

· 基础研究 ·

## Urantide对动脉粥样硬化大鼠脂肪肝组织中STAT3磷酸化的影响

崔海鹏<sup>1</sup>, 林映雪<sup>2</sup>, 王怡宁<sup>1</sup>, 王 途<sup>1</sup>, 李 英<sup>1</sup>, 赵 娟<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>承德医学院病理生理学教研室, 河北 承德 067000; <sup>2</sup>承德医学院附属医院药学部, 河北 承德 067000

**[摘要]** 目的:探讨尾加压素Ⅱ受体拮抗剂Urantide对动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)大鼠脂肪肝组织中信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)表达的影响。方法:30只雄性Wistar大鼠随机分为正常组、AS组、Urantide组。AS组和Urantide组均给予腹腔注射维生素D<sub>3</sub>(vitamin D<sub>3</sub>, VD<sub>3</sub>)150 μg/(kg·d)连续3 d,并饲喂高脂饲料诱导AS, Urantide组在造模成功后给予尾静脉注射Urantide 30 μg/(kg·d)连续2周。测量各组大鼠体重及肝重,计算肝系数;HE染色观察大鼠胸主动脉、肝的形态学改变;生化检测大鼠血清中丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)的含量。RT-qPCR方法检测肝脏STAT3 mRNA表达水平;免疫印迹检测肝脏STAT3、p-STAT3蛋白水平;免疫荧光法检测肝细胞中p-STAT3水平。结果:与正常组相比,AS组大鼠胸主动脉出现典型的AS病理学改变,肝出现典型的脂肪变性,AS组大鼠肝系数、血清ALT、AST含量以及肝p-STAT3的蛋白水平显著升高。与AS组相比,Urantide组大鼠AS病变和肝脂肪变性明显减轻;大鼠肝系数、血清ALT、AST含量以及肝p-STAT3水平显著降低。各组大鼠肝中STAT3的mRNA及蛋白表达水平无显著变化。结论:Urantide可通过抑制STAT3的活化缓解肝损伤,治疗脂肪肝。

**[关键词]** Urantide;动脉粥样硬化;脂肪肝;STAT3;大鼠

**[中图分类号]** R575.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2021)01-029-06

**doi:**10.7655/NYDXBNS2021010106

## Effect of urantide on the phosphorylation of STAT3 in the fatty livers of atherosclerotic rats

CUI Haipeng<sup>1</sup>, LIN Yingxue<sup>2</sup>, WANG Yining<sup>1</sup>, WANG Tu<sup>1</sup>, LI Ying<sup>1</sup>, ZHAO Juan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathophysiology, Chengde Medical University, Chengde 067000; <sup>2</sup>Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of urantide, a urotensin II receptor antagonist, on the phosphorylation of signal transducers and activators of transcription (STAT3) expression in the fatty liver of atherosclerosis (AS) rats. **Methods:** A total of 30 male Wistar rats were randomly divided into three groups: control group, AS group and Urantide group. The AS group and Urantide group were induced by an intraperitoneal injection of vitamin D<sub>3</sub>(VD<sub>3</sub>) 150 μg/(kg·d) for 3 days and by feeding with special high fat food. Following successful modeling, the Urantide group was given urantide 30 μg/(kg·d) for 2 weeks by tail vein injection. The body weight and liver weight of each rat were measured to calculate the liver index. HE staining was used to observe the morphological change of the thoracic aortae and livers of the rats. Biochemical indexes were measured by detecting the change of alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the serum of rats. The expression levels of STAT3 mRNA in liver tissues were detected by RT-qPCR. The levels of STAT3 and p-STAT3 protein in liver tissues were detected by Western blot. Immunofluorescence was used to detect the levels of p-STAT3 in the hepatocytes of each group. **Results:** Compared with the control group, the HE staining of the AS group showed typical AS pathological change of thoracic aortae and typical steatosis of the livers; the liver indexes, the levels of ALT, AST in the serum and the level of p-STAT3 in the livers increased significantly in the AS group. Compared with the AS group, the AS pathological changes and the steatosis of the livers in the Urantide group were significantly alleviated; the liver indexes, the levels of ALT, AST in the serum and the level of p-STAT3 in the livers decreased significantly in the Urantide group. In addition, no significant changes were observed in the expression levels of STAT3 mRNA and protein in the liver tissues of each group. **Conclusion:** Urantide can

**[基金项目]** 河北省自然科学基金(H2020406011);河北省高等学校科学研究计划(ZD2019098);河北省医学科学研究课题计划(20200183);承德医学院自然科学青年基金(201922);河北省大学生创新创业训练计划(2018059)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhaojuan@cdmc.edu.cn

alleviate liver injury by inhibiting the activation of STAT3 in the treatment of fatty liver.

[Key words] urantide; atherosclerosis; fatty liver; STAT3; rat

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(01):029-034]

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种血脂异常及血管壁成分改变的慢性炎症病变<sup>[1]</sup>,其脂质代谢紊乱累及肝脏造成脂肪变性,近年来广受关注<sup>[2]</sup>。尾加压素Ⅱ(urotensin Ⅱ, UⅡ)是由11个氨基酸残基组成的生长抑素样神经环肽,参与调节心血管、免疫、消化、泌尿等系统疾病的发生发展<sup>[3]</sup>。UⅡ主要通过与其特异性G蛋白偶联受体UT结合构成UⅡ/UT系统在多器官中发挥生物学作用<sup>[4]</sup>。有研究已证实,UⅡ/UT系统与肝内炎症损伤存在密切联系<sup>[5-6]</sup>。本课题组前期研究发现,UⅡ/UT系统可通过C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、单核趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)以及白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)参与AS大鼠体内炎症反应的发生<sup>[7-8]</sup>,同时诱导AS大鼠肝损伤,发生脂肪变性<sup>[9]</sup>,其具体调控机制尚有待阐明。近年研究发现,信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)可介导机体的炎症反应和细胞增殖诱导AS的发生<sup>[10]</sup>。此外,STAT3信号通路在非酒精性脂肪肝的发生发展过程中发挥关键作用<sup>[11-12]</sup>。为进一步探究AS大鼠脂肪肝中UⅡ/UT系统与STAT3之间的关系,本研究采用UⅡ受体拮抗剂Urantide阻断UⅡ/UT信号通路,观察了AS大鼠肝脏中STAT3的表达水平,初步探讨了UⅡ/UT系统对STAT3的作用机制,借以深入阐明UⅡ/UT系统对AS大鼠造成肝脂肪变性的反应机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

3周龄雄性SPF级Wistar大鼠30只,体重180~200 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物使用许可证号:SCXK(京)-2016-0011。Urantide(苏州强耀生物公司);维生素D<sub>3</sub>(VD<sub>3</sub>,哈尔滨市华晟科技动物药品厂);胆固醇、胆酸钠(Sigma公司,美国);丙硫氧嘧啶片(上海朝晖药业有限公司);兔抗大鼠p-STAT3抗体(CST公司,美国);兔抗大鼠β-actin抗体、HRP标记山羊抗兔二抗(Bioworld公司,美国);TRIZol裂解液、RIPA蛋白裂解液、Bradford组织蛋白浓度测定试剂盒、超敏ECL化学发光

试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);TIAN-Script cDNA第一链合成试剂盒、SuperReal PreMix SYBR Green试剂盒、DAPI染液、FITC标记二抗(北京天根生化科技有限公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 实验动物分组及处理

30只雄性Wistar大鼠适应性饲养1周[恒定温度(22±2)℃,相对湿度(50±10)%,正常摄食及饮水],按照随机数字表随机分成3组(每组10只):正常组、AS组、Urantide组。根据参考文献方法制备AS大鼠模型<sup>[13]</sup>:AS组、Urantide组饲以特制高脂饲料(基础饲料80.8%,胆固醇3.5%,胆酸钠0.5%,丙硫氧嘧啶0.2%,猪油10%,白糖5%),并连续3 d给予每只大鼠腹腔注射VD<sub>3</sub>150 μg/(kg·d)。于第4周,随机选取1只模型大鼠,进行血脂指标检测及病理学检测,以判断造模是否成功。模型复制成功后,Urantide组尾静脉注射Urantide 30 μg/(kg·d),正常组和AS组尾静脉注射等体积生理盐水,连续给药2周。大鼠禁食12 h后取材。分别称取体重及肝重,计算肝系数(肝系数=肝重/体重×100%)。胸主动脉取血,全自动生化分析仪检测大鼠血清中丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)的含量。本研究所有大鼠实验均严格遵循动物实验“3R”原则,按照中华人民共和国国家标准《实验动物福利伦理审查指南》(GB/T 27416-2014)执行。

#### 1.2.2 HE染色法

将大鼠胸主动脉、肝组织于4%多聚甲醛固定后经梯度乙醇脱水、二甲苯透明、浸蜡、石蜡包埋后制备石蜡切片,经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后,常规HE染色,光镜下观察各组大鼠的病理学变化。

#### 1.2.3 RT-qPCR检测

TRIzol法提取肝组织总RNA,紫外分光光度计进行定量,TIANScript cDNA第一链合成试剂盒合成cDNA,SuperReal PreMix SYBR Green试剂盒分别检测STAT3、β-actin mRNA的C<sub>r</sub>值,基因检测引物序列见表1,扩增条件:94℃ 5 min;94℃ 30 s,60℃ 34 s,40个循环;做熔解曲线。以STAT3 C<sub>r</sub>值与β-actin

表1 RT-qPCR的引物序列

Table 1 The sequences of the primers for RT-qPCR	
基因	引物序列(5'→3')
STAT3	上游:AAAGGACATCAGTGGCAAGA
	下游:ACATCGGCAGGTCAATGGTA
β-actin	上游:CAGGCATTGCTGACAGGATG
	下游:TGCTGATCCACATCTGCTGG

mRNA  $C_t$ 值的差值为 $\Delta C_t$ ,采用 $2^{-\Delta C_t}$ 法计算各组mRNA的相对表达量。以上操作均按照试剂盒说明书进行操作。

#### 1.2.4 免疫印迹检测

采用RIPA裂解液及匀浆仪提取肝组织的总蛋白,BCA蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白含量。45 μg蛋白上样于SDS-PAGE分离、转膜和5%脱脂奶粉溶液室温封闭1 h,一抗p-STAT3(1:800)、STAT3(1:1 000)、β-actin(1:10 000)于4℃摇床孵育过夜;洗膜后,加入二抗(1:5 000),室温孵育1 h,洗膜后用超敏ECL化学发光试剂盒显影。Image J软件测定蛋白条带灰度值,计算蛋白相对表达水平。

#### 1.2.5 组织免疫荧光法检测

取制备好的肝组织石蜡切片样本,经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后,抗原修复,10%山羊血清封闭,一抗p-STAT3(1:1 000)4℃孵育过夜;洗片后,暗室中滴加FITC标记二抗(1:1 000),37℃孵育1 h,弃去二抗,加入DAPI染液,孵育45 min,洗片,防荧光淬灭剂封片后于荧光显微镜下观察。每组选3张飞片,每张飞片选取3个不同视野进行拍照。Image-Pro Plus 6.0软件计算免疫荧光阳性细胞的平均光密度值,取平均值作统计学分析。

#### 1.3 统计学处理

实验结果数据采用SPSS 21.0统计软件进行分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,均符合正态分布,采用单因素方差分析进行组间比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 大鼠胸主动脉及肝组织病理特征

如图1所示,正常组胸主动脉血管内皮细胞排列整齐,中膜弹力纤维层结构完整清晰,血管平滑肌细胞整齐排列,内膜、中膜、外膜分界清晰完整;AS组血管内皮细胞显著损伤,出现钙化,中膜弹力纤维断裂,呈现典型的AS病理特征;Urantide组血管内皮细胞损伤恢复明显,钙化显著消失,中膜平滑肌细胞及弹力纤维恢复尚可。相应地,正常组肝细胞形态结构正常,肝小叶结构,正常肝索排列均匀规则;AS组肝细胞明显肿胀变形,肝索排列紊乱,肝小叶界限不清晰,细胞质中出现大量空泡样脂滴,部分细胞核偏向细胞一侧,为典型的肝细胞脂肪变性;Urantide组肝细胞形态明显恢复正常,肝索排列尚可,肝小叶结构形态基本趋于正常组。这提示VD<sub>3</sub>联合特制高脂饲料可以成功诱导大鼠AS和脂肪肝发生,而且Urantide可有效减轻AS病变及肝脂肪变性。

#### 2.2 大鼠肝系数和ALT、AST水平

如图2所示,与正常组相比,AS组大鼠肝系数显著升高( $P < 0.05$ );Urantide组大鼠肝系数较AS组显著降低( $P < 0.05$ ),较正常组显著升高( $P < 0.05$ )。相应的,与正常组相比,AS组大鼠血清中ALT、AST水平显著升高( $P < 0.05$ ),Urantide组血清

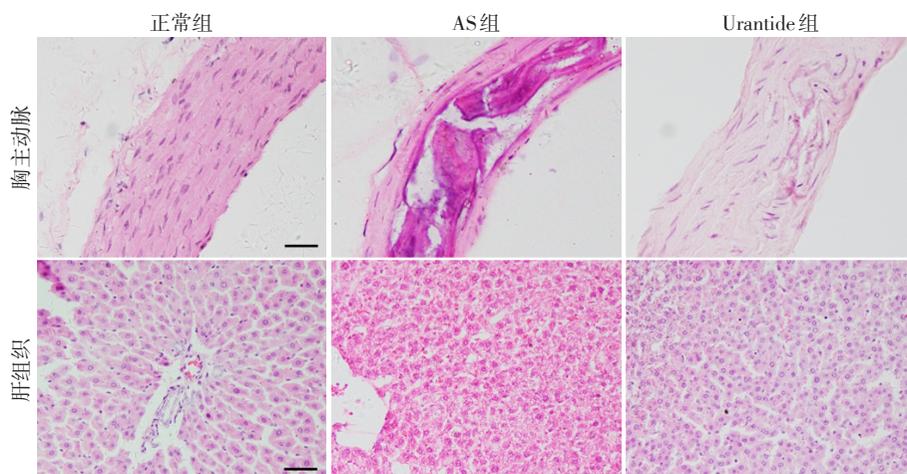


图1 各组大鼠胸主动脉及肝组织病理变化(HE染色,×400,标尺=20 μm)

Figure 1 Morphological characters of thoracic aorta and liver tissues in rats of each group (HE staining, ×400, scale bar=20 μm)

中ALT、AST较AS组显著降低( $P < 0.05$ ),较正常组无显著差异( $P > 0.05$ )。这提示AS组大鼠肝脏发生了严重的肝实质性损伤和炎症反应,而Urantide可有效保护肝脏。

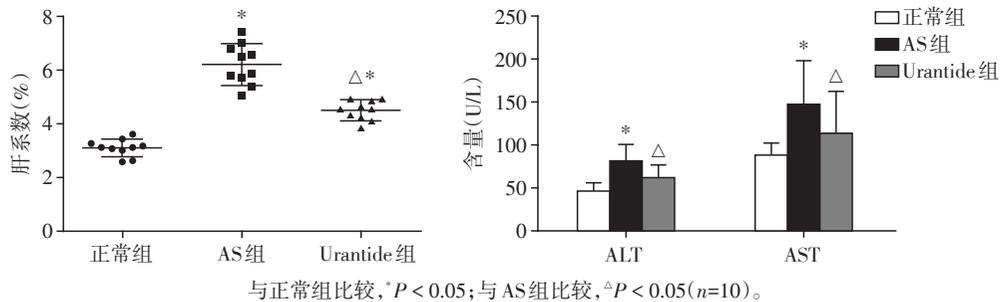
### 2.3 大鼠肝组织中STAT3 mRNA的表达水平

如图3所示,RT-qPCR检测结果显示,各组间大

鼠肝组织中STAT3 mRNA的表达水平无显著变化( $P > 0.05, n=3$ )。提示VD<sub>3</sub>联合特制高脂饲料处理以及Urantide对大鼠肝组织中STAT3的转录水平均没有影响。

### 2.4 大鼠肝组织中STAT3、p-STAT3蛋白表达水平

如图4所示,免疫印迹检测结果显示,与正常组



与正常组比较, \* $P < 0.05$ ;与AS组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05 (n=10)$ 。

图2 各组大鼠肝系数和ALT、AST水平

Figure 2 Liver index and the levels of ALT,AST in rats of each group

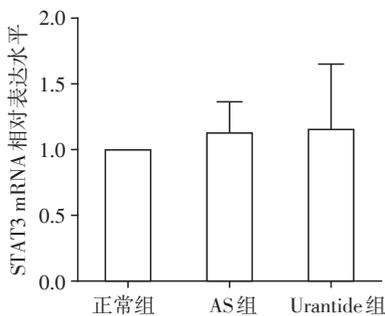


图3 各组大鼠肝组织中STAT3 mRNA表达水平

Figure 3 The levels of STAT3 mRNA expression in rat liver tissue of each group

鼠肝组织中p-STAT3蛋白表达显著升高( $P < 0.05$ ),STAT3蛋白表达无显著差异( $P > 0.05$ );与AS组相比,Urantide组大鼠肝组织p-STAT3蛋白表达显著降低( $P < 0.05$ ),STAT3蛋白表达无显著变化( $P > 0.05$ )。这提示VD<sub>3</sub>联合特制高脂饲料处理可显著活化大鼠肝组织中p-STAT3的表

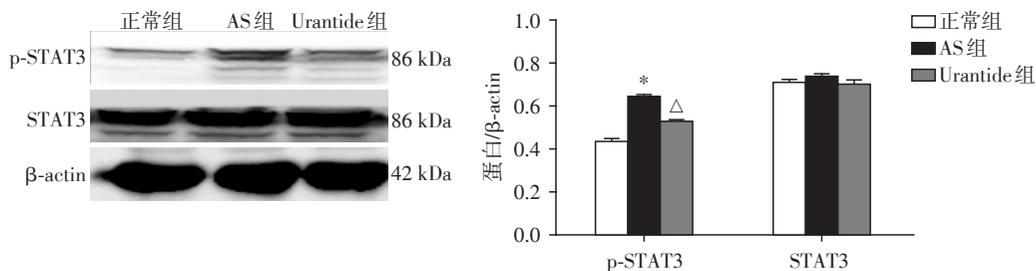
达,Urantide可抑制p-STAT3的表达水平,而对大鼠肝组织中STAT3的蛋白表达水平没有影响。

### 2.5 免疫荧光检测大鼠肝细胞中p-STAT3的表达水平

如图5所示,免疫荧光结果显示,与正常组大鼠肝细胞中p-STAT3阳性染色荧光强度( $5.06 \pm 1.01$ )相比,AS组荧光强度( $1504.78 \pm 241.19$ )显著增加( $P < 0.05$ )。与AS组相比,Urantide组荧光强度( $159.90 \pm 22.69$ )显著降低( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

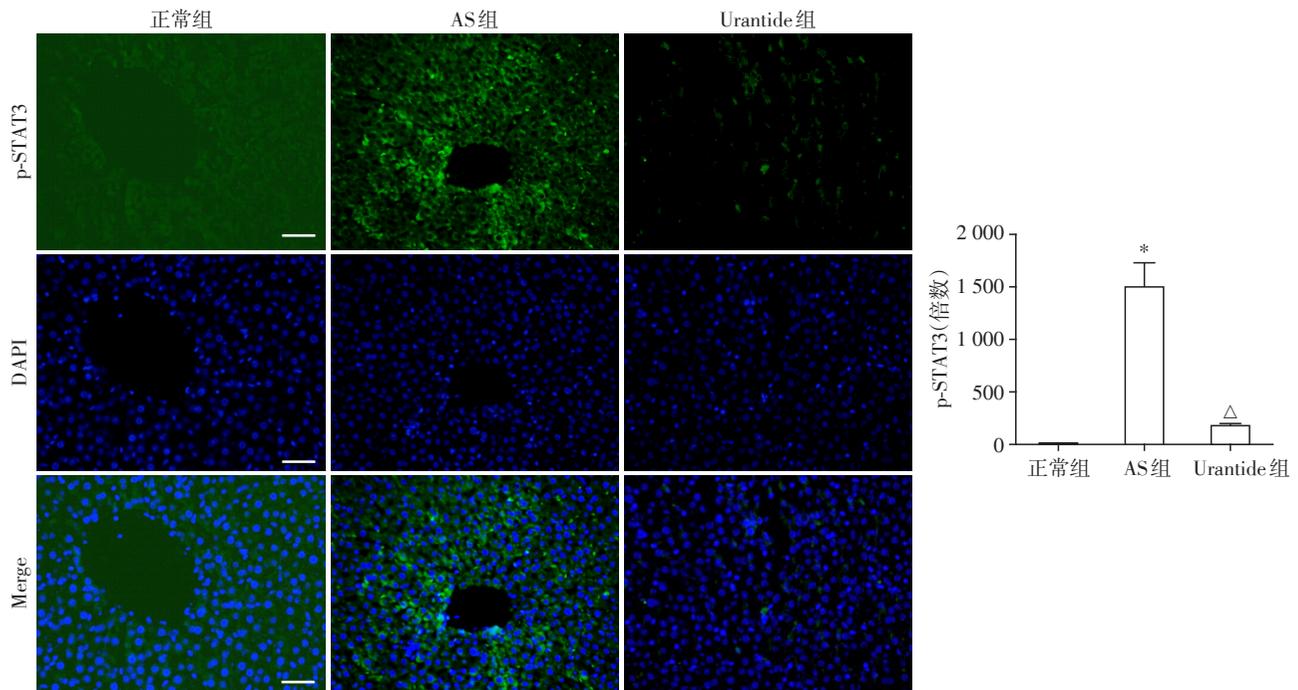
肝脏被视为脂质代谢的重要场所,不但其病变导致的脂质代谢紊乱是脂肪肝的发病基础,而且其诱导的高脂蛋白血症是AS发生的最基本的危险因素<sup>[14]</sup>。随着生活水平的不断提高,高脂饮食逐渐成为危害人类健康的关键因素,近年来非酒精性脂肪肝的发病率呈明显上升趋势<sup>[15]</sup>。本课题组在前期



与正常组比较, \* $P < 0.05$ ;与AS组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05 (n=3)$ 。

图4 各组大鼠肝组织中p-STAT3、STAT3水平

Figure 4 The levels of p-STAT3 and STAT3 in rat liver tissue of each group



与正常组比较,\* $P < 0.05$ ;与AS组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ( $n=3$ )。

图5 各组大鼠肝细胞中p-STAT3水平( $\times 400$ ,标尺=20  $\mu\text{m}$ )

Figure 5 The levels of p-STAT3 in rat hepatocytes of each group( $\times 400$ ,scale bar=20  $\mu\text{m}$ )

体内研究中发现,用高脂饮食联合注射VD<sub>3</sub>的方法复制的AS大鼠不但发生典型的AS病变,而且均伴有明显的脂肪肝<sup>[9]</sup>;进一步研究发现,AS大鼠血清中ALT、AST水平显著升高,提示AS大鼠肝脏出现严重的肝功能障碍及急性炎症损伤反应;与此同时肝内U II/UT系统被激活,采用U II受体拮抗剂Urantide对AS大鼠进行治疗后,肝内U II/UT表达水平被显著抑制,同时肝脏肝功能明显恢复<sup>[16-17]</sup>。有研究表明,U II/UT系统可诱导小鼠肝脏“内皮炎症”,在急性肝衰竭中发挥关键作用<sup>[18]</sup>。这提示,U II/UT系统诱导的炎症反应可能介导了AS大鼠脂肪肝的发生,其在肝脏中激活可能是肝脏损伤的主导因素。

本研究发现,AS大鼠脂肪肝组织中STAT3的基因和蛋白的表达水平较正常大鼠均无显著变化,而p-STAT3蛋白表达显著升高。STAT3是信号转导与转录激活蛋白家族成员,可被受体相关激酶磷酸化,然后形成同源二聚体或异源二聚体易位入核,作为转录激活因子介导多种基因的表达。STAT3参与调节多器官的病理生理过程,在细胞增殖、血管生成、癌症、脂质合成、细胞免疫等过程中发挥关键作用<sup>[19]</sup>。大量研究发现,STAT3信号通路可引起组织细胞的炎症反应和细胞增殖,诱导AS<sup>[10,20-21]</sup>、非酒精性脂肪肝<sup>[11-12]</sup>等疾病的发生,其蛋白及磷酸化水平表达升高。由此,笔者推测AS大鼠肝组织中p-

STAT3蛋白表达水平升高可能与肝组织炎症反应相关,U II/UT系统可能通过激活STAT3信号蛋白促进炎症因子表达诱导脂肪肝的发生发展。

为验证以上推论,本研究采用Urantide阻断U II/UT系统。实验结果发现,Urantide显著抑制了p-STAT3的表达水平,而对STAT3的基因表达和蛋白稳定性没有显著影响。这提示AS大鼠肝内STAT3信号通路经U II/UT系统活化,诱导肝脏发生炎症反应损伤肝细胞,促进脂肪肝的发生发展。同时Urantide可通过抑制STAT3介导的炎症反应,使大鼠肝脏的脂质代谢功能得以恢复,进而延缓脂肪肝的进一步发展。进一步的免疫荧光实验也证实了这一推论,Urantide可显著降低大鼠肝细胞中p-STAT3水平,抑制STAT3的活化水平。

综上所述,U II受体拮抗剂Urantide可通过抑制STAT3介导的炎症反应,减轻肝细胞的损伤,进而缓解AS大鼠的肝脂肪变性。而炎症反应中U II/UT系统激活STAT3信号通路的具体分子作用机制仍需进一步研究。总之,本研究结果进一步表明,Urantide在治疗AS的同时,还可通过阻断STAT3这一信号途径来治疗脂肪肝。

#### 【参考文献】

[1] 王建枝,钱睿哲.病理生理学[M].北京:人民军医出版社

- 社,2018:87
- [2] SETO W K, YUEN M F. Nonalcoholic fatty liver disease in Asia: emerging perspectives[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(2):164-174
- [3] SVISTUNOV A A, TARASOV V V, SHAKHMARDANOVA S A, et al. Urotensin II: molecular mechanisms of biological activity[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, 19(9): 924-934
- [4] CASTEL H, DESRUES L, JOUBERT J E, et al. The G protein-coupled receptor UT of the neuropeptide urotensin II displays structural and functional chemokine features[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2017, 8:76
- [5] LIANG D Y, LIU L M, YE C G, et al. Inhibition of UII/UTR system relieves acute inflammation of liver through preventing activation of NF- $\kappa$ B pathway in ALF mice[J]. *PLoS One*, 2014, 8(6):e64895
- [6] SUN H Y, ZHANG L, SHEN D. Urantide protects CCl<sub>4</sub>-induced liver injury via inhibiting GPR14 signal in mice[J]. *Biotechnol Biotech Eq*, 2017, 31(1):156-161
- [7] ZHAO J, XIE L D, SONG C J, et al. Urantide improves atherosclerosis by controlling C-reactive protein, monocyte chemotactic protein-1 and transforming growth factor- $\beta$  expression in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(6): 1647-1652
- [8] 赵娟, 谢利德, 王红伟, 等. Urantide对实验性动脉粥样硬化大鼠白细胞介素-6表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(8):1823-1824
- [9] 赵娟, 宋成军, 姜菊花, 等. Urantide对实验性动脉粥样硬化大鼠肝脏的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(4):940-942
- [10] ZHANG X, LI J, QIN J J, et al. Oncostatin M receptor  $\beta$  deficiency attenuates atherogenesis by inhibiting JAK2/STAT3 signaling in macrophages[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(5):895-906
- [11] SOOKOIAN S, CASTAÑO G, GIANOTTI T F, et al. Genetic variants in STAT3 are associated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cytokine*, 2008, 44(1):201-206
- [12] MIN H K, MIRSHAHI F, VERDIANELLI A, et al. Activation of the GPI30-STAT3 axis and its potential implications in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 308(9):G794-G803
- [13] HUANG Z Y, YANG P Y, ALMOFTI M R, et al. Comparative analysis of the proteome of left ventricular heart of arteriosclerosis in rat[J]. *Life Sci*, 2004, 75(26):3103-3115
- [14] SCHWIMMER J B, DEUTSCH R, BEHLING C, et al. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis[J]. *Hepatology*, 2005, 42(S1):610A
- [15] GASHGARI A M, ALHUSAINY K M, ALHARBI F O, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *EJHM*, 2018, 70(1):181-186
- [16] 崔海鹏, 刘凯, 郭天娇, 等. Urantide对动脉粥样硬化大鼠肝功能及组织形态学的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(2):218-223
- [17] 刘凯, 孙晓旭, 王途, 等. Urantide减轻高脂饮食引起的大鼠非酒精性脂肪肝损伤[J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(3):353-359
- [18] 何玉, 钟欢, 杨雪, 等. Urantide对急性肝衰竭小鼠肝组织p120-catenin表达的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(4):495-499
- [19] LEVY D E, LEE C K. What does STAT3 do?[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(9):1143-1148
- [20] WANG X, CHEN L, LIU J, et al. *In vivo* treatment of rat arterial adventitia with interleukin-1 $\beta$  induces intimal proliferation via the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4):3451-3458
- [21] GANTA V C, CHOI M, KUTATELADZE A, et al. VEGF165b modulates endothelial VEGFR1-STAT3 signaling pathway and angiogenesis in human and experimental peripheral arterial disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(2):282-295

[收稿日期] 2020-02-20