

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.29.002

## JAK2/STAT3 信号通路在蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的作用\*

庞金伟<sup>1</sup>, 陈义天<sup>2#</sup>, 杨 萍<sup>3</sup>, 彭建华<sup>1</sup>, 陈礼刚<sup>1</sup>, 江 涌<sup>1△</sup>

(1. 西南医科大学附属医院神经外科, 四川泸州 646000; 2. 苏州大学医学部, 江苏苏州 215006;  
3. 西南医科大学附属医院心内科, 四川泸州 646000)

**[摘要]** **目的** 探讨酪氨酸激酶/信号传导和转录激活子(JAK2/STAT3)信号通路在小鼠蛛网膜下腔出血(SAH)后早期脑损伤(EBI)中的作用及可能机制。**方法** 运用血管内穿刺法建立小鼠SAH模型。健康雄性C57BL/6J小鼠55只随机分为对照组(Control组,  $n=15$ )、手术+生理盐水组(SAH+Saline组,  $n=21$ )、手术+JAK2抑制剂组(SAH+AG490组,  $n=19$ )。SAH+AG490组小鼠伤后立即给予AG490腹腔注射, SAH+Saline组腹腔注射等量生理盐水。24 h后运用疲劳转棒实验评价小鼠的神经功能;运用原位末端标记法检测神经细胞凋亡情况;运用蛋白质印迹法分析SAH后小鼠脑组织t-JAK2、p-JAK2、t-STAT3、p-STAT3的蛋白表达;运用酶联免疫吸附试验分析SAH后小鼠脑组织炎症细胞因子白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6及肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的表达情况。**结果** 与Control组比较, SAH+Saline组小鼠出现明显的神经细胞凋亡( $P<0.05$ ), 平衡运动功能明显降低, 转棒时间明显缩短( $P<0.05$ );进一步研究发现, JAK2和STAT3蛋白磷酸化水平升高( $P<0.05$ ), 下游炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6及TNF- $\alpha$ 的表达水平明显升高( $P<0.05$ )。与SAH+Saline组比较, SAH+AG490组小鼠脑组织JAK2和STAT3磷酸化水平明显降低( $P<0.05$ ), 炎症因子IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 及IL-6的表达水平明显降低( $P<0.05$ ), 小鼠神经细胞凋亡明显减少( $P<0.05$ ), 神经功能障碍明显减轻( $P<0.05$ )。**结论** 小鼠SAH后早期JAK2/STAT3信号通路激活可能参与了EBI的发生、发展过程, 其机制可能与调控SAH后早期的神经炎症反应有关。

**[关键词]** 蛛网膜下腔出血; 脑损伤; JAK2/STAT3通路; 神经炎症

**[中图分类号]** R651.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)29-3730-05

### The involvement of JAK2 / STAT3 signaling pathway in early brain injury after subarachnoid hemorrhage\*

PANG Jinwei<sup>1</sup>, CHEN Yitian<sup>2#</sup>, YANG Ping<sup>1</sup>, PENG Jianhua<sup>1</sup>, CHEN Ligang<sup>1</sup>, JIANG Yong<sup>1△</sup>

(1. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. School of Medicine, Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215006, China; 3. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the involvement and possible mechanism of janus-activated kinase/signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2/STAT3) signaling pathway in early brain injury (EBI) after subarachnoid hemorrhage (SAH) in mice. **Methods** Experimental mice SAH model was established by using intravascular puncture method. A total of 55 healthy male C57BL/6J mice were randomly divided into the control group ( $n=15$ ), the SAH+Saline group ( $n=21$ ), and the SAH+JAK2 inhibitor AG490 group (SAH+AG490 group,  $n=19$ ). The AG490 was administrated immediately to mice in the SAH+Saline group via intraperitoneal injection after the onset of SAH. Mice in the SAH+Saline group received equal amount of saline instead. Twenty-four hours after establishment of SAH model, rotarod test was used to evaluate mice neural motor function; TUNEL staining was used to detect neurons apoptosis. Western blot was used to analyse the protein expressions of t-JAK2, p-JAK2, t-STAT3 and p-STAT3. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the inflammation cytokines release, including IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  after SAH. **Results** Compared with the control group, mice in the SAH+Saline group displayed significant neural apoptosis and neural motor dysfunctions ( $P<0.05$ ), and the length of RR time was decreased ( $P<0.05$ ). Further investigation found that JAK2 and STAT3 phosphorylation dramatically increased, while the release of IL-1 $\beta$ ,

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81371319, 81771278), 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(17PJ076), 泸州市人民政府-西南医科大学战略合作项目(2016LZXNYD-Z02, 2016LZXNYD-J12), 西南医科大学科研项目(16XYJC0195)。 作者简介: 庞金伟(1987-), 住院医师, 硕士, 主要从事颅脑创伤及脑血管病研究。 # 共同第一作者: 陈义天(1995-), 住院医师, 本科, 主要从事基础医学实验方面的研究。

△ 通信作者, E-mail: Jiangy0708@163.com。

IL-6 and TNF- $\alpha$  also significantly increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the SAH + Saline group, mice brain JAK2 and STAT3 phosphorylation levels were significantly decreased in the SAH + AG490 group ( $P < 0.05$ ), the inflammatory cytokines including IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  were also significantly reduced ( $P < 0.05$ ). Simultaneously, the neural apoptosis was significantly reduced, while the mice neural dysfunctions were significantly alleviated ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The activation of JAK2/STAT3 signaling pathway may participate in the occurrence and development of EBI after SAH, the underlying mechanism may be associated with regulating the neuroinflammatory response after SAH.

**[Key words]** subarachnoid hemorrhage; brain injuries; JAK2/STAT3 pathway; inflammation

酪氨酸激酶/信号传导和转录激活子(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路家族是机体内大部分细胞因子发挥其生物学功能的重要通路<sup>[1]</sup>。JAK2/STAT3 通路是该家族中最保守的一条,其与中枢神经系统炎症、氧化应激等病理生理过程关系密切<sup>[2-3]</sup>。在创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)<sup>[4]</sup>、局部脑缺血<sup>[5]</sup>等疾病中都发现 JAK2/STAT3 信号通路对神经功能预后具有重要影响。然而,该通路在蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)后的作用尚不清楚。本研究拟通过运用血管内穿刺法构建小鼠 SAH 模型并给予特异性 JAK2 抑制剂 AG490 干预,应用蛋白定量方法分析 SAH 后早期 JAK2、STAT3 蛋白表达及磷酸化程度,并运用多种技术手段分析 SAH 后早期脑损伤(early brain injury, EBI)的变化情况,明确 JAK2/STAT3 信号通路是否参与 SAH 后 EBI 的发生、发展过程,旨在为寻找 SAH 后 EBI 治疗的新靶点提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物与分组** 实验动物购自西南医科大学实验动物中心[实验动物合格证:SCXK(川)2013-17;实验动物使用许可证:SYXK(川)2013-065],小鼠饲养于清洁级动物房,自由饮食。12 h 光暗交替,环境温度(22.0 $\pm$ 0.5) $^{\circ}$ C,相对湿度 55%~60%。所有实验操作遵循西南医科大学实验动物操作规程,并经动物实验伦理委员会批准。体质量 18~20 g,年龄 8~10 周的健康成年雄性 C57BL/6J 小鼠共 55 只,随机分为对照组(Control 组,  $n=15$ )、手术+生理盐水组(SAH+Saline 组,  $n=21$ ,死亡 6 只)、手术+JAK2 抑制剂组(SAH+AG490 组,  $n=19$ ,死亡 4 只)。其中每组随机选取 5 只制作脑组织冰冻切片,5 只用于蛋白质印迹法(Western blot)检测,5 只用于酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。

**1.1.2 实验试剂** JAK2(17670-1-AP)、STAT3(10253-2-AP)购自武汉三鹰生物技术有限公司;p-JAK2(xy-3206R)购自上海信裕生物技术有限公司;GAPDH(FL-335)、p-STAT3(sc-8059)购自美国 Santa Cruze 公司;AG490(T3434-25MG)购自美国 Sigma 公司;通用型免疫组织化学试剂盒(SP9000)购自中杉

金桥生物技术有限公司;ELISA 试剂盒白细胞介素(IL)-1 $\beta$ (EK0393)、IL-6(EK0412)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ,EK0526)购自武汉博士德生物技术有限公司。原位末端标记法(TUNEL)试剂盒(11684817910)购自罗氏公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 小鼠 SAH 模型建立及给药** 小鼠术前禁食、禁饮 6 h,1%戊巴比妥 50 mg/kg 腹腔注射麻醉,参照文献[6]:使用血管内穿刺法刺破右侧大脑中动脉和大脑前动脉分叉处建立小鼠 SAH 模型,穿刺成功后小鼠出现明显的库欣反应。Control 组小鼠除不刺破血管外,其他操作同手术组。将建模后的小鼠置于消毒鼠笼中复苏并腹腔注射青霉素预防感染。SAH+AG490 组小鼠于伤后立即腹腔注射 AG490 5 mg/kg, SAH+Saline 组小鼠给予等量生理盐水腹腔注射。24 h 后处死小鼠,参考文献[7]:SAH 评分小于 8 分的小鼠和死亡小鼠立即随机补充。

**1.2.2 小鼠运动神经功能评分** 参考文献[8]:运用转棒实验(rotarod test, RR)测定小鼠运动神经功能,计算各组小鼠平均转棒时间,评价 SAH 后小鼠神经功能的变化。建模前按照小鼠平均转棒时间基线水平将小鼠随机分到 Control 组、SAH+Saline 组、SAH+AG490 组,确保各组小鼠平均转棒时间基线水平基本一致( $n=15$ )。采用双盲法分别测量 SAH 后各组小鼠的平均转棒时间结果,并进行统计学分析。

**1.2.3 Western blot 检测小鼠脑组织 JAK2 和 STAT3 的表达和磷酸化水平:**取各组新鲜小鼠右侧大脑半球组织,按照碧云天 RIPA 试剂盒说明书提取总蛋白后行二喹啉甲酸(BCA)法蛋白定量( $n=5$ )。取等量蛋白行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶电泳后,半干法将蛋白质转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上。5%脱脂奶粉室温封闭 1 h, t-JAK2、t-STAT3、p-JAK2、p-STAT3 及三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)一抗(1:500)4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。TBST(pH=7.6)洗膜 3 次,每次 5 min。辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(1:3000)室温孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次,每次 5 min。电化学发光(ECL)试剂盒显色,Image Lab 4.0 软件分析目的条带与内参条带(GAPDH)的灰度值分别表示 t-JAK2、t-STAT3、p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达水平。

**1.2.4 免疫组织化学染色检测小鼠脑组织 p-JAK2 和 p-STAT3 的表达** 常规制作各组小鼠脑组织冰冻切片( $n=5$ ), p-JAK2 和 p-STAT3 的免疫组织化学染色采用链霉素亲和素-生物素-过氧化酶复合物(SABC)法,操作按照中杉金桥生物技术有限公司的通用型免疫组织化学试剂盒 SP9000 说明书进行。p-JAK2、p-STAT3 一抗浓度为 1:100。二氨基联苯胺(DAB)染色后用苏木精复染,然后脱水、二甲苯透明、封片。每张切片随机选取 5 个不同视野( $\times 400$ )计算 p-JAK2、p-STAT3 阳性细胞比例。细胞质和细胞核呈黄色或棕黄色判为阳性细胞。

**1.2.5 ELISA 分析受伤脑组织 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达** 取 1.2.3 中各组小鼠左侧大脑半球提取蛋白进行 ELISA 检测( $n=5$ )。IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达水平运用博士德公司的 ELISA 检测试剂盒检测,操作按照说明书进行。

**1.2.6 TUNEL 染色分析受伤脑组织神经细胞凋亡情况** 取各组小鼠脑组织常规冰冻切片进行神经细胞凋亡监测( $n=5$ )。SAH 后小鼠神经细胞凋亡情况运用罗氏公司的 TUNEL 试剂盒(货号:11684817910)进行检测,操作按照说明书进行。每张切片随机选取 5 个不同视野( $\times 400$ )计算,细胞核呈蓝色,TUNEL 阳性细胞核呈绿色。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析,正态分布计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

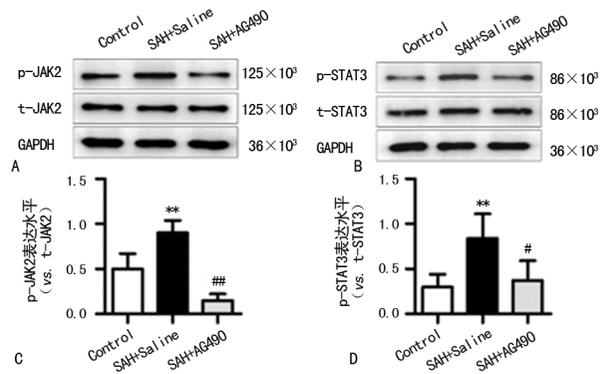
## 2 结果

**2.1 SAH 后脑组织 t-JAK2、t-STAT3、p-JAK2、p-STAT3 蛋白的表达** t-JAK2、t-STAT3 在各组小鼠脑组织中的表达情况无明显差异,但是与 Control 组比较,SAH+Saline 组小鼠脑组织 p-JAK2、p-STAT3 表达明显增加( $P < 0.01$ );与 SAH+Saline 组比较,SAH+AG490 组小鼠脑组织 p-JAK2、p-STAT3 表达明显降低( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),见图 1。

**2.2 SAH 后小鼠脑组织 p-JAK2、p-STAT3 阳性细胞数** Control 组小鼠脑组织可见少量表达 p-JAK2、p-STAT3 的细胞;与 Control 组比较,SAH+Saline 组小鼠脑组织表达 p-JAK2、p-STAT3 的细胞百分比明显增加( $P < 0.01$ );与 SAH+Saline 组比较,SAH+AG490 组小鼠脑组织表达 p-JAK2、p-STAT3 的细胞百分比明显减少( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),见图 2。

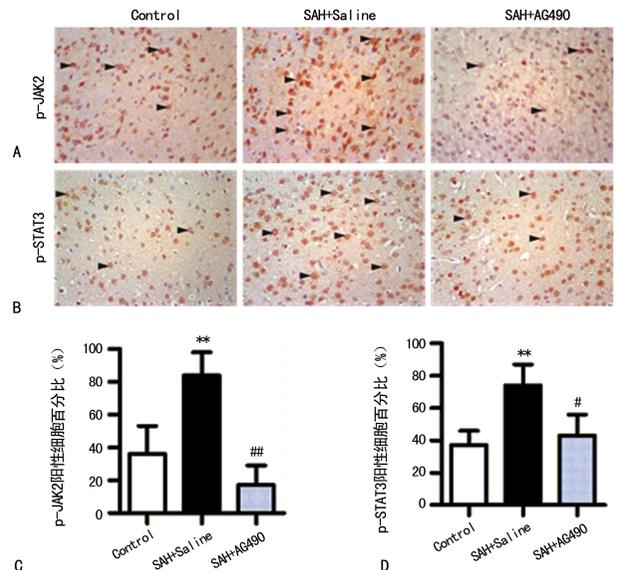
**2.3 SAH 后小鼠脑组织 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达情况** Control 组小鼠脑组织可见少量 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达;与 Control 组比较,SAH+Saline 组小鼠脑组织 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达水平明显升高( $P < 0.01$ );与 SAH+Saline 组比较,SAH+AG490 组小鼠脑组织 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达水平

明显降低( $P < 0.05$ ),见图 3。



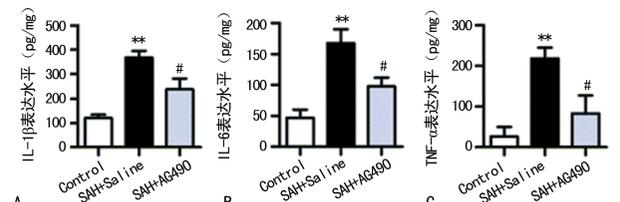
A、B: 各组小鼠脑组织 t-JAK2、p-JAK2、t-STAT3 和 p-STAT3 的表达情况; C、D: 各组小鼠脑组织 p-JAK2 和 p-STAT3 表达水平分析; \* :  $P < 0.01$ , 与 Control 组比较; # :  $P < 0.05$ , # :  $P < 0.01$ , 与 SAH+Saline 组比较

图 1 SAH 后各组小鼠脑组织 t-JAK2、t-STAT3、p-JAK2 及 p-STAT3 蛋白表达情况



A、B: 各组小鼠脑组织 p-JAK2 和 p-STAT3 的免疫组织化学情况( $\times 400$ ); 黑色箭头: 指示阳性细胞; C、D 各组小鼠脑组织 p-JAK2 和 p-STAT3 的阳性细胞计数情况; \* :  $P < 0.01$ , 与 Control 组比较; # :  $P < 0.05$ , # :  $P < 0.01$ , 与 SAH+Saline 组比较

图 2 SAH 后各组小鼠脑组织 p-JAK2 和 p-STAT3 的免疫组织化学染色结果

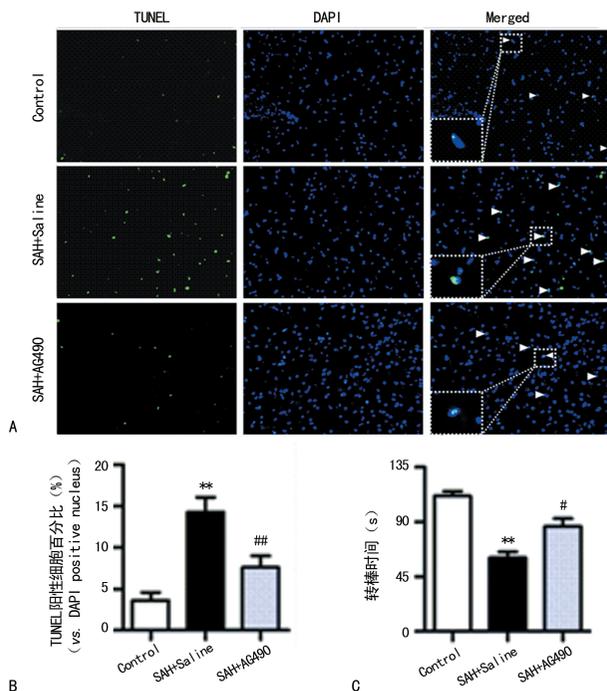


A: IL-1 $\beta$  的表达情况; B: IL-6 的表达情况; C: TNF- $\alpha$  的表达情况; \* :  $P < 0.01$ , 与 Control 组比较; # :  $P < 0.05$ , 与 SAH+Saline 组比较

图 3 SAH 后各组小鼠脑组织炎症因子的表达情况

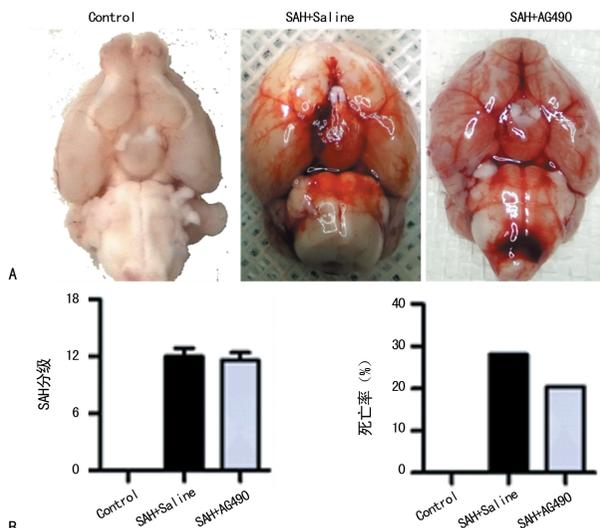
**2.4 SAH 后对小鼠 RR 和神经细胞凋亡的影响** SAH 后小鼠神经细胞凋亡明显增加,出现了明显的神经功能障碍;与 Control 组比较,SAH+Saline 组

TUNEL 染色阳性细胞百分比明显增加 ( $P < 0.01$ )；与 SAH + Saline 组比较, SAH + AG490 组小鼠 TUNEL 染色阳性细胞百分比明显减少 ( $P < 0.01$ )。与 Control 组比较, SAH + Saline 组小鼠转棒时间明显缩短 ( $P < 0.01$ )；与 SAH + Saline 组比较, SAH + AG490 组小鼠转棒时间明显改善 ( $P < 0.05$ )，见图 4。



A、B: 各组小鼠脑组织神经细胞凋亡情况 ( $\times 400$ )，C: 各组小鼠转棒时间情况；\*\* :  $P < 0.01$ , 与 Control 组比较；# :  $P < 0.05$ , ## :  $P < 0.01$ , 与 SAH + Saline 组比较

图 4 SAH 后各组小鼠神经元凋亡和神经功能变化情况



A: 脑组织肉眼观；B: 各组小鼠 SAH 分级情况；C: 各组小鼠死亡率情况

图 5 各组小鼠 SAH 严重程度及死亡率情况

**2.5 小鼠死亡率及 SAH 分级情况** Control 组无小鼠死亡, SAH + Saline 组小鼠死亡率为 28.6% (6/21), SAH + AG490 组小鼠死亡率为 21.0% (4/19), 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。SAH + AG490 组小

鼠 SAH 分级为  $14.74 \pm 1.26$ , SAH + Saline 组小鼠 SAH 分级为  $14.67 \pm 1.33$ , 两组小鼠 SAH 分级无明显差异 ( $P > 0.05$ )，见图 5。

### 3 讨论

SAH 通常由颅内动脉瘤破裂出血引起, 是神经外科最常见的急危重症之一, 具有高发生率、高致残率和高致死率的特点<sup>[9]</sup>。尽管患者的神经功能预后与初次出血直接相关, 约 1/6 的患者死于首次出血<sup>[10]</sup>, 继发性脑损伤同样对患者的神经功能预后具有重要影响。由于 SAH 后的死亡病例主要集中在出血后的 72 h 之内, 特别是初次出血后 48 h 内的死亡率竟高达 33%<sup>[11]</sup>, 因此有学者提出了 EBI 的概念, 并指出 EBI 是影响患者预后的至关重要的因素。EBI 是指 SAH 后 72 h 内发生的包括颅内压升高、脑水肿、血脑屏障破坏、氧化应激和神经元凋亡等病理改变在内的一个复杂的病理生理过程<sup>[12]</sup>。其中神经炎症反应是加重 SAH 后 EBI 的重要因素<sup>[13]</sup>。SAH 后的红细胞裂解产物等可以激活星形胶质细胞、小胶质细胞等, 可以释放大量的炎症因子。一方面, 这些炎症因子可以导致脑血管痉挛、血脑屏障破坏、神经元凋亡和白质损伤等病理改变; 另一方面, 释放的炎症因子可以进一步活化相关的信号通路增加更多的炎症因子释放, 从而形成一个恶性循环<sup>[14]</sup>。

JAK/STAT 信号通路是机体内重要的信号转导通路, 广泛参与生长发育、细胞间信号转导调控等各个环节中<sup>[1]</sup>。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, 其在神经炎症反应、氧化应激等病理生理过程中都具有重要的调控作用<sup>[2]</sup>。研究证实, 在 TBI 后, JAK2/STAT3 信号通路活化导致脑组织内星形胶质细胞和小胶质细胞等炎症细胞活化, 释放大量的促炎因子, 并最终导致脑水肿、血脑屏障破坏、神经元凋亡等后果, 从而加重 TBI 后的继发性脑损伤<sup>[4]</sup>。此外, JAK2/STAT3 信号通路活化后导致的炎症因子释放可以进一步激活该通路, 从而形成一个恶性循环。在 TBI 中, 研究发现 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子可以增加 JAK2 的磷酸化水平, 从而启动下游的 STAT3 等信号分子的活化, 增加 STAT3 的磷酸化和入核水平, 进一步促进 IL-6、TNF- $\alpha$  的表达, 从而进一步加重 TBI 后的继发性脑损伤<sup>[15-16]</sup>。

和 TBI 一样, 神经炎症反应也是 SAH 后 EBI 中的重要因素<sup>[17]</sup>。为了探寻 JAK2/STAT3 信号通路在 SAH 后 EBI 中的作用, 本研究利用血管内穿刺法制备小鼠 SAH 模型, 分析了 SAH 后早期 JAK2/STAT3 信号通路活化情况, 并运用 ELISA 检测了 SAH 后早期炎症因子释放情况, 以探讨 JAK2/STAT3 信号通路是否调控 SAH 后早期的神经炎症反应, 从而加重 EBI 的发生和发展过程。结果显示: SAH 后早期小鼠神经细胞凋亡增加, 神经功能下降

明显。进一步研究发现, JAK2、STAT3 蛋白的磷酸化水平明显升高, 下游炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达水平明显升高。运用 JAK2 特异性抑制剂 AG490 后, 笔者发现 JAK2、STAT3 的磷酸化水平与促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达水平均明显下降, 小鼠神经细胞凋亡和神经功能障碍明显减轻。提示 JAK2/STAT3 信号通路参与了 SAH 后 EBI 的过程。其机制可能与 JAK2/STAT3 信号通路活化后促进炎症因子的释放, 从而加重神经细胞的凋亡有关, 合理阻断 JAK2/STAT3 信号通路对小鼠 SAH 后的继发性脑损伤有一定的保护作用。

值得注意的是, 本实验仅对 SAH 后 24 h 内 JAK2/STAT3 信号通路的活化及其对早期神经细胞凋亡的情况进行了研究, 研究尚不够深入。下一步研究准备探讨 JAK2/STAT3 通路在 SAH 后活化的时间窗, 从而探讨其在 SAH 后早期及迟发性的继发性脑损伤中的作用机制。期待通过对 JAK2/STAT3 通路的进一步研究, 能为 SAH 的继发性脑损伤的治疗寻找新的靶点提供新的理论依据。

## 参考文献

- [1] JERE S W, ABRAHAMSE H, HOURELD N N. The JAK/STAT signaling pathway and photobiomodulation in chronic wound healing[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 38: 73-79.
- [2] ZENG K W, WANG S, DONG X, et al. Sesquiterpene dimer (DSF-52) from *Artemisia argyi* inhibits microglia-mediated neuroinflammation via suppression of NF- $\kappa$ B, JNK/p38 MAPKs and Jak2/Stat3 signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(3): 298-306.
- [3] SONG B, JIN H, YU X, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates oxidative stress and VSMC proliferation via the JAK2/STAT3/SOCS3 and profilin-1/MAPK signaling pathways[J]. *Regul Pept*, 2013, 185: 44-51.
- [4] 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.
- [5] HU G, DU X, LI Y, et al. Inhibition of cerebral ischemia/reperfusion injury-induced apoptosis: nicotiflorin and JAK2/STAT3 pathway[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(1): 96-102.
- [6] MUROI C, FUJIOKA M, OKUCHI K, et al. Filament perforation model for mouse subarachnoid hemorrhage: surgical-technical considerations [J]. *Br J Neurosurg*, 2014, 28: 722-732.
- [7] SUGAWARA T, Ayer R, JADHAV V, et al. A new grading system evaluating bleeding scale in filament perforation subarachnoid hemorrhage rat model[J]. *J Neurosci Methods*, 2008, 167(2): 327-334.
- [8] PANG J, WU Y, PENG J, et al. Potential implications of Apolipoprotein E in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage: involvement in the modulation of blood-brain barrier integrity[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 56030-56044.
- [9] ETMINAN N. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage—status quo and perspective[J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(3): 167-170.
- [10] MUKHTAR T K, MOLYNEUX A J, HALL N, et al. The falling rates of hospital admission, case fatality, and population-based mortality for subarachnoid hemorrhage in England, 1999-2010 [J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(3): 698-704.
- [11] SEHBA F A, HOU J, PLUTA R M, et al. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. *Prog Neurobiol*, 2012, 97(1): 14-37.
- [12] KAMP M A, DIBUE M, ETMINAN N, et al. Evidence for direct impairment of neuronal function by subarachnoid metabolites following SAH [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013, 155(2): 255-260.
- [13] WU A, LIU R, DAI W, et al. Lycopene attenuates early brain injury and inflammation following subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 14316-14322.
- [14] PROVENCIO J J. Inflammation in subarachnoid hemorrhage and delayed deterioration associated with vasospasm: a review [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2013, 115: 233-238.
- [15] KIM B K, HAONG-YEN P T, SHIN E J, et al. IL-6 attenuates trimethyltin-induced cognitive dysfunction via activation of JAK2/STAT3, M1 mAChR and ERK signaling network[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(6): 1348-1360.
- [16] LI T, WU S, ZHANG H, et al. Activation of nicotinic receptors inhibits TNF- $\alpha$ -Induced production of pro-inflammatory mediators through the JAK2/STAT3 signaling pathway in Fibroblast-Like synoviocytes[J]. *Inflammation*, 2015, 38(4): 1424-1433.
- [17] LI J, CHEN J, MO H, et al. Minocycline protects against NLRP3 Inflammasome-Induced inflammation and P53-Associated apoptosis in early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2668-2678.

(收稿日期: 2018-05-18 修回日期: 2018-06-26)