

加味香砂六君子汤对高脂血症小鼠脂肪组织 IL-6/JAK1/STAT3 通路的影响

车梦竹¹, 杨关林^{1*}, 闵冬雨^{2*}, 贾连群¹, 隋国媛¹, 张琦¹

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

【摘要】目的 基于 IL6/JAK1/STAT3 通路探讨加味香砂六君子汤治疗血脂异常的作用机制。**方法** 30 只 C57BL/6J 小鼠随机分为对照组、模型组、加味香砂六君子汤组, 每组 10 只。模型组、加味香砂六君子汤组小鼠采用高脂饲料喂饲, 12 周后, 加味香砂六君子汤组给予加味香砂六君子汤灌胃, 每日 1 次, 连续 4 周。检测血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 和 NEFA 含量, 脂肪组织 IL-6、JAK1、STAT3、PPAR α 、PGC-1 α 、ND1 mRNA 水平, 脂肪组织 IL-6、JAK1、STAT3、P-STAT3、PPAR α 、PGC-1 α 蛋白表达。**结果** 与对照组比, 模型组血清 TC、TG、LDL-C、NEFA 水平显著升高, HDL-C 水平显著降低($P < 0.05$); 脂肪 IL-6、JAK1、STAT3 mRNA 表达水平显著升高, 脂肪 PPAR α 、PGC-1 α 、ND1 mRNA 表达水平显著降低($P < 0.05$); 脂肪 IL-6、JAK1、P-STAT3 蛋白表达水平显著升高, 脂肪 PPAR α 、PGC-1 α 蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$)。与模型组比, 加味香砂六君子汤组血清 TC、TG、LDL-C、NEFA 水平显著降低, HDL-C 水平显著升高($P < 0.05$); 脂肪 IL-6、JAK1、STAT3 mRNA 表达水平显著降低, 脂肪 PPAR α 、PGC-1 α 、ND1 mRNA 表达水平显著升高($P < 0.05$); 脂肪 IL-6、JAK1、P-STAT3 蛋白表达水平显著降低, 脂肪 PPAR α 、PGC-1 α 蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$)。**结论** 加味香砂六君子汤可能通过 IL6/JAK1/STAT3 通路调节 NEFA 水平, 从而改善血脂异常。

【关键词】 加味香砂六君子汤; 血脂异常; 脂肪组织; JAK1; STAT3

DOI 标识: doi:10.3969/j.issn.1008-0805.2024.14.05

【中图分类号】R285.5 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1008-0805(2024)14-3134-05

血脂异常是心血管疾病、2 型糖尿病和非酒精性脂肪肝病的危险因素, 目前影响着全国约三分之一的人口, 与死亡率增加相关^[1,2]。近年普遍认为, 白色脂肪组织(WAT)不仅能维持系统能量的稳态, 有合成和储存甘油三酯能力, 还与代谢疾病关系密切^[3,4]。长期高脂饮食使 WAT 功能障碍, 炎症细胞因子水平升高, 此过程中脂解增加, 导致循环血脂水平异常^[5]。JAK/STAT 通路与脂肪细胞的发育和成熟脂肪细胞的功能关系密切。在脂肪组织中可检测到的 JAK 和 STAT 家族蛋白有 JAK1/JAK2 和 STAT1/3/5/6^[6], 其中 STAT3 已被证明与脂肪组织脂代谢、炎症和脂肪因子分泌密切相关^[7-9]。

中医认为脂肪为痰湿之类, 由水谷精微异化所得, 若脾弱健运失司, 痰、湿、浊内生, 瘀阻血脉^[10]。香砂六君子汤为益气健脾、化湿降浊经典方剂。研究表明香砂六君子汤有降血脂、抗炎和调节菌群作用^[11-13]。课题组前期研究发现, 加味香砂六君子汤能显著改善高脂血症大鼠脂质紊乱和肝脏脂质沉积。本研究以高脂血症小鼠为研究对象, 探讨加味香砂六君子汤是否通过调控内脂肪组织 IL-6/JAK1/STAT3 信号通路, 改善血脂异

常, 为加味香砂六君子汤的作用机制提供实验依据。

1 材料

1.1 动物

野生型 C57BL/6J 小鼠 30 只, 5~6 周龄, 18~22g, 购于辽宁长生生物科技股份有限公司, 其许可证号: SCXK(辽)2020-0001。小鼠在室温条件下分笼饲养, 动物实验符合辽宁中医药大学动物伦理委员会要求, 审查编号为: 21000042022064。

1.2 饲料

高脂饲料(D12492, 60% 脂肪)购于小黎有泰生物科技有限公司, 许可证号 SCXK(京)2018-0006; 维持饲料购于沈阳茂华生物科技有限公司, 许可证号 SCXK(辽)2017-0001。

1.3 药物及剂量

加味香砂六君子汤由木香 6g, 砂仁 3g, 法半夏 6g, 茯苓 12g, 白术 12g, 陈皮 6g, 党参 12g, 炙甘草 6g, 山楂 15g, 组成, 购于辽宁中医药大学附属医院。饮片经浸泡、煮沸、过滤, 重复 3 次, 合并滤液, 浓缩, 至含生药 1.4g/mL, 冷却, 4°C 保存。

收稿日期: 2024-03-20; 修订日期: 2024-09-20

基金项目: 国家自然科学基金(82374423)

作者简介: 车梦竹(1996-), 女(汉族), 辽宁鞍山人, 辽宁中医药大学在读博士研究生, 主要从事中西医结合防治心脑血管疾病研究工作。

* 通讯作者简介: 杨关林(1962-), 男(锡伯族), 黑龙江肇东人, 辽宁中医药大学教授, 硕士学位, 主要从事中西医结合防治心脑血管疾病研究工作。

* 通讯作者简介: 闵冬雨(1979-), 男(锡伯族), 辽宁沈阳人, 辽宁中医药大学附属医院主任药师, 博士学位, 主要从事中西医结合防治心脑血管疾病研究工作。

1.4 试剂

游离脂肪酸 (NEFA) 试剂盒 (南京建成生物公司, 批号 A042-1-1); 反转录试剂盒, 实时荧光定量聚合酶链式反应 (Real-time PCR) 试剂盒 (北京康为世纪公司, 批号分别为 CW2582M, CW2601M); IL-6 抗体、JAK1 抗体 (北京博奥森公司, 批号分别为 bs-6309R, bs-42216R); STAT3 抗体、PPAR α 抗体 (武汉三鹰公司, 批号分别为 10253-2-AP, 66826-1-Ig); PGC-1 α 抗体 (Cell Signaling Technology 公司, 批号 2178); MULTISKAN FC 型酶标仪, ST 16R 型冷冻高速离心机 (美国 Thermo Fisher 公司); 全自动生化分析仪 (日本尼康); 7500 型 Real-time PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司); 化学发光成像系统 (上海天能科技有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组与模型制备

野生型 C57BL/6J 小鼠 30 只, 适应性喂养 1 周后, 采用随机数字法分为 3 组: 对照组、模型组和加味香砂六君子汤组, 每组 10 只。高脂血症模型采用高脂饲料喂养小鼠的方法制备。对照组给予普通饲料, 其余组每日给予高脂饲料喂养, 共喂养 12 周。于第 9 周, 加味香砂六君子汤组给予加味香砂六君子汤药物灌胃, 灌胃剂量为 $23.66\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 此剂量为课题组前期研究得到的相对最优剂量; 对照组和模型组给予等体积的生理盐水灌胃。1 次/d, 灌胃 4 周。

2.2 检测各组小鼠血脂和 NEFA 水平

使用全自动生化分析仪检测小鼠血清中总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 含量。使用分光光度计对小鼠血清 NEFA 含量进行检测。

2.3 RT-qPCR 检测检测各组小鼠脂肪 IL-6、JAK1、STAT3、PPAR α 、PGC-1 α 、ND1 mRNA 表达

称取小鼠内脏脂肪组织 0.1g, 用 TRIzol 法提取总 RNA, 去除基因组 DNA, 反转录, 根据说明书设定反应条件进行实时荧光 PCR。用 $\Delta\Delta\text{Ct}$ 法对结果进行相对定量分析, 用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 表示。引物序列见表 1。

2.4 Western Blot 检测检测各组小鼠脂肪 IL-6、JAK1、P-STAT3、PPAR α 、PGC-1 α 蛋白表达

称取小鼠内脏脂肪组织 0.1g, 加入 1mL 的 RIPA 蛋白裂解液其中含 $10\mu\text{L}$ 蛋白酶抑制剂及 $10\mu\text{L}$ 磷酸酶抑制剂, 在冰上充分研磨, 冰上裂解 30min, 离心后取上清。使用 BCA 法检测蛋白浓度, 根据浓度计算后上样电泳。电泳后, 转膜, 封闭, 一抗 4°C 孵育过夜, 洗膜, 孵育二抗, 洗膜, 上机曝光, 分析灰度值。

2.5 统计学方法

运用 Prism 9.0 软件统计分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较使用 ANOVA 分析法, 组间比较使用 LSD 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

表 1 PCR 引物序列

基因	引物序列 (5' - 3')
IL-6	上游: CCAAGAGGTGAGTGCTTCCC
	下游: CTGTTGTTTCAGACTCTGTCGCT
JAK1	上游: CTCTCTGTCACAACCTCTTCCG
	下游: TTGGTAAAGTAGAACCTCATGCC
STAT3	上游: CAATACCAATTGACCTGCCGAT
	下游: GAGCGACTCAAACCTGCCCT
PGC-1 α	上游: CCCTGCCATTGTAAAGACC
	下游: TGCTGGTGTCTCTCTTTTC
PPAR α	上游: GGGTACCCTACCGAGTTCACG
	下游: CAGACAGGCACCTGTGAAAACG
ND1	上游: CACCCCTTATCAACCTCAA
	下游: ATTTGTTTCTGCGAGGGTTC
β -actin	上游: GAGACCTTCAACACCCACGC
	下游: ATGTCACCGACGATTTCCC

3 结果

3.1 各组小鼠血清血脂、NEFA 水平

如表 2 所示, 与对照组比, 模型组血清 TC、TG、LDL-C 和 NEFA 水平显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), HDL-C 水平显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比, 加味香砂六君子汤组血清 TC、TG、LDL-C 和 NEFA 水平显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), HDL-C 水平显著升高 ($P < 0.05$)。

表 2 各组小鼠血清血脂及 NEFA 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C	NEFA
对照组	2.74 ± 0.11	0.64 ± 0.12	2.12 ± 0.15	0.33 ± 0.02	0.92 ± 0.36
高脂组	$3.46 \pm 0.54^*$	$0.94 \pm 0.16^{**}$	$1.54 \pm 0.33^{**}$	$0.75 \pm 0.91^{**}$	$1.66 \pm 0.34^*$
加味香砂六君子汤组	$2.87 \pm 0.49^{\Delta}$	$0.75 \pm 0.19^{\Delta}$	$1.89 \pm 0.21^{\Delta}$	$0.64 \pm 0.93^{\Delta}$	$1.08 \pm 0.59^{\Delta\Delta}$

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, Δ $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$; $n = 6$

3.2 各组小鼠脂肪 IL-6、JAK1、STAT3、PPAR α 、PGC-1 α 、ND1 mRNA 水平

如图 1 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠脂肪组织

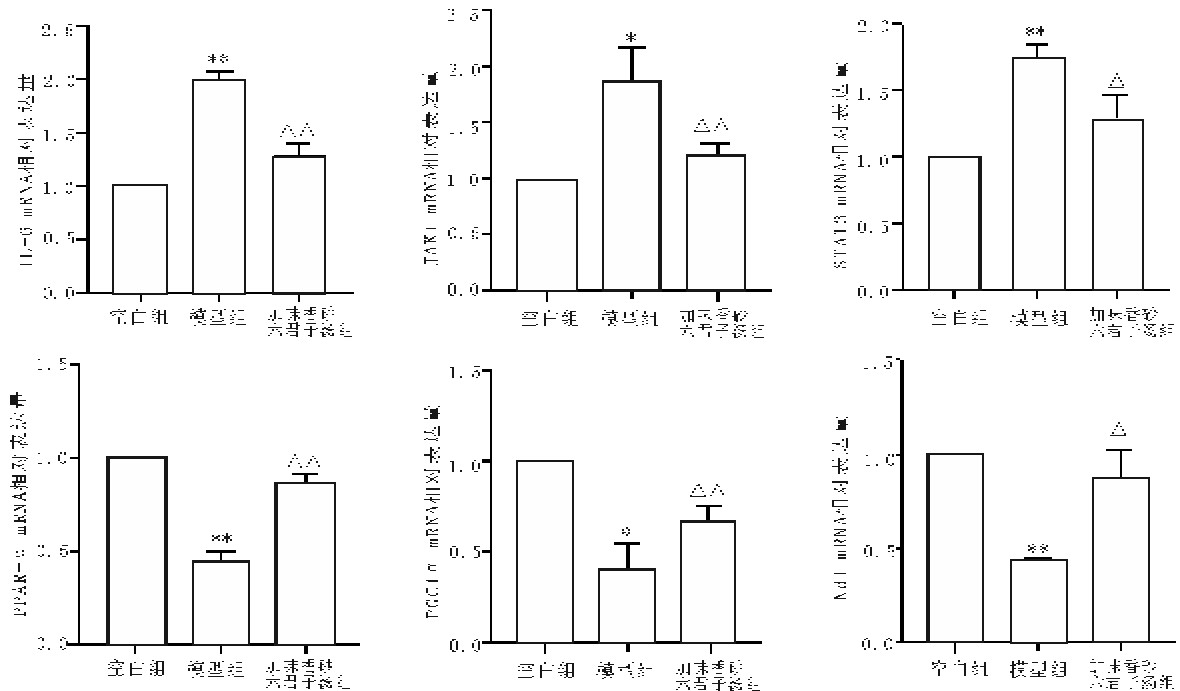
IL-6、JAK1、STAT3 mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), PPAR α 、PGC-1 α 、ND1 mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与模型组比较, 加味香

砂六君子汤组小鼠脂肪组织 IL-6、JAK1、STAT3 mRNA 表达水平显著降低($P < 0.05, P < 0.01$), PPAR α 、PGC-1 α 、ND1 mRNA 表达水平显著升高($P < 0.05, P < 0.01$)。

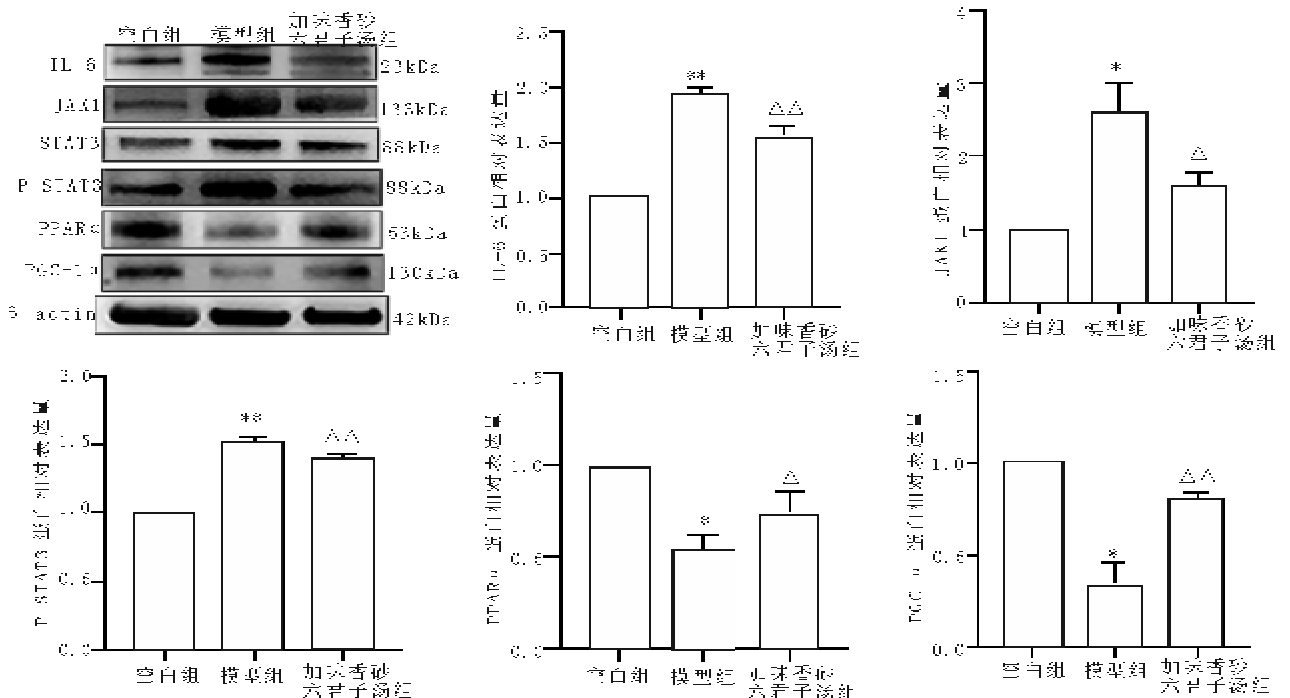
3.3 各组小鼠脂肪 IL-6、JAK1、P-STAT3、PPAR α 、PGC-1 α 蛋白表达情况

如图 2 所示,与对照组比较,模型组小鼠脂肪组织

IL-6、JAK1、P-STAT3 蛋白表达水平显著升高($P < 0.01$), PPAR α 、PGC-1 α 蛋白表达水平显著降低($P < 0.05, P < 0.01$);与模型组比较,加味香砂六君子汤组小鼠脂肪组织 IL-6、JAK1、P-STAT3 蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$), PPAR α 、PGC-1 α 蛋白表达水平显著升高($P < 0.05, P < 0.01$)。



与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$
 图 1 各组小鼠脂肪 IL-6、JAK1、STAT3、PPAR α 、PGC-1 α 、ND1 mRNA 表达水平($\bar{x} \pm s, n = 3$)



与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$
 图 2 各组小鼠脂肪 IL-6、JAK1、STAT3、P-STAT3、PPAR α 、PGC-1 α 蛋白表达水平($\bar{x} \pm s, n = 3$)

4 讨论

心血管疾病是我国中老年人死亡的主要原因^[14]。血脂异常包括 TC、TG、LDL-C 水平升高及 HDL-C 水平降低,这些都与心血管疾病风险增加有关^[15]。因此,如何科学控制血脂异常是有待解决的问题。中医学中膏脂与现代医学中血脂的含义尤为相近,膏脂来源于饮食,由脾胃化生,脾虚运化失常,膏脂转输障碍,聚湿生痰,痰阻血脉而发病^[16]。香砂六君子汤出自《古今名方·卷一》,有益气健脾理气和胃、化湿降浊功效,结合临床经验,加山楂化浊降脂。现代药理研究发现^[11,13],香砂六君子汤具有抗炎、改善肝脏脂质沉积、抑制血脂异常的作用。本研究结果显示,与对照组比较,模型组小鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平显著升高, HDL-C 水平显著降低,表示造模较为成功。与模型组相比,加味香砂六君子汤组小鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平显著降低, HDL-C 水平显著升高,提示加味香砂六君子汤可改善小鼠血脂水平。

脂肪组织包括棕色脂肪组织(BAT)和 WAT, BAT 内含大量线粒体、神经和血管,能够产热释放能量维持体温, WAT 具有脂肪的储存和释放功能,脂肪的平衡对维持稳态至关重要^[17]。病理状态下, WAT 代谢灵活性减弱,对脂质蓄积的缓冲能力不足,来自脂肪组织的脂肪酸入血,引发高脂血症进而促进动脉粥样硬化的发生^[18]。相关研究表明,脂肪组织质量增加与代谢相关疾病风险增加之间并非直接相关,脂肪组织功能障碍和异位脂肪堆积是代谢相关疾病和心血管并发症的重要风险因素^[19,20]。WAT 可分为皮下脂肪组织(SAT)和内脏脂肪组织(VAT),柳叶刀指出, VAT 是 2 型糖尿病和心脑血管疾病的关键驱动因素^[21],与 SAT 相比 VAT 有更强的脂肪分解活性,与血脂异常关系更为密切^[22]。因此本研究以 VAT 为研究对象。

WAT 对系统代谢调节十分重要,可分泌多种细胞因子, WAT 功能障碍时分泌 IL-6 增多, IL-6 诱导脂解导致血脂异常发生^[23]。有研究表明,在高脂饮食小鼠中敲除 IL-6 信号转导因子(gp130),小鼠门静脉游离脂肪酸水平降低^[24]。JAK-STAT 信号通路可被多种细胞因子激活,启动下游靶基因,进而调控细胞增殖、分化、炎症等^[25,26]。IL-6 特异性地激活 JAK,随后 STAT3 被胞浆中活性的 JAK 磷酸化形成二聚体, STAT3 二聚体易位到细胞核并结合启动元件以调节转录^[27]。Zhe Cheng 等研究发现,调节 WAT(非 SAT)的 TLR3/IL-6/JAK1/STAT3 信号轴,可抑制 WAT 细胞增殖,改善代谢紊乱^[28]。STAT3 的活化与线粒体生物能量受损正相关,代谢相关疾病的发生依赖 WAT(非 SAT)中 STAT3 的激活^[29-31]。研究发现,使用 JAK 活性抑制剂干预人类 WAT(非 SAT)细胞的 JAK/STAT3

通路,可提高细胞线粒体活性,赋予 WAT 细胞棕色样代谢活性^[32]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1α (PGC-1 α)是线粒体生物合成的中心调节因子, PGC-1 α 的激活诱导线粒体生物发生和适应性氧化,从而改善脂质的积累^[33]。活化的 STAT3 下调靶基因 PGC-1 α , Meng Ding 等研究显示, STAT3 的激活会抑制 PGC-1 α 表达,从而抑制脂肪细胞中线粒体的生物发生^[34]。PPAR α 是过氧化物酶体增殖因子激活受体家族的成员,最近研究表明, PPAR α 是一种参与脂肪酸氧化的转录因子, PPAR α 的激活刺激脂肪酸氧化、线粒体生物发生和氧化能力^[35,36]。有研究显示,在 PPAR α 激活剂刺激下, WAT 细胞脂肪酸氧化相关基因显著上调,提示 PPAR α 促进 WAT 细胞脂肪酸氧化^[37]。本研究发现,与对照组比较,模型组小鼠血清 NEFA 水平显著升高;与模型组比较,加味香砂六君子汤组小鼠血清 NEFA 水平显著降低。与对照组比较,模型组小鼠脂肪 IL-6、JAK1、P-STAT3 蛋白表达水平显著升高, PGC-1 α 、PPAR α 蛋白表达水平显著降低;与模型组比较,加味香砂六君子汤组小鼠脂肪 IL-6、JAK1、P-STAT3 蛋白表达水平显著降低, PGC-1 α 、PPAR α 蛋白表达水平显著升高。

综上所述,加味香砂六君子汤能够改善高脂喂养小鼠的血脂水平,调节 VAT 功能,减少脂肪酸释放,这可能与调控 IL-6/JAK1/STAT3 信号通路,促进 PPAR α 、PGC-1 α 表达有关,然而具体调控机制仍需要进一步实验完善证实。

参考文献:

- [1] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583.
- [3] Auger C, Kajimura S. Adipose Tissue Remodeling in Pathophysiology [J]. Annu Rev Pathol, 2023, 18: 71.
- [4] Crewe C, An Y A, Scherer P E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis [J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 74.
- [5] Parasma C, Bailey C J, Griffiths H R. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation [J]. Biogerontology, 2015, 16(2): 235.
- [6] Gurzov E N, Stanley W J, Pappas E G, et al. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes [J]. FEBS J, 2016, 283(16): 3002.
- [7] Richard A J, Stephens J M. Emerging roles of JAK-STAT signaling pathways in adipocytes [J]. Trends Endocrinol Metab, 2011, 22(8): 325.
- [8] Deng J, Hua K, Caveney E J, et al. Protein inhibitor of activated STAT3 inhibits adipogenic gene expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 339(3): 923.
- [9] Priceman S J, Kujawski M, Shen S, et al. Regulation of adipose tissue T cell subsets by Stat3 is crucial for diet-induced obesity and insulin resistance [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(32): 13079.
- [10] 贾连群, 杨关林, 张哲, 等. 从“脾主运化”理论探讨膏脂转输与

- 胆固醇逆向转运[J]. 中医杂志, 2013, 54(20): 1793.
- [11] 刘玉, 王杰, 宋园, 等. 基于液相芯片技术探讨香砂六君子汤对脾虚血脂异常人群血清细胞因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(2): 378.
- [12] 王杰, 宋园, 隋国媛, 等. 香砂六君子汤对脾虚高脂血症大鼠肠道菌群及肝脏脂质沉积的防治作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2264.
- [13] 陈丝, 宋园, 王莹, 等. 香砂六君子汤调控长链非编码 RNA - HC/miR - 130b 调节胆固醇代谢对 ApoE^{-/-}AS 小鼠肝脏脂质沉积的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 15.
- [14] Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(4): 203.
- [15] Georgoulis M, Chrysoskou C, Georgousopoulou E, et al. Long-term prognostic value of LDL-C, HDL-C, lp(a) and TG levels on cardiovascular disease incidence, by body weight status, dietary habits and lipid-lowering treatment: the ATTICA epidemiological cohort study (2002-2012) [J]. Lipids Health Dis, 2022, 21(1): 141.
- [16] 张哲, 杨关林, 陈民, 等. 小议浊脂[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 51(3): 370.
- [17] Gynese A M. Reassessing Human Adipose Tissue[J]. N Engl J Med, 2022, 386(8): 768.
- [18] Iggman D, Arnlov J, Cederholm T, Riserus U. Association of Adipose Tissue Fatty Acids With Cardiovascular and All-Cause Mortality in Elderly Men[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(7): 745.
- [19] Ipsen D H, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Dyslipidemia: Obese or Not Obese - That Is Not the Question [J]. Curr Obes Rep, 2016, 5(4): 405.
- [20] Hwang Y C, Fujimoto W Y, Hayashi T, et al. Increased Visceral Adipose Tissue Is an Independent Predictor for Future Development of Atherogenic Dyslipidemia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2): 678.
- [21] Neeland I J, Röss R, Després J P, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(9): 715.
- [22] Mela V, Ruiz-Limon P, Balongo M, et al. Mitochondrial Homeostasis in Obesity-related Hypertriglyceridemia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(8): 2203.
- [23] Bays H E. Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(25): 2461.
- [24] Wuest S, Item F, Lucchini F C, et al. Mesenteric Fat Lipolysis Mediates Obesity-associated Hepatic Steatosis and Insulin Resistance [J]. Diabetes, 2016, 65(1): 140.
- [25] Wu F, Yang X, Hu M, et al. Wu-Mei-Wan prevents high-fat diet-induced obesity by reducing white adipose tissue and enhancing brown adipose tissue function [J]. Phytomedicine, 2020, 76: 153258.
- [26] Fu X, Sun Z, Long Q, et al. Glycosides from Buyang Huanwu Decoction inhibit atherosclerotic inflammation via JAK/STAT signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2022, 105: 154385.
- [27] Heinrich P C, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation [J]. Biochem J, 2003, 374(Pt 1): 1.
- [28] Cheng Z, Xiong X, Zhou Y, et al. 6-gingerol ameliorates metabolic disorders by inhibiting hypertrophy and hyperplasia of adipocytes in high-fat-diet induced obese mice [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 146: 112491.
- [29] Hu W, Lv J, Han M, et al. STAT3: The art of multi-tasking of metabolic and immune functions in obesity [J]. Prog Lipid Res, 2018, 70: 17.
- [30] Liu C, Han Y, Gu X, et al. Paeonol promotes Opa1-mediated mitochondrial fusion via activating the CK2 α -Stat3 pathway in diabetic cardiomyopathy [J]. Redox Biol, 2021, 46: 102098.
- [31] Huang T, Song J, Gao J, et al. Adipocyte-derived kynurenine promotes obesity and insulin resistance by activating the AbR/STAT3/IL-6 signaling [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3489.
- [32] Moisan A, Lee Y K, Zhang J D, et al. White-to-brown metabolic conversion of human adipocytes by JAK inhibition [J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(1): 57.
- [33] Li C, Xu Y H, Hu Y T, et al. Matrine counteracts obesity in mice via inducing adipose thermogenesis by activating HSF1/TGC-1alpa axis [J]. Pharmacol Res, 2022, 177: 106136.
- [34] Ding M, Xu H Y, Zhou W Y, et al. CUGFI signaling restrains thermogenesis and disrupts metabolic homeostasis by inhibiting mitochondrial biogenesis in brown adipocytes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(33): e2305717120.
- [35] Hinds T D, Jr., Kipp Z A, Xu M, et al. Adipose-Specific PPAR α Knockout Mice Have Increased Lipogenesis by PASK-SREBP1 Signaling and a Polarity Switch to Inflammatory Macrophages in White Adipose Tissue [J]. Cells, 2021, 11(1).
- [36] Montgomery M K, Bayliss J, Keenan S, et al. The role of Ap2a2 in PPAR α -mediated regulation of lipolysis in adipose tissue [J]. FASEB J, 2019, 33(12): 13267.
- [37] Goto T, Lee J Y, Teramizumi A, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α stimulates both differentiation and fatty acid oxidation in adipocytes [J]. J Lipid Res, 2011, 52(5): 873.

(责任编辑:王诗涵)