



中医药基于 JAK/STAT 信号通路 治疗糖尿病肾病研究概述*

李 迈¹, 米登海², 杨丽霞^{2△}, 李次艳¹

1 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2 甘肃省中医药研究院, 甘肃 兰州 730050

[摘要] 就酪氨酸蛋白激酶/信号转导因子和转录活化因子(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路对糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的作用机制, 以及针对此通路的中医药相关研究进行综述, 指出DN是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最严重的慢性并发症之一, 也是威胁现代人类健康的重要疾病之一, 对患者的日常生活造成了诸多不利影响, 但DN确切的发生发展机制尚未明确, 近年来JAK/STAT信号通路对DN的调控作用已成为研究热点。

[关键词] 糖尿病肾病; JAK/STAT信号通路; 中医药; 综述

[中图分类号] R256.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2023)09-0157-05

Overview of TCM in the Treatment of Diabetic Nephropathy Based on JAK/STAT Signaling Pathway

LI Mai¹, MI Denghai², YANG Lixia^{2△}, LI Ciyun¹

1 Gansu University of TCM, Lanzhou 730000, China; 2 Gansu Province Academy of TCM, Lanzhou 730050, China

Abstract The paper sums up the mechanism of JAK/STAT signaling pathway in diabetic nephropathy (DN) and TCM related studies on this pathway, it is pointed out that DN is one of the most serious chronic complications of diabetes, and also one of the important diseases threatening modern human health, which has caused many adverse effects on patients' daily life, but the exact mechanism of the occurrence and development of DN has not been clearly elaborated, the regulatory role of JAK/STAT signaling pathway in DN has been the hot topic in recent years.

Keywords diabetic nephropathy; JAK/STAT signaling pathway; TCM; review

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最为严重的慢性微血管并发症之一, 也是导致终末期肾脏疾病的主要原因^[1]。据国际糖尿病联盟最新数据统计, 当前全球DM患者已达4.63亿, 预计到2045年增加到7.002亿, 其中中国患者数量达1.164亿, 位居世界第一^[2]。随着经济社会的不断发展, 生活水平不断提高, 人们高脂、高糖摄入导致糖尿病发病率居高不下。作为严重的DM并发症, DN发生发展的确切机制尚未明确。有研究表明, 酪氨酸蛋白激酶/信号转导因子和转录活化因子(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)作为重要信号通路, 在DN的发病机制中具有重要作用^[3]。随着中医药现代化的发展, 近年来, 一些学者做了很多关于中药对JAK/STAT信号通路调控DN的研究, 其中包括单味中药及其提取物, 如雷公藤、藕节、芍药苷等, 以

及中药复方如复方鱼腥草、益肾胶囊、益气养阴方、益糖康等。

1 JAK/STAT信号通路的生物学特征

JAK/STAT信号通道结构包含两部分^[4]: JAK、STATs。其中受体主要有催乳素、生长激素等激素类受体及以白细胞介素和干扰素为代表的细胞因子受体; JAK家族包括JAK1、JAK2、TYK2及JAK3四个成员。JAK在结构上可分为两部分, 一部分是位于C端的两个连接紧密的JAK活性样品结构域, 另一部分是位于N端的7个JAK同源结构域(JAK homology domain, JH)。其中C-末端含具有催化功能的JH1、JH2域, 即JAK催化功能活性区, 而N-末端的4个JH结构域不具备JAK催化活性。研究表明, 一种因子并不是单独活化特定的JAKs, 而是一对多的关系, 多种细胞因子能同时活化同一种JAKs信号通路, 证实不同因子与JAKs之间不是两两相对关系^[5]。

STATs属JAKs下游底物,是一种胞质蛋白,可与靶基因调控区DNA结合。研究发现,STATs包含7个成员,分别是STAT1~STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6。结构上可分成6个功能区,即卷曲螺旋结构域、氨基末段结构域、酪氨酸激活域、DNA结合域(DNA-binding domains, DBD)、转录激活域(transcriptional activation domains, TAD)、Src同源2区(Srchomology 2 domain, SH2)结构域^[6]。其中氨基末段结构域具有相对独立性,与其他功能区互不影响,氨基末端结构域能促使静态STATs成为同源二聚体结构,然后游离到细胞核内结合特定基因位点抑制特定基因表达。由特定4- α -螺旋束组成的具有曲螺旋域特殊结构提供了亲水面,并能结合调节因子表达相对应的生物学效应。通过一个 β -免疫球蛋白折叠组成的DNA结合区域,能直接与 γ 干扰素活化点家族相结合^[7]。相比较而言,SH2结构域具有很强的保守性,通过特殊结合位点才能与细胞因子受体的酪氨酸磷酸化区域结合,最终表达细胞因子与STATs结合的特异性功能。酪氨酸活化区域直接与SH2结构域融合,起阻止自身磷酸化作用。转录激活区域由C末端残基端组成,不同来源的STATs家族成员之间存在一定程度的差异性,所以STATs成员能与不同分子转录调节机制相关,从而产生不同生物学活性。

2 JAK/STAT信号通路与糖尿病肾病的发病机制

2.1 JAK/STAT信号通路的启动机制 在DN高糖、高尿蛋白环境刺激下,各种细胞因子、血管紧张素II以及其他上游信号会变为JAK/STAT通路的主要启动信号。研究表明,JAK/STAT信号通路的活化过程与血管紧张素II具有一定相似度,即高血糖经过多元醇通路增加胞内活性氧含量,进而刺激包括JAK2在内的胞内信号传导,最终造成肾小球系膜细胞增殖,形成肾脏损伤^[7]。同时在小鼠肾小球组织中也发现了高糖能通过血管紧张素II诱导JAK2和STAT蛋白的磷酸化反应,进而启动JAK/STAT信号通路,造成小鼠肾脏损伤^[8]。

2.2 JAK/STAT信号通路对DN的作用 DN的主要病理特征是基质增生、间质纤维化和炎症细胞浸润^[9]。很多因素都能影响DN病理改变,其中包括多种细胞因子、生长因子等,均能引起肾脏细胞内信号转导通路发生改变从而形成复杂的调控网络结构。BERTHIER等^[10]对早期肾病患者肾小球组织细胞cDNA样品进行分析,发现JAK/STAT基因在肾小管间质和肾小球组织细胞中均有较高水平表达,研究发现,DN大鼠肾组织p-JAK2和p-STAT3

表达增加,而p-JAK1、JAK2和STAT3表达无明显变化,DM患者体内高血糖环境能通过各种信号途径损害肾功能,其中JAK/STAT通路是最主要的一条信号途径^[11]。JAK/STAT信号通路主要通过糖尿病患者体内产生的细胞外基质蛋白、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IV型胶原、炎症因子和纤维连接蛋白等病理产物^[12],导致肾小球系膜异常增生和肾组织不断纤维化,最终发展为DN阶段。通过在体外培养系膜细胞研究发现^[13],JAK2磷酸化过程和其下游底物活化性加强,促使产生更多的活性氧,造成高血糖和DM。史永红等^[14]研究大鼠肾脏组织STAT1、STAT3磷酸化程度时发现JAK/STAT通路与DM早期肾脏病理改变关系密切。由此证实JAK/STAT信号通路在DN中发挥了重要作用。

3 中药对糖尿病肾病JAK/STAT信号通路的干预

3.1 单味中药或提取物 雷公藤含有雷公藤多苷(tripterygium wilfordii polyglycoside, TWP)、雷公藤甲素等在内的多种活性成分,其药理作用丰富,包括抗炎、免疫调节及保护肾脏固有细胞等^[14-15],临床用于肾病、类风湿性关节炎、DM等的治疗^[15]。有研究报道^[16-17],在高糖环境下,JAK/STAT通路被激活,促使肾脏血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达增加,肾脏通透性变大,产生蛋白尿,从而损伤肾脏。厉莉等^[18]研究发现,TWP能降低VEGF表达,可能是通过抑制JAK/STAT通路激活实现。相关研究^[19-20]发现TWP能抑制实验鼠肾脏组织JAK/STAT活化,控制JAK2和STAT3蛋白过度磷酸化,降低炎症因子表达,从而减轻肾损伤,通过多TWP联合小檗碱对DM肾脏大鼠JAK/STAT通路的研究得出同样结论。陈丽^[21]在模拟DM高糖状态下,应用雷公藤甲素对足细胞内JAK2/STAT3蛋白表达进行干预,雷公藤甲素在一定程度上能降低JAK2/STAT3炎症因子表达,控制JAK/STAT通路活化,从而起到保护肾脏的作用。

芍药苷是从芍药中提取的单萜类糖苷,具有抗炎、镇痛、抗肿瘤等药理作用^[22]。李新玉^[23]通过研究PF对DN小鼠影响以及可能的作用机理,证实PF能控制p-JAK2与p-STAT3蛋白高表达,从而降低肾脏损害。LI等^[24]研究发现PF能降低高糖诱导的JAK2、STAT3蛋白磷酸化水平,控制炎症反应,从而保护肾脏。随后,蔡建月等^[25]、杨静^[26]对PF抑制高糖诱导的巨噬细胞激活是否通过JAK2/STAT3通路及抑制肾脏炎症反应的研究也证实了该结论。

藕节,性甘味涩,具有止血消瘀功效,主要活性成分包括鞣质、天门冬素等,具有抗炎、治疗DM及肾炎作用^[27]。刘明^[28]通过研究藕节对DM肾病大鼠肾脏可能存在的保护机制证实,藕节可能通过抑制肾组织 JAK/STAT 通路的活性而降低 VEGF 表达从而起保护肾脏作用,降低肾脏病理损伤。王金晶等^[29]研究认为藕节能下调 p-JAK2、p-STAT3 在肾脏的表达,减少尿蛋白,延缓 DN 进展。

蛹虫草多糖是从蛹虫草中提取出的有效成分之一,陈丹丹^[30]研究发现蛹虫草多糖能抑制 JAK/STAT 通路中 JAK1~2、STAT1 及 STAT3 相应蛋白表

达,调控 JAK/STAT 信号通路诱导细胞自噬,减少 DN 小鼠肾损伤,从而延缓 DN 进一步发展。

镰形棘豆具有抗炎、抗肿瘤和抗氧化等作用,其化学成分主要是黄酮类化合物,薛艳芳^[31]研究镰形棘豆提取物治疗糖尿病及其并发症的作用机理,发现镰形棘豆提取物通过提高实验小鼠细胞因子信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling-3,SOCS3)表达,从而控制 JAK2/STAT3 表达,最终调控白细胞介素 6 表达,达到控制炎症反应、降低肾损伤、改善肾功能的目的。见表 1。

表1 单味中药对糖尿病肾病 JAK/STAT 通路的干预作用

药物	提取物	研究类型	药理作用
雷公藤	雷公藤多苷、雷公藤甲素	动物实验	抑制 JAK/STAT 通路活性,控制 DN 大鼠肾组织 JAK2 和 STAT3 蛋白磷酸化水平
芍药	芍药苷	动物实验	通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路激活,减轻肾组织炎症
藕节	鞣质、天门冬素等	动物实验	抑制肾组织 JAK/STAT 通路的活性而降低 VEGF 表达
蛹虫草	蛹虫草多糖	动物实验	抑制 JAK/STAT 通路中 JAK1~2、STAT1、STAT3 相应蛋白的表达,调控 JAK/STAT 信号通路继而诱导细胞自噬减少 DN 小鼠的肾损伤
镰形棘豆	黄酮类化合物、生物碱等	动物实验	提高实验小鼠 SOCS3 的表达,从而控制 JAK2/STAT3 的表达,最终调控炎症因子白细胞介素 6 的表达

3.2 中药复方

3.2.1 益肾胶囊 益肾胶囊药物组成包括:黄芪、当归、芡实、泽泻、红景天等,具有补益肾气、利尿消肿、调节和增强机体免疫力功效,常用于慢性肾小球肾炎下焦湿热者。丁武杰等^[32]、卢文娟等^[33]通过动物实验发现,益肾胶囊可降低 DN 大鼠 24 h 尿蛋白定量、尿素氮、肌酐,减少肾组织 JAK2、STAT3 等的表达,提示益肾胶囊可能通过对 JAK/STAT 信号通路的影响发挥其肾脏保护作用。在此基础上,刘宇翔等^[34]研究发现益肾胶囊可降低大鼠足细胞 SOCS3、JAK2 及 STAT3 表达,说明益肾胶囊可能通过调控 JAK/STAT/SOCS 信号通路改善高糖导致的足细胞损伤,发挥肾脏保护作用。

3.2.2 复方鱼腥草 复方鱼腥草由鱼腥草、牛蒡子组成,具有清热解毒、利尿通淋等功效。滑先冬等^[35]研究表明复方鱼腥草能降低 24 h 尿蛋白定量、尿白蛋白及粘连蛋白分泌,各提取物均能不同程度降低 STAT1,改善糖尿病肾损伤。王海颖等^[36]研究复方鱼腥草对 DM 肾损伤的改善作用,提出其分子机制可能是通过 SOCS 负反馈减少 JAK/STAT 信号转导通路中肾组织 JAK2、STAT3 蛋白表达,从而抑制降低下游原癌基因 c-fos、c-jun 表达,抑制炎症因子活化。

3.2.3 丹蛭降糖胶囊 丹蛭降糖胶囊是安徽中医学院一附院的院内制剂。该方由太子参、牡丹

皮等组成,有益气养阴活血功效。李艳^[37]通过体外培养小鼠系膜细胞以及高脂饮食结合小剂量链脲佐菌素(streptozotocin,STZ)多次腹腔注射复制 DM 大鼠模型,在丹蛭降糖胶囊治疗 8 周后发现其有降低血糖、减少炎症因子表达、调节血脂、降低尿微量蛋白作用,其机制与通过下调肾小球系膜细胞及肾组织 JAK2/STAT3/SOCS3 信号通路 STAT1、STAT3、SOCS3 表达有关,从而起到保护晚期糖基化终产物诱导的炎症损伤及改善 DM 肾损伤作用。庞静雯等^[38]基于网络药理学探讨该方治疗 DM 的分子机制发现,它能下调 JAK/STAT 通路,调节多种炎症反应,从而对肾脏起保护作用。

3.2.4 益肾活血方 益肾活血方由生黄芪、山萸肉、白术、丹参等组成,具有补益肾气、补血活血功效。刘仲栋等^[39]研究发现益肾活血方加减能降低 24 h 尿蛋白与白蛋白含量,抑制肾小球动脉硬化及肾毛细血管高渗透性,延缓肾功能损害,保护肾脏。宋纯东等^[40]通过复制 DM 大鼠模型,用煎煮中药药液灌服 DN 模型大鼠 6 周并监测相关指标,运用免疫组化检测肾组织 JAK2/STAT3 表达,发现肾活血方可通过减少 DN 肾小管 JAK2、STAT3 表达降低实验大鼠血尿素氮、24 h 尿蛋白等指标,减轻肾脏病理损害。

3.2.5 芪术胶囊 芪术胶囊由黄芪、地龙、苍术等组成,具有养血活血、清热燥湿功效。陈曦^[41]通

过腹腔注射 STZ 复制 DN 大鼠模型,用芪术胶囊治疗 8 周后发现芪术胶囊能减少 DN 大鼠糖化血红蛋白、24 h 尿蛋白、血尿素氮、血肌酐。采用免疫组化方法研究大鼠肾组织 p-JAK、p-STAT 蛋白表达,发现芪术胶囊能减少肾组织 JAK2、STAT1、STAT3 表达,说明芪术胶囊可能部分抑制 JAK/STAT 信号通路,保护大鼠肾脏不受病理侵犯,降低尿蛋白,达到对大鼠肾脏的保护作用。

3.2.6 益糖康 益糖康由红参、黄连、黄精、黄芪等 14 味中药组成,有健脾益气、清热养阴佐以活血功效,用于消渴气阴两虚者。李进^[42]通过腹腔注射 STZ 及灌服耗气伤阴颗粒复制气阴两虚型 DM 大鼠模型,用益糖康治疗 6 周后发现中药复方益糖康能延缓糖尿病肾损伤进程、修复受损肾组织,

其治疗机制与干预 JAK2、STAT3 磷酸化,进而抑制 JAK2/STAT3 信号通路表达,延缓 DM 肾脏炎症发展进程有关,这可能是益糖康对 DM 肾脏功能保护作用的机制之一。

3.2.7 芪石肾舒胶囊 芪石肾舒胶囊为西南医科大学附属中医医院院内制剂,由黄芪、石苇、益母草等多种药物组成,具有益气养阴、舒络固肾、清热解毒功效。唐小玲^[43]通过腹腔注射 STZ 诱导建立 DM 大鼠模型,用芪石肾舒胶囊治疗 8 周后发现,芪石肾舒胶囊能降低 DN 大鼠尿微量白蛋白/尿肌酐比值及 24 小时尿蛋白定量。其对 DN 大鼠肾脏保护作用可能与下调 JAK/STAT/SOCS 信号通路中 JAK2、STAT3 表达及上调 SOCS-1、SOCS-3 表达有关。见表 2。

表 2 中药复方对糖尿病肾病 JAK/STAT 通路干预作用

中药复方	组方	研究类型	药理作用
益肾胶囊	黄芪、当归、芡实、泽泻、红景天等	动物试验	降低足细胞 SOCS3、JAK2 及 STAT3 的表达
复方鱼腥草	鱼腥草、牛蒡子	动物试验	减少肾组织 JAK2、STAT3 的蛋白表达
丹蛭降糖胶囊	太子参、牡丹皮、生地黄、水蛭、泽泻、菟丝子	动物试验	下调肾组织及肾小球系膜细胞 STAT1、STAT3、SOCS3 的表达
益肾活血方	黄芪、山萸肉、白术、丹参、金樱子等	动物试验	减少 DN 肾小管 JAK2、STAT3 的表达
芪术胶囊	黄芪、地龙、苍术、当归、黄柏、大黄、水蛭等	动物实验	减少肾组织 JAK2、STAT1、STAT3 的表达
复方益糖康	红参、黄连、黄精、黄芪、枸杞子等	动物实验	减少肾组织 JAK2、STAT3 的蛋白表达
芪石肾舒胶囊	黄芪、石苇、益母草、生地黄、水蛭	动物实验	下调 JAK2、STAT3 的表达及上调 SOCS-1、SOCS-3 的表达

4 展望

近年来,在肾脏相关疾病中 JAK/STAT 信号通路所起的调控作用受到了学者的关注,研究证实其与多种肾脏疾病中系膜细胞、足细胞、肾小管上皮细胞、肾小球血管内皮细胞等细胞的病理改变相关^[44]。充分了解 JAK/STAT 作用机制,调节 JAK/STAT 信号通路,可为临床相关疾病的治疗提供更有效更具特异性的治疗方法。虽然 JAK/STAT 通路的组成并不复杂,但是其他途径常常相互作用,组成一个复杂的信号网络,为研究 JAK/STAT 的作用机理增加了难度。相关研究^[45-46]证实某些单味中药和中药复方能调节 JAK/STAT 信号通路,对 JAK/STAT 信号通路起抑制作用,从而改善 DN 的肾组织损伤,然而目前相关研究较少,其对 JAK/STAT 信号通路的具体调控机制还未完全明确。相信随着对 JAK/STAT 信号通路具体作用机制的深入研究,将更加明晰 DN 的发生机制和人体中各种生理过程,这有利于临床寻找新的治疗靶点、研发新的靶向药物治疗 DM、DN 以及其他并发症,改善临床疗效。同时,随着医学的不断进步与发展,对中药作用机制的研究将会更加深入,人们将越来越认识到中药治疗疾病的突出疗效,相信中医药会为人类健

康做出更大贡献。

参考文献

- [1] 王鲁奎. 糖尿病肾病发病机制探讨及最新治疗进展[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(7): 989-990.
- [2] 罗樱樱, 纪立农. 干预单纯空腹血糖受损——有临床证据吗?[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(5): 283-288.
- [3] 薛翔, 刘红梅. JAK/STAT 信号通路调节机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(11): 2161-2165.
- [4] 郝娜, 杨洪涛. JAK/STATs 信号通路在慢性肾脏病领域作用机制的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(7): 642-644.
- [5] 王学川, 李霄, 梁承远. 基于 JAK-STAT 信号通路的药物研究进展[J]. 陕西科技大学学报, 2019, 37(6): 79-86.
- [6] 程初勇, 黄照河. JAK/STAT 信号通道与相关疾病的研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2016, 30(5): 448-451.
- [7] SHAW S, WANG X D, REDD H, et al. High glucose augments the angiotensin II-induced activation of JAK2 in vascular smooth muscle cells via the polyol pathway[J]. J Biol Chem, 2003, 278(33): 30634-30641.
- [8] 陈争跃, 步世忠, 包蓓艳. JAK/STAT 及其中药干预在糖尿病肾病中的研究现状[J]. 中成药, 2015, 37(10): 2247-2250.
- [9] 安玉, 刘志红. 糖尿病肾病病理改变与预后的关系[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(4): 368-372.
- [10] BERTHIER C C, ZHANG H Y, SCHIN M Y, et al. Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human

- diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2009, 58(2): 469-477.
- [11] BANES A K, SHAW S, JENKINS J, et al. Angiotensin II blockade prevents hyperglycemia-induced activation of JAK and STAT proteins in diabetic rat kidney glomeruli[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2004, 286(4): 653-659.
- [12] 曹宇, 王保兴. JAK/STAT通路在肾脏疾病发病中的作用[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(1): 114-118.
- [13] SONG B, JIN H Y, YU X, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates oxidative stress and VSMC proliferation via the JAK2/STAT3/SOCS3 and profilin-1/MAPK signaling pathways[J]. Regul Pept, 2013, 185(8): 44-51.
- [14] 史永红, 段惠军, 王丽晖, 等. 苯那普利对糖尿病大鼠肾皮质 JAK/STAT 信号蛋白磷酸化的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(6): 1230-1232.
- [15] 胡德俊, 彭泽燕, 何东初. 雷公藤的药理作用研究进展[J]. 医药导报, 2018, 37(5): 586-592.
- [16] BROSIUS F C, KHOURY C C, BULLER C L, et al. Abnormalities in signaling pathways in diabetic nephropathy[J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2010, 5: 51-64.
- [17] ZHENG Z, CHEN H B, ZHAO H, et al. Inhibition of JAK2/STAT3-mediated VEGF upregulation under high glucose conditions by PEDF through a mitochondrial ROS pathway in vitro[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(1): 64-71.
- [18] 厉莉, 赵然, 李春君, 等. 雷公藤多苷对糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(5): 459-464.
- [19] 孟斌, 闫成全, 于胜勇. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠肾脏组织的保护作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1270-1273.
- [20] 厉莉. 雷公藤多苷联合小檗碱对糖尿病大鼠肾脏 JAK/STAT 通路的作用[D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [21] 陈丽. 雷公藤甲素通过 JAK2/STAT3 通路改善糖尿病肾病足细胞损伤的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [22] 张育贵, 张淑娟, 边甜甜, 等. 芍药苷药理作用研究新进展[J]. 中草药, 2019, 50(15): 3735-3740.
- [23] 李新玉, 邵云侠, 王坤, 等. 芍药苷减轻糖尿病小鼠肾脏组织炎症与 JAK2/STAT3 信号通路的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(7): 1026-1032.
- [24] LI X Y, WANG Y, WANG K, et al. Renal protective effect of paeoniflorin by inhibition of JAK2/STAT3 signaling pathway in diabetic mice[J]. Biosci Res, 2018, 12(2): 168-176.
- [25] 蔡建月, 邵云侠, 王坤, 等. 芍药苷通过 JAK2/STAT3 信号通路抑制高糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞激活[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(1): 56-62.
- [26] 杨静. 基于 JAK2/STAT3 信号通路研究芍药苷抑制糖尿病肾脏巨噬细胞激活的分子机制[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [27] 张翔. 藕和藕节的化学成分研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2019.
- [28] 刘明. 藕节对糖尿病肾病大鼠肾脏组织 p-JAK2、p-STAT3 及 VEGF 表达的影响[D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [29] 王金晶, 方敬爱, 张晓东, 等. 藕节对糖尿病肾病大鼠肾脏组织 JAK2/STAT3 及凋亡因子表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病学杂志, 2014, 15(5): 385-388.
- [30] 陈丹丹. 基于 JAK/STAT 通路调控足细胞自噬探讨蛹虫草多糖防治糖尿病肾病的作用[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [31] 薛燕芳. 基于 SOCS/JAK/STAT 通路探讨镰形棘豆提取物对早期糖尿病肾病小鼠的作用机制[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2018.
- [32] 丁武杰, 方敬爱, 孙艳艳, 等. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏组织 JAK/STAT 信号通路及 α -SMA、FN 的影响[J]. 中国中西医结合肾病学杂志, 2013, 14(6): 484-487.
- [33] 芦文娟, 方敬爱, 孙艳艳, 等. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏组织 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合肾病学杂志, 2011, 12(7): 574-577.
- [34] 刘宇翔, 刘文媛, 胡亚玲, 等. 益肾胶囊对高糖环境下小鼠足细胞 SOCS3、p-JAK2 和 p-STAT3 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病学杂志, 2019, 20(10): 854-858.
- [35] 滑先东, 王海颖. 复方鱼腥草改善 db/db 小鼠肾损伤及对 JAK/STAT 通路部分基因的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17): 96-100.
- [36] 王海颖, 房芸. 复方鱼腥草对糖尿病小鼠肾损伤和 JAK/STAT-SOCS-1 负反馈调节研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(5): 535-541.
- [37] 李艳. 丹蛭降糖胶囊调节 JAK/STAT/SOCS 信号通路改善糖尿病肾病的研究[D]. 合肥: 安徽大学, 2015.
- [38] 庞静雯, 王丹慧, 徐梅月, 等. 基于网络药理学研究丹蛭降糖胶囊治疗糖尿病的分子机制[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(6): 50-56.
- [39] 刘仲栋, 李丽艳. 益肾活血方对糖尿病肾病肾脏保护作用的临床研究[J]. 河北医药, 2008, 30(7): 1057-1058.
- [40] 宋纯东, 任瑞英, 薛黎明, 等. 益肾活血方对早期糖尿病肾病大鼠肾脏组织 JAK2/STAT3 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(8): 847-849.
- [41] 陈曦. 芪术胶囊对糖尿病肾病 JAK/STAT 转导通路的调控机制[D]. 太原: 山西中医药大学, 2017.
- [42] 李进. 益糖康对气阴两虚型糖尿病大鼠肾脏组织 JAK/STAT 信号通路的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [43] 唐小玲. 基于 JAK/STAT/SOCS 信号通路研究芪石肾舒胶囊对糖尿病肾病大鼠的作用及机制[D]. 成都: 西南医科大学, 2020.
- [44] YU J, WU H, LIU ZY, et al. Advanced glycation end products induce the apoptosis of and inflammation in mouse podocytes through CXCL9-mediated JAK2/STAT3 pathway activation[J]. Int J Mol Med, 2017, 40(4): 1185-1193.
- [45] 陈浩, 李七一, 陆曙. 中医药调控 JAK/STAT 信号通路的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(19): 2258-2262.
- [46] 陈文军, 张琳琪. 中医药对肾纤维化 JAK/STAT 途径的干预作用[J]. 中医学报, 2016, 31(6): 873-875.

收稿日期: 2023-05-15

*基金项目: 省属科研院所创新能力建设专项(20JR10RA432)。

作者简介: 李迈(1994—), 男, 硕士学位。研究方向: 糖尿病的中医药防治。

△通讯作者: 杨丽霞(1979—), 女, 博士学位, 硕士研究生导师, 主任医师。研究方向: 糖尿病的中医药防治。