

# JAK2/STAT3 信号通路及其抑制剂在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的研究进展<sup>Δ</sup>

卢传洋<sup>1,2\*</sup>, 陈秋妮<sup>1,2</sup>, 史玉叶<sup>1,2</sup>, 邓媛<sup>1,2</sup>, 纪婷婷<sup>1,2</sup>, 刘正媛<sup>1,2</sup>, 王春玲<sup>1,2</sup>, 于亮<sup>1,2#</sup> (1. 南京医科大学附属淮安第一医院血液科, 江苏淮安 223300; 2. 南京医科大学血液学重点实验室, 南京 210029)

中图分类号 R979.1; R733.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)05-0682-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.05.23



**摘要** Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路的异常激活参与了弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的发病。近些年来,靶向 JAK2 和 STAT3 的抑制剂在 DLBCL 的治疗研究中展现出潜力。本文综述了 JAK2 抑制剂(如芦可替尼)和 STAT3 抑制剂(包括直接靶向 STAT3 的小分子抑制剂、反义寡核苷酸、蛋白降解靶向嵌合体等)在临床前研究及临床试验中的疗效与安全性。结果表明, JAK2 和 STAT3 抑制剂在部分 DLBCL 患者中表现出抗肿瘤活性和良好的耐受性;同时,新型药物递送系统的开发显著提升了化合物的稳定性、生物利用度与靶向能力;此外, JAK2 和 STAT3 抑制剂与其他治疗方案(如与 B 细胞受体信号通路抑制剂、免疫调节剂或其他靶向药物等的联合)联合可能表现出协同效应。但现有临床应用仍处于早期阶段,未来的研究应聚焦于基于 DLBCL 遗传分型的精准治疗策略,并进一步优化抑制剂的递送系统及联合用药方案,以提升临床疗效。

**关键词** Janus 激酶;信号转导和转录激活因子;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;芦可替尼;蛋白降解靶向嵌合体

## Advances in the JAK2/STAT3 signaling pathway and its inhibitors in diffuse large B cell lymphoma

LU Chuanyang<sup>1,2</sup>, CHEN Qiuni<sup>1,2</sup>, SHI Yuye<sup>1,2</sup>, DENG Yuan<sup>1,2</sup>, JI Tingting<sup>1,2</sup>, LIU Zhengyuan<sup>1,2</sup>, WANG Chunling<sup>1,2</sup>, YU Liang<sup>1,2</sup> (1. Dept. of Hematology, the Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Huai'an 223300, China; 2. Key Laboratory of Hematology, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

**ABSTRACT** Abnormal activation of the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) signaling pathway is involved in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). In recent years, inhibitors targeting JAK2 and STAT3 have emerged as promising therapeutic candidates in DLBCL. This review summarizes the efficacy and safety profiles of JAK2 inhibitors (e.g., ruxolitinib) and STAT3 inhibitors (direct small-molecule inhibitors, the antisense oligonucleotide, and proteolysis targeting chimeras, etc.) in preclinical models and clinical trials. Accumulating evidence indicates that JAK2 and STAT3 inhibitors exhibit antitumor activity and are generally well tolerated in a subset of DLBCL patients. Meanwhile, the development of novel drug delivery systems has significantly enhanced the stability, bioavailability, and targeting ability of the compounds. Furthermore, JAK2 and STAT3 inhibitors may exhibit synergistic effects when combined with other therapy strategies (such as combinations with B-cell receptor signaling pathway inhibitors, immunomodulators, or other targeted drugs). However, current clinical applications are still in their early stages. Future research should concentrate on precision treatment strategies based on the genetic subtyping of DLBCL, and further refine the delivery systems for inhibitors as well as combination drug regimens to improve clinical outcomes.

**KEYWORDS** Janus kinase; signal transducer and activator of transcription; diffuse large B-cell lymphoma; ruxolitinib; proteolysis targeting chimeras

<sup>Δ</sup> 基金项目 淮安市科技计划项目自然科学基金项目(No. HAB2024002);淮安市自身免疫性疾病重点实验室计划项目(No. HAP202302);淮安市第一人民医院创新团队项目(No. YCT202306)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向:淋巴瘤靶向治疗。E-mail: luchuanyangdyx@163.com

# 通信作者 主任医师,博士生导师。研究方向:淋巴瘤靶向治疗。E-mail: yuliangha@163.com

恶性淋巴瘤是一组起源于淋巴结和淋巴组织的具有异质性的血液系统肿瘤,根据其组织病理学特征主要分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)两大类。弥漫

大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 是最常见的侵袭性 NHL 亚型,也是中国人群最常见的淋巴瘤类型。DLBCL 的异质性较大,从细胞起源来讲,可分为生发中心 B 细胞 (germinal center B cells, GCB) 型和活化 B 细胞 (activated B cells, ABC) 型两种亚型<sup>[1-2]</sup>;从 LymphGen 基因分型来讲,DLBCL 目前至少已有 7 种基因分型,但仍有近 40% 患者无法归类;此外,其还在细胞形态、临床表现、免疫表型、治疗反应及预后等方面表现出高度的异质性<sup>[3]</sup>,这给 DLBCL 的精准治疗提出了巨大挑战。

目前经一线标准的免疫化疗方案 R-CHOP (利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松) 治疗后,大部分 DLBCL 患者可被治愈<sup>[4]</sup>,但仍然有 30%~40% 的患者面临着治疗效果不佳以及治疗后复发的挑战,这部分复发或难治性 (relapsed/refractory, R/R) 患者的预后更差,2 年总生存率仅为 20%~40%<sup>[5-6]</sup>。R-CHOP 方案的耐药性问题也日益突出,成为 DLBCL 患者复发或难治的主要原因。近年来,针对免疫检查点、肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)、异常激活的分子信号通路、表观遗传畸变以及细胞免疫等的治疗方法构成了 DLBCL 治疗的新方向<sup>[7-8]</sup>。研究表明,多条信号通路异常激活参与 DLBCL 的进展和化疗耐药,包括 B 细胞受体信号通路、经典及非经典的核因子- $\kappa$ B 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路以及 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 信号通路等<sup>[9]</sup>。

在上述信号通路中,JAK/STAT 通路介导了下游多种肿瘤相关的生理过程,包括细胞增殖、分化和凋亡、脂质代谢、免疫应答和调节、骨髓和非骨髓细胞造血、血管生成、组织修复和炎症等<sup>[10]</sup>,该通路的异常激活可能与多种自身免疫性疾病和恶性肿瘤的发病机制有关<sup>[11]</sup>。因此,抑制过度激活的 JAK/STAT 信号通路有望成为治疗这些疾病的新的方向。近年来,不断有靶向 JAK 和 STAT 的药物被开发出来,并在临床前研究和临床试验中显现出一定的疗效。本文对 JAK2/STAT3 信号通路及其抑制剂在 DLBCL 中的研究进展进行了总结,以期为此类药物临床转化及后续的联合用药策略的优化提供理论依据和新的思路。

## 1 JAK/STAT 信号通路组成及功能

JAK/STAT 信号通路是一条在所有真核生物中进化相对保守的信号通路,主要由 JAK 和 STAT 蛋白两部分

组成。JAK 与细胞因子受体非共价结合,介导受体酪氨酸磷酸化,招募并诱导 STAT 蛋白发生磷酸化和二聚体化,并转运至细胞核内,将细胞外刺激信号通过级联反应传导至细胞核,参与转录因子的激活,启动合适的转录反应,调节免疫、炎症和造血等相关基因表达,在信号转导和通讯等细胞功能中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。JAK/STAT 信号通路最早是在 1990 年由 Fu 等人研究干扰素 (interferon, IFN) 相关的转录激活过程中被发现的。该研究证实,IFN- $\alpha$  激活的转录因子即干扰素刺激基因因子 3 (interferon-stimulated gene factor 3, ISGF3) 包含多条相互作用的肽链,后被证实是由 STAT1、STAT2 和 IFN 调节因子 9 组成<sup>[12-13]</sup>。随后,STAT 家族的其他成员如 STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6 陆续被发现。JAK 的发现历程最早可追溯到 1989 年,Wilks 等人发现一种特征性的蛋白酪氨酸激酶,它由一个可识别的激酶结构域和一个伪激酶结构域组成,被命名为 JAK1<sup>[14]</sup>。在这之后,JAK/STAT 信号通路的组成和生物学功能的研究一直持续至今。

JAK 非受体蛋白酪氨酸激酶家族共有 4 个成员,分别是 JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2。JAK 家族成员在蛋白质一级结构上是相对保守的,具有约 1 100 个氨基酸残基,都包含 7 个 JAK 同源 (JAK homology, JH) 模块,从羧基端到氨基端分别是 JH1~JH7 结构域 (图 1),其总体相似度为 48%<sup>[15]</sup>。靠近羧基端的 JH1 结构域为激酶结构域,主要发挥激酶催化活性;JH2 结构域为伪激酶结构域,不具备催化功能,主要通过作用于 JH1 结构域调控其激酶活性;JH3 和 JH4 共同组成非典型 SH2 结构域,JH4~JH7 又共同组成 FERM 结构域,这两个结构域共同负责将 JAK 靶向定位到细胞膜,在 JAK 与细胞因子受体结合过程中发挥作用<sup>[16]</sup>。

STAT 家族成员包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6,均由许多在结构和功能上保守的区域模块组成,从氨基端到羧基端分别为 N 端结构域、螺旋结构域、DNA 结合结构域、连接结构域、SH2 结构域、酪氨酸磷酸化位点和转录激活结构域。其中,活化的 STAT 蛋白通过其 SH2 结构域与 N 端结构域的相互作用,介导同源或异源二聚体的形成;螺旋结构域通过蛋白间相互作用产生核定位信号,介导 STAT 二聚体细胞核的转运;转录激活结构域含有一个保守的磷酸化丝氨酸残基,可以招募额外的转录激活因子,增强 STAT 蛋白转录活性<sup>[17]</sup>。STAT 蛋白家族成员中,STAT3 和 STAT5 与肿瘤的发生和进展有关,而 STAT1 和 STAT2 则通过保

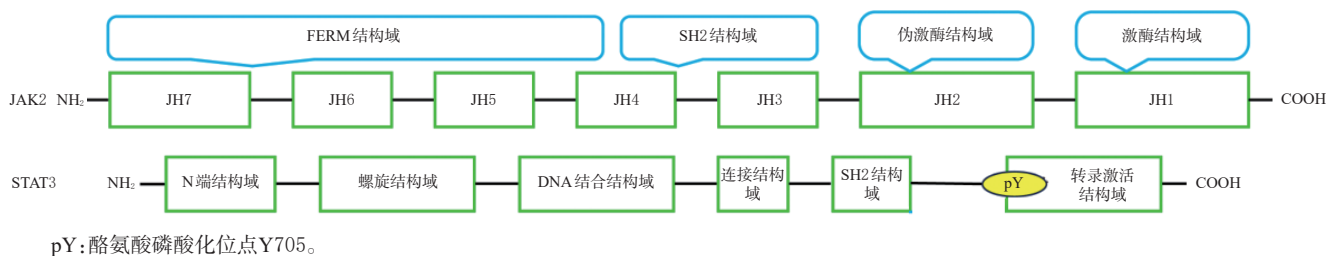


图1 JAK和STAT蛋白分子结构示意图

守进化程序在抗肿瘤和维持长期有效的免疫反应中发挥关键作用<sup>[18]</sup>。其中,STAT3在DLBCL细胞中富集表达,并且通过免疫逃逸、增强C-C基序趋化因子配体4(C-C motif chemokine ligand 4, CCL4)的转录和激活Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路来促进细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[19-20]</sup>。

JAK/STAT信号通路已被证实在多种重要的生理过程中发挥积极作用。然而在病理情况下,该通路组成部分突变或者异常激活亦参与免疫和炎症性疾病以及恶性肿瘤的发生发展过程<sup>[21-22]</sup>。研究发现,JAK1/3信号通路参与炎症性疾病的发病,而JAK1/2信号通路参与包括骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPNs)、白血病和淋巴瘤在内的多种血液系统恶性肿瘤的发生发展<sup>[6]</sup>。既往研究报道,JAK2位点在30%~50%的HL和部分B细胞淋巴瘤中发生扩增。此外,Gupta等<sup>[23]</sup>发现,白介素-10(interleukin-10, IL-10)及其受体复合物上调可激活JAK2信号通路,与低IL-10水平的DLBCL患者相比,高IL-10水平的患者无事件生存期更短,国际预后指数评分更高;此外,该研究还表明,JAK2抑制剂能诱导DLBCL细胞凋亡。

在DLBCL中,JAK2和STAT3呈持续性激活状态<sup>[24]</sup>,以ABC亚型尤为显著。JAK/STAT3信号通路的异常激活提示了潜在的治疗靶点,包括JAK、STAT3及IL-10受体<sup>[25]</sup>。此外,既往研究报道,JAK2/STAT3信号通路激活会诱导DLBCL细胞对R-CHOP方案产生耐药:一项探讨BCL-2和IL-10基因多态性对DLBCL患者治疗效果影响的研究指出,STAT3/BCL-2/IL-10环参与介导DLBCL对R-CHOP的耐药性<sup>[26]</sup>;还有研究显示,抑制JAK2/STAT3信号通路的激活可显著减弱DLBCL细胞的干细胞样特性,并抑制其侵袭和迁移能力<sup>[27]</sup>。可见,JAK2/STAT3信号通路在DLBCL的发病机制中发挥关键作用,已经成为药物研发和治疗的潜在靶点。

## 2 JAK2抑制剂在DLBCL中的研究进展

芦可替尼是一种获得美国FDA批准的第一代小分子JAK抑制剂,最初被设计为JAK2抑制剂,获批用于

MPNs的治疗。随后其被发现也具备抗JAK1活性,其改善MPNs患者盗汗、食欲不振等全身症状和治疗炎症性疾病的潜力也被证明与下调异常激活的JAK1有关<sup>[28-29]</sup>。其他第一代非选择性JAK2抑制剂还包括巴瑞替尼、吡西替尼和乌帕替尼等,主要被批准用于治疗免疫和炎症性疾病,如类风湿性关节炎、特应性皮炎、强直性脊柱炎、溃疡性结肠炎和新型冠状病毒肺炎等。由于上述第一代JAK2抑制剂均为双重靶向甚至为泛JAK抑制剂,不可避免地给患者带来一定的副作用:在使用JAK抑制剂的患者中陆续报道发生机会性感染、静脉血栓形成和心血管不良事件等<sup>[30]</sup>。因此,针对JAK2靶点的高度选择性和特异性的第二代JAK2抑制剂被开发出来。

但是,JAK2抑制剂在DLBCL中的作用研究更多停留在临床前研究阶段。体外研究表明,抑制JAK2表达不仅能显著抑制淋巴瘤细胞株的增殖并促进其凋亡,还能在JAK2扩增的小鼠异种移植模型中有效削弱JAK2/STAT3信号转导,从而抑制肿瘤生长并延长小鼠生存期<sup>[31]</sup>。一项关于JAK/STAT3信号通路促进DLBCL细胞扩散的研究发现,在DLBCL细胞发生播散转移的过程中,细胞的基本特征发生了改变,而JAK/STAT3信号通路通过协调不同的信号通路参与了DLBCL细胞的早期迁移和进展<sup>[32]</sup>。这提示靶向JAK/STAT3信号通路可能成为抑制DLBCL扩散的有效策略。芦可替尼可通过下调该通路有效抑制DLBCL的侵袭扩散<sup>[32]</sup>,有望为晚期患者带来新的治疗选择。

目前,关于JAK2抑制剂在DLBCL中的疗效与安全性评估的临床试验也已逐步开展(表1)。在一项多中心、II期临床研究(NCT01431209)中,研究者对47例芦可替尼治疗移植后R/R DLBCL患者的疗效与安全性展开了评估。结果使用芦可替尼治疗半年后,仅有4例患者达到了完全缓解或部分缓解,总缓解率(overall response rate, ORR)仅为8.5%;纳入患者的中位总生存期(overall survival, OS)为5.9个月,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)仅1.8个月。另一项正在开展的多中心、I/II期临床试验(NCT04856137)聚焦于

评估芦可替尼联合紫杉醇与利妥昔单抗方案治疗 R/R DLBCL 患者的效果,其主要研究终点为肿瘤缓解率。目前该研究正处于患者招募阶段,尚未公布有效性结果。尽管目前围绕芦可替尼治疗 DLBCL 的临床试验数量较少,且已完成的试验结果显示其治疗 R/R DLBCL 时的 ORR 相对有限,但这些发现仍为后续研究提供了宝贵的方向指引。

### 3 STAT3 抑制剂在 DLBCL 中的研究进展

STAT3 异常激活已被证明参与肿瘤的形成、进展和转移,阻断 STAT3 信号通路有望成为 DLBCL 的治疗靶点<sup>[33]</sup>。目前研究已开发出多种策略用于阻断 STAT3 信号通路:(1)通过靶向 IL-6、JAK 等上游信号分子间接抑制 STAT3;(2)通过靶向 STAT3 N 端结构域、SH2 结构域和 DNA 结合结构域阻断 STAT3 蛋白二聚体化,切断核内转运信号,阻止靶基因转录;(3)抑制 STAT3 信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 翻译,降低 STAT3 总表达量并诱导 STAT3 蛋白降解<sup>[34-35]</sup>。

除了前述的 JAK 抑制剂,另一类能够通过阻断上游蛋白间接抑制 STAT3 表达的药物是抗 IL-6 和 IL-6 受体 (IL-6 receptor, IL-6R) 单克隆抗体,代表性药物包括司妥昔单抗和托珠单抗。司妥昔单抗可通过特异性结合 IL-6,阻止 IL-6 与 IL-6R 结合,阻断 IL-6/STAT3 信号转导。目前对于司妥昔单抗的研究仅停留在 I / II 期临床试验,但其严重不良事件可能对进一步的临床应用产生限制<sup>[34]</sup>。托珠单抗最早被获批用于治疗类风湿性关节炎,但有研究报道,该药可提高肿瘤细胞对放射治疗的敏感性<sup>[36]</sup>。本团队的最新研究成果表明,抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1)/JAK2/STAT3 信号通路可以抑制 DLBCL 细胞增殖,并提高 DLBCL 细胞对布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂 (Bruton's tyrosine kinase inhibitors, BTKi) 的敏感性。研究在 DLBCL 细胞系中证实,CDK1 抑制剂 RO-3306 可抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡;体内研究发现,在小鼠皮下移植瘤模型中,RO-3306 可显著抑制肿瘤生长,并且上述抗肿瘤效

应在与 BTKi 联用后效果更为突出;RNA 测序结果表明,抑制 CDK1 可下调磷酸化的 JAK2 和 STAT3 表达,提示 CDK1 可能是 JAK2/STAT3 信号通路的上游信号调节分子之一<sup>[37]</sup>。该研究为 DLBCL 的治疗提供了新的策略和思路。

直接靶向 STAT3 蛋白的拟肽抑制剂包括 ISS 610NP 和 S3I-M2001,它们可与 STAT3 的 SH2 结构域相互作用,干扰 STAT3 蛋白二聚体形成,发挥抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的作用。G-四聚脱氧核苷酸系列化合物能结合 STAT3 蛋白的 DNA 结合结构域,有效阻断 STAT3 与靶基因 DNA 的结合,从而抑制其转录激活效应。在头颈部鳞状细胞癌小鼠模型中,这些化合物展现出了一定的治疗效果,可能在 DLBCL 中表现出类似的抗肿瘤活性<sup>[38-40]</sup>。

上述早期的肽、拟肽和寡核苷酸等 STAT3 抑制剂因存在稳定性差、亲和力低、细胞通透性差、生物利用度低、易引起宿主的免疫原性反应等问题,临床应用受到了限制。与这些抑制剂相比,非肽小分子抑制剂则具备理化稳定性高、细胞通透性高和靶向特异性强等优点<sup>[41]</sup>。其中,那布卡辛 (BBI608) 能以剂量依赖性的方式抑制 DLBCL 细胞的增殖、降低其活力,在 DLBCL 异种移植小鼠模型中被证实可抑制肿瘤生长,且无明显毒性。此外,其与多柔比星在体外和体内均显示出显著的协同作用,并能在一定程度上降低多柔比星的毒性<sup>[42]</sup>。除了那布卡辛,开放标签 I 期临床研究 (NCT01711034) 结果显示,OPB-111077 在晚期实体肿瘤和淋巴瘤患者中具有良好的耐受性,其中,有 1 例 DLBCL 患者观察到了持久的部分缓解,7 例不同肿瘤类型的受试者在至少 8 个治疗周期中表现出疾病稳定,研究结果支持 OPB-111077 在晚期癌症患者中具有良好的耐受性,并且在 DLBCL 中展现出潜在的治疗效果<sup>[43]</sup>。另一项多中心的 I 期剂量递增临床试验旨在评估 OPB-111077 联合苯达莫司汀与利妥昔单抗用于 R/R DLBCL 患者的剂量限制性毒性阈值,并全面评估其安全性特征和患者耐受性,

表 1 JAK2/STAT3 抑制剂治疗 DLBCL 的临床试验

临床试验号	国家	年份	JAK2/STAT3 抑制剂	联用药物	分期	样本量	状态	主要研究终点
NCT01431209	美国	2011	芦可替尼	/	II	71	完成	ORR 为 8.5%、OS 为 5.9 个月 (3.3~14.3 个月)、PFS 为 1.8 个月 (1.1~1.8 个月)
NCT04856137	中国	2021	芦可替尼	利妥昔单抗、紫杉醇	I/II	74*	尚未招募	肿瘤缓解率
NCT04049825	日本	2019	OPB-111077	苯达莫司汀、利妥昔单抗	I	36*	尚未招募	剂量限制性毒性、不良事件发生率
NCT01711034	美国	2012	OPB-111077	/	I	145	完成	安全性和耐受性
NCT03527147	美国	2018	AZD9150	阿可替尼	I	30	完成	不良事件发生率
NCT02549651	美国、法国、以色列、英国	2016	AZD9150	度伐利尤单抗	I	32	完成	剂量限制性毒性、不良事件发生率
NCT01563302	美国	2012	AZD9150	/	I/II	64	完成	最大耐受剂量

注:以上数据获取自 ClinicalTrials 数据库 (<https://clinicaltrials.gov/>);“/”指无联用药物;“\*”指预计招募人数。

该研究正在招募中,研究结果将为后续Ⅱ/Ⅲ期临床试验的剂量选择和给药方案优化提供关键数据支持。

新一代的化学反义寡核苷酸可通过与单链RNA序列互补的方式结合,选择性抑制STAT3 mRNA翻译,从而下调STAT3的表达。在一项关于评估STAT3反义寡核苷酸AZD9150在NHL患者中的有效性的Ⅰb期临床试验(NCT01563302)中,30例R/R NHL(DLBCL27例)患者分别在第1、3、5天接受2或3 mg/kg的初始负荷剂量干预,随后每周给药,研究随访至患者无法耐受或病情进展。结果,在两种负荷剂量下,AZD9150均表现出良好的安全性和耐受性,在所有DLBCL患者中,均观察到缓解效果;常见的不良事件包括转氨酶升高、疲劳和血小板减少<sup>[44]</sup>。可见,AZD9150在既往接受过全身治疗的DLBCL患者中具有良好的耐受性和有效性,为此类患者提供了新的选择和希望。后续开展的两项临床试验进一步探索了AZD9150的联合用药策略:其中一项研究评估了AZD9150与BTKi阿可替尼联用的安全性及耐受性(NCT03527147)<sup>[45]</sup>;另一项研究则聚焦于AZD9150与程序性死亡配体-1拮抗剂度伐利尤单抗联合方案(NCT02549651)的安全性和耐受性<sup>[46]</sup>。上述临床研究结果支持以AZD9150为基础的联合治疗策略在R/R DLBCL中是安全且可耐受的,这为AZD9150在DLBCL中的联合治疗提供了重要的早期安全性数据。此外,针对当前STAT3抑制剂存在的抗肿瘤作用弱、选择性差和毒副作用强等问题,一些学者开始开发基于纳米材料的给药系统<sup>[34]</sup>,以克服这些障碍。这种给药系统具备肿瘤靶向性,能够降低药物对正常组织的细胞毒性,且具有高效载药能力,可作为多种药物的载体;同时,能防止负载的药物在血液循环过程中被清除。这些优点极大地提升了STAT3抑制剂在肿瘤治疗中的效果。

靶向蛋白质降解技术旨在重新编程泛素-蛋白酶体系统,使其靶标特异性发生改变,从而诱导治疗相关蛋白的选择性泛素化与降解。蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis targeting chimeras, PROTACs)是该领域的经典技术模式之一,可通过诱导或增强E3泛素连接酶与靶蛋白间的相互作用,促进泛素分子转移并最终引发靶蛋白降解<sup>[47]</sup>。目前已报道的两种新型STAT3靶向降解剂为SD-36和SD-91。其中,SD-36在体外实验中被证实对DLBCL细胞有显著的抗增殖活性,并在DLBCL异种移植模型中观察到肿瘤完全消退,取得了显著的抗肿瘤疗效,且未观察到体重减轻或其他毒性迹象;SD-91具有更优异的化学和代谢稳定性,显示出比SD-36更有效的

STAT3降解活性,并且在DLBCL细胞SU-DHL-1中表现出与SD-36同等的抗增殖活性<sup>[48-49]</sup>。与现有靶向STAT3的小分子抑制剂相比,STAT3 PROTACs具有更高的靶点选择性和更小的副反应,为靶向JAK2/STAT3信号通路治疗DLBCL提供了新的候选药物选择。

#### 4 结语

JAK2/STAT3信号通路在细胞外刺激信号向核内传递过程中发挥关键作用,其活性受到上游细胞因子和生长因子等复杂网络的精密调控,通过级联激酶反应介导下游多种关键的生理过程。既往研究表明,JAK/STAT信号通路的异常激活参与了DLBCL的发病过程,JAK2和STAT3抑制剂的开发,为DLBCL患者提供了全新的治疗方向 and 选择;同时,新型药物递送系统的开发显著提升了化合物的稳定性、生物利用度与靶向能力,为推进其临床转化提供了支持;此外,以JAK2和STAT3抑制剂为基础的联合治疗策略(如与B细胞受体信号通路抑制剂、免疫调节剂或其他靶向药物等的联合)可能表现出协同效应,为后续的临床试验设计提供了新的方向。综上所述,靶向JAK2/STAT3信号通路的联合治疗策略,不仅在理论机制上具有合理性,也获得了积极的临床前证据支持,有望为特定亚型的DLBCL患者提供新的治疗选择。目前,JAK2和STAT3抑制剂在DLBCL中的临床应用仍处于早期阶段,其疗效与安全性尚需更多前瞻性临床试验加以验证,同时需完善基于遗传分型与生物标志物的患者筛选策略,优化递送系统与联合用药方案,以期提升临床疗效。

#### 参考文献

- [1] ALI ALMASMOUM H. Molecular complexity of diffuse large B-cell lymphoma: a molecular perspective and therapeutic implications[J]. *J Appl Genet*, 2024, 65(1): 57-72.
- [2] DAWIEC P, LESZCZENKO P, NOWAKOWSKA A M, et al. Automatic subtyping of diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL): Raman-based genetic and metabolic classification[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2024, 309: 123795.
- [3] HILTON L K, SCOTT D W, MORIN R D. Biological heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Semin Hematol*, 2023, 60(5): 267-276.
- [4] BOCK A M, EPPERLA N. Therapeutic landscape of primary refractory and relapsed diffuse large B-cell lymphoma: recent advances and emerging therapies[J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 68.
- [5] KLENER P, KLANOVA M. Drug resistance in non-

- Hodgkin lymphomas[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):2081.
- [ 6 ] ZHANG J, GU Y, CHEN B A. Drug-resistance mechanism and new targeted drugs and treatments of relapse and refractory DLBCL[J]. *Cancer Manag Res*, 2023, 15: 245-255.
- [ 7 ] DUELL J, WESTIN J. The future of immunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Int J Cancer*, 2025, 156(2):251-261.
- [ 8 ] NASTOUPIL L J, BARTLETT N L. Navigating the evolving treatment landscape of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4):903-913.
- [ 9 ] WANG L, LI L R. R-CHOP resistance in diffuse large B-cell lymphoma: biological and molecular mechanisms[J]. *Chin Med J*, 2020, 134(3):253-260.
- [10] HU X Y, LI J, FU M R, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):402.
- [11] LUO Y M, ALEXANDER M, GADINA M, et al. JAK-STAT signaling in human disease: from genetic syndromes to clinical inhibition[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(4):911-925.
- [12] XUE C, YAO Q F, GU X Y, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):204.
- [13] FU X Y, KESSLER D S, VEALS S A, et al. ISGF3, the transcriptional activator induced by interferon alpha, consists of multiple interacting polypeptide chains[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(21):8555-8559.
- [14] WILKS A F. Two putative protein-tyrosine kinases identified by application of the polymerase chain reaction[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(5):1603-1607.
- [15] SHAWKY A M, ALMALKI F A, ABDALLA A N, et al. A comprehensive overview of globally approved JAK inhibitors[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5):1001.
- [16] ROSKOSKI R. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of neoplastic and inflammatory disorders[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183:106362.
- [17] VERHOEVEN Y, TILBORGHES S, JACOBS J, et al. The potential and controversy of targeting STAT family members in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60:41-56.
- [18] 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.
- [19] ZHU F, WANG K B, RUI L X. STAT3 activation and oncogenesis in lymphoma[J]. *Cancers*, 2019, 12(1):19.
- [20] XIAO S X, FAN C B, MA J L, et al. STAT3 promotes cell proliferation by potentiating the CCL4 transcriptional activity in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Acta Haematol*, 2022, 145(4):371-383.
- [21] HU Q, BIAN Q H, RONG D C, et al. JAK/STAT pathway: extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1110765.
- [22] XIN P, XU X Y, DENG C J, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80:106210.
- [23] GUPTA M, HAN J J, STENSON M, et al. Elevated serum IL-10 levels in diffuse large B-cell lymphoma: a mechanism of aberrant JAK2 activation[J]. *Blood*, 2012, 119(12):2844-2853.
- [24] WITZIG T E, PRICE-TROSKA T L, STENSON M J, et al. Lack of JAK2 activating non-synonymous mutations in diffuse large B-cell tumors: JAK2 deregulation still unexplained[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(2):397-399.
- [25] BÉGUELIN W, SAWH S, CHAMBWE N, et al. IL10 receptor is a novel therapeutic target in DLBCLs[J]. *Leukemia*, 2015, 29(8):1684-1694.
- [26] PARK Y H, SOHN S K, KIM J G, et al. Interaction between BCL2 and interleukin-10 gene polymorphisms alter outcomes of diffuse large B-cell lymphoma following rituximab plus CHOP chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(6):2107-2115.
- [27] ZHANG Y, MA L H, DENG L L, et al. Antitumor effect of dihydroartemisinin on diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2022, 30(5): 1428-1434.
- [28] ROSKOSKI R, Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: a 2024 update[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 200:107059.
- [29] RAYCHAUDHURI S P, RAYCHAUDHURI S K. JAK inhibitor: introduction[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2023, 89:688-690.
- [30] BONELLI M, KERSCHBAUMER A, KASTRATI K, et al. Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: new evidence for a still evolving story[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(2):139-160.

- [31] HAO Y S, CHAPUY B, MONTI S, et al. Selective JAK2 inhibition specifically decreases Hodgkin lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma growth *in vitro* and *in vivo*[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(10):2674-2683.
- [32] PAN Y R, CHEN C C, CHAN Y T, et al. STAT3-coordinated migration facilitates the dissemination of diffuse large B-cell lymphomas[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):3696.
- [33] LAI P S, ROSA D A, MAGDY ALI A, et al. A STAT inhibitor patent review: progress since 2011[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2015, 25(12):1397-1421.
- [34] WANG H Q, MAN Q W, HUO F Y, et al. STAT3 pathway in cancers: past, present, and future[J]. *MedComm*, 2022, 3(2):e124.
- [35] PHILIPS R L, WANG Y X, CHEON H, et al. The JAK-STAT pathway at 30: much learned, much more to do[J]. *Cell*, 2022, 185(21):3857-3876.
- [36] MATSUOKA Y, NAKAYAMA H, YOSHIDA R, et al. IL-6 controls resistance to radiation by suppressing oxidative stress via the Nrf2-antioxidant pathway in oral squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(10):1234-1244.
- [37] CHEN Q N, LU C Y, LI D N, et al. CDK1 inhibitor RO-3306 enhances BTKi potency in diffuse large B-cell lymphoma by suppressing JAK2/STAT3 signaling[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 297:139893.
- [38] TURKSON J, KIM J S, ZHANG S M, et al. Novel peptidomimetic inhibitors of signal transducer and activator of transcription 3 dimerization and biological activity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(3):261-269.
- [39] SIDDIQUEE K A Z, GUNNING P T, GLENN M, et al. An oxazole-based small-molecule STAT3 inhibitor modulates STAT3 stability and processing and induces antitumor cell effects[J]. *ACS Chem Biol*, 2007, 2(12):787-798.
- [40] JING N J, ZHU Q Q, YUAN P, et al. Targeting signal transducer and activator of transcription 3 with G-quartet oligonucleotides: a potential novel therapy for head and neck cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(2):279-286.
- [41] DONG J Y, CHENG X D, ZHANG W D, et al. Recent update on development of small-molecule STAT3 inhibitors for cancer therapy: from phosphorylation inhibition to protein degradation[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(13):8884-8915.
- [42] LI X, WEI Y Q, WEI X W. Napabucasin, a novel inhibitor of STAT3, inhibits growth and synergises with doxorubicin in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Cancer Lett*, 2020, 491:146-161.
- [43] TOLCHER A, FLAHERTY K, SHAPIRO G I, et al. A first-in-human phase I study of OPB-111077, a small-molecule STAT3 and oxidative phosphorylation inhibitor, in patients with advanced cancers[J]. *Oncologist*, 2018, 23(6):658-e72.
- [44] 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.
- [45] ROSCHEWSKI M, PATEL M R, REAGAN P M, et al. Phase I study of acalabrutinib plus danvatirsen (AZD9150) in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma including circulating tumor DNA biomarker assessment[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(17):3301-3312.
- [46] RIBRAG V, LEE S T, RIZZIERI D, et al. A phase 1b study to evaluate the safety and efficacy of durvalumab in combination with tremelimumab or danvatirsen in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(5):309-317.e3.
- [47] HINTERDORFER M, SPITERI V A, CIULLI A, et al. Targeted protein degradation for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25(7):493-516.
- [48] ZHOU J J, TISON K, ZHOU H B, et al. STAT5 and STAT3 balance shapes dendritic cell function and tumour immunity[J]. *Nature*, 2025, 643(8071):519-528.
- [49] WANG Z J, LIAO X T, HE H Q, et al. Targeting the STAT3 pathway with STAT3 degraders[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(9):811-823.

(收稿日期:2025-08-18 修回日期:2026-02-25)

(编辑:孙冰)