小鼠肾脏组织中FN和 $\alpha$ -SMA免疫组织化学染色和MASSON染色代表图和定量分析 (400 $\times$ ); \*\*\* $P < 0.001$ 。

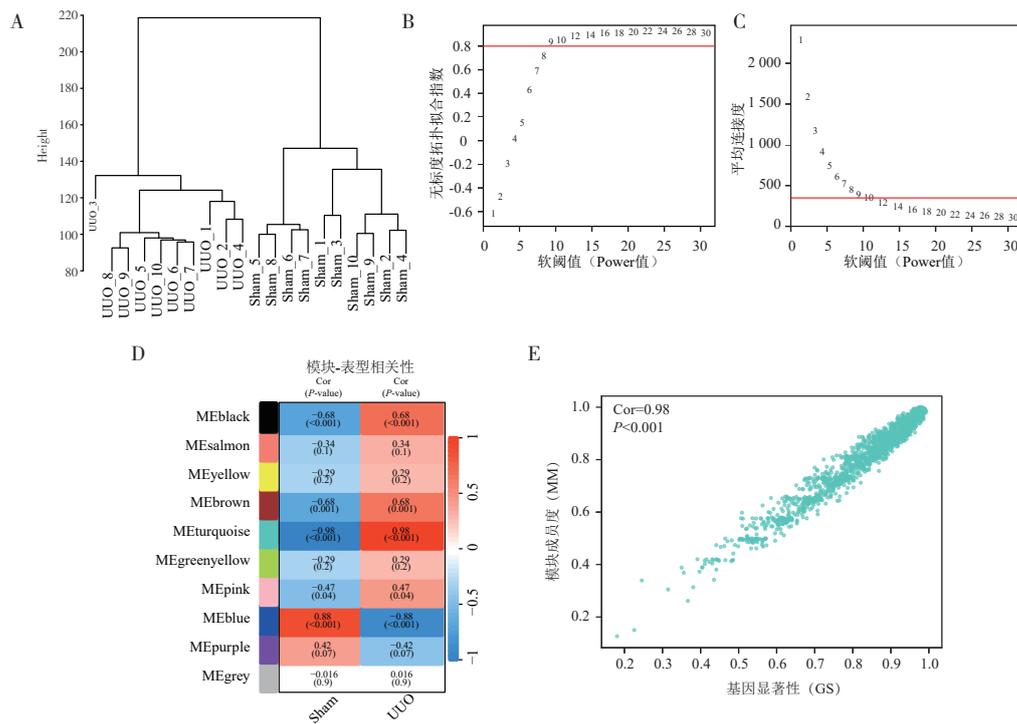


图2 基于小鼠蛋白质组学的WGCNA网络构建

Figure 2. Construction of WGCNA based on mouse proteomics

注: A.基于蛋白质组学的小鼠肾脏样本聚类分析树; B、C.不同Power值下的R<sup>2</sup>值和平均连通性; D.WGCNA识别出的各模块与表型的相关性热图; E.Turquoise模块内MM与GS的相关性散点图。

块特征值呈正相关 ( $r=0.98, P < 0.001$ ), 其中包含 1 632 个基因, 表明 Turquoise 模块可能是最关键的致病基因模块 (图 2-D)。在 Turquoise 模块中, MM 与 GS 呈显著正相关 ( $Cor=0.98, P < 0.001$ ), 见图 2-E。以上结果表明, 在 Turquoise 模块中处于核心地位的基因, 同时也与 Uuo 表型具有高度相关性。

### 2.3 富集分析

蛋白组数据依据  $|\log_2 FCI| \geq 0.585$ , 组间  $P < 0.05$  筛选出 DEPs。DEPs 与 Turquoise 模块取交集最终得到 1 564 个基因。为探究驱动纤维化的潜在机制, 对这些关键基因进行了 KEGG 和 GO 功能富集分析。GO 分析显示, 在 BP 中, 差异基因主要富集于 mRNA 加工 (mRNA processing)、RNA 剪接 (RNA splicing) 以及肌动蛋白细胞骨架组织 (actin cytoskeleton organization)。在细胞组分 CC 层面, 主要集中在细胞质 (cytoplasm)、细胞质基质 (cytosol) 和细胞核 (nucleus)。在 MF 方面, 主要富集于蛋白质结合 (protein binding)、同源蛋白结合 (identical protein binding) 以及 RNA 结合 (RNA binding) 等, 见附件图 1-A。KEGG 通路分析表

明, 差异基因显著富集于肌肉细胞中的细胞骨架 (cytoskeleton in muscle cells)、溶酶体 (lysosome)、黏着斑 (focal adhesion) 以及肌动蛋白细胞骨架调节 (regulation of actin cytoskeleton) 等信号通路, 见附件图 1-B。

### 2.4 关键致病基因的筛选与验证

提取 Turquoise 模块中连接度最高的 Top 50 基因进行 Lasso 回归分析。十折交叉验证确定最小二项式偏差对应的最佳  $\lambda$  后 (图 3-A 至 3-B), 最终筛选出 3 个关键生物标志物: MYOF、BAP18、CD68, 其中 MYOF 的系数值最高, 表明其在模型中具有最大的预测权重 (图 3-C)。转录组数据集 GSE66494 进一步证实了 MYOF 在 CKD 患者肾脏中表达显著升高 (图 3-D)。进一步分析数据集 GSE137570 发现, MYOF 表达量与肾小管间质纤维化百分比呈正相关 ( $r=0.612, P < 0.001$ ), 与估算肾小球滤过率呈负相关 ( $r=-0.776, P < 0.001$ ) (图 3-E 至 3-F)。qPCR 及 Western blot 结果提示, MYOF 表达水平在 Uuo 模型小鼠肾脏组织中显著上调 (图 3-G 至 3-I)。以上结果表明 MYOF 可能是驱动肾纤维化的关键致病基因。

### 2.5 基于关键致病基因的潜在药物分析

为筛选可靶向 MYOF 治疗肾纤维化的潜在天然小分子化合物，基于 L6000 天然产物化合物库进行虚拟筛选和分子对接。与 MYOF 结合亲和力排名前 10 的化合物的结合能均 <math>-5 \text{ kcal/mol}</math>

(表1)。与 MYOF 结合亲和力排名前 3 的化合物分别为桔梗皂苷 D3、知母皂苷 BII、管花苷 A，能有效结合 MYOF 活性位点，并可能发挥抑制剂功能，有望成为靶向 MYOF 治疗肾纤维化的候选药物(附件图 2-A 至 2-C)。

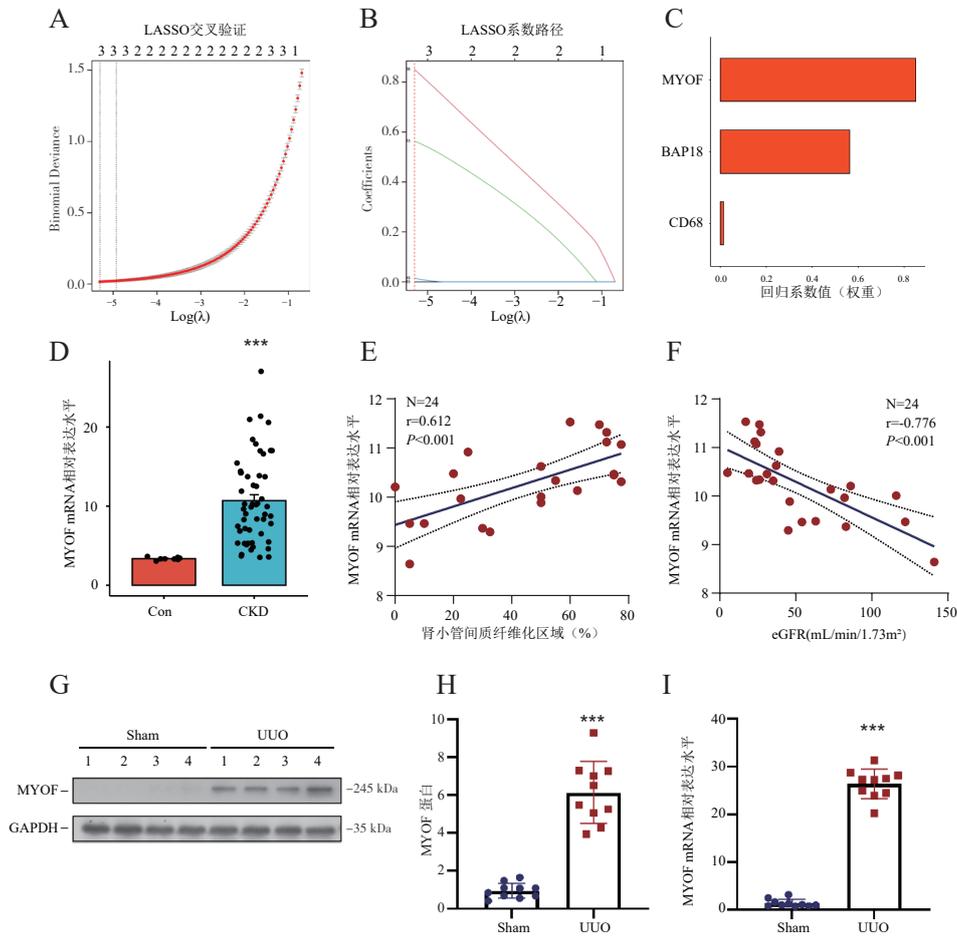


图3 关键生物标志物的筛选及相关性验证

Figure 3. Screening of key biomarkers and verification of correlation

注: A.Lasso回归交叉验证曲线; B.回归系数路径图; C.MYOF、BAP18、CD68系数权重分布; D.对照组与CKD组患者肾脏组织中MYOF mRNA表达水平; E、F.MYOF与肾小管间质纤维化程度和估算肾小球滤过率的相关性; G、H.Sham组和UUO组小鼠肾脏组织中MYOF蛋白表达情况及定量分析; I.Sham组和UUO组小鼠MYOF mRNA表达量; \*\*\* $P < 0.001$ 。

表1 与MYOF结合亲和力排序前10的天然化合物列表

Table 1. List of top 10 natural compounds with MYOF binding affinity

排序	天然化合物	MM-GBSA结合自由能 (kcal/mol)	XP对接打分 (kcal/mol)
1	桔梗皂苷 D3	-74.64	-12.60
2	知母皂苷 BII	-63.04	-11.51
3	管花苷 A	-58.39	-11.40
4	常春藤皂苷 D	-60.44	-11.31
5	氟托莫糖苷 A	-66.16	-11.30
6	金石蚕苷	-67.06	-11.13
7	巴利森苷	-51.93	-10.61
8	番泻苷 C	-47.29	-10.50
9	罗汉果皂苷 III-E	-66.13	-10.34
10	常春藤皂苷 C	-48.48	-10.30

### 3 讨论

本研究利用 UO 小鼠模型的蛋白质组学结果, 通过 WGCNA, 成功识别了与肾脏纤维化表型高度正相关的 Turquoise 模块 (包含 1 632 个基因)。Lasso 回归进一步确定了 MYOF 是该调控网络中处于核心地位的关键基因, 其表达水平与纤维化程度及肾功能恶化密切相关。本研究还通过基于结构的虚拟筛选技术, 成功发掘了多种能够与 MYOF 蛋白形成稳定结合的天然产物抑制剂, 这不仅提示了 CKD 进展的新机制, 也为延缓肾脏纤维化进展提供了全新候选药物。

MYOF 作为 Ferlin 家族的重要成员, 是一种包含多个 C2 结构域的跨膜蛋白, 广泛参与细胞的内吞、外排、膜融合与受体回收等质膜功能和细胞修复过程<sup>[13]</sup>。既往研究发现, 在肌肉发生反复损伤和再生过程中, MYOF 表达显著增加<sup>[14]</sup>。现有证据提示, MYOF 可能通过调控囊泡运输和受体内吞循环, 在成纤维细胞活化与上皮-间质转化中扮演关键角色。在肿瘤相关成纤维细胞中, MYOF 蛋白缺失会阻断 TGF- $\beta$  受体在内质网与高尔基体之间的运输, 导致 TGF- $\beta$  信号通路激活受阻, ECM 产生减少, 成纤维细胞收缩能力降低, 直接促进上皮-间质转化过程, 抑制 MYOF 则有助于阻断上皮-间质转化<sup>[15-17]</sup>。研究表明, 损伤修复期的肾小管上皮细胞会出现表皮生长因子受体 (EGFR) 通路的持续激活, MYOF 已被证实能调节 EGFR 活性<sup>[17-19]</sup>。由此推测, 在肾损伤早期, MYOF 的表达升高可能是参与细胞膜修复与囊泡运输的代偿性反应, 但在持续的病理刺激下, 这种过度活化的修复可能导致 TGF- $\beta$  与 EGFR 等纤维化通路异常激活, 最终加速肾纤维化的进程。

虚拟筛选在药物发现中具有重要价值, 能够基于蛋白结构快速从海量天然产物库中识别出具有高亲和力的化合物, 大幅缩短了药物研发的周期<sup>[20]</sup>。针对 MYOF 的靶向策略在药理学上具备高度的可行性, 已报道的 MYOF 抑制剂 HJ445A 能够特异性结合 MYOF 的 C2D 结构域, 并有效抑制胃癌细胞转移和上皮-间质转变<sup>[21-22]</sup>。因此通过虚拟筛选鉴定出的天然产物很可能通过竞争性结合 MYOF 的功能位点, 干扰其与下游蛋白的相互作用, 从而缓解因肾脏组织过度修复导致的纤维化。

本研究存在一定局限性。首先, 本研究的结论主要基于生物信息学 (蛋白质组学和转录组学), 未对 MYOF 的功能进行直接验证。其次, 虚拟筛选提供了靶向关键致病基因的潜在药物, 但其在体内的药代动力学和脱靶效应所致的毒副作用仍需进一步评估。

本研究通过生物信息学分析揭示了 MYOF 可能是肾纤维化的潜在治疗靶点, 为干预肾纤维化提供了新的思路, 通过虚拟筛选技术发掘的天然小分子有望成为抗纤维化候选药物。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202512205.pdf>)

伦理声明: 本研究已获得武汉大学中南医院动物伦理委员会审批 (批号: ZN2024270)

作者贡献: 研究设计与实验操作: 余仁澎、向涯碟; 数据采集与分析: 余仁澎、万欣荣、王梓豪、向伶俐、向涯碟; 论文撰写: 余仁澎; 论文审定: 向涯碟、曾宪涛

数据获取: 公共数据库数据来源于 GEO DataSets 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), 其余数据可联系通信作者获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

#### 参考文献

- 1 Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(2): 104-114.
- 2 Kim KP, Williams CE, Lemmon CA. Cell-matrix interactions in renal fibrosis[J]. *Kidney Dial*, 2022, 2(4): 607-624.
- 3 Panizo S, Martínez-Arias L, Alonso-Montes C, et al. Fibrosis in chronic kidney disease: pathogenesis and consequences[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 408.
- 4 Li L, Fu H, Liu Y. The fibrogenic niche in kidney fibrosis: components and mechanisms[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(9): 545-557.
- 5 Chianese M, Screm G, Salton F, et al. Pirfenidone and nintedanib in pulmonary fibrosis: lights and shadows[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(6): 709.
- 6 Lee J, Song JU. Safety and tolerability of combination treatment with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(11): 5913-5921.
- 7 Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019[J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(3): 770-803.
- 8 Barrera-Vázquez OS, Montenegro-Herrera SA, Martínez-Enríquez ME, et al. Selection of mexican medicinal plants by identification of potential phytochemicals with anti-aging, anti-inflammatory, and anti-oxidant properties through network analysis and chemoinformatic screening[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(11): 1673.
- 9 Liu X, Zeng T, Zhang E, et al. Plant-based bioactives and oxidative

- stress in reproduction: anti-inflammatory and metabolic protection mechanisms[J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1650347.
- 10 Gong TT, Guo S, Liu FH, et al. Proteomic characterization of epithelial ovarian cancer delineates molecular signatures and therapeutic targets in distinct histological subtypes[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7802.
- 11 Song C, Wang L, Zhang F, et al. DUSP6 protein action and related hub genes prevention of sepsis-induced lung injury were screened by WGCNA and Venn[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 279(Pt 1): 135117.
- 12 Mantash S, Aboulouard S, Dakik H, et al. Uncovering injury-specific proteomic signatures and neurodegenerative risks in single and repetitive traumatic brain injury[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 195.
- 13 Pi R, Chen Y, Du Y, et al. Comprehensive analysis of myoferlin in human pancreatic cancer via bioinformatics[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 2602322.
- 14 Murphy S, Zweyer M, Henry M, et al. Proteomic analysis of the sarcolemma-enriched fraction from dystrophic mdx-4cv skeletal muscle[J]. *J Proteomics*, 2019, 191: 212-227.
- 15 Peiffer R, Laverdeur E, Gaigneaux A, et al. Targeting myoferlin in ER/Golgi vesicle trafficking reprograms pancreatic cancer-associated fibroblasts[J]. *EMBO J*, 2025, 44(22): 6425-6465.
- 16 Barnhouse VR, Weist JL, Shukla VC, et al. Myoferlin regulates epithelial cancer cell plasticity and migration through autocrine TGF- $\beta$ 1 signaling[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(27): 19209-19222.
- 17 Li M, Peng F, Wang G, et al. Coupling of cell surface biotinylation and silac-based quantitative proteomics identified myoferlin as a potential therapeutic target for nasopharyngeal carcinoma metastasis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 621810.
- 18 Rayego-Mateos S, Rodrigues-Diez R, Morgado-Pascual JL, et al. Role of epidermal growth factor receptor (EGFR) and its ligands in kidney inflammation and damage[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 8739473.
- 19 Turtoi A, Blomme A, Bellahcène A, et al. Myoferlin is a key regulator of EGFR activity in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(17): 5438-5448.
- 20 Yan XC, Sanders JM, Gao YD, et al. Augmenting hit identification by virtual screening techniques in small molecule drug discovery[J]. *J Chem Inf Model*, 2020, 60(9): 4144-4152.
- 21 Pei H, Guo W, Peng Y, et al. Targeting key proteins involved in transcriptional regulation for cancer therapy: current strategies and future prospective[J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(4): 1607-1660.
- 22 Gu H, Zhang T, Guan T, et al. Discovery of a highly potent and selective MYOF inhibitor with improved water solubility for the treatment of gastric cancer[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(24): 16917-16938.

收稿日期: 2025 年 12 月 30 日 修回日期: 2026 年 02 月 03 日  
本文编辑: 杨室淞 曹越

引用本文: 余仁澎, 万欣荣, 王梓豪 等. 基于蛋白质组学揭示MYOF在肾纤维化中的作用及潜在药物分析[J]. 医学新知, 2026, 36(3): 313-320. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202512205.

Yu RP, Wan XR, Wang ZH, et al. Revealing the role of MYOF in renal fibrosis based on proteomics and potential drug analysis [J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(3): 313-320. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202512205.