

JAK/STAT 信号通路在慢性呼吸系统疾病中的研究进展

许光兰¹, 赵媚², 李娇¹, 黄志健¹

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001)

摘要:目的: 从 JAK/STAT 信号通路的结构与功能、JAK/STAT 与慢性阻塞性肺疾病、哮喘、间质性肺疾病及肺癌的关系及中医药干预对 JAK/STAT 信号通路的影响阐述近年来该通路在慢性呼吸系统疾病及中医药干预作用的进展。方法: 通过查阅中国知网(CNKI)、Pubmed 数据库近 5 年相关文献进行论述。结果: JAK/STAT 信号通路通过调控炎症反应、抑制细胞增殖、分化等方面影响着 COPD、哮喘、间质性肺炎、肺癌等疾病的病理机制, 而中医药对这些疾病的治疗作用与调控该通路中蛋白的表达情况密切相关。结论: JAK/STAT 信号通路广泛参与细胞的炎症反应和免疫应答过程, 已成为目前研究的重点。通过调控 JAK/STAT 信号通路可以有效的阻断或抑制机体炎症反应, 可能会成为呼吸系统疾病新的治疗方法。

关键词: 呼吸系统疾病; JAK/STAT; 信号通路; 中医药; 综述

中图分类号: R56 文献标志码: A 文章编号: 1000-4719(2016)07-1549-05

Research Progress of JAK/STAT Signaling Pathway on Chronic Respiratory Diseases

XU Guanglan¹, ZHAO Mei², LI Jiao¹, HUANG Zhijian¹

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China;

2. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China)

Abstract: Objective: From the structure and function of JAK/STAT signal pathway, relationship of JAK/STAT with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, interstitial lung disease and lung cancer, effect of traditional Chinese medicine intervention JAK/STAT signal pathway to explain the progress of relationship of the pathways with chronic respiratory diseases and the effect of traditional Chinese medicine intervention in recent years. Methods: Search the literature from CNKI, Pubmed in nearly 5 years. Results: JAK/STAT signaling pathway through regulating the inflammatory response and inhibition of cell proliferation and differentiation affects the pathological mechanism of COPD, asthma, interstitial pneumonia and lung cancer. The role of traditional Chinese medicine treating these diseases and regulating the expression of proteins in the pathways is closely related. Conclusion: JAK/STAT signaling pathway is widely participated in the process of cell inflammation and immune response and has become the focus of the present study. Through regulating the JAK/STAT signaling pathway can effectively block or suppress the inflammatory reaction, likely to become new treatments of respiratory diseases.

Keywords: respiratory diseases; JAK/STAT; signal pathway; traditional Chinese medicine; review

慢性呼吸系统疾病如哮喘、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 等在世界范围内具有普遍的发病率和致死率^[1], 每年造成超过四百万人死亡同时影响数百万病人, 这些疾病破坏着患者的健康, 对家庭和社会产生负面影响^[2]。目前, 慢性呼吸系统疾病的治疗及患者的预后仍是当今呼吸内科的首要难题, 然而国内外学者发现 JAK/STAT 信号通路在慢性呼吸道疾病的调控中发挥着重要作用, 众多研究提示局部阻断 JAK/STAT 通路中的活性靶点可能成为治疗慢性呼吸道疾病的新的有效方法。因此, 本文就近年来 JAK/STAT 信号通路在慢性呼吸系

统疾病中的研究进展作一综述。

1 JAK/STAT 信号通路概述

JAK/STAT 信号通路是细胞因子信号转导的重要途径之一, 不仅参与炎症反应, 同时也与细胞增殖、分化、凋亡以及免疫调节等密切相关^[3]。该通路是由酪氨酸激酶 JAK (Janus kinase) 家族及转录因子 STAT (signal transducer and activator of transcription) 家族构成, JAKs 家族是一类分子量 120 ~ 140 kDa 左右的非受体型酪氨酸蛋白激酶, 目前为止一共发现 JAK 蛋白家族有四个成员, 分别是 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2, 几乎在所有的细胞和组织中都能发现 JAK1、JAK2、TYK2 的存在, 而 JAK3 主要存在于淋巴系统和骨髓中^[4]。STAT 家族是 JAKs 下游的一类靶蛋白, 目前已发现 STAT 家族的六个成员, 即 STAT1 ~ STAT6。其传导过程如下: 酪氨酸激酶相关受体 (tyrosine kinase associated receptor) 如 (IL-1、IL-6 等细胞因子) 与 JAKs 受体结合后引起受体分子的二聚化, 这使得与受体偶联

收稿日期: 2015-11-25

基金项目: 国家自然科学基金 (81360534)

作者简介: 许光兰 (1968-), 女, 广西南宁人, 主任医师, 学士, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合呼吸系统疾病的基础与临床研究。

的 JAK 激酶相互接近并通过交互的酪氨酸磷酸化作用而活化。JAK 激活后催化受体上的酪氨酸残基发生磷酸化修饰,继而这些磷酸化的酪氨酸位点与周围的氨基酸序列形成“停泊位点”(docking site),同时含有 SH2 结构域的 STAT 蛋白被招募到这个“停泊位点”。最后,激酶 JAK 催化结合在受体上的 STAT 蛋白发生磷酸化修饰,活化的 STAT 蛋白以二聚体的形式进入细胞核内与靶基因结合,调控基因的转录^[3]。

细胞因子信号抑制物(suppressors of cytokine signaling, SOCS)蛋白、活化的 STAT 的转录活性抑制蛋白(protein inhibitor of activated STAT, PIAS)和磷酸酪氨酸磷酸酶(phosphotyrosine phosphatases)这三类主要细胞因子蛋白,对 JAK/STAT 信号通路存在负性调控作用。其中 SOCS 家族是主要的负性调控该通路的细胞因子蛋白,该家庭成员有 SOCS1、SOCS2、SOCS3、SOCS4、SOCS5、SOCS6、SOCS7、SOCS8,外加 CIS 组成。SOCS 家族通过与细胞因子受体或 JAK 磷酸化的位点相结合,从而抑制该信号通路传导。PIAS 蛋白因子通过抑制其下游的 STAT 家族磷酸化而达到关闭该通路的作用。磷酸酪氨酸磷酸酶者使已经磷酸化后的 JAK 去磷酸化从而使信号通路灭活。这三类细胞因子蛋白都可通过各自的方式关闭该信号传导通路,从而影响细胞增殖、分化、凋亡等生物学过程。

2 JAK/STAT 信号通路与慢性呼吸系统疾病相关研究

2.1 慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的以持续气流受限为特征的炎症性疾病,其主要的病理特征为持续的慢性气道炎症,这种持续的慢性炎症反应可引起肺实质、肺泡及肺血管的破坏,进而影响肺组织的正常的修复和防御功能,最终导致肺组织不可逆的损伤及肺衰竭。然而大量研究表明 JAK/STAT 信号通路与炎症的反应密切相关。目前发现的多种细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、白细胞介素(IL)-1 β 、趋化因子(CXCL)等等,它们通过激活 JAK/STAT 信号通路,在炎症的发生、发展过程中发挥的重要作用^[5]。有实验研究发现通过剔除嗜酸性粒细胞中的 STAT6 基因,可减少黏液分泌、CD₄⁺T 细胞及炎症趋化因子的聚集,从而可使肺部气道炎症减轻^[6]。最新研究显示^[7]大气污染与呼吸系统疾病密切相关,其中污染气体二氧化碳(NO₂)占重要作用,吸入 NO₂ 可以通过激活 JAK/STAT 信号通路中的 JAK1、JAK3 及 STAT6,导致 Th1/Th2 细胞比例失调,从而产生大量 IL-4、IFN- γ 等炎症因子,这些炎症因子在体内积聚而引起肺受损及气道炎症。Deborah L 等^[8]对激素抵抗型 COPD 患者的气道平滑肌细胞研究发现,抑制 JAK2 及 STAT1 在该细胞中表达比激素干预更能降低气道平滑肌细胞中趋化因子 CXCL10 的释放,减轻气道炎症反应,从而说明在激素抵抗型 COPD 患者治疗中,抑制 JAK/STAT 信号通路表达可能成为一种新的有效的治疗方法。有研究发现^[9],在 COPD 患者的肺组织中,STAT3 被诱导激活的表达水平越高,越能加重肺部炎症及肺气肿的程度。Wang 等^[10]通过 COPD 模型大鼠与正常组大鼠比较,发现模型对照组肺组织中 JAK1、

STAT3 蛋白含量明显高于正常组对照组,同时伴随着炎症因子白细胞介素(IL)-1 β 、 γ 干扰素(IFN- γ)、IL-6 升高,导致肺组织损伤、肺功能降低。此外其将 60 只大鼠分成 3 组,分别是 COPD 模型组、空白对照组和假手术组,然后通过分子生物学技术对 3 组肺组织进行试验分析,结果发现模型组肺组织中 STAT4 与 IFN- γ 、Th1/Th2 成负相关,STAT6 与 IL-4、IL-13 成正相关,结果说明通过调节 STAT4、STAT6 在肺组中的表达,可调控 Th 基因转录的过程,从而使 COPD 气道炎症的减轻,减少 COPD 疾病发生和肺功能损伤程度^[11]。Peter 等^[12]实验显示,JAK 抑制剂能明显阻碍 COPD 患者气道上皮细胞过度表达炎症趋化因子(CXCL9、CXCL10 和 CXCL11),从而抑制肺部炎症反应。有研究表明^[13],香烟烟雾提取物联合脂多糖干预 COPD 患者气道上皮细胞,能刺激该细胞释放大炎症趋化因子,加重 COPD 患者气道炎症,通过实验证实其发生机制之一者是通过介导激活 JAK/STAT 信号通路。另有研究表明^[14],JAK/STAT 信号通路在 COPD 急性期过程中发挥着重要作用,尤其是 STAT1、STAT3,这就提示通过调节 JAK/STAT 信号通路中的某些靶点有望成为治疗 COPD 新的治疗方法。

2.2 哮喘

支气管哮喘(简称哮喘)是由气道上皮多种炎症细胞(如肥大细胞、肺泡巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞与中性粒细胞等)作用下的慢性气道炎症性疾病,是当今世界威胁人类健康最主要的慢性肺部疾病之一。相当证据 JAK/STAT 通路激活与支气管哮喘的发生密切相关^[15],STAT 家族作为 JAK/STAT 信号通路中的重要组成部分,它在哮喘的发生、发展中尤为重要。STAT1 的持续活化表达与哮喘的发病过程密切相关,利用 RNA 干扰(RNA interference, RNAi)技术沉默哮喘小鼠气道上皮细胞 STAT1 基因,使哮喘小鼠肺组织中嗜酸性粒细胞(EOS)数量和 IL-5 浓度明显减低,哮喘小鼠的气道炎症反应明显改善^[16-17]。有研究发现,STAT2* C 相关基因及等位基因型与哮喘的发病机制及易感性有着密切关联^[18]。刘艳明等^[19]研究发现哮喘小鼠气道 STAT3 蛋白表达明显提高,同时伴随气道 IL-6 的上升与 Th2 优势气道炎症成正相关,提示 IL-6/STAT3 信号通路可能参与哮喘气道炎症的形成。然而众多研究已证实 Th1/Th2 失衡在哮喘的发生及发展中起着重要作用,有学者通过实验研究提出,在哮喘小鼠中 IL-12 表达水平减低,STAT4 蛋白及其 mRNA 的表达受阻,导致 Th1/Th2 细胞失衡,提高哮喘发生率^[20]。有研究说明,通过 siRNA 技术沉默哮喘模型大鼠 T 淋巴细胞中的 STAT5 基因,发现能抑制 T 淋巴细胞增殖、扩散,促进 T 淋巴细胞自噬,从而减轻哮喘大鼠气道炎症反应^[21]。最近有研究提出,缺乏 STAT6 基因的嗜酸性粒细胞,通过减弱 CD₄⁺T 细胞的募集、减轻杯状细胞黏液产生以及气道高反应性,来阻碍过敏性肺部炎症的发展,提示说明 STAT6 对这些致哮喘发生发展的炎症细胞具有调控作用^[22]。上述研究提示 JAK/STAT 信号通路在哮喘发生发展中起到重要作用,通过调控 JAK/STAT 通路中某些位点,有望为哮喘的治疗提供新思路。

2.3 间质性肺疾病

间质性肺疾病(ILD)是一类病

因不明,病程慢性,进行发展的呼吸系统疾病的总称,其共同的病理特征为弥漫性肺实质、肺泡炎症和间质纤维化。众多研究发现,JAK/STAT 信号通路在这些病理变化过程起着重要作用,从而与间质性肺病的发生发展密切相关。有实验提出^[23],在博来霉素(BLM)致肺纤维大鼠模型中,通过现在生物学技术发现 STAT1 异常表达,使用地塞米松治疗后发现 STAT1 的活化减弱,然而肺泡炎受到抑制、致炎因子及致肺纤维化因子的分泌大量减少,从而使胶原的合成和沉积减少,进而改善肺纤维。李龙等^[24]通过对 15 名特发性肺纤维化患者及 10 例正常肺组织标本对比发现,PF 肺组织中 STAT1 呈阳性表达分别为 10/15 例,发现其与特发性纤维化(IPF)患者肺总量、弥散功能及 PaO₂ 呈显著正相关,而在 10 例对照组肺组织中 STAT1 均无明显阳性表达,提示 JAK/STAT 信号通路活化与 IPF 的发生、发展密切相关。也有研究认为,JAK、STAT1、STAT3 可能参与肺纤维化的发病过程,通过激活 JAK、STAT1、STAT3 的异常表达,诱导炎症细胞在肺内聚集,刺激平滑肌细胞、成纤维细胞增殖,胶原合成增加,从而导致肺纤维化形成^[25]。有学者通过实验发现,IPF 患者外周血标本中的 SOCS-1 mRNA 与正常体检者比较,其表达明显减低,IPF 患者 SOCS-1 表达水平与其用力肺活量占预计百分比(FVC%)和单位肺泡弥散量成正相关,与血清 IL-4 水平呈负相关^[26]。有人总结发现,STAT4 基因能提高 IPF 患者的易感性及发病率^[27]。IL-27 作为一种多功能细胞因子可下调博来霉素(BLM)致肺纤维化小鼠模型肺组织中的 STAT1、STAT3、STAT5 的活化,上调 SOCS3 水平,从而抑制 BLM 致肺纤维化小鼠模型的肺纤维化的程度^[28]。成纤维细胞在肺纤维化过程中起着重要作用,STAT3 持续异常激活能抑制成纤维细胞正常的修复功能^[29]。

2.4 肺癌 肺癌是一种发病率、死亡率逐年升高,严重影响人类健康的恶性疾病之一,其发生发展过程涉及到恶性癌细胞过度分化、生长、增殖、转移等病理变化。大量研究证实 JAK/STAT 信号传导通路被激活在肺癌病理变化中起关键作用。现代医学研究发现,STAT5、STAT3 过度激活后,能使细胞大量增殖,从而阻碍细胞凋亡,最终导致细胞癌变^[30]。张宏方等^[31]研究发现,JAK 激酶抑制剂 AG490 干预 Lewis 肺癌细胞,用 RT-PCR 法测定肺癌细胞相关基因的变化表达,结果显示,STAT5 用药后显著下调,提示 AG490 对肺癌细胞的靶点有可能是阻 STAT5 的活性。有研究显示 COX-2 与肺癌发生密切相关,可作为判断肺癌预后的指标,在人肺腺癌 A549 细胞中 STAT5 可以通过磷酸化和非磷酸化两种途径来实现 COX-2 的调控,从而影响肺癌疾病的进展^[32-33]。有学者通过对国内外大量的文献统计分析发现,STAT3 或磷酸化的 STAT3 高度表达是非小细胞癌患者预后不良的重要因素^[34]。另外,也有文献报道^[35],在非小细胞肺癌患者的癌细胞内外,发现芸薹宁能抑制 IL-6 介导的 STAT3 活化,通过下调 STAT3 基因,而引起紫杉醇对癌细胞的自噬效应。有研究提出^[36],STAT3 参与了小细胞肺癌的发生发展,且在其进展过程中发挥着重要作用,STAT3 蛋

白可作为判断小细胞肺癌的进展及预后的新的生物学标志,以 STAT3 为靶点,可能抑制小细胞肺癌患者的淋巴转移和肿瘤细胞增生,有助于提高患者的总生存率。国内外大量研究已证实,血管内皮生长因子(VEGF)在肺癌的发生发展过程起着重要作用,国内学者发现,在人肺腺癌细胞 A549 中,通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路活化后,可下调 VEGF 的表达,从而使阻止血管内皮细胞迁移和肿瘤血管形成^[37]。此外,有研究发现在顺铂耐药性型非小细胞型肺癌中,JAK2、STAT3 高度表达,通过 JAK/STAT 信号通路抑制剂联合顺铂治疗后,能明显下调 JAK2、STAT3 的表达,同时肿瘤细胞增长明显受到抑制^[38]。因此阻断 JAK/STAT 信号通路中的某个靶点信号有望成为治疗肺癌的新方法。

3 中医药干预后对 JAK/STAT 信号通路的影响

基于中医理论采用现代医学方法,已成为一种研究疾病机制的新途径,近年来中医药对 JAK/STAT 信号通路在慢性呼吸系统研究中的研究越来越多。大量研究发现中医药在治疗呼吸系统同疾病中起着重要作用。王成阳等^[39]研究表明,六味补气胶囊干预 COPD(肺气虚证)大鼠后,大鼠肺组织中炎症反应明显减轻,COPD 肺气虚证、肺功能及症状体征得到明显改善,这可能通过六味补气胶囊下调 JAK1、STAT3、p-STAT3 蛋白表达,进而对 COPD 肺气虚证起到治疗作用。田燕歌等^[40]研究发现,调补肺肾法具有良好的疗效及远后效应与调控 JAK/STAT 信号转导,调节炎症因子表达密切相关。虞琳等^[41]研究提出,麻杏石甘汤可能通过抑制哮喘大鼠气道上皮中白细胞介素-13(IL-13)介导 STAT6 激活,从而减轻哮喘大鼠炎症反应。随后,也有研究表明,固本防哮饮可以在一定程度上降低哮喘缓解期小鼠肺组织 IL-5、STAT1 mRNA 及 STAT1 蛋白表达,减轻气道炎症,抑制并预防哮喘的发作^[42]。有实验观察得出,在博来霉素(BLM)诱导的小鼠肺组织纤维化过程中,可引起大量 JAK、STAT1、STAT3 的表达,中药苦参碱通过下 JAK-STAT1 和 JAK-STAT3 信号传导通路来抑制肺纤维化作用^[25]。孙超龙等^[43]研究发现,麦门冬汤可使非小细胞肺癌 A549 细胞阻滞于 G0/G1、G2/M 期,从而抑制其细胞生长、加速凋亡,这可能与麦门冬汤下调 STAT3 基因表达密切相关。随后,在蒋时红等^[44]研究中也发现,苇茎汤通过调控 STAT3 信号通路,诱导人肺腺癌 A549 细胞出现凋亡形态学改变,使该细胞周期阻滞于 G0/G1 期,从而导致 A549 细胞发生早期凋亡。

4 展望

综上所述,JAK/STAT 信号通路是细胞因子信号由胞膜向核内传递的主要途径之一,广泛参与细胞的炎症反应和免疫应答过程,已成为目前研究的重点。通过调控 JAK/STAT 信号通路可以有效的阻断或抑制机体炎症反应,可能会成为呼吸系统疾病新的治疗方法。但是,JAK/STAT 信号通路在慢性呼吸系统疾病中发病的分子机制尚不明确,仍需进一步研究和探讨。

参考文献

[1] Minino AM,Murphy SL,Xu J,et al. National vital statistics reports

[C]. Centers for Disease Control and Prevention 2011.

- [2] World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach [S]. eds Bousquet J & Khaltaev N [J]. WHO 2007.
- [3] O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK - STAT Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention [J]. Annual review of medicine 2015 66: 311 - 328.
- [4] Martínez - Caselles A, Pons - Miano JA, Vargas - Acosta, et al. Hepatoportal sclerosis clinical different evolutionary stages: presentation of 3 cases and literature review [J]. Rev Esp Enferm Dig 2012 104: 94 - 97.
- [5] Clarke D, Damera G, Sukkar MB, et al. Transcriptional regulation of cytokine function in airway smooth muscle cells [J]. Pulm Pharmacol Ther 2009 22(5): 436 - 445.
- [6] Stokes K, LaMarche N M, Islam N, et al. Cutting Edge: STAT6 Signaling in Eosinophils Is Necessary for Development of Allergic Airway Inflammation [J]. The Journal of Immunology 2015 194(6): 2477 - 2481.
- [7] Ji X, Han M, Yun Y, et al. Acute nitrogen dioxide (NO₂) exposure enhances airway inflammation via modulating Th1/Th2 differentiation and activating JAK - STAT pathway [J]. Chemosphere 2015 120: 722 - 728.
- [8] Clarke DL, Clifford RL, Jindarat S, et al. TNF - α and IFN - γ synergistically enhance transcriptional activation of CXCL10 in human airway smooth muscle cells via STAT - 1, NF - κ B, and the transcriptional coactivator CREB - binding protein [J]. J Biol Chem 2010 285(38): 29101 - 2910.
- [9] Ruwanpura SM, McLeod L, Miller A, et al. Deregulated Stat3 signaling dissociates pulmonary inflammation from emphysema in gp130 mutant mice [J]. American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology 2012 302(7): L627 - L639.
- [10] Wang C, Li Z, Liu X, et al. Effect of Liuweibuqi capsule, a Chinese patent medicine, on the JAK1/STAT3 pathway and MMP9/TIMP1 in a chronic obstructive pulmonary disease rat model [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine 2015 35(1): 54 - 62.
- [11] Wang C, Li Z. Relationship of reduced lung function with Th1/Th2 polarization, STAT4/6 expression in rats of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chinese journal of cellular and molecular immunology 2013 29(12): 1233 - 1236.
- [12] Fenwick P S, Macedo P, Kilty I C, et al. Effect of JAK Inhibitors on Release of CXCL9, CXCL10 and CXCL11 from Human Airway Epithelial Cells [J]. PloS one 2015 10(6): e0128757.
- [13] Victorini T, Gleonnec F, Lanzetti M, et al. Roflumilast N - Oxide Prevents Cytokine Secretion Induced by Cigarette Smoke Combined with LPS through JAK/STAT and ERK1/2 Inhibition in Airway Epithelial Cells [J]. PloS one 2014 9(1): e85243.
- [14] Yew - Booth L, Birrell M A, Lau M S, et al. JAK - STAT pathway activation in COPD [J]. European Respiratory Journal 2015 46(3): 843 - 845.
- [15] Matsunaga Y, Inoue H, Ima S, et al. Effects of a Janus kinase inhibitor, pyridone 6, on airway responses in a murine model of asthma [J]. Biochemical and biophysical research communications 2011 404(1): 261 - 267.
- [16] Chiba Y, Todoroki M, Misawa M. Antigen exposure causes activations of signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) and STAT1, but not STAT3, in lungs of sensitized mice [J]. Immunopharmacology and immunotoxicology 2011 33(1): 43 - 48.
- [17] 刘春风, 任磊, 熊瑛. RNAi 技术沉默 STAT1 基因对哮喘小鼠气道炎症的影响 [J]. 泸州医学院学报 2015 38(1): 7 - 10.
- [18] Hsieh Y Y, Wan L, Chang C C, et al. STAT2* C related genotypes and allele but not TLR4 and CD40 gene polymorphisms are associated with higher susceptibility for asthma [J]. International journal of biological sciences 2009 5(1): 74.
- [19] 刘艳明, 农光民, 李树全. 哮喘小鼠气道 IL - 6、信号转导和转录激活因子 3 的表达与活化及其与气道炎症的关系 [J]. 临床儿科杂志 2011 29(2): 165 - 169.
- [20] Wu S Q, Wang G L, Li L Y, et al. Effects of microRNA - 21 on the interleukin 12/signal transducer and activator of transcription 4 signaling pathway in asthmatic mice [J]. Central European Journal of Immunology 2014 39(1): 40 - 45.
- [21] Qiu C, Zhang T, Qi H, et al. Effect of STAT5 gene silencing on the proliferation of T lymphocytes in a mouse model of asthma [J]. Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases 2012 35(1): 50 - 54.
- [22] Stokes K, LaMarche NM, Islam N, et al. Cutting Edge: STAT6 Signaling in Eosinophils Is Necessary for Development of Allergic Airway Inflammation [J]. The Journal of Immunology 2015 194(6): 2477 - 2481.
- [23] Shi K, Jiang J, Ma T, et al. Dexamethasone attenuates bleomycin - induced lung fibrosis in mice through TGF - β , Smad3 and JAK - STAT pathway [J]. International journal of clinical and experimental medicine 2014 7(9): 2645.
- [24] 李龙, 杨兰生, 李慧, 等. EGFR/STAT 信号通路相关蛋白在特发性肺纤维化中的表达及临床意义 [J]. 西安交通大学学报(医学版) 2013 34(4): 500 - 502.
- [25] Ma X, Chen R, Liu X, et al. Effects of matrine on JAK - STAT signaling transduction pathways in bleomycin - induced pulmonary fibrosis [J]. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines 2013 10(3): 442 - 448.
- [26] Zhiyao B, Qiurui Z, Huanying W, et al. Expression of suppressor of cytokine signaling 1 in the peripheral blood of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chinese medical journal 2014 127(11): 2117 - 2120.
- [27] Dieude P, Guedj M, Wipff J, et al. STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with IRF5 on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis [J]. Arthritis & Rheumatism 2009 60(8): 2472 - 2479.
- [28] Dong Z, Lu X, Yang Y, et al. IL - 27 alleviates the bleomycin - induced pulmonary fibrosis by regulating the Th17 cell differentiation [J]. BMC pulmonary medicine 2015 15(1): 13.
- [29] Pechkovsky D V, Prêle C M, Wong J, et al. STAT3 - mediated signaling dysregulates lung fibroblast - myofibroblast activation and differentiation in UIP/IPF [J]. The American journal of pathology 2012 180(4): 1398 - 1412.
- [30] Zhang X, Blaskovich M A, Forinash K D, et al. Withacnistin inhibits recruitment of STAT3 and STAT5 to growth factor and cytokine receptors and induces regression of breast tumours [J]. British Journal of cancer 2014 115(5): 894 - 902.
- [31] 张宏方, 张程斐, 周雪宁, 等. JAK 激酶抑制剂 AG490 对 Lewis 肺癌细胞增殖及 jak - stat 信号通路的影响 [J]. 西北药学杂志, 2013 28(2): 154 - 158.
- [32] Jiang H, Wang J, Zhao W. Cox - 2 in non - small cell lung cancer: A meta analysis [J]. Clin Chim Acta 2013 419C: 26 - 32.
- [33] Cao S, Zhao G, Dong Q, et al. Mechanisms of EGF regulation of COX - 2 through the STAT5 signaling pathway in human lung adenocarcinoma A549 cells [J]. Chinese journal of lung cancer 2013 16(4): 169 - 176.

黄芪多糖应用的相关研究进展

李珍¹ 杨关林¹ 闫承慧² 韩雅玲²

(1. 辽宁中医药大学 辽宁 沈阳 110032; 2. 沈阳军区总医院 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 黄芪是传统医学中一种常用的中草药,有效成分主要有多糖类、三萜皂苷类、黄酮类与其他成分。黄芪多糖是上述活性成分中研究较多的一种,有相关研究证明,黄芪多糖对于心脑血管疾病、内分泌疾病、泌尿系统疾病、免疫系统疾病等多种临床疾病都有着积极的疗效。文章就是对近年来的黄芪多糖在临床上的一些相关研究进行论述。

关键词: 黄芪多糖; 临床疗效; 应用进展

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-4719(2016)07-1553-03

Research Progress on Application of Astragalus Polysaccharides

LI Zhenyi¹, YANG Guanlin¹, YAN Chenghui², HAN Yaling²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China;

2. General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110016, Liaoning, China)

Abstract: Astragalus root is a traditional Chinese herbal medicine which is usually used in traditional medicine. The effective components of astragalus root are polysaccharides, three kinds of saponins, flavonoids and other components. Astragalus polysaccharide is the active ingredient in more research. Astragalus polysaccharide (APS) for a variety of cardiovascular and cerebrovascular diseases, endocrine diseases, urinary system diseases and immune system diseases have positive effect. This is the discussion of Astragalus Polysaccharide in recent years in the clinical studies.

Keywords: astragalus polysaccharides; clinical efficacy; application progress

黄芪,别名绵芪。中医学指的是多年生草本植物黄芪与内蒙黄芪的根部,在我国传统医学中是常用的一味中药材。其性微温,味甘,归脾、肺经。具有补气升阳,固表止汗,利水消肿,脱毒生肌的功效。在一些延续千年,至今依然利用于临床的经典方剂中,经常可以见到黄芪相关的配伍。如《伤寒杂病论》中提及的

验方黄芪建中汤、黄芪桂枝五物汤等,妇科病中的基础方黄芪补血汤等,都是利用黄芪这味药材的功效所产生的不同使用方法。

随着现代医学的不断发展,对于中医药学的现代化科学研究也在不断深入。黄芪相关的药理学研究也层出不穷,现代医学对于黄芪的有效活性成分,已经有

- [34] Xu YH, Lu S. A Meta-analysis of STAT3 and phospho-STAT3 expression and survival of patients with non-small-cell lung cancer [J]. Eur J Surg Oncol 2014; 40: 311-317.
- [35] Lee JH, Kim C, Sethi G, et al. Brassinin inhibits STAT3 signaling pathway through modulation of PIAS-3 and SOCS-3 expression and sensitizes human lung cancer xenograft in nude mice to paclitaxel [J]. Oncotarget 2015; 6(8): 6386-6405.
- [36] 刘胜岗, 杨红忠, 彭毅强, 等. STAT3 在小细胞肺癌中的表达及对血管生成的影响[J]. 肿瘤药理学 2013; 3(3): 176-179.
- [37] 伊庆强, 赵美, 王炯轶, 等. 抑制 JAK2/STAT3 信号通路对肺癌细胞 A549 中 HIF-1 α , VEGF 和 miRNA-145 表达的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版) 2014; 34(7): 1011-1015.

- [38] Hu Y, Hong Y, Xu YJ, et al. Inhibition of the JAK/STAT pathway with ruxolitinib overcomes cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer NSCLC [J]. Apoptosis 2014; 19(11): 1627-1636.
- [39] 王成阳, 李泽庚. 六味补气胶囊对 COPD 肺气虚证大鼠 JAK/STAT 通路、MMPs/TIMP 的影响[J]. 中华中医药杂志 2014; 29(5): 1384-1390.
- [40] 田燕歌, 李亚, 李建生, 等. 调补肺肾法对 COPD 大鼠 JAK/STAT 信号转导的影响及远后效应[J]. 中国中医杂志 2013; 38(1): 75-79.
- [41] 虞琳, 朱丽君, 张怡静, 等. 麻杏石甘汤对哮喘大鼠气道上皮 STAT6 和黏蛋白表达的调控[J]. 医学研究杂志 2014; 43(5): 40-43.
- [42] 高莉娟, 赵霞, 黄争光, 等. 固本防哮饮对哮喘缓解期小鼠肺组织 STAT1 的调控作用[J]. 中华中医药杂志 2015; 30(2): 549-552.
- [43] 孙超龙, 张文娟, 刘燕, 等. 麦门冬汤对非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡、周期、表皮生长因子受体及 STAT3 基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志 2014; 20(11): 111-114.
- [44] 蒋时红, 孙超龙, 吴耀松. 苇茎汤调控人肺腺癌 A549 细胞中 EGFR-STAT3 抗凋亡的机制研究[J]. 中药药理与临床 2015; 31(2): 4-6.

收稿日期: 2016-04-13

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(8130072)

作者简介: 李珍(1985-), 女, 辽宁沈阳人, 博士研究生, 研究方向: 中西医结合防治心血管疾病。

通讯作者: 韩雅玲, 教授, 中国工程院院士, 中国人民解放军专业技术少将, 研究方向: 心血管疾病介入治疗方面的研究, E-mail: hanyaling@263.net。