

JAK2/STAT3 信号通路在大脑缺血缺氧后小胶质细胞活化中的作用

曾杰,赵亚林,邓博文,李筱叶,徐杰,汪乐,穆晓红
(北京中医药大学第一临床医学院骨四科,北京 100700)

【摘要】 缺血缺氧脑病(Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是导致新生儿死亡和婴幼儿神经发育障碍的主要原因,部分患儿有不同程度的神经系统后遗症,如脑瘫、认知和运动功能发育障碍。缺血缺氧可激活 JAK2/STAT3 信号通路,进而导致小胶质细胞异常活化,引发神经炎症反应;通过下调 JAK2/STAT3 信号通路可抑制小胶质细胞异常活化,改善神经系统炎症损伤。当前缺血缺氧脑病的治疗方法有限,因此研究小胶质细胞活化的调控机制对于缺血缺氧脑病的治疗具有重要临床价值。本文对 JAK2/STAT3 信号通路在小胶质细胞活化中的作用及二者相互关系的研究进展作一综述,以期对缺血缺氧脑病的治疗提供新的研究思路。

【关键词】 缺血缺氧脑病; JAK2/STAT3 信号通路; 神经炎症; 小胶质细胞

中图分类号:R742

DOI:10.12200/j.issn.1003-0034.2020.02.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Role of JAK2/STAT3 signaling pathway in microglia activation after hypoxic-ischemic brain damage ZENG Jie, ZHAO Ya-lin, DENG Bo-wen, LI Xiao-ye, XU Jie, WANG Le, and MU Xiao-hong. The Fourth Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of Beijing Chinese Medical University, Beijing 100700, Beijing, China

ABSTRACT Hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE) is the leading cause of neonatal death and neurodevelopmental disorders in infants. Part of patients have different degrees of neurological sequelae, such as cerebral palsy, cognitive and motor function development disorders. Hypoxia-ischemia may activate JAK2/STAT3 signaling pathway, which leads to the microglia activation and neuroinflammation. Down-Regulating JAK2/STAT3 signaling pathway can inhibit microglia activation and regulate the inflammatory injury of nervous system. At present, the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy is limited, so the study of regulatory mechanism about microglia activation has important value for the treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy. This paper summarizes the role of JAK2/STAT3 signaling pathway in microglia activation and analyzes the relationship between them, in order to provide new ideas and strategies for treatment on hypoxic-ischemic encephalopathy.

KEYWORDS Hypoxic-ischemic encephalopathy; JAK2/STAT3 signaling pathway; Neuroinflammation; Microglia

小胶质细胞是惟一能长期与神经元和其他类型胶质细胞一起存在于中枢神经系统(central nervous system, CNS)的免疫细胞,呈现高度动态变化,通过自身形态和表型的改变参与神经系统的免疫反应。在发生缺血缺氧脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)时,脑组织酵解作用增强,引发代谢性酸中毒,神经元凋亡增加,脑微血管缺氧进一步加重脑组织缺血,与此同时小胶质细胞可被迅速激活,最终导致不同程度的神经系统后遗症,如小儿脑瘫、智力低下、脑水肿、惊厥、意识障碍等^[1]。在缺血缺氧致大脑小胶质细胞活化的过程中, JAK2/STAT3 信号通路起到了重要的作用。本综述将围绕参与 HIE 神经炎症反应的小胶质细胞活化,以及 JAK2/STAT3 信号

通路在此过程中发挥的作用进行阐述。

1 小胶质细胞活化与调控机制

CNS 由神经元和神经胶质细胞组成,神经胶质细胞广泛分布于 CNS 中,具有支持、营养、保护神经元的功能。小胶质细胞约占脑实质胶质细胞数量的 20%,目前学术界对其来源仍有一定的争议^[2],主导的观点认为小胶质细胞主要起源于中胚层的骨髓造血干细胞^[3],也有观点认为其起源于卵黄囊^[4-5]。小胶质细胞属单核巨噬细胞系,是定植在中枢神经系统的组织特异性巨噬细胞,它的主要功能是识别病原体,吞噬坏死或凋亡的细胞,清除受损的神经元、小且无活性的突触、组织碎片、受感染的小分子和大分子物质^[6],支持神经元和少突胶质细胞发生^[7],分泌广谱的信号分子,如细胞因子、神经递质和细胞外基质蛋白,调控神经元活动以及突触活动和功能可塑性^[8],调节 T 细胞的反应以及诱导炎症过程,维持血

脑屏障完整性^[9-10]。

小胶质细胞在缺血缺氧等病理刺激下被激活,根据活化后作用的不同,分为 M1 型(经典激活型)和 M2 型(替代激活型)两种。M1 型细胞无吞噬功能,通过分泌大量炎症介质,包括活性氧(ROS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)以及促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等)和趋化因子,对神经元产生细胞毒作用,引发脑组织炎症损伤^[11]。M2 型细胞可分为 3 个亚型:M2a、M2b 和 M2c,3 个亚型均有其独特的触发因子、表型标记、生理特征和生物学功能^[12],其中,M2a 和 M2c 抑制炎症反应,M2b 产生促炎和抗炎细胞因子^[13]。M2 型可吞噬细胞碎片或坏死神经元,分泌抗炎细胞因子如 IL-10、转化生长因子 β (TGF- β)、IL-4、IL-13 以及胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)等^[14],同时能促进少突胶质细胞分化和髓鞘再生^[15]。

小胶质细胞的活化是受到诸多因素在细胞、分子和基因水平所形成的复杂信号网络进行调控的。其活化方向是能够调节的,表型转化方向与刺激类型及相应的活化通路相关^[16-17]。不同的信号通路相互关联和影响,调控物和被调控物之间有正反馈和副反馈两种调节回路,且在不同的病理时期可由不同的信号分子发挥作用,小胶质细胞的极性随着时间的变化而变化^[18],调控机制相对复杂。涉及小胶质细胞活化的常见信号通路有 NF- κ B 信号通路、Notch 信号通路、Toll 样信号通路、AMPK 信号通路、CD200/CD200R 信号通路等^[19-21],近年来,JAK2/STAT3 信号通路在小胶质细胞活化中的调控作用日益得到研究者的重视。

2 JAK2/STAT3 信号通路概述

JAK/STAT 信号通路是条可被多种细胞因子调控的信号转导通路,在细胞的增殖、分化、凋亡、免疫和代谢调节等生物学过程中发挥着重要作用^[22-23]。该通路主要由 3 部分组成,即酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)家族、酪氨酸激酶相关受体、信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcript, STAT)家族组成,JAK 家族包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2,STAT 家族包含 7 个转录因子:STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6^[24],是个超过 30 种跨膜蛋白的超家族。这其中,JAK2/STAT3 信号通路在进化上高度保守,被认为是 JAK/STAT 信号通路中最重要的一条,基本上覆盖人类抗原提呈细胞中的促炎症细胞因子谱^[25]。

JAK2 是一种非受体酪氨酸激酶,在所有的细胞中均有表达^[26]。作为 JAK 的底物,STAT3 是一种脱核苷酸结合蛋白,其功能结构域主要包括:N-末端

结构域、螺旋-螺旋结构域、DNA 结合结构域、连接子结构域、SH2 结构域及 C 末端的激活区,广泛分布在整个大脑神经系统,可以被许多细胞因子、生长因子和其他刺激所激活,在神经炎症、胚胎发育、细胞增殖、抗凋亡、血管生成等方面发挥重要作用^[27-28]。在 JAK 家族中,JAK2 特异性激活 STAT3。膜外刺激信号传导入细胞内,致使 JAK2 激酶 C 端的酪氨酸残基磷酸化,形成 p-JAK2,进而招募 STAT3,使其磷酸化,p-STAT3 蛋白从受体上游离形成二聚体,二聚体可迅速从细胞浆进入细胞核,可结合特异性启动子序列,调控包括增殖、分化和凋亡基因的转录^[29],实现受体-JAK-STAT-靶基因激活的高效信号传导反应。

3 JAK2/STAT3 信号通路与小胶质细胞的相互作用

3.1 HIE 的病理机制

缺氧是指由于多种原因所致的动脉氧浓度低于正常;缺血是指流到细胞或器官的血流不足以维持其正常功能。由于围生期窒息、产程异常、羊水污染、胎盘异常、低孕周、围产期并发症等因素,新生儿易发生缺血缺氧性脑损害,其脑组织对缺氧十分敏感,一旦发生缺血缺氧,可能引发多种机制交互作用发生的“瀑布式”病理变化,包括神经性炎症、细胞能量代谢障碍、微血管损伤、再灌注损伤、小胶质细胞活化等,进而发生神经元凋亡、脑细胞分化和髓鞘形成延迟,影响婴幼儿大脑发育成熟。

3.2 JAK2/STAT3 信号通路介导小胶质细胞活化

已有研究表明,当发生 HIE 时,JAK2/STAT3 信号通路被激活,促进小胶质细胞活化和神经元凋亡。结扎大鼠单侧颈总动脉后,大鼠海马组织中 p-JAK2、p-STAT3 表达增加,细胞凋亡率明显升高^[30]。另一项研究显示,新生大鼠缺血缺氧后 STAT3 可能被磷酸化激活从而诱导血管内皮生长因子(VEGF)表达,推测 JAK2/STAT3 信号通路参与调控神经细胞凋亡^[31]。小鼠在缺血缺氧后,出现 p-STAT3 表达的主要区域是海马和胼胝体,在活化的小胶质细胞和星形胶质细胞中表达尤为明显^[32]。在对 STAT3 基因敲除小鼠进行缺血缺氧干预后,可发现同对照组相比,神经元特异性缺失 STAT3 的小鼠脑组织 p-STAT3 表达、大脑皮层和海马组织神经元凋亡和小胶质细胞激活都明显减少,用 JAK2 抑制剂 WP1066 干预后,可抑制 STAT3 磷酸化和小胶质细胞的激活^[33]。细胞实验证实,通过下调 JAK2/STAT3 通路磷酸化,可以减少脂多糖诱导的 BV2 小胶质细胞分泌 TNF- α 和 IL-1 β ^[34],同时可促进小胶质细胞极化为抗炎 M2 表型,改善神经细胞凋亡和变性,减轻炎症反应和脑损伤^[35]。采用 siRNA 干扰技术沉默 BV2 小

胶质细胞中 STAT3 的表达后,可减弱 β -淀粉样蛋白寡聚体引起的小胶质细胞氧化应激的水平,细胞内活性氧、NO 释放减少^[36]。由此可见,JAK2/STAT3 信号通路在缺血缺氧导致小胶质细胞活化的病理过程中起到重要作用。

3.3 活化的小胶质细胞上调 JAK2/STAT3 信号通路

静息态小胶质细胞表现为胞体较小、突起较长的分枝状,被激活的 M1 型胞体增大、突起变短或消失、细胞呈圆形或分枝回缩,并转变成一种阿米巴样的状态,通过形态的改变可判断其是否活化,小胶质细胞活化后吞噬功能及迁移作用随之增强^[37]。活化小胶质细胞迁移到脑损伤区域^[38],适度激活可发挥免疫保护作用,然而小胶质细胞过度激活则会通过分泌炎症因子,如白介素、TNF- α 、 γ -干扰素 (IFN- γ) 等,激活细胞毒性反应,介导神经炎症、神经元凋亡和脱髓鞘,破坏血脑屏障的完整性。同时可诱导 A1 星形胶质细胞生成,进而引发神经元和少突胶质细胞死亡^[39]。

炎症因子大量释放后,对 JAK2/STAT3 信号通路起到刺激作用。TNF- α 是由巨噬细胞分泌的一种小分子蛋白,能够抑制肿瘤细胞增殖,在感染部位通过促进血管内皮细胞的表达,诱导白细胞在炎症部位大量聚集,同时介导缺血缺氧损伤,能刺激中性粒细胞等炎症细胞,增加 IL-6 的表达和 JAK2、STAT3 的磷酸化^[40]。作为 IL-1 的一种亚型,IL-1 β 通过与细胞表面 IL-1 β I 型受体结合,促进炎症因子和黏附分子释放,引起 T 细胞免疫反应,IL-1 β 通过激活 JAK2/STAT3,促进 p-STAT3、胶质纤维酸性蛋白和波形蛋白的表达^[41]。IL-17 主要由活化的 T 细胞产生,家族中至少存在 6 个成员,包括 IL-17A、IL-17B~F 等,在与跨膜受体结合后,激活受体耦联的 JAK,在 STAT3 与磷酸化的受体结合后,诱发 STAT3 的 C-末端 Tyr-705 磷酸化^[42]。IL-6 作为一种具有多功能的单链糖蛋白细胞因子,IL-6 受体 (IL-6R) 分为可溶性受体 (sIL-6R) 和膜结合型受体两种,sIL-6R 在人体中广泛存在。IL-6 通过与靶细胞表面特异性受体的结合,从而诱导 gp120 形成二聚体,下游的 JAK/STAT 信号通路被激活并正反馈调节 IL-6 分泌,与其受体 subunit α 结合诱导 subunit β 的同源二聚化和 subunit β 相关的 JAK2 的磷酸化^[43]。上调后的 JAK2/STAT3 信号通路进一步促进小胶质细胞的经典激活,加重缺血缺氧导致的神经系统损伤。

3.4 下调 JAK2/STAT3 信号通路可抑制小胶质细胞活化

通过下调 JAK2/STAT3 信号通路,可抑制小胶质细胞异常活化,改善神经炎症损伤。近年来,通过

特异性阻断剂如 AG490、AZD1480 等抑制 JAK2/STAT3 信号通路,从而改善小胶质细胞活化导致的炎症损伤,成为相关研究的热点领域。作为一种人工合成的苯亚甲基丙二腈脂类衍生物,AG490 结构与酪氨酸相似,通过与受体酪氨酸酶竞争结合位点,抑制小胶质细胞内 JAK2/STAT3 磷酸化诱导的 NO 释放,进而减少细胞凋亡和炎症反应,并可减轻内皮细胞介导的血脑屏障破坏^[44]。此外,AG490 可减少活化的小胶质细胞释放的 TNF- α 和 iNOS 的表达水平,保护多巴胺能神经元^[45]。AZD1480 是 JAK1 和 JAK2 的抑制剂,在体外以剂量依赖方式抑制 STAT3 磷酸化和核转位^[46],可抑制小胶质细胞激活、巨噬细胞和 CD4 (+)T 细胞浸润,减少促炎细胞因子/趋化因子的产生,从而改善神经炎症^[47]。

细胞因子信号转导因子 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 被认为 STATs 的靶基因,其 SH-2 核心区通过与 JAK 磷酸化的酪氨酸残基结合抑制其活性,产生经典负反馈回路,特异性抑制 JAK/STAT 通路活化。SOCS1 通过结合 JAK2 的催化位点,抑制 JAK2 激酶活性,其激酶抑制区 (KIR) 充当酶的假底物^[48],SOCS1 过表达可显著抑制包括小胶质细胞在内的多种细胞的炎症反应水平,起到神经系统抗炎作用^[49]。SOCS3 是 STAT3 的负性调节因子,可抑制 IL-6 因子家族的信号传导和 CNS 免疫细胞的迁移^[50]。在小胶质细胞中,SOCS3 可以调节 IL-10 的抗炎作用,下调 LPS 诱导的 CD40 表达^[51]。中药虎杖的提取物白藜芦醇可通过多种途径间接抑制 JAK2/STAT3 信号通路,可以提高在缺氧条件下 CNS 小胶质细胞的存活率^[52-53]。

4 结语

综上所述,在大脑发生缺血缺氧时,小胶质细胞被激活,引发包括神经炎症在内的一系列级联反应,JAK2/STAT3 信号通路是其中的重要介导者。主要表现为受体接收到缺血缺氧等膜外刺激信号时,JAK2/STAT3 发生磷酸化,激活小胶质细胞,分泌大量炎症介质,加重脑组织损伤;同时在炎症因子的作用下,进一步上调 JAK2/STAT3 信号通路,正反馈活化小胶质细胞,形成恶性循环。下调 JAK2/STAT3 信号通路,减少小胶质细胞的经典激活或促进小胶质细胞极化为 M2 表型,从而发挥 CNS 抗炎修复作用,这可能是治疗 HIE 的新靶点和新策略。相信通过更深入的基础和临床研究,阐明 JAK2/STAT3 信号通路在小胶质细胞活化中的具体调控机制,进而通过相应干预,可以减轻脑组织炎症损伤,改善患儿预后,为包括小儿脑瘫在内的疾病诊疗提供新的理论依据和治疗方法。

参考文献

- [1] Calvert JW, Zhang JH. Pathophysiology of an hypoxic-ischemic insult during the perinatal period[J]. *Neurol Res*, 2005, 27(3): 246–260.
- [2] Chan WY, Kohsaka S, Rezaie P. The origin and cell lineage of microglia; new concepts[J]. *Brain Res Rev*, 2007, 53(2): 344–354.
- [3] Gomez Perdiguero E, Schulz C, Geissmann F. Development and homeostasis of "resident" myeloid cells; the case of the microglia[J]. *Glia*, 2013, 61(1): 112–120.
- [4] Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, et al. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors[J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 547–551.
- [5] Hoeffel G, Wang Y, Greter M, et al. Adult Langerhans cells derive predominantly from embryonic fetal liver monocytes with a minor contribution of yolk sac-derived macrophages[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(6): 1167–1181.
- [6] Swinnen N, Smolders S, Avila A, et al. Complex invasion pattern of the cerebral cortex by microglial cells during development of the mouse embryo[J]. *Glia*, 2013, 61(2): 150–163.
- [7] Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Goldman JE, et al. Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(6): 2231–2243.
- [8] Béchade C, Cantaut-Belarif Y, Bessis A. Microglial control of neuronal activity[J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 32.
- [9] Shemer A, Erny D, Jung S, et al. Microglia plasticity during health and disease: an immunological perspective[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(10): 614–624.
- [10] Mathiisen TM, Lehre KP, Danbolt NC, et al. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: An electron microscopic 3D reconstruction[J]. *Glia*, 2010, 58(9): 1094–1103.
- [11] Mosher KI, Wyss-Coray T. Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4): 594–604.
- [12] Kabba JA, Xu Y, Christian H, et al. Microglia; housekeeper of the central nervous system[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(1): 53–71.
- [13] Bell-Temin H, Culver-Cochran AE, Chaput D, et al. Novel molecular insights into classical and alternative activation states of microglia as revealed by stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC)-based Proteomics[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2015, 14(12): 3173–3184.
- [14] Xiong XY, Liu L, Yang QW. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 142: 23–44.
- [15] Miron VE, Boyd A, Zhao JW, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(9): 1211–1218.
- [16] Zhang X, Dong H, Zhang S, Lu S, et al. Enhancement of LPS-induced microglial inflammation response via TLR4 under high glucose conditions[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(4): 1571–1581.
- [17] Ladwig A, Walter HL, Hucklenbroich J, et al. Osteopontin augments M2 microglia response and separates M1- and M2-polarized microglial activation in permanent focal cerebral ischemia[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 7189421.
- [18] Hu X, Li P, Guo Y, et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 3063–3070.
- [19] Kirkley KS, Popichak KA, Afzali MF, et al. Microglia amplify inflammatory activation of astrocytes in manganese neurotoxicity[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 99.
- [20] Zeng WX, Han YL, Zhu GF, et al. Hypertonic saline attenuates expression of Notch signaling and proinflammatory mediators in activated microglia in experimentally induced cerebral ischemia and hypoxic BV-2 microglia[J]. *BMC Neurosci*, 2017, 18(1): 32.
- [21] Ren Y, Ye M, Chen S, et al. CD200 Inhibits inflammatory response by promoting KATP channel opening in microglia cells in parkinson's disease[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 1733–1741.
- [22] Dodington DW, Desai HR, Woo M. JAK/STAT-emerging players in metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(1): 55–65.
- [23] Wang G, Zhang B, Wang Y, et al. Crocin promotes apoptosis of human skin cancer cells by inhibiting the JAK/STAT pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 5079–5084.
- [24] Rane SG, Reddy EP. Janus kinases: components of multiple signaling pathways[J]. *Oncogene*, 2000, 19(49): 5662–5679.
- [25] Liu WH, Liu JJ, Wu J, et al. Novel mechanism of inhibition of dendritic cells maturation by mesenchymal stem cells via interleukin-10 and the JAK1/STAT3 signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55487.
- [26] 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.
- [27] Nabavi SM, Ahmed T, Nawaz M, et al. Targeting STATs in neuroinflammation: The road less traveled[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 141: 73–84.
- [28] Park GB, Kim D. MicroRNA-503-5p Inhibits the CD97-mediated JAK2/STAT3 pathway in metastatic or paclitaxel-resistant ovarian cancer cells[J]. *Neoplasia*, 2019, 21(2): 206–215.
- [29] Planas AM, Gorina R, Chamorro A. Signalling pathways mediating inflammatory responses in brain ischaemia[J]. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(Pt6): 1267–1270.
- [30] 侯立维, 孔丽娜, 杜开先. 外源性胆红素对缺血缺氧性脑损伤大鼠认知功能及海马组织中蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导子与激活子 3/B 细胞淋巴瘤基因-2 通路的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2018, 35(12): 1052–1057.
- [31] HOU LW, KONG LN, DU KX. Effect of exogenous bilirubin on cognitive function and Janus activated kinase-2/signal transducer and activator 3/B-cell lymphoma 2 pathway in hippocampal tissue of rats with hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Xin Xiang Yi Xue Yuan Xue Bao*, 2018, 35(12): 1052–1057. Chinese.
- [32] 邓睿, 赵凤艳, 张莉, 等. 新生大鼠缺氧缺血性脑损伤时脑组织 STAT3 信号通路的作用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(1): 78–84.
- [33] DENG R, ZHAO FY, ZHANG L, et al. Role of STAT3 signaling pathway in hypoxic-ischemic brain damage of neonatal rats[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2016, 18(1): 78–84. Chinese.
- [34] Shrivastava K, Llovera G, Recasens M, et al. Temporal expression of cytokines and signal transducer and activator of transcription factor 3 activation after neonatal hypoxia/ischemia in mice[J]. *Dev Neurosci*, 2013, 35(2–3): 212–225.
- [35] Hristova M, Rocha-Ferreira E, Fontana X, et al. Inhibition of Sig-

- nal Transducer and Activator of transcription 3 (STAT3) reduces neonatal hypoxic-ischaemic brain damage[J]. *J Neurochem*, 2016, 136(5):981-994.
- [36] Wang LC, Liao LX, Zhao MB, et al. Protosapannin A exerts anti-neuroinflammatory effect by inhibiting JAK2-STAT3 pathway in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia[J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(9):674-679.
- [37] Ding Y, Qian J, Li H, et al. Effects of SC99 on cerebral ischemia-perfusion injury in rats: Selective modulation of microglia polarization to M2 phenotype via inhibiting JAK2-STAT3 pathway[J]. *Neurosci Res*, 2019, 142:58-68.
- [38] 郭秀美, 官志忠. siRNA 沉默 STAT3 后降低 A β 寡聚体诱导的小胶质细胞氧化应激的水平[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(9):778-781.
- GUO XM, GUAN ZZ. Inhibition of STAT3 with siRNA reduces the level of oxidative stress in microglia induced by beta amyloid[J]. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2018, 35(9):778-781. Chinese.
- [39] Li T, Pang S, Yu Y, et al. Proliferation of parenchymal microglia is the main source of microgliosis after ischaemic stroke[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 12):3578-3588.
- [40] Boscia F, Esposito CL, Casamassa A, et al. The isolectin IB4 binds RET receptor tyrosine kinase in microglia[J]. *J Neurochem*, 2013, 126(4):428-436.
- [41] Lidded SA, Gattenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. *Nature*, 2017, 541(7638):481-487.
- [42] Li H, Zhang X, Gao L, et al. TNF- α is upregulated in subacute thyroiditis and stimulates expression of miR-155-5p in thyroid follicle cells[J]. *Discov Med*, 2018, 26(142):67-77.
- [43] 刘敬贤, 夏永智, 王富贵, 等. IL-1 β 通过 JAK2-STAT3 促进大鼠脊髓损伤后胶质瘢痕形成[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(5):668-675.
- LIU JX, XIA YZ, WANG FG, et al. IL-1 β promotes glial scar formation after spinal cord injury in rats by JAK2-STAT3[J]. *Ji Chu Yi Xue Yu Lin Chuang*, 2017, 37(5):668-675. Chinese.
- [44] Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, et al. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1):23.
- [45] Kim J, Won JS, Singh AK, et al. STAT3 regulation by S-nitrosylation; implication for inflammatory disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(16):2514-2527.
- [46] 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.
- [47] Huang C, Ma R, Sun S, et al. JAK2-STAT3 signaling pathway mediates thrombin-induced proinflammatory actions of microglia in vitro[J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 204(1-2):118-125.
- [48] Hedvat M, Huszar D, Herrmann A, et al. The JAK2 inhibitor AZD1480 potently blocks Stat3 signaling and oncogenesis in solid tumors[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(6):487-497.
- [49] Qin H, Buckley JA, Li X, et al. Inhibition of the JAK/STAT pathway protects against α -synuclein-induced neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(18):5144-5159.
- [50] Doti N, Scognamiglio PL, Madonna S, et al. New mimetic peptides of the kinase-inhibitory region (KIR) of SOCS1 through focused peptide libraries[J]. *Biochem J*, 2012, 443(1):231-240.
- [51] Kim JH, Jou I, Joe EH. Suppression of miR-155 expression in IFN- γ -treated astrocytes-treated astrocytes and microglia by DJ-1: A possible mechanism for maintaining SOCS1 expression[J]. *Exp Neurobio*, 2014, 23(2):148-154.
- [52] Baker BJ, Akhtar LN, Benveniste EN. SOCS1 and SOCS3 in the control of CNS immunity[J]. *Trends Immunol*, 2009, 30(8):392-400.
- [53] Qin H, Wilson CA, Roberts KL, et al. IL-10 inhibits lipopolysaccharide-induced CD40 gene expression through induction of suppressor of cytokine signaling-3[J]. *J Immunol*, 2006, 177(11):7761-7771.
- [54] Kim C, Baek SH, Um JY, et al. Resveratrol attenuates constitutive STAT3 and STAT5 activation through induction of PTPe and SHP-2 tyrosine phosphatases and potentiates sorafenib-induced apoptosis in renal cell carcinoma[J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17:19.
- [55] 邱光钰, 李文强. 白藜芦醇对脑小胶质细胞缺氧损伤的保护机制研究[J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(6):512-514.
- QIU GY, LI WQ. Protective mechanism of Resveratrol on hypoxia injury of brain microglia[J]. *Nei Ke Ji Wei Zhong Zheng Za Zhi*, 2017, 23(6):512-514. Chinese.

(收稿日期:2019-04-15 本文编辑:王宏)