



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.020

· 继续教育园地 ·

## Janus 蛋白酪氨酸激酶/信号转导和转录活化因子信号通路与特发性炎性肌病关系的研究进展

刘婷 傅自力

**【摘要】** 特发性炎性肌病(IIM)是以骨骼肌受累为突出表现的一组自身免疫性疾病,其发病与细胞因子有关。相关研究表明,多数细胞因子可通过 Janus 蛋白酪氨酸激酶(JAK)/信号转导和转录活化因子(STAT)途径向细胞内传递信息,其负责调控细胞的生长、增殖、分化及凋亡等一系列重要生理过程。既往研究结果显示 JAK/STAT 通路相关信号的表达异常或基因多态性与多种自身免疫性疾病有关。本文就近年来关于 JAK/STAT 信号通路在 IIM 中的研究进展作一综述。

**【关键词】** 特发性炎性肌病; Janus 蛋白酪氨酸激酶/信号转导和转录活化因子

**【中图分类号】** R593.2

**【文献标识码】** A

特发性炎性肌病(IIM)是一组异质的系统性自身免疫性疾病,以肌无力、肌肉疲劳及骨骼肌单个核细胞浸润为特点。IIM 最常见的临床类型是多发性肌炎(PM)和皮肌炎(DM),其特征性表现为四肢近端对称性肌无力,可伴随众多并发症,其中快速进展性肺间质病变严重危害患者健康,死亡率较高。研究认为免疫与非免疫机制均参与了其发病过程,尤其是免疫机制中的细胞免疫异常和体液免疫异常,但其发病机制仍不明确。近年来相关研究表明,IIM 相关细胞因子的产生和激活与 Janus 蛋白酪氨酸激酶(JAK)/信号转导和转录活化因子(STAT)信号通路有关,该通路参与调节该疾病的病理生理过程。本文对 JAK/STAT 信号通路 with IIM 的相关性进行探讨。

### 一、JAK/STAT 信号通路

#### 1. JAK/STAT 家族的组成及结构

JAK/STAT 通路是一条从细胞外到细胞核内转导的信号通路,可通过许多跨膜受体家族传递细胞因子、白细胞介素(IL)和生长因子的信号,该通路由 3 个部分组成:酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAK 及转录因子 STAT,主要功能如下:调控炎症反应、干细胞维持和造血等过程;参与细胞增殖、分化、凋亡及免疫调节等生物学重要过程<sup>[1]</sup>。

#### 2. JAK 家族

JAK 蛋白酪氨酸激酶家族是第三大非受体型的酪氨酸蛋白激酶家族,该家族有 4 个成员——JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2,分子量为 120 ~ 140 kDa,同源率为 40% ~ 70%。其中 JAK1、JAK2 和 TYK2 存在于多种细胞和组织中,而 JAK3 仅在肿瘤细胞、造血细胞、骨髓组织及淋巴系统中表达。JAK 激酶有 7 个高度同源功能结构区:JH1 ~ JH7;包括 4 个功能性结构

域:酪氨酸激酶结构域(JH1)编码激酶蛋白,主管 JAK 激酶活性;伪激酶结构域(JH2)是 JH1 催化反应活性所必需的,不具有直接催化活性;SH2 结构域(JH3 ~ JH5)和 FERM 结构域(JH6、JH7)在与受体结合中起重要作用,可识别并结合胞膜上的特异性受体,有不同的特定生物学功能<sup>[2]</sup>。

#### 3. STAT 家族

STAT 是一种转录因子,能与靶基因调控区 DNA 结合,在人和哺乳动物中已有 7 个家族成员被发现:STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6<sup>[3]</sup>,分布于多种类型的组织和细胞中,分子量为 84 ~ 113 kDa。STAT 蛋白有 6 个功能区组成:N 端结构域、螺旋结构域、DNA 结合结构域、连接结构域(LK)、SH2 结构域及 C 端转录激活结构域。其功能分别如下:N 端结构域协助完成 STAT 多聚体的形成;螺旋结构域与其他转录因子结合;DNA 结合结构域对 STAT 与靶基因调控区 DNA 结合起决定性作用;连接结构域(LK)作用于转录调节过程,连接 DNA 结合结构域和 SH2 结构域;SH2 结构域介导 STAT 磷酸化及磷酸化 STAT(p-STAT)二聚体的形成;C 端转录激活结构域调控转录反应,促进靶基因的转录<sup>[2]</sup>。

#### 4. JAK/STAT 通路信号转导

许多细胞因子均能够激活 JAK/STAT 途径,包括以下 4 种<sup>[4]</sup>:(1)干扰素(IFN)家族:IFN- $\alpha/\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-10/19/20/22;(2)gp130 家族:IL-6/11、制瘤素 M(OSM)、白血病抑制因子(LIF)、重组人心肌营养素(CT-1)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、IL-12/23、瘦素(Leptin)、神经营养因子(NNT)-1/B 细胞刺激因子(BSF)-3;(3) $\gamma$ C 家族:IL-2/4/7/9/15/21;(4)单链家族:促红细胞生成素、生长因子、催乳素等。

一般而言,一种细胞因子对多种 JAK 激酶激活均有作用,但对 STAT 分子有一定特异性。而其选择特异性由 SH2 结构域和受体中结合 STAT 分子的特定氨基酸序列共同决定。细胞因子结合受体使受体分子二聚化,进一步促进 JAK 磷酸化。磷酸化的 JAK 激酶受体的胞浆区域酪氨酸残基的结合位点可招募

STATs, 通过 STAT 的 SH2 结构域与受体磷酸化酪氨酸残基结合, 并在 JAK 激酶的作用下实现其 C 端酪氨酸残基的磷酸化。当 JAKs 或其他酪氨酸激酶在高度保守的酪氨酸残基上磷酸化时, p-STAT 形成二聚体, 移位到细胞核, 在细胞核内 STAT 二聚体结合特定的启动子序列, 并调控细胞过程控制基因的转录, 从而发挥多种生物学效应<sup>[1]</sup>。

## 5. JAK/STAT 信号通路的调节

JAK/STAT 通路的激活过程受多个调控因子的调节, 这对于切断细胞因子及生长因子的信号具有十分重要的作用。涉及以下负调控因子: JAK/STAT 的细胞因子信号转导抑制因子蛋白(SOCS)、活化 STAT 蛋白抑制因子(PIAS)、蛋白酪氨酸磷酸化酶(PTP)和细胞因子诱导含 SH2 结构域蛋白(CIS)的去磷酸化作用等<sup>[5]</sup>。其他因素如天然 STAT 突变及泛素-蛋白酶系统对该通路也有一定调节作用。其中 SOCS 是 STAT 受体结合的竞争性抑制剂, 也是针对蛋白酶降解途径成分的泛素连接酶。STAT 正向调节 SOCS 基因转录, SOCS 竞争抑制 STAT 信号转导, 形成一个负反馈调节, 从而对 JAK/STAT 通路形成良好的控制。PIAS 负向调控 STAT 介导的转录, 在细胞因子作用 STAT 分子后, PIAS1 和 PIAS3 分别结合激活的 STAT1 和 STAT3, 从而阻断其与 DNA 结合, 控制 STAT 细胞定位, 促进 STAT 蛋白的翻译后修饰。而 PTP 和 CIS 可使 JAK 激酶去磷酸化<sup>[6]</sup>。

## 二、JAK/STAT 与 IIM 的关系

目前研究表明许多炎症性疾病与细胞因子的过度生成有关, 在免疫反应过程中产生的细胞因子可以决定疾病的结果, 同样 IIM 发病与细胞因子的关系密不可分。相关研究发现 IL-6、IL-1 $\alpha$ / $\beta$ 、IL-2、IL-10、IL-15、IL-17、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、IFN- $\beta$  及 IFN- $\gamma$  等细胞因子在 IIM 的发病过程中具有免疫调节作用, 与炎症、补体激活、表皮激活和分化等有关<sup>[7]</sup>。细胞因子可通过结合与之相应的受体将信号传递到细胞内, 使细胞质内酪氨酸激酶(如 JAK)磷酸化, 磷酸化的 JAK 募集信号转导, 使 STAT 与细胞内特异受体相关位点结合, 从而使其磷酸化, 磷酸化的 STAT 进入细胞核通过调控相关基因表达而发挥其相应的生物学功能。在某些情况下, JAK/STAT 途径过度活化则会导致靶细胞功能的异常活跃, 从而严重伤害到机体稳态。因此, JAK/STAT 通路对机体稳定性的维持发挥着十分重要的作用<sup>[8]</sup>。

### 1. JAK/STAT3 与 IIM

在过去 10 年中, STAT3 也受到了广泛关注, 其与几种促炎性细胞因子和生长因子的细胞内信号转导通路有关。2005 年 Sano 等<sup>[9]</sup>研究发现, 皮肤特异性 STAT3 转基因小鼠可出现皮肤损伤。其他学者在对皮肤细胞的体外研究发现, STAT3 在皮肤细胞的迁移中起重要作用, 对皮肤修复至关重要<sup>[10]</sup>。2017 年有研究发现, STAT3 可能与 DM 的发病机制有关<sup>[11]</sup>, 其中相关细胞因子包括 IL-6、IL-21 及 IFN 等<sup>[8]</sup>。

另外, 辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17) 和调节性 T 淋巴细胞(Treg) 平衡在免疫平衡中的作用十分关键, 且在 IIM 的发病机制中也有一定作用<sup>[12]</sup>。IL-6 可通过激活 STAT3 促进 T 淋巴细胞增殖并保护 T 细胞免受激活诱导的细胞死亡<sup>[13]</sup>, 而 Th17 在 STAT3 激活的细胞因子(如 IL-6、IL-21 和 IL-23 等)的作用下分

化, 抑制细胞中的 STAT3 可以阻止 Th17 分化, 进而增加 Treg 比例。另一项研究发现, T 淋巴细胞中缺乏 STAT3 的小鼠对涉及 Th17 细胞的自身免疫模型有抵抗力, 且磷酸化的 STAT3 后可防止 Treg 产生<sup>[14]</sup>。

综上所述, JAK/STAT3 通路参与了 IIM 的发生和发展。鉴于目前的研究结果和 IL-6 在 IIM 中的致病潜力, 且 SOCS3 是 IL-6 诱导的 STAT3 磷酸化的主要抑制剂, 当活化的 STAT1 诱导 SOCS3 表达, 则可进一步抑制 STAT3 的活性, 从而抑制 Th17 的发育, 最终可使 IIM 病损有所减轻<sup>[15]</sup>。故关于 IL-6/STAT3 信号通路的抑制剂合成可能对 IIM 具有较好的治疗特性。

### 2. SOCS 与 IIM

由于 SOCS 蛋白分子家族可通过其激酶抑制区(KIR) 直接抑制 JAK 酪氨酸激酶活性, 故 SOCS 家族可能参与了 IIM 的发病, 其蛋白分子家族的成员可能将会成为 IIM 治疗的一种新候选基因<sup>[16]</sup>。

IIM 组织中 IFN 诱导基因及与炎症、补体激活、表皮激活和分化相关的基因上调。有研究通过对 DM 患者的肌肉和皮肤进行活检, 结果发现 DM 患者病变皮肤和肌肉中的浆细胞样树突状细胞数量升高, 且这些发现与 I 型 IFN 信号升高有关<sup>[17]</sup>。其中 SOCS1 已被证明可通过调节先天免疫参与抑制炎症反应。SOCS1 缺陷的树突状细胞可促进 Th1 的过度激活和狼疮样自身免疫病等。另外, 在阻止 Treg 生成炎性细胞因子过程中 SOCS1 也起重要作用。在没有 SOCS1 的情况下, Treg 通过过度激活 STAT1 和 STAT3 分别分泌干扰素  $\gamma$ 、IL-2、IL-6 和 IL-17<sup>[17]</sup>。因此, SOCS1 可抑制 IIM 相关细胞因子, 从而可能有利于 IIM 治疗。

### 3. JAK 抑制剂与 IIM

相关研究表明, IIM 发病可通过 JAK-STAT 途径介导, IL-6、IL-21 以及 I 型 IFN 可能是其作用过程中主要的细胞因子。一旦这些细胞因子与相应受体结合, 该通路就会启动, 引起多种分子的转录和翻译, 进而产生了各种其他的细胞因子, 导致肌炎。目前第一代 JAK 抑制剂托法替尼(Tofacitinib) 和鲁索利替尼(Ruxolitinib) 均通过抑制 JAK 的磷酸化和激活而起作用(分别为 JAK1/3 和 JAK1/2)<sup>[18]</sup>。虽然不能排除 Tofacitinib 和 Ruxolitinib 调节其他通过 JAK 通路介导信号的细胞因子, 但证明了体外使用 JAK 抑制剂 Ruxolitinib 可以预防这些病变<sup>[19-20]</sup>。

Hornung 等<sup>[21]</sup>报道了一例 72 岁的典型 DM 患者, 其皮肤皮损范围和严重程度指数(CDASI) 的活动性评分为 30 分, 患者在出现发热、巨脾及血小板减少症后开始使用 Ruxolitinib(每次 5 mg, 每日 2 次) 治疗后无不良反应, 逐渐加量至 15 mg 每日 2 次, 2 个月后血小板恢复正常, 发热症状消失, 脾脏缩小, DM 皮损减轻(CDASI 评分为 0), 肌力恢复, 其他药物逐渐减量至停用。1 年后患者 Ruxolitinib 减量至每次 10 mg, 每日 2 次, 皮肤炎症症状仍处于缓解状态。Kurtzman 等<sup>[22]</sup>报道了 3 例难治性 DM 患者, 在使用现有治疗方案后无好转, 其中 2 例单用 Tofacitinib(5 ~ 10 mg 每日 2 次), 1 例使用硫酸羟氯喹联合 Tofacitinib(5 mg 每日 2 次) 治疗, 4 周后 3 例均有皮疹减少, CDASI 活动度评分均下降(平均改善 12 分), 2 例肌力改善; 而 Tofacitinib 单一疗法的 2 例改善程度最大的是高剂量托法替尼(10 mg) 的患者, 这表明其疗效可能与剂量有关。Paik 等<sup>[23]</sup>报道了一例 55 岁的

顽固性皮肤炎患者,初始治疗使用现有治疗方案至少 6 个月,随后还接受 2 个周期的利妥昔单抗治疗,均无效。期间排除了恶性肿瘤,随后出现新发关节炎,遂开始使用 Tofacitinib,治疗 2 个月其关节炎有所改善,皮疹缓解,肌力改善。在之后随访的 6 个月内,症状持续缓解。之后 Sarah 等<sup>[24]</sup>报道了两例 DM 合并肺部钙质沉着症患者,一例采用 Tofacitinib 联合甲氨蝶呤治疗,另一例采用 Tofacitinib 单药治疗,两例患者伴随的皮肤钙化经过几周治疗后明显减轻,随后肺部钙化灶开始缩小,且在治疗中发现 Tofacitinib 耐受性良好,未发生与治疗相关的不良事件。

另外,抗黑素瘤分化相关蛋白(MDA)-5 阳性无肌病性皮肤炎(ADM)相关的间质性肺病(ILD)是一种快速进展且危及生命的疾病,既往使用的三联治疗(糖皮质激素+环磷酰胺±他克莫司/环孢素 A/霉酚酸酯)、生物制剂(包括 TNF- $\alpha$  拮抗剂等)、血浆置换免疫吸附、间充质干细胞移植、肺移植、消除合并感染及其他支持治疗效果有限,6 个月死亡率高达 50%。2019 年 Chen 等<sup>[25]</sup>研究发现,ADM-ILD 患者 IL-6 和 IL-21 表达水平上调,且为 JAK 通路依赖,因此开展了单中心、开放标签临床试验,纳入了 18 例早期 ADM-ILD 患者,结果 18 例患者在托法替布治疗后 6 个月全部存活,存活率明显高于对照组,表明托法替布可显著控制早期 ADM-ILD 的进展,并有效延长患者的生存期。

虽然已有研究支持 JAK 抑制剂在难治性 DM 患者中的使用,但还需要前瞻性临床试验来证实。而且在当前 JAK 抑制剂应用的剂量下,其主要作用是抑制炎症,对一些生理功能并未表现出明显抑制,如贫血、淋巴细胞减少等,此类不良反应的报告在临床上也未对治疗造成较大的干扰。JAK 抑制剂可能引起感染,如带状疱疹,虽然其在临床上非常罕见,但仍要考虑 JAK 抑制剂多靶点作用的不良反应,即安全性问题,故在应用 JAK 抑制剂前需评估患者是否合并结核等慢性感染性疾病。由于 JAK 抑制剂能抑制免疫功能,削弱机体自身免疫监视功能,淋巴瘤、非黑素瘤等肿瘤的发病风险会有所上升。

总而言之,近年来多项研究支持了 JAK 抑制剂未来在难治性 DM 患者中的使用。然而,现在还需要前瞻性临床试验来证实这些结果,并进一步考虑其安全性。

### 三、小结与展望

尽管有证据表明 JAK/STAT 通路异常与 IIM 有关,但 IIM 发病机制复杂,且该信号通路受多因素调控,与多条信号通路交汇,故仍需进一步探讨该通路在 IIM 发生中的详细机制。通过进一步深入研究 JAK/STAT 通路在 IIM 发病机制中的作用,进一步认识 IIM 的发生发展,从而可能为 IIM 开发新的治疗方向和策略。

### 参 考 文 献

- [1] Wu ML, Song DY, Li H, et al. Negative regulators of STAT3 signaling pathway in cancers[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11(1):4957-4969.
- [2] Subramaniam A, Shanmugam MK, Perumal E, et al. Potential role of signal transducer and activator of transcription(STAT) 3 signaling pathway in inflammation, survival, proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma[J]. Bba Rev Cancer, 2013, 1835(1):46-60.
- [3] Thomas SJ, Snowden JA, Zeidler MP, et al. The role of JAK/STAT signalling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours

- [J]. Brit J Cancer, 2015, 113(3):365-371.
- [4] 黄文林, 朱孝峰. 信号转导[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 183.
- [5] Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, et al. he molecular regulation of Janus kinase(JAK) activation[J]. Biochem J, 2014, 462(1):1-13.
- [6] Kleppe M, Soulier J, Asnafi V, et al. PTPN2 negatively regulates oncogenic JAK1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2011, 117(26):7090-7098.
- [7] Kahn JS, Deverapalli SC, Rosmarin DM. JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of discoid lupus erythematosus and dermatomyositis[J]. Int J Dermatol, 2018, 57(8):1007-1014.
- [8] 孙月池, 邓林, 孙文翠, 等. 多发性肌炎外周血白细胞中细胞因子信号转导蛋白抑制因子基因表达的初步研究[J]. 华西医学, 2012, 27(4):481-484.
- [9] Sano S, Chan KS, Carbajal S, et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model[J]. Nat Med, 2005, 11(1):43-49.
- [10] Sano S, Itami S, Takeda K, et al. Keratinocyte-specific ablation of Stat3 exhibits impaired skin remodeling, but does not affect skin morphogenesis[J]. EMBO J, 1999, 18(17):4657-4668.
- [11] 王慧芳. NLRP3 及 HMGB1 在特发性炎症肌病发病机制中的作用及相关蛋白组学研究[D]. 北京: 解放军医学院, 2017.
- [12] Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 TH17 cells in chronic inflammation[J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(10):763-776.
- [13] Takeda K, Kaisho T, Yoshida N, et al. Correction; Stat3 activation is responsible for IL-6-dependent T cell proliferation through preventing apoptosis: generation and characterization of T cell-specific Stat3-deficient mice[J]. J Immunol, 2015, 194(7):3526.
- [14] Laurence A, Amarnath S, Mariotti J, et al. STAT3 transcription factor promotes instability of nTreg cells and limits generation of iTreg cells during acute murine graft-versus-host disease[J]. Immunity, 2012, 37(2):209-222.
- [15] Yoshimura A, Suzuki M, Sakaguchi R, et al. SOCS, inflammation, and autoimmunity[J]. Front Immunol, 2012, 3(20):1-9.
- [16] Sasaki A, Yasukawa H, Suzuki A, et al. Cytokine-inducible SH2 protein-3 (CIS/SOCS3) inhibits Janus tyrosine kinase by binding through the N-terminal kinase inhibitory region as well as SH2 domain[J]. Genes Cells, 1999, 4(6):339-351.
- [17] Takahashi R, Nishimoto S, Muto G, et al. SOCS1 is essential for regulatory T cell functions by preventing loss of Foxp3 expression as well as IFN- $\gamma$  and IL-17A production[J]. J Exp Med, 2011, 208(10):2055-2067.
- [18] Leandro L, Suarez-Calvet X, Toquet S, et al. JAK inhibitor improves type I interferon induced damage: proof of concept in dermatomyositis[J]. Brain, 2018, 141(6):1609-1621.
- [19] Majoros A, Platanitis E, Kernbauer-Holz E, et al. Canonical and Non-Canonical Aspects of JAK-STAT Signaling: Lessons from Interferons for Cytokine Responses[J]. Front Immunol, 2017, 8(4):29.
- [20] Febvre-James M, Bruyere A, Le Vee M, et al. The JAK 1/2 inhibitor ruxolitinib reverses interleukin-6-mediated suppression of drug detoxifying proteins in cultured human hepatocytes[J]. Drug Metab Dispos, 2018, 46(2):131-140.
- [21] Hornung T, Janzen V, Heidgen FJ, et al. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib[J]. New Engl J Med, 2014, 371(26):2537-2538.
- [22] Kurtzman DJ, Wright NA, Lin J, et al. Tofacitinib citrate for refractory cutaneous dermatomyositis: an alternative treatment[J]. JAMA Dermatol, 2016, 152(8):944-945.
- [23] Paik JJ, Christopher-Stine L. A case of refractory dermatomyositis responsive to tofacitinib[J]. Semin Arthritis Rheu, 2017, 46(4):19.
- [24] Sarah W, Nils V, Bjoern CF, et al. Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-Kinase inhibitor tofacitinib-A report of two cases[J]. J Autoimmunity, 2019, 100(1):131-136.
- [25] Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease[J]. New Engl J Med. 2019, 381(3):291-293.

(收稿日期:2020-04-01)

(本文编辑:周三凤)