

JAK/STAT 信号通路在结直肠肿瘤中的研究进展*

李思琪^{1#} 罗惠珊² 潘昱玉¹ 樊琬秀¹ 钟彩玲^{3&}

广州中医药大学¹(510405) 中山大学²(510275) 广州中医药大学第二附属医院脾胃病科³(510120)

摘要 结直肠癌是全球和我国的高发恶性肿瘤,结直肠腺瘤是其重要的癌前病变。JAK/STAT 信号通路作为细胞内关键信号转导枢纽,通过调控细胞增殖、分化、免疫应答和代谢重编程,参与结直肠肿瘤的发生、恶变。本文系统综述了 JAK/STAT 信号通路的组成、生物学功能,重点阐明其在结直肠腺瘤-癌序列进展、肠道菌群-通路相互作用、肿瘤微环境免疫抑制中的核心机制,同时总结该通路靶向药物的临床试验进展和临床转化价值,并分析当前研究的核心挑战、未来方向,以期为结直肠肿瘤的早期筛查、个体化精准治疗提供新思路。

关键词 结直肠肿瘤; 癌前病变; JAK/STAT 信号通路; 肠道菌群

Advances in JAK/STAT Signaling Pathway in Colorectal Neoplasms LI Siqui¹, LUO Huishan², PAN Zhaoyu¹, FAN Longxiu¹, ZHONG Cailing³. ¹Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405); ²Sun Yat-sen University, Guangzhou (510275); ³Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510120)

Correspondence to: ZHONG Cailing, Email: TCMzhongcailing@163.com

Abstract Colorectal cancer is a highly prevalent malignant tumor worldwide and in China, and colorectal adenoma serves as its critical precancerous lesion. As a core intracellular signal transduction hub, the JAK/STAT signaling pathway participates in the initiation and malignant transformation of colorectal neoplasms by regulating cell proliferation, differentiation, immune response and metabolic reprogramming. This article systematically reviewed the composition and biological functions of the JAK/STAT signaling pathway, with emphasis on elucidating its central mechanisms in the progression of the colorectal adenoma-carcinoma sequence, the crosstalk between gut microbiota and this pathway, and immunosuppression within the tumor microenvironment. The clinical trial progress and translational value of targeted agents against this pathway were also summarized, and the major challenges and future research directions were analyzed, aiming to provide novel strategies for early screening and individualized precision therapy of colorectal neoplasms.

Key words Colorectal Neoplasms; Precancerous Lesions; JAK/STAT Signaling Pathway; Gut Microbiota

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球最常见的三大恶性肿瘤之一,其发病率仅次于肺癌,居全球癌症死因第二位。2022 年全球新增 CRC 193.1 万例,死亡 93.5 万例(占全球癌症死亡总数的 9.4%),其中亚洲占比较高,分别占全球病例的 52.3% 和死亡人数的 54.2%,而我国又占亚洲 CRC 新发病例总数的 45%^[1-2]。近年研究结果表明,Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路的异常激活与结直肠腺瘤的发生、癌变、转移进展、治疗抵抗密切相关^[3]。随着单细胞测序、空间转录组学、磷酸化蛋白质组学等技术

的发展,人们对 JAK/STAT 信号通路在 CRC 中的网络调控和临床转化价值有了更深入的认识。本文通过检索国内外最新研究进展,系统综述 JAK/STAT 信号通路的组成、生物学功能、参与结直肠肿瘤发生、恶变的机制,并总结其临床转化价值,为结直肠肿瘤的早期筛查、精准治疗提供新思路。

一、JAK/STAT 信号通路

1. JAK/STAT 信号通路的组成(表 1):JAK/STAT 信号通路是由非受体型蛋白酪氨酸激酶 JAK 和 STAT 组成的经典细胞内信号通路。在哺乳动物中,JAK 家族由 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 组成,该通路在免疫系统中具有重要调控作用,影响免疫细胞的功能、疾病病因和治疗干预策略^[4-7]。JAK1、JAK2 和 TYK2 具有广泛的组织表达谱,参与多种细胞因子的信号转导。JAK3 主要在骨髓、淋巴系统、内皮细胞和血管平滑肌细胞中表达,具有高度选择性,专门结合受体共有的 γ 链,从而特异性介导多种细胞因子[如白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-4、IL-7]的信号转导,在维持淋巴细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2025.09.007

*基金项目:广州市科技计划项目(2025A03J0781, 2025A03J4058);广东省中医院国家自然科学基金培育专项(YN2025GZR54);广东省中医院慢病管理专项资助(YN2024MB005);广东省中医药防治慢性病重点实验室

[#]Email: 2284038115@qq.com

[&]本文通信作者, Email: TCMzhongcailing@163.com

发育和功能中发挥不可替代的作用。其他 JAK 家族成员则分布于各种组织中,每个 JAK 激酶均包含 7 个同源结构域(JH1~7),这些结构域对其发挥功能至关重要^[8-9]。

STAT 蛋白是一类能与 DNA 中干扰素(interferon, IFN)刺激反应元件相结合、促进 I 型 IFN 转录的因子,其家族成员包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6 七个成员^[10-13]。这些蛋白质由 750~900 个氨基酸组成,包含多个功能域。从 N 端到 C 端依次排列的功能域包括 N 端结构域、卷曲螺旋结构域、DNA 结合结构域、连接结构域、SH2 结构域和转录激活结构域,每个结构域在 STAT 蛋白的功能调控中发挥独特作用。

JAK/STAT 信号通路在细胞增殖、分化、凋亡、免疫调节、肿瘤形成等多种细胞过程中发挥重要作用^[14]。该通路的激活通常由细胞因子、IFN、IL、生长因子等外源性信号触发。这些信号与细胞膜上的特定受体结合,诱导受体二聚化,激活与之结合的 JAK 激酶。激活的 JAK 激酶通过磷酸化受体上的酪氨酸残基,招募带有 SH2 结构域的 STAT 蛋白。STAT 蛋白被磷酸化后形成二聚体,随后转位进入细胞核,结合至特定的 DNA 序列,调控靶基因的转录^[15]。

此外,JAK/STAT 信号通路还存在多种调控机制。细胞内存在多种负调控因子,包括细胞因子信号抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)家族、蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatases, PTP)、活化 STAT 蛋白抑

制因子(protein inhibitor of activated STAT, PIAS)等,可通过不同方式抑制 JAK/STAT 信号通路的过度激活,以维持细胞内信号稳态^[16-17]:①SOCS 家族可通过与 JAK 激酶结合或抑制 STAT 蛋白的磷酸化负向调控 JAK/STAT 信号通路;②PIAS 蛋白可与 STAT 蛋白结合,抑制其 DNA 结合活性和转录激活功能;③PTP 蛋白(如 SHP-1 和 SHP-2)能去除 JAK 和 STAT 蛋白上的磷酸基团,逆转其活化状态,有效终止信号转导过程。

上述调控机制使 JAK/STAT 信号通路在正常生理状态下能够精确调节细胞功能,而当调控机制出现异常时,则可能导致信号通路的持续激活或过度抑制,进而引发包括癌症在内的多种疾病。

2. JAK/STAT 信号通路的生物学作用:JAK/STAT 信号通路是细胞内重要的信号转导通路,主要介导细胞因子、生长因子、激素等细胞外信号向细胞核内的传递,通过调控靶基因表达影响细胞功能。JAK/STAT 信号通路的激活涉及多种细胞因子和生长因子,这些因子通过与细胞表面特异性受体结合,启动一系列磷酸化反应,最终导致 STAT 转录因子的激活和核转位,从而调控基因表达^[15]。

JAK/STAT 信号通路是诸多生物学过程如细胞生长、分化、免疫应答等过程中的关键环节,同时也是免疫系统的核心信号转导通道,几乎参与所有免疫细胞(T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、树突细胞等)的活化、分化和功能调控^[18]。STAT1 作为 JAK/STAT 信号通路的关键转录因子之一,可促进主要组

表 1 JAK/STAT 信号通路的核心组成和调控机制

成员/类型	结构特征	分布和功能	调控机制	参考文献
JAK 激酶家族				
JAK1、JAK2、TYK2	7 个同源结构域(JH1~7) JH1:激酶域 JH2:伪激酶域	广泛表达于各类组织,介导细胞因子/生长因子信号转导	与受体结合后激活,通过酪氨酸磷酸化传递信号	[4-7]
JAK3	同源结构域(JH1~7)	限制性表达:骨髓、淋巴系统、内皮细胞、血管平滑肌细胞	特异性介导 IL-2、IL-4、IL-7 等细胞因子信号	[8-9]
STAT 转录因子				
STAT1~4、STAT5A/B、STAT6	750~900 个氨基酸 N 端→C 端:N 端结构域、卷曲螺旋结构域、DNA 结合结构域、连接结构域、SH2 结构域、转录激活结构域	广泛表达于细胞质 SH2 结构域识别磷酸化酪氨酸,介导二聚化和核转位	被 JAK 磷酸化后形成同/异源二聚体,入核结合 DNA(如 GAS 元件),调控靶基因转录	[10-13]
激活机制				
细胞因子受体	跨膜受体(如 IFN- γ 受体、IL-6 受体)	细胞膜定位 胞外域结合配体(IFN/IL/GF),胞内结合域结合 JAK	配体结合→受体二聚化→JAK 相互磷酸化→激活 STAT	[14-15]
负调控因子				
SOCS 家族(SOCS1~7)	SH2 结构域+SOCS 盒	诱导性表达 核心功能:抑制 JAK 激酶活性、阻断 STAT 募集	结合 JAK 或受体磷酸化位点,促进蛋白酶体降解信号复合物	[16-17]
PTP(SHP-1/2)	催化结构域	广泛表达于胞质 核心功能:去磷酸化 JAK/STAT	移除 JAK/STAT 酪氨酸磷酸基团,终止信号转导(如 SHP-1 负调控造血细胞通路)	[16-17]
PIAS 家族(PIAS1/3/x)	RING 域+SAP 结构域	核定位 核心功能:抑制 STAT-DNA 结合	/	[16-17]

注:JAK 为 Janus 激酶;STAT 为信号转导与转录激活因子;IL 为白细胞介素;IFN 为干扰素;GF 为生长因子;SOCS 为细胞因子信号抑制因子;PTP 为蛋白酪氨酸磷酸酶;PIAS 为活化 STAT 蛋白抑制因子;“/”为未提及

织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I类和II类分子的表达,通过增强抗原呈递水平,进一步提高机体免疫细胞对肿瘤细胞的识别、攻击能力^[19]。此外,JAK/STAT信号通路对控制细胞周期、分化相关基因以及多种细胞的增殖、分化等均有重要作用。例如,STAT3可转录激活细胞周期蛋白D1(cyclin D1)和survivin,加速G1/S期转换从而驱动细胞增殖^[20]。长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)RP11-468E2.5与STAT5和STAT6相互作用,其表达上调可降低这些蛋白的磷酸化水平,诱导G1/G0期阻滞、细胞凋亡等^[21]。该通路还是炎症信号传递的核心,既参与促炎反应,还可通过负反馈调节炎症强度。有研究表明,IFN- γ 激活JAK1/STAT1轴,可诱导Bcl3高表达,促进IL-8释放;而JAK2/STAT1信号通路通过上调糖酵解限速酶PFKFB3,驱动巨噬细胞M1型极化,增加TNF- α 分泌,参与促炎反应^[22]。而在炎症负反馈调节中,SOCS3作为JAK/STAT信号通路的关键负调节因子,可通过多种途径抑制促炎细胞因子介导的信号转导^[23]。

由此可见,JAK/STAT信号通路的异常激活(如基因突变、持续磷酸化等)是多种肿瘤的驱动因素,通过促进细胞无限增殖、抑制细胞凋亡和增强细胞侵袭转移能力而发挥致癌作用^[24-25]。

二、JAK/STAT信号通路在CRC及其癌前病变中的作用

在结直肠肿瘤中,JAK/STAT信号通路的激活模式多样且复杂。多种因素可导致该通路的异常激活,进而促进CRC癌前病变的发生、癌变和侵袭转移(表2)。

1. 诱导CRC及其癌前病变的发生:在肠道干细胞的研究所^[26]中,富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5(leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5, LGR5)⁺干细胞的稳态和功能对维持肠上皮完整性至关重要;IL-22通过诱导LGR5⁺干细胞中STAT3磷酸化,促进肠上皮再生,有助于组织损伤后的自我修复。然而,STAT3过度激活可能导致细胞增殖失控,进而诱导癌前病变的形成。在结肠炎相关CRC模型中,抑制STAT3活性可减轻其对肿瘤内免疫细胞杀伤活性的抑制,从而减少肿瘤数量和大小,表明STAT3在CRC发生和恶变中起着关键作用^[27]。

表观遗传调控在此过程中也发挥关键作用。SOCS3作为JAK/STAT信号通路的关键负反馈调节因子,通过抑制JAK/STAT信号通路活性而发挥抑癌作用。在血液系统肿瘤中,SOCS3启动子高甲基化可导致其表达沉默,进而驱动JAK/STAT信号通路持续的异常激活^[28]。在CRC中同样存在这一表观遗传调控机制。通过对124例CRC及其癌旁组织进行分析发现,CRC组织SOCS3甲基化水平显著升高,且与SOCS3表达水平呈显著负相关;该甲基化可解除SOCS3对JAK/STAT信号通路的负向调控,介导通路的持续激活,进而驱动CRC发生和恶性进展。临床分析证实,SOCS3高甲基化与CRC低分化、高TNM分期等侵袭性表型显著相关,是患者不良预后的独立危险因素;体外去甲基化干预可恢复

SOCS3表达、抑制JAK/STAT信号通路活化,反向验证了这一调控机制^[29]。

2. 驱动肿瘤细胞增殖、凋亡逃逸:有研究表明,在STAT3的转录激活过程中,帽甲基转移酶1(cap methyltransferase 1, CMTR1)也发挥了重要作用。基于癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库探索和人体组织微阵列分析发现,CMTR1在CRC组织中的表达水平显著高于邻近正常组织。CMTR1敲低在体外和体内均可显著抑制细胞增殖和致瘤性,而CMTR1过表达与CRC患者的不良预后相关。机制上,CMTR1通过招募RNA聚合酶II至STAT3启动子区的转录起始位点,增强STAT3的转录活性,进而上调STAT3靶基因表达,促进细胞增殖和癌症进展。此外,CMTR1敲低可通过增加CD8⁺T细胞向肿瘤微环境的浸润,增强程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)阻断免疫疗法的疗效^[30]。

在CRC发展过程中,代谢重编程是另一关键特征。癌细胞通常会经历一种称为Warburg效应的代谢转变,即从氧化磷酸化转向有氧糖酵解。这种转变促进肿瘤细胞的快速增殖和凋亡逃逸^[31]。在此过程中,JAK/STAT3信号轴通过上调己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)显著增强糖酵解活性。这种增强的糖酵解不仅为癌细胞快速增殖提供能量,还促进了生物大分子合成,从而支持肿瘤的持续生长和发展^[32]。

此外,STAT3在CRC免疫抑制微环境的形成中扮演核心驱动角色。STAT3可直接结合程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)启动子,或通过IFN- γ /IFNGR1/IRF1等信号轴诱导PD-L1高表达,从而触发肿瘤细胞对CD8⁺T细胞免疫监视的抑制,显著促进肿瘤的免疫逃逸^[33]。

在CRC研究中,环状RNA(circular RNA, circRNA)作为重要的非编码RNA,可通过JAK/STAT信号通路参与CRC的发生、发展^[34]。LncRNA RP11-468E2.5也可通过JAK/STAT信号通路影响CRC的生物学行为,其通过靶向STAT5和STAT6抑制JAK/STAT信号通路,从而抑制CRC细胞增殖并促进细胞凋亡^[21]。

3. 参与侵袭转移:在CRC的侵袭和转移过程中,上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是癌细胞获得迁移和侵袭能力的关键生物学过程。STAT3通过诱导Snail、ZEB1等转录因子表达,削弱上皮细胞之间的连接,从而促进EMT的发生,增强癌细胞的迁移能力^[35]。胡椒碱可通过抑制STAT3/Snail介导的EMT,显著抑制CRC细胞迁移和侵袭能力,进一步支持STAT3在EMT中的关键作用^[36]。

因此,抑制EMT有助于控制肿瘤侵袭转移,同时促进细胞凋亡。在CRC特异性调控网络中,负向调控因子(如抑癌lncRNA FAM30A)主要通过阻断JAK/STAT信号通路来抑制EMT进程。FAM30A在CRC中的表达水平较低,其过表达可显著降低CRC细胞的增殖、侵袭和迁移能力,同时提高细胞凋亡率^[37]。

肿瘤微环境的重塑不仅赋予肿瘤细胞侵袭能力,还可与 EMT 形成恶性循环,最终导致 CRC 发生远处转移(如肝转移、肺转移等)。肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblasts, TAFs)是肿瘤微环境中的关键成分之一,通过分泌多种因子促进癌细胞侵袭和转移。其中,转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 1 是 TAFs 分泌的重要细胞因子,可激活 STAT3 信号通路,从而上调基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达和活性^[38]。MMP9 是一种能够降解细胞外基质和基底膜的酶,其受 STAT3 诱导后上调有助于癌细胞突破基底膜屏障,进而侵入周围组织并形成转移灶^[39]。

4. 肠道菌群与 JAK/STAT 信号通路的相互作用:肠道菌群作为 CRC 的重要致病因素,其菌群结构和代谢产物与 JAK/STAT 信号通路存在密切的双向调控关系。在病理状态下,肠道微生态失调可产生多种促癌代谢产物或释放细菌抗原,直接或间接激活 JAK/STAT 信号通路。例如,具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)侵入肠上皮细胞后,可直接结合宿主 RNA 解旋酶 DHX15;而 DHX15 启动子区存在 STAT3 结合位点,可被活化的 STAT3 转录上调,形成“具核梭杆菌-DHX15-STAT3”正反馈环路,最终驱动 CRC 的恶性进展^[40]。更为关键的是,菌群特异性代谢产物在这一网络中发挥核心作用。由脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、大肠埃希菌(*Escherichia coli*)等产生的肠道菌群代谢物 4-羟基苯乙酸(4-hydroxybenzeneacetic acid, 4-HPA)可特异性激活宿主细胞中 JAK2/STAT3 信号通路并上调 CXC 基序趋化因子配体 3(CXC motif chemokine ligand 3, CXCL3)表达,驱动免疫抑制性多形核髓系来源抑制细胞(polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells, PMN-MDSCs)在肿瘤微环境中的蓄

积,进而抑制 CD8⁺ T 细胞功能,促进 CRC 免疫逃逸^[41]。

另一方面,有益菌群及其代谢产物则可通过抑制该通路发挥抑癌作用。肠道微生物发酵膳食纤维产生的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs),如丁酸盐,被证实可通过多种机制显著下调促炎因子(如 IL-6)的分泌,从而抑制 IL-6/JAK/STAT3 信号轴的过度活化,保护肠上皮屏障并抑制肿瘤细胞增殖^[42]。除上述机制外,菌群代谢产物如次级胆汁酸、色氨酸代谢物等,也被证实可通过调控 JAK/STAT 信号通路参与 CRC 进程。这种菌群代谢物与 JAK/STAT 信号通路的交互作用不仅揭示了 CRC 发生的新维度机制,也为通过调节肠道菌群协同 JAK/STAT 抑制剂治疗 CRC 提供了重要的理论依据。

三、JAK/STAT 信号通路的临床转化应用

1. 诊断和预后:在 JAK/STAT 信号通路关键基因的相关研究中,白细胞介素-6 信号转导因子(interleukin-6 signal transducer, IL6ST)和 CXCL9 被认为是 CRC 中重要的差异表达基因。研究发现,IL6ST 过表达可显著提高 p-STAT3 水平、细胞活力、黏附率和迁移能力,并抑制细胞凋亡,但对细胞周期无显著影响。进一步分析显示,IL6ST 与肿瘤大小、分化、分期和侵袭性相关,而 CXCL9 则与细胞分化程度、淋巴结转移、肿瘤远处转移和侵袭显著相关^[43]。

有研究^[44]通过孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析识别出 CRC 中与 JAK/STAT 信号通路相关的 5 个预后基因(分别为 ANK3、F5、FAM50B、KLHL35、MPP2),并构建了一个新的预后模型。结果显示 MPP2 对细胞周期通路的激活作用最为显著,而 ANK3 在细胞凋亡中的抑制作用最为显著。该模型在 CRC 患者预后的预测中表现出优越的准确性,并可能为个体化免疫治疗提供指导。

表 2 JAK/STAT 信号通路关键分子在结直肠癌中的功能和临床意义

分子类别	关键分子	生物学功能	临床病理关联	检测技术/应用	参考文献
核心信号基因	IL6ST	过表达提高 p-STAT3 水平,增强细胞活力、黏附和迁移,抑制凋亡	与肿瘤大小、分化、分期、侵袭呈正相关	免疫组化评分	[43]
	CXCL9	趋化因子,募集免疫细胞	与肿瘤分化、淋巴结转移、远处转移、侵袭显著相关	多色免疫荧光	[43]
预后基因	ANK3、MPP2	ANK3 显著抑制细胞凋亡, MPP2 显著激活细胞周期	预测患者预后,指导个体化免疫治疗	孟德尔随机化分析	[44]
STAT 转录因子	STAT3/STAT5B	低表达与更好的预后相关,与免疫检查点 CD244/KDR 共表达	预后保护因子	组织芯片+生存分析	[45]
空间异质性标志	STAT3(侵袭前沿富集)	与癌症干细胞共定位,驱动局部浸润	原发/转移灶干细胞富集与侵袭性呈正相关	空间转录组学	[46]
非编码 RNA	circSPARC	ceRNA 机制吸附 miR-485-3p,激活 JAK2/STAT3	早期腺瘤筛查,与淋巴结转移、TNM 晚期呈正相关	血浆外泌体测序	[47]
代谢酶	HK2	糖酵解关键酶,激活 JAK2/STAT3	可预测患者预后不良,与 PD-L1 表达正相关	qPCR/免疫组化	[32]
菌群代谢物	4-HPA	激活 JAK2/STAT3 并上调 CXCL3,驱动 PMN-MDSCs 蓄积,抑制 CD8 ⁺ T 细胞	晚期水平升高,与免疫治疗耐药相关	/	[41]

注:JAK 为 Janus 激酶;STAT 为信号转导与转录激活因子;IL6ST 为白细胞介素-6 信号转导因子;CXCL 为 CXC 基序趋化因子配体;ceRNA 为竞争性内源 RNA;HK2 为己糖激酶 2;PD-L1 为程序性死亡受体配体 1;4-HPA 为 4-羟基苯乙酸;PMN-MDSCs 为多形核髓系来源抑制细胞;“/”为未提及

STAT3 和 STAT5B 在 CRC 中的表达水平较低,作为预后生物学标志物和新型免疫治疗靶点具有巨大潜力。两者在 CRC 主要细胞类型中广泛表达,并与免疫检查点 CD244 和 KDR 相关联^[45]。此外,随着空间转录组学的快速发展,发现在 CRC 原发灶和转移性肝组织中,STAT3 在肿瘤侵袭前沿的边缘区富集,且 CRC 癌症干细胞的显著富集与肿瘤侵袭性密切相关,这为靶向 STAT3 局部治疗策略的研发提供了全新视角^[46]。

非编码 RNA 标志物 circSPARC 可通过竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 机制吸附 miR-485-3p,解除对 JAK2 的抑制,激活 STAT3 磷酸化。CircSPARC 在血浆中的表达水平显著升高,适用于早期腺瘤筛查,且与淋巴结转移和 TNM 晚期呈正相关,沉默 circSPARC 后可抑制小鼠模型转移灶形成^[47]。

HK2 作为糖酵解的关键酶,通过激活 JAK2/STAT3 信号通路促进 CRC 增殖和转移。HK2 高表达患者的预后更差,且与 PD-L1 等免疫检查点表达正相关^[32]。由脆弱拟杆菌等产生的菌群代谢物 4-HPA,可激活 JAK2/STAT3 通路并上调 CXCL3,驱动 PMN-MDSCs 在肿瘤微环境中蓄积,抑制 CD8⁺ T 细胞功能。该代谢物在晚期 CRC 患者组织中的表达水平升高,且与免疫治疗耐药密切相关^[41]。

2. 靶向治疗:目前,基于 JAK/STAT 信号通路的 CRC 靶向治疗主要使用 JAK 抑制剂和 STAT3 抑制剂对该通路直接进行抑制。一项研究^[48]表明,芦可替尼(ruxolitinib)作为一种 JAK 抑制剂,在 CRC 细胞株中可通过作用于 JAK1/2-STAT1 靶点,下调髓系细胞白血病-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1) mRNA 和蛋白表达水平,使 Bak 触发 CRC 细胞凋亡。此外,芦可替尼还能显著抑制 JAK/STAT 信号通路的活性,通过降低 STAT3 磷酸化水平来诱导细胞凋亡。这些作用机制使芦可替尼成为一种潜在的抗 CRC 治疗药物。

纳布卡辛(napabucasin)是一种新型 STAT3 抑制剂,能够有效靶向肿瘤干细胞中的 STAT3,从而抑制其自我更新能力。有研究指出,纳布卡辛通过抑制 STAT3 磷酸化,阻断其 DNA 结合能力,并下调与抗凋亡相关基因(如 MCL-1 和 c-Myc)的表达,从而发挥抗肿瘤作用^[49]。此外,研究^[50]发现,CRC 模型中蟾毒灵(bufalin)、单端孢菌素(trichothecin)等化合物也可通过抑制 STAT3 信号通路,有效逆转癌症相关成纤维细胞介导的 CRC 转移。

为增强 CRC 治疗效果,临床通常采用联合治疗的策略。研究表明,JAK/组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)双重抑制剂与瑞戈非尼(regorafenib)联合使用不仅能够显著抑制肿瘤生长和转移,还可减少瑞戈非尼引起的毒性反应^[51]。这种联合治疗策略通过同时抑制 JAK 和 HDAC 的活性,增强抗肿瘤效果,并在临床前模型中显示出良好的疗效和安全性。巴多昔芬(bazedoxifene)通过与 gp130 受体直接相互作用来抑制 IL-6 和 IL-11 介导的 STAT3 信号转导,从而抑制肿瘤生长。巴多昔芬联合治疗则可与 SMAC 模拟物和化疗相

结合,促进 CRC 肿瘤细胞凋亡^[52]。此外,JAK1/2 抑制剂与抗 PD-1 疗法联合使用能增加 CD8⁺ T 细胞浸润,改善免疫系统对肿瘤的识别和攻击能力,并提高 T 细胞效应功能,从而增强抗肿瘤免疫反应。这种协同作用不仅可提高治疗有效性,还可能减少单一疗法耐药性的发生^[53]。

中药复方在 CRC 治疗和结直肠癌腺瘤术后复发预防中的作用已引起广泛关注。某些中药复方可通过调节肠道微生物群抑制 CRC 的发生、发展。薏苡附子白姜散能通过重塑肠道微生物群并抑制调节性 T 细胞的生成,改善 Apc^{Min/+} 小鼠的 CRC 进程^[54]。三子方也被证实可通过改善肠道菌群失调和调节肠道代谢来预防和治疗结直肠癌^[55]。

此外,中药复方还通过多靶点、多途径的方式发挥对结直肠癌的预防和治疗作用。健脾利湿解毒颗粒通过特异性调节 IL-6/JAK/STAT3 信号通路中的关键蛋白 IL-6、JAK1、JAK2 和 STAT3,抑制该信号通路及其负反馈环路,从而显著抑制结直肠癌术后复发^[56]。黄连素在预防结直肠癌复发方面具有显著疗效,系统评价和 meta 分析已证实其可有效降低结直肠癌复发率^[57]。调肠消瘤汤颗粒已被用于评估在结直肠癌术后复发预防中的效果和安全性^[58]。这些研究进一步支持了中药复方在结直肠癌术后复发预防中的潜在应用价值。

在临床转化层面,除上述临床前和中药基础研究外,目前全球已有多款靶向 JAK/STAT 信号通路的特异性抑制剂进入 CRC 临床试验阶段。这些临床试验正在积极探索其单药或与化疗、靶向治疗和免疫检查点抑制剂联用的临床疗效和安全性。目前在 CRC 领域具有代表性的 JAK/STAT 信号通路抑制剂临床试验进展见表 3。

四、挑战和展望

JAK/STAT 信号通路作为 CRC 发生、发展的核心调控网络,其分子机制和临床转化价值已得到广泛验证。然而,当前仍存在部分研究争议和机制空白。基于此,梳理其核心挑战并提出解决思路,对推动该通路靶向治疗的精准化至关重要。

1. 核心挑战:JAK/STAT 信号通路靶向治疗的首要瓶颈是靶向选择性不足。STAT 家族成员的功能具有显著细胞背景依赖性,特别是 STAT3 在 CRC 中扮演着经典的“双刃剑”角色:在生理状态下,STAT3 负责维持肠道免疫和上皮稳态;但在慢性炎症刺激下,STAT3 发生病理性活化,驱动炎-癌转化过程。传统泛抑制 STAT3 功能的策略往往破坏正常的肠道生理稳态,并影响免疫细胞的基础活性(如抗原呈递),极易引发严重的全身不良反应。同时,现有 JAK 抑制剂多为泛靶点类型,无法区分介导肿瘤信号与调控免疫功能的 JAK 亚型,全身性给药易引发免疫相关不良反应,甚至导致部分患者肿瘤进展^[24]。这是长期以来限制 JAK/STAT 信号通路抑制剂在 CRC 中临床转化的核心瓶颈。

然而,最新研究发现 STAT3 存在功能截然相反的剪接亚型,为亚型特异性靶向药物研发提供了新方向。研究表明,

表 3 JAK/STAT 信号通路抑制剂在结直肠癌中的临床试验汇总表

药物名称	靶点	治疗方案	疾病阶段/适应证	试验阶段	注册号	主要终点	当前状态/结果
纳布卡辛	STAT3(干细胞通路抑制剂)	联合 FOLFIRI 化疗	既往治疗过的转移性结直肠癌	3 期	NCT02753127	总生存期	已完成;评估总生存期和无进展生存期获益
TTI-101	STAT3(口服抑制剂)	单药治疗	晚期实体瘤(含结直肠癌)	1 期	NCT03195699	安全性、最大耐受剂量	已完成/进行中;评估安全耐受剂量和初步疗效
芦可替尼	JAK1/2	联合曲美替尼(MEK 抑制剂)	RAS 突变的晚期结直肠癌、胰腺癌	1b 期	NCT04303403	安全性、剂量限制性毒性、最大耐受剂量	招募中;评估激酶双重抑制的安全窗口
AZD-9150	STAT3(反义寡核苷酸)	单药或联合度伐利尤单抗(PD-L1 抑制剂)	晚期实体瘤(含结直肠癌)	2 期	NCT02983578	客观缓解率、安全性	已完成;探索免疫联合的增效作用

注:JAK 为 Janus 激酶;STAT 为信号转导与转录激活因子;PD-L1 为程序性死亡受体配体 1

由可变剪接引起的单一氨基酸差异可产生一种超活化的 STAT3 剪接变体(STAT3_ΔS701)。该变体因缺失关键氨基酸 Ser701 而丧失了 STAT3 固有的自我限制机制,导致蛋白发生不受控的持续超活化,直接引发促癌症信号的恶性前馈放大,最终驱动结肠炎向 CRC 转化^[59]。这一重大发现重塑了对结肠炎-癌转化机制的理解,明确指出未来的临床干预不应再盲目泛抑制全长 STAT3,而亟需转向开发特异性靶向致病剪接亚型的精准治疗策略。

此外,肿瘤异质性显著制约了疗效的提升,主要体现在空间和种族差异两个方面。空间异质性方面,STAT3 在原发灶和转移灶的侵袭前沿呈特异性富集,且与癌症干细胞共定位,导致同一患者不同病灶的治疗反应差异显著^[40]。种族异质性方面,东亚人群 CRC 中特定 JAK2 突变率显著高于其他种族,且与肿瘤部位相关,但现有药物无法满足这种种族特异性需求^[60]。

机制研究与转化应用之间仍存在关键断层:菌群-通路相互作用的核心机制尚未明确,致病菌通过黏附素激活通路的宿主靶点未知,菌群平衡与通路活性的量化关联未建立^[61];非编码 RNA 对通路的协同调控网络同样缺乏体内验证^[37,47]。由于疗效预测体系不完善,化疗和免疫治疗相关的耐药表型均缺乏可直接指导临床实践的特异性生物学标志物^[62]。此外,现有临床前研究多基于免疫缺陷小鼠或急性结肠炎模型,与人类 CRC 慢性炎症-癌转化的自然病程存在显著物种差异,这也是导致临床前阳性结果向临床转化成功率极低的重要原因。

2. 针对性研究方向和临床转化路径:针对靶向选择性不足和泛抑制毒性的问题,核心研究方向应聚焦于致病性 STAT 亚型功能的精准剥离和选择性抑制。借助单细胞多组学、长读长转录组测序技术,深入解析 STAT3 在肿瘤细胞和正常肠上皮细胞中的剪接变体差异表达谱、功能特征,挖掘肿瘤特异性超活化 STAT3 剪接亚型。在药物研发层面,应摒弃传统的全长蛋白抑制剂思路,加速开发针对不同 STAT3 致病剪接变体的特异性诊断工具和靶向药物,例如特异性反义寡核苷酸、亚型选择性小分子抑制剂或肿瘤微环境响应型 PROTAC 降解剂。同时,基于结构生物学技术开展 JAK 亚型选择性抑制剂的理性设计,通过优化分子结构增强对促癌相

关 JAK1 的抑制活性,同时降低对免疫调控相关 JAK3 的影响,减少全身性免疫毒性^[3]。此举有望在精准切断肿瘤恶性信号的同时,最大程度保留正常的抗肿瘤免疫和肠道基础稳态。

针对肿瘤异质性问题,需从空间解析、种族适配两个维度构建分层治疗体系。空间异质性研究应重点探索 STAT3 在转移灶侵袭前沿的富集机制,明确其与癌症干细胞的相互作用网络,为局部靶向治疗提供候选靶点。种族异质性研究需系统验证东亚人群 JAK2 V617F 突变(与右半结肠癌相关)的功能意义,明确该突变对 JAK2 激酶活性和药物敏感性的调控作用,并研发突变特异性靶向药物^[60]。在临床治疗方面,可针对 CRC 开发局部药物递送系统,如转移灶靶向缓释微球、内镜介导的原发灶局部给药制剂等,以提升药物在病灶区域的富集度,降低正常组织药物暴露^[63]。同时,构建“空间定位-分子分型-种族背景”三维分层诊断体系,结合 PET-CT 等影像学技术、数字 PCR 等分子检测手段,实现患者的精准分层治疗。

针对 CRC 机制研究和疗效预测体系的空白,可围绕菌群-通路相互作用、非编码 RNA 调控网络开展深度探索。挖掘“菌群调节剂+JAK/STAT 抑制剂”的联合治疗方案,如桑黄孢子粉可通过影响肠道微生物群和血清代谢产物发挥抗 CRC 特性,联合低剂量 JAK 抑制剂则可增强药物敏感性^[64]。同时,研发非编码 RNA 靶向制剂,如 circSPARC 反义寡核苷酸,与通路抑制剂协同阻断信号传递。重点开展耐药相关生物学标志物筛选和预测模型构建。系统分析金属蛋白酶组织抑制因子 2(tissue inhibitor of metalloproteinases-2, TIMP-2)、4-HPA 等耐药相关分子和治疗应答的临床关联,明确其作为疗效预测标志物的临界值和诊断效能^[62]。整合基因组、转录组、代谢组等多组学数据,构建包含通路活性、菌群特征、突变状态等多维度指标的疗效预测模型。推动上述预测标志物和模型纳入临床决策流程,如通过检测 TIMP-2 表达水平指导 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)联合 JAK 抑制剂的用药方案,依据 4-HPA 浓度筛选免疫治疗联合菌群调控的潜在获益人群,从而实现生物学标志物指导下的个体化治疗。

五、结语

JAK/STAT 信号通路在 CRC 中的研究仍面临“功能矛盾

解析不充分、调控机制不明确、临床转化不精准”三大核心问题。未来研究需以“精准调控、分层治疗”为核心目标,通过STAT/JAK亚型选择性药物研发、空间-种族异质性解析、关键机制靶点挖掘、多维度预测模型构建,推动该通路靶向治疗从传统的“广谱抑制”向“精准分层干预”转型。随着基础研究与临床转化的深度融合,JAK/STAT信号通路有望成为CRC个体化诊疗的关键突破口,为患者提供更高效、低毒的治疗选择,从而改善患者预后。

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.
- [2] MATSUDA T, FUJIMOTO A, IGARASHI Y. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and public health strategies[J]. *Digestion*, 2025, 106 (2): 91-99.
- [3] LI P, HUANG D. Targeting the JAK-STAT pathway in colorectal cancer: mechanisms, clinical implications, and therapeutic potential[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1507621.
- [4] FIRMBACH - KRAFT I, BYERS M, SHOWS T, et al. Tyk2, prototype of a novel class of non-receptor tyrosine kinase genes[J]. *Oncogene*, 1990, 5 (9): 1329-1336.
- [5] KROLEWSKI J J, LEE R, EDDY R, et al. Identification and chromosomal mapping of new human tyrosine kinase genes[J]. *Oncogene*, 1990, 5 (3): 277-282.
- [6] HARPUR A G, ANDRES A C, ZIEMIECKI A, et al. JAK2, a third member of the JAK family of protein tyrosine kinases[J]. *Oncogene*, 1992, 7 (7): 1347-1353.
- [7] WILKS A F, HARPUR A G, KURRAN R R, et al. Two novel protein - tyrosine kinases, each with a second phosphotransferase-related catalytic domain, define a new class of protein kinase[J]. *Mol Cell Biol*, 1991, 11 (4): 2057-2065.
- [8] PANG Q, YOU L, MENG X, et al. Regulation of the JAK/STAT signaling pathway: the promising targets for cardiovascular disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 213: 115587.
- [9] LIANG D, WANG Q, ZHANG W, et al. JAK/STAT in leukemia: a clinical update[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23 (1): 25.
- [10] ZHONG Z, WEN Z, DARNELL J E Jr. Stat3 and Stat4: members of the family of signal transducers and activators of transcription[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91 (11): 4806-4810.
- [11] ZHONG Z, WEN Z, DARNELL J E Jr. Stat3: a STAT family member activated by tyrosine phosphorylation in response to epidermal growth factor and interleukin-6[J]. *Science*, 1994, 264 (5155): 95-98.
- [12] LIU X, ROBINSON G W, GOUILLEUX F, et al. Cloning and expression of Stat5 and an additional homologue (Stat5b) involved in prolactin signal transduction in mouse mammary tissue[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92 (19): 8831-8835.
- [13] HOU J, SCHINDLER U, HENZEL W J, et al. An interleukin-4-induced transcription factor: IL-4 Stat[J]. *Science*, 1994, 265 (5179): 1701-1706.
- [14] HU X, LI J, FU M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 402.
- [15] PARVEEN S, FATMA M, MIR S S, et al. JAK-STAT signaling in autoimmunity and cancer[J]. *Immunotargets Ther*, 2025, 14: 523-554.
- [16] 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.
- [17] YAN M, SUN Z, ZHANG S, et al. SOCS modulates JAK-STAT pathway as a novel target to mediate the occurrence of neuroinflammation: molecular details and treatment options[J]. *Brain Res Bull*, 2024, 213: 110988.
- [18] XUE C, YAO Q, GU X, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 204.
- [19] WANG W, LOPEZ MCDONALD M C, KIM C, et al. The complementary roles of STAT3 and STAT1 in cancer biology: insights into tumor pathogenesis and therapeutic strategies[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1265818.
- [20] SHENG Y H, DAVIES J M, WANG R, et al. MUC1-mediated macrophage activation promotes colitis-associated colorectal cancer via activating the interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 axis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 14 (4): 789-811.
- [21] JIANG L, ZHAO X H, MAO Y L, et al. Long non-coding RNA RP11-468E2.5 curtails colorectal cancer cell proliferation and stimulates apoptosis via the JAK/STAT signaling pathway by targeting STAT5 and STAT6[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 (1): 465.
- [22] GAIRE B, PADMANABHAN S, ZOU Y, et al. IFN γ induces Bcl3 expression by JAK1/STAT1/p65 signaling, resulting in increased IL-8 expression in ovarian cancer cells[J]. *FEBS Open Bio*, 2023, 13 (8): 1495-1506.
- [23] ZHANG Y, CHU M, YE M, et al. SOCS3: an

- immunological biomarker offering potential therapeutic targets for malignant tumors[J]. *Biol Proced Online*, 2025, 27 (1): 36.
- [24] RAH B, RATHER R A, BHAT G R, et al. JAK/STAT signaling: molecular targets, therapeutic opportunities, and limitations of targeted inhibitions in solid malignancies[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 821344.
- [25] ZHAO R, HU Z, ZHANG X, et al. The oncogenic mechanisms of the Janus kinase - signal transducer and activator of transcription pathway in digestive tract tumors [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22 (1): 68.
- [26] CHIANG H Y, LU H H, SUDHAKAR J N, et al. IL-22 initiates an IL-18-dependent epithelial response circuit to enforce intestinal host defence[J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 874.
- [27] 程晓范, 朱胡太龙, 刘灵, 等. STAT3 信号在炎症性肠病及结肠炎相关结直肠癌发生发展中的作用和相关药物研究进展[J]. *药学报*, 2022, 57 (8): 2253-2261.
- [28] LAHERA A, LÓPEZ - NIEVA P, ALARCÓN H, et al. SOCS3 deregulation contributes to aberrant activation of the JAK/STAT pathway in precursor T-cell neoplasms[J]. *Br J Haematol*, 2023, 201 (4): 718-724.
- [29] DONG X, WANG J, TANG B, et al. The role and gene expression profile of SOCS3 in colorectal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 9 (22): 15984-15996.
- [30] YOU A B, YANG H, LAI C P, et al. CMTR1 promotes colorectal cancer cell growth and immune evasion by transcriptionally regulating STAT3[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14 (4): 245.
- [31] ZHU J, CAI H, XU C, et al. Acidity - responsive nanoreactors destructed "Warburg effect" for toxic - acidosis and starvation synergistic therapy[J]. *Small*, 2023, 19 (46): e2304058.
- [32] 庆顺杰, 沈智勇. 过表达己糖激酶 2 通过激活 JAK/STAT 途径促进结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭并调节肿瘤免疫微环境[J]. *南方医科大学学报*, 2025, 45 (3): 542-553.
- [33] CHEN Q, ZHUANG S, HONG Y, et al. Demethylase JMJD2D induces PD-L1 expression to promote colorectal cancer immune escape by enhancing IFNGR1 - STAT3 - IRF1 signaling[J]. *Oncogene*, 2022, 41 (10): 1421-1433.
- [34] WANG S, CHENG L, WU H, et al. Mechanisms and prospects of circular RNAs and their interacting signaling pathways in colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 949656.
- [35] SADRKHANLOO M, ENTEZARI M, OROUEI S, et al. STAT3 - EMT axis in tumors: modulation of cancer metastasis, stemness and therapy response[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106311.
- [36] SONG L, WANG Y, ZHEN Y, et al. Piperine inhibits colorectal cancer migration and invasion by regulating STAT3/Snail-mediated epithelial-mesenchymal transition [J]. *Biotechnol Lett*, 2020, 42 (10): 2049-2058.
- [37] LIU J, HAN S, CUI Y, et al. LncRNA FAM30A suppresses proliferation and metastasis of colorectal carcinoma by blocking the JAK-STAT signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29 (4): e70421.
- [38] ZHONG B, CHENG B, HUANG X, et al. Colorectal cancer-associated fibroblasts promote metastasis by up-regulating LRG1 through stromal IL - 6/STAT3 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 13 (1): 16.
- [39] LEE C J, JANG T Y, JEON S E, et al. The dysadherin/ MMP9 axis modifies the extracellular matrix to accelerate colorectal cancer progression[J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 10422.
- [40] ZHU H, LI M, BI D, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes tumor progression in KRAS p. G12D - mutant colorectal cancer by binding to DHX15[J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 1688.
- [41] LIAO Q, ZHOU X, WU L, et al. Gut microbial metabolite 4 - hydroxybenzeneacetic acid drives colorectal cancer progression via accumulation of immunosuppressive PMN-MDSCs[J]. *J Clin Invest*, 2025, 135 (11): e181243.
- [42] YANG Q, WANG B, ZHENG Q, et al. A review of gut microbiota-derived metabolites in tumor progression and cancer therapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10 (15): e2207366.
- [43] YUE Y, ZHANG Q, WU S, et al. Identification of key genes involved in JAK/STAT pathway in colorectal cancer [J]. *Mol Immunol*, 2020, 128: 287-297.
- [44] ZHANG N, YUE W, JIAO B, et al. Unveiling prognostic value of JAK/STAT signaling pathway related genes in colorectal cancer: a study of Mendelian randomization analysis[J]. *Infect Agent Cancer*, 2025, 20 (1): 9.
- [45] LI Q, WANG J, LIU Q, et al. Downregulated STAT3 and STAT5B are prognostic biomarkers for colorectal cancer and are associated with immune infiltration[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16 (1): 343.
- [46] ZHOU L, WEN R, BAI C, et al. Spatial transcriptomic revealed intratumor heterogeneity and cancer stem cell enrichment in colorectal cancer metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2024, 602: 217181.
- [47] WANG J, ZHANG Y, SONG H, et al. The circular RNA circSPARC enhances the migration and proliferation of

- colorectal cancer by regulating the JAK/STAT pathway[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20 (1): 81.
- [48] LI X, WANG Z, ZHANG S, et al. Ruxolitinib induces apoptosis of human colorectal cancer cells by down-regulating the JAK1/2-STAT1-Mcl-1 axis[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21 (5): 352.
- [49] YUAN L, ZHU Y, GUAN G, et al. Napabucasin targets resistant triple negative breast cancer through suppressing STAT3 and mitochondrial function[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2025, 95 (1): 51.
- [50] WANG H, CHEN J, LI S, et al. Bufalin reverses cancer-associated fibroblast - mediated colorectal cancer metastasis by inhibiting the STAT3 signaling pathway[J]. *Apoptosis*, 2023, 28 (3-4): 594-606.
- [51] BAJPAI P, AGARWAL S, AFAQ F, et al. Combination of dual JAK/HDAC inhibitor with regorafenib synergistically reduces tumor growth, metastasis, and regorafenib - induced toxicity in colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43 (1): 192.
- [52] DMELLO R S, PALMIERI M, THILAKASIRI P S, et al. Combination of bazedoxifene with chemotherapy and SMAC-mimetics for the treatment of colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15 (4): 255.
- [53] MATHEW D, MARMARELIS M E, FOLEY C, et al. Combined JAK inhibition and PD-1 immunotherapy for non-small cell lung cancer patients[J]. *Science*, 2024, 384 (6702): eadf1329.
- [54] SUI H, ZHANG L, GU K, et al. YYFZBJS ameliorates colorectal cancer progression in *Apc^{Min/+}* mice by remodeling gut microbiota and inhibiting regulatory T-cell generation[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18 (1): 113.
- [55] SHANG J, GUO H, LI J, et al. Exploring the mechanism of action of Sanzi formula in intervening colorectal adenoma by targeting intestinal flora and intestinal metabolism[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1001372.
- [56] HUANG Y, WANG Y, WU H, et al. Exploring the mechanism of Jianpi Lishi Jiedu Granules against postoperative recurrence of colorectal adenoma based on IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway[J]. *Cell Signal*, 2025, 127: 111535.
- [57] FANG S, GUO S, DU S, et al. Efficacy and safety of berberine in preventing recurrence of colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114617.
- [58] ZHONG C, WU S, CHEN C, et al. Tiaochang Xiaoliu Decoction Granules prevent the recurrence of colorectal adenoma: a study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (4): 4897-4905.
- [59] XU M, WEI D, ZHONG S, et al. A hyperactive splice variant of STAT3 promotes colonic inflammation - associated tumorigenesis in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2025, 17 (828): eadu8484.
- [60] MONGE C, WALDRUP B, CARRANZA F G, et al. Ethnicity - specific molecular alterations in MAPK and JAK/STAT pathways in early-onset colorectal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17 (7): 1093.
- [61] REZASOLTANI S, SHAMS E, PIROOZMKHAH M, et al. FadA antigen of *Fusobacterium nucleatum*: implications for ceRNA network in colorectal cancer and adenomatous polyps progression[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16 (1): 58.
- [62] XU C, ZHU R, DAI Q, et al. TIMP-2 modulates 5-Fu resistance in colorectal cancer through regulating JAK-STAT signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29 (6): e70470.
- [63] AMODIO V, MAURI G, REILLY N M, et al. Mechanisms of immune escape and resistance to checkpoint inhibitor therapies in mismatch repair deficient metastatic colorectal cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (11): 2638.
- [64] YANG H, LI S, QU Y, et al. Anti-colorectal cancer effects of *Inonotus hispidus* (Bull.: Fr.) P. Karst. spore powder through regulation of gut microbiota-mediated JAK/STAT signaling[J]. *Nutrients*, 2022, 14 (16): 3299.

(2025-05-28收稿;2025-09-23修回)

(本文编辑:袁春英)