

· 论著 ·

急性缺血性脑卒中患者血清 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2 和细胞因子信号转导抑制因子 1 水平及其与肠道菌群、免疫功能的关系研究

扫描二维码
查看更多付楠良^{1,2}, 郝婷婷^{1,3}, 刘玺昌^{1,2}

【摘要】 目的 分析急性缺血性脑卒中 (AIS) 患者血清 Janus 蛋白酪氨酸激酶 (JAK) 2、细胞因子信号转导抑制因子 1 (SOCS1) 水平及其与肠道菌群、免疫功能的关系。方法 选择 2020 年 2 月至 2023 年 2 月宜昌市中心人民医院收治的 AIS 患者 106 例为 AIS 组, 另选取同期在宜昌市中心人民医院进行体检的健康者 106 例为对照组。比较两组血清 JAK2、SOCS1 水平和肠道菌群 (乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠埃希菌、肠球菌) 数量及免疫功能指标 (CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ T 淋巴细胞百分比); 采用 Pearson 相关分析探讨 AIS 患者血清 JAK2、SOCS1 水平间的相关性及二者与肠道菌群数量、免疫功能指标的相关性。结果 AIS 组血清 JAK2 水平高于对照组, SOCS1 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。AIS 组乳酸杆菌、双歧杆菌数量低于对照组, 大肠埃希菌、肠球菌数量高于对照组 ($P < 0.05$)。AIS 组 CD_3^+ 、 CD_4^+ T 淋巴细胞百分比低于对照组, CD_8^+ T 淋巴细胞百分比高于对照组 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, AIS 患者血清 JAK2 水平与血清 SOCS1 水平呈负相关 ($P < 0.05$); AIS 患者血清 JAK2 水平与乳酸杆菌数量、双歧杆菌数量、 CD_3^+ T 淋巴细胞百分比、 CD_4^+ T 淋巴细胞百分比均呈负相关, 与大肠埃希菌数量、肠球菌数量、 CD_8^+ T 淋巴细胞百分比均呈正相关 ($P < 0.05$); AIS 患者血清 SOCS1 水平与乳酸杆菌数量、双歧杆菌数量、 CD_3^+ T 淋巴细胞百分比、 CD_4^+ T 淋巴细胞百分比均呈正相关, 与大肠埃希菌数量、肠球菌数量、 CD_8^+ T 淋巴细胞百分比均呈负相关 ($P < 0.05$)。结论 AIS 患者血清 JAK2 水平升高, SOCS1 水平降低, 且二者间呈负相关; 此外, 血清 JAK2、SOCS1 水平均与肠道菌群数量及免疫功能指标存在相关性, 即随着血清 JAK2 水平升高、SOCS1 水平降低, 乳酸杆菌数量、双歧杆菌数量、 CD_3^+ T 淋巴细胞百分比、 CD_4^+ T 淋巴细胞百分比逐渐降低, 大肠埃希菌数量、肠球菌数量、 CD_8^+ T 淋巴细胞百分比逐渐升高。

【关键词】 卒中; Janus 蛋白酪氨酸激酶 2; 细胞因子信号转导抑制因子 1; 肠道菌群; 免疫功能

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.268

Serum Levels of JAK2 and SOCS1 and Their Relationship with Intestinal Flora and Immune Function in Patients with Acute Ischemic Stroke

FU Nanliang^{1,2}, HAO Tingting^{1,3}, LIU Xichang^{1,2}

1.The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443000, China

2.Department of Neurology, Xiling Hospital, Yichang City Central People's Hospital, Hubei 443000, China

3.Department of Oncology, Xiling Hospital, Yichang City Central People's Hospital, Hubei 443000, China

Corresponding author: LIU Xichang, E-mail: liuxichang@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the serum levels of Janus kinase (JAK) 2, suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) and their relationship with intestinal flora and immune function in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 106 AIS patients admitted to Yichang Central People's Hospital from February 2020 to February 2023 were selected as the AIS group, and 106 healthy subjects who underwent physical examination in Yichang Central People's Hospital during the same period were selected as the control group. Serum JAK2 and SOCS1 levels, intestinal flora (lactobacillus, bifidobacterium, Escherichia coli, enterococcus) and immune function indexes (CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ T lymphocyte percentage) were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation between serum JAK2 and SOCS1 levels and their correlation with intestinal flora and immune function indexes in AIS patients. **Results** The serum JAK2 level in AIS group was higher than that in control group, and the serum SOCS1 level was lower than that in control group ($P < 0.05$). The number of Lactobacillus and bifidobacterium in AIS group was lower than that in control group, and the number of Escherichia coli and enterococcus was higher than that in control group ($P < 0.05$). The percentage of CD_3^+ and CD_4^+ T lymphocytes in AIS group was lower than that in control

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目 (2020CFB533)

作者单位: 1.443000湖北省宜昌市, 三峡大学第一临床医学院 2.443000湖北省宜昌市中心人民医院西陵区神经内科
3.443000湖北省宜昌市中心人民医院西陵区肿瘤科

通信作者: 刘玺昌, E-mail: liuxichang@126.com

group, and the percentage of CD₈⁺ T lymphocytes was higher than that in control group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum JAK2 level was negatively correlated with serum SOCS1 level in AIS patients ($P < 0.05$); serum JAK2 level in AIS patients was negatively correlated with Lactobacillus number, bifidobacterium number, CD₃⁺ T lymphocyte percentage, CD₄⁺ T lymphocyte percentage, and positively correlated with Escherichia coli number, enterococcus number, and CD₈⁺ T lymphocyte percentage ($P < 0.05$); serum SOCS1 level in AIS patients was positively correlated with Lactobacillus number, bifidobacterium number, CD₃⁺ T lymphocyte percentage, CD₄⁺ T lymphocyte percentage, and negatively correlated with Escherichia coli number, enterococcus number, and CD₈⁺ T lymphocyte percentage ($P < 0.05$). **Conclusion** In AIS patients, the serum JAK2 level is increased and SOCS1 level is decreased, and there is a negative correlation between them. In addition, serum JAK2 and SOCS1 levels are correlated with the number of intestinal flora and immune function indicators, that is, with the increase of serum JAK2 level and the decrease of SOCS1 level, lactobacillus number, bifidobacterium number, CD₃⁺ T lymphocyte percentage and CD₄⁺ T lymphocyte percentage gradually decrease, the Escherichia coli number, enterococcus number, and CD₈⁺ T lymphocyte percentage gradually increase.

【Key words】 Stroke; JAK2; Suppressor of cytokine signaling 1; Intestinal flora; Immune function

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是临床常见的脑卒中类型, 约占全部脑卒中的 60%~80%, 具有较高的致残率和死亡率, 且随着社会老龄化的进展, 其发病率呈不断上升趋势, 我国每年新发 AIS 患者例数超过 200 万例, 这对居民生命安全造成了严重威胁^[1-2]。研究显示, 炎症反应参与了 AIS 发病的各个阶段, 其会破坏肠道黏膜屏障, 造成肠道菌群失调, 而肠道菌群失调可能通过细菌代谢产物打破免疫平衡, 从而直接或间接地影响 AIS 的发生发展^[3-4]。Janus 蛋白酪氨酸激酶 (Janus kinase, JAK) 2 作为 Janus 家族成员之一, 在脑组织中广泛表达, 而 JAK/信号传导及转录活化因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路可参与机体氧化应激、炎症反应等的调控, 其中 JAK2/STAT3 信号通路已被证实在缺血性脑损伤中发挥重要作用^[5-6]。细胞因子信号转导抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 作为一种负调控因子可通过 JAK2/STAT3、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 等途径减弱信号传导, 进而在炎症反应和免疫应答过程中发挥重要作用^[7]。基于此, 本研究旨在分析 AIS 患者血清 JAK2、SOCS1 水平及其与肠道菌群、免疫功能的关系, 以期为 AIS 的预防和诊治提供数据参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 2 月至 2023 年 2 月宜昌市中心人民医院收治的 AIS 患者 106 例为 AIS 组, 其中男 56 例, 女 50 例; 年龄 38~79 岁, 平均 (58.1 ± 8.7) 岁。纳入标准: (1) 符合 AIS 的诊断标准^[8], 且经颅脑 CT 或 MRI 检查确诊; (2) 首次发病, 且发病至住院时间 < 24 h; (3) 临床资料完整; (4) 对本研究知情同意。排除标准: (1) 合并恶性肿瘤者; (2) 存在其他脑血管疾病者; (3) 存在急性或慢性感染者; (4) 存在心、肝、肾等重要脏器功能障碍者; (5) 合并免疫

系统疾病者。另选取同期在宜昌市中心人民医院进行体检的健康者 106 例为对照组, 其中男 58 例, 女 48 例; 年龄 36~78 岁, 平均 (57.9 ± 8.6) 岁。纳入标准: (1) 临床资料完整; (2) 对本研究知情同意。排除标准: 有颅内手术史。两组性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.076$, $P=0.783$; $t=0.168$, $P=0.866$)。本研究获得宜昌市中心人民医院伦理委员会审核批准 (批号: 2020119203)。

1.2 研究方法

1.2.1 血清 JAK2、SOCS1 水平测定 抽取 AIS 患者入院次日晨起及对照组体检当日空腹肘静脉血 3~5 ml, 3 500 r/min 离心 15 min (离心半径 8 cm), 取上清液, 采用实时荧光定量 PCR 法测定血清 JAK2、SOCS1 水平, 具体方法为: 采用 Trizol 试剂提取血清总 RNA, 将总 RNA 反转录为 cDNA, 随后使用 PCR 仪进行扩增, 以 GAPDH 作为内参基因。PCR 总反应体系为 20.0 μ l, 包括 SYBR Premix Ex Tap 12.5 μ l, 上、下游引物各 1.0 μ l, cDNA 2.0 μ l, 双蒸水 3.5 μ l。PCR 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 600 s, 95 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 60 s, 60 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 共 40 个循环。测定完成后采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 JAK2、SOCS1 相对表达量, 即血清 JAK2、SOCS1 水平, 上述操作重复 3 次, 取平均值。引物序列见表 1。

1.2.2 肠道菌群数量测定 取新鲜粪便 (无尿液、血液污染) 1 g 于离心管中, 加 5 ml 蒸馏水后 300 r/min 离心 1 min (离心半径 8 cm); 按照 10 倍连续稀释方式将其稀释至 10^{-8} g/ml, 取 5 μ l 分别接种至乳酸杆菌培养基、双歧杆菌培养基、伊红美兰平板培养基、肠球菌培养基, 于 37 $^{\circ}$ C 恒温条件下培养 3 d, 分别记录乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠埃希菌、肠球菌数量。

1.2.3 免疫功能指标测定 抽取 AIS 患者入院次日晨起及对照组体检当日空腹肘静脉血 3~5 ml, 3 500 r/min 离心 15 min (离心半径 8 cm), 取上清液, 使用流式细胞分析仪 (CYTOMICS FC500, 美国贝克曼库尔特公司)

表1 引物序列
Table 1 Primer sequence

基因	上游引物	下游引物
JAK2	5'-TCTGGGGAGTATGTTGCAGAA-3'	5'-AGACATGGTTGGGTGGATAACC-3'
SOCS1	5'-GCCGTGTAGGATGTTAGCA-3'	5'-GAGGAGGAGGAGGA GGAAT-3'
GAPDH	5'-CTGGGCTACACTGAGCACC-3'	5'-AACTGGTCCGTTGAGGGCAATG-3'

注: JAK=Janus蛋白酪氨酸激酶, SOCS1=细胞因子信号转导抑制因子1

测定CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺ T淋巴细胞百分比。

1.3 统计学方法 使用SPSS 25.0统计学软件对所有数据进行分析处理。符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 两变量间的相关性分析采用Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清JAK2、SOCS1水平 AIS组血清JAK2水平高于对照组, SOCS1水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

表2 两组血清JAK2、SOCS1水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum JAK2 and SOCS1 levels between the two groups

组别	例数	JAK2	SOCS1
对照组	106	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.2
AIS组	106	1.7 ± 0.3	0.6 ± 0.1
t 值		18.691	20.007
P 值		<0.001	<0.001

注: AIS=急性缺血性脑卒中

2.2 肠道菌群数量 AIS组乳酸杆菌、双歧杆菌数量低于对照组, 大肠埃希菌、肠球菌数量高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

表3 两组肠道菌群数量比较($\bar{x} \pm s$, lgCFU/g)

组别	例数	乳酸杆菌	双歧杆菌	大肠埃希菌	肠球菌
对照组	106	9.2 ± 1.2	8.8 ± 1.0	5.3 ± 1.0	4.6 ± 1.0
AIS组	106	7.0 ± 1.8	6.5 ± 1.5	7.4 ± 2.2	6.7 ± 1.7
t 值		10.042	13.356	9.028	11.233
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 免疫功能指标 AIS组CD₃⁺、CD₄⁺免疫功能指标间的相关性 Pearson相关分析结果显示, AIS患者血清JAK2水平与乳酸杆菌数量、双歧杆菌数量、CD₃⁺ T淋巴细胞百分比、CD₄⁺ T淋巴细胞百分比均呈负相关, 与大肠埃希菌数量、肠球菌数量、CD₈⁺ T淋巴细胞百分比均呈正相关($P < 0.05$); AIS患者血清SOCS1水平与乳酸杆菌数量、双歧杆菌数量、CD₃⁺ T淋巴细胞百分比、

CD₄⁺ T淋巴细胞百分比均呈正相关, 与大肠埃希菌数量、肠球菌数量、CD₈⁺ T淋巴细胞百分比均呈负相关($P < 0.05$), 见表5。

表4 两组免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$, %)

Table 4 Comparison of immune function indexes between the two groups

组别	例数	CD ₃ ⁺ T淋巴细胞百分比	CD ₄ ⁺ T淋巴细胞百分比	CD ₈ ⁺ T淋巴细胞百分比
对照组	106	68.7 ± 5.2	46.8 ± 3.6	24.1 ± 3.5
AIS组	106	60.1 ± 5.4	36.2 ± 3.1	28.1 ± 3.5
t 值		11.795	22.990	8.370
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表5 AIS患者血清JAK2、SOCS1水平与肠道菌群数量、免疫功能指标间的相关性

Table 5 Correlation between serum JAK2 and SOCS1 levels and intestinal flora quantity, immune function indexes in AIS patients

指标	血清JAK2水平		血清SOCS1水平	
	r 值	P 值	r 值	P 值
乳酸杆菌数量	-0.604	<0.001	0.448	<0.001
双歧杆菌数量	-0.589	<0.001	0.406	0.005
大肠埃希菌数量	0.557	<0.001	-0.454	<0.001
肠球菌数量	0.504	<0.001	-0.411	0.001
CD ₃ ⁺ T淋巴细胞百分比	-0.405	0.006	0.437	<0.001
CD ₄ ⁺ T淋巴细胞百分比	-0.453	<0.001	0.472	<0.001
CD ₈ ⁺ T淋巴细胞百分比	0.674	<0.001	-0.419	<0.001

3 讨论

AIS是临床中常见的脑血管疾病, 患者多表现为头晕目眩、偏瘫, 严重者甚至出现昏迷不醒。随着AIS病情的进展, 患者血脑屏障功能被破坏, 如果不能得到及时的救治, 其生命安全将受到威胁^[9]。既往研究显示, 免疫应答/炎症反应在AIS的发生发展过程中起着重要作用, 其可通过释放大量炎症递质而使缺血部位损伤加重, 同时也可释放神经保护因子, 进而削弱对神经元的损伤^[10]。此外, 另有研究显示, 肠道菌群在正常情况下处于动态平衡状态, 当机体出现炎症反应时肠黏膜屏障被破坏, 导致肠道菌群失调, 造成肠道细菌/内毒素进入血液循环, 引发全身炎症反应, 因而肠道菌群在AIS的发生发展过程中发挥着重要作用^[4, 11]。因此, 探寻影响AIS患者肠道菌群及免疫功能的指标, 对改善患者病情及预后有重要意义。

JAK2在神经胶质细胞中广泛表达,且JAK2/STAT3信号通路与炎症反应、免疫系统紊乱等密切相关。研究证实,当发生缺血性脑卒中时,JAK2/STAT3信号通路被缺血损伤、炎症因子异常激活并转化为磷酸化状态,从而参与调控细胞增殖、分化及凋亡基因的转录,进而在炎症反应、细胞凋亡等过程中发挥重要作用^[12-13]。既往研究显示,当发生脑梗死时,JAK2/STAT3信号通路被激活,主要表现为JAK2、磷酸化JAK2(phosphorylated JAK2, p-JAK2)、磷酸化(phosphorylated STAT3, p-STAT3)表达水平升高,神经功能受损^[14]。本研究结果显示,AIS组血清JAK2水平高于对照组,与韩玉惠等^[14]研究结果一致,提示AIS患者血清JAK2水平升高,分析原因可能如下:当患者发生AIS时,机体处于氧化应激状态,JAK2/STAT3信号通路被激活,使JAK2、磷酸化STAT3表达水平升高^[15]。SOCS1定位于人染色体16p13.13,作为一种负调节因子,其可参与调控免疫反应、炎症反应等^[16]。SOCS1在内皮细胞中广泛表达,其可抑制炎症反应,避免血管内皮细胞受损,王薇薇等^[17]研究发现,SOCS1可减轻AIS模型小鼠炎症反应。本研究结果显示,AIS组血清SOCS1水平低于对照组,提示AIS患者血清SOCS1水平降低,分析原因可能为:AIS可引发机体免疫应答/炎症反应,使DNA甲基化转移酶活性增加,造成SOCS1异常甲基化,进而使SOCS1基因沉默,导致血清SOCS1水平降低^[18]。本研究Pearson相关分析结果显示,AIS患者血清JAK2水平与血清SOCS1水平呈负相关。既往研究发现,SOCS1可与JAK2直接结合,抑制JAK2磷酸化,从而抑制JAK2/STAT3信号通路的激活,进而减轻炎症反应^[19]。

肠道菌群被称为“第二大脑”,肠-脑之间是双向的,一侧功能障碍将影响另一侧功能。本研究结果显示,AIS组乳酸杆菌、双歧杆菌数量低于对照组,大肠埃希菌、肠球菌数量高于对照组,提示AIS患者消化功能受损,肠道菌群平衡被破坏。AIS可打破机体免疫平衡状态,引起免疫功能紊乱^[20]。本研究结果显示,AIS组CD₃⁺、CD₄⁺T淋巴细胞百分比低于对照组,CD₈⁺T淋巴细胞百分比高于对照组,提示AIS患者存在免疫功能受损,与上述研究结果^[20]一致。本研究Pearson相关分析结果显示,AIS患者血清JAK2水平与乳酸杆菌数量、双歧杆菌数量、CD₃⁺T淋巴细胞百分比、CD₄⁺T淋巴细胞百分比均呈负相关,与大肠埃希菌数量、肠球菌数量、CD₈⁺T淋巴细胞百分比均呈正相关;AIS患者血清SOCS1水平与乳酸杆菌数量、双歧杆菌数量、CD₃⁺T淋巴细胞百分比、CD₄⁺T淋巴细胞百分比均呈正相关,与大肠埃希菌数量、肠球菌数量、CD₈⁺T淋巴细胞百分比均呈负相关。研究显示,发生AIS时,机体SOCS1水

平降低,导致其对JAK2/STAT3信号通路的抑制作用下降,而JAK2/STAT3信号通路的激活可促进诸如IL-1、IL-6等促炎因子的大量分泌,导致肠上皮功能障碍加重,进而使肠道菌群失衡,有益菌减少,有害菌增加,且大量促炎因子还会降低免疫功能^[21]。

综上所述,AIS患者血清JAK2水平升高,SOCS1水平降低,且二者间呈负相关;此外,血清JAK2、SOCS1水平均与肠道菌群数量及免疫功能指标存在相关性,即随着血清JAK2水平升高、SOCS1水平降低,乳酸杆菌数量、双歧杆菌数量、CD₃⁺T淋巴细胞百分比、CD₄⁺T淋巴细胞百分比逐渐降低,大肠埃希菌数量、肠球菌数量、CD₈⁺T淋巴细胞百分比逐渐升高,这为临床治疗AIS提供了新方向。然而本研究为回顾性、小样本量、单中心研究,可能会对结果造成一定偏倚,未来可扩大样本量、联合多中心进一步验证本研究结论。

作者贡献:付楠良、郝婷婷进行文章的构思与设计、数据收集;付楠良撰写论文;付楠良、刘玺昌进行论文的修订;刘玺昌进行统计学处理,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SANCHEZ-RODRIGUEZ E, EGEA-ZORRILLA A, PLAZA-DÍAZ J, et al. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (3): 605. DOI: 10.3390/nu12030605.
- [2] 张玉敏, 韩素桂, 刘启为, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清miR-9的表达及其与炎症的相关性 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36 (15): 1864-1867, 1872. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2020.15.015.
- [3] 周让. 急性缺血性脑卒中患者的血清神经元特异性烯醇化酶及淀粉样蛋白A、C-反应蛋白水平与脑损伤、梗死程度的相关性分析 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2023, 7 (3): 93-96.
- [4] 马继红, 彭拥军, 孙建华, 等. 基于“肠道菌群-免疫反应”探讨针灸治疗缺血性脑卒中的作用机制 [J]. *针刺研究*, 2019, 44 (7): 538-542. DOI: 10.13702/j.1000-0607.180786.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.10.037.
- [6] LIU Y, XIONG M, ZHOU F F, et al. Effect of baicalin on gestational hypertension-induced vascular endothelial cell damage [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (10): 300060520934288. DOI: 10.1177/0300060520934288.
- [7] SANTOS M R G, QUEIROZ-JUNIOR C M, MADEIRA M F M, et al. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in inflammatory bone disorders [J]. *Bone*, 2020, 140: 115538. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115538.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病

- 学组, 彭斌, 等.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [J].中华神经科杂志, 2018, 51 (9): 666-682.
- [9] MATSUMOTO Y, IBRAHIM O M A. Application of in vivo confocal microscopy in dry eye disease [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59 (14): DES41-47. DOI: 10.1167/iov.17-23602.
- [10] 李小琴, 余广兰. 芬戈莫德对急性缺血性脑卒中患者炎症反应、神经功能及预后的影响 [J]. 吉林医学, 2022, 43 (6): 1552-1554. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2022.06.038.
- [11] TAN C H, WANG H D, GAO X X, et al. Dynamic changes and prognostic value of gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide in acute ischemic stroke [J]. Front Neurol, 2020, 11: 29. DOI: 10.3389/fneur.2020.00029.
- [12] 王洪海, 周颖臻, 刘利娟, 等. JAK2/STAT3信号通路对大鼠脑缺血-再灌注后神经功能及凋亡蛋白的影响 [J]. 江苏医药, 2021, 47 (4): 325-328, 320. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2021.04.001.
- [13] ZHAO Y X, LUAN H F, JIANG H, et al. Gegen Qinlian Decoction relieved DSS-induced ulcerative colitis in mice by modulating Th17/Treg cell homeostasis via suppressing IL-6/JAK2/STAT3 signaling [J]. Phytomedicine, 2021, 84: 153519. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153519.
- [14] 韩玉惠, 杨雅玲, 卢武生. 丁苯酞氯化钠注射液联合胞磷胆碱钠注射液对老年脑梗死患者神经功能及 JAK2/STAT3信号转导通路的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20 (3): 304-307, 311. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2020.03.012.
- [15] 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. DOI: 10.11958/20212381.
- [16] MIZUNO S, SOMA S, INADA H, et al. SOCS1 antagonist-expressing recombinant Bacillus calmette-guérin enhances antituberculosis protection in a mouse model [J]. J Immunol, 2019, 203 (1): 188-197. DOI: 10.4049/jimmunol.1800694.
- [17] 王薇薇, 郝琦, 项洁. 小鼠脑缺血后 SOCS1 动态变化及其对氧糖剥夺/复氧后 BV2 细胞中炎症反应的影响 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2023, 30 (2): 115-122. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2023.02.007.
- [18] WU G, MCBRIDE D W, ZHANG J H. Axl activation attenuates neuroinflammation by inhibiting the TLR/TRAF/NF- κ B pathway after MCAO in rats [J]. Neurobiol Dis, 2018, 110: 59-67. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.11.009.
- [19] 金连峰, 石健, 王秀婷, 等. 新止骨增生丸对膝关节炎软骨细胞 JAK-STAT 信号通路下 JAK2、P-JAK2 表达及 SOCS1 负反馈影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22 (5): 4-8. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2020.05.002.
- [20] 李景磊, 辛茜, 马龙, 等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨头针结合艾灸对缺血缺氧脑瘫幼鼠模型的影响及作用机制 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (3): 427-431. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.006.
- [21] 蒋磊, 方兴刚, 兰培敏, 等. 类风湿关节炎患者肠道菌群分布及与血清炎症指标、免疫指标水平的关系 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (12): 1288-1292. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.012.
- (收稿日期: 2023-08-08; 修回日期: 2023-09-27)
(本文编辑: 崔丽红)

(上接第54页)

- [15] 周冰青, 寿家玲, 张余, 等. 动态脉压与原发高血压患者左室肥厚的关系及预测价值 [J]. 西部医学, 2021, 33 (3): 384-387. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.03.015.
- [16] IMPROTA-CARIA A C, ARAS M G, NASCIMENTO L, et al. microRNAs regulating renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system and left ventricular hypertrophy in systemic arterial hypertension [J]. Biomolecules, 2021, 11 (12): 1771. DOI: 10.3390/biom11121771.
- [17] ZAN Y, WANG J, WANG W J, et al. Inflammatory cytokines and their correlations with different left ventricular geometries and functions in PHT patients [J]. Echocardiography, 2022, 39 (12): 1589-1600. DOI: 10.1111/echo.15495.
- [18] MIYAGAWA S, MIYAMOTO T, SATO Y. Soluble tumour necrosis factor- α receptor improved the function, hypertrophy, and granular sparkling appearance of the left ventricular myocardium in systemic amyloid A amyloidosis: a case report [J]. Eur Heart J Case Rep, 2020, 4 (3): 1-7. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa048.
- [19] BARSUKOV A V, KOROVIN A E, CHURILOV L P, et al. Heart dysfunction in essential hypertension depends on systemic proinflammatory influences: a retrospective clinical pathophysiological study [J]. Pathophysiology, 2022, 29 (3): 453-468. DOI: 10.3390/pathophysiology29030036.
- [20] 闫磊, 张文静, 查才军, 等. NLRP3 炎性小体在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2021, 44 (3): 355-358. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2021.03.022.
- [21] 朱新华, 吕忠英, 李霞. 血清 NLRP3 炎性小体在高血压病人中的表达水平及临床意义 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18 (6): 951-954. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2020.06.022.
- [22] 陈军明. Nod 样受体蛋白 3 炎症小体激活与脊髓损伤小鼠炎症反应相关性分析 [J]. 山西医药杂志, 2020, 48 (11): 1336-1339. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2020.11.008.
- [23] 黄纬凌, 杨俊, 杨简. NLRP3 介导炎症反应在心血管疾病中的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36 (24): 6289-6290. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.24.118.
- [24] 马玉珍, 彭朋, 秦永生, 等. NLRP3 炎性小体抑制剂 VX-765 对急性心肌梗死大鼠心功能及线粒体能量代谢的影响 [J]. 武警后勤学院学报 (医学版), 2017, 26 (9): 742-745. DOI: 10.16548/j.2095-3720.2017.09.002.
- (收稿日期: 2023-04-18; 修回日期: 2023-07-10)
(本文编辑: 陈素芳)