

score, tidemark roughness and calcified cartilage thickness in rat knee osteoarthritis after extracorporeal shockwave therapy[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(2): 242-256.

[14] Guo X, Yang Y H, Liao D M, *et al.* Effect of manipulation on cartilage in rats with knee osteoarthritis based on the Rho-associated protein kinase/LIM kinase 1/Cofilin signaling pathways[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(2): 194-199.

[15] Ko J H, Kang Y M, Yang J H, *et al.* Regulation of MMP and TIMP expression in synovial fibroblasts from knee osteoarthritis with flexion contracture using adenovirus-mediated relaxin gene therapy[J]. *Knee*, 2019, 26(2): 317-329.

[16] Shi L, Wang K X, Yu J H, *et al.* Relationship between magnetic resonance T2-mapping and matrix metalloproteinase 1, 3 in knee osteoarthritis[J]. *Indian J Orthop*, 2020, 55(4): 974-982.

[17] Amirkhizi F, Asoudeh F, Hamed-Shahraki S, *et al.* Vitamin D status is associated with inflammatory biomarkers and clinical symptoms in patients with knee osteoarthritis[J]. *Knee*, 2022, 36: 44-52.

[18] Chen R F, Zhang Y Q, Xu H G, *et al.* Val109Asp polymorphism of the omentin-1 gene and incidence of knee osteoarthritis in a Chinese Han population: A correlation analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 5075-5086.

[19] Li J R, Shao Q, Zhu X B, *et al.* Efficacy of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis and their effects on the expression of serum TNF- α and IL-6[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2020, 20(1): 128-135.

[20] Chen L, Lou Y T, Pan Z Q, *et al.* Treadmill and wheel exercise protect against JNK/NF- κ B induced inflammation in experimental models of knee osteoarthritis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523(1): 117-122.

[21] Udomsinprasert W, Jinawath A, Teerawattanapong N, *et al.* Interleukin-34 overexpression mediated through tumor necrosis factor- α reflects severity of synovitis in knee osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7987.

白芍总苷对自身免疫性甲状腺炎大鼠的免疫调节作用

余欣然¹, 陈云志^{1*}, 牧亚峰²
(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550000; 2. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430000)

摘要: **目的** 探讨白芍总苷对自身免疫性甲状腺炎大鼠 SOCS1 及 JAK/STAT 信号通路的影响。**方法** 将 60 只大鼠随机分为对照组、模型组、西药组和白芍总苷低、中、高剂量组, 建立自身免疫性甲状腺炎模型, 药物治疗 8 周, 取大鼠血清及甲状腺组织, 镜下观察各组大鼠甲状腺病理改变, ELISA 法检测大鼠血清 TGAb、TPOAb 水平, Western blot 及 RT-qPCR 法检测大鼠甲状腺组织 SOCS1 及 JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 蛋白和 mRNA 表达。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠血清 TGAb、TPOAb 水平升高 ($P<0.05$), 甲状腺组织 SOCS1 蛋白和 mRNA 表达降低 ($P<0.05$), JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 蛋白和 mRNA 表达升高 ($P<0.05$); 与模型组比较, 西药组和白芍总苷各剂量组大鼠血清 TGAb、TPOAb 水平降低 ($P<0.05$), 甲状腺组织 SOCS1 蛋白和 mRNA 表达升高 ($P<0.05$), JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 蛋白和 mRNA 表达降低 ($P<0.05$)。**结论** 白芍总苷可调节自身免疫性甲状腺炎大鼠 SOCS1 表达, 调控 JAK/STAT 信号通路, 减轻大鼠炎症反应, 降低大鼠血清 TGAb、TPOAb 水平, 发挥免疫调节作用。

关键词: 白芍总苷; 自身免疫性甲状腺炎; SOCS1; JAK/STAT 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)05-1666-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.05.049

自身免疫性甲状腺炎 (autoimmune thyroiditis, AIT) 是一种常见的自身免疫性疾病, 发病率为 5% 左右^[1], 多发于女性, 属中医“癭病”范畴, 病位多在肝。本病可表现为一过性甲减、甲功正常, 最终常发展为终身性甲减, 与甲状腺癌的发生也有一定的关联^[2], 因此早期发现干预具有重要的临床意义。目前 AIT 发病机制尚不明确, 认为

收稿日期: 2021-10-22

基金项目: 贵州省一流学科建设项目 (QYNYL [2017] 005); 教育厅滚动支持省属高校科研平台团队项目 [黔教技 (2022) 023]; 贵州省普通高校青年科技人才成长项目 (黔教合 KY 字 [2022] 271 号)

作者简介: 余欣然 (1989—), 女, 博士, 讲师, 研究方向为中医药防治内分泌及代谢性疾病。Tel: 15727227658, E-mail: 835189601@qq.com

* 通信作者: 陈云志 (1968—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医证候物质基础研究。Tel: 18798602065, E-mail: 1239638026@qq.com

与遗传、环境、免疫失衡相关。胞因子信号转导抑制蛋白 1 (SOCS1) 可通过抑制 Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (JAK/STAT) 信号通路^[3], 调节树突状细胞 (DC 细胞)、T 淋巴细胞影响相关细胞因子的合成与分泌, 减轻或抑制自身免疫炎症反应^[4]。研究证实, SOCS1 在多种自身免疫性疾病, 包括 AIT 中均表达异常^[5]。白芍总苷是从中药白芍中提取的主要有效成分, 具有较强的免疫调节功能, 常用于类风湿关节炎等自身免疫性疾病的治疗^[6]。课题组前期研究发现, 白芍总苷对 AIT 也具有一定的疗效^[7], 但具体作用机制有待深入探讨。本研究通过观察白芍总苷对 AIT 大鼠 SOCS1 表达及 JAK/STAT 信号通路的调控作用, 进一步阐释 AIT 的发病机制及白芍总苷的作用机理, 以期临床用药提供理论依据, 为寻找相关作用靶点药物提供可能。

1 材料与方法

1.1 实验动物 60 只 SPF 级 SD 雌性大鼠, 4~6 周龄, 体重 100~120 g, 购自三峡大学, 实验动物合格证号 42010200002809, 实验动物使用许可证号 SYXK (鄂) 2017-0067。

1.2 药物与试剂 白芍总苷胶囊 (帕夫林, 批号 190505), 购自宁波波立华制药有限公司, 去外壳, 内粉末溶于生理盐水, 配制成白芍总苷生理盐水溶液; 硒酵母片 (西维尔, 批号 190513), 购自牡丹江灵泰药业股份有限公司, 溶于生理盐水, 配制成硒酵母生理盐水溶液。猪甲状腺球蛋白 (PTg)、碘化钠 (NaI)、PBS 缓冲液、完全弗氏佐剂 (CFA)、不完全弗氏佐剂 (IFA)、PBS 缓冲液, 均购自美国 Sigma 公司; FT3、FT4、TSH、TGAb、TPOAb ELISA 试剂盒, 均购自华美生物工程有限公司; TRIzol 试剂, 购自美国赛默飞公司; 小鼠单抗 JAK1、兔多抗 JAK2、兔单抗 STAT5、兔多抗 STAT3、兔多抗 SOCS1, 均购自英国 Abcam 公司; HRP 标记羊抗小鼠二抗、HRP 标记羊抗兔二抗, 均购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 分组与造模 大鼠适应性饲养 1 周后, 按随机数表法分为对照组、模型组、西药组 (硒酵母) 和白芍总苷低、中、高剂量组, 每组 10 只。前 2 周进行初次免疫, 第 4 周开始加强免疫。初次免疫时将 PTg 溶解于 PBS 溶液后与 CAF 按照 1:1 体积比充分混合, 每只 100 μg 于大鼠皮下多点注射, 每周同一时间注射 1 次, 连续 2 周; 第 4 周时取 PTg 与 IFA 按照 1:1 体积比充分混合, 每只 100 μg 皮下多点注射, 每周同一时间注射 1 次, 连续 4 周, 同时给予 0.64 mg/mL 碘化钠水溶液喂养。以 TGAb、TPOAb 水平升高, 镜下可见甲状腺组织淋巴细胞浸润为造模成功。

1.4 给药 造模成功后, 开始灌胃给药, 按照人与大鼠体表面积换算, 白芍总苷低、中、高剂量组每天给予 160、320、640 mg/kg 白芍总苷生理盐水溶液; 西药组每天给予 36 μg/kg 硒酵母生理盐水溶液; 对照组和模型组大鼠每天给予 1 mL/100 g 生理盐水, 连续干预 8 周。

1.5 HE 染色观察大鼠甲状腺组织形态 取大鼠甲状腺组

织, 经固定、脱水、包埋、切片、脱蜡后, 按照 HE 染色法操作, 使用 Mayer 氏苏木素染液染色, 中性树脂胶封片, 显微镜下观察大鼠甲状腺组织形态, 采集 200 倍镜下图像。1.6 ELISA 法检测大鼠血清 TGAb、TPOAb 水平 给药结束后, 禁食禁水 1 d, 将大鼠麻醉后打开胸腔, 采心脏血, 离心后取上清液 (血清), 按照试剂盒说明书, 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测血清 TGAb、TPOAb 水平。

1.7 RT-qPCR 法检测大鼠甲状腺组织 SOCS1、JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 mRNA 表达 采用 TRIzol 法提取各组细胞总 RNA, 根据试剂盒说明书将 RNA 反向转录成 cDNA, 用特异性引物对其进行 PCR 扩增反应。反应条件为 50 ℃ 持续 2 min, 95 ℃ 持续 10 min; 95 ℃ 30 s, 60 ℃ 30 s, 共 40 个循环, 然后进行扩增分离, 绘制熔解曲线, 最终数据以 2^{-ΔΔCT} 法进行分析。引物均由北京擎科生物科技有限公司合成, 序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	引物序列 (5'→3')	长度/bp
β-actin	正向 CACGATGGAGGGCCGGACTCATC	240
	反向 TAAAGACCTCTATGCCAACACAGT	
STAT3	正向 TGGGCATCAATCCTGTGCTAT	197
	反向 TAGTTCACACCAGGCCCTAAG	
JAK1	正向 TGCACCGACTTTGACAACATT	172
	反向 TGAGGTGTTTCATGAGGTCTC	
SOCS1	正向 TGGTAGCACGTAACCAGGTG	176
	反向 GAAGTGCAGCAAGTGAAGTCT	
JAK2	正向 GATATGCAAGGGCATGGAGT	204
	反向 GTCAAGGATTCCGGGAGCATA	
STAT5	正向 ACCGAAACCTGTGGAATCTG	193
	反向 TGCTTGATCTGTGGCTTCAC	

1.8 Western blot 法检测大鼠甲状腺组织 SOCS1、JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 蛋白表达 提取组织中总蛋白, BCA 法测定蛋白浓度, 沸水加热变性, 电泳分离蛋白, 转移至 PVDF 膜, 于封闭液中摇床封闭 2 h, 封闭液 1:1 000 稀释 SOCS1、JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 一抗, 将 PVDF 膜浸入一抗孵育液中, 4 ℃ 孵育过夜, TBS 液洗膜 5 次, 于二抗孵育液 (1:5 000) 中室温孵育, 加入显影液, 曝光呈现蛋白条带, 采用 BandScan 软件分析灰度值, 以 β-actin 为内参, 计算目的蛋白相对表达量。

1.9 统计学分析 通过 SPSS 19.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 白芍总苷对大鼠甲状腺组织形态的影响 对照组大鼠甲状腺滤泡排列整齐、紧密, 内含均匀分布的胶质, 呈透明状, 未见淋巴细胞浸润及组织纤维化; 模型组大鼠甲状腺滤泡被破坏, 滤泡形态不规则, 且间隙增大, 胶质显著减少, 分布不均匀, 可见大量淋巴细胞、浆细胞浸润; 白芍总苷低剂量组和西药组大鼠甲状腺滤泡萎缩、变小, 部分滤泡结构破坏, 胶质含量较少, 滤泡形态尚规则, 排列紧密, 滤泡间有淋巴细胞浸润; 与模型组比较, 白芍总苷中、高剂量组大鼠甲状腺滤泡形态显著改善, 滤泡内胶质

分布较均匀,淋巴浸润显著改善,改善程度优于白芍总苷低剂量组,见图 1。

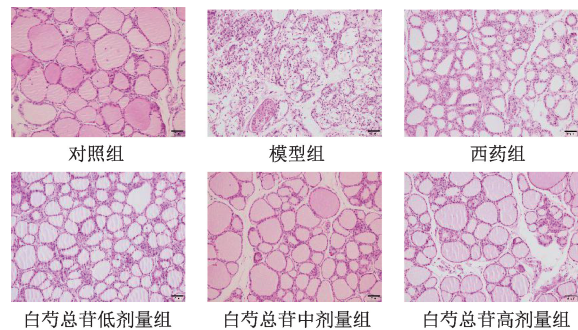


图 1 各组大鼠甲状腺组织形态学 (HE, ×200)

2.2 白芍总苷对大鼠血清 TGA b、TPOAb 水平的影响 与对照组比较,模型组大鼠血清 TGA b、TPOAb 水平升高 ($P<0.05$);与模型组比较,西药组和白芍总苷各剂量组大鼠 TGA b、TPOAb 水平降低 ($P<0.05$),且白芍总苷中剂量组 TGA b、TPOAb 水平低于低、高剂量组,与西药组比较无明显差异 ($P>0.05$),见表 2。

2.3 白芍总苷对大鼠甲状腺组织 SOCS1、JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 mRNA 和蛋白表达的影响 与对照组比较,模型组大鼠甲状腺组织 SOCS1 mRNA 和蛋白表达降低 ($P<0.05$),JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 mRNA 和蛋白表达升高 ($P<0.05$);与模型组比较,西药组和白芍总苷各剂量组大鼠甲状腺组织 SOCS1 mRNA 和蛋白表达升高 ($P<0.05$),JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 mRNA 和蛋白表达降低 ($P<0.05$),且白芍总苷中剂量组作用最显著,见图 2、

表 3 各组大鼠甲状腺组织 SOCS1、JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	SOCS1/ β -actin	JAK1/ β -actin	JAK2/ β -actin	STAT3/ β -actin	STAT5/ β -actin
对照组	0.908 $\pm$ 0.031	0.241 $\pm$ 0.034	0.244 $\pm$ 0.048	0.343 $\pm$ 0.029	0.403 $\pm$ 0.037
模型组	0.435 $\pm$ 0.043 [#]	0.749 $\pm$ 0.035 [#]	0.947 $\pm$ 0.023 [#]	0.799 $\pm$ 0.030 [#]	1.085 $\pm$ 0.095 [#]
西药组	0.774 $\pm$ 0.041 [*]	0.465 $\pm$ 0.025 [*]	0.506 $\pm$ 0.040 [*]	0.535 $\pm$ 0.010 [*]	0.627 $\pm$ 0.031 [*]
白芍总苷低剂量组	0.495 $\pm$ 0.036 [△]	0.727 $\pm$ 0.046 [△]	0.631 $\pm$ 0.018 ^{*△}	0.578 $\pm$ 0.050 [*]	0.916 $\pm$ 0.022 ^{*△}
白芍总苷中剂量组	0.790 $\pm$ 0.047 [*]	0.499 $\pm$ 0.046 [*]	0.430 $\pm$ 0.033 ^{*△}	0.474 $\pm$ 0.027 ^{*△}	0.686 $\pm$ 0.032 [*]
白芍总苷高剂量组	0.577 $\pm$ 0.034 ^{*△}	0.681 $\pm$ 0.036 ^{*△}	0.714 $\pm$ 0.039 ^{*△}	0.583 $\pm$ 0.030 ^{*△}	0.786 $\pm$ 0.032 ^{*△}

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$;与西药组比较,[△] $P<0.05$ 。

表 4 各组大鼠甲状腺组织 SOCS1、JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	SOCS1	JAK1	JAK2	STAT3	STAT5
对照组	1.170 $\pm$ 0.147	0.973 $\pm$ 0.114	0.900 $\pm$ 0.130	0.947 $\pm$ 0.069	1.012 $\pm$ 0.196
模型组	0.375 $\pm$ 0.059 [#]	2.011 $\pm$ 0.162 [#]	2.350 $\pm$ 0.216 [#]	2.716 $\pm$ 0.148 [#]	3.162 $\pm$ 0.399 [#]
西药组	0.790 $\pm$ 0.066 [*]	1.740 $\pm$ 0.149 [*]	1.544 $\pm$ 0.215 [*]	1.495 $\pm$ 0.284 [*]	2.126 $\pm$ 0.329 [*]
白芍总苷低剂量组	0.657 $\pm$ 0.116 [*]	1.462 $\pm$ 0.120 ^{*△}	1.742 $\pm$ 0.344 [*]	2.363 $\pm$ 0.321 [△]	2.859 $\pm$ 0.265 [△]
白芍总苷中剂量组	0.808 $\pm$ 0.131 [*]	1.321 $\pm$ 0.164 [*]	1.582 $\pm$ 0.151 [*]	1.667 $\pm$ 0.224 [*]	1.815 $\pm$ 0.243 [*]
白芍总苷高剂量组	0.668 $\pm$ 0.116 [*]	1.511 $\pm$ 0.173 ^{*△}	1.756 $\pm$ 0.209 [*]	2.166 $\pm$ 0.318 ^{*△}	2.069 $\pm$ 0.174 [*]

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$;与西药组比较,[△] $P<0.05$ 。

3 讨论

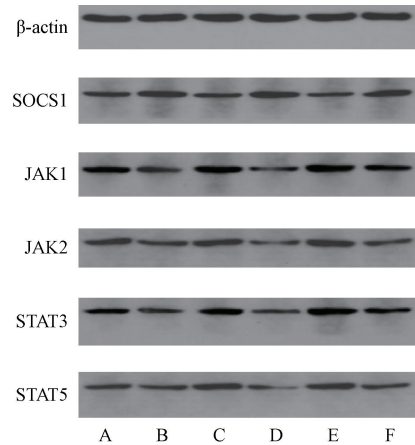
甲状腺系疾病当属中医“癭病”范畴,与五脏之肝密切相关^[8]。白芍是一种典型的入肝经药物,属毛茛科芍药属植物,性凉,味苦酸,微寒,有益气养血,行痹通络、柔肝止痛之功。白芍总苷是从白芍中提取的一种主要有效

表 3~4。

表 2 各组大鼠血清 TGA b、TPOAb 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	TGA b	TPOAb
对照组	18.297 $\pm$ 3.824	19.779 $\pm$ 5.109
模型组	64.569 $\pm$ 9.934 [#]	82.837 $\pm$ 17.812 [#]
西药组	31.616 $\pm$ 5.26 [*]	40.52 $\pm$ 6.179 [*]
白芍总苷低剂量组	48.498 $\pm$ 6.622 ^{*△}	67.083 $\pm$ 14.118 ^{*△}
白芍总苷中剂量组	27.202 $\pm$ 4.852 [*]	41.74 $\pm$ 8.077 [*]
白芍总苷高剂量组	37.161 $\pm$ 6.558 ^{*△}	63.596 $\pm$ 12.467 ^{*△}

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$;与西药组比较,[△] $P<0.05$ 。



注: A~F 为白芍总苷高、中、低剂量组,对照组,模型组,西药组。

图 2 各组大鼠甲状腺组织 SOCS1、JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 蛋白条带图

成分,经现代药理学研究证实,是一种免疫调节剂,能调节机体的细胞免疫及体液免疫,抑制自身免疫反应。

JAK/STAT 信号通路是影响先天免疫和获得性免疫细胞发育和功能的最重要信号通路之一^[9]。JAK 家族又包含了 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2^[10]。JAK 的激活可改变 T 细

胞、自然杀伤细胞和 DC 的活性，导致自身免疫性疾病的发病和进展^[11]。STAT 主要在 JAK 下游表达，一旦 JAK 相关的细胞因子受体激活，胞内 STAT 就会经历酪氨酸磷酸化和二聚化，诱导 Treg 及 Th17 细胞的分化，并促进 Th17 细胞发挥功能^[12]，介导炎症反应。其中，STAT3 对 Th17 细胞的分化至关重要^[13]，激活 STAT3 会导致自身免疫性疾病的发生^[14]。有研究发现 STAT3 的基因多态性可能会影响自身免疫性甲状腺病患者的 TGAbs 水平^[15]。STAT5 则调控 Treg 的分化^[16]，影响机体免疫平衡。因此，JAK/STAT 信号通路被认为是自身免疫性疾病的潜在治疗靶点^[17]。

课题组前期研究发现，AIT 大鼠的 Th1、Th2 相关炎症细胞因子的表达升高^[18]。本研究结果显示，AIT 大鼠甲状腺中 JAK1、JAK2、STAT5、STAT3 表达均较对照组升高，提示 AIT 存在的免疫失衡与 JAK/STAT 信号通路的激活有关。

研究显示，在 STAT 蛋白被激活的条件下，一类称为细胞因子信号抑制物（SOCS）的蛋白表达上调，表明 SOCS 对 JAK/STAT 信号通路存在着负调控机制^[19]。SOCS1 是 SOCS 家族中活性最强的成员，其激酶抑制区域以高特异性靶向 JAK 的底物结合槽，可阻断磷酸化，抑制 JAK/STAT 信号通路活化^[3]。在类风湿性关节炎、银屑病、自身免疫性疾病中，普遍存在 SOCS1 低表达，继而激活 JAK/STAT 信号通路。国内有研究显示，AIT 的发病机制也与此通路相关^[5,20]。本研究显示，AIT 大鼠甲状腺中 SOCS1 mRNA 及蛋白表达均降低，JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 mRNA 及蛋白表达均升高；而白芍总苷可上调 SOCS1 表达，降低 JAK1、JAK2、STAT3、STAT5 表达，证实白芍总苷能通过调控 SOCS1 表达从而抑制 JAK/STAT 信号通路活化，减轻大鼠炎症反应，降低 TGAbs、TPOAb 滴度，发挥免疫调节作用，且中剂量白芍总苷效果最显著。

Th17/Treg 失衡也是 AIT 发病的重要原因。鉴于 JAK/STAT 信号通路对 Th17、Treg 分化的影响，课题组将在以后研究中进一步阐释 AIT 的 Th17/Treg 失衡是否与之相关，更深入地探讨白芍总苷治疗 AIT 的作用机理。

参考文献：

[1] Antonelli A, Ferrari S M, Corrado A, *et al.* Autoimmune thyroid disorders [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14 (2): 174-180.

[2] Kurukahvecioglu O, Taneri F, Yüksel O, *et al.* Total thyroidectomy for the treatment of Hashimoto’ s thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma [J]. *Adv Ther*, 2007, 24(3): 510-516.

[3] Liau N P D, Lakyushin A, Lucet I S, *et al.* The molecular basis of JAK/STAT inhibition by SOCS1 [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1558.

[4] 郑相如, 袁 媛, 刘茂茂, 等. SOCS1 调控树突状细胞、T

细胞的机制及在相关疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(23): 4616-4621.

[5] 郑应麟, 周 希, 杨治芳. SOCS1 对 CD4⁺T 细胞分化的影响及其在桥本甲状腺炎中的作用[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(5): 293-297.

[6] 余欣然, 曹 峰, 陈云志. 白芍总苷在自身免疫性疾病中的运用进展[J]. 中医药学报, 2019, 47(1): 127-130.

[7] 余欣然, 向 楠, 李家园, 等. 白芍总苷胶囊对自身免疫性甲状腺炎模型大鼠 Treg 细胞的影响[J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(6): 5-8.

[8] 朱海娟. 甲状腺疾病的情志致病机制及治疗[J]. 山东中医药杂志, 2018, 37(2): 101-103.

[9] Banerjee S, Biehl A, Gadina M. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: Current and future prospects[J]. *Drugs*, 2017, 77(5): 521-546.

[10] Clark J D, Flanagan M E, Telliez J B. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(12): 5023-5038.

[11] McLornan D P, Khan A A, Harrison C N. Immunological consequences of JAK inhibition: friend or foe? [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2015, 10(4): 370-379.

[12] Collins E L, Jager L D, Dabelic R, *et al.* Inhibition of SOCS1^{-/-} lethal autoinflammatory disease correlated to enhanced peripheral Foxp3⁺ regulatory T cell homeostasis[J]. *J Immunol*, 2011, 187(5): 2666-2676.

[13] Abroun S, Saki N, Ahmadvand M, *et al.* STATs: an old story, yet mesmerizing[J]. *Cell J*, 2015, 17(3): 395-411.

[14] Flanagan S E, Haapaniemi E, Russell M A, *et al.* Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(8): 812-814.

[15] Kotkowska A, Sewerynek E, Domańska D, *et al.* Single nucleotide polymorphisms in the STAT3 gene influence AITD susceptibility, thyroid autoantibody levels, and IL6 and IL17 secretion[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2015, 20(1): 88-101.

[16] Kofoed E M, Hwa V, Little B, *et al.* Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(12): 1139-1147.

[17] Lai P S, Rosa D A, Magdy Ali A, *et al.* A STAT inhibitor patent review: progress since 2011 [J]. *Exp Opin Ther Pat*, 2015, 25(12): 1397-1421.

[18] 余欣然, 向 楠. 夏枯草对 AIT 大鼠 TSH、TGAbs、TPOAb 及 Th 相关细胞因子表达的调节作用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(13): 1543-1546.

[19] Bovolenta C, Camorali L, Lorini A L, *et al.* Constitutive activation of STATs upon *in vivo* human immunodeficiency virus infection[J]. *Blood*, 1999, 94(12): 4202-4209.

[20] 杨 潇, 宋 囡, 王智民, 等. 补中益气汤通过干预 miR-155 调控 Th17 细胞改善自身免疫甲状腺炎小鼠免疫失常[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1): 36-40; 258.