

右美托咪定通过JAK2/STAT3信号通路缓解新生大鼠认知功能障碍的作用及其机制

鲍俊娴, 洪玉兰, 冯云天

镇江市中医院麻醉科, 江苏镇江 212000

[中图分类号] R338.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0907.2025.0528

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 鲍俊娴, 洪玉兰, 冯云天. 右美托咪定通过JAK2/STAT3信号通路缓解新生大鼠认知功能障碍的作用及其机制[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(10): 1315-1324.

[收稿日期] 2024-06-24

[录用日期] 2024-08-28

[上线日期] 2025-05-28

[摘要] **目的** 探讨右美托咪定(Dex)通过蛋白酪氨酸激酶2/信号转导和转录激活因子3(JAK2/STAT3)信号通路缓解七氟醚(Sev)诱导的新生大鼠认知功能障碍的作用及其机制。**方法** 50只SD新生大鼠随机分为对照组、模型组、Dex组、抑制剂(AG490)组与激活剂(Colivelin)组, 每组10只; 除对照组外, 其余4组大鼠通过吸入Sev构建新生大鼠认知功能障碍模型。造模前: Dex组腹腔注射20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Dex; AG490组腹腔注射20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Dex和1 mg/kg AG490; Colivelin组腹腔注射20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Dex、1 mg/kg AG490和1 mg/kg Colivelin; 对照组和模型组腹腔注射等剂量生理盐水。采用新物体识别实验和跳台试验检测新生大鼠的认知、学习和记忆功能; TUNEL法检测海马组织中细胞的凋亡率; Rh123染色检测海马组织中线粒体膜电位; ELISA法检测海马组织中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平, DHE探针法检测细胞内活性氧(ROS)含量; qRT-PCR检测海马组织中磷酸化JAK2(p-JAK2)、磷酸化STAT3(p-STAT3)、突触蛋白-1(Synapsin-1)、脑源性神经生长因子(BDNF)、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax) mRNA表达水平; Western blotting检测海马组织中p-JAK2、p-STAT3、JAK2、STAT3蛋白表达水平。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠存在认知与记忆障碍, 海马组织中细胞凋亡率和ROS、MDA水平明显升高, SOD水平和p-JAK2、p-STAT3、Synapsin-1、BDNF、Bcl-2 mRNA表达水平下降, Bax mRNA表达水平升高, p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3比值和线粒体膜电位下降($P<0.05$)。与模型组比较, Dex组、AG490组、Colivelin组大鼠的认知与记忆障碍明显缓解, 海马组织中细胞凋亡率和ROS、MDA水平明显下降, SOD水平和p-JAK2、p-STAT3、Synapsin-1、BDNF、Bcl-2 mRNA表达水平升高, Bax mRNA表达水平降低, p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3比值和线粒体膜电位升高($P<0.05$)。与Dex组比较, AG490组、Colivelin组大鼠存在认知与记忆障碍, 海马组织中细胞凋亡率和ROS、MDA水平明显升高, SOD水平和p-JAK2、p-STAT3、Synapsin-1、BDNF、Bcl-2 mRNA表达水平下降, Bax mRNA表达水平升高, p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3比值和线粒体膜电位下降($P<0.05$); 与AG490组比较, Colivelin组大鼠认知与记忆障碍明显缓解, 海马组织中细胞凋亡率和ROS、MDA水平明显下降, SOD水平和p-JAK2、p-STAT3、Synapsin-1、BDNF、Bcl-2 mRNA表达水平升高, Bax mRNA表达水平下降, p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3比值和线粒体膜电位升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** Dex可抑制Sev诱导的新生大鼠脑组织海马中的氧化应激反应, 缓解大鼠的认知、学习和记忆障碍, 其机制可能与激活JAK2/STAT3信号通路有关。

[关键词] 右美托咪定; 七氟醚; 新生大鼠; 认知功能障碍; 蛋白酪氨酸激酶2/信号转导和转录激活因子3信号

Effect and mechanism of dexmedetomidine in alleviating cognitive dysfunction in neonatal rats *via* the JAK2/STAT3 signaling pathway

Bao Jun-Xian, Hong Yu-Lan, Feng Yun-Tian

Department of Anesthesiology, Zhenjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhenjiang, Jiangsu 212000, China

This work was supported by the Jiangsu Province Traditional Chinese Medicine Technology Development Plan (MS2023140)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect and mechanism of dexmedetomidine (Dex) in alleviating sevoflurane (Sev)-

[基金项目] 江苏省中医药科技发展计划项目(MS2023140)

[作者简介] 鲍俊娴, 主治医师, 主要从事麻醉方面的研究

induced cognitive dysfunction in neonatal rats *via* the Janus kinase 2/signal transducer and activators of transcription 3 (JAK2/STAT3) signaling pathway. **Methods** A total of 50 neonatal Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into control group, model group, Dex group, AG490 group, and Colivelin group, with 10 rats in each group. Except for control group, the rats in the other four groups were used to construct a model of cognitive dysfunction in neonatal rats by inhaling Sev. Before modeling, Dex group was intraperitoneally injected with 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Dex; AG490 group was intraperitoneally injected with 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Dex and 1 mg/kg AG490; Colivelin group was intraperitoneally injected with 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Dex, 1 mg/kg AG490, and 1 mg/kg Colivelin; control group and model group were intraperitoneally injected with an equal doses of physiological saline. The novel object recognition test and step-down test were used to detect the cognitive, learning, and memory functions of neonatal rats. TUNEL method was used to detect the cell apoptosis rate in the hippocampus. Rhodamine 123 staining was used to detect the mitochondrial membrane potential in the hippocampus. ELISA method was used to detect the levels of malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) in the hippocampus. DHE probe method was used to detect the intracellular reactive oxygen species (ROS) content. qRT-PCR was used to detect the mRNA expression levels of phosphorylated JAK2 (p-JAK2), phosphorylated STAT3 (p-STAT3), Synapsin-I, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), and Bcl-2-associated X protein (Bax). Western Blotting was used to detect the protein expression levels of p-JAK2, p-STAT3, JAK2, and STAT3 in the hippocampus. **Results** Compared with control group, model group showed cognitive and memory impairment, significantly increased apoptosis rate, increased levels of ROS and MDA, decreased SOD level, decreased mRNA expression levels of p-JAK2, p-STAT3, Synapsin-I, BDNF, and Bcl-2, increased Bax mRNA expression level, decreased ratios of p-JAK2/JAK2 and p-STAT3/STAT3, and decreased mitochondrial membrane potential in the hippocampus ($P<0.05$). Compared with model group, Dex, AG490, and Colivelin groups showed significantly improved cognitive and memory impairment, significantly decreased apoptosis rate, decreased levels of ROS and MDA, increased SOD level, increased mRNA expression levels of p-JAK2, p-STAT3, Synapsin-I, BDNF, and Bcl-2, decreased Bax mRNA level, increased ratios of p-JAK2/JAK2 and p-STAT3/STAT3, and increased mitochondrial membrane potential in the hippocampus ($P<0.05$). Compared with Dex group, AG490 and Colivelin groups exhibited cognitive and memory impairment, significantly increased apoptosis rate, increased levels of ROS and MDA, decreased SOD level, decreased mRNA expression levels of p-JAK2 and p-STAT3, Synapsin-I, BDNF, and Bcl-2, increased Bax mRNA expression level, decreased ratios of p-JAK2/JAK2 and p-STAT3/STAT3, and decreased mitochondrial membrane potential in the hippocampus ($P<0.05$). Compared with AG490 group, Colivelin group showed significantly improved cognitive and memory impairment, significantly decreased apoptosis rate, decreased levels of ROS and MDA, increased SOD level, decreased mRNA expression levels of p-JAK2 and p-STAT3, Synapsin-I, BDNF, and Bcl-2, increased Bax mRNA expression level, decreased ratios of p-JAK2/JAK2 and p-STAT3/STAT3, and increased mitochondrial membrane potential in the hippocampus, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** Dex can inhibit the oxidative stress in the hippocampus of brain tissue in Sev-induced neonatal rats and improve their cognitive, learning, and memory impairment, which may be related to the activation of JAK2/STAT3 signaling pathway.

[Key words] dexmedetomidine; sevoflurane; neonatal rats; cognitive dysfunction; Janus kinase 2/signal transducer and activators of transcription 3 signaling pathway

七氟醚(sevoflurane, Sev)为新生儿临床广泛应用的吸入性麻醉药,麻醉诱导迅速,幼儿可完全快速苏醒,可降低呼吸道并发症的风险^[1],利于术后康复;还可稳定术中血压、心率等血流动力学参数,减轻手术对心脏的损害^[2]。但近年来Sev的安全性备受争议,有研究显示其可能导致新生小鼠脑组织中线粒体功能障碍,脑组织中活性氧(reactive oxygen species, ROS)异常富集,导致脑组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平下降,丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平升高,还可促使海马区神经元细胞中抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达下调,促凋亡因子Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)的表达上调,致使细胞凋亡率升高,加重海马区病理损伤,从而导致认知相关因子突触蛋白-I (Synapsin-I)和脑源

性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factors, BDNF)的表达下调,引发新生小鼠出现认知、学习及记忆障碍^[3]。吸入Sev后新生动物脑组织中海马区神经元细胞的凋亡过程十分复杂,深入揭示此机制对预防和治疗相关认知、学习及记忆障碍具有重要临床意义。右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)被广泛用于新生儿临床镇静和镇痛,具有良好的抗炎、抗氧化和抗凋亡等药理作用,以及起效快、作用时间短、苏醒快而完全、血流动力学稳定等优点,且对肝、肾、肺、脑等脏器具有保护作用。但目前Dex对新生动物认知障碍的作用机制尚未完全阐明。

蛋白酪氨酸激酶2/信号转导和转录激活因子3 (Janus kinase 2/signal transducer and activators of transcription 3, JAK2/STAT3)是一条内源性信号通路,与细胞应激、增殖、凋亡及分化关系密切^[4]。

研究显示,吸入 Sev 后,新生大鼠脑组织中 JAK2/STAT3 信号转导受限,磷酸化 JAK2(phosphorylated JAK2, p-JAK2) 和磷酸化 STAT3(phosphorylated STAT3, p-STAT3) 水平下调,神经细胞凋亡率升高^[5]。Chen 等^[6]研究显示,在局灶性脑缺血再灌注损伤小鼠模型中,通过激活 JAK2/STAT 信号通路可上调 p-JAK2、p-STAT3 的表达,明显降低小鼠海马区神经元的凋亡率,减轻小鼠脑组织病理损伤。本研究采用 Sev 诱导新生大鼠认知损伤模型,以 JAK2/STAT3 信号抑制剂 AG490 进行功能挽救实验,以 JAK2/STAT3 信号激活剂 Colivelin 进行功能回复实验,探讨 Dex 对新生大鼠认知障碍的作用及其机制,以期对相关认知障碍的临床治疗提供新策略。

1 材料与方法

1.1 实验试剂及仪器 盐酸右美托咪定注射液(乐维伽, Dex, 2 ml:0.2 mg, 国药准字 H20110097)购自四川国瑞药业有限责任公司; JAK2/STAT3 信号抑制剂 AG490 和激活剂 Colivelin 购自美国 Sigma-Aldrich 公司;多聚甲醛、麻醉剂购自美国 Gibco 公司;兔抗大鼠 p-JAK2、p-STAT3、JAK2、STAT3、Bcl-2、Bax、Synapsin-I、BDNF、GAPDH 抗体和山羊抗兔 IgG 购自美国 Sigma-Aldrich 公司;脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法试剂盒 (terminal-deoxynucleotidyl transferase-mediated nick end labeling, TUNEL)、苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin staining, HE) 染色试剂盒购自北京 Biologend 公司;酶联免疫吸附试剂盒、免疫组化试剂盒、免疫荧光试剂盒、蛋白质免疫印迹 (Western blotting) 试剂盒购自北京索莱宝生物科技有限公司。Fast King RT DNA 反转录试剂盒、YBR Select Master Mix、RNA 提取试剂盒购自美国 PeproTech 公司。组织匀浆仪购自德国 IKA-WERKE 公司;低温离心机、PIKOREAL96 型实时荧光定量聚合酶链式反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 仪购自美国 ThermoFisher 公司;显微镜购自美国 Bio-Rad 公司;生物安全柜购自美国 Nuair 公司。

1.2 新生大鼠认知障碍模型的构建及实验分组 SPF 级雄性 SD 新生大鼠 50 只,6 日龄,体重 9.5~11.5 g,于镇江市中医院 SPF 级动物房中适应性饲养 1 周,温度 (25±2) °C,相对湿度 45%±5%,12 h/12 h 交替光暗循环周期,自由饮水进食。按照随机数字表法将新生大鼠分为对照组、模型组、Dex 组、抑制剂组 (AG490 组)、激活剂组 (Colivelin 组),每组 10 只。参照 Useinovic 等^[7]的方法制备新生大鼠认知障碍模型:将模型组、Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠置于完全封闭的特制箱内 4 h,以 2 L/min 的流速向箱内

通入 3% Sev 和 21% 氧气;对照组大鼠置于封闭箱内 4 h,通入新鲜的空气。入箱前 2 h: Dex 组大鼠腹腔注射 20 μg/kg Dex; AG490 组大鼠腹腔注射 20 μg/kg Dex 和 1 mg/kg AG490; Colivelin 组大鼠腹腔注射 20 μg/kg Dex、1 mg/kg AG490 和 1 mg/kg Colivelin;对照组和模型组大鼠腹腔注射等剂量的生理盐水。本研究获镇江市中医院动物伦理委员会审批 (LDYYLL2018-245)。

1.3 认知、学习和记忆功能检测

1.3.1 认知功能 造模后 8 h,根据 Du 等^[8]的方法进行大鼠新物体识别实验,检测大鼠的认知功能。测试时以新物体 (5 cm×5 cm×5 cm) 取代大鼠熟悉的物体 (4 cm×4 cm×10 cm),通过辨别指数评估大鼠对新物体的辨别能力,辨别指数越高表明动物的认知能力越好。辨别指数 (%) = (新物体的探索时间 - 熟悉物体的探索时间) / 总探索时间 × 100%。

1.3.2 学习和记忆功能 根据 Feng 等^[9]的方法使用跳台试验仪检测大鼠的学习和记忆功能。记录大鼠的潜伏期 (大鼠第一次跳下跳台后进入暗室的时间) 和错误次数 (大鼠 5 min 内跳下跳台的次数)。潜伏期越长、错误次数越少表明大鼠的学习和记忆能力越好。

1.4 HE 染色观察海马组织病理学变化 上述实验结束后处死大鼠,无菌操作台上分离大鼠脑组织,显微镜下分离海马组织并进行 HE 染色,室温避光孵育 30 min, PBS 清洗,中性树脂封片,光学显微镜下观察海马组织的病理学变化。

1.5 醋酸双氧铀-枸橼酸铅双重染色检测海马组织超微结构变化 取大鼠海马组织,常规固定,石蜡包埋,制成超薄切片,进行铀、铅染色,在 JEM-2800 透射电子显微镜下观察海马组织中神经元的超微结构变化。

1.6 TUNEL 染色检测海马组织中细胞凋亡率 将大鼠海马组织切片进行 TUNEL 染色,避光孵育 2 h,显微镜下观察,使用图像处理软件 ImageJ 分析海马组织中的细胞凋亡率。

1.7 免疫荧光染色检测海马组织中 Bcl-2 和 Bax 的表达情况 将大鼠海马组织切片脱蜡后,微波修复,置于 3% 双氧水中孵育, PBS 清洗,山羊血清封闭 2 h,加入 Bcl-2 (1:500) 和 Bax (1:500) 抗体,4 °C 避光过夜,次日加入 IgG 荧光二抗^[10],室温避光孵育,使用抗荧光淬灭剂 (Solarbio) 染色并封片,于显微镜下观察。

1.8 Rh123 染色检测海马组织中线粒体膜电位 取大鼠海马组织,制备单细胞悬液, PBS 漂洗 3 次,加入适量的 Rh123 染色液,室温下避光孵育 1 h,显微镜下观察,红色荧光的强度反映细胞线粒体膜电位,

通过 ImageJ 软件分析视野中红色荧光的光密度值^[11]。

1.9 DHE 探针法检测海马组织中 ROS 含量 取大鼠海马组织切片，置于荧光淬灭剂中 5 min，PBS 漂洗 3 次，DHE 染色，室温下避光孵育，再次漂洗，复染，避光孵育后，封片，于荧光显微镜下观察。

1.10 免疫组化染色检测海马组织中 Synapsin- I 和 BDNF 的表达情况 将大鼠海马组织切片按免疫组化试剂盒说明书操作，加入兔抗 Synapsin- I (1:500) 和 BDNF(1:500) 抗体^[12]，4 ℃ 过夜，PBS 洗 3 次，滴加抗兔 IgG 二抗(1:1500)，室温孵育 15 min。显微镜下观察，采用 ImageJ 软件分析目标蛋白的染色强度以及阳性细胞的比例。染色强度：0 分，无染色(阴性)；1 分，弱染色(浅棕色，肉眼不易见)；2 分，中等染色(棕色)；3 分，强染色(深棕色或黑色)。阳性细胞比例：0 分，<5% 阳性细胞；1 分，5%~25% 阳性细胞；2 分，26%~50% 阳性细胞；3 分，51%~75% 阳性细胞；4 分，>75% 阳性细胞。免疫组化评分=(染色强度×阳性细胞比例)的累加。

1.11 ELISA 法检测海马组织中 SOD 和 MDA 水平 取大鼠海马组织，常规匀浆、离心后，分为样本组、标准品组及空白组，按照试剂盒说明书进行操作，于 450 nm 波长下测定吸光度(OD)值，根据标准曲线计算大鼠海马组织中 MDA 和 SOD 的水平。

1.12 qRT-PCR 检测海马组织中 *p-JAK2*、*p-STAT3*、*Synapsin- I*、*BDNF*、*Bcl-2*、*Bax* mRNA 的表达 取大鼠海马组织，提取 RNA 并测定其浓度，按照反转录试剂盒说明书反转录合成 cDNA，采用 SYBR Green 染料法进行 qRT-PCR 反应，反应总体积为 20 μl^[13]。反应条件：50 ℃ 120 s；95 ℃ 5 s，95 ℃ 5 s，55 ℃ 60 s，共 45 个循环，采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算各目的基因 mRNA 的相对表达水平。引物序列见表 1。

1.13 Western blotting 检测海马组织中 JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3 蛋白的表达情况 取大鼠海马组织，裂解后提取组织总蛋白，BCA 试剂盒测定蛋白浓度。蛋白上清液中加入上样缓冲液加热变性，经 10% SDS-PAGE 电泳分离，转膜，5% 脱脂奶粉封闭，加入抗 p-JAK2(1:500)、p-STAT3(1:500)、JAK2(1:500)、STAT(1:500) 抗体，4 ℃ 避光孵育过夜，加入二抗山羊抗兔 IgG(1:1500) 室温孵育，加入 ECL 显色，以 GAPDH 为参照^[14]，计算目标蛋白的相对表达水平。

1.14 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析，GraphPad 8.0 软件制图。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 Bonferroni 检验。不符合正态分布和方差不齐时以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

表 1 qRT-PCR 引物序列

Tab.1 Primer sequences for qRT-PCR

基因	引物序列
<i>p-JAK2</i>	上游：5'-GCATCCCAAGTACGAGTGGT-3' 下游：5'-CCATGATGGTCACATTCTGC-3'
<i>p-STAT3</i>	上游：5'-GGAGAAGCTGTGGCAGCTA-3' 下游：5'-GCTGATGTACCAGTTGGGGA-3'
<i>Synapsin- I</i>	上游：5'-CCGGAGAGGAGACTTCACAG-3' 下游：5'-TGGTCTTGGTCCTTAGCCAC-3'
<i>BDNF</i>	上游：5'-AGCACTGAGGAAAGCTGGTC-3' 下游：5'-CAGACCGTGGGTTCTTACA-3'
<i>Bcl-2</i>	上游：5'-GCGTATCAGTGGGGGTCA-3' 下游：5'-GTCAGACATTCGGGAAGCAG-3'
<i>Bax</i>	上游：5'-ACAGCCGGAAGACAATAAC-3' 下游：5'-CAGCTGGTCCTTTGTTTGAAG-3'
<i>U6</i>	上游：5'-AACTGTCACCTGGCGGGCAGGG-3' 下游：5'-AAGGCATCAGCCAGGAGCAGAT-3'

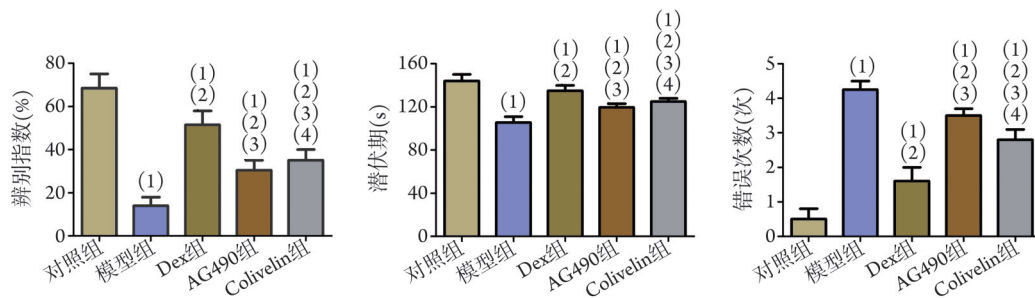
p-JAK2. 磷酸化蛋白酪氨酸激酶 2；*p-STAT3*. 磷酸化信号转导和转录激活因子 3；*Synapsin- I*. 突触蛋白- I；*BDNF*. 脑源性神经营养因子；*Bcl-2*. B 淋巴细胞瘤-2；*Bax*. Bcl-2 相关 X 蛋白

2 结果

2.1 各组大鼠认知、学习和记忆功能的变化 与对照组比较，模型组、Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠辨别指数明显降低，潜伏期明显缩短，错误次数明显增加(P<0.05)；与模型组比较，Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠辨别指数明显增高，潜伏期明显延长，错误次数明显减少(P<0.05)；与 Dex 组比较，AG490 组、Colivelin 组大鼠辨别指数明显降低，潜伏期明显缩短，错误次数明显增加(P<0.05)；与 AG490 组比较，Colivelin 组大鼠辨别指数明显升高，潜伏期明显延长，错误次数明显减少，差异有统计学意义(P<0.05，图 1)。

2.2 各组大鼠海马组织病理学变化、超微结构变化及细胞凋亡情况 HE 染色结果显示，对照组大鼠海马区椎体细胞排列整齐，致密，形态无异常；模型组大鼠海马区椎体细胞排列松散、无秩序，胞核固缩明显，细胞变性严重；与模型组比较，Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织病理损伤明显减轻，以 Dex 组大鼠海马组织病理损伤减轻最为明显；与 Dex 组比较，AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织病理损伤明显加重；与 AG490 组比较，Colivelin 组大鼠海马组织病理损伤有所缓解(图 2A)。

电镜下观察显示，对照组海马神经元细胞的细胞核形态稳定，核膜呈规则的圆形或椭圆形，染色质分布均匀，胞质中细胞器结构完整，线粒体嵴结构完整且数量丰富，内质网、高尔基体、核糖体和



Dex. 右美托咪定; AG490. JAK2/STAT3 信号抑制剂 AG490; Colivelin. JAK2/STAT3 信号激活剂; 与对照组比较, (1) $P<0.05$; 与模型组比较, (2) $P<0.05$; 与 Dex 组比较, (3) $P<0.05$; 与 AG490 组比较, (4) $P<0.05$

图 1 各组大鼠认知、学习和记忆功能的变化($n=10$)

Fig.1 Changes of cognitive, learning, and memory functions in each group of rats ($n=10$)

突触结构完整, 间隙清晰可辨, 突触后膜可见较为明显的致密物质; 模型组大鼠海马组织神经元细胞出现不同程度的变性或坏死, 神经元细胞形态不规整, 细胞体积缩小明显, 核质固缩严重, 胞质中细胞器数量明显减少, 线粒体肿胀严重, 嵴结构或断裂或缺失, 突触结构受损明显, 间隙增加, 突触后膜的致密物质明显变薄; 与模型组比较, Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织超微结构以及突触的超微结构损伤明显减轻; 与 Dex 组比较, AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织超微结构以及突触的超微结构损伤有所加重; 与 AG490 组比较, Colivelin 组大鼠海马组织超微结构以及突触的超微结构损伤有所缓解(图 2B)。

TUNEL 染色结果显示, 与对照组比较, 模型组、Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中细胞凋亡率明显升高[$45.38\% \pm 3.72\%$ vs. $10.24\% \pm 1.26\%$ vs. $33.15\% \pm 2.93\%$ vs. $19.83\% \pm 2.01\%$ vs. $3.95\% \pm 0.47\%$, $P<0.05$]; 与模型组比较, Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中细胞凋亡率明显降低($P<0.05$); 与 Dex 组比较, AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中细胞凋亡率明显升高($P<0.05$); 与 AG490 组比较, Colivelin 组大鼠海马组织中细胞凋亡率明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$, 图 2C)。

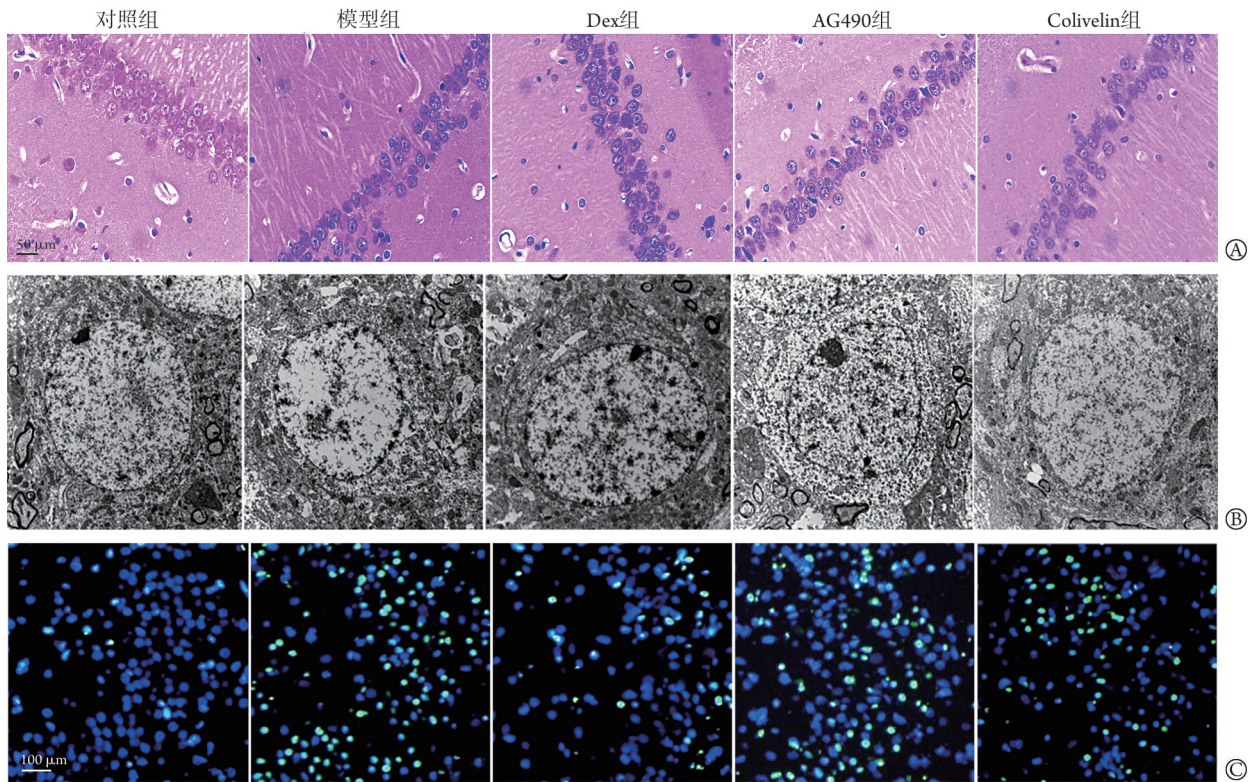
2.3 各组大鼠海马组织中 Bcl-2 和 Bax 的表达、线粒体膜电位及 ROS 含量变化情况 免疫荧光染色结果显示, 与对照组比较, 模型组、Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中 Bcl-2 表达水平明显降低, Bax 表达水平明显升高($P<0.05$); 与模型组比较, Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中 Bcl-2 表达水平明显升高, Bax 表达水平明显降低($P<0.05$); 与 Dex 组比较, AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中 Bcl-2 表达水平明显降低, Bax 表达水平明显升高($P<0.05$); 与 AG490 组比较, Colivelin 组大鼠海马组织中 Bcl-2 表达水平明显升高, Bax 表达水平明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$, 图 3A、D)。

Rh123 染色结果显示, 与对照组比较, 模型组、Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中红色荧光强度和线粒体膜电位明显降低($P<0.05$); 与模型组比较, Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中的红色荧光强度和线粒体膜电位明显升高($P<0.05$); 与 Dex 组比较, AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中的红色荧光强度和线粒体膜电位明显降低($P<0.05$); 与 AG490 组比较, Colivelin 组大鼠海马组织中的红色荧光强度和线粒体膜电位明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$, 图 3B、E)。

DHE 染色结果显示, 与对照组比较, 模型组、Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中 DHE 荧光强度和 ROS 含量明显升高($P<0.05$); 与模型组比较, Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中 DHE 荧光强度和 ROS 含量明显降低($P<0.05$); 与 Dex 组比较, AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中 DHE 荧光强度和 ROS 含量明显升高($P<0.05$); 与 AG490 组比较, Colivelin 组大鼠海马组织中 DHE 荧光强度和 ROS 含量明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$, 图 3C、F)。

2.4 各组大鼠海马组织中 Synapsin- I、BDNF、MDA 和 SOD 的表达情况 免疫组化染色结果显示, 与对照组比较, 模型组、Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中 Synapsin- I、BDNF 免疫组化评分明显降低($P<0.05$); 与模型组比较, Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中 Synapsin- I 和 BDNF 明显升高($P<0.05$); 与 Dex 组比较, AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中 Synapsin- I 和 BDNF 免疫组化评分明显降低($P<0.05$); 与 AG490 组比较, Colivelin 组大鼠海马组织中 Synapsin- I 和 BDNF 免疫组化评分明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$, 图 4A、B)。

ELISA 法检测结果显示, 与对照组比较, 模型组、Dex 组、AG490 组、Colivelin 组大鼠海马组织中 MDA 水平明显升高, SOD 水平明显降低($P<0.05$);



Dex. 右美托咪定; AG490. JAK2/STAT3 信号抑制剂 AG490; Colivelin. JAK2/STAT3 信号激活剂

图2 各组大鼠海马组织病理学变化(A)、超微结构变化(B)及细胞凋亡情况(C, TUNEL 染色, $n=10$)

Fig.2 The pathological changes (A), ultrastructural damages (B) and cell apoptosis (C, TUNEL staining, $n=10$) of hippocampal tissues of rats in each group

与模型组比较, Dex组、AG490组、Colivelin组大鼠海马组织中MDA水平明显降低, SOD水平明显升高($P<0.05$); 与Dex组比较, AG490组、Colivelin组大鼠海马组织中MDA水平明显升高, SOD水平明显降低($P<0.05$); 与AG490组比较, Colivelin组大鼠海马组织中MDA水平明显降低, SOD水平明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$, 图4C)。

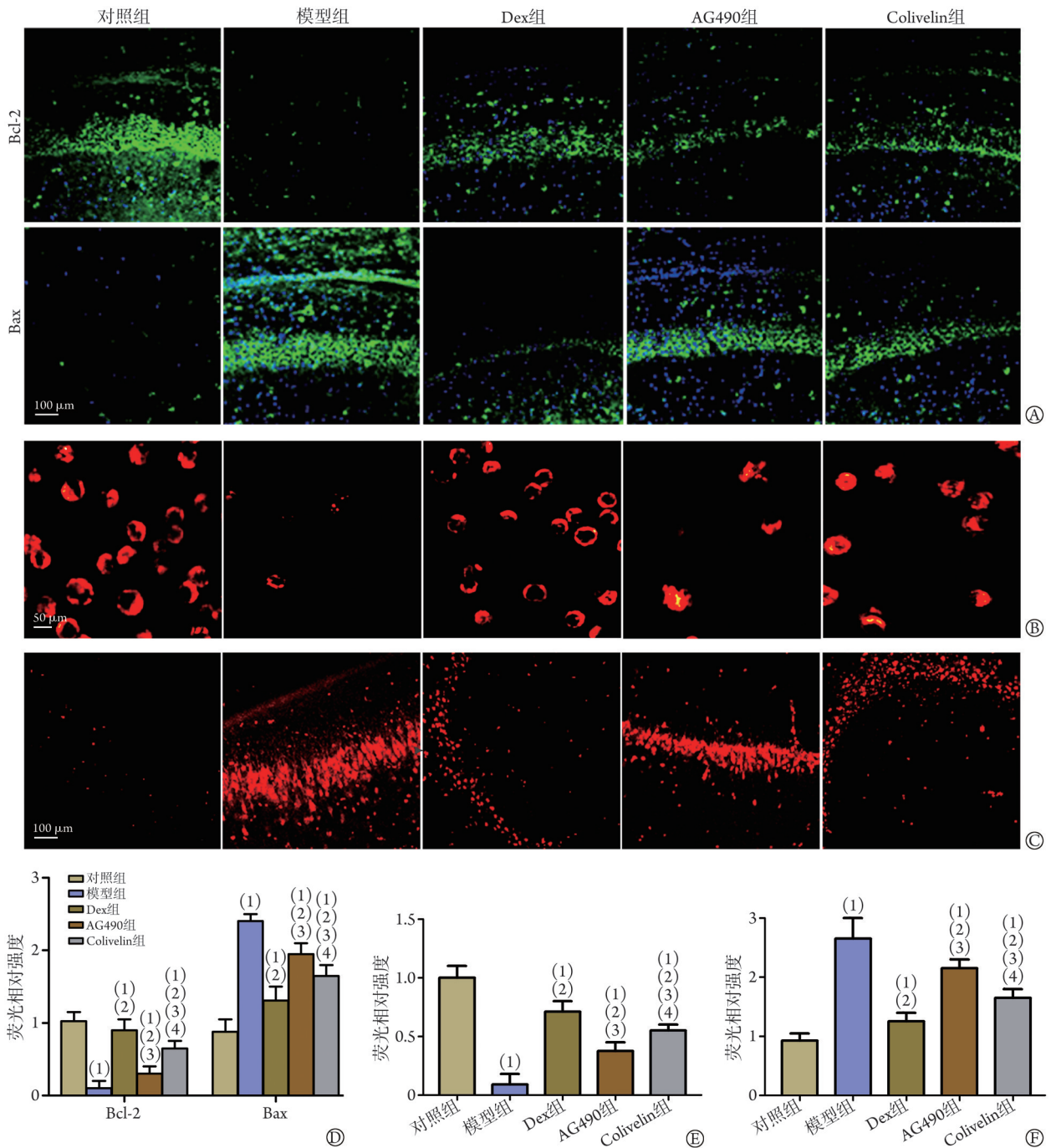
2.5 各组大鼠海马组织中 p -JAK2、 p -STAT3、 $Synapsin-1$ 、BDNF、 $Bcl-2$ mRNA 以及 p -JAK2/JAK2、 p -STAT3/STAT3 蛋白的表达情况 qRT-PCR 检测结果显示, 与对照组比较, 模型组、Dex组、AG490组、Colivelin组大鼠海马组织中 p -JAK2、 p -STAT3、 $Synapsin-1$ 、BDNF、 $Bcl-2$ mRNA 相对表达水平明显降低, Bax mRNA 相对表达水平明显升高($P<0.05$); 与模型组比较, Dex组、AG490组、Colivelin组大鼠海马组织中 p -JAK2、 p -STAT3、 $Synapsin-1$ 、BDNF、 $Bcl-2$ mRNA 相对表达水平明显升高, Bax mRNA 相对表达水平明显降低($P<0.05$); 与Dex组比较, AG490组、Colivelin组大鼠海马组织中 p -JAK2、 p -STAT3、 $Synapsin-1$ 、BDNF、 $Bcl-2$ mRNA 相对表达水平明显降低, Bax mRNA 相对表达水平明显升高($P<0.05$); 与AG490组比较, Colivelin组大鼠海马组织中

p -JAK2、 p -STAT3、 $Synapsin-1$ 、BDNF、 $Bcl-2$ mRNA 相对表达水平明显升高, Bax mRNA 相对表达水平明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$, 图5A)。

Western blotting 检测结果显示, 与对照组比较, 模型组、Dex组、AG490组、Colivelin组大鼠海马组织中 p -JAK2/JAK2、 p -STAT3/STAT3 比值明显降低($P<0.05$); 与模型组比较, Dex组、AG490组、Colivelin组大鼠海马组织中 p -JAK2/JAK2、 p -STAT3/STAT3 比值明显升高($P<0.05$); 与Dex组比较, AG490组、Colivelin组大鼠海马组织中 p -JAK2/JAK2、 p -STAT3/STAT3 比值明显降低($P<0.05$); 与AG490组比较, Colivelin组大鼠海马组织中 p -JAK2/JAK2、 p -STAT3/STAT3 比值明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$, 图5B)。

3 讨论

当前, 吸入性麻醉药对新生儿神经发育的影响是临床中备受关注的问题之一。Sev具有起效快、操作简便、对患者依从性要求低等优势, 临床应用广泛^[15], 但其对海马神经元细胞凋亡和突触重塑的影响不可小觑, 目前其对新生儿和幼儿的影响尚无定论^[16], 因此还需结合分子生物学、神经生物学、药



Dex. 右美托咪定; AG490. JAK2/STAT3 信号抑制剂 AG490; Colivelin. JAK2/STAT3 信号激活剂; Bcl-2. B 淋巴细胞瘤-2; Bax. Bcl-2 相关 X 蛋白; ROS. 活性氧; A、D. 各组大鼠海马组织中 Bcl-2 和 Bax 的表达情况及统计柱状图(免疫荧光染色); B、E. 各组大鼠海马组织中的线粒体膜电位变化情况及统计柱状图(Rh123 染色); C、F. 各组大鼠海马组织中的 ROS 含量及统计柱状图(DHE 染色); 与对照组比较, (1) $P < 0.05$; 与模型组比较, (2) $P < 0.05$; 与 Dex 组比较, (3) $P < 0.05$; 与 AG490 组比较, (4) $P < 0.05$

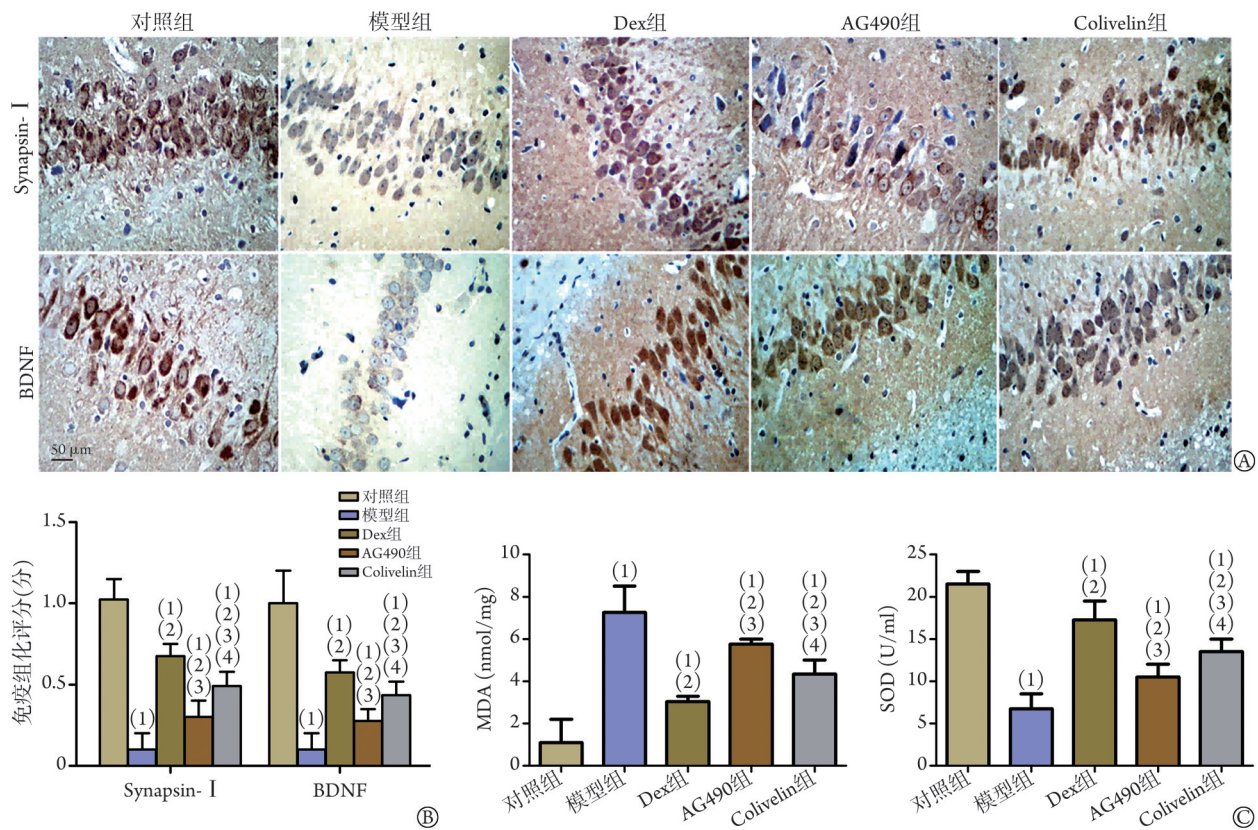
图 3 各组大鼠海马组织中 Bcl-2 和 Bax 的表达、线粒体膜电位及 ROS 含量变化情况($n=10$)

Fig.3 The expression of Bcl-2 and Bax, mitochondrial membrane potential, and the content of ROS in the hippocampal tissues of rats in each group ($n=10$)

理学和临床研究等相关专业的研究, 以深入揭示 Sev 干预后新生动物脑损伤的进展机制, 为临床新生儿麻醉的安全性和有效性提供较为可靠的实验与理论依据。

长期的临床观察显示 Sev 具有一定的神经毒

性^[17], 特别是对于发育期的脑组织, 其神经毒性及相关作用机制已引起众多学者的关注。有研究表明, Sev 通过上调抑制性神经递质的表达进而抑制兴奋性离子通道的活性, 发挥麻醉效应^[18], 而新生儿和幼儿大脑中下丘脑、垂体及肾上腺尚未发育完全, 缺



Dex. 右美托咪定; AG490. JAK2/STAT3 信号抑制剂 AG490; Colivelin. JAK2/STAT3 信号激活剂; Synapsin-I. 突触蛋白-I; BDNF. 脑源性神经生长因子; MDA. 丙二醛; SOD. 超氧化物歧化酶; A. B. 各组大鼠海马组织中 Synapsin-I 和 BDNF 的表达(免疫组化染色); C. 各组大鼠海马组织中 MDA 和 SOD 水平(ELISA 法); 与对照组比较, (1) $P < 0.05$; 与模型组比较, (2) $P < 0.05$; 与 Dex 组比较, (3) $P < 0.05$; 与 AG490 组比较, (4) $P < 0.05$

图4 各组大鼠海马组织中 Synapsin-I、BDNF、MDA 和 SOD 的表达($n=10$)

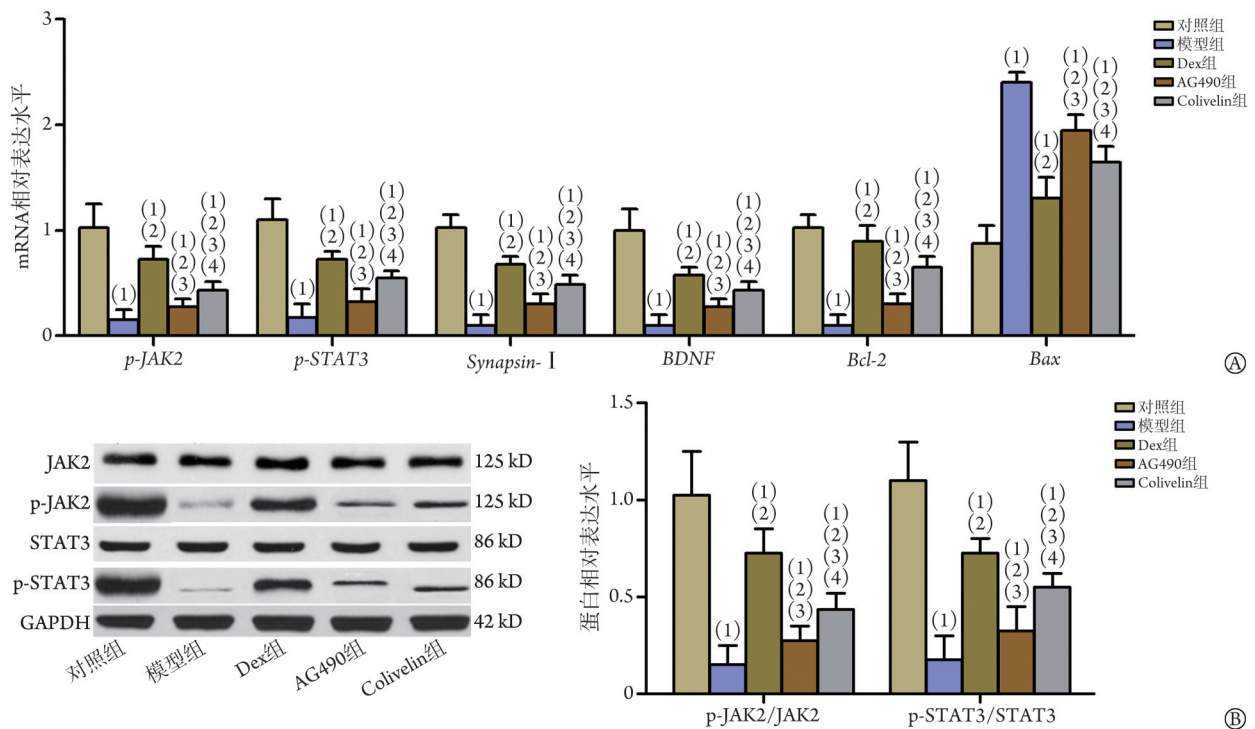
Fig.4 The expression of Synapsin-I, BDNF, MDA and SOD in the hippocampus tissues in each group of rats ($n=10$)

乏足够的抑制性神经递质表达能力, 进而导致肾上腺功能亢进, 增加皮质激素的分泌, 促进氧化应激等应激反应, 引起海马区损伤, 损伤其成年后的认知、学习及记忆功能^[19]。

Dex 为肾上腺素受体激动剂, 是一种高选择性的咪唑类衍生物, 具有较为稳定的镇静与镇痛效用, 在全身麻醉、无痛检查以及局部麻醉等过程中应用广泛^[20], 还可减轻对脑、心、肺、肝、肾等器官的损伤^[21]。Modir 等^[22]研究显示, 在氯胺酮诱导的新生大鼠神经损伤模型中, Dex 干预可明显下调大鼠海马组织中 Bax 的表达, 上调 Bcl-2 的表达, 降低大鼠海马组织中的细胞凋亡率, 缓解大鼠认知功能障碍。作为脑组织海马区特异性的磷酸性蛋白, Synapsin-I 的表达与海马区突触重塑关系密切, 在动物新生事物认知方面发挥重要作用。突触相关蛋白 BDNF 与神经元生长、分化、发育关系密切, 在突触间神经递质传递中发挥保护神经元、增加海马突触数量以及促进神经环路发育和成熟的作用。Lodhi 等^[23]研究显示, 在异氟烷诱导的大鼠神经毒性模型中, Dex 干预可明显上调大鼠海马组织中 Synapsin-I、BDNF

的表达, 提高海马神经元的活性, 缓解大鼠的认知和记忆障碍。本研究结果亦显示, 在 Sev 诱导的新生大鼠认知障碍模型中, Dex 干预后可明显减轻大鼠海马组织的病理损伤和超微结构损伤, 降低海马神经元细胞的凋亡率, 部分逆转 Sev 导致的认知障碍。

Sev 诱导的新生大鼠脑损伤是较为复杂的过程, 涉及多个基因和信号通路的相互作用^[24-26]。研究表明, JAK2/STAT3 信号可直接参与脑缺血再灌注损伤、出血性脑损伤、糖尿病脑卒中、癫痫, 以及新生儿缺氧缺血性脑损伤等中枢神经系统疾病的发生、发展^[27-29]。Zhao 等^[30]研究显示, 在新生大鼠脑缺血再灌注损伤模型中, 激活 JAK2/STAT3 信号通路可上调 p-JAK2、p-STAT3 的表达, 明显降低大鼠脑梗死的比例, 抑制脑组织中的氧化应激反应, 减少脑组织中 ROS 含量, 改善线粒体膜电位, 抑制脑部神经元凋亡, 缓解大鼠脑组织病理损伤。Jia 等^[31]研究显示, 在短暂性大脑中动脉栓塞大鼠模型中, JAK2/STAT3 信号抑制剂 AG490 干预后, 大鼠神经元凋亡率明显升高, 认知与记忆障碍明显加重; 信号激活剂 Colivelin 干预后, 大鼠神经元细胞凋亡率明显降



Dex. 右美托咪定; AG490. JAK2/STAT3 信号抑制剂 AG490; Colivelin. JAK2/STAT3 信号激活剂; p-JAK2. 磷酸化蛋白酪氨酸激酶 2; p-STAT3. 磷酸化信号转导和转录激活因子 3; Synapsin- I. 突触蛋白- I; BDNF. 脑源性神经营养因子; Bcl-2. B 淋巴细胞瘤-2; Bax. Bcl-2 相关 X 蛋白; 与对照组比较, (1) $P < 0.05$; 与模型组比较, (2) $P < 0.05$; 与 Dex 组比较, (3) $P < 0.05$; 与 AG490 组比较, (4) $P < 0.05$

图 5 各组大鼠海马组织中 *p-JAK2*、*p-STAT3*、*Synapsin- I*、*BDNF*、*Bcl-2*、*Bax* mRNA(A) 以及 *p-JAK2*/*JAK2*、*p-STAT3*/*STAT3* 蛋白(B)的表达情况($n=10$)

Fig.5 The mRNA expressions of *p-JAK2*, *p-STAT3*, *Synapsin- I*, *BDNF*, *Bcl-2* and *Bax* (A), and protein expressions of *p-JAK2*/*JAK2* and *p-STAT3*/*STAT3* (B) in the hippocampus tissues in each group of rats ($n=10$)

低, 脑组织病理损伤和超微结构损伤明显减轻, 学习与记忆障碍明显缓解。本研究采用 JAK2/STAT3 信号抑制剂 AG490 进行功能挽救实验, 结果显示, AG490 可部分解除 Dex 对神经细胞的保护作用; 采用 JAK2/STAT3 信号激活剂 Colivelin 进行功能回复实验, 结果显示, Colivelin 可部分抑制 AG490 的解除效应, 推断 Dex 可能通过激活 JAK2/STAT3 信号通路发挥神经保护作用。因此, Dex 可升高 Sev 诱导的新生大鼠脑组织海马区线粒体膜电位, 降低海马区中 ROS 含量, 抑制海马区中氧化应激反应, 上调海马中 Synapsin- I、BDNF 的表达, 降低神经元凋亡率, 缓解动物的认知、学习和记忆障碍, 这可能与激活 JAK2/STAT3 信号通路, 以及上调 p-JAK2、p-STAT3 的表达有关。

综上所述, 本研究结果表明, Dex 可抑制 Sev 诱导的新生大鼠脑组织海马区中的氧化应激, 缓解大鼠的认知、学习和记忆障碍, 这可能与激活 JAK2/STAT3 信号通路有关, Dex 有望用于疾病的临床治疗。但 AK2/STAT3 信号抑制剂 AG490、激活剂 Colivelin 对新生大鼠的神经发育是否有影响及 Dex 是否通过其他信号影响疾病的进展, 仍需深入研究。

【参考文献】

- [1] 张梦思, 黄磊, 朱辉, 等. 七氟醚吸入镇静镇痛应用于大面积烧伤患儿换药的前瞻性随机对照研究[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(11): 1014-1020.
- [2] Wang Y, Li H, Zhao Y, et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces adolescent neurobehavioral dysfunction by interfering with hippocampal glycerophospholipid metabolism in rats[J]. Cereb Cortex, 2023, 33(5): 1955-1971.
- [3] Jiang S, Xiong Y, Wang X. Engeletin ameliorates sevoflurane-induced cognitive impairment by activating PPAR-gamma in neonatal mice[J]. Neuropathology, 2023, 43(6): 431-440.
- [4] Wang L, Zhang H, Xie C. Down-regulation of miR-204-5p ameliorates sevoflurane-induced brain injury in neonatal rats through targeting VCAM1[J]. Toxicol Mech Methods, 2023, 33(4): 307-315.
- [5] Wu Y, Yang Z, Su S, et al. Differential epitranscriptome and proteome modulation in the brain of neonatal mice exposed to isoflurane or sevoflurane[J]. Cell Biol Toxicol, 2023, 39(5): 2133-2148.
- [6] Chen X, Li P, Huang R, et al. Ulinastatin affects focal cerebral ischemia-reperfusion injury via SOCS1-mediated JAK2/STAT3 signalling pathway[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2023, 50(1): 107-116.
- [7] Useinovic N, Near M, Cabrera OH, et al. Neonatal sevoflurane exposure induces long-term changes in dendritic morphology in

- juvenile rats and mice[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2023, 248(7): 641-655.
- [8] Du KR, Liu C, Chen XY, *et al.* Effects of electroacupuncture on the microvascular structure and related protein expression in the hippocampus of vascular dementia rats[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2023, 48(11): 1079-1087.
- [9] Feng S, Wu C, Zou P, *et al.* High-intensity interval training ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by regulating astrocyte phenotype-associated AQP4 polarization[J]. *Theranostics*, 2023, 13(10): 3434-3450.
- [10] Song SY, Peng K, Meng XW, *et al.* Single-nucleus atlas of sevoflurane-induced hippocampal cell type- and sex-specific effects during development in mice[J]. *Anesthesiology*, 2023, 138(5): 477-495.
- [11] Zhong H, Ran X, Chen B, *et al.* Apamin, an SK2 inhibitor, attenuated neonatal sevoflurane exposures caused cognitive deficits in mice through the regulation of hippocampal neuroinflammation [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14(18): 3409-3417.
- [12] Zhang Z, Liu H, Jia S, *et al.* Spatial and temporal alterations of developing oligodendrocytes induced by repeated sevoflurane exposure in neonatal mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 640(1): 12-20.
- [13] Qiu LL, Tan XX, Yang JJ, *et al.* Lactate improves long-term cognitive impairment induced by repeated neonatal sevoflurane exposures through SIRT1-mediated regulation of adult hippocampal neurogenesis and synaptic plasticity in male mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(9): S273-S291.
- [14] Fan P, Lu Y, Wei H, *et al.* Metformin attenuates sevoflurane-induced neurogenesis damage and cognitive impairment: involvement of the Nrf2/G6PD pathway[J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(6): 2037-2053.
- [15] 宋阳, 赵长祺, 高扬, 等. 积雪草酸调节 cAMP/CREB/BDNF 信号通路对七氟醚诱导的新生大鼠神经毒性的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31(6): 1145-1151.
- [16] Zhao MM, Gu HW, Pan WT, *et al.* SynCAM1 deficiency in the hippocampal parvalbumin interneurons contributes to sevoflurane-induced cognitive impairment in neonatal rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(1): e14554.
- [17] Cheng J, Wang Z, Yu H, *et al.* The duration-dependent and sex-specific effects of neonatal sevoflurane exposure on cognitive function in rats[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2024, 57: e13437.
- [18] Zhang H, Niu Y, Yuan P, *et al.* Neuroligin1 in excitatory synapses contributes to long-term cognitive impairments after repeated neonatal sevoflurane exposures[J]. *Exp Neurol*, 2024, 378: 114755.
- [19] Lv T, Jia F, Wang G, *et al.* Sevoflurane causes neurotoxicity and cognitive impairment by regulating Hippo signaling pathway-mediated ferroptosis *via* upregulating PRKCD[J]. *Exp Neurol*, 2024, 377: 114804.
- [20] 吴勇, 陈健, 陈爱鸾, 等. 微量胰岛素对七氟醚吸入麻醉诱导新生大鼠认知功能障碍的预防作用及其可能的作用机制[J]. *解剖学报*, 2021, 52(6): 882-888.
- [21] 李程程, 刘洋, 毛汉丁, 等. 右美托咪定对劳力性热射病大鼠相关性横纹肌溶解的缓解及其机制[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(8): 922-929.
- [22] Modir H, Mahmoodiyeh B, Shayganfar M, *et al.* Efficacy of ketamine, propofol, and dexmedetomidine for anesthesia in electroconvulsive therapy in treatment-resistant major depressive disorder patients: a double-blind randomized clinical trial[J]. *Med Gas Res*, 2023, 13(3): 112-117.
- [23] Lodhi M, Sulakshana S, Singh AP, *et al.* A comparative study of clinical effects and recovery characteristics of intraoperative dexmedetomidine infusion with ketamine *versus* fentanyl as adjuvants in general anaesthesia[J]. *Indian J Anaesth*, 2023, 67 (Suppl 2): S126-S132.
- [24] Gao Y, Han X, Li X, *et al.* Anesthesia and surgery induce changes in endogenous brain protective protein (RNF146) and delirium-like behavior in aged rats[J]. *Acta Biochim Pol*, 2023, 70(4): 865-873.
- [25] Sun L, Li Y, Wang D, *et al.* SESN2 attenuates sevoflurane-induced cognitive impairment and neuroinflammation in rats[J]. *Exp Brain Res*, 2024, 242(2): 375-384.
- [26] Gao J, Zhang H, Zhou L, *et al.* MANF alleviates sevoflurane-induced cognitive impairment in neonatal mice by modulating microglial activation and polarization[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61 (6): 3357-3368.
- [27] Li S, Hou Q, Wang R, *et al.* Sevoflurane upregulates neuron death process-related Ddit4 expression by NMDAR in the hippocampus [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(12): 5698-5712.
- [28] Zeng X, Luo F, Cheng YH, *et al.* A-Linolenic acid ameliorates pentylentetrazol-induced neuron apoptosis and neurological impairment in mice with seizures *via* down-regulating JAK2/STAT3 pathway[J]. *Br J Nutr*, 2024, 22: 1-12.
- [29] Hindam MO, Ahmed LA, El Sayed NS, *et al.* Repositioning of baricitinib for management of memory impairment in ovariectomized/D-galactose treated rats: a potential role of JAK2/STAT3-PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2024, 351: 122838.
- [30] Zhao Y, Ding M, Yan F, *et al.* Inhibition of the JAK2/STAT3 pathway and cell cycle re-entry contribute to the protective effect of remote ischemic pre-conditioning of rat hindlimbs on cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(3): 866-877.
- [31] Jia QY, Chen HL, Qi Z, *et al.* Network pharmacology to explore the mechanism of scutellarin in the treatment of brain ischaemia and experimental verification of JAK2/STAT3 signalling pathway[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7557-7568.

(责任编辑: 纪方方)