

• 综 述 •

IL-6/STAT3 信号通路介导索拉非尼治疗原发性肝癌耐药机制的研究进展<sup>\*</sup>徐颖洁 综述, 刘明慧, 陈佳婧, 韩云标, 丁奕文, 朱瑞颖, 陆 靖<sup>△</sup> 审校

(济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272067)

**[摘 要]** 原发性肝癌(PLC)是我国常见恶性肿瘤之一,肝细胞癌(HCC)是其最主要的类型。索拉非尼是一种新型多功能口服抗癌药物,作为首个被批准用于临床的多靶点靶向治疗药物,索拉非尼主要用于治疗不能手术或远处转移的 HCC 患者。目前,仍是 HCC 的一线治疗药物之一。近年来,肝癌患者对索拉非尼产生耐药性,同时,索拉非尼联合其他药物降低耐药性的临床试验仍处于瓶颈期,因此,探究索拉非尼耐药性的产生机制对克服索拉非尼治疗 PLC 耐药性具有临床意义。有研究表明,白细胞介素-6(IL-6)/信号传导子与转录激活子 3(STAT3)信号通路在索拉非尼耐药机制中具有重要作用。该文对 IL-6/STAT3 信号通路介导索拉非尼治疗 PLC 耐药机制的研究进展进行了综述,为解决其耐药性的产生提供了新的思路。

**[关键词]** 原发性肝癌; 索拉非尼; 耐药机制; 白细胞介素-6/信号传导子与转录激活子 3 信号通路; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.030

中图法分类号:R735.7

文章编号:1009-5519(2024)17-3017-06

文献标识码:A

Progress in the mechanism of IL-6/STAT3 signaling in mediating resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma<sup>\*</sup>XU Yingjie, LIU Minghui, CHEN Jiajing, HAN Yunbiao, DING Yiwen, ZHU Ruiying, LU Jing<sup>△</sup>  
(Academy of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China)

**[Abstract]** Primary liver cancer (PLC) is one of the most common malignant tumors in China, and hepatocellular carcinoma (HCC) is its main type. Sorafenib is a new multifunctional oral anticancer drug. As the first multi-target targeted therapy drug approved for clinical application, sorafenib is mainly used for the treatment of inoperable or distant metastatic HCC, and is still one of the first-line therapies for HCC. In recent years, patients with liver cancer have developed resistance to sorafenib, while the clinical trials of reducing the resistance of sorafenib combined with other drugs are still at the bottleneck stage. Therefore, exploring the mechanism of sorafenib resistance is of clinical significance for overcoming the resistance of sorafenib in the treatment of PLC. Studies have shown that IL-6/STAT3 signaling pathway plays an important role in the mechanism of sorafenib resistance. In this review, the research progress of the mechanism of drug resistance mediated by IL-6/STAT3 signaling pathway in the treatment of PLC with sorafenib was reviewed, which provided new ideas for solving the problem of drug resistance.

**[Key words]** Primary liver cancer; Sorafenib; Drug resistance mechanism; Interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway; Review

原发性肝癌(PLC)是全球常见恶性肿瘤之一,是全世界癌症死亡的第三大原因,居我国肿瘤死亡原因的 第 2 位。PLC 可分为肝细胞癌(HCC)、肝内胆管癌、HCC-肝内胆管癌混合型肝癌及其他未分化型肝癌等, HCC 占 75%~85%,我国更是高达 90%左右<sup>[1]</sup>。HCC 患者在早期诊断时就已处于疾病中晚期,索拉非尼作为其治疗的首选药物,能明显延长患

者生存期,但长期使用索拉非尼的患者会对该药产生耐药性,治疗的有效率降低。现将从白细胞介素-6(IL-6)/信号传导子与转录激活子 3(STAT3)信号通路促进肝癌细胞增殖、诱导炎症局部产生恶性病变、促进肝癌细胞上皮细胞-间质转化(EMT)、促进肝癌肿瘤血管再生、抑制肝癌细胞凋亡、参与肝癌细胞的

\* 基金项目:大学生创新创业训练计划项目(cx2022167)。

△ 通信作者, E-mail:18766888418@163.com。

免疫逃逸机制等方面对索拉非尼治疗 PLC 的耐药机制<sup>[2]</sup>综述如下。

1 索拉非尼抑制 PLC 的机制

索拉非尼是治疗 PLC 的主要药物,其是一种新型多靶点抗肿瘤药物。索拉非尼抑制肿瘤细胞和肿瘤血管靶部位的丝氨酸/苏氨酸激酶系列、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生因子受体、肿瘤生长相关的干细胞因子受体、Fms 样酪氨酸激酶 3 等激酶。这些激酶作用于肿瘤细胞信号通路、血管生成和凋亡<sup>[3]</sup>,并且导致蛋白激酶活性降低/细胞外信号抑制丝裂原活性,降低细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)产生,阻滞增殖周期<sup>[4-6]</sup>。并且索拉非尼可通过降低血清人碱性成纤维细胞生长因子-2 和抗凋亡因子髓样细胞白血病-1(Mcl-1)的表达促进细胞凋亡<sup>[7]</sup>,发挥抑制 HCC 的作用。索拉非尼治疗 HCC 正是通过抑制肿瘤增殖、阻断相关酶系统、激活或抑制多种信号等引起肿瘤细胞自噬完成<sup>[8-9]</sup>。

2 IL-6/STAT3 信号通路

IL-6 是一种由单核细胞、T 淋巴细胞、成纤维细胞、内皮细胞等产生的细胞因子,其在传递信息,激活免疫细胞,激活 T、B 淋巴细胞,分裂和分化 T、B 淋巴细胞,以及刺激炎症反应等方面发挥着至关重要的作用<sup>[10]</sup>。目前,一些研究表明,IL-6 在肿瘤微环境中含量丰富,其在体内的表达失衡与各种恶性肿瘤的形成、发展和转移密切相关<sup>[11-12]</sup>。

STAT3 是一种能与 DNA 结合的特殊蛋白质,可与特定的含有磷酸化酪氨酸的肽段相结合,STAT3 在人体内既可促进肿瘤细胞恶性转化,又能维持细胞的正常生理功能。已有研究表明,STAT3 介导的信号通路在癌细胞增殖和转移中具有重要作用,高表达的 STAT3 与肿瘤恶性分化和转移有关<sup>[13]</sup>。

在 IL-6 家族中,几乎所有的细胞因子均能激活 STAT3 蛋白,STAT3 被认为是 IL-6 介导的转录中最重要的因子<sup>[14]</sup>。IL-6 与其受体(IL-6R)相结合,形成复合物 IL-6/IL-6R,进而诱导该受体其中一条  $130 \times 10^3$  的  $\beta$  糖蛋白链(gp130)发生同源二聚化反应,激活 STAT3,引发后续效应<sup>[13]</sup>。

大部分肝癌患者 IL-6/STAT3 信号通路被病理性激活,活化的 STAT(如 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6)对肿瘤细胞的信号传导具有很大影响,其中 STAT3 可促进肿瘤细胞的增殖<sup>[15]</sup>。异常激活的 STAT3 能促进肿瘤细胞的异常增殖和迁移,并且能改变肿瘤细胞微环境,促进肿瘤细胞糖酵解,并降低其线粒体活性<sup>[16]</sup>。

3 IL-6/STAT3 信号通路导致索拉非尼耐药的机制

3.1 IL-6/STAT3 信号通路的激活促进肝癌细胞增殖 索拉非尼可干扰 HCC 细胞中含有 SH2 结构域

的酪氨酸磷酸酶-1 依赖性信号传导,使酪氨酸磷酸酶-1、磷酸化蛋白酪氨酸磷酸酶-1 表达水平降低,下调 STAT3 磷酸化激活因子(Tyr705 STAT3)及相关蛋白(Mcl-1、Survivin、Cyclin D1)的表达,阻滞 HCC 细胞的增殖周期,抑制 HCC 细胞的生成,发挥治疗 HCC 的作用<sup>[6]</sup>。有研究表明,HCC 细胞中 IL-6、STAT3 及活化的磷酸化 STAT3(p-STAT3)蛋白水平明显升高,IL-6/STAT3 信号通路的激活增加了下游增殖相关因子 Cyclin D1 和分布因子 P21(由 ras 癌基因家族编码的相对分子质量为  $21 \times 10^3$  的蛋白质)的表达,促进 HCC 细胞的增殖,并且沉默 STAT3 蛋白可抑制 HCC 细胞的增殖<sup>[17]</sup>。另外,人脐带间充质干细胞可通过分泌大量 IL-6 进而激活人肝癌 HepG2 细胞 Janus 激酶 2(JAK2)/STAT3 信号通路,促进 HepG2 细胞的增殖和迁移,拮抗索拉非尼的作用机制,诱导 HCC 细胞对索拉非尼的耐药<sup>[18]</sup>。

3.2 IL-6/STAT3 信号通路诱导炎症局部发生恶性病变 HCC 细胞能释放多种炎症调节因子,通过这些细胞因子引起后续的炎症反应,炎症调节因子可促进 HCC 细胞的迁移、侵袭和转移,介导 HCC 细胞的恶性增殖<sup>[19]</sup>。有研究表明,慢性炎症部位的肿瘤恶变率明显增加,IL-6 作为炎症反应中的重要炎症调节因子被广泛研究。一方面,IL-6 可募集炎症细胞至肿瘤部位,放大炎症效应;另一方面,IL-6 可与其受体相结合通过细胞内信号传导途径发挥刺激炎症细胞生长、加速急性期蛋白合成、抗感染,以及促进细胞分化等作用<sup>[20]</sup>。有研究表明,IL-6 是肿瘤产生过程中共同作用的靶分子和相关因素<sup>[21-22]</sup>。IL-6 在肿瘤发展过程中能促进非癌细胞转化为肿瘤干细胞,特别是在低附着培养条件下非癌细胞分泌的 IL-6 可激活 STAT3 信号通路,促进肿瘤的恶变<sup>[23]</sup>。在炎症反应中,IL-6/STAT3 通路是细胞内介导炎症信号传导的重要信号通路,该通路可介导促炎细胞因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和抑炎细胞因子 IL-4、IL-10 的产生,这种炎症因子之间的平衡失调会使炎症局部发生恶性病变,增加了索拉非尼治疗 HCC 的难度,减弱了索拉非尼的疗效<sup>[24]</sup>。

3.3 IL-6/STAT3 通路促进肝癌细胞 EMT EMT 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程<sup>[25]</sup>。正常情况下,上皮细胞存在顶-底极向性,能与基底膜之间紧密连接,每个细胞间紧紧黏附在一起,因有较多细胞黏附分子(如 E-钙黏蛋白)的存在,使肿瘤细胞不容易发生转移。肿瘤进展过程中存在 EMT 现象<sup>[2,26]</sup>,HCC 细胞的 EMT 使细胞间 E-钙黏蛋白数量下降,细胞角蛋白骨架转变为波形蛋白骨架,导致细胞形态发生纺锤样改变,并且移动能力增强,使 HCC 细胞具有间充质细胞的特性,细

胞间黏附性降低,由此可见,EMT 是 HCC 细胞发生转移的关键过程<sup>[27]</sup>。有研究发现,IL-6/STAT3 通路能促进 EMT 进程<sup>[28]</sup>。IL-6 通过激活 STAT3 信号传导可激活原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶 1(PIM1)的表达,降低 E-钙黏蛋白基因的表达,促进 HCC 细胞增殖、侵袭,并诱导 EMT 的发生,导致 HCC 细胞由上皮表型向间质表型转化,增加了肝癌的恶性程度,而抑制 STAT3 的激活可消除这种诱导作用<sup>[29]</sup>。在 IL-6 诱导人高转移肝癌细胞(HCCLM3)EMT 的实验模型中发现,IL-6 通过 JAK2/STAT3 信号通路激活 EMT 的关键转录因子 Twist 基因(TWIST)诱导 EMT。使用 JAK2/STAT3 的抑制剂 JSI-124 阻断该通路后 E-钙黏蛋白表达增加,而间充质细胞特征性分子 N-钙黏蛋白、波形蛋白表达下降,进而抑制了 HCCLM3 细胞的转移<sup>[30]</sup>。IL-6 还可以通过 STAT3 介导自主调节线粒体超氧化物水平,维持癌细胞的干细胞样活性<sup>[31]</sup>。长期使用索拉非尼后耐药的肝癌细胞外观发生改变,细胞间 E-钙黏蛋白、人角蛋白 19 表达减少,波形蛋白表达增加,表明 HCC 细胞发生了 EMT。耐药的肝癌细胞贴壁生长减少,细胞侵袭性增加。此外,停用索拉非尼后耐药的 HCC 细胞出现反弹生长,表明 HCC 细胞长期暴露于索拉非尼会诱导 EMT 的发生,增加侵袭和反弹生长的风险<sup>[32]</sup>。鳖甲煎丸化裁方及 JAK2/STAT3 抑制剂 JSI-124 调控 IL-6/JAK2/STAT3/TWIST 信号通路,抑制 IL-6 诱导的 HCC 细胞 EMT,逆转 EMT,增强 HCC 患者对索拉非尼的敏感性<sup>[33]</sup>。

**3.4 IL-6/STAT3 信号通路促进肝癌肿瘤血管再生** 肿瘤的发生和发展需要丰富的血供,肿瘤周围丰富的血管保障其充足的营养和较快的代谢,促进肿瘤细胞快速增殖。恶性肿瘤细胞可释放血管生成因子,刺激周围血管向肿瘤病灶部位发出分支以供应肿瘤营养,同时,也便于肿瘤细胞通过血液循环向远处发生进一步扩散。血管内皮生长因子(VEGF)在很大程度上影响肿瘤细胞的转移,VEGF 通过促进血管内皮细胞增殖,使肿瘤周围的血管数量增加。肝癌是血供丰富的实体肿瘤,HCC 的发生与肿瘤血管生成密切相关,VEGF 在 HCC 患者的癌细胞和组织中高度表达<sup>[34]</sup>。IL-6/STAT3 是促进肿瘤血管生成的主要因素<sup>[35]</sup>。有研究发现,IL-6/STAT3 信号通路的激活可促进 VEGF 的表达,促进肝癌细胞血管生成<sup>[36-37]</sup>。VEGF 的诱导物种类丰富,但其启动子的主要转录激活子仅有低氧诱导因子-1(HIF-1)和 STAT3,提示 HIF-1 和 STAT3 是 VEGF 表达的关键,IL-6、肿瘤坏死因子等多种细胞因子与细胞膜上受体结合后,通过磷酸化的方式激活 STAT3,在细胞核内形成同源或异源 STAT3 二聚体,易位入细胞核,促进细胞核内

HIF-1 $\alpha$  的转录,使 HIF-1 $\alpha$  下游 VEGF 转录进一步激活,促进血管内皮细胞增殖、迁移、分化,在多种疾病血管新生中发挥重要作用<sup>[38]</sup>。索拉非尼是一种多激酶抑制剂,通过抑制细胞表面激酶受体,如 VEGFR、血小板衍生因子受体、肿瘤生长相关的干细胞因子受体、Fms 样酪氨酸激酶 3 等,从分子水平阻断肿瘤新生血管的形成,减少肝癌细胞的血供,从而抑制细胞生长<sup>[3]</sup>。在索拉非尼的早期抗纤维化治疗中,肝 p-STAT3 水平下降,但随着肝 Kupffer 细胞中 IL-6 信号的动态调节,p-STAT3 水平迅速提高。S3I-201(NSC 74859)是 STAT3 的化学抑制剂,能阻断 STAT3 的二聚化、STAT3-DNA 结合和转录活性,抑制 VEGF 和 VEGFR2 表达而抑制血管生成。与单独应用 S3I-201 或索拉非尼比较,S3I-201 和索拉非尼联合应用显著降低了 VEGF、VEGFR1、VEGFR2 的表达,在抑制人肝星状细胞的纤维形成和血管生成方面具有协同作用<sup>[39]</sup>。

**3.5 IL-6/STAT3 信号通路抑制肝癌细胞凋亡** 有研究发现,HCC 的发生和发展与细胞异常的凋亡密切相关,IL-6 通过促进 HepG2 细胞中 STAT3 蛋白的磷酸化激活 STAT3 蛋白,促进下游多种抗凋亡基因,如 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)、Survivin 的表达,促进 HCC 细胞增殖<sup>[40]</sup>。Bcl-2 是最主要的抗凋亡基因之一,Bcl-2 的表达量降低会导致线粒体膜的通透性增加,促进细胞凋亡<sup>[41]</sup>。Mcl-1 是 Bcl-2 家族中参与调控细胞凋亡过程的成员之一,其在肝癌组织中呈过表达状态,可抑制 HCC 细胞凋亡<sup>[7]</sup>。索拉非尼通过抑制真核起始因子 4E 的磷酸化和下调 Bcl-2、Mcl-1 的转录,诱导 HCC 细胞凋亡<sup>[42]</sup>,而且还可抑制 STAT3 相关信号通路,破坏自噬效应蛋白(Beclin 1)-Mcl-1 复合物,释放 Beclin 1,促进自噬体的形成,诱导 HCC 细胞自噬<sup>[43]</sup>。IL-6/STAT3 信号的激活可上调 Bcl-2 的表达,抑制肿瘤细胞的凋亡和自噬。孙超等<sup>[44]</sup>进行的 HepG2 细胞研究发现,中药白花蛇舌草的有效成分 2-羟基-3-甲基蒽醌可通过抑制 IL-6 诱导的 STAT3 磷酸化抑制下游抗凋亡基因 Bcl-2 的表达,促进 HCC 细胞凋亡。KIM 等<sup>[35]</sup>在人肝癌 HepG2 和 Hep3B 淋巴细胞系中发现,藏红花素可通过抑制 IL-6 诱导的 STAT3 活化导致 STAT3 去磷酸化,进而抑制下游抗凋亡基因 Bcl-2、Survivin 的表达,促进 HCC 细胞凋亡。表明下调 IL-6/STAT3 通路、抑制 Bcl-2 的表达是索拉非尼治疗 HCC 的关键机制。

**3.6 IL-6/STAT3 信号通路在免疫逃逸机制中的作用** 肿瘤一旦发生,机体就会启动免疫监视和清除功能消灭肿瘤细胞,但由于免疫逃逸机制的存在,肿瘤仍可持续生长。肿瘤的免疫逃逸是指肿瘤细胞通过各种机制逃避免疫系统的识别和攻击,有利于肿瘤细

胞的生长和扩散,使肿瘤进一步恶化。其中经典的程序性死亡蛋白 1(PD-1)发挥着重要作用,PD-1 与其配体(PD-L1)结合,启动细胞内信号通路,抑制 T、B 淋巴细胞等免疫细胞的激活,并且使其细胞数目衰减,减少了免疫细胞分泌细胞因子和抗体的数量,肿瘤细胞实现免疫逃逸<sup>[45]</sup>。SHI 等<sup>[46]</sup>通过实时定量聚合酶链反应技术检测了肿瘤组织中 PD-L1 mRNA 水平,结果显示,经索拉非尼治疗后 PD-L1 mRNA 水平上调,证明索拉非尼能促进肿瘤细胞中 PD-L1 的表达<sup>[4]</sup>,协助 HCC 细胞实现免疫逃逸。有研究表明,HCC 患者血清 IL-6 水平升高,激活外周血单核细胞 STAT3/原癌基因 MYC(c-MYC)信号通路<sup>[47]</sup>。微小 RNA-25-3p(miR-25-3p)是一种来自 HCC 的 miRNA,STAT3/c-MYC 信号通路通过提高 miR-25-3p 转录水平抑制靶向蛋白酪氨酸磷酸酶受体 O 的表达,进一步激活了 JAK2/STAT3/c-MYC 和 JAK2/STAT1 信号通路,上调 PD-L1 的表达,从而通过增加 T 淋巴细胞耗竭程度促进肿瘤生长<sup>[47]</sup>。

4 小结与展望

IL-6/STAT3 信号通路导致 HCC 细胞对索拉非尼产生耐药的机制主要是促进肝癌细胞增殖,诱导炎症局部发生恶性病变,促进肝癌细胞的迁移、侵袭及 EMT,以及促进肝癌肿瘤血管再生、肿瘤细胞免疫逃逸等。索拉非尼是临床用于治疗肝癌患者的有效药物,因此,研究索拉非尼的耐药机制十分重要,通过多种方式干扰 IL-6/STAT3 信号通路的激活,可有效降低 HCC 细胞对索拉非尼的耐药性。目前,已有通过干扰 IL-6/STAT3 信号通路治疗 HCC 的方法,如大柴胡汤抑制 IL-6 mRNA 的表达<sup>[48]</sup>、小干扰 RNA 技术沉默 STAT 基因表达<sup>[49]</sup>、鳖甲煎丸降低肝组织 p-STAT3 的表达<sup>[50]</sup>、去甲基化药物地西他滨提高抑癌基因 miRNA-26b-3p 的表达水平<sup>[51]</sup>等治疗方法,可有效降低 HCC 细胞对索拉非尼的耐药性,增强 HCC 的疗效。对 IL-6/STAT3 信号通路的深入研究有助于寻找更多治疗 HCC 的新药物、新方法,为有效治疗 HCC 提供新的思路。

参考文献

[1] 陈倩倩,芮法娟,倪文婧,等. 原发性肝癌的流行病学及其危险因素研究进展[J]. 中国全科医学, 2024,27(6):637-642.

[2] 王媛,白玉贤. PI3K/AKT/mTOR 信号通路介导索拉非尼治疗原发性肝癌耐药机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(21):3923-3926.

[3] 刘琳,秦叔逵. 分子靶向药物与免疫检查点抑制剂治疗晚期肝细胞癌的研究现状与进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2019,24(9):839-849.

[4] LIU L, CAO Y C, CHEN C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5 [J]. Cancer Res, 2006, 66 (24): 11851-11858.

[5] ZHAI B, SUN X Y. Mechanisms of resistance to sorafenib and the corresponding strategies in hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2013,5(7):345-352.

[6] PRIETO-DOMÍNGUEZ N, ORDÓÑEZ R, FERNÁNDEZ A, et al. Modulation of autophagy by sorafenib: Effects on treatment response[J]. Front Pharmacol, 2016,7:151.

[7] 廖于,李照东,左的于,等. 索拉非尼诱导 HepG2 细胞凋亡过程中 Mcl-1 与 bFGF-2 的表达及意义[J]. 重庆医学,2013,42(3):255-257.

[8] SOKOLOWSKI K M, KOPROWSKI S, KUN-NIMALAIYAAN S, et al. Potential molecular targeted therapeutics: Role of PI3-K/Akt/mTOR inhibition in cancer[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2016,16(1):29-37.

[9] LAMARCA A, MENDIOLA M, BARRIUSO J. Hepatocellular carcinoma: Exploring the impact of ethnicity on molecular biology[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016,105:65-72.

[10] ATAIE -KACHOIE P, POURGHOLAMI M H, RICHARDSON D R, et al. Gene of the month: Interleukin 6(IL-6)[J]. J Clin Pathol, 2014,67(11): 932-937.

[11] CRON L, ALLEN T, FEBBRAIO M A. The role of gp130 receptor cytokines in the regulation of metabolic homeostasis[J]. J Exp Biol, 2016,219(Pt 2):259-265.

[12] CHANG Q, DALY L, BROMBERG J. The IL-6 feed-forward loop: A driver of tumorigenesis [J]. Semin Immunol, 2014,26(1):48-53.

[13] 李激文,黎宇,邓旺生,等. 百草枯中毒患者的 IL-6、sIL-6R、sgp130 水平及其与患者预后的相关性分析[J]. 内科,2021,16(1):8-10.

[14] 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.

[15] 高安定,林宝顺,兰小鹏. STAT3 与肿瘤[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2013,29(5):397-403.

- [16] DEMARIA M,GIORGI C,LEBIEDZINSKA M,et al. A STAT 3-mediated metabolic Switch is involved in tumour transformation and STAT 3 addiction[J]. Aging(Albany NY),2010,2(11):823-842.
- [17] 张鸿晖,刘先发. 肝细胞癌中下调 STAT3 对 caspase3、muc1 及 cyclinD1 表达影响的机制研究[J]. 中国医学创新,2016,13(35):11-15.
- [18] 郑盛,杨涓,陈文钦,等. 人脐带间充质干细胞通过 IL-6/STAT3 信号通路促进肝癌 HepG-2 细胞的增殖[J]. 中国组织工程研究,2016,20(50):7460-7468.
- [19] HERNANDEZ-GEA V,TOFFANIN S,FRIEDMAN S L,et al. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology,2013,144(3):512-527.
- [20] 马守宝,林丹丹,刘海燕. 炎症细胞因子在肿瘤微环境中的作用及其作为治疗靶点的研究进展[J]. 生命科学,2016,28(2):182-191.
- [21] DOMINGUEZ C,DAVID J M,PALENA C. Epithelial-mesenchymal transition and inflammation at the site of the primary tumor[J]. Semin Cancer Biol,2017,47:177-184.
- [22] LI S H,TIAN J L,ZHANG H M,et al. Down-regulating IL-6/GP130 targets improved the anti-tumor effects of 5-fluorouracil in colon cancer[J]. Apoptosis,2018,23(5/6):356-374.
- [23] KIM S Y,KANG J W,SONG X X,et al. Role of the IL-6-JAK1-STAT3-Oct-4 pathway in the conversion of non-stem cancer cells into cancer stem-like cells[J]. Cell Signal,2013,25(4):961-969.
- [24] GHASEMI H. Roles of IL-6 in ocular inflammation: A review[J]. Ocul Immunol Inflamm,2018,26(1):37-50.
- [25] 谭冬梅,张静静,师一民,等. RBM8A 基因对子宫内膜癌 HEC-1A 细胞增殖、迁移和凋亡的作用及其机制[J]. 肿瘤防治研究,2023,50(1):27-32.
- [26] 赵璐. IL-6/STAT3 信号传导通路及其在肿瘤靶向治疗的研究进展[J]. 中外医学研究,2012,10(14):144-146.
- [27] TSAI J H,YANG J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis[J]. Genes Dev,2013,27(20):2192-2206.
- [28] YILMAZ M,CHRISTOFORI G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion[J]. Cancer Metastasis Rev,2009,28(1/2):15-33.
- [29] GAO X,LIU X,LU Y,et al. PIM1 is responsible for IL-6-induced breast cancer cell EMT and stemness via c-myc activation[J]. Breast Cancer,2019,26(5):663-671.
- [30] 高业博. 基于 IL-6 介导的 JAK2/STAT 3/TWIST 通路探讨鳖甲煎丸化裁方抑制肝癌上皮间质转化的作用机制[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [31] 吴婷月,陈雯敏,陈策实. 上皮间质转化与乳腺癌干细胞的关系[J]. 贵州医科大学学报,2022,47(11):1241-1263.
- [32] VAN MALENSTEIN H,DEKERVEREL J,VERSLYPE C,et al. Long-term exposure to sorafenib of liver cancer cells induces resistance with epithelial-to-mesenchymal transition, increased invasion and risk of rebound growth[J]. Cancer Lett,2013,329(1):74-83.
- [33] 张丽瑾,罗梦琚,陈涛,等. 上皮-间质转化在肝癌中的作用及中药干预的研究进展[J]. 生命的化学,2022,42(2):332-337.
- [34] 马晓飞,林泽伟. 原发性肝癌患者血清 MIF、VEGF 的表达及临床意义分析[J]. 肝胆外科杂志,2020,28(3):185-189.
- [35] KIM B,PARK B. Saffron carotenoids inhibit STAT3 activation and promote apoptotic progression in IL-6-stimulated liver cancer cells[J]. Oncol Rep,2018,39(4):1883-1891.
- [36] HU Z Q,LUO D,WANG D D,et al. IL-17 activates the IL-6/STAT3 signal pathway in the proliferation of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Cell Physiol Biochem,2017,43(6):2379-2390.
- [37] FU X Y,ZHAI S T,YUAN J. Interleukin-6 (IL-6) triggers the malignancy of hemangioma cells via activation of HIF-1 $\alpha$ /VEGFA signals[J]. Eur J Pharmacol,2018,841:82-89.
- [38] 龚翠兰,杨仁义,周德生,等. 基于 miR-370-3p 与 JAK2/STAT3 通路相关性探讨活血荣络方促缺血性脑卒中后血管新生的机制[J]. 中国药理学通报,2022,38(2):297-304.
- [39] WANG Z,LI J,XIAO W,et al. The STAT3 inhibitor S3I-201 suppresses fibrogenesis and angiogenesis in liver fibrosis[J]. Lab Invest,2018,98(12):1600-1613.
- [40] WANG C Z,YANG M Y,ZHAO J F,et al. Bile salt (glycochenodeoxycholate acid) induces cell survival and chemoresistance in hepatocellular

carcinoma[J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (7): 10899-10906.

[41] 唐婷,韦柳叶,黄金梅. Bcl-2 蛋白家族调控细胞凋亡机制及其在创面修复中的应用研究进展[J]. 重庆医学, 2023, 52(18): 2854-2858.

[42] CHAPARRO M, GONZALEZ M L, TRAPE-RO-MARUGAN M, et al. Review article: Pharmacological therapy for hepatocellular carcinoma with sorafenib and other oral agents [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28 (11/12): 1269-1277.

[43] TAI W T, SHIAU C W, CHEN H L, et al. Mcl-1-dependent activation of Beclin 1 mediates autophagic cell death induced by sorafenib and SC-59 in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cell Death Dis, 2013, 4(2): e485.

[44] 孙超,吴铭杰,江泽群,等. 白花蛇舌草有效成分 2-羟基-3-甲基蒽醌通过 IL-6/STAT3 信号通路诱导肝癌细胞凋亡作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5346-5350.

[45] DERMANI F K, SAMADI P, RAHMANI G, et al. PD-1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2): 1313-1325.

[46] SHI S B, RAO Q, ZHANG C N, et al. Dendritic cells pulsed with exosomes in combination with PD-1 antibody increase the efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma model[J]. Transl Oncol, 2018, 11(2): 250-258.

[47] 刘洋. 白介素 6 下调蛋白酪氨酸磷酸酶 O 型受体促进肝癌浸润性巨噬细胞分泌 PD-L1 的机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2020.

[48] 乔曦,许世豪,王宇炜,等. 大柴胡汤通过调控 p38 MAPK/IL-6/STAT3 信号通路抑制肝癌的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (16): 19-28.

[49] 靳秋月,张东昌,张敏,等. siRNA 沉默 STAT3 基因对肝癌细胞株 HepG2 中 STAT3 及其下游相关基因表达的影响[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2015, 24(2): 92-96.

[50] 陈炜聪,文彬,孙海涛,等. 鳖甲煎丸对二乙基亚硝胺诱导的肝癌前病变模型大鼠肝组织 IL-6/STAT3 信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62 (19): 1720-1727.

[51] 谷丽娜,桑梅香,刘思桦,等. miRNA-26b-3p 通过靶向 STAT3 调控食管鳞状细胞癌细胞的增殖和迁移[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28 (12): 1151-1159.

(收稿日期: 2023-11-14 修回日期: 2024-05-03)

(上接第 3016 页)

[38] HE L, DONG Z J, DU X, et al. Healthcare quality and mortality among patients hospitalized for heart failure by hospital level in Beijing, China[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8 (2): 1186-1194.

[39] SCHULZ R, HEUSCH G. Angiotensin II type 1 receptors in cerebral ischaemia-reperfusion: Initiation of inflammation[J]. J Hypertens Suppl, 2006, 24(1): S123-S129.

[40] YOUSIF M H M, DHAUNSI G S, MAKKI B M, et al. Characterization of angiotensin-(1-7) effects on the cardiovascular system in an experimental model of type-1 diabetes[J]. Pharmacol Res, 2012, 66(3): 269-275.

[41] PANAHPOUR H, NEKOOEIAN A A, DEHGHANI G A. Blockade of central angiotensin II AT1 receptor protects the brain from ischemia/reperfusion injury in normotensive rats [J]. Iran J Med Sci, 2014, 39(6): 536-542.

[42] MOGI M, HORIUCHI M. Effect of angiotensin II type 2 receptor on stroke, cognitive impairment and neurodegenerative diseases[J]. Geriatr Gerontol Int, 2013, 13(1): 13-18.

[43] MOGI M. Effect of renin-angiotensin system on senescence[J]. Geriatr Gerontol Int, 2020, 20 (6): 520-525.

[44] WHELTON P K, CAREY R M, ARONOW W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2018, 138(17): e426-e483.

[45] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension[J]. Eur Heart J, 2018, 39(33): 3021-3104.

(收稿日期: 2023-09-15 修回日期: 2024-05-11)