

引用:韩萍萍,孙烨,蔡云,夏欣欣,胡珊,孙连庆,刘映,蔡培.桑桔四君饮对慢性阻塞性肺疾病大鼠JAK/STAT信号通路介导的炎症和氧化应激及纤维化的影响[J].中医导报,2025,31(5):20-27.

桑桔四君饮对慢性阻塞性肺疾病大鼠JAK/STAT信号通路介导的炎症和氧化应激及纤维化的影响*

韩萍萍¹,孙 烨¹,蔡 云¹,夏欣欣¹,胡 珊¹,孙连庆¹,刘 映¹,蔡 培²
(1.西安交通大学第一附属医院,陕西 西安 710061;
2.西安国际医学中心医院胸科医院,陕西 西安 710119)

[摘要] 目的:探究桑桔四君饮(SJSJY)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠Janus激酶(JAK)/信号转导和转录激活子(STAT)信号介导的炎症、氧化应激和纤维化的影响。方法:将72只大鼠随机分为正常组($n=12$)与造模组($n=60$),造模组大鼠采用烟熏法和脂多糖(LPS)诱导建立COPD大鼠模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组、桑桔四君饮低剂量组、桑桔四君饮中剂量组、桑桔四君饮高剂量组及激动剂组,每组12只。正常组和模型组大鼠灌胃生理盐水,桑桔四君饮低、中、高剂量组大鼠分别灌胃0.5、1.0、2.0 g/(kg·d)的桑桔四君饮,激动剂组大鼠灌胃桑桔四君饮[2.0 g/(kg·d)]并腹腔注射1 mg/(kg·d)Colivelin TFA(C-TFA, STAT3激动剂),各组大鼠均给药2周。给药结束后分别检测各组大鼠肺功能、支气管肺泡灌洗液(BALF)中炎症因子水平及肺组织氧化应激指标水平,采用苏木素-伊红(HE)染色和Masson三色染色观察肺形态和纤维化程度,并测量胶原体积分数(CVF),采用Western blotting检测肺组织中 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、I型胶原 $\alpha 1$ 链(COL1A1)、转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、结缔组织生长因子(CTGF)、纤连蛋白(Fibronectin)、磷酸化-Janus激酶2(p-JAK2)和磷酸化-信号转导和转录激活子3(p-STAT3)的蛋白表达水平,采用免疫荧光染色检测肺组织中 α -SMA的表达。结果:模型组大鼠肺组织出现明显损伤,最大自主分钟通气量(MVV)、0.3 s用力呼气量(FEV_{0.3})/用力肺活量(FVC)及最大呼气峰流速(PEF)均低于正常组($P<0.05$),CVF高于正常组($P<0.05$);模型组大鼠BALF中白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)水平均高于正常组($P<0.05$);模型组大鼠肺组织超氧化物歧化酶(SOD)及过氧化氢酶(CAT)水平均低于正常组($P<0.05$),丙二醛(MDA)水平高于正常组($P<0.05$);模型组大鼠肺组织 α -SMA、COL1A1、TGF- $\beta 1$ 、CTGF、Fibronectin蛋白相对表达量以及JAK2、STAT3蛋白磷酸化水平均高于正常组($P<0.05$)。桑桔四君饮中、高剂量组大鼠肺组织损伤明显减轻,MVV、FEV_{0.3}/FVC及PEF均高于模型组($P<0.05$),CVF低于模型组($P<0.05$);桑桔四君饮低、中、高剂量组大鼠BALF中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及MIP-2水平均低于模型组($P<0.05$);桑桔四君饮低、中、高剂量组大鼠肺组织SOD及CAT水平均高于模型组($P<0.05$),MDA水平低于模型组($P<0.05$);桑桔四君饮低、中、高剂量组大鼠肺组织 α -SMA、COL1A1、TGF- $\beta 1$ 、CTGF、Fibronectin蛋白相对表达量以及JAK2、STAT3蛋白磷酸化水平均低于模型组($P<0.05$)。激动剂组大鼠肺组织损伤加重,MVV、FEV_{0.3}/FVC及PEF均低于桑桔四君饮高剂量组($P<0.05$),CVF高于桑桔四君饮高剂量组($P<0.05$);激动剂组大鼠BALF中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及MIP-2水平均高于桑桔四君饮高剂量组($P<0.05$);激动剂组大鼠肺组织SOD及CAT水平均低于桑桔四君饮高剂量组($P<0.05$),MDA水平高于桑桔四君饮高剂量组($P<0.05$);激动剂组大鼠肺组织 α -SMA、COL1A1、TGF- $\beta 1$ 、CTGF、Fibronectin蛋白相对表达量以及JAK2、STAT3蛋白磷酸化水平均高于桑桔四君饮高剂量组($P<0.05$)。结论:桑桔四君饮可有效改善COPD大鼠的肺功能并减轻肺损伤,其机制与抑制JAK2/STAT3信号通路介导的炎症、氧化应激和纤维化有关。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;桑桔四君饮;炎症;氧化应激;纤维化;JAK/STAT信号通路;大鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)05-0020-08

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.05.004

Effects of SangjuSijun Yin (桑桔四君饮) on Inflammation, Oxidative stress and Fibrosis Mediated by JAK/STAT Signaling Pathway in Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

*基金项目:陕西省重点研发计划项目(2024SF-YBXM-521);陕西省中医药管理局委托办事经费项目(ZYJXG-L23020)

通信作者:蔡培,女,主治医师,研究方向为肺癌和慢性阻塞性肺疾病的诊治

HAN Pingping¹, SUN Ye¹, CAI Yun¹, XIA Xinxin¹, HU Shan¹, SUN Lianqing¹, LIU Yi¹, CAI Pei²

(1.The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710061, China;

2.Chest Hospital, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an Shaanxi 710119, China)

[Abstract] Objective: To explore the effects of Sangju Sijun Yin (SJSJY) on Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) signal-mediated inflammation, oxidative stress and fibrosis in rats with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Methods: Totally 72 rats were randomly divided into normal group ($n=12$) and modelling group ($n=60$). The rats in the modelling group were given smoke and lipopolysaccharide (LPS) induction to establish COPD rat model. The rats that were successfully modeled were randomly divided into model group, SJSJY low dose group, SJSJY medium dose group, SJSJY high dose group and agonist group, with 12 rats in each group. The rats were intragastrically administered with normal saline in normal group and model group. The rats in SJSJY low dose group, SJSJY medium dose group and SJSJY high dose group were intragastrically administered with 0.5, 1.0 and 2.0 g/(kg·d) of SJSJY, respectively. And rats in agonist group were given with 2.0 g/(kg·d) of SJSJY and intraperitoneally injected with 1 mg/(kg·d) Colivelin TFA (C-TFA, STAT3 agonist). All rats were treated for 2 weeks. After the treatment, the lung function test, the levels of inflammatory factors in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and the levels of oxidative stress indicators in lung tissue were measured. Hematoxylin eosin (HE) staining and Masson trichrome staining were performed on lung tissue to observe the lung morphology and degree of fibrosis, and the collagen volume fraction (CVF) was measured. The protein expression levels of α -smooth muscle actin (α -SMA), collagen type I alpha 1 chain (COL1A1), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), connective tissue growth factor (CTGF), fibronectin, phosphorylated-Janus kinase 2 (p-JAK2), and phosphorylated-signal transducer and activator of transcription 3 (p-STAT3) in lung tissue were detected by Western blotting. The expression of α -SMA in lung tissue was detected by immunofluorescence staining. Results: The lung tissue of the rats in model group showed obvious damage. The model group showed lower maximal voluntary ventilation (MVV), forced expiratory volume in 0.3 s (FEV_{0.3})/forced vital capacity (FVC) and peak expiratory flow (PEF) than normal group ($P<0.05$), while higher CVF than normal group ($P<0.05$). The model group showed higher levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) in BALF, than normal group ($P<0.05$). The model group showed lower levels of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in lung tissue, than normal group ($P<0.05$), while higher level of malondialdehyde (MDA) than normal group ($P<0.05$). The model group showed higher relative expression levels of α -SMA, COL1A1, TGF- β 1, CTGF, fibronectin and the phosphorylation levels of JAK2 and STAT3 in lung tissue, than normal group ($P<0.05$). The lung tissue damage of rats in SJSJY medium dose group and SJSJY high dose group were significantly alleviated. SJSJY medium dose group and SJSJY high dose group showed higher MVV, FEV_{0.3}/FVC and PEF than model group ($P<0.05$), while lower CVF than model group ($P<0.05$). The SJSJY low dose group, SJSJY medium dose group and SJSJY high dose group showed lower levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and MIP-2 in BALF, than model group ($P<0.05$). The SJSJY low dose group, SJSJY medium dose group and SJSJY high dose group showed higher levels of SOD and CAT in lung tissue, than model group ($P<0.05$), while lower levels of MDA than model group ($P<0.05$). The SJSJY low dose group, SJSJY medium dose group and SJSJY high dose group showed lower relative expression levels of α -SMA, COL1A1, TGF- β 1, CTGF, fibronectin protein and the phosphorylation levels of JAK2 and STAT3 protein in lung tissue, than model group ($P<0.05$). The lung tissue injury of rats in the agonist group was aggravated. The agonist group showed lower MVV, FEV_{0.3}/FVC and PEF than those SJSJY high dose group ($P<0.05$), while higher CVF than SJSJY high dose group ($P<0.05$). The agonist group showed higher levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and MIP-2 in BALF, than SJSJY high dose group ($P<0.05$). The agonist group showed lower levels of SOD and CAT in lung tissue, than SJSJY high dose group ($P<0.05$), while higher level of MDA than SJSJY high dose group ($P<0.05$). The agonist group showed higher relative expression of α -SMA, COL1A1, TGF- β 1, CTGF, fibronectin proteins and the phosphorylation levels of JAK2 and STAT3 proteins than SJSJY high dose group ($P<0.05$). Conclusion: Sangju Sijun Yin can effectively improve the lung function and reduce lung damage in COPD rats, and its mechanism is related to the inhibition of JAK2/STAT3 signal-mediated inflammation, oxidative stress and fibrosis.

[Keywords] chronic obstructive pulmonary disease; Sangju Sijun Yin; inflammation; oxidative stress; fibrosis; JAK/STAT signaling pathway; rat

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)又称慢阻肺,是一种以气流受限为特征的肺部疾病,其特征是慢性支气管炎、小气道阻塞、炎症、纤维化和肺泡气肿性破坏^[1-3]。近年来,由于空气污染、吸烟和慢性支气管炎等原因,COPD的发病率显著上升^[4]。COPD具有反复发作的特征,若不及时治疗可导致患者肺功能和活动能力下降、住院风险增加,严重影响患者的生活质量。目前,临床中治疗COPD的常用药物包括 β_2 受体激动剂(如沙美特罗)和糖皮质激素(如氟替卡松)等。这些药物不仅可以扩张支气管,还可以减轻气道炎症反应^[5]。但这些药物的疗效大多数仅限于疾病早期,长期使用易引起不良反应,导致病情加重^[6]。因此,仍需要探索新的COPD治疗药物。另外,COPD患者体内长期反复的炎症刺激和不可逆的肺功能损害会导致气道重塑和肺纤维化,最终可能引发呼吸衰竭。因此,如何防治COPD后的长期炎症和纤维化是改善患者预后的关键。

目前,中药在治疗COPD方面的优势受到了广大学者和医师的关注。中药可以通过抑制炎症、减少氧化应激、抑制细胞凋亡和改善气道重塑来治疗COPD^[7]。中药中富含的多种活性成分如三萜类、黄酮类、酚类、醌类、糖苷类和生物碱类等可能是其主要功效成分^[7]。本课题组基于中医理论研制了桑桔四君饮(Sangju Sijun Yin,SJSJY)。该方具有健脾、补气、益肺等功效,然而桑桔四君饮治疗COPD的疗效尚不明确。Janus激酶(janus kinase,JAK)/信号转导和转录激活子(signal transducer and activator of transcription,STAT)信号通路可调节多种生物过程,包括细胞分裂、细胞增殖、细胞凋亡、纤维化、免疫控制和造血。JAK/STAT信号通路将信息从细胞外环境转移到细胞核,激活转录因子并启动生物过程。研究表明JAK/STAT信号通路在COPD中上调,尤其是JAK2/STAT3信号通路,参与了COPD中的炎症反应和纤维化^[8-10]。因此,本研究通过探究桑桔四君饮对COPD大鼠的治疗作用并分析其对JAK2/STAT3信号通路介导的炎症和纤维化的影响,旨在明确桑桔四君饮治疗COPD的作用和机制,以期为其临床应用提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物 无特定病原体(SPF)级雄性SD大鼠,体质量210~260 g,6~7周龄,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。动物质量合格证号:NO 4207。大鼠饲养环境温度为(23±2)℃、湿度为55%~65%、光/暗循环为12 h,提供标准饲料和自来水。本研究中动物实验操作和动物福利按照《实验动物管理条例》严格执行。本研究已获得西安交通大学医学院第一附属医院伦理委员会审查批准[2023伦审科字第(157)号]。

1.2 试剂 哈德门香烟(山东中烟工业有限责任公司);Colivelin TFA(C-TFA,STAT3激动剂)(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:C287769);苏木素-伊红(hematoxylin eosin, HE)染液(批号:C0105M)、Masson三色染液(批号:C0189M)、RIPA裂解缓冲液(批号:P0013B)、BCA蛋白定量试剂盒(批号:P0009)均购自碧云天生物技术研究;脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)(批号:L8880)、白介素(interleukin, IL)-1 β 酶联

免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(批号:SEKR-0002)、IL-6 ELISA试剂盒(批号:SEKR-0005)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)ELISA试剂盒(批号:SEKR-0009)、巨噬细胞炎性蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)ELISA试剂盒(批号:SEKR-0026)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒(批号:BC5165)、过氧化氢酶(catalase, CAT)试剂盒(批号:BC0205)及丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒(批号:BC0025)均购自北京索莱宝科技有限公司;GeneJET RNA纯化试剂盒(批号:K0821)、RevertAid[®] H Minus第一链cDNA合成试剂盒(批号:K1632)均购自美国Thermo Scientific公司;TB Green[®] Premix Ex Taq[®] II FAST qPCR(日本TaKaRa公司,批号:CN830A); α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)一抗(批号:ab5694)、I型胶原 α 1链(collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)一抗(批号:ab138492)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)一抗(批号:ab215715)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)一抗(批号:ab318148)、纤连蛋白(Fibronectin)一抗(批号:ab2413)、磷酸化-Janus激酶2(phosphorylated-Janus kinase, p-JAK2)一抗(批号:ab32101)、JAK2一抗(批号:ab108596)、磷酸化-信号转导和转录激活子3(phosphorylated-signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3)一抗(批号:ab267373)、STAT3一抗(批号:ab68153)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)一抗(批号:ab8245)、山羊抗兔 IgG H&L(HRP)二抗(批号:ab6721)均购自英国Abcam公司。

1.3 主要仪器 BLPAB-S200型香烟熏烟系统(北京佰乐良成科技有限公司);AniRes2005型动物肺功能分析系统(北京贝兰博科技有限公司);StepOnePlus PCR仪(美国Applied Biosystems公司);VT1200S型全自动振动切片仪(德国Leica公司);Sorvall LYNX 6000型超速离心机[赛默飞世尔科技(中国)有限公司];玻璃匀浆器(北京百奥莱博科技有限公司);Spectra-Max iD3多功能酶标仪[美谷分子仪器(上海)有限公司]。

1.4 药物 桑桔四君饮组成:桑叶6 g,蒲公英6 g,薄荷6 g,桔梗3 g,甘草6 g,杏仁6 g,橘红6 g,茯苓6 g,生姜3 g,麦芽6 g,乌梅6 g,麦冬6 g,麸炒白术6 g,黄芪3 g。蒲公英(批号:240501)购自山东嘉泰中药饮片有限公司;桔梗(批号:20240301)、薄荷(批号:A231225)、麦冬(批号:2405006)及麦芽(批号:2410001)均购自宝鸡向源中药饮片有限责任公司;甘草(批号:A240430)及桑叶(批号:A240717)均购自甘肃伏羲药业有限公司;杏仁(批号:2407002)、橘红(批号:2404001)及乌梅(批号:2405002)均购自安国市聚药堂药业有限公司。上述饮片均经过西安交通大学第一附属医院药剂科主管中药师冯永刚鉴定为正品。将桑桔四君饮生药用纯净水煎煮2 h,重复2次,纱布过滤后合并滤液,减压浓缩,干燥后的粉末即为桑桔四君饮试药,试药浸膏得率为21%。

1.5 分组与造模 将72只大鼠随机分为正常组($n=12$)与造模组($n=60$)。造模组大鼠参考文献中方法^[11],采用烟熏法和LPS诱导建立COPD大鼠模型。香烟为哈德门香烟(焦油量

11 mg, 烟碱1 mg, 一氧化碳量12 mg)。将大鼠置于香烟熏烟系统中, 每次点燃20根香烟, 每次烟熏30 min, 2次/d, 间隔3 h, 共烟熏8周。在烟熏第1、7、15、21天经气管注入LPS [1 mg/(kg·d)]。造模8周后, 进行肺功能检测, 将0.3 s用力呼气量(forced expiratory volume in 0.3 s, FEV_{0.3})与用力肺活量(forced vital capacity, FVC)比值(FEV_{0.3}/FVC)较正常大鼠降低10%以上的大鼠判定为COPD模型大鼠^[12]。将造模成功的大鼠机分为模型组、桑桔四君饮低剂量组、桑桔四君饮中剂量组、桑桔四君饮高剂量组及激动剂组, 每组12只。

1.6 实验给药 桑桔四君饮的给药剂量按照人与大鼠间的等效剂量换算比值(1.00:6.17)^[14]进行换算, 桑桔四君饮在人体中每日服用量为15.750 g(75.000 g生药), 将人体质量设为70 kg, 桑桔四君饮在人体中的剂量为0.167 g/(kg·d)。0.167 g/(kg·d)×6.17≈1.0 g/(kg·d)。桑桔四君饮低、中、高剂量分别为等效剂量的0.5、1.0、2.0倍。桑桔四君饮低、中、高剂量组大鼠分别灌胃0.5、1.0、2.0 g/(kg·d)桑桔四君饮, 1次/d。激动剂组大鼠灌胃桑桔四君饮[2.0 g/(kg·d)]并腹腔注射C-TFA[1.0 mg/(kg·d)]^[13], 1次/d。正常组及模型组大鼠灌胃等体积生理盐水, 1次/d。各组均连续给药2周。

1.7 观察指标

1.7.1 大鼠肺功能测定 给药结束后, 采用动物肺功能分析系统检测大鼠的肺功能。检测大鼠最大自主分钟通气量(maximal voluntary ventilation, MVV)、FEV_{0.3}/FVC和最大呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)。

1.7.2 大鼠肺组织HE染色和Masson三色染色 给药结束后, 麻醉大鼠, 分离肺组织, 4%多聚甲醛固定24 h后用常规方法制备石蜡包埋的4 μm肺组织切片, 按试剂盒说明步骤进行HE染色和Masson三色染色, 显微镜下观察肺组织形态及胶原。使用Image-Pro Plus 6.0软件测量胶原体积分数(collagen volume fraction, CVF)。

1.7.3 大鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中炎症因子 给药结束后, 麻醉大鼠, 打开大鼠胸腔, 暴露气管, 用连接注射器的钝针插入气管, 加入3 mL生理盐水进行3次支气管肺泡灌洗。收集BALF并在4℃下以2 000 r/min的速度离心10 min(离心半径为10 cm)。采用ELISA试剂盒测定BALF中IL-1β、IL-6、TNF-α及MIP-2水平。

1.7.4 大鼠肺组织氧化应激指标 将大鼠肺组织研磨匀浆, 在4℃下以8 000 r/min的速度离心10 min(离心半径为10 cm), 取上清, 按照试剂盒说明书步骤检测SOD、CAT及MDA的水平。

1.7.5 肺组织α-SMA、COL1A1、TGF-β1、CTGF、Fibronectin、p-JAK2、JAK2、p-STAT3及STAT3蛋白表达 采用Western blotting检测大鼠肺组织α-SMA、COL1A1、TGF-β1、CTGF、Fibronectin、p-JAK2、JAK2、p-STAT3及STAT3蛋白表达水平。使用RIPA裂解缓冲液提取大鼠肺组织总蛋白, 然后在4℃下以8 000 r/min的速度离心10 min(离心半径为10 cm), 取上清液。使用BCA试剂盒测定上清液中的蛋白质浓度。将蛋白质上样到10% SDS-PAGE凝胶上进行电泳。然后将蛋白质转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜, 用5%牛血清白蛋白封闭1 h, 在4℃下将膜与α-SMA (1:1 000)、COL1A1 (1:1 000)、TGF-β1

(1:10 000)、CTGF (1:1 000)、Fibronectin (1:500)、p-JAK2 (1:500)、JAK2 (1:1 000)、p-STAT3 (1:500)、STAT3 (1:1 000)和GAPDH (1:1 000)一抗孵育过夜。然后将膜与二抗(1:1 000)孵育2 h。ECL显影后成像, 以GAPDH为内参, 使用ImageJ软件进行定量。

1.7.6 肺组织α-SMA免疫荧光染色 将石蜡包埋的肺组织切片脱蜡水化, 浸泡在0.01 mol/L柠檬酸钠缓冲液中煮沸10 min进行抗原修复, 再用3%过氧化氢处理10 min阻断内源性过氧化物酶。PBS清洗后, 将切片与10%驴血清孵育30 min, 然后与α-SMA一抗(1:500)在4℃下孵育过夜, 然后与荧光二抗(1:500)孵育60 min。DAPI复染核10 min后并封片镜检, 采用ImageJ软件进行半定量分析。

1.8 统计学方法 采用SPSS 28.0软件进行分析。计量资料符合正态分布且方差齐, 以“均数±标准差”(x̄±s)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用Tukey检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠肺功能比较 模型组大鼠MVV、FEV_{0.3}/FVC及PEF均低于正常组(P<0.05); 桑桔四君饮低剂量组大鼠FEV_{0.3}/FVC及PEF均高于模型组(P<0.05); 桑桔四君饮中、高剂量组大鼠MVV、FEV_{0.3}/FVC及PEF均高于模型组(P<0.05); 激动剂组大鼠MVV、FEV_{0.3}/FVC及PEF均低于桑桔四君饮高剂量组(P<0.05)。(见表1)

表1 各组大鼠 MVV、FEV_{0.3}/FVC 及 PEF 比较 (x̄±s)

组别	n	MVV/mL	FEV _{0.3} /FVC	PEF/(mL/s)
正常组	12	144.44±5.93	90.59±2.20	28.64±1.39
模型组	12	98.49±9.75 ^a	60.57±3.74 ^a	18.06±1.15 ^a
桑桔四君饮低剂量组	12	97.11±9.09 ^a	64.93±4.33 ^{ab}	20.82±0.94 ^{ab}
桑桔四君饮中剂量组	12	110.85±8.76 ^{ab}	67.63±3.59 ^{ab}	23.11±2.38 ^{ab}
桑桔四君饮高剂量组	12	127.61±9.76 ^{ab}	76.43±4.66 ^{ab}	24.56±1.08 ^{ab}
激动剂组	12	107.50±9.14 ^{abc}	64.93±4.56 ^{abc}	20.69±1.16 ^{abc}
F		51.924	94.044	79.646
P		0.000	0.000	0.000

注: 与正常组比较, ^aP<0.05; 与模型组比较, ^bP<0.05; 与桑桔四君饮高剂量组比较, ^cP<0.05。

2.2 各组大鼠肺损伤和纤维化情况比较 HE染色结果显示, 正常组大鼠肺组织形态正常; 模型组大鼠肺组织出现肺泡出血、水肿, 肺泡壁增厚、肺泡腔狭窄, 炎症细胞浸润; 桑桔四君饮低、中、高剂量组大鼠肺形态优于模型组; 激动剂组大鼠的肺损伤程度高于桑桔四君饮高剂量组。(见图1)

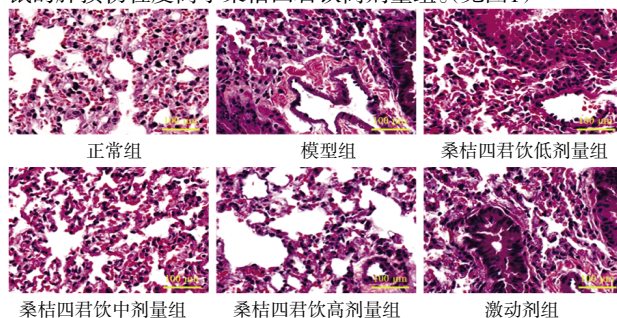


图1 各组大鼠肺组织 HE 染色图 (×400)

模型组大鼠 CVF 高于正常组 ($P<0.05$); 桑桔四君饮低、中、高剂量组大鼠 CVF 均低于模型组 ($P<0.05$); 激动剂组大鼠 CVF 高于桑桔四君饮高剂量组 ($P<0.05$)。(见图 2、表 2)

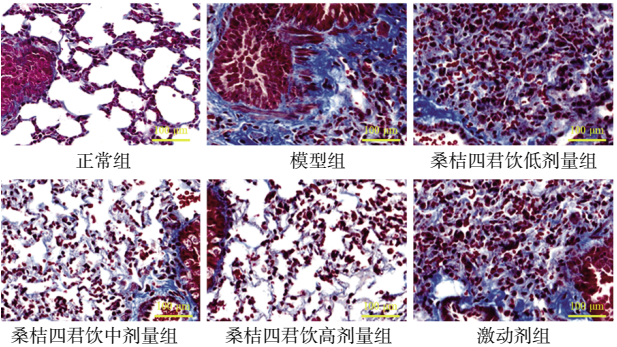


图 2 各组大鼠肺组织 Masson 三色染色图 (×400)

表 2 各组大鼠 CVF 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CVF/%
正常组	12	4.14±0.21
模型组	12	11.72±0.60 ^a
桑桔四君饮低剂量组	12	9.90±0.52 ^{ab}
桑桔四君饮中剂量组	12	8.40±0.76 ^{ab}
桑桔四君饮高剂量组	12	7.13±0.54 ^{ab}
激动剂组	12	9.97±0.46 ^{abc}
<i>F</i>		287.124
<i>P</i>		0.000

注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与桑桔四君饮高剂量组比较,^c $P<0.05$ 。

2.3 各组大鼠 BALF 中炎症因子水平比较 模型组大鼠 BALF 中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 MIP-2 水平均高于正常组 ($P<0.05$); 桑桔四君饮低、中、高剂量组大鼠 BALF 中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 MIP-2 水平均低于模型组 ($P<0.05$); 激动剂组大鼠 BALF 中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 MIP-2 水平高于桑桔四君饮高剂量组 ($P<0.05$)。(见表 3)

表 3 各组大鼠 BALF 中炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/mg)

组别	<i>n</i>	IL-1 β	IL-6	TNF- α	MIP-2
正常组	12	72.57±5.13	29.91±1.03	205.47±15.82	50.24±2.69
模型组	12	149.77±13.23 ^a	61.75±3.87 ^a	414.37±27.47 ^a	105.96±9.72 ^a
桑桔四君饮低剂量组	12	121.01±8.56 ^{ab}	53.39±4.57 ^{ab}	343.76±27.02 ^{ab}	95.43±10.53 ^{ab}
桑桔四君饮中剂量组	12	102.00±6.68 ^{ab}	44.64±3.10 ^{ab}	309.83±29.18 ^{ab}	74.93±4.71 ^{ab}
桑桔四君饮高剂量组	12	85.17±6.58 ^{ab}	38.31±2.74 ^{ab}	268.53±20.98 ^{ab}	64.74±4.65 ^{ab}
激动剂组	12	124.67±7.21 ^{abc}	51.36±3.85 ^{abc}	339.89±43.35 ^{abc}	89.80±8.40 ^{abc}
<i>F</i>		138.843	135.876	74.8471	94.752
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与桑桔四君饮高剂量组比较,^c $P<0.05$ 。

2.4 各组大鼠肺组织氧化应激指标水平比较 模型组大鼠肺组织 SOD 及 CAT 水平均低于正常组 ($P<0.05$), MDA 水平高于正常组 ($P<0.05$); 桑桔四君饮低、中、高剂量组大鼠肺组织 SOD 及 CAT 水平均高于模型组 ($P<0.05$), MDA 水平均低于模型组 ($P<0.05$); 激动剂组大鼠肺组织 SOD 及 CAT 水平低于桑

桔四君饮高剂量组 ($P<0.05$), MDA 水平高于桑桔四君饮高剂量组 ($P<0.05$)。(见表 4)

表 4 各组大鼠肺组织氧化应激指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SOD/(U/mg)	CAT/(U/g)	MDA/(nmol/mg)
正常组	12	98.43±3.10	91.16±9.65	15.58±0.81
模型组	12	52.44±5.44 ^a	55.90±6.95 ^a	38.84±1.89 ^a
桑桔四君饮低剂量组	12	64.40±6.07 ^{ab}	62.50±6.56 ^{ab}	31.16±2.52 ^{ab}
桑桔四君饮中剂量组	12	74.85±7.00 ^{ab}	72.07±5.50 ^{ab}	26.04±1.32 ^{ab}
桑桔四君饮高剂量组	12	85.46±6.46 ^{ab}	80.10±5.11 ^{ab}	21.55±1.51 ^{ab}
激动剂组	12	64.87±6.08 ^{abc}	59.42±8.52 ^{abc}	30.17±3.18 ^{abc}
<i>F</i>		96.692	42.311	190.935
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与桑桔四君饮高剂量组比较,^c $P<0.05$ 。

2.5 各组大鼠肺组织 α -SMA、COL1A1、TGF- β 1、CTGF、Fibronectin 蛋白相对表达量及 α -SMA 相对荧光强度比较 模型组大鼠肺组织 α -SMA、COL1A1、TGF- β 1、CTGF、Fibronectin 蛋白相对表达量及 α -SMA 相对荧光强度高于正常组 ($P<0.05$); 桑桔四君饮低、中、高剂量组大鼠肺组织 α -SMA、COL1A1、TGF- β 1、CTGF、Fibronectin 蛋白相对表达量及 α -SMA 相对荧光强度均低于模型组 ($P<0.05$); 激动剂组大鼠肺组织 α -SMA、COL1A1、TGF- β 1、CTGF、Fibronectin 蛋白相对表达量及 α -SMA 相对荧光强度高于桑桔四君饮高剂量组 ($P<0.05$)。(见图 3~4、表 5~6)

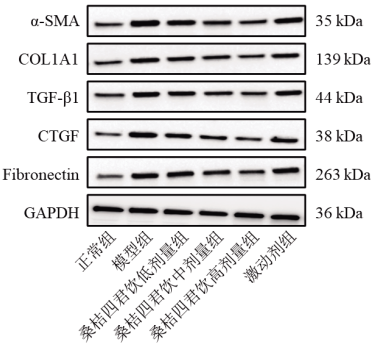


图 3 各组大鼠肺组织 α -SMA、COL1A1、TGF- β 1、CTGF 及 Fibronectin 蛋白表达 Western blotting 图

表 5 各组大鼠肺组织 α -SMA、COL1A1、TGF- β 1、CTGF、Fibronectin 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	α -SMA	COL1A1	TGF- β 1	CTGF	Fibronectin
正常组	12	1.00±0.06	1.00±0.04	1.00±0.10	1.00±0.07	1.00±0.09
模型组	12	7.36±0.70 ^a	4.18±0.59 ^a	4.07±0.46 ^a	4.80±0.61 ^a	5.69±0.56 ^a
桑桔四君饮低剂量组	12	3.91±0.28 ^{ab}	3.58±0.32 ^{ab}	3.33±0.31 ^{ab}	3.53±0.28 ^{ab}	4.53±0.40 ^{ab}
桑桔四君饮中剂量组	12	3.09±0.37 ^{ab}	3.02±0.25 ^{ab}	2.81±0.23 ^{ab}	2.99±0.38 ^{ab}	3.34±0.24 ^{ab}
桑桔四君饮高剂量组	12	2.16±0.12 ^{ab}	2.16±0.19 ^{ab}	1.97±0.18 ^{ab}	2.28±0.22 ^{ab}	2.37±0.19 ^{ab}
激动剂组	12	4.22±0.38 ^{abc}	3.55±0.37 ^{abc}	3.52±0.25 ^{abc}	3.23±0.36 ^{abc}	4.23±0.25 ^{abc}
<i>F</i>		395.333	141.853	195.312	150.895	317.546
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与桑桔四君饮高剂量组比较,^c $P<0.05$ 。

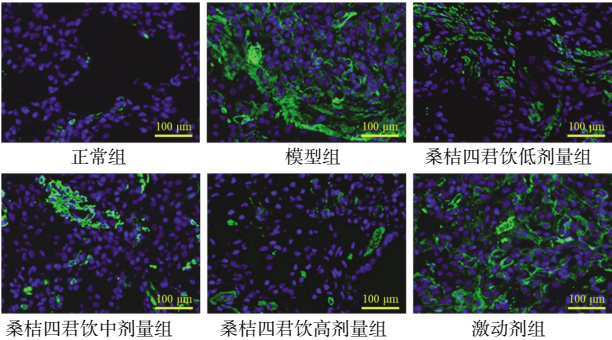


图 4 α-SMA 免疫荧光染色图像 (×400)

表 6 各组大鼠肺组织 α-SMA 相对荧光强度比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	α-SMA相对荧光强度
正常组	12	1.00±0.05
模型组	12	11.12±0.96 ^a
桑桔四君饮低剂量组	12	6.99±0.45 ^{a,b}
桑桔四君饮中剂量组	12	4.96±0.51 ^{a,b}
桑桔四君饮高剂量组	12	2.82±0.43 ^{a,b}
激动剂组	12	7.91±0.46 ^{a,b,c}
F		539.292
P		0.000

注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与桑桔四君饮高剂量组比较,^c $P<0.05$ 。

2.6 各组大鼠肺组织 JAK2 及 STAT3 蛋白磷酸化水平比较 模型组大鼠肺组织 JAK2 及 STAT3 蛋白磷酸化水平均高于正常组 ($P<0.05$);桑桔四君饮低、中、高剂量组大鼠肺组织 JAK2 及 STAT3 蛋白磷酸化水平均低于模型组 ($P<0.05$);激动剂组大鼠肺组织 JAK2 及 STAT3 蛋白磷酸化水平高于桑桔四君饮高剂量组 ($P<0.05$)。(见图5、表7)

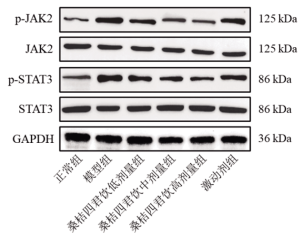


图 5 各组大鼠肺组织 p-JAK2、JAK2、p-STAT3 及 STAT3 蛋白表达 Western blotting 图

表 7 各组大鼠肺组织 JAK2 及 STAT3 磷酸化水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	p-JAK2/JAK2	p-STAT3/STAT3
正常组	12	1.00±0.04	1.00±0.04
模型组	12	7.13±0.50 ^a	7.04±0.40 ^a
桑桔四君饮低剂量组	12	5.07±0.29 ^{a,b}	5.00±0.56 ^{a,b}
桑桔四君饮中剂量组	12	2.99±0.25 ^{a,b}	2.82±0.28 ^{a,b}
桑桔四君饮高剂量组	12	1.97±0.28 ^{a,b}	2.07±0.29 ^{a,b}
激动剂组	12	5.78±0.40 ^{a,b,c}	5.20±0.31 ^{a,b,c}
F		647.678	503.126
P		0.000	0.000

注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与桑桔四君饮高剂量组比较,^c $P<0.05$ 。

3 讨 论

COPD是一种肺部炎症性疾病,其主要特征是不可逆的进行性气流受限。COPD常见的原因包括吸烟、环境污染、职业粉尘和化学物质暴露、感染和遗传因素。这些因素可引起免疫和炎症紊乱、氧化还原失衡以及气道和血管重塑,进而导致COPD。COPD后的肺纤维化是损伤或炎症后不受控制的组织修复过程,最终可导致呼吸衰竭。目前,COPD的死亡率和患病率不断上升,且无特效药。桑桔四君饮包含桑叶、蒲公英、薄荷、桔梗、甘草、杏仁、橘红、茯苓、生姜、麦芽、乌梅、麦冬、麸炒白术、黄芪等中药材,具有丰富的药理活性。本研究结果表明桑桔四君饮可提高COPD大鼠MVV、FEV_{0.3}/FVC及PEF,改善肺功能。HE染色和Masson三色染色也显示桑桔四君饮能减轻COPD大鼠肺损伤和纤维化程度。这些结果均说明桑桔四君饮对COPD大鼠具有治疗作用。

慢性气道炎症是COPD发展的一个驱动因素,与COPD的发病机制和进展有关。气道在接触香烟烟雾等刺激物时,多种促炎因子被大量释放。这些促炎因子的过度积累可引起气道重塑^[6]。虽然抗炎疗法并非COPD的主要疗法,但可以缓解症状,许多抗炎药物目前正处于COPD的Ⅲ期开发阶段^[15]。本研究结果表明,桑桔四君饮能降低COPD大鼠BALF中炎症因子IL-1β、IL-6、TNF-α及MIP-2水平,缓解慢性炎症。其原因可能是桑桔四君饮中桑叶^[16]、蒲公英^[17]、甘草^[18]等中药均含有多种抗炎活性成分。

氧化应激是COPD发病机制的主要驱动机制。香烟烟雾和污染空气中存在多种外源性氧化剂。这些氧化剂加剧了COPD患者的肺部氧化应激,降低了抗氧化防御能力,包括抗氧化酶以及调节多种抗氧化基因的转录因子Nrf2失活^[19]。另外,肺炎氧化应激的增加可能会放大慢性炎症,刺激纤维化和肺气肿,导致DNA损伤,加速肺部衰老^[20-21]。因此,通过抗氧化剂抑制氧化应激或增强内源性抗氧化剂是治疗COPD的有效策略。本研究结果表明桑桔四君饮能升高COPD大鼠肺组织SOD及CAT水平,降低MDA水平,从而抑制氧化应激。本研究推测桑桔四君饮的抗氧化作用可能与其配伍成分有关,如杏仁^[22]、麦冬^[23]、黄芪^[24]等中药具有抗氧化活性。

COPD后的肺纤维化是病情恶化的主要原因,目前临床中缺乏有效控制COPD后肺纤维化的特效药。纤维化的进展受到多种基因的调控,包括α-SMA、COL1A1、TGF-β1、CTGF及Fibronectin。α-SMA、COL1A1(collagen I)及Fibronectin是编码胶原蛋白和细胞外基质蛋白的主要调控基因^[25]。TGF-β1是主要的促纤维化基因,可刺激静止成纤维细胞的激活以及成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化^[26]。CTGF是一种生长因子,可刺激成纤维细胞增殖和胶原沉积。CTGF在成纤维细胞中作为TGF-β1的辅助因子由TGF-β1激活,可在细胞外基质的产生、黏附和收缩中发挥作用^[27]。另外,CTGF在肌成纤维细胞形成中对α-SMA的表达具有促进作用^[27]。在肺纤维化中,抑制CTGF可阻止和逆转纤维化过程^[28]。本研究结果表明桑桔四君饮能降低COPD大鼠肺组织α-SMA、COL1A1、TGF-β1、CTGF及Fibronectin表达水平,表明桑桔四君饮可能有助于纠正COPD

后的多种纤维化相关蛋白表达异常,从而缓解纤维化的发展。

JAK/STAT信号通路是一系列反应的级联,对体内多种细胞因子和生长因子的信号转导至关重要^[29-30]。该通路可调控基因表达以及细胞活化、增殖、分化、凋亡、自噬和内质网应激^[30]。JAK是一类存在于细胞内的蛋白激酶。JAK家族包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。STAT是JAK下游的靶蛋白,主要分布在细胞质。STAT家族有7个成员,包括STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a/b和STAT6^[31]。具有促炎特性的细胞因子(如IL-6)附着在细胞膜表面的受体上时,会导致受体分子成对聚集,从而促进JAK的激活。JAK进一步激活STAT。激活的STAT分子形成异二聚体或同二聚体,转位至细胞核,导致靶基因的转录激活^[32]。JAK/STAT信号通路在炎症浸润、免疫调节和纤维化的发展中起着主导作用^[33]。JAK/STAT信号通路参与了COPD的发病机制,其抑制剂可能是COPD的潜在治疗方法。STAT3是JAK2的主要下游靶点,JAK2/STAT3可以通过与大量促炎或促纤维化细胞因子的相互作用而被激活。激活后的JAK2/STAT3又会进一步促进炎症和纤维化的进展,而抑制该通路可发挥抗炎和抗纤维化作用^[34]。本研究结果表明桑桔四君饮可降低COPD大鼠肺组织JAK2和STAT3磷酸化水平,抑制JAK2/STAT3信号通路的激活。使用STAT3激动剂Colivelin TFA对大鼠进行干预,可减弱高剂量桑桔四君饮对COPD大鼠的治疗效果。JAK2/STAT3信号的激活不仅可加剧炎症、氧化应激反应,还会促进纤维化进程^[35-37]。桑桔四君饮对JAK2/STAT3信号通路的抑制作用是其抗炎、抗氧化和抗纤维化作用的途径之一。

综上所述,桑桔四君饮可有效改善COPD大鼠的肺功能并减轻肺损伤,其机制与抑制JAK2/STAT3信号通路介导的炎症、氧化应激和纤维化有关。桑桔四君饮在治疗COPD方面具有潜在的应用价值,但仍需进一步开展更多的模拟临床研究以全面揭示桑桔四君饮治疗COPD的功效。

参考文献

- [1] DEY S, EAPEN M S, CHIA C, et al. Pathogenesis, clinical features of asthma COPD overlap, and therapeutic modalities[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022,322(1):L64-L83.
- [2] 董洪珍,黄慧婷,周游,等.益气、活血、化痰法不同组合对COPD大鼠炎症反应及气道黏液高分泌的干预作用[J].*中医导报*,2023,29(12):7-11.
- [3] 张旺生,王世聪,陈慧,等.全真一气汤通过HIF-1 α /VEGF通路抑制COPD大鼠气道重塑的研究[J].*中医导报*,2023,29(6):28-33.
- [4] GUO P, LI R, PIAO T H, et al. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*,2022,17:1565-1575.
- [5] KAHNERT K, JÖRRES R A, BEHR J, et al. The diagnosis and treatment of COPD and its comorbidities[J]. *Dtsch Arztebl Int*,2023,120(25):434-444.
- [6] UWAGBOE I, ADCOCK I M, BELLO F L, et al. New drugs under development for COPD[J]. *Minerva Med*, 2022,113(3):471-496.
- [7] CAO X, WANG Y, CHEN Y, et al. Advances in traditional Chinese medicine for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Ethnopharmacol*,2023,307:116229.
- [8] PUROHIT M, GUPTA G, AFZAL O, et al. Janus kinase/signal transducers and activator of transcription (JAK/STAT) and its role in lung inflammatory disease[J]. *Chem Biol Interact*,2023,371:110334.
- [9] VERRES Y, DA SILVA C O, ALJEBAWI B, et al. Impact of JAK/STAT inhibitors on human monocyte-derived-macrophages stimulated by cigarette smoke extract and lipopolysaccharide[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2022,49(11):1187-1196.
- [10] ZHAO K S, DONG R, YU Y F, et al. Cigarette smoke-induced lung inflammation in COPD mediated via CCR1/JAK/STAT/NF- κ B pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020,12(10):9125-9138.
- [11] 丁焕章,吴迪,杨勤军,等.慢性阻塞性肺疾病肺脾气虚证大鼠模型的建立及评价[J].*中国实验方剂学杂志*,2023,29(23):47-55.
- [12] 金焱,庞宝森,武维屏,等.一种实验性大鼠慢性阻塞性肺疾病模型的建立[J].*心肺血管病杂志*,2004,23(3):179-181.
- [13] CHIBA T, YAMADA M, HASHIMOTO Y, et al. Development of a femtomolar-acting humanin derivative named colivelin by attaching activity-dependent neurotrophic factor to its N terminus: Characterization of colivelin-mediated neuroprotection against Alzheimer's disease-relevant insults in vitro and in vivo[J]. *J Neurosci*, 2005,25(44):10252-10261.
- [14] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等.药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J].*中国临床药理学与治疗学*, 2004,9(9):1069-1072.
- [15] CHEN R, CUI Y T, MAK J C W. Novel treatments against airway inflammation in COPD based on drug repurposing[J]. *Adv Pharmacol*,2023,98:225-247.
- [16] TANG C, BAO T T, ZHANG Q Q, et al. Clinical potential and mechanistic insights of mulberry (*Morus alba* L.) leaves in managing type 2 diabetes mellitus: Focusing on gut microbiota, inflammation, and metabolism[J]. *J Ethnopharmacol*,2023,306:116143.
- [17] LI W J, LUO F L, WU X H, et al. Anti-inflammatory effects and mechanisms of dandelion in RAW264.7 macrophages and zebrafish larvae[J]. *Front Pharmacol*, 2022,13:906927.

- [18] YANG R, YUAN B C, MA Y S, et al. The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb[J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1):5-18.
- [19] BARNES P J. Oxidative stress-based therapeutics in COPD[J]. *Redox Biol*, 2020, 33:101544.
- [20] KUME H, YAMADA R, SATO Y, et al. Airway smooth muscle regulated by oxidative stress in COPD[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(1):142.
- [21] MIKLÓS Z, HORVÁTH I. The role of oxidative stress and antioxidants in cardiovascular comorbidities in COPD[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(6):1196.
- [22] LIPAN L, COLLADO-GONZÁLEZ J, DOMÍNGUEZ-PERLES R, et al. Phytoprostanes and phytofurans-oxidative stress and bioactive compounds-in almonds are affected by deficit irrigation in almond trees[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(27):7214-7225.
- [23] WU Z W, ZHAO X K, MIYAMOTO A, et al. Effects of steroidal saponins extract from *Ophiopogon japonicus* root ameliorates doxorubicin-induced chronic heart failure by inhibiting oxidative stress and inflammatory response[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1):176-183.
- [24] ZHAO X X, HE Y, ZHANG Y Y, et al. Inhibition of oxidative stress: An important molecular mechanism of Chinese herbal medicine (*Astragalus membranaceus*, *Carthamus tinctorius* L., *Radix salviaemiltiorrhizae*, etc.) in the treatment of ischemic stroke by regulating the antioxidant system[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:1425369.
- [25] GONG H, LYU X, LIU Y, et al. Eupatilin inhibits pulmonary fibrosis by activating Sestrin2/PI3K/Akt/mTOR dependent autophagy pathway[J]. *Life Sci*, 2023, 334:122218.
- [26] SUN T X, LI H H, ZHANG Y, et al. Inhibitory effects of 3-cyclopropylmethoxy-4-(difluoromethoxy) benzoic acid on TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transformation of in vitro and bleomycin-induced pulmonary fibrosis in vivo[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7):6172.
- [27] TAM A Y Y, HORWELL A L, TRINDER S L, et al. Selective deletion of connective tissue growth factor attenuates experimentally-induced pulmonary fibrosis and pulmonary arterial hypertension[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 134:105961.
- [28] LIPSON K E, WONG C, TENG Y, et al. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(Suppl 1):S24.
- [29] JIA J, XU L H, DENG C, et al. Hederagenin ameliorates renal fibrosis in chronic kidney disease through blocking ISG15 regulated JAK/STAT signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118:110122.
- [30] LIU J, WANG F P, LUO F M. The role of JAK/STAT pathway in fibrotic diseases: Molecular and cellular mechanisms[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(1):119.
- [31] WANG X M, ZHOU J X, LI X R, et al. The role of macrophages in lung fibrosis and the signaling pathway[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 82(2):479-488.
- [32] LIU Y J, WANG W K, ZHANG J T, et al. JAK/STAT signaling in diabetic kidney disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1233259.
- [33] PANG Q Y, YOU L, MENG X M, et al. Regulation of the JAK/STAT signaling pathway: The promising targets for cardiovascular disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 213:115587.
- [34] MONTERO P, MILARA J, ROGER I, et al. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases; molecular and cellular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):6211.
- [35] ZHAO X Q, ZHAO B, ZHAO Y H, et al. Protective effect of anisodamine on bleomycin-induced acute lung injury in immature rats via modulating oxidative stress, inflammation, and cell apoptosis by inhibiting the JAK2/STAT3 pathway[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(10):859.
- [36] SU W, ZHENG X H, ZHOU H Y, et al. Fibroblast growth factor 10 delays the progression of osteoarthritis by attenuating synovial fibrosis via inhibition of IL-6/JAK2/STAT3 signaling in vivo and in vitro[J]. *Mol Immunol*, 2023, 159:46-57.
- [37] XIN X, LIU H, ZHANG S W, et al. S100A8/A9 promotes endometrial fibrosis via regulating RAGE/JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1):116.

(收稿日期:2024-10-21 编辑:蒋凯彪)