

中药干预JAK/STAT信号通路防治脓毒症的研究进展^Δ

刘柱^{1*}, 王佳巍¹, 方以峻¹, 彭金婵¹, 黎丽群², 谢胜^{2#}(1. 广西中医药大学研究生学院, 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院治未病中心, 南宁 530001)

中图分类号 R965; R285.5; R278 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)21-2697-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.21.20



摘要 脓毒症是一种由感染引发的危及生命的器官功能障碍, Janus激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路在其中起着关键作用, 参与了炎症反应、氧化应激和细胞凋亡的调控。一些中药单体, 如黄酮类(如紫杉叶素等)、生物碱类(如青藤碱等)、二苯乙烯类(如白皮杉醇等)能通过调控JAK/STAT信号通路发挥抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡等作用, 有助于改善脓毒症。中药复方(如左金方)和中药注射剂(如黄芪注射液、血必净注射液等)也能通过抑制JAK/STAT信号通路, 抑制炎症反应和保护器官功能, 减轻脓毒症相关损伤。尽管中药在脓毒症防治中显示出巨大潜力, 但目前的研究主要集中在体外实验和动物实验, 有待开展更多相应临床研究。

关键词 中药; 脓毒症; Janus激酶/信号转导和转录激活因子信号通路; 炎症反应

Research progress on the prevention and treatment of sepsis by intervening in JAK/STAT signaling pathway with traditional Chinese medicine

LIU Zhu¹, WANG Jiawei¹, FANG Yijun¹, PENG Jinchan¹, LI Liquan², XIE Sheng²(1. School of Graduate, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Center for Preventive Treatment of Disease, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

ABSTRACT Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by infection. Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) signaling pathway plays a key role in the regulation of inflammatory response, oxidative stress and apoptosis. Some traditional Chinese medicine monomers, such as flavonoids (such as taxifolin), alkaloids (such as sinomenine), and stilbenes (such as piceatannol) can exert anti-inflammatory, anti-oxidation, and inhibition of apoptosis by regulating the JAK/STAT signaling pathway, which is helpful to improve sepsis. Traditional Chinese medicine compounds (such as Zuojinfang) and traditional Chinese medicine injections (such as Astragalus injection, Xuebijing injection) can also inhibit inflammation, protect organ function, and reduce sepsis-related damage by regulating JAK/STAT signaling pathway. Although traditional Chinese medicine has shown great potential in the prevention and treatment of sepsis, the current research mainly focuses on *in vitro* and animal models, and more relative clinical researches need to be conducted.

KEYWORDS traditional Chinese medicine; sepsis; JAK/STAT signaling pathway; inflammatory response

脓毒症是指因宿主对感染的反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍^[1-2]。感染是引发脓毒症的源头, 从感染发展到脓毒症是一个复杂的病理生理过程, 其中包括病原体的侵入、细胞因子的释放、毛细血管渗漏、微循环功能障碍等, 最终导致器官代谢紊乱和功能衰竭^[3]。脓毒症是临床常见的危重症, 是导致全球重症患者死亡的主要原因之一^[4]。有报道指出, 全球每年会发生超过2 016万例重症脓毒症, 其中至少有19万例患

者死亡^[5]。尽管现代医学抗感染以及器官功能支持技术取得了良好进展, 但临床医生在脓毒症的诊断、治疗和管理方面仍面临严峻挑战, 如早期诊断困难、感染源的控制以及抗生素的选择等^[6-7]。Janus激酶/信号转导和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路已被证明与各种细胞因子和炎症因子的释放有关, 并参与了脓毒症免疫应答的调节; 此外, 动物实验证明, JAK/STAT信号通路与脓毒症的器官损伤和其他功能障碍有关^[8]。中药具有整体调理、副作用小、免疫调节、个体化治疗等优势, 因此, 通过中药调控JAK/STAT信号通路, 以抑制炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等, 可能是治疗脓毒症的有效措施。

传统中医典籍中未见有脓毒症的明确记载。现代

Δ 基金项目 国家中医药管理局高水平重点学科建设项目(No. zyyzdxx-2023167); 广西重点研发计划(No. 桂科 AB23026098); 广西中医药大学多学科交叉创新团队项目(No. GZKJ2307)

* 第一作者 主治医师, 硕士研究生。研究方向: 脾胃系病症的防治。E-mail: 253643627@qq.com

通信作者 主任医师, 博士生导师。研究方向: 中医治疗脾胃病。E-mail: xsh6566@163.com

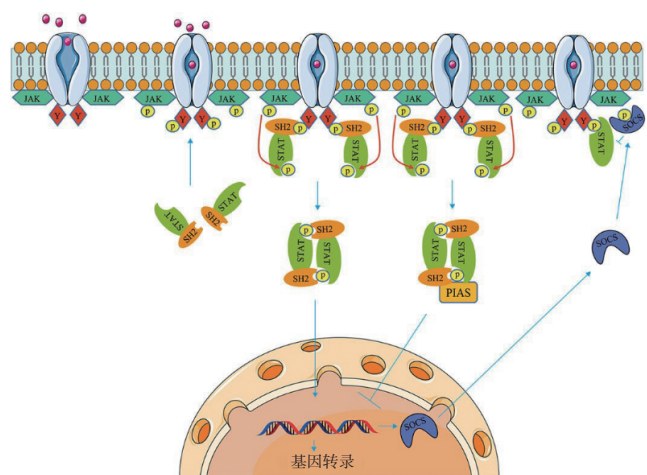
中医学根据患者的临床症状,将其归纳为“热毒”“温病”等范畴;其病机主要为正虚毒损,热、毒、瘀、虚等为其主要病理因素;临床治疗中多以中药汤剂、中药注射液、针灸等为主^[9-10]。中医针对脓毒症的治疗多采用清热解毒、通腑泄热、活血化瘀、扶正固脱之法^[11]。有研究证实,中医药疗法可通过调控 JAK/STAT 信号通路减轻脓毒症炎症、氧化应激等来发挥治疗作用。本文围绕该通路在脓毒症中的作用机制、中医药通过该通路改善脓毒症的相关研究进展进行了系统的归纳总结,旨在为脓毒症的治疗提供参考。

1 JAK/STAT 信号通路概述

JAK/STAT 信号通路有 3 个组成部分:细胞受体、JAK 蛋白和 STAT 蛋白^[12]。JAK 家族是一组非跨膜酪氨酸激酶 (tyrosine kinase, TYK), 主要由 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 组成, 分子量为 120~140 kDa。JAK1、JAK2 和 TYK2 在人体内广泛存在, 而 JAK3 主要在造血细胞中表达^[13-14]。哺乳动物中 STAT 家族有 7 个成员: STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B、STAT6^[14]。STAT 家族的每个成员都可以被各种细胞因子和相关的 JAK 激活^[15]。JAK/STAT 信号转导主要包括如下几个步骤:细胞因子与相应的跨膜受体结合后, 会诱导 STAT 二聚化, 然后激活 JAK 激酶, 与受体偶联并使其磷酸化; JAK 受体催化结构域上的酪氨酸残基被磷酸化后会形成一个对接位点, 其中具有 Src 同源 (SH2) 结构域的 STAT 蛋白会被募集到该对接位点, 之后, STAT 会被磷酸化并形成同型二聚体或异源二聚体; 二聚化的 STAT 将从受体中解离并转移到细胞核中, 与 DNA 中的相应结合位点, 从而调节转录^[16-17]。可见, JAK/STAT 信号通路的激活必然受到上游细胞外因子和下游 JAK/STAT 家族蛋白类型的影响。例如, 干扰素 α/β (interferon- α/β , IFN- α/β) 可通过 JAK1 和 TYK2 激活 STAT4、STAT1 和 STAT2, 而 IFN- γ 则会通过 JAK1 和 JAK5 激活 STAT1 或 STAT2。白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-11 可通过 JAK1、JAK3 和 TYK1 激活 STAT2、TYK2, 但 IL-12 和 IL-23 则会通过 JAK3 和 TYK4 激活 STAT3 和 STAT4。同时, STAT 可以独立于 JAK 信号通路而被直接激活, 如表皮生长因子、血小板衍生生长因子和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)。此外, JAK/STAT 信号通路还受到多种机制的调控, 包括活化 STAT 的蛋白抑制剂 (protein inhibitor of activated STAT, PIAS) 可通过直接与 STAT 二聚体结合来抑制基因转录, 阻断 STAT 与 DNA 的结合, 从而发挥对 JAK/STAT 信号通路的负调控作用; 细胞因子信号抑制蛋白 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 则可以通过抑制 JAK 活性, 与 STAT 竞争性结合细胞因子受体上的磷酸化位点, 从而诱导 STAT 蛋白酶体降解, 负调控 JAK/STAT 信号通路^[18-19]。

综上, 当 JAK/STAT 信号通路接收到上游信号分子

的激活信号时, 其会启动一系列下游信号分子的活化过程, 并促使细胞核内的基因表达发生改变。这种变化可以调控细胞的炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等生理过程, 从而影响疾病的发生和发展。JAK/STAT 信号通路作用示意图^[12]见图 1。



Y: 酪氨酸残基; p: 磷酸化受体。

图 1 JAK/STAT 信号转导过程

2 JAK/STAT 信号通路在脓毒症中的作用

在脓毒症中, JAK/STAT 信号通路的异常激活可以导致多种病理效应。例如, STAT3 的持续激活可以促进炎症因子的产生, 加剧炎症反应^[20]; 还可以促进细胞凋亡, 导致组织损伤^[21]。STAT1 的活化可以诱导细胞凋亡, 而 STAT5 的活化则与免疫抑制有关^[22-23]。除了直接参与炎症反应, JAK/STAT 信号通路还与其他信号通路相互作用, 共同调控脓毒症的病理过程。例如, JAK/STAT 信号通路与核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路之间存在交叉调节, 共同促进炎症因子的产生。此外, JAK/STAT 信号通路还与 MAPK 信号通路相互作用, 调节细胞的生长、分化和凋亡。总之, JAK/STAT 信号通路在脓毒症中的作用非常复杂, 涉及多种细胞因子和信号通路的相互作用。在脓毒症中, 抑制 JAK/STAT 信号通路可减少炎症因子 (如 IL-6 等) 的产生, 从而减轻炎症反应; 可调节免疫细胞 (如巨噬细胞等) 的活性, 防止过度激活导致的组织损伤^[24]; 有助于恢复器官功能, 尤其是对于心脏、肺和肾脏等重要器官。针对 JAK/STAT 信号通路的干预可能为脓毒症的治疗提供新的策略。

3 中药调控 JAK/STAT 信号通路防治脓毒症

3.1 中药单体成分

3.1.1 黄酮类

紫杉叶素是一种存在于水飞蓟等中的类黄酮类化合物。在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的脓毒症肺损伤小鼠模型中, 紫杉叶素有效降低了辅助性 T 细胞 17 (helper T cell, Th17) 比例和 IL-10、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-1 β 水平, 显著提高了调节性 T 淋巴细胞的含量和 IL-17 水平, 抑制了

磷酸化 JAK(p-JAK)和磷酸化 STAT3(p-STAT3)的表达,提示紫杉叶素能通过抑制 JAK/STAT3 信号通路,发挥抗炎等作用^[25]。

异泽兰黄素是一种来源于艾叶的黄酮类化合物。有研究发现,异泽兰黄素能降低脓毒症肺损伤模型动物肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 和 IL-6 水平,降低纤溶酶原激活物抑制物 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、D-二聚体、凝血酶-抗凝血酶复合物和纤维蛋白原的血浆浓度,并下调 p-JAK2 和 p-STAT3 的表达水平,表明异泽兰黄素能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路,调节炎症和凝血指标,改善脓毒症肺损伤^[26]。

果胶苷是来源于香泽兰等植物的天然黄酮类化合物。实验表明,果胶苷可降低脓毒症小鼠血液中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平,抑制肾组织中单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、发动蛋白相关蛋白 1、细胞色素 C 的表达,并降低 p-JAK2、p-STAT3 的水平,恢复过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1 α 和视神经萎缩蛋白 1 的表达,上调 B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白水平,并抑制凋亡相关蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)和胱天蛋白酶 3(caspase-3)的表达,提示果胶苷能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路和诱导线粒体功能障碍,发挥抗炎和抗凋亡效应,改善脓毒症的急性肾损伤症状^[27]。

3.1.2 生物碱类

青藤碱是一种来源于青风藤等植物的生物碱类化合物。实验发现,青藤碱能降低盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)诱导的脓毒症大鼠心肌组织中乳酸脱氢酶、肌酸激酶同工酶、心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTnI)、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 和趋化因子配体 8 水平,抑制 JAK1、JAK2 和 STAT3 的磷酸化,降低裂解型 caspase-3(cleaved-caspase-3)/caspase-3 比值,还能够逆转 CLP 引起的 c-Jun 氨基末端激酶 1(c-Jun N-terminal kinase 1, JNK1)和 NF- κ B 的磷酸化水平,提示青藤碱可通过抑制 JAK/STAT 和 JNK/NF- κ B 信号通路,发挥抗炎、抗凋亡等作用^[28]。

1-脱氧野尻霉素是从桑根中分离出的多羟基化哌啶类生物碱。研究发现,1-脱氧野尻霉素可降低 LPS 诱导的脓毒症模型小鼠心肌组织中活性氧、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平和 p-JAK2、p-STAT6 的水平,促进核因子 E2 相关因子 2、血红素氧合酶 1、Bcl-2 的表达,下调 Bax 和 cleaved-caspase-3 的蛋白表达,表明 1-脱氧野尻霉素能通过抑制 JAK2/STAT6 信号通路来减弱心肌氧化应激、炎症和心肌细胞凋亡,从而改善脓毒症导致的心肌损伤^[29]。

川芎嗪是一种来源于川芎的生物碱类化合物。研究发现,川芎嗪能降低 CLP 诱导的脓毒症小鼠血清中丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、TNF- α 、IL-1、

IL-6 和铁调素水平,降低肝组织中 p-STAT 和 p-JAK 蛋白表达,提示川芎嗪能够通过抑制 JAK/STAT 信号通路来减少铁调素在小鼠肝组织中的表达,从而减轻肝脏损伤及全身炎症损伤^[30]。

3.1.3 二苯乙烯类

白皮杉醇和紫檀芪是一种存在于葡萄、蓝莓等果蔬中的二苯乙烯类化合物。研究发现,在 CLP 诱导的脓毒症小鼠和 LPS 诱导的 H9c2 心肌细胞中,白皮杉醇能降低 Bax、cleaved-caspase-3、TNF- α 和 IL-2 水平,提高 Bcl-2/Bax 比值,抑制 JAK2 和 STAT3 的磷酸化,表明白皮杉醇能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路来减弱脓毒症诱导的细胞凋亡和炎症,从而恢复受损的心脏功能^[31]。在 CLP 诱导的脓毒症大鼠中,紫檀芪也被证实能降低 TNF- α 、IL-6、MCP-1、cleaved-caspase-3/9 和 Bax 水平,提高 IL-10、Bcl-2 水平,同时抑制 JAK2 和 STAT3 的磷酸化,提示紫檀芪能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路,减轻细胞凋亡和炎症反应^[32]。

3.1.4 其他化合物

熊果苷是一种多酚类对苯二酚葡萄糖苷。实验发现,在 LPS 诱导的脓毒症小鼠和 A549 细胞脓毒症肺炎模型中,熊果苷能降低小鼠肺湿重/干重比值、肺组织中髓过氧化物酶和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性、肺组织匀浆和细胞上清液中丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量以及细胞因子(包括 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)水平,下调 p-JAK2、p-STAT3 和 p-NF- κ B p65 水平,提示熊果苷可能通过抑制脓毒症小鼠和细胞模型中的 JAK2/STAT3/NF- κ B 信号通路,发挥抗炎、抗氧化等作用^[33]。

7- α -乙酸龙脑酯是从香椿中分离出的三萜类化合物。实验发现,在 CLP 诱导的脓毒症小鼠和 LPS 刺激的脓毒症细胞模型中,7- α -乙酸龙脑酯能降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平,升高小鼠血清中 IL-10 水平,降低小鼠肾、肝、心脏组织中 ALT、AST、肌酐、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平和血清中心型脂肪酸结合蛋白、氨基端前脑钠肽和 cTnI 水平,抑制 p-JAK2、p-STAT3 和 NF- κ B p65 亚基 N 末端的蛋白表达,促进 NF- κ B p65 亚基 C 末端和 NF- κ B 抑制蛋白 α 表达,表明 7- α -乙酸龙脑酯可能通过抑制 NF- κ B p65 和 JAK2/STAT3 信号通路,减轻脓毒症的炎症反应^[34]。

红景天苷是从红景天中分离出的苷类化合物。研究发现,红景天苷可显著降低 CLP 诱导的脓毒症急性肺损伤小鼠肺组织中 α -平滑肌肌动蛋白、纤连蛋白、波形蛋白水平,同时降低诱导型一氧化氮合酶和 IL-6 的含量,升高 IL-4 和 IL-10 水平,下调肾脏组织中晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)、p-JAK1 和 p-STAT3 水平,表明红景天苷可通过抑制 RAGE/JAK1/STAT3 信号通路,缓解脓毒症的肺纤维化和炎症反应^[35]。

山药多糖是从山药中提取得到的非淀粉多糖。研究发现,在CLP诱导的脓毒症大鼠中,山药多糖能显著降低大鼠血清中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NF- κ B水平,减少心肌组织中p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3比值,降低细胞凋亡率,提高心率,表明山药多糖能通过抑制JAK2/STAT3信号通路,发挥抗炎、抗凋亡作用^[36]。

肉豆蔻提取物来自草本肉豆蔻,含有多种化合物,如酚类、异黄酮、新木脂素和二苯基非诺烷等。研究发现,肉豆蔻提取物能降低CLP诱导的脓毒症小鼠血清中TNF- α 、IL-6水平,减少肝组织中甲状腺过氧化物酶的表达及JAK2、STAT3的磷酸化,提示肉豆蔻提取物能通过抑制JAK2/STAT3通路,减少炎症,以改善脓毒症^[37]。

ω 3-脂肪酸是一种来源于海藻、海狗等生物中的脂肪酸。研究发现, ω 3-脂肪酸能降低CLP诱导的脓毒症大鼠血清中血肌酐、BUN、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白、肾损伤分子1、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MDA水平,提高SOD和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,抑制肾组织中Bax、Bcl-2、caspase-3的表达和JAK2、STAT3、p38 MAPK、I κ B激酶 α (I κ B kinase α , IKK α)、p65的磷酸化水平,表明 ω 3-脂肪酸能通过抑制NF- κ B、p38 MAPK和JAK2/STAT3信号通路,抑制炎症、氧化应激和细胞凋亡^[38]。

3.2 中药复方和注射剂

3.2.1 中药复方

左金方是由黄连和吴茱萸组成的经典配方,具有泻肝火、行湿、开辟散结之功效。研究发现,左金方能明显降低CLP诱导的脓毒症大鼠血清中TNF- α 、IL-6、IFN- γ 水平,升高SOD水平,抑制JAK1、p-JAK1、STAT3和p-STAT3蛋白的表达,提示左金方能通过下调JAK1/STAT3信号通路,抑制炎症因子表达,改善脓毒症^[39]。

清瘟败毒饮为清热剂,具有气血两清、清热解毒、凉血泻火之功效。研究发现,清瘟败毒饮能降低LPS诱导的脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平,降低JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3、NF- κ B、p-STAT3、p-A-Raf激酶和p-p38 MAPK表达,提高氧分压,促进细胞因子信号抑制物负反馈调节蛋白表达,表明清瘟败毒饮能通过抑制JAK2/STAT3、p38 MAPK等信号通路,降低炎症反应,改善脓毒症肺损伤^[40-42]。

3.2.2 中药注射剂

黄芪注射液是由黄芪提取物制成的中药注射剂,主要成分为黄芪甲苷、多糖、黄酮和氨基酸等。现代药理研究表明,黄芪注射液可增强心肌收缩力,改善血液循环,保护心肌细胞,调节免疫力等^[43]。研究发现,黄芪注射液能降低CLP诱导的脓毒症大鼠血清中cTnI、IL-6水平,升高IL-10水平,下调心肌组织中JAK2和STAT3蛋白水平,表明黄芪注射液能通过抑制JAK/STAT信号通路,减缓炎症反应来防治脓毒症的心肌损伤^[44]。

血必净注射液是用于治疗脓毒症的中成药,由红

花、赤芍、川芎、丹参、当归等中药材提取物组成,主要成分为红花黄色素A等,具有抗炎、抗凝、调节免疫、保护血管内皮、抗氧化应激等作用^[45]。实验发现,血必净注射液能降低CLP诱导的脓毒症大鼠血清中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平,下调心肌组织中Bax、cleaved-caspase-3/9、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)、p-NF- κ B、p-IKK α 、p-JAK2、p-STAT3等蛋白表达水平,并上调Bcl-2、B细胞超大量淋巴瘤的蛋白表达水平,提示血必净注射液能通过抑制TLR4/IKK α 介导的NF- κ B和JAK2/STAT3信号通路,发挥抑制炎症和细胞凋亡等作用^[46]。

4 结语

JAK/STAT信号通路在脓毒症治疗过程中具有关键作用,可参与调控炎症反应、氧化应激和细胞凋亡,同时与多种细胞因子和炎症因子的释放有关,是免疫应答调节的重要环节。本文概述了JAK/STAT信号通路的结构和在脓毒症病理中的作用,介绍了近年来一些中药单体(如黄酮、生物碱、多酚等)、中药复方(如左金方)、中药注射剂(黄芪注射液、血必净注射液)等通过调控JAK/STAT信号通路减轻炎症、抑制氧化应激和细胞凋亡来改善脓毒症的相关研究进展。尽管众多研究表明,中医药在脓毒症防治中表现出巨大潜力,但目前研究主要集中在体外实验和动物实验,临床证据尚显不足。建议未来学者可着重关注以下几个方面:可考虑利用分子生物学技术深入探索中药成分对JAK/STAT信号通路的具体调控机制,以及这些调控对脓毒症病理进程的影响;也可积极探索中医药与现代医学治疗方法(如抗生素、免疫调节剂等)的联合应用,以期提高脓毒症的治疗效果;同时,开展更多的临床试验,验证中药调控JAK/STAT信号通路在脓毒症治疗中的安全性和有效性。这将有助于中药在临床实践中的应用,提高脓毒症患者的生存率和生活质量。

参考文献

- [1] LEI S Y, LI X L, ZHAO H L, et al. Prevalence of sepsis among adults in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 977094.
- [2] WANG W H, HE Z H. Gasdermins in sepsis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1203687.
- [3] 王仲,魏捷,朱华栋,等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(7): 577-588.
WANG Z, WEI J, ZHU H D, et al. Consensus of Chinese experts on early prevention and blocking of sepsis[J]. *Chin J Crit Care Med*, 2020, 40(7): 577-588.
- [4] 杜欣欣,于湘友. 2021脓毒症指南:临床研究回顾与思考[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(4): 281-284.
DU X X, YU X Y. 2021 sepsis guideline: review and reflections on clinical researches[J]. *Chin J Crit Care Med*, 2022, 42(4): 281-284.
- [5] FLEISCHMANN-STRUZEK C, MELLHAMMAR L, ROSE N, et al. Incidence and mortality of hospital- and

- ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(8):1552-1562.
- [6] HUANG M, CAI S L, SU J Q. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21):5376.
- [7] 刘柱, 王佳巍, 严静, 等. 中医药调控 PI3K/Akt 通路干预脓毒症的研究进展[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*: 1-10 (2024-03-29)[2024-07-11]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20240611>.
- LIU Z, WANG J W, YAN J, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in regulating PI3K/Akt pathway to intervene in sepsis[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*: 1-10 (2024-03-29)[2024-07-11]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20240611>.
- [8] PENG Z, LV X L, WANG X T, et al. ACT001 improved cardiovascular function in septic mice by inhibiting the production of proinflammatory cytokines and the expression of JAK-STAT signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1265177.
- [9] 赵红芳, 江其敏. 刘清泉教授应用中医药治疗脓毒症的临床经验[J]. *中国中医急症*, 2017, 26(9):1563-1565.
- ZHAO H F, JIANG Q M. Professor Liu Qingquan's clinical experience in treating sepsis with traditional Chinese medicine[J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2017, 26(9):1563-1565.
- [10] 金悦婷, 刘芳宇, 杜元, 等. 基于 CiteSpace 中医药治疗脓毒症心肌损伤的可视化分析[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(32):22-27.
- JIN Y T, LIU F Y, DU Y, et al. Visualization of myocardial injury in sepsis treated with traditional Chinese medicine based on CiteSpace[J]. *China Med Her*, 2023, 20(32):22-27.
- [11] 陈腾飞, 陈剑明, 徐霄龙, 等. 中医古代脓毒症医案的疾病分布研究[J]. *中国中医急症*, 2021, 30(8):1321-1323, 1369.
- CHEN T F, CHEN J M, XU X L, et al. Study on the distribution of sepsis cases in ancient Chinese medicine[J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2021, 30(8):1321-1323, 1369.
- [12] HU Q, BIAN Q H, RONG D C, et al. JAK/STAT pathway: extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11:1110765.
- [13] VILLARINO A V, KANNO Y, FERDINAND J R, et al. Mechanisms of JAK/STAT signaling in immunity and disease[J]. *J Immunol*, 2015, 194(1):21-27.
- [14] CLERE-JEHL R, MARIOTTE A, MEZIANI F, et al. JAK-STAT targeting offers novel therapeutic opportunities in sepsis[J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(11):987-1002.
- [15] O'SHEA J J, SCHWARTZ D M, VILLARINO A V, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66:311-328.
- [16] MURRAY P J. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration[J]. *J Immunol*, 2007, 178(5):2623-2629.
- [17] MULLER R. JAK inhibitors in 2019, synthetic review in 10 points[J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 66:9-17.
- [18] BOYLE K, ZHANG J G, NICHOLSON S E, et al. Deletion of the SOCS box of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) in embryonic stem cells reveals SOCS box-dependent regulation of JAK but not STAT phosphorylation[J]. *Cell Signal*, 2009, 21(3):394-404.
- [19] LA MANNA S, DE BENEDICTIS I, MARASCO D. Proteomimetics of natural regulators of JAK-STAT pathway: novel therapeutic perspectives[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:792546.
- [20] 王凌峰, 卢尧, 孙桂香, 等. 血红素上调 STAT3 磷酸化放大脂多糖诱导的小鼠炎症反应[J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(12):1354-1357.
- WANG L F, LU Y, SUN G X, et al. Hemin amplified LPS-induced murine inflammatory reaction by up-regulating STAT3 phosphorylation[J]. *Chin J Blood Transfus*, 2018, 31(12):1354-1357.
- [21] 尹江宁, 殷雪平, 陈义坤, 等. 重组人白细胞介素-11 对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(2):164-169.
- YIN J N, YIN X P, CHEN Y K, et al. Protective effect of recombinant human interleukin-11 on lung injury in the rats with sepsis[J]. *Chin J Crit Care Med*, 2020, 40(2):164-169.
- [22] 杨菊, 张照, 王加伟, 等. 清瘟败毒饮对脂多糖诱导急性肺损伤的改善作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(15):1-13.
- YANG J, ZHANG Z, WANG J W, et al. Ameliorative effect and mechanism of Qingwen baiduyin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2023, 29(15):1-13.
- [23] DEMARET J, DUPONT G, VENET F, et al. STAT5 phosphorylation in T cell subsets from septic patients in response to recombinant human interleukin-7: a pilot study[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 97(4):791-796.
- [24] ZHEN G S, LIANG W, JIA H M, et al. Melatonin relieves sepsis-induced myocardial injury via regulating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Minerva Med*, 2022, 113(6):983-989.
- [25] SHEN M W, LIN B B, QIAN F H, et al. Taxifolin ameliorates sepsis-induced lung capillary leak through inhibiting the JAK/STAT3 pathway[J]. *Allergol Immunopathol*, 2022, 50(2):7-15.
- [26] LU Y L, LI D, HUANG Y Y, et al. Pretreatment with eupatilin attenuates inflammation and coagulation in sepsis by suppressing JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16:1027-1042.

- [27] TAN Z K, LIU Q Q, CHEN H J, et al. Pectolinarigenin alleviated septic acute kidney injury via inhibiting JAK2/STAT3 signaling and mitochondria dysfunction[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2023, 159:114286.
- [28] SUN L G, CHEN Z Y, NI Y J, et al. Network pharmacology-based approach to explore the underlying mechanism of sinomenine on sepsis-induced myocardial injury in rats[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1138858.
- [29] JIANG L Q, ZHANG L Y, YANG J C, et al. 1-Deoxynojirimycin attenuates septic cardiomyopathy by regulating oxidative stress, apoptosis, and inflammation via the JAK2/STAT6 signaling pathway[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2022, 155:113648.
- [30] 张益维, 王珏, 朱浩, 等. 川芎嗪对脓毒症小鼠肝组织铁调素的表达调控及机制研究[J]. *浙江医学*, 2021, 43(21):2311-2315.
- ZHANG Y W, WANG J, ZHU H, et al. Ligustrazine regulates expression of hepcidin in septic mice and its mechanism[J]. *Zhejiang Med J*, 2021, 43(21):2311-2315.
- [31] XIE L P, WU Y T, ZHOU C Y, et al. Picetannol protects against sepsis-induced myocardial dysfunction via direct inhibition of JAK2[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96:107639.
- [32] XUE H, LI M X. Protective effect of pterostilbene on sepsis-induced acute lung injury in a rat model via the JAK2/STAT3 pathway[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21):1452.
- [33] BIAN X X, ZHAO X, MA C H, et al. Arbutin alleviates LPS induced sepsis pneumonia in mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:5863952.
- [34] LI D, WENG Y B, WANG G, et al. Anti-septic potential of 7- α -obacynyl acetate isolated from the *Toona sinensis* on cecal ligation/puncture mice via suppression of JAK-STAT/NF- κ B signal pathway[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14:1813-1821.
- [35] 冷昌龙, 林款, 周梅, 等. 红景天苷调控 RAGE/JAK1/STAT3 信号通路对糖尿病肾病小鼠的肾脏保护作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(8):2188-2196.
- LENG C L, LIN K, ZHOU M, et al. Protective effect of salidroside on renal damage in diabetic nephropathy mice by regulating RAGE/JAK1/STAT signaling pathway[J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(8):2188-2196.
- [36] 孙永, 史兆博, 刘美香, 等. 山药多糖对脓毒症大鼠心肌损伤及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. *中国动脉硬化化杂志*, 2022, 30(8):669-675.
- SUN Y, SHI Z B, LIU M X, et al. Effects of yam polysaccharide on myocardial injury and JAK2/STAT3 signal pathway in septic rats[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(8):669-675.
- [37] JEONG S H, PARK J Y, RYU Y B, et al. *Myristica fragrans* extract inhibits platelet desialylation and activation to ameliorate sepsis-associated thrombocytopenia in a murine CLP-induced sepsis model[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10):8863.
- [38] LIN Z H, JIN J, SHAN X Y. Fish oils protects against cecal ligation and puncture-induced septic acute kidney injury via the regulation of inflammation, oxidative stress and apoptosis[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(5):1771-1780.
- [39] YIN J N, YU Z, HOU C Y, et al. Protective effect of Zuo-jin fang on lung injury induced by sepsis through down-regulating the JAK1/STAT3 signaling pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:1419631.
- [40] 王国全, 李莎, 余林中, 等. 基于 JAK2/STAT3 和 IKK α /NF- κ B 信号通路探讨清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(3):2-5.
- WANG G Q, LI S, YU L Z, et al. Explore the mechanism of prevention of Qingwen baidu yin via JAK2/STAT3 and IKK α /NF- κ B signal transduction pathway in sepsis rat[J]. *China Ind Econ*, 2018, 34(3):2-5.
- [41] 王国全, 李莎, 林洁, 等. 清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠 JAK2/STAT3 信号通路及其负反馈机制的影响[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(4):7-11.
- WANG G Q, LI S, LIN J, et al. The effect and mechanism of Qingwen baidu decoction on JAK2/STAT3 pathway and negative feedback in sepsis rats[J]. *China Ind Econ*, 2018, 34(4):7-11.
- [42] 王国全, 李莎, 晁旭, 等. 清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠 p38 MAPK 和 JAK2/STAT3 信号通路的干预作用[J]. *中医学报*, 2018, 33(11):2076-2082.
- WANG G Q, LI S, CHAO X, et al. Intervention of Qingwen baidu decoction on p38 MAPK and JAK2/STAT3 signaling pathway in rats with acute lung injury caused by sepsis[J]. *Acta Chin Med*, 2018, 33(11):2076-2082.
- [43] 郭雪红. 黄芪注射液的药理作用及临床应用研究进展[J]. *中国药房*, 2015, 26(21):3018-3021.
- GUO X H. Research progress on pharmacological action and clinical application of Astragalus injection[J]. *China Pharm*, 2015, 26(21):3018-3021.
- [44] ZHAO Z H, WANG X J, LI X M, et al. Protective effect of Astragalus injection against myocardial injury in septic young rats via inhibition of JAK/STAT signal pathway and regulation of inflammation[J]. *Trop J Pharm Res*, 2020, 19(3):565-569.
- [45] LI C Y, WANG P, LI M, et al. The current evidence for the treatment of sepsis with Xuebijing injection: bioactive constituents, findings of clinical studies and potential mechanisms[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265:113301.
- [46] KANG X F, LU X L, BI C F, et al. Xuebijing injection protects sepsis induced myocardial injury by mediating TLR4/NF- κ B/IKK α and JAK2/STAT3 signaling pathways[J]. *Aging(Albany NY)*, 2023, 15(16):8501-8517.

(收稿日期:2024-04-01 修回日期:2024-09-20)

(编辑:孙冰)