

周斌,万少兵,王瑛,等. JAK2/STAT3 信号通路调控急性肺损伤过程中 Th17/Treg 失衡机制的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(6): 75-80.

Zhou B, Wan SB, Wang Y, et al. JAK2/STAT3 signaling pathway regulates the Th17/Treg imbalance in acute lung injury [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(6): 75-80.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.06.010

JAK2/STAT3 信号通路调控急性肺损伤过程中 Th17/Treg 失衡机制的研究

周斌*, 万少兵, 王瑛, 余平, 典万康, 周莹, 周琴

(武汉市第三医院急诊科, 武汉 430060)

【摘要】目的 探讨 JAK2/STAT3 信号通路在急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 过程中对 Th17/Treg 失衡的影响及其机制。**方法** 将 24 只 C57BL/6 小鼠随机分为 4 组: 对照组、模型组、JAK2 抑制剂组和 STAT3 抑制剂组, 每组 6 只。对照组气道内滴注生理盐水, 8 h 后腹腔注射等量生理盐水, 模型组、JAK2 抑制剂组和 STAT3 抑制剂组气道滴注脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 构建 ALI 模型, 8 h 后分别腹腔注射等量生理盐水、Fedratinib 和 NSC74859。LPS 滴注 24 h 后测定小鼠肺湿重/干重 (W/D), HE 染色观察肺组织病理变化, 流式检测肺组织中 Treg 细胞和 Th17 细胞的比例, ELISA 检测肺组织匀浆中 IL-6、IL-10、IL-17A 和 TGF- β 1 水平, Western blot 检测肺组织中 JAK2、STAT3、p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白的表达。**结果** 与对照组相比, 模型组 W/D 升高 ($P < 0.01$), 肺组织损伤严重, 有大量炎性细胞浸润, 肺组织中 Th17/Treg 比值、炎症因子 IL-6、IL-17A、TGF- β 1 水平、p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达水平均显著升高 ($P < 0.01$), IL-10 水平显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组相比, JAK2 抑制剂组和 STAT3 抑制剂组 W/D 降低 ($P < 0.05$), 肺组织损伤有所减轻, 炎性细胞浸润减少, 肺组织中 Th17/Treg 比值、炎症因子 IL-6、IL-17A、TGF- β 1 水平、p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.01$), IL-10 水平显著升高 ($P < 0.01$)。**结论** 抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活能够调节 LPS 诱导的 ALI 小鼠肺组织中 Th17/Treg 细胞的失衡, 抑制炎症反应, 减轻肺损伤。

【关键词】 急性肺损伤; JAK2/STAT3 信号通路; 辅助性 T 细胞 17; 调节性 T 细胞

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 06-0075-06

JAK2/STAT3 signaling pathway regulates the Th17/Treg imbalance in acute lung injury

ZHOU Bin*, WAN Shaobing, WANG Ying, YU Ping, DIAN Wankang, ZHOU Ying, ZHOU Qin

(Department of Emergency, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430060, China)

【Abstract】Objective To investigate the effect of the JAK2/STAT3 signaling pathway on the Th17/Treg imbalance in acute lung injury (ALI) and its mechanism. **Methods** Twenty-four C57BL/6 mice were randomly divided into control, model, JAK2 inhibitor, and STAT3 inhibitor groups with six mice in each group. The control group was instilled with normal saline in their airway, and the same amount of normal saline was injected intraperitoneally 8 h later. The model, JAK2 inhibitor, and STAT3 inhibitor groups were instilled with lipopolysaccharide (LPS) in their airway to establish the ALI model, and the same amount of normal saline, Fedratinib, and NSC74859 were injected intraperitoneally 8 hours later, respectively. The wet/dry (W/D) lung weight of mice was measured at 24 h after LPS infusion, the pathological changes of lung tissue were observed by HE staining, the proportion of Treg and Th17 cells in lung tissue was measured by flow cytometry, and IL-6, IL-10, IL-17A, and TGF- β 1 levels in lung tissue homogenates were measured by ELISA. Protein expression of JAK2, STAT3, p-JAK2, and p-STAT3 in lung tissues was detected by Western blot. **Results**

【基金项目】 武汉市卫健委基金项目 (WX21B32)。

【作者简介】 周斌 (1975—), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 呼吸疾病相关的危重症。E-mail: zb750725@sohu.com

Compared with the control group, the W/D ratio was increased ($P < 0.01$), lung tissue injury was severe, there was a degree number of inflammatory cell infiltration, the Th17/Treg ratio, the levels of inflammatory factors IL-6, IL-17A, TGF- β 1, p-JAK2, and p-STAT3 were significantly increased ($P < 0.01$), and the IL-10 level was significantly decreased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, the W/D lung weight of JAK2 inhibitor and STAT3 inhibitor groups was decreased ($P < 0.05$), lung tissue injury was alleviated, inflammatory cell infiltration was reduced, the Th17/Treg ratio, IL-6, IL-17A, and TGF- β 1 levels, p-JAK2 and p-STAT3 protein expression levels were significantly decreased in lung tissue ($P < 0.01$), and the IL-10 level was significantly increased ($P < 0.01$). **Conclusions** Inhibiting activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway regulates the imbalance of Th17/Treg cells in lung tissue of ALI mice induced by LPS, inhibits the inflammatory response, and reduces lung injury.

[Keywords] acute lung injury; JAK2/STAT3 signaling pathway; T helper cells 17; regulatory T cells

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是一种常见的由肺内和肺外因素共同作用引起的临床综合征,其死亡率高达 30%~60%,可导致肺不张,严重时发展为急性呼吸窘迫综合征^[1-2]。ALI 的主要病理特征为严重低氧血症、肺水肿和肺中过量中性粒细胞的积累^[3]。研究认为,ALI 的发病机制包括炎症和抗炎反应的失衡以及氧化还原和凋亡的失衡^[4],但 ALI 的发病机制尚未完全阐明,其发病机制和治疗策略一直是研究的焦点。

近年来的研究表明,CD4⁺T 细胞在 ALI 的发病机制中发挥重要作用。CD4⁺T 细胞作为重要的免疫调节细胞,可促进或抑制其他免疫细胞的激活^[5]。辅助性 T 细胞 17(Th17)和调节性 T 细胞(Treg)是 CD4⁺T 细胞的亚群,两者之间的平衡在许多炎症和自身免疫疾病的发病机制中发挥作用^[6]。Th17 细胞通过分泌 IL-17 在多种免疫炎症性疾病中发挥关键的促炎作用,Treg 细胞可间接拮抗 Th17 细胞,从而抑制炎症和免疫反应^[7]。因此,Th17 细胞和 Treg 细胞间存在着复杂的相互作用关系,但其确切调控机制亟待阐明。目前的研究表明,JAK2/STAT3 信号通路在机体 Th17/Treg 分化平衡中起重要的调控作用^[8],但尚未见其在 ALI 中对 Th17/Treg 平衡的研究。因此本研究构建脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 ALI 小鼠模型,观察肺组织中 Treg 和 Th17 的变化及其与 JAK2/STAT3 信号通路的关系,探讨 Th17/Treg 平衡在 ALI 发病中的重要作用及可能的调控机制,为揭示 ALI 的发病机制奠定初步基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 5 周龄雄性 C57BL/6 小鼠,18~20 g,

共 24 只,来源于三峡大学实验动物中心[SCXK(鄂)2018-0012]。在武汉华联科生物技术有限公司动物中心进行[SYXK(鄂)2018-0104],温度 22~26℃、湿度 50%~60%、明暗人工光照各 12 h。实验符合动物实验 3R 原则,经武汉华联科生物技术有限公司伦理审查委员会批准(HLK-20210810-001)。

1.2 主要试剂与仪器

戊巴比妥钠(P3761,美国 SIGMA MERCK 公司); LPS(L2880,美国 sigma 公司); NSC74859(S1155,美国 Selleck 公司); Fedratinib(T126330,上海阿拉丁公司);伊红、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(E8090、PC0020,北京 Solarbio 公司);苏木素(G1004,武汉 Servicebio 公司);固定破核剂(562574,美国 BD bioscience 公司);CD4、IL-17A、CD25 和 FOXP3 流式抗体(11-0041-81、25-7177-80、53-0251-80、35-5773-80 美国 eBioscience 公司);小鼠 IL-6、IL-10、IL-17A 和 TGF- β 1 ELISA 试剂盒;抗体 JAK2、STAT3、GAPDH 和 HRP 标记的山羊抗兔 IgG(MU30044、MU30055、MU30386、MU30071、PAB47912、PAB46077、PAB36269、SAB43714,武汉 Bioswamp 公司);抗体 p-JAK2 和 p-STAT3(ab32101、ab32143,美国 abcam 公司)。小动物呼吸机(DW-3000B,北京北瑞未来科技有限公司);酶标仪(MK3,芬兰雷勃公司);石蜡切片机(RM2235,德国 Leica 公司);流式细胞仪(NovoCyte,美国艾森公司);电泳仪(mini protean 3 cell,美国 Bio Rad 公司);全自动化学发光分析仪(Tanon-5200,上海天能科技有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 小鼠急性肺损伤模型构建

小鼠腹腔注射 1%戊巴比妥钠(0.12 mL/10 g),

剪掉颈部毛发,消毒后切开皮肤,分离气管旁的肌肉和组织,使气管暴露,将小鼠竖直倾斜约 80°,用微量进样器在气道内缓慢滴入 LPS(24 mg/kg),摇晃使药液分布均匀,观察小鼠呼吸状况,待小鼠呼吸平稳后,缝合颈部皮肤,放回鼠笼,自由进食、进水^[9]。

1.3.2 实验分组及处理

24 只小鼠随机分为 4 组:对照组、模型组、JAK2 抑制剂组和 STAT3 抑制剂组,每组 6 只。对照组进行假手术操作,气道内缓慢滴入等量生理盐水,8 h 后腹腔注射等量生理盐水;模型组、JAK2 抑制剂组和 STAT3 抑制剂组均先构建 ALI 模型,8 h 后分别腹腔注射等量生理盐水、Fedratinib(100 mg/kg)和 NSC74859(5 mg/kg),模型构建 24 h 后全部处死并取材^[10]。

1.3.3 肺湿重和干重比值测定

取右上肺叶,滤纸吸去表面血污,记录湿重(W),然后放入 80°C 的恒温烤箱中烘干 3 d 至恒重,称重,记为干重(D),计算湿重和干重比值(W/D)。

1.3.4 肺组织 HE 染色

小鼠肺组织用 4% 多聚甲醛进行固定,常规步骤脱水浸蜡包埋,切片(厚度 3 μm),展片、烤片后进行 HE 染色,显微镜拍照。

1.3.5 流式检测肺组织中 Treg、Th17 细胞比例变化

Th17 细胞(CD4⁺IL-17⁺)流式双标法检测,Treg 细胞(CD4⁺CD25⁺FOXP3)流式三标法检测。制备肺组织单细胞悬液,PBS 洗涤后,加入 CD4 和 CD25 抗体,避光孵育 30 min,先后加入固定剂和破膜剂,加入流式抗体 IL-17 和 FOXP3 孵育 45 min,PBS 重悬后避光保存,上机检测。

1.3.6 ELISA 检测肺组织匀浆中 IL-6、IL-10、IL-17A 和 TGF-β1 水平

制作小鼠肺组织匀浆,严格按照试剂盒说明书检测 IL-6、IL-10、IL-17A 和 TGF-β1 的水平。

1.3.7 Western blot 检测肺组织中 JAK2、STAT3 及其磷酸化蛋白的表达

将肺组织剪碎后加入裂解液,完全裂解后 4°C 12 000 r/min 离心 15 min,取上清,BCA 法进行蛋白质定量,加入上样缓冲液,沸水浴使蛋白质变性,SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白,湿转至 PVDF 膜,封闭,一抗、二抗孵育,ECL 显影,全自动化学发光分析仪中检测,TANON GIS 软件读取条带灰度值。

1.4 统计学方法

利用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,结果用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐性,组间两两比较采用 LSD 法,方差不齐,则采用 Dunnett' t 法。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠肺 W/D 的比较

与对照组(3.30 ± 0.25)相比,模型组(4.53 ± 0.34)W/D 明显升高($P < 0.01$);与模型组相比,JAK2 抑制剂组(3.67 ± 0.28)和 STAT 抑制剂组(3.65 ± 0.34)W/D 均明显降低($P < 0.05$)。

2.2 各组小鼠肺组织 HE 染色结果比较

如图 1 所示,对照组小鼠肺组织结构正常,未见明显损伤;模型组小鼠肺组织损伤严重,肺泡萎缩并伴随大量炎症细胞浸润,肺间质充血增厚;JAK2 抑制剂组和 STAT 抑制剂组肺组织病理损伤均有所减轻,炎症细胞浸润也有所减少。

2.3 各组小鼠肺组织中 Th17、Treg 细胞比例的比较

与对照组相比,模型组小鼠肺组织中 Th17 细胞比例和 Th17/Treg 比值显著升高($P < 0.01$),Treg 细胞比例显著降低($P < 0.01$);与模型组相比,JAK2 抑制剂组和 STAT 抑制剂组小鼠肺组织中 Th17 细胞比例和 Th17/Treg 比值均显著降低($P < 0.01$),Treg 细胞比例显著升高($P < 0.01$)(图 2,表 1)。

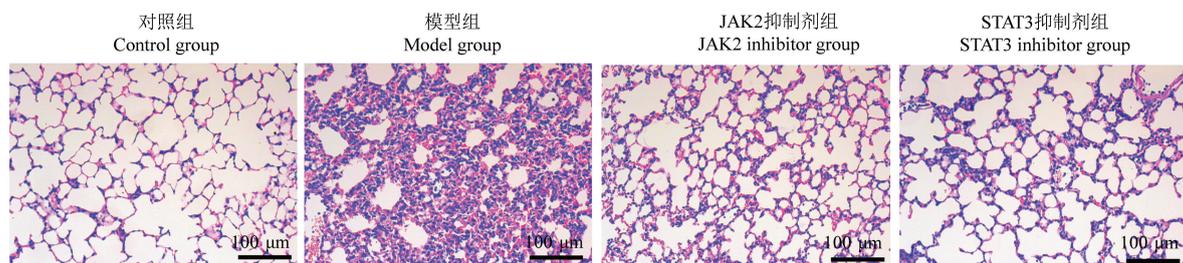


图 1 小鼠肺组织 HE 染色结果

Figure 1 HE staining results of mouse lung tissue

2.4 各组小鼠肺组织中 IL-6、IL-10、IL-17A 和 TGF- β 1 水平的比较

与对照组比,模型组小鼠肺组织 IL-6、IL-17A 和 TGF- β 1 水平显著升高($P<0.01$),IL-10 水平显著降低($P<0.01$);与模型组比,JAK2 抑制剂组和 STAT 抑制剂组 IL-6、IL-17A 和 TGF- β 1 水平均显著降低($P<0.01$),IL-10 水平显著升高($P<0.01$)(表 2)。

2.5 各组小鼠肺组织中 JAK2、STAT3 及其磷酸化蛋白表达水平的比较

与对照组相比,模型组小鼠肺组织中 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白水平均得到了显著升高($P<0.01$);与模型组相比,JAK2 抑制剂组和 STAT 抑制剂组 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白水平均得到了显著降低($P<0.01$)(图 3)。

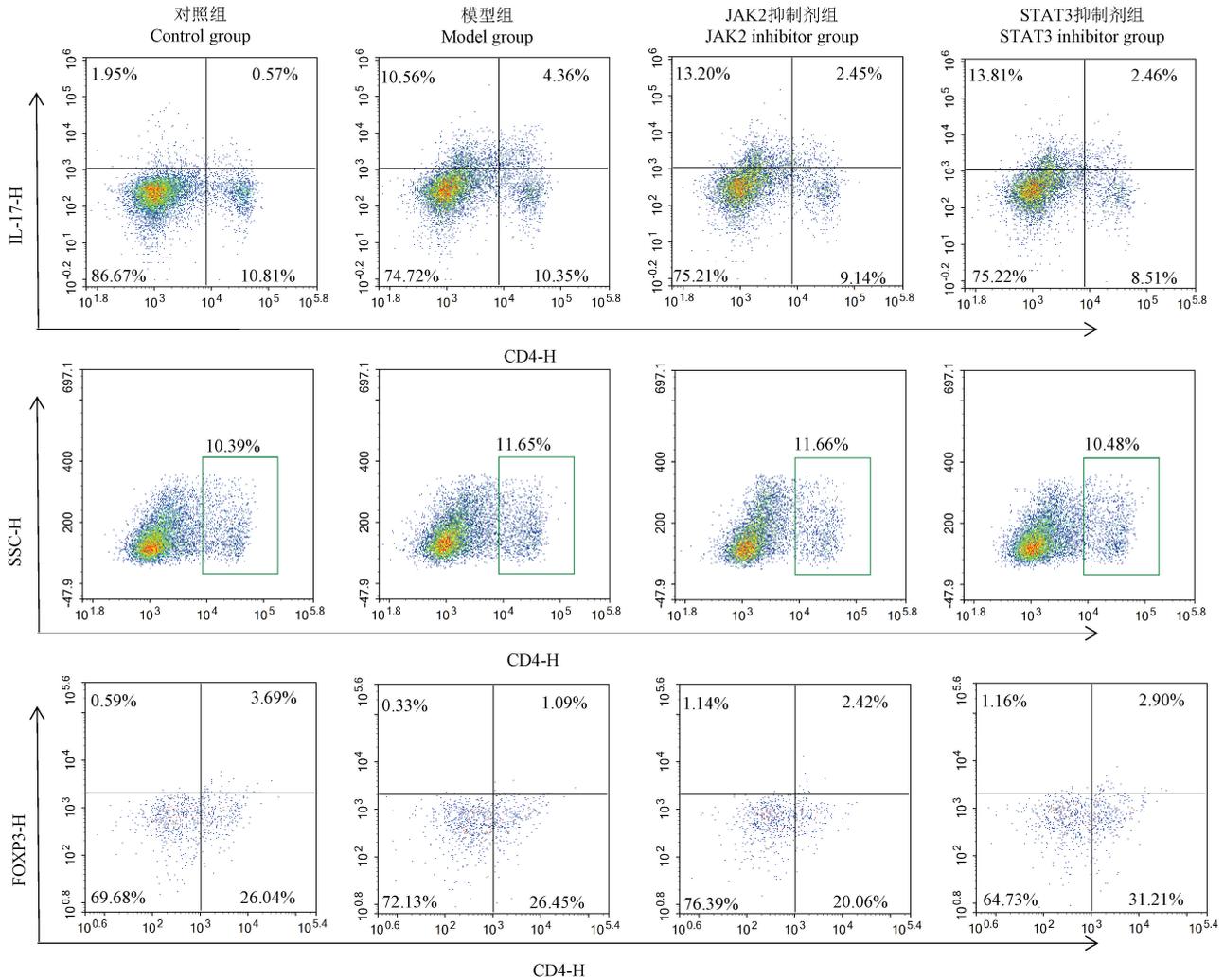


图 2 流式检测小鼠肺组织中 Th17、Treg 细胞比例

Figure 2 Results of flow detection of the proportion of Th17 and Treg cells in mouse lung tissue

表 1 各组小鼠肺组织中 Th17、Treg 细胞比例的比较

Table 1 Comparison of the proportions of Th17 and Treg cells in the lung groups of mice in each group

组别 Groups	Th17 (%)	Treg (%)	Th17/Treg
对照组 Control group	0.68±0.14	3.65±0.13	0.19±0.03
模型组 Model group	4.50±0.17**	1.03±0.19**	4.49±1.07**
JAK2 抑制剂组 JAK2 inhibitor group	2.51±0.18##	2.51±0.12##	1.00±0.10##
STAT3 抑制剂组 STAT3 inhibitor group	2.35±0.12##	2.89±0.06##	0.81±0.05##

注:与对照组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$ 。

Note. Compared with control group,** $P<0.01$. Compared with model group,## $P<0.01$.

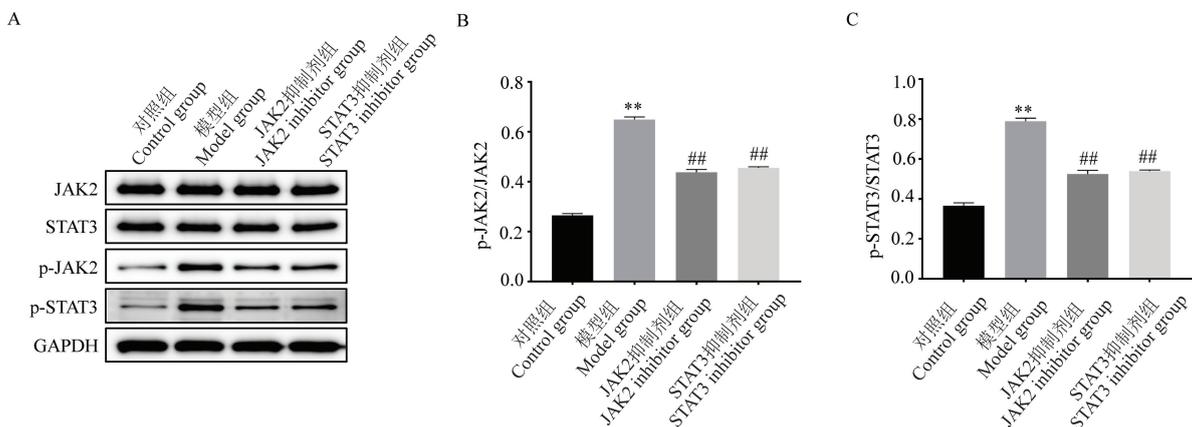
表 2 小鼠肺组织匀浆中 IL-6、IL-10、IL-17A 和 TGF-β1 水平的比较

Table 2 Comparison of IL-6, IL-10, IL-17A and TGF-β1 levels in mouse lung tissue homogenates

组别 Groups	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	IL-17A (pg/mL)	TGF-β1 (pg/mL)
对照组 Control group	59.88±8.31	519.58±57.73	106.13±8.63	116.96±8.50
模型组 Model group	256.30±16.44**	137.51±15.40**	415.47±29.92**	542.84±24.70**
JAK2 抑制剂组 JAK2 inhibitor group	137.85±16.68##	301.20±9.98##	223.05±15.89##	309.63±34.54##
STAT3 抑制剂组 STAT3 inhibitor group	124.50±15.70##	279.95±21.63##	217.00±12.59##	270.79±41.23##

注:与对照组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, ## $P<0.01$ 。

Note. Compared with control group, ** $P<0.01$. Compared with model group, ## $P<0.01$.



注:A:小鼠肺组织中 JAK2、STAT3 及其磷酸化蛋白表达条带图;B:各组小鼠肺组织中 JAK2 蛋白磷酸化水平直方图;C:各组小鼠肺组织中 STAT3 蛋白磷酸化水平直方图。与对照组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, ## $P<0.01$ 。

图 3 小鼠肺组织中 JAK2、STAT3 及其磷酸化蛋白表达水平

Note. A, Expression band map of JAK2, STAT3 and their phosphorylated proteins in mouse lung tissue. B, Histogram of JAK2 protein phosphorylation level in lung tissue of mice in each group. C, Histogram of STAT3 protein phosphorylation levels in lung tissues of mice in each group. Compared with control group, ** $P<0.01$. Compared with model group, ## $P<0.01$.

Figure 3 Expression levels of JAK2, STAT3 and their phosphorylated proteins in mouse lung tissue

3 讨论

JAK2/STAT3 通路在多种细胞类型的免疫应答调节中发挥关键作用,能够调节许多基因的转录,包括细胞因子、粘附分子和炎症介质等^[11]。许多临床研究表明,JAK2/STAT3 通路在 ALI 中发挥关键作用,Han 等^[12]证明 JAK2/STAT3 水平在严重急性胰腺炎 ALI 大鼠模型中上调,而许多研究发现抑制 JAK2/STAT3 通路的激活可改善肺损伤^[13-14]。大量研究表明,革兰氏阴性菌感染是导致 ALI 最常见的病因之一,而革兰氏阴性菌外膜的主要成分 LPS 可引起肺损伤和炎症反应,LPS 诱导的小鼠 ALI 是一种被广泛接受的模型^[15]。因此本研究利用 LPS 构建小鼠 ALI 模型,结合 JAK2 和 STAT3 抑制剂来探究 JAK2/STAT3 通路在 ALI 中对 Th17/Treg 平衡的

影响。结果显示,LPS 处理后,小鼠肺 W/D 升高,肺组织损伤严重,有大量炎性细胞浸润,这与闵思敏等^[16]的研究结果一致,而 JAK2 和 STAT3 抑制剂干预后,小鼠肺 W/D 降低,肺组织损伤得到缓解,炎性细胞浸润减少,提示抑制 JAK2/STAT3 能够减轻 LPS 诱导的 ALI。

研究表明,抑制 JAK2/STAT3 通路能够调节 Th17/Treg 稳态,抑制炎症反应缓解肝纤维化^[17]。而 JAK2/STAT3 通路在 ALI 中对 Th17/Treg 平衡的影响还未有研究,因此我们检测了 JAK2/STAT3 通路抑制剂对 LPS 诱导的 ALI 小鼠肺组织中 Th17 细胞和 Treg 细胞的比例,流式结果显示,LPS 诱导 ALI 后,Th17/Treg 比例升高,而 JAK2 和 STAT3 抑制剂干预后,Th17/Treg 比例降低,表明抑制 JAK2/STAT3 可降低 Th17/Treg 比例,抑制 Th17/Treg 失

衡,抑制 ALI 小鼠肺部炎症反应,即 JAK2/STAT3 通路能够调节 ALI 中 Th17/Treg 的平衡。

促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的平衡对于维持内部环境的稳态至关重要^[18]。研究表明,在 ALI 过程中,机体促炎细胞因子和抗炎细胞因子释放增多且两者出现失衡,引起炎症反应的加剧,最终加速 ALI 进程。Th17 细胞可通过分泌促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等加剧炎症反应。Treg 细胞可通过细胞与细胞直接接触、阻碍靶细胞代谢、分泌抗炎细胞因子如 IL-35、IL-10、TGF- β 等抑制炎症发挥免疫抑制作用^[19-20]。因此,我们对肺组织中相关的炎症因子进行了检测,结果显示 ALI 小鼠模型肺组织中促炎因子 IL-6、IL-17A 和 TGF- β 1 水平升高,抗炎因子 IL-10 水平降低,而 JAK2 和 STAT3 抑制剂干预后,促炎因子 IL-6、IL-17A 和 TGF- β 1 水平降低,抗炎因子 IL-10 水平升高,表明抑制 JAK2/STAT3 可抑制过度炎症反应,促进炎症消退,减轻肺损伤。

最后我们检测了 LPS 诱导的 ALI 小鼠肺组织中 JAK2 和 STAT3 蛋白的磷酸化水平,结果显示,LPS 诱导后小鼠肺组织中 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白水平升高,JAK2 和 STAT3 抑制剂干预后,p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白水平均降低。综上,抑制 JAK2/STAT3 通路的激活能够调节 LPS 诱导的 ALI 小鼠肺组织中 Th17/Treg 细胞的稳态,抑制炎症反应,减轻肺损伤。

参考文献:

[1] Mokrá D. Acute lung injury-from pathophysiology to treatment [J]. *Physiol Res*, 2020, 69(Suppl 3): S353-S366.

[2] Mowery NT, Hillman Terzian WTH, Nelson AC. Acute lung injury [J]. *Curr Probl Surg*, 2020, 57(5): 100777.

[3] Long ME, Mallampalli RK, Horowitz JC. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(10): 747-769.

[4] Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute lung injury: a clinical and molecular review [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4): 345-350.

[5] Li Y, Dong T, Jiang X, et al. Chronic and low-level particulate matter exposure can sustainably mediate lung damage and alter CD4 T cells during acute lung injury [J]. *Mol Immunol*, 2019, 112: 51-58.

[6] Lee GR. The balance of Th17 versus treg cells in autoimmunity [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 730.

[7] Liu H, Bai C, Xian F, et al. A high-calorie diet aggravates LPS-

induced pneumonia by disturbing the gut microbiota and Th17/Treg balance [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(1): 127-141.

[8] Zhao Y, Luan H, Jiang H, et al. Gegen Qinlian Decoction relieved DSS-induced ulcerative colitis in mice by modulating Th17/Treg cell homeostasis *via* suppressing IL-6/JAK2/STAT3 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2021, 84: 153519.

[9] Zhang S, Chen X, Devshilt I, et al. Fennel main constituent, trans-anethole treatment against LPS-induced acute lung injury by regulation of Th17/Treg function [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1369-1376.

[10] Cao F, Tian X, Li Z, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome by erythropoietin *via* the EPOR/JAK2/STAT3 pathway contributes to attenuation of acute lung injury in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 306.

[11] Zhao X, Zhao B, Zhao Y, et al. Protective effect of anisodamine on bleomycin-induced acute lung injury in immature rats *via* modulating oxidative stress, inflammation, and cell apoptosis by inhibiting the JAK2/STAT3 pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(10): 859.

[12] Han X, Wang Y, Chen H, et al. Enhancement of ICAM-1 *via* the JAK2/STAT3 signaling pathway in a rat model of severe acute pancreatitis-associated lung injury [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3): 788-796.

[13] Longevity OMAC. Retracted: hydrostatin-SN10 ameliorates pancreatitis-induced lung injury by affecting IL-6-induced JAK2/STAT3-associated inflammation and oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8541783.

[14] Yang S, Song Y, Wang Q, et al. Daphnetin ameliorates acute lung injury in mice with severe acute pancreatitis by inhibiting the JAK2-STAT3 pathway [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11491.

[15] D'Alessio FR. Mouse models of acute lung injury and ARDS [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1809: 341-350.

[16] 闵思敏, 刘小碣, 丁渡山, 等. 川芎嗪通过 Rac1/LIMK1 通路减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(8): 1407-1415.

[17] 冯锦, 吴建红, 熊响莲, 等. 紫杉醇通过调控 JAK2/STAT3 通路对肝纤维化模型大鼠 Th17/Treg 影响的研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(13): 1564-1569.

[18] Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and Sepsis-associated acute lung injury [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1722.

[19] Wang L, Wang X, Tong L, et al. Recovery from acute lung injury can be regulated *via* modulation of regulatory T cells and Th17 cells [J]. *Scand J Immunol*, 2018, 88(5): e12715.

[20] Wang L, Jiang W, Wang X, et al. Regulatory T cells in inflammation and resolution of acute lung injury [J]. *Clin Respir J*, 2022, 16(9): 587-595.