

· 新进展 ·

JAK2-STAT3 信号通路在心肌缺血再灌注损伤中的作用机制及其中医药防治机制进展



扫描二维码
查看更多

张曾宇¹, 侯佳豪², 吴玲玲², 陈思思², 陈嘉敏³, 刘建和⁴

【摘要】 我国急性ST段抬高型心肌梗死患病率逐年升高, 目前多采用再灌注治疗来开通阻塞血管, 以减少缺血导致的心肌坏死。而再灌注治疗本身导致的心肌缺血再灌注损伤影响其疗效, 这成为临床上治疗心血管疾病不可忽视的问题。近年来关于心肌缺血再灌注损伤发病机制及其治疗思路的研究更加深入且全面, 同时JAK2-STAT3信号通路的激活已被证明在心肌损伤过程中具有抗炎、抗氧化应激、调控内质网应激、抗细胞凋亡的作用。中医药因其多环节、多途径、多靶点的治疗优势而受到广泛重视, 多种中药单方、复方及中成药可通过JAK2-STAT3信号通路而防治心肌缺血再灌注损伤。本文对JAK2-STAT3信号通路在心肌缺血再灌注损伤中的作用机制及其中医药防治机制进行综述。

【关键词】 心肌再灌注损伤; JAK2-STAT3信号通路; 中医药疗法; 综述

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.014

Effect Mechanism of JAK2-STAT3 Signaling Pathway on Myocardial Ischemia Reperfusion Injury and Its TCM Prevention and Treatment Mechanism ZHANG Zengyu¹, HOU Jiahao², WU Lingling², CHEN Sisi², CHEN Jiamin³, LIU Jianhe⁴

1.School of Traditional Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2.Medical School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3.College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

4.The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Branch of National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Changsha 410021, China

Corresponding author: LIU Jianhe, E-mail: ljhtcm1@163.com

【Abstract】 The prevalence of acute ST segment elevation myocardial infarction is increasing year by year in China. At present, reperfusion therapy is often used to open blocked vessels to reduce myocardial necrosis caused by ischemia. However, the myocardial ischemia reperfusion injury caused by reperfusion therapy itself effects its efficacy, which has become a problem that can not be ignored in clinical treatment of cardiovascular disease. In recent years, studies on the pathogenesis of myocardial ischemia reperfusion injury and its therapeutic ideas have become more in-depth and comprehensive. Meanwhile, the activation of JAK2-STAT3 signaling pathway has been proved to play an anti-inflammatory, antioxidant stress, endoplasmic reticulum stress regulation, and anti-apoptosis role in the process of myocardial injury. Traditional Chinese medicine (TCM) has been widely valued for its multi-link, multi-pathway and multi-target advantages. A variety of TCM prescriptions, compounds and proprietary medicines can prevent myocardial ischemia reperfusion injury through JAK2-STAT3 signaling pathway. This article reviews the effect mechanism of JAK2-STAT3 signaling pathway in myocardial ischemia reperfusion injury and its TCM prevention and treatment mechanism.

【Key words】 Myocardial reperfusion injury; JAK2-STAT3 signal pathway; Traditional Chinese medicine therapy; Review

基金项目: 湖南省中医药科研计划项目(2021011); 国家级大学生创新创业训练计划项目(S202110541045)

1.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学中医学 2.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学医学院 3.410208湖南省长沙市, 湖南中医药大学中西医结合学院 4.410021湖南省长沙市, 湖南中医药大学第一附属医院国家中医心血管病临床医学研究中心分中心

通信作者: 刘建和, E-mail: ljhtcm1@163.com

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 死亡率在我国呈快速上升态势, 尽早进行血运重建让缺血心肌恢复正常的血液供应是目前治疗AMI的主要方法^[1]。然而, 血流恢复后发生的缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI) 可严重影响治疗效果和患者预后, 这成为临床不可忽视的问题^[2]。MIRI的诱因较为复杂, 涉及氧化应激 (oxidative stress, OS)、钙超载、线粒体障碍等多种心血管疾病的病理生理过程, 且目前尚未发现安全有效的治疗方法^[3-4]。MIRI确切的病理生理机制及可应用于临床的干预途径仍是目前众多研究者及临床工作者关注的焦点。研究表明, JAK2-STAT3信号通路对OS、钙超载、炎症反应、内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 和线粒体障碍等心血管疾病的病理生理过程均有调节作用, 且与MIRI病情严重程度密切相关^[5]。本文对JAK2-STAT3信号通路在MIRI中的保护作用及其中医药防治机制进行综述, 以期对MIRI的临床治疗提供一定理论参考。

1 MIRI的定义及发病机制

MIRI指栓子堵塞血管、血管狭窄等原因导致心肌供血中断, 一段时间后该心肌区域因缺血缺氧而受到损伤, 而当血管恢复血流后, 心肌损伤不但没有减轻反而呈进行性加重, 继而产生不可逆的心肌损伤的现象^[6]。

引起MIRI的因素复杂多样, 关于其发病机制的相关研究也在不断地深入和完善。到目前为止, MIRI发病公认是由炎症反应、OS、ERS、细胞凋亡等多种病理生理反应诱导的, 而自由基的攻击、钙超载损伤、白细胞作用、心肌细胞能量代谢障碍等, 是此类病理生理反应发生的基础, 这些病理生理反应彼此影响, 共同促进MIRI的发生和发展^[7-8]。因此抑制上述病理生理反应的发生是防治MIRI的重要思路。

2 JAK2-STAT3信号通路

JAK是一种非受体型蛋白质酪氨酸激酶, JAK家族中有4位成员, 包括JAK1、JAK2、JAK3和酪氨酸激酶2 (tyrosine kinase 2, Tyk2), 其分子量为120~140 kD^[9]。JAK1、JAK2和Tyk2在结构上基本均含有7个JAK同源结构域 (JAK homology domain, JH), 其中JH1结构域具有能激活自身磷酸化所需的基因序列, 能够调节激酶活性且为STAT提供结合位点^[10]。而STAT是JAK家族的下游调节蛋白, 是发挥心脏保护作用的关键物质。STAT家族共有7位成员, 包括STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6, 其分子量为84~113 kD, STAT家族成员在心肌组织中均有表达^[11]。研究发现, JAK2-STAT3信号通路可发挥调节心血管功能的作用, 且在JAK-STAT家族中占据着重要地位^[12]。多项研究发现, JAK2-STAT3信号通路在缺血预处理、缺血后适应以及部分药物治疗MIRI的过程中处于激活状态, 并对多种心血管疾病的病理生理反应具有重要的调节作用^[13-14]。

相关研究显示, JAK2-STAT3信号通路是通过IL-6与相应质膜受体结合来完成初始激活的^[15]。IL-6和细胞因子结合形成的受体复合物发生二聚化后, 通过与胞质膜内亚基近端区域的JAK2连接而激活JAK2的生物活性, JAK2与STAT蛋白两两结合形成同二聚体或异二聚体并转移至细胞核, 同时与细

胞基因组 (即核内相应DNA序列) 的特殊结构位点结合, 从而激活转录, 转录后的表达产物则可参与调控细胞的多项生命活动^[16-18]。

3 JAK2-STAT3信号通路在MIRI中的作用机制

3.1 抑制炎症反应 炎症反应是MIRI的重要发生机制, 当大量有害炎症递质与心肌细胞接触时, 会导致心肌细胞损伤甚至坏死。心肌细胞的正常生理功能依赖于促炎因子和抗炎因子之间的相互联结和相互制约。在缺血心肌恢复灌注时, 促炎因子IL-6、TNF- α 会过度表达, 使趋化因子和细胞黏附分子表达增加, 促进白细胞黏附、聚集、浸润, 进而导致心肌细胞损伤^[19-21]; 同时抗炎因子IL-10的表达受到抑制, 使心肌损伤进一步加重。苏燕胜等^[22]研究发现, JAK2-STAT3信号通路被激活后会抑制IL-6和TNF- α 的生成并上调IL-10的表达, 从而抑制心肌细胞炎症反应, 进而减少MIRI的发生。沈诚等^[23]采用酪氨酸磷酸化抑制剂AG490和雷帕霉素抑制JAK2-STAT3信号通路, 结果显示, 当JAK2-STAT3信号通路被抑制时, 再灌注时期心肌组织TNF- α 、IL-6水平较JAK2-STAT3信号通路未被抑制时明显升高, 进一步表明JAK2-STAT3信号通路可以通过调节炎症因子的表达来抑制炎症反应, 进而发挥保护心肌的作用。

3.2 抑制OS OS指机体氧化和抗氧化的相对稳定性被破坏, 其主要表现为氧化增强, 抗氧化减弱, 致使氧自由基 (oxygen free radical, OFR) 大量生成而不能被及时清除, 进而损伤细胞^[24]。心肌缺血时, 心肌细胞被动进行有氧代谢及三羧酸循环 (柠檬酸循环), 其中间产物琥珀酸会明显增加, 而大量积累的琥珀酸可以在缺血心肌再灌注时作为还原剂, 通过反向电子转移促进线粒体复合体 I 产生超氧化物, 促使活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 明显增加; ROS可直接损伤DNA并使线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 长时间开放, 从而加重线粒体损伤^[25]。同时在再灌注治疗期间, 被激活的中性粒细胞的细胞膜无法维持正常生理状态, 导致呼吸爆发, 心肌细胞的耗氧量急剧升高, 心肌细胞内的线粒体无法维持足够的有氧代谢而在短时间内产生并释放大量的ROS, 而ROS可损伤心肌细胞膜、破坏胞内蛋白、诱导核内DNA断裂等, 从而诱发心律失常并促进细胞凋亡, 进而加剧心肌损伤^[26]。生理状态下, 机体内存有一套完备的抗氧化系统, 其可以及时清除OFR以避免或减轻OFR对机体的损伤, 而抗氧化酶——超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽合酶 (glutathione synthase, GSH) 是该抗氧化系统的重要组成部分, 且SOD发挥主要的抗氧化功能^[27]。刘胜中等^[28]研究显示, JAK2-STAT3信号通路可以通过上调热激蛋白70 (heat shock protein 70, HSP-70) 的表达来增加SOD的活性, 导致ROS生成减少, 从而减轻OS损伤并减少MIRI的发生。JAK2-STAT3信号通路还可以通过保护线粒体氧化还原电位来增强线粒体SOD的活性, 减少线粒体过氧化氢和丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 的生成, 进而抑制OS, 减轻心肌细胞损伤^[29]。相关研究表明, Toll样受体3 (Toll like receptor 3, TLR3) 可通过激活JAK2-STAT3信号通路来提高心肌细胞对OS的抵抗能

力^[30]。以上研究结果表明, JAK2-STAT3信号通路的激活可以增强心肌抗OS损伤的能力。

3.3 抑制ERS 内质网具有修饰蛋白质、合成脂质和释放Ca²⁺等功能, 其结构和功能的完好是细胞生命活动正常进行的基础。当心肌发生缺血、缺氧时, 内质网腔中会出现蛋白质错误折叠或连续不折叠、ROS爆发及钙含量异常增多等现象, 这些均会导致ERS的发生^[31]。研究发现, 内质网膜上存在一种肌浆网Ca²⁺-ATP酶(sarco-endoplasmic reticulum calcium-ATPase, SERCA), 其可将Ca²⁺从胞浆内运输至内质网, 而SERCA活性主要受JAK2-STAT3信号通路调控^[32]。在SERCA活性受损时, 粗面内质网将释放大量的Ca²⁺到细胞质中, 同时通过上调黄嘌呤氧化酶的表达来诱导ROS的产生, 而ROS能够使JAK2-STAT3信号通路沉默, 从而加剧ERS, 促进细胞凋亡, 加重心肌细胞损伤^[33]。LI等^[34]研究发现, JAK2-STAT3信号通路可能通过抑制Rho激酶而提高SERCA活性, 进而抑制ERS的发生。研究表明, 严重或持续的ERS会导致ERS相关凋亡信号通路被激活, 包括C/EBP同源蛋白(C/EBP-homologous protein, CHOP)、c-Jun NH2末端激酶(c-Jun N-terminal protein kinase, JNK)、Caspase12信号通路^[35]。赵国龙^[36]研究表明, 小檗碱能够通过激活JAK2-STAT3信号通路而减少CHOP等蛋白的表达, 从而抑制心肌ERS, 减少细胞凋亡, 进而减轻MIRI。此外, JAK2-STAT3信号通路还可通过调控原花青素来控制再灌注心肌ERS水平, 且实验证实, JAK2-STAT3信号通路阻断剂可以明显减弱原花青素对ERS的抑制作用^[37]。

3.4 抑制细胞凋亡 细胞凋亡已被证实会影响MIRI后心肌梗死范围^[38]。研究发现, JAK2-STAT3信号通路的激活能更好地减轻机体心脏损伤情况并减少心肌细胞凋亡^[39]。STEPHANOU等^[40]、LIAO等^[41]实验结果显示, 采用JAK抑制剂AG490预处理心肌细胞以减少STAT3的磷酸化时, 发生MIRI后心肌细胞凋亡率增加了; 而采用心肌营养素1(cardiotrophin-1, CT-1)预处理心肌细胞以增加STAT3磷酸化时, 发生MIRI后心肌细胞凋亡率降低了。相关研究认为, Caspase蛋白家族和B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白家族在细胞凋亡的分子调控机制中起主要作用^[42]。Caspase蛋白家族主要起促凋亡作用, 尤其是Caspase-3, 其表达情况可直接反映细胞凋亡程度^[36, 42]。Bcl-2蛋白家族对细胞凋亡具有多方面的调控作用, 该家族由促进细胞凋亡的Bcl-2关联X蛋白(Bcl2-associated X, Bax)和抑制细胞凋亡的Bcl-2蛋白组成, 且Bcl-2/Bax比值常用于评估细胞凋亡程度。其中Bcl-2通过改变线粒体膜的通透性而减少细胞色素C的释放, 进而抑制细胞凋亡^[42]。当JAK2-STAT3信号通路被激活时, 磷酸化的STAT3可通过调节Bcl-2、Bcl-xL、FLICE抑制蛋白(FLICE-inhibitory protein, FLIP)和生存素Survivin等靶基因而抑制肿瘤蛋白53(tumor protein 53, p53)和Caspase蛋白的表达, 进而抑制细胞凋亡^[43-45]。多项研究表明, JAK2-STAT3信号通路可以通过上调Bcl-2蛋白及下调Caspase-3、Bax、Bak等多个途径而达到抑制心肌细胞凋亡的目的^[45-46]。

4 MIRI的中医药防治机制

4.1 MIRI的中医发病机制 从祖国医学角度来看, 可将MIRI归属于“胸痹”“心痛”“真心痛”等疾病范畴^[47-48]。目前大多数医家认为, MIRI的发生机制属于“本虚标实”: MIRI患者多为老年人, 体质较为特殊, 身体功能处于衰退状态, 加之劳逸失调、情志不稳定, 导致心气亏虚, 气血阴阳失调, 此为本虚; 老年人体质较弱, 如遇外界刺激及饮食失节等, 易引起外邪入侵, 导致气血稽留于体内或痰瘀等阻塞心之脉络, 此为标实^[49]。

对于MIRI的具体病机, 各位医家有着不同的观点。有学者认为, 在心肌缺血期, 血流阻塞造成气机郁滞; 在心肌再灌注期, 血流再通, 久郁之气形成冲破之势而加重心肌损伤, 符合“气滞痰瘀”的特点^[50]。急性心肌缺血时, 心脏受损, 心血瘀阻, 从而导致脏腑功能、气机升降、水液代谢严重失调, 体内代谢产物不能被及时排出而蕴积于体内, 从而产生痰、湿、瘀等病理产物^[51]。冠状动脉狭窄、血液运行不畅可导致心肌缺血, 这个病理过程与中医“痰瘀形成”病机相契合。人体内废弃物的堆积可导致“痰瘀”形成, 而JAK2-STAT3信号通路可及时调节细胞凋亡, 即中医中的“除痰”, 及时清理人体内的废弃物, 这两者的机制较为相似。而张文高等^[52]认为, MIRI与“气虚血瘀”存在契合点, 心气虚则心脏失去“泵”功能, 无以使血液在全身顺利流通; 心气虚则血液失去运输动力, 血液稽留于脉管, 从而容易出现医书中描述的“心动悸, 脉结代”的状况, 这与MIRI患者发病后发生心跳节律异常的情况类似。目前关于MIRI的中医药研究发现, MIRI与中医的“热毒”理论有一定的联系, 如MIRI的一系列病理变化与心脉瘀阻久生热酿毒、毒邪损伤经络有相似之处, 符合“内生痈疮”的中医概念^[53]。还有一些学者总结提出了“阳虚痰瘀”的观点, 其认为MIRI发病期间患者心脏受到极大创伤, 心阳暴衰, 心之脉络受阻, 机体代谢失调, 导致痰、瘀等病理产物, 因而“阳虚痰瘀”是MIRI无复流的主要病机^[54]。研究表明, 炎症因子的大量释放可诱导ROS的产生, 进而介导线粒体自噬, 以清除受损线粒体, 而过量的ROS可损伤线粒体, 造成缺陷线粒体的堆积, 导致“痰瘀”的形成, 这与“阳虚痰瘀”病机也有相似之处^[55]。除此之外, 还有研究者认为, MIRI的典型临床症状就是再灌注期的心律失常, 这与厥阴病“消渴, 气上撞心, 心中疼热……”的表现有着较多契合点^[56]。

4.2 MIRI的中医药防治机制 目前, 关于MIRI的西药研究大多集中在可以调控缺血机制的相关受体、改变相关酶表达的的药物以及离子通道的特异性激动剂方面, 然而这些药物有较多不良反应^[57-58]。中医药多层次、多靶点、多角度治疗的特点与MIRI的发病机制相呼应, 且中药的成本低廉、不良反应少也使其成为治疗MIRI的理想选择。例如川芎具有行气活血的功效, 有“血中之气药”之称, 研究表明, 川芎可抑制OS诱导的内皮细胞功能障碍^[59], 也可降低核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)的活性, 介导心肌炎症通路, 进而发挥心肌保护作用^[60]; 同时, 川芎还可通过调控JAK2-STAT3信号通路而调节内皮细胞中Caspase、Bcl的表达, 抑制

内皮细胞凋亡,发挥保护心肌的作用。

目前多项研究证明,中医药的抗MIRI作用与JAK2-STAT3信号通路息息相关,如陈秉波等^[61]研究表明,川芎嗪作为中药提取物可能通过激活JAK2-STAT3信号通路而抑制细胞凋亡,进而减轻MIRI;姚橘泉等^[62]表示,中药复方加味丹参饮可以通过调控JAK2-STAT3信号通路而缩小心肌梗死面积,进而发挥抗MIRI作用;王庆高等^[63]研究显示,扶芳藤丹参剂预处理能够通过激活JAK2-STAT3信号通路而减轻MIRI。另外,栝楼薤白半夏汤、芪龙胶囊、养心通痹汤及中药提取物人参皂甙Rb1等均具有抗MIRI作用,且其保护心肌的作用均可能与激活JAK2-STAT3信号通路有关^[64-66];而其治疗MIRI的机制采用现代医学理论可解释为减少钙超载、减轻大量OFR生成对机体造成的损伤、减轻心肌能量代谢障碍及血管内皮损伤、抑制心肌细胞凋亡、增加冠状动脉血流灌注等^[67]。

5 小结及展望

综上所述, JAK2-STAT3信号通路可通过抑制炎症反应、OS、ERS、细胞凋亡等多种途径在MIRI发生发展过程中发挥保护作用。目前关于MIRI的研究主要集中在不同药物预处理对JAK2-STAT3信号通路的影响,且主要为动物实验,临床研究尚较少,且效果均有限。中医药多层次、多靶点、多角度治疗及成本低廉、不良反应少等特点让其成为缺血预处理药物的理想选择,且其抗MIRI作用与JAK2-STAT3信号通路息息相关。目前已有相关药物开始应用于临床,应该不断挖掘中医药的潜能,同时结合西医的治疗优势,将中西医结合理念应用于MIRI的防治中。未来,随着MIRI与JAK2-STAT3信号通路之间的关系逐渐被阐明,更多JAK2-STAT3信号通路调控MIRI的机制会被发掘, JAK2-STAT3信号通路有望成为MIRI潜在的治疗靶点。

作者贡献:张曾宇、刘建和进行文章的构思与设计、可行性分析;张曾宇、侯佳豪、吴玲玲、陈思思进行文献/资料收集、整理;张曾宇撰写论文;张曾宇、陈思思、陈嘉敏进行论文的修订;陈嘉敏、刘建和负责文章的质量控制及审核;刘建和对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LIU Y, CHE G, DI Z, et al. Calycosin-7-O- β -D-glucoside attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by activating JAK2/STAT3 signaling pathway via the regulation of IL-10 secretion in mice [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 463 (1/2): 175-187. DOI: 10.1007/s11010-019-03639-z.
- [2] 谢延峰, 马金, 邹旭. PI3K/Akt信号通路串扰在心肌缺血再灌注损伤中的作用及中医药防治进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26 (24): 201-210. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20201872.
- [3] MÜNZEL T, CAMICI G G, MAACK C, et al. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-part series [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (2): 212-229. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.035.
- [4] WALTERS A M, PORTER G A Jr, BROOKES P S. Mitochondria as a drug target in ischemic heart disease and cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2012, 111 (9): 1222-1236. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.265660.
- [5] LU C M, YANG Y S, LU Y M, et al. Qishen Yiqi dripping pills for cardiovascular diseases: effects and mechanisms [J]. *Chin J Integr Med*, 2022. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11655-022-3288-2.
- [6] YE B Z, CHEN X D, DAI S S, et al. Emodin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting gasdermin D-mediated pyroptosis in cardiomyocytes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 975-990. DOI: 10.2147/DDDT.S195412.
- [7] KORSHUNOVA A Y, BLAGONRAVOV M L, NEBORAK E V, et al. BCL2-regulated apoptotic process in myocardial ischemia-reperfusion injury (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47 (1): 23-36. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4781.
- [8] XU M, LI X Y, SONG L C. Baicalin regulates macrophages polarization and alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury via inhibiting JAK/STAT pathway [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58 (1): 655-663. DOI: 10.1080/13880209.2020.1779318.
- [9] MUSSO T, JOHNSTON J A, 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. DOI: 10.1084/jem.181.4.1425.
- [10] ZHAO X B, QIN Y, NIU Y L, et al. Matrine inhibits hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis of cardiac microvascular endothelial cells in rats via the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 117-124. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.003.
- [11] HU Z G, ZHANG S, CHEN Y B, et al. DTNA promotes HBV-induced hepatocellular carcinoma progression by activating STAT3 and regulating TGF β 1 and P53 signaling [J]. *Life Sci*, 2020, 258: 118029. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118029.
- [12] ZHAO X B, QIN Y, NIU Y L, et al. Matrine inhibits hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis of cardiac microvascular endothelial cells in rats via the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 106: 117-124. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.003.
- [13] WANG K, XIE M H, ZHU L, et al. Ciliary neurotrophic factor protects SH-SY5Y neuroblastoma cells against A β 1-42-induced neurotoxicity via activating the JAK2/STAT3 axis [J]. *Folia Neuropathol*, 2015, 53 (3): 226-235. DOI: 10.5114/fn.2015.54423.
- [14] BONAVENTURA A, MONTECUCCO F, DALLEGRI F. Cellular recruitment in myocardial ischaemia/reperfusion injury [J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46 (6): 590-601. DOI: 10.1111/eci.12633.
- [15] HEICHLER C, SCHEIBE K, SCHMIED A, et al. STAT3 activation through IL-6/IL-11 in cancer-associated fibroblasts promotes colorectal tumour development and correlates with poor prognosis [J]. *Gut*, 2020, 69 (7): 1269-1282. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319200.
- [16] LEE C, AHN J, CHEN B, et al. Differences in TNF- α and TNF-R1 expression in damaged neurons and activated astrocytes of the hippocampal CA1 region between young and adult gerbils following transient forebrain ischemia [J]. *Mol Med Rep*, 2021,

- 24 (3) : 625.DOI: 10.3892/mmr.2021.12264.
- [17] WALKER E C, JOHNSON R W, HU Y F, et al. Murine oncostatin M acts via leukemia inhibitory factor receptor to phosphorylate signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) but not STAT1, an effect that protects bone mass [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291 (41) : 21703–21716. DOI: 10.1074/jbc.M116.748483.
- [18] ZENG W H, CAO Y, JIANG W L, et al. Knockdown of Sfrp4 attenuates apoptosis to protect against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 140 (1) : 14–19. DOI: 10.1016/j.jphs.2019.04.003.
- [19] BOENGLER K, HILFIKER-KLEINER D, HEUSCH G, et al. Inhibition of permeability transition pore opening by mitochondrial STAT3 and its role in myocardial ischemia/reperfusion [J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105 (6) : 771–785. DOI: 10.1007/s00395-010-0124-1.
- [20] FRÖHLICH G M, MEIER P, WHITE S K, et al. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (23) : 1714–1722. DOI: 10.1093/eurheartj/eh090.
- [21] O'SULLIVAN K E, BREEN E P, GALLAGHER H C, et al. Understanding STAT3 signaling in cardiac ischemia [J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111 (3) : 27. DOI: 10.1007/s00395-016-0543-8.
- [22] 苏燕胜, 许毛, 刘娜, 等. TAK-242通过调控JAK2/STAT3通路抑制小鼠心肌缺血再灌注损伤炎症反应 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37 (20) : 2014–2018. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2017.20.03.
- [23] 沈诚, 范士志, 陈建明. 抑制JAK/STAT通路对大鼠离体缺血再灌注心脏心功能的影响 [J]. *医学临床研究*, 2006, 23 (3) : 314–317. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2006.03.010.
- [24] STERBA M, POPELOVÁ O, VÁVROVÁ A, et al. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18 (8) : 899–929. DOI: 10.1089/ars.2012.4795.
- [25] SEIDLMEYER L K, JUETTNER V V, KETTLEWELL S, et al. Distinct mPTP activation mechanisms in ischaemia-reperfusion: contributions of Ca²⁺, ROS, pH, and inorganic polyphosphate [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106 (2) : 237–248. DOI: 10.1093/cvr/cvv097.
- [26] 魏成露, 冯庆敏, 陈宋程, 等. 心肌缺血再灌注损伤分子机制的研究进展 [J]. *海南医学院学报*, 2022, 28 (16) : 1268–1274. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20210507.002.
- [27] YOUCEF G, BELAIDI E, WAECKEL L, et al. Tissue kallikrein is required for the cardioprotective effect of cyclosporin A in myocardial ischemia in the mouse [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 94 (1) : 22–29. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.01.007.
- [28] 刘胜中, 甘崇志, 杨双强. JAK2/STAT3通过上调HSP70蛋白介导TTX心肌保护作用 [J]. *西部医学*, 2011, 23 (3) : 415–418. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2011.03.005.
- [29] XIONG Y, WANG Y, XIONG Y, et al. Protective effect of Salidroside on hypoxia-related liver oxidative stress and inflammation via Nrf2 and JAK2/STAT3 signaling pathways [J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 9 (9) : 5060–5069. DOI: 10.1002/fsn3.2459.
- [30] PATEL A K, HACKAM A S. Toll-like receptor 3 (TLR3) protects retinal pigmented epithelium (RPE) cells from oxidative stress through a STAT3-dependent mechanism [J]. *Mol Immunol*, 2013, 54 (2) : 122–131. DOI: 10.1016/j.molimm.2012.11.005.
- [31] 朱明辉, 朱骏昌, 殷珺妹, 等. 心肌缺血患者再灌注损伤的发生机制及临床治疗 [J]. *医学信息*, 2022, 35 (13) : 49–52.
- [32] BOYCE M, YUAN J. Cellular response to endoplasmic Reticulum stress: a matter of life or death [J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13 (3) : 363–373. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401817.
- [33] 李云墨, 吴辉, 刘滴. 内质网应激与心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. *生命的化学*, 2020, 40 (6) : 919–924. DOI: 10.13488/j.smhx.20190347.
- [34] LI F, ZHANG Y, ZENG D L, et al. The combination of three components derived from Sheng Mai San protects myocardial ischemic diseases and inhibits oxidative stress via modulating MAPKs and JAK2-STAT3 signaling pathways based on bioinformatics approach [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8 : 21. DOI: 10.3389/fphar.2017.00021.
- [35] TREIMAN M, CASPERSEN C, CHRISTENSEN S B. A tool coming of age: thapsigargin as an inhibitor of sarco-endoplasmic Reticulum Ca (2+) -ATPases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1998, 19 (4) : 131–135. DOI: 10.1016/s0165-6147(98)01184-5.
- [36] 赵国龙. 小檗碱通过JAK2/STAT3信号通路抑制内质网应激对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2016.
- [37] DI STILO A, CHEGAEV K, LAZZARATO L, et al. Effects of nitric oxide donor antioxidants containing the phenol vitamin E substructure and a furoxan moiety on ischemia/reperfusion injury [J]. *Arzneimittelforschung*, 2009, 59 (3) : 111–116. DOI: 10.1055/s-0031-1296372.
- [38] GUO R, WANG H, CUI N. Autophagy regulation on pyroptosis: mechanism and medical implication in Sepsis [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021 : 9925059. DOI: 10.1155/2021/9925059.
- [39] BILLAH M, RIDIANDRIES A, ALLAHWALA U K, et al. Remote ischemic preconditioning induces cardioprotective autophagy and signals through the IL-6-dependent JAK-STAT pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (5) : 1692. DOI: 10.3390/ijms21051692.
- [40] STEPHANOU A, BRAR B K, KNIGHT R A, et al. Opposing actions of STAT-1 and STAT-3 on the Bcl-2 and Bcl-x promoters [J]. *Cell Death Differ*, 2000, 7 (3) : 329–330. DOI: 10.1038/sj.cdd.4400656.
- [41] LIAO Z H, BRAR B K, CAI Q, et al. Cardiotrophin-1 (CT-1) can protect the adult heart from injury when added both prior to ischaemia and at reperfusion [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53 (4) : 902–910. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00531-4.
- [42] CAO Y, WANG J L, TIAN H, et al. Mitochondrial ROS accumulation inhibiting JAK2/STAT3 pathway is a critical modulator of CYT997-induced autophagy and apoptosis in gastric cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39 (1) : 119. DOI: 10.1186/s13046-020-01621-y.
- [43] CHEN P J, SHANG A Q, YANG J P, et al. microRNA-874

- inhibition targeting STAT3 protects the heart from ischemia-reperfusion injury by attenuating cardiomyocyte apoptosis in a mouse model [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (5): 6182-6193.DOI: 10.1002/jcp.27398.
- [44] BUDHRAM-MAHADEO V, FUJITA R, BITSU S, et al.Co-expression of POU4F2/Brn-3b with p53 may be important for controlling expression of pro-apoptotic genes in cardiomyocytes following ischaemic/hypoxic insults [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5 (10): e1503.DOI: 10.1038/cddis.2014.452.
- [45] FRIEDRICH K, DOLZNIG H, HAN X N, et al.Steering of carcinoma progression by the YIN/YANG interaction of STAT1/STAT3 [J]. *Biosci Trends*, 2017, 11 (1): 1-8.DOI: 10.5582/bst.2016.01250.
- [46] ZHAO G L, YU L M, GAO W L, et al.Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37 (3): 354-367.DOI: 10.1038/aps.2015.136.
- [47] LIU S, YANG Y, SONG Y Q, et al.Protective effects of N (2)-L-alanyl-L-glutamine mediated by the JAK2/STAT3 signaling pathway on myocardial ischemia reperfusion [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (4): 5102-5108.DOI: 10.3892/mmr.2018.8543.
- [48] 王一茗, 杨晓月, 张新昕.埋线预处理对ZDF大鼠缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21 (14): 1699-1703.DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.00.074.
- [49] 李冀, 李想, 胡晓阳, 等.中医药疗法调节miRNA对心肌缺血再灌注损伤影响的研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54 (3): 97-100.DOI: 10.16305/j.1007-1334.2020.03.025.
- [50] 张金艳, 李少春, 李贻奎, 等.中医药防治急性心肌梗死再灌注后无复流的优势探讨 [J]. *中国新药杂志*, 2015, 24 (3): 276-280.
- [51] 唐丹丽, 刘寨华, 张华敏.心肌缺血再灌注损伤中医病机及临床辨治的现代研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17 (9): 1051-1052.
- [52] 张文高, 刘美霞.近10年来动脉粥样硬化中西医结合研究进展 [J]. *山东中医药大学学报*, 2011, 35 (6): 562-565.DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2011.06.040.
- [53] 杨凯.舒芬太尼对心肌缺血再灌注损伤时自噬的影响 [C] //2016中国中西医结合麻醉学会 [CSIA] 年会暨第三届全国中西医结合麻醉学术研讨会、河南省中西医结合学会麻醉专业委员会成立大会论文汇编.2016: 280-281.
- [54] 朱文叶, 王肖龙, 高俊杰, 等.中医药在防治急性心肌缺血/再灌注损伤中的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2015, 12 (29): 31-34.
- [55] 王芸素, 林仲辉, 陈进春.急性冠脉综合征痰瘀证与免疫、炎症的相关性研究 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2015, 3 (24): 22-23, 25.
- [56] 刘寨华, 张华敏, 唐丹丽, 等.从“阳虚痰瘀”探讨中医对心肌缺血再灌注无复流的认识 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20 (2): 166-167.
- [57] 陈聪, 董波.基于厥阴病角度的心肌缺血再灌注损伤中医病因病机浅析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17 (5): 783-785.DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.05.039.
- [58] 乔锐, 王海昌, 孙冬冬.曲美他嗪改善离体心脏缺血再灌注损伤机制研究 [J]. *临床军医杂志*, 2020, 48 (10): 1135-1139, 1143.DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.10.05.
- [59] NI X J, WONG S L, WONG C M, et al.Tetramethylpyrazine protects against hydrogen peroxide-provoked endothelial dysfunction in isolated rat aortic rings: implications for antioxidant therapy of vascular diseases [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 627181.DOI: 10.1155/2014/627181.
- [60] 朱俊新, 饶李亮, 川芎对心肌缺血再灌注损伤大鼠的影响 [J]. *中国当代医药*, 2016, 23 (18): 109-111.
- [61] 陈乘波, 陈天宝, 许友榜.川芎嗪通过JAK2/STAT3信号通路调节线粒体自噬减轻心肌缺血再灌注损伤的机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37 (7): 819-823.DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.07.009.
- [62] 姚清泉, 常拓, 傅大霖, 等.加味丹参饮预处理中JAK2/STAT3通路对大鼠心肌细胞的保护机制研究 [J]. *大众科技*, 2016, 18 (4): 66-69.
- [63] 王庆高, 卢健棋, 潘朝铤, 等.扶芳藤丹参合剂预处理对AS大鼠心肌缺血再灌注损伤中JAK/STAT通路的影响 [J]. *广西中医药*, 2013, 36 (4): 58-60.
- [64] 郭雁.桔梗薤白半夏汤预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞JNK/SAPK细胞信号传导调节研究 [D].长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [65] 梁会亮, 李振, 叶素艳, 等.芪龙胶囊对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响 [J]. *中国卫生标准管理*, 2022, 13 (14): 158-163.
- [66] 杨仲秋, 司富国, 杨矗立, 等.自拟养心通痹汤治疗急性心肌梗死后缺血再灌注损伤患者的疗效分析 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2022, 28 (7): 962-965.DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2022.07.036.
- [67] 岳栋芳, 李永芳.藏药抗心肌缺血再灌注损伤研究进展 [J]. *亚太传统医药*, 2022, 18 (7): 9-14.DOI: 10.11954/ytctyy.202207003.

(收稿日期: 2022-10-03; 修回日期: 2022-11-21)

(本文编辑: 崔丽红)