

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.20.002

间充质干细胞来源外泌体对脑内小胶质细胞极化和炎症因子释放的影响及机制研究*

高翔 楚佳奇 王家丰 赵名艳 黄瑞 李鹏[△]

(广东医科大学附属第一医院干细胞研发与临床转化中心 广东 湛江 524001)

摘要 目的:探究间充质干细胞外泌体对脑内小胶质细胞极化和炎症因子释放的影响及其机制。**方法:**收集体外培养的间充质干细胞上清,超高速冷冻离心获取外泌体。采用纳米颗粒系统和透射电子显微镜分别检测外泌体粒径大小、形态结构和功能完整性。通过免疫荧光、ELISA 和细胞流式等方式检测 LPS 刺激下,外泌体对 BV2 细胞的表型极化和炎症因子释放的影响。采用 Western Blot 法检测间充质干细胞外泌体对 BV2 细胞 JAK1/STAT3 通路活化的影响。**结果:**(1)间充质干细胞分泌的外泌体粒径大小主要介于 40-100 nm,透射电镜显示外泌体形态呈典型膜性“杯盘”状结构;(2)流式结果表明,相比于对照组,LPS 组能显著激活 M1 型小胶质细胞表面标志物 CD11b 和 M2 型小胶质细胞表面标志物 CD206 的表达,而经外泌体处理,CD11b 的表达显著被抑制,CD206 显著升高。同时 ELISA 结果证实,相比于 LPS 组,外泌体组分泌的促炎症因子(IL-1 β 、IL-6)和 NO 水平显著降低($P<0.05$),抗炎因子(IL-10)显著升高($P<0.05$);(3)间充质干细胞外泌体显著提高了 BV2 细胞 JAK1/STAT3 通路的磷酸化水平。**结论:**间充质干细胞外泌体通过激活 JAK1/STAT3 通路有效促进脑内小胶质细胞 M1 型向 M2 型极化。

关键词:间充质干细胞外泌体;小胶质细胞;炎症因子

中图分类号:R-33;R742.5;R74 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)20-3809-05

Effect and Mechanism of Mesenchymal Stem Cell-derived Exosomes on Microglia Polarization and Inflammatory Cytokine Release in Brain*

GAO Xiang, CHU Jia-qi, WANG Jia-feng, ZHAO Ming-yan, HUANG Rui, LI Peng[△]

(Stem Cell Research and Cellular Therapy Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, 524001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of exosomes secreted by mesenchymal stem cells on microglia polarization and inflammatory cytokines release in brain and its possible mechanism. **Methods:** Exosomes were extracted and purified from the supernatant of mesenchymal stem cells cultured in vitro by ultrahigh speed cryogenic centrifugation. The particle size, morphological structure and functional integrity of exosomes were determined by nanoparticle tracking analysis and transmission electron microscopy. The effects of exosomes on the polarization stimulation function of BV2 cells and the release of inflammatory factors in the LPS-stimulated environment were detected by immunofluorescence, ELISA and flow cytometry. The activation of JAK1/STAT3 pathway in BV2 cells was detected by Western Blot. **Results:** (1) The granule size of exosomes secreted by mesenchymal stem cells was mainly 40-100 nm, and the transmission electron microscope showed a typical membrane "cup and plate" structure. (2) Flow cytometer results showed that compared with that in the control group, the expressions of M1-type microglial surface marker CD11b and M2-type microglial surface marker CD206 were significantly activated. In the stimulation of purified exosomes, the expression of CD11b was significantly inhibited, while CD206 was significantly activated. ELISA results showed that compared with that in the LPS group, the inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6) and NO were significantly decreased ($P<0.05$), while anti-inflammatory cytokine IL-10 was significantly increased ($P<0.05$) in the exosomes group. (3) Mesenchymal stem cell-derived exosomes significantly increased the phosphorylation level of JAK1/STAT3 pathway in BV2 cells. **Conclusions:** Mesenchymal stem cell-derived exosomes can effectively promote M2-type polarization and release of anti-inflammatory factors of microglia in the brain by activating the JAK1/STAT3 pathway.

Key words: Mesenchymal stem cells exosomes; Microglia cells; Inflammation cytokines

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R742.5; R74 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)20-3809-05

* 基金项目:广东省医学科研基金项目(A2019463);广东省自然科学基金面上项目(2018A030307036,2020A1515011565);湛江市细胞治疗工程技术研究开发中心建设项目(2019A01032);广东医科大学科研基金面上培育项目(GDMUM201808)
作者简介:高翔(1988-),女,硕士研究生,助理研究员,研究方向:间充质干细胞来源外泌体在神经退行性疾病中的研究,
E-mail: gaoliang@gdmu.edu.cn

[△] 通讯作者:李鹏,博士研究生,助理研究员,研究方向:干细胞在神经退行性疾病中的研究,E-mail: lipeng01@gdmu.edu.cn

(收稿日期:2021-03-10 接受日期:2021-04-13)

前言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中枢神经系统退行性疾病^[1]。近年研究发现,小胶质细胞激活引起的神经炎症反应是PD发生的重要致病因素之一^[2]。小胶质细胞是中枢神经系统中最主要的免疫细胞,其不同方向的极化激活会在某些疾病发生或者中枢神经功能损伤过程中发挥促进恢复或加重损伤的两种效果^[3]。因此,通过调控小胶质细胞功能和表型极化,可以成为干预PD病理进程的有效方式。

间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)是一类具有自我更新、多向分化和免疫调节性能的多能干细胞^[4],然而,最近的研究表明在组织损伤处MSCs分化水平低且并不稳定,尤其是中枢神经系统疾病,血脑屏障的存在使得到达受损处的MSCs数量受限,并未直接参与组织再生。有证据表明MSCs的旁分泌有效生物学活性物质-外泌体(Exosomes, Exo)可能在组织再生中发挥重要作用。Zhang等证实MSCs源性外泌体介导CD4⁺T细胞转化为调节性T细胞并降低促炎因子表达^[5]。Chen等将外周血单核细胞与Exo共培养发现,Exo可诱导Th1转化为Th2,并促进外周单核细胞和CD3⁺T细胞的凋亡^[6]。这些研究表明Exo参与机体免疫调节作用。

然而,在小胶质细胞介导的神经炎症中作用尚未明确^[6-9]。本研究主要探讨间充质干细胞来源的外泌体对脑内小胶质细胞极化和炎症因子释放的影响及其作用机制,以期对帕金森病患者的临床治疗提供更为详实的理论依据,现详述如下。

1 材料与方法

1.1 材料

小鼠BV2细胞系购置于上海中科院细胞库,脂多糖(lipopolysaccharides, LPS, 美国Sigma公司),胎牛血清(FBS, Gibco, 美国),BCA蛋白浓度测定试剂盒(碧云天生物技术公司),ELISA试剂盒(中国Excell Bio公司),Greiss试剂盒(苏州宇恒生物科技有限公司),外泌体提取试剂盒(美国SBI公司),ImageQuant LAS 4000 mini 化学发光成像仪(美国GE公司),NTA300 纳米颗粒分析仪(Malvern, 德国),JEM-1400 透射电子显微镜(JEOL, Tokyo, 日本),流式细胞仪(BD FACSCanto™ II, 美国),倒置荧光显微镜(OLYMPUS IX73, 日本)。

1.2 hMSCs 培养及其外泌体分离纯化

取生长状态良好的P3代MSCs细胞接种于75 cm²培养瓶中,待细胞密度达到80%时,弃上清液,PBS清洗后更换无外泌体血清的培养基继续培养48 h,收集上清液立即置于4℃,300 × g离心10 min去除细胞碎片等杂质,应用外泌体提取试剂盒,结合超速离心法获得浓缩的MSCs-Exo。

1.3 MSCs-Exo 的鉴定

吸取10 μL的MSCs-Exo浓缩液,PBS稀释至1 mL,纳米颗粒分析仪进行粒径检测 and 数据分析。同时,取10 μL MSCs-Exo,滴加在铜网上,静置5 min,去除残余液体后倒扣于30 g/L磷钨酸(pH 6.8)液滴上,负染5 min,晾干,将铜网置于透射电镜的样品室内,观察外泌体形态并拍照。

1.4 BV2 细胞培养和实验分组

将小鼠BV2小胶质细胞置于饱和湿度的恒温培养箱(5%

CO₂, 37℃)中,采用含10% FBS的H-DMEM培养基进行培养和传代。实验分为对照组(NC组),外泌体组(MSCs-Exo组),LPS组和LPS+MSCs-Exo组。根据实验要求,取对数生长期BV2细胞均匀接种于96孔,12孔或6孔板中,LPS+MSCs-Exo组的BV2细胞预先给予外泌体处理30 min后再给予LPS刺激24 h。

1.5 观察指标

1.5.1 免疫荧光染色 按照PKH-26红色荧光标记试剂盒说明书步骤,对外泌体进行标记。将荧光染料PKH-26加入到外泌体悬液中,室温孵育5 min后用等体积的无外泌体血清进行封闭,用PBS洗涤2次,去除未结合的染料。将PKH-26标记的外泌体与BV2细胞共培养24 h,DAPI进行核染,倒置荧光显微镜拍照观察。

1.5.2 ELISA 检测 收集不同实验组刺激后的BV2细胞上清,按照ELISA试剂盒说明书操作步骤,分别检测各组细胞上清液中IL-1β、IL-6和IL-10的蛋白水平。

1.5.3 蛋白质印迹法检测 JAK1/STAT3 信号通路 收集不同处理组细胞,提取细胞蛋白并进行SDS-PAGE电泳分离,转移到PVDF膜上,5%脱脂牛奶室温封闭1 h,分别与p-JAK1, JAK, p-STAT3, STAT3, β-actin抗体孵育,4℃过夜,次日取出后置室温放置1 h, TBST洗膜3次,加入相应二抗(1:10 000稀释),室温孵育1 h, TBST洗涤5次,加入预先混合的HRP化学发光底物,置于化学发光成像仪检测。

1.5.4 流式细胞仪检测小胶质细胞 M1 标志物 CD11b 和 M2 标志物 CD206 的表达 细胞经不同处理后,用无EDTA的胰酶消化细胞,PBS洗涤细胞2次,加入一抗CD11b和CD206,避光孵育30 min后,流式细胞仪检测分析。

1.5.5 Griess 法测定细胞 NO 释放含量 根据试剂盒说明书配置标准曲线。小心的吸取细胞培养上清液50 μL于新的96孔板中,避光加入反应液A,放置于培养箱中反应10 min。再次取出96孔板避光加入反应液B,放置于培养箱中反应10 min后,用酶标仪测定各孔OD值,再根据标准曲线计算NO的浓度。

1.6 统计学方法

本课题数据分析利用SPSS 22.0数据软件中进行处理,计量资料应用($\bar{x} \pm s$)的形式表示,组间均数比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 MSCs-Exo 鉴定

取生长状态良好的P3代MSCs细胞上清液,采用外泌体提取试剂盒,结合超速离心法获得Exo。纳米颗粒系统检测MSCs-Exo大小,透射电子显微镜检测MSCs-Exo的结构和功能完整性。结果表明,MSCs-Exo的粒径大小为(128.2 ± 23.5) nm(图1A),透射电镜观察外泌体形态,呈典型的杯状囊泡,结构完整(图1B)。随后我们将纯化的外泌体共培养BV2细胞,并通过PKH26染色检测细胞对外泌体的内存现象,结果显示胞质内散在的红色荧光颗粒即为染色后被BV2细胞吞噬的外泌体(图1C)。

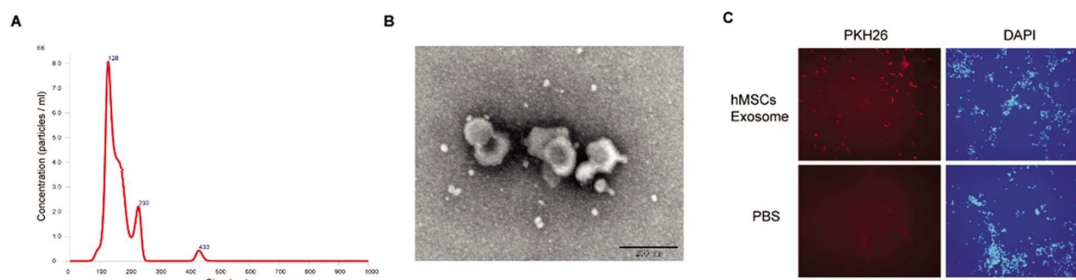


图1 MSCs-Exo 鉴定与小胶质细胞外泌体内吞验证

A 纳米颗粒系统检测 MSCs-Exo 粒径分布;B 透射电镜显示 MSCs-Exo 典型形态($\times 12500$);C 免疫荧光检测 BV2 细胞吞噬外泌体现象

Fig. 1 Characterization validation of exosomes and uptake of MSCs-Exo by BV2 cells.

A Nanoparticle tracking analysis (NTA) demonstrated the size distribution of the MSCs-Exo; B Morphological characterization of MSCs-Exo by transmission electron microscopy (TEM); C MSCs-Exo merged with BV2 by immunofluorescence (IF).

2.2 LPS 诱导 BV2 细胞向 M1 型极化

选取不同浓度的 LPS(10 ng/mL, 50 ng/mL, 100 ng/mL, 500 ng/mL 和 1 μ g/mL) 分别作用 BV2 细胞 4 h、8 h、12 h 和 24 h。收集细胞上清液, Greiss 法检测上清液中 NO 的水平。结果表明, LPS 在 100 ng/mL 的浓度下作用 BV2 细胞 4 h, NO 的水平

显著升高($P < 0.05$, 图 2A), 并随着刺激时间的延长, NO 的水平不断增加。WB 检测证明, 随着 LPS 浓度增加, iNOS 的蛋白表达水平也呈现浓度依赖关系(图 2B)。基于此, 在后续的实验, 我们选取 100 ng/mL 浓度的 LPS 刺激 BV2 细胞 24 h 作为实验条件。

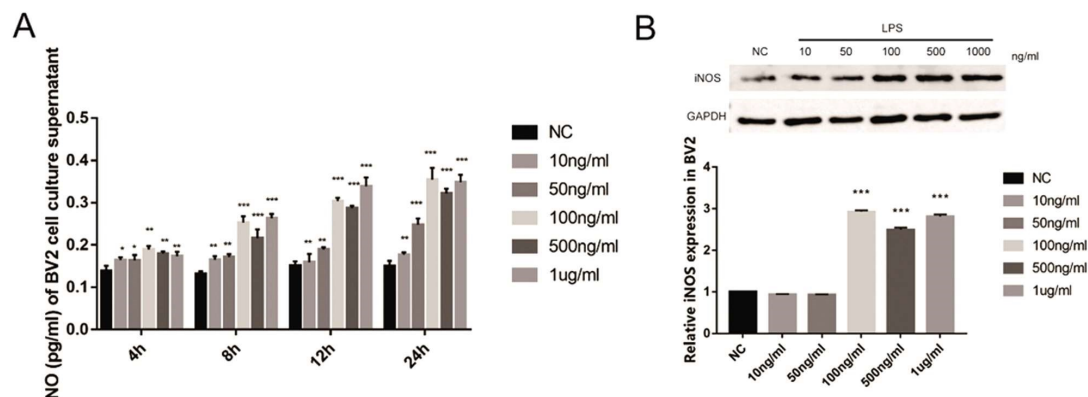


图2 LPS 诱导 BV2 细胞向 M1 型极化

A Greiss 检测 BV2 上清液中 NO 释放水平;B 免疫印迹法检测 BV2 细胞 iNOS 蛋白表达

Fig. 2 LPS induced the M1-type microglia polarization in BV2 cells

A NO concentration in the supernatant was measured by Griess reagent; B The protein levels of iNOS were assessed by WB.

2.3 MSCs-Exo 对小胶质细胞表型极化的调控作用

流式检测结果显示, 与 NC 组相比, LPS 组能够显著增加小胶质细胞 M1 极化标志物 CD11b 的表达, 而 LPS+MSCs-Exo 组则显著降低了 CD11b 的表达, 与此同时, LPS 组激活了 M2 极化标志物 CD206 的表达, LPS+MSCs-Exo 组显著增加了 CD206 的表达(图 3A)。显微镜下观察各组 BV2 细胞形态, 结果显示 NC 组和 MSCs-Exo 组绝大部分细胞形态呈圆形或椭圆形, 提示细胞处于静息状态, LPS 组大多数细胞的形态呈分支样改变, 体积较静息状态下增大, 提示 LPS 组存在较多呈现活化形态的 BV2 细胞, 而 LPS+MSCs-Exo 组呈现活化形态的 BV2 细胞数量较 LPS 组显著减少(图 3B)。ELISA 结果同样证实, 经过 LPS 刺激的 BV2 细胞上清液中, IL-1 β 和 IL-6 促炎因子显著升高 ($P < 0.001$), MSCs-Exo 处理可以有效抑制 LPS 刺激下 IL-1 β 和 IL-6 炎症因子的释放 ($P < 0.01$)。与此同时, 被 LPS 抑制的抗炎因子 IL-10, 在 MSCs-Exo 的作用下会显著增高 ($P < 0.05$)(图 3C)。

2.4 JAK1/STAT3 信号通路参与 MSCs-Exo 调控小胶质细胞极化

收集不同处理组的细胞蛋白 WB 检测。结果表明 LPS 在促进小胶质细胞 M1 型极化时会抑制 JAK1/STAT3 通路的激活, 而 MSCs-Exo 处理可以逆转 JAK1/STAT3 通路的磷酸化水平。

3 讨论

由于脑内环境的复杂性, 神经退行性疾病的治疗一直是个临床难题, 其主要原因在于组织难以再生和持续性的神经炎症等。近年来已有大量的文献报道干细胞移植可用于治疗神经退行性疾病^[10,11], 而作为旁分泌有效生物活性物质 - 外泌体相比于干细胞移植治疗可能更加有效, 其主要优势在于: 1) MSCs-Exo 的体积更小, 更易穿过各种组织屏障(尤其是血脑屏障)到达受损部位; 2) MSCs-Exo 没有细胞活性, 降低免疫排斥反应; 3) MSCs-Exo 可作为一种理想的递送载体, 保护酶或者 RNA 免于降解, 并通过内吞作用来促进细胞内摄取。小胶质细胞作为定居于脑实质内固有免疫细胞, 为中枢神经系统最主要的免疫防线。本研究主要聚焦于 MSCs-Exo 对于脑内小胶质细胞表型极化的研究。

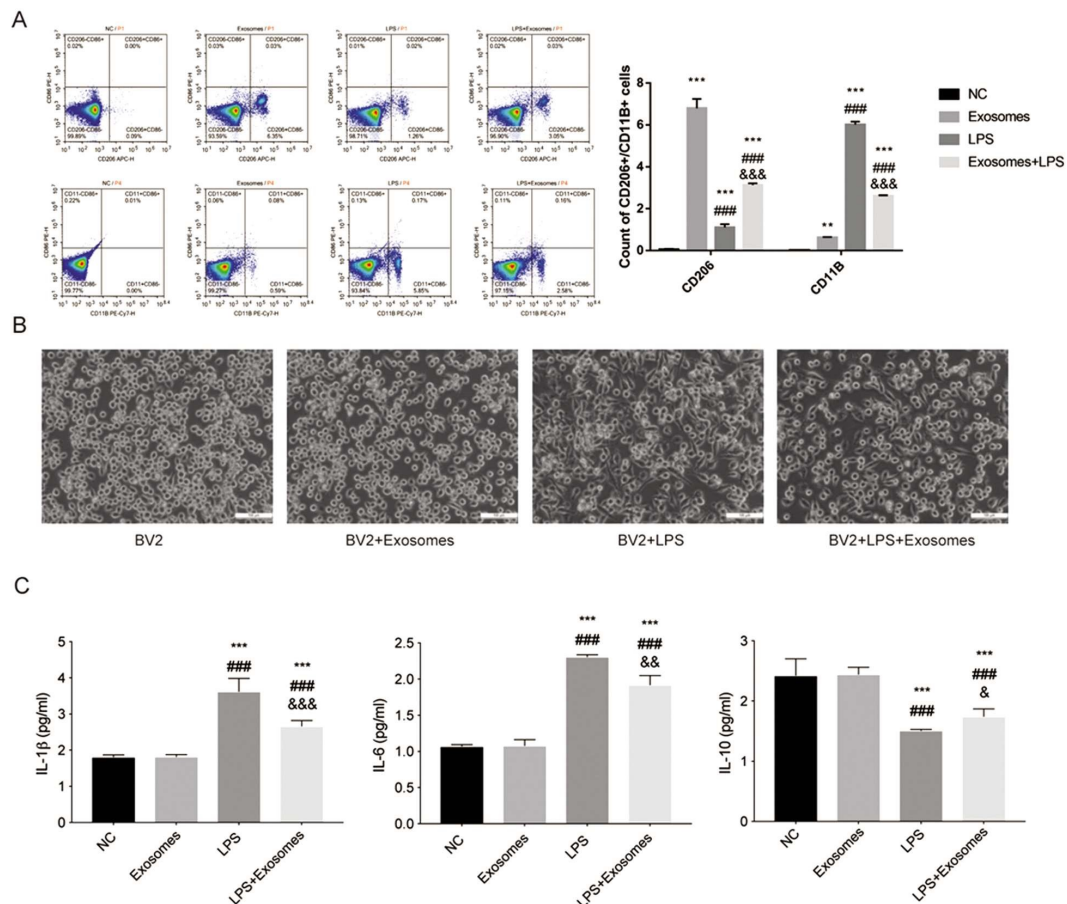


图3 MSCs-Exo 对小胶质细胞表型极化的作用

A 流式检测仪检测 CD206/CD11b 的表达;B MSCs-Exo 逆转 LPS 刺激下 BV2 细胞形态;C ELISA 检测 BV2 细胞上清中细胞因子(IL-1β、IL-6 和 IL-10)的水平。

Fig.3 Effects of MSCs-Exo on phenotypic polarization of microglia

A The expression of CD206/CD11b was detected by flow cytometry in BV2 cells; B MSCs-Exo inhibited the morphological changes induced by LPS in the BV2 cells; C IL-1β, IL-6 and IL-10 secretion in BV2 cells culture media were measured by ELISA kits.

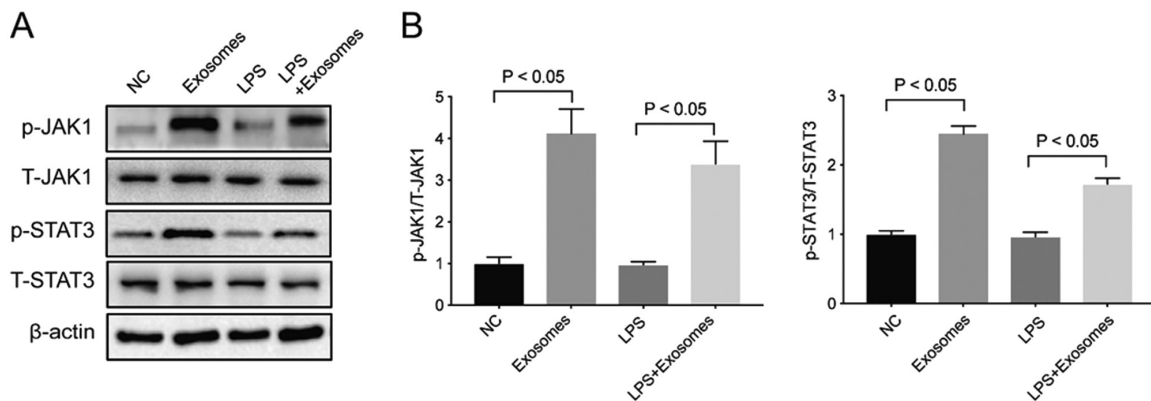


图4 MSCs-Exo 通过激活 JAK1/STAT3 通路调控小胶质细胞极化

A WB 检测 JAK1/STAT3 通路的水平;B 灰度值分析 JAK1 和 STAT3 磷酸化水平。

Fig. 4 MSCs-Exo regulates microglia polarization by activating the JAK1/STAT3 pathway

A WB detected the level of the JAK1/STAT3 pathway; B The gray intensity of p-JAK1 and p-STAT3 was calculated by Image J software.

小胶质细胞可分为三种状态,即 M0 静息态和 M1 型或 M2 型激活态。正常生理条件下,小胶质细胞处于 M0 型,发挥 "免疫监视" 作用,当暴露于内毒素 (如 LPS)、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP)、6-羟基多巴胺 (6-OHDA)、α-突触核蛋白和脑损伤等刺激,小胶质细胞 M1 表型被活化,标志物

蛋白 CD11b 的表达显著升高,同时分泌大量的促炎细胞因子如 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 等介导对神经元细胞的损伤;与此同时,细胞内酶如氧化酶、环氧合酶-2 (COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 等被不同程度地激活,释放大量的炎症介质如 ROS、NO 等,引起神经元损伤甚至死亡^[15]。因此,M1 型小胶质

细胞被认为是脑内炎症反应的主要发动和参与者。本实验我们选取不同浓度 LPS 刺激小胶质细胞, 结果显示随着 LPS 浓度的增加, 体内 iNOS 的蛋白表达水平显著上升并呈浓度依赖关系, 上清液中 NO 的水平也不断增加, 表明 LPS 激活了小胶质细胞 M1 型。给予 MSCs 来源外泌体则显著降低 LPS 引起的炎症因子 IL-1 β 和 IL-6 水平, 抑制了 M1 型标志物 CD11b 的表达水平。M2 型小胶质细胞又分为 M2a、M2b 和 M2c 三种亚型, 目前普遍认为 M2 型小胶质细胞对神经元细胞起保护作用, 并分泌抗炎因子(IL-10)、转化生长因子- β (TGF- β)以及神经营养因子(BDNF、GDNF)等, 发挥抑制免疫炎症反应和促进组织修复等作用。本研究结果显示, 外泌体显著提高抗炎因子 IL-10 的水平, 同时促进 M2 型标志物 CD206 的表达升高, 这些结果提示外泌体抑制 M1 型小胶质细胞的炎症反应促进小胶质细胞向 M2 型极化。

为了阐明 Exo 调控小胶质细胞表型极化的作用机制, 我们检测了酪氨酸蛋白激酶 / 信号转导与转录激活子 (Janus kinase signal transducers and activator of transcription, JAK/STAT) 信号通路, 结果表明 LPS 在促进小胶质细胞 M1 型极化时会抑制 JAK1/STAT3 通路的激活, 而 Exo 组可以有效逆转 JAK1/STAT3 通路的磷酸化水平。JAK/STAT 通路是近年来发现的, 存在于多种细胞中、受多种细胞因子介导参与细胞增殖、分化、凋亡以及免疫调节等过程的信号通路。目前, 在哺乳动物中已被报道存在 4 种 JAKs (JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2) 和 7 种 STATs (STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6) 家族成员^[12-14]。干扰素- γ (IFN- γ) 活化的 M1 型小胶质细胞, 通过与 IFN- γ 受体 1 和 2 (IFN- γ R1/2) 结合, 激活 JAK1/2-STAT1 信号通路释放炎症因子 (IL-1 β 、TNF- α 、IL-6)、趋化因子 (CCL2)^[15,16]。LPS 诱导引起的 M1 型小胶质细胞活化, 会通过与 TLR4 受体结合, 促进转录因子 NF- κ B、STAT5 水平升高, 释放 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等炎症因子。但在 IL-4 或 IL-10 刺激下, 小胶质细胞通过 JAK1/3-STAT3/6 信号通路活化 M2 型小胶质细胞, 释放抗炎因子 (IL-10) 和生长因子 (TGF- β)^[17]。Lu 等研究报道异丙酚通过激活 JAK1 和 STAT3 的磷酸化水平维持细胞内 Ca²⁺ 平衡, 从而逆转低氧引起的 BV2 细胞炎症因子 TNF- α 的释放和细胞凋亡^[18]。因此, JAK/STAT 信号通路在调控小胶质细胞表型极化中起重要作用, 不仅参与 M1 型促炎调控, 同时还介导 M2 型抗炎作用。

该研究探讨了 MSCs-Exo 可以通过激活 JAK1/STAT3 通路促进 M1 型小胶质细胞向抗炎 M2 型转化, 但其进一步的作用机制仍需深入研究。在后续的研究中, 我们会将 MSCs-Exo 应用于动物 PD 模型中, 分别体内和体外两个角度, 进一步探讨揭示 MSCs-Exo 在治疗 PD 的临床价值。

参考文献 (References)

- [1] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease[J]. Nature reviews Disease primers, 2017, 3: 17013
- [2] Wang Q, Liu Y, Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target[J]. Translational neurodegeneration, 2015, 4(1): 19
- [3] Hu X, Leak RK, Shi Y, et al. Microglial and macrophage polarization-new prospects for brain repair [J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(1): 56-64
- [4] Gao F, Chiu S, Motan D, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects[J]. Cell death & disease, 2017, 7(1): e2062
- [5] Zhang B, Yin Y, Lai RC, et al. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes[J]. Stem cells and development, 2014, 23(11): 1233-1244
- [6] Chen W, Huang Y, Han J, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells-derived exosome [J]. Immunologic research, 2016, 64(4): 831-840
- [7] Teng X, Chen L, Chen W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve the microenvironment of infarcted myocardium contributing to angiogenesis and anti-inflammation[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2015, 37(6): 2415-2424
- [8] Yan B, Zhang Y, Liang C, et al. Stem cell-derived exosomes prevent pyroptosis and repair ischemic muscle injury through a novel exosome/circHIPK3/ FOXO3a pathway [J]. Theranostics, 2020, 10(15): 6728-6742
- [9] Zhang S, Yang Y, Jia S, et al. Exosome-like vesicles derived from Herwig's epithelial root sheath cells promote the regeneration of dentin-pulp tissue[J]. Theranostics, 2020, 10(13): 5914-5931
- [10] Canesi M, Giordano R, Lazzari L, et al. Finding a new therapeutic approach for no-option Parkinsonisms: mesenchymal stromal cells for progressive supranuclear palsy[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 127
- [11] Lykhmus O, Koval L, Voytenko L, et al. Intravenously Injected Mesenchymal Stem Cells Penetrate the Brain and Treat Inflammation-Induced Brain Damage and Memory Impairment in Mice [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 355
- [12] Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system [J]. Nature immunology, 2017, 18(4): 374
- [13] Wang S, Zhang X, Wang G, et al. Syndecan-1 suppresses cell growth and migration via blocking JAK1/STAT3 and Ras/Raf/MEK/ERK pathways in human colorectal carcinoma cells[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1160
- [14] Wang W, Li F, Xu Y, et al. JAK1-mediated Sirt1 phosphorylation functions as a negative feedback of the JAK1-STAT3 pathway [J]. J Biol Chem, 2018, 293(28): 11067-11075
- [15] Zhang L, Lu X, Gong L, et al. Tetramethylpyrazine Protects Blood-Spinal Cord Barrier Integrity by Modulating Microglia Polarization Through Activation of STAT3/SOCS3 and Inhibition of NF- κ B Signaling Pathways in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Mice[J]. Cell Mol Neurobiol, 2020
- [16] Hammaker D, Nygaard G, Kuhs A, et al. Joint Location-Specific JAK-STAT Signaling in Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocytes[J]. ACR Open Rheumatol, 2019, 1(10): 640-648
- [17] Franco R, Fernandez-Suarez D. Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system[J]. Progress in neurobiology, 2015, 131: 65-86
- [18] Lu Y, Gu Y, Ding X, et al. Intracellular Ca²⁺ homeostasis and JAK1/STAT3 pathway are involved in the protective effect of propofol on BV2 microglia against hypoxia-induced inflammation and apoptosis[J]. PLoS One 2017, 12(5): e0178098