

· 研究进展 ·

基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨缺血性脑卒中
发病机制及中药干预研究进展刘瑶瑶^{1,2}, 王琪^{1,2}, 侯子文^{1,2}, 李澎^{1,2*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 301617; 2. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要 缺血性脑卒中(IS)是由于脑部血管突然阻塞导致脑组织损伤的疾病,可产生不可逆的局部神经功能缺失,严重威胁患者的生命健康。目前临床上针对该病尚无特别有效的治疗方法。Janus 激酶 2 (JAK2)/信号转导与转录激活因子 3(STAT3)信号通路是影响 IS 发生发展的关键通路。中药可通过调节 JAK2/STAT3 信号通路发挥神经保护作用,已成为探索治疗 IS 的新兴方向。本文以 JAK2/STAT3 信号通路为切入点,详细综述了该信号通路对炎症反应、细胞凋亡、细胞增殖分化、血管生成等 IS 病理过程的调控作用,并分析近年来中药调控此信号通路干预 IS 的研究进展,探讨中药单体化合物、中药复方及注射液在改善 IS 症状、促进神经功能恢复的潜力,从而揭示中药的作用靶点,为临床治疗 IS 提供一定的理论参考。

关键词 缺血性脑卒中; JAK2/STAT3 信号通路; 作用机制; 中医药; 研究进展

中图分类号: R255.2

文献标识码: A

文章编号: 1002-2392(2026)04-0112-07

DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.260086

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是导致全球死亡和长期残疾的主要原因之一,每年死亡人数高达 550 万,已成为严重威胁人类健康的慢性非传染性疾病^[1]。IS 是最常见的脑卒中形式,约占所有脑卒中的 81.9%^[2]。目前,西医学对 IS 的治疗手段主要包括静脉溶栓和血管内血栓切除术,但由于治疗时间窗口窄、治疗费用高及术后易遗留后遗症等因素,严重影响患者的生活质量和预后^[3]。近年来,中药因其安全性高、副作用小、精准有效等特点,在临床上治疗 IS 具有独特优势。Janus 激酶 2(JAK2)/信号转导与转录激活因子 3(STAT3)信号通路在脑缺血状态下被抑制或激活后可对多种细胞因子做出相应反应,与 IS 的发生发展密切相关^[4]。研究发现,中药可通过抑制或激活 JAK2/STAT3 信号通路调控炎症因子、凋亡蛋白、血管内皮生长因子(VEGF)等,抑制 IS 炎症反应、细胞凋亡及氧化应激,促进 IS 细胞增殖分化及血管生成,改善 IS 导致的脑损伤^[5-7]。本文以此为切入点,归纳总结

了 JAK2/STAT3 信号通路在 IS 中的作用机制及其中药干预的研究进展,以期为 IS 临床治疗及后续的科研工作提供一定的思路。

1 JAK2/STAT3 信号通路

JAK2/STAT3 信号通路主要由 JAK2、下游信号分子 STAT3 和酪氨酸激酶相关受体三部分组成。JAK2 是 JAK 家族的主要调节因子之一,能使细胞因子表面受体和具有 SH2 结构域的多个信号分子磷酸化。STAT3 是 JAK2 的下游靶标,可通过介导相关细胞因子的表达,参与炎症反应、细胞凋亡、增殖分化、血管生成以及氧化应激等过程,减轻 IS 诱导的脑损伤^[8]。经典的 JAK2/STAT3 信号通路激活模型是细胞因子和表面受体结合, JAK2 磷酸化后促进结合受体上的酪氨酸残基活化,继而构建 STAT3 的对接位点,经 SH2 结构域募集 STAT3,促进 STAT3 酪氨酸磷酸化为 p-STAT3 同源或异源二聚体后,从细胞质转运至细胞核,启动细胞内的信号级联反应,与 DNA 结合并调节靶基因转录过程^[9]。研究表明, JAK2/STAT3 信号通路在脑缺血状态下被过度激活,使用特异性 JAK2 抑制剂 AG490 后可抑制 JAK2 磷酸化,减轻脑损伤,发挥神经保护作用^[10]。

2 JAK2/STAT3 信号通路在 IS 中的作用机制

2.1 抑制炎症反应

2.1.1 小胶质细胞

小胶质细胞是 IS 脑损伤期间激活炎症级联反应

收稿日期: 2024-11-19 修回日期: 2025-08-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(82104995); 天津中医药大学第一附属医院拓新工程科研课题(院 2020042)

作者简介: 刘瑶瑶(1998-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 针药结合治疗脑血管病。

* 通信作者: 李澎(1967-), 男, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 针药结合治疗脑血管病。

的主要信号来源,通过调节促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、IL-6等,和抗炎细胞因子如IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)和精氨酸酶-1(Arg-1)等的平衡,介导IS的病理生理过程^[11-12]。JAK2/STAT3信号通路在IS小胶质细胞的表型转化和功能调控中起关键作用,可通过调节小胶质细胞表型的极化状态,介导促炎和抗炎细胞因子的分泌,是参与炎症反应和减轻脑损伤的重要途径^[13-14]。研究显示,在体外氧-葡萄糖剥夺和再灌注(OGD/R)模型中,条件性敲除STAT3能促进IS小胶质细胞向M2表型极化^[8]。此外,在短暂性大脑中动脉闭塞(tMCAO)模型中发现, $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)可通过抑制JAK2/STAT3信号通路,下调小胶质细胞释放IL- 1β 、TNF- α 和IL-6的水平,减轻炎症反应^[15]。可见,JAK2/STAT3信号通路通过参与小胶质细胞介导的炎症反应来减轻脑损伤。

2.1.2 星形胶质细胞

IS后梗死区域的星形胶质细胞被迅速激活,诱导炎症反应的发生,进一步加剧缺血脑组织损伤^[16-17]。JAK2/STAT3信号通路是介导反应性星形胶质细胞增生的主要调节因子之一,能促进反应性星形胶质细胞A2神经保护表型极化,抑制A1神经毒性表型活化,在IS过程中发挥神经保护作用^[18]。研究发现,JAK2/STAT3信号通路可通过抑制星形胶质细胞LCN-2的表达,减轻脑缺血后的神经炎症损伤^[19]。此外,Zhang等^[20]研究表明,下调JAK2/STAT3信号传导能降低神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的表达水平,促进星形胶质细胞A1向A2表型极化,抑制炎症反应。因此,JAK2/STAT3信号通路可通过介导炎性细胞因子的释放,靶向星形胶质细胞A1向A2表型转变,这可能是未来治疗IS的有效策略。

2.2 抑制细胞死亡

2.2.1 细胞凋亡

细胞凋亡是程序性细胞死亡的一种,主要通过半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶(Caspase)家族介导的内源性线粒体途径和外源性死亡受体途径,触发凋亡级联反应^[21]。IS后缺血缺氧导致细胞凋亡,JAK2/STAT3信号通路可通过调控促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)、Bcl-2相关k蛋白(Bak)、Caspase-3和抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤放大因子(Bcl-xl)、Bcl-2等相关靶基因的表达,控制线粒体外膜的透化作用,从而抑制细胞凋亡,发挥神经保护作用^[6,22]。研究发现,miR-216-a过表达可负向调节JAK2/STAT3信号通路,降低Caspase-3蛋白水平,显著减轻IS后缺血区

域的细胞凋亡^[23]。另有研究发现,miR101调节JAK2/STAT3信号通路可显著抑制细胞凋亡,减轻缺血性脑损伤^[24]。综上,JAK2/STAT3信号通路是治疗IS后细胞凋亡的有效靶点。

2.2.2 铁死亡

铁死亡是一种铁和脂质过氧化依赖性的细胞死亡形式^[25]。IS后脑组织中的 Fe^{2+} 水平升高并通过芬顿反应生成大量活性氧(ROS),引发铁代谢紊乱、氧化应激损伤和线粒体功能障碍,导致神经元铁死亡的发生^[26]。JAK2/STAT3信号通路可通过介导炎性细胞因子的水平,如TNF- α 、IL- 1β 、IL-6和干扰素- β (IFN- β)等,调节铁调素水平和铁代谢相关蛋白的表达来维持铁稳态,抑制IS诱导的铁死亡,减轻脑组织损伤^[27-28]。研究发现,富集环境下调控JAK2/STAT3信号通路可下调IL-6的表达,从而调节铁代谢,减轻IS后神经元的铁死亡^[29]。以上证实了JAK2/STAT3信号通路的异常激活能抑制细胞铁死亡,但其具体机制还有待进一步研究。

2.2.3 细胞自噬

细胞自噬是细胞内的一种溶酶体依赖性降解系统,通过清除功能失调和受损的细胞成分维持细胞内稳态^[30]。IS后细胞自噬被激活,进而破坏血脑屏障(BBB)的完整性,导致脑水肿和炎性细胞浸润^[31]。JAK2/STAT3信号通路对IS自噬过程的神经元保护具有双向调节作用。一方面,其可通过介导自噬相关调节因子(如Beclin-1、LC3、p62)的表达,调控细胞自噬,从而保护脑血管内皮细胞免受缺血缺氧的影响,减轻IS诱导的脑损伤;另一方面,过度激活该信号通路则会导致自噬失调,最终造成神经元损伤^[32-33]。研究证实,调控大脑中动脉闭塞/再灌注(MCAO/R)模型大鼠JAK2/STAT3信号通路能增加LC3-II的蛋白表达水平,并降低p62的蛋白表达水平,触发细胞的保护性自噬,改善IS损伤^[5]。以上研究表明,JAK2/STAT3信号通路在细胞自噬方面发挥着重要作用,抑制该通路能促进细胞自噬的发生,减轻IS导致的脑损伤。

2.3 促进血管生成和细胞增殖分化

2.3.1 促进血管生成

血管生成受多个促生长因子调节,其中VEGF目前被认为是最关键的血管生成调节因子^[34]。IS期间脑组织缺血缺氧时,JAK2/STAT3信号通路被激活,调节细胞内的酪氨酸激酶反应,激活的STAT3蛋白通过与VEGF及血管内皮生长因子受体(VEGFR)结合,影响VEGF的表达,促进血管内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成,推动IS后脑组织中的新生血管生成和功能重

塑^[35-36]。此外,研究表明,富集环境条件下,上调 IL-6、JAK2 和 STAT3 表达能诱导星形胶质细胞 IL-17A 及 VEGF 蛋白生成,促进 IS 后缺血半暗带的血管生成^[37]。因此,JAK2/STAT3 信号通路的异常激活可能是影响 IS 后血管生成的重要机制。

2.3.2 促进细胞增殖分化

研究证明,神经干细胞(NSC)移植疗法可间接通过分泌血管生成和神经源性因子促进脑组织增殖分化,被认为是未来治疗 IS 的有效策略^[38]。JAK2/STAT3 信号通路参与 NSC 的存活、增殖、凋亡和分化过程,通过调控趋化因子的表达,促进 NSC 向 IS 的缺血损伤区域转移,从而加快 IS 后缺血区脑组织的恢复^[39]。此外,STAT3 蛋白通过上调其靶基因细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)的表达,调节细胞周期 G1 期向 S 期转变,促进 NSC 增殖分化,从而影响 IS 损伤后神经元的存活和再生^[40]。因此,JAK2/STAT3 信号通路的异常激活是导致 IS 后 NSC 移植疗法促进细胞增殖分化的重要机制。

2.4 参与氧化应激

IS 氧化应激诱导的线粒体损伤导致 ROS 或自由基的生成增加,促进促炎细胞因子和趋化因子的释放,进一步引发炎症反应^[41]。JAK2/STAT3 信号通路已被证明在 IS 的氧化应激损伤中发挥重要作用,IS 期间 JAK2/STAT3 信号通路的激活与 ROS 水平密切相关^[42]。此外,STAT3 蛋白过表达可介导线粒体代谢,减少 ROS 生成,减轻 IS 诱导的氧化应激损伤^[43]。研究表明,JAK2/STAT3 信号通路被异常激活后作用于促炎细胞因子 IL-22,可增强超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)的活性,减少丙二醛(MDA)的生成,抑制 IS 诱导的氧化应激^[44]。以上研究证实,靶向调控 JAK2/STAT3 信号通路可能为减轻氧化应激损伤提供新的治疗策略。

3 中药通过调控 JAK2/STAT3 信号通路干预 IS

3.1 中药单体化合物

3.1.1 黄酮类

刺芒柄花素是中药黄芪的主要活性成分。Li 等^[10]通过建立大脑中动脉闭塞(MCAO)大鼠模型观察到刺芒柄花素可能通过调控 JAK2/STAT3/NLRP3 轴,抑制 NLRP3 炎性小体的激活,从而减轻脑缺血再灌注(CIRI)过程中的炎症损伤。木犀草素是广泛存在于中药夏枯草、荆芥和金银花等的黄酮类化合物,吕明义等^[45]研究发现,木犀草素可抑制 JAK2 及 STAT3 蛋白磷酸化,且能通过调控 JAK2/STAT3 信号通路减轻 CIRI 后炎症反应和细胞凋亡。羟基红花黄色素 A

(HSYA)是中药藏红花中最有效的水溶性单体成分,殷丽君等^[46]运用 MCAO/R 及 OGD/R 模型实验研究发现,HSYA 可能通过介导 JAK2/STAT3 信号通路,下调小胶质细胞 NLRP3 和炎性因子的表达,减轻脑缺血后的神经炎症,从而发挥神经保护作用。

3.1.2 生物碱类

水苏碱是中药益母草的主要活性成分,Li 等^[47]通过体内外实验发现,水苏碱可抑制 JAK2 及 STAT3 磷酸化和 p65 的信号表达,从而介导脑缺血后炎症细胞因子和氧化应激相关标志物的表达,表明水苏碱可能通过抑制 JAK2/STAT3/p65 通路,减轻 IS 后脑损伤引起的过度炎症和氧化应激反应。吴茱萸碱是从中药吴茱萸提取的吲哚类生物碱,黄健康等^[48]利用 IS 模型发现,吴茱萸碱可通过调控 JAK2/STAT3 信号通路的下游信号靶点 Cyclin D1 蛋白表达,抑制 IS 细胞凋亡。

3.1.3 苷类

天麻素是中药天麻的主要活性成分,Zhang 等^[49]运用 MCAO 及 OGD/R 模型观察发现,天麻素可能通过调控 mtDNA 的释放介导 TLR9 的信号传导,抑制 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达,从而减轻 IS 导致的氧化应激损伤和相关炎症反应。烟花苷是从中药红花提取的类黄酮糖苷,Hu 等^[50]通过 I/R 模型发现烟花苷可通过调控 JAK2/STAT3 信号通路,减轻 CIRI 后诱导的细胞凋亡,这与其抑制 JAK2 和 STAT3 磷酸化,调控下游的抗凋亡机制相关。淫羊藿苷是中药淫羊藿的主要活性成分,Dai 等^[51]实验发现,经淫羊藿苷联合治疗性低温(TH)处理抑制了 MCAO 大鼠 JAK2、STAT3 和 NF- κ B 的激活,证实淫羊藿苷联合 TH 可通过介导 JAK2/STAT3/NF- κ B 通路抗 IS 细胞凋亡和炎症反应,改善脑缺血性损伤。红景天苷是中药红景天的主要活性成分,盛明等^[52]研究发现红景天苷可通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路,降低 MCAO 大鼠脑组织内的凋亡细胞数,促进 Bcl-2 mRNA 表达,抑制细胞凋亡。

3.1.4 酯类

白术内酯 III 是中药白术的主要活性成分,Zhou 等^[53]研究发现白术内酯 III 可能通过调控 JAK2/STAT3/Drp1 通路,抑制 BV2 小胶质细胞的线粒体裂变,缓解 IS 后的神经炎症,从而减轻脑缺血性损伤。藏红花素是中药藏红花的主要活性成分,李晓蕾等^[54]通过线栓法制备 CI/R 大鼠模型观察到,藏红花素可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的活化,改善脑缺血后的神经炎症反应和细胞凋亡。

3.1.5 萜类

银杏内酯 K 是中药银杏叶的主要活性成分,Chen

等^[55]通过体内外实验发现银杏内酯 K 可通过激活 JAK2/STAT3 信号通路,促进 HIF-1 α 和 VEGF 的表达,促进 IS 后的血管生成。

综上,中药单体化合物可通过调控 JAK2/STAT3

信号通路,减轻 IS 后氧化应激、炎症反应和细胞凋亡,促进 IS 后血管新生,具体中药单体化合物调控机制见表 1。

表 1 中药单体化合物通过调控 JAK2/STAT3 通路减轻 IS 损伤作用机制

中药单体	类别	所属中药	作用对象	对照剂	作用靶点	调控机制	参考文献
刺芒柄花素	黄酮类	黄芪	SD 大鼠	AG490	p-JAK2、p-STAT3、IL-18、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NLRP3、ASC、cl-Caspase-1、cl-IL-1 β ↓	抑制炎症反应	[10]
木犀草素	黄酮类	夏枯草、金银花、荆芥等	SD 大鼠	无	JAK2、STAT3、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、Bax、Caspase-3 ↓、Bcl-2 ↑	抑制炎症反应和细胞凋亡	[45]
羟基红花黄色素 A	黄酮类	藏红花	SD 大鼠/ BV-2 细胞	AG490	JAK2、STAT3、NLRP3、IL-1 β 、IL-6、TNF- α ↓	抑制炎症反应	[46]
水苏碱	生物碱类	益母草	SD 大鼠/ PC12 细胞	无	p-JAK2、p-STAT3、IL-1 β 、TNF- α 、MDA、ROS ↓、SOD ↑	抑制炎症反应和氧化应激	[47]
吴茱萸碱	生物碱类	吴茱萸	SD 大鼠	AG490	p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3、Cyclin D1 ↑	抑制细胞凋亡	[48]
天麻素	苷类	天麻	SD 大鼠/ BMEC、SH-SY5Y 细胞	AG490/ C-A1	p-JAK2、p-STAT3、TLR9、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、Bax、MDA、ROS ↓、Bcl-2、SOD、GSH ↑	抑制氧化应激、炎症反应和细胞凋亡	[49]
烟花苷	苷类	红花	SD 大鼠	无	JAK2、STAT3、Bax、Caspase-3 ↓、Bcl-2 ↑	抑制细胞凋亡	[50]
淫羊藿苷	苷类	淫羊藿	SD 大鼠	JSH-23	JAK2、STAT3、NF- κ B、TNF- α 、IL-6、cleaved-Caspase3、Bax ↓、Bcl-2、Nrf2 ↑	抑制炎症反应和细胞凋亡	[51]
红景天苷	苷类	红景天	SD 大鼠	无	p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 ↓、Bcl-2 ↑	抑制细胞凋亡	[52]
白术内酯 III	酯类	白术	C57BL/6J 小鼠/细胞	AG490	JAK2、STAT3、Drp1、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 ↓、IL-10、Arg-1、CD206 ↑	抑制炎症反应	[53]
藏红花素	酯类	藏红花	SD 大鼠	无	p-JAK2、p-STAT3、HMGB1、Bax、Caspase-3、Bax/Bcl-2、IL-1 β 、IL-8、TNF- α ↓	抑制炎症反应和细胞凋亡	[54]
银杏内酯 K	萜类	银杏叶	C57BL/6 小鼠/bEnd3 细胞	AG490	p-JAK2、p-STAT3、HIF-1 α 、VEGF ↑	促进血管生成	[55]

3.2 中药复方和注射液

3.2.1 中药复方

活血荣络方具有滋阴养血、活血通络之功,龚翠兰等^[56]研究发现,该方能通过下调 miR-370-3p 的表达,激活 JAK2/STAT3 信号通路,促进下游信号分子 VEGF 的表达,刺激 IS 后的血管新生。颐脑解郁复方具有益肾疏肝、调气活血之功,王敏等^[57]运用 OGD/R 后海马神经干细胞(NSCs)模型发现,颐脑解郁复方能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路,促进 OGD/R 损伤的海马 NSCs 增殖与分化,缓解 IS 引起的神经损伤。Chen 等^[58]研究发现,补阳还五汤可通过调控 JAK2/STAT3 信号通路上调 Cyclin D1 表达,诱导 NSCs 增殖

分化,促进 IS 后大脑神经功能的恢复。清脑滴丸具有清热泻火、活血宣窍之功,张昕洋等^[59]研究发现,清脑滴丸作用于 MCAO 大鼠模型后可通过激活 JAK2/STAT3 信号通路,发挥抗炎、抗 IS 细胞凋亡的作用,减轻脑损伤。小续命汤具有祛风散寒、活血通络之功,Lan 等^[60]运用 MCAO/R 模型发现,小续命汤能显著减轻脑缺血区的突触损伤,并通过下调 JAK2 和 STAT3 磷酸化表达,发挥 IS 后的神经保护作用。七十味珍珠丸具有通络活血、开窍醒脑之功,马辉等^[61]研究发现,其以剂量依赖性方式抑制神经蛋白聚糖、GFAP 表达,从而影响脑缺血后胶质瘢痕的形成;同时通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活,减轻脑组织细胞的凋

亡,发挥 IS 后的神经保护作用。

3.2.2 中药注射液

血栓通注射液主要由三七皂苷组成,Wang 等^[62]研究发现血栓通注射液可通过抑制 c - Jun 氨基末端激酶(JNK)激活,调节 JAK2/STAT3/NF - κB 信号通路,从而改善 MCAO/R 大鼠的脑部微循环障碍和炎症反应,发挥神经保护作用。灯盏细辛注射液主要由灯盏花素制成,赵倩等^[63]通过 MCAO 模型发现,其可通

过调控 JAK2/STAT3 信号通路,减轻 IS 后的脑损伤,这与其抑制 JAK2 和 STAT3 磷酸化,调控下游的氧化应激、炎症反应及抗凋亡机制相关。

综上,中药复方及注射液可通过调控 JAK2/STAT3 信号通路,抑制 IS 后氧化应激、炎症反应、突触损伤、细胞凋亡和胶质瘢痕形成,促进 IS 后细胞增殖分化和血管新生,具体中药复方及注射液的调控机制见表 2。

表 2 中药复方及注射液通过调控 JAK2/STAT3 通路减轻 IS 损伤作用机制

中药复方/ 注射液	功效	作用对象	对照剂	作用靶点	调控机制	参考文献
活血荣络方	滋阴养血、 活血通络	SD 大鼠	Stattic	miR - 370 - 3p ↓ ,JAK2、STAT3、VEGF ↑	促进血管生成	[56]
颐脑解郁复方	益肾疏肝、 调气活血	SD 大鼠/海马 NSCs 细胞	S31 - 201	JAK2、STAT3 ↓	促进增殖分化	[57]
补阳还五汤	补气活血、 通经活络	SD 大鼠、C17.2 神经干细胞	SD - 1029	p - JAK2、p - STAT3、Cyclin D1 ↑	促进 NSCs 增殖 分化	[58]
清脑滴丸	清热泻火、 活血宣窍	SD 大鼠	无	p - JAK2、p - STAT3 ↑	抑制炎症反应和细 胞凋亡	[59]
小续命汤	祛风散寒、 活血通络	SD 大鼠	AG490	p - JAK2、p - STAT3 ↓ ,突触素、GAP43、 PSD95 ↑	抑制突触损伤	[60]
七十味珍珠丸	通络活血、 开窍醒脑	SD 大鼠	无	JAK2、STAT3、神经蛋白聚糖、GFAP ↓	抑制胶质瘢痕形成 和细胞凋亡	[61]
血栓通注射液	活血化瘀	SD 大鼠/ bEnd.3 细胞	anisomycin (ANI)	p - JAK2、p - STAT3、IL - 1β、IL - 6、 TNF - α、MMP - 9、MMP - 2、NF - κB ↓	抑制炎症反应	[62]
灯盏细辛注射液	祛风散寒、 活血止痛	SD 大鼠	AG490/C - A1	Bax、p - JAK2/JAK2、p - STAT3/STAT3、 MDA ↓ ,Bel - 2、SOD、GSH - Px ↑	抑制氧化应激、炎 症反应和细胞凋亡	[63]

4 讨论

近年来,IS 的患病人数逐年上升,严重影响患者的生活质量。IS 的发病机制是一个复杂的过程,主要与氧化应激、神经炎症反应、细胞死亡信号传导、血脑屏障功能障碍和血管生成等过程密切相关^[64]。其中,JAK2/STAT3 信号通路主要从抑制炎症反应、氧化应激、细胞凋亡以及促进细胞自噬、血管生成和增殖分化等角度介导 IS 的治疗。相关研究表明,中药单体化合物、中药复方及注射液主要通过双向调控 JAK2/STAT3 信号通路,调节相关靶标如氧化应激因子、炎性因子、细胞凋亡因子、VEGF 以及增殖分化因子等,从而发挥其抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡、促血管生成以及促进增殖分化等作用。

然而,目前中医药调控 JAK2/STAT3 信号通路治疗 IS 仍然存在一些不足。(1) 现有研究主要以体外细胞和动物模型实验为主,缺乏相关的临床试验研究;

(2) 研究方法多为中药预处理,研究机制集中在中药单一成分和简单通路方面,中药复方及中药注射液的具体作用机制仍不清晰;(3) 目前仍有部分研究未使用 JAK2/STAT3 信号通路的相关抑制剂或激活剂作为对照组;(4) 大部分实验的研究对象为 JAK2/STAT3 信号通路的下游信号机制分子,研究内容集中于炎症反应和细胞凋亡方向。今后可运用中药复方及注射液开展相应的临床试验,从抑制细胞自噬、促进血管生成和细胞增殖分化等方面,进一步研究中药成分在 JAK2/STAT3 信号通路中的双向调控作用,深入探索中医药治疗 IS 的多通路、多靶点、多方向机制,为临床治疗 IS 提供更有效的治疗手段。

参考文献:

[1] POHL M, HESSZENBERGER D, KAPUS K, et al. Ischemic stroke mimics: a comprehensive review[J]. J Clin Neurosci, 2021, 93: 174 - 182.
[2] TU W J, WANG L D, Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report, et al. China stroke surveillance report 2021[J]. Mil Med

- Res, 2023, 10(1):33.
- [3] DELONG J H, OHASHI S N, O'CONNOR K C, et al. Inflammatory responses after ischemic stroke[J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(5): 625 – 648.
- [4] ZHONG Y, YIN B, YE Y Z, et al. The bidirectional role of the JAK2/STAT3 signaling pathway and related mechanisms in cerebral ischemia – reperfusion injury[J]. *Exp Neurol*, 2021, 341: 113690.
- [5] LIANG J F, QIN X D, HUANG X H, et al. Glycyrrhetic acid triggers a protective autophagy by inhibiting the JAK2/STAT3 pathway in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Neuroscience*, 2024, 554: 96 – 106.
- [6] ZHANG Z, YANG W M. Paeoniflorin protects PC12 cells from oxygen – glucose deprivation/reoxygenation – induced injury via activating JAK2/STAT3 signaling[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6): 572.
- [7] LUAN Y M, BAO Y N, WANG F. Artesunate regulates the proliferation and differentiation of neural stem cells by activating the JAK – 2/STAT – 3 signaling pathway in ischemic stroke[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 25(1): 2.
- [8] ZHONG Y, GU L J, YE Y Z, et al. JAK2/STAT3 axis intermediates microglia/macrophage polarization during cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Neuroscience*, 2022, 496: 119 – 128.
- [9] PANDA S P, KESHARWANI A, DATTA S, et al. JAK2/STAT3 as a new potential target to manage neurodegenerative diseases: an interactive review[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 970: 176490.
- [10] YU L Y, ZHANG Y Y, CHEN Q Q, et al. Formononetin protects against inflammation associated with cerebral ischemia – reperfusion injury in rats by targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112836.
- [11] LIANG Z, LOU Y Y, HAO Y L, et al. The relationship of astrocytes and microglia with different stages of ischemic stroke[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(12): 2465 – 2480.
- [12] CHEN W J, ZHANG Y M, ZHAI X Z, et al. Microglial phagocytosis and regulatory mechanisms after stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(9): 1579.
- [13] FENG X F, LI M C, LIN Z Y, et al. Tetramethylpyrazine promotes axonal remodeling and modulates microglial polarization via JAK2 – STAT1/3 and GSK3 – NF κ B pathways in ischemic stroke[J]. *Neurochem Int*, 2023, 170: 105607.
- [14] LIU C Y, ZHOU X Y. TREM2 impairs glycolysis to interrupt microglial M1 polarization and inflammation via JAK2/STAT3 axis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024.
- [15] XIE J L, LI X, ZHANG L M, et al. Genistein – 3' – sodium sulfonate ameliorates cerebral ischemia injuries by blocking neuroinflammation through the α nAChR – JAK2/STAT3 signaling pathway in rats[J]. *Phytomedicine*, 2021, 93: 153745.
- [16] SONG S S, HUANG H C, GUAN X D, et al. Activation of endothelial Wnt/ β – catenin signaling by protective astrocytes repairs BBB damage in ischemic stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 199: 101963.
- [17] XU S B, LU J N, SHAO A W, et al. Glial cells: role of the immune response in ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 294.
- [18] 王慧芳, 陈新茹, 陈梦圆, 等. 基于 JAK2/STAT3 通路介导的星形胶质细胞 A1/A2 表型转化探讨桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(7): 25 – 34.
- [19] ZHANG Y H, LIU J X, YAO M J, et al. Sailuotong capsule prevents the cerebral ischaemia – induced neuroinflammation and impairment of recognition memory through inhibition of LCN2 expression[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8416105.
- [20] ZHANG L M, ZHAO G J, LUO Z W, et al. AD16 attenuates neuroinflammation induced by cerebral ischemia through down – regulating astrocytes A1 polarization[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117209.
- [21] ZHANG Y, CHEN Q B, CHEN D S, et al. SerpinA3N attenuates ischemic stroke injury by reducing apoptosis and neuroinflammation[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(4): 566 – 579.
- [22] ZHANG W F, JIN Y C, WANG D, et al. Neuroprotective effects of leptin on cerebral ischemia through JAK2/STAT3/PGC – 1 – mediated mitochondrial function modulation[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 156: 118 – 130.
- [23] TIAN Y S, ZHONG D, LIU Q Q, et al. Upregulation of miR – 216a exerts neuroprotective effects against ischemic injury through negatively regulating JAK2/STAT3 – involved apoptosis and inflammatory pathways[J]. *J Neurosurg*, 2019, 130(3): 977 – 988.
- [24] GUO X W, SHEN X Y, YONG Z J. MiR – 101 protects against the cerebral I/R injury through regulating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021(17): 2791 – 2802.
- [25] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [26] ZHU K Y, ZHU X, LIU S Q, et al. Glycyrrhizin attenuates hypoxic – ischemic brain damage by inhibiting ferroptosis and neuroinflammation in neonatal rats via the HMGB1/GPX4 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8438528.
- [27] YANG L, WANG H, YANG X, et al. Auranofin mitigates systemic iron overload and induces ferroptosis via distinct mechanisms[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 138.
- [28] GE Q X, WANG Z M, YU J X, et al. Chuanxiong Rhizoma regulates ferroptosis and the immune microenvironment in ischemic stroke through the JAK – STAT3 pathway[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 31224.
- [29] LUO Q H, ZHENG J, FAN B, et al. Enriched environment attenuates ferroptosis after cerebral ischemia/reperfusion injury by regulating iron metabolism[J]. *Brain Res Bull*, 2023, 203: 110778.
- [30] WANG H, LI X S, ZHANG Q, et al. Autophagy in disease onset and progression[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(4): 1646 – 1671.
- [31] AJOLABADY A, WANG S Y, KROEMER G, et al. Targeting autophagy in ischemic stroke: from molecular mechanisms to clinical therapeutics[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107848.
- [32] XU J Y, ZHANG J R, MAO Q F, et al. The interaction between autophagy and JAK/STAT3 signaling pathway in tumors[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 880359.
- [33] LIU Z, HU K, CHEN Y S, et al. JAK2/STAT3 inhibition attenuates intestinal ischemia – reperfusion injury via promoting autophagy: in vitro and in vivo study[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(4): 2857 – 2867.
- [34] 王锦坤, 储晓娇, 章帆, 等. 缺血性卒中侧支血管生成及其治疗性干预的研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2023, 20(2): 106 – 111, 118.
- [35] WU X W, DENG Y, ZU Y K, et al. Histone demethylase KDM4C activates HIF1 α /VEGFA signaling through the costimulatory factor STAT3 in NSCLC[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(2): 491 – 506.
- [36] BANGAR A, KHAN H, KAUR A, et al. Understanding mechanistic aspect of the therapeutic role of herbal agents on neuroplasticity in cerebral ischemic – reperfusion injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt2): 117153.
- [37] CHEN X P, LIU L L, ZHONG Y J, et al. Enriched environment promotes post – stroke angiogenesis through astrocytic interleukin – 17A[J]. *Front Behav Neurosci*, 2023, 17: 1053877.
- [38] LIAO L Y, LAU B W, SÁNCHEZ – VIDANA D I, et al. Exogenous neural stem cell transplantation for cerebral ischemia[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(7): 1129 – 1137.
- [39] CHENG X, YEUNG P K K, ZHONG K, et al. Astrocytic endothelin – 1 overexpression promotes neural progenitor cells proliferation and differentiation into astrocytes via the Jak2/Stat3 pathway after stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 227.
- [40] TAN R L, HU X X, WANG X Y, et al. Leptin promotes the proliferation and neuronal differentiation of neural stem cells through the cooperative action of MAPK/ERK1/2, JAK2/STAT3 and PI3K/AKT signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15151.
- [41] ZHU G G, WANG X Y, CHEN L X, et al. Crosstalk between the oxidative stress and glia cells after stroke: from mechanism to therapies[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 852416.
- [42] MAO M, ZHANG T, WANG Z Y, et al. Glucocalyxin A – induced oxidative stress inhibits the activation of STAT3 signaling pathway and suppresses osteosarcoma progression *in vitro* and *in vivo*[J]. *Biochim*

- Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(6): 1214–1225.
- [43] XIA B Y, DING J Q, LI Q, et al. Loganin protects against myocardial ischemia – reperfusion injury by modulating oxidative stress and cellular apoptosis via activation of JAK2/STAT3 signaling[J]. Int J Cardiol, 2024, 395: 131426.
 - [44] DONG Y F, HU C Y, HUANG C X, et al. Interleukin – 22 plays a protective role by regulating the JAK2 – STAT3 pathway to improve inflammation, oxidative stress, and neuronal apoptosis following cerebral ischemia – reperfusion injury[J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 6621296.
 - [45] 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.
 - [46] 殷丽君, 吴艺舸, 但存燕, 等. 羟基红花黄色素 A 通过 JAK2/STAT3 信号通路抑制缺血性脑卒中后小胶质细胞 NLRP3 介导的神经功能损伤[J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(8): 1820–1825, 1832.
 - [47] LI L, SUN L L, QIU Y, et al. Protective effect of stachydrine against cerebral ischemia – reperfusion injury by reducing inflammation and apoptosis through P65 and JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 64.
 - [48] 黄健康, 罗兵, 舒永伟. 吴茱萸碱调节 JAK2/STAT3/CyclinD1 对缺血性脑卒中大鼠的神经保护作用[J]. 解剖学研究, 2023, 45(2): 108–113.
 - [49] ZHANG M L, ZHANG Y W, PENG J Y, et al. Gastrodin against oxidative stress – inflammation crosstalk via inhibiting mtDNA/TLR9 and JAK2/STAT3 signaling to ameliorate ischemic stroke injury[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 141: 113012.
 - [50] HU G Q, DU X, LI Y J, et al. Inhibition of cerebral ischemia/reperfusion injury – induced apoptosis: nicotiflorin and JAK2/STAT3 pathway[J]. Neural Regen Res, 2017, 12(1): 96–102.
 - [51] DAI M M, CHEN B, WANG X Z, et al. Icaritin enhance mild hypothermia – induced neuroprotection via inhibiting the activation of NF – κ B in experimental ischemic stroke[J]. Metab Brain Dis, 2021, 36(7): 1779–1790.
 - [52] 盛明, 刘慧霞, 梅露露, 等. 红景天苷通过调控 JAK2/STAT3 信号通路活性保护脑缺血再灌注大鼠受损神经研究[J]. 新中医, 2020, 52(2): 1–4.
 - [53] ZHOU K C, CHEN J, WU J Y, et al. Atractylenolide III ameliorates cerebral ischemic injury and neuroinflammation associated with inhibiting JAK2/STAT3/Drp1 – dependent mitochondrial fission in microglia[J]. Phytomedicine, 2019, 59: 152922.
 - [54] 李晓蕾, 朱海生, 麻瑞娟, 等. 藏红花素通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路减轻脑缺血再灌注大鼠海马神经元损伤[J]. 康复学报, 2024, 34(3): 242–250, 261.
 - [55] CHEN M, ZOU W Y, CHEN M M, et al. Ginkgolide K promotes angiogenesis in a middle cerebral artery occlusion mouse model via activating JAK2/STAT3 pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 833: 221–229.
 - [56] 龚翠兰, 杨仁义, 周德生, 等. 基于 miR – 370 – 3p 与 JAK2/STAT3 通路相关性探讨活血荣络方促缺血性脑卒中后血管新生的机制[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2): 297–304.
 - [57] 王敏, 曲森, 丁海月, 等. 基于 JAK2/STAT3 通路探讨脑解郁复方对体外氧糖剥夺/再复氧损伤型大鼠海马神经干细胞增殖和分化的影响[J]. 环球中医药, 2024, 17(5): 769–777.
 - [58] CHEN X, CHEN H S, HE Y C, et al. Proteomics – guided study on Buyang Huanwu decoction for its neuroprotective and neurogenic mechanisms for transient ischemic stroke: involvements of EGFR/PI3K/Akt/bad/14 – 3 – 3 and Jak2/Stat3/cyclin D1 signaling cascades[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(10): 4305–4321.
 - [59] 张昕洋, 傅晨, 曾子修, 等. 清脑滴丸激活脑缺血再灌注大鼠海马 JAK2/STAT3 磷酸化的神经保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4184–4187.
 - [60] LAN R, ZHANG Y, FU X Q, et al. Xiao – xu – ming decoction improved synaptic damage after acute cerebral ischemia and reperfusion via JAK2/STAT3 pathway in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 340: 119261.
 - [61] 马辉, 孙正启, 李岩松. 七十味珍珠丸干预脑梗死模型大鼠软脑膜微循环及胶质瘢痕的变化[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(28): 4462–4467.
 - [62] WANG G R, CHEN Z Y, SONG Y Y, et al. Xueshuantong injection alleviates cerebral microcirculation disorder in middle cerebral artery occlusion/reperfusion rats by suppressing inflammation via JNK mediated JAK2/STAT3 and NF – κ B signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 298: 115592.
 - [63] 赵倩, 曾利敏, 周丽平, 等. 灯盏细辛注射液通过调节 JAK2/STAT3 信号通路抗脑卒中大鼠神经损伤的研究[J]. 天津中医药, 2024, 41(2): 207–213.
 - [64] KHOSHNAME S E, MOALEMNI A, ANBIYAE O, et al. LncRNA MALAT1 and ischemic stroke: pathogenesis and opportunities[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(7): 4369–4380.

Research Progress on the Pathogenesis of Ischemic Stroke and Traditional Chinese Medicine Intervention Based on the JAK2/STAT3 Signaling Pathway

LIU Yaoyao^{1,2}, WANG Qi^{1,2}, HOU Ziwen^{1,2}, LI Peng^{1,2}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, and National Clinical Research Centre for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 301617, China;

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract Ischemic stroke (IS) is a disease caused by sudden blockage of cerebral blood vessels leading to brain tissue damage, resulting in irreversible local neurological deficits and seriously threatening patients' lives and health. Currently, there are no particularly effective clinical treatments for this disease. The Janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway is a key pathway affecting the occurrence and development of IS. Traditional Chinese medicine (TCM) exerts neuroprotective effects by regulating the JAK2/STAT3 signaling pathway, which has become an emerging direction for exploring IS treatment. This article takes the JAK2/STAT3 signaling pathway as the starting point, comprehensively reviews the regulatory role of this signaling pathway in IS pathological processes such as inflammatory response, apoptosis, cell proliferation and differentiation, and angiogenesis, analyzes recent research progress on TCM regulation of this signaling pathway to intervene in IS, and explores the potential of TCM compounds and their active components in improving IS symptoms and promoting neurological function recovery, thereby revealing the targets of TCM action and providing theoretical references for clinical treatment of IS.

Key words Ischemic stroke; JAK2/STAT3 signaling pathway; Mechanism of action; Traditional Chinese medicine; Research progress