

文章编号 1006-8147(2022)06-0615-06

论 著

## AG490 改善缺血性脑卒中后神经功能的机制研究

张薇<sup>1</sup>, 辛灵<sup>1</sup>, 阎涛<sup>1,2</sup>

(天津医科大学总医院 1.神经病学研究所;2.神经内科,天津 300052)

**摘要** 目的:探讨 AG490 改善缺血性脑卒中后神经功能的机制研究。方法:采用 C57BL/6J 成年雄性小鼠构建光化学法局灶性大脑皮层缺血性脑卒中模型,随机分为 Control 组、Stroke 组、DMSO 组和 AG490 组,每组 18 只。术后 1、3、7、14 d 进行神经功能评分。术后第 3 天进行荧光定量 PCR 检测小鼠脑组织中 Janus 激酶 2(JAK2)、信号转导与转录激活因子 3(STAT3)、白细胞介素-1 $\alpha$ (IL-1 $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、补体 C1q、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、紧密连接蛋白(Occludin、Claudin5 和 ZO-1)的表达,免疫印迹检测自噬相关蛋白(LC3 II/I、P62/SQSTM1、Beclin-1)以及 Occludin、Claudin5、ZO-1 表达水平变化。结果:与 Stroke 组和 DMSO 组相比,AG490 组在第 3 天、7 天和 14 天错步/总步比例降低( $F=3.704, 9.199, 10.83$ , 均  $P<0.05$ ), JAK2、STAT3 mRNA 表达下调( $F=6.331, 7.168$ , 均  $P<0.05$ ),血脑屏障相关蛋白(Occludin、Claudin5、ZO-1)mRNA 表达( $F=7.648, 29.83, 25.08$ , 均  $P<0.05$ )和蛋白表达水平上调( $F=12.42, 10.88, 14.32$ , 均  $P<0.05$ ),MMP-9 mRNA 表达水平下调( $F=9.790, P<0.01$ ),脑组织炎症因子 IL-1 $\alpha$ 、MCP-1 和 C1q 表达下调( $F=5.486, 5.455, 4.862$ , 均  $P<0.05$ ),自噬相关蛋白 LC3 II/LC3 I、Beclin-1 表达上调( $F=6.092, 15.52$ , 均  $P<0.05$ ),P62/SQSTM1 表达下调( $F=8.143, P<0.05$ )。结论:AG490 通过抑制 JAK2-STAT3 通路的促炎作用并调节自噬,减轻血脑屏障损伤,改善缺血性脑卒中后的神经功能障碍。

**关键词** 缺血性脑卒中;JAK2-STAT3;炎症反应;自噬

中图分类号 R392.5

文献标志码 A

### Mechanism of AG490 improving neurological function after ischemic stroke

ZHANG Wei<sup>1</sup>, XING Ling<sup>1</sup>, YAN Tao<sup>1,2</sup>

(1.Tianjin Neurological Institute; 2. Department of Neurology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract Objective:** To investigate the mechanism of AG490 improving neurological function after ischemic stroke. **Methods:** C57BL/6J adult male mice were used to construct a photochemically induced ischemic stroke model. They were randomly divided into the Control group, Stroke group, DMSO group, and AG490 group, with 18 mice in each group. Neurological function scores were performed 1, 3, 7, and 14 days after the operation. The expressions of Janus kinase 2(JAK2), signal transducer and activator of transcription 3(STAT3), interleukin-1  $\alpha$ (IL-1 $\alpha$ ), monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1), complement C1q, matrix metalloproteinase-9(MMP-9), tight junction proteins(occludin, claudin5, and ZO-1) in mouse brain tissue were detected by real-time quantitative PCR on the 3rd day after operation. Autophagy-related proteins(LC3 II/I, P62/SQSTM1, Beclin-1) and tight junction proteins(Occludin, Claudin5, ZO-1) were detected by Western blotting. **Results:** Compared with the Stroke group and the DMSO group, AG490 treatment significantly decreased the ratio of staggered steps/total steps on days 3, 7 and 14 ( $F=3.704, 9.199, 10.83$ , all  $P<0.05$ ). AG490 down-regulated the mRNA expression of JAK2 and STAT3 ( $F=6.331, 7.168$ , both  $P<0.05$ ). Blood-brain barrier-related indicators(Occludin, Claudin5, ZO-1) mRNA expression( $F=7.648, 29.83, 25.08$ , all  $P<0.05$ ) and protein expression levels were up-regulated( $F=12.42, 10.88, 14.32$ , all  $P<0.05$ ). The mRNA expression levels of MMP-9 was downregulated ( $F=9.790, P<0.01$ ). The mRNA expression of inflammatory factors IL-1 $\alpha$ , MCP-1, and C1q in brain tissue were down-regulated ( $F=5.486, 5.455, 4.862$ , all  $P<0.05$ ). In addition, AG490 treatment upregulated the expression of autophagy-related proteins LC3 II/LC3 I and Beclin-1 ( $F=6.092, 15.52$ , both  $P<0.05$ ), and downregulated the expression of P62/SQSTM1 ( $F=8.143, P<0.05$ ). **Conclusion:** AG490 improves neurological dysfunction after ischemic stroke by inhibiting the pro-inflammatory effect of JAK2-STAT3 and regulating autophagy to reduce blood-brain barrier damage.

**Key words** ischemic stroke; JAK2-STAT3; inflammatory response; autophagy

脑卒中是导致全球患者死亡和残疾的主要病因,显著增加了患者家庭和社会的经济负担。缺血

性脑卒中是最常见的卒中亚型,缺血性脑卒中诱导损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern molecules, DAMPs)的激活,在损伤的大脑区域引发局部炎症,这种局灶性炎症进一步加剧血脑屏障损伤、微血管衰竭、脑水肿和氧化应激并直接

基金项目 国家自然科学基金(82171320)

作者简介 张薇(1990-)女,硕士在读,研究方向:神经病学,通信作者:阎涛, E-mail: taoyan@tmu.edu.cn。

诱导神经元死亡,加重脑损伤<sup>[1]</sup>。目前对急性缺血性脑卒中最有效的治疗主要是组织纤溶酶原激活物溶栓治疗或血管内机械再通治疗<sup>[2-3]</sup>。然而,相当部分患者到达医院时已错过最佳的治疗时间窗,导致不同程度的神经功能障碍。许多分子靶点的药物在减轻卒中动物模型的神经损伤方面显示出巨大的潜力,但大多在临床试验中失败。因此,寻找缺血性脑卒中治疗的新靶点来改善治疗效果至关重要。Janus 激酶 2(Janus kinase2,JAK2)是蛋白酪氨酸激酶家族成员之一,调节下游信号转导与转录激活因子(STAT1、STAT3 和 STAT5)等信号分子的激活<sup>[4]</sup>。JAK2/STAT3 是 JAK-STAT 信号转导途径家族中最重要的途径,通过多种生长因子和细胞因子的信号级联反应,参与调控细胞存活、增殖和分化的病理生理过程。AG490 是一种酪氨酸激酶抑制剂,应用于抑制 JAK1、2。在脑缺血大鼠模型中,AG490 治疗可改善卒中后脑水肿、氧化应激、炎症水平<sup>[5]</sup>。有研究报道,自噬相关信号通路的激活参与卒中的病理生理变化过程,并发挥神经保护作用<sup>[6]</sup>。然而 AG490 能否通过抑制 JAK2/STAT3 降低卒中后炎症反应、调节自噬减轻血脑屏障损伤、改善神经功能损伤尚缺乏相关研究。本研究旨在探讨 AG490 对缺血性脑卒中后小鼠神经功能改善的机制,为 JAK1/2 抑制剂成为未来缺血性脑卒中新的治疗药物奠定理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 成年雄性 C57BL/6J 小鼠,20~22 g,6~8 周龄,购买自北京维通利华实验动物技术有限公司[许可证号:SCXK(京)2016-0006,批号:110011200109844553]。造模后随机分为 Control 组、Stroke 组、DMSO 组、AG490 组(AG490,JAK1/2 抑制剂,购自美国 MCE 公司),每组 18 只。Control 组为正常对照组,Stroke 组不给予任何治疗,DMSO 组注射等量的 DMSO 溶剂,AG490 组在造模后 1 h、24 h 及 48 h 腹腔注射 AG490(5 mg/kg,溶解于 5% DMSO+40%PEG300+55%NaCl)。所有小鼠提供充足的食物和水,并维持昼夜节律的稳定。

1.2 方法

1.2.1 缺血性脑卒中模型及动物处理 采用光化学法诱导局灶性大脑皮层缺血性脑卒中模型。主要步骤:称重小鼠,在术前 5 min 腹腔注射玫瑰红染料(50 mg/kg,0.9%生理盐水溶解)。腹腔注射 5%水合氯醛(70 μL/10 g)麻醉小鼠,之后将麻醉的小鼠固定于立体定位仪上,放置小鼠体温维持板以维持体温。沿颅骨中缝切开小鼠颅骨表面皮肤,约 1 cm,暴

露并标记梗塞部位的颅骨外骨膜。将绿光源的光纤探头固定于标记部位,开启绿光光源照射 25 min,注意监测小鼠生命体征。结束照射后缝合切口,碘伏再次对缝合伤口消毒,维持小鼠体温至彻底清醒,恢复自由进食水。造模成功率:95%,造模成功标准:小鼠造模后前肢和后肢屈曲,不能正常走直线,头部在 30 s 内偏离垂直轴>10°,向轻瘫侧倾倒。

1.2.2 神经功能评估 采用足错步实验评价其运动功能,判断缺血性脑损伤后损伤程度和恢复情况。在完成造模后第 1、3、7、14 天的固定时间,让小鼠在不规则的铁网上行走,记录小鼠行走 100 步中偏瘫侧掉落网格的数目,对掉落网格的比例进行统计,结果表示为(错步/总步)%。

1.2.3 RT-PCR 检测 目的基因的表达在造模后 72 h 处死小鼠,取新鲜脑组织,加入 TRIzol 裂解液,研碎充分,制备 RNA,使用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录成 cDNA。20 μL 的反应体系由 2.5 μL 的 cDNA、1.25 μL 的正向引物、1.25 μL 的反向引物、5.0 μL 的无酶水和 10 μL 的 SYBR green PCR Master Mix 组成。通过 RT-PCR 检测目的基因的表达水平。通过与内参基因 Ct 值之间的差值来计算基因表达差异,即  $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Tab 1 primer sequences

分子	引物系列	(5'→3')
IL-1α	上游引物	ATGCCTACTCGTCGGGAGGAGA
	下游引物	AGCAACACGGGTGCTTCTCT
MCP-1	上游引物	CTGCTACTCATTACCAGCAAG
	下游引物	CTCTCTCTTGAGCTTGCTGACA
MMP-9	上游引物	AAACTCTTCTAGAGACTGGGAAGGAG
	下游引物	AGCTGATTGACTAAAGTAGCTGGA
Occludin	上游引物	GTTAAGGCACGGGTAGCACT
	下游引物	TCATAGTGCTCAGGGTCCGT
Claudin-5	上游引物	GTTAAGGCACGGGTAGCACT
	下游引物	TACTTCTGTGACACCGGCAC
ZO-1	上游引物	TGAACGTCCTGACCTTTTCG
	下游引物	CTGTGGAGACTGCGTGAAT
JAK2	上游引物	GCTCCTCTGCTTGATGACTTTG
	下游引物	ACAGCCAGTGGAGTCTGGTCT
STAT3	上游引物	GCGGAGAAGCATTGTGACTGA
	下游引物	AGACGGTCCAGGCAGATGTT
Clq	上游引物	TCTTGCCACCGTGAAGTGAGGA
	下游引物	GCCCCATCCAGAATTTGCCCAT
GAPDH	上游引物	GCCAAGCTGTGGGCAAGGT
	下游引物	TCTCCAGCGGCACGTCAGA

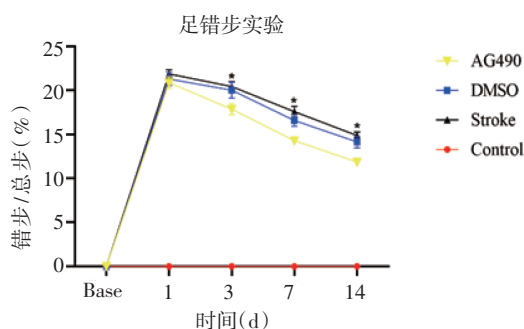
注:IL-1α:白细胞介素-1α;MCP-1:单核细胞趋化蛋白-1;MMP-9:基质金属蛋白酶-9;Occludin、Claudin-5 和 ZO-1:紧密连接蛋白;JAK2:蛋白酪氨酸激酶 2;STAT3:信号转导与转录激活因子 3

**1.2.4 蛋白质免疫印迹检测** 目的蛋白的表达在造模后 72 h 处死小鼠,收集缺血侧皮质组织,称重后放入加有裂解液的研磨管匀浆,匀浆后的组织裂解物脉冲超声处理 30 s,然后以 13 000 r/min 4℃离心 15 min。收获上清液并用 Nanodrop 测定蛋白质浓度。提取的蛋白质在 10% SDS-PAGE 凝胶上进行电泳,随后转移到 PVDF 膜上,用含有 5% BSA 的 0.1% Tween-TBS 封闭膜,一抗[Claudin5(1:1 000)、ZO-1(1:1 000)、Occludin(1:1 000)、LC3 II / I(1:1 000)、P62/SQSTM1(1:1 000)、Beclin-1(1:1 000)]4℃过夜孵育,抗小鼠 GAPDH 用作对照。用发光试剂盒检测二抗结合的一抗。使用 ImageJ 软件扫描和量化免疫反应条带。目的蛋白的相对表达量=目的条带的灰度值/内参的灰度值。

**1.3 统计学处理** 利用 Graphpad Prism9.0 进行统计分析,符合正态分布数据以  $\bar{x} \pm s_x$  表示。多组间比较采用单因素方差分析,组内进一步两两比较采用 Bonferroni 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 AG490 改善小鼠缺血性脑卒中后的神经功能** 如图1所示,与 Control 相比,DMSO 组和 Stroke 组的错步/总步比例在卒中后各时间点显著增加,而在第3天、7天和14天,AG490 组小鼠比 DMSO 组和 Stroke 组的错步/总步比例降低 ( $F = 3.704$ 、 $9.199$ 、 $10.83$ ,均  $P < 0.05$ )。

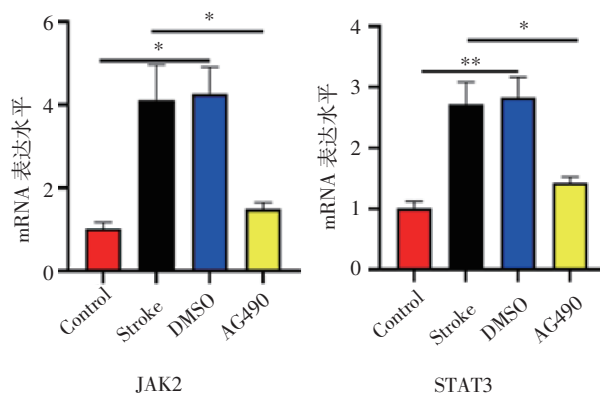


注:AG490:JAK1/2 抑制剂; \* $P < 0.05$

图1 AG490 改善小鼠缺血性脑卒中后的神经功能

Fig 1 AG490 improves neurological function after ischemic stroke in mice

**2.2 AG490 抑制 JAK2-STAT3 的表达** 如图2所示,与 Control 相比,DMSO 组和 Stroke 组小鼠脑组织中的 JAK2、STAT3 的 mRNA 表达水平上调 ( $F = 8.718$ 、 $12.12$ ,均  $P < 0.05$ ),而与 DMSO 组和 Stroke 组相比,AG490 组小鼠 JAK2 和 STAT3 的 mRNA 水平表达下调 ( $F = 6.331$ 、 $7.168$ ,均  $P < 0.05$ )。



注:AG490:JAK1/2 抑制剂; \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$

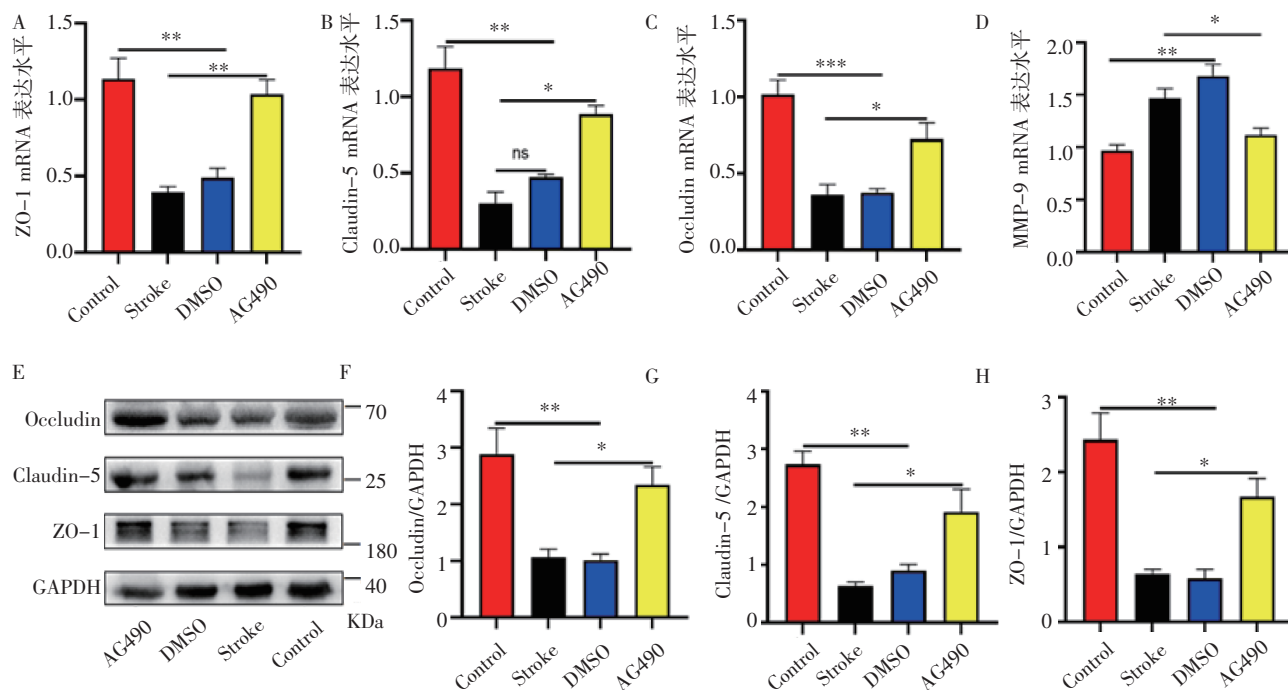
图2 AG490 抑制 JAK2-STAT3 的表达

Fig 2 AG490 inhibits the expression of JAK2-STAT3

**2.3 AG490 改善小鼠缺血性脑卒中后的血脑屏障** 图3A~3C显示,与 Control 组相比,DMSO 组和 Stroke 组小鼠脑组织中的 Occludin、Claudin5 和 ZO-1 的 mRNA 表达明显降低 ( $F = 29.83$ 、 $25.22$ 、 $20.49$ ,均  $P < 0.05$ ),而 MMP-9 的 mRNA 表达明显升高 ( $F = 17.06$ ,  $P < 0.05$ ),而与 DMSO 组和 Stroke 组小鼠相比,AG490 组小鼠脑组织中的 Occludin、Claudin5 和 ZO-1 的 mRNA 表达明显上调 ( $F = 7.648$ 、 $29.83$ 、 $25.08$ ,均  $P < 0.05$ ),同时 MMP-9 的 mRNA 表达明显降低 ( $F = 9.790$ ,  $P < 0.01$ )。图 3F~3H 结果显示,与 Control 组相比,DMSO 组和 Stroke 组小鼠脑组织中的 Occludin、Claudin5 和 ZO-1 的蛋白表达明显降低 ( $F = 14.05$ 、 $57.83$ 、 $22.75$ ,均  $P < 0.05$ ),而与 DMSO 组和 Stroke 组小鼠比较,AG490 组小鼠脑组织中的 Occludin、Claudin5 和 ZO-1 的蛋白表达明显上调 ( $F = 12.42$ 、 $10.88$ 、 $14.32$ ,均  $P < 0.05$ )。

**2.4 AG490 降低缺血性脑卒中后炎症因子的表达水平** 图4显示,与 Control 组相比,DMSO 组和 Stroke 组小鼠 IL-1 $\alpha$ 、MCP-1 和 C1q 的水平升高 ( $F = 8.451$ 、 $18.55$ 、 $6.380$ ,均  $P < 0.05$ ),而与 DMSO 组和 Stroke 组相比,AG490 组小鼠 IL-1 $\alpha$ 、MCP-1 和 C1q 的水平显著降低 ( $F = 5.486$ 、 $5.455$ 、 $4.862$ ,均  $P < 0.05$ )。

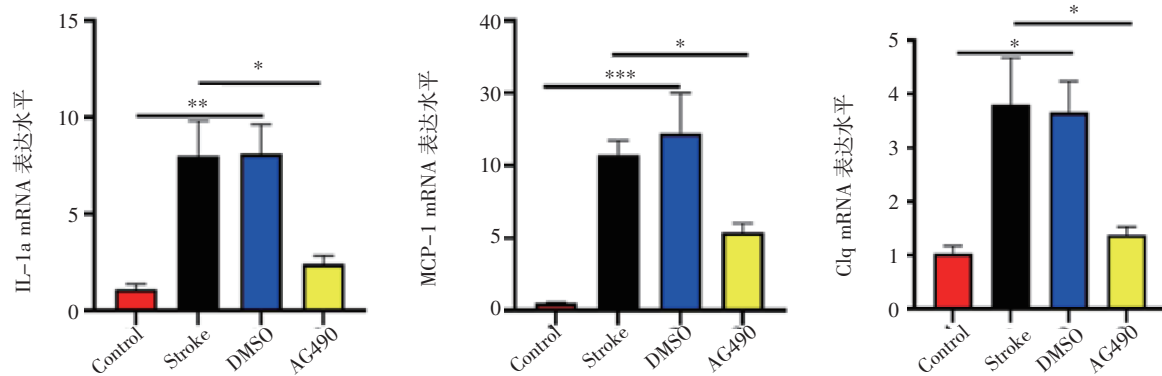
**2.5 AG490 促进缺血性脑卒中小鼠的自噬** 如图5所示,与 Control 组相比,DMSO 和 Stroke 组脑组织中的 LC3 II/LC3 I 和 Beclin-1 轻度增加 ( $F = 95.85$ 、 $20.07$ ,均  $P < 0.05$ ),而 P62/SQSTM1 降低 ( $F = 6.322$ ,  $P < 0.05$ ),与 DMSO 和 Stroke 组相比,AG490 组 LC3 II/LC3 I 和 Beclin-1 的表达水平增加 ( $F = 6.092$ 、 $15.52$ ,均  $P < 0.05$ ),而 P62/SQSTM1 的表达降低 ( $F = 8.143$ ,  $P < 0.05$ )。



注: AG490: JAK1/2 抑制剂; Occludin、Claudin-5 和 ZO-1: 紧密连接蛋白; \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$

图 3 AG490 改善小鼠缺血性卒中后的血脑屏障损伤

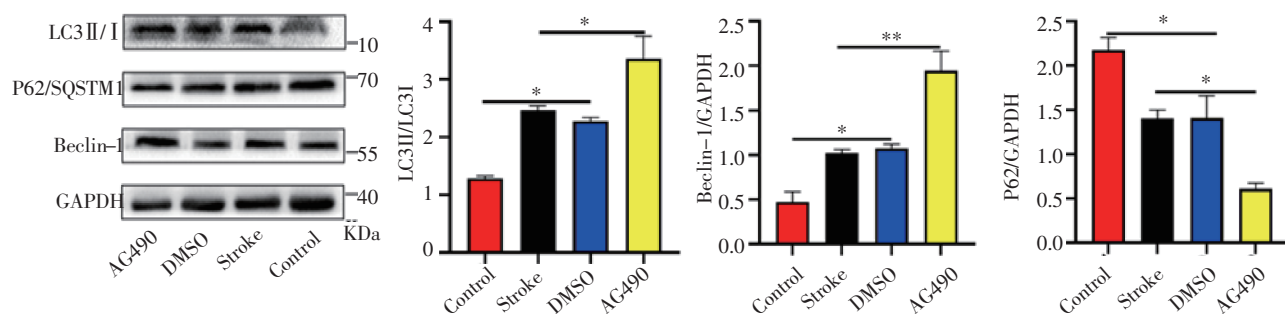
Fig 3 AG490 ameliorates blood-brain barrier disruption after ischemic stroke



注: AG490: JAK1/2 抑制剂; IL: 白细胞介素; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白 1; \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$

图 4 AG490 降低缺血性卒中后炎症因子的表达水平

Fig 4 AG490 reduces the expression levels of inflammatory factors after ischemic stroke



注: AG490: JAK1/2 抑制剂; LC3: 微管相关蛋白轻链 3; \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$

图 5 AG490 促进缺血性卒中小鼠的自噬

Fig 5 AG490 promotes autophagy in ischemic stroke mice



### 3 讨论

质膜中的 STAT3 在各种细胞因子和生长因子刺激下被 JAK2 磷酸化,二聚化后移位入细胞核中,结合 RelA/p65 促进核因子- $\kappa$ B 的激活,参与免疫细胞的分化并介导炎症因子产生,进一步传播和放大炎症损伤过程<sup>[7]</sup>。研究表明,脑卒中患者循环中 JAK2、STAT3 显著上调<sup>[8]</sup>,STAT3 基因敲除的卒中小鼠表现出较小的梗死面积、较轻的神经功能缺损<sup>[9]</sup>。在过氧化氢诱导的细胞氧化应激模型中,AG490 的使用改善了细胞氧化损伤,同时下调了 p-JAK2 和 p-STAT3 的表达<sup>[10]</sup>。针对 JAK2-STAT3 信号通路的抗神经元凋亡疗法可以增加卒中小鼠的存活率<sup>[11]</sup>。本研究通过光化学法诱导局灶性大脑皮层缺血性脑卒中模型,应用 AG490 治疗脑卒中小鼠,结果显示 AG490 显著改善小鼠卒中后神经功能并同时降低卒中小鼠 JAK2 和 STAT3 表达水平。

缺血性脑卒中后,神经血管单元的损伤导致血脑屏障破坏以及炎症细胞和炎症因子从体循环中流入,导致脑水肿和神经元损伤并促进出血转化,最终增加死亡率。同时,脑损伤激活的内皮细胞通过分泌 MMPs 介导紧密连接蛋白(tight junction, TJ)的降解导致血脑屏障进一步破坏,促进白细胞募集到缺血后脑组织中增强神经炎症反应,进一步加速脑损伤<sup>[12]</sup>。在胶质母细胞瘤模型中,IL-6 诱导的 JAK/STAT3 通路激活降低了 TJ 的表达,而 AG490 的治疗恢复了血脑屏障的功能<sup>[13]</sup>。在本研究中,缺血性脑卒中导致小鼠的 Occludin、Claudin-5 和 ZO-1 的降解,而 AG490 治疗逆转了 Occludin、Claudin-5 和 ZO-1 的表达。同时,卒中后 MMP-9 表达上调, MMP-9 可通过增加卒中后血脑屏障的开放增加出血转化风险,而 AG490 可部分抑制 MMP-9 的表达,进一步表明 AG490 可通过改善血脑屏障介导部分神经保护作用。

卒中后神经损伤激活损伤相关的分子模式,导致小胶质细胞激活以及中性粒细胞浸润,释放促炎细胞因子以及趋化因子<sup>[14]</sup>。研究表明,IL-1 $\alpha$ 、MCP-1、C1q 等炎症因子参与脑损伤的病理进展并与预后相关<sup>[15-17]</sup>。IL-1 $\alpha$  可促进脑内巨噬细胞的活化,在缺血 24 h 后,IL-1 $\alpha$  的表达与局灶性血脑屏障破坏和神经元死亡密切相关<sup>[15]</sup>。MCP-1 参与卒中后锥体神经元延迟性死亡的病理过程,并促进卒中的复发事件<sup>[16]</sup>。而脑损伤后 C1q 的表达通过促进小胶质细胞突触吞噬和突触丢失显著增加了小鼠的神经系统损伤<sup>[17]</sup>。本研究发现,IL-1 $\alpha$ 、MCP-1 和 C1q 在卒中后脑组织中表达上调,而 IL-1 $\alpha$ 、MCP-1 和 C1q 的

水平在 AG490 治疗显著降低。表明 AG490 可通过降低卒中后炎症因子的表达介导神经保护作用。

自噬是细胞在应激或损伤状态下通过清除导致细胞功能障碍的受损细胞成分维持细胞稳态的生物过程。卒中可影响自噬的转录调控机制诱导自噬发生,抑制细胞凋亡、增加卒中后神经元的活力<sup>[6,18]</sup>。自噬受损会导致衔接蛋白 p62 积累,促进 TRAF6 寡聚化激活转录因子 NF- $\kappa$ B<sup>[19]</sup>,调节炎症的发生。研究表明,抑制 JAK2/STAT3 的激活可促进小鼠腹主动脉瘤形成过程中的自噬<sup>[20]</sup>。此外,细胞质 STAT3 通过与 PKR 结合抑制自噬<sup>[21]</sup>。本研究发现,LC3-II/I 作为自噬激活的标志物在卒中后轻度增加,p62 的表达在卒中后降低,而 AG490 的治疗上调了 LC3-II/I、Beclin-1 的表达,降低了 P62 的表达,表明 AG490 促进卒中后的自噬。而 AG490 可以抑制 JAK2-STAT3 的表达,表明 AG490 通过抑制 JAK2-STAT3 的表达促进卒中后的自噬过程。此外,相关研究发现抑制自噬会加剧缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)诱导的血脑屏障损伤,而在激活自噬后可通过促进 ZO-1 在细胞膜上的重新定位显著逆转 I/R 后的 ZO-1 的表达<sup>[22]</sup>。本研究发现,AG490 可促进自噬的发生并逆转紧密连接蛋白的表达,表明 AG490 可能间接影响卒中后的自噬过程,抑制紧密连接蛋白的降解来改善血脑屏障功能障碍。综上所述,AG490 可通过促进自噬间接调控神经炎症、改善血脑屏障功能障碍来介导卒中后的神经保护作用。

总之,本研究表明,AG490 抑制 JAK2/STAT3 通路激活,对脑缺血性损伤具有神经保护作用,这可能是由减轻神经炎症、促进卒中后的自噬以及改善血脑屏障损伤介导的。JAK2/STAT3 通路介导卒中后神经损伤机制的研究为脑缺血提供了新的见解和治疗靶点,未来应关注 JAK2/STAT3 作为缺血性脑卒中治疗靶点的进一步研究和临床转化。

#### 参考文献:

- [1] SHI K, TIAN D C, LI Z G, et al. Global brain inflammation in stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1058-1066.
- [2] VAN LEYEN K, WANG X, SELIM M, et al. Opening the time window[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(12): 2539-2540.
- [3] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139-e596.
- [4] KIU H, NICHOLSON S E. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways[J]. *Growth Factors*, 2012, 30(2): 88-106.
- [5] WANG Y Y, LIN S Y, CHANG C Y, et al. Jak2 inhibitor AG490 improved poststroke central and peripheral inflammation and metabolic

- abnormalities in a rat model of ischemic stroke[J]. *Antioxidants* (Basel), 2021, 10(12):1958.
- [6] WANG P, SHAO B Z, DENG Z, et al. Autophagy in ischemic stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 163-164: 98-117.
- [7] LIANG Z, WU G, FAN C, et al. The emerging role of signal transducer and activator of transcription 3 in cerebral ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 137: 1-16.
- [8] ADLY SADIK N, AHMED RASHED L, AHMED ABD-EL MAWLA M. Circulating miR-155 and JAK2/STAT3 axis in acute ischemic stroke patients and its relation to post-ischemic inflammation and associated ischemic stroke risk factors[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 1469-1484.
- [9] SATRIOTOMO I, BOWEN K K, VEMUGANTI R. JAK2 and STAT3 activation contributes to neuronal damage following transient focal cerebral ischemia[J]. *J Neurochem*, 2006, 98(5): 1353-1368.
- [10] DUAN W, YANG Y, YI W, et al. New role of JAK2/STAT3 signaling in endothelial cell oxidative stress injury and protective effect of melatonin[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57941.
- [11] WAHLGREN N, THOREN M, HOJEBERG B, et al. Randomized assessment of imatinib in patients with acute ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis [J]. *J Intern Med*, 2017, 281(3): 273-283.
- [12] TURNER R J, SHARP F R. Implications of MMP9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke[J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 56.
- [13] COUTO M, COELHO-SANTOS V, SANTOS L, et al. The interplay between glioblastoma and microglia cells leads to endothelial cell monolayer dysfunction via the interleukin-6-induced JAK2/STAT3 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19750-19760.
- [14] LIESZ A, DALPKE A, MRACSKO E, et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(2): 583-598.
- [15] LUHESHI N M, KOVACS K J, LOPEZ-CASTEJON G, et al. Interleukin-1 $\alpha$  expression precedes IL-1 $\beta$  after ischemic brain injury and is localised to areas of focal neuronal loss and penumbral tissues[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 186.
- [16] SAKURAI-YAMASHITA Y, SHIGEMATSU K, YAMASHITA K, et al. Expression of MCP-1 in the hippocampus of SHRSP with ischemia-related delayed neuronal death[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2006, 26(4-6): 823-831.
- [17] TEN V S, SOSUNOV S A, MAZER S P, et al. C1q-deficiency is neuroprotective against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal mice[J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2244-2250.
- [18] LV B, LI F, HAN J, et al. Hif-1 $\alpha$  overexpression improves transplanted bone mesenchymal stem cells survival in rat MACO stroke model[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 80.
- [19] MOSCAT J, DIAZ-MECO M T. p62 at the crossroads of autophagy, apoptosis, and cancer[J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1001-1004.
- [20] WU Q Y, CHENG Z, ZHOU Y Z, et al. A novel STAT3 inhibitor attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm progression in mice through modulating vascular inflammation and autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 131.
- [21] SHEN S, NISO-SANTANO M, ADJEMIAN S, et al. Cytoplasmic STAT3 represses autophagy by inhibiting PKR activity[J]. *Mol Cell*, 2012, 48(5): 667-680.
- [22] LI H, GAO A, FENG D, et al. Evaluation of the protective potential of brain microvascular endothelial cell autophagy on blood-brain barrier integrity during experimental cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(5): 618-626.

(2022-04-02 收稿)

·读者·作者·编者·

## 《天津医科大学学报》对医学符号的使用说明

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是英文 $\bar{x}$ ,卡方的符号是希腊字母 $\chi^2$ ,自由度的符号是希腊文“ $\nu$ ”,样本的相关系数是英文“ $r$ ”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号,都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{P}^{3-}$ 等等,不采用 $\text{Ca}^{++}$ 、 $\text{P}^{---}$ 、 $\text{Al}^{+3}$ 、 $\text{O}^{-2}$ 表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角,例如 $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$ 。表示激发状态的 $m$ 写在右上角,例如: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{133\text{m}}\text{In}$ 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称,即不能写成 $^{131}\text{I}$ 碘、 $^{133}\text{In}$ 铟等。

近几年分子生物学发展很快,并已渗透到许多学科,大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确定形式,要对符号的来源及其内涵有深刻的了解,使用时不致发生错误,例如:RNA有rRNA(ribosomal RNA)、tRNA(transfer RNA)、mRNA(messenger RNA)3类。r、t、m是表示类型的符号应小写,RNA应大写。

本刊编辑部