中药活性成分及复方调控JAK/STAT信号通路改善肝纤维化的研究进展Δ

邓斯铭[1*]，刘礼剑[2#]，黎丽群[2]，杨成宁[2]，韦金秀[2]，李建锋[2]，黄明珠[1]，谢丽丽[1]（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脾胃病科，南宁 530001）

中图分类号 R965；R285.5 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）15-1923-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.15.21

摘 要 肝纤维化是各种慢性肝损伤的病理过程，若不及时治疗，最终可能导致肝硬化或肝癌。Janus激酶/信号转导及转录激活蛋白（JAK/STAT）信号通路与肝纤维化的发生发展密切相关。本文基于JAK/STAT信号通路总结了中药活性成分及复方改善肝纤维化的研究进展，发现活血化瘀类（如鬼箭羽醇、紫杉醇等成分及二十五味松石丸、肝复康等复方）、清热解毒类（如桦木酸、杠板归总黄酮等成分及片仔癀、克癀胶囊等复方）、疏肝行气类（如秦皮素、葫芦素B等成分及柴胡疏肝散、小柴胡汤等复方）中药活性成分和复方均可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，降低炎症反应，抑制肝星状细胞增殖等，发挥改善肝纤维化的作用。

关键词 肝纤维化；JAK/STAT信号通路；中药；活性成分；复方

Research progress of active components and compounds of traditional Chinese medicine improving liver fibrosis by regulating JAK/STAT signaling pathway

DENG Siming[1], LIU Lijian[2], LI Liqun[2], YANG Chengning[2], WEI Jinxiu[2], LI Jianfeng[2], HUANG Mingzhu[1], XIE Lili[1]（1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Dept. of Spleen and Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China）

ABSTRACT Hepatic fibrosis is a pathological process of chronic liver injury. Without timely intervention and treatment, liver fibrosis may eventually lead to liver cirrhosis and cancer. Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling pathway is closely associated with the occurrence and development of liver fibrosis. Based on this, this paper summarized and analyzed the mechanism and effects of active ingredients and compounds of traditional Chinese medicine improving liver fibrosis based on JAK/STAT signaling pathway. It is found that the active ingredients and compounds of traditional Chinese medicine that promote blood circulation and remove blood stasis (ingredients such as ethanol extract of *Euonymus alatus* and paclitaxel, as well as compounds such as Ershiwuwei songshi pill and Ganfukang), clear away heat and toxic material (ingredients such as betulinic acid, total flavonoids from *Persicaria perfoliata*, as well as compounds such as Pianzaihuang and Kehuang capsules), and sooth the liver and promote qi circulation (ingredients such as fraxetin and cucurbitacin B, as well as compounds such as Chaihu shugan powder and Xiaochaihu decoction) can all relieve liver fibrosis by inhibiting the activity of the JAK/STAT signaling pathway, reducing inflammatory reactions, and inhibiting the proliferation of hepatic stellate cells.

KEYWORDS liver fibrosis; JAK/STAT signaling pathway; traditional Chinese medicine; active ingredients; compounds

肝纤维化指各种致病因子导致慢性肝损伤时机体发生的一种伤口愈合反应，以过多胶原积累为主要特征[1]。肝纤维化为一种慢性、可逆性的病理现象，若不及时治疗则可能会发展为不可逆的肝癌或肝硬化[2-3]。西医治疗肝纤维化以抗病毒及对症治疗为主，但其存在治疗药物种类少、毒副作用多等缺点[4]。因此，探索新的治疗肝纤维化的方法具有重要意义。

中医尚无“肝纤维化”的病名记载，但根据肝纤维化的临床特征，可将其归为“积聚”“癥瘕”“臌胀”等范畴[5]。其病机为外伤湿寒、内伤饮食、情志不节、气滞血瘀等，可导致脾胃受损、水湿不化、精血不生、脏腑功能失常、气虚血滞成瘀，久之癥瘕结块，最终形成肝纤维化，这与西医病理中细胞外基质（extracellular matrix，ECM）过度沉积形成肝纤维化的机制不谋而合[6]。Janus激酶/信号转导及转录激活蛋白（Janus kinase/signal transducer and activator of transcription，JAK/STAT）信号通路可参与肝免疫与肝再生，直接促进肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSCs）生长和分裂，使ECM沉积加快，从而促进肝纤维化病理进程[7]。因此，抑制该信号通路活性，可有效

Δ **基金项目** 广西自然科学基金项目（No.2023GXNSFAA026049）；广西医疗卫生重点学科和重点培育学科项目（No.桂卫科教发〔2023〕1号）

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：中医药防治脾胃疾病的应用。E-mail：2055817220@qq.com

＃ **通信作者** 主任医师，硕士生导师。研究方向：中医药防治脾胃疾病的应用。E-mail：liulijian0_1@163.com

治疗肝纤维化。相关研究报道，中医治疗肝纤维化多以活血化瘀、清热解毒、疏肝行气等为主；中药可抑制JAK/STAT信号通路活性，减少ECM沉积，从而发挥治疗肝纤维化的作用[8]。基于此，本文总结中药活性成分及复方调控JAK/STAT信号通路改善肝纤维化的研究进展，以期为肝纤维化的临床治疗提供新思路和新策略。

1 JAK/STAT信号通路与肝纤维化的关系

JAK/STAT信号通路作为信号级联反应的重要代表，可参与细胞的生长、分化、凋亡、炎症反应、免疫调节等重要生物学过程[9]。经典的JAK/STAT信号传递过程相对简单：首先细胞配体与受体结合发生二聚化，从而诱导JAK磷酸化激活；激活的JAK导致结合受体的酪氨酸发生磷酸化，形成STAT的对接位点，JAK在该对接位点磷酸化STAT，磷酸化的STAT与受体分离形成同源或异源二聚体；这些二聚体从细胞质进入细胞核，调节靶基因的转录，同时通过酪氨酸磷酸酶使STAT脱磷酸化，进而阻断信号传导[10]。

相关研究发现，肝纤维化小鼠HSCs中JAK1、磷酸化JAK1（p-JAK1）、STAT3和磷酸化STAT3（p-STAT3）蛋白表达水平显著升高[11]。肝纤维化小鼠肝组织中STAT3、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）的mRNA表达水平明显升高[12]。Ramadan等[13]研究发现，接受治疗后的肝纤维化患者血清中IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α水平和p-STAT3水平显著降低。此外，研究发现，肝纤维化患者的肝细胞可以产生具有肝保护潜力的细胞因子，如γ干扰素（interferon-γ，IFN-γ）、IFN-α/β、IL-4、IL-6和IL-22等调控JAK/STAT信号通路，从而改善肝纤维化[14]。

综上所述，JAK/STAT信号通路已被证实与肝纤维化的发生发展密切相关，抑制JAK/STAT信号通路活性可以阻断炎症因子的表达，从而改善肝纤维化。

2 中药活性成分调控JAK/STAT信号通路改善肝纤维化

2.1 活血化瘀类中药活性成分

王咏兰等[15]研究发现，鬼箭中活性成分鬼箭羽醇可有效下调肝纤维化小鼠肝组织中TNF-α、IL-6、IL-1β、JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3蛋白表达。这提示鬼箭羽醇可通过阻断JAK/STAT信号通路传导，改善小鼠肝纤维化。冯锦等[16]采用红豆杉中活性成分紫杉醇干预肝纤维化大鼠，结果发现大鼠肝组织中IL-6、转化生长因子β$_1$（transforming growth factor-β$_1$，TGF-β$_1$）、JAK2、STAT3的mRNA表达水平显著降低。这表明紫杉醇可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，改善大鼠肝纤维化。研究发现，川芎中活性成分川芎嗪能降低肝纤维化小鼠肝组织中IL-6、IL-1β的mRNA及p-JAK2、p-STAT3的蛋白表达水平，并升高IL-10的mRNA表达水平[17]。这提示川芎嗪可通过抑制JAK/STAT信号通路磷酸化，减轻小鼠肝纤维化。研究发现，龙血竭中活性成分高车前素能显著降低肝纤维化小鼠血清中TNF-α、IL-1β、IL-6水平，下调肝组织中p-JAK1、p-STAT3蛋白表达[18]。这表明高车前素可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，减轻炎症反应，从而改善小鼠肝纤维化。孙墨啥等[19]通过体外实验发现，大鼠HSCs经当归中活性成分阿魏酸处理后，细胞中JAK2、STAT3蛋白和mRNA的表达水平均降低。这提示阿魏酸可通过阻断JAK/STAT信号通路传导，抑制HSCs活化，从而发挥改善肝纤维化的作用。

由此可知，鬼箭羽醇、紫杉醇、川芎嗪、高车前素、阿魏酸等活血化瘀类中药活性成分均可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，减轻炎症反应，抑制HSCs活化，从而发挥改善肝纤维化的作用。

2.2 清热解毒类中药活性成分

相关研究发现，地榆中活性成分桦木酸能明显上调肝纤维化小鼠细胞因子信号转导抑制因子1的表达，下调p-JAK、p-STAT1蛋白表达[20]。这提示桦木酸可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，逆转小鼠肝纤维化。研究发现，杠板归中活性成分杠板归总黄酮可降低肝纤维化大鼠肝组织中TNF-α、IL-1β、IL-6水平，并下调肝组织中TGF-β$_1$、p-JAK2、p-STAT3蛋白表达[21]。这提示杠板归总黄酮可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，减轻炎症反应，从而改善大鼠肝纤维化。

由此可知，桦木酸、杠板归总黄酮等清热解毒类中药活性成分均可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，减轻炎症反应，从而发挥改善肝纤维化的作用。

2.3 疏肝行气类中药活性成分

欧士钰等[22]研究发现，肝纤维化大鼠经过荔枝核中活性成分荔枝总黄酮处理后，血清中天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）、丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）水平降低，肝组织中p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3蛋白表达下调。这初步阐明了荔枝总黄酮可能是通过抑制JAK/STAT信号通路活性，减轻肝损伤，从而发挥改善大鼠肝纤维化的作用。吴斌等[23]研究发现，肝纤维化大鼠经秦皮的活性成分秦皮素干预后，大鼠肝组织中p-JAK1、p-STAT3蛋白以及HSCs活化标志物和肝窦毛细血管化调控因子表达下调。这提示秦皮素可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，增强肝功能，减缓大鼠肝纤维化进展。研究发现，葫芦中活性成分葫芦素B能显著降低肝纤维化小鼠肝组织中TGF-β、STAT3蛋白活性[24]。这提示葫芦素B可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，改善小鼠肝纤维化。孟霞等[25]研究发现，经槲寄生中活性成分槲寄生碱干预后，肝纤维化小鼠肝组织中JAK2、STAT3蛋白表达水平显著降低，肝纤维化程度减轻。这提示槲寄生碱可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，改善小鼠肝纤维化。

由此可知，荔枝总黄酮、秦皮素、葫芦素B、槲寄生碱等疏肝行气类中药活性成分可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，增强肝功能，减轻肝损伤，从而发挥改善肝纤维化的作用。

3 中药复方调控JAK/STAT信号通路改善肝纤维化

3.1 活血化瘀类中药复方

许湘等[26]以四氯化碳诱导大鼠肝纤维化，然后以活血化瘀类藏药复方二十五味松石丸干预后发现，大鼠血清中p-STAT1、ALT、AST、TNF-α、IL-6表达水平明显降低。这提示二十五味松石丸可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，降低炎症反应，减轻肝损伤，从而改善大鼠肝纤维化。相关研究发现，采用肝复康灌胃肝纤维化大鼠后，其血清中ALT、AST水平及肝组织中JAK2、STAT3 mRNA的表达水平均明显降低[27]。这提示肝康复可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，增强肝功能，从而改善大鼠肝纤维化。研究发现，扶正化瘀方可显著下调肝纤维化大鼠肝组织中JAK1、STAT3蛋白表达，降低炎症反应[28]。这提示该方可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，改善大鼠肝纤维化。

由此可知，二十五味松石丸、肝复康、扶正化瘀方等活血化瘀类中药复方可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，降低炎症反应，增强肝功能，从而发挥改善肝纤维化的作用。

3.2 清热解毒类中药复方

研究显示，片仔癀干预肝纤维化小鼠后，其血清中AST、ALT水平明显升高，肝组织中JAK1、STAT3蛋白表达明显下调[29]。这提示片仔癀可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，改善小鼠肝纤维化。研究发现，克癀胶囊可显著降低肝纤维化小鼠肝组织中TGF-β_1 mRNA的表达水平，且经京都基因与基因组百科全书通路富集分析发现，JAK/STAT信号通路被抑制[30]。这提示克癀胶囊抗纤维化的作用可能与抑制JAK/STAT信号通路活性有关。娄莹莹等[31]研究发现，肝复健方干预肝纤维化大鼠后，其肝组织中JAK2、STAT3蛋白表达水平降低。这提示肝复健方可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，改善大鼠肝纤维化。研究发现，保肝宁能够有效下调肝纤维化大鼠肝组织中JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平，且可抑制HSCs的增殖与活化[32]。这提示保肝宁可改善肝纤维化，其作用机制与抑制JAK/STAT信号通路活性有关。

由此可知，片仔癀、克癀胶囊、肝复健方、保肝宁等清热解毒类中药复方可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，抑制HSCs增殖与活化，减轻肝损伤，从而发挥改善肝纤维化的作用。

3.3 疏肝行气类中药复方

杨武斌等[33]研究证实，疏肝理气经典方柴胡疏肝散可有效下调肝纤维化大鼠肝组织中JAK2、STAT3 mRNA的表达，降低血清中ALT、AST水平。这提示柴胡疏肝散可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，减少肝细胞坏死，增强肝功能，从而改善大鼠肝纤维化。研究发现，肝纤维化大鼠经小柴胡汤干预后，其血清中JAK2、STAT3 mRNA的表达水平明显降低[34]。这提示该方改善肝纤维化的作用机制可能与抑制JAK/STAT信号通路活性有关。相关研究发现，黄芪建中汤可下调肝纤维化大鼠血清中ALT、AST水平以及肝组织中JAK2、STAT3蛋白和mRNA表达水平[35]。这提示该方改善大鼠肝纤维化的作用机制可能与抑制JAK/STAT信号通路活性有关。厉姣龙等[36]研究发现，采用柔肝方干预肝纤维化小鼠可有效升高其肝组织中IL-22水平，下调HSCs中STAT3 mRNA的表达。这提示柔肝方可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，改善小鼠肝纤维化。郑旭锐等[37]通过实验证实，经加味四逆散处理后，HSC-T6细胞中JAK2、STAT3蛋白表达水平显著降低。这提示加味四逆散可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，抑制HSC-T6细胞增殖，从而发挥改善肝纤维化的作用。

由此可知，柴胡疏肝散、小柴胡汤、黄芪建中汤、柔肝方、加味四逆散等疏肝行气类中药复方改善肝纤维化的作用机制可能与抑制JAK/STAT信号通路活性，减少肝细胞坏死和抑制HSCs增殖有关。

4 结语

肝纤维化的发病率逐年升高，但目前尚缺乏确切、有效的药物治疗手段。中药在改善肝纤维化进程中展现出良好效果，可以通过介导JAK/STAT信号通路传导参与肝纤维化的病理生理过程。本文就近几年中药活性成分及复方调控JAK/STAT信号通路改善肝纤维化的研究进行整理归纳后发现，以活血化瘀类、清热解毒类和疏肝行气类为主的中药活性成分和复方均可通过抑制JAK/STAT信号通路活性，降低炎症反应，抑制HSCs增殖，增强肝功能，从而发挥改善肝纤维化的作用。然而，当前研究仍存在不足之处，亟待完善：首先，中药活性成分及复方调控JAK/STAT信号通路治疗肝纤维化的中医证型不全，且复方治疗呈现的是综合疗效，缺乏影响因子相互关系的深入探讨。其次，介导该信号通路改善肝纤维化的靶点较为单一，不同靶点交互的作用机制尚不明确。最后，目前研究仍停留在动物/细胞实验阶段，中药活性成分及复方的临床有效性和安全性证据不足。因此，后续学者仍需深入探讨JAK/STAT信号通路与其他重要信号通路的相互作用，进一步明确中药活性成分和复方治疗肝纤维化的临床疗效，从而为肝纤维化的治疗提供新方向。

参考文献

[1] SHE S P，WU X N，ZHENG D F，et al. PSMP/MSMP promotes hepatic fibrosis through CCR2 and represents a novel therapeutic target[J]. J Hepatol，2020，72（3）：506-518.

[2] WANG S，FRIEDMAN S L. Hepatic fibrosis：a convergent response to liver injury that is reversible[J]. J Hepatol，2020，73(1)：210-211.

[3] ASRANI S K，DEVARBHAVI H，EATON J，et al. Burden of liver diseases in the world[J]. J Hepatol，2019，70(1)：151-171.

[4] ZHAO Z M，ZHU C W，HUANG J Q，et al. Efficacy and safety of Fuzheng huayu tablet on persistent advanced

liver fibrosis following 2 years entecavir treatment: a single arm clinical objective performance criteria trial[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 298: 115599.

[5] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南: 2019年版[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1286-1295.
Liver Disease Professional Committee of the Chinese Association of Traditional Chinese and Western Medicine. Guidelines for integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of liver fibrosis: 2019 edition[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2019, 39(11): 1286-1295.

[6] 白彦铭, 梁爽, 周波. 中西医联合治疗肝纤维化的研究进展[J/OL]. 实用中医内科杂志, 2022: 1-4[2023-07-14]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20220913.1942.006.html.
BAI Y M, LIANG S, ZHOU B. Research progress of combined treatment of liver fibrosis with traditional Chinese and Western medicine[J/OL]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2022: 1-4[2023-07-14]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20220913.1942.006.html.

[7] WANG Z, YAO L C, HU X, et al. Advancements in mesenchymal stem cell therapy for liver cirrhosis: unveiling origins, treatment mechanisms, and current research frontiers[J]. Tissue Cell, 2023, 84: 102198.

[8] ZHENG Y F, JI S X, LI X, et al. Qijia Rougan formula ameliorates ECM deposition in hepatic fibrosis by regulating the JAK1/STAT6-microRNA-23a feedback loop in macrophage M2 polarization[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115794.

[9] 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.

[10] PHILIPS R L, WANG Y X, CHEON H, et al. The JAK-STAT pathway at 30: much learned, much more to do[J]. Cell, 2022, 185(21): 3857-3876.

[11] ZHAO L, LI J, MO G, et al. Recombinant protein EBI_3 attenuates *Clonorchis sinensis*-induced liver fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation in mice[J]. Parasit Vectors, 2023, 16(1): 246.

[12] CAO S Y, ZHU C, FENG J, et al. *Helicobacter hepaticus* infection induces chronic hepatitis and fibrosis in male BALB/c mice via the activation of NF-κB, Stat3, and MAPK signaling pathways[J]. Helicobacter, 2020, 25(2): e12677.

[13] RAMADAN H K, BADR G, RAMADAN N K, et al. Enhanced immune responses, PI3K/AKT and JAK/STAT signaling pathways following hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral therapy among Egyptian patients: a case control study[J]. Pathog Dis, 2021, 79(3): ftab008.

[14] SAALIM M, RESHAM S, MANZOOR S, et al. IL-22 in hepatocyte's survival of Pakistani patients with end stage liver disease: an insight into IL-22 mediated hepato-regenerative pathway[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(1): 1127-1138.

[15] 王咏兰, 陶柏楠, 陈明环, 等. 基于JAK2/STAT3信号通路探究鬼箭羽醇提物抗CCl_4诱导C57BL/6J小鼠肝纤维化作用机制[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(5): 875-881.
WANG Y L, TAO B N, CHEN M H, et al. Effects of ethanolic extracts of *Euonymus alatus* on CCl_4-induced hepatic fibrosis in mice based on JAK2/STAT3 signaling pathway and its mechanism[J]. Chin Pharmacol Bull, 2023, 39(5): 875-881.

[16] 冯锦, 吴建红, 熊响莲, 等. 紫杉醇通过调控JAK2/STAT3通路对肝纤维化模型大鼠Th17/Treg影响的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(13): 1564-1569.
FENG J, WU J H, XIONG X L, et al. Paclitaxel regulates effect of JAK2/STAT3 pathway on Th17/Treg in hepatic fibrosis model rats[J]. Chin J Immunol, 2022, 38(13): 1564-1569.

[17] 严栋梁, 邵伟斌, 葛创, 等. 川芎嗪对刀豆蛋白A诱导的小鼠肝纤维化JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. 肝脏, 2018, 23(3): 255-259.
YAN D L, SHAO W B, GE C, et al. Effect of ligustrazine on JAK2/STAT3 signaling pathway in mouse liver fibrosis induced by concanavalin A[J]. Chin Hepatol, 2018, 23(3): 255-259.

[18] 徐冲, 秦小东, 任丽, 等. 基于JAK1/STAT3信号通路研究高车前素对肝纤维化小鼠的影响[J]. 中草药, 2022, 53(19): 6093-6100.
XU C, QIN X D, REN L, et al. Effect of hispidulin on hepatic fibrosis mice based on JAK1/STAT3 signaling pathway[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(19): 6093-6100.

[19] 孙墨晗, 张秋菊, 赵哲, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨阿魏酸抗肝纤维化的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(12): 3908-3919.
SUN M H, ZHANG Q J, ZHAO Z, et al. To explore the mechanism of ferulic acid against liver fibrosis based on network pharmacology and cell experiment[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2023, 25(12): 3908-3919.

[20] ZHAO H Z, WU L, ZHANG Y, et al. Betulinic acid prevents liver fibrosis by binding Lck and suppressing Lck in HSC activation and proliferation[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 296: 115459.

[21] 曹后康, 高雅, 黄思茂, 等. 杠板归总黄酮抗大鼠肝纤维化作用的机制研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(9): 1303-1308.
CAO H K, GAO Y, HUANG S M, et al. Research on mechanism of effect of total flavonoids extracted from *Polygonum perfoliatum* L. on anti-hepatic fibrosis in rats[J]. Chin Pharmacol Bull, 2017, 33(9): 1303-1308.

[22] 欧士钰, 杜凌, 韦捷, 等. 荔枝核总黄酮通过JAK2/STAT3信号通路抗大鼠肝纤维化的实验研究[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(23): 3216-3219.

OU S Y, DU L, WEI J, et al. Effects of total flavone from *Litchi chinensis* Sonn. on rats with hepatic fibrosis through JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Lab Med Clin, 2022, 19(23): 3216-3219.

[23] 吴斌,王蓉,李胜男,等. 秦皮素通过调节JAK1/STAT3信号通路抑制肝纤维化[J]. 中南药学, 2019, 17(3): 420-425.
WU B, WANG R, LI S N, et al. Anti-fibrotic effect of fraxetin on liver fibrosis in rats by targeting the JAK1/STAT3 signaling pathway[J]. Cent South Pharm, 2019, 17(3): 420-425.

[24] SALLAM A M, ESMAT A, ABDEL-NAIM A B. Cucurbitacin B attenuates CCl_4-induced hepatic fibrosis in mice through inhibition of STAT3[J]. Chem Biol Drug Des, 2018, 91(4): 933-941.

[25] 孟霞,王学丛,丰平,等. 瘦素对大鼠肝纤维化的信号转导调控及槲寄生碱的干预作用[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(10): 1-6.
MENG X, WANG X C, FENG P, et al. The signal transduction pathway of rats with liver fibrosis regulated by leptin and interfering effects of mistletoe alkali[J]. Chin J Comp Med, 2015, 25(10): 1-6.

[26] 许湘,陆华冠,谢新,等. 二十五味松石丸调节巨噬细胞表型改善CCl_4诱导的大鼠肝纤维化[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(6): 17-23.
XU X, LU H G, XIE X, et al. Ershiwuwei songshi pills improve CCl_4 -induced liver fibrosis in rats by regulating macrophage phenotype [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2023, 39(6): 17-23.

[27] 李晋,姜妙娜,贾玉杰. 肝复康对肝纤维化大鼠肝组织JAK2和STAT3表达的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(5): 527-530.
LI J, JIANG M N, JIA Y J. Effect of Ganfukang on JAK2 and STAT3 expression in rats with liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2010, 26(5): 527-530.

[28] 王卫真,孟明辉,孔丽,等. Jak/Stat信号通路在经典CCl_4大鼠肝纤维化模型中的动态变化及扶正化瘀方对其影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(4): 344-348.
WANG W Z, MENG M H, KONG L, et al. Role of Jak/Stat pathway in CCl_4-induced rat liver fibrosis model and molecular action mechanism of Fuzheng huayu recipe in treatment of liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2014, 30(4): 344-348.

[29] 林春凤,熊清,宁潇雨,等. 基于网络药理学探讨EGFR/JAK1/STAT3通路在片仔癀抗肝纤维化中的作用[J]. 福建中医药, 2023, 9(6): 45-51.
LIN C F, XIONG Q, NING X Y, et al. To explore the role of EGFR/JAK1/STAT3 signaling pathway in anti-hepatic fibrosis based on network pharmacology[J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2023, 9(6): 45-51.

[30] 倪沁雨,林佳成,涂天智,等. 基于网络药理学探讨克癀胶囊抗肝纤维化的作用机制[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(6): 518-524.
NI Q Y, LIN J C, TU T Z, et al. The mechanism of Kehuang capsule against hepatic fibrosis based on network pharmacology[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2023, 33(6): 518-524.

[31] 娄莹莹,李佃贵,周文平,等. 肝复健方对瘦素调控肝纤维化大鼠JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(9): 781-784.
LOU Y Y, LI D G, ZHOU W P, et al. Effect of Ganfujian formula on the JAK2/STAT3 signaling pathway in leptin-induced liver fibrosis in rats[J]. J Tradit Chin Med, 2013, 54(9): 781-784.

[32] 贺松其,文彬,吕志平,等. 保肝宁对肝纤维化模型大鼠肝组织形态学及JAK2、STAT3蛋白磷酸化水平的影响[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(5): 75-79.
HE S Q, WEN B, LYU Z P, et al. Influence of "Bao Gan Ning" on liver histomorphology and protein phosphorylation levels of JAK2 and STAT3 of liver fibrosis rats[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2008, 42(5): 75-79.

[33] 杨武斌,唐金凤,米本中. 柴胡疏肝散对早期肝纤维化大鼠JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. 癌变·畸变·突变, 2022, 34(3): 200-205.
YANG W B, TANG J F, MI B Z. Effects of Chaihushugan powder on the JAK2/STAT3 signaling pathway in rats with hepatic fibrosis[J]. Carcinog Teratog Mutagen, 2022, 34(3): 200-205.

[34] 李晋,徐尚福,金凤,等. 小柴胡汤下调JAK2,STAT3的表达治疗大鼠肝纤维化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(18): 118-122.
LI J, XU S F, JIN F, et al. Xiaochaihu tang depress expression of JAK2 and STAT3 of liver fibrosis in rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2014, 20(18): 118-122.

[35] 张学政,吴冬冰,张学娟,等. 黄芪建中汤对肝纤维化大鼠JAK/STAT信号通路的调节作用研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(9): 800-804, 809.
ZHANG X Z, WU D B, ZHANG X J, et al. Regulatory effect of Huangqi jianzhong decoction on JAK/STAT signal pathway in rats with hepatic fibrosis[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2023, 33(9): 800-804, 809.

[36] 厉姣龙,周振华. 柔肝方对肝纤维化小鼠肝脏内IL-22分泌和IL-22R1表达作用的研究[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(5): 69-76.
LI J L, ZHOU Z H. Study on effects of Rougan formula on IL-22 secretion and IL-22R1 expression in liver of mice with liver fibrosis[J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2022, 36(5): 69-76.

[37] 郑旭锐,李长秦,项颖环,等. 加味四逆散及拆方对肝星状细胞JAK2-STAT3信号通路的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(3): 67-69.
ZHENG X R, LI C Q, XIANG Y H, et al. Experiments study of Jiawei sinisan and the separate components on hepatic stellate cell of JAK2-STAT3 signal pathway[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2012, 14(3): 67-69.

（收稿日期：2023-12-02　修回日期：2024-03-25）
（编辑：唐晓莲）