doi:10.11659/jjssx.04E019034

·基础研究·

# 七氟烷通过 JAK2-STAT3 通路对大鼠肝缺血再灌注损伤的影响

马志勇,李雪平,侯振宇,汪明强,吕金利 (解放军第 153 中心医院普外科,河南 郑州 450042)

[摘 要] **目的** 探讨七氟烷在抗大鼠肝缺血再灌注损伤(HIRI)中的机制。**方法** 健康雄性 SD 大鼠 40 只,随机分为假手术组(sham 组)、模型组(HIRI 组)、七氟烷干预组(SF 组)、七氟烷联合 AG490 干预组(AG490 组),每组 10 只。再灌注 6 h 后收集肝和血清标本。采用 HE 染色法观察大鼠肝形态;采用 RT-PCR 检测大鼠 JAK2、STAT3 mRNA 表达;采用 Western blot 检测 JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达水平;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中谷丙转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)、白细胞介素-1β(IL-1β)、IL-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的水平;钴淬灭技术检测线粒体膜通透性转运孔(mPTP)开放程度。**结果** HE 染色结果显示 HIRI 组肝小叶结构明显破坏,SF 组小叶和汇管区炎症轻于 HIRI 组,AG490 组肝细胞间有炎症浸润并出现明显水肿。HIRI 组 JAK2、p-JAK2、STAT3 和 p-STAT3 蛋白水平均低于 sham 组($P<0.05$),SF 组各蛋白表达水平均高于 HIRI 组($P<0.05$),而 AG490 组各蛋白表达水平均低于 SF 组($P<0.05$)。各组的 JAK2 和 STAT3 mRNA 表达趋势与蛋白表达一致($P<0.05$)。HIRI 组 ALT、AST、AKP、IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的水平均较 sham 组高($P<0.05$),SF 组各指标较 HIRI 组低($P<0.05$),而 AG490 组较 SF 组高($P<0.05$)。HIRI 组 mPTP 开放程度较 sham 组高($P<0.05$),SF 组较 HIRI 组低,而 AG490 组较 SF 组高($P<0.05$)。**结论** 七氟烷可以明显改善大鼠 HIRI,降低肝的免疫炎症反应,其机制可能与激活 JAK2-STAT3 通路进而抑制 mPTP 的过度开放有关。

[关键词] 七氟烷;肝缺血再灌注损伤;Janu 激酶信号转导子;转录激活子;线粒体膜通透性转运孔;免疫炎症
[中图分类号] R971+.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-04-10

## Effect of sevoflurane via JAK2-STAT3 pathway on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats

MA Zhi-yong, LI Xue-ping, HOU Zhen-yu, WANG Ming-qiang, LYU Jin-li (Department of General Surgery, No. 153 Central Hospital of PLA, Zhengzhou Henan 450042, China)

**Abstract: Objective** To investigate the mechanism of sevoflurane in treatment of hepatic ischemia-reperfusion injury (HIRI) in rats. **Methods** A total of 40 healthy male SD rats were randomly divided into sham group, model group (HIRI group), sevoflurane intervention group (SF group), sevoflurane combined with AG490 intervention group (AG490 group), with 10 rats in each group. Liver and serum samples were collected after reperfusion for 6 hours. The liver morphology of rats was observed by HE staining method. The expression of JAK2 and STAT3 mRNA in rats was detected by RT-PCR. The expression levels of JAK2 protein, STAT3 protein, p-JAK2 protein and p-STAT3 protein were detected by western blot. Serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (AKP), interleukin-1β (IL-1β), IL-6 and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Cobalt quenching technique was used to detect the degree of mitochondrial membrane permeability pore (mPTP) opening. **Results** HE staining results showed that the structure of hepatic lobule was destroyed obviously in HIRI group, the inflammation of lobule and portal area in SF group was slighter than that in HIRI group. There was inflammatory infiltration and obvious edema between hepatocytes in AG490 group. The levels of JAK2 protein, pJAK2 protein, STAT3 protein and pSTAT3 protein in HIRI group were lower than those in sham group ($P<0.05$), while the levels of those protein in SF group were higher than those in HIRI group ($P<0.05$), while the protein levels in AG490 group were lower than those in SF group ($P<0.05$). The trend of mRNA expression in each group was similar to the protein level ($P<0.05$). The levels of ALT, AST, AKP, IL-1β, IL-6 and TNF-α in HIRI group were higher than those in sham group ($P<0.05$), while the serum levels in SF group were lower than those in HIRI group ($P<0.05$), the serum levels in AG490 group were higher than those in SF group ($P<0.05$). The mPTP opening degree of HIRI group was higher than that of sham group ($P<0.05$), the mPTP opening degree of SF group was lower than that of HIRI group, and the mPTP opening degree of AG490 group was higher than that of SF group ($P<0.05$). **Conclusion** Sevoflurane can significantly improve HIRI and reduce hepatic immune inflammation in rats. The mechanism may be related to activating JAK2-STAT3 pathway and inhibiting the overopening of mPTP.

**Keywords:** sevoflurane; hepatic ischemia-reperfusion injury; janu kinase-signal transducer; transcription activator; mitochondrial membrane permeability pore; immune inflammation

[基金项目] 国家自然科学基金(30901575)
[通信作者] 吕金利,E-mail:576830779@qq.com

缺血再灌注损伤是指人和动物缺血后再灌注,组织器官功能没有恢复,而缺血所致功能代谢障碍和结构破坏进一步加重的病理现象[1]。肝介入治疗过程中极有可能发生肝缺血再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury,HIRI)。HIRI 可快速引起急性免疫炎症反应,导致肝细胞损伤和肝功能障碍,严重者可致脏器衰竭。HIRI 与患者的生存预后有关,其发病机制目前尚未明了,可能与钙超载、免疫炎症、补体激活和自噬等有关[1-2],因此,探讨 HIRI 的发病机制及寻找有效的治疗药物具有重要意义。近年来的研究发现,Janu 激酶信号转导子-转录激活子(janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3,JAK2-STAT3)信号通路与心肌、大脑和肾等缺血再灌注损伤有关[3-5]。然而,目前关于 JAK2-STAT3 与 HIRI 的相关性尚不明确。Li 等[6]发现,miRNA-17 可能通过抑制 STAT3 的表达而促进自噬,导致 HIRI 的病情进展。七氟烷是临床上常用的吸入型麻醉剂,既往研究已证实,七氟烷可以改善缺血再灌注损伤,其机制可能与线粒体膜通透性转运孔(mitochondrial membrane permeability transition pore,mPTP)的开放有关[7]。本研究旨在探讨七氟烷处理 HIRI 大鼠后 JAK2-STAT3 通路的变化及其在 mPTP 开放中的作用,以期寻找 HIRI 的发病机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

选择健康雄性 SD 大鼠 40 只(由郑州大学医学院提供),体质量 220~300 g,将大鼠置于明/暗周期为 12 h/12 h、温度(22±2)℃的条件下饲养,每笼 4 只,避免噪音,提供充足的饮水和 SPF 级饲料,待其适应环境 2 周后开始实验。

### 1.2 方法

1.2.1 大鼠 HIRI 模型的建立 用 20% 的乌拉坦(1 g/kg)麻醉大鼠,将其仰卧位固定于操作台,在腹部正中作约 2 cm 的切口,游离肝周围韧带,暴露第一肝门和肝蒂。用血管夹夹闭肝左、中叶的门静脉及肝动脉分支,使肝缺血 70% 左右,保持肝右叶、尾状叶的血流通畅。肝缺血的标志为肝颜色变灰和质地变软,血流阻断 1 h 后取夹,恢复肝血供。当肝颜色恢复红润时表明再灌注成功,模型建立[8]。

1.2.2 实验分组和治疗 将 40 只大鼠分为假手术组(sham 组)、模型组(HIRI 组)、七氟烷干预组(SF 组)、七氟烷联合 AG490 干预组(AG490 组),每组 10 只。sham 组仅麻醉和开腹,分离肝周韧带,暴露第一肝门,不阻断血供,术中仅吸纯氧;HIRI 组术中仅吸纯氧;SF 组在 HIRI 组基础上,于阻断肝血流之前,将大鼠放置于密闭容器,一端连接麻醉机,另一端连接麻醉气体检测仪,经七氟烷蒸发器(潍坊德尔康医疗科技有限公司)以 2 L/min 输送七氟烷(上海博顿生物化工有限公司),吸入 30 min;AG490 组在 SF 组基础上给予 AG490(上海图赫公司)3 μg/g,干预方法同 SF 组。

1.2.3 肝形态学观察 再灌注 6 h 后,每组处死 5 只大鼠,取大鼠肝组织,用 10% 福尔马林固定样本,常规石蜡包埋、切片、脱蜡处理,HE 染色。脱水透明及封闭后用光学显微镜观察组织的病理变化。

1.2.4 JAK2 和 STAT3 mRNA 表达水平的检测 再灌注 6 h 后每组处死 5 只大鼠,取大鼠肝组织,置于液氮保存。采用 RT-PCR 技术检测 JAK2 和 STAT3 mRNA 的表达水平。首先用 TRIzol(上海生物工程有限公司)分离肝组织中的总 RNA,然后采用 RT-PCR 检测 mRNA 表达水平。实验所需 SYBR Premix Ex Taq Ⅱ购于北京智杰方远科技有限公司,引物由北京索莱宝科技有限公司设计并提供:JAK2 上游引物:5′-TGACAGAAATGGAGGGAACC-3′。下游引物:5′-GCCCAAG AGAATGGTACAGG-3′;STAT3 上游引物:5′-CAGCCAGCAAAGAGTCACAC-3′,下游引物:5′-TTCGCAGGTTGTGCTGATAG-3′。Thermal Cycler Dice Real Time System 扩增仪由美国罗氏诊断产品有限公司生产。采用 ΔΔCT 法检测 mRNA 的表达量。

1.2.5 JAK2 和 STAT3 及其磷酸化蛋白的检测 采用 Western blot 检测 JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达水平。首先提取组织总蛋白,采用组织裂解液进行蛋白裂解,取 30 μg 样本,SDS-PAGE 凝胶电泳,转膜,室温封闭 2 h,加入稀释 500 倍的 JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3 抗体,4 ℃孵育过夜,PBS 洗膜后与二抗结合,孵育 1 h 后显色。DXI800 发光仪由美国博腾有限公司生产。蛋白相对表达水平以目的蛋白条带灰度与内参(GAPDH)的比值表示。

1.2.6 血液指标的检测 各组于再灌注后 6 h 采集腹主动脉血 2 mL,静置 1 h 后,2 500 r/min 离心 10 min,收集血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清谷丙转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)、白细胞介素-1β(IL-1β)、IL-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。ELISA 试剂盒均购于武汉博士德有限公司,检测酶标仪由美国博腾有限公司生产,波长设置为 450 nm。

1.2.7　mPTP 的开放程度测定　钴淬灭技术检测 mPTP 开放程度,采用 mPTP 检测试剂盒(上海杰美基因医药科技有限公司),通过线粒体内钙黄绿素信号丢失程度来反映 mPTP 的开放程度。实验步骤严格按照说明书进行,最后在光学显微镜下观察,每隔 5 min 观察 1 次,连续 30 min,检测线粒体内钙黄绿素荧光的强度值(散发波长设置为 505 nm,激发波长设置为 488 nm)以反映 mTPT 的开放程度。

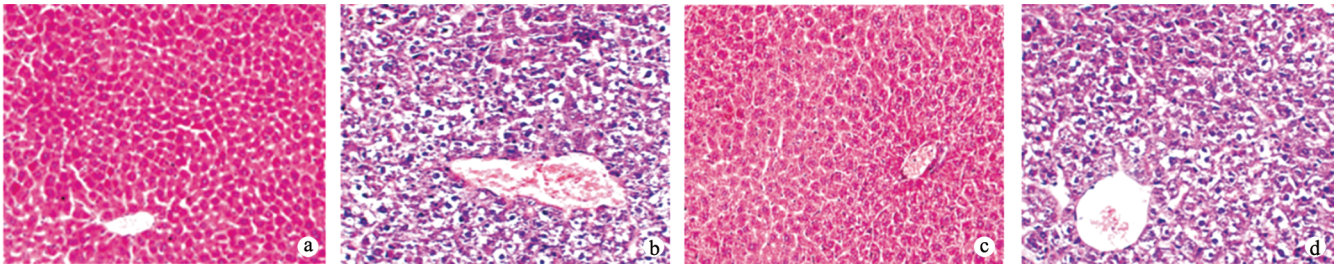
1.3　统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 *LSD* 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结果

2.1　肝形态学观察

光镜下观察,sham 组大鼠肝组织结构清楚,肝小叶形态正常,肝窦未见充血,无炎症细胞浸润(图 1a);HIRI 组肝小叶结构破坏,汇管区有大量炎症细胞浸润,以淋巴细胞和单核巨噬细胞为主,血管内皮发生炎症,细胞可见水肿(图 1b);SF 组肝结构大致正常,小叶和汇管区炎症轻于 HIRI 组(图 1c);AG490 组肝结构异常,肝窦扩张,肝淤血严重,汇管区和肝细胞间有炎症细胞浸润,肝细胞明显水肿(图 1d)。

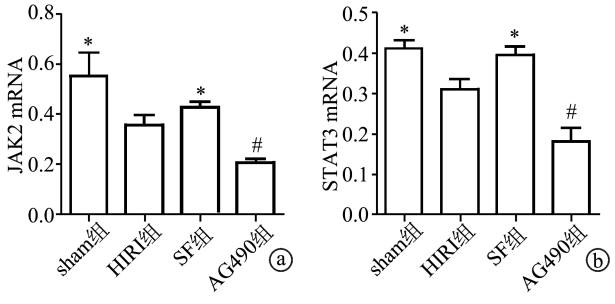



a:sham 组;b:HIRI 组;c:SF 组;d:AG490 组

**图 1　肝形态学变化(HE ×400)**

2.2　JAK2 和 STAT3 mRNA 表达水平比较

HIRI 组 JAK2 和 STAT3 mRNA 水平均低于 sham 组($P < 0.05$),SF 组各 mRNA 表达水平均高于 HIRI 组($P < 0.05$),而 AG490 组各 mRNA 表达水平均低于 SF 组($P < 0.05$),见图 2。




a:JAK2 mRNA 表达;b:STAT3 mRNA 表达　*:与 HIRI 组比较,$P < 0.05$;#:与 SF 组比较,$P < 0.05$

**图 2　JAK2 和 STAT3mRNA 水平比较**

2.3　肝功能及炎症细胞因子水平比较

HIRI 组 ALT、AST、AKP、IL-1β、IL-6、TNF-α 水平均高于 sham 组($P < 0.05$),SF 组各指标水平低于 HIRI组($P < 0.05$),而 AG490 组各指标水平高于 SF 组($P < 0.05$),见表 1。

2.4　JAK2 和 STAT3 及其磷酸化蛋白水平比较

HIRI 组 JAK2、p-JAK2、STAT3 和p-STAT3蛋白水平均低于 sham 组($P < 0.05$),SF 组各蛋白表达水平均高于 HIRI 组($P < 0.05$),而 AG490 组各蛋白表达水平均低于 SF 组($P < 0.05$),见图 3。

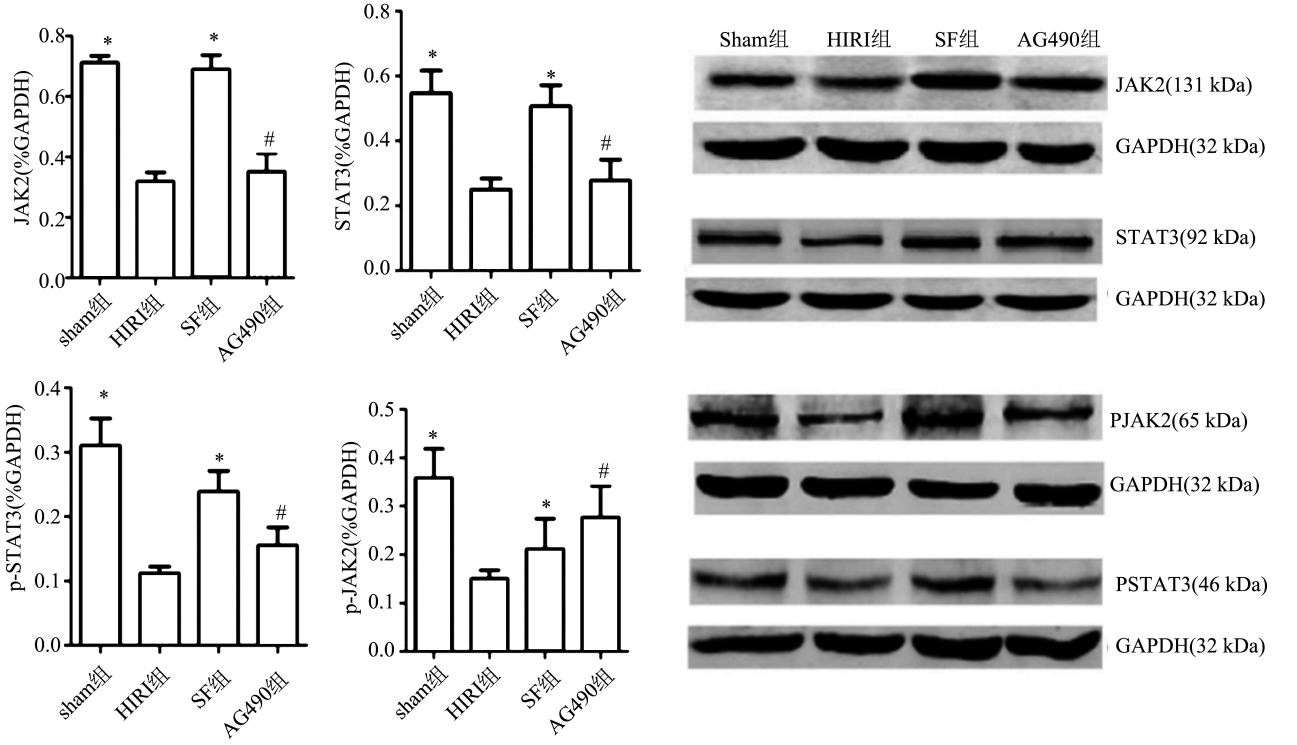
2.5　mPTP 开放程度比较

HIRI 组开放程度高于 sham 组($P < 0.05$),SF 组开放程度低于 HIRI 组,而 AG490 组开放程度高于 SF 组($P < 0.05$),见图 4。

**表 1　肝功能及炎症细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$,$n = 10$)**

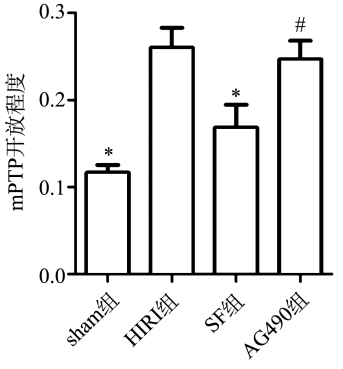
| 组别 | ALT(U/L) | AST(U/L) | AKP(U/L) | IL-1β(pg/mL) | IL-6(pg/mL) | TNF-α(pg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| sham 组 | 63.25 ± 12.81 * | 125.24 ± 22.11 * | 62.01 ± 8.64 * | 62.35 ± 9.87 * | 42.65 ± 6.25 * | 66.35 ± 10.11 * |
| HIRI 组 | 305.21 ± 32.01 | 320.25 ± 34.58 | 112.35 ± 26.21 | 185.23 ± 33.24 | 125.35 ± 18.64 | 156.35 ± 20.11 |
| SF 组 | 200.56 ± 14.77 * | 246.38 ± 29.00 * | 75.36 ± 10.00 * | 85.36 ± 14.35 * | 70.26 ± 22.01 * | 75.39 ± 24.01 * |
| AG490 组 | 304.23 ± 24.67# | 318.24 ± 20.04# | 124.36 ± 30.84# | 188.36 ± 26.25# | 130.22 ± 24.68# | 152.39 ± 39.45# |

*:与 HIRI 组比较,$P < 0.05$;#:与 SF 组比较,$P < 0.05$




*:与 HIRI 组比较,$P<0.05$;#:与 SF 组比较,$P<0.05$

**图 3 JAK2 和 STAT3 及其磷酸化蛋白水平比较**




*:与 HIRI 组比较,$P<0.05$;#:与 SF 组比较,$P<0.05$

**图 4 mPTP 开放程度比较**

## 3 讨论

免疫炎症是 HIRI 发病的重要机制之一[9]。枯否细胞是肝的巨噬细胞,在 HIRI 的发病和病情进展中起到重要作用,其在缺血及再灌注期间能被激活,产生炎症细胞因子(如 IL-1β、IL-6、TNF-α)和氧自由基[10]。本研究发现,与 sham 组比较,HIRI 组大鼠的血清IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平明显升高,说明肝发生免疫炎症反应,这与 Wang 等[11]的研究结果一致。光镜下观察发现,HIRI 组大鼠肝小叶结构破坏,汇管区有大量炎症细胞浸润,以淋巴细胞和单核巨噬细胞为主,血管内皮发生炎症,细胞可见水肿;血清 ALT、AST 和 AKP 水平也相应升高,提示免疫炎症反应可导致肝细胞损伤。

七氟烷是临床上常用的吸入型麻醉药,可以预防 HIRI 的发生,但是其机制目前尚未明了[12]。Rancan 等[13]发现,肺缺血再灌注损伤可以导致大鼠 HIRI 的发生,增加 TNF-α、IL-1β、单核细胞趋化蛋白-1 和 NF-κB蛋白的表达,降低 IL-10 蛋白的表达。本研究发现,与 HIRI 组比较,SF 组 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平较 HIRI 组低,说明七氟烷可以预防 HIRI 炎症的发生。七氟烷干预后肝结构大致正常,小叶和汇管区炎症较 HIRI 轻,提示七氟烷可以保护 HIRI 后肝结构形态。

JAK2-STAT3 通路可介导炎症的发生,在缺血再灌注损伤的发病中发挥重要作用[12,14]。JAK 家族包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK,STAT 家族包括 STATl、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6,其中 JAK2-STAT3 通路备受关注。该通路失活在心缺血、肾缺血、脑缺血再灌注损伤等发病中起到重要作用[4,15-16]。另外,一些药物(如异甘草素)预防缺血再灌注损伤与激活 JAK2-STAT3 通路有关[17]。AG490 是 JAK2-STAT3 通路特异性拮抗剂,干预后光镜下发现肝结构异常,肝窦扩张,肝淤血严重,汇管区和肝细胞间有炎症细胞浸润,肝细胞明显水肿[18]。本研究采用七氟烷对 HIRI 大鼠进行干预,发现 JAK2、pJAK2、STAT3 和 pSTAT3 蛋白水平均升高,同时肝功能指标和炎症指标也有所改善,说明七氟烷可能通过激活 JAK2-STAT3 通路而改善 HIRI。

既往有研究发现,心肌缺血再灌注损伤可能与mPTP过度开放有关[19]。Smith等[20]发现,JAK2-STAT3通路抑制剂AG490可以通过抑制mPTP的过度开放而改善大鼠心肌缺血再灌注损伤。mPTP的开放也与HIRI密切相关,Zhang等[21]发现,硫化氢预处理可通过激活Akt-GSK-3β信号通路和抑制mPTP的过度开放而改善大鼠的HIRI。本研究发现,大鼠HIRI后,mPTP开放程度明显升高,而用七氟烷预处理后mPTP开放程度明显下降,在此基础上联用AG490干预,开放度又明显增高,提示七氟烷改善HIRI大鼠mPTP开放程度的机制可能与激活JAK2-STAT3通路有关。

综上,七氟烷可以明显改善大鼠HIRI,降低肝的免疫炎症反应,其机制可能与激活JAK2-STAT3通路和抑制mPTP的过度开放有关。

## [参考文献]


[1] Anzell AR, Maizy R, Przyklenk K, et al. Mitochondrial quality control and disease: insights into ischemia-reperfusion injury[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(3): 2547-2564. doi: 10.1007/s12035-017-0503-9.

[2] Monga SP. Lipid metabolic reprogramming in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Nat Med, 2018, 24(1): 6-7. doi: 10.1038/nm.4468.

[3] Zhao GL, Yu LM, Gao WL, et al. Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(3): 354-367. doi: 10.1038/aps.2015.136.

[4] Luo LN, Xie Q, Zhang XG, et al. Osthole decreases renal ischemia-reperfusion injury by suppressing JAK2/STAT3 signaling activation[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4): 2009-2014. doi: 10.3892/etm.2016.3603.

[5] Hu GQ, Du X, Li YJ, et al. Inhibition of cerebral ischemia/reperfusion injury-induced apoptosis: nicotiflorin and JAK2/STAT3 pathway[J]. 2017, 12(1): 96-102. doi: 10.4103/1673-5374.198992.

[6] Li S, Zhang J, Wang Z, et al. MicroRNA-17 regulates autophagy to promote hepatic ischemia/reperfusion injury via suppression of signal transductions and activation of transcription-3 expression[J]. Liver Transpl, 2016, 22(12): 1697-1709. doi: 10.1002/lt.24606.

[7] Li J, Yuan T, Zhao X, et al. Protective effects of sevoflurane in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2016, 29(2): 300-307. doi: 10.1177/0394632016638346.

[8] Mard SA, Akbari G, Dianat M, et al. Protective effects of crocin and zinc sulfate on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats: a comparative experimental model study[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96(1): 48-55. doi: 10.1016/j.biopha.2017.09.123.

[9] Tao X, Wan X, Xu Y, et al. Dioscin attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats through inhibition of oxidative-nitrative stress, inflammation and apoptosis[J]. Transplantation, 2014, 98(6): 604-611. doi: 10.1097/TP.0000000000000262.

[10] Lu TF, Yang TH, Zhong CP, et al. Dual effect of hepatic macrophages on liver ischemia and reperfusion injury during liver transplantation[J]. Immune Netw, 2018, 18(3): e24. doi: 10.4110/in.2018.18.e24.

[11] Wang J, Yan B. A polysaccharide (PNPA) from Pleurotus nebrodensis ameliorates hepatic ischemic/reperfusion (I/R) injury in rats[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 105(1): 447-451. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.059.

[12] Cannistra M, Ruggiero M, Zullo A, et al. Hepatic ischemia reperfusion injury: a systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers[J]. Int J Surg, 2016, 33(1): 57-70. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.05.050.

[13] Rancan L, Huerta L, Cusati G, et al. Sevoflurane prevents liver inflammatory response induced by lung ischemia-reperfusion[J]. Transplantation, 2014, 98(11): 1151-1157. doi: 10.1097/TP.0000000000000408.

[14] Guo S, Gao C, Xiao W, et al. Matrine protects cardiomyocytes from ischemia/reperfusion injury by regulating HSP70 expression via activation of the JAK2/STAT3 pathway[J]. Shock, 2018, 50(6): 664-670. doi: 10.1097/SHK.0000000000001108.

[15] Tang Y, Tong X, Li Y, et al. JAK2/STAT3 pathway is involved in the protective effects of epidermal growth factor receptor activation against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Neurosci Lett, 2018, 662(1): 219-226. doi: 10.1016/j.neulet.2017.10.037.

[16] Liu S, Yang Y, Song YQ, et al. Protective effects of N(2)-L-alanyl-L-glutamine mediated by the JAK2/STAT3 signaling pathway on myocardial ischemia reperfusion[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4): 5102-5108. doi: 10.3892/mmr.2018.8543.

[17] An W, Yang J, Ao Y. Metallothionein mediates cardioprotection of isoliquiritigenin against ischemia-reperfusion through JAK2/STAT3 activation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(11): 1431-1437. doi: 10.1111/j.1745-7254.2006.00419.

[18] Siao AC, Lin YY. Shih LJ, et al. Endothelin-1 stimulates preadipocyte growth via the PKC, STAT3, AMPK, c-JUN, ERK, sphingosine kinase, and sphingomyelinase pathways[J]. AJP Cell Physiology, 2020. doi: 10.1152/ajpcell.00491.2019.

[19] Li Q, Guo HC, Maslov LN, et al. Mitochondrial permeability transition pore plays a role in the cardioprotection of CB2 receptor against ischemia-reperfusion injury[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2015, 92(3): 205-214. doi: 10.1139/cjpp-2013-0293.

[20] Smith CC, Dixon RA, Wynne AM, et al. Leptin-induced cardioprotection involves JAK/STAT signaling that may be linked to the mitochondrial permeability transition pore[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(4): H1265-H1270. doi: 10.1152/ajpheart.00092.2010.

[21] Zhang Q, Fu H, Zhang H, et al. Hydrogen sulfide preconditioning protects rat liver against ischemia/reperfusion injury by activating Akt-GSK-3beta signaling and inhibiting mitochondrial permeability transition[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74422. doi: 10.1371/journal.pone.0074422.


(编辑:杨 颖)