

## 硫化氢对大鼠糖尿病心肌病心肌间质纤维化 及 JAK2/STAT3 通路的影响\*

杨萍<sup>1,2</sup> 庞金伟<sup>1</sup> 刘星<sup>2</sup> 吴鹏<sup>2</sup> 范忠才<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:观察硫化氢(H<sub>2</sub>S)对糖尿病心肌病(DCM)大鼠心肌组织纤维化、JAK2/STAT3 通路及炎症因子表达的影响,探讨 H<sub>2</sub>S 对 DCM 的作用及其机制。方法:运用糖尿病饮食联合链脲佐菌素(STZ)腹腔注射法建立 SD 大鼠 2 型糖尿病模型,选取随机血糖>16.7 mmol/L 的大鼠 20 只随机分成 DCM+0.9%氯化钠组(DCM+Saline)、DCM+硫化氢组(DCM+NaHS),每组 10 只。另选 20 只正常大鼠随机分成正常对照组(Control+Saline)、正常对照+硫化氢组(Control+NaHS),每组 10 只。从造模成功后第 8 周起,DCM+NaHS 组和 Control+NaHS 组大鼠腹腔注射 NaHS 溶液 100 μmol·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,Control+Saline 组和 DCM+Saline 组腹腔注射等量 0.9%氯化钠。第 12 周末处死大鼠,取左心室心肌组织提取蛋白和制作常规石蜡切片。运用 Masson 染色观察大鼠心肌间质纤维化并计算心肌间质胶原容积分数(CVF);运用 Western blot 技术检测大鼠心肌组织 I 型、III 型胶原;磷酸化 JAK2(p-JAK2)、磷酸化 STAT3(p-STAT3)蛋白表达水平;运用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法检测炎症因子白细胞介素(IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)表达水平。结果:与 Control+Saline 组相比,DCM+Saline 组大鼠 CVF 明显增加,同时心肌组织中 I 型、III 型胶原蛋白表达水平明显升高,p-JAK2、p-STAT3 蛋白的表达水平明显升高,IL-1β、IL-6、TNF-α 的表达水平也明显升高(均 P<0.05)。与 DCM+Saline 组相比,DCM+NaHS 组大鼠 CVF 明显降低,心肌组织 I 型、III 型胶原蛋白、p-JAK2、p-STAT3 和 IL-1β、IL-6、TNF-α 的表达水平明显降低(均 P<0.05)。与 Control+Saline 组相比,Control+NaHS 组各检测指标无明显差异。结论:H<sub>2</sub>S 对正常大鼠心肌间质纤维化无明显影响,但给予外源性 H<sub>2</sub>S 干预可改善 DCM 大鼠心肌间质纤维化程度,其机制可能与下调 JAK2/STAT3 通路的活化有关。

**[关键词]** 糖尿病心肌病;心肌间质纤维化;硫化氢;JAK2/STAT3;炎症

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.12.021

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## The influence of hydrogen sulfide on myocardial interstitial fibrosis and JAK2/STAT3 signal pathway in rats diabetic cardiomyopathy

YANG Ping<sup>1,2</sup> PANG Jinwei<sup>1</sup> LIU Xing<sup>2</sup> WU Peng<sup>2</sup> FAN Zhongcai<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>The Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China; <sup>2</sup>The Affiliated Hospital of The Southwest Medical University)

Corresponding author: FAN Zhongcai, E-mail: lzyxyxnk02@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the effects of exogenous hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) administration on the myocardial interstitial fibrosis, the activation of JAK2/STAT3 pathway and the release of inflammatory cytokines in experimental diabetic cardiomyopathy (DCM) in rats. **Method:** DCM models were established using streptozocin intraperitoneal injection combining with diabetic diets in young male adult Sprague-Dawley rats. NaHS was used as the donor of exogenous H<sub>2</sub>S. 20 male type 2 diabetic rats with blood glucose higher than 16.7 mmol/L were randomly designed into DCM+Saline and DCM+NaHS group (n=10). Another 20 male rats were randomly designed into Control+Saline and Control+NaHS group (n=10). 8 weeks after the establishment of type 2 diabetes, rats in Control+NaHS and DCM+NaHS groups were injected with NaHS 100 μmol·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> intraperitoneally. Rats in Control+Saline and DCM+Saline groups were received equal saline instead. All rats were sacrificed 12 weeks after the establishment of type 2 diabetes. The left heart ventricular tissues of rats were harvested. Western blotting was used to measure the expression of p-JAK2 and p-STAT3. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to quantify the release of IL-1β, IL-6 and TNF-α. Collagen volume fraction (CVF) in masson staining was calculated to explore the extent of myocardial interstitial fibrosis. **Results:** Compared with the Control+Saline group, the CVF, expressions of type I and type III collagen in DCM+Saline group were dramatically increased, indicating that the myocardial interstitial fibrosis was significantly higher in DCM rats. Meanwhile,

\* 基金项目:四川省科学技术厅-泸州市人民政府-泸州医学院联合科研专项资金(No:0903-100020802)

<sup>1</sup>西南医科大学(四川泸州,646000)

<sup>2</sup>西南医科大学附属医院心内科

通信作者:范忠才,E-mail:lzyxyxnk02@163.com

the release of inflammatory cytokines including IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ , the expressions of p-JAK2 and p-STAT3 were also significantly upregulated in DCM rats. Fortunately, after the administration of NaHS, the CVF in DCM + NaHS group rats was dramatically decreased while the expressions of type I and type III collagen were also significantly downregulated. Moreover, the release of inflammatory cytokines including IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  and the expressions of p-JAK2 and p-STAT3 were also significantly downregulated. Compared with the Control+Saline group, no statistic difference of the above mentioned parameters was observed in the Control+NaHS group.

**Conclusion:** Exogenous H<sub>2</sub>S administration have no significant influence on the normal myocardial internal fibrosis but can significantly suppress the abnormal deposition of collagens. These results suggest that the protective effects of H<sub>2</sub>S may be related to the modulation on JAK2/STAT3 signal pathway that worth further studying.

**Key words** diabetic cardiomyopathy; myocardial interstitial fibrosis; hydrogen sulfide; JAK2/STAT3; inflammation

糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是糖尿病患者最主要的心血管并发症, 包含微小血管病变及广泛的心肌细胞灶性变性坏死和心肌纤维重构, 以及由此引发的心肌纤维结构和功能的异常、心室舒张功能减低并最终导致心脏收缩功能减低、心律失常、心力衰竭甚至猝死<sup>[1]</sup>。在 DCM 的实验研究中, 有文献报道硫化氢 (H<sub>2</sub>S) 可以通过调控 PPAR $\gamma$ 、NF- $\kappa$ B 等通路减轻糖尿病大鼠心肌炎症反应, 从而改善糖尿病大鼠的心肌纤维化程度和心脏功能, 然而其具体机制仍不是十分明确<sup>[2-4]</sup>。本研究拟通过检测硫氢化钠 (NaHS) 腹腔注射对糖尿病饮食联合链脲佐菌素 (STZ) 诱导的 2 型糖尿病大鼠 DCM 心肌组织纤维化及对 JAK2/STAT3 通路的调节作用, 进一步探索 H<sub>2</sub>S 在 DCM 中的保护作用及可能机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物和试剂

45 只成年雄性 SD 大鼠 (180 $\pm$ 20)g, 购自西南医科大学动物实验中心, 所有操作遵循西南医科大学实验动物操作规程。STZ (S0130)、NaHS (13590) 购于美国 Sigma 公司; 兔抗大鼠 I 型胶原 (14695-1-AP)、III 型胶原 (13548-1-AP)、 $\beta$ -actin (20536-1-AP) 一抗、HRP 标记的羊抗兔二抗 (SA00001-2) 购于武汉三鹰生物技术有限公司; p-JAK2 (xy-3206R) 购于上海信裕生物技术有限公司; p-STAT3 (sc-8059) 购于 Santa Cruze 公司; RIPA 细胞裂解液 (P0013B)、BCA 蛋白定量试剂盒 (P0009)、SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液 (P0015L)、SDS-PAGE 凝胶试剂盒 (P0012AC)、超敏 ECL 化学发光试剂盒 (P0018) 购于上海碧云天生物技术有限公司; 脱脂奶粉 (AR0104) 购于武汉博士德生物技术有限公司; Masson 染色试剂盒 (SBJ0126) 购于南京森贝伽生物技术有限公司。

### 1.2 动物分组

25 只成年雄性 SD 大鼠接受糖尿病饮食 4 周后进行一次性 STZ (40 mg/kg) 腹腔注射, 72 h 后尾静脉采血测血糖水平, 随机血糖 > 16.7 mmol/L, 提示糖尿病造模成功。随机选取糖尿病造模成

功的大鼠 20 只, 随机分成 DCM+0.9% 氯化钠组 (DCM + Saline)、DCM + 硫化氢组 (DCM + NaHS), 每组 10 只。另选 20 只正常大鼠随机分成正常对照组 (Control + Saline)、正常大鼠 + 硫化氢组 (Control + NaHS), 每组 10 只。从造模成功后第 8 周起, DCM + NaHS 组和 Control + NaHS 组大鼠腹腔注射 NaHS 溶液 100  $\mu$ mol  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup> 作为外源性的 H<sub>2</sub>S 供体, Control + Saline 组和 DCM + Saline 组腹腔注射等量 0.9% 氯化钠。各组大鼠均予以普通饮食喂养, 第 12 周末予以 10% 水合氯醛 (350 mg/kg) 腹腔注射将大鼠深度麻醉, 取左心室心肌组织提取蛋白和制作常规石蜡切片。

### 1.3 Masson 染色检测心肌间质纤维化

选取各组大鼠左心室组织石蜡切片, 常规脱蜡至水, 运用南京森贝伽生物公司的 Masson 染色试剂盒 (货号 SBJ0126) 按照说明书进行 Masson 染色。结果细胞核呈蓝色, 胞质呈红色, 胶原蛋白呈蓝色。运用 Image Pro Plus 6.0 软件计算心肌间质胶原蛋白容积分数 (collagen volume fraction, CVF), CVF = 胶原面积 / 视野总面积。

### 1.4 Western blot 测定蛋白表达水平

取各组新鲜大鼠左心室组织, 按照碧云天 RIPA 试剂盒说明书提取总蛋白后行 BCA 法蛋白定量。SDS-PAGE 凝胶电泳后, 半干法将蛋白质转移至 PVDF 膜上。5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h, 兔抗大鼠 I 型胶原、III 型胶原、p-JAK2、p-STAT3 及  $\beta$ -actin 一抗 (1 : 500) 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。TBST (pH = 7.6) 洗膜 3 次, 每次 5 min。HRP 标记的羊抗兔二抗 (1 : 3 000) 室温孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次, 每次 5 min。ECL 化学发光试剂盒显色、Image Lab 4.0 软件分析目的条带与内参条带的灰度值分别表示 I 型胶原、III 型胶原、p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达水平。

### 1.5 ELISA 检测炎症因子的表达

IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  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。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料

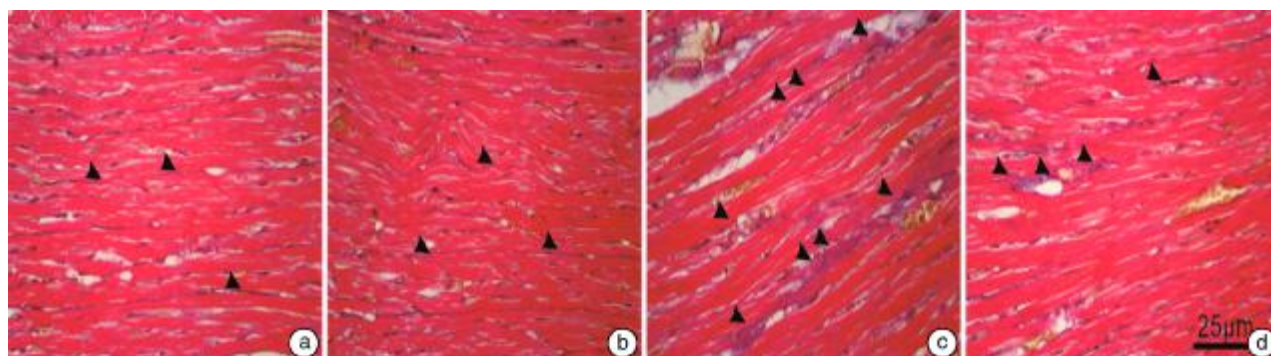
以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 H<sub>2</sub>S 对心肌间质 CVF 的影响

Control+Saline 组、Control+NaHS 组心肌细胞形态规则,排列整齐,心肌间蓝染的胶原纤维较少(黑色箭头),CVF 差异无统计学意义[(2.5 ± 0.34)% : (2.38 ± 0.37)%];与 Control+Saline 组相比,DCM+Saline 组大鼠心肌细胞明显肥大,排

列紊乱,细胞间胶原纤维染色明显增加,CVF 明显增加 [(2.5 ± 0.34)% : (7.53 ± 0.44)%],  $P < 0.05$ ],提示 DCM 存在明显心肌间质纤维化。与 DCM+Saline 组相比,DCM+NaHS 组大鼠心肌细胞排列明显改善,胶原纤维染色明显减少,CVF 显著降低[(7.53 ± 0.44)% : (4.08 ± 0.58)%],  $P < 0.05$ 。提示 H<sub>2</sub>S 可以明显改善 DCM 大鼠心肌间质纤维化(图 1)。



a: Control+Saline 组; b: Control+NaHS 组; c: DCM+Saline 组; d: DCM+NaHS 组。

图 1 心肌间质胶原纤维 Masson 染色

Figure 1 Masson stain of myocardial collagen

### 2.2 H<sub>2</sub>S 对心肌 I 型、III 型胶原蛋白表达水平的影响

与 Control+Saline 组比较,Control+NaHS 组大鼠心肌组织中的 I 型和 III 型胶原表达水平无明显变化。与 Control+Saline 组相比,DCM+Saline 组大鼠心肌细胞 I 型和 III 型胶原表达明显增加( $P < 0.05$ )。而与 DCM+Saline 组相比,DCM+NaHS 组大鼠心肌细胞 I 型和 III 型胶原表达明显减少( $P < 0.05$ )。提示 H<sub>2</sub>S 可以明显改善 DCM 大鼠心肌间质纤维化。见表 1。

### 2.3 H<sub>2</sub>S 对心肌 p-JAK2 及 p-STAT3 表达的影响

Control+Saline 组、Control+NaHS 组大鼠心肌组织中的 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达水平无明显差异。与 Control+Saline 组相比,DCM+Saline 组大鼠心肌细胞中的 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达

水平明显增加( $P < 0.05$ )。而与 DCM+Saline 组相比,DCM+NaHS 组大鼠心肌细胞中的 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达水平明显减少( $P < 0.05$ )。提示 H<sub>2</sub>S 可以明显下调 JAK2/STAT3 通路的活化。见表 2。

### 2.4 H<sub>2</sub>S 对心肌组织炎症因子表达的影响

与 Control+Saline 组比较,Control+NaHS 组大鼠心肌组织中的 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白表达水平无明显变化。与 Control+Saline 组相比,DCM+Saline 组大鼠心肌细胞中的 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白表达水平明显增加(均  $P < 0.05$ )。而与 DCM+Saline 组相比,DCM+NaHS 组大鼠心肌细胞中的 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白表达水平明显减少(均  $P < 0.05$ )。提示 H<sub>2</sub>S 可以明显下调 DCM 心肌组织的炎症反应。见表 3。

表 1 各组大鼠心肌组织 I 型和 III 型胶原蛋白表达情况

表 1 Expression of type I and type III collagen in rat myocardial tissue

$\bar{x} \pm s$

组别	I 型胶原	III 型胶原
Control+Saline 组(10 只)	0.09 ± 0.07	0.18 ± 0.11
Control+NaHS 组(10 只)	0.07 ± 0.06	0.26 ± 0.13
DCM+Saline 组(10 只)	0.63 ± 0.18 <sup>1)</sup>	1.22 ± 0.22 <sup>1)</sup>
DCM+NaHS 组(10 只)	0.41 ± 0.13 <sup>2)</sup>	0.54 ± 0.18 <sup>2)</sup>

与 Control+Saline 组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与 DCM+Saline 组比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 2 各组大鼠心肌组织 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达水平  
 表 2 Expression of type p-JAK2 and type p-STAT3 in rat myocardial tissue

组别	p-JAK2	p-STAT3 蛋白
Control+Saline 组(10 只)	0.37±0.03	0.18±0.10
Control+NaHS 组(10 只)	0.34±0.07	0.17±0.13
DCM+Saline 组(10 只)	1.14±0.11 <sup>1)</sup>	0.78±0.09 <sup>1)</sup>
DCM+NaHS 组(10 只)	0.57±0.05 <sup>2)</sup>	0.32±0.12 <sup>2)</sup>

与 Control+Saline 组比较,<sup>1)</sup> P<0.05;与 DCM+Saline 组比较,<sup>2)</sup> P<0.05。

表 3 总蛋白中炎症因子的表达水平  
 Table 3 Expression of inflammatory factors in total protein

组别	IL-1 $\beta$	IL-6	TNF- $\alpha$
Control+Saline 组(10 只)	120±13.14	320.3±130.20	220±43.75
Control+NaHS 组(10 只)	118.66±27.37	298.69±57.40	218.43±27.34
DCM+Saline 组(10 只)	530.69±44.77 <sup>1)</sup>	830.69±104.47 <sup>1)</sup>	673.44±20.77 <sup>1)</sup>
DCM+NaHS 组(10 只)	308±35.88 <sup>2)</sup>	538±58.84 <sup>2)</sup>	379.18±31.51 <sup>2)</sup>

与 Control+Saline 组比较,<sup>1)</sup> P<0.05;与 DCM+Saline 组比较,<sup>2)</sup> P<0.05。

### 3 讨论

DCM 是糖尿病患者主要的心血管并发症<sup>[5]</sup>。DCM 的发病机制十分复杂,具体机制目前尚不明确<sup>[6]</sup>。临床上,DCM 的早期表现通常为左心室肥大和左室舒张功能降低。研究发现,大鼠发生糖尿病后第 2 周就可以观察到心肌细胞超微结构的改变,到第 4 周就可以观察到心肌间质纤维化改变等心肌损害现象,到第 8 周出现心脏舒缩功能障碍,发生 DCM<sup>[7-8]</sup>。这些研究提示 DCM 的心功能改变与心肌间质纤维化程度密切相关<sup>[9]</sup>。与这些研究类似,本实验研究也发现到第 12 周时,组织学检查发现 CVF、I 型及 III 型胶原蛋白的沉积明显增加,提示心肌间质纤维化确实是引起 DCM 心脏功能障碍的重要原因。

越来越多的研究发现,炎症反应在心肌间质纤维化的发生发展中起着至关重要的作用,减轻 DCM 心肌组织的炎症反应可以明显减轻 DCM 大鼠的心肌间质纤维化程度,从而改善其心功能<sup>[10]</sup>。例如,H<sub>2</sub>S 可以通过调控 PPAR $\gamma$ 、NF- $\kappa$ B 等炎症相关通路减轻糖尿病大鼠心肌炎症反应,从而改善糖尿病大鼠的心脏功能<sup>[11-12]</sup>。本实验也发现,与 DCM+Saline 组相比,DCM+NaHS 组大鼠心肌细胞中炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达水平明显减少,提示 H<sub>2</sub>S 确实可以明显下调 DCM 的心肌炎症反应,然而其具体机制尚不完全清楚。

JAK/STAT 通路是机体内重要的信号转导通路<sup>[13]</sup>。JAK2/STAT3 通路在进化上高度保守,被认为是 JAKs/STATs 通路中最重要的一条,其在炎症反应中具有重要的调控作用<sup>[14]</sup>。一方面,炎症细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等可以与其特异性受体结合,激动 JAK2,导致 STAT3 磷酸化和入核水

平增加,启动下游炎症相关靶基因的表达<sup>[15-16]</sup>。另一方面,JAK2/STAT3 通路激活后,可以进一步刺激 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等细胞因子的表达,从而形成一个恶性循环,不断加重炎症反应<sup>[17-18]</sup>。此外,JAK2/STAT3 通路激活后可以直接增强成纤维细胞活化迁移和合成细胞外基质的能力,并可以诱导结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)大量表达,促进组织纤维化的发生发展<sup>[19-20]</sup>。

因此笔者推测 H<sub>2</sub>S 在 DCM 中的抗心肌间质纤维化作用与 JAK2/STAT3 通路的调控有关。研究证实,在心肌缺血再灌注损伤中,H<sub>2</sub>S 可以明显抑制 JAK2/STAT3 通路的活化从而减轻心脏功能损害<sup>[21]</sup>。在本实验中 DCM 组大鼠心肌 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白水平较 Control+Saline 组大鼠明显升高,而与 DCM+Saline 组相比,DCM+NaHS 组大鼠心肌细胞中的 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达水平明显减少,提示 H<sub>2</sub>S 确实可以调控 JAK2/STAT3 通路的表达情况。

由于炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  与 JAK2/STAT3 通路存在一种恶性循环的环路调节机制,因此,H<sub>2</sub>S 减轻 DCM 心肌间质纤维化的机制可能与下调 JAK2/STAT3 通路和相关炎症因子的表达,打破这种恶性循环有关。然而,由于本实验只是对由 H<sub>2</sub>S 在 DCM 中的心肌保护作用的初步探索,研究不够深入。H<sub>2</sub>S 在 DCM 中的心肌保护作用是否还有其他通路参与以及 JAK2/STAT3 通路是否介导 H<sub>2</sub>S 在 DCM 中的其他心肌保护作用还有待进一步研究。

### 参考文献

[1] SAELY C H, ACZEL S, MARTE T, et al. Cardio-

- vascular complications in Type 2 diabetes mellitus depend on the coronary angiographic state rather than on the diabetic state [J]. *Diabetologia*, 2004, 47: 145—146.
- [2] ZHOU X, AN G, LU X. Hydrogen sulfide attenuates the development of diabetic cardiomyopathy [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128: 325—335.
- [3] PATEL V B, MCLEAN B A, CHEN X, et al. Hydrogen sulfide; an old gas with new cardioprotective effects [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128: 321—323.
- [4] SZABO C. Roles of hydrogen sulfide in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17: 68—80.
- [5] HUYNH K, BERNARDO B C, MCMULLEN J R, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142: 375—415.
- [6] ANEJA A, TANG W H, BANSILAL S, et al. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options [J]. *Am J Med*, 2008, 121: 748—757.
- [7] 赵春容, 胡文星, 岳志杰, 等. 糖尿病大鼠早期左室心肌细胞收缩舒张功能变化[J]. *中国医学影像技*, 2014, 30(2): 161—166.
- [8] 李倩, 汪翼, 孙书珍, 等. 糖尿病大鼠心肌胶原代谢的变化及与 MMP-2/TIMP-2 表达的关系[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2010, 48(3): 1—6.
- [9] LI C J, LV L, LI H, et al. Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 73. doi: 10.1186/1475—2840—11—73.
- [10] WESTERMANN D, VAN LINTHOUT S, DHAYAT S, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism protects from myocardial inflammation and fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy [J]. *Basic Res Cardiol*, 2007, 102: 500—507.
- [11] 肖婷, 罗健, 吴志雄, 等. 硫化氢对糖尿病大鼠心肌间质纤维化及 PPAR $\gamma$ 、NF- $\kappa$ B 表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(4): 635—639.
- [12] 吴志雄, 罗健, 李芳, 等. 硫化氢对糖尿病大鼠心肌间质纤维化及 NF- $\kappa$ B p65 和 TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(2): 128—131.
- [13] ARUMUGGAM N, BHOWMICK N A, RUPASINGHE H P. A Review: Phytochemicals targeting JAK/STAT signaling and IDO expression in cancer [J]. *Phytother Res*, 2015, 29: 805—817.
- [14] CHIBA T, YAMADA M, AISO S. Targeting the JAK2/STAT3 axis in Alzheimer's disease [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13: 1155—1167.
- [15] ABO-OUF H, HOOPER A W, WHITE E J, et al. Deletion of tumor necrosis factor-alpha ameliorates neurodegeneration in Sandhoff disease mice [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22: 3960—3975.
- [16] KIM B K, TRAN H Y, SHIN E J, et al. IL-16 attenuates trimethyltin-induced cognitive dysfunction via activation of JAK2/STAT3, M1 mAChR and ERK signaling network [J]. *Cell Signal*, 2013, 25: 1348—1360.
- [17] ZHANG M, WANG X, WANG X, et al. Oxymatrine protects against myocardial injury via inhibition of JAK2/STAT 3 signaling in rat septic shock [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7: 1293—1299.
- [18] WANG X Y, ZHANG M H, YANG M L, et al. [Effect of oxymatrine on JAK2/STAT3 signaling in renal tissues of rats with septic shock [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2013, 38: 2696—2700.
- [19] 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 synovio-cytes [J]. *Inflammation*, 2015, 38: 1424—1433.
- [20] BAI K J, CHEN B C, PAI H C, et al. Thrombin-induced CCN2 expression in human lung fibroblasts requires the c-Src/JAK2/STAT3 pathway [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93: 101—112.
- [21] LUAN H F, ZHAO Z B, ZHAO Q H, et al. Hydrogen sulfide postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia and reperfusion injury mediated by the JAK2/STAT3 survival pathway [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45: 898—905.

(收稿日期:2016-06-10 修回日期:2016-08-04)