

淋巴细胞连接蛋白调控 JAK-STAT 信号通路在高血压血管重构中的作用

阿燕·西合斯 罗健 邵明明 张玉玺 张源明 王凌鹏

【摘要】 目的:探讨淋巴细胞连接蛋白(LNK)调控 Janus 激酶(JAK)/信号转导与转录激活子(STAT)信号通路在高血压血管重构中的作用。 方法:选取大鼠胸主动脉平滑肌细胞,构建高血压细胞模型。实验分组为对照组、血管紧张素(Ang)Ⅱ组、AngⅡ+空载组、AngⅡ+LNK 组。流式细胞仪检测血管平滑肌细胞(VSMC)的细胞周期、凋亡及增殖水平;实时荧光定量聚合酶链反应检测各组 LNK、JAK2、STAT3 的 mRNA 表达水平;Western blot 检测各组 LNK、STAT3、磷酸化 STAT3(p-STAT3)、JAK2、磷酸化 JAK2(p-JAK2)的蛋白表达水平。 结果:(1)各组细胞周期、凋亡及增殖水平比较:与对照组比较,Ang 组和 AngⅡ+空载组处于细胞休眠期(G0 期)/DNA 合成前期(G1 期)的细胞减少,处于 DNA 合成期(S 期)和 DNA 合成后期(G2 期)/分裂期(M 期)的细胞增加;与 AngⅡ+空载组比较,AngⅡ+LNK 组处于 G0/G1 期的细胞增加,处于 S 期、G2/M 期的细胞减少。AngⅡ组和 AngⅡ+LNK 组细胞增殖水平高于对照组,凋亡率明显低于对照组;AngⅡ+LNK 组细胞增殖水平低于 AngⅡ组和 AngⅡ+空载组,凋亡率明显高于 AngⅡ组和 AngⅡ+空载组(P 均 <0.05)。(2)各组 mRNA 表达水平比较:AngⅡ组和 AngⅡ+空载组中 STAT3、JAK2 的 mRNA 表达水平明显高于对照组;AngⅡ+LNK 组中 STAT3、JAK2 的 mRNA 表达水平明显低于 AngⅡ组和 AngⅡ+空载组(P 均 <0.05)。(3)各组蛋白表达水平比较:AngⅡ组和 AngⅡ+空载组 p-STAT3、p-JAK2 的蛋白表达水平明显高于对照组;AngⅡ+LNK 组 p-STAT3、p-JAK2 的蛋白表达水平明显低于 AngⅡ组和 AngⅡ+空载组(P 均 <0.05)。 结论:LNK 可能通过负性调节 JAK/STAT 信号通路参与高血压的血管重构。

【关键词】 高血压;淋巴细胞连接蛋白;Janus 激酶;信号转导与转录激活子;血管重构

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.03.011

The role of lymphocyte adaptor protein in regulating JAK-STAT signaling pathway in hypertensive vascular remodeling Ayan·Xiyesi, LUO Jian, SHAO Mingming, ZHANG Yuxi, ZHANG Yuanming, WANG Lingpeng Department of Heart Failure, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

【Abstract】 Objective: To investigate the role of lymphocyte adaptor protein (LNK) in regulating Janus kinase (JAK)/signal transduction and activators of transcription (STAT) signaling pathway in vascular remodeling in hypertension. **Methods:** Rat thoracic aortic smooth muscle cells were selected to construct a hypertensive cell model. The cells were divided into the control group, AngⅡ group, AngⅡ no-load group and AngⅡ + LNK group. Cell cycle, apoptosis and proliferation of vascular smooth

muscle cells (VSMC) were detected by flow cytometry. The mRNA expression level of *LNK*, *JAK2* and *STAT3* was detected by real-time fluorescence quantitative PCR in each group. Western blot was used to detect protein expression levels of *LNK*, *STAT3*, phosphorylated *STAT3* (p-*STAT3*), *JAK2*, phosphorylated *JAK2* (p-*JAK2*) in each group. **Results:** (1) Comparison of cell cycle, apoptosis and proliferation levels in each group. Compared with the control group, the cells in cell dormancy stage (G0)/early stage of DNA synthesis (G1) decreased in Ang II group and Ang II no-load group, while the cells in DNA synthesis stage (S) and the DNA synthesis stage (G2)/division stage (M) increased. Compared with the Ang II no-load group, the cells in G0/G1 stage increased in Ang II + LNK group, while the cells in S and G2/M period decreased. The proliferation levels in Ang II and Ang II + no-load groups were higher than those in control group, and the apoptosis rates were significantly lower than that of the control group. VSMC cell proliferation level in Ang II + LNK group was lower than that in Ang II group and Ang II no-load group, and the apoptosis rate was significantly higher than that in Ang II group and Ang II no-load group (all $P < 0.05$). (2) Comparison of mRNA expression levels among groups. The mRNA expression levels of *STAT3*, *JAK2* in Ang II group and Ang II no-load group were significantly higher than those in control group. The mRNA expression levels of *STAT3*, *JAK2* in Ang II + LNK group were significantly lower than those in Ang II group and Ang II no-load group (all $P < 0.05$). (3) Comparison of protein expression levels in each group. The protein expression levels of p-*STAT3* and p-*JAK2* in Ang II group and Ang II no-load group were significantly higher than those in control group. The protein expression levels of p-*STAT3* and p-*JAK2* in Ang II + LNK group were significantly lower than those in Ang II group and Ang II no-load group (all $P < 0.05$). **Conclusions:** LNK may participate in vascular remodeling in hypertension by negatively regulating JAK-STAT signaling pathway.

【Key words】 Hypertension; Lymphocyte adaptor protein; Janus kinase; Signal transduction and transcriptional activator; Vascular remodeling

淋巴细胞连接蛋白(LNK)是人类高血压的关键驱动因素^[1]。该蛋白上有多个酪氨酸磷酸化位点,可作为受体被磷酸化,在不同细胞信号通路如 Janus 激酶(JAK)/信号转导与转录激活子(STAT)信号通路中发挥作用^[2]。研究发现,JAK-STAT 信号通路激活能够调节血管内皮生长因子、血管紧张素 II (Ang II) 的局部合成,参与高血压的发生发展^[3-4]。本研究前期预实验表明,高血压患者体内 LNK 与炎性细胞因子的表达存在相关性, LNK 可能通过负性调控炎性细胞因子分泌,参与高血压的发生发展。本研究建立高血压血管平滑肌细胞模型,进一步探讨 LNK 介导的 JAK/STAT 信号通路在高血压血管重构中的作用。

1 材料与方法

1.1 主要材料和试剂

Ang II 购自生工生物工程股份有限公司。Lipofectamine® 3000 转染试剂购自 Invitrogen 公司, pIRES2-EGFP 空载质粒由新疆昆泰锐公司提供。TransZol Up 和 cDNA 合成试剂盒、CCK-8 细胞增殖/毒性检测试剂盒购自全式金生物公司, 实

时荧光定量聚合酶链反应(PCR)试剂盒购自法国凯捷公司, 一氧化氮(NO)检测试剂盒、一氧化氮合酶(NOS)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。抗 LNK 抗体、抗磷酸化 JAK2 (p-JAK2) 抗体购自美国 Abcam 公司, 抗 STAT3 抗体、抗磷酸化 STAT3 (p-STAT3) 抗体、抗 JAK2 抗体购自美国 CST 公司。

1.2 细胞培养

大鼠胸主动脉平滑肌细胞购自凯基生物。血管平滑肌细胞(VSMC)培养采用含 10% 胎牛血清的高糖 DMEM 完全培养基, 于 37 °C、饱和湿度、5%CO₂ 细胞培养箱中进行培养, 0.25%胰酶消化后进行传代。培养瓶中细胞贴壁融合达 90% 时, 加入 10 μmol/L Ang II, 继续干预 24 h, 构建高血压细胞模型。

1.3 pIRES2-LNK 过表达质粒构建及细胞转染

使用全基因化学合成的方法合成 LNK (Gene ID: 58838, NM_031621.1) 的蛋白质编码区序列, 连接到 pIRES2-EGFP 表达质粒载体上。双酶切后, 通过 ABI3730 测序并与 SH2B3 CDS 区序列比对,

测序结果与参比序列完全一致。取生长状态良好汇合率达 90% 的 VSMC,胰酶消化,用无抗生素的培养基制备成 5×10^4 /mL 的单细胞悬液,接种至 24 孔板中,500 μ L/孔,置 37 $^{\circ}$ C、饱和湿度、5%CO₂ 细胞培养箱中培养 24 h。待细胞贴壁汇合率达 90% 时,将混合后的 pIRES2-LNK/Lipofectamine[®] 3000 复合物加到含有细胞的 24 孔培养板中,置细胞培养箱中继续培养 72 h,荧光显微镜下对转染后细胞进行拍照,确定转染效率。

1.4 实验分组及干预

将 VSMC 分为 4 组:对照组,正常培养 VSMC 72 h;AngII 组,正常培养 VSMC 48 h 后,加入 AngII 干预 24 h;Ang II + 空载组,转染 pIRES2-EGFP 空载质粒 72 h,转染结束前 24 h 加入 Ang II 干预 VSMC 细胞 24 h;Ang II + LNK 组,转染 pIRES2-EGFP-SH2B3 重组载体 72 h,转染结束前 24 h 加入 Ang II 干预 VSMC 24 h。

1.5 CCK-8 法检测细胞增殖水平

取 VSMC,制备成 5×10^4 /mL 单细胞悬液,接种至 96 孔板中,100 μ L/孔,细胞贴壁后,弃去培养基,按照 1.4 进行实验分组并干预。干预完成后,弃

去培养基,每孔加入 100 μ L 10% CCK-8 溶液,37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h 后酶标仪测定 450 nm 处的吸光值,即为所需记录的光密度(OD)值。

1.6 流式细胞仪检测细胞周期和细胞凋亡率

将干预后的各组 VSMC 制成单细胞悬液,加入 5 μ L Annexin V-PE 和 10 μ L 7-AAD,4 $^{\circ}$ C 避光放置 5 min 后用流式细胞仪在激发波长 488 nm 处检测红色荧光,同时检测光散射情况。分析软件进行细胞 DNA 含量分析和光散射分析,检测并记录细胞周期、凋亡率。

1.7 实时荧光定量 PCR 检测 mRNA 表达水平

收集干预后的各组 VSMC,以 β -actin 为内参,使用 Trizol 提取总 RNA,核酸蛋白定量仪测定 RNA 浓度及纯度。采用全式金生物公司的 TransZol Up 和 cDNA 合成试剂盒进行反转录,反应条件为 25 $^{\circ}$ C 10 min,85 $^{\circ}$ C 5 s,引物见表 1。cDNA 使用实时荧光定量 PCR 试剂盒 QuantiNava SYBR Green Kit 进行定量 PCR 反应,检测 LNK、STAT3、JAK2 的 mRNA 表达水平,反应条件:95 $^{\circ}$ C 2 min,95 $^{\circ}$ C 5 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,40 个循环,用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算各基因 mRNA 的相对表达水平。

表 1 实时荧光定量 PCR 引物序列

引物名称	引物序列(5'~3')	扩增片段长度
STAT3 上游引物	AACGACCTGCAGCAATACCAT	183 bp
STAT3 下游引物	CCGCTTTCAGCTCCTCACAT	
JAK2 上游引物	AGTGTGCTACAGTGTGGTC	198 bp
JAK2 下游引物	TTCCTTGTTGCCAGATCCCCG	
β actin 上游引物	AGATCAAGATCATTGCTCCTCCT	174 bp
β actin 下游引物	ACGCAGCTCAGTAACAGTCC	

1.8 Western blot 检测蛋白表达水平

收集干预后的各组 VSMC,RIPA 裂解液提取总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。10%十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)后,转至聚偏氟乙烯(PVDF)膜,用 5%脱脂奶粉的封闭 1 h, LNK、STAT3、p-STAT3、JAK2、p-JAK2 一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,二抗室温孵育 1 h。采用 ECL 化学发光底物进行显色反应,用 ImageJ 软件进行灰度分析。目的蛋白相对表达水平=目的蛋白灰度值/内参蛋白灰度值。

1.9 统计学分析

运用 SPSS 19.0 软件对各组数据进行统计学分析,计量资料采用均值 \pm 标准差表示。若数据符合正态分布,采用单因素方差分析,方差齐时采用 LSD 方

法进行多重比较,方差不齐时采用 Tamhane 方法进行多重比较。若数据不符合正态分布,先对数据进行对数转化,使数据正态化,再对数据进行上述单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 VSMC 增殖水平比较

Ang II 组(1.482 ± 0.104)和 Ang II + 空载组(1.480 ± 0.092) VSMC 增殖水平明显高于对照组(1.244 ± 0.046),而 Ang II + LNK 组(1.263 ± 0.053)中 VSMC 增殖水平明显低于 Ang II 组和 Ang II + 空载组(P 均 < 0.05)。

2.2 各组 VSMC 凋亡率比较

Ang II 组[(4.503 ± 0.223)%]和 Ang II 组 + 空载组[(3.837 ± 0.546)%] VSMC 凋亡率明显低于

对照组 $[(5.723\pm0.110)\%]$,而 Ang II + LNK 组 $[(5.210\pm0.053)\%]$ 中 VSMC 细胞凋亡率明显高

于 Ang II 组和 Ang II + 空载组(P 均 <0.05)。见图 1。

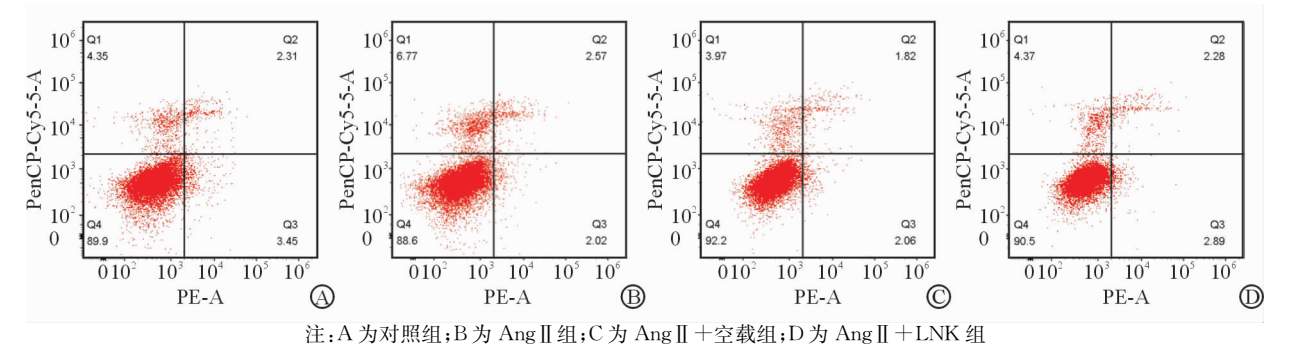


图 1 流式细胞仪检测各组 VSMC 凋亡率

2.3 各组 VSMC 细胞周期比较

与对照组比较,Ang II 组和 Ang II + 空载组 VSMC 处于细胞休眠期(G0 期)/DNA 合成前期(G1 期)的比例减少,处于 DNA 合成期(S 期)、DNA 合成后期(G2 期)/分裂期(M 期)的比例增加(P 均 <0.05)。与 Ang II 组比较,Ang II + 空载组

VSMC 处于 S 期的比例减少,处于 G2/M 期的比例增加,Ang II + LNK 组 VSMC 处于 G0/G1 期的比例增加,处于 S 期的比例减少(P 均 <0.05)。与 Ang II + 空载组比较,Ang II + LNK 组 VSMC 处于 G0/G1 期的比例增加,处于 S 期、G2/M 期的比例减少(P 均 <0.05)。见表 2、图 2。

表 2 各组 VSMC 细胞周期比较/%

分组	G0/G1 期	S 期	G2/M 期
对照组	71.36 \pm 0.31	21.52 \pm 0.25	7.14 \pm 0.16
Ang II 组	67.48 \pm 0.61 ⁽¹⁾	24.00 \pm 0.75 ⁽¹⁾	8.48 \pm 0.62 ⁽¹⁾
Ang II + 空载组	67.05 \pm 0.32 ⁽¹⁾	22.93 \pm 0.18 ⁽¹⁾⁽²⁾	10.02 \pm 0.36 ⁽¹⁾⁽²⁾
Ang II + LNK 组	70.81 \pm 1.47 ⁽²⁾⁽³⁾	21.87 \pm 0.68 ⁽²⁾⁽³⁾	7.32 \pm 1.00 ⁽³⁾

注:与对照组比较,⁽¹⁾ $P<0.05$;与 Ang II 组比较,⁽²⁾ $P<0.05$;与 Ang II + 空载组比较,⁽³⁾ $P<0.05$

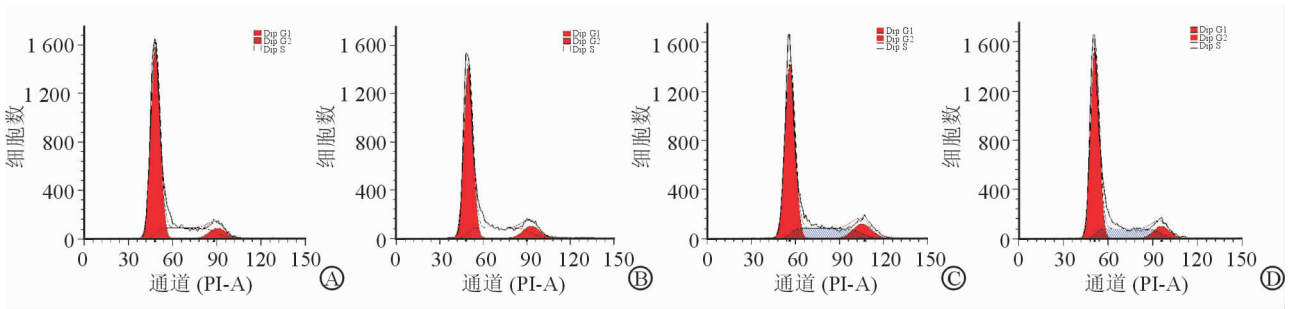


图 2 流式细胞仪检测各组 VSMC 细胞周期

2.4 各组 SH2B3、STAT3、JAK2 的 mRNA 表达水平比较

AngII组、AngII + 空载组 VSMC 中编码 LNK 的 SH2B3 基因的 mRNA 表达水平明显低于对照组,AngII + 空载组中 SH2B3 的 mRNA 表达水平明显低于 AngII 组,AngII + LNK 组中 SH2B3 的 mRNA 表达水平明显高于对照组、AngII 组和 AngII + 空载组(P 均 <0.05)。AngII 组、AngII + 空载组中 STAT 3 及

JAK2 的 mRNA 表达水平平均明显高于对照组,AngII + LNK 组中 STAT 3 及 JAK2 的 mRNA 表达水平平均明显低于 AngII 组和 AngII + 空载组(P 均 <0.05)。见表 3。

2.5 各组 SH2B3、STAT3、p-STAT3、JAK2 和 p-JAK2 的蛋白表达水平比较

AngII 组和 AngII + 空载组的 SH2B3 蛋白表达水平明显低于对照组,AngII + LNK 组的 SH2B3 蛋白表

达水平明显高于对照组、AngII组和 AngII + 空载组 (P 均 <0.05)。AngII组和 AngII + 空载组 p-STAT 3、p-JAK2 的蛋白表达水平均明显高于对照组, AngII +

LNK 组 p-STAT 3、p-JAK2 的蛋白表达水平均明显低于 AngII组和 AngII + 空载组 (P 均 <0.05), 见表 4、图 3。

表 3 各组 SH2B3、STAT3、JAK2 的 mRNA 表达水平比较

分组	SH2B3	STAT3	JAK2
对照组	1.001 ± 0.041	1.000 ± 0.056	1.010 ± 0.144
Ang II 组	0.704 ± 0.041 ⁽¹⁾	1.230 ± 0.324 ⁽¹⁾	1.160 ± 0.322 ⁽¹⁾
Ang II + 空载组	0.650 ± 0.073 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.100 ± 0.203 ⁽¹⁾	1.107 ± 0.188 ⁽¹⁾
Ang II + LNK 组	1.516 ± 0.154 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	1.020 ± 0.026 ⁽²⁾⁽³⁾	1.057 ± 0.231 ⁽²⁾⁽³⁾

注:与对照组相比,⁽¹⁾ $P<0.05$;与 Ang II 组相比,⁽²⁾ $P<0.05$;与 Ang II + 空载组相比,⁽³⁾ $P<0.05$

表 4 各组 SH2B3、STAT3、p-STAT3、JAK2 和 p-JAK2 的蛋白表达水平比较

分组	SH2B3	STAT3	p-STAT3	JAK2	p-JAK2
对照组	0.454 ± 0.038	0.864 ± 0.073	0.486 ± 0.079	0.495 ± 0.020	0.436 ± 0.060
Ang II 组	0.351 ± 0.014 ⁽¹⁾	0.813 ± 0.055	0.835 ± 0.056 ⁽¹⁾	0.493 ± 0.040	0.864 ± 0.065 ⁽¹⁾
Ang II + 空载组	0.351 ± 0.022 ⁽¹⁾	0.879 ± 0.060	0.734 ± 0.053 ⁽¹⁾	0.521 ± 0.029	0.845 ± 0.101 ⁽¹⁾
Ang II + LNK 组	0.625 ± 0.062 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	0.880 ± 0.040	0.423 ± 0.105 ⁽²⁾⁽³⁾	0.531 ± 0.028	0.478 ± 0.039 ⁽²⁾⁽³⁾

注:与对照组相比,⁽¹⁾ $P<0.05$;与 Ang II 组相比,⁽²⁾ $P<0.05$;与 Ang II + 空载组相比,⁽³⁾ $P<0.05$

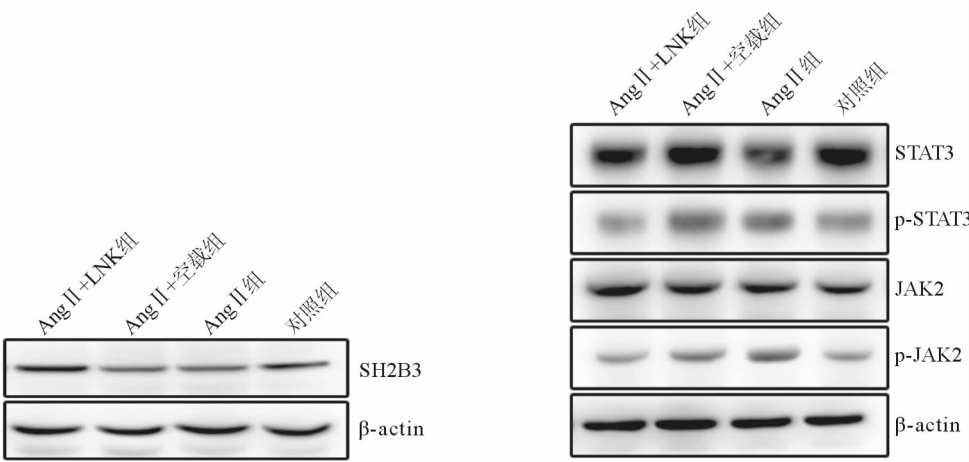


图 3 各组 VSMC 细胞中 SH2B3、STAT3、p-STAT3、JAK2 和 p-JAK2 的蛋白表达情况

3 讨论

高血压的主要特点是血压升高和由其导致的血管重构^[5-6]。研究血管重构的关键环节可能有助于控制高血压。人体内 LNK 由 12 号染色体上的 SH2B3 基因编码, 参与细胞因子信号转导的调控^[7], 可以介导各种炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、 γ 干扰素 (INF- γ) 等的表达。研究表明 LNK 与高血压具有相关性^[8-10]。

本研究结果显示, 高血压模型组即 Ang II + 空载组 VSMC 主要处于 S 期、G2/M 期, 且凋亡率低, 提示 VSMC 处于增殖期, Ang II + LNK 组 VSMC

主要处于 G0/G1 期, 凋亡率增加, 提示 VSMC 处于休止期, 细胞增殖、血管重构受抑, 这提示 LNK 可能通过抑制高血压血管平滑肌细胞的增殖, 减少血管重构, 从而影响高血压的发生发展。

JAK/STAT 是 LNK 的经典信号通路, 广泛表达于多种细胞和组织中, 参与调控细胞的增殖、凋亡、转化、细胞免疫等过程^[11-14]。Satou 等^[15]研究表明, JAK/STAT 信号通路在 Ang II 依赖性高血压的发生发展中起着重要作用。JAK/STAT 信号通路在最初发现时被认为是造血和免疫细胞中干扰细胞内信号转导的主要介质。研究发现, JAK 激酶和 STAT 蛋白特异性表达于血管壁中, 并转导各种受

体家族的细胞内信号,参与细胞凋亡相关因子、生长因子和血管活性肽的表达^[16]。JAK 可直接与 1 型血管紧张素(AT1)受体结合^[17],增强其在血管中的磷酸化。本研究结果显示,Ang II + LNK 组中 STAT3、JAK2 的 mRNA 表达水平和 p-STAT3、p-JAK2 的蛋白表达水平均明显低于 Ang II 组和 Ang II + 空载组,提示 LNK 可能通过 JAK/STAT 信号通路参与高血压的血管重构。JAK2、STAT3 可加剧内皮细胞的炎性反应,研究表明 Ang II 能引起心肌细胞 STAT3 的双相激活,JAK2/STAT3 信号通路抑制 Ang II 诱导的细胞重构^[14]。JAK2/STAT3 信号通路可以改善妊娠高血压大鼠血管内皮细胞的分泌功能,抑制大鼠血管重构^[18]。本研究建立高血压模型,发现 LNK 蛋白在高血压中处于低表达状态,且发现 LNK 蛋白通过负性调节 JAK-STAT 信号通路抑制了高血压的血管重构。

参 考 文 献

- [1] Saleh M, McMaster WG, Wu J, et al. Lymphocyte adaptor protein LNK deficiency exacerbates hypertension and end-organ inflammation [J]. J Clin Invest, 2015, 125 (3): 1189-1202.
- [2] Zhuo JL. SH2B3 (LNK) as a novel link of immune signaling, inflammation, and hypertension in Dahl salt-sensitive hypertensive rats[J]. Hypertension, 2015, 65(5):989-990.
- [3] Kwon WY, Cha HN, Jy H, et al. Interleukin-10 deficiency aggravates angiotensin II-induced cardiac remodeling in mice [J]. Life Sci, 2016, 146:214-221.
- [4] Didion SP. New insights into mechanisms associated with angiotensin II-induced vascular hypertrophy and remodeling [J]. Hypertension, 2016, 67(3):501-503.
- [5] Brown I, Diederich L, Good ME, et al. Vascular smooth muscle remodeling in conductive and resistance arteries in hypertension[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38 (9):1969-1985.
- [6] Patel VB, Zhong JC, Fan D, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a critical determinant of angiotensin II-induced loss of vascular smooth muscle cells and adverse vascular remodeling[J]. Hypertension, 2014, 64(1):157-164.
- [7] Cheng Y, Chikwava K, Wu C, et al. LNK/SH2B3 regulates IL-7 receptor signaling in normal and malignant B-progenitors [J]. J Clin Invest, 2016, 126(4):1267-1281.

- [8] Dale BL, Madhur MS. Linking inflammation and hypertension via LNK/SH2B3 [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016, 25(2):87-93.
- [9] McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, et al. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage[J]. Circ Res, 2015, 116(6):1022-1033.
- [10] Rudemiller NP, Lund H, Priestley JR, et al. Mutation of SH2B3 (LNK), a genome-wide association study candidate for hypertension, attenuates Dahl salt-sensitive hypertension via inflammatory modulation [J]. Hypertension, 2015, 65 (5):1111-1117.
- [11] Montezano AC, Nguyen Dinh Cat A, Rios FJ, et al. Angiotensin II and vascular injury[J]. Curr Hypertens Rep, 2014, 16(6):431.
- [12] Han J, Ye S, Zou C, et al. Angiotensin II causes biphasic STAT3 activation through TLR4 to initiate cardiac remodeling[J]. Hypertension, 2018, 72(6):1301-1311.
- [13] Haybar H, Shahrabi S, Rezaeeyan H, et al. Endothelial cells: from dysfunction mechanism to pharmacological effect in cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Toxicol, 2019, 19 (1):13-22.
- [14] Manhiani MM, Seth DM, Banes-Berceli AK, et al. The role of IL-6 in the physiologic versus hypertensive blood pressure actions of angiotensin II [J]. Physiol Rep, 2015, 3 (10):e12595.
- [15] Satou R, Gonzalez-Villalobos RA. JAK-STAT and the renin-angiotensin system: the role of the JAK-STAT pathway in blood pressure and intrarenal renin-angiotensin system regulation[J]. JAKSTAT, 2012, 1(4):250-256.
- [16] Wahnschaffe L, Braun T, Timonen S, et al. JAK/STAT-activating genomic alterations are a hallmark of T-PLL[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(12):1833.
- [17] Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, et al. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology [J]. Physiol Rev, 2018, 98 (3): 1627-1738.
- [18] Luo JY, Fu D, Wu YQ, et al. Inhibition of the JAK2/STAT3/SOSC1 signaling pathway improves secretion function of vascular endothelial cells in a rat model of pregnancy-induced hypertension[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(3/4):527-537.

(收稿:2020-04-11 修回:2021-02-11)

(本文编辑:胡晓静)