

JAK-STAT 通路在糖尿病肾病中的作用及中药干预的研究进展

杨帆¹, 曹晨², 方敬¹, 郭帅¹, 李雅纯¹, 赵亚云¹, 陈志强^{3*}

1. 河北中医学院, 河北 石家庄 050091

2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437

3. 河北省中医院, 河北 石家庄 050011

摘要: 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病的主要微血管并发症之一, 也是导致终末期肾病的重要原因。多种因素共同参与 DN 的发生, 其中 Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) 可以通过促进炎症因子的表达、诱导炎症细胞活化等途径导致 DN 肾组织炎症性损伤, 在 DN 的发生发展中起着重要作用。大量文献研究显示, 中药在防治 DN 中具有明显的优势。某些中药或中药提取物能够调节 JAK-STAT 信号通路, 从而改善 DN 肾组织的炎症性损伤, 进而发挥肾脏保护作用。将近年来关于 JAK-STAT 通路在 DN 中的研究进展及中药的干预作用现状进行综述, 以期为其深入研究提供参考。

关键词: JAK-STAT 通路; 糖尿病肾病; 中药; 中药提取物; 中药复方

中图分类号: R286.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)05-1485-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.05.030

Research progress on JAK-STAT pathway in diabetic nephropathy and intervention effect of traditional Chinese medicine

YANG Fan¹, CAO Chen², FANG Jing¹, GUO Shuai¹, LI Ya-chun¹, ZHAO Ya-yun¹, CHEN Zhi-qiang³

1. Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China

2. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

3. Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is one of the main microvascular complications of diabetes, and also an important cause of end-stage renal disease. Many factors are involved in the occurrence of DN. Among them, JAK-STAT can cause renal inflammatory injury by promoting the expression of inflammatory factors and inducing the activation of inflammatory cells, and it plays an important role in the occurrence and development of DN. A large number of literature studies have shown that traditional Chinese medicine had obvious advantages in the prevention and treatment of DN. Some traditional Chinese medicine or their extracts can regulate JAK-STAT signaling pathway, thereby improving the renal tissue inflammatory injury of DN, and then exerting a renal protective effect. In this paper, the research progress of JAK-STAT signaling pathway in DN and the intervention effect of traditional Chinese medicine in recent years is reviewed, in order to provide a reference for its in-depth study.

Key words: JAK-STAT signaling pathway; diabetic nephropathy; traditional Chinese medicine; extracts of traditional Chinese medicine; traditional Chinese herbal compound

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病的主要微血管并发症之一。在欧美等发达国家, DN 已成为终末期肾病最常见的原因, 造成了

沉重的社会和经济负担^[1]。而我国 DN 的患病率也在逐年攀升, 现已成为中老年人终末期肾病的首要原因^[2]。DN 起病隐匿, 一旦进入大量蛋白尿阶段,

收稿日期: 2020-09-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81373804); 河北省科研能力提升重点项目 (KTZ2019024)

作者简介: 杨帆 (1983—), 男, 博士研究生, 研究方向为慢性肾脏病的中医药治疗及机制研究。Tel: 15373818307 E-mail: hbxlydc@163.com

*通信作者: 陈志强, 男, 医学博士, 博士生导师, 主要从事中医药治疗慢性肾脏病的临床及实验研究。

Tel: 13930486188 E-mail: chenzhqiang2011@163.com

其发展至终末期肾病的速度大约是其他肾脏病的14倍^[3]。越来越多证据表明持续存在的低度炎症反应在DN的发生发展中起着重要作用^[4]。Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) 信号通路调节涉及炎症、纤维化和细胞增殖的多种基因, 并且是高血糖导致与糖尿病相关肾病的主要机制^[5]。因此本文对 JAK-STAT 通路在 DN 中的研究进展及中药的干预作用进行综述。

1 JAK-STAT 信号通路概述

1.1 JAK-STAT 信号通路的构成及传递过程

JAK-STAT 信号通路主要由酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAKs 和转录因子 STATs 3 部分组成^[6]。在哺乳动物中, JAK 家族是一类非受体型酪氨酸激酶, 由 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 组成,

其中 JAK1、JAK2 和 TYK2 普遍表达于各种组织和细胞, 而 JAK3 仅在骨髓细胞和淋巴细胞中表达^[7]。STATs 是一类与靶基因调控区 DNA 结合的胞质蛋白, 是 JAKs 的下游物质, 在信号转导和转录激活中起到关键性作用。STATs 蛋白包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6^[8]。当细胞因子与酪氨酸激酶相关受体结合后, 受体亚基发生二聚化或多聚化, 可诱导结合于受体亚基上的 JAK 相互靠近而被激活, 然后活化受体胞浆段的酪氨酸, 从而给含 SH2 结构域的 STATs 蛋白提供停泊位点, 使 STATs 与受体结合并在 JAKs 的作用下被磷酸化活化, 磷酸化的 STATs 从受体复合物中解离形成异源或同源二聚体, 然后它们易位到细胞核与特定的基因启动子序列结合, 调控下游靶基因的转录^[8]。见图 1。

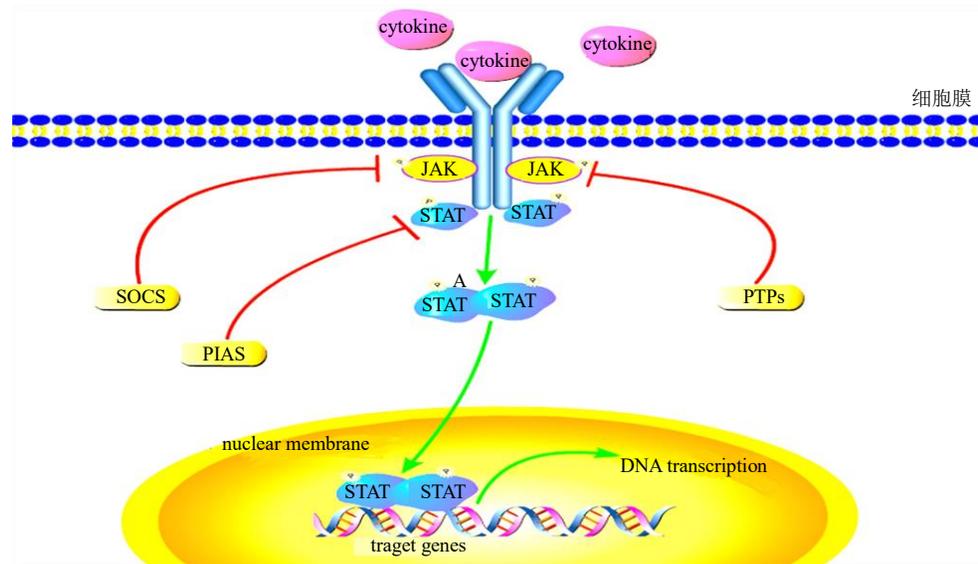


图 1 JAK-STAT 信号转导及调控

Fig. 1 JAK-STAT signaling transduction and regulation

1.2 JAK-STAT 信号通路负性调节因子

JAK-STAT 信号通路又受到不同负调节因子的调控以抑制其过度活化, 主要包括以下 3 个负调节因子: 细胞因子信号转导抑制蛋白 (suppressors of cytokine signaling, SOCS)、活化 STATs 蛋白抑制因子 (protein inhibitors of activated stats, PIAS) 和蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatases, PTPs)。这些负调节因子或与 JAKs 相互作用, 或与 STATs 相互作用, 或通过泛酸化途径降解如 JAKs 和 STATs, 从而负性调控 JAK-STAT 信号转导^[9]。

2 JAK-STAT 信号通路的激活对 DN 的影响

在 DN 高血糖环境中, 如高血糖、血管紧张素

II (angiotensin II, Ang II)、晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs)、活性氧、生长因子、细胞因子和其他上游信号均可激活 JAK-STAT 通路^[10-11]。Marrero 等^[12]发现高血糖通过活性氧诱导 JAK-STAT 通路活化, 从而促进肾小球系膜细胞增殖。Berthier 等^[13]也证实在人早期和晚期 DN 患者的肾组织中 JAK1、JAK2、JAK3、STAT1 和 STAT3 mRNA 表达增加, 并且其表达与肾小球滤过率呈负相关。Lu 等^[14]报道了通过杂交技术产生的 Stat3 SA^{-/-}小鼠 (25%活性) 和 Stat3SA^{+/+}小鼠 (75%活性), 并使用链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导 DN 模型, 发现与 Stat3SA^{+/+}小鼠相比, Stat3SA^{-/-}

小鼠肾小球中 Stat3 的磷酸化显著减少,同时炎症因子标志物白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemokine-1, MCP-1)、细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和活化的核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的 mRNA 水平明显降低;纤维化因子如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和 IV 型胶原蛋白表达也明显减少。Ortiz-Muñoz 等^[15]通过向大鼠体内注射质粒和腺病毒载体使 DN 模型大鼠肾脏局部过表达 SOCS1 和 SOCS3 蛋白负性调控 JAK/STAT 通路活化,结果发现大鼠肾脏巨噬细胞浸润及炎症因子 (MCP-1、ICAM-1) 的 mRNA 水平明显降低,同时纤维化核心通路 TGF- β 1 及其下游靶基因 IV 型胶原和纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 的 mRNA 表达水平也明显下降。Zhou 等^[16]也发现肾内注射 SOCS2 腺病毒可以减轻 STZ 诱导的 DN 模型大鼠肾脏病变,包括肾小球肥大、炎症和纤维化,SOCS2 基因转染后, DN 肾脏中 p-JAK2、p-STAT1 和 p-STAT3 以及促炎因子 [MCP-1、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)] 和促纤维化因子 (TGF- β 1、IV 型胶原和 FN) 的蛋白表达水平显著下调。总之,研究表明 JAK-STAT 通路在 DN 的进展过程中发挥着重要作用,抑制该通路的活化可以抑制 DN 的进展。

3 中药及其提取物对 JAK-STAT 信号通路的干预作用

3.1 中药提取物对 JAK-STAT 信号通路的影响

3.1.1 黄芩苷 黄芩苷是从黄芩中提取的一种黄酮类化合物,具有抗炎、抗肿瘤、抗缺血再灌注损伤、抑制氧化应激、免疫调节、防止致病微生物感染以及解热镇痛等多种药理作用^[17]。黄芩苷对暴露于高糖环境中的人肾近端肾小管上皮 HK-2 细胞具有显著保护作用,其能够显著抑制 HK-2 细胞中核因子 κ B 抑制蛋白 (nuclear factor κ B inhibitor protein α , I κ B) 和 JAK2 磷酸化以及随后的 I κ B 和 JAK2 以及随后的 NF- κ B 核转位和 STAT3 磷酸化,并显著降低与 NF- κ B 和 STAT3 相关炎症基因如血管细胞黏附因子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、IL- β 1、IL-6、ICAM-1、TGF- β 和 MCP-1 的表达,以及与 TGF- β 相关细胞外基质蛋白如纤维连接蛋白和 IV 型胶原的蛋白表达,从而发挥抗炎抗纤维化作用^[18]。

3.1.2 白芍总苷和芍药苷 白芍总苷是芍药苷、氧

化芍药苷、芍药花苷、芍药内酯苷以及苯甲酰芍药苷等单萜类化合物的合称,其中芍药苷占总苷量的 90%。现代研究显示白芍总苷具有抗炎、解痉、镇静、镇痛、保肝以及调节免疫等多种作用^[19]。在 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型中,白芍总苷能显著抑制糖尿病大鼠肾组织 p-JAK2、p-STAT3 蛋白水平,同时巨噬细胞浸润 (macrophage, ED-1) 和增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 亦明显降低,从而抑制 DN 的进展^[10]。芍药苷也能够抑制炎症因子对肾组织的损害,通过调节 JAK2-STAT3 通路的传导显著降低 1 型糖尿病小鼠肾组织中 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白的表达水平,并抑制促炎因子 MCP-1、TNF- α 、IL-1 β 和 M1 型巨噬细胞表面标志物诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的 mRNA 表达水平,从而发挥肾脏保护作用^[20]。因此,白芍总苷和芍药苷具有很好的抗 DN 疗效,是防治 DN 的潜在治疗药物。

3.1.3 雷公藤多苷和雷公藤甲素 雷公藤多苷是从卫矛科植物雷公藤中提取的一种脂溶性混合物,其中雷公藤甲素及二萜类化合物是雷公藤多苷的主要活性物质,临床上发现雷公藤多苷具有免疫调控、抗肿瘤、抗炎等药理作用^[21]。孟斌等^[22]采用高脂饲料喂养联合 ip STZ 构建 DN 大鼠模型,发现雷公藤多苷能显著降低 DN 大鼠肾组织 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白相对表达量,抑制 JAK2-STAT3 通路活化,同时肾组织炎症因子 γ 干扰素 (interferon γ , INF- γ)、TNF- α 、IL-6、MCP-1 蛋白表达明显降低,进而改善肾脏损伤。另外通过细胞实验证实由高糖诱导的足细胞损伤中 podocin、nephrin 的 mRNA 表达的下降均可被雷公藤甲素所抑制,进一步研究发现其可能通过抑制 p-JAK2、p-STAT3、IL-6、ICAM-1 的蛋白和 mRNA 表达,从而发挥足细胞保护作用^[23]。

3.1.4 黄芪多糖 黄芪多糖是从豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根茎中提取的水溶性多糖,具有调节免疫、抗肿瘤、护肝、降糖、抗衰老等多种药理作用^[24]。细胞实验研究发现黄芪多糖可抑制高糖处理的肾小管上皮细胞凋亡、转分化及活性氧的含量,进一步研究发现黄芪多糖可显著抑制肾小管上皮细胞中 p-STAT1、p-STAT3、E-cadherin、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 的蛋白表达及足细胞凋亡,表明其保护作用可能与下调 JAK-STAT 信号通路有关^[25]。

3.1.5 蛹虫草多糖 蛹虫草多糖为从蛹虫草中提

取的一种多糖类化合物,主要有半乳糖、甘露糖、鼠李糖、木糖和葡萄糖等单糖组成,具有抗肿瘤、抗氧化、抗衰老、增强免疫、调节血糖等功能^[26]。陈丹丹^[27]采用 STZ 诱导 DKD 小鼠模型和高糖诱导永生足细胞损伤模型,并给予蛹虫草多糖干预,结果发现 JAK-STAT 通路相关蛋白 JAK1、JAK2、STAT1、STAT3、STAT5、STAT6 的表达均被抑制,同时足细胞的自噬改善,炎症因子 IL-1 β 、IL-6、MCP-1 的 mRNA 水平降低,从而证明蛹虫草多糖可以通过抑制 JAK-STAT 信号,改善足细胞的自噬水平,减少炎症因子的释放,减轻肾脏损害。

3.1.6 黄连多糖 黄连多糖为黄连主要活性成分之一,具有抗糖尿病、抗氧化、抗肝损伤、保护中枢神经系统、抑菌等多种药理作用^[28]。研究表明黄连多糖能够抑制糖尿病大鼠肾组织氧化应激,下调 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达,降低血清 IL-6、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive-C reactive protein, hs-CRP)和 TNF- α 蛋白含量,改善肾功能,降低尿蛋白排泄,从而发挥肾脏保护作用^[29]。

3.1.7 肉桂醛 肉桂醛是从樟科植物肉桂树叶中分离得到的一种醛类有机化合物,为肉桂的主要活性成分。现代药理学研究表明肉桂醛具有抗糖尿病及抗肥胖的作用,同时还具有防治循环系统疾病、免疫调节、抗菌及抗肿瘤等作用^[11,30]。Huang 等^[11]研究发现肉桂醛显著抑制晚期糖基化终产物诱导的人肾小管上皮细胞 JAK2-STAT1/STAT3 活化,并促进 JAK-STAT 信号传导的关键负调控因子 SOCS3 蛋白表达,从而抑制细胞外基质蛋白 IV 胶原的表达和细胞肥大,进而起到抗肾纤维化的作用。

3.1.8 紫玉米花青素 花青素是一类可溶性黄酮类色素物质,又称花色素或花色苷,广泛存在于各种被子植物中,而在紫玉米中含量最为丰富,具有抗氧化、清除自由基、抗突变、抗衰老等作用^[31]。Li 等^[32]研究发现紫玉米花青素可降低 db/db 小鼠血糖水平和蛋白尿排泄,上调足细胞相关蛋白 nephrin 和 podocin 的表达,并抑制肾组织和体外高糖培养的系膜细胞中非受体酪氨酸蛋白激酶 2(non receptor tyrosine protein kinase 2, p-Tyk2)、p-STAT1、p-STAT3 蛋白磷酸化,抑制血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、TGF- β 1、IV 胶原蛋白的表达,从而起到治疗糖尿病相关性肾小球硬化症的作用。

3.2 单味中药对 JAK-STAT 信号通路的影响

藕节为睡莲科植物莲的干燥根茎节部,具有止血消瘀之功效。王金晶等^[33]研究发现藕节干预的 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾组织 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达上调,Bax、p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达下调,表明藕节可通过抑制大鼠肾组织 JAK2-STAT3 通路激活及凋亡因子的表达,继而降低 24 h 尿蛋白定量,改善肾功能,从而延缓 DN 进展。

3.3 中药复方对 JAK-STAT 信号通路的影响

3.3.1 丹蛭降糖胶囊 丹蛭降糖胶囊由牡丹皮、水蛭、生地、泽泻、太子参、菟丝子等组成,方中丹皮、水蛭行气活血,化瘀通络;太子参补益脾肾之气,生地滋养脾肾之阴,菟丝子补肾固精;泽泻清热泻痰浊,具有养阴益气活血之功效。临床证实其对 2 型糖尿病及其并发症有很好的疗效。Sun 等^[34-35]研究发现丹蛭降糖胶囊可抑制高糖培养的系膜细胞及 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾组织 JAK2、STAT1 和 STAT3 的磷酸化,降低 SOCS3 蛋白表达水平,并以浓度相关的方式降低炎症细胞因子如 IL-6、MCP-1 和 TNF- α 含量,从而减轻肾组织损伤。

3.3.2 益肾胶囊 益肾胶囊也被证实有利于治疗 DN,其由黄芪、当归、泽泻、芡实、红景天等制成。方敬爱课题组^[36-37]应用一次性 ip STZ 制备糖尿病大鼠模型,并给予益肾胶囊治疗,结果发现与模型组相比,治疗组大鼠 24 h 尿蛋白定量、尿素氮、血清肌酐表达水平下降,肾组织 α -SMA、p-JAK2、p-STAT3、SOCS-3、I、IV 型胶原、FN 相关蛋白表达降低,从而减轻 DN 大鼠肾小球硬化和肾小管间质纤维化,延缓 DN 的进展。

3.3.3 复方鱼腥草 复方鱼腥草是由鱼腥草和牛蒡子 2 味中药组成,研究发现复方鱼腥草抑制 db/db 小鼠肾组织 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达,升高 SOCS-1 蛋白水平,调节胰高血糖素样肽-1、抑胃肽紊乱,降低 FN、TGF- β 1 的表达,减少细胞外基质聚积,维持肾脏结构功能的完整性。其改善糖尿病肾损伤的分子机制可能通过 SOCS 负反馈调节 JAK-STAT 信号转导通路相关基因及蛋白表达,从而抑制下游原癌基因 *c-fos*、*c-jun* 的转录,减少炎症因子的活化^[38-40]。

3.3.4 糖肾方 糖肾方由黄芪、生地、三七、大黄、酒萸肉、鬼箭羽和枳壳 7 味药组成,已被证明其在 DN 治疗中具有良好的临床疗效。实验研究发现中药糖肾

方处理的 db/db 小鼠中, JAK1、JAK2、STAT3 的 mRNA 表达上调, STAT4 的 mRNA 表达下调。SOCS1、SOCS3、SOCS7 基因转录增加, 进而负反馈调控 JAK/STAT/SOCS 通路中的其他相关基因, 从而证明糖肾方可能通过调节 JAK-STAT/SOCS 信号通路发挥肾脏保护作用, 为糖肾方临床应用提供实验依据^[41]。

3.3.5 二黄颗粒 二黄颗粒由黄芪、胡芦巴、制大黄、怀牛膝、王不留行、土茯苓、莪术组成, 具有补肾益气活血泄浊之功效。Shen 等^[42]研究发现二黄颗粒可抑制高糖培养的肾小管上皮细胞及 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾组织 IL-6、TNF- α 、TGF- β 1、I/III 型胶原、PCNA、基质金属蛋白酶 2/9 (matrix metalloprotein2/9, MMP2/9) 蛋白和 mRNA 的表达, 从而改善肾脏炎症和纤维化, 进一步研究发现可能

与抑制 CXCL6/JAK/STAT3 信号通路活化有关。

3.3.6 其他复方制剂 其他复方制剂如益气养阴方^[43] (麦冬、乌梅、人参、黄芪、生地黄、山茱萸、五味子、黄连、天花粉、白芍、桃仁、葛根), 当归补血汤^[44] (黄芪、当归), 芪术胶囊^[45] (黄芪、白术), 益糖康胶囊^[46] (黄芪、黄精、黄柏、黄连、丹参、枸杞子等), 芪石肾舒胶囊^[47] (黄芪、石苇、地黄、苦参、益母草、紫苏叶、水蛭), 益肾活血方^[48] (黄芪、生地、菟丝子、积雪草、大黄、水蛭) 均可通过调节 JAK-STAT 信号通路的活化, 抑制炎症因子的表达, 降低尿蛋白排泄, 改善肾功能, 从而发挥肾脏保护作用。

中药及其组分对 JAK-STAT 信号通路的干预作用见表 1。

表 1 中药及其组分对 JAK-STAT 信号通路的干预作用

Table 1 Intervention of traditional Chinese medicine and its components on JAK-STAT signaling pathway

类别	成分	作用机制	文献
中药提取物	黄芩苷	下调 p-JAK2、p-STAT3、IV 型胶原、FN 蛋白表达, 抑制 ICAM1、VCAM1、TGF- β 、IL1 β 、MCP-1 mRNA 的转录	18
	白芍总苷	下调 p-JAK2、p-STAT3、ED-1 蛋白表达	10
	芍药苷	下调 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达, 抑制 MCP-1、TNF- α 、IL-1 β 、iNOS 的 mRNA 转录	20
	雷公藤多苷	下调 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达, 降低 TNF- α 、IL-6、INF- γ 、MCP-1 蛋白水平	22
	雷公藤甲素	下调 p-JAK2、p-STAT3、IL-6 和 ICAM-1 蛋白表达, 抑制 ICAM-1 和 IL-6 mRNA 转录, 促进 nephrin、podocin 蛋白和 mRNA 表达	23
	黄芪多糖	下调 p-STAT1、p-STAT3、E-cadherin、 α -SMA 蛋白表达, 抑制足细胞凋亡	25
	蛹虫草多糖	下调 JAK1、JAK2、STAT1、STAT3、STAT5、STAT6 蛋白表达, 抑制 IL-1 β 、IL-6、MCP-1 mRNA 的转录, 改善足细胞的自噬	27
	黄连多糖	下调 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达, 降低血清 IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 蛋白水平	29
	肉桂醛	下调 p-JAK2、p-STAT1、p-STAT3、IV 胶原蛋白表达, 上调 SOCS-3 蛋白表达	11
	紫玉米花青素	下调 p-Tyk2、p-STAT1、p-STAT3 蛋白磷酸化, 抑制 TGF- β 1、PDGF、CTGF、IV 胶原蛋白的表达	32
单味中药	藕节	下调 Bax、p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达, 上调 Bcl-2 蛋白表达	33
中药复方	丹蛭降糖胶囊	下调 p-JAK2、p-STAT1、p-STAT3、SOCS3 蛋白表达, 降低 IL-6、MCP-1 和 TNF- α 蛋白水平	34-35
	益肾胶囊	下调 p-JAK2、p-STAT3、SOCS-3、 α -SMA、I、IV 型胶原、FN 相关蛋白表达	36-37
	复方鱼腥草	下调 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达, 上调 SOCS-1 蛋白表达, 降低 FN、TGF- β 1 的分泌, 抑制下游原癌基因 <i>c-fos</i> 、 <i>c-jun</i> 转录	38-40
	糖肾方	促进 JAK1、JAK2、STAT3 的 mRNA 转录, 抑制 STAT4 的 mRNA 表达, SOCS1、SOCS3、SOCS7 基因转录增加	41
	二黄颗粒	下调 IL-6、TNF- α 、TGF- β 1、I/III 型胶原、PCNA、MMP2/9、CXCL6、CXCR1 和 p-STAT3 的蛋白和 mRNA 表达	42
	益气养阴方	下调 JAK1、JAK3、STAT1 蛋白表达	43
	当归补血汤	下调 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达, 降低 TNF- α 、IL-6 和 hs-CRP 蛋白水平	44
	芪术胶囊	下调 p-JAK2、p-STAT1、p-STAT3 蛋白表达	45
	益糖康胶囊	下调 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达, 抑制 JAK2、STAT3 的 mRNA 转录	46
	芪石肾舒胶囊	下调 p-JAK2、p-STAT3 的蛋白表达, 上调 SOCS1 蛋白表达	47
	益肾活血方	下调 JAK2、STAT3 蛋白表达	48

4 结语

DN 是临床常见病、多发病,一方面高血糖、AGEs、氧化应激、血流动力学异常以及炎症因子等均可诱导 JAK-STAT 通路活化;另一方面,活化的 JAK-STAT 通路可以通过促进炎症因子的表达、诱导炎症细胞活化等途径导致 DN 肾组织炎症性损伤。大量文献研究显示,中药在防治 DN 中具有明显的优势,某些中药或中药提取物能够抑制 JAK-STAT 通路活化,从而改善糖尿病肾组织的炎症性损伤,进而发挥肾脏保护作用。然而,由于中药成分复杂,从当前研究现状来看,其调节 JAK-STAT 信号通路的具体机制还不完全明确,还需要进行更深入的研究。虽然目前结果不尽如人意,但随着医学的发展及对中药作用机制的深入研究,相信以 JAK-STAT 为靶点开发中药新药干预 DN 将是很有前途的治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
参考文献

- [1] Umanath K, Lewis J B. Update on diabetic nephropathy: Core curriculum 2018 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 884-895.
- [2] Hou J H, Zhu H X, Zhou M L, et al. Changes in the spectrum of kidney diseases: An analysis of 40, 759 biopsy-proven cases from 2003 to 2014 in China [J]. *Kidney Dis*, 2018, 4(1): 10-19.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识 (2014 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(11): 792-801.
- [4] Moreno J A, Gomez-Guerrero C, Mas S, et al. Targeting inflammation in diabetic nephropathy: A tale of hope [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(11): 917-930.
- [5] Zhang H Y, Nair V, Saha J, et al. Podocyte-specific JAK2 overexpression worsens diabetic kidney disease in mice [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(4): 909-921.
- [6] Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. Erratum to: JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: Current and future prospects [J]. *Drugs*, 2017, 77(11): 1261.
- [7] 靳远萌, 陈楠. JAK/STAT 通路在肾间质纤维化中的进展 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012, 21(3): 255-259.
- [8] Yang X, Tang Z, Zhang P, et al. Research advances of JAK/STAT signaling pathway in lung cancer [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2019, 22(1): 45-51.
- [9] 薛翔, 刘红梅, 邵旦兵, 等. 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.
- [10] Wang K, Wu Y G, Su J, et al. Total glucosides of paeony regulates JAK2/STAT3 activation and macrophage proliferation in diabetic rat kidneys [J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(3): 521-536.
- [11] Huang J S, Lee Y H, Chuang L Y, et al. Cinnamaldehyde and nitric oxide attenuate advanced glycation end products-induced the JAK/STAT signaling in human renal tubular cells [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(6): 1028-1038.
- [12] Marrero M B, Banes-Berceli A K, Stern D M, et al. Role of the JAK/STAT signaling pathway in diabetic nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(4): F762-F768.
- [13] Berthier C C, Zhang H Y, Schin M, 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.
- [14] Lu T C, Wang Z H, Feng X B, et al. Knockdown of Stat3 activity *in vivo* prevents diabetic glomerulopathy [J]. *Kidney Int*, 2009, 76(1): 63-71.
- [15] Ortiz-Muñoz G, Lopez-Parra V, Lopez-Franco O, et al. Suppressors of cytokine signaling abrogate diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(5): 763-772.
- [16] Zhou Y H, Lv C, Wu C, et al. Suppressor of cytokine signaling (SOCS) 2 attenuates renal lesions in rats with diabetic nephropathy [J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(5): 981-988.
- [17] 郑勇凤, 王佳婧, 傅超美, 等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展 [J]. *中成药*, 2016, 38(1): 141-147.
- [18] Nam J E, Jo S Y, Ahn C W, et al. Baicalin attenuates fibrogenic process in human renal proximal tubular cells (HK-2) exposed to diabetic milieu [J]. *Life Sci*, 2020, 254: 117742.
- [19] 代倩倩, 夏欢, 夏桂阳, 等. 白芍方药以及白芍总苷镇痛功效及其机理研究进展 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(1): 39-46.
- [20] 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 Trends*, 2018, 12(2): 168-176.
- [21] 刘素晓, 闫凤娜, 王幼平. 雷公藤多苷的抗炎作用与临床应用进展 [J]. *中医临床研究*, 2017, 9(32): 131-134.
- [22] 孟斌, 阎成全, 才胜勇. 雷公藤多苷对糖尿病肾病大鼠肾组织的保护作用研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(10): 1270-1273.
- [23] 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.

- [24] 杜雪洋, 梁建庆, 何建成, 等. 黄芪多糖的药理作用研究 [J]. 西部中医药, 2019, 32(6): 152-155.
- [25] 郭晓玲, 康丽霞, 任美芳, 等. 黄芪多糖对糖尿病肾病肾小管上皮细胞凋亡、转分化及 ROS 含量的影响研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(3): 388-392.
- [26] 钟文, 郭丽新, 齐彦. 蛹虫草多糖提取及其生物活性研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(9): 219-221.
- [27] 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.
- [28] 周东月, 王春璐, 王英馨, 等. 黄连多糖的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(81): 36-37.
- [29] 周东月. 黄连多糖对糖尿病大鼠肾脏损伤的保护作用及机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [30] 宋宗辉, 张艺雯, 王玲洁, 等. 肉桂醛的药理活性及其研究进展 [J]. 解放军药学报, 2018, 34(6): 550-554.
- [31] 陈梦雨, 黄小丹, 王钊, 等. 植物原花青素的研究进展及其应用现状 [J]. 中国食物与营养, 2018, 24(3): 54-58.
- [32] Li J, Kang M K, Kim J K, *et al.* Purple corn anthocyanins retard diabetes-associated glomerulosclerosis in mesangial cells and db/db mice [J]. *Eur J Nutr*, 2012, 51(8): 961-973.
- [33] 王金晶, 方敬爱, 张晓东, 等. 藕节对糖尿病肾病大鼠肾组织 JAK2/STAT3 及凋亡因子表达的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(5): 385-388.
- [34] Sun M, Bu W J, Li Y, *et al.* Danzhi Jiangtang Capsule ameliorates kidney injury via inhibition of the JAK-STAT signaling pathway and increased antioxidant capacity in STZ-induced diabetic nephropathy rats [J]. *Biosci Trends*, 2019, 12(6): 595-604.
- [35] Sun M, Li Y, Bu W J, *et al.* DJC suppresses advanced glycation end products-induced JAK-STAT signaling and ROS in mesangial cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 2942830.
- [36] 芦文娟, 方敬爱, 孙艳艳, 等. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(7): 574-577.
- [37] 丁武杰, 方敬爱, 孙艳艳, 等. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路及 α -SMA、FN 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(6): 484-487.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 滑先东, 王海颖. 复方鱼腥草改善 db/db 小鼠肾损伤及其机制研究 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(9): 1041-1046.
- [41] Hu J, Fan X, Meng X, *et al.* Evidence for the involvement of JAK/STAT/SOCS pathway in the mechanism of Tangshen formula-treated diabetic nephropathy [J]. *Planta Med*, 2014, 80(8/9): 614-621.
- [42] Shen Y L, Jiang Y P, Li X Q, *et al.* ErHuang formula improves renal fibrosis in diabetic nephropathy rats by inhibiting CXCL6/JAK/STAT3 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1596.
- [43] 周雪梅, 陈雪功, 程立, 等. 益气养阴方对糖尿病肾病气阴两虚大鼠肾组织 Janus 激酶/信号转导子和转录激活子通路的影响 [J]. 安徽中医学院学报, 2013, 32(1): 70-72.
- [44] 张佩琛, 周开, 吴瑗, 等. 当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2016, 38(12): 2541-2545.
- [45] 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.
- [46] 李进. 益糖康对气阴两虚型糖尿病大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [47] 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]. 泸州: 西南医科大学, 2020.
- [48] 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组织 JAK2/STAT3 的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(8): 847-849.

[责任编辑 崔艳丽]