

# JAK-STAT信号通路与衰老及衰老相关疾病

袁洋 孙曼婷 刘静\*

(昆明理工大学医学院, 衰老与肿瘤分子遗传学实验室, 昆明 650500)

**摘要** 老龄化是许多慢性疾病的首要危险因素。如果老年人的疾病预防水平得不到大幅度的提高, 不仅会影响老年人及家庭成员的生活质量, 还会导致国家的经济以及医疗资源严重的匮乏。因此, 如何延缓衰老已成为全世界关注的焦点。近年来, 对衰老相关的机制也进行了广泛的研究, 其中JAK-STAT信号通路吸引了大量学者的眼球。但是对JAK-STAT信号通路与衰老还缺乏系统性的阐述。该文综述了JAK-STAT信号通路与衰老的相关研究进展, 其中包括JAK-STAT信号通路的调控、JAK-STAT信号通路在衰老中的作用、JAK-STAT信号通路与其他衰老相关通路的联系、JAK-STAT信号通路与衰老相关的疾病以及调控JAK-STAT信号通路相关的药物。该文深入探讨了JAK-STAT信号通路在衰老中的作用, 为延缓衰老和预防老年相关疾病提供了新的思路。

**关键词** JAK-STAT信号通路; 衰老; 衰老相关疾病; 衰老相关信号通路

## JAK-STAT Signaling Pathway in Aging and Aging-Related Diseases

YUAN Yang, SUN Manting, LIU Jing\*

(Laboratory of Molecular Genetics of Aging and Tumor, Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract** Aging is now generally accepted as the single largest risk factor for many chronic diseases. If the health level of the elderly is not guaranteed, it will bring serious consequences to the family and society. Therefore, how to prolong the life span of the elder has become particularly important. In recent years, the mechanisms related to aging have been widely studied, but there is a lack of systematic exposition on JAK-STAT signaling pathway and aging. In this paper, the research progress of JAK-STAT signaling pathway and aging is reviewed, which provides a new idea for prolonging the life span and preventing many aging-related diseases.

**Keywords** JAK-STAT signaling pathway; aging; aging-related diseases; aging-related signaling pathways

目前, 人口老龄化已成为我国乃至全世界尤为关注的话题。老龄化是许多慢性疾病[如2型糖尿病(diabetes mellitus, type 2, T2DM)、心血管疾病(cardiovascular diseases, CVDs)和癌症]的最大风险因素, 而这些慢性疾病很少单独存在于老年人体中, 它们往往在一种慢性病发病的同时伴随着另一种疾病的发生。这些疾病具有较高的发病率以及死亡率, 随

之而来的医疗成本以及家庭的支出会极大的增加。因此, 如何延缓衰老至关重要。衰老是由多个细胞、组织构成的生命有机体在面对各种压力时, 产生较为长期的生命濒临结束的一个过程。衰老由众多信号通路调控, 其中JAK-STAT(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription)信号通路在个体衰老中发挥着重要的作用。JAK-STAT信号通

收稿日期: 2020-09-03 接受日期: 2020-11-27

国家自然科学基金(批准号: 82060660)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0871-65920753, E-mail: jingliu1437@163.com

Received: September 3, 2020 Accepted: November 27, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82060660)

\*Corresponding author. Tel: +86-871-65920753, E-mail: jingliu1437@163.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5471>

路在许多类型的衰老相关的代谢疾病中是异常活化的,如癌症、神经退行性疾病以及T2DM等<sup>[1-2]</sup>。同时该信号通路在衰老细胞中也是高度激活的,细胞外因子(如IL-6)通过作用于JAK受体进而活化STAT蛋白,进一步调节衰老相关靶基因的转录。JAK-STAT信号通路的高度激活可以使衰老细胞分泌大量的SASP、造成DNA的损伤、引起组织微环境的炎症;JAK-STAT信号通路还与其他衰老相关的信号通路存在重要的联系;从而引发个体衰老及典型的衰老相关疾病的发生。同时抗衰老药物的研究也证实,抑制JAK-STAT信号通路的药物具有延缓个体衰老的作用。因此,阐明JAK-STAT信号通路在衰老中的作用,为研究和开发JAK-STAT信号通路的靶向药物提供理论基础。

## 1 JAK-STAT信号通路的概述

JAK-STAT通路是调节细胞因子产生的主要机制之一,相比于非衰老细胞,其在衰老细胞中是高度激活的<sup>[3]</sup>,基因表达分析以及使用IPA进行的通路分析表明,该通路在衰老细胞中是优先并且持续激活的<sup>[4]</sup>。

JAK-STAT信号通路是由非受体酪氨酸激酶JAK、JAK相关受体、转录激活因子STAT三部分组成<sup>[5]</sup>。其中JAK家族包括JAK1、JAK2、JAK3和酪氨酸激酶2(TYK2)<sup>[6]</sup>,并且JAK家族的4个成员之间结构相似。JAKs主要功能是与I型和II型细胞因子受体相互作用,将信号传递到细胞内,进而激活STAT。STAT是JAKs下游的一种靶蛋白,分布于细胞质中,该家族有7个不同的成员,分别是STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6<sup>[7]</sup>。STAT蛋白将细胞因子信号从膜受体传递到细胞核进而影响相应的基因转录与表达。三者组成的JAK-STAT信号通路与多种机体功能相关,并参与一些重要的生物学过程,包括细胞增殖、分化、凋亡、免疫调节和造血等<sup>[8]</sup>。JAK-STAT信号通路异常表达(失调)与多种病理事件有关,如癌症、糖尿病、神经退行性疾病等。

JAK-STAT信号通路包括两种调控方式,即正调控和负调控两种途径。

### 1.1 JAK-STAT信号通路的正调控

细胞因子与其受体在细胞表面相遇时<sup>[9]</sup>,二者通过同源配体、受体的相互结合之后,促使受体二聚化或多聚化,之后将该信号从细胞膜传递到细胞

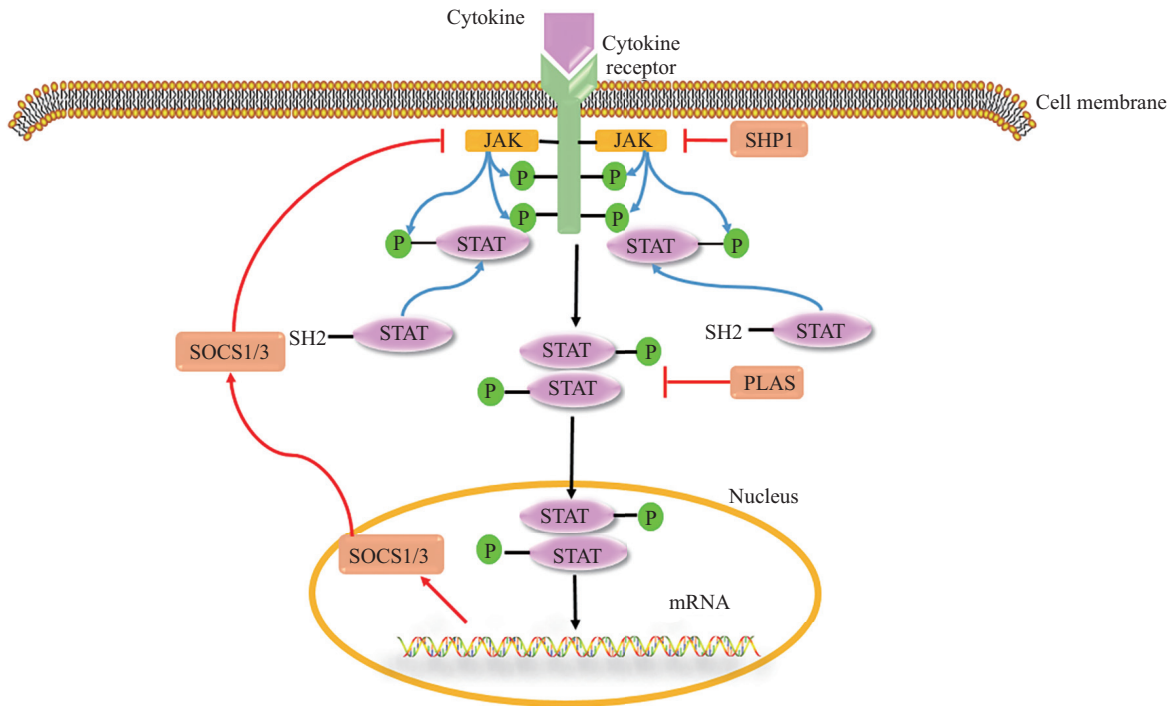
内。当受体的二聚化或多聚化发生后,使结合在受体周围的两个相邻且并列的JAKs相互作用发生构象的变化,导致JAKs相互磷酸化而被激活。JAKs激活后催化受体上的酪氨酸残基发生磷酸化修饰,形成相应的STAT的“停靠位点”。此时,在细胞质中处于休眠形式的STAT蛋白被招募至“停靠位点”。JAKs进而磷酸化STAT蛋白并使其活化,活化的STAT蛋白从受体上解离,然后与另一个STAT蛋白结合形成二聚体。最后,STAT蛋白以二聚体的形式从细胞质易位至细胞核,与相应的靶基因启动子结合进而调节相应的基因转录和表达(图1)。

### 1.2 JAK-STAT信号通路的负调控

JAK-STAT信号通路的负性调节因子包括:活化STAT蛋白抑制因子(protein inhibitor of activated STAT, PIAS)、细胞因子信号转导蛋白(suppressor of cytokine signaling, SOCS)家族、蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatases, PTPs)家族<sup>[10]</sup>。其中SOCS家族有8个成员:SOCS1-7和细胞因子诱导的SH2蛋白(cytokine-inducible SH2 domain protein, CIS or CISH)<sup>[11]</sup>,截止到目前,SOCS1和SOCS3是该家族研究得最广泛的成员。在转录后,SOCS1和SOCS3作为负反馈环的组成部分,维持对JAK-STAT信号的严格调控。SOCS1和SOCS3能够抑制JAK1、JAK2和TYK2的激酶活性,但不能抑制JAK3的激酶活性<sup>[12]</sup>。第二大类JAK-STAT信号通路的抑制因子是PIAS家族,包括PIAS1、PIASx $\alpha$ 、PIASx $\beta$ 、PIAS3和PIAS4(PIAS $\gamma$ )<sup>[13]</sup>。PIAS蛋白通过抑制STAT蛋白的转录活性,进而抑制JAK-STAT信号通路。PIAS蛋白主要通过结合到活化的STAT二聚体上,从而阻止STAT与靶基因的结合进而影响转录<sup>[14]</sup>。PTPs家族主要成员有SHP1、SHP2、PTPN1、PTPN2、PTPRD以及PTPRT<sup>[15]</sup>。PTPs蛋白中目前研究较多的是蛋白酪氨酸磷酸酶1(tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6, SHP1 or PTPN6), 报道, SHP1可使JAK去磷酸化而失活,从而阻断下游分子的活化进而阻断JAK-STAT信号通路(图1)<sup>[16]</sup>。

## 2 JAK-STAT信号通路与衰老

多种因素可以导致细胞的衰老如衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的分泌、ROS引起的DNA损伤以及炎症,而衰老细胞的不断累积是衰老和衰老相关疾病发生的



蓝色代表JAK-STAT信号通路的正反馈调节;红色代表JAK-STAT信号通路的负反馈调节。  
Blue line represents the positive regulation of JAK-STAT pathway; red line represents the negative regulation of JAK-STAT pathway.

图1 JAK-STAT信号通路的调节示意图

Fig.1 Schematic diagram of regulation of JAK-STAT signal pathway

重要驱动因素。有研究发现,抑制JAK-STAT信号通路能够减缓细胞的衰老以及衰老相关的功能障碍<sup>[17]</sup>。

激活JAK-STAT信号通路促进衰老的细胞不断分泌SASP,进而引起个体衰老并诱导衰老相关疾病的发生。研究发现,利用电离辐射诱导成纤维细胞衰老后,衰老细胞上清液中SASP含量相比非衰老细胞上清液中SASP的含量明显上调,当加入JAK抑制剂后,衰老细胞上清液中SASP的含量显著降低<sup>[18]</sup>。在模式生物小鼠身上也有类似的发现。研究证明,roxolitinib(JAK-STAT通路抑制剂)处理24月龄的衰老小鼠,显著降低了衰老小鼠血清中的SASP(IL-15、CXCL9、GM-CSF等)的分泌,并且发现给予衰老小鼠JAK抑制剂后增强了年老体衰小鼠的体力活动<sup>[19]</sup>。除此之外,抑制JAK-STAT信号通路,还可以增强衰老小鼠的代谢功能。有报道称,roxolitinib抑制了衰老的脂肪祖细胞激活素A(SASP的一种)的产生,改善了衰老小鼠的葡萄糖稳态和胰岛素敏感性,进而增强了小鼠的代谢能力,降低了患T2DM的风险<sup>[20]</sup>。以上研究报道表明,JAK-STAT信号通路引起衰老细胞产生大量的SASP并诱导衰老及衰老相关疾病的发生,而当阻断JAK-STAT信号通路后可以明显减轻

衰老细胞SASP的分泌,进而延缓衰老。

JAK-STAT信号通路还可以引起组织微环境中的炎症进一步引发衰老。CHEN等<sup>[21]</sup>在小鼠的变应性结膜炎(allergic conjunctivitis, AC)实验中发现,JAK-STAT信号通路的激活促使Th2炎症细胞因子的高表达,进而导致小鼠炎症的发生,而干预JAK-STAT信号通路可以减轻AC小鼠的炎症进而延缓衰老。JAK-STAT信号通路除了在小鼠AC中发挥作用外,还在反复发作的类风湿关节炎中起到重要作用。先前的研究表明,在类风湿性关节炎中,由IFN- $\gamma$ 激活的JAK-STAT信号通路对滑膜细胞具有抵抗凋亡的作用,导致滑膜细胞数量显著增加,而产生滑膜炎<sup>[22]</sup>,引发类风湿关节炎的发生。已有文献报道,通过抑制JAK信号通路能够缓解类风湿性关节炎,并有JAK抑制剂tofacitinib已被FDA批准用于治疗类风湿性关节炎<sup>[23]</sup>。除此之外,还有一种不确定病因的难以治愈的结肠炎也与JAK-STAT通路的表达相关。近几年研究发现,姜黄素可以通过诱导SOCS1、SOCS3和PIAS3的表达进而下调JAK-STAT信号通路,减轻结肠炎患者的严重程度<sup>[24]</sup>。由于JAK-STAT信号通路涉及多种炎症途径,所以JAK激



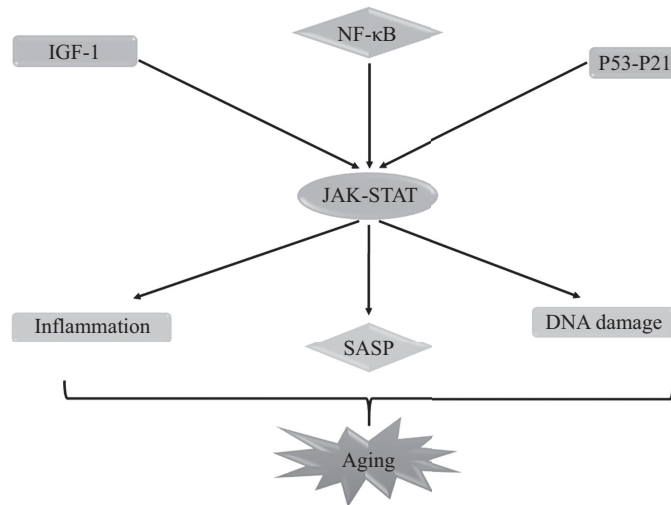


图2 JAK-STAT信号通路与其他衰老相关通路相互作用的示意图

Fig.2 Schematic diagram of JAK-STAT signal pathway interacting with other aging-related pathways

酶是炎症疾病治疗干预的有吸引力的靶点,而抑制炎症的产生将延缓衰老以及相关疾病的发生。

JAK-STAT信号通路通过诱导ROS的产生进而引起细胞的DNA损伤,从而导致细胞衰老及个体衰老的发生。KANDHAYA-PILLAI等<sup>[4]</sup>通过实验证明, TNF- $\alpha$ 启动了JAK-STAT信号通路的一个正反馈的自分泌环, JAK-STAT信号通路的持续激活导致了ROS以及DNA损伤持续增加,当加入JAKs抑制剂AG490后减弱了ROS的分泌以及延缓了衰老。这表明,细胞的衰老与JAK-STAT信号通路的调控是分不开的。电离辐射是直接导致DNA损伤的重要因素,在体内或体外均可导致细胞衰老甚至是凋亡。BAI等<sup>[25]</sup>在探究辐射诱导细胞衰老实验中发现,辐射照射激活了JAK-STAT信号通路,导致细胞线粒体ROS水平显著升高,并且DNA损伤标志物 $\gamma$ -H2AX的含量明显上调,当JAK-STAT信号通路被阻断后伴随着ROS以及SASP的分泌减少。细胞衰老不断地累积会导致邻近的健康细胞衰老,进而引起衰老相关的功能障碍。XU等<sup>[26]</sup>将少量辐射诱导DNA损伤的衰老细胞移植到6个月大的小鼠体内,通过检测小鼠的生理功能发现,与移植相同数量的年轻细胞相比,移植衰老细胞的小鼠握力下降,最大步行速度下降,损害机体的功能。这表明, JAK-STAT信号通路可以促进ROS的产生,进而引起DNA的损伤来诱导细胞的衰老,从而导致个体衰老。

总的来说, JAK-STAT信号通路的激活,可以引起SASP的分泌、ROS诱导DNA损伤的发生以及组

织微环境的炎症,进而导致个体衰老及衰老相关疾病的发生(图2)。

### 3 JAK-STAT信号通路与其他衰老相关信号通路的联系

JAK-STAT信号通路是细胞内细胞因子之间相互作用的主链,在衰老的发生和调节中扮演着重要的角色。JAK-STAT信号通路除了与衰老相关外,还与其他衰老相关信号通路存在一定的联系,如胰岛素生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、NF- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B)信号通路以及P53-P21信号通路。因此, JAK-STAT信号通路为这些信号通路之间的连接起到重要桥梁的作用。

JAK-STAT信号通路可以影响IGF-1信号通路,从而调节衰老及其相关疾病的发生。根据文献报道,在探究生物钟的实验中发现,CRYs(cryptochromes)通过调控JAK-STAT信号通路中STAT5B磷酸化来影响IGF-1转录, STAT5B磷酸化表达降低导致IGF-1信号减弱<sup>[27]</sup>。除此之外,生长激素(growth hormone, GH)通过活化JAK2和STAT5导致JAK-STAT信号通路的激活进而调控IGF-1的产生,而IGF-1的过度分泌会导致T2DM的发生<sup>[28]</sup>。除了IGF-1信号通路与JAK-STAT通路有关外, JAK-STAT信号通路还与NF- $\kappa$ B信号通路在共同调控炎症以及衰老方面发挥重要作用。研究表明,趋化因子(CCL22/MDC)诱导肺炎实验中, IFN- $\gamma$ 通过NF- $\kappa$ B和JAK-STAT的信号转导机制促进CCL22/MDC的产生,进而导致炎症

细胞因子侵入肺部<sup>[29]</sup>,引起个体的衰老。同样,在慢性阻塞性肺病研究中,通过体外过度激活CCR1可诱导JAK-STAT和NF- $\kappa$ B信号通路的激活,进而导致细胞因子的过度分泌而引起炎症的产生<sup>[30]</sup>。JAK-STAT信号通路与P53-P21损伤信号通路在调控衰老的过程中具有重要的意义。在高糖诱导人肾小球系膜细胞(human glomerular mesangial cells, HGMCs)的衰老实验中,高糖通过激活端粒P53-P21和JAK-STAT信号通路,导致HGMCs细胞中p53、p21、p-STAT1和p-STAT3高表达,引起细胞提前衰老<sup>[31]</sup>。除此之外,SOCS1通过与ATM或ATR形成复合物,参与Ser-15位点上p53的活化和磷酸化,进而调节癌基因诱导的衰老过程<sup>[32]</sup>。

综上所述,JAK-STAT信号通路处于衰老相关通路的核心位置,可以与IGF-1、P53-P21以及NF- $\kappa$ B信号通路相互作用来调节衰老,进而引发衰老相关疾病(图2)。

#### 4 JAK-STAT信号通路衰老相关疾病

随着时间的推移,人们对衰老机制的研究越来越深入,已经证实了多种与衰老相关的疾病,如癌症、神经退行性疾病、T2DM、早老综合征(Hutchinson-Gilford Progeria syndrome, HGPS)、CVDs等。而JAK-STAT信号通路在这些衰老相关的疾病中扮演着重要的角色。

JAK-STAT信号通路的激活可导致肿瘤发生和转移能力的增强,促进肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的转移<sup>[33]</sup>。有文献报道,AnxA1通过进一步提高p-STAT3水平,诱导前列腺癌和胰腺癌中肿瘤干细胞的侵袭、耐药以及产生新一代的CSCs,进一步增加了患癌症的风险<sup>[34]</sup>。除此之外,在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,JAK1通过激活STAT3从而促进NSCLC的生长,而JAK-STAT信号通路的抑制剂对NSCLC具有潜在的抗肿瘤活性<sup>[35-36]</sup>。在胃癌中,MA等<sup>[37]</sup>发现,胃癌组织中存在肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs),CAFs通过分泌IL-11并激活JAK-STAT3-Bcl2信号通路促进胃癌对多种化疗药物的耐药性,进而导致肿瘤继续生长。因此,JAK-STAT信号通路的激活具有促进肿瘤发生与发展的作用。

JAK-STAT信号通路可引起神经退行性疾病的发生。神经退行性疾病是一类常发生于老龄人群中

的大脑和脊髓神经元结构改变或丧失而引起的疾病,主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)以及帕金森病(Parkinson's disease, PD)。有研究发现,通过干扰JAK-STAT信号通路可调控A $\beta$ 诱导的小胶质细胞炎症反应中炎症因子的释放,从而减少AD慢性炎症损伤<sup>[38-39]</sup>。在PD模型中, $\alpha$ -SYN的过度积累导致了JAK/STAT通路的激活,抑制JAK-STAT通路扰乱了神经炎症和神经退行性病变的回路,从而降低了PD的发病几率并缩短了患病时间,进而延长了寿命<sup>[40]</sup>。除此之外,PORROC等<sup>[41]</sup>报道姜黄素通过上调JAK-STAT通路的负调控因子SOCS1的表达,从而抑制神经炎症,而神经炎症与神经退行性疾病是密不可分的。基于以上的研究结果显示,神经系统性疾病与JAK-STAT信号通路的调控是分不开的。

JAK-STAT信号通路与T2DM密不可分。T2DM发展的主要危险因素是年龄的增长和肥胖的增加,这两个因素都与衰老细胞的负担增加有关。在临床研究中,对糖尿病患者进行检测发现,JAK-STAT信号通路被激活,并且JAK1、JAK2、JAK3以及STAT1和STAT3表达均明显增加<sup>[42]</sup>。除此之外,在下面一项小鼠模型实验中也证明了JAK-STAT信号通路与T2DM有关。XU等<sup>[43]</sup>发现,从患有2型糖尿病的老年小鼠脂肪组织中分离出来的衰老细胞激活素A的含量高于年轻小鼠,当用JAK抑制剂处理后,老年小鼠脂肪组织中分离出来的衰老细胞激活素A的产生明显减少,并减少了患2型糖尿病的风险。由此可以说明,JAK-STAT信号通路与T2DM的发生密切相关。

除此之外,JAK-STAT信号通路还参与了HGPS以及CVDs的发病。HGPS是由于编码核纤层蛋白的LMNA基因发生点突变,导致早衰的蛋白在细胞核中不断积累诱导细胞大量的衰老而引起个体的衰老<sup>[44]</sup>。GRIVEAU等<sup>[45]</sup>在探究JAK-STAT信号通路是否与HGPS有关的实验中发现,当加入JAK抑制剂后,早衰蛋白诱导衰老的状况明显得到改善,衰老相关的指标如SA- $\beta$ -Gal、SASP以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的表达均显著降低。除此之外,在衰老细胞以及HGPS细胞中JAK-STAT信号通路是过度激活的,并会导致促炎因子SASP的过度分泌,当抑制该信号通路后,HGPS细胞以及衰老细胞分泌促炎细胞因子降低<sup>[46]</sup>。这说明,JAK-STAT信号通路参与了HGPS的调控,干预JAK-STAT信号通路会减缓

衰老的一些相关特征。CVDs是导致发达国家及发展中国家老年人长期严重残疾和死亡的主要原因之一。有文献报道, IFN- $\gamma$ 能够激活JAK-STAT通路诱导氧化应激, 促进泡沫细胞聚集, 刺激平滑肌细胞迁移到动脉内膜, 破坏斑块的稳定性, 进而导致CVDs的发生<sup>[47]</sup>。这提示JAK-STAT信号通路与CVDs的发生有关。

总而言之, JAK-STAT信号通路具有促进个体衰老的作用, 导致多种典型衰老相关疾病(如癌症、神经退行性疾病、T2DM以及HGPS等)的发生, 当抑制该信号通路后, 延缓了衰老, 降低了疾病的发病风险。

## 5 靶向JAK-STAT信号通路的药物

鉴于JAK-STAT信号通路在衰老中的调控作用, 在众多衰老相关通路中该通路处于核心位置, 与多条信号通路相互关联。因此, 通过小分子药物靶向JAK-STAT通路似乎是治疗衰老相关疾病策略中的一个新选择。小分子JAK抑制剂(如tofacitinib、ruxolitinib以及baricitinib)可以通过阻断JAK-STAT信号通路, 进一步减缓衰老。

Tofacitinib是一种JAK抑制剂, 选择性抑制JAK1和JAK3, 较小程度抑制JAK2, 最小程度抑制TYK2。Tofacitinib通过在JAK蛋白的ATP结合位点充当ATP可逆竞争者进而抑制JAKs, 从而导致信号传递受到阻碍<sup>[48]</sup>。Tofacitinib已获批准作为临床药物用于治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、银屑病关节炎和溃疡性结肠炎<sup>[49]</sup>。继tofacitinib后, 第二个JAK抑制剂ruxolitinib脱颖而出。Ruxolitinib是一种口服JAK抑制剂, 选择性抑制JAK1和JAK2。有研究表明, ruxolitinib可减少小鼠的骨质流失和脂肪组织炎症, 改善衰老过程中的身体状况, 增加早衰小鼠模型的存活率<sup>[45]</sup>。除此之外, 有报道称GHRH-R的刺激激活了JAK2-STAT3信号通路, 导致细胞因子和趋化因子的产生, ruxolitinib处理后降低了IL-6、IL-17A等SASP的表达, 减轻了急性的眼部炎症<sup>[50]</sup>。Ruxolitinib除了改善了小鼠的炎症外, 还可以改善患有骨髓增生综合症的老年人的部分身体状况。在65岁患有骨髓增生综合症的老年患者中, ruxolitinib部分减轻了虚弱的特征, 包括体重、力量和食欲下降等<sup>[51]</sup>。因此, ruxolitinib可以作为JAK-STAT信号通路的阻断剂, 改善衰老的身体状况。Baricitinib是JAK1

和JAK2的口服抑制剂, 可以通过抑制JAK-STAT信号通路, 延缓细胞衰老。如LIU等<sup>[46]</sup>在etoposide诱导的DNA损伤的衰老模型中发现, baricitinib抑制JAK-STAT信号通路, 减少衰老细胞的数量并减少了SASP的分泌。除此之外, baricitinib还可以减少原发性干燥症, 降低疾病严重程度和改善生活质量。如baricitinib可以抑制JAK-STAT信号通路减少IFN- $\gamma$ 表达诱导CXCL10的产生, 进而抑制炎症的发生<sup>[52]</sup>。

综上所述, 这三种JAK抑制剂可以通过抑制JAK-STAT信号通路来减少炎症的产生或减少衰老细胞的数量, 进而改善个体的衰老状况且减少衰老相关疾病的发生, 从而延缓衰老。

## 6 小结

慢性非传染性疾病与老龄化密切相关, 是世界上每个国家公共卫生领域首要关注的问题。随着医学的发展, 人类对衰老及衰老相关疾病的研究越来越深入。目前, 已有很多关于JAK-STAT通路的研究, 但对该通路衰老及衰老相关疾病间的综述性文章报道却很少。因此, 本文总结了JAK-STAT信号通路在衰老中的调控, 搜寻了JAK-STAT信号通路与其他衰老相关信号通路的联系, 并归纳了JAK-STAT信号通路在多种典型衰老相关疾病中所具有的促衰老作用。除此之外, 该综述还总结了一些抑制JAK-STAT信号通路的药物, 但是由于其对JAK具有选择性, 所以还需寻找新的靶向JAK-STAT信号通路的抗衰老药物。JAK-STAT信号通路在衰老中的作用, 不仅可以使我们更好地理解衰老的分子机制, 而且也为抵抗或预防衰老相关疾病提供了新的思路。

## 参考文献 (References)

- [1] DODINGTON D W, DESAI H R, WOO M. JAK/STAT-emerging players in metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(1): 55-65.
- [2] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234-48.
- [3] XU M, TCHKONIA T, KIRKLAND J L. Perspective: targeting the JAK/STAT pathway to fight age-related dysfunction [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 152-4.
- [4] KANDHAYA-PILLAI R, MIRO-MUR F, ALIJOTAS-REIG J, et al. TNF $\alpha$ -senescence initiates a STAT-dependent positive feedback loop, leading to a sustained interferon signature, DNA damage, and cytokine secretion [J]. *Aging*, 2017, 9(11): 2411-35.
- [5] LI H X, ZHAO W, SHI Y, et al. Retinoic acid amide inhibits JAK/STAT pathway in lung cancer which leads to apoptosis [J].



- Tumour Biol, 2015, 36(11): 8671-8.
- [6] TABASSUM S, ABBASI R, AHMAD N, et al. Targeting of JAK-STAT signaling in breast cancer: therapeutic strategies to overcome drug resistance [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152: 271-81.
- [7] YANG M, CHEN H, ZHOU L, et al. Expression profile and prognostic values of STAT family members in non-small cell lung cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8): 4866-80.
- [8] BOLLI R, DAWN B, XUAN Y T. Role of the JAK-STAT pathway in protection against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2003, 13(2): 72-9.
- [9] GADINA M, JOHNSON C, SCHWARTZ D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: the present and future of jakinibs [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(3): 499-514.
- [10] XIN P, XU X, DENG C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210.
- [11] SEIF F, KHOSHMIRSAFA M, AAZAMI H, et al. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1): 23.
- [12] MAHONY R, AHMED S, DISKIN C, et al. SOCS3 revisited: a broad regulator of disease, now ready for therapeutic use [J]? *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17): 3323-36.
- [13] HEPPLER L N, FRANK D A. Targeting oncogenic transcription factors: therapeutic implications of endogenous STAT inhibitors [J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(12): 816-27.
- [14] SHUAI K. Modulation of STAT signaling by STAT-interacting proteins [J]. *Oncogene*, 2000, 19(21): 2638-44.
- [15] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234-48.
- [16] SLATTERY M L, LUNDGREEN A, KADLUBAR S A, et al. JAK/STAT/SOCS-signaling pathway and colon and rectal cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(2): 155-66.
- [17] CHEN M, LI Y, XIAO L, et al. AQP1 modulates tendon stem/progenitor cells senescence during tendon aging [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3): 193.
- [18] WANG H, WANG Z, HUANG Y, et al. Senolytics (DQ) mitigates radiation ulcers by removing senescent cells [J]. *Frontiers Oncol*, 2019, 9: 1576.
- [19] XU M, TCHKONIA T, DING H, et al. JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(46): E6301-10.
- [20] XU M, PALMER A K, DING H, et al. Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age [J]. *eLife*, 2015, 4: e12997.
- [21] GUO C, LIU J, HAO P, et al. The potential inhibitory effects of miR-19b on ocular inflammation are mediated upstream of the JAK/STAT pathway in a murine model of allergic conjunctivitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(3): 8.
- [22] TAMAI M, KAWAKAMI A, TANAKA F, et al. Significant inhibition of TRAIL-mediated fibroblast-like synovial cell apoptosis by IFN-gamma through JAK/STAT pathway by translational regulation [J]. *J Lab Clin Med*, 2006, 147(4): 182-90.
- [23] ORSOLINI G, BERTOLDI I, ROSSINI M. Osteoimmunology in rheumatoid and psoriatic arthritis: potential effects of tofacitinib on bone involvement [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(3): 727-36.
- [24] ZHANG X, WU J, YE B, et al. Protective effect of curcumin on TNBS-induced intestinal inflammation is mediated through the JAK/STAT pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 299.
- [25] BAI J, WANG Y, WANG J, et al. Irradiation-induced senescence of bone marrow mesenchymal stem cells aggravates osteogenic differentiation dysfunction via paracrine signaling [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(5): C1005-17.
- [26] XU M, PIRTSKHALAVA T, FARR J N, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age [J]. *Nat Med*, 2018, 24(8): 1246-56.
- [27] CHAUDHARI A, GUPTA R, PATEL S, et al. Cryptochromes regulate IGF-1 production and signaling through control of JAK2-dependent STAT5B phosphorylation [J]. *Mol Biol Cell*, 2017, 28(6): 834-42.
- [28] GURZOV E N, STANLEY W J, PAPPAS E G, et al. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes [J]. *FEBS J*, 2016, 283(16): 3002-15.
- [29] BECKMANN N, SUTTON J, HOEHN R, et al. IFN $\gamma$  and TNF $\alpha$  mediate CCL22/MDC production in alveolar macrophages after hemorrhage and resuscitation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(5): L864-72.
- [30] ZHAO K, DONG R, YU Y, et al. Cigarette smoke-induced lung inflammation in COPD mediated via CCR1/JAK/STAT/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Aging*, 2020, 12(10): 9125-38.
- [31] CAO D, JIANG C, WAN C, et al. Upregulation of mir-126 delays the senescence of human glomerular mesangial cells induced by high glucose via telomere-p53-p21-rb signaling pathway [J]. *Current medical science*, 2018, 38(5): 758-64.
- [32] MALLETT F A, CALABRESE V, ILANGUMARAN S, et al. SOCS1, a novel interaction partner of p53 controlling oncogene-induced senescence [J]. *Aging*, 2010, 2(7): 445-52.
- [33] JIN W. Role of JAK/STAT3 signaling in the regulation of metastasis, the transition of cancer stem cells, and chemoresistance of cancer by epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cells*, 2020, 9(1): 217.
- [34] BIZZARRO V, BELVEDERE R, MILONE M R, et al. Annexin A1 is involved in the acquisition and maintenance of a stem cell-like/aggressive phenotype in prostate cancer cells with acquired resistance to zoledronic acid [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25076-92.
- [35] SONG L, RAWAL B, NEMETH J A, et al. JAK1 activates STAT3 activity in non-small-cell lung cancer cells and IL-6 neutralizing antibodies can suppress JAK1-STAT3 signaling [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(3): 481-94.
- [36] 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): 9462-76.
- [37] MA J, SONG X, XU X, et al. Cancer-associated fibroblasts promote the chemo-resistance in gastric cancer through secreting IL-11 targeting JAK/STAT3/Bcl2 pathway [J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(1): 194-210.
- [38] NEVADO-HOLGADO A, RIBE E, THEI L, et al. Genetic and real-world clinical data, combined with empirical validation, nominate Jak-Stat signaling as a target for Alzheimer's disease

- therapeutic development [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 425.
- [39] ZHANG C, HU L, LIU D, et al. Circumdatin D exerts neuroprotective effects by attenuating LPS-induced pro-inflammatory responses and downregulating acetylcholinesterase activity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 760.
- [40] QIN H, BUCKLEY J A, LI X, et al. Inhibition of the JAK/STAT pathway protects against  $\alpha$ -synuclein-induced neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(18): 5144-59.
- [41] PORRO C, CIANCIULLI A, TROTTA T, et al. Curcumin regulates anti-inflammatory responses by JAK/STAT/SOCS signaling pathway in BV-2 microglial cells [J]. *Biology*, 2019, 8(3): 51.
- [42] BERTHIER C C, ZHANG H, SCHIN M, et al. Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2009, 58(2): 469-77.
- [43] XU M, PALMER A, DING H, et al. Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age [J]. *eLife*, 2015, 4: e12997.
- [44] AGUADO J, SOLA-CARVAJAL A, CANCELILA V, et al. Inhibition of DNA damage response at telomeres improves the detrimental phenotypes of Hutchinson-Gilford Progeria syndrome [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4990.
- [45] GRIVEAU A, WIEL C, ZIEGLER D V, et al. The JAK1/2 inhibitor ruxolitinib delays premature aging phenotypes [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(4): e13122.
- [46] LIU C, ARNOLD R, HENRIQUES G, et al. Inhibition of JAK-STAT signaling with baricitinib reduces inflammation and improves cellular homeostasis in progeria cells [J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1276.
- [47] ELYASI A, VOLOSHYNA I, AHMED S, et al. The role of interferon- $\gamma$  in cardiovascular disease: an update [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(10): 975-88.
- [48] DOWTY M E, LIN J, RYDER T F, et al. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(4): 759-73.
- [49] SZILVESZTER K P, NÉMETH T, MÓCSAI A. Tyrosine kinases in autoimmune and inflammatory skin diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1862.
- [50] LIANG W C, REN J L, YU Q X, et al. Signaling mechanisms of growth hormone-releasing hormone receptor in LPS-induced acute ocular inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(11): 6067-74.
- [51] VERSTOVSEK S, KANTARJIAN H, MESA R A, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12): 1117-27.
- [52] AOTA K, YAMANOI T, KANI K, et al. Inhibition of JAK-STAT signaling by baricitinib reduces interferon- $\gamma$ -induced CXCL10 production in human salivary gland ductal cells [J]. *Inflammation*, 2020, 44(1): 206-16.