

JAK2/STAT3信号通路在脑缺血再灌注损伤中的作用及中药干预研究进展[△]

陶志娟*,周琴宜,张 璇[#](江西中医药大学中医学院,南昌 330004)

中图分类号 R965;R285;R743

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)12-1547-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.12.23



摘要 Janus激酶2(JAK2)/信号转导及转录活化因子3(STAT3)信号通路可调控神经元生长、发育、增殖、分化等多个过程,与脑缺血再灌注损伤(CIRI)的发生、发展及治疗密切相关。本文在概述JAK2/STAT3信号通路及其与CIRI关系的基础上,综述了中药调控JAK2/STAT3信号通路改善CIRI的研究现状。其中,甘草次酸、雷公藤内酯醇、桃红四物汤等中药单体及复方可通过抑制JAK2/STAT3信号通路来抑制炎症反应、增强细胞自噬、抑制细胞凋亡,从而减轻CIRI;黄芪甲苷、银杏内酯K、清脑滴丸等中药单体及复方可通过激活JAK2/STAT3信号通路来抑制氧化应激、促进血管新生、提高神经元存活率,从而改善CIRI。

关键词 中药;脑缺血再灌注损伤;JAK2/STAT3信号通路;机制

Research progress on the role of JAK2/STAT3 signaling pathway in cerebral ischemia-reperfusion injury and TCM intervention

TAO Zhijuan, ZHOU Qinyi, ZHANG Zhang (College of Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT Janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway regulates multiple processes in neurons, including growth, development, proliferation and differentiation, and is closely associated with the onset, progression and treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI). This article provides an overview of the JAK2/STAT3 signaling pathway and its relationship with CIRI, followed by a comprehensive review of the current research status on the regulation of the JAK2/STAT3 signaling pathway by traditional Chinese medicine (TCM) to ameliorate CIRI. Among them, TCM monomers and compound prescriptions such as glycyrrhetic acid, triptolide, and Taohong siwu decoction can inhibit inflammatory responses, enhance cellular autophagy, and suppress apoptosis by inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway, thereby alleviating CIRI. In addition, TCM monomers and compound prescriptions like astragaloside IV, ginkgolide K, and Qingnão dripping pills can mitigate CIRI by activating the JAK2/STAT3 signaling pathway to inhibit oxidative stress, promote angiogenesis, and enhance neuronal survival rates.

KEYWORDS traditional Chinese medicine; cerebral ischemia-reperfusion injury; JAK2/STAT3 signaling pathway; mechanism

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是一种高发于中老年群体的难治性疾病,具有极高的发病率、致残率、病死率,备受社会各界的广泛关注^[1]。IS患者的致残率和病死率高,其关键因素在于:当脑细胞遭遇缺血、缺氧损伤后,会进一步出现再灌注损伤,这种再灌注损伤不仅会加剧脑功能障碍,还会导致更为严重的结构损伤^[2]。上述现象被称为脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)。可见,有效预防和治疗CIRI是显著改善IS患者预后的关键。Janus激酶2(Janus ki-

nase 2, JAK2)/信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路可通过调控神经元生长、分化、凋亡来参与中枢神经系统发育过程,其异常激活是介导CIRI发生的关键病理机制^[3]。近年来,研究者致力于深入剖析JAK2/STAT3信号通路在CIRI中的具体作用机制,也围绕该通路就中药单体及复方对CIRI的改善作用进行了积极的实验性探索,并取得了显著进展。本文在概述JAK2/STAT3信号通路及其与CIRI关系的基础上,系统综述了中药通过调控该通路改善CIRI的研究现状,以期为CIRI的新药研发和临床诊疗提供参考。

1 JAK2/STAT3信号通路概述

JAK2/STAT3信号通路是一条关键的细胞内信号转导途径,可通过调控抗凋亡基因(如*survivin*)、促增殖基因(如*c-Fos*、*cMyc*、*cyclin*)的转录和血管内皮生长因子

△基金项目 江西省教育厅科学技术研究项目(No.GJJ211217);江西省高水平本科教学团队建设项目(No.赣教高办函[2022]10号)

*第一作者 硕士研究生。研究方向:中医证候基础。E-mail:2228718262@qq.com

#通信作者 副教授,硕士生导师。研究方向:中医证候基础。E-mail:415319028@qq.com

(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等多种因子的表达,从而在神经元增殖、分化、凋亡及免疫稳态维持中发挥多维度的调节作用^[4]。该通路的核心构成包括JAK2、STAT3及酪氨酸激酶相关受体,这三者协同作用,共同完成包括细胞外信号转导、细胞内基因表达调控在内的复杂过程^[5]。在实验研究中,通常以磷酸化JAK2(phosphorylated JAK2, p-JAK2)与JAK2、磷酸化STAT3(phosphorylated STAT3, p-STAT3)与STAT3的蛋白表达比值作为评估JAK2/STAT3信号通路激活的标志^[6]。

2 JAK2/STAT3信号通路对CIRI的影响

CIRI的发生发展是一个复杂且迅速的病理过程,涉及多个环节和因素[如钙离子(Ca²⁺)超载、炎症反应、神经元坏死和线粒体功能障碍等],最终造成CIRI后神经功能障碍和脑梗死灶形成^[7]。研究指出,当发生CIRI时,JAK2/STAT3信号通路被缺血应激所致的能量代谢紊乱和炎症因子异常释放共同激活并转化为磷酸化状态,从而参与神经炎症、细胞凋亡及氧化应激等核心病理环节,成为CIRI病理进展的核心枢纽^[3]。

2.1 抑制JAK2/STAT3信号通路对CIRI的影响

2.1.1 减轻炎症反应

炎症反应伴随CIRI发展。在缺血缺氧条件刺激下,小胶质细胞被激活并促进JAK2、STAT3蛋白磷酸化,释放白细胞介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等炎症介质,引发炎症反应,继而诱导凋亡,加重脑组织损伤;而下调JAK2/STAT3信号通路,则可显著减少炎症介质的释放,从而减轻炎症反应,发挥神经保护作用^[8]。星形胶质细胞是中枢神经系统中数量最多的神经胶质细胞,在CIRI发生发展中的作用复杂且具有双面性:一方面,活化的星形胶质细胞可极化为促炎性A1表型,释放大量促炎因子和神经毒性介质,从而加重缺血性损伤;另一方面,星形胶质细胞可活化为神经保护性A2表型,通过上调多种营养因子和抗炎因子的表达而促进神经功能的恢复^[9]。已有实验证实,抑制JAK2/STAT3信号通路的激活能够抑制星形胶质细胞A1型极化,进而通过减少促炎因子的释放来缓解神经炎症反应,进而减轻脑损伤^[10]。

2.1.2 增强细胞自噬

细胞自噬是细胞内选择性降解以维持细胞内稳态和能量代谢平衡的动态调控机制。该途径在脑损伤的早期阶段被激活,可清除受损细胞器和蛋白,减轻氧化应激和炎症反应,从而起到神经保护作用;但持续的应激损伤会导致自噬功能异常,破坏细胞内稳态,最终导致细胞死亡^[11]。研究指出,抑制JAK2/STAT3信号通路可通过上调自噬相关因子的表达来激活保护性自噬,这

些因子包括自噬相关蛋白Beclin-1、微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)等^[12]。

2.1.3 抑制细胞凋亡

细胞凋亡是CIRI致细胞死亡的主要形式,此过程在脑缺血后数小时内是可逆的。抑制JAK2/STAT3信号通路能显著下调B细胞淋巴瘤2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、切割的胱天蛋白酶3(cleaved caspase-3)的表达,上调B细胞淋巴瘤2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达,从而减少细胞凋亡、改善神经功能障碍^[13]。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)作为神经元保护因子,可通过抑制JAK2/STAT3信号通路来抑制神经元凋亡,从而发挥对CIRI的保护作用^[14]。

2.2 激活JAK2/STAT3信号通路对CIRI的影响

2.2.1 抗氧化应激

CIRI发生过程中,缺血可导致线粒体功能障碍,随后的再灌注可进一步导致线粒体膜电位下降、腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)合成减少、活性氧/reactive oxygen species, ROS)生成过度,从而引起脂质、蛋白和核酸的过氧化,破坏细胞膜结构,最终导致细胞凋亡和坏死^[15]。在缺血性脑损伤中,JAK2/STAT3信号通路存在双向调控作用:一方面,适度激活STAT3可诱导超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的表达,减轻ROS所致损伤,具有神经保护作用;另一方面,过度激活STAT3则会上调IL-6、TNF-α等促炎因子的表达,间接促进ROS生成,加剧炎症反应和氧化应激^[16]。

2.2.2 促进血管新生

血管新生是创伤修复过程中新生血管形成及组织细胞增殖分化的核心环节。研究显示,VEGF表面存在STAT3的特异性结合位点,当JAK2/STAT3信号通路被激活后,活化的STAT3可显著上调VEGF的转录水平,从而促进血管新生,改善脑组织的血供^[17]。

2.2.3 提高神经元存活率

在大鼠脑缺血模型中,STAT3的磷酸化水平与脑梗死面积呈负相关,激活的STAT3可缩小脑梗死面积、提高神经元存活率,从而减轻中枢神经系统损伤^[18]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜糖蛋白酪氨酸激酶受体,其被激活后可诱导JAK2磷酸化并激活STAT3,进而调控下游靶基因的表达,缩小脑梗死面积并增加神经元生存数量,对CIRI具有神经保护作用^[19]。

由此可见,抑制JAK2/STAT3信号通路可通过减轻炎症反应、增强细胞自噬、抑制细胞凋亡来减缓CIRI的病理进程;激活JAK2/STAT3信号通路则可通过抗氧化应激、促进血管新生、提高神经元存活率来延缓CIRI的病理进展。JAK2/STAT3信号通路在CIRI中的作用机制见图1。

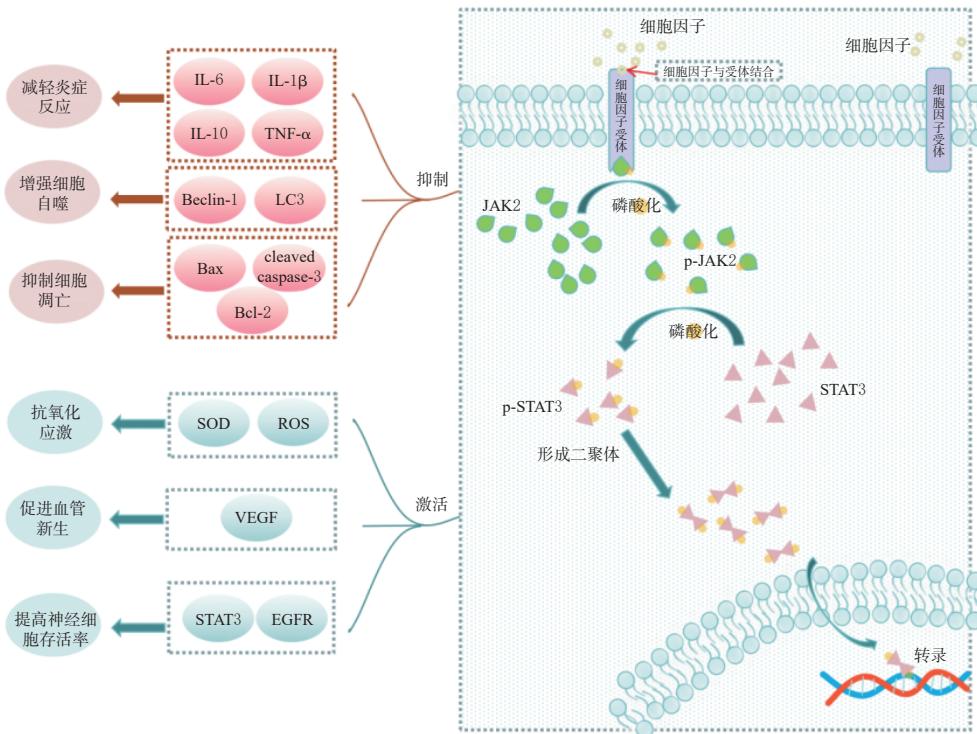


图1 JAK2/STAT3信号通路在CIRI中的作用机制

3 中药调控JAK2/STAT3信号通路改善CIRI

中医理论认为,CIRI属“中风”范畴,其病机特点以“本虚标实”为主。其中,“本虚”指的是肝肾阴虚和气血衰少,致使神机失用和脑络受损,是CIRI发生的内在基础;“标实”为血瘀、痰阻、邪毒相互滋生和积聚,导致气血津液运行不畅、脉络不通,进而加重脑组织损伤^[20]。近年来,关于中药调控JAK2/STAT3信号通路改善CIRI的研究逐渐丰富,大量中药单体及中药复方均可通过靶向调节该通路来发挥抗CIRI的作用。

3.1 中药抑制JAK2/STAT3信号通路改善CIRI

3.1.1 中药单体

藏红花素是从藏红花中提取的类胡萝卜素化合物,具有抗炎、抗肿瘤、抑制细胞凋亡等药理作用^[21]。李晓蕾等^[22]制备CIRI大鼠模型,并于造模前分别灌胃10、20、40 mg/(kg·d)的藏红花素(连续7 d)进行预处理。结果显示,该成分能显著改善CIRI大鼠的神经元病理学改变并减少神经元凋亡,降低脑组织内IL-1β、IL-8、TNF-α等炎症因子含量,下调cleaved caspase-3与caspase-3、Bax与Bcl-2、p-JAK2与JAK2、p-STAT3与STAT3的表达量比值。这表明藏红花素可通过抑制JAK2/STAT3信号通路来发挥抗炎作用,从而改善CIRI。

姜黄素是从姜科植物姜黄的根茎中提取的天然黄色多酚类化合物,具有抗炎、抗氧化、降血脂、抗肿瘤等多种药理活性^[23]。局灶性脑缺血(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型是直接模拟CIRI核心病理过程的动物模型^[24]。高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box 1, HMGB1)在脑缺血后的神经炎症级联反应

中具有核心调控作用^[25]。徐静等^[26]建立MCAO大鼠模型后,立即尾静脉注射40 mg/kg的姜黄素。结果显示,该成分能显著降低脑组织中IL-6、IL-1β、TNF-α、HMGB1的表达水平,下调p-JAK2与JAK2、p-STAT3与STAT3的表达量比值。这说明姜黄素可通过抑制JAK2/STAT3信号通路来减轻炎症反应,从而缓解CIRI。

甘草次酸是从甘草根部提取的天然化合物,具有抗炎、调节免疫、抗氧化等多种药理活性^[27]。Liang等^[28]构建MCAO大鼠模型,并于造模前腹腔注射5、10、20 mg/(kg·d)的甘草次酸(连续3 d)进行预处理。结果显示,该成分能显著上调脑组织中自噬关键因子LC3-II的表达量和Bcl-2与Bax的表达量比值,降低JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平。这提示甘草次酸可通过抑制JAK2/STAT3信号通路来增强细胞自噬,从而延缓CIRI进展。

红景天苷是从红景天根茎中提取的主要活性成分,具有抗氧化、抗菌、抗凋亡、保护神经等作用^[29]。盛明等^[30]制备MCAO大鼠模型,并在栓塞2 h后立即腹腔注射50 mg/(kg·d)的红景天苷(连续6 d)。结果显示,经红景天苷干预后,MACO大鼠神经功能评分和脑组织内神经元存活率均显著升高,p-JAK2、p-STAT3蛋白及Bcl-2 mRNA的表达均显著下调($P < 0.05$)。这提示红景天苷对CIRI大鼠的保护作用可能与抑制JAK2/STAT3信号通路有关。

雷公藤内酯醇是从雷公藤中分离得到的二萜类三环内酯化合物,具有抗炎、抗肿瘤、保护神经等作用^[31]。吴洁等^[32]复制CIRI大鼠模型,并于造模前腹腔注射0.2、0.4、0.8 mg/kg的雷公藤内酯醇进行预处理。结果

显示,该成分能提高CIRI大鼠缺血侧皮质组织中Bcl-2蛋白的表达水平,降低Bax、TNF- α 、IL-1 β 、cleaved caspase-3、HMGB1蛋白的表达水平,并下调p-JAK2与JAK2、p-STAT3与STAT3的表达量比值。这表明雷公藤内酯醇可能通过抑制JAK2/STAT3信号通路来减轻炎症反应、抑制细胞凋亡,从而改善CIRI。

木犀草素广泛存在于菊花、金银花等传统药用植物中,具有抗菌、抗氧化、保护黏膜、调节免疫等作用^[33]。吕明义等^[34]以SD大鼠为对象,经连续7 d灌胃50、100 mg/(kg·d)的木犀草素后制备MCAO模型。实验结果显示,木犀草素能明显降低大鼠脑组织中IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的含量,上调Bcl-2蛋白的表达,下调Bax、caspase-3、p-JAK2、p-STAT3蛋白的表达。这提示木犀草素可通过抑制JAK2/STAT3信号通路,减轻炎症并抑制神经元凋亡,从而发挥抗CIRI的作用。

3.1.2 中药复方

活血荣络方(鸡血藤、石楠藤、生地黄、玄参、黄精、乳香、没药、川芎组成)具有活血化瘀、通络止痛等功效,常用于IS的治疗。周颖璇等^[35]制备MCAO大鼠模型,再以110 mg/kg的活血荣络方药液灌胃(每天2次,连续3 d)。结果显示,活血荣络方组大鼠的神经功能缺损评分和脑组织中JAK2、STAT3蛋白的表达水平均较模型组显著降低($P<0.05$)。这表明活血荣络方可能通过抑制JAK2/STAT3信号通路来促进神经功能恢复,从而发挥抗CIRI的作用。

桃红四物汤(桃仁、红花、熟地黄、白芍、当归、川芎组成)作为经典的活血调经方剂,具有活血化瘀、滋阴养血的功效以及显著的神经保护作用。王慧芳等^[36]以SD大鼠为对象,制备大脑中动脉闭塞/再灌注模型,造模24 h后分别灌胃4.5、9、18 g/(kg·d)的桃红四物汤(连续灌胃7 d)。结果显示,该方可显著下调大鼠脑缺血侧皮质组织中JAK2、STAT3、A1型星形胶质细胞相关标志物C3的表达,降低IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA的表达水平,提高VEGF和A2型星形胶质细胞相关标志物S100A10的含量,表明桃红四物汤可能通过抑制JAK2/STAT3信号通路来活化A2型星形胶质细胞分泌VEGF以促进CIRI后的血管新生,并介导星形胶质细胞A1/A2表型的转化,从而改善炎症反应,发挥抗CIRI的作用。

黄角颗粒(大黄、水牛角组成)具有通腑泄热、凉血解毒的功效,是治疗CIRI的效方之一。潘宋斌等^[37]制备MCAO大鼠模型,在缺血再灌注前30 min腹腔注射10 g/kg的黄角颗粒溶液。结果显示,黄角颗粒组大鼠脑梗死面积和凋亡细胞数均较模型组显著减少($P<0.05$),神经元细胞损伤程度明显减轻,脑组织内p-JAK2、p-STAT3蛋白的表达水平均显著降低($P<0.05$)。这说明黄角颗粒可通过抑制JAK2/STAT3信号通路激活来改善CIRI。

3.2 中药激活JAK2/STAT3信号通路改善CIRI

3.2.1 中药单体

黄芪甲苷是一种从中药黄芪根部提取的活性成分,具有增强免疫力、抗病毒、抗肿瘤、抗炎等多种药理作用^[38]。氧糖剥夺/复糖复氧(oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)细胞模型是体外模拟CIRI的经典模型^[39]。Xu等^[40]构建OGD/R细胞模型并予10、30、60 μ g/mL的黄芪甲苷处理24 h,结果显示,该成分可显著增强或上调OGD/R细胞中SOD的活性和p-JAK2、p-STAT3的表达,降低丙二醛的活性并减少ROS的产生。同时,该团队构建MCAO大鼠模型,并于再灌注后立即灌胃20 mg/kg的黄芪甲苷,结果显示,黄芪甲苷可明显缩小大鼠的脑梗死体积,提高脑组织中JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平。上述体外和体内研究均表明,黄芪甲苷可通过激活JAK2/STAT3信号通路来抑制氧化应激,从而减轻CIRI。

银杏内酯K是一种从银杏叶中提取的二萜类化合物,具有抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡等作用^[41]。Chen等^[42]构建短暂性大脑中动脉闭塞小鼠模型,以3.5 mg/(kg·d)的银杏内酯K连续灌胃14 d。结果显示,该成分能显著缩小小鼠脑梗死体积并改善其受损血脑屏障,上调小鼠脑组织中缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、VEGF水平。同时,该团队离体培养小鼠脑源性内皮细胞系(brain-derived endothelial cells.3, bEnd.3),并以10 μ mol/L的银杏内酯K预孵育2 h后行OGD 3 h,于复糖复氧24 h后进行相关指标检测。结果显示,银杏内酯K能显著提升OGD组细胞中p-JAK2、p-STAT3、HIF-1 α 、VEGF蛋白的表达水平,促进血管腔形成。这说明银杏内酯K可通过激活JAK2/STAT3信号通路来促进血管新生和脑血流恢复,从而减轻CIRI。

山麦冬皂苷B是一种从百合科植物山麦冬的干燥块根中提取的甾体皂苷,具有抗肿瘤、抗氧化、调节免疫以及保护心血管等多种生物活性^[43]。程瑾霞等^[44]构建MCAO大鼠模型,分别于造模前10 min和造模后2 h尾静脉注射10、20、40 mg/kg的山麦冬皂苷B。结果显示,40 mg/kg的山麦冬皂苷B能明显减轻大鼠脑海马区的病理改变,增加完整尼氏小体数量,显著升高p-JAK2与JAK2、p-STAT3与STAT3的表达量比值。这提示山麦冬皂苷B可通过激活JAK2/STAT3信号通路、提高神经元存活率来缓解CIRI。

3.2.2 中药复方

清脑滴丸(栀子、三七、冰片组成)具有清热泻火、活血宣窍的功效,主要用于治疗缺血性脑血管疾病。张昕洋等^[45]构建MCAO大鼠模型,于术后2 h按0.15 g/kg的剂量灌胃清脑滴丸,每隔12 h给药1次,24 h后处死大鼠。结果显示,清脑滴丸可增加CIRI大鼠的神经元存活数量,提高神经功能评分,上调梗死侧海马区内p-JAK2与

JAK2, p-STAT3 与 STAT3 的表达量比值。这提示清脑滴丸可通过激活 JAK2/STAT3 信号通路、提高神经元存活率来发挥抗 CIRI 的作用。

4 结语与展望

CIRI 可引发炎症反应、氧化应激、神经元凋亡等病理改变,上述改变与中枢神经 JAK2/STAT3 信号通路失调密切相关。中药通过多靶点协同作用调控 JAK2/STAT3 信号通路改善 CIRI 时表现出双向调节效应,这种矛盾既与中药多成分、多途径整合干预的作用特点相关,也与 JAK2/STAT3 信号通路可通过抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡等不同机制来影响 CIRI 病理进程有关。上述研究表明,一些中药单体及复方可通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路来发挥抑制炎症反应、增强自噬、抑制细胞凋亡等作用,如甘草次酸、雷公藤内酯醇、桃红四物汤等;同样,一部分中药单体及复方也可通过激活 JAK2/STAT3 信号通路来发挥促进血管新生、抗氧化应激、提高神经元存活率等作用,如黄芪甲苷、银杏内酯 K、清脑滴丸等。

JAK2/STAT3 信号通路可通过多基因调控网络来参与神经系统的生理病理过程,其双重角色(抑制/激活)取决于激活程度、细胞类型及微环境。未来的研究应更加注重多靶点、多通路之间的交互作用,通过高通量筛选、网络药理学、系统生物学等手段,揭示中药在这些复杂网络中的具体调控机制,为更有效、精准的治疗策略开发提供科学依据。此外,中药改善 CIRI 的分子机制研究已在基础实验阶段取得了显著进展,但临床研究仍较为欠缺,且安全性和临床适应证尚不明确,因此开展高质量、多中心、大样本的临床试验十分必要。目前,中药通过靶向调控 JAK2/STAT3 信号通路改善 CIRI 的研究已显示出明显优势及较广的临床应用前景,后续应继续深入探索,积极促进研究成果的临床转化。

参考文献

- [1] TAO T, LIU M Z, CHEN M Y, et al. Natural medicine in neuroprotection for ischemic stroke: challenges and prospective[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107695.
- [2] LIU J, MA W, ZANG C H, et al. Salidroside inhibits NLRP3 inflammasome activation and apoptosis in microglia induced by cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(22): 1694.
- [3] 彭长铁, 邓礼明, 熊国祚, 等. JAK2-STAT3 信号通路在缺血性疾病的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(1): 159-164.
- [4] PANDA S P, KESHARWANI A, DATTA S, et al. JAK2/STAT3 as a new potential target to manage neurodegenerative diseases: an interactive review[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 970: 176490.
- [5] DAI X Y, LIU L, SONG F H, et al. Targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway for chronic pain[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(1): 186-200.
- [6] HUANG B, LANG X L, LI X H. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1023177.
- [7] ZHANG W, XU M J, CHEN F Y, et al. Targeting the JAK2-STAT3 pathway to inhibit cGAS-STING activation improves neuronal senescence after ischemic stroke[J]. *Exp Neurol*, 2023, 368: 114474.
- [8] RUGANZU J B, ZHENG Q Z, WU X Y, et al. TREM2 overexpression rescues cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice by reducing neuroinflammation via the JAK/STAT/SOCS signaling pathway[J]. *Exp Neurol*, 2021, 336: 113506.
- [9] FAN Y Y, HUO J. A1/A2 astrocytes in central nervous system injuries and diseases: angels or devils?[J]. *Neurochem Int*, 2021, 148: 105080.
- [10] ZHANG L M, ZHAO G J, LUO Z W, et al. AD16 attenuates neuroinflammation induced by cerebral ischemia through down-regulating astrocytes A1 polarization[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117209.
- [11] HUANG L L, CHEN Y, LIU R, et al. P-glycoprotein aggravates blood brain barrier dysfunction in experimental ischemic stroke by inhibiting endothelial autophagy[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(5): 1546-1561.
- [12] 巨虎, 刘川川, 王虎, 等. 岩藻多糖调节 JAK2/STAT3 信号通路保护神经元免受缺氧缺糖/再灌注损伤[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2022, 43(1): 7-17.
- [13] HOU Y Y, WANG K, WAN W J, et al. Resveratrol provides neuroprotection by regulating the JAK2/STAT3/PI3K/AKT/mTOR pathway after stroke in rats[J]. *Genes Dis*, 2018, 5(3): 245-255.
- [14] 王宏, 康利, 江茜, 等. 贯叶金丝桃对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国药房, 2023, 34(16): 1961-1966.
- [15] YANG Y Q, HAO T Y, YAO X H, et al. Crebanine ameliorates ischemia-reperfusion brain damage by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation mediated by NADPH oxidase 2 in microglia[J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155044.
- [16] ZHONG Y, YIN B, YE Y Z, et al. The bidirectional role of the JAK2/STAT3 signaling pathway and related mechanisms in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Exp Neurol*, 2021, 341: 113690.
- [17] WANG P, SHEN N, LIU D Z, et al. TRIM24 siRNA induced cell apoptosis and reduced cell viability in human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 369-376.
- [18] 杨柳, 陈蓓蕾, 于海龙, 等. JAK2/STAT3 信号通路与脑缺血-再灌注损伤相关性的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(1): 169-173.

- [19] TANG Y Y, TONG X H, LI Y, et al. JAK2/STAT3 pathway is involved in the protective effects of epidermal growth factor receptor activation against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662:219-226.
- [20] 于潇,王贵阳,侯宇东,等.中药抗脑缺血再灌注损伤的作用及其机制的研究进展[J].中草药,2021,52(5):1471-1484.
- [21] TAO W W, RUAN J, WU R Y, et al. A natural carotenoid crocin exerts antidepressant action by promoting adult hippocampal neurogenesis through Wnt/β-catenin signaling [J]. *J Adv Res*, 2023, 43:219-231.
- [22] 李晓蕾,朱海生,麻瑞娟,等.藏红花素通过抑制JAK2/STAT3信号通路减轻脑缺血再灌注大鼠海马神经元损伤[J].康复学报,2024,34(3):242-250,261.
- [23] AHMAD I, AHMAD S, AHMAD A, et al. Curcumin, its derivatives, and their nanoformulations: revolutionizing cancer treatment[J]. *Cell Biochem Funct*, 2024, 42(1):e3911.
- [24] 杨海永,王渊,李永丰,等.局灶性脑缺血动物模型制备方法研究进展与评述[J].中华中医药杂志,2023,38(12):5933-5936.
- [25] JIN L L, ZHU Z X, HONG L J, et al. ROS-responsive 18β-glycyrrhetic acid-conjugated polymeric nanoparticles mediate neuroprotection in ischemic stroke through HMGB1 inhibition and microglia polarization regulation [J]. *Bioact Mater*, 2022, 19:38-49.
- [26] 徐静,吴玉泉,许娟,等.姜黄素对大鼠脑缺血后Janus蛋白酪氨酸激酶2信号转导和转录激活子3信号通路的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(5):534-537.
- [27] SUN Y Q, DAI C M, YIN M L, et al. Hepatocellular carcinoma-targeted effect of configurations and groups of glycyrrhetic acid by evaluation of its derivative-modified liposomes[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13:1621-1632.
- [28] LIANG J F, QIN X D, HUANG X H, et al. Glycyrrhetic acid triggers a protective autophagy by inhibiting the JAK2/STAT3 pathway in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Neuroscience*, 2024, 554:96-106.
- [29] ZHAO C C, WU X Y, YI H, et al. The therapeutic effects and mechanisms of salidroside on cardiovascular and metabolic diseases: an updated review[J]. *Chem Biodivers*, 2021, 18(7):e2100033.
- [30] 盛明,刘慧霞,梅露露,等.红景天苷通过调控JAK2/STAT3信号通路活性保护脑缺血再灌注大鼠受损神经研究[J].新中医,2020,52(2):1-4.
- [31] SHEN J Y, MA H L, WANG C Q. Triptolide improves myocardial fibrosis in rats through inhibition of nuclear factor kappa B and NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome pathway[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25(6):533-543.
- [32] 吴洁,董魁,霍好利,等.雷公藤内酯醇通过JAK2/STAT3通路抑制脑缺血再灌注大鼠炎症反应和神经元凋亡[J].解剖科学进展,2024,30(1):43-46,50.
- [33] HUSSAIN Y, CUI J H, KHAN H, et al. Luteolin and cancer metastasis suppression: focus on the role of epithelial to mesenchymal transition[J]. *Med Oncol*, 2021, 38(6):66.
- [34] 吕明义,邓淑玲,郭文晏,等.木犀草素抑制JAK2/STAT3信号通路减轻大鼠脑缺血再灌注损伤作用的研究[J].天津医药,2022,50(4):363-368.
- [35] 周颖璇,王洪海,周德生,等.活血荣络方对大鼠脑缺血再灌注损伤JAK2、STAT3表达的影响[J].时珍国医国药,2017,28(9):2111-2114.
- [36] 王慧芳,陈新茹,陈梦圆,等.基于JAK2/STAT3通路介导的星形胶质细胞A1/A2表型转化探讨桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2025,31(7):25-34.
- [37] 潘宋斌,万琳,邵卫,等.黄角颗粒对脑缺血再灌注损伤大鼠JAK2/STAT3信号通路的影响[J].中国病理生理杂志,2018,34(9):1715-1719.
- [38] REN C Z, ZHAO X K, LIU K, et al. Research progress of natural medicine *Astragalus mongholicus* Bunge in treatment of myocardial fibrosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 305:116128.
- [39] MA H X, HOU F, CHEN A L, et al. Mu-xiang-you-fang protects PC12 cells against OGD/R-induced autophagy via the AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252:112583.
- [40] XU Z H, LIU W, HUANG H. Astragaloside IV alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by activating the Janus kinase 2 and signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway[J]. *Pharmacology*, 2020, 105(3/4):181-189.
- [41] LIU H B, LI Q Y, ZHANG X D, et al. Effect of ginkgolide K on calcium channel activity in Alzheimer's disease[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(6):426.
- [42] CHEN M, ZOU W Y, CHEN M M, et al. Ginkgolide K promotes angiogenesis in a middle cerebral artery occlusion mouse model via activating JAK2/STAT3 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833:221-229.
- [43] ZHANG S P, LI H X, LI L Q, et al. Ophiopogonin B inhibits migration and invasion in non-small cell lung cancer cells through enhancing the interaction between axin and β-catenin[J]. *J Cancer*, 2021, 12(20):6274-6284.
- [44] 程瑾霞,程伟宁,黄荣,等.山麦冬皂苷B调节JAK2/STAT3保护脑缺血再灌注损伤[J].医学分子生物学杂志,2021,18(5):331-337.
- [45] 张昕洋,傅晨,曾子修,等.清脑滴丸激活脑缺血再灌注大鼠海马JAK2/STAT3磷酸化的神经保护作用[J].中华中医药杂志,2018,33(9):4184-4187.

(收稿日期:2025-01-13 修回日期:2025-05-14)

(编辑:邹丽娟)