

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.025

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.025>

JAK2-STAT3 信号通路在缺血性疾病的研究进展

彭长铁 综述 邓礼明, 熊国祚, 罗东阳 审核

(南华大学附属第二医院血管外科, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] JAK2-STAT3信号途径是参与机体的分化、侵袭、代谢、血管再生的重要信号途径, 多种因子及药物可通过激活此通路促进血管内皮细胞新生, 改善缺血, 而广泛用于基础实验及缺血性疾病的研究, 本文将综述近年来JAK2-STAT3信号途径在心、脑、外周血管及其他缺血性疾病等方面进行的研究。

[关键词] JAK2-STAT3通路; 血管再生; 缺血性疾病

Research progress of JAK2-STAT3 signaling pathway in ischemic diseases

PENG Changtie, DENG Liming, XIONG Guozuo, LUO Dongyang

(Department of Vascular Surgery, Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

Abstract JAK2-STAT3 is an important signaling pathway which is involved in the differentiation, invasion, metabolism and angiogenesis in human body. A variety of factors and drugs are widely used in the research on ischemic diseases by activating this pathway to promote vascular endothelial cell neovascularization and to improve ischemia symptoms. This article reviews recent studies on the roles of JAK2-STAT3 signaling pathway in heart, brain, peripheral blood vessels and other ischemic diseases.

Keywords JAK2-STAT3 pathway; angiogenesis; ischemic disease

缺血性疾病的病理生理基础是血供障碍导致相应区域的组织缺血、缺氧, 最终引起组织损害及功能丧失。近年来缺血性疾病发病率逐渐增高, 尤其脑、心肌及下肢缺血性疾病的发病率迅速增长, 对患者的生活及健康造成了极大影响。研究^[1]表明: JAK2-STAT3通路是参与各种组织和器官缺血, 缺氧和氧化应激的重要信号通路。JAK2-STAT3信号通路的激活在缺血性以及缺氧性损伤中具有保护

作用, 并且广泛用于缺血性疾病的研究中。本文综述了JAK2-STAT3在缺血性研究疾病中的研究进展, 现报告如下。

1 JAK2-STAT3 信号通路简述

1.1 蛋白酪氨酸激酶家族

蛋白酪氨酸激酶(JAK)家族有JAK1, JAK2,

收稿日期 (Date of reception): 2018-01-22

通信作者 (Corresponding author): 熊国祚, Email: 55752528@qq.com; 邓礼明, Email: Dengliming83@163.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省临床医疗技术创新引导计划项目 (2017SK50210)。This work was supported by the Hunan Provincial Clinical Medical Technology Innovation Guidance Project, China (2017SK50210).

JAK3和TYK2四个成员, 包括SH2结构域, JAK假酶区, FERM结构域和蛋白酪氨酸激酶(PTK)以及其他同源相似结构域^[2], 分子量120~140 kD。JAK3主要在造血细胞中表达^[3], 而JAK1, AK2和TYK2基本上在所有细胞中表达, JAK2基因位于染色体9p24上。研究^[4]证实: AG490可选择性阻断JAK/STAT通路, 小鼠心肌细胞凋亡数增多及心肌梗面积有所增加, 在恶性血液病中, AZ960可以抑制JAK2的磷酸化, 对急性骨髓性白血病有效。JAK2在海马和小脑纹状体等结构中高表达, 许多实验^[5]表明该途径的激活对这些结构具有保护作用。CHZ868^[6]、高三尖杉酯碱、AG490、甲磺酸伊马替尼、ITF2357和其他JAK2抑制剂影响JAK2-STAT3通路并减少细胞因子等化学因子, 从而调节其产物的表达^[7]。

1.2 信号转导因子和转录激活因子家族

信号转导因子和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)蛋白较其他蛋白更具特殊性, 此蛋白与DNA结合, 因此它具有较为特别的信息传递功能, 可以将细胞外信号传递到细胞核并诱导靶基因的转录^[8]。已发现STAT家族包括7个家族成员, 包括STAT(STAT1-6, 5a和5b), 范围为750~900氨基酸残基^[9]。STATs蛋白主要包括羟基末端转录激活域(TAD), 酪氨酸激活基序残基约在700, 高度保守的SH2结构域(氨基酸575~680), DNA结合区和高度保守的氨基末端结构域(NH2; 约125个氨基酸)^[10]。研究^[11]表明: STAT3的激活可以促进B细胞淋巴瘤-2(bcl-2)和Survivin基因的表达, 降低凋亡蛋白-3(caspase-3)的活性, 从而抑制细胞凋亡, 保护心肌和脑组织等重要脏器。STAT3可发生磷酸化, 包括丝氨酸磷酸化^[12]、赖氨酸乙酰化^[13]、酪氨酸磷酸化(Tyr705), 酪氨酸磷酸化(Tyr705)后主要是驱使其向核转移, 从而提高转录表达活性。葫芦素(JSI-124)^[14], SC-2001^[15], SHP-1等都可以抑制STAT3信号通路, 其中SHP-1阻止STAT3的活化^[16], 主要因为它是SH2同源结构域, 可抑制STAT3(Tyr705)磷酸化。JSI-124和SC-2001主要抑制下游基因的表达, 微小RNA系列(miR-125, miR-143等)直接靶向于mRNA的3'UTR端来抑制蛋白质的表达。

1.3 JAK2-STAT3 信号通路调控过程

JAK家族及其相关受体、STAT家族是JAK-STAT信号途径的3个主要组成部分, JAK2-STAT3

是其重要的一个信号转导通路(图1), 也由这3部分组成。其中, 该途径中的JAK相关受体主要是跨膜受体, 其通过接受信号转导生长因子、细胞因子和白细胞介素(IL)而发挥生物学作用。迄今为止, 跨膜家族受体有3种类型: I型受体, IIa型受体和IIb型受体, I型受体包括促红细胞生成素受体(erythropoietin receptor, EPO-R)及CSF-R; IIa型受体主要是巨噬细胞集落刺激因子受体(GM-CSFR), IIb型受体包括IL-6及IL-6R。它们都具有与非活性JAK相关的受体尾区^[17]。配体如EPO, CSF GM-CSF, IL和IL1与相应的受体结合, 非活性JAK经过构象变化并转化为活性酪氨酸激酶(p-JAK), 其反过来磷酸化细胞质中p-JAK中的酪氨酸激酶残基受体, 导致募集信号转导和转录激活因子(STATs)的结合位点^[18]。STAT以二聚体形式从胞质转运至细胞核并在靶基因的转录中起关键作用, 达到相应的生物学效应^[19]。JAK2-STAT3信号通路的激活主要调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、存活基因(Survivin等)、增殖基因(c-Fos, c-Myc, Cyclin等)、侵入性因素等^[20]。

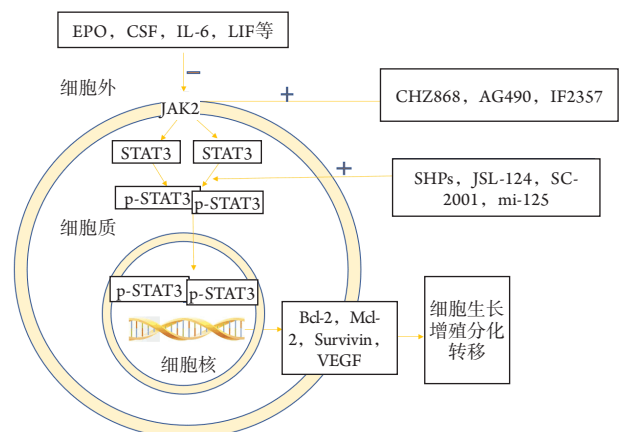


图1 JAK2-STAT3信号通路调控过程

Figure 1 JAK2-STAT3 signaling pathway regulation process

2 JAK2-STAT3 信号通路在缺血性疾病中的作用

2.1 JAK2-STAT3 信号通路促进血管再生的机制

在机体缺血缺氧情况下, 新生血管再生形成脉管系统为缺血、缺氧部位提供氧气、营养物质以及运送组织修复和再生所需各种生长因子^[21]。伴随着缺血性疾病发病率增加, 近年来关于促进缺血性疾病新生血管再生的研究成了一个热点话

题。一些血管生成诱导剂如碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和VEGF已被用于通过新血管形成, 伤口愈合和组织再生来治疗缺血性疾病^[22]。据文献^[23]报道, 成熟的内皮细胞表达EPO受体。血管EPO受体系统主要是通过上调VEGF/VEGF受体通路发挥后肢缺血反应的血管生成作用, 两者直接增强新血管形成和间接通过募集内皮祖细胞和骨髓来源的促血管生成细胞^[24]。当EPO受刺激时诱导EPO受体磷酸化, 其结合JAK2并瞬时活化成为p-JAK2^[25], 从而产生募集STAT3的结合位点将STAT3活化转化为p-STAT3同源或异二聚体, 转运至细胞核致使VEGF基因的表达, 进而促进缺血部位血管再生, 促进组织修复、伤口愈合, 并改善缺血性疾病的症状。

2.2 JAK2-STAT3 信号通路与脑缺血性中风

在当今社会, 中风已成为最常见的死亡原因之一, 其发病率和致残率在发达国家或第三世界国家均已高居第3位。据估计, 美国每年大约至少有795 000名患者经历一次中风(包括61万新发病例和185 000例复发病例), 而其中20%的患者抢救无效。全世界每年大约有1 500万人经历轻微中风而未出现临床症状^[26-27]。脑缺血后缺血区的代谢供需失衡导致组织缺氧和微血管功能障碍, 再灌注进一步激活免疫应答和细胞凋亡。中风后有不同程度的血管再生, 改善了大脑缺血的症状。因此脑缺血后导致的脑组织损伤主要由脑缺血本身引起及缺血后组织恢复血运激发损伤, 即缺血-再灌注损伤。有证据^[28]表明: EPO及EPOR主要表达在星形胶质细胞和脑血管内皮细胞中, 尤其是在脑组织永久性局部缺血后可见EPOR高度表达^[29]。EPO是一种改善神经功能的保护因子, 可以通过激活JAK2-STAT3信号通路恢复并减少神经元细胞凋亡^[30], 激活此途径后, 可以明显增强血管内皮细胞的分裂, 血管内皮祖细胞驱化作用也更加明显。JAK2-STAT3信号通路已被证明神经在脱髓鞘过程中及脑损伤发生后可以调节参与血管生成的基因的表达^[31]。Dong等^[32]通过检测VEGF mRNA转录和EPO, JAK2, STAT3和VEGF蛋白表达, 证实了梓醇(Catalpol)的促血管生成作用部分归因于EPO/EPOR/JAK2-STAT3/VEGF信号转导。研究^[33]发现: 在创伤性脑损伤后, 使用JAK2-STAT3信号通路特异性阻断剂AG490后, 脑组织损伤加重并出现更糟糕的神经功能障碍, 而在加入重组人红细胞生成素(recombined human erythropoietin,

rhEPO)可增加JAK2/STAT3的活化。Astroglia细胞在脑缺血-再灌注后会被活化, 参与神经细胞的凋亡的反应, 而JAK2-STAT3信号通路参与其介导的氧化应激及凋亡过程。研究^[34]表明: 反应性氧类物质的产生和缺氧诱导因子-1可促进小鼠神经元中JAK2和STAT3的活化, 并产生神经保护作用。研究^[35]证实: 姜黄素和rhEPO可以通过激活实验大鼠脑缺血再灌注损伤模型中的JAK2-STAT3通路来减少脑缺血再灌注后的梗死。脑水肿增加神经细胞存活的数量, 可以极大地促进神经功能的恢复。因此, JAK2-STAT3信号通路的激活不仅参与神经细胞对脑缺血再灌注损伤的保护作用, 而且还具有保护神经细胞, 增加神经细胞存活, 改善神经功能的作用。

2.3 JAK2-STAT3 信号通路与心肌缺血性疾病

随着生活质量的不断提高和生活节奏的加速, 急性冠脉综合征等慢性病的发病率也逐年攀升, 其发病突然, 危害较大, 长期需要服用药物来控制疾病等, 因此这类疾病严重威胁人们的生活及健康。JAK2-STAT3信号通路作为生存活化因子增强信号通路的重要组成部分, 且作为目前研究比较透彻的信号途径, 在保护缺血心肌方面也起重要作用。研究^[36]表明: 建立心脏缺血模型后, 取出冠脉缺血处理后液体, 将其植入另外一个离体心脏内, 通过检测发现受体心脏内的STAT3蛋白也高表达, 并提示心肌坏死明显减少。另一个实验团队^[37]使用小鼠建立心肌缺血模型, 使用JAK2抑制剂AG490后, 缺血再灌注损伤小鼠心肌细胞凋亡数明显增加, 心肌梗死面积也增加。目前研究较多的缺血后处理, 相较于缺血预处理, 在心肌保护方面已证实可以达到相似的作用^[38]。心肌缺血后处理同样可以减少心肌细胞凋亡、减小心肌坏死面积及加快心功能恢复, 尤其在预防恶性心律失常方面起重要作用。夏大川等^[39]同样建立大鼠心肌缺血再灌注模型, 并在再灌注前5 min静脉注射AG490, 与缺血后处理组相比, 该组大鼠心肌细胞凋亡更多, 心肌梗死面积增加; 证实缺血治疗后心肌保护作用与JAK2-STAT3通路联系紧密。当然, 心肌缺血再灌注损伤的机制非常复杂, 有研究^[40]显示其中一种是由氧自由基引起的心肌损伤, 并作用于细胞膜的胶原蛋白和透明质酸引起崩解直接损伤细胞膜, 提示STAT3活化后可以诱导氧自由基特异性清除酶(SOD表达), 从而减轻缺血和缺氧引起的心肌细胞。

2.4 JAK2-STAT3 信号通路与外周缺血性疾病

随着生活质量、诊疗水平的提高及人口老龄化,目前外周血管疾病的发病率逐年增加,而外周血管病变又以下肢发病率最高。对于下肢缺血性疾病如动脉硬化闭塞症、血栓性脉管炎等,早期药物治疗或者相应外科手术干预在一定程度上有效。然而,如果它发展到终末小血管弥漫性病变的阶段,治疗效果往往不能令人满意。随着血管活性因子的研究深入,利用各种血管生成因子促进缺血组织的血运重建已成为研究的热点,其中Kalka等^[41]提出了3种血管生成模式,包括血管生成、血管生成和动脉发生,以及组织缺血和缺氧后交通支管中的血液。动力学的变化,特别是剪切力的变化,促进局部组织因子和黏附因子的表达,从而促进血管内皮细胞和平滑肌细胞的增殖^[42],其主要通过动脉形成促进功能性血管的再生,对组织缺血的恢复尤为重要。血管生成因子促进血管再生主要途径就是通过信号通路传递信号,而JAK2-STAT3就是重要通路之一,因此在急性动脉缺血过程中,可以通过激活此信号通路,促进外周侧枝血管再生,改善下肢缺血症状。在下肢慢性缺血性疾病中,该病的病理生理基础是动脉粥样硬化引起不同程度的狭窄甚至下肢血流中断,而动脉粥样硬化是一种慢性炎症过程^[43],血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)等各种细胞、生长因子参与其中。JAK/STAT信号传导途径的激活是诱导VSMC增殖和迁移的重要信号转导途径。阻断该途径可有效阻止炎症介质诱导的VSMC的增殖和迁移。研究^[44]表明:血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)可以通过激活JAK2-STAT3蛋白来实现大鼠血管平滑肌细胞的增殖和迁移,这种作用是通过PDGF诱导的活性氧类(reactive oxygen species, ROS)生成并实施。研究^[45]显示:血管紧张素转换酶也主要是通过抑制Ang II-ROS-JAK/STAT信号通路而实现对VSMC增殖和迁移的抑制作用,缺氧诱导VSMC中胎盘生长因子过表达,反过来通过激活JAK2-STAT3蛋白促进血管平滑肌细胞增殖,而使用特异性抑制剂AG490几乎完全抑制PDGF诱导的血管平滑肌细胞生长^[46]。

2.5 JAK2-STAT3 信号通路与心肌缺血性疾病

在临床工作中,除心脑血管以外的其他缺血性疾病也很常见。随着人们对JAK2-STAT3信号通路研究的深入,多种中成药及基因靶向药物可通过激活此通路,激活血管内皮细胞,并使其发

生迁移,使血管腔及血管网的形成,加速血管再通,改善组织缺血缺氧症状。朱彬蔚等^[47]研究报道:肾缺氧会导致肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cell, RTEC)的凋亡及坏死,而小管上皮细胞的增殖及再分化是损伤后的基础,同源结构域相互作用蛋白激酶2(homeodomain-interacting protein kinase 2, HIPK2)是一种肿瘤抑制基因,是肾发生纤维化的主要调节因子^[48],抑制HIPK2的表达可使NRK-52E细胞中JAK2-STAT3信号表达减少,而此通路的过表达会导致RTEC的凋亡,抑制此信号通路对RTEC可起保护作用。糖尿病中主要并发症之一——糖尿病肾病的病理基础为氧化应激。另有研究^[49]证实:当归、黄芪可抑制JAK2-STAT3信号通路的过表达,起降糖及缓解氧化应激损伤作用。此通路不仅仅在泌尿系统缺血性疾病中有研究,在消化胃肠疾病中也取得了一定的研究进展。人们利用JAK2-STAT3信号通路介导修复及增生功能,在抑制肝纤维化进程中也有一定突破。文献^[50]通过建立肝纤维化模型后予以不同剂量川芎嗪注射,证实川芎嗪可通过抑制IL-6降低此信号通路的表达,达到减少肝星状细胞的激活及增殖的目的,延缓肝纤维化进展。

3 结语

综上,JAK2-STAT3信号传导途径是多种细胞因子和生长因子在细胞中传递信号的共同途径,且与机体各种生命活动密切相关,尤其是在缺血性疾病中。这也为今后的研究提供了丰富的理论依据,为缺血性疾病的诊断和治疗提供了新的思路。但人体作为一个整体,细胞内的信号通路是错综复杂,JAK2-STAT3信号通路和其他信号通路的协同作用在缺血性疾病中的研究不甚清楚,还需继续研究内在机制和关联,这不仅有助于认识该通路,还可为临床医务工作者从整体把握疾病、诊治疾病提供宝贵的理论基础。

参考文献

1. Fuglestege BN, Suleman N, Tiron C, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 is involved in the cardioprotective signalling pathway activated by insulin therapy at reperfusion[J]. *Basic Res Cardiol*, 2008, 103(5): 444-453.
2. Cai B, Cai JP, Luo YL, et al. The specific roles of JAK/STAT signaling pathway in sepsis[J]. *Inflammation*, 2015, 38(4): 1599-1608.

3. Musso T, Johnston JA, Linnekin D, et al. Regulation of JAK3 expression in human monocytes: phosphorylation in response to interleukins 2, 4, and 7[J]. *J Exp Med*, 1995, 181(4): 1425-1431.
4. Ikezoe T, Kojima S, Furihata M, et al. Expression of p-JAK2 predicts clinical outcome and is a potential molecular target of acute myelogenous leukemia[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(10): 2512-2521.
5. Kacimi R, Giffard RG, Yenari MA. Endotoxin-activated microglia injure brain derived endothelial cells via NF- κ B, JAK-STAT and JNK stress kinase pathways[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2011, 8: 7.
6. Meyer SC, Keller MD, Chiu S, et al. CHZ868, a type II JAK2 inhibitor, reverses type I JAK inhibitor persistence and demonstrates efficacy in myeloproliferative neoplasms[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(1): 15-28.
7. 赵亚玲, 刘贵敏, 张丽军, 等. JAK2/STAT信号通路抑制剂与恶性血液病[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(4): 1275-1279.
ZHAO Yaling, LIU Guimin, ZHANG Lijun, et al. Inhibitors of JAK2/STAT signaling pathway and hematologic malignancies—review[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2016, 24(4): 1275-1279.
8. Levy DE, Darnell JE Jr. Stats: transcriptional control and biological impact[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(9): 651-662.
9. Mitchell TJ, John S. Signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling and T-cell lymphomas[J]. *Immunology*, 2005, 114(3): 301-312.
10. Schindler C, Plumlee C. Interferons pen the JAK-STAT pathway[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19(4): 311-318.
11. Guerriero ML, Dudka A, Underhill-Day N, et al. Narrative-based computational modeling of the Gp130/JAK/STAT signaling pathway[J]. *BMC Syst Biol*, 2009, 3: 40.
12. Yang E, Henriksen MA, Schaefer O, et al. Dissociation time from DNA determines transcriptional function in a STAT1 linker mutant[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(16): 13455-13462.
13. Hung MH, Tai WT, Shiau CW, et al. Downregulation of signal transducer and activator of transcription 3 by sorafenib: a novel mechanism for hepatocellular carcinoma therapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(41): 15269-15274.
14. Qi J, Xia G, Huang CR, et al. JSI-124 (cucurbitacin i) inhibits tumor angiogenesis of human breast cancer through reduction of STAT3 phosphorylation[J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(2): 337-347.
15. Su JC, Tseng PH, Wu SH, et al. SC-2001 overcomes STAT3-mediated sorafenib resistance through RFX-1/SHP-1 activation in hepatocellular carcinoma[J]. *Neoplasia*, 2014, 16(7): 595-605.
16. Kim DJ, Tremblay ML, Digiovanni J. Protein tyrosine phosphatases, TC-PTP, SHP1, and SHP2, cooperate in rapid dephosphorylation of Stat3 in keratinocytes following UVB irradiation[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10290.
17. Okada S. Conditional ablation of stat3/socs3 discloses the dual role for reactive astrocytes after spinal cord injury[J]. *Nat Med*, 2006, 12(7): 829.
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.
YANG Liu, CHEN Beilei, YU Hailong, et al. Research progress of JAK2-STAT3 signal pathway and cerebra ischemia-reperfusion injury[J]. *Journal of Southeast University. Medical Edition*, 2018, 37(1): 169-173.
19. Brooks AJ, Dai W, O'Mara ML, et al. Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor[J]. *Science*, 2014, 344(6185): 1249783.
20. Aggarwal BB, Kunnumakkara AB, Harikumarmr KB, et al. Signal transducer and activator of transcription-3, inflammation, and cancer: how intimate is the relationship[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1171: 59-76.
21. Griffith LG, Naughton G. Tissue engineering—current challenges and expanding opportunities[J]. *Science*, 2002, 295(5557): 1009-1014.
22. Nomi M, Atala A, Coppi PD, et al. Principals of neovascularization for tissue engineering[J]. *Mol Aspects Med*, 2002, 23(6): 463-483.
23. Anagnostou A, Liu Z, Steiner M, et al. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(9): 3974-3978.
24. Nakano M, Satoh K, Fukumoto Y, et al. Important role of erythropoietin receptor to promote VEGF expression and angiogenesis in peripheral ischemia in mice[J]. *Circ Res*, 2007, 100(5): 662-669.
25. Ribatti D, Presta M, Vacca A, et al. Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo[J]. *Blood*, 1999, 93(8): 2627-2636.
26. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2010, 121(7): 948-954.
27. Chen YC, Wu J, Yang, ST, et al. Stroke, angiogenesis and phytochemicals[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2012, 4: 599-610.
28. Zhang J, Chopp M. Cell-based therapy for ischemic stroke[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13 (9): 1229-1240.
29. Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage[J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2002, 91(438): 36-42.
30. Sola A, Rogido M, Lee BH, et al. Erythropoietin after focal cerebral ischemia activates the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription signaling pathway and improves brain injury in postnatal day 7 rats[J]. *Pediatr Res*, 2005, 57(4): 481-487.
31. Raible DJ, Frey LC, Brooks-Kayal AR. Effects of JAK2-STAT3 signaling after cerebral insults[J]. *JAKSTAT*, 2014, 3: e29510.
32. Dong W, Xian Y, Yuan W, et al. Catalpol stimulates VEGF production via the JAK2-STAT3 pathway to improve angiogenesis in rats' stroke

- model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 191: 169-179.
33. Zhao J, Li G, Zhang Y, et al. The potential role of JAK2-STAT3 pathway on the anti-apoptotic effect of recombinant human erythropoietin (rhEPO) after experimental traumatic brain injury of rats[J]. *Cytokine*, 2011, 56(2): 343-350.
 34. Liu J, Naasimhan P, Yu F, et al. Neuroprotection by hypoxic preconditioning involves oxidative stress-mediated expression of hypoxia-inducible factor and erythropoietin[J]. *Stroke*, 2005, 36(6): 1264-1269.
 35. Li L, Li H, Li M. Curcumin protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by activating JAK2-STAT3 signaling pathway in rats[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 14985.
 36. Xuan YT, Guo Y, Han H, et al. An essential role of the JAK-STAT pathway in ischemic preconditioning[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(16): 9050-9055.
 37. Xie XJ, Fan DM, Xi K, et al. Suppression of microRNA-135b-5p protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating JAK2-STAT3 signaling pathway in mice during sevoflurane anesthesia[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(3): 186-196.
 38. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic preconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2): H579-H588.
 39. 夏大川, 田轶魁, 吴志浩, 等. JAK2-STAT3通路介导缺血后处理心肌保护作用的初步研究[J]. *天津医药*, 2010, 38(1): 43-45.
XIA Dachuan, TIAN Yikui, WU Zhihao, et al. Role of the JAK2-STAT3 pathway mediates the cardioprotection of ischemic preconditioning[J]. *Tianjin Medical Journal*, 2010, 38(1): 43-45.
 40. Negoro S, Kunisada K, Fujio Y, et al. Activation of signal transducer and activator of transcription 3 protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress through the upregulation of manganese superoxide dismutase[J]. *Circulation*, 2001, 104(9): 979-981.
 41. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, et al. Vascular endothelial growth factor (165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects[J]. *Circ Res*, 2000, 86(12): 1198-1202.
 42. Arras M, Ito WD, Scholz D, et al. Monocyte activation in angiogenesis and collateral growth in the rabbit hindlimb[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(1): 40-50.
 43. 黄伟彬, 吕磊, 张岚. JAK/STAT信号通路在动脉粥样硬化中的作用[J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2013, 33(4): 506-509.
HUANG Weibin, LÜ Lei, ZHANG Lan. Effect of JAK/STAT pathway in atherosclerosis[J]. *Journal of Shanghai Jiao Tong University. Medical Science*, 2013, 33(4): 506-509.
 44. Neeli I, Liu Z, Dronadula N, et al. An essential role of the Jak-2/STAT-3/cytosolic phospholipase A (2) axis in platelet-derived growth factor BB-induced vascular smooth muscle cell motility[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(44): 46122-46128.
 45. Zhang C, Zhao YX, Zhang YH, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates atherosclerotic lesions by targeting vascular cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(36): 15886-15891.
 46. Jay DB, Papaharalambus CA, Seidel-Rogol B, et al. Nox5 mediates PDGF-induced proliferation in human aortic smooth muscle cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(3): 329-335.
 47. 朱彬蔚, 卞蓉蓉, 陈冬平, 等. HIPK2基因对缺氧复氧诱导的NRK-52E肾小管上皮细胞活力和凋亡及JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(6): 1075-1080.
ZHU Binwei, BIAN Rongrong, CHEN Dongping, et al. Effect of HIPK2 gene on viability, apoptosis and JAK2/STAT3 signaling pathway in NRK-52E renal tubular epithelial cells induced by hypoxia and reoxygenation[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2018, 34(6): 1075-1080.
 48. Fan Y, Wang N, Chuang P, et al. Role of HIPK2 in kidney fibrosis[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2014, 4(1): 97-101.
 49. 吕娟, 曹兰秀. 当归黄芪汤对糖尿病大鼠肾组织JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. *中国药业*, 2018, 27(15): 9-11.
LÜ Juan, CAO Lanxiu. Effect of Danggui Huangqi Decoction on JAK2-STAT3 signaling pathway in renal tissue of diabetic rats[J]. *China Pharmaceuticals*, 2018, 27(15): 9-11.
 50. 严栋梁, 邵伟斌, 葛创, 等. 川芎嗪对刀豆蛋白A诱导的小鼠肝纤维化JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. *肝脏*, 2018, 23(3): 255-259.
YAN Dongliang, SHAO Weibin, GE Chuang, et al. Effect of tetramethyl pyrazine on JAK2-STAT3 signaling pathway induced by concanavalin A in liver fibrosis in rats[J]. *Chinese Hepatology*, 2018, 23(3): 255-259.

本文引用: 彭长铁, 邓礼明, 熊国祚, 罗东阳. 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. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.025

Cite this article as: PENG Changtie, DENG Liming, XIONG Guozuo, LUO Dongyang. Research progress of JAK2-STAT3 signaling pathway in ischemic diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(1): 159-164. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.025