

中药调控STAT3信号通路防治高血压的研究进展

马少卓^{1,2}, 赵桂峰^{1,2*}

¹天津中医药大学第一附属医院, 天津

²国家中医针灸临床医学研究中心, 天津

收稿日期: 2024年6月27日; 录用日期: 2024年8月5日; 发布日期: 2024年8月12日

摘要

高血压是最常见的心血管疾病, 是全球负担最为严重的疾病, 也是我国面临的重要公共卫生问题。近年研究发现, 信号传导与转录激活因子(STAT) 3信号通路在高血压发生和发展中具有重要作用。研究表明, STAT3信号通路, 因其具有调控基因表达与细胞增殖、分化、凋亡及免疫应答、炎症反应等作用, 从而延缓或治疗高血压。现本文就STAT3信号通路与高血压的联系进行阐述, 并对调控STAT3信号通路的中药单体及复方进行总结, 以期中医药防治高血压提供参考和思路。

关键词

高血压, STAT3信号通路, 中药, 研究进展

Research Progress of Chinese Medicine Regulating STAT3 Signaling Pathway in Prevention and Treatment of Hypertension

Shaoshuo Ma^{1,2}, Guifeng Zhao^{1,2*}

¹First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

²National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin

Received: Jun. 27th, 2024; accepted: Aug. 5th, 2024; published: Aug. 12th, 2024

Abstract

Hypertension is the most common cardiovascular disease, the most serious disease in the world,

*通讯作者。

文章引用: 马少卓, 赵桂峰. 中药调控 STAT3 信号通路防治高血压的研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(8): 1877-1882.

DOI: 10.12677/tcm.2024.138279

and an important public health problem facing our country. In recent years, it has been found that STAT3 signaling pathway plays an important role in the occurrence and development of hypertension. Studies have shown that the STAT3 signaling pathway has the effect of delaying and treating hypertension, because of its regulation of gene expression and cell proliferation, differentiation, apoptosis, immune response, inflammation, and other effects. In this paper, the relationship between STAT3 signaling pathway and hypertension is elaborated, and the traditional Chinese medicine monomers and compound prescriptions that regulate STAT3 signaling pathway are summarized, in order to provide reference and ideas for the prevention and treatment of hypertension by traditional Chinese medicine.

Keywords

Hypertension, STAT3 Signaling Pathway, Chinese Materia Medica, Research Progression

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

高血压(Hypertension)是以体循环动脉压(收缩压和/或舒张压)升高为主要临床表现的心血管综合征,其发病机制复杂,是最常见的心血管疾病,是全球负担最为严重的疾病[1]。同时,高血压是我国面临的重要公共卫生问题,且存在农村居民的高血压患病率高于城市居民但知晓率、治疗率和控制率均低于城市的问题[2]。高血压在中医属“眩晕”“头痛”“风眩”等疾病范畴,本病以阴虚阳亢、水不涵木多见,常从虚实两方面进行整体调节,充分发挥了中医“既病防变”的作用[3]。近年研究发现,信号传导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT) 3 信号通路在高血压发生和发展中具有重要作用[4] [5]。研究表明,STAT3 信号通路,因其具有调控基因表达与细胞增殖、分化、凋亡及免疫应答、炎症反应等作用,从而延缓或治疗高血压。现本文就 STAT3 信号通路进行阐述,并对调控 STAT3 信号通路的中药单体、中药单方及复方进行总结,以期对中医药防治高血压提供参考和思路。

2. STAT3 信号通路的转导

信号转导与转录激活因子(Signal transducer and activator of transcription, STAT)发现于 20 世纪 90 年代,广泛参与细胞的增殖、分化、凋亡、血管生成和免疫系统调节。STAT3 为已于人类基因组中发现的 7 个 STAT 家族成员(STAT1-4, STAT5a, STAT5b, STAT6)之一[6]。同种细胞因子可以激活多个 STAT 家族成员,STAT3 信号通路可由生长激素、表皮生长因子、血小板生长因子、干扰素、白介素(inter leukin, IL)-6 和 IL-10 家族等多种物质在细胞膜与相应受体结合激活酪氨酸激酶 Janus 激酶(JAK) [7], 创建对接位点, STAT3 被激活后的 JAKs 磷酸化,通过分子间的相互作用形成同源或异源二聚体转移到核中,与 DNA 序列结合调节基因转录[8] [9]。

3. STAT3 信号通路与高血压的联系

STAT3 信号通路激活后介导 TNF- α 、IL-6 促进炎症因子释放[10], 会使血管内皮损伤和重构更为严重。STAT3 信号通路激活,促进平滑肌细胞、内皮细胞的增殖和抑制其凋亡[11],进而增加血管壁的厚度。血管紧张素 II (Ang II)可直接或间接激活多种细胞内酪氨酸激酶,在炎症中发挥作用,如 JAK/STAT

[12]。有研究表明通过抑制心脏 IL-6/STAT3 信号转导可缓解 Ang II 诱导的高血压小鼠铁水平和脂质过氧化物的上调, 进而降低血压以及缓解高血压所造成的心肌肥厚等损伤[13]。

STAT 因子位于 JAK 下游传递细胞信号, JAK2 是 JAK 家族成员(JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2)之一[14], 原发性高血压发病与 JAK2 基因有关。JAK2 基因缺失, STAT3 信号通路异常激活, 转录因子 Sp-1 活性会显著下降, 进而影响内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达。因此, eNOS 调控血管内皮细胞产生血管内皮源性舒张因子 NO 的过程受到干扰, NO 释放下降造成血管内皮细胞功能紊乱及血管舒张的功能受损, 是高血压进展的重要因素[15]。

EETs 主要由血管内皮细胞产生, 具有强大的舒张血管的生物学效应。EETs 可促进过氧化物酶体增殖活化受体快速诱导细胞因子信号抑制因子 3 (Suppressor of cytokine signaling, SOCS3)转录并上调 SOCS3 表达, 负性调控 JAK2/STAT3 通路[16], 进而 AngII 诱导的 JAK2、STAT3 磷酸化和随后的 p-STAT3 核易位受到干扰, AngII 诱导的外膜重塑因此会受到抑制, 最终提高血管顺应性, 同时抑制高血压发生[4]。

4. 中医药干预 STAT3 信号通路

4.1. 中药单体有效成分对 STAT3 信号通路的调控

芒柄花素(formononetin)是一种异黄酮类化合物, 广泛存在于黄芪、鸡血藤、葛根等中药中。现代药理学研究发现芒柄花素具有保护心血管系统的作用, 通过抗炎、抗氧化、抗凋亡、促自噬、调节脂质代谢作用等活动进行[17] [18]。刘洋等[19]通过实验发现芒柄花素可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路, 减轻心肌、肾组织中氧化应激和全身炎症反应, 改善血管内皮舒缩功能, 降低血压, 进而治疗高血压。

桂皮醛(Cin)是樟科植物肉桂的主要活性成分。现代药理研究表明, 桂皮醛具有减轻炎症反应、抗柯萨奇病毒 B3 与诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖的作用[20] [21]。陈明霞[11]等通过体外实验证实桂皮醛可以通过抑制 JAK2/STAT3 通路的激活, 产生抑制血管内皮生长因子诱导 EA.hy 926 细胞的增殖、迁移和成管的作用, 发挥血管保护作用。该实验发现, 低浓度桂皮醛对新生血管形成有促进作用, 而高浓度时抑制。

苦参碱(Ma)是四环素-喹诺酮类生物碱, 苦参的主要药效成分之一, 其治疗心血管疾病的优势明显。苦参碱在抗心律失常、抗心肌损伤、抑制心肌细胞肥大、抗心肌纤维化、抗柯萨奇病毒、改善心衰等方面具有广泛的药理活性[22]。李玲[23]等发现苦参碱可通过抑制 STAT3 磷酸化而降低 PIH 模型大鼠血压、炎症反应和提高抗氧化应激水平以实现减缓血管内皮损伤。

丹参酮 IIA (Tan IIA)是丹参酮的种类之一, 是丹参中最丰富、结构最具有代表性的丹参。严丽[5]等实验发现丹参酮 IIA 磺酸钠通过调控 STAT3, 抑制其对 AngII 的放大作用, 延缓了心肌肥厚的发生。

4.2. 中药单方、复方及制剂

蒺藜别名刺蒺藜, 是治疗高血压的常用中药, 作为中药单方始载于《神农本草经》, 具有平肝潜阳、疏肝解郁的功效。刺蒺藜的主要有效成分为呋甾烷型皂苷和螺甾烷型皂苷, 原纤细薯蓣皂苷和原薯蓣皂苷是其特性生物活性[24]。孟宪卿[25]等通过刺蒺藜干预肥胖性高血压大鼠模型发现刺蒺藜可抑制 JAK2/STAT3 通路反应以降低肾脏对循环瘦素的敏感性, 减轻选择性瘦素抵抗从而降低血压。修天元[26]等研究发现刺蒺藜可降低炎症水平, 且通过抑制 IL-6, 活化 JAK2/STAT3 信号通路进而改善高血压大鼠心肌肥厚, 从而降低高血压所造成的危害。

补阳还五汤具有益气活血之功, 由黄芪、赤芍、川芎、当归、地龙、桃仁、红花组成。薛亚楠[27]等发现补阳还五汤高剂量组 H9c2 细胞内炎症因子 IL-6、STAT3 的 mRNA 表达明显少于模型组, 与阳性对照组结果一致, 补阳还五汤可能通过上调 Nrf2 的表达而负反馈调节 IL-6/STAT3 信号通路, 对 AngII

诱导的 H9c2 大鼠心肌细胞的铁死亡和细胞重塑发挥保护作用, 可防治高血压及其并发症。

晕清降压方具有益气健脾、祛痰化瘀的功效, 临床可应用于调控血压、血脂, 由黄芪、葛根、升麻、绞股蓝、白术、陈皮、山楂、鬼箭羽、山茱萸、泽泻、天麻、钩藤组成。张艺[28]等研究表明, 晕清降压方对痰瘀互结证肥胖型代谢性高血压大鼠模型有减重降压的作用, 通过干预 JAK2/STAT3 信号通路降低血管紧张素 II 水平、改善下丘脑瘦素抵抗, 通过降低血压、调节能量代谢实现干预高血压。

寒痉汤包括麻黄、桂枝、细辛、生姜、大枣、炮附子、全蝎、蜈蚣、炙甘草 9 味中药。处于寒冷环境的人群高血压发病率高于非寒冷环境, 寒冷刺激是引起血压升高的重要环境因素之一[29], 寒痉汤具有温阳散寒发汗的功效。赵璐[30]等基于网络药理及分子对接技术发现 STAT3 信号通路作为关键靶点调节炎症反应、氧化应激以实现高血压病的治疗作用。

清肝益肾祛风方(川芎、柴胡、黄连、羌活、防风、夏枯草、川牛膝、黄精、石决明、炒黄芩、桑寄生、益母草)用于治疗高血压发挥驱邪固本的功效, 贾成林[31]等研究方向清肝益肾祛风方可调节 IL-6 所介导的级联反应, 以起到防治高血压心肌损伤的作用, 而 STAT3 是这一过程的重要靶点。

复方七芍降压片有柔肝息风、化瘀通络的功效, 由白芍、三七、天麻、葛根、桑寄生、杜仲、地龙、丹参、罗布麻、炒香附、甘草等药物组成。吴双华[32]等研究发现复方七芍降压片可通过调控 AT1 介导的 JAK/STAT 信号通路相关蛋白, 抑制心肌细胞凋亡进而逆转高血压左心室肥厚, 其作用与缬沙坦类似。

复方钩藤降压片(钩藤、麦冬、川芎、罗芙木等 5 味中药)有平肝养阴、活血通脉之功, 曾勇等[33]研究发现复方钩藤降压片高、中剂量可使大鼠心肌 JAK1、STAT3 蛋白表达水平平均降低($P < 0.05$), 大鼠心肌组织中 CT-1 的表达量均降低($P < 0.05$), 改善高血压左心室肥厚。

5. 总结与展望

目前, 西医治疗高血压强调积极应用非药物疗法与药物疗法最大限度降低心血管的死亡和病残的总危险。高血压的非药物治疗以控制体重、减少钠盐摄入、合理饮食、规律运动、心理平衡、戒烟限酒为主, 药物疗法以利尿剂、 β 受体阻断药、钙通道阻滞药、血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂为最常用药物。但不同高血压患者对于药物反应存在明显的差异性[34], 对于部分高血压患者西医治疗未能显著改善其症状。中医药防治高血压以辨证论治为整体辨治理念, 多靶点协同发挥药效, 其中 STAT3 信号通路发挥防治高血压的关键作用, 该通路通过介导血管舒缩变化、炎症反应、氧化应激以及血管内皮细胞的增殖、迁移和成管等参与高血压的发生发展, 中药对该通路的干预与调控, 不仅有助于控制高血压的危险因素如肥胖, 在保持血压平稳下显著改善高血压患者眩晕、头痛等症状, 还有助于防治高血压引起的并发症如高血压左室肥厚。

在参考的文献中, 发现多种中药单体均可通过调控 STAT3 相关信号通路的转导, 抑制 STAT3 信号通路激活, 减轻局部炎症反应, 如鲁慧东[35]等通过动物实验发现由白术根中提取的白术内酯 III (atractylenolide III, AT III)抑制 JAK2/STAT3 信号通路激活, 减轻局部炎症反应, 从而减轻溃疡性结肠炎模型小鼠肠道损伤。同时, 有相关研究表明 JAK2/STAT3 通路介导 IL-6 促进炎症因子释放, 从而使血管壁组织中炎症物质堆积, 发挥促进高血压病理过程发展的作用[36] [37]。因此, 诸如白术内酯 III 这类在其他疾病中被证实能够参与调控 STAT3 信号通路的中药单体, 能否通过动物实验在高血压中验证, 这为临床上治疗高血压提供了新的方向。

上述研究中, 尽管中药复方在调控 STAT3 信号通路, 治疗高血压成果上优于中药单体有效成分, 但无法说明其功效是中药有效成分的单独作用或是协同作用, 亟待进一步研究, 明确单体药物的作用机制, 拓展中药在高血压的应用范围, 使组方效应最大化。同时, 古代经典名方治疗高血压疗效确切, 临床治疗高血压的经典名方与 STAT3 信号通路的关系研究相对不足。此外, 相关临床试验不足, 虽然中药单体

及复方在动物模型中有显著的降压效果, 但缺少临床试验的证明, 探索更多的临床试验, 有助于推动 STAT3 信号通路防治高血压于临床。综上, 中药调控 STAT3 信号通路防治高血压的研究仍存在一定的问題, 但已显示出巨大的潜力, 未来需研究者不懈探索, 明确更多药物、经典名方与 STAT3 信号通路之间的作用关系, 精心设计临床试验, 为临床上防治高血压提供新的方案和思路。

参考文献

- [1] Poulter, N.R., Prabhakaran, D. and Caulfield, M. (2015) Hypertension. *The Lancet*, **386**, 801-812. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61468-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61468-9)
- [2] Lu, J., Lu, Y., Wang, X., Li, X., Linderman, G.C., Wu, C., et al. (2017) Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in China: Data from 1.7 Million Adults in a Population-Based Screening Study (China PEACE Million Persons Project). *The Lancet*, **390**, 2549-2558. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32478-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32478-9)
- [3] 国家心血管病中心国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室, 国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南 2020 版[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3): 209-220.
- [4] 朱瑞松, 石静, 薛红杰, 等. JAK2/STAT3 通路介导原发性高血压发病机制的研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2023, 32(3): 244-247.
- [5] 严丽, 李永胜, 梁黔生, 等. 丹参酮II_A 磺酸钠对大鼠肥厚心肌血管紧张素受体及 STAT3 的影响[J]. 中草药, 2010, 41(4): 588-592.
- [6] Verhoeven, Y., Tilborghs, S., Jacobs, J., De Waele, J., Quatannens, D., Deben, C., et al. (2020) The Potential and Controversy of Targeting STAT Family Members in Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **60**, 41-56. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.002>
- [7] Meng, L., Bai, X., Zheng, Y., Chen, D. and Zheng, Y. (2019) Altered Expression of Norepinephrine Transporter Participate in Hypertension and Depression through Regulated TNF- α and IL-6. *Clinical and Experimental Hypertension*, **42**, 181-189. <https://doi.org/10.1080/10641963.2019.1601205>
- [8] Haghighi, A., Riche-Hoch, M., Stapel, B., Gorst, I. and Hilfiker-Kleiner, D. (2014) STAT3, a Key Regulator of Cell-to-Cell Communication in the Heart. *Cardiovascular Research*, **102**, 281-289. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu034>
- [9] Owen, K.L., Brockwell, N.K. and Parker, B.S. (2019) JAK-STAT Signaling: A Double-Edged Sword of Immune Regulation and Cancer Progression. *Cancers*, **11**, Article No. 2002. <https://doi.org/10.3390/cancers11122002>
- [10] Jain, S., Li, Y., Patil, S. and Kumar, A. (2007) HNF-1 α Plays an Important Role in IL-6-Induced Expression of the Human Angiotensinogen Gene. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **293**, C401-C410. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00433.2006>
- [11] 陈明霞, 刘建勋, 武曲星, 等. 桂皮醛经 JAK2/STAT3 通路抑制 VEGF 诱导的内皮细胞增殖、迁移及成管[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8): 28-33.
- [12] Touyz, R.M. and Berry, C. (2002) Recent Advances in Angiotensin II Signaling. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **35**, 1001-1015. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2002000900001>
- [13] Zhang, Z., Tang, J., Song, J., Xie, M., Liu, Y., Dong, Z., et al. (2022) Elabela Alleviates Ferroptosis, Myocardial Remodeling, Fibrosis and Heart Dysfunction in Hypertensive Mice by Modulating the IL-6/STAT3/GPX4 Signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, **181**, 130-142. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.01.020>
- [14] Mughal, T.I., Girnius, S., Rosen, S.T., Kumar, S., Wiestner, A., Abdel-Wahab, O., et al. (2014) Emerging Therapeutic Paradigms to Target the Dysregulated Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription Pathway in Hematological Malignancies. *Leukemia & Lymphoma*, **55**, 1968-1979. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.863307>
- [15] Jan-on, G., Sangartit, W., Pakdeechote, P., Kukongviriyapan, V., Sattayasai, J., Senaphan, K., et al. (2020) Virgin Rice Bran Oil Alleviates Hypertension through the Upregulation of eNOS and Reduction of Oxidative Stress and Inflammation in L-NAME-Induced Hypertensive Rats. *Nutrition*, **69**, Article ID: 110575. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110575>
- [16] Durham, G.A. and Palmer, T.M. (2019) Is There a Role for Prostanoid-Mediated Inhibition of IL-6 Trans-Signalling in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension? *Biochemical Society Transactions*, **47**, 1143-1156. <https://doi.org/10.1042/bst20190046>
- [17] 白月, 王红芳, 黄怀鹏. 芒柄花素药理作用的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(2): 425-432.
- [18] Zhang, B., Hao, Z., Zhou, W., Zhang, S., Sun, M., Li, H., et al. (2021) Formononetin Protects against ox-LDL-Induced Endothelial Dysfunction by Activating PPAR- γ Signaling Based on Network Pharmacology and Experimental Validation. *Bioengineered*, **12**, 4887-4898. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1959493>

- [19] 刘洋, 赵巧棉, 杨颖, 等. 芒柄花素调节 JAK2/STAT3 信号通路对妊娠高血压大鼠的治疗作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(5): 823-828.
- [20] 徐锋, 王德健, 王凤, 等. 桂枝挥发油的药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4653-4657.
- [21] 丁媛媛, 赵钢涛, 杨凡, 等. 桂皮醛及其代谢产物肉桂酸体外抗柯萨奇病毒 B3 的作用机制研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(5): 321-324+328+316.
- [22] 毕珺辉, 张静怡, 修俭. 苦参碱对心血管系统疾病药理作用及机制的研究进展[J]. 中医药学报, 2024, 52(3): 95-99.
- [23] 李玲, 武建利, 李珊, 等. 苦参碱对妊娠高血压大鼠内皮损伤和 JAK2/STAT3/SOSC1 信号通路的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 91-97.
- [24] Zhu, W., Du, Y., Meng, H., Dong, Y. and Li, L. (2017) A Review of Traditional Pharmacological Uses, Phytochemistry, and Pharmacological Activities of *Tribulus terrestris*. *Chemistry Central Journal*, **11**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s13065-017-0289-x>
- [25] 孟宪卿, 姜月华, 吴赛, 等. 刺蒺藜通过瘦素介导的 JAK2/STAT3 通路对肥胖性高血压大鼠肾脏的影响[J]. 中草药, 2017, 48(3): 539-545.
- [26] 修天元, 彭伟, 刘丽娅. 刺蒺藜在调节高血压大鼠心肌肥厚中的作用机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(6): 694-698.
- [27] 薛亚楠, 曲怡, 王建波, 等. 补阳还五汤通过调控 IL-6/STAT3 信号通路减轻 AngII 诱导的 H9c2 细胞损伤[J]. 科学技术与工程, 2023, 23(24): 10236-10244.
- [28] 张艺, 王思雨, 杨晴, 等. 晕清降压方介导 JAK2/STAT3 通路改善肥胖性高血压瘦素抵抗的实验研究[J/OL]. 环球中医药, 2024: 1-11. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5652.r.20240516.2049.010.html>, 2024-06-03.
- [29] Kim, J., Jung, K., Hong, Y., Kim, J., Jang, T. and Kim, J. (2003) The Relationship between Cold Exposure and Hypertension. *Journal of Occupational Health*, **45**, 300-306. <https://doi.org/10.1539/joh.45.300>
- [30] 赵璐, 张明泉, 徐耿瑞. 基于网络药理学和分子对接技术研究寒痉汤治疗高血压病的作用机制[J]. 中医临床研究, 2022, 14(27): 1-10.
- [31] 贾成林, 杜霄烨, 熊敏琪, 等. 清肝益肾祛风方防治高血压心肌损伤的效应机制研究[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(12): 67-71.
- [32] 吴双华, 王婷, 罗勇, 等. 复方七芍降压片干预 AT1 介导 JAK/STAT 通路逆转高血压大鼠左室肥厚实验研究[J]. 新中医, 2022, 54(9): 6-10.
- [33] 曾勇, 谭元生, 任卫琼, 等. 复方钩藤降压片对大鼠心肌 CT-1/JAK-STAT 通路蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(2): 206-210.
- [34] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南(第 2 版) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2017, 9(7): 28-126.
- [35] 鲁慧东, 李艳梅. 白术内酯III通过调节 JAK2/STAT3 信号通路减轻溃疡性结肠炎模型小鼠肠道损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(1): 142-149.
- [36] Satou, R. and Gonzalez-Villalobos, R.A. (2012) JAK-STAT and the Renin-Angiotensin System: The Role of the JAK-STAT Pathway in Blood Pressure and Intrarenal Renin-Angiotensin System Regulation. *JAK-STAT*, **1**, 250-256. <https://doi.org/10.4161/jkst.22729>
- [37] Yoshifuji, H. (2019) Pathophysiology of Large Vessel Vasculitis and Utility of Interleukin-6 Inhibition Therapy. *Modern Rheumatology*, **29**, 287-293. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1546358>