

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.014

JAK2/STAT3 信号通路在肺癌中的作用与潜在治疗意义的研究进展

Research progress in the role and potential therapeutic significance of JAK2/STAT3 signaling pathway in lung cancer

孙雪琴^{1,2} 综述;包广发¹,王绍波¹ 审阅(1.昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院 核医学科,云南 昆明 650034;2.昆明理工大学医学院,云南 昆明 650500)

[摘要] 肺癌是全球恶性肿瘤相关死亡的首位病因。Janus 激酶(JAK)2/信号转导和转录激活因子(STAT)3 信号通路在肺癌中通过复杂的上下游信号被异常激活并显著高表达,利用多重机制促进肺癌细胞的增殖、迁移、抗凋亡及肿瘤血管生成等恶性生物学行为,从而导致患者病情进展及不良预后。借由对 JAK2/STAT3 信号通路上游靶基因表达水平上的调控,或是直接靶向作用于通路传导过程中的关键原件,可抑制或调控通路的持续性激活和异常信号转导从而改善肺癌的恶性生物学行为。本文着重介绍了 JAK2/STAT3 信号通路在肺癌中的作用与潜在治疗意义,同时论述了目前基于 JAK2/STAT3 信号通路设计出来的多种干预靶点药物及其未来的前景,为临床治疗肺癌提供新思路。

[关键词] 肺癌;Janus 激酶;信号转导和转录激活因子3;研究进展

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)06-0664-06

肺癌的发病率和病死率一直居高不下,相关调查数据^[1-2]显示,其全球发病率约为 12.4%,病死率高达 18.7%,已然成为全球恶性肿瘤相关病死的首位病因^[3]。尽管手术治疗、放疗、化疗、靶向治疗等治疗手段均能一定程度改善部分肺癌患者的症状及预后,但肿瘤的复发、转移,以及耐药性问题仍使得多数患者的整体疗效难达预期^[4-6]。因此,对肺癌发生进展的潜在生物学机制进行深入研究将对增强治疗疗效、改善患者预后具有重要意义。在众多研究之中,Janus 激酶(Janus kinase, JAK)2/信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)3 是在进化过程中高度保守的一种跨膜信号转导通路,由负责接收信号的受体酪氨酸激酶、负责转导信号的 JAK 和负责产生效应的 STAT 组成^[7-9]。在受到各种细胞因子、干扰素、生长因子和其他特异性分子激活后,其能通过将胞外信号传递至细胞核内,参与调节细胞增殖分化、迁移、凋亡,以及代谢、免疫反应、炎症和恶性肿瘤进展等一系列生理和病理过程^[10-11](图 1)。故 JAK2/STAT3 信号通路在肿瘤发生发展及治疗预后方面备受关注^[12]。

JAK 是一种非受体酪氨酸激酶,分子量约在 120~140 kD 范围内,目前已发现的 4 个 JAK 蛋白家族成员,主要包括 JAK1、JAK2、JAK3,以及 TYK2^[13-14]。JAK 家族成员具有相似的蛋白质结构(图 2, A),包括假激酶、激酶、FERM 和 SH2 四个结构域。其中 FERM 和 SH2 可以与细胞因子受体的 Box1 和 Box2 结构域结合,激酶是 JAK2 最重要的结构域,JAK2 的两个保守酪氨酸磷酸化位点(Y1007/Y1008)就位于

此结构域内,该结构域主要负责细胞因子的磷酸化,以及下游分子 STAT3 的磷酸化^[15-16]。此外,JAK2 作为 JAK 家族的主要成员之一,在机体大部分组织或细胞中均有表达,这也是 JAK2 参与调节多种信号分子转导过程的基础^[17-18]。

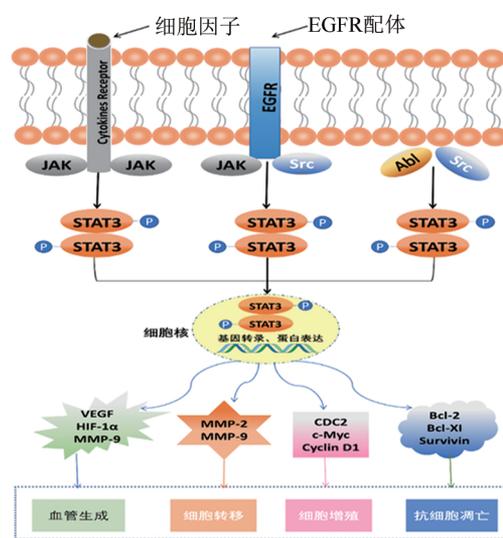


图 1 JAK/STAT 信号通路作用机制

STAT 蛋白家族则主要由 STAT1-4、STAT5A/B

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82260355);云南省科技厅重点研发计划(No. 202403AC100018);云南省科技厅科技计划项目(No. 202301AY070001-211)

[作者简介] 孙雪琴(1999—),女,硕士生,主要从事分子影像学的研究

[通信作者] 王绍波(扫码获取作者联系方式)



和 STAT6 共 7 个成员组成^[19]。其中, STAT3 是一种在癌症和炎症中得到了深入研究的转录因子^[20]。与该家族其他成员相同, STAT3 也具备包括 N 端结构域 (N-terminal domain, NTD)、Src 同源结构域 (Src homology domain, SH2), 以及反转录激活结构域 (transcription activation domain, TAD) 等在内的结构基序 (图 2, B)^[21-22]。这些结构域均是 STAT3 能在多种信号转导和基因转录过程中发挥枢纽作用的重要基础。其中, SH2 是 STAT 结构域中最保守的区域, 其可通过结合特定磷酸酪氨酸基序而在信号转导中发挥关键作用^[23-24]。

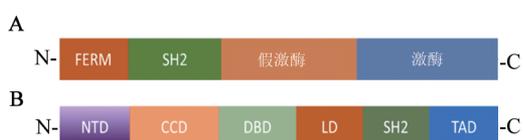


图 2 JAK2 结构示意图(A)和 STAT3 结构示意图(B)

JAK2/STAT3 信号通路的异常激活与肿瘤的发生发展有紧密的联系, 且 JAK2 和 STAT3 蛋白在癌细胞中的异常上调, 可促进肿瘤细胞的各种恶性生物学行为^[25-26]。抑制 JAK2/STAT3 信号通路的持续性激活可作为肺癌等恶性肿瘤疾病治疗的高潜力靶点^[27]。因此, 深入研究与分析 JAK2/STAT3 信号通路在肺癌发生及进展中的作用机制还能对肺癌疾病的临床防治及新型靶向药物设计起到至关重要的作用^[28-29]。

1 JAK2/STAT3 信号通路在肺癌细胞增殖、迁移和侵袭

1.1 JAK2/STAT3 信号通路在肺癌细胞增殖

近年来, 多项关于肺癌发病机制的研究显示, JAK2/STAT3 信号通路在肿瘤的发生、肿瘤细胞的生长、增殖中均起到关键作用^[30-31]。WU 等^[32]研究显示, JAK2、STAT3 在肺癌组织中被异常激活且显著高表达, 而用原花青素等 JAK2/STAT3 信号通路抑制剂处理肺癌细胞 A549, 显著降低了肺癌细胞 A549 的增殖、侵袭、迁移能力, 以及上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 进程, 并诱导 A549 细胞 G2/M 细胞周期停滞和凋亡。在肺癌中, HUO 等^[33]研究发现, 前列腺六跨膜上皮抗原 -1 (six transmembrane epithelial antigen of the prostate 1, STEAP1), 可显著促进肺癌细胞内的 JAK2、p-STAT3 蛋白的表达, 以 RNA 干扰技术敲低 JAK2/STAT3 上游通路中的 STEAP1 的表达可抑制肺腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。而在 SHI 等^[34]研究发现, 以特异性抑制剂阻断 JAK2/STAT3 信号传导显著抑制了肺癌

细胞的体外增殖及体内肿瘤生长。XIONG 等^[35]研究认为, JAK2/STAT3 信号通路在肺癌肿瘤干细胞 (cancer stem cell, CSC) 的干性维持中发挥至关重要的作用。以药理学方法抑制 JAK2/STAT3 信号转导可减弱芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 介导的非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞干性, 降低 NSCLC 细胞中 CSC 样特性并抑制干细胞相关基因表达, 从而抑制了肿瘤转移、复发以及治疗耐药性。在具体的上下游信号级联上, JAK2/STAT3 信号通路可能通过复杂的信号通路联系, 利用多重机制发挥促进肺癌细胞增殖、侵袭和转移的作用。如低剂量的细胞因子 IL-6 可与其受体结合并促进受体二聚体化, 随后磷酸化激活 JAK2, 并进一步激活下游效应分子 STAT3 并形成二聚体进入核内, 下调 DNA 甲基化水平, 同时下调细胞周期调节因子 p53 和 p21 表达水平以及上调 DNA 甲基转移酶 (DNA Methyltransferase, DNMT), 从而增强癌症的发生和 CSC 的增殖。因此, 阻断 JAK2/STAT3 信号通路介导和影响的肺癌细胞增殖过程, 可能是缓解肺癌疾病进展的关键靶点。

1.2 JAK2/STAT3 信号通路在肺癌细胞的迁移和侵袭

研究证实^[36], 肺癌等恶性肿瘤迁移和侵袭是一个多步骤级联的复杂过程, 受众多因素的影响, 常涉及细胞迁移、基质侵袭、脉管浸润, 以及转移组织定植等多个过程。肿瘤血管生成是肿瘤生长、转移和侵袭的关键过程, 能为实体瘤输送必需的营养物质, 而癌症相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 具有增加肿瘤血管生成过程的能力。FAN 等^[37]研究显示, JAK2/STAT3 信号通路可被 NSCLC 患者的血清外泌体中过表达的 miR-210 激活而上调 MMP9、FGF2 和血管内皮生长因子等促血管生成因子表达。此外, 肿瘤相关巨噬细胞也是肿瘤转移的关键因素。JIN 等^[38]研究显示, 通过抑制 IL6/JAK2/STAT3 信号转导通路靶向小胶质细胞的极化表型可减少 NSCLC 脑转移的发生; IL6 作为脑转移细胞 (A549-F3) 中的关键调节因子, 其能通过 JAK2/STAT3 信号传导诱导抗炎小胶质细胞, 进而促进转移性 A549-F3 细胞的定植过程。SH2B 衔接蛋白 3 为一种调节代谢的衔接蛋白, 是 SH2B 衔接蛋白家族主要成员之一, 其可作为负调节物而在 JAK2/STAT3 信号通路的调控中发挥关键性作用。WANG 等^[39]研究证实, SH2B3 的 mRNA 及蛋白水平在肺癌组织和细胞中均显著降低。利用 siRNA 敲低肺癌细胞中的 SH2B3 表达水平可上调 JAK2/STAT3 信号表达活性, 可增强癌细胞抗性、增殖、迁移、侵袭和 EMT, 进而促进肺癌在体内的生长和转移。

综上所述, JAK2/STAT3 信号通路可在多种途径中发

挥积极作用,进而影响肺癌肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力,促进病情进展。

2 JAK2/STAT3 信号通路表达与肺癌发生发展及患者预后的相关性

2.1 JAK2/STAT3 信号通路表达与肺癌发生发展

JAK2/STAT3 信号通路的相关分子在肺癌中表达明显紊乱,且与患者的临床特征密切相关。STAT3 的持续激活可能促进肿瘤血管生成、细胞增殖和抗凋亡。p-STAT3 在肺癌患者组织细胞中高表达,且表达水平随病期进展而显著升高;p-STAT3 在小细胞肺癌和 NSCLC 等不同肺癌病理分期中均高表达^[40]。

2.2 JAK2/STAT3 信号通路表达与肺癌患者预后

JIN 等^[41]研究发现,p-STAT3 表达与 NSCLC 患者预后密切相关,且癌症复发或死亡的 NSCLC 病例中 p-STAT3 表达水平显著高于预后良好患者。另有研究显示^[42],非吸烟性肺腺癌患者的 JAK2 和 p-STAT3 mRNA 及蛋白表达与病死率、晚期疾病分期、局部和远处转移等临床病理特征呈正相关。XU 等^[43]研究也发现,肺腺癌样本中 JAK2 mRNA 的相对表达水平变化范围为非肿瘤组织的 2.2~4.8 倍,且与淋巴结转移显著相关。

可见,JAK2/STAT3 信号通路的异常表达可能与肺癌的发生发展密切相关,且 JAK2 及 p-STAT3 mRNA 等通路相关分子可能是临床辅助诊断肺癌病情及患者预后的独立预测因子。

3 基于 JAK2/STAT3 信号通路的潜在治疗靶点

鉴于 JAK2/STAT3 信号通路在肺癌发生发展过程中所发挥的关键调控作用,靶向 JAK2/STAT3 信号通路治疗肺癌逐渐成为当前研究热点。目前,已有多项体外实验和临床前研究证实靶向 JAK2/STAT3 可有效抑制肺癌进展。例如,对 JAK2/STAT3 通路上游靶基因表达水平上的调控以抑制通路的激活,或是直接靶向作用于通路传导过程中的关键原件,以抑制或调控异常的通路信号传导。尽管这些治疗策略从 JAK2/STAT3 信号通路传导过程的不同阶段出发,但均旨在通过对异常的通路信号进行调控或阻断,以期抑制和改善肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭等肿瘤恶性生物学行为。

3.1 JAK2/STAT3 信号通路抑制剂

XIAO 等^[44]研究发现,抗 CD3 单克隆抗体 RO8191 能够对人类组织相容性抗原 13 (human minor histocompatibility antigen 13, HM13) 沉默所诱导的 JAK2/STAT3 信号通路以及 EMT 标志物的侵袭、增殖和表达产生影响。通过抑制 JAK2/STAT3 信

号通路,敲低 HM13 可抑制 NSCLC 细胞增殖、转移,肿瘤生长和肿瘤相关巨噬细胞 M2 极化。因此, HM13 可能是 NSCLC 的治疗靶点。LIU^[45]等发现,乌头苷元 A β -葡萄糖苷 (acovenosigenin A β -glucoside, AAG) 在 IL-6 驱动的 A549 和 H460 细胞中介导 JAK2-STAT3 通路,抑制细胞增殖,扰乱细胞周期进程,还在荷瘤裸鼠模型中通过靶向 GP130 抑制 JAK2-STAT3 通路及其下游基因,如 c-Myc、survivin、cyclin B1、CDK1、Bcl-2。故 AAG 在治疗 NSCLC 方面显示出广阔的潜力。另有研究^[46]发现,miR-4443 在肺癌细胞及组织中的过表达可抑制肌醇多磷酸 4-磷酸酶 I 型基因 (inositol polyphosphate-4-phosphatase type I, INPP4A) 和甲基转移酶样蛋白 3 (methyltransferase like 3, METLL3) 等靶基因表达并进一步调节 JAK2/STAT3 通路的激活,从而增加肿瘤细胞耐药性,并在 TGF- β 1 诱导的 EMT 以及 NSCLC 细胞的迁移和侵袭中发挥关键作用^[47]。因此,将 miR-4443 以适当的递送体系加以配合,可展现出对肺癌相关疾病治疗的高潜力价值。

3.2 JAK2 抑制剂

JAK2 的激活突变作为 JAK 靶向治疗或抗 PD1 免疫治疗的反应标志物也具有相当的潜力。LI 等^[48]对 932 例 NSCLC 临床病例的靶向下一代测序 (next-generation sequencing, NGS) 研究结果显示,有 9 例临床样本中发现 JAK2 p.V617F 体细胞突变,且遗传改变导致的 JAK2 扩张或丢失与 PD-L1 表达显著升高或降低相关,这表明激活的 JAK2 p.V617F 突变可能赋予 JAK 抑制剂和抗 PD1 免疫治疗敏感性。该研究证明了靶向 NGS 在 NSCLC 中的临床效用,并鉴定了 JAK2 和 JAK3 的激活突变,并通过对癌症遗传学、基因组学和药物基因组学数据的综合分析推断出具有临床意义。尽管这些突变在 NSCLC 中可能极为罕见,但对携带突变的患者可能会明显受益,同时其潜在的临床影响,也值得未来进一步研究。

3.3 STAT3 抑制剂

除了表达水平上的调控,STAT3 相关的小分子抑制剂也是目前临床研究的重要方向之一。W2014-S 是一种具有咪唑吡啶药效基团结构的 STAT3 信号转导的抑制剂。研究^[49]显示,W2014-S 可破坏 NSCLC 细胞中 STAT3 的二聚化,并可选择性抑制异常的 STAT3 信号转导;且 W2014-S 在小鼠模型中显著抑制 STAT3 异常激活的肺癌细胞的增殖、存活、迁移和侵袭,并明显抑制人 NSCLC 细胞异种移植物的生长。GUO 等^[50]研究发现,异隐丹参酮 (isocryptotanshinone, ICTS) 在 STAT3 通路调节中发挥显著抑制作用,ICTS 可诱导自噬液泡的积累以及 LC3 蛋白和自噬体的表达增加,进而促进

肺癌细胞 A549 的自噬和凋亡。肿瘤相关巨噬细胞 (tumour-associated macrophages, TAM) 浸润与肺癌进展和不良预后相关, 研究^[51]发现, TAM 分泌的 IL-6 可通过自分泌激活 JAK2/STAT3 通路, STAT3 作为转录因子激活 C/EBP β 的表达, 进一步促进 IL-6 的转录和表达, 形成 TAM 中 IL6-STAT3-C/EBP β -IL6 的正反馈回路。因此, IL6-STAT3-C/EBP β -IL6 信号级联反应可能是针对肺癌的潜在治疗靶点, 使用 IL-6 中和抗体可以部分抵消 TAM 对肺癌的促进作用。

4 结 语

JAK2/STAT3 信号通路在肺癌的发生、进展及转移过程中均发挥关键作用。研究^[52]显示, JAK2/STAT3 信号通路中涉及的相关分子在肺癌肿瘤细胞及组织中表达显著上调, 且能通过多途径促进癌细胞的增殖、迁移以及侵袭能力。这提示 JAK2/STAT3 信号通路分子有望成为新型治疗肺癌药物靶点。但目前, 其在肺癌中具体的分子机制尚未被完全阐明, 且基于 JAK2/STAT3 信号通路设计出来的多种干预靶点研究多以体外进行为主, 体内实验数据相对缺乏, 未来仍需要大量进行相关临床研究, 以获取足够的试验数据来支撑靶向 JAK2/STAT3 信号通路治疗肺癌的临床转化。

【参 考 文 献】

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] LEITER A, VELUSWAMY R R, WISNIVESKY J P. The global burden of lung cancer: current status and future trends[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(9): 624-639. DOI: 10.1038/s41571-023-00798-3.
- [3] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.
- [4] LI Y T, YAN B S, HE S M. Advances and challenges in the treatment of lung cancer[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115891[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37979378/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115891.
- [5] HARÐARDOTTIR H, JONSSON S, GUNNARSSON O, *et al.* Advances in lung cancer diagnosis and treatment-a review[J]. *Laeknabladid*, 2022, 108(1): 17-29. DOI: 10.17992/lbl.2022.01.671.
- [6] DESHPAND R, CHANDRA M, RAUTHAN A. Evolving trends in lung cancer: epidemiology, diagnosis, and management[J]. *Indian J Cancer*, 2022, 59(Supplement): S90-S105. DOI: 10.4103/ijc.IJC_52_21.
- [7] XUE C, YAO Q F, GU X Y, *et al.* Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 204[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37208335/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01468-7.
- [8] GUTTMAN-YASSKY E, IRVINE A D, BRUNNER P M, *et al.* The role of Janus kinase signaling in the pathology of atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(6): 1394-1404. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.07.010.
- [9] WANG L Y, YUKSELTEN Y, NUWAGABA J, *et al.* JAK/STAT signaling pathway affects CCR5 expression in human CD4+ T cells [J/OL]. *Sci Adv*, 2024, 10(12): ead10368[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38507500/>. DOI: 10.1126/sciadv.ad10368.
- [10] HORESH M E, MARTIN-FERNANDEZ M, GRUBER C, *et al.* Individuals with JAK1 variants are affected by syndromic features encompassing autoimmunity, atopy, colitis, and dermatitis[J/OL]. *J Exp Med*, 2024, 221(6): e20232387[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38563820/>. DOI: 10.1084/jem.20232387.
- [11] GU Y L, YU S Y, GU W J, *et al.* M2 macrophage infusion ameliorates diabetic glomerulopathy via the JAK2/STAT3 pathway in db/db mice[J/OL]. *Ren Fail*, 2024, 46(2): 2378210[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39090966/>. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2378210.
- [12] BECKMAN J D, DASILVA A, ARONOVICH E, *et al.* JAK-STAT inhibition reduces endothelial prothrombotic activation and leukocyte-endothelial proadhesive interactions[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(5): 1366-1380. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.01.027.
- [13] RAYCHAUDHURI S P, RAYCHAUDHURI S K. JAK inhibitor: introduction[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2023, 89(5): 688-690. DOI: 10.25259/ijdv1_8_2023.
- [14] KAMATA M, TADA Y. Optimal use of jak inhibitors and biologics for atopic dermatitis on the basis of the current evidence[J/OL]. *JID Innov*, 2023, 3(3): 100195[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37180768/>. DOI: 10.1016/j.xjidi.2023.100195.
- [15] RAYCHAUDHURI S P, SHAH R J, BANERJEE S, *et al.* JAK-STAT signaling and beyond in the pathogenesis of spondyloarthritis and their clinical significance[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2024, 26(6): 204-213. DOI: 10.1007/s11926-024-01144-x.
- [16] QI L, WANG S, GUO T, *et al.* Mechanism of Qingdai in alleviating acute lung injury by inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 11403-11417. DOI: 10.2147/JIR.S498299.
- [17] HUANG B, LANG X L, LI X H. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1023177[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36591515/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.1023177.
- [18] CHEN Z Y, CHEN W, HONG Z Q, *et al.* miR-618 suppresses the proliferation, invasion, and migration of non-small lung cancer via the JAK2/STAT3 axis[J/OL]. *J Cardiothorac Surg*, 2024, 19(1): 679[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39716199/>. DOI: 10.1186/s13019-024-03160-5.
- [19] XIN P, XU X Y, DENG C J, *et al.* The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972425/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106210.
- [20] CHEN B, NING K, SUN M L, *et al.* Regulation and therapy, the role of JAK2/STAT3 signaling pathway in OA: a systematic review [J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 67[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37208335/>.

- pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37013568/. DOI: 10.1186/s12964-023-01094-4.
- [21] HU Y M, DONG Z G, LIU K D. Unraveling the complexity of STAT3 in cancer: molecular understanding and drug discovery[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 23[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38245798/>. DOI: 10.1186/s13046-024-02949-5.
- [22] CHEN Q Z, HU Q Y, CHEN Y, *et al.* PRMT6 methylation of STAT3 regulates tumor metastasis in breast cancer[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 655[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37813837/>. DOI: 10.1038/s41419-023-06148-6.
- [23] MENGIE AYELE T, TILAHUN MUCHE Z, BEHAILE TEKLEMARIAM A, *et al.* Role of JAK2/STAT3 signaling pathway in the tumorigenesis, chemotherapy resistance, and treatment of solid tumors: a systemic review[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1349-1364. DOI: 10.2147/JIR.S353489.
- [24] ZHANG G A, HOU S, LI S Y, *et al.* Role of STAT3 in cancer cell epithelial-mesenchymal transition (Review) [J/OL]. *Int J Oncol*, 2024, 64(5): 48[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38488027/>. DOI: 10.3892/ijo.2024.5636.
- [25] LONG L, FEI X Y, CHEN L C, *et al.* Potential therapeutic targets of the JAK2/STAT3 signaling pathway in triple-negative breast cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1381251[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38699644/>. DOI: 10.3389/fonc.2024.1381251.
- [26] KOHAL R, BISHT P, GUPTA G D, *et al.* Targeting JAK2/STAT3 for the treatment of cancer: a review on recent advancements in molecular development using structural analysis and SAR investigations[J/OL]. *Bioorg Chem*, 2024, 143: 107095[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38211548/>. DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.107095.
- [27] ZHENG H M, TANG Y X, ZANG H J, *et al.* YWHAG promotes the progression of lung adenocarcinoma through the JAK2/STAT3 pathway[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 112[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40119332/>. DOI: 10.1186/s12935-025-03730-0.
- [28] YANG X L, LIU Z Q, ZHOU J W, *et al.* SPP1 promotes the polarization of M2 macrophages through the Jak2/Stat3 signaling pathway and accelerates the progression of idiopathic pulmonary fibrosis[J/OL]. *Int J Mol Med*, 2024, 54(4): 89[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39129313/>. DOI: 10.3892/ijmm.2024.5413.
- [29] TIAN J, HE Y M, ZHANG Z H, *et al.* miR-224-5p suppresses non-small cell lung cancer via IL6ST-mediated regulation of the JAK2/STAT3 pathway[J/OL]. *Thorac Cancer*, 2025, 16(2): e15516[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39840666/>. DOI: 10.1111/1759-7714.15516.
- [30] SONG Y, GUO J F, LAN P S, *et al.* Investigation of the pan-cancer property of FNDC1 and its molecular mechanism to promote lung adenocarcinoma metastasis[J/OL]. *Transl Oncol*, 2024, 44: 101953[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38593585/>. DOI: 10.1016/j.tranon.2024.101953.
- [31] GOMEZ-LARRAURI A, GANGOITI P, CAMACHO L, *et al.* Phosphatidic acid stimulates lung cancer cell migration through interaction with the LPA1 receptor and subsequent activation of MAP kinases and STAT3[J/OL]. *Biomedicines*, 2023, 11(7): 1804[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37509443/>. DOI: 10.3390/biomedicines11071804.
- [32] WU Y, LIU C, NIU Y X, *et al.* Procyanidins mediates antineoplastic effects against non-small cell lung cancer via the JAK2/STAT3 pathway[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(5): 2023-2035. DOI: 10.21037/tcr-20-3018.
- [33] HUO S F, SHANG W L, YU M, *et al.* STEAP1 facilitates metastasis and epithelial-mesenchymal transition of lung adenocarcinoma via the JAK2/STAT3 signaling pathway[J/OL]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6): BSR20193169[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515474/>. DOI: 10.1042/BSR20193169.
- [34] SHI J D, FENG J J, XIE J, *et al.* Targeted blockade of TGF- β and IL-6/JAK2/STAT3 pathways inhibits lung cancer growth promoted by bone marrow-derived myofibroblasts[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8660[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819126/>. DOI: 10.1038/s41598-017-09020-8.
- [35] XIONG J, ZHANG X X, ZHANG Y, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor mediates Jak2/STAT3 signaling for non-small cell lung cancer stem cell maintenance[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2020, 396(1): 112288[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941808/>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112288.
- [36] 邹诗施, 李宁, 张天宇, 等. 肿瘤代谢标志物在肺癌液体活检中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2024, 27(2): 126-132. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2023.106.29.
- [37] FAN J Q, XU G X, CHANG Z B, *et al.* miR-210 transferred by lung cancer cell-derived exosomes may act as proangiogenic factor in cancer-associated fibroblasts by modulating JAK2/STAT3 pathway[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(7): 807-825. DOI: 10.1042/CS20200039.
- [38] JIN Y, KANG Y L, WANG M H, *et al.* Targeting polarized phenotype of microglia via IL6/JAK2/STAT3 signaling to reduce NSCLC brain metastasis[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 52[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35194016/>. DOI: 10.1038/s41392-022-00872-9.
- [39] WANG L N, ZHANG Z T, WANG L, *et al.* TGF- β 1/SH2B3 axis regulates anoikis resistance and EMT of lung cancer cells by modulating JAK2/STAT3 and SHP2/Grb2 signaling pathways[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 472[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35589677/>. DOI: 10.1038/s41419-022-04890-x.
- [40] JIANG R C, WANG X Y, JIN Z L, *et al.* Association of nuclear PIM1 expression with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer*, 2016, 7(3): 324-334. DOI: 10.7150/jca.13422.
- [41] JIN X Y, SHANG B, WANG J R, *et al.* Farnesoid X receptor promotes non-small cell lung cancer metastasis by activating Jak2/STAT3 signaling via transactivation of IL-6ST and IL-6 genes[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2): 148[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38360812/>. DOI: 10.1038/s41419-024-06495-y.
- [42] GONG Z X, CHEN X Y, ZHANG Y C, *et al.* LncRNA GATA6-AS1 inhibits the progression of non-small cell lung cancer via repressing microRNA-543 to up-regulating RKIP[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 9327-9338. DOI: 10.2147/CMAR.S254184.
- [43] XU Y J, JIN J, XU J W, *et al.* JAK2 variations and functions in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317711140[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28639892/>. DOI: 10.1177/1010428317711140.

- [44] XIAO D S, ZHU H B, XIAO X. Knockdown of HM13 inhibits metastasis, proliferation, and M2 macrophage polarization of non-small cell lung cancer cells by suppressing the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2025, 197(1): 570-586. DOI: 10.1007/s12010-024-05054-7.
- [45] LIU Z, WANG Q L, CHI Y, *et al.* Acovenosigenin A β -glucoside mediates JAK2-STAT3 signaling pathway by targeting GP130 in A549 and H460 cells based on integrative analysis of transcriptome and proteome and biological verification[J/OL]. *Bioorg Chem*, 2024, 151: 107633[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39003941/>. DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.107633.
- [46] ZHANG W G, QIAO B, FAN J L. Overexpression of miR-4443 promotes the resistance of non-small cell lung cancer cells to epirubicin by targeting INPP4A and regulating the activation of JAK2/STAT3 pathway[J]. *Pharmazie*, 2018, 73(7): 386-392. DOI: 10.1691/ph.2018.8313.
- [47] MAO Y N, SHEN J Z, WU Y C, *et al.* Aberrant expression of microRNA-4443 (miR-4443) in human diseases[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(6): 14770-14779. DOI: 10.1080/21655979.2022.2109807.
- [48] LI S D, MA M, LI H, *et al.* Cancer gene profiling in non-small cell lung cancers reveals activating mutations in JAK2 and JAK3 with therapeutic implications[J/OL]. *Genome Med*, 2017, 9(1): 89[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29082853/>. DOI: 10.1186/s13073-017-0478-1.
- [49] ZHENG Q Y, DONG H, MO J S, *et al.* A novel STAT3 inhibitor W2014-S regresses human non-small cell lung cancer xenografts and sensitizes EGFR-TKI acquired resistance[J]. *Theranostics*, 2021, 11(2): 824-840. DOI: 10.7150/thno.49600.
- [50] GUO S H, LUO W W, LIU L J, *et al.* Isocryptotanshinone, a STAT3 inhibitor, induces apoptosis and pro-death autophagy in A549 lung cancer cells[J]. *J Drug Target*, 2016, 24(10): 934-942. DOI: 10.3109/1061186X.2016.1157882.
- [51] HU Z Y, SUI Q H, JIN X, *et al.* IL6-STAT3-C/EBP β -IL6 positive feedback loop in tumor-associated macrophages promotes the EMT and metastasis of lung adenocarcinoma[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 63[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38424624/>. DOI: 10.1186/s13046-024-02989-x.
- [52] DU W W, TANG H C, LEI Z, *et al.* miR-335-5p inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer *via* ROCK1[J/OL]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 225[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31638991/>. DOI: 10.1186/s12931-019-1184-x.

[收稿日期] 2025-02-13

[修回日期] 2025-04-25

[本文编辑] 向正华