

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

程晓范, 朱胡太龙, 刘 灵, 罗 靖, 孙志洁, 董德利*

(中国药科大学药学院, 江苏 南京 211198)

摘要: 信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 是维持细胞增殖和存活的重要因子, 可被多种细胞因子激活进而介导免疫和炎症反应以应对损伤。炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 两种形式。在 IBD 肠组织中 STAT3 被多种促炎细胞因子异常激活, 破坏肠道屏障完整性、过度激活肠道中固有免疫和 Th17 细胞介导的免疫应答, 导致 IBD 肠道长期处于炎症状态, 最终引起肠道纤维化、肠腔狭窄等并发症。除对免疫反应的调节外, STAT3 也通过促进纤维化相关基因转录参与 IBD 肠道纤维化。结肠炎相关结肠癌 (colitis-associated cancer, CAC) 是结直肠癌中特别具有侵袭性的亚型, 与长期慢性炎症引起的 IBD 相关。STAT3 与 CAC 的发生发展也密切相关, STAT3 在肿瘤中过度激活, 抑制肿瘤中免疫细胞的肿瘤杀伤活性, 并促进癌细胞增殖、血管生成及肿瘤的侵袭和迁移。本文综述 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及以 STAT3 信号为靶点的药物研发最新进展。

关键词: 信号转导和转录激活因子 3; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 炎症性肠病; 结肠癌; 肠道屏障; 免疫; 炎症
中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)08-2253-09

The role of STAT3 in inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer and research progress of the related drugs

CHENG Xiao-fan, ZHU Hu-tai-long, LIU Ling, LUO Jing, SUN Zhi-jie, DONG De-li*

(School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: Signal transducer and activator of transcription (STAT) 3 is a critical transcription factor for cell proliferation and survival. It is activated within cells by many cytokines to mediate immune and inflammatory responses to injury. Inflammatory bowel disease (IBD), represented by Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is a chronic inflammatory disease of the intestinal tract. STAT3 has been shown to be abnormally activated in IBD colon tissues by many pro-inflammatory cytokines, leading to disruption of the intestinal mucosal barrier and excessive innate immune and Th17 responses. The persistent chronic inflammation eventually leads to intestinal fibrosis and stenosis. In addition to immune responses, STAT3 is also involved in intestinal fibrosis in IBD by promoting the transcription of fibrosis-related genes. Colitis-associated cancer (CAC) is a particularly aggressive subtype of colorectal cancer and is associated with chronic inflammation-induced IBD. STAT3 has also been associated with CAC initiation and development. STAT3 is overactivated in tumors, which leads to suppression of the anti-tumor activity of immune cells and promotion of cancer cell proliferation, tumor angiogenesis, invasion, and migration. In the present article, we summarize the role of STAT3 in IBD and CAC and the research progress

收稿日期: 2022-05-03; 修回日期: 2022-06-08.

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目 (82170472).

*通讯作者 Tel: 86-25-86185328, E-mail: dongdeli@cpu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0533

of the related drugs developed for UC and CAC treatment.

Key words: signal transducer and activator of transcription 3; ulcerative colitis; Crohn's disease; inflammatory bowel disease; colitis-associated cancer; intestinal barrier; immunity; inflammation

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 两种形式, 在世界范围内, IBD 发病率目前呈上升趋势, 且长期患有 IBD 的患者可能更易发生结直肠癌。IBD 的发病机制尚未完全清楚, 但与遗传、环境、肠黏膜屏障破坏及免疫失调等因素密切相关^[1]。信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STATs) 家族包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a 和 STAT5b 及 STAT6, 调控细胞信号转导和基因转录^[2]。近年来研究表明, STATs 家族中的 STAT3 与 IBD 及结直肠癌的发生发展密切相关, 肠组织和细胞中 STAT3 可被多种细胞因子和生长因子激活, 参与免疫应答、调控细胞的增殖和凋亡、诱导肠道损伤甚至癌变。本文综述 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及以 STAT3 信号为靶点的药物研发最新进展。

1 STAT3 在炎症性肠病中的作用

STAT3 是免疫反应的重要调控因子, 可被 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 磷酸化 Y705 位点或 MAPK/ERK、JNK、p38、CK2、PKC、mTOR、CDK5 磷酸化 S727 位点激活。除磷酸化外, STAT3 还可经过甲基化、乙酰化、棕榈酰化、泛素化、类泛素化修饰等多种翻译后修饰。STAT3 的活性在正常细胞中受到负调节蛋白的严格调控, 细胞因子信号转导抑制因子 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 3 是 IL-6/JAK/STAT3 通路的重要抑制剂^[3,4]。

IBD 是一种慢性、非特异性肠道炎症性疾病。遗传和环境因素是 IBD 发生的重要因素, 肠道屏障完整性破坏和免疫系统的过度激活引起的黏膜炎症会导致肠道功能损害, 这些因素共同驱动 IBD 的疾病进程^[5]。在 IBD 初期肠道黏液层变薄, 肠上皮细胞 (intestinal epithelial cell, IEC) 凋亡、焦亡、坏死^[6], 肠腔中的抗原和微生物刺激固有层免疫细胞产生大量炎症细胞因子调节紧密连接蛋白的表达, 破坏紧密连接, 增加细胞旁通透性, 进一步破坏肠道上皮屏障^[7]。Paneth 细胞 (Paneth cell, PC) 位于小肠隐窝基底部, 可分泌抗菌肽 (anti-microbial peptides, AMPs) 维持肠道稳态, PC 功能缺陷导致肠道微生物渗透到固有层是导致回肠 CD 的重要因素^[8]。肠腔中的抗原和微生物进入固有层后, 中性粒细胞首先浸润到肠道固有层, 随后通过趋化因子和

促炎细胞因子招募、活化巨噬细胞, 单核吞噬细胞 (MNP) 和 IEC 通过模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 产生急性炎症反应。IBD 肠黏膜中持续激活的固有免疫导致一些炎症因子的过量产生, 驱动 T 细胞反应异常。募集更多的免疫细胞到炎症区域, 最终导致 IBD 的发生^[5]。持续性的黏膜炎症是影响 IBD 发病和疾病进展的重要因素, 阻断炎症细胞的信号传导及促进炎症消退从而改变持续激活免疫反应的黏膜环境, 是治疗 IBD 的有效治疗策略。

IBD 患者血清和肠组织中含有大量激活 STAT3 的细胞因子, 包括 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-12、IL-15、IL-21、IL-23、IL-17、IL-18、IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ 、MMP9、TNF- α 、IL-10、IL-11 和 IL-22 等^[9]。结肠炎症组织中固有层 T 细胞、巨噬细胞、肠上皮细胞和浸润的中性粒细胞中 pY705-STAT3 水平显著升高^[10,11]。STAT3 的功能在上皮细胞、固有免疫细胞和 T 细胞之间存在显著差异。STAT3 在 IEC 中激活促进其增殖和存活, 因此 IEC 特异性 STAT3 缺失会加重葡聚糖硫酸钠 (dextran sulphate sodium, DSS) 诱导的结肠上皮损伤^[12]。巨噬细胞不仅具有吞噬病原体的功能, 还通过诱导适应性免疫、组织修复等方面参与 IBD 的发生和发展。有研究表明巨噬细胞 STAT3 过度激活后优先向 M1 型极化, 抑制 STAT3 后肠道 M1 型/M2 型巨噬细胞比例恢复^[13]。然而, 抑制巨噬细胞 STAT3 也会阻断其介导的 IL-10 的抗炎作用, 巨噬细胞和中性粒细胞中 STAT3 缺失会增加小鼠结肠炎的易感性^[14]。因此, 特异性抑制 T 细胞的 STAT3 是治疗 IBD 的重要途径 (图 1)。

1.1 STAT3 促进炎症性肠病中 Th17 免疫反应

辅助性 T (T helper, Th) 细胞 17 和调节性 T 细胞 (regulation T cell, Treg cell) 的平衡与肠道炎症严重程度密切相关, IBD 患者脾脏和结肠组织中 Th17 细胞比例显著提升, CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞的异常分化是 IBD 重要致病因素^[15]。Th17 细胞能够产生多种炎症细胞因子, 包括 IL-17A、IL-17F、IL-22、IL-6 和 TNF- α 等, IL-17A 是 Th17 细胞的主要效应因子, 与受体结合后可进一步刺激炎症介质和趋化因子的产生, 导致肠道固有层炎症的放大^[16]。

STAT3 信号通路在 Th17 细胞分化中起重要作用,

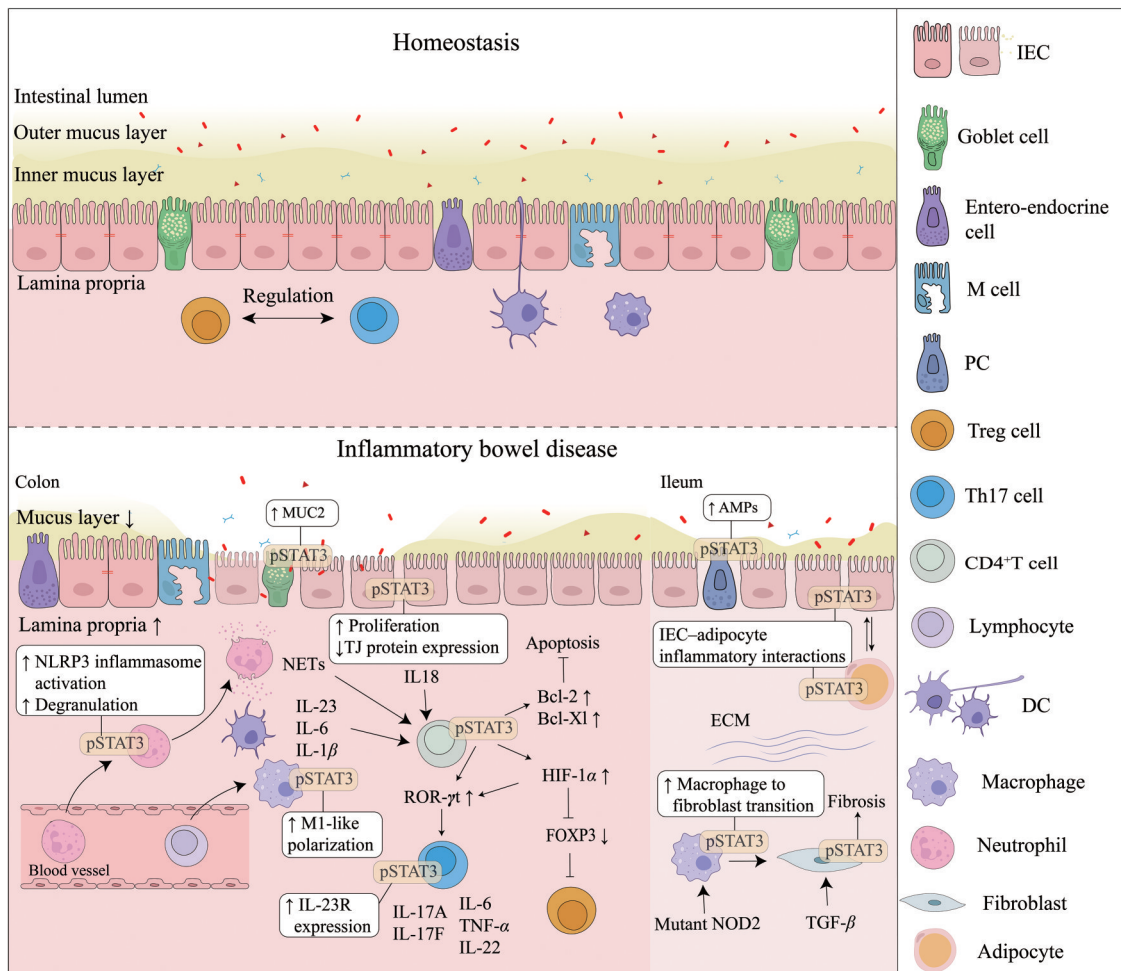


Figure 1 Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling in inflammatory bowel disease (IBD). IEC: Intestinal epithelial cell; PC: Paneth cell; Treg cell: Regulation T cell; Th17 cell: T helper cell 17; DC: Dendritic cell; ECM: Extracellular matrix

TGF- β 和 IL-6 是诱导 Th17 细胞分化的关键因子^[17]。维甲酸受体相关孤儿受体 (retinoic acid receptor-related orphan receptor, ROR)- γ t 和叉头框蛋白 3 (forkhead box protein 3, FOXP3) 是 Th17 细胞和 Treg 细胞的谱系特异性转录因子, 在初始 CD4⁺ T 细胞中共同表达, 正常生理条件下 FOXP3 占主导地位, IL-6 通过激活 CD4⁺ T 细胞 STAT3, 与 Rorc 启动子及 CNS6 和 CNS9 区直接结合, 激活 ROR- γ t 转录迅速诱导初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞^[18]。IL-6 还可通过诱导 CD4⁺ T 细胞 IL-23R 的表达, IL-23 可由活化的抗原提呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 和组织浸润的中性粒细胞产生, 是参与 Th17 细胞介导的结肠炎症的重要细胞因子。IL-23 与 Th17 细胞上的 IL-23R 结合后可进一步激活 Th17 细胞中 STAT3, 调节 IL-17 基因的转录^[10,19]。STAT3 还可以通过缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 促进 Th17 细胞的分化。IBD 患者肠道炎症组织通常会处于缺氧环境, HIF-1 α 可直接激活 ROR- γ t 转录并募集 p300 到 IL-17 启动子区域, 也可与

FOXP3 蛋白结合促进其泛素化降解抑制 Treg 细胞分化, 从而破坏 Th17 细胞和 Treg 细胞的平衡, 因此 HIF-1 α 也逐渐成为 UC 和其他炎症性疾病的治疗靶点^[20]。STAT3 可以直接与 HIF-1 α 启动子结合增强 HIF-1 α 表达, 也可阻止 von Hippel-Lindau (VHL) E3 泛素连接酶与 HIF-1 α 结合降低 HIF-1 α 降解, 增强 HIF-1 α 活性^[21]。

IBD 患者的肠黏膜和血清中 IL-6 和 IL-23 水平异常升高, 与结肠炎严重程度相关, 抑制 IL-6/STAT3 信号通路可抑制 Th17 细胞分化并促进 Treg 细胞分化, 减轻 DSS 和 2,4,6-三硝基苯磺酸 (2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS) 诱导的结肠炎^[15,22]。此外, IBD 固有层 T 细胞中 STAT3 的下游抗凋亡基因 Bcl-2、Bcl-xL 表达上调, 特异性阻断 IL-6 反式信号后固有层 CD4⁺ T 细胞凋亡增加, 可减轻 IL-10^{-/-} 和 TNBS 诱导的结肠炎小鼠的结肠炎症^[23]。

1.2 STAT3 在炎症性肠病的固有免疫反应中的作用 固有免疫系统启动宿主对微生物病原体的急性反应, 在适应性免疫的启动和效应中也发挥重要作用。持续

激活的固有免疫反应可能导致IBD等自身免疫性疾病的发生,因此在清除有害刺激后促进肠道炎症消退可能也是治疗IBD的方案。中性粒细胞通过吞噬、脱颗粒和中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)在固有免疫中发挥关键作用。UC患者结肠黏膜中NETs相关蛋白表达上调,NETs组蛋白与T细胞表面的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR) 2结合激活T细胞中STAT3和ROR- γ t,促进IL-17A的分泌,IL-17A进一步募集中性粒细胞浸润到炎症区域,可能导致NETs释放失调,持续激活固有免疫反应^[24]。也有研究表明CD患者固有免疫应答存在缺陷,中性粒细胞浸润到肠道细菌感染部位及清除病原体的能力受损,导致肠道出现肉芽肿性炎症^[25]。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体可被入侵病原体的PAMP及受损机体自身产生的损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)激活,STAT3在NLRP3炎症小体的激活中具有重要作用。Furuya等^[26]发现抑制STAT3激活可减弱中性粒细胞ASC的磷酸化和NLRP3的表达,并减少caspase-1的活化及随后的IL-1 β 释放。IL-1 β 可促进T细胞和中性粒细胞迁移,也可通过刺激IL-6的产生进一步激活CD4⁺T细胞中STAT3^[27,28]。NLRP3炎症小体与中性粒细胞的脱颗粒作用相关,STAT3也可能通过增强中性粒细胞的脱颗粒作用促进固有免疫应答^[29]。一些早期研究表明线粒体功能障碍是NLRP3激活的重要因素,Balic等^[30]近期研究也显示巨噬细胞TLR4检测到微生物后通过TBK-1和TRAF6诱导线粒体STAT3 Ser磷酸化,pS727-STAT3转运到线粒体,影响线粒体的新陈代谢和mtROS产生,诱导巨噬细胞释放IL-1 β 。抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)是小肠黏膜固有免疫的重要组成部分,在抗感染和维持肠道菌群稳定中发挥重要作用^[5]。Chiang等^[31]最近研究表明IL-22和IL-18可通过激活PC和IEC中STAT3,促进溶菌素等AMPs的分泌,在黏附侵袭性大肠杆菌感染期间增强宿主回肠隐窝的抗菌活性。

1.3 STAT3介导脂肪细胞与肠上皮细胞间的炎症反应 CD患者肠系膜白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)下方存在黏膜上皮损伤,DSS和TNBS诱导的结肠炎小鼠肠系膜WAT中TNF- α 和IL-6 mRNA水平显著升高,表明肠系膜脂肪细胞可能会诱发IEC炎症^[32]。Takahashi等^[33]利用单层IEC与脂肪细胞共培养发现,在没有免疫细胞存在的情况下,脂肪细胞也可以通过分泌促炎细胞因子(TNF- α 和IL-6)促进IEC炎症,IEC也可诱导脂肪细胞产生促炎细胞因子。这种相互的炎

症信号传导是由IEC和脂肪细胞中激活的NF- κ B和STAT3介导的,使用STAT3抑制剂galiellalactone处理可下调IEC和脂肪细胞炎症标志物基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP) 9表达。

1.4 STAT3对肠道屏障功能的作用 黏液屏障、肠上皮细胞及其紧密连接构成的上皮屏障和免疫细胞构成肠道屏障,阻止微生物侵入,STAT3相关信号在调节肠道黏液屏障和上皮屏障中的作用仍存在一定争议。结肠黏液层主要成分为杯状细胞分泌的黏蛋白2(mucoprotein 2, MUC2),IBD患者活动期肠上皮受到抗原和微生物产物刺激增加,过度刺激隐窝杯状细胞分泌黏液,哨兵杯状细胞耗竭,导致黏液释放减少^[34]。肠道损伤修复涉及肠上皮细胞的迁移、增殖和分化,上皮细胞向伤口迁移后需要杯状细胞分泌黏液蛋白以具有完整的屏障功能。DSS诱导小鼠结肠炎初期结肠杯状细胞及黏液分泌增加,随着疾病发展,隐窝受损、杯状细胞大量耗尽,黏液层变薄^[35]。Tawiah等^[35]表明杯状细胞MUC2合成增加后降低FGF2/STAT3信号通路活性,从而减少MMP-1和MMP-3表达,阻碍杯状细胞迁移和增殖,导致肠道损伤愈合受损。也有研究发现IL-10和IL-22可以通过激活STAT3减少杯状细胞内质网应激及MUC2的错误折叠,促进肠道黏液的产生从而保护黏液屏障^[36]。

紧密连接由几种跨膜蛋白组成,控制肠上皮细胞间的细胞旁通道,肠腔中的病原体等进入固有层后启动免疫反应,影响紧密连接蛋白(ZO-1、occludin、claudin、angulin-1)表达,进一步增加肠道通透性。已有研究报告STAT3对IEC紧密连接的有益作用,IBD患者STAT3的负调控蛋白酪氨酸磷酸酶非受体2型(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2, PTPN2)表达降低,PTPN2突变与IBD易感性相关,JAK抑制剂tofacitinib治疗可降低STAT3磷酸化水平,从而恢复claudin-2、claudin-4和occludin等紧密连接蛋白的表达和ZO-1的定位,预防DSS诱导的小鼠结肠炎发展^[13]。CD患者回肠炎症肠段肠系膜脂肪组织分泌的瘦素可通过其Tyr985与JAK2结合或通过Tyr1135直接抑制STAT3激活,降低angulin-1 mRNA和蛋白水平,增加肠道通透性。STAT3抑制剂Stattic和WP1066可恢复瘦素诱导的angulin-1表达下调,可能是治疗CD的潜在途径^[37]。

1.5 STAT3促进炎症性肠病肠道纤维化 IBD患者肠道长期处于炎症状态导致纤维化的发生,超过1/3的CD患者会出现纤维化导致的肠腔狭窄。肠道组织受损时,免疫细胞释放TGF- β 等细胞因子激活成纤维细胞,释放细胞外基质(extracellular matrix, ECM)促进创伤

愈合^[38]。CD 患者肠道长期处于炎症和损伤状态,成纤维细胞过度活化、增殖,产生大量促纤维化细胞因子和 ECM^[39], STAT3 在促进纤维化中的作用目前已有许多研究。核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 2 (nucleotide binding oligomerization domain containing 2, NOD2) 功能丧失突变是 CD 发生肠道纤维化的重要遗传因素, Nayar 等^[40]通过对 CD 回肠炎症组织和斑马鱼的研究发现 NOD2 缺失驱动 CD14⁺ 外周血单核细胞异常分化为促纤维化巨噬细胞,通过激活成纤维细胞与促炎巨噬细胞中 STAT3 上调促纤维化因子及促炎因子的转录。此外, CD 回肠特有的爬行脂肪中存在大量 M2 型巨噬细胞浸润,可释放 TGF- β 促进成纤维细胞释放胶原^[41,42]。有研究表明, TGF- β 可通过诱导成纤维细胞中 DNA 甲基转移酶 3A (DNA methyltransferase 3 alpha, DNMT3A) 和 DNMT1 抑制 SOCS3 表达,增强 STAT3 活性,促进体内和体外成纤维细胞的活化、胶原释放及纤维化^[43]。

2 STAT3 促进炎症性肠病向结肠炎相关结肠癌转化

结肠炎相关结肠癌 (colitis-associated cancer, CAC) 是结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 的一个特别具有侵袭性的亚型,与长期慢性炎症引起的 IBD 相关。IBD 患者结肠组织癌症相关通路相关基因表达上调, UC 患者患 CRC 的发生率比普通人群患 CRC 的发生率高 1.7 倍,死亡率更高且预后更差^[44]。在 UC 向 CAC 发展的进程中, IEC 中 IL-6 水平显著升高, IEC 和 T 细胞中 SOCS3 表达显著降低,导致 STAT3 持续激活^[45]。IBD 患者的慢性炎症活动与结肠癌变的发生和发展具有密

切联系。IBD 患者肠道慢性炎症导致上皮细胞损伤,局部产生的细胞因子引起炎症,刺激隐窝细胞增殖,以弥补上皮细胞的损失,上皮的这种慢性刺激状态可能最终导致 CAC 的发生^[46]。肠上皮 STAT3 激活与 CAC 模型中结肠肿瘤发生率和肿瘤生长之间存在量效关系, STAT3 激活可能促进 β -catenin 的稳定和核定位, STAT3 在上皮细胞特异性缺失抑制了 Wnt/ β -catenin 信号启动的肿瘤发生^[12]。此外,髓系细胞中 STAT3 过度激活会抑制 STAT1 二聚体形成, STAT1 可抑制 IL-17 诱导的多核型髓系抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSCs) 及中性粒细胞的聚集,在 CAC 早期阶段增强抗肿瘤免疫反应,并且调控细胞凋亡和增殖,抑制 CAC 的发生和发展。STAT3 对 STAT1 介导的抗炎和抗肿瘤效应的抑制作用可能导致结肠环境进一步向促进炎症及肿瘤发生的方向发展^[47,48]。

3 STAT3 促进结肠炎相关结直肠癌发展

STAT3 在肿瘤中过度激活,与肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移、肿瘤微环境中的炎症及免疫逃逸紧密相关,在包括结直肠癌的多种癌症发展中起着重要作用 (图 2)。

3.1 STAT3 促进肿瘤微环境中的炎症 STAT3 调控肿瘤细胞中多种细胞因子和趋化因子的表达,促进肿瘤相关炎症,这些因子释放到肿瘤微环境中进一步激活免疫细胞和肿瘤相关成纤维细胞中的 STAT3,维持肿瘤的炎症环境。STAT3 也可与 NF- κ B 相互作用促进肿瘤炎症反应。肿瘤细胞和肿瘤相关造血细胞中 STAT3 可

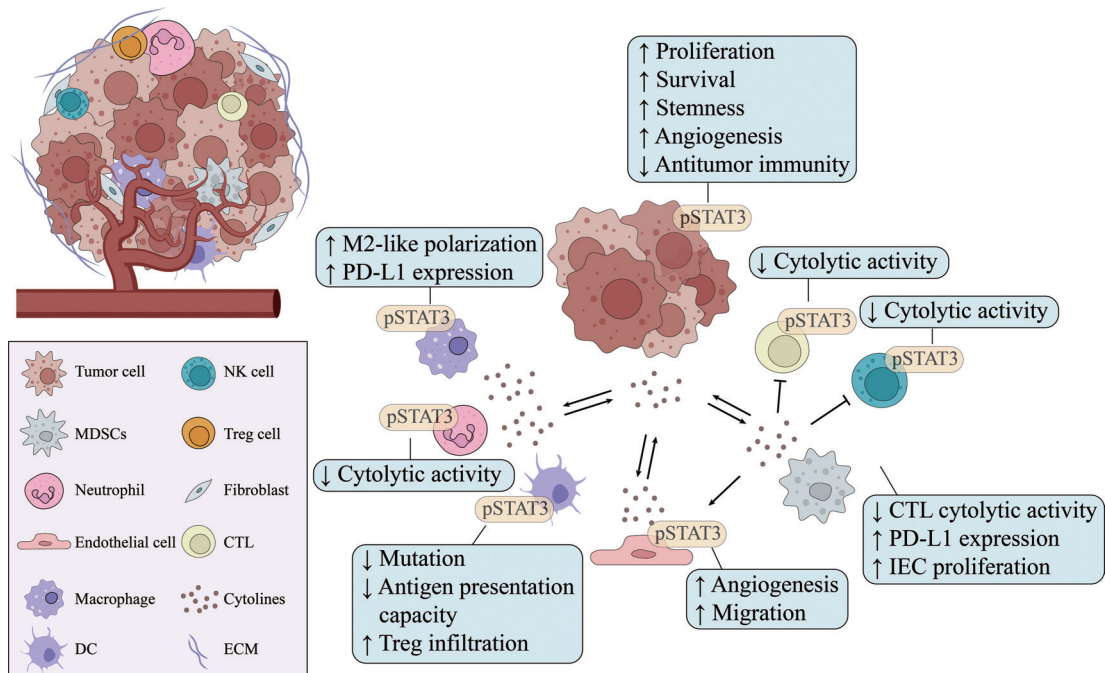


Figure 2 STAT3 signaling in colitis-associated cancer (CAC). MDSCs: Myeloid-derived suppressor cells; NK cell: Natural killer cell; CTL: Cytotoxic T cell

通过乙酰基转移酶 p300 介导 p65 乙酰化, 延长 NF- κ B 入核时间, 独立于 IKK 途径维持 NF- κ B 的持续激活^[49]。

3.2 STAT3 促进血管生成 肿瘤血管生成为肿瘤提供血液营养和氧气, 是肿瘤发生、发展以及转移的重要条件, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是目前已知调控血管生成过程最重要的通路。肿瘤细胞在缺氧环境下生成 ROS 激活 IL-6/STAT3 通路, 诱导 HIF-1 α 激活下游 VEGF, VEGF 与受体结合后可通过 JAK2 磷酸化激活内皮细胞中的 STAT3, 促进肿瘤血管生成^[50]。内皮细胞中 STAT3 与 HIF-1 α 、SP1 可能形成复合物共同增加 VEGF 的表达, 进一步介导内皮细胞生长、存活、迁移^[51]。STAT3 还可通过诱导肿瘤细胞和内皮细胞分泌 MMPs 降低基质膜和内皮细胞连接的细胞外基质, 促进肿瘤血管生成和转移^[52]。

3.3 STAT3 促进肿瘤的侵袭与迁移 STAT3 被 IL-6 等细胞因子激活后可上调细胞周期调节因子 cyclin D1、cyclin D2 和 cyclin B、原癌基因 MYC 及抗凋亡基因 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达, 增加肿瘤细胞增殖^[53]。此外, STAT3 经乙酰化修饰和磷酸化激活后直接结合 FOS 相关抗原-1 (FOS-related antigen-1, Fra-1) 的启动子激活转录, 促进结肠癌向淋巴结和肝转移^[54]。Hamilton 等^[55]在之前的研究中发现 TNF- α 通过 NF- κ B 诱导内源性 IL-6 产生, 进而激活 STAT3 与 TNFR2 启动子结合上调 TNFR2 表达, 抑制 STAT3 可有效抑制结肠癌细胞 SW480 和 COLO205 细胞增殖和锚定非依赖性生长。STAT3 对维持结肠癌细胞的自我更新也具有重要作用, DOT1L 以及 H3K79me2、SOX2 的高表达是导致结肠癌患者不良预后的重要因素。IL-22 激活 DLD-1 细胞 STAT3 可直接通过上调 H3K79 甲基转移酶 DOT1L 诱导 DLD-1 细胞 NANOG、SOX2、Pou5f1 等干性相关基因表达, 也可招募 p300 与这些干性相关基因启动子结合, 从而增强肿瘤细胞增殖和侵袭^[56]。

3.4 STAT3 抑制抗肿瘤免疫反应 STAT3 在肿瘤细胞和肿瘤浸润的免疫细胞中异常激活, 许多研究表明 STAT3 的过度激活与肿瘤诱导的免疫抑制相关。在肿瘤细胞中激活的 STAT3 降低免疫刺激细胞因子和趋化因子的表达, 增加 IL-10 等免疫抑制细胞因子的表达, 这些细胞因子释放到肿瘤微环境中又进一步增强肿瘤浸润的免疫细胞中的 STAT3 信号^[57]。自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, CTL) 可释放穿孔素和颗粒酶等细胞毒性分子溶解肿瘤细胞, 抑制肿瘤生长, IFN- γ 和 IL-12 等 Th1 型细胞因子是这些免疫细胞抗肿瘤免疫必需的, STAT3 在造血细胞中过度激活, 拮抗 NF- κ B 和 STAT1 诱导的

IFN- γ 和 IL-12 的表达, 降低 NK 细胞等先天免疫细胞及 CD8⁺ T 等效应 T 细胞杀伤肿瘤细胞的能力^[58]。另一方面, STAT3 能够响应 Flt3L 的刺激促进 TCF4 表达, 从而促进浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC) 的发育, 募集 Treg 细胞造成肿瘤免疫耐受^[59]。STAT3 也能够通过抑制激活 DC 的趋化因子和细胞因子的产生以及促进 IL-10 和 VEGF 等产生抑制髓系 DC 的成熟和抗原呈递功能^[60]。MDSCs 在 CAC 中大量浸润至炎症组织和肿瘤微环境中, 通过释放 Arg-1、ROS 和 NO 等抑制 CTL 的活性, STAT3 可通过上调 S100A8 和 S100A9 表达促进 MDSCs 的聚集从而抑制 CTL 的抗肿瘤效应^[61]。此外, STAT3 增强免疫检查点蛋白 PD-1、PD-L1 和 CTLA4 的表达, 介导肿瘤免疫逃逸。STAT3 过度激活也有利于巨噬细胞向 M2 型极化及 PD-L1 的表达^[57]。造血细胞特异性敲除 STAT3 的小鼠 DC、NK 细胞、T 细胞和中性粒细胞的功能显著增强, Treg 细胞浸润减少, 肿瘤生长被显著抑制。STAT3 小分子抑制剂 CPA-7 治疗可显著抑制 MB49 肿瘤的生长, 抑制肿瘤转移并延长荷瘤小鼠的生存时间^[58]。

4 STAT3 抑制剂治疗炎症性肠病及结肠炎相关结直肠癌的研究进展

鉴于 STAT3 在 IBD 和 CAC 发展中的关键作用, 靶向 STAT3 的药物开发也成为主要研究热点之一。针对 STAT3 抑制剂的开发可分为直接抑制 STAT3 活性和影响通过上游酪氨酸激酶或负调节因子间接抑制 STAT3 活性两种方式。

JAK 抑制剂可抑制 JAK/STAT 信号通路, 已被证明对 IBD 和其他免疫介导的炎症性疾病的治疗有效。Tofacitinib 是一种泛 JAK 抑制剂, 2018 年被 FDA 和 EMA 批准用于治疗中度至重度 UC 患者。口服 JAK1 选择性抑制剂 upadacitinib (Rinvoq) 和 filgotinib (Jyseleca) 及 JAK3 抑制剂 peficitinib 在治疗 IBD 的临床试验中也显示出较好疗效^[62]。尽管 JAK 抑制剂在治疗 IBD 患者的临床研究中已经取得了一些成果, 但还存在感染、高脂血症、肺栓塞、心血管事件和恶性肿瘤风险等不良反应^[63]。高选择性的 JAK 抑制剂能够在一定程度上改善其安全性, 筛选更优的剂量方案可能是使 JAK 抑制剂在治疗 IBD 中发挥更好作用的途径。另一方面, 不同 JAK 亚型在 IBD 中的作用尚未完全明确, 因此 JAK 抑制剂的临床有效性还需长期证据。

靶向 STAT3 治疗也已成为癌症治疗的一种有效方案, 目前针对 STAT3 抑制剂的开发主要集中在 Sarcoma (Src) 同源 2 (Src homology 2, SH2) 结构域和 DNA 结合结构域 (DNA-binding domain, DBD), 由于缺乏选择性及生物利用度不佳, 尽管在临床前研究表

现出较好活性的化合物,大部分未能转化至临床。Napabucasin (BBI608) 通过直接靶向结合 STAT3 的 SH2 结构域抑制 STAT3 活性, napabucasin 单用及与化疗药物联合治疗结直肠癌的临床试验数据也表明 napabucasin 500 mg bid 具有良好的抗肿瘤效果,延长了结直肠癌患者的总生存期和无进展生存期^[64]。此外,靶向 SH2 结构域的 TTI-101 和 STAT3 反义寡核苷酸 AZD9150 也正处于治疗结直肠癌的临床试验研究中^[65]。Niclosamide (NIC) 是一种 FDA 批准的口服驱虫药,已被证实能够独立于激酶途径选择性抑制 STAT3 Tyr705 的磷酸化、核易位和 DNA 结合活性,从而显示出抑制 STAT3 转录功能的作用^[66]。Wu 等^[67]使用 NIC 处理 CRC 细胞系显示 NIC 可抑制 STAT3 的表达和激活,下调 STAT3 下游靶基因转录,诱导肿瘤细胞凋亡。化疗药物 SN38 与 STAT3 抑制剂 NIC 或 TTI-101 联用时,细胞毒性和 DNA 损伤显著提高,表明 NIC 可能作为 STAT3 抑制剂在治疗 IBD 和结直肠癌中发挥新的作用。近年来研究发现 silibinin 可抑制 STAT3 信号转导,直接靶向结合 SH2 和 DBD 结构域,抑制 STAT3 Tyr705 的磷酸化和 STAT3 的 DNA 结合活性。临床前研究显示, silibinin 可抑制 IL-6/STAT3 信号通路减轻 DSS 诱导的结肠损伤、恢复肠道屏障功能并降低氧化偶氮甲烷 (azoxymethane, AOM)/DSS 诱导的小鼠肿瘤数量和大小^[68]。近年来也出现了利用 PROTACs 技术靶向降解 STAT3 的策略,PROTACs 可通过结合 STAT3 和 E3 连接酶导致 STAT3 泛素化降解,发挥抗肿瘤活性,然而 PROTACs-STAT3 的开发可能也更具技术难点^[69]。

5 总结

肠道稳态依赖于完整的黏膜屏障、肠上皮细胞与免疫细胞以及肠道微生物之间的协调作用。STAT3 已被证明在 IBD 中过度激活,STAT3 的激活方式及作用靶细胞的不同可能会产生不同的效应,以往研究表明敲除髓系细胞及上皮细胞中的 STAT3 会促进 DSS 诱导的结肠炎的发展,因此抑制特定细胞中的 STAT3 活性对预防和治疗 IBD 及 CAC 具有必要性。

STAT3 从肠道屏障、免疫应答和纤维化等多方面参与 IBD 的发展。肠黏膜屏障在 IBD 初期就已经受损,STAT3 在 IBD 肠道屏障损伤修复中的作用存在一定争议。抑制 STAT3 活性可恢复 IEC 紧密连接蛋白水平从而恢复肠道通透性,但 STAT3 在黏膜感染期间上皮细胞的再生及黏膜屏障的修复中也具有重要作用,抑制 STAT3 激活可能对肠道损伤愈合产生不利影响,STAT3 抑制剂与抗凋亡药物联用可能会减少其在损伤恢复期间的负面作用。IBD 患者肠道的慢性炎症与异常的适应性免疫应答相关,近些年研究发现 Th17 细胞

的异常分化是 IBD 发病的重要因素,STAT3 是促进 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化的重要调控因子,抑制 STAT3 可恢复 Th17 细胞与 Treg 细胞平衡,改善黏膜炎症环境。IBD 患者肠道长期处于炎症刺激状态可能会引发纤维化和癌变,已有许多研究表明 STAT3 参与 IBD 肠道纤维化和 CAC 的进展。

目前,已有多个 STAT3 抑制剂用于治疗 IBD 和 CAC 的临床前及临床研究,抑制 STAT3 激活不仅可以阻断多种促炎细胞因子的细胞信号传导、恢复肠上皮紧密连接,而且影响肿瘤多种信号途径,降低肿瘤细胞的增殖、抑制肿瘤侵袭和迁移,并增强肿瘤浸润免疫细胞的抗肿瘤活性。因此,靶向 STAT3 可能成为炎症性肠病和结肠炎相关结直肠癌的有效策略。

作者贡献:程晓范收集文献、撰写文章、绘图和修改;朱胡太龙完善文章思路、收集文献和修改;刘灵、罗靖负责修改;孙志洁、董德利指导和审校。

利益冲突:所有作者均声明本文不存在利益冲突。

References

- [1] Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162: 715-730.e3.
- [2] Darnell JE Jr. STATs and gene regulation [J]. *Science*, 1997, 277: 1630-1635.
- [3] Sgrignani J, Garofalo M, Matkovic M, et al. Structural biology of STAT3 and its implications for anticancer therapies development [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 1591.
- [4] Bharadwaj U, Kasembeli MM, Robinson P, et al. Targeting Janus kinases and signal transducer and activator of transcription 3 to treat inflammation, fibrosis, and cancer: rationale, progress, and caution [J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72: 486-526.
- [5] Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94: 155-165.
- [6] Gitter AH, Wullstein F, Fromm M, et al. Epithelial barrier defects in ulcerative colitis: characterization and quantification by electrophysiological imaging [J]. *Gastroenterology*, 2001, 121: 1320-1328.
- [7] Li HL, Wei YY, Li XH, et al. Diosmetin has therapeutic efficacy in colitis regulating gut microbiota, inflammation, and oxidative stress via the circ-Sirt1/Sirt1 axis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43: 919-932.
- [8] Atreya R, Siegmund B. Location is important: differentiation between ileal and colonic Crohn's disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18: 544-558.
- [9] Kasembeli MM, Bharadwaj U, Robinson P, et al. Contribution of STAT3 to inflammatory and fibrotic diseases and prospects for its targeting for treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 2299.

- [10] Kvedaraite E, Lourda M, Idestrom M, et al. Tissue-infiltrating neutrophils represent the main source of IL-23 in the colon of patients with IBD [J]. *Gut*, 2016, 65: 1632-1641.
- [11] Musso A, Dentelli P, Carlino A, et al. Signal transducers and activators of transcription 3 signaling pathway: an essential mediator of inflammatory bowel disease and other forms of intestinal inflammation [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2005, 11: 91-98.
- [12] Bollrath J, Phesse TJ, von Burstin VA, et al. Gp130-mediated STAT3 activation in enterocytes regulates cell survival and cell-cycle progression during colitis-associated tumorigenesis [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15: 91-102.
- [13] Spalinger MR, Sayoc-Becerra A, Ordookhanian C, et al. The JAK inhibitor tofacitinib rescues intestinal barrier defects caused by disrupted epithelial-macrophage interactions [J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15: 471-484.
- [14] Takeda K, Clausen BE, Kaisho T, et al. Enhanced Th1 activity and development of chronic enterocolitis in mice devoid of STAT3 in macrophages and neutrophils [J]. *Immunity*, 1999, 10: 39-49.
- [15] Zhou L, Zhang M, Wang Y, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* produces butyrate to maintain Th17/Treg balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1 [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24: 1926-1940.
- [16] Noviello D, Mager R, Roda G, et al. The IL23-IL17 immune axis in the treatment of ulcerative colitis: successes, defeats, and ongoing challenges [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 611256.
- [17] Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15: 1090-1100.
- [18] Chang D, Xing Q, Su Y, et al. The conserved non-coding sequences CNS6 and CNS9 control cytokine-induced Rorc transcription during T helper 17 cell differentiation [J]. *Immunity*, 2020, 53: 614-626.e4.
- [19] Abraham C, Dulai PS, Vermeire S, et al. Lessons learned from trials targeting cytokine pathways in patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152: 374-388.e4.
- [20] Dang EV, Barbi J, Yang HY, et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Cell*, 2011, 146: 772-784.
- [21] McGettrick AF, O'Neill LAJ. The role of HIF in immunity and inflammation [J]. *Cell Metab*, 2020, 32: 524-536.
- [22] Lucaciu LA, Ilies M, Vesa ŞC, et al. Serum interleukin (IL)-23 and IL-17 profile in inflammatory bowel disease (IBD) patients could differentiate between severe and non-severe disease [J]. *J Pers Med*, 2021, 11: 1130.
- [23] Atreya R, Mudter J, Finotto S, et al. Blockade of interleukin 6 *trans* signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis *in vivo* [J]. *Nat Med*, 2000, 6: 583-588.
- [24] Wilson AS, Randall KL, Pettitt JA, et al. Neutrophil extracellular traps and their histones promote Th17 cell differentiation directly *via* TLR2 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 528.
- [25] Smith AM, Rahman FZ, Hayee B, et al. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease [J]. *J Exp Med*, 2009, 206: 1883-1897.
- [26] Furuya MY, Asano T, Sumichika Y, et al. Tofacitinib inhibits granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced NLRP3 inflammasome activation in human neutrophils [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20: 196.
- [27] Wei C, Ma L, Chi H, et al. The NLRP3 inflammasome regulates corneal allograft rejection through enhanced phosphorylation of STAT3 [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20: 3354-3366.
- [28] Joosten LA, Netea MG, Dinarello CA. Interleukin-1 β in innate inflammation, autophagy and immunity [J]. *Semin Immunol*, 2013, 25: 416-424.
- [29] Gonzalez CG, Mills RH, Kordahi MC, et al. The host-microbiome response to hyperbaric oxygen therapy in ulcerative colitis patients [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 14: 35-53.
- [30] Balic JJ, Albargy H, Luu K, et al. STAT3 serine phosphorylation is required for TLR4 metabolic reprogramming and IL-1 β expression [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 3816.
- [31] Chiang HY, Lu HH, Sudhakar JN, et al. IL-22 initiates an IL-18-dependent epithelial response circuit to enforce intestinal host defence [J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 874.
- [32] Peyrin-Biroulet L, Chamailard M, Gonzalez F, et al. Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hallmark or an innocent bystander? [J]. *Gut*, 2007, 56: 577-583.
- [33] Takahashi Y, Sato S, Kurashima Y, et al. Reciprocal inflammatory signaling between intestinal epithelial cells and adipocytes in the absence of immune cells [J]. *EBioMedicine*, 2017, 23: 34-45.
- [34] van der Post S, Jabbar KS, Birchenough G, et al. Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis [J]. *Gut*, 2019, 68: 2142-2151.
- [35] Tawiah A, Moreau F, Kumar M, et al. High MUC2 mucin biosynthesis in goblet cells impedes restitution and wound healing by elevating endoplasmic reticulum stress and altered production of growth factors [J]. *Am J Pathol*, 2018, 188: 2025-2041.
- [36] Hasnain SZ, Tauro S, Das I, et al. IL-10 promotes production of intestinal mucus by suppressing protein misfolding and endoplasmic reticulum stress in goblet cells [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144: 357-368.e9.
- [37] Hu JE, Bojarski C, Branchi F, et al. Leptin downregulates angulin-1 in active Crohn's disease *via* STAT3 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7824.
- [38] Zorzi F, Calabrese E, Monteleone G. Pathogenic aspects and therapeutic avenues of intestinal fibrosis in Crohn's disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129: 1107-1113.
- [39] Graham MF, Diegelmann RF, Elson CO, et al. Collagen content and types in the intestinal strictures of Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 1988, 94: 257-265.

- [40] Nayar S, Morrison JK, Giri M, et al. A myeloid-stromal niche and gp130 rescue in NOD2-driven Crohn's disease [J]. *Nature*, 2021, 593: 275-281.
- [41] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 6425-6440.
- [42] Kredel LI, Batra A, Stroh T, et al. Adipokines from local fat cells shape the macrophage compartment of the creeping fat in Crohn's disease [J]. *Gut*, 2013, 62: 852-862.
- [43] Dees C, Pötter S, Zhang Y, et al. TGF- β -induced epigenetic deregulation of SOCS3 facilitates STAT3 signaling to promote fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130: 2347-2363.
- [44] Damas OM, Abreu MT. Are patients with ulcerative colitis still at increased risk of colon cancer? [J]. *Lancet*, 2020, 395: 92-94.
- [45] Li Y, de Haar C, Chen M, et al. Disease-related expression of the IL6/STAT3/SOCS3 signalling pathway in ulcerative colitis and ulcerative colitis-related carcinogenesis [J]. *Gut*, 2010, 59: 227-235.
- [46] Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140: 1807-1816.
- [47] Ho HH, Ivashkiv LB. Role of STAT3 in type I interferon responses. Negative regulation of STAT1-dependent inflammatory gene activation [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281: 14111-14118.
- [48] Delgado-Ramirez Y, Baltazar-Perez I, Martinez Y, et al. STAT1 is required for decreasing accumulation of granulocytic cells *via* IL-17 during initial steps of colitis-associated cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 7695.
- [49] Lee H, Herrmann A, Deng JH, et al. Persistently activated STAT3 maintains constitutive NF-kappaB activity in tumors [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15: 283-293.
- [50] Almiron Bonnin DA, Havrda MC, Lee MC, et al. Secretion-mediated STAT3 activation promotes self-renewal of glioma stem-like cells during hypoxia [J]. *Oncogene*, 2018, 37: 1107-1118.
- [51] Santra M, Santra S, Zhang J, et al. Ectopic decorin expression up-regulates VEGF expression in mouse cerebral endothelial cells *via* activation of the transcription factors SP1, HIF1alpha, and STAT3 [J]. *J Neurochem*, 2008, 105: 324-337.
- [52] Bazzoni G, Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis [J]. *Physiol Rev*, 2004, 84: 869-901.
- [53] Huynh J, Chand A, Gough D, et al. Therapeutically exploiting STAT3 activity in cancer - using tissue repair as a road map [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19: 82-96.
- [54] Liu H, Ren G, Wang T, et al. Aberrantly expressed Fra-1 by IL-6/STAT3 transactivation promotes colorectal cancer aggressiveness through epithelial-mesenchymal transition [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36: 459-468.
- [55] Hamilton KE, Simmons JG, Ding S, et al. Cytokine induction of tumor necrosis factor receptor 2 is mediated by STAT3 in colon cancer cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9: 1718-1731.
- [56] Kryczek I, Lin Y, Nagarsheth N, et al. IL-22⁺CD4⁺ T cells promote colorectal cancer stemness *via* STAT3 transcription factor activation and induction of the methyltransferase DOT1L [J]. *Immunity*, 2014, 40: 772-784.
- [57] Zou S, Tong Q, Liu B, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19: 145.
- [58] Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, et al. Inhibiting STAT3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity [J]. *Nat Med*, 2005, 11: 1314-1321.
- [59] Li HS, Yang CY, Nallaparaju KC, et al. The signal transducers STAT5 and STAT3 control expression of Id2 and E2-2 during dendritic cell development [J]. *Blood*, 2012, 120: 4363-4373.
- [60] Wang T, Niu G, Kortylewski M, et al. Regulation of the innate and adaptive immune responses by STAT3 signaling in tumor cells [J]. *Nat Med*, 2004, 10: 48-54.
- [61] Cheng P, Corzo CA, Luetke N, et al. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein [J]. *J Exp Med*, 2008, 205: 2235-2249.
- [62] Danese S, Argollo M, Le Berre C, et al. JAK selectivity for inflammatory bowel disease treatment: does it clinically matter? [J]. *Gut*, 2019, 68: 1893-1899.
- [63] Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Sharara AI, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis based on prior tumor necrosis factor inhibitor failure status [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20: 591-601.e8.
- [64] Jonker DJ, 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: 263-270.
- [65] Gargalionis AN, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. Targeting STAT3 signaling pathway in colorectal cancer [J]. *Biomedicines*, 2021, 9: 1016.
- [66] Ren X, Duan L, He Q, et al. Identification of niclosamide as a new small-molecule inhibitor of the STAT3 signaling pathway [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2010, 1: 454-459.
- [67] Wu MM, Zhang Z, Tong CWS, et al. Repurposing of niclosamide as a STAT3 inhibitor to enhance the anticancer effect of chemotherapeutic drugs in treating colorectal cancer [J]. *Life Sci*, 2020, 262: 118522.
- [68] Zheng R, Ma J, Wang D, et al. Chemopreventive effects of silibinin on colitis-associated tumorigenesis by inhibiting IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 1562010.
- [69] Bai L, Zhou H, Xu R, et al. A potent and selective small-molecule degrader of STAT3 achieves complete tumor regression *in vivo* [J]. *Cancer Cell*, 2019, 36: 498-511.e17.