

中药靶向 JAK/STAT 信号通路干预肺癌的研究进展

姚玉琳¹, 刘慧慧¹, 张懿¹, 桑锋¹, 蒋立峰^{2*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000; 2. 河南省肿瘤医院, 河南 郑州 450000)

摘要: 肺癌是世界范围内发病率和死亡率非常高的恶性肿瘤, 手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗是目前主要干预手段, 虽然疗效明显, 但存在多种不良反应。Janus 激酶/信号转导及转录激活蛋白 (JAK/STAT) 信号通路可参与细胞增殖、分化、凋亡、免疫应答、炎症反应等多种生物学过程, 贯穿肺癌的发生发展。相关研究已证实, 中药能通过靶向 JAK/STAT 信号通路来抑制肺癌细胞增殖、生长、侵袭、转移、血管生成、炎症/免疫反应和耐药, 为本病诊治提供新的治疗策略和思路。本文通过检索近十年来国内外相关研究文献, 梳理 JAK/STAT 信号通路在肺癌中的作用机制, 并总结近年来中药活性成分及复方通过靶向该信号通路干预肺癌的研究进展, 以期对相关临床治疗及新药研发提供理论依据。

关键词: 中药; 活性成分; 复方; 肺癌; JAK/STAT 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)06-1945-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.023

肺癌是起源于呼吸上皮细胞的恶性肿瘤, 其发病率及死亡率均居于所有肿瘤的首位, 2022 年全球预计新发病例约 250 万例, 晚期肺癌 5 年生存率仅为 19.7%, 死亡数约 180 万例^[1-2], 本病早期症状并不典型, 多数患者确诊时已错过手术机会, 以全身治疗为主, 虽然疗效显著, 但存在多种不良反应^[3]。Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路通过调控肺癌组织中靶向基因和蛋白表达, 参与本病发生、侵袭、转移及耐药机制形成^[4]。近年来, 大量中药活性成分通过阻碍 JAK/STAT 信号通路的活化来抑制肿瘤的生长和转移, 提高患者的生活质量和生存时间。本文深入探讨了 JAK/STAT 信号通路在肺癌中的作用机制, 并梳理中药活性成分、复方通过调节该信号通路对本病的干预作用, 以期对相关防治的分子机制研究和新药开发提供思考。

1 JAK/STAT 信号通路概述

JAK/STAT 信号通路是一条受多种生长因子和细胞因子影响的核-膜信号传导途径^[5], 由酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAK、信号转导子、转录活化子 STAT 构成, 参与慢性炎症、自身免疫

病、肿瘤等众多疾病的发生发展^[6]。JAK 属于非跨膜型的酪氨酸激酶, 包含 JAK1~JAK3、TYK2, 并构成 JH1~JH7 等不同功能的结构域^[7], 参与细胞间信号传导。STAT 是位于 JAKs 下游的一类胞浆内靶蛋白, 由 STAT1~STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6 共 7 个亚型组成。研究表明, STAT 家族中的每个亚型可通过 STAT 蛋白中的 SH2 结构域进入到细胞核内, 影响基因的复制、转录和表达^[8]。当细胞外信号分子与细胞表面的受体结合后, JAK 激酶会发生磷酸化并激活 STAT 蛋白, 形成同源二聚体或异源二聚体, 进一步与细胞核内特定的 DNA 序列结合, 调控相关基因表达, 从而影响细胞的增殖、分化与凋亡^[9]。

2 JAK/STAT 信号通路调控肺癌作用机制

2.1 细胞增殖、生长 细胞周期可分为 G₀/G₁ 期、S 期、G₂ 期、M 期, 细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 是主要调节 G₁ 期向 S 期过渡的靶基因, 可使细胞周期一直处于旺盛分裂状态, 最终形成肿瘤^[10-11]。研究发现, LINC00346 在非小细胞肺癌组织和细胞中表达较高, LINC00346 过表达可激活 JAK/STAT3 信号通路, 升高 cyclin D1 蛋白表达, 促使细胞周期正常运行, 抑制肿瘤细胞凋亡^[12]。

收稿日期: 2024-11-21

基金项目: 国家自然科学基金 (U1704181); 河南省中医药科学研究专项课题 (2022JDZX153, 2023ZY2201)

作者简介: 姚玉琳 (1998—), 女, 硕士在读, 从事中西医结合防治恶性肿瘤疾病研究。E-mail: ysyyl980525@163.com

* **通信作者:** 蒋立峰 (1978—), 男, 副主任医师, 硕士生导师, 从事中西医结合防治恶性肿瘤疾病研究。E-mail: jlf_2000@126.com

网络出版日期: 2025-06-19

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20250619.1153.002.html>

反则, 干扰 LINC00346 或 LINC00346 的缺失可抑制该信号通路, 促进肿瘤细胞凋亡。细胞凋亡是一种自主有序的自然死亡过程, 细胞凋亡障碍会导致肿瘤细胞逃避正常死亡^[13]。B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteine aspartate-specific protease, Caspase) 家族在细胞凋亡过程中扮演关键角色, Bcl-2 家族可调节细胞色素 C (cytochrome-C, Cyt C) 的释放, 激活 JAK/STAT 下游 Caspase-9 表达, 促进 Caspase-3 活化, 终而诱导细胞发生凋亡^[14]。研究表明, 酪氨酸激酶小分子抑制剂 Nazartinib 可靶向升高 miR-940、cleaved-Caspase-3 蛋白表达, 降低 NCI-H2170 细胞中 cyclin D1 蛋白表达, 抑制 JAK2/STAT3 信号传导, 进一步促进肺癌细胞凋亡, 抑制其增殖^[15]。综上所述, JAK/STAT 信号通路的异常激活可抑制肺癌细胞的增殖与生长。

2.2 细胞侵袭、转移 上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞在某些生理和病理状态下失去细胞极性, 转化为具有侵袭性的间充质细胞。E-钙黏蛋白 (E-cadherin)、波形蛋白 (Vimentin)、N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 是 EMT 过程中的关键蛋白, E-cadherin 表达降低及 Vimentin 过表达可促进肺癌细胞的侵袭与转移^[16]。N-cadherin 异常表达可诱导肿瘤细胞发生 EMT, 促进血管生成和增强肿瘤细胞的侵袭性^[17]。研究证实, JAK/STAT 信号通路传导被妨碍, 可抑制 EMT 相关 mRNA 表达, 降低 N-cadherin 蛋白表达, 升高 E-cadherin 蛋白表达, 从而抑制肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭能力^[18]。综上所述, 干扰肺癌细胞中 JAK/STAT 信号传递可抑制肺癌细胞的侵袭及转移, 影响肺癌的发生发展进程。

2.3 血管生成 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是调控血管生成的关键因子, 其过表达会导致血管内皮细胞持续分化、增殖, 促进新血管形成, 为肿瘤细胞的侵袭与转移提供营养支持^[19]。STAT3 的异常激活能够升高 VEGF 表达, 促进肿瘤新血管及淋巴管形成, 提高肿瘤细胞的侵袭转移^[20-21]。缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 是介导 VEGF 的关键执行因子。STAT3 可以抑制 HIF-1 α 降解并增加其合成, 进而影响新血管形成^[22]。STAT5 是具有促进细胞增殖和抗凋亡作用的关键细胞调节因子, 该信号通路的异常激活可升高 VEGF 表达, 诱导血管新生, 促进肿瘤细胞增殖和转

移^[23]。因此, STAT3 和 STAT5 信号通路可影响内皮细胞分化增殖、血管形成, 促进肿瘤恶性生长、侵袭与迁徙。

2.4 炎症反应与免疫微环境 炎症因子在肿瘤的发生、发展与转移过程中起到重要作用, 可调控肿瘤微环境, 并影响肿瘤细胞的生长与侵袭。炎症因子白细胞介素 (interleukin, IL) -6 可激活肿瘤细胞中的 STAT3 表达, 诱发炎症反应。研究表明, 通过干预 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路可降低 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 表达, 进一步抑制肺癌干细胞增殖和球体形成, 减缓肺癌细胞生长^[24]。STAT 的激活可调节肿瘤免疫微环境, 促进肿瘤细胞的增殖与生长, 并干扰肿瘤细胞的免疫逃逸与耐药。研究发现, 免疫调节因子 IL-12 可抑制 STAT3 信号通路活化及免疫逃逸机制, 从而降低肿瘤细胞活力, 诱导其凋亡。因此, STAT3 活化可调节肿瘤微环境的免疫细胞和细胞因子, 使肿瘤细胞逃避细胞凋亡^[25-26]。

2.5 药物耐药性 多药耐药性是肿瘤细胞的一种复杂生物学现象, 由多种生物机制、信号传导途径和基因变异共同驱动, 也是导致肺癌治疗失败的关键因素。肺癌细胞的获得性耐药机制可能与 JAK2 和 STAT3 的异常激活有关。Harada 等^[27] 研究发现, 在肺癌细胞对厄洛替尼产生耐药的过程中, p-JAK2 蛋白表达升高。在临床治疗中, 药物治疗通常是通过升高多种炎性细胞因子而诱发炎症反应, 以杀死肿瘤细胞及影响正常细胞。研究表明, 盐酸埃克替尼可能通过激活 STAT3 信号通路传递, 升高 IL-6 mRNA 表达, 降低肿瘤细胞对盐酸埃克替尼的敏感性^[28]。

3 中药调控 JAK/STAT 信号通路干预肺癌

3.1 中药活性成分

3.1.1 皂苷类 柴胡皂苷 D 是柴胡的主要活性成分, 具有和解表里、升阳举陷等功效。祖翡翠等^[29] 研究发现, 柴胡皂苷可抑制 JAK2/STAT3 信号通路活化, 降低细胞 IL-10 mRNA 表达, 升高细胞 IL-2 mRNA 表达及细胞凋亡率, 抑制肺癌细胞增殖, 促进其凋亡。李嘉旗等^[30] 研究证实, 知母皂苷 III 与顺铂联用可抑制 JAK2/STAT3 信号通路的活化, 调节细胞骨髓细胞瘤病致癌基因 (cellular myelocytomatosis oncogene, C-myc)、Caspase-3 mRNA 和蛋白表达, 并降低 PD-L1 表达, 诱导 A549/DDP 细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期, 增强顺铂的敏感性, 促进肺癌细胞凋亡。研究表明, 人参皂苷

Rh4 可抑制 JAK2/STAT3 信号通路磷酸化,降低细胞 cyclin D1、CDK4 表达,升高 p21、p53 表达,抑制肺癌细胞生长、侵袭^[31]。朱志明等^[32]研究发现,α-常春藤皂苷可降低 JAK2、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 表达,抑制 STAT3、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 磷酸化,升高 cleaved-Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 蛋白表达,诱导非小细胞肺癌细胞凋亡。黄芪甲苷具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节作用。研究证实,黄芪甲苷可降低 p-JAK1、p-STAT3 蛋白表达,抑制 JAK/STAT3 信号通路激活,抑制肺癌细胞的增殖与迁徙^[33]。

3.1.2 萜类 苍术素可呈浓度依赖性地降低 JAK2、STAT3、N-cadherin、Snail1 表达,升高 E-cadherin 表达,抑制肺癌细胞上皮间质转化、增殖及侵袭^[34]。雷俊华等^[35]研究表明,隐丹参酮联合顺铂可降低 Bcl-2、存活素蛋白 (Survivin) 表达,升高 Caspase-3、Caspase-9 表达,增强顺铂的敏感性,促进肺癌细胞凋亡,其主要与抑制 JAK2/STAT3 信号通路的磷酸化相关。柠檬苦素具有抗肿瘤、抗炎镇痛、保护肝功能等作用。胡会杰等^[36]研究发现,柠檬苦素与 JAK2 抑制剂 AG490 联合可升高 E-cadherin 表达,降低 N-cadherin、Vimentin、p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达及 IL-6 水平,抑制 JAK2/STAT3 信号通路活化,抑制非小细胞肺癌细胞增殖、迁移、侵袭等恶性生物学行为。何臣等^[37]研究发现,葫芦素 B 呈剂量和时间依赖性地抑制人肺腺肿瘤细胞株 H1975 增殖,并诱导细胞周期停滞于 G₂/M 期,其机制与可能抑制 JAK2/STAT3 信号通路激活有关。

3.1.3 生物碱类 血根碱具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、改善肝功能等药理作用。研究发现,血根碱可抑制 IL-6 诱导的 JAK/STAT 信号通路,呈剂量依赖性降低 Bcl-2、Bcl-xL、Caspase-3、肉瘤原癌基因酪氨酸蛋白激酶 (sarcoma proto-oncogene tyrosine-protein kinase, Src) 表达,增加 Bcl-2 相关蛋白 X (Bcl2-associated X, Bax) /Bcl-2 比值,诱导肺癌细胞凋亡^[38]。研究表明,苦参碱可降低 p-JAK1、p-STAT3、Bcl-2 表达以及 IL-6 mRNA 和蛋白表达,从而抑制肺癌细胞增殖并促进其凋亡^[39]。同时,苦参碱联合阿法替尼治疗肺癌,可增加阿法替尼对肺癌细胞的抑制作用,降低其耐药性。紫杉醇是从红豆杉提取的抗肿瘤活性成分,可促进微观蛋白二聚体组合并稳定微观结构,以干扰肿瘤细胞

的有丝分裂。杨晶源等^[40]研究证实,紫杉醇联合多西他赛可升高 JAK1、JAK2、STAT1、STAT3、Caspase-3、Caspase-9、Bax 表达,并降低 Bcl-2 表达,有效抑制肺癌细胞 H1299 增殖,促进其凋亡。

3.1.4 黄酮类 汉黄芩素是黄芩的活性成分,具有清热燥湿、泻火解毒、止血的功效。廉政君等^[41]研究发现,汉黄芩素能呈剂量依赖性降低 JAK2、STAT3 mRNA 和蛋白表达,阻止 JAK/STAT 信号转导,降低其下游 cyclin B1、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、Bcl-2、Survivin 表达,升高磷酸化检查点激酶-1 (phosphorylated checkpoint kinase-1, p-Chk1)、P53、Bax 表达,诱导肺癌细胞 A549 阻滞于 G₂/M 期使其凋亡,抑制肺癌细胞的增殖、迁移能力。李华洋等^[42]研究证实,槲皮素可降低 STAT3、p-STAT3 表达,阻断 STAT3 信号通路,并呈剂量、时间依赖性抑制 A549 细胞的增殖、迁徙和侵袭。灯盏花乙素是灯盏细辛的有效成分,具有抗炎、抗血小板聚集、神经保护等作用。管亮等^[43]研究表明,灯盏花乙素呈浓度依赖性地降低肺癌细胞中苏氨酸蛋白激酶 Pim-1 (threonine-protein kinase Pim-1, Pim1)、Bcl-2、JAK2、STAT3 mRNA 表达,抑制 JAK/STAT 信号通路的激活,促进非小细胞肺癌细胞凋亡。

3.1.5 酚类 姜黄素是姜黄中的重要活性成分,具有破血行气,通经止痛功效。研究发现,姜黄素可有效抑制 JAK-1、JAK-2、JAK-3、STAT3 磷酸化,并降低 STAT3、Survivin、Bcl-xL、cyclin B1、基质金属蛋白酶 2 (matrix-metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-7、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、VEGF 表达,以影响肺癌细胞周期,抑制肺癌细胞的增殖、侵袭及血管生成^[44]。没食子酸是用发酵法从五倍子中提取的活性成分,有抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗炎等活性。张庭秀等^[45]研究证实,没食子酸呈时间、浓度依赖性地抑制 JAK1、STAT3 蛋白磷酸化,降低 Bcl-2 mRNA 及蛋白表达,升高 Bax mRNA 及蛋白表达,诱导肺癌细胞凋亡及抑制其生长。

3.1.6 其他 黄芪多糖为黄芪的主要活性成分,具有补气固表、健脾补中、托毒生肌等作用。张时文等^[46]研究发现,黄芪多糖可降低 IL-6 表达,抑制 JAK2、STAT3 磷酸化,升高 E-cadherin 表达,降低 MMP-2、MMP-9 表达,从而抑制肺癌细胞的侵袭、迁移能力。研究表明,三硫二苄基可降低

p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3、N-cadherin、Snail1 表达, 升高 E-cadherin 表达, 可呈剂量依赖性, 促使 Bax 表达升高和 Bcl-2 表达降低, 诱导肺癌细胞凋亡, 抑制其增殖、侵袭、迁移^[47]。此外, 虫草素可抑制 JAK2/STAT3 信号通路蛋白表达及相关炎症反应因子以发挥调控作用, 降低 IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、CD8⁺、p-JAK2、p-STAT3 表达, 升高 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、脾指数、胸腺指数和抑瘤率, 减少肺癌放射性治疗引起的免疫功能损伤^[48]。郭风等^[49]研究发现, 阿魏酸降低 IL-4、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 表达, 抑制 JAK2/

STAT6 的磷酸化, 升高 p-53 的 mRNA 和蛋白表达, 并降低其下游的促癌基因环氧化酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、Survivin、X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) mRNA 和蛋白表达, 抑制肺癌细胞的增殖与迁移。螞蟥菊内酯是旱莲草的一种活性成分, 其具有抗肿瘤、抗免疫、抗炎、保肝等多种药理作用。姜姗等^[50]研究发现, 螞蟥菊内酯可升高肺癌 A549 细胞 Caspase-3、Bax 表达, 降低 Bcl-2、p-JAK2、p-STAT3 表达, 诱导肺癌细胞阻滞于 G₂ 期, 诱导其凋亡, 这可能与抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活有关。

中药活性成分对肺癌 JAK/STAT 信号通路的调节作用见表 1。

表 1 中药活性成分对肺癌 JAK/STAT 信号通路的调节作用

类别	中药成分	作用机制	作用结果	文献
皂苷类	柴胡皂苷 D	降低 JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3 表达及 IL-10 mRNA 表达, 升高细胞 IL-2 mRNA 表达	抑制肺癌细胞增殖, 促进其凋亡	[29]
	知母皂苷 III	降低 p-JAK2、p-STAT3 表达、C-myc mRNA 和蛋白表达及 PD-L1 表达, 升高 Caspase-3 mRNA 和蛋白表达	诱导肺癌细胞周期停滞, 促进其凋亡, 并增强顺铂敏感性	[30]
	人参皂苷 Rh4	降低 JAK2、STAT3、p-STAT3、cyclin D1、CDK4 表达, 升高 p21、p53 表达	抑制肺癌细胞生长、侵袭	[31]
	α -常春藤皂苷	降低 EGFR、p-STAT3/STAT3、p-Akt/Akt、JAK2、Bcl-2 表达, 升高 cleaved-Caspase-3 表达	诱导肺癌细胞凋亡	[32]
萜类	黄芪甲苷	降低 p-JAK1、p-STAT3 蛋白表达	抑制肺癌细胞增殖与迁徙	[33]
	苍术素	降低 JAK2、STAT、N-cadherin、Snail1 表达, 升高 E-cadherin 表达	抑制肺癌细胞上皮间质转化、增殖及侵袭	[34]
	隐丹参酮	降低 JAK2、STAT3、Bcl-2、Survivin 表达, 升高 Caspase-3、Caspase-9 表达	增强顺铂敏感性, 促进肺癌细胞凋亡	[35]
	柠檬苦素	升高 E-cadherin 表达, 降低 N-cadherin、Vimentin、p-JAK2、p-STAT3 表达和 IL-6 水平	抑制肺癌细胞增殖、迁移、侵袭	[36]
生物碱类	葫芦素 B	降低 p-JAK2、p-STAT3 表达	抑制肺癌细胞增殖和阻滞细胞周期	[37]
	血根碱	降低 IL-6、JAK2、p-JAK2、STAT3、Bcl-2、Bcl-xL、Caspase-3、Src 表达, 升高 Bax 蛋白、Bax/Bcl-2 比值	诱导肺癌细胞凋亡	[38]
	苦参碱	降低 IL-6 mRNA 和蛋白表达、Bcl-2、p-JAK1、p-STAT3 蛋白表达	抑制肺癌细胞增殖、促进其凋亡	[39]
	紫杉醇	升高 JAK1、JAK2、STAT1、STAT3、Caspase-3、Caspase-9、Bax 表达, 降低 Bcl-2 表达	抑制肺癌细胞增殖, 促进其凋亡	[40]
黄酮类	汉黄芩素	降低 JAK2、STAT3 mRNA 和蛋白表达、cyclin B1、PCNA、Bcl-2、Survivin 表达, 升高 p-Chk1、P53、Bax 表达	诱导肺癌细胞周期阻滞及凋亡, 抑制其增殖、迁移	[41]
	槲皮素	降低 STAT3、p-STAT3 表达	抑制肺癌细胞增殖、迁徙和侵袭	[42]
	灯盏花乙素	降低 Pim1、Bcl-2、JAK2、STAT3 mRNA 表达及 JAK2、STAT3 蛋白表达	促进肺癌细胞凋亡	[43]
酚类	姜黄素	降低 Survivin、Bcl-xL、cyclin B1、MMP-2、MMP-7、ICAM-1、VEGF、p-JAK、p-JAK2、p-JAK3、STAT3 表达	影响肺癌细胞周期、抑制其增殖、侵袭及血管生成	[44]
	没食子酸	降低 p-JAK1、p-STAT3、Bcl-2 mRNA 和蛋白表达, 升高 Bax mRNA 和蛋白表达	诱导肺癌细胞凋亡及抑制其生长	[45]
其他类	黄芪多糖	降低 IL-6、MMP2、MMP-9、JAK2、STAT3 表达, 升高 E-cadherin 表达	抑制肺癌细胞侵袭、迁移	[46]
	三硫二苜蓿	降低 p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3、N-cadherin、Snail1、Bcl-2 表达, 升高 E-cadherin、Bax 表达	促进肺癌细胞凋亡, 抑制其增殖、侵袭与迁移	[47]
	虫草素	降低 IL-6、TNF- α 、CD8 ⁺ 、p-JAK2、p-STAT3 表达, 升高 CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 、脾指数、胸腺指数和抑瘤率	减少肺癌放射性治疗的免疫功能损伤	[48]
	阿魏酸	降低 IL-4、PDGF、GM-CSF 表达, 降低 COX-2、Survivin、XIAP mRNA 和蛋白表达, 升高 p53 mRNA 和蛋白表达	抑制肺癌细胞增殖与迁移	[49]
	螞蟥菊内酯	降低 Bcl-2、p-JAK2、p-STAT3 表达, 升高 Caspase-3、Bax 蛋白表达	诱导肺癌细胞阻滞于 G ₂ 期, 促进其凋亡	[50]

3.2 中药复方 沙参麦冬汤具有清养肺胃，生津润燥的功效。余霖^[51]研究证实，沙参麦冬汤可降低肿瘤组织 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3、Bcl-2、Pim1、IL-6 水平，升高 STAT1、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 表达，促进肿瘤细胞坏死，缩小肿瘤体积并提高抑瘤率，这与抑制 JAK/STAT 信号通路活化有关。升降理肺消瘤汤由桔梗、丹参、桃仁等药物组成，具有化痰散结，活血化痰作用。梁帅等^[52]研究发现，升降理肺消瘤汤可降低 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 表达和促炎因子 TNF- α 、IL-6 水平，升高外周血 IL-2、IFN- γ 水平，以增强其抗肿瘤免疫反应并减轻炎症反应，抑制肺癌细胞的增殖并促进其凋亡。清燥救肺汤出自清代名医喻嘉言的《医门法律》，主治温燥伤肺、气阴两虚之证。李佳萍等^[53]研究发现，清燥救肺汤可

抑制 JAK2/STAT3 信号通路，降低 JAK2、STAT3、cyclin D1 表达，升高 Bax 表达，促进肺癌细胞凋亡。化痰解毒方由广木香、半枝莲、三七、全蝎、壁虎组成，具有软坚散结、扶正抗肿瘤之效。魏征等^[54]研究证实，化痰解毒方含药血清能呈剂量依赖性地抑制 H1299 细胞的增殖，降低 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达及 JAK2、STAT3 mRNA 表达，可抑制肺癌细胞增殖、侵袭作用。补中益气汤是气血双补的代表方。研究表明，补中益气汤可降低 EGFR、核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)、ICAM-1、JAK1、STAT1 表达，促进肺癌细胞凋亡，抑制肺癌细胞增殖、转移，从而发挥抗肿瘤作用^[55]。

中药复方对肺癌 JAK/STAT 信号通路的调节作用见表 2。

表 2 中药复方对肺癌 JAK/STAT 信号通路的调节作用

中药复方	组成	作用机制	作用结果	文献
沙参麦冬汤	沙参、麦冬、玉竹、桑叶、花粉、扁豆、甘草	降低 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3、Bcl-2、PIM1 表达及 IL-6 水平，升高 STAT1、IFN- γ 表达	促进肿瘤细胞坏死，缩小肿瘤体积并提高抑瘤率	[51]
升降理肺消瘤汤	人参、麦冬、枳壳、桔梗、浙贝母、丹参、桃仁	降低 TNF- α 、IL-6、JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 表达，升高 IL-2、IFN- γ 表达	抑制肺癌细胞增殖，促进其凋亡	[52]
清燥救肺汤	桑叶、石膏、麦冬、人参、枇杷叶、阿胶、杏仁、甘草	降低 JAK2、STAT3、cyclin D1 表达，升高 Bax 表达	促进肺癌细胞凋亡	[53]
化痰解毒方	广木香、半枝莲、三七、全蝎、壁虎	降低 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达及 JAK2、STAT3 mRNA 表达	抑制肺癌细胞增殖、侵袭	[54]
补中益气汤	黄芪、党参、甘草、白术、当归、陈皮、升麻、柴胡	降低 EGFR、NF- κ B、ICAM-1、JAK1、STAT1 表达	促进肺癌细胞凋亡，抑制其增殖、转移	[55]

4 结语与展望

肺癌是我国癌症死亡的主要原因，严重影响患者生命健康，但目前治疗手段大多只能控制疾病进展，难以达到临床治愈的效果。JAK/STAT 信号通路作为经典的致癌信号通路，与肿瘤细胞的增殖、分化与生长密切相关，为恶性肿瘤的诊治提供新的方向。本文发现，中医药可通过调控 JAK/STAT 信号通路来影响细胞周期、凋亡、上皮-间充质转化、血管生成、炎症、免疫反应、药物耐药性等方面来发挥抗肿瘤作用，展现出防治本病的广阔前景。

然而，肺癌的发病机制十分复杂，涉及多条信号通路，而 JAK/STAT 信号通路与磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /Akt、NF- κ B、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等其他信号通路相互影响，它们之间的作用尚未阐明，故后期应继续探索 JAK/STAT 相关的其他信号通路，揭示其作用机制。另外，中药具有多成分、多靶点、多途径的特点，其疗效可能涉及众多靶点和信号通路的交互协同作

用，故可借助网络药理学对 JAK/STAT 信号通路的关键调控节点开展靶向药物筛选，揭示“药物-靶点-信号通路-疾病”相互作用关系，同时还运用代谢组学、基因组学、蛋白质组学等方法进一步阐明其在治疗肺癌中的作用机制。

目前，多数关于中医药干预肺癌作用机制的研究集中在单一的中药活性成分，而对单味中药所含的各类化学成分、复方中各类中药的配伍比例及成分变化等方面鲜有涉及，故应更注重其效应动力学和代谢动力学，为临床治疗肺癌的遣方用药提供理论依据。同时，上述研究大多局限于细胞、动物水平，缺少临床实验，故未来应开展更多的多中心、大样本临床试验以探讨相关作用机制。

参考文献:

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.

[2] Zeng H M, Chen W Q, Zheng R S, et al. Changing cancer

- survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567.
- [3] Hareardottir H, Jonsson S, Gunnarsson O, et al. Advances in lung cancer diagnosis and treatment-a review[J]. *Laeknabladid*, 2022, 108(1): 17-29.
- [4] 杨昕, 唐哲, 张鹏, 等. JAK/STAT 信号通路在肺癌中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(1): 45-51.
- [5] 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.
- [6] Luan Y M, Bao Y N, Wang F. Artesunate regulates the proliferation and differentiation of neural stem cells by activating the JAK-2/STAT-3 signaling pathway in ischemic stroke[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 25(1): 2.
- [7] Cai B, Cai J P, Luo Y L, et al. The specific roles of JAK/STAT signaling pathway in sepsis[J]. *Inflammation*, 2015, 38(4): 1599-1608.
- [8] 王美玉, 刘德志, 徐莉英, 等. JAK 抑制剂的研究进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31(10): 834-843.
- [9] Scott L M, Gandhi M K. Deregulated JAK/STAT signalling in lymphomagenesis, and its implications for the development of new targeted therapies[J]. *Blood Rev*, 2015, 29(6): 405-415.
- [10] Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(2): 93-115.
- [11] 唐晶, 周嘉嘉, 邓小耿, 等. 丙型肝炎病毒核心蛋白对肝癌细胞 stat3 信号通路及细胞周期蛋白 cyclin D1 的调控作用[J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2013, 34(4): 498-504.
- [12] D'Aniello C, Rossetti S, Iovane G, et al. Up-regulation of LINC00346 inhibits proliferation of NSCLC cells through mediating JAK-STAT3 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(4): 856-857.
- [13] Ai Y W, Meng Y T, Yan B, et al. The biochemical pathways of apoptotic, necroptotic, pyroptotic, and ferroptotic cell death[J]. *Mol Cell*, 2024, 84(1): 170-179.
- [14] Xu X, Lai Y, Hua Z C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180992.
- [15] 杨彦茹, 李淑珍, 钱佳佳. 纳扎替尼调控 miR-940/JAK2/STAT3 途径对肺癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(9): 1089-1093.
- [16] Zhao H Y, Zhang D, Yang L H, et al. p0071 interacts with E-cadherin in the cytoplasm so as to promote the invasion and metastasis of non-small cell lung cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(1): 89-96.
- [17] Liu X M, Zhu L Y, Wang R R, et al. IFN γ inhibits fibroblast-leading tumor cell invasion through downregulating N-cadherin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(3): 544-551.
- [18] Song X Y, Ma J H. SRRM1 promotes the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating the JAK/STAT signaling pathway[J]. *Tissue Cell*, 2022, 79: 101954.
- [19] Yang Y L, Cao Y H. The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(3): 251-261.
- [20] Pencik J, Schleder M, Gruber W, et al. STAT3 regulated ARF expression suppresses prostate cancer metastasis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7736.
- [21] 朱鹏冲, 孙志钢, 肖伟, 等. 非小细胞肺癌组织 STAT3 信号与靶基因 VEGF 及 VEGF-C 关系的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(12): 780-785.
- [22] Dong D, Fu Y, Chen F, et al. Hypoxia sensitizes hypoxic HeLa cells to ionizing radiation by downregulating HIF-1 α and VEGF expression[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 62.
- [23] 王颖轶, 陈书长. STAT5、VEGF 和 EGFR 在非小细胞肺癌中表达的相关研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(4): 826-829.
- [24] Liu C C, Lin J H, Hsu T W, et al. IL-6 enriched lung cancer stem-like cell population by inhibition of cell cycle regulators via DNMT1 upregulation[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(3): 547-559.
- [25] 沈娟, 池沛东, 张飞, 等. IL-12 有助于化疗药物处理后肿瘤患者及小鼠的细胞免疫功能重建[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(4): 289-295.
- [26] 段玉玲, 张阳, 白林林, 等. 白细胞介素-12 通过抑制 STAT3 途径调控非小细胞肺癌细胞生物学行为及免疫逃逸因子分泌的研究[J]. *免疫学杂志*, 2023, 39(5): 403-408.
- [27] Harada D, Takigawa N, Ochi N, et al. JAK2-related pathway induces acquired erlotinib resistance in lung cancer cells harboring an epidermal growth factor receptor-activating mutation[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(10): 1795-1802.
- [28] 王瑾瑶, 王晓丽, 车晓芳, 等. EGFR 突变型非小细胞肺癌 STAT3 活化对盐酸埃克替尼敏感性的影响[J]. *锦州医科大学学报*, 2023, 44(6): 31-36.
- [29] 祖翡翠, 魏海霞, 韩春兰, 等. JAK2/STAT3 信号通路在柴胡皂苷 D 调控非小细胞肺癌 H460 细胞增殖、凋亡过程中的作用研究[J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(5): 718-724.
- [30] 李嘉旗, 邵轶群, 许玲, 等. 知母皂苷 A III 通过 JAK-2/STAT3/PD-L1 信号通路增加 A549/DDP 对顺铂的敏感性[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(4): 658-664.
- [31] Zhang Y, Ma P, Duan Z, et al. Ginsenoside Rh4 suppressed metastasis of lung adenocarcinoma via inhibiting JAK2/STAT3 signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2018.
- [32] 朱志明, 王苏美, 唐青, 等. 基于 EGFR/Akt 和 JAK2/STAT3 通路研究 α -常春藤皂苷单独或与顺铂联用对非小细胞肺癌细胞增殖与凋亡的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(4): 333-341.
- [33] 张志宏, 王春梅, 李贺, 等. 黄芪甲苷通过 JAK/STAT3 信号通路抑制肺癌细胞增殖和迁移的作用机制研究[J]. *北华大学学报 (自然科学版)*, 2022, 23(6): 775-779.
- [34] 朱亚兰, 吕世文, 曾晨欣, 等. 苍术素对非小细胞肺癌细

- 胞上皮间质转化的影响及机制研究[J]. 浙江医学, 2023, 45(10): 1013-1018.
- [35] 雷俊华, 许冠华, 曾江正, 等. 隐丹参酮联合顺铂抗非小细胞肺癌 NCI-H1975 细胞 JAK2/STAT3 机制研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2018, 32(3): 198-202.
- [36] 胡会杰, 郑晓璐, 雷立峰. 柠檬苦素通过调节 JAK2/STAT3 信号通路对非小细胞肺癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(12): 1191-1196.
- [37] 何 臣, 王菊辉, 丘韶校, 等. 葫芦素 B 抑制 JAK2/STAT 信号拮抗非小细胞肺癌 H1975 细胞增殖的研究[J]. 中国医学创新, 2020, 17(26): 31-34.
- [38] Prabhu K S, Bhat A A, Siveen K S, *et al.* Sanguinarine mediated apoptosis in non-small cell lung cancer *via* generation of reactive oxygen species and suppression of JAK/STAT pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144: 112358.
- [39] Chen S F, Zhang Z Y, Zhang J L. Matrine increases the inhibitory effects of afatinib on H1975 cells *via* the IL-6/JAK1/STAT3 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2733-2739.
- [40] 杨晶源, 杨大鹏, 龚煜炜. 紫杉醇及多西他赛对肺癌细胞增殖抑制的效果及 JAK/STAT 相关机制[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(14): 3406-3408.
- [41] 廉政君, 常 炜. 汉黄芩素调节 JAK/STAT 信号通路并诱导肺癌 A549 细胞凋亡及周期阻滞的作用及机制研究[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(2): 270-274; 279.
- [42] 李华洋, 许 婧, 那 辉, 等. 槲皮素通过 STAT3 信号通路抑制肺癌 A549 细胞迁移和侵袭[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(3): 262-266.
- [43] 管 亮, 吴云红, 沈燕燕. 灯盏花乙素对非小细胞肺癌细胞 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1483-1486.
- [44] Yang C L, Liu Y Y, Ma Y G, *et al.* Curcumin blocks small cell lung cancer cells migration, invasion, angiogenesis, cell cycle and neoplasia through Janus kinase-STAT3 signalling pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37960.
- [45] 张庭秀, 马李杰, 范贤明, 等. 没食子酸诱导非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡的机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(19): 16-22.
- [46] 张时文, 王 欣, 张小军. 黄芪多糖对人肺癌细胞迁移的抑制作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(9): 1124-1127.
- [47] 张 路, 高二可, 金齐力, 等. 三硫二苄基通过抑制 JAK/STAT3 信号通路抑制 A549 细胞的增殖和转移[J]. 石河子大学学报 (自然科学版), 2022, 40(4): 421-430.
- [48] 刘建波, 李白羽, 柯善保, 等. 虫草素抑制 JAK2/STAT3 通路减轻肺癌大鼠放射性免疫功能损伤[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(11): 994-998.
- [49] 郭 风, 赵瑞敏, 李景亮, 等. 阿魏酸通过调控 JAK2/STAT6 免疫信号通路抑制肺癌细胞增殖和转移[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 459-462.
- [50] 姜 姗, 刘 森, 张 黎, 等. 蟛蜞菊内酯通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路诱导人肺腺癌 A549 细胞凋亡[J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2021, 50(4): 488-492.
- [51] 余 霖. 沙参麦冬汤对 Lewis 肺癌荷瘤模型小鼠化疗的减毒作用及调控 JAK/STAT 信号通路的增效机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [52] 梁 帅, 尹 怡, 刘湘花, 等. 升降理肺消瘤汤对 Lewis 肺癌小鼠免疫炎症反应和 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(4): 27-32.
- [53] 李佳萍, 余 功, 谢 斌. 清燥救肺汤对肺癌 JAK2/STAT3 信号通路及其下游凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 48-53.
- [54] 魏 征, 徐立然, 徐江雁, 等. 化痰解毒方含药血清通过 JAK2/STAT3 通路抑制人肺癌 H1299 细胞侵袭迁移[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(8): 74-80.
- [55] 黄英兰. 补中益气汤对 Lewis 肺癌小鼠 EGFR、NF- κ B、ICAM-1 表达及 JAK1、STAT1 蛋白磷酸化的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(7): 1154-1158.