

STAT3在结直肠癌发生发展中的作用机制

李菲菲 张祉薇 于宏杰 张晓晓*

(上海中医药大学附属普陀医院中医肿瘤科, 上海 200062)

摘要 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化道最常见的恶性肿瘤之一, 临床治疗策略主要是通过手术切除结合术后化疗。信号转导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是细胞内重要的转录因子, 由750~795个氨基酸组成(约92 kDa)。结直肠癌的发生发展过程与多条异常活化的信号通路有关。大量研究表明, 在结直肠癌组织中异常高度活化的STAT3, 可以促进细胞增殖、抑制凋亡, 并介导血管的生成, 以及肿瘤侵袭和转移等过程。近年来STAT3已成为结直肠癌研究的热点, 是结直肠癌诊治的潜在靶点。该文就近年来众多学者对于STAT3的相关研究, 从STAT3的结构、激活与失活方式及其抑制剂等在结直肠肿瘤中的作用进行阐述。

关键词 信号转导及转录激活因子3; 结直肠癌; 进展; 综述

The Mechanism of STAT3 in the Development of Colorectal Cancer

LI Feifei, ZHANG Zhiwei, YU Hongjie, ZHANG Xiaoxiao*

(Oncology Department of Traditional Chinese Medicine, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China)

Abstract CRC (colorectal cancer) is one of the most common malignant tumors in the digestive tract. The clinical treatment strategy is based on surgical resection combined with postoperative chemotherapy. STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) is an important transcription factor in cells, and is composed of 750-795 amino acids (about 92 kDa). The occurrence and development of colorectal cancer are related to several abnormal activated signaling pathways. A large number of studies have shown that STAT3, which is abnormally highly activated in colorectal cancer tissues, can promote cell proliferation, inhibit apoptosis, and mediate angiogenesis, as well as tumor invasion and metastasis, etc. In recent years, it has become a research hotspot in colorectal cancer and a potential target for diagnosis and treatment of colorectal cancer. In this paper, recent studies on STAT3 and the status of STAT3 in colorectal tumors are reviewed.

Keywords signal transducer and activator of transcription 3; colorectal cancer; advances; review

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)作为临床常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率及死亡率分别在全球癌症排名中高居第三及第二位^[1]。经统计发现, 发达国家结直肠癌发病率是欠发达国家的三倍^[2]。发达国家结直肠癌死亡率的下降主要是由于有效且规

范的肿瘤治疗管理策略以及大规模开展针对结直肠癌的筛查, 进而可以达到早诊断早治疗的目的^[3]。因此, 为了提高早期病变的发现率, 对于高危人群的早期筛查至关重要, 而特异性生物学标志物则成为早期筛查的重要参考指标^[4]。信号转导及转录激活

收稿日期: 2020-09-07 接受日期: 2020-10-26

上海市卫生和计划生育委员会科研课题(青年项目)(批准号: 2018Y0322)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18601690626, E-mail: 5xing3704@sina.com

Received: September 7, 2020 Accepted: October 26, 2020

This work was supported by the Scientific Research Project of Shanghai Health and Family Planning Commission (Youth Project) (Grant No.20184Y0322)

*Corresponding author. Tel: +86-18601690626, E-mail: 5xing3704@sina.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5431>

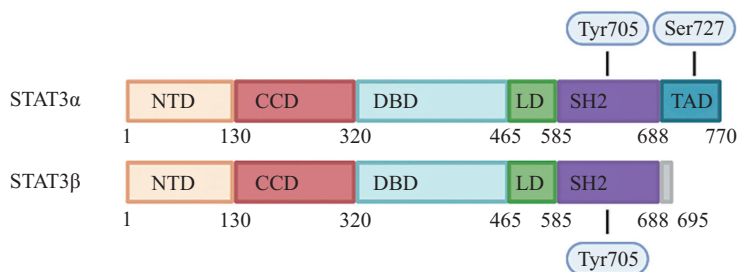


图1 STAT3的结构域示意图

Fig.1 Schematic domain structure of STAT3

因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)的信号转导子和激活子由转录因子组成,其中信号转导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)与CRC关系尤为紧密,有学者发现STAT3在CRC组织中的蛋白表达率高达90.0%,明显高于正常细胞,故STAT3或可成为早期筛查CRC的潜在参考指标^[5]。

目前结直肠癌的治疗仍以手术为主,辅以放疗等,但因患者确诊时病程多已进入中晚期而达不到理想效果。随着精准医学概念的提出,作用于细胞内信号传导和抗肿瘤血管生成等靶向疗法在治疗转移性CRC术前新辅助化疗等方面取得一定成效,明显延长患者的生存期,改善生存质量^[6],逐渐成为抗结直肠肿瘤研究热点。研究显示,STAT3参与结直肠癌的演变过程,可以促进CRC细胞增殖、抑制癌细胞凋亡、介导血管生成等,进一步促进肿瘤侵袭和转移,并且与患者预后密切相关^[7]。故抑制STAT3磷酸化、阻滞STAT3相关信号通路等靶向治疗亦不失为一种治疗CRC的思路,故本文就STAT3的结构与功能、激活与失活方式、其在结直肠肿瘤中的作用及STAT3抑制剂等研究进展作一综述,旨在为临床及实验研究提供参考。

1 STAT3的结构与功能

STAT是一类细胞内转录因子,对于与细胞周期、细胞存活和癌症进展相关的免疫应答相关基因的表达起到调节作用,最初在1994年被发现为急性期反应因子。7个STAT家族成员被鉴定如下:STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B、STAT6,其中STAT3是STAT蛋白家族的重要成员,与肿瘤的发生发展过程关系紧密。STAT3具有6个高度保守的结构域,包括氨基末端结构域(amino-terminal domain, NTD)、卷曲螺旋结构域

(coiled-coil domain, CCD)、DNA结合结构域(DNA binding domain, DBD)、接头结构域(linker domain, LD)、SH2结构域(src homology 2/SH2 domain)和转录激活结构域(transactivation domain, TAD)。STAT3有2个亚型:全长STAT3 α 和截短的STAT3 β ,在细胞中最常见的表达亚型是STAT3 α 。STAT3 α 的长度为770个氨基酸,且与STAT3 β 的序列相同,不同之处在于C末端尾部的55个氨基酸被唯一的7个氨基酸序列取代。STAT3具有2个重要的磷酸化位点,即SH2域内第705位氨基酸(Tyr705)的酪氨酸残基和C-端反式激活域内727位(Ser727)的丝氨酸磷酸化位点,而可变剪接的STAT3 β 变体中无C-端Ser727的丝氨酸磷酸化位点^[8]。STAT3的结构域示意图如图1所示。

2 STAT3的激活与失活

2.1 STAT3的激活

STAT3主要通过保守的酪氨酸705(tyrosine 705, Tyr705)残基的磷酸化激活,而STAT3 Tyr705磷酸化主要由与细胞因子刺激的受体相关的Janus激酶(Janus kinase, JAK)介导^[9]。其中最著名的激活剂是白介素-6(interleukin-6, IL-6),通过多效性糖蛋白130(glycoprotein 130, gp130)受体亚单位介导其信号, gp130受体通过反磷酸化募集并触发Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)的激活,而后JAK2可以使Tyr705残基上的STAT3磷酸化^[10]。磷酸化的STAT3(p-STAT3)可通过STAT3蛋白的SH2结构域二聚化,并与STAT1形成二聚体,活化的STAT3二聚体通过与输入蛋白相互作用而转运至细胞核,并与靶基因启动子内的干扰素- γ -激活位点(IFN- γ -activated site, GAS)基序结合,从而激活转录^[11]。除此之外,IL-6家族的其他成员也能够激活STAT3,包括IL-10、IL-11、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)、白血病抑制因子(leukemia inhibi-

tory factor, LIF)等^[12]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)和胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)等酪氨酸激酶以及由非受体酪氨酸激酶如Src家族激酶、BCR-ABL和骨髓X连锁的非受体酪氨酸激酶(bone marrow tyrosine kinase on chromosome X, BMX)也可以使Tyr705的磷酸化迅速增加^[13]。钙黏蛋白(engagement of cadherins, E-cadherins)还可通过上调IL-6家族细胞因子来参与激活STAT3^[14]。

此外, STAT3在丝氨酸727(serine 727, Ser727)处的磷酸化可以被有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的成员(如p38MAPK)或细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)、c-Jun N-端激酶家族(c-Jun N-terminal Kinase families, JNK)和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)诱导^[15]。除了酪氨酸和丝氨酸磷酸化,其他翻译后修饰,如乙酰化^[16]、甲基化^[17]和类泛素化^[18]等也可以通过改变STAT3磷酸化来调节STAT3转录活性,例如,主要由CBP/p300乙酰转移酶介导的NH₂和SH₂域内几个赖氨酸残基处的乙酰化可以增强STAT3反式激活的潜力,这与二聚体稳定性的提高、Tyr705的磷酸化、核易位和局部组蛋白超乙酰化靶启动子有关^[19-20]。

2.2 STAT3的失活

STAT3的失活方式分为4种。(1) STAT3被蛋白质磷酸酶去磷酸化,如MEG2^[21]、CD45^[22]、Src同源2区含域磷酸酶1/2(SHP1/2)或T细胞蛋白质酪氨酸磷酸酶(T cell protein tyrosine phosphatase, TC-PTP)等可使STAT3的Tyr705去磷酸化^[23]。STAT3 Ser727可通过蛋白磷酸酶1(protein phosphatase 1, PP1)^[24]或双特异性蛋白磷酸酶2(dual specificity phosphatases 2, DUSP2)去磷酸化^[25]。(2) 细胞因子传导信号抑制分子(suppressors of cytokine signaling, SOCS)可以通过抑制或靶向JAK、屏蔽细胞因子受体上的STAT3结合位点等方式负调控JAK/STAT3信号传导。(3) 活化的STAT3蛋白抑制物(protein inhibitor activated STAT3, PIAS3)是STAT的内源性抑制剂,可抑制STAT3介导的基因活化的DNA结合活性。(4) 沉默调节蛋白2(silent information regulator 2, SIRT2), 抑

制其药理作用可诱导细胞周期停滞^[26]。有研究显示,敲除SIRT2可以大大降低STAT3的激活,减弱JAK2和STAT3的结合,提示在CRC中STAT3及JAK2的相互作用以及参与调控STAT3磷酸化的过程可能被SIRT2干扰^[27]。

3 STAT3在CRC中的作用

在正常细胞中, STAT3的活化受到严格控制,通常迅速而短暂,而当特定的STAT蛋白持续高表达时则会诱导肿瘤的发生,目前已经在多种人类肿瘤样本和肿瘤细胞中检测到激活的STAT3,这表明它在肿瘤的发生和发展中起关键作用。谭婉燕等^[29]发现, STAT3在结直肠肿瘤细胞里的蛋白阳性表达率为58.3%,明显高于癌旁正常细胞。亦有学者发现, STAT3在结肠息肉、腺瘤、结直肠癌中的阳性表达水平依次显著上升($P < 0.05$)^[30]。以上结果均表明, STAT3在结直肠肿瘤中特异性地过度活化,且STAT3的磷酸化水平与结直肠癌的发展演变趋势呈正相关。研究发现, STAT3的激活对肿瘤细胞生长的影响在很大程度上是由STAT3介导的关键靶基因的诱导来调节的[如细胞周期蛋白D1(*cyclin D1*)、生存素(*Survivin*)、B淋巴细胞瘤2(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)、*Bcl-xL*、*Bax*、*VEGF*、*MMPs*等下游靶基因],这些靶基因除了在细胞的增殖和代谢方面起到调节作用外,还可以抑制细胞凋亡以及其对缺氧的反应,促进血管生成和侵袭和/或转移^[10]。

3.1 STAT3促进CRC细胞增殖、抑制其细胞凋亡

*Cyclin D1*是STAT3信号通路下游的靶基因,被过度激活后可使G₁/S期的细胞周期转变加快,并缩短G₁/S期的时相转变,由此加快细胞的周期循环,诱导细胞异常增殖。罗枫等^[7]发现,在CRC中*cyclin D1*的表达水平明显上升,且和STAT3的表达水平呈现同步趋势。可以看出,过度激活的STAT3可通过调节*cyclin D1*的表达以影响细胞周期来促进CRC的发生和癌细胞增殖。*Survivin*及*Bcl-2*、*Bcl-xL*和*Bax*等B淋巴细胞瘤2家族蛋白成员,是把控细胞凋亡的关键因子。其中*Bcl-2*及*Bcl-xL*抑制细胞凋亡,*Bax*则促进凋亡,而STAT3可结合*Bcl-2*及*Bcl-xL*基因启动子,提高*Bcl-2*及*Bcl-xL*表达水平以抑制肿瘤细胞的凋亡。研究显示,STAT3与*Bcl-2*在结直肠腺瘤及CRC中的蛋白表达水平明显高于大肠慢性黏膜炎,提示STAT3及*Bcl-2*参与CRC发生发展的演变进程^[31]。而

过度活化的微小RNA-1299(microRNA-1299, miR-1299)可以通过抑制STAT3及Bcl-2的表达,提高Bax的表达水平,以拮抗CRC细胞的增殖并促进细胞凋亡^[32]。Survivin是凋亡抑制蛋白家族成员之一,可抑制细胞凋亡、维持细胞有丝分裂。研究报道,STAT3与Survivin在CRC中显著活化,且两者活化水平呈正相关,STAT3通过靶向调节Survivin的表达来促进CRC细胞的增殖和生长,并抑制细胞凋亡^[33-34]。以上表明,靶向抑制STAT3在CRC中的高表达来拮抗肿瘤细胞的增殖,促进CRC肿瘤细胞的凋亡不失为治疗CRC的另一种思路。

3.2 STAT3与CRC细胞侵袭、转移

3.2.1 STAT3参与CRC细胞上皮-间质转化 结直肠癌侵袭、转移包括癌细胞自原发部位脱落、脉管系统中的迁移、逃脱免疫系统的监视及杀伤作用,及黏附、侵袭和转移到其他组织器官定位生长的过程。组织屏障的破坏是肿瘤生长和侵袭的首要阶段。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族是具有锌依赖性的内肽酶,对于组织屏障中的主要成分基底膜和细胞外基质有着强大的降解作用。上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在癌症发展进程中发挥着关键作用,肿瘤细胞在转移时获得间充质表型,使它们离开原发部位,侵入周围组织,并迁移到远处器官,而在播种后,这些细胞又转换回上皮表型,从而有效地转移、增殖并形成转移灶。最早知道的EMT转录因子锌指转录因子Snail,占据着EMT的关键诱导剂的地位。研究发现,磷酸化的STAT3(phosphorylated STAT3, p-STAT3)的异常活化可能通过影响Snail和MMP2的表达,诱导CRC中EMT的发生,促进转移进展^[35]。AG490作为JAK激酶竞争性抑制剂,不仅可以阻止p-STAT3的激活,还可减少Snail和MMP2的蛋白表达,以此调控CRC的侵袭和转移。

miRNA-34家族成员由肿瘤抑制因子p53诱导,可以通过逆转EMT和促进间质-上皮转化来抑制肿瘤转移。CRC细胞暴露于IL-6会激活STAT3转录因子,该因子通过一个STAT3结合位点直接抑制miR-34a。有学者通过分析检测出上皮表型的人CRC细胞系DLD-1中miR-34a的表达,证实了IL-6在CRC细胞中诱导EMT,而IL-6诱导的EMT和CRC细胞的侵袭是由STAT3直接抑制miR-34a介导的。表明IL-6R/STAT3/miR-34a环参与了结直肠癌细胞EMT,从而促

进了侵袭和转移^[36]。

3.2.2 STAT3促进CRC血管生成 过量的异常血管生成在肿瘤进展中起关键作用,是实体瘤生长和转移的标志。异常血管生成过程是由组织缺氧引发的VEGF的过量产生,致使促血管生成因子和抗血管生成因子两者之间失去平衡,而STAT3能够促进VEGF的基因转录和翻译。有学者发现,相较于正常组织,CRC组织中STAT3和VEGF阳性率明显升高,且高微血管计数的表达明显高于低微血管,提示结肠癌组织中STAT3和VEGF蛋白表达明显增加且与血管生成呈正相关^[37]。HAN等^[38]分析p-STAT3与血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)的关系时发现,使用IL-6诱导大肠癌细胞系中p-STAT3的激活可导致VM。

3.2.3 STAT3与CRC干细胞的关系 众所周知,肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)有着自我更新及多向分化能力较强的特性,可促进CRC转移,是导致肿瘤复发的原因。Wnt信号传导途径是由配体蛋白质Wnt和膜蛋白受体结合激发的一组多下游通道的信号转导途径,可以调节成年肠道干细胞(intestinal stem cell, ISC)的稳态,并且异常激活后可诱导CSCs致癌并维持CRC干细胞的存活,而大约90%的CRC患者均存在Wnt信号异常。CRCs在>90%的临床患者中过表达EGFR,而EGFR下游蛋白STAT3在激活结肠癌的Wnt信号中发挥关键作用^[39]。研究发现,STAT3可以通过加重Wnt信号通路中的核心蛋白即 β -连环蛋白及诱导血小板衍生生长因子A(platelet derived growth factor A, PDGFA)以促进Wnt信号传导,维持EGFR阳性CRC中CSC的形成和存活^[40]。

由此可知,持续激活的STAT3通过多种方式参与EMT、肿瘤血管生成及Wnt信号传导,进而促进结直肠癌的侵袭和转移。

3.3 STAT3与CRC恶病质及预后

恶病质是一种多因素疾病,表现为骨骼肌消瘦、脂肪组织萎缩和厌食。恶病质中骨骼肌的丧失是由蛋白质的合成减少以及蛋白质的降解增加所致,进而引起机体虚弱,活动能力降低,对化学疗法的反应较差,极大地增加癌症的死亡率。肌肉特异性泛素连接酶[muscle atrophy F-box (MAFbx)/Atrogin-1]及Murf-1(muscle RING finger 1)是两种肌肉特异性E3泛素蛋白连接酶,它们在骨骼肌萎缩诱导条件下转录增加,可能是导致骨骼肌萎缩的原因^[41],研究发现

它们表达增加与STAT3的主要转录特征相关^[42]。

肿瘤激活骨骼肌中的STAT3, 并通过两种不同的蛋白水解机制促进恶病质肌肉消瘦: 即泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin proteasome system, UPS)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)。(1) 肌生长抑制素是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)家族成员, 可通过抑制蛋白合成, 诱导蛋白水解来抑制肌肉生长并促进恶病质, 是肌肉生长的负调节剂。STAT3通过上调CCAAT增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein δ , C/EBP δ)的表达, 使肌生长抑制素及MAFbx/Atrogin-1基因的表达增加, 以促进蛋白降解。(2) caspase-3可以裂解肌肉蛋白的复杂结构, 为UPS提供底物, 并且通过切割蛋白酶体的亚基, 致使蛋白水解增加。而STAT3能够与caspase-3启动子结合, 从而增加pro-caspase-3的表达^[43]。HUOT等学者^[44]利用HCT116人CRC肿瘤细胞的细胞系建立CRC恶病质肌肉萎缩的细胞模型后发现, 借助JAK/STAT3抑制剂抑制STAT3信号传导足以挽救HCT116细胞诱导的肌管萎缩。

细胞因子传导信号抑制分子(suppressors of cytokine signaling, SOCS)负调控JAK/STAT3信号传导, 维持细胞内环境的稳定、诱导细胞凋亡, 抑制其过度生长^[45]。有学者研究发现, SOCS3与STAT3蛋白表达水平呈负相关, STAT3表达越高且SOCS3表达水平越低的患者, 他们的肿瘤分化程度往往越低、TNM分期越晚和淋巴结转移的可能性越高, 预后相对更差^[46]。STAT3的信号通路示意图如图2所示。

3.4 STAT3与抑制剂

通过调控多个下游靶基因, STAT3在CRC的发生、迁移、血管生成及恶病质肌肉萎缩等过程中起到了重要作用。因此, 阻断STAT3信号通路有望被纳入治疗晚期和转移性癌症的新型手段。

3.4.1 STAT3间接抑制剂 阻断STAT3信号转导有两种方式: 间接阻断和直接阻断。间接阻断可以通过阻断STAT3信号通路的上游分子, 间接抑制STAT3的信号转导功能。STAT3间接抑制剂可大致分为酪氨酸激酶、丝氨酸激酶抑制剂和STAT3激活因子及其受体拮抗剂。

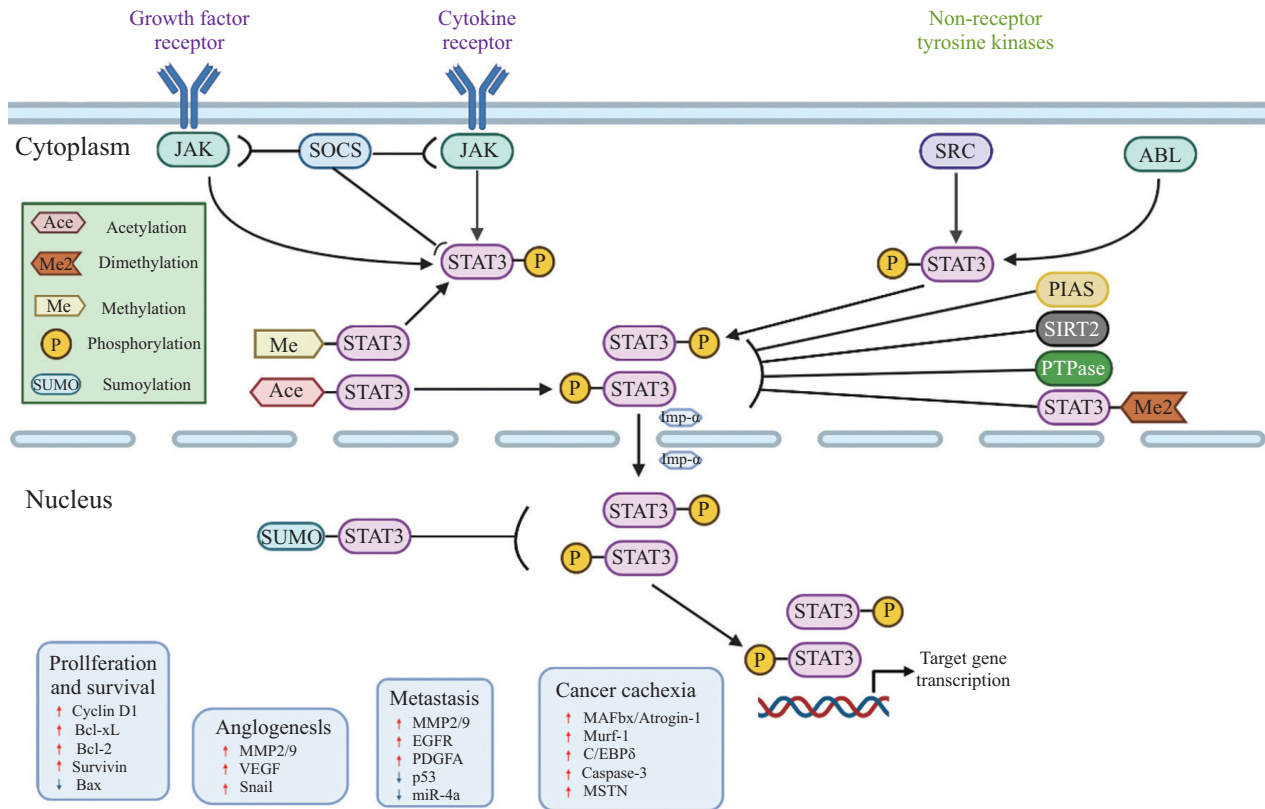
(1) 酪氨酸激酶抑制剂。AG490、LS-104、INCB018424、EP-701等作用于JAKs的小分子抑制剂, 主要通过抑制JAKs的活性以阻断STAT3的激活, 继而抑制肿瘤细胞的生长, 诱导肿瘤细胞凋亡^[47]。

有学者发现, JAK2激酶抑制剂AG490是通过调节Bcl-2基因家族, 促进线粒体跨膜电位($\Delta\psi_m$)的损失和活性氧的增加, 以抑制JAK2/STAT3信号传导, 从而诱导CRC细胞凋亡, 抑制CRC异种移植肿瘤的生长^[48]。亦有研究显示, 在Wnt/ β -catenin信号通路中, IL-6通过依赖性激活STAT3/ERK以诱导巨噬细胞条件培养基培养的SW48细胞的EMT, 而AG490能够抑制SW48细胞中 β -catenin、p-STAT3和p-ERK水平上调, 进而抑制CRC细胞的迁移和侵袭^[49]。在STAT3结构性激活的CRC的治疗及辅助化疗中, 酪氨酸激酶抑制剂的应用具有重要的意义, 对于抑制剂相关使用剂量及药物副作用还需更加深入的研究。

(2) STAT3激活因子及其受体拮抗剂。除了抑制酪氨酸激酶及丝氨酸激酶, 抑制STAT3上游因子及肿瘤细胞表面受体激活也是重要作用靶点, 其中IL-6等细胞因子类和EGF等生长因子类对STAT3的激活与肿瘤生长、分化、预后等密切相关。萘醌类分子LLL12是一类小分子抑制剂, 有研究发现, LLL12显著抑制CRC中IL6介导的STAT3磷酸化, 下调cyclin D1、Survivin、Bcl-2、Bcl-xL等STAT3下游基因, 并诱导CRC起始细胞的凋亡^[50]。Src激酶在肿瘤细胞迁移和侵袭中起关键作用, 其活性增加预示与疾病进展和不良预后相关, 表明Src激酶可以作为激酶抑制的治疗靶标。Saracatinib(AZD0530)^[51]是一种新型的选择性口服的双重Src/Abl激酶抑制剂, 相对于其他酪氨酸和丝氨酸激酶, 对c-Src和Abl具有高选择性。AZD0530在以前治疗的转移性结直肠癌患者中作为单一药物, 耐受性良好, 但后因未能达到改善其4个月无进展生存期的主要终点而停止临床试验。

3.4.2 STAT3直接抑制剂 STAT3直接抑制剂的作用机制主要包括3个策略, 即抑制STAT3磷酸化、抑制STAT3的二聚体形成以及抑制入核的STAT3和DNA相结合。STAT3的直接抑制剂按结构可分为肽、小分子、寡核苷酸等, 而按靶向区域可分为靶向SH2区、DNA区、N-端类和C-端类。

(1) 肽及拟肽类STAT3抑制剂。肽通常是根据STAT3蛋白中氨基酸残基的结构设计的, 可以针对不同的结构域。源自STAT3-SH2结构域结合肽序列的磷酸肽抑制剂(PY*LKTK)首次成功破坏STAT3二聚体^[52], 但因其细胞通透性差以及在体内缺乏稳定性, 目前用于临床的肽的进一步开发受到限制, 甚至



STAT3被上游生长因子激酶、细胞因子受体和非受体酪氨酸激酶激活，磷酸化的STAT3二聚化并转运至细胞核，从而引起靶基因的转录，包括细胞增殖和存活、血管生成、转移、恶病质等。信号传导途径可以被SOCS蛋白、PIAS蛋白和蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPases)等抑制。STAT3 is activated by upstream growth factor kinases and cytokine receptors. Non-receptor tyrosine kinases such as SRC and ABL can also lead to constitutive activation of STAT3. Phosphorylated STAT3 dimerizes and translocates to nucleus, which causes the transcription of target genes including angiogenesis, metastasis, proliferation and survival, cancer cachexia. The signaling pathway can be inhibited by SOCS proteins, PIAS proteins, and PTPases (protein tyrosine phosphatases), etc.

图2 STAT3信号通路(根据参考文献[28]修改)

Fig.2 STAT3 signaling pathway (modified from reference [28])

第二代拟肽在很大程度上也受到类似限制^[53]。

(2) 小分子STAT3抑制剂。非肽小分子抑制剂通常选择性地与STAT3的SH2、DBD或NTD域结合，以破坏STAT3的磷酸化或STAT3-STAT3二聚化，阻断靶基因的转录。Napabucasin(BBI608)是一种选择性结合STAT3的DBD结构域的小分子抑制剂，可以抑制STAT3二聚体形成，抑制被STAT3激活的转录过程，是迄今为止唯一已进入III期临床试验的STAT3直接抑制剂。LI等^[54]研究人员已经证实，BBI608对干性程度较高的结直肠癌细胞活性具有广泛抑制作用，并且最近的一项III期单药治疗试验的结果表明，BBI608在晚期结直肠癌中具有潜在的意义^[55]。目前因测定系统不完善，对于STAT3的DBD区靶向及STAT3与其DNA结合启动子的破坏，不能够予以彻底检查，加大了STAT3的DBD结合的确证难度。

研究人员通过计算机虚拟技术，筛选发现许多

靶向SH2区的STAT3小分子抑制剂。STATIC在一次大规模的体外高通量筛选17 000多种化合物时首次被发现，是一种非肽类小分子STAT3抑制剂，主要靶向酪氨酸磷酸化位点及SH2区，能有效抑制CRC细胞增殖并诱导其凋亡。有研究显示，STATIC可以拮抗STAT3的磷酸化以及活性STAT3的二聚和核转运，并且在异种移植结直肠癌中显示了p-STAT3降低的辐射致敏活性^[56]。这类虚拟筛选出的抑制剂在体外表现出优异的理化特性，但在临床功效上大多数都表现得不尽人意，可能由其低水溶性和低细胞通透性所致^[57]。而大多数靶向SH2的STAT3抑制剂因STAT3不能被完全抑制，且自身具有高细胞毒性，以致SH2难以靶向，难以开展临床试验。

(3) 寡核苷酸类抑制剂。寡核苷酸分为反义寡核苷酸(anti-sense oligonucleotide, AS-ON)和诱饵寡核苷酸(decoy oligonucleotide, D-ON)。AS-ON能与

DNA靶基因双链的正义链或mRNA的一段序列互补结合,抑制该基因的功能和表达,D-ON与STAT3启动子反应元件所识别的特异性DNA靶序列相一致,能够竞争性地与活化的STAT3相结合,以此阻断STAT3的信号转导。有学者在对蛋白质/DNA相互作用进行3D分析后,设计了一种带有STAT3的DNA结合共有序列的新型发夹诱饵寡核苷酸(hpdODN),发现STAT3 hpdODN可抑制STAT3磷酸化并抑制cyclin D表达,诱导CRC细胞死亡^[58]。D-ON除了可与目标蛋白质高度特异性结合,其自身分子量小,易突破组织屏障,直达病所,且免疫原性小,毒副作用不显著,加之易于合成与制备,是理想的新型小分子抗肿瘤药物,有待进一步探索^[59]。

3.4.3 天然抑制药物 随着研究深入,天然STAT3抑制物因其价廉、多靶点等优势受到学者青睐。植物马钱的成熟种子中主要有效生物碱类成分即马钱子碱(brucine)可能通过调节IL-6/STAT3通路,降低STAT3的活性,同时上调促凋亡蛋白Bax,下调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平,从而发挥抗结肠肿瘤细胞增殖作用^[60]。斑蝥酸钠是斑蝥素类衍生物,与中药斑蝥提取物斑蝥素相比,它的毒性更低,抑制肿瘤的功效更好。徐艳琴等^[61]发现,不同剂量斑蝥素钠组人CRC细胞中STAT3、p-STAT3、Bcl-2蛋白表达显著低于对照组,提示斑蝥酸钠可能通过降低STAT3信号通路蛋白表达以抑制CRC细胞增殖,并表现出剂量依赖性。姜黄素(curcumin)作为一种从药用植物姜黄中发现的多酚类化合物。有学者发现,姜黄素能诱导结直肠癌SW480细胞凋亡,抑制IL-6及STAT3的表达,可能与下调IL6的表达水平,从而抑制JAK/STAT3信号通路有关^[62]。亦有研究发现,五

环三萜皂苷(是从常春藤的叶子中分离的单去糖三萜皂苷)降低了经IL-6处理的人CRC的SW620细胞活力,以浓度和时间依赖性方式抑制CRC细胞的迁移和侵袭能力,并且抑制SW620细胞中IL-6诱导的EMT,这与中断JAK2/STAT3信号传导有关^[63]。天然抑制药物除了具有抗炎抗肿瘤功效,对于放化疗还可发挥增敏作用,加之其价廉、低细胞毒性的特点,在众多抑制剂中独具优势,但往往因其溶解度低下、生物利用度差,且对于肿瘤无明显特异性,以致天然STAT3抑制物在临床上的应用推广难度增加。本文将近年来CRC中STAT3抑制剂汇总如下(表1和表2),而天然抑制剂靶点不甚明确,故未汇入其中。

4 结语与展望

异常磷酸化的STAT3通过多条途径参与CRC的发展进程,对于肿瘤细胞发挥着促进增殖、抑制凋亡的作用,介导肿瘤血管生成,参与结直肠癌EMT及恶病质肌肉萎缩的发生。占据重要地位的STAT3可能成为早期筛查CRC、辅助诊断及评估预后的生物学标志物。STAT3作为数十年来癌症领域的热门治疗靶点,随着其在CRC研究进展的深入,很多小分子STAT3抑制剂在体外实验中抗肿瘤疗效明显,但其细胞毒性及安全性方面的研究滞后。天然产物衍生物及中药制剂经过长时间临床用药经验的沉淀,在针对患者临床症状及生活质量方面效果较好,而具体作用及药理机制不甚明确,靶向治疗研究难以开展。目前大多数研究仍停留在体外实验,临床实际应用仍有许多空白。因STAT3信号通路较复杂,如何在结直肠癌早期筛查、诊断、治疗及预后评估中更好利用STAT3这一靶点,还有待进一步研究。

表1 STAT3间接抑制剂

Table 1 Inhibitors indirectly targeting STAT3

抑制剂的分类 Inhibitor categories	名称 Name	临床试验水平/NCT数量 Clinical trial level/NCT number	参考文献 Reference
JAK2	AG490	-	[48-49]
IL6	LLL12	-	[50]
Src/Abl	AZD0530	Phase II/-	[51]
EGFR	Cetuximab (FDA approved)	Phase I/II/NCT02117466	[64]
	Panitumumab (FDA approved)	Phase II/NCT03311750	[64]
		Phase IV/NCT02301962	NA
VEGFR	Bevacizumab (FDA approved)	Phase II/NCT02226289	NA

-: 暂不明确; NA: 不适用。

-: not clear; NA: not applicable.

表2 STAT3直接抑制剂
Table 2 Inhibitors directly targeting STAT3

抑制剂的分类 Inhibitor categories	名称 Name	目标 Target	临床试验水平/ NCT数量 Clinical trial level/NCT number	参考文献 Reference
Small molecules	MMPP	DBD	-	[65]
	CPA-7	DBD	-	[66]
	Pt(IV) Cl4	DBD	-	[66]
	NSC-773380	SH2	-	[67]
	BBI608 (FDA approved)	DBD	Phase III /NCT01830621	[54-55]
	Celecoxib (FDA approved)	-	Phase III/NCT00087256	NA
	C188-9	SH2	Phase I/NCT03195699	NA
Oligonucleotides	STAT3 hpdODN (D-ON)	DBD	-	[58]
	AZD9150 (AS-ON)	-	Phase II/NCT02983578	NA
Direct inhibitors & ICB	AZD9150, Durvalumab (anti-PD-1)	-	Phase II/NCT02983578	NA
	BBI608, Nivolumab (anti-PD-L1)	-	Phase II/NCT03647839	NA
	BBI608, Pembrolizumab (anti-PD-1)	-	Phase I/II/NCT02851004	NA

-: 暂不明确; NA: 不适用; ICB: 免疫检查点阻断剂。

-: not clear; NA: not applicable; ICB: immune checkpoint blocker.

参考文献 (References)

- 王宇, 刘硕, 杨雷, 等. 2018全球癌症统计报告解读[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志(WANG Y, LIU S, YANG L, et al. Interpretation on the report of Global Cancer Statistics 2018 [J/CD]. Journal of Multidisciplinary Cancer Management, Electronic Version), 2019, 5(1): 87-97.
- 王锡山. 中美结直肠癌流行病学特征对比及防控策略分析[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志(WANG X S. Epidemiological characteristics and prevention and control strategies of colorectal cancer in China and American [J/CD]. Chinese Journal of Colorectal Diseases, Electronic Edition), 2019, 8(1): 1-5.
- ARNOLD M, SIERRA M S, LAVERSANNE M, et al. Global patterns and trends in cocorectal cancer incidence and mortality [J]. Gut, 2017, 66(4): 683-91.
- 张辉, 李浩, 郭飞, 等. 胃癌血清蛋白标志物的筛选与鉴定[J]. 中华胃肠外科杂志(ZHANG H, LI H, GUO F, et al. Screening and identification of serum protein markers in gastric cancer [J]. Chin J Gastrointest Surg), 2016, 19(3): 317-22.
- 梅兴明, 张熾, 范旭. IL-7及STAT3在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J]. 结直肠肛门外科(MEI X M, ZHANG Y, FAN X. Expression and clinical significance of IL-17 and STAT3 in colorectal cancer [J]. Journal of Colorectal & Anal Surgery), 2016, 22(S2): 146-7.
- DOUAIHER J, RAVIPATI A, CHOWDHURY S, et al. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations [J]. J Surg Oncol, 2017, 115(5): 619-30.
- 罗枫, 伍世刚, 刘坤平. 结直肠癌stat3表达与细胞增殖、凋亡及预后的关系[J]. 基础医学与临床(LUO F, WU S G, LIU K P. Relationship between STAT3 expression and cell proliferation, apoptosis and prognosis in colorectal cancer [J]. Basic Clin Med), 2016, 36(11): 1531-6.
- YOU L, WANG Z, LI H, et al. The role of STAT3 in autophagy [J]. Autophagy, 2015, 11(5): 729-39.
- JI K, ZHANG M, CHU Q, et al. The role of p-STAT3 as a prognostic and clinicopathological marker in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0160125.
- 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.
- FAGARD R, METELEV V, SOUISSI I, et al. STAT3 inhibitors for cancer therapy: have all roads been explored [J]? JAKSTAT, 2013, 2(1): e22882.
- BUCHERT M, BURNS C I, ERNST M. Targeting JAK kinase in solid tumors: emerging opportunities and challenges [J]. Oncogene, 2016, 35(8): 939-51.
- WANG Y, SHEN Y, WANG S, et al. The role of STAT3 in leading the crosstalk between human cancers and the immune system [J]. Cancer Lett, 2018, 415: 117-28.
- GELETU M, ARULANANDAM R, CHEVALIER S, et al. Classical cadherins control survival through the gp130/Stat3 axis [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(8): 1947-59.
- HUANG G, YAN H, YE S, et al. STAT3 phosphorylation at tyrosine 705 and serine 727 differentially regulates mouse ESC fates [J]. Stem Cells, 2014, 32(5): 1149-60.
- YU H, LEE H, HERRMANN A, et al. Revisiting STAT3 signaling in cancer: new and unexpected biological functions [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(11): 736-46.
- DASGUPTA M, DERMAWAN J K, WILLARD B, et al. STAT3-driven transcription depends upon the dimethylation of K49 by EZH2 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(13): 3985-90.
- ZHOU Z, WANG M, LI J, et al. SUMOylation and SENP3 regulate STAT3 activation in head and neck cancer [J]. Oncogene, 2016, 35(45): 5826-38.
- NADIMINTY N, LOU W, LEE S O, et al. Stat3 activation of NF- κ B p100 processing involves CBP/p300-mediated acetylation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(19): 7264-9.
- WANG R, CHERUKURI P, LUO J. Activation of Stat3 sequence-specific DNA binding and transcription by p300/CREB-binding protein-mediated acetylation [J]. J Biol Chem, 2005, 280(12): 11528-34.

- [21] SU F, REN F, RONG Y, et al. Protein tyrosine phosphatase Meg2 dephosphorylates signal transducer and activator of transcription 3 and suppresses tumor growth in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(2): R38.
- [22] KUMAR V, CHENG P, CONDAMINE T, et al. CD45 phosphatase inhibits STAT3 transcription factor activity in myeloid cells and promotes tumor-associated macrophage differentiation [J]. *Immunity*, 2016, 44(2): 303-15.
- [23] KIM D J, TREMBLAY M L, DIGIOVANNI J. Protein tyrosine phosphatases, TC-PTP, SHP1, and SHP2, cooperate in rapid dephosphorylation of Stat3 in keratinocytes following UVB irradiation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10290.
- [24] ZGHEIB C, ZOUEIN F A, CHIDIAC R, et al. Calyculin A reveals serine/threonine phosphatase protein phosphatase 1 as a regulatory nodal point in canonical signal transducer and activator of transcription 3 signaling of human microvascular endothelial cells [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2012, 32(2): 87-94.
- [25] LU D, LIU L, JI X, et al. The phosphatase DUSP2 controls the activity of the transcription activator STAT3 and regulates TH17 differentiation [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(12): 1263-73.
- [26] CHEON M G, KIM W, CHOI M, et al. AK-1, a specific SIRT2 inhibitor, induces cell cycle arrest by downregulating Snail in HCT116 human colon carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt B): 637-45.
- [27] HU F, SUN X, LI G, et al. Inhibition of SIRT2 limits tumour angiogenesis via inactivation of the STAT3/VEGFA signalling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 10(1): 9.
- [28] ZOU S, TONG Q, LIU B, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19: 145.
- [29] 谭婉燕, 马清峰. 结直肠癌组织SHP-2和STAT3蛋白表达及临床意义[J]. *山西医科大学学报(TAN W Y, MA Q F. Expression and clinical significance of SHP-2 and STAT3 in colorectal carcinoma [J]. J Shanxi Med Univ)*, 2017, 48(11): 1172-6.
- [30] 鄢明果, 程海涛, 王农荣. STAT3和PIAS3在大肠癌演变过程中的表达研究[J]. *江西医药(YAN M G, CHENG H T, WANG N R. Expression of STAT3 and PIAS3 in the evolution of colorectal cancer [J]. Jiangxi Med J)*, 2019, 54(6): 620-1,73.
- [31] 杜豆, 彭军, 李智信, 等. 结肠直肠腺瘤和结肠直肠腺癌组织中STAT3, Bcl-2和MMP-2的表达及意义[J]. *现代生物医学进展(DU D, PENG J, LI Z X, et al. The expressions and clinical significance of STAT3, Bcl-2, and MMP2 in colorectal adenomas and adenomas and adenocarcinomas [J]. Progress in Modern Biomedicine)*, 2014, 14(36): 7114-7.
- [32] WANG Y, LU Z, WANG N, et al. MicroRNA-1299 is a negative regulator of STAT3 in colon cancer [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(6): 3227-34.
- [33] 孟玮, 史晓宇, 刘博, 等. 结肠癌组织中STAT3和Survivin蛋白的表达及与临床病理特征的关系[J]. *医学综述(MENG W, SHI X Y, LIU B, et al. Expression and clinical significance of signal transducers and activator of transcription 3 and survivin protein in colon cancer [J]. Med Recapitulate)*, 2018, 24(8): 1643-7.
- [34] LI J, LIU Y Y, YANG X F, et al. Effects and mechanism of STAT3 silencing on the growth and apoptosis of colorectal cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 5575-82.
- [35] 韩聪, 孙保存, 赵秀兰, 等. p-STAT3通过上皮间质转化影响结肠癌的转移性研究[J]. *中国肿瘤临床(HAN C, SUN B C, ZHAO X L, et al. p-STAT3 promotes colorectal cancer metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition [J]. Chin J Clin Oncol)*, 2017, 44(10): 463-8.
- [36] ROKAVEC M, ÖNER MG, LI H, et al. IL-6R/STAT3/miR-34a feedback loop promotes EMT-mediated colorectal cancer invasion and metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(4): 1853-67.
- [37] 伍婧, 邓伟英, 胡斌, 等. STAT3与VEGF蛋白在结肠癌中的表达及对血管生成的影响[J]. *中国临床研究(WU J, DENG W Y, HU B, et al. Expression of STAT3 and VEGF proteins in colon cancer and their effects on angiogenesis [J]. Chin J Clin Res)*, 2017, 30(2): 208-10.
- [38] HAN C, SUN B, ZHAO X, et al. Phosphorylation of STAT3 promotes vasculogenic mimicry by inducing epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2017, 16(6): 1209-19.
- [39] AHMAD R, KUMAR B, CHEN Z, et al. Loss of claudin-3 expression induces IL6/gp130/Stat3 signaling to promote colon cancer malignancy by hyperactivating Wnt/beta-catenin signaling [J]. *Oncogene*, 2017, 36(47): 6592-604.
- [40] CHENG C C, LIAO P N, HO A S, et al. STAT3 exacerbates survival of cancer stem-like tumorspheres in EGFR-positive colorectal cancers: RNAseq analysis and therapeutic screening [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 60.
- [41] GOMES M D, LECKER S H, JAGOE R T, et al. Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 14440-5.
- [42] GUADAGNIN E, MÁZALA D, CHEN YW. STAT3 in skeletal muscle function and disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2265.
- [43] SILVA KA, DONG J, DONG Y, et al. Inhibition of Stat3 activation suppresses caspase-3 and the ubiquitin-proteasome system, leading to preservation of muscle mass in cancer cachexia [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(17): 11177-87.
- [44] HUOT J R, NOVINGER L J, PIN F, et al. HCT116 colorectal liver metastases exacerbate muscle wasting in a mouse model for the study of colorectal cancer cachexia [J]. *Dis Model Mech*, 2020, 13(1): dmm043166.
- [45] SHANG A Q, WU J, BI F, et al. Relationship between HER2 and JAK/STAT-SOCS3 signaling pathway and clinicopathological features and prognosis of ovarian cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(5): 314-22.
- [46] 元建华, 张曙波, 李建旺, 等. GPRC5A、SOCS3和STAT3在结直肠癌组织中的表达及相关性分析[J]. *中国癌症防治杂志(YUAN J H, ZHANG S B, LI J W, et al. Expression and correlation of GPRC5A, SOCS3 and STAT3 in colorectal cancer tissues [J]. Chin J Oncol Prev Treat)*, 2019, 11(6): 518-22.
- [47] SANTOS F P, KANTARJIAN H M, JAIN N, et al. Phase 2 study of CEP-701, an orally available JAK2 inhibitor, in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis [J]. *Blood*, 2010, 115 (6): 1131-6.
- [48] DU W, HONG J, WANG Y C, et al. Inhibition of JAK2/STAT3 signalling induces colorectal cancer cell apoptosis via mitochondrial pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(8): 1878-88.
- [49] GAO S, HU J, WU X, et al. PMA treated THP-1-derived-IL-6 promotes EMT of SW48 through STAT3/ERK-dependent activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 618-24.
- [50] LIN L, LIU A, PENG Z, et al. STAT3 is necessary for prolifera-

- tion and survival in colon cancer-initiating cells [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(23): 7226-37.
- [51] MORROW C J, GHATTAS M, SMITH C, et al. Src family kinase inhibitor Saracatinib (AZD0530) impairs oxaliplatin uptake in colorectal cancer cells and blocks organic cation transporters [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(14): 5931-41.
- [52] TURKSON J, RYAN D, KIM J S, et al. Phosphotyrosyl peptides block Stat3-mediated DNA binding activity, gene regulation, and cell transformation [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(48): 45443-55.
- [53] TURKSON J, KIM J S, ZHANG S, et al. Novel peptidomimetic inhibitors of signal transducer and activator of transcription 3 dimerization and biological activity [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(3): 261-9.
- [54] LI Y, ROGOFF H A, KEATES S, et al. Suppression of cancer relapse and metastasis by inhibiting cancer stemness [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(6): 1839-44.
- [55] JONKER D J, NOTT L, YOSHINO T, et al. Napabucasin versus placebo in refractory advanced colorectal cancer: a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(4): 263-70.
- [56] ZIMMERS T A, FISHEL M L, BONETTO A. STAT3 in the systemic inflammation of cancer cachexia [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 54: 28-41.
- [57] BEEBE J D, LIU J Y, ZHANG J T. Two decades of research in discovery of anticancer drugs targeting STAT3, how close are we [J]? *Pharmacol Ther*, 2018, 191: 74-91.
- [58] SOUSSI I, LADAM P, COGNET J A, et al. A STAT3-inhibitory hairpin decoy oligodeoxynucleotide discriminates between STAT1 and STAT3 and induces death in a human colon carcinoma cell line [J]. *Mol Cancer*, 2012, 11: 12.
- [59] 依含, 黄建胜, 李雪, 等. STAT3诱捕寡核苷酸经STAT3/IRF-1通路抑制肿瘤细胞PD-L1的表达[J]. *中国免疫学杂志* (YI H, HUANG J S, LI X, et al. Inhibition of PD-L1 expression with STAT3 decoy oligonucleotide in tumor cells via STAT3/IRF-1 pathway [J]. *Chin J Immun*), 2019, 35(22): 2742-8,54.
- [60] 李邈, 王纯, 卢宏达. 马钱子碱通过抑制IL-6/STAT3信号通路诱导结肠癌SW480细胞凋亡[J]. *中国病理生理杂志* (LI L, WANG C, LU C D. Brucine induces apoptosis in colon cancer SW480 cells via inhibiting IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. *Chin J Pathophys*), 2016, 32(6): 998-1003.
- [61] 徐艳琴, 李进, 曾庆松, 等. 斑蝥酸钠抑制人结肠癌细胞增殖及与STAT3信号通路的关系[J]. *中国临床药理学杂志* (XU Y Q, LI J, ZENG Q S, et al. Inhibitory effect of sodium cantharidate on proliferation of human colon cancer cells and its relationship with STAT3 signaling pathway [J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*), 2019, 35(11): 1139-41,59.
- [62] 郑旦, 高东萍, 李岗. 姜黄素对SW480细胞凋亡的影响及机制研究[J]. *中药材* (ZHENG D, GAO D P, LI G. Effect of curcumin on apoptosis of SW480 cells and its mechanism [J]. *Chin Med Mat*), 2018, 41(11): 2681-4.
- [63] SUN D, SHEN W, ZHANG F, et al. α -Hederin inhibits interleukin 6-induced epithelial-to-mesenchymal transition associated with disruption of JAK2/STAT3 signaling in colon cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 107-14.
- [64] JOHNSTON P A, GRANDIS J R. STAT3 signaling: anticancer strategies and challenges [J]. *Mol Interv*, 2011, 11(1): 18-26.
- [65] SON D J, ZHENG J, JUNG Y Y, et al. MMPP attenuates non-small cell lung cancer growth by inhibiting the STAT3 DNA-binding activity via direct binding to the STAT3 DNA-binding domain [J]. *Theranostics*, 2017, 7: 4632-42.
- [66] TURKSON J, ZHANG S, PALMER J, et al. Inhibition of constitutive signal transducer and activator of transcription 3 activation by novel platinum complexes with potent antitumor activity [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(12): 1533-42.
- [67] GUO W, WU S, WANG L, et al. Antitumor activity of a novel oncrasin analogue is mediated by JNK activation and STAT3 inhibition [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e28487.