

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.12.017

· 综述 ·

## STAT3 信号通路抗瘤靶向治疗策略研究进展

### Progress research on anti-tumor therapeutic strategies targeting STAT3 signal pathway

杨彦忠<sup>1</sup>, 唐 坚<sup>2</sup> 综述; 崔 激<sup>\*2</sup> 审阅 (1. 河北医科大学第二医院 耳鼻喉科, 河北 石家庄 050000; 2. 中国人民解放军白求恩医务士官学校 医学技术系, 河北 石家庄 050081)

**[摘要]** 转录信号传导子与激活子3(STAT3)持续活化及异常高表达,与肿瘤的发生发展及不良预后密切相关,已成为新型抗肿瘤药物的潜在靶标。目前,靶向STAT3信号转导通路的肿瘤治疗策略主要包括小分子干扰RNA、特异性寡核苷酸、正向调控促癌基因敲除等核酸类抑制干预, JAK-2抑制剂、酪氨酸及其激酶抑制剂、细胞因子及受体拮抗剂等STAT3上游信号阻断及负调控蛋白表达促进, STAT3负显性蛋白、二聚体拮抗剂等STAT3/pSTAT3特异性抑制。另外,天然药物有效成分及其他具有靶向STAT3信号的药剂,亦可通过下调STAT3蛋白水平、抑制蛋白磷酸化、靶向STAT3上游信号传导及下游靶分子,阻抑肿瘤细胞生长增殖、侵袭转移。

**[关键词]** STAT3信号转导通路; 肿瘤; 靶向治疗

**[中图分类号]** R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)012-1207-05

在细胞内外各种致瘤信号刺激下,转录信号传导子与激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路的生理性短暂激活及调控可发生紊乱,导致STAT3持续活化并恒定表达;继而来自各途径的肿瘤性酪氨酸激酶信号整合调控靶基因转录,参与细胞恶性转化、促进肿瘤增殖和浸润转移。因此,STAT3信号通路中各异常活化环节均可作为恶性肿瘤治疗提供候选靶标。

#### 1 核酸类抑制干预

##### 1.1 小分子干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)

siRNA可与靶mRNA特异性结合形成高效沉默复合体。STAT3基因沉默后,特异性封闭STAT3蛋白表达及磷酸化,阻断STAT3活性调节因子、下游靶基因表达,明显抑制肿瘤细胞生长增殖、促进凋亡;还可诱导IL-6、IL-10、VEGF等免疫抑制因子表达下降、提高肿瘤细胞的放射敏感性、促进细胞内化疗药物蓄积量增多,抑制转移和侵袭进展<sup>[1]</sup>。

体外合成的STAT3相关特异性siRNA转染肿瘤细胞后,由于半衰期短而致作用短暂、稳定性欠佳;构建siRNA表达载体并进一步优化,可大大提高转染效率、延促作用时间和抑瘤效果。将STAT3抑制剂GRIM-19编码序列与STAT3特异性siRNA构建形成双表达

质粒载体,可高效抑制前列腺癌细胞增殖及转移。应用STAT3基因特异pFLU-EGFP shRNA质粒注射恶性B细胞淋巴瘤,并联合放疗协同发挥抗肿瘤功效,可在降低STAT3 mRNA及磷酸化蛋白表达的同时,

上调肿瘤浸润树突状细胞表面MHC-II类分子与共刺激分子(CD40、CD80)表达,促进树突状细胞成熟、激活免疫功能、抑制残余肿瘤细胞STAT3表达。使用硬脂酸改进的PEI(PEI-StA)传递STAT3特异性siRNA,转染黑色素瘤B16细胞后的STAT3沉默效果显著,癌细胞存活时间大幅缩短,移植瘤小鼠肿瘤生长明显受抑。将分别靶向STAT3及去整合素和金属蛋白酶家族9(disintegrin and metalloproteinase 9, ADAM9)的重组lentiviral(Lv)小发夹(small hairpin, sh)RNA表达质粒(Lv/sh-STAT3、Lv/sh-ADAM9)转染至非小细胞肺癌细胞,可对其增殖、迁移及移植瘤生长抑制产生协同作用<sup>[2]</sup>。将含有STAT3 siRNA及甲磺酰伊马替尼(imatinib mesylate, IM)的层列式金纳米粒子(layer-by-layer assembled gold nanoparticles, LbL-AuNP)联合作用于黑色素瘤,STAT3蛋白表达受抑、细胞活力降低及凋亡上升,移植瘤体积、重量、STAT3表达降低均显著优于单独应用;且LbL-AuNP纳米载体系统采用非瘤内注射的局部离子电渗给药方式,与传统抗肿瘤药物协同应用后,在促进抗肿瘤功效的同时还可降低耐药性<sup>[3]</sup>。

##### 1.2 STAT3特异性寡核苷酸

###### 1.2.1 反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, asON)

**[作者简介]** 杨彦忠(1967-),男,副主任医师,主要从事肿瘤治疗学研究,E-mail: yzyeyent@163.com

**[通信作者]** 崔激(CUI Cheng, corresponding author),博士,教授,硕士生导师,主要从事肿瘤免疫学研究,E-mail: cuicheng7777@sina.com

asON 是人工合成并经化学修饰、含有靶蛋白 DNA 结合位点的寡核苷酸, 可与靶标 DNA 或 RNA 碱基互补配对结合, 进入胞内与 pSTAT3 竞争结合 DNA 位点、减少 STAT3 与靶基因启动子结合数量, 以阻断转导通路、封闭靶蛋白表达及功能。用针对 STAT3 mRNA 的 asON 转染人非小细胞肺癌 A549 细胞、结肠癌 Lovo 细胞后, pSTAT3、MMP-2、MMP-9 蛋白表达明显下降, 癌细胞增殖抑制率及凋亡率显著增加<sup>[4]</sup>。

核酸类靶向抑制剂因易获得、易操作、特异性强、作用位点明确等优势而备受关注。但应用 STAT3 反义寡核苷酸并不能短时间诱导肿瘤完全凋亡, 单纯提高转染浓度会增加非特异性毒性, 因此更适合与放化疗联合应用增强敏感性。高效反义 STAT3 寡核苷酸序列与放疗联合后, 人肺癌细胞株 A549 裸鼠移植瘤的 STAT3 蛋白磷酸化水平及其下游 Bcl-xL、cyclinD1 蛋白表达明显下降, 辐射敏感性明显增强, 瘤体积降低、抑瘤率升高、平均生存期明显延长<sup>[4]</sup>。

1.2.2 诱饵寡核苷酸 (decoy oligonucleotide, dODNs) 靶向 STAT3 dODNs 是人工合成并经化学修饰后含 STAT3 DNA 结合位点的双链 DNA 寡核苷酸, 与启动子反应元件中 STAT3 识别的特异性 DNA 靶序列一致, 可直接竞争捕获 pSTAT3, 阻止 STAT3 与靶基因启动子结合、阻断靶基因转录, 进而阻抑下游基因表达、抑制肿瘤细胞恶性增殖和转移, 且无明显毒副作用。

将六甘醇连接至 dODNs 形成环状哑铃形诱饵, 可使半衰期明显延长、抑瘤效果更显著。将靶向阻断 STAT3 的 dODNs 与化疗药联用, 可明显增加肝癌细胞对阿霉素、5-Fu、顺铂敏感性、减少化疗剂量、降低毒副作用<sup>[5]</sup>。将 STAT3 dODN 特异性转至髓样细胞的 Toll 样受体 9 (Toll-like receptor 9, TLR9) 配体及胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸 (cytosine guanine dinucleotide, CpG), CpG-STAT3 dODN 结合体在血清中半衰期超过 60 h, 可迅速被内化至人及小鼠 TLR9<sup>+</sup> 树突状细胞、B 细胞, 以及包括干细胞、祖细胞在内的大多数恶性白血病细胞中; 自内涵体释放后结合绑定胞质 STAT3、抑制下游基因表达; 通过下调精氨酸酶而逆转免疫抑制、恢复 T 淋巴细胞增殖, 有效降低各器官中 Cbfb/MYH11/MplAML, 经 T 细胞介导免疫反应清除白血病干/祖细胞<sup>[6]</sup>。

1.2.3 其他特异性寡核苷酸 STAT3 负显性质粒转染细胞后, 可复制、转录并表达缺乏 C 端转录激活结构域的 STAT3 相似蛋白, 形成的无功能 STAT3 二聚体可竞争性阻断野生型 STAT3 信号转导。G-四联体寡

聚脱氧核苷酸 (G-quartet oligodeoxynucleotides, GQ-ODN) 能迅速穿过核孔入核, 作用于 STAT3 二聚体 SH<sub>2</sub> 区, 破坏二聚体稳定性、下调下游靶基因转录与表达。GQ-ODN 与 STAT3 具有极高亲和力, 微摩尔浓度即显著抑制 STAT3 活性, 进而诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[7]</sup>。第三代寡核苷酸肽核酸 (PNA) 和吗啉寡核苷酸 (PMO) 几乎可完全克服传统寡核苷酸的缺陷, 具有稳定性强、不易被核酶降解、非特异性作用少、毒副作用低等特点<sup>[4]</sup>。

卵巢癌细胞在 IL-6 诱导下可激活 STAT3, 并通过 miR-204 上游 TRPM3 促进子区邻近的 STAT3 结合点直接抑制 miR-204, 参与 IL-6 诱导性顺铂抗性的产生。IL-6R/STAT3/miR-204 反馈环路与卵巢癌患者的化疗敏感性直接相关, 介导 IL-6 依赖性 STAT3 活化的 IL-6R 是 miR-204 的直接靶点, 外源性 miR-204 可阻断 IL-6R/STAT3 信号通路、降低抗凋亡蛋白表达、增强顺铂敏感性<sup>[8]</sup>。miR-1181 过表达可诱导 F 肌动蛋白解聚、F 肌动蛋白及  $\beta$  微管蛋白表达减少, 可抑制胰腺癌 STAT3 表达以及癌细胞转移、侵袭和增殖; miR-1181 基因敲除以及胰腺癌细胞中表达显著下调, 均可导致 STAT3 表达升高、促进癌细胞恶性行为<sup>[9]</sup>。

### 1.3 STAT3 正向调控促癌基因敲除

STAT3 信号在恶性肿瘤中普遍处于异常高激活状态, 也是信号通路正负向调控失衡的直接表现, 主要表现为癌症/睾丸抗原 PASD1、钠氢转换调节因子 (NHERF)、组蛋白乙酰基转移酶 (HDACs)、钙/钙调素依赖蛋白激酶 2 $\gamma$  (CAMK2 $\gamma$ )、通用转录因子 (BTF3)<sup>[10-12]</sup> 等正向调控相关因子过表达, 可作为 STAT3 抗癌候选敲除靶基因。剪切分子 hnRNP A2B1 在肿瘤发生发展、癌基因表达及信号转导中直接发挥潜在致癌作用, 癌细胞中高表达的 hnRNP A2B1 敲除后, 可通过降低 STAT3 及细胞外信号调节激酶 ERK 1/2 磷酸化, 诱导增殖抑制及凋亡、阻滞移植瘤生长<sup>[13]</sup>。

## 2 STAT3 上游信号阻断干预

### 2.1 JAK-2 抑制剂

目前, JAK2 抑制剂 CEP-701 处于成神经细胞瘤中的 I 期、前列腺癌中的 II 期临床试验, MK-0457/VX-680、INCB-018424 等分别处于非小细胞肺癌、胰腺癌及前列腺癌中的 II 期临床试验。另外, EC-70124 是一种新型咪唑哇啉嵌合复合物, 为有效抵抗 IKK $\beta$  及 JAK2 的复合激酶抑制物<sup>[14]</sup>; JAK 激酶抑制剂及 JAK/STAT3 抑制剂 p6、JSI124、AZD1480、SC99、CP-690550、OPB-31121、ganetespib 等亦可完全阻断

STAT3磷酸化,促进癌细胞诱导性衰亡、增强化疗敏感性<sup>[15]</sup>。

## 2.2 酪氨酸及其激酶抑制剂

伊马替尼、舒尼替尼、吉非替尼、厄洛替尼等酪氨酸及其激酶抑制剂已通过各期临床试验,可抑制STAT3通路上游JAKs或Src、EGFR等磷酸化,阻断STAT3信号通路;AG490、AZ960、PD180970、JSH-124、S3I-201以及磷酸酪氨酸肽、酪氨酸氨酰缩氨酸等尚处于临床试验阶段<sup>[16]</sup>。AG490及其相关化合物WP1066结构与酪氨酸相似,可与酪氨酸激酶竞争结合位点,特异性阻滞JAK2酪氨酸激酶和STAT3磷酸化,促进癌细胞凋亡、抑制生长增殖及迁移侵袭<sup>[17]</sup>。索拉菲尼(Sorafenib)及其衍生物SC-43均为上游VEGFR、PDGFR受体酪氨酸激酶抑制剂以及下游Raf/MEK/ERK途径丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,可削弱STAT3相关信号、下调pSTAT3、增强凋亡基因表达<sup>[18]</sup>。

## 2.3 STAT3上游细胞因子及其受体拮抗剂

STAT3上游细胞因子及肿瘤细胞表面受体是控制细胞恶性表型的治疗靶点,其中IL-6/STAT3活化与肿瘤低分化、化疗耐受性及不良预后相关性尤为突出。IL-6抑制剂CANTO-136、CANTO-328等在黑色素瘤、前列腺癌等抗肿瘤治疗中已进入临床试验期。另外, Madindoline A能抑制IL-6受体糖蛋白130(glycoprotein130, gp130)表达及二聚化;gp130显性负性蛋白、受体拮抗剂Sant7、抗人gp130单克隆抗体,均可阻断癌细胞STAT3激活、抑制癌细胞增殖。卡铂治疗可剂量依赖性促进人结肠癌LoVo细胞IL-6分泌及STAT3活化,应用IL-6中和抗体阻断可予以消除,促进细胞凋亡、增强癌细胞对卡铂的化疗敏感性<sup>[19]</sup>。新型高亲和力IL-6抗体MEDI5117半衰期延长、IL-6生物活性抵抗效能增强,抑制IL-6/STAT3活化的同时可阻断内皮细胞生长及肿瘤血管生成,促进化疗的抗癌效应<sup>[20]</sup>。

## 3 STAT3/pSTAT3特异性抑制干预

### 3.1 STAT3负显性蛋白

STAT3显性失活突变体异位表达、野生型负显性结构体过表达,以及STAT3D、STAT3F等突变型负显性蛋白,可通过抑制二聚体形成阻断STAT3与DNA结合。缺乏C端转录活化结构域的负显性蛋白STAT3 $\beta$ ,所形成的二聚体虽可与DNA结合,但不能激活靶基因转录。使用STAT3负显性蛋白可抑制间变性大细胞淋巴瘤、胃癌、结肠癌、卵巢癌、乳腺癌等恶变细胞的STAT3异常过表达,显著下调抗凋亡基因表达、诱导癌细胞凋亡<sup>[21]</sup>。

### 3.2 STAT3二聚体拮抗剂

STAT3蛋白肽类、拟肽类及小分子类抑制剂的主要靶点为STAT3的NH<sub>2</sub>末端DNA结构域及SH<sub>2</sub>区,可抑制二聚体与DNA结合。用丙氨酸替换STAT3分子第705位酪氨酸,则STAT3无法形成二聚体、入核完成与DNA结合、诱导靶基因转录等一系列链式效应。S3I-1757、S3I-201、S3I-201.1066等可通过干扰STAT3之间的相互结合而抑制二聚化,干扰STAT3功能以阻遏细胞恶性转化<sup>[16]</sup>。

### 3.3 STAT3特异性抑制剂

GEIM-19以及SH5-07、SH4-54、InS3-54 A18、galiellalactone (GL)、S3I-201、IS3295、BP-1-102、LLL1、FLLL32、PG-S3-001<sup>[22-25]</sup>等,可分别通过识别并结合STAT3活化位点、DNA结合域及SH<sub>2</sub>区,抑制STAT3活化及转录、下调pSTAT3及其下游靶基因表达,阻断细胞周期而抑制肿瘤进展。GYY4137<sup>[26]</sup>、InS3-54 A18<sup>[23]</sup>、LY5<sup>[27]</sup>、galiellalactone<sup>[24]</sup>等还可选择性抑制IL-6诱导表达的STAT3结构性磷酸化。另外,克拉屈滨(Cladrifibine,腺苷脱氨酶抑制剂)、N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-5-氯-2,3-二氢萘酚[1,2-b]呋喃-2-C-乙二酰二胺(NHDC,新型萘并呋喃合成化合物)<sup>[28]</sup>、PCI34051(组蛋白乙酰基转移酶HDACs选择性抑制剂)<sup>[29]</sup>、FZU-03010(对苯二胺酸衍生物)<sup>[30]</sup>、(E)-2,4-双(p-羟苯基)-2-丁烯醛的苯酚类合成类似物MMPP<sup>[31]</sup>、苯并呋喃联接金属铈或铈复合体<sup>[32]</sup>等,亦可有效抑制STAT3磷酸化,且可与其它STAT3信号通路特异性抑制剂协同发挥效应。

### 3.4 放化疗协同效应性STAT3抑制剂

C188-9与STAT3高亲和力结合后,阻抑pSTAT3形成的同时还可调控放疗耐受基因表达,抑制放疗耐受性头颈鳞状癌细胞移植瘤生长<sup>[33]</sup>。NSC74859除有效下调pSTAT3水平外,还可促进阿霉素细胞毒性及放射敏感性<sup>[34,35]</sup>。脂质体转运的STAT3抑制剂FLLL32(Lip-FLLL32)可抑制胰腺癌STAT3磷酸化,调控多种肿瘤干细胞标志表达,增强癌细胞对放化疗敏感性<sup>[36]</sup>。SD-1029、CDDO-Me、选择性FGFR1/2/3抑制剂BGJ398能阻断STAT3信号通路,降低紫杉醇耐药细胞株Bcl-2、Bcl-xL表达<sup>[37,38]</sup>。

## 4 天然药物及其有效成分干预

### 4.1 直接下调STAT3蛋白水平

消癌平注射液、扶正抗癌方、复方蜥蜴散等复方制剂可下调STAT3及其下游基因与蛋白表达,联合化疗协同抑制肿瘤生长及转移。香豆素类、多糖类,以及表没食子儿茶素、没食子酸酯、葫芦素、白菊内酯、槲皮素、峨参内酯等,亦可直接抑制肿瘤细胞

STAT3 蛋白表达<sup>[39]</sup>。

#### 4.2 直接抑制 STAT3 蛋白磷酸化

栝精、葫芦素、 $\alpha$ -倒捻子素、槲皮素、柴胡皂苷、苦参碱、熊胆粉、薯蓣次苷 A、芍药甙、岩藻聚糖、白花丹素等能显著抑制肿瘤细胞 STAT3 活化及其下游蛋白水平, 诱导细胞周期阻滞及凋亡、移植瘤血管形成<sup>[40,41]</sup>。氯化两面针碱可抑制 STAT3 的 DNA 结合活性, 没食子儿茶素、没食子酸酯可强烈作用于 STAT3 的 SH<sub>2</sub> 结构域中关键残基 ARG-609, 山竹子素可阻断 STAT3 磷酸化、乙酰化和二聚体形成, 印苦楝内酯可经 ROS 生成增高而诱导 STAT3 活性降低, 冬虫草提取物及其类似物削弱 Src 及 STAT3 磷酸化水平<sup>[42,43]</sup>。健脾中药方、健脾养正消癥方、半夏泻心汤方亦可阻断 STAT3 磷酸化, 抑制移植瘤生长转移<sup>[44]</sup>。

#### 4.3 靶向抑制 STAT3 上游调控蛋白

4.3.1 靶向抑制 JAK2/STAT3 信号通路 夏枯草、白花蛇舌草、吴茱萸碱、小檗胺衍生物, 以及清热解毒药、复方守宫散等, 可通过阻断 JAK/STAT3 通路抑制 STAT3 活化, 诱导瘤细胞凋亡、抑制细胞增殖和血管生成。大蒜素、桑辛素、酸浆果红素 A、毛萼乙素、降香黄檀提取物等, 可通过抑制上游 c-Src 激酶、MAPKs、CREB 等活化, 阻碍人胰腺癌、非小细胞肺癌、骨肉瘤、子宫内膜癌、肠癌等细胞 JAK2/STAT3 结构性及诱导性活化、核转位、转录表达, 下调靶基因产物表达, 引发细胞凋亡及线粒体膜蛋白缺失, 延缓肿瘤生长<sup>[45-48]</sup>。

4.3.2 靶向抑制 IL-6/STAT3 信号通路 马齿苋多糖、小豆蔻明、木蝴蝶素 A、己酮可可碱、黄腐酚、片仔癀等可有效阻断多发性骨髓瘤、乳腺癌、黑素瘤、结肠肿瘤、肝吸虫性胆管癌等细胞中 NF- $\kappa$ B 信号传导和 IL-6/STAT3 通路表达, 抑制 STAT3 下游基因表达活化, 且可预防炎症性肠病的癌变<sup>[49]</sup>。

4.3.3 靶向抑制细胞表面受体/STAT3 信号通路 斑蝥素可阻断肿瘤组织 VEGF 及其受体/STAT3 通路; 鞣花酸可下调 S180、H22 荷瘤小鼠 PDGFB 表达并抑制下游 STAT3 蛋白表达及磷酸化, 抑制肿瘤生长及微血管形成; 藻褐素与类胡萝卜素可下调 EGFR/STAT3 通路, 抑制前列腺癌、膀胱癌细胞增殖; 青藤碱可抑制 CXCR4 及 STAT3 磷酸化, 进而下调下游靶分子表达, 抑制骨肉瘤侵袭转移<sup>[50]</sup>。

4.3.4 多靶向抑制 STAT3 信号通路 姜黄素及其衍生物可抑制诱发 STAT3 活化的炎症因子 (IL-6、IL-8、IL-11 等), 显著改善荷瘤机体生存率、降低远处转移<sup>[51]</sup>; 其类似物 L48H37、PAC、A13、联氨基姜黄素等可通过抑制 JAK2/STAT3、AKT/mTOR、MEK/ERK 信号通路, 介导下游靶分子的 STAT3 依赖性下调, 抑制

癌细胞增殖、ETM 发生、肿瘤生长侵袭转移<sup>[52-53]</sup>。温郁金植物姜黄提取物  $\beta$  榄香烯, 可降低多种癌细胞 JAK2/STAT3 磷酸化水平以及促癌分子表达、增强顺铂的诱导癌细胞凋亡作用<sup>[54]</sup>。

白藜芦醇及其类似物的作用靶点为 IL-6、NF- $\kappa$ B、Src-STAT3、JAK1/STAT3 信号通路, 还可通过诱导 STAT3 信号抑制因子 SOCS-1 而阻断通路传导及其下游基因表达, 在 STAT3 磷酸化高表达的癌细胞中发挥不可逆性生长抑制作用<sup>[55]</sup>。银杏黄素、三萜类化合物阻断肿瘤细胞上游 JAK1、c-Src 激酶磷酸化及 STAT3 核转位而抑制 STAT3 结构性磷酸活化<sup>[56]</sup>。吴茱萸碱、异乌药内酯可通过诱导癌细胞酪氨酸磷酸酶 SHP-1 及 SOCS-3 表达升高, 有效抑制组成性和 IL-6 诱导性 STAT3 活化以及上游激酶 JAK2、Src 磷酸化, 阻断 JAK2/STAT3 信号通路<sup>[57]</sup>。白桦酯酸、雷公藤红素、半枝莲乙酸乙酯以及提取自海草南木藓的非对称异构体杂萜, 能有效抑制乳腺癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌、宫颈癌等 JAK2/STAT3、IL-6/STAT3 信号通路持续活化, 并下调 VEGF、细胞周期蛋白及抗凋亡蛋白表达<sup>[58]</sup>。木本茄素可抑制乳腺肿瘤转基因小鼠模型中 EGF、血小板衍生生长因子 (PDGF)、IL-6、IFN- $\beta$  和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 刺激诱导的 STAT3 磷酸化。百里香醌、丹参酮类可直接抑制 STAT3 蛋白表达, 抑制 JAK/STAT3、Src 介导的 EGFR 酪氨酸激酶激活以及 IL-6/STAT3/NF- $\kappa$ B 通路<sup>[59]</sup>。5,7-二羟黄酮除直接抑制 STAT3 表达外, 还可通过阻断 JAK/STAT3/IL-6/gp130 通路抑制肿瘤新生血管形成; 其类似物 CHM-09 可与 EGFR 抑制物协同阻碍乳腺癌肿瘤干细胞增殖、迁移、聚集、间叶三阴性线系分化<sup>[60]</sup>。

## 5 其他药物干预

HSP90 抑制物 NVP-AUY922 可通过诱导人急性髓样白血病细胞中融合癌蛋白 FOP2-FGFR1 降解, 特异性靶向 CD147 的 AC-73 可下调癌细胞 CD147/ERK1/2/STAT3 通路, 腺病毒转染后 SIRT6 过表达产物可通过下调氧化应激而压制 JAK2/STAT3 信号通路, 铜/双硫仑 (二硫化四乙基秋兰姆) 可通过抑制 ALDH1 活性、下调 CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> 及 CD49f<sup>+</sup>/CD24<sup>+</sup> 表达, 地西他滨 (5-氮杂-2-脱氧胞嘧啶核苷, 5-AZA) 可逆转 IL-6 介导的前列腺癌 SOCS3 低表达, 抗 CD24 抗体 G7mAb 与 EGFR IgG<sub>1</sub> 单克隆抗体 Cetuximab 联合靶向 EGFR 及 CD24, 以及 Notch 受体阻断性抗体或  $\gamma$  分泌酶抑制剂等, 均可发挥阻滞下游 STAT3 信号的多功能性联系作用, 进而干扰肿瘤细胞增殖及侵袭<sup>[61-64]</sup>。

另外,一些临床药物亦可通过直接下调表达、阻断活化位点以及干扰 IL-6/IL-6R、AKT/EZH2、VEGFR2、表皮生长因子受体等 STAT3 通路上游信号,具备阻抑肿瘤细胞 STAT3 信号异常活化、干扰肿瘤细胞增殖及侵袭转移等下游靶功能的效应。例如,紫杉醇、降血糖药二甲双胍、非甾体类抗炎药物 Celecoxib、抗雄性激素物质 Casodex 及 Enzalutamide、盐霉素、抗腹泻药物硝呋烯因、驱虫药灭绦灵(氯硝柳胺)等<sup>[65-67]</sup>。

## 6 结 语

细胞毒性抗肿瘤药物具有特异性不高、机体耐受性差、易产生耐药性等缺陷,而特异性靶向药物以肿瘤细胞与正常细胞不同的异常信号通路为靶点,凸显独特的临床应用优势。STAT3 异常活化与肿瘤的发生发展及不良预后密切相关,针对其信号通路的靶向治疗可显著削弱癌细胞恶性行为。但由于相关信号通路及调控多路径交互并存,导致目前抗肿瘤靶向 STAT3 治疗策略点较多、药剂种类及作用机制庞杂交织;同时,不同组织来源肿瘤细胞、具不同抗肿瘤免疫功能状况荷瘤机体的 STAT3 信号通路异常存在组织及个体差异性,治疗靶点选择是否科学恰当必然直接影响抗肿瘤综合效能。因此,需要以足量实验及临床数据支持,在对 STAT3 基因靶向治疗、小分子靶向抑制、天然药物有效成分及其他药物干预等方法的机制途径予以详尽研究掌握的基础上进行针对性筛选,以确定多靶点最优协同干预方案,并进一步与传统放化疗及免疫疗法联合配伍,以实现高性价比、个性化最优综合设计。

## [参考文献]

- [1] WEN W, LIANG W, WU J, et al. Targeting JAK1-STAT3 signaling suppresses tumor progression and metastasis in a peritoneal model of human ovarian cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(12): 3037-3048. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0077.
- [2] CHANG L, GONG F, CAI H, et al. Combined RNAi targeting human Stat3 and ADAM9 as gene therapy for non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(2): 1242-1250. DOI: 10.3892/ol.2015.4018
- [3] LABALA S, JOSE A, CHAWLA S R, et al. Effective melanoma cancer suppression by iontophoretic co-delivery of STAT3 siRNA and imatinib using gold nanoparticles[J]. *Int J Pharm*, 2017, 525(2): 407-417. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.087
- [4] 祝宝让,杨武威,李静,等. STAT3 反义寡核苷酸对肺腺癌裸鼠移植瘤辐射增敏的研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(24): 11495-11499. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.24.095
- [5] 王亚群,韩秋菊,庞敏,等. 靶向阻断 STAT3 增强肝癌细胞 H22 对化疗药物阿霉素的敏感性[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(10): 1304-1309 转 1314. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2015.10.002.
- [6] ZHANG Q, HOSSAIN D M, DUTTAGUPTA P, et al. Serum-resistant CpG-STAT3 decoy for targeting survival and immune checkpoint signaling in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(13): 1687-1700. DOI: 10.1182/blood-2015-08-665604.
- [7] JING N, ZHU Q, YUAN P, et al. Targeting signal transducer and activator of transcription 3 with G-quartet oligonucleotides: a potential novel therapy for head and neck cancer[J]. *Mol Cancer Therap*, 2006, 5(2): 279-286. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0302.
- [8] ZHU X, SHEN H, YIN X, et al. IL-6R/STAT3/miR-204 feedback loop contributes to cisplatin resistance of epithelial ovarian cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 39154-39166. DOI: 10.18632/oncotarget.16610.
- [9] WANG J, GUO X J, DING Y M, et al. miR-1181 inhibits invasion and proliferation via STAT3 in pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(9): 1594-1601. DOI: 10.3748/wjg.v23.i9.1594.
- [10] YOSHIDA M, ZHAO L, GRIGORYAN G, et al. Deletion of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger regulatory factor 2 represses colon cancer progress by suppression of Stat3 and CD24[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(8): G586-G598. DOI: 10.1152/ajpgi.00419.
- [11] MA X, MENG Z, JIN L, et al. CAMK2 $\gamma$  in intestinal epithelial cells modulates colitis-associated colorectal carcinogenesis via enhancing STAT3 activation[J]. *Oncogene*, 2017, 36(28): 4060-4071. DOI: 10.1038/ncr.2017.16.
- [12] ZHANG D Z, CHEN B H, ZHANG L F, et al. Basic transcription factor 3 is required for proliferation and epithelial-mesenchymal transition via regulation of FOXM1 and JAK2/STAT3 signaling in gastric cancer[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(9): 1453-1462. DOI: 10.3727/096504017X14886494526344
- [13] HU Y, SUN Z, DENG J, et al. Splicing factor hnRNPA2B1 contributes to tumorigenic potential of breast cancer cells through STAT3 and ERK1/2 signaling pathway[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(3): 1010428317694318. DOI: 10.1177/1010428317694318.
- [14] CIVENNI G, LONGONI N, COSTALES P, et al. EC-70124, a novel glycosylated indolocarbazole multi-kinase inhibitor, reverts tumorigenic and stem cell properties in prostate cancer by inhibiting STAT3 and NF- $\kappa$ B[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(5): 806-818. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0791.
- [15] NAGARAJU G P, MEZINA A, SHAIB W L, et al. Targeting the Janus-activated kinase-2-STAT3 signalling pathway in pancreatic cancer using the HSP90 inhibitor ganetespib[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 52: 109-119. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.10.057.
- [16] ZHANG X, YUE P, FLETCHER S, et al. A novel small-molecule disrupts Stat3 SH2 domain-phosphotyrosine interactions and Stat3-dependent tumor processes[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(10): 1398-1409. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.01.001.
- [17] GURBUZ V, KONAC E, VAROL N, et al. Effects of AG490 and S31-201 on regulation of the JAK/STAT3 signaling pathway in relation to angiogenesis in TRAIL-resistant prostate cancer cells in vitro [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(3): 755-763. DOI: 10.3892/ol.2014.1795.
- [18] CHAO T I, TAI W T, HUNG M H, et al. A combination of sorafenib and SC-43 is a synergistic SHP-1 agonist duo to advance hepatocellular carcinoma therapy[J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(2): 205-213. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.11.039.
- [19] WANG Z Y, ZHANG J A, WU X J, et al. IL-6 inhibition reduces

- STAT3 activation and enhances the antitumor effect of carboplatin [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 8026494. DOI: 10.1155/2016/8026494.
- [20] ZHONG H, DAVIS A, OUZOUNOVA M, et al. A novel IL-6 antibody sensitizes multiple tumor types to chemotherapy including trastuzumab-resistant tumors[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2): 480-490. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0883.
- [21] DANG W, TANG H, CAO H, et al. Strategy of STAT3 $\beta$  cell-specific expression in macrophages exhibits antitumor effects on mouse breast cancer[J]. *Gene therapy*, 2015, 22(12): 977-983. DOI: 10.1038/gt.2015.70.
- [22] YUE P, LOPEZ-TAPIA F, PALADINO D, et al. Hydroxamic acid and benzoic acid-based STAT3 inhibitors suppress human glioma and breast cancer phenotypes in vitro and in vivo[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(3): 652-663. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3558.
- [23] HUANG W, DONG Z, CHEN Y, et al. Small-molecule inhibitors targeting the DNA-binding domain of STAT3 suppress tumor growth, metastasis and STAT3 target gene expression in vivo[J]. *Oncogene*, 2016, 35(6): 783-792. DOI: 10.1038/onc.2015.215.
- [24] CANESIN G, Evans-Axelsson S, Hellsten R, et al. The STAT3 inhibitor galiellalactone effectively reduces tumor growth and metastatic spread in an orthotopic xenograft mouse model of prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(3): 400-404. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.016.
- [25] ARPIN C C, MAC S, JIANG Y, et al. Applying small molecule signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) protein inhibitors as pancreatic cancer therapeutics[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(5):794-805. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0003.
- [26] LU S, GAO Y, HUANG X, et al. GYY4137, a hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) donor, shows potent anti-hepatocellular carcinoma activity through blocking the STAT3 pathway[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(4): 1259-1267. DOI: 10.3892/ijo.2014.2305.
- [27] ZHAO C, WANG W, YU W, et al. A novel small molecule STAT3 inhibitor, LY5, inhibits cell viability, colony formation, and migration of colon and liver cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12917-12926. DOI: 10.18632/oncotarget.7338.
- [28] KWON S M, JUNG Y Y, HWANG C J, et al. Anti-cancer effect of N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-chloro-2,3-dihydronaphtho[1,2-b]furan-2-carboxamide, a novel synthetic compound[J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(5): 659-670. DOI: 10.1002/mc.22311.
- [29] RAMOS T L, SANCHEZ-ABARCA L I, REDONDO A, et al. HDAC8 overexpression in mesenchymal stromal cells from JAK2<sup>+</sup> myeloproliferative neoplasms: a new therapeutic target? [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 28187-28202. DOI: 10.18632/oncotarget.15969.
- [30] LI W, ZHANG H, NIE M, et al. Ursolic acid derivative FZU-03,010 inhibits STAT3 and induces cell cycle arrest and apoptosis in renal and breast cancer cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(4): 367-373. DOI: 10.1093/abbs/gmx012.
- [31] KANG T S, WANG W, ZHONG H J, et al. An anti-prostate cancer benzofuran-conjugated iridium(III) complex as a dual inhibitor of STAT3 and NF-K $\beta$ [J]. *Cancer Lett*, 2017, 396:76-84. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.03.016.
- [32] ZHENG J, SON D J, LEE H L, et al. (E)-2-methoxy-4-(3-(4-methoxyphenyl)prop-1-en-1-yl)phenol suppresses ovarian cancer cell growth via inhibition of ERK and STAT3[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(9): 2003-2013. DOI: 10.1002/mc.22648.
- [33] BHARADWAJ U, ECKOLS T K, XU X, et al. Small-molecule inhibition of STAT3 in radioresistant head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26307-26330. DOI: 10.18632/oncotarget.8368.
- [34] ZHANG C, YANG X, ZHANG Q, et al. STAT3 inhibitor NSC74859 radiosensitizes esophageal cancer via the downregulation of HIF-1 $\alpha$ [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10): 9793-9799. DOI: 10.1007/s13277-014-2207-3.
- [35] HU QD, CHEN W, Yan TL, et al. NSC74859 enhances doxorubicin cytotoxicity via inhibition of epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2012, 325(2): 207-213. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.07.003.
- [36] WU X, TANG W, MARQUEZ R T, et al. Overcoming chemo/radioresistance of pancreatic cancer by inhibiting STAT3 signaling[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10): 11708-11723. DOI: 10.18632/oncotarget.7336.
- [37] DUAN Z, AMES R Y, RYAN M, et al. Cddo-me asynthetic triterpenoid inhibits expression of IL-6 and STAT3 phosphorylation in multi-drug resistant ovarian cancer cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(4): 681-689. DOI: 10.1007/s00280-008-0785-8.
- [38] CHA H J, CHOI J H, PARK I C, et al. Selective FGFR inhibitor BGJ398 inhibits phosphorylation of AKT and STAT3 and induces cytotoxicity in sphere-cultured ovarian cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2017, [Epub ahead of print]. DOI: 10.3892/ijo.2017.3913.
- [39] 黄艳娇, 马超英, 马保玉, 等. 峨参内酯对4种肿瘤细胞的抑制作用及机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(9): 2133-2135. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.09.023.
- [40] SEO C R, YANG D K, SONG N J, et al. Cucurbitacin B and cucurbitacin I suppress adipocyte differentiation through inhibition of STAT3 signaling[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 64: 217-224. DOI: 10.1016/j.fct.2013.11.040.
- [41] DING X, CHI J, YANG X, et al. Cucurbitacin B synergistically enhances the apoptosis-inducing effect of arsenic trioxide by inhibiting STAT3 phosphorylation in lymphoma Ramos cells. *Leuk Lymphoma*[J]. 2017, 58(10): 2439-2451. DOI: 10.1080/10428194.2017.1289521.
- [42] ZHANG J, AHN K S, KIM C, et al. Nimbolide-induced oxidative stress abrogates STAT3 signaling cascade and inhibits tumor growth in transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(11): 575-589. DOI: 10.1089/ars.2015.6418.
- [43] SUNG N Y, KIM S C, KIM Y H, et al. Anti-proliferative and proapoptotic activities of 4-methyl-2,6-bis(1-phenylethyl)phenol in cancer cells[J]. *Biomol Therap*, 2016, 24(4): 402-409. DOI: 10.4062/biomolther.2015.166.
- [44] 崔姗姗, 高小玲, 吴耀松, 等. 半夏泻心汤对胃腺癌 SGC-7901 细胞形态及 STAT3 通路相关蛋白的影响[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(3): 4-8. DOI: 10.13412/j.cnki.zyy1.2015.03.002.
- [45] KIM C, KIM J H, OH E Y, et al. Blockage of STAT3 signaling pathway by morusin induces apoptosis and inhibits invasion in human pancreatic tumor cells[J]. *Pancreas*, 2016, 45(3): 409-419. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000496.
- [46] ZHU F, DAI C, FU Y, et al. Physalin A exerts anti-tumor activity in

- non-small cell lung cancer cell lines by suppressing JAK/STAT3 signaling[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 9462-9476. DOI: 10.18632/oncotarget.7051.
- [47] PARK K R, YUN H M, QUANG T H, et al. 4-Methoxydalbergione suppresses growth and induces apoptosis in human osteosarcoma cells in vitro and in vivo xenograft model through down-regulation of the JAK2/STAT3 pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(6): 6960-6971. DOI: 10.18632/oncotarget.6873.
- [48] LU Y M, CHEN W, ZHU J S, et al. Eriocalyxin B blocks human SW1116 colon cancer cell proliferation, migration, invasion, cell cycle progression and angiogenesis via the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3):2235-2240. DOI: 10.3892/mmr.2016.4800.
- [49] DOKDUANG H, YONGVANIT P, Namwat N, et al. Xanthohumol inhibits STAT3 activation pathway leading to growth suppression and apoptosis induction in human cholangiocarcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(4): 2065-2072. DOI: 10.3892/or.2016.4584.
- [50] XIE T, REN H Y, LIN H Q, et al. Sinomenine prevents metastasis of human osteosarcoma cells via S phase arrest and suppression of tumor-related neovascularization and osteolysis through the CXCR4-STAT3 pathway[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(5): 2098-2112. DOI: 10.3892/ijo.2016.3416.
- [51] WENG Q, REN L, GUO L, et al. Curcumin analogue, A13, exhibits anti-leukemia effect via inhibiting STAT3[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 9959-9966. DOI: 10.1007/s13277-016-4861-0.
- [52] AL-QASEM A, AL-HOWAIL H A, AL-SWAILEM M, et al. PAC exhibits potent anti-colon cancer properties through targeting cyclin D1 and suppressing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(3): 233-244. DOI: 10.1002/mc.22271.
- [53] FENG C, XIA Y, ZOU P, et al. Curcumin analog L48H37 induces apoptosis through ROS-mediated endoplasmic reticulum stress and STAT3 pathways in human lung cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(7): 1765-1777. DOI: 10.1002/mc.22633.
- [54] WU J, TANG Q, YANG L, et al. Interplay of DNA methyltransferase 1 and EZH2 through inactivation of Stat3 contributes to  $\beta$ -elemene-inhibited growth of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 509. DOI: 10.1038/s41598-017-00626-6.
- [55] BAEK S H, KO J H, LEE H, et al. Resveratrol inhibits STAT3 signaling pathway through the induction of SOCS-1: Role in apoptosis induction and radiosensitization in head and neck tumor cells[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(5): 566-577. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.02.011.
- [56] XIONG M, WANG L, YU H L, et al. Ginkgetin exerts growth inhibitory and apoptotic effects on osteosarcoma cells through inhibition of STAT3 and activation of caspase-3/9[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2): 1034-1040. DOI: 10.3892/or.2015.4427.
- [57] YEN M C, SHIH Y C, HSU Y L, et al. Isolinderalactone enhances the inhibition of SOCS3 on STAT3 activity by decreasing miR-30c in breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1356-1364. DOI: 10.3892/or.2015.4503.
- [58] CHOI Y K, KIM J, LEE K M, et al. Tuberatolide B suppresses cancer progression by promoting ROS-mediated inhibition of STAT3 signaling[J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(3)pii: E55. DOI: 10.3390/md15030055.
- [59] LIN C, WANG L, WANG H, et al. Tanshinone IIA inhibits breast cancer stem cells growth in vitro and in vivo through attenuation of IL-6/STAT3/NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(9): 2061-2070. DOI: 10.1002/jcb.24553.
- [60] MANUPATI K, DHOKE N R, DEBNATH T, et al. Inhibiting epidermal growth factor receptor signalling potentiates mesenchymal-epithelial transition of breast cancer stem cells and their responsiveness to anticancer drugs[J]. *FEBS J*, 2017, 284(12):1830-1854. DOI: 10.1111/febs.14084.
- [61] FENG J, YAN P F, ZHAO H Y, et al. SIRT6 suppresses glioma cell growth via induction of apoptosis, inhibition of oxidative stress and suppression of JAK2/STAT3 signaling pathway activation[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3):1395-1402. DOI: 10.3892/or.2015.4477.
- [62] HUANG L, HU B, NI J, et al. Transcriptional repression of SOCS3 mediated by IL-6/STAT3 signaling via DNMT1 promotes pancreatic cancer growth and metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 27. DOI: 10.1186/s13046-016-0301-7.
- [63] CHEN Z, WANG T, TU X, et al. Antibody-based targeting of CD24 enhances antitumor effect of cetuximab via attenuating phosphorylation of Src/STAT3[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 427-436. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.03.094.
- [64] KIM Y J, KIM J Y, LEE N, et al. Disulfiram suppresses cancer stem-like properties and STAT3 signaling in triple-negative breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(4): 1069-1076. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.164.
- [65] ZHANG X, WU X, ZHANG F, et al. Paclitaxel induces apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma cells by downregulating STAT3 phosphorylation at Ser727[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(4): 2237-2244. DOI: 10.3892/or.2017.5503.
- [66] WEN S, TIAN J, NIU Y, et al. ASC-J9(®), and not Casodex or Enzalutamide, suppresses prostate cancer stem/progenitor cell invasion via altering the EZH2-STAT3 signals[J]. *Cancer Lett*, 2016, 376(2): 377-386. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.057.
- [67] SHI L, ZHENG H, HU W, et al. Niclosamide inhibition of STAT3 synergizes with erlotinib in human colon cancer[J]. *Onco Targets Ther*. 2017, 10: 1767-1776. DOI: 10.2147/OTT.S129449.

[收稿日期] 2017-10-11

[修回日期] 2017-12-01

[本文编辑] 韩丹