# 靶向 STAT3 小分子抑制剂在肝癌治疗中的研究进展

付红红，黄海明，林雯，赵峰，杨林杰，吕良*(柳州市人民医院，广西 柳州 545000)

**摘要：**肝细胞癌(hepatocellular carcinoma，HCC)是中国常见的高发癌症之一。信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription，STAT3)是一个重要的转录因子，大量证据表明，STAT3 在肝癌的发生、发展、转移和免疫调控中起着关键作用，STAT3 持续激活程度与 HCC 的预后呈负相关。因此，STAT3 作为一种新的 HCC 治疗靶点受到关注。本文对 STAT3 在 HCC 中的研究进展及靶向治疗情况进行了总结。

**关键词：**STAT3；肝细胞癌；靶向治疗

**中图分类号：**R966　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2022)20-2669-08

**DOI:** 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.20.015

**引用本文：**付红红，黄海明，林雯，等. 靶向 STAT3 小分子抑制剂在肝癌治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学，2022，39(20)：2669-2676.

## Research Progress of STAT3 Targeted Small Molecule Inhibitors in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma

FU Honghong, HUANG Haiming, LIN Wen, ZHAO Feng, YANG Linjie, LYU Liang*(*The People's Hospital of Liuzhou, Liuzhou 545000, China*)

**ABSTRACT:** Hepatocellular carcinoma(HCC) is one of the most common cancers in China. Signal transduction and activator of transcription 3(STAT3) is an important transcription factor and a large amount of evidence has shown that STAT3 plays a key role in the occurrence, development, metastasis and immune regulation of HCC. Overexpression and constitutive activation of STAT3 have been frequently found in HCC and associated with poor prognosis. Thus, STAT3 has be attracted attention as a novel therapeutic target in HCC. Here, this review summarized the research progress and targeted therapy of STAT3 in HCC.

**KEYWORDS:** STAT3; hepatocellular carcinoma; targeted therapy

肝癌是全球第六大最常见的恶性肿瘤，也是致死率排名第四的癌症[1]。肝癌因为起病隐匿，早期症状不明显，患者被确诊时往往已经到了肝癌晚期阶段。目前，晚期肝癌的治疗以靶向药物治疗为主，如索拉非尼、乐伐替尼、瑞格菲尼等。然而，药物的耐药现象严重影响了晚期肝癌的治疗，亟需开发探索新的治疗策略，来解决肝癌患者临床用药之需。

信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription，STAT)3 在大多数恶性肿瘤中持续激活，并且在大量的人肝细胞癌(hepatocellular carcinoma，HCC)标本中已经证实了 STAT3 的磷酸化水平升高，而 STAT3 在非肿瘤组织和正常肝脏外周并无过多的持续活化[2-4]。同时，meta 分析发现，p-STAT3 的表达与 HCC 的发生率、年龄、肝硬化、肿瘤大小、血管浸润、TNM 分期有关，但与患者性别、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein，AFP)、乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen，HBsAg)、肿瘤数量、肿瘤分化无关，并且 p-STAT3 的表达与较差的 3 年/5 年总生存率和无病生存率有关[5]。此外，据报道称细胞核生成素、长链非编码 RNA SLC2A1-AS1、氧化酶 p66Shc 能够通过调节 STAT3 的功能来促进 HCC 的发生和发展[6-8]；接受肝切除术的和吸烟的 HCC 患者可能因 STAT3 信号转导增强而导致肝癌的复发[9-10]。以上的这些证据表明 STAT3 在 HCC 的发生、发展以及复发中具有重要作用，STAT3 可能成为治疗肝癌的一个新靶标。

## 1　STAT3 信号通路

### 1.1　STAT3 蛋白

自 1994 年发现 STAT 家族蛋白以来，目前为止在人类基因组中已经发现了 7 个 STAT 基因：*STAT1*(染色体位置：2q32.2)、*STAT2*(染色体位置：12q13.3)、*STAT3*(染色体位置：17q21.2)、*STAT4*(染色体位置：2q32.2)、*STAT5a*(染色体位置：17q21.2)、*STAT5b*(染色体位置：17q21.2)和 *STAT6*(染色体位

**基金项目：**广西自然科学基金项目(2018JJB140010)

**作者简介：**付红红，女，硕士生　E-mail: 2900127480@qq.com　　*通信作者：吕良，男，博士，副教授　E-mail: luliang998@163.com

置：12q13.3)。在 STAT 蛋白家族的 7 个成员中，*STAT3* 和 *STAT5* 在癌症的进展中起着重要作用[11]。*STAT3* 和 *STAT5* 虽然都有助于肿瘤细胞的增殖和生存，但与 *STAT5* 不同的是，*STAT3* 可以在免疫细胞和肿瘤微环境中招募来促进肿瘤的进展，也可以在基质细胞中发挥作用，由此，*STAT3* 可以作为一种很有前景的癌症治疗靶点。

### 1.2 STAT3 的蛋白结构

STAT3 蛋白主要由 6 部分组成，①*N*-端结构域(amino-terminal domain，NTD)：为 STAT3 二聚体二聚面的一部分[12-13]，对核积累、DNA 结合和基因表达调控都具有重要作用[14]，但主要优先介导非磷酸化的 STAT3 二聚体形成和弱 DNA 结合位点的识别[15-16]。②螺旋结构域(coiled-coil domain，CCD)：CCD 对于 SH2 结构域介导的受体结合以及随后的酪氨酸磷酸化和酪氨酸磷酸化依赖的活性(如二聚体形成、核易位和 DNA 结合)，是必不可少的[17]。③DNA 结合域(DNA-binding domain，DBD)：识别特定的 DNA 序列，形成 STAT3-DNA 复合物。④连接域(linker domain，LD)：位于第 500~600 位氨基酸，能与富含 Pro 的基序(motif)结合，LD 突变影响磷酸化的 STAT3 功能，可以作为中断 STAT3 活性的一个靶点[18]。⑤Src 同源 2(Src homology 2，SH2)结构域：正常的 STAT 功能依赖于 SH2 结构域，SH2 结构域决定了 STAT 二聚体的形式(同型或异型)。⑥C-末端转录激活结构域(transactivation domain，TAD)：蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinases，PTKs)通过磷酸化 STAT 蛋白 SH2 和 TAD 域的酪氨酸残基(STAT3 中的 Tyr705 和 S727)来发挥调节功能。STAT3 的蛋白结构域见图 1。

### 1.3 STAT3 的激活和调节

本质上 STAT3 是一个转录因子，可被不同的细胞外细胞信号因子如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor，EGFR)、血管表皮生长因子受体(vascular epidermal growth factor receptor，VEGFR)、成纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptor，FGFR)、Src 家族相关激酶、Abl 家族相关激酶、胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor，IGFR)、肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor，HGFRs)和白介素-6(interleukin-6，IL-6)等激活。STAT3 由经典和非经典 2 条途径来发出信号，见图 2。经典途径：首先，配体与其同源受体的结合导致酪氨酸蛋白激酶的募集和磷酸化，酪氨酸激酶蛋白磷酸化后会招募 STAT3，使 STAT3 的酪氨酸 705 位点磷酸化(pY705)，2 个 pY705 形成 STAT3 二聚体；随后，磷酸化的 STAT3 二聚体被转移到细胞核与目标基因的启动子元件结合，调节下游相关基因转录(这些包括细胞周期调节基因，例如 *fos*、*cyclinD*、*c-Myc*、*pim1* 等，以及抗凋亡基因，例如 *B-cell CLL/Lymphoma-2*(*Bcl-2*)、*Bcl-xL*、*survivin* 和 *X-linked inhibitor of apoptosis protein*(*XIAP*)；在 STAT3 完成信号转导后，核蛋白酪氨酸磷酸化酶使酪氨酸 705 去磷酸化，使 STAT3 最终回到细胞质中。非经典途径：酪氨酸激酶蛋白磷酸化后使色氨酸 727 位点的 STAT3 磷酸化(pS727)，pS727 可以刺激线粒体 STAT3 活化，从而触发氧化磷酸化并通过减少活性氧的积累和凋亡来提供应激保护。一般认为，Tyr705 的磷酸化是 STAT3 激活的必要条件，而 STAT3 发挥最大活性的必要条件可能是通过 Ser727 的磷酸化来招募转录辅助因子实现的[20-21]。但是，最近有研究发现 Ser727 磷酸化也可以降低 *p*-Tyr705，并且在没有 Tyr705 磷酸化的情况下，通过 Ser727 磷酸化也可以使 STAT3 激活[22]。

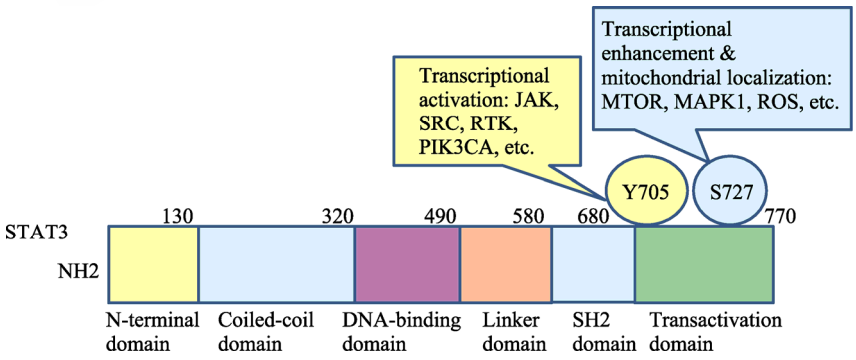



**图 1** STAT3 的蛋白结构域和磷酸化位点[19]

**Fig. 1** STAT3 structural domains and phosphorylation sites[19]

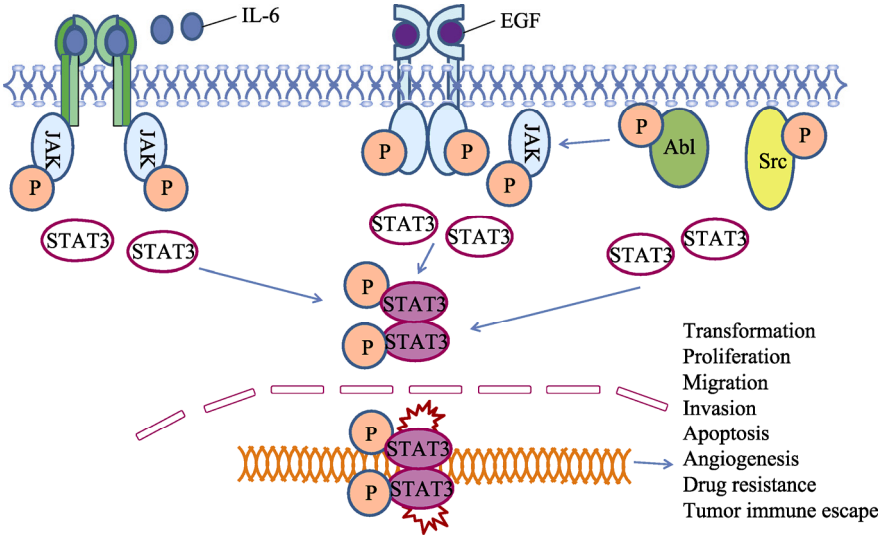



**图 2**　STAT3 的经典和非经典信号途径[23]

**Fig. 2**　Canonical and non-canonical STAT3 signaling pathways[23]

在正常生理条件下，STAT3 的激活是瞬时的，一般由负性调控因子，如细胞因子信号抑制因子(suppressor of cytokine signaling，SOCS)和活化 STAT 蛋白抑制剂(protein inhibitor of activated STAT，PIAS)等来调控。

## 2　STAT3 在 HCC 中的作用

很多报道称 STAT3 在 HCC 中的致瘤作用与肿瘤细胞增殖、抗凋亡、迁移、侵袭、血管生成、干细胞特性和免疫抑制等相关，见表 1，而这些功能主要是通过 STAT3 调控不同的致癌靶基因的转录来实现的。

### 2.1　STAT3 在 HCC 增殖和抗凋亡中的作用

已有研究表明，p-STAT3 水平升高可促进细胞对凋亡信号的抵抗，并促进细胞的快速增殖和肿瘤的发生。在 HCC 中，总能看到 p-STAT3 被直接或间接的上调。有研究发现 HCC 患者的染色体凝聚素 II 复合体的非 SMC 凝聚素 II 复合体亚基 G2(non-SMC condensin II complex subunit G2，NCAPG2)通常过表达，这导致了 STAT3 的激活进而促进了 HCC 的增殖和转移[24]。相反，通过反义寡核苷酸下调 STAT3 可抑制几种肝癌细胞系的增殖和存活[25]；JAK2 抑制剂 AG490 抑制 STAT3 信号后，不仅通过细胞周期蛋白 D1 下调触发了 HCC 细胞 $G_0/G_1$ 期的细胞周期停滞，而且通过下调抗凋亡蛋白 Bcl-xL，survivin 和 XIAP 诱导了肝癌细胞凋亡[26]。STAT3 也能够通过直接调节 miR-24 和 miR-629 的表达来调节肝细胞转化表型的诱导和稳定性[27]。此外，研究发现骨形态发生蛋白 10(bone morphogenetic protein 10，BMP10)、外泌体 p120ctn、miR-383、槲皮素可以通过抑制 STAT3 通路来抑制 HCC 的生长以及凋亡[28-31]。这些证据表明 STAT3 在 HCC 的增殖和凋亡中起着重要的作用。

### 2.2　STAT3 在 HCC 迁移和侵袭中的作用

在迁移和侵袭方面，已有研究表明下调 STAT3 可以下调细胞外基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9，从而降低肝癌细胞的侵袭性[25]。相反，STAT3 激活可以通过诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition，EMT)标志物(包括 Slug 和 Twist)来增强肝癌细胞的迁移和侵袭，同时，长链非编码 RNA DLGAP1-AS1 通过反馈回路 miR-26a/b-5p/IL-6/JAK2/STAT3 和 Wnt/β-catenin 途径促进了肿瘤的发生和 HCC 上皮间质转换，说明了 STAT3 活化可能通过介导 EMT 诱导肝癌细胞的侵袭和转移[32-33]。此外，研究发现 STAT3 在迁移和侵袭中的作用也涉及 miR-21 及其靶点的调控[34]。

### 2.3　STAT3 在 HCC 血管生成中的作用

在血管生成方面，下调 STAT3 的 HCC 肿瘤的小鼠微血管密度降低，VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子循环蛋白减少，这些都是血管生成的有效诱导因子，这清楚地提示了 STAT3 在 HCC 中促血管生成的作用[25]。进一步研究发现，STAT3 能够上调并招募缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α)形成转录复合物，该复合物结合到 VEGF 启动子上，从而诱导了 VEGF 在缺氧条件下的表达[35]。事实上，VEGF 表达增加与 HCC

患者预后不良相关，这与晚期 HCC 明显的血管分布特征一致[36]。此外，中心体 P4.1 相关蛋白(centrosomal P4.1-associated protein，CPAP)作为一种中心体蛋白，在中心体功能中发挥着重要作用，能够在细胞分裂过程中调节中性粒伸长和微管聚合，最近有研究发现，CPAP 能够直接和 STAT3 相互作用来调控 HCC 的血管生成[37]。因此，STAT3 在 HCC 的血管生成方面起着重要作用。

**2.4** STAT3 在 HCC 肿瘤干细胞中的作用

在肿瘤干细胞方面，最近的研究表明，STAT3 可以调节肿瘤干细胞的自我更新和分化，其作用被认为是维持肿瘤干细胞自我更新的重要因素[38]。同时，STAT3 还可以诱导肿瘤干细胞相关蛋白的表达，研究发现通过 STAT3 与 NF-κB 和 HIF-1α 的相互作用 IL-6/STAT3 信号可诱导肿瘤干细胞(cancer stem cell，CSC)标志物 CD133 的表达[39]；CD24 介导的 STAT3 活化可以调节干细胞相关蛋白 NANOG 的表达[40]。此外，据报道称水通道蛋白 3 可以通过激活 STAT3 来维持 $CD133^+$肝癌细胞的干细胞特性[41]；下调 lncRNA DLX6-AS1 可以通过抑制细胞黏附分子 1(cell adhesion molecule 1，CADM1)启动子的甲基化来上调 CADM1 和 STAT3 信号通路的失活，从而抑制肝癌干细胞的干细胞特性[42]，由此可以看出，STAT3 通路影响了肝癌干细胞的干细胞特性。STAT3 也可以通过激活 Notch 信号通路促进 HCC 细胞的干细胞特性，Notch 信号通路还参与了 CSCs 的自我更新和增殖[43]。最近研究还发现，长链非编码 RNA DILC 能够通过抑制 IL-6/STAT3 信号通路来抑制 HCC 肿瘤干细胞的增殖[44]。这些结果揭示了 STAT3 在维持 HCC 干细胞表型中的重要作用，这些作用易造成化疗耐药并导致化疗后 HCC 的复发。

**2.5** STAT3 在 HCC 免疫抑制中的作用

在免疫抑制方面，近年来研究发现 STAT3 是介导 HCC 诱导免疫抑制的重要分子。肿瘤微环境中产生的信号分子可能会在肿瘤细胞和间质细胞间以旁分泌的方式建立起相互作用的 STAT3 激活回路，这在 HCC 中对各种免疫细胞均有抑制作用。在自然杀伤细胞(natural killer cell，NK)中，缺氧诱导基因 2(hypoxia-inducible gene 2，HIG2)通过促进 HCC 细胞释放 IL-10，激活 NK 细胞 STAT3 信号通路，从而抑制 NK 细胞的杀伤活性，进而促进 HCC 的复发和转移[45]。在树突状细胞(dendritic cells，DCs)中，研究发现肿瘤细胞中 STAT3 的持续激活不仅与肿瘤中未成熟骨髓细胞向成熟 DCs 的异常分化有关，并且 STAT3 的激活会抑制 DCs 的成熟，而树突状细胞是先天免疫和适应性免疫反应之间的关键环节，可导致抗原特异性 T 细胞活化[46-47]。在巨噬细胞中 STAT3 信号传导阻滞可诱导细胞因子 IL-12 和 RANTES(监管正常 T 细胞的活化、表达和分泌)的表达，导致免疫耐受的丧失和 T 细胞应答的恢复，并且抑制 IL-6/STAT3 信号通路能够诱导 M1 巨噬细胞极化，而抑制 M2 巨噬细胞极化[48-49]。癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts，CAFs)能够重塑肿瘤微环境从而促进肿瘤的进展，在 HCC 中 CAFs 能够通过 IL-6/STAT3 途径诱导 $PDL1^+$中性粒细胞，使 T 细胞功能受损从而促进 HCC 的免疫抑制。除了 STAT3 对以上免疫细胞的抑制作用外，STAT3 还对细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte，CTLs)表现出细胞自主抑制活性，并且增加了免疫抑制调节性 T 细胞(T regulatory cells，Tregs)和骨髓源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells，MDSCs)的表达水平[50]。同时，STAT3 的激活负性地调节了 T 辅助细胞 1(T helper 1，Th1)型免疫应答，并且 $CD4^+$调节性 T 细胞以 STAT3 依赖的方式控制 Th17 应答[51]。此外，研究发现，STAT3 可通过直接调节 miR-146a 的表达来实现对 HCC 的免疫抑制作用[52]。从以上结果中可以看出在 HCC 的基质细胞中，STAT3 的激活促进了各种原致癌基因作用，包括免疫抑制分子的生成，从抑制 NK 细胞杀伤活性、树突细胞的正常分化与成熟、致瘤 M2 巨噬细胞的极化到抗肿瘤 M1 亚型、肿瘤相关的成纤维细胞介导的骨髓衍生抑制细胞的产生、抑制 T 细胞增殖和功能以及介导细胞毒性损伤，这些都有助于削弱免疫监测对 HCC 的作用。

在免疫逃逸方面，最近研究发现 Toll 样受体 9 通过抑制聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1 的表达从而导致肝癌细胞 STAT3 Tyr705 磷酸化升高，最终促进 PD-L1 转录，从而诱导了 HCC 的免疫逃逸[53]。

## 3 靶向 STAT3 治疗的药物

考虑到 STAT3 在 HCC 和其他类型癌症中的持续性激活和关键的致癌作用，STAT3 信号通路可能可以成为治疗 HCC 的一个靶点。靶向 STAT3

**表 1** STAT3 在肝癌中的作用

**Tab. 1** Effect of STAT3 in hepatocellular carcinoma

| 分类 | 机制 |
|---|---|
| 增殖和凋亡 | 促进肝癌细胞增殖，抵抗肝癌细胞凋亡 |
| 迁移和侵袭 | 增加肝癌细胞迁移和侵袭能力 |
| 血管生成 | 调控肝癌细胞的血管生成 |
| 肿瘤干细胞 | 调节肿瘤干细胞的自我更新和分化 |
| 免疫抑制和免疫逃逸 | 诱导肝癌细胞免疫抑制和免疫逃逸的重要分子 |

的抑制剂众多，可分为 6 大类：①N-末端抑制剂。②DNA 结合抑制剂：PY*LKTK 和 ISS-610[54]等。③SH2 结构域抑制剂：ODZ10117 和 C188-9。④反义分子：AZD915、GQ-ODNs、CpG-coupled STAT3 siRNA 和 STAT3 decoys。⑤下游靶标基因的抑制剂：Napabucasi[55]等。⑥上游激活物或调控物的抑制剂：索拉非尼和乐伐替尼等[56]。前 5 类为 STAT3 直接抑制剂，分别阻止调控蛋白的相互作用、DNA 结合能力、磷酸化和二聚作用、蛋白表达和基因转录;第 6 类通过抑制上游受体如 JAK1/2 或刺激负调节因子间接发挥作用。其中 C188-9 在临床前研究中对 HCC 具有多重作用[57]，AZD915 和 Napabucasi 正处于 HCC 临床研究阶段，索拉非尼和乐伐替尼已是治疗 HCC 的一线药物。

### 3.1 C188-9

Xu 等[58-60]基于 STAT3 SH2 结构域三维结构，利用虚拟筛选、表面等离子体共振试验、二维相似度筛选和三维药效团分析方法筛选出 C188-9，它能够诱导乳腺癌细胞、急性髓性白血病细胞、非小细胞肺癌细胞的凋亡，并抑制非小细胞肺癌细胞的增殖。C188-9 在肝癌细胞系 Huh7、PLC/PRF/5 和 HepG2 中均表现出抗肿瘤活性，在肝细胞特异性缺失 Pten 的小鼠中，C188-9 治疗阻断了 HCC 肿瘤的生长，减少了肿瘤的发展，减轻了肝脏脂肪变性、炎症和胆管反应，并改善了非酒精性脂肪性肝炎的病理损害[57]。

### 3.2 AZD9150

AZD9150 是在反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides，ASOs)的基础上优化而得，具有更好的稳定性和效价，通过靶向 STAT3 mRNA 来发挥作用。临床前研究表明，AZD9150 能够降低 STAT3 异常激活的淋巴瘤(KARPAS299 和 SUP-M2)和神经母细胞瘤(IMR 32)细胞株中 STAT3 和下游信号靶点蛋白的表达，在淋巴瘤、神经母细胞瘤或非小细胞肺癌异种移植的免疫缺陷小鼠中，AZD9150 能够使肿瘤细胞中 STAT3 的表达降低[61-62]。临床试验表明 AZD9150 对未经治疗的淋巴瘤具有良好的治疗效果[63]。此外，还对 AZD9150 抗肿瘤的机制进行了研究，表明 AZD9150 是通过基质/免疫机制介导抗肿瘤，而非直接作用于肿瘤细胞，并且 AZD9150 与 PD-L1 抗体联合使用可改善肿瘤微环境的抑制，使免疫激活增强[64]。

### 3.3 Napabucasin

Napabucasin(BBI608)是目前研究最广泛的 STAT3 靶向抗肿瘤药物。它是一种一流的肿瘤干细胞抑制剂，可以抑制 STAT3 下游靶基因的转录。在临床前研究表明，它能降低干细胞基因 β-catenin、NANOG、smoothened and sex- region Y-box protein 2(Sox2)的表达，在体外抑制包括 HCC 细胞在内的多种肿瘤细胞的自我更新和生存，并在体内阻止肿瘤复发和转移[65]。此外，研究表明 Napabucasin 通过诱导细胞凋亡和细胞周期 G2/M 期阻滞显著降低了肝癌细胞的生存能力，同时抑制了肿瘤干细胞相关基因的表达[66]。Napabucasin 治疗 HCC 正处于I期临床试验阶段。

### 3.4 乐伐替尼

乐伐替尼与索拉非尼相似，同为口服小分子多激酶抑制剂，靶向抑制血管内皮生长因子受体 1-3 (VEGFR1-3)、成纤维细胞生长因子受体 1-4 (FGFR-1-4)、RET、c-kit 和血小板源性生长因子受体 α(PDGFRα)[67]。目前，乐伐替尼已被 FDA 批准治疗进展性、放射性碘难治性分化型甲状腺癌[68]、甲状腺未分化癌[69]、与依维莫司合用用于晚期肾细胞癌或转移性肾细胞癌的二线治疗[70]、晚期 HCC 一线治疗[71]。

从 ClinicalTrials.gov 网站检索上述靶向 STAT3 的 HCC 临床在研药物，结果见表 2，其中剔除了一部分临床失败的条目。

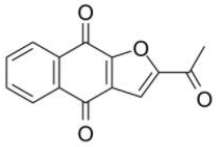
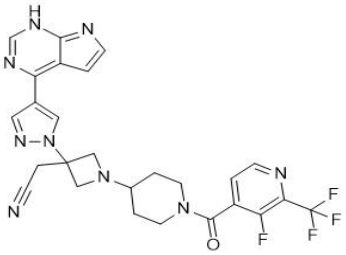
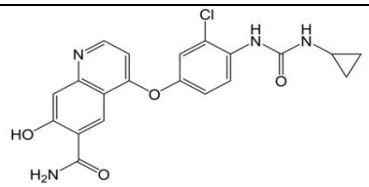
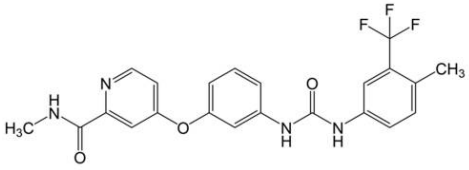
最常见的抑制 STAT3 的抗肿瘤药物主要集中在 STAT3 上游的激酶上，目前上市的治疗肝癌的一线药物索拉非尼和乐伐替尼，二线药物 Regorafenib 等都属于此类药物，遗憾的是至今还没有批准上市的直接针对 STAT3 的抗肝癌药物。

## 4 展望

HCC 的治疗是一个全球性的难题，其在临床用药方面具有极大的探索空间。STAT3 在 HCC 细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭、血管生成、肿瘤干细胞、免疫抑制和免疫逃逸等方面都起着重

**表 2** 靶向 STAT3 的临床在研药物

**Tab. 2** Targeting STAT3 drugs in clinical trials

| 药物及分子结构 | 作用靶点 | 最新临床研究进展 | 适应证 | NCT 标识符 |
|---|---|---|---|---|
| AZD9150 | STAT3 | I/Ib 期 | HCC | NCT01839604 |
|  Napabucasin | STAT3 | 1 期 | HCC | NCT02358395 |
|  伊他替尼 | JAK1 | 1 期 | 晚期 HCC | NCT04358185 |
|  乐伐替尼 | 酪氨酸激酶抑制剂 | 已上市 | 不能切除 HCC | |
|  索拉非尼 | 酪氨酸激酶抑制剂 | 已上市 | HCC | |

要作用，许多研究也表明直接靶向 STAT3 的抑制剂在不同肿瘤中已显示出令人鼓舞的结果，因此 STAT3 是 HCC 的精准治疗一个新靶标。但直接靶向 STAT3 药物临床研究大多以失败告终，主要原因是 STAT3 作用广泛，在正常信号传导中具有重要作用，所以其抑制剂往往会有严重的不良反应，这就要求需要更加深入研究 STAT3 蛋白各个部分的功能，提高抑制剂对 STAT3 的选择性。另一个主要的潜在问题是 STAT3 的体细胞突变，这可能会抑制抑制剂与 STAT3 的结合，导致上述抑制剂失效[72]，幸运的是，最近 La 等[73]提出合成抗体模拟物单体可以成为一种靶向 STAT3 的药物，细胞内单体与 STAT3 的特定区域结合，导致 DNA 结合减弱和核易位，细胞外单体聚集在 VHL(E3 泛素连接酶底物受体)导致内源性 STAT3 降解。此外，肿瘤异质性是开发 STAT3 抑制剂时值得考虑的另一个潜在研究领域，这需要描绘一张综合的 STAT3 相关的生物标志物图谱，将有助于那些更容易受 STAT3 抑制的 HCC 患者亚群的确定。

## REFERENCES


[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] JOHNSTON P A, GRANDIS J R. STAT3 signaling: Anticancer strategies and challenges[J]. Mol Interv, 2011, 11(1): 18-26.

[3] BROMBERG J, DARNELL J E. The role of STATs in transcriptional control and their impact on cellular function[J]. Oncogene, 2000, 19(21): 2468-2473.

[4] CALVISI D F, LADU S, GORDEN A, et al. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC[J]. Gastroenterology, 2006, 130(4): 1117-1128.

[5] LIANG C J, XU Y C, GE H, et al. Clinicopathological significance and prognostic role of p-STAT3 in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2018(11): 1203-1214.

[6] ZHANG X N, LV J L, LUO H L, et al. Nucleostemin promotes hepatocellular carcinoma by regulating the function

of STAT3[J]. Exp Cell Res, 2020, 387(1): 111748.
[7] SHANG R Z, WANG M, DAI B, et al. Long noncoding RNA SLC2A1-AS1 regulates aerobic glycolysis and progression in hepatocellular carcinoma via inhibiting the STAT3/FOXM1/GLUT1 pathway[J]. Mol Oncol, 2020, 14(6): 1381-1396.
[8] HUANG P X, FENG X M, ZHAO Z Y, et al. p66Shc promotes HCC progression in the tumor microenvironment via STAT3 signaling[J]. Exp Cell Res, 2019, 383(2): 111550.
[9] WANG D Y, ZHENG X H, FU B Q, et al. Hepatectomy promotes recurrence of liver cancer by enhancing IL-11-STAT3 signaling[J]. EBioMedicine, 2019(46): 119-132.
[10] LI C L, LIN Y K, CHEN H A, et al. Smoking as an independent risk factor for hepatocellular carcinoma due to the α7-nachr modulating the JAK2/STAT3 signaling axis[J]. J Clin Med, 2019, 8(9): 1391.
[11] YU H, JOVE R. The STATs of cancer: New molecular targets come of age[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(2): 97-105.
[12] DOMOSZLAI T, MARTINCUKS A, FAHRENKAMP D, et al. Consequences of the disease-related L78R mutation for dimerization and activity of STAT3[J]. J Cell Sci, 2014, 127(Pt 9): 1899-1910.
[13] SGRIGNANI J, OLSSON S, EKONOMIUK D, et al. Molecular determinants for unphosphorylated STAT3 dimerization determined by integrative modeling[J]. Biochemistry, 2015, 54(35): 5489-5501.
[14] TIMOFEEVA O A, TARASOVA N I, ZHANG X P, et al. STAT3 suppresses transcription of proapoptotic genes in cancer cells with the involvement of its N-terminal domain[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(4): 1267-1272.
[15] HU T C, YEH J E, PINELLO L, et al. Impact of the N-terminal domain of STAT3 in STAT3-dependent transcriptional activity[J]. Mol Cell Biol, 2015, 35(19): 3284-3300.
[16] VOGT M, DOMOSZLAI T, KLESHCHANOK D, et al. The role of the N-terminal domain in dimerization and nucleocytoplasmic shuttling of latent STAT3[J]. J Cell Sci, 2011, 124(Pt 6): 900-909.
[17] ZHANG T, KEE W H, SEOW K T, et al. The coiled-coil domain of Stat3 is essential for its $SH_2$ domain-mediated receptor binding and subsequent activation induced by epidermal growth factor and interleukin-6[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(19): 7132-7139.
[18] MERTENS C, HARIPAL B, KLINGE S, et al. Mutations in the linker domain affect phospho-STAT3 function and suggest targets for interrupting STAT3 activity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(48): 14811-14816.
[19] YOU L K, WANG Z G, LI H S, et al. The role of STAT3 in autophagy[J]. Autophagy, 2015, 11(5): 729-739.
[20] WEN Z L, ZHONG Z, DARNELL J E Jr. Maximal activation of transcription by statl and stat3 requires both tyrosine and serine phosphorylation[J]. Cell, 1995, 82(2): 241-250.
[21] ZHANG X, BLENIS J, LI H C, et al. Requirement of serine phosphorylation for formation of STAT-promoter complexes[J]. Science, 1995, 267(5206): 1990-1994.
[22] SHI X Q, ZHANG H, PADDON H, et al. Phosphorylation of STAT3 serine-727 by cyclin-dependent kinase 1 is critical for nocodazole-induced mitotic arrest[J]. Biochemistry, 2006, 45(18): 5857-5867.
[23] LIU Y, LIAO S J, BENNETT S, et al. STAT3 and its targeting inhibitors in osteosarcoma[J]. Cell Prolif, 2021, 54(2): e12974.
[24] MENG F Z, ZHANG S G, SONG R P, et al. NCAPG2 overexpression promotes hepatocellular carcinoma proliferation and metastasis through activating the STAT3 and NF-κB/miR-188-3p pathways[J]. EBioMedicine, 2019(44): 237-249.
[25] LI W C, YE S L, SUN R X, et al. Inhibition of growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma by antisense oligonucleotide targeting signal transducer and activator of transcription 3[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(23): 7140-7148.
[26] KUSABA M, NAKAO K, GOTO T, et al. Abrogation of constitutive STAT3 activity sensitizes human hepatoma cells to TRAIL-mediated apoptosis[J]. J Hepatol, 2007, 47(4): 546-555.
[27] HATZIAPOSTOLOU M, POLYTARCHOU C, AGGELIDOU E, et al. An HNF4α-miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular oncogenesis[J]. Cell, 2011, 147(6): 1233-1247.
[28] YUAN Y M, MA N, ZHANG E B, et al. BMP10 suppresses hepatocellular carcinoma progression via PTPRS-STAT3 axis[J]. Oncogene, 2019, 38(48): 7281-7293.
[29] CHENG Z J, LEI Z Q, YANG P H, et al. Exosome-transmitted p120-catenin suppresses hepatocellular carcinoma progression via STAT3 pathways[J]. Mol Carcinog, 2019, 58(8): 1389-1399.
[30] WANG J C, LU L B, LUO Z J, et al. miR-383 inhibits cell growth and promotes cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting IL-17 via STAT3 signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2019(120): 109551.
[31] WU L W, LI J J, LIU T, et al. Quercetin shows anti-tumor effect in hepatocellular carcinoma LM3 cells by abrogating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Cancer Med, 2019, 8(10): 4806-4820.
[32] LIN Y, JIAN Z X, JIN H S, et al. Long non-coding RNA DLGAP1-AS1 facilitates tumorigenesis and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma via the feedback loop of miR-26a/b-5p/IL-6/JAK2/STAT3 and Wnt/β-catenin pathway[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(1): 34.
[33] HEIMBERGER A B. The therapeutic potential of inhibitors of the signal transducer and activator of transcription 3 for central nervous system malignancies[J]. Surg Neurol Int, 2011(2): 163.
[34] ANG K P, TAN H K, SELVARAJA M, et al. Cryptotanshinone attenuates *in vitro* oxLDL-induced pre-lesional atherosclerotic events[J]. Planta Med, 2011, 77(16): 1782-1787.
[35] CARRO M S, LIM W K, ALVAREZ M J, et al. The transcriptional network for mesenchymal transformation of brain tumours[J]. Nature, 2010, 463(7279): 318-325.
[36] ARCANGELI A, CROCIANI O, LASTRAIOLI E, et al. Targeting ion channels in cancer: A novel frontier in antineoplastic therapy[J]. Curr Med Chem, 2009, 16(1): 66-93.
[37] CHEN R Y, YEN C J, LIU Y W, et al. CPAP promotes angiogenesis and metastasis by enhancing STAT3 activity[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(4): 1259-1273.
[38] YU H, LEE H, HERRMANN A, et al. Revisiting STAT3 signalling in cancer: New and unexpected biological functions[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(11): 736-746.
[39] WON C, KIM B H, YI E H, et al. Signal transducer and activator of transcription 3-mediated CD133 up-regulation contributes to promotion of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2015, 62(4): 1160-1173.

[40] LEE T K W, CASTILHO A, CHEUNG V C H, et al. CD24(+) liver tumor-initiating cells drive self-renewal and tumor initiation through STAT3-mediated NANOG regulation[J]. Cell Stem Cell, 2011, 9(1): 50-63.
[41] WANG Y W, WU G, FU X Y, et al. Aquaporin 3 maintains the stemness of CD133+ hepatocellular carcinoma cells by activating STAT3[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(6): 465.
[42] WU D M, ZHENG Z H, ZHANG Y B, et al. Down-regulated lncRNA DLX6-AS1 inhibits tumorigenesis through STAT3 signaling pathway by suppressing CADM1 promoter methylation in liver cancer stem cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 237.
[43] XIONG S, WANG R H, CHEN Q, et al. Cancer-associated fibroblasts promote stem cell-like properties of hepatocellular carcinoma cells through IL-6/STAT3/Notch signaling[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(2): 302-316.
[44] WANG X, SUN W, SHEN W F, et al. Long non-coding RNA DILC regulates liver cancer stem cells via IL-6/STAT3 axis[J]. J Hepatol, 2016, 64(6): 1283-1294.
[45] CUI C B, FU K W, YANG L, et al. Hypoxia-inducible gene 2 promotes the immune escape of hepatocellular carcinoma from nature killer cells through the interleukin-10-*STAT3* signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 229.
[46] WANG T H, NIU G L, KORTYLEWSKI M, et al. Regulation of the innate and adaptive immune responses by Stat-3 signaling in tumor cells[J]. Nat Med, 2004, 10(1): 48-54.
[47] NEFEDOVA Y, HUANG M, KUSMARTSEV S, et al. Hyperactivation of STAT3 is involved in abnormal differentiation of dendritic cells in cancer[J]. J Immunol, 2004, 172(1): 464-474.
[48] CHENG F D, WANG H W, CUENCA A, et al. A critical role for Stat3 signaling in immune tolerance[J]. Immunity, 2003, 19(3): 425-436.
[49] YIN Z, MA T T, LIN Y, et al. IL-6/STAT3 pathway intermediates M1/M2 macrophage polarization during the development of hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(11): 9419-9432.
[50] FERGUSON S D, SRINIVASAN V M, HEIMBERGER A B. The role of STAT3 in tumor-mediated immune suppression[J]. J Neurooncol, 2015, 123(3): 385-394.
[51] CHAUDHRY A, RUDRA D, TREUTING P, et al. CD4+ regulatory T cells control TH17 responses in a Stat3-dependent manner[J]. Science, 2009, 326(5955): 986-991.
[52] SUN X X, ZHANG J, HOU Z H, et al. miR-146a is directly regulated by STAT3 in human hepatocellular carcinoma cells and involved in anti-tumor immune suppression[J]. Cell Cycle, 2015, 14(2): 243-252.
[53] ZHOU B H, YAN J L, GUO L, et al. Hepatoma cell-intrinsic TLR9 activation induces immune escape through PD-L1 upregulation in hepatocellular carcinoma[J]. Theranostics, 2020, 10(14): 6530-6543.
[54] LAU Y T K, RAMAIYER M, JOHNSON D E, et al. Targeting STAT3 in cancer with nucleotide therapeutics[J]. Cancers, 2019, 11(11): 1681.
[55] LEE C, CHEUNG S T. STAT3: an emerging therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J]. Cancers, 2019, 11(11): 1646.
[56] LIU Z Y, LIN Y, ZHANG J Y, et al. Molecular targeted and immune checkpoint therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 447.
[57] JUNG K H, YOO W, STEVENSON H L, et al. Multifunctional effects of a small-molecule STAT3 inhibitor on NASH and hepatocellular carcinoma in mice[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(18): 5537-5546.
[58] XU X J, KASEMBELI M M, JIANG X Q, et al. Chemical probes that competitively and selectively inhibit Stat3 activation[J]. PLoS One, 2009, 4(3): e4783.
[59] REDELL M S, RUIZ M J, ALONZO T A, et al. Stat3 signaling in acute myeloid leukemia: Ligand-dependent and-independent activation and induction of apoptosis by a novel small-molecule Stat3 inhibitor[J]. Blood, 2011, 117(21): 5701-5709.
[60] LEWIS K M, BHARADWAJ U, ECKOLS T K, et al. Small-molecule targeting of signal transducer and activator of transcription (STAT) 3 to treat non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2015, 90(2): 182-190.
[61] HONG D, KURZROCK R, KIM Y, et al. AZD9150, a next-generation antisense oligonucleotide inhibitor of STAT3 with early evidence of clinical activity in lymphoma and lung cancer[J]. Sci Transl Med, 2015, 7(314): 314ra185.
[62] ODATE S, VESCHI V, YAN S, et al. Inhibition of STAT3 with the generation 2.5 antisense oligonucleotide, AZD9150, decreases neuroblastoma tumorigenicity and increases chemosensitivity[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(7): 1771-1784.
[63] REILLEY M J, MCCOON P, COOK C, et al. STAT3 antisense oligonucleotide AZD9150 in a subset of patients with heavily pretreated lymphoma: Results of a phase 1b trial[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 119.
[64] PROIA T A, SINGH M, WOESSNER R, et al. STAT3 antisense oligonucleotide remodels the suppressive tumor microenvironment to enhance immune activation in combination with anti-PD-L1[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(23): 6335-6349.
[65] LI Y Z, 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): 1839-1844.
[66] LI Y, HAN Q J, ZHAO H J, et al. Napabucasin reduces cancer stem cell characteristics in hepatocellular carcinoma[J]. Front Pharmacol, 2020(11): 597520.
[67] CABANILLAS M E, HABRA M A. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors[J]. Cancer Treat Rev, 2016(42): 47-55.
[68] NAIR A, LEMERY S J, YANG J, et al. FDA approval summary: Lenvatinib for progressive, radio-iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(23): 5205-5208.
[69] IWASAKI H, YAMAZAKI H, TAKASAKI H, et al. Lenvatinib as a novel treatment for anaplastic thyroid cancer: A retrospective study[J]. Oncol Lett, 2018, 16(6): 7271-7277.
[70] FDA approves drug combo for kidney cancer[J]. Cancer Discov, 2016, 6(7): 687-688.
[71] KUDO M, FINN R S, QIN S K, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163-1173.
[72] 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.
[73] LA SALA G, MICHIELS C, KÜKENSHÖNER T, et al. Selective inhibition of STAT3 signaling using monobodies targeting the coiled-coil and N-terminal domains[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4115.

收稿日期：2021-10-12
(本文责编：曹粤锋)