

基于 JAK1/STAT3 信号通路探讨复方守宫散对四氯化碳致肝组织炎症-纤维化小鼠的保护作用

张开雯^{1,2}, 伍超^{1*}, 陈春雨³, 韩光磊¹

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012; 3. 皖南医学院药学院, 安徽 芜湖 241002)

摘要: **目的** 探讨复方守宫散对四氯化碳 (CCl₄) 致肝组织炎症-纤维化小鼠的保护作用。**方法** SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠随机分为正常组、模型组和复方守宫散低、中、高剂量组 (2.5、5、10 g/kg), 每组 6 只。除正常组外, 其余各组采用 CCl₄ 诱导肝组织炎症-纤维化小鼠模型, 于建模第 3 周始至第 6 周末, 各给药组灌胃给予相应剂量药物。给药结束后, 称定小鼠体质量, 取肝组织, 测定肝质量并计算肝指数; 采用试剂盒检测血清谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 活性和透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN) 水平; HE 及 Masson 染色观察肝组织病理形态; 免疫组化法检测肝组织 IL-1 β 、TNF- α 、p-JAK1、p-STAT3 蛋白表达; Western blot 法检测肝组织 α -SMA、IL-6 蛋白表达。**结果** 与正常组比较, 模型组小鼠肝质量、肝指数、血清 ALT、AST 活性和 HA、LN 水平升高 ($P < 0.01$); 肝组织可见汇管区及周边炎细胞浸润及纤维组织增生, 胶原面积占比升高 ($P < 0.01$), IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、 α -SMA、p-JAK1、p-STAT3 蛋白表达升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 复方守宫散中、高剂量组小鼠肝质量、肝指数降低 ($P < 0.01$); 各给药组血清 ALT、AST 活性及 HA、LN 水平降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 肝组织炎症、纤维化情况改善, 胶原面积占比降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、 α -SMA、p-JAK1、p-STAT3 蛋白表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 复方守宫散能改善 CCl₄ 所致小鼠肝组织炎症-纤维化病变, 其作用与抑制 JAK1/STAT3 信号通路介导的炎症反应密切相关。

关键词: 复方守宫散; 肝纤维化; 炎症因子; JAK1/STAT3 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)06-2045-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.038

肝纤维化是各种慢性肝病进展至肝硬化甚至终末期肝癌的关键风险因素, 有研究表明肝纤维化可以被逆转^[1]。中药具有多靶点、多效应、低毒性等特点, 在肝纤维化逆转中显现出良好的应用前景^[2]。复方守宫散是由安徽中医药大学第一附属医院制剂中心依据该院肿瘤科经验用方研制而成的院内中药制剂, 二十余年临床实践表明, 其具有良好的抗肿瘤作用^[3]。相关基础研究证实, 复方守宫散能显著抑制肝癌细胞体内外生长并抑制其迁移、侵袭能力^[4-5]。肝纤维化是导致肝癌发生的主要风险因素, 二者具有类似的中医病机, 即“正虚血瘀”^[6]。炎症是导致肝纤维化病变的内在诱因, 而 Janus 激酶 1 (JAK1) /信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路被证实是介导炎症反

应和纤维化过程的关键信号通路之一^[7-8]。因此, 复方守宫散可能通过调控 JAK1/STAT3 信号通路介导的炎症反应而干预肝纤维化的发生发展。本研究基于 JAK1/STAT3 信号通路探讨复方守宫散对四氯化碳 (CCl₄) 致小鼠炎症-纤维化病变的保护作用, 以期为其临床治疗肝纤维化提供理论依据, 也为开发新型抗肝纤维化药物提供新思路。

1 材料

1.1 动物 30 只 SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠, 6~8 周龄, 体质量 (20 \pm 2) g, 购自杭州子源实验动物科技有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (浙) 2019-0004, 动物质量合格证号 20240701Abzz0105000595], 饲养于安徽中医药大学第一附属医院实验动物中心动物房, 环境温度 (22 \pm 2) $^{\circ}$ C, 相对湿度 (60 \pm

收稿日期: 2026-02-26

基金项目: 安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2023BAa20200); 安徽省高校自然科学研究重点项目 (2023AH050868); 安徽中医药大学临床科研项目 (2021yfyle11)

作者简介: 张开雯 (2001—), 女, 从事中药复方、单体防治肝脏疾病的研究。E-mail: 1397070848@qq.com

* **通信作者:** 伍超 (1988—), 男, 博士, 主管药师, 从事中药复方、单体防治肝脏疾病的研究。E-mail: azywuchao123@ahcm.edu.cn

10)%，常规进食，自由饮水，适应性饲养1周后开始实验。本研究动物实验经安徽中医药大学第一附属医院动物实验伦理委员会审核批准(批准号AZYFY-2024-2001)。

1.2 药物 CCl_4 (货号 R033168-100 mL, 色谱纯, 纯度 $\geq 99.0\%$)、橄榄油 (货号 R002010-100 mL, 分析纯), 购自上海易恩化学技术有限公司。氨基甲酸乙酯(又名乌拉坦, 货号 U820333-25g), 购自上海麦克林生化科技股份有限公司。

复方守宫散(皖药制备字 Z20200008000), 由安徽中医药大学第一附属医院制剂中心生产加工而成的院内制剂, 组方饮片守宫、生晒参、制何首乌、三七、没药、梅花, 购于该院药房(批号 20230825)。实验时, 按组方剂量称取上述饮片, 加适量蒸馏水浸泡 0.5 h 后, 武火煮沸, 文火煎煮 0.5 h, 过滤, 保存备用。

1.3 试剂 谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 检测试剂盒(南京建成生物工程研究所有限公司, 货号 C009-2-1、C010-2-1); 透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN) ELISA 试剂盒(武汉基因美生物科技有限公司, 货号 JYM0514Mo、JYM0193Mo); 苏木精、伊红、Masson 三色染色液(珠海贝索生物技术有限公司, 货号 BA4041、BA4024、BA4079B); 过氧化物酶封闭液、DAB 显色液(福州迈新生物技术开发有限公司, 货号 SP kit-A3、kit-5230); RIPA 裂解液(强)、PMSF (100 mmol/L)、5×SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液(上海碧云天生物科技股份有限公司, 货号 P0013B、ST506、P0015L); 预染蛋白 Ladder (美国 Thermo Fisher Scientific 公司, 货号 26617); PVDF 膜(德国 Merck 公司, 货号 IPVH00010); 白介素 (IL) -1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、 β -肌动蛋白 (β -actin)、磷酸化 (p) -JAK1、p-STAT3 抗体(江苏亲科生物研究中心有限公司, 货号 AF5103、AF7014、DF6087、AF1032、AF7018、AF2012、AF3293); 辣根酶标记山羊抗小鼠、山羊抗兔 IgG (H+L) 二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司, 货号 ZB-2305、ZB-2301); Super Signal West Pico 化学发光底物(广东珠江桥生物科技股份有限公司, 货号 D045-1)。

1.4 仪器 全波长酶标仪(型号 Epoch2, 美国 BioTek 公司); 生物组织自动脱水机、包埋机(型号 ZT-12M、YB-7LF, 湖北孝感亚光医用电子技术

有限公司); 切片机(型号 RM2016, 德国 Leica 公司); 冷冻研磨仪(型号 JXFSTPRP-24/32/48/64/96, 上海净信实业发展有限公司); 高速冷冻离心机(型号 5430R, 德国 Eppendorf 公司); 正置显微镜(型号 CX41, 日本 Olympus 公司); 荧光化学发光检测仪(型号 UVP chemistudio 815, 德国 Analytik Jena 公司)。

2 方法

2.1 分组、造模及给药 SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠随机分为正常组、模型组和复方守宫散低、中、高剂量组(2.5、5、10 g/kg), 每组 6 只, 除正常组外, 其余各组小鼠腹腔注射 15% CCl_4 橄榄油溶液(2 mL/kg)^[9], 每周 3 次, 持续 6 周, 建立肝组织炎症-纤维化小鼠模型, 正常组小鼠腹腔注射橄榄油溶液(2 mL/kg)。于建模第 3 周始至第 6 周末, 各给药组给予相应剂量药物, 每天 1 次, 正常组和模型组小鼠灌胃给予等量蒸馏水, 并于每周起始称定小鼠体质量, 观察活动度变化。给药结束后, 各组小鼠禁食不禁水饥饿处理 12 h, 称定体质量后麻醉小鼠, 随后摘除眼球取血, 离心获取血清; 解剖获取小鼠肝组织, 称定质量并计算肝指数, 取肝右叶用 4% 多聚甲醛固定, 剩余肝组织于 -80 °C 保存。

2.2 血清指标检测 取小鼠血清, 按试剂盒说明书操作, 检测 ALT、AST 活性及 HA、LN 水平。

2.3 HE 及 Masson 染色观察肝组织病理形态 HE 染色: 取经 4% 多聚甲醛固定的小鼠肝组织, 进行石蜡包埋, 切 5 μm 薄片, 经二甲苯脱蜡后用梯度乙醇水化, 苏木精染色 5~10 min, 分化、返蓝, 伊红复染 3 min, 乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树脂胶封片, 在光学显微镜下观察病理学特征并拍照。Masson 染色: 组织切片常规脱蜡水化后, 滴加 Weigert 铁苏木素染色液染色 5 min, 丽春红-酸性品红染色肌纤维 5 min, 1% 磷钼酸分化 1 min, 苯胺蓝染胶原纤维 5 min, 弱酸冲洗后脱水、透明、封片, 在正置显微镜下观察纤维化特异性染色情况, 并对每张切片随机选取 3 个视野拍照, 采用 Image J 软件分析胶原面积占比。

2.4 免疫组化染色法检测肝组织 IL-1 β 、TNF- α 、p-JAK1、p-STAT3 蛋白表达 取肝组织石蜡切片脱蜡至水, 以柠檬酸钠溶液作为抗原修复液, 将组织切片和柠檬酸钠溶液高温煮沸 15 min 后, 冷却至室温, 滴加 3% H_2O_2 , 室温封闭 10 min, 加入一抗 4 °C 孵育过夜; 次日, 取出切片恢复至室温, 使用

PBST 溶液洗去一抗和其他杂质，滴加二抗室温孵育 1 h。DAB 显色，苏木素复染，脱水，中性树脂封片，于正置显微镜下观察染色情况，并对每张切片随机选取 3 个视野拍照，采用 Image J 软件分析阳性染色面积占比。

2.5 Western blot 法检测肝组织 IL-6、 α -SMA 蛋白表达 取于-80℃保存的小鼠肝组织，加入裂解液裂解，提取总蛋白，BCA 法测定蛋白浓度，进行 12% SDS-PAGE 凝胶电泳分离，转至 PVDF 膜上，用 5% 脱脂奶粉溶液室温下封闭 2 h，加入一抗 β -actin、 α -SMA、IL-6 (1 : 2 000) 置于水平摇床上 4℃孵育过夜；次日，将 PVDF 膜室温下复温 30 min 后，TBST 漂洗 3 次，每次 10 min，加入二抗山羊抗兔 IgG (1 : 10 000)，室温孵育 1.5 h，TBST 洗膜。均匀滴加 ECL 底物于 PVDF 膜上显

表 1 各组小鼠体质量、肝质量、肝指数比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	体质量/g	肝质量/g	肝指数
正常组	25.133±1.384	1.075±0.100	0.043±0.003
模型组	23.600±0.704	1.403±0.058**	0.059±0.004**
复方守宫散低剂量组	23.550±1.967	1.300±0.064	0.056±0.005
复方守宫散中剂量组	23.917±1.267	1.195±0.070##	0.050±0.003##
复方守宫散高剂量组	24.467±0.799	1.137±0.062##	0.047±0.002##

注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，## $P<0.01$ 。

3.2 复方守宫散对肝脏炎症-纤维化小鼠血清 ALT、AST 活性的影响 由表 2 可知，与正常组比较，模型组小鼠血清 ALT、AST 活性升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，各给药组小鼠血清 ALT、AST 活性降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)，且呈现剂量依赖性。

表 2 各组小鼠血清 ALT、AST 活性比较 (IU/L, $\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	ALT	AST
正常组	19.41±13.68	47.61±8.90
模型组	835.60±83.07**	387.72±18.42**
复方守宫散低剂量组	610.26±52.95##	347.00±8.48#
复方守宫散中剂量组	534.71±17.36##	293.26±10.38##
复方守宫散高剂量组	501.43±15.17##	255.39±22.85##

注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

3.3 复方守宫散对肝脏炎症-纤维化小鼠血清 HA、LN 水平的影响 由表 3 可知，与正常组比较，模型组小鼠血清 HA、LN 水平升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，各给药组小鼠血清 HA、LN 水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)，且呈剂量依赖性。

3.4 复方守宫散对肝脏炎症-纤维化小鼠肝组织病理形态的影响

3.4.1 各组小鼠肝组织病变情况 由图 1 可知，

影，拍照。采用 Image J 软件对蛋白条带进行积分吸光度值 (IA) 分析，以 β -actin 为内参，计算目标蛋白相对表达量。

2.6 统计学分析 通过 Graphpad Prism 8.0.3 软件进行处理，数据以平均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 Tukey 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 复方守宫散对肝脏炎症-纤维化小鼠体质量、肝质量、肝指数的影响 由表 1 可知，与正常组比较，模型组小鼠体质量降低，但差异无统计学意义 ($P>0.05$)，肝质量、肝指数升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，各给药组小鼠体质量差异无统计学意义 ($P>0.05$)，复方守宫散中、高剂量组肝质量、肝指数降低 ($P<0.01$)。

表 3 各组小鼠血清 HA、LN 水平比较 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	HA	LN
正常组	4.636±0.145	5.241±0.190
模型组	5.678±0.130**	6.902±0.670**
复方守宫散低剂量组	5.355±0.129##	6.185±0.191#
复方守宫散中剂量组	5.060±0.178##	5.748±0.183##
复方守宫散高剂量组	4.886±0.099##	5.594±0.309##

注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

正常组小鼠肝小叶结构正常，肝细胞成单层索状排列整齐，胞核大小一致，胞质丰富，无炎症细胞浸润或纤维化；模型组小鼠肝小叶结构紊乱，肝细胞质中多处可见大小不等的空泡，胞核大小不一，汇管区明显变宽，并伴有炎细胞浸润；各给药组小鼠肝组织细胞空泡样病变、炎细胞浸润均有所改善。

3.4.2 各组小鼠肝组织胶原纤维表达情况 由图 2 可知，正常组小鼠肝脏结构正常，汇管区周围未见胶原纤维增生；与正常组比较，模型组小鼠肝组织结构紊乱，汇管区可见大量胶原纤维增生，正常肝小叶结构被破坏，形成假小叶，胶原面积占比升高 ($P<0.01$)；各给药组小鼠肝组织结构均有改善，纤维间隔变细、减少，胶原面积占比降低

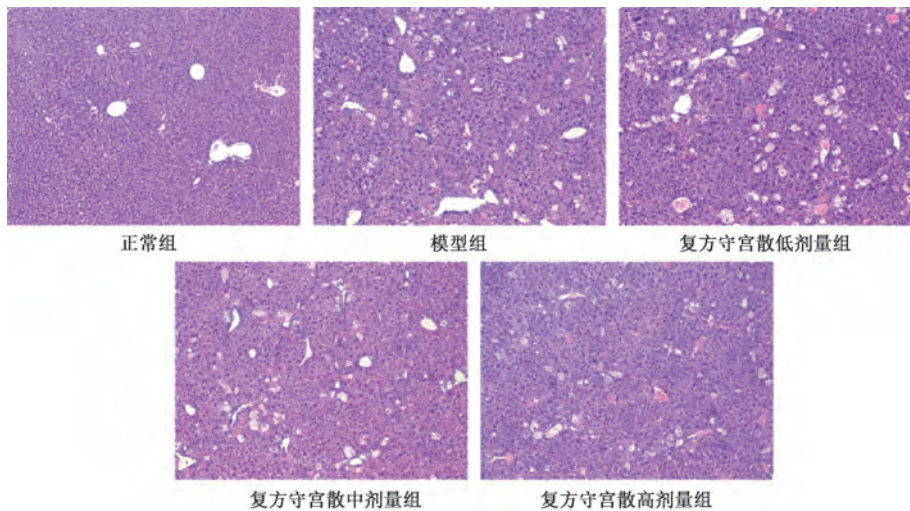
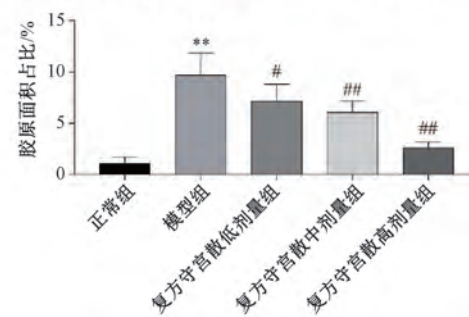
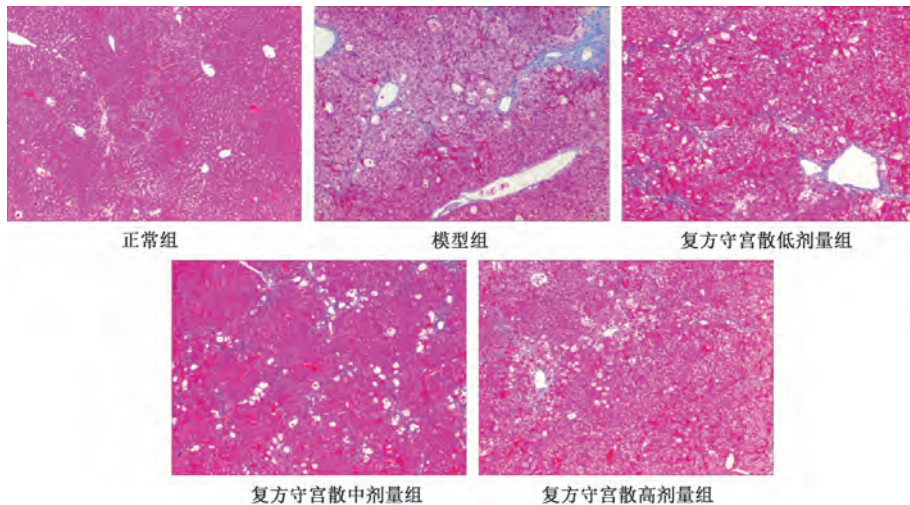


图1 各组小鼠肝脏病理学特征 (HE 染色, ×100)



注: 与正常组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

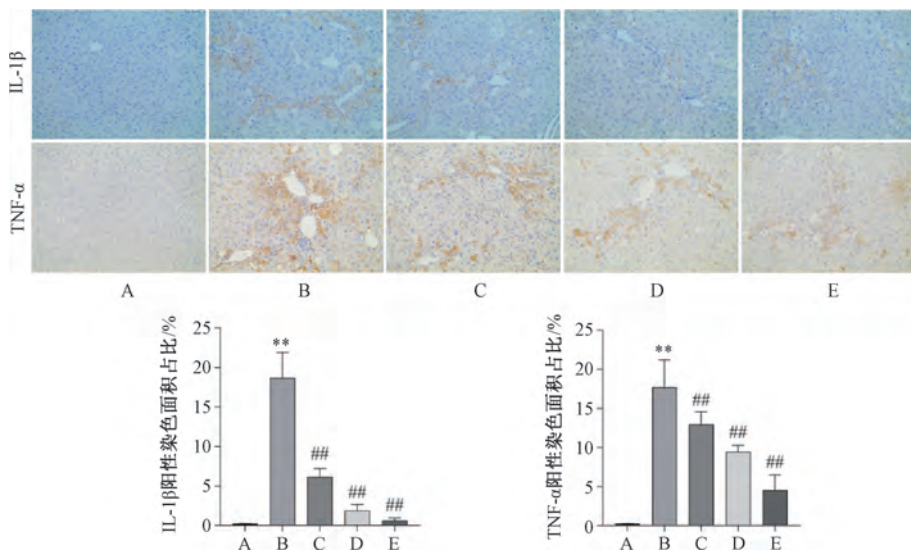
图2 各组小鼠肝组织胶原纤维表达情况比较 (Masson 染色, ×100, $\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3.5 复方守宫散对肝脏炎症-纤维化小鼠肝组织 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 α -SMA 蛋白表达的影响 由图 3~4 可知, 与正常组比较, 模型组小鼠肝组织 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、 α -SMA 蛋白表达升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组小鼠肝组织 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、 α -SMA 蛋白表达降低 ($P < 0.05$,

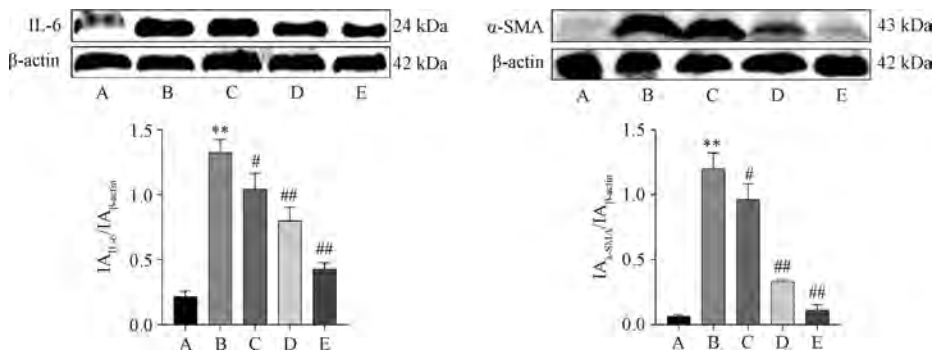
$P < 0.01$), 且呈现剂量依赖性。

3.6 复方守宫散对肝脏炎症-纤维化小鼠肝组织 p-JAK1、p-STAT3 蛋白表达的影响 由图 5 可知, 与正常组比较, 模型组小鼠肝组织 p-JAK1、p-STAT3 蛋白表达升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组小鼠肝组织 p-JAK1、p-STAT3 蛋白表达降低 ($P < 0.01$)。



注：A 为正常组，B 为模型组，C~E 分别为复方守宫散低、中、高剂量组。与正常组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，## $P < 0.01$ 。

图3 各组小鼠肝组织 IL-1β、TNF-α 蛋白表达比较 (免疫组化, $\times 200$, $\bar{x} \pm s$, $n = 6$)



注：A 为正常组，B 为模型组，C~E 分别为复方守宫散低、中、高剂量组。与正常组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

图4 各组小鼠肝组织 IL-6、α-SMA 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

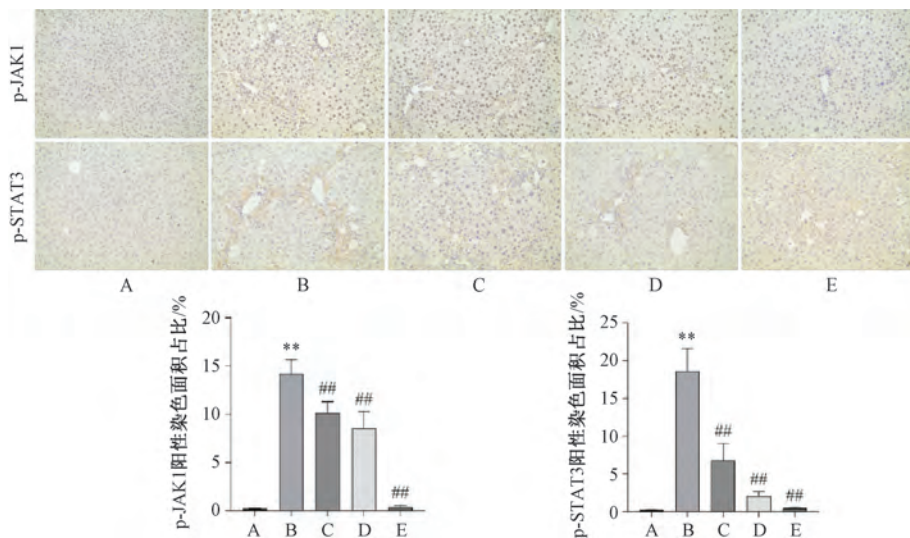
4 讨论

“炎症-纤维化”病变是一个连续且相互影响的病理过程，炎症持续刺激可导致肝星状细胞 (HSC) 活化，进而转化为肌成纤维细胞样细胞，大量合成和分泌细胞外基质 (ECM)，最终导致肝纤维化^[10]。CCl₄ 致肝细胞损伤可引起宿主炎症修复，持续导致肝纤维化病变，是目前复制小鼠肝纤维化模型的经典方法，其病理生理学过程与人类肝纤维化的发病过程极为相似^[11]。生理状态下，血清中 ALT、AST 处于较低水平，肝损伤时肝细胞膜破裂而释放入血，能快速被检出，被视为评估肝损伤的标志性指标^[12]。肝纤四项包括 HA、LN、Ⅲ型前胶原 (PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原 (Ⅳ-C)，常与肝功能指标联合评估肝脏纤维化病变情况^[13]。本研究通过复制 CCl₄ 致小鼠肝纤维化模型，给予梯度剂量复方守宫散干预，评估其肝保护作用，结果发现

复方守宫散可显著抑制小鼠肝损伤后的肝质量、肝指数升高，降低血清 ALT、AST 活性及 HA、LN 水平，提示复方守宫散能拮抗 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化。

肝纤维化是肝脏对持续受到的慢性损伤的一种修复性反应^[14]，而炎症正是驱动这一过程的核心机制^[15]。其中，过度炎症反应可刺激 HSC 活化，大量合成胶原纤维，导致肝脏内基质成分异常积聚。本研究病理学观察结果发现，CCl₄ 所致肝损伤表现为多处区域可见大小不一的空泡样结构，汇管区明显变宽，炎细胞浸润，同时伴有胶原纤维沉积及坏死性损伤。复方守宫散干预后，模型小鼠肝组织病理形态得到明显改善，并延缓了肝纤维化进程。

IL-6 作为肝损伤应答过程中产生的核心促炎因子，在维持机体生理稳态中发挥不可替代的作



注：A 为正常组，B 为模型组，C~E 分别为复方守宫散低、中、高剂量组。与正常组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，## $P < 0.01$ 。

图5 各组小鼠肝组织 p-JAK1、p-STAT3 蛋白表达比较（免疫组化， $\times 200$ ， $\bar{x} \pm s$ ， $n = 6$ ）

用^[16]。IL-6 通过启动炎症级联反应来诱导 HSC 活化，促进纤维化，而这种持续释放 ECM 的纤维化微环境又可反向增强 IL-6 的炎症信号，形成“炎症-纤维化”正反馈^[17]。 α -SMA 作为肌成纤维标志性蛋白，在炎症刺激下，处于静息状态下的 HSC 被激活，大量合成 α -SMA 并转化为肌成纤维细胞，进而引发纤维化^[18]。本研究发现，与模型组相比，复方守宫散干预后， α -SMA 蛋白表达明显降低，表明其通过抑制 HSC 活化来减少细胞外基质沉积，从而缓解纤维化进程。同时，复方守宫散可显著下调 IL-6 蛋白表达，通过抑制促炎因子的释放来阻断“炎症-纤维化”的恶性循环。

JAK1/STAT3 信号通路是多种炎症/细胞因子介导胞内信号转导的共同途径，其参与多种生物学过程^[19]。相关研究表明，IL-6 与其受体结合后，可磷酸化 JAK1，进而诱导 STAT3 蛋白磷酸化，同时与受体分离后形成二聚体进入核内，激活靶基因的转录和表达，从而促进 HSC 增殖，同时也促进 ECM 沉积，推动纤维化进程^[20]。本研究结果显示，复方守宫散干预后，肝脏“炎症-纤维化”小鼠肝组织 p-JAK1、p-STAT3 蛋白阳性表达显著降低，下调 JAK1/STAT3 信号通路的活化，继而减缓 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的释放，有效降低 CCl₄ 诱导小鼠的炎症水平，阻断 JAK1/STAT3 信号通路，提示复方守宫散通过抑制过度炎症反应有效干预纤维化进程来发挥肝保护作用。

综上所述，本研究发现复方守宫散对 CCl₄ 诱

导的小鼠肝脏“炎症-纤维化”具有明显的抑制作用，揭示了中药复方通过多靶点协同作用来改善小鼠肝组织结构和炎症因子水平，其抗纤维化作用可能与抑制 JAK1/STAT3 信号转导通路密切相关。

参考文献：

- [1] Lee Y A, Wallace M C, Friedman S L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story[J]. *Gut*, 2015, 64(5): 830-841.
- [2] 靳福星, 张伟, 王婧雯, 等. 中药干预肝纤维化研究的文献计量学分析: 现状、热点与展望[J]. *中草药*, 2025, 56(16): 5906-5924.
- [3] 胡金凤, 夏黎明. 复方守宫散临床疗效的研究现状[J]. *中医药临床杂志*, 2015, 27(10): 1486-1488.
- [4] 徐静, 祝永福, 宋航. 复方守宫散抑制肝细胞癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究[J]. *安徽中医药大学学报*, 2023, 42(2): 61-67.
- [5] Zhu Y F, Xu J, Wu J, et al. Compound shouong powder inhibits the malignant phenotype of hepatocellular carcinoma cells by targeting the DNA damage repair pathway[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(5): 703-711.
- [6] 徐列明. 肝纤维化或肝硬化“正虚血瘀”中医病机的临床观察和研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18(9): 1465-1470.
- [7] Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(10): 633-646.
- [8] Tang L Y, Heller M, Meng Z, et al. Transforming growth factor- β (TGF- β) directly activates the JAK1-STAT3 axis to induce hepatic fibrosis in coordination with the Smad pathway[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(10): 4302-4312.
- [9] 付亚东, 肖准, 胡永红, 等. 扶正化瘀方成分伍对

- CCl₄ 诱导小鼠肝纤维化的治疗作用[J]. 中成药, 2023, 45(8): 2706-2713.
- [10] Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(10): 633-646.
- [11] 孙竟然, 卢秉久, 郑佳连, 等. 四氯化碳诱导 C57BL/6J 小鼠肝纤维化模型建立方法及优化[J]. 中国实验动物学学报, 2024, 32(6): 743-752.
- [12] 黄辰璐, 黄芯怡. 血清 ALT、AST 及免疫球蛋白水平对乙型肝炎患者病情严重程度的预测价值[J]. 哈尔滨医药, 2025, 45(3): 40-42.
- [13] 宋晨, 朱庆焰, 陈婷. 血清肝纤四项与肝功能联合检测评估慢性乙肝患者肝纤维化程度的价值[J]. 中国医学创新, 2023, 20(15): 132-137.
- [14] Khanam A, Saleeb P G, Kottitil S. Pathophysiology and treatment options for hepatic fibrosis: can it be completely cured? [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1097.
- [15] Koyama Y, Brenner D A. Liver inflammation and fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 55-64.
- [16] Nasir G A, Mohsin S, Khan M, et al. Mesenchymal stem cells and interleukin-6 attenuate liver fibrosis in mice[J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 78.
- [17] Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1403-1415.
- [18] Cardoso-Lezama I, Ramos-Tovar E, Arellanes-Robledo J, et al. Serum alpha-SMA is a potential noninvasive biomarker of liver fibrosis[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2024, 34(1): 13-19.
- [19] Philips R L, Wang Y, Cheon H, et al. The JAK-STAT pathway at 30: Much learned, much more to do[J]. *Cell*, 2022, 185(21): 3857-3876.
- [20] Xiang D M, Sun W, Ning B F, et al. The HLF/IL-6/STAT3 feedforward circuit drives hepatic stellate cell activation to promote liver fibrosis[J]. *Gut*, 2017, 67(9): 1704-1715.

基于 PI3K/Akt/VGFR 信号通路探讨血必净注射液对高糖高脂诱导的血管内皮细胞损伤的影响

刘亚兰¹, 聂璐², 万露¹, 赵乐¹, 吴依静¹, 杨茜³, 刘小倩⁴, 熊绍风^{1*}

(1. 南昌大学第一附属医院药学部, 江西南昌 330000; 2. 江西省肿瘤医院护理部, 江西南昌 330029; 3. 南昌健康职业学院, 江西南昌 330100; 4. 南昌大学第一附属医院护理部, 江西南昌 330000)

摘要: 目的 探究血必净注射液对高糖高脂 (HG/HF, 44/1.0 mmol/L) 诱导血管内皮细胞损伤的影响。方法 先设置对照组和 2、5、10、20 μL/mL 血必净注射液组; 后设置对照组、HG/HF 组、HG/HF+2、5、10 μL/mL 血必净注射液组; 最后设置对照组、HG/HF 组、HG/HF+10 μL/mL 血必净注射液组、HG/HF+10 μL/mL 血必净注射液+10 μmol/L LY294002 (PI3K 抑制剂) 组。采用 HG/HF 诱导建立 HUVECs 细胞损伤模型; 划痕实验检测细胞修复能力; CCK8 法检测细胞增殖能力; ELISA 法检测细胞培养上清液内皮素-1 (ET-1) 水平; 生化试剂盒检测细胞上清液一氧化氮 (NO) 水平; Western blot 法检测细胞 PI3K/Akt/VGFR 信号通路相关蛋白表达; RT-qPCR 法检测细胞肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素-6 (IL-6) mRNA 表达。结果 与对照组比较, HG/HF 组细胞修复能力、细胞迁移能力及细胞存活率均降低 ($P < 0.05$), NO 水平降低 ($P < 0.05$), ET-1 水平和 IL-6、TNF-α mRNA 表达均升高 ($P < 0.05$), p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、VGFR 蛋白表达降低 ($P < 0.05$); 与 HG/HF 组比较, HG/HF+5、10 μL/mL 血必净注射液组细胞修复能力、细胞迁移能力及细胞存活率均升高 ($P < 0.05$), NO 水平升高 ($P < 0.05$), ET-1 水平和 IL-6、TNF-α mRNA 表达均降低 ($P < 0.05$), p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、VGFR 蛋白表达升高 ($P < 0.05$); 与 HG/HF+10 μL/mL 血必净注射液组比较, HG/HF+10 μL/mL 血必净注射液+LY294002 组细胞 NO 水平降低 ($P < 0.05$), ET-1 水平和 IL-6、TNF-α mRNA 表达均升高 ($P < 0.05$)。结论 血必净注射液可能通过激活 PI3K/Akt/VGFR 信号通路改善 HG/HF 诱导的血管内皮细胞损伤。

关键词: 血必净注射液; 血管内皮细胞损伤; PI3K/Akt/VGFR 信号通路; 高糖高脂

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)06-2051-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.039

收稿日期: 2025-08-04

基金项目: 江西省中医药管理局科技计划一般项目 (2022A386); 江西省卫生健康委科技计划一般项目 (202310459)

作者简介: 刘亚兰 (1993—), 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为药学。E-mail: 1195540905@qq.com

* 通信作者: 熊绍风 (1994—), 性别, 硕士, 主管药师, 研究方向为心血管药理学。E-mail: ndyfy07255@ncu.edu.cn