

龙血素 A 对 JAK2/STAT3 信号通路减轻 MIRI 的机制研究

魏成磊, 黄照河

右江民族医学院研究生院, 广西 百色 533000

DOI:10.61369/MRP.2026050009

摘要: 心血管疾病已成为严重威胁人类健康的重大公共卫生问题, 心肌梗死致死率居高不下。临床血运重建虽能挽救缺血心肌, 但可引发心肌缺血再灌注损伤 (MIRI), 其机制与活性氧大量生成、细胞凋亡异常及炎症反应密切相关, 最终可导致心功能下降甚至心力衰竭。目前 MIRI 的临床干预效果有限, 机制尚未完全阐明, 亟需探索新的治疗靶点。JAK2/STAT3 信号通路在 MIRI 中具有重要心肌保护作用, 可通过抑制氧化应激、凋亡与炎症发挥心脏保护效应。研究表明, 龙血素能够调控该通路减轻心肌损伤, 而龙血素 A 作为龙血竭的主要活性成分, 其通过 JAK2/STAT3 通路干预 MIRI 的具体机制仍有待系统阐明。本文就相关研究进行综述, 旨在为心肌缺血再灌注损伤的防治提供理论依据, 推动中医药在心血管疾病中的应用与发展。

关键词: 心肌缺血再灌注损伤; JAK2/STAT3 信号通路; 龙血素 A

Mechanism Study of Loureirin A in Mitigating Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury (MIRI) Via the JAK2/STAT3 Signaling Pathway

Wei Chenglei, Huang Zhaohe

Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000

Abstract: Cardiovascular diseases have emerged as a significant public health concern, posing a severe threat to human health, with myocardial infarction maintaining a high mortality rate. Although clinical revascularization can rescue ischemic myocardium, it can trigger myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI), which is closely associated with the excessive generation of reactive oxygen species, abnormal apoptosis, and inflammatory responses, ultimately leading to decreased cardiac function or even heart failure. Currently, clinical interventions for MIRI have limited efficacy, and its underlying mechanisms remain incompletely elucidated, necessitating the exploration of novel therapeutic targets. The JAK2/STAT3 signaling pathway plays a crucial role in cardioprotection during MIRI by inhibiting oxidative stress, apoptosis, and inflammation. Studies have shown that loureirin can modulate this pathway to alleviate myocardial injury. As the primary active component of Dragon's Blood, the specific mechanism by which loureirin A intervenes in MIRI via the JAK2/STAT3 pathway remains to be systematically elucidated. This review summarizes relevant research to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury and promote the application and development of traditional Chinese medicine in cardiovascular diseases.

Keywords: myocardial ischemia-reperfusion injury; JAK2/STAT3 signaling pathway; Loureirin A

引言

在全球范围内, 心血管疾病 (CVD) 的发病率呈现出持续上升的趋势, 已逐步演变为影响国民健康水平、加重公共卫生负担的关键性问题, 其中, 心肌梗死 (MI) 作为心血管疾病的严重类型之一, 更是位居全球致死病因的前列^[1]。在临床上随着溶栓、经皮冠状动脉介入 (PCI)、外科冠状动脉旁路移植术 (CABG) 等血运重建方法的应用, PCI 和 CABG 能够迅速恢复心肌的血液供应, 在治疗急性心肌梗死方面发挥了重要作用, 然而在靶向再灌注损伤方面, 也引发了一个新的问题——心肌缺血再灌注损伤^[2](Myocardial Ischemic-Reperfusion Injury, MIRI)。当心肌经历缺血后再恢复血流灌注时, 反而出现了损伤加重和加速的现象, 其病理过程涉及一系列分

作者简介

魏成磊 (1999.06-) 男, 汉族, 河南省安阳人, 硕士在读, 研究方向: 冠心病临床及基础研究;

黄照河 (1965.11-) 男, 广西平果人, 右江民族医学院附属医院党委书记、教授、博士研究生导师, 研究方向: 冠心病介入诊疗的基础与临床研究。

子机制，其中活性氧（ROS）的大量生成和细胞凋亡是两个关键因素^[9]。在心肌缺血再灌注时会导致活性氧 ROS 的产生，攻击心肌细胞膜上的脂质、蛋白质和核酸等生物大分子，导致细胞膜的损伤、蛋白质的变性和 DNA 的断裂，进而引发细胞凋亡。同时，细胞凋亡也是 MIRI 的重要病理过程之一，它涉及一系列凋亡相关基因和蛋白的调控，如 Bcl-2 家族、Caspase 蛋白等^[4]。这些凋亡相关分子的失衡会导致心肌细胞的大量死亡，进一步加重心肌损伤。

MIRI 所带来的危害不仅局限于心肌细胞的死亡，大量的心肌细胞死亡会导致心肌胶原沉积，使心肌组织的弹性和顺应性下降，影响心脏的正常舒缩功能，还会导致心功能下降引发心力衰竭等严重并发症^[5]。在临床实践中，针对 MIRI 的治疗手段虽然众多，但大多面临着转化困境。许多在动物模型中显示出良好保护效果的干预措施，在临床试验中却难以转化为显著的临床获益^[6]。此外，目前对 MIRI 的发病机制尚未完全明确，因此，深入研究 MIRI 的发病机制，寻找新的治疗靶点，成为了心血管领域亟待解决的问题。

JAK2-STAT3 信号通路作为调控 MIRI 的关键分子机制，在心肌缺血再灌注损伤中占据重要地位。该信号通路的激活可以通过上调心脏保护和抗凋亡蛋白的表达，抑制炎症级联反应、氧化应激损伤及心肌细胞凋亡进程，从而发挥心肌保护作用。已有研究表明，龙血素通过调节该信号通路来发挥其心肌保护作用^[7]。龙血素 A 作为龙血竭中的主要活性成分之一，深入研究龙血素 A 通过 JAK2-STAT3 信号通路干预 MIRI 的作用机制，对于揭示龙血素 A 的心肌保护作用机制，开发新的治疗策略具有重要的理论和实践意义。本文将聚焦于此，通过对相关研究的综述，为 MIRI 的临床治疗提供新的理论参考，推动中医药在心血管疾病治疗领域的发展。

一、JAK2-STAT3 信号通路在 MIRI 中的保护机制

（一）JAK2-STAT3 信号通路结构

JAK2-STAT3 信号通路在心肌缺血再灌注损伤（MIRI）的病理生理过程中发挥着关键的调节作用，其结构与功能特性对于深入理解 MIRI 的发病机制及治疗策略具有重要意义。JAK 作为一种非受体型蛋白质酪氨酸激酶，其家族包含 JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2（Tyk2）四位成员。这些成员的分子量介于 120~140kD 之间^[8]，在结构上呈现出高度的相似性。以 JAK1、JAK2 和 Tyk2 为例，它们基本均含有 7 个 JAK 同源结构域（JAK homology domain, JH）。其中具备激活自身磷酸化所需基因序列的 JH1 结构域尤为关键。当细胞受到特定刺激时，如细胞因子与受体结合，会引发一系列的分子级联反应，使得 JH1 结构域发生自身磷酸化。这种磷酸化修饰不仅能够调节激酶的活性，还为下游的 STAT 蛋白提供了特异性的结合位点^[9]。在心肌组织中广泛表达的 STAT 家族共有 7 位成员，包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6。这些成员的分子量在 84~113kD 之间，在心肌组织中，作为 JAK 家族的下游调节蛋白，不同的 STAT 成员可能参与不同的生理和病理过程^[10]。STAT3 在心肌缺血再灌注损伤中发挥着核心的保护作用。JAK2/STAT3 信号通路已被证实多种心血管疾病中发挥重要作用，包括心肌纤维化、心脏肥大、动脉粥样硬化、心肌梗死和心肌缺血再灌注等病理过程^[11]。

（二）通路介导的抗炎效应

JAK2-STAT3 信号通路在抑制炎症反应方面发挥着至关重要的作用，是减轻 MIRI 炎症损伤的关键机制之一。当 JAK2-STAT3 信号通路被激活时，它会对炎症因子的表达进行精细的调控。研究表明，该信号通路可以抑制白细胞介素-6（IL-6）和肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）等促炎因子的生成，因为激活的 JAK2 会使 STAT3 发生磷酸化，磷酸化的 STAT3 进入细胞核与相关基因的启动子区域结合，抑制 IL-6 和 TNF- α 基因的转录，

从而减少它们的生成。沈诚等^[12]学者的研究采用酪氨酸磷酸化抑制剂 AG490 和雷帕霉素来抑制 JAK2-STAT3 信号通路时发现，再灌注时期心肌组织中的 TNF- α 、IL-6 水平较未被抑制时明显升高。这证明 JAK2-STAT3 信号通路的正常激活对于维持心肌组织中炎症因子的平衡至关重要。

（三）通路介导的抗氧化应激效应

JAK2-STAT3 信号通路在心肌缺血再灌注损伤（MIRI）的病理过程中发挥着抑制氧化应激（OS）的关键作用。氧化应激是指机体氧化和抗氧化的相对稳定性被破坏，致使氧自由基（oxygen free radical, OFR）大量生成从而损伤心肌细胞。心肌缺血再灌注期间，心肌细胞随着中性粒细胞膜被激活，从而打破正常生理状态，耗氧量急剧升高，同时心肌细胞内的线粒体在缺血期功能受损，再灌注时无法维持足够的有氧代谢，大量的活性氧（ROS）在短时间内产生并释放，这些 ROS 具有极强的氧化活性，会损伤心肌细胞膜、破坏胞内蛋白、诱导核内 DNA 断裂等，从而诱发心律失常并促进细胞凋亡进而加剧心肌损伤^[13]。刘胜中等^[14]学者的研究显示，JAK2-STAT3 信号通路可以通过上调 HSP-70 的表达来增加超氧化物歧化酶（SOD）的活性。SOD 是一种重要的抗氧化酶，它能够催化超氧阴离子自由基的歧化反应，将其转化为氧气和过氧化氢，从而减少 ROS 的生成，减轻 OS 损伤并减少 MIRI 的发生。

（四）通路介导的抗细胞凋亡效应

细胞凋亡在 MIRI 后心肌梗死范围的扩大中扮演着关键角色，研究已确凿证实，JAK2-STAT3 信号通路的激活能显著减轻机体心脏损伤情况，有效减少心肌细胞凋亡^[15]。当该信号通路被激活时，磷酸化的 STAT3 可通过调节一系列靶基因的表达来抑制细胞凋亡。它能够上调 Bcl-2、Bcl-xL 等抗凋亡蛋白的表达来抑制细胞凋亡的启动，下调肿瘤蛋白 53（p53）和 Caspase 蛋白的表达阻断了细胞凋亡的信号传导，从而减少了心肌细胞的凋亡^[16, 17]。

值得注意的是，IL-6-JAK2-STAT3 通路在心肌组织和血浆中呈现出截然不同的作用^[18]。在血浆中，它主要对促炎细胞因子

产生反应,进一步加剧炎症反应。当机体受到损伤时,血浆中的IL-6水平会迅速升高,激活JAK2-STAT3通路,促使炎症因子如TNF- α 、IL-1 β 等的释放,从而引发全身的炎症反应。而在心肌组织中,该通路则扮演着保护心肌免受损伤的重要角色。在心肌缺血再灌注损伤时,心肌组织中的IL-6-JAK2-STAT3通路被激活,能够上调抗凋亡蛋白的表达,抑制炎症反应和氧化应激,从而减少心肌细胞的死亡,保护心肌功能。这种双向调控机制使得IL-6-JAK2-STAT3通路在MIRI的病理过程中显得尤为复杂。

二、龙血竭干预MIRI的优势

在寻找MIRI治疗方法的研究中,中医药逐渐展现优势^[19]。中医药具有多层次、多靶点、多角度治疗的特点,这与MIRI复杂的发病机制相契合,可以通过调节多个靶点和信号通路进行综合治疗。在众多研究过程中龙血竭在治疗MIRI方面潜力巨大。它是从百合科植物剑叶龙血树中提取得到的树脂,主产于我国云南、海南、广西等地。龙血竭在中医里有着活血化瘀的盛誉,药用历史悠久。现代研究表明,龙血竭的化学成分丰富多样,主要包括黄酮类、苯丙素类、皂苷类、甾醇类、木脂素类和二苯乙烯类等。这些化学成分赋予了龙血竭多种药理作用,如抗炎、抗氧化、抗血栓形成等,使其在心肌损伤保护方面表现突出^[20-22]。杨起江^[23]等通过网络药理学及分子对接技术发现了龙血竭中10种活性成分作用于MAPK8、MAPK14、CASP3等关键靶点,调控多条细胞信号通路,参与机体免疫反应、炎症反应、细胞分化与凋亡等过程,从而协同发挥免疫调节、抗细胞凋亡等一系列生物学效应,故龙血竭对MIRI起有保护作用。杨天睿等^[24]通过心脏分离模型证实了在缺血-再灌注期间给予龙血竭可以减少受损后心肌梗死面积、消除自由基、抑制细胞凋亡和内质网应激,从而发挥抗MIRI的作用。有研究通过构建小鼠AMI模型实验结果显示,在模型组心脏组织中IL-6、JAK2和STAT3表达降低,而龙血竭提取物(DEB)预处理可上调其表达,支持IL-6-JAK2/STAT3具有心脏保护作用的观点。DEB可改善心脏功能,保护心肌免受损伤,并抑制AMI小鼠模型中的炎症反应,DEB的抗炎作用可能通过调节IL6-JAK2/STAT3通路实现^[7]。

三、龙血素A的研究现状

龙血素A类化合物是以2-苯基色原酮为母核衍生的一类化合物,目前已经分离鉴定了83个化合物,其中二氢查耳

酮(DHC)是龙血素A类中相对丰富的成分^[25]。龙血素A(Loureirin A,化学名4'-羟基-2,6-二甲氧基二氢查耳酮)作为龙血素A中的主要活性成分之一,在中医中被用于促进血液循环和瘀滞,近年来受到了广泛的关注。它是一种二氢查耳酮化合物,最早由Mefsurie^[26]等从Dracaena loureir叶子中分离出来。杨波^[27]等通过龙血素A干预大鼠脑缺血再灌注动物实验发现通过降低AQP-4表达改善脑组织的水代谢平衡,减轻脑水肿程度,从而产生神经细胞的保护作用。黎丽清^[28]通过研究证明了龙血素A通过减少中性粒细胞浸润、抑制ROS的氧化应激反应,减缓光栓所致的血管损伤。已有研究表明血竭/龙血素A对AKT有显著的抑制作用,通过调节PIK3/Akt信号通路参与抑制炎症反应及血小板聚集,对心肌损伤发挥保护作用^[7, 29-31]。研究发现龙血素A具有显著的抗心肌细胞氧化应激损伤的作用。它可以增加体内超氧化物歧化酶(SOD)的活性,减少自由基对细胞的损伤。同时降低细胞内丙二醛(MDA)的生成,有效保护TBHP诱导的H9c2细胞氧化应激损伤,其可能与调节Bcl-2家族蛋白中抗凋亡蛋白与促凋亡蛋白的表达有关^[32]。通过这些作用,龙血素A能够有效保护心肌细胞免受氧化应激、炎症反应损伤。

四、总结与展望

龙血竭提取物预处理可上调急性心肌梗死小鼠心肌组织中IL-6、JAK2及STAT3表达水平,这一实验结果暗示了龙血素A可能通过激活IL-6-JAK2-STAT3通路,进而发挥心肌保护作用。龙血素A与JAK2-STAT3信号通路之间的关联在心肌缺血再灌注损伤的研究中逐渐成为关注焦点。在正常生理状态下,心肌组织中的JAK2-STAT3通路处于相对稳定的状态,其活性维持着心肌细胞的正常功能,当心肌遭遇缺血再灌注损伤时,通路的活性会发生改变,龙血素A作为龙血素A中主要活性成分之一,它介入可能成为调节这一失衡状态的关键因素。但对于该通路中各分子的具体靶向结合位点仍有待进一步深入研究。未来的研究还需探究龙血素A激活通路的具体条件和调控因素,为临床应用提供更坚实的理论基础。

参考文献

- [1]刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告2024》要点解读[J].中国全科医学,2025,28(32):3989-4008.
- [2]Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation[J]. Trends in Cardiovascular Medicine, 2023,33(6):357-366.DOI:10.1016/j.tcm.2022.02.005.
- [3]Mahdiani S, Omidkhoda N, Rezaee R, et al. Induction of JAK2/STAT3 pathway contributes to protective effects of different therapeutics against myocardial ischemia/reperfusion[J]. Biomed Pharmacother, 2022,155:113751.DOI:10.1016/j.biopha.2022.113751.

- [4]Friedrich K, Dolznig H, Han X, et al. Steering of carcinoma progression by the YIN/YANG interaction of STAT1/STAT3[J]. *Bioscience trends*, 2017,11(1):1–8. DOI:10.5582/bst.2016.01250.
- [5]Liao C L, Liu Y, Huang M Z, et al. Myocardial ischemia reperfusion injury is alleviated by curcumin–peptide hydrogel via upregulating autophagy and protecting mitochondrial function[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12(1):89.DOI:10.1186/s13287-020-02101-y.
- [6]Liu C J, Yao L, Hu Y M, et al. Effect of Quercetin–Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles on Myocardial Ischemia–Reperfusion Injury in Rats and Its Mechanism[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021,16:741–752.DOI:10.2147/IJN.S277377.
- [7]Li C, Zhang Y, Wang Q, et al. Dragon’s Blood exerts cardio–protection against myocardial injury through PI3K–AKT–mTOR signaling pathway in acute myocardial infarction mice model[J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2018,227:279–289.DOI:10.1016/j.jep.2018.09.010.
- [8]Musso T, Johnston J A, Linnekin D, et al. Regulation of JAK3 expression in human monocytes: phosphorylation in response to interleukins 2, 4, and 7[J]. *The Journal of experimental medicine*, 1995,181(4):1425–1431.DOI:10.1084/jem.181.4.1425.
- [9]Zhao X, Qin Y, Niu Y, et al. RETRACTED: Matrine inhibits hypoxia/reoxygenation–induced apoptosis of cardiac microvascular endothelial cells in rats via the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2018,106:117–124.DOI:10.1016/j.biopha.2018.06.003.
- [10]Hu Z, Zhang S, Chen Y, et al. DTNA promotes HBV–induced hepatocellular carcinoma progression by activating STAT3 and regulating TGFβ1 and P53 signaling[J]. *Life sciences*, 2020,258:118029.DOI:10.1016/j.lfs.2020.118029.
- [11]Guo B, Yu Y, Wang M, et al. Targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway with natural plants and phytochemical ingredients: A novel therapeutic method for combating cardiovascular diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024,172:116313.DOI:10.1016/j.biopha.2024.116313.
- [12]沈诚,范士志,陈建明.抑制 JAK/STAT 通路对大鼠离体缺血再灌注心脏功能的影响[J].*医学临床研究*,2006,(03):314–317.
- [13]魏成露,冯庆敏,陈宋程,等.心肌缺血再灌注损伤分子机制的研究进展[J].*海南医学院学报*,2022,28(16):1268–1274.DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20210507.002.
- [14]刘胜中,甘崇志,杨双强.JAK2/STAT3通过上调 HSP70 蛋白介导 TTX 心肌保护作用[J].*西部医学*,2011,23(03):415–418.
- [15]Billah M, Ridiandries A, Allahwala U K, et al. Remote Ischemic Preconditioning induces Cardioprotective Autophagy and Signals through the IL–6–Dependent JAK–STAT Pathway[J]. *International journal of molecular sciences*, 2020,21(5):1692.DOI:10.3390/ijms21051692.
- [16]Chen P, Shang A, Yang J, et al. microRNA–874 inhibition targeting STAT3 protects the heart from ischemia–reperfusion injury by attenuating cardiomyocyte apoptosis in a mouse model[J]. *Journal of cellular physiology*, 2019,234(5):6182–6193.DOI:10.1002/jcp.27398.
- [17]Zhao G, Yu L, Gao W, et al. Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress[J]. *Acta pharmacologica Sinica*, 2016,37(3):354–367.DOI:10.1038/aps.2015.136.
- [18]Yang Q, Ji H, Modarresi Chahardehi A. JAK/STAT pathway in myocardial infarction: Crossroads of immune signaling and cardiac remodeling[J]. *Molecular immunology*, 2025,186:206–217.DOI:10.1016/j.molimm.2025.08.018.
- [19]杨潇,张瑞芬.中医药治疗心肌缺血再灌注损伤的实验研究进展[J].*中医药学报*,2019,47(1):120–123.DOI:10.19664/j.cnki.1002–2392.190032.
- [20]林忆龙,文亦磊,黄洪,等.龙血竭化学成分及药理作用研究进展[J].*中国民族民间医药*,2020,29(6):50–55.DOI:10.3969/j.issn.1007–8517.2020.6.zgmzmjyzz202006014.
- [21]刘芳,戴荣继,邓玉林,等.龙血竭总酚活血化瘀活性成分的虚拟筛选及初步活性研究[J].*北京理工大学学报*,2015,35(2):218–220.DOI:10.15918/j.tbit1001–0645.2015.02.021.
- [22]孟薇薇,王瑶瑶,戴荣继,等.龙血树叶化学成分及抗凝血作用初步研究[C]//中国化学会.中国化学会第26届学术年会有机化学分会论文集.北京理工大学生命科学与技术学院;北京理工巨元医药开发有限公司;2008:118.
- [23]杨起江.Meta分析联合网络药理学及分子对接技术探讨龙血竭治疗心肌缺血再灌注损伤的疗效及作用机制[D].昆明理工大学,2022.DOI:10.27200/d.cnki.gkmlu.2022.000511.
- [24]杨天睿,张海燕,叶莹,等.龙血竭对体外心肌缺血再灌注树鼯模型细胞凋亡及内质网应激蛋白表达的影响[J].*中华中医药杂志*,2021,36(12):7037–7042.
- [25]陈品秋,班玮康,王文艳,等.龙血竭及其主要活性成分对脑缺血的药理作用与机制研究进展[J].*中草药*,2023,54(18):6172–6184.DOI:10.7501/j.issn.0253–2670.2023.18.034.
- [26]Meksuriyen D, Cordell G A. Retrodihydrochalcones from *Dracaena loureiri*[J]. *J Nat Prod*, 1988,51(6):1129–1135.DOI:10.1021/np50060a013.
- [27]杨波,郭建恩,韩俊婷,等.龙血素 A 对大鼠局灶性脑缺血再灌注引起的脑损伤及机制探讨[J].*中药新药与临床药理*,2010,21(2):103–107.
- [28]黎丽清,张钊,陈乃宏.龙血素 A 抑制中性粒细胞浸润改善光栓塞卒中模型小鼠脑血管损伤[J].*世界科学技术–中医药现代化*,2024,26(12):3246–3255.
- [29]Hao H Z, He A D, Wang D C, et al. Antiplatelet activity of loureirin A by attenuating Akt phosphorylation: In vitro studies[J].*Eur J Pharmacol*,2015,746:63–69. DOI:10.1016/j.ejphar.2014.10.059.
- [30]Li C, Zhang Y, Wang Q, et al. Dragon’s Blood exerts cardio–protection against myocardial injury through PI3K–AKT–mTOR signaling pathway in acute myocardial infarction mice model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018,227:279–289.DOI:10.1016/j.jep.2018.09.010.
- [31]桑玉欣.龙血素 A 抗大鼠血栓的作用及机制研究[D].大连医科大学,2015.
- [32]王笑宇.龙血素 A 抗心肌细胞氧化应激损伤的研究[D].大连医科大学,2015.