

STAT3/Th17 细胞与干燥综合征的研究进展

王江, 赵雪妍, 方伟蓉*

(中国药科大学基础医学与临床药学院, 江苏 210009)

摘要 信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 是一种细胞内信号转导因子, 在细胞的生长、分化、凋亡和免疫应答等方面发挥重要作用。辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 的异常活化与多种自身免疫性疾病的发生和发展密切相关。STAT3 通过诱导 Th17 细胞过度增殖、异常分化并影响淋巴细胞浸润外分泌腺等机制参与干燥综合征 (Sjögren syndrome) 的疾病进展, 因此阻断 STAT3 信号转导通路是治疗干燥综合征的潜在药物治疗靶点。本文综述了 STAT3 通过调节 Th17 细胞参与干燥综合征发病及进展的研究, 并聚焦于 STAT3 信号通路抑制剂的最新研究进展, 为该靶点在干燥综合征的治疗药物相关研究提供依据。

关键词 干燥综合征; 信号转导和转录激活因子 3; 辅助性 T 细胞 17; 自身免疫性疾病; 信号转导和转录激活因子 3 抑制剂

中图分类号 R967 文献标志码 A

文章编号 1000-5048(2024)03-0420-09

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023041805

引用本文 王江, 赵雪妍, 方伟蓉. STAT3/Th17 细胞与干燥综合征的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(3): 420–428.

Cite this article as: WANG Jiang, ZHAO Xueyan, FANG Weirong. Research progress in STAT3/Th17 cells and Sjögren syndrome[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(3): 420–428.

Research progress in STAT3/Th17 cells and Sjögren syndrome

WANG Jiang, ZHAO Xueyan, FANG Weirong*

School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) is an intracellular signaling factor that plays a critical role in various cellular processes, including the growth, differentiation, apoptosis, and immune response of cells. Aberrant activation of T helper cell 17 (Th17) is closely associated with the morbidity and progress of various autoimmune diseases. STAT3 participates in the pathogenesis of Sjögren syndrome by inducing excessive proliferation and abnormal differentiation of Th17 cells and affecting lymphocyte infiltration into exocrine glands. Therefore, targeting the STAT3 signaling pathway represents a potential novel therapeutic approach for the treatment of Sjögren syndrome. This review summarizes the research of STAT3 in the pathogenesis and progression of Sjögren syndrome through regulating Th17 cells, focusing on current inhibitors targeting the STAT3 signaling pathway as potential therapeutic targets for Sjögren syndrome.

Key words Sjögren syndrome; STAT3; Th17; autoimmune diseases; STAT3 inhibitor

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82174051)

干燥综合征 (Sjögren syndrome) 是由外分泌腺功能受损导致腺体分泌减少, 引起口干、眼干等症状并伴有全身各组织器官受累的自身免疫性疾病^[1]。该病可以单独发生, 也可以与其他自身免疫性疾病 (如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等) 共同

发生^[2]。目前干燥综合征的发病机制尚未完全阐明, 但多项研究表明其发病机制与自身免疫反应高度相关^[3]。

信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通过调控下

收稿日期 2023-04-18 * 通信作者 Tel: 13951765890 E-mail: weirongfang@163.com

基金项目 国家自然科学基金项目 (No. 82174051)

游基因的表达参与细胞分化、增殖、凋亡、免疫调节等多种生物学过程^[4]。研究表明 STAT3 是辅助性 T 细胞 17(Th17)分化和发挥功能的关键因子^[5-7]。Th17 细胞的活化及其主要产物白细胞介素 17(IL-17)等细胞因子的分泌与干燥综合征发病与进展密切相关,因此,本综述对 STAT3 调控 Th17 细胞分化在干燥综合征发病中的关键性作用进行总结,以期干燥综合征的发病机制及潜在治疗靶点研究提供依据。

1 干燥综合征与 Th17 细胞

1.1 干燥综合征与 T 细胞、B 细胞异常

淋巴细胞的异常活化和细胞因子的失衡在干燥综合征的发病过程中起着重要的作用。干燥综合征患者外周血和腺体组织中 B 淋巴细胞数量增加, B 淋巴细胞因子(如 IL-6、IL-8)水平升高, B 细胞的异常激活会导致其分化成浆细胞并产生自身抗体(主要是抗 Ro/SSA 和 La/SSB 抗体),进而影响唾液腺、泪腺、肝脏等多种组织器官^[8-9]。T 淋巴细胞,尤其是 $\alpha\beta$ T 细胞,在干燥综合征的发病过程中也发挥着重要的作用。研究表明,干燥综合征患者外分泌腺淋巴浸润增加,其中 60%~70% 为 T 淋巴细胞, 70% 以上的 T 淋巴细胞为 CD4⁺ T 辅助细胞^[10]。干燥综合征患者的 CD4⁺ T 细胞中,存在大量的自反应 T 细胞克隆,这些自反应 T 细胞对自身抗原过度激活,导致免疫系统攻击自身组织,同时,这些异常激活的 T 细胞可以分泌多种细胞因子,如干扰素(interferon, IFN)- γ 、IL-17 等,进一步诱导炎症反应,加重组织损伤^[11-12]。除此之外, CD4⁺ T 细胞在干燥综合征患者自身抗体产生、淋巴细胞浸润甚至淋巴瘤发展中起着至关重要的作用。CD4⁺ T 细胞可分为不同亚群,其中 Th17 细胞通过分泌 IL-17、IL-21 和 IL-22 等细胞因子参与多种自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、银屑病、干燥综合征等^[13-14]。

1.2 Th17 分化与激活在干燥综合征中的作用

Th17 细胞的分化起始于免疫原抗原特异性激活 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)和共刺激分子的信号传递,产生的信号被转导到细胞核中,导致核因子的激活和表达,从而启动细胞的分化^[15-16]。在初始阶段,转录因子扮演着促进 Th17 细胞分化的关键作用。其中,维甲酸受体相关孤儿受体

(retinoic receptor-related orphan receptor, ROR) γ t 和 ROR α 是最重要的转录因子之一,可以直接或间接地激活 Th17 细胞的特异性基因表达^[17]。Th17 细胞分化后表达特异性细胞因子如 IL-17、IL-21 等,刺激其他免疫细胞的活化和炎症反应,从而对免疫系统和组织炎症产生影响^[18-19]。

干燥综合征患者体内外周血和外分泌腺 Th17 细胞数量明显增加且患者的临床表现与 Th17 细胞分化和 IL-17、IL-21 等细胞因子分泌密切相关^[20-21]。研究表明, IL-17A 和 IL-17F 水平升高与干燥综合征患者的疾病活动性相关^[14]。IL-21 和 IL-22 可增强免疫细胞的活性与迁移,介导干燥综合征相关组织的组织损伤和自身免疫反应,加重干燥综合征患者的组织损伤和炎症反应^[22-23]。在干燥综合征发病的早期阶段,外分泌腺淋巴结中的树突状细胞(dendritic cell, DC)分泌转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)和 IL-23 等作为刺激信号促进 Th17 分化。外分泌腺上皮细胞在受到病毒、环境、基因等因素刺激活化后也可产生 IL-1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等细胞因子促进 Th17 细胞的激活与分化。活化的 Th17 细胞释放 IL-17、IL-22 等细胞因子与基质和上皮细胞上的受体结合,进一步募集炎症因子、促进外分泌腺上皮细胞凋亡并刺激 B 细胞异常活化,进而在腺体形成淋巴细胞灶(lymphocytic foci, LF)和生发中心(germinal center, GC)样结构^[24-25],腺体结构与功能受损,进而导致眼干口干(见图 1)。抑制 Th17 细胞分化及其功能是干燥综合征的潜在治疗靶点,本课题组前期研究表明,中药白芍干燥根的提取物白芍总苷可显著降低银屑病小鼠外周血及肠系膜淋巴结中 CD4⁺ Th17 细胞比例,改善银屑病皮损症状;白芍总苷也能显著增加干燥综合征小鼠泪液流量、唾液流量,减轻颌下腺免疫炎症反应,其机制与降低自发性干燥综合征模型小鼠——非肥胖性糖尿病小鼠(non obese diabetes, NOD)——肠系膜淋巴结和外周血中 Th17 细胞比例及抑制 Th17 分化相关因子 IL-6、STAT3、ROR γ t 等表达有关。以上结果表明 Th17 细胞参与干燥综合征等的自身免疫性疾病的发生与发展,抑制其分化可有效改善相关症状^[26-28]。

2 STAT3 与 Th17 细胞分化

Th17 细胞在干燥综合征的发生与发展过程中

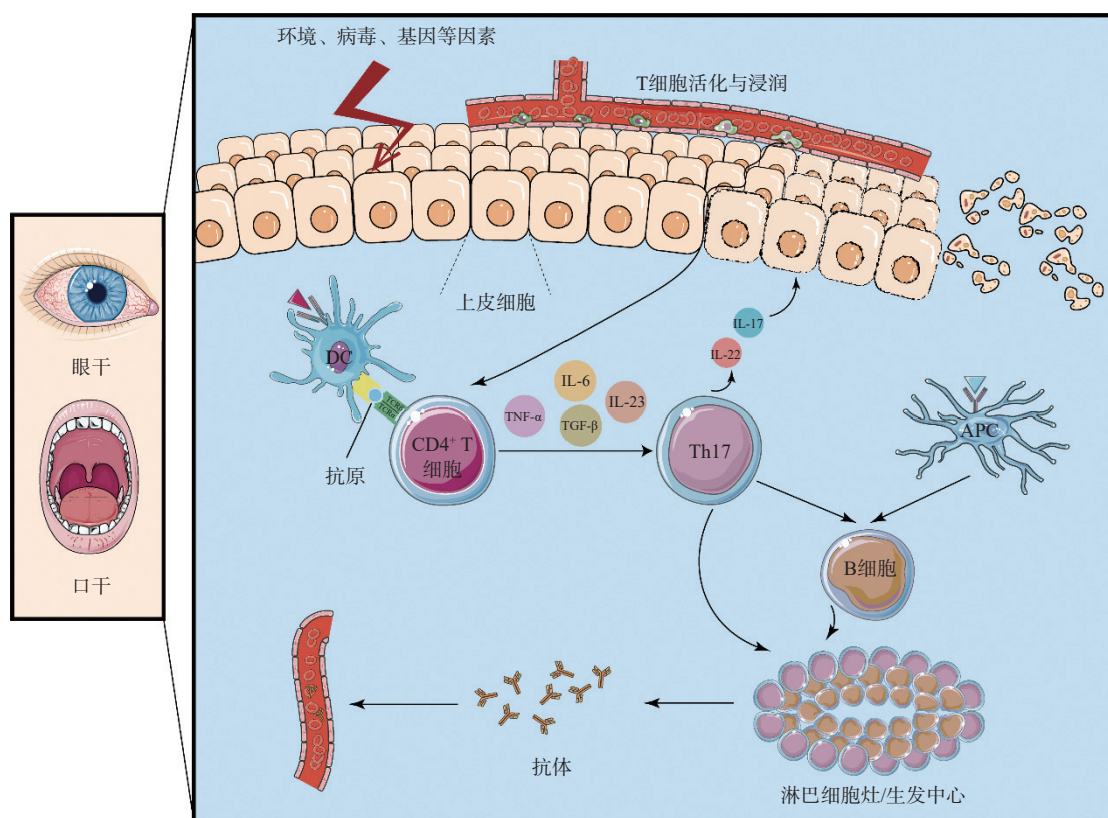


图1 Th17 在干燥综合征中的作用

APC: 抗原递呈细胞; DC: 树突状细胞; IL: 白细胞介素; MHC: 主要组织相容性复合体; TCR: T 细胞抗原受体; TGF- β : 转化生长因子 β ; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; Th17: 辅助性 T 细胞 17

起着重要调控作用,通过调控 Th17 细胞分化进而治疗干燥综合征的治疗策略已成为科学热点问题。研究表明, Th17 细胞的分化受 ROR γ t、ROR α 、STAT3、干扰素调节因子 4(interferon regulatory factor 4, IRF4)、芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)和碱性亮氨酸拉链 ATF 样转录因子(basic leucine zipper ATF-like transcription factor, BATF)等多种转录因子调节^[29]。STAT3 蛋白属于 STAT 蛋白家族,是细胞内信号转导通路中的重要组成部分,主要参与细胞内信息传递,调节基因表达,从而调节细胞的生长、分化和凋亡等生命活动过程^[30]。目前已经发现有 7 种不同的 STAT 蛋白,分别为 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6。STAT 蛋白结构包括 N 端结构域、DNA 结合区、src 同源(src homology 2, SH2)结构域和 C 端转录激活区。在未激活状态下,STAT 蛋白以单体蛋白存在,磷酸化后形成二聚体或二聚体复合物,进一步入核结合 DNA 并激活特定的基因表达。STAT 蛋白的激活与调节主要与胞外信号

分子诱导的酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶等的磷酸化作用有关^[31]。不同的 STAT 蛋白参与不同的生物过程,STAT3 主要参与细胞增殖与分化。

2.1 STAT3 的激活

STAT3 信号通路是细胞响应多种外界刺激的重要途径之一。细胞因子、生长因子、激素和细胞质蛋白等信号可以通过与细胞膜上的受体结合激活下游通路,STAT3 的 SH2 结构域可以结合磷酸化的受体或其他蛋白质。STAT3 被酪氨酸激酶磷酸化后形成二聚体并转移到细胞核中,结合到 DNA 上的靶基因启动子区域上,通过与其他转录因子的相互作用,调控基因转录,从而实现细胞对外界刺激的响应,影响细胞的增殖与分化^[32]。

2.2 STAT3 促进 Th17 细胞分化的机制

STAT3 主要通过激活 IL-6/IL-21 信号通路,促进 Th17 分化转录因子 ROR γ t 表达,调控 Th17 细胞分化。在 Th17 细胞分化过程中,干细胞或较为成熟的淋巴细胞经抗原特异性刺激后,IL-6、IL-21、IL-23 等细胞因子激活 STAT3 信号通路,介导

STAT3 磷酸化并转移入核,其中 IL-6 是激活 STAT3 信号通路并促进 Th17 分化的主要因子之一。IL-6 与受体胞外结构域结合,激活信号转导分子糖蛋白 130(glycoprotein, gp130), gp130 进而激活下游分子酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase, JAK), JAK 使 IL-6 和 IL-21 受体胞内结构域的酪氨酸激酶磷酸化,从而促进 STAT3 磷酸化,磷酸化的 STAT3 在胞质中形成二聚体,进一步转移到细胞核中,并与核内的共激活因子结合,如环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的结合蛋白(cyclic-AMP response binding protein binding protein, CBP)与高度同源的腺病毒 E1A 相关的 300 kD 蛋白(adenoviral E1A binding protein of 300 kD, p300)组成的 CBP/p300,形成转录激活复合物^[5,33-34]。这些复合物进一步结合 *il-17* 和 *il-23r* 的启动子,增加其转录和表达,促进 Th17 细胞分化。在细胞核中,STAT3 还能结合到 *rorc* 启动子上,促进 ROR γ t 的表达,进而激活 Th17 分化^[35-36](见图 2)。

除直接作用外,STAT3 还可以通过诱导其他转录因子或蛋白质的表达间接调控 Th17 细胞分化,例如,STAT3 可通过激活 IRF4 和 BATF 的表达促进 Th17 细胞分化。IRF4 是调控 Th 细胞分化至关重要的转录因子,可与 ROR γ t 协同促进 Th17 分化和 IL-17 的产生^[37]。BATF 是一种碱性转录因子,在 T 细胞、B 细胞和 DC 细胞等多种免疫细胞中发挥作用。BATF 被 STAT3 激活后,与 ROR γ t 共同作用于 Th17 分化相关基因的启动子区域,从而促进 Th17 分化^[38]。同时,IRF4 和 BATF 还通过抑制调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)分化转录因子叉头样蛋白 P3(forkhead box P3, Foxp3)的表达,进一步影响 Th17 和 Treg 的分化平衡^[19]。这些转录因子相互作用,形成复杂的调控网络,参与 Th17 细胞的分化和功能的调节(图 2)。

此外,STAT3 还可以通过抑制 T-bet(T-box expressed in T cells)和 Foxp3 这两个关键转录因子的表达分别抑制 Th1 和 Treg 细胞分化,进一步促进 Th17 细胞分化^[6-7](图 2)。因此,STAT3 在 Th17 细胞分化中起到了“抑制竞争对手”的作用。STAT3 也可通过调节 Th17 细胞分化过程中所需的营养元素(如葡萄糖、脂肪酸等)的代谢,进一步影响 Th17 细胞分化^[33]。

STAT3 信号通路一方面促进 Th17 细胞的分化,另一方面通过负调控限制 Th17 细胞的分化和

功能。STAT3 信号通路可以通过调节细胞因子信号转导抑制蛋白 3(suppressor of cytokine signaling, SOCS3)和蛋白酪氨酸磷酸酶(src homology-2 domain-containing protein tyrosine phosphatase, SHP)的表达,抑制 JAK/STAT 信号通路的活性,从而限制 Th17 细胞分化(图 2)。在 SOCS3 缺失的小鼠中,Th17 细胞分化增加,导致自身免疫性疾病的发生^[39]。

3 STAT3 与干燥综合征

3.1 STAT3 通过活化淋巴细胞参与干燥综合征发生

STAT3 通过调控细胞因子和转录因子表达,一方面精确调节 Th17 分化和功能,另一方面影响 B 淋巴细胞的异常激活,参与干燥综合征的发生和发展(图 3)。研究发现,干燥综合征患者的唾液腺组织和外周血中 STAT3 的表达水平明显升高^[40]。此外,干燥综合征患者的唾液腺上皮细胞中的 STAT3 磷酸化水平也显著增加,表明 STAT3 信号通路在干燥综合征中被过度激活^[41-42]。

STAT3 参与 B 细胞的异常激活和分化,导致自身抗体的产生和免疫反应的加剧。此外,STAT3 参与 T 细胞的异常激活和分化,IL-6 和 IL-21 可通过激活 STAT3 信号通路促进 Th17 细胞的分化;IL-23 也可激活 STAT3 信号通路,但其主要通过诱导 IL-17 和 IL-22 表达来维持和放大 Th17 细胞的免疫反应。同时,STAT3 信号通路可调节 ROR γ t 的表达影响 Th17 分化进而影响干燥综合征的进展。此外,在干燥综合征患者中,SOCS3 的表达水平显著降低,这可能是导致 Th17 细胞分化异常增加的重要机制之一^[43-44]。因此,在干燥综合征的发病过程中,STAT3 信号通路异常激活,可能通过不同的机制影响 Th17 细胞的分化和功能,从而加重病情。

STAT3 信号通路还参与调节 Treg 细胞的分化和功能,与 Th17 细胞存在分化分叉的关系。Treg 细胞具有抑制免疫应答和自身免疫的作用,是免疫耐受的关键细胞类型。在干燥综合征中,Treg 细胞数量和功能都发生变化,导致免疫平衡失调。研究表明,STAT3 信号通路的活化会抑制 Treg 细胞的分化和功能,从而加重干燥综合征的症状^[45]。

3.2 STAT3 通过上皮细胞凋亡、炎症反应等加重干燥综合征

STAT3 的异常激活导致上皮细胞的凋亡:上

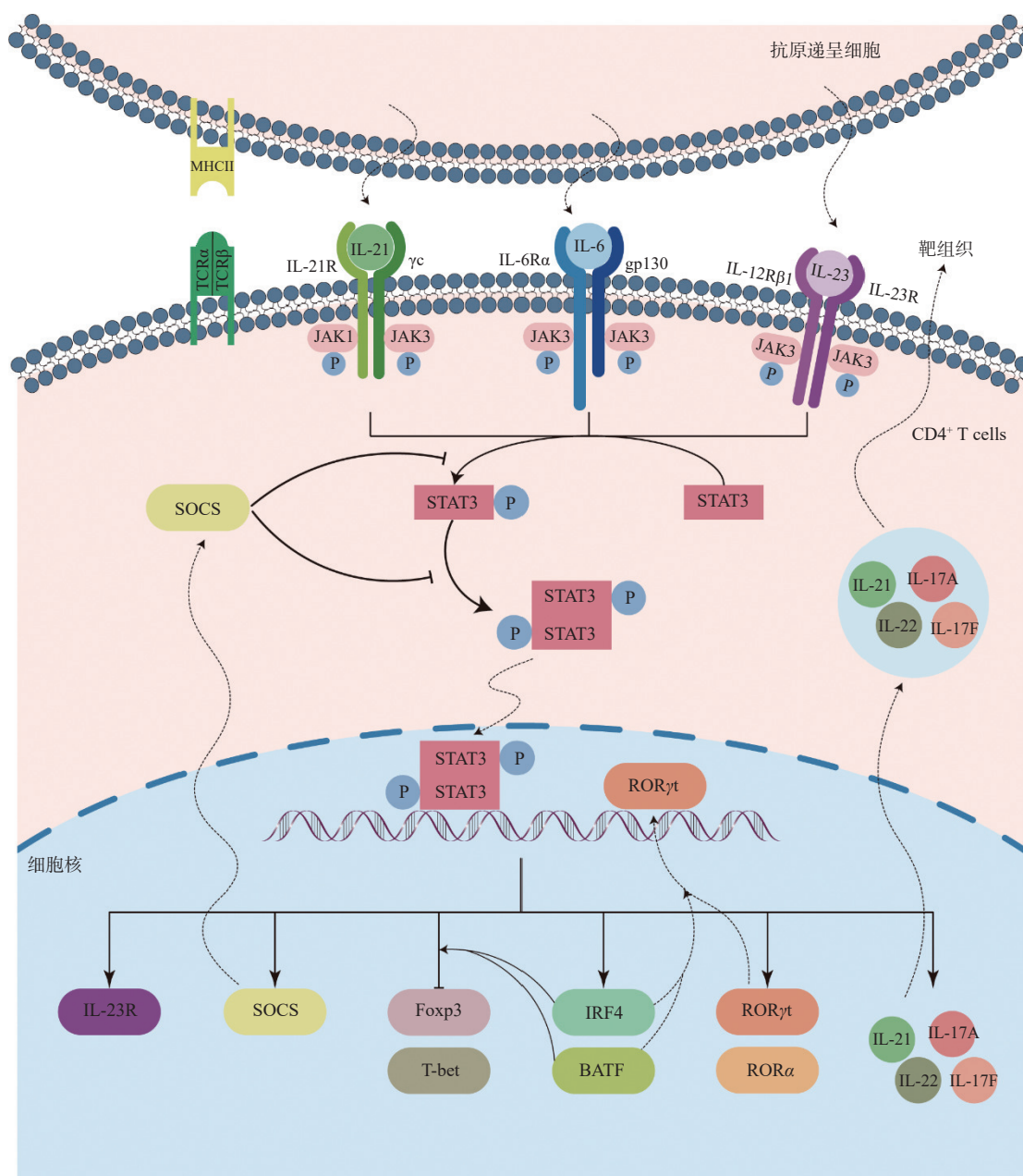


图 2 STAT3 在 Th17 细胞分化中的作用

BATF: 碱性亮氨酸拉链 ATF 样转录因子; Foxp3: 叉头样蛋白 P3; gp130: 糖蛋白 130; IL: 白细胞介素; IRF4: 干扰素调节因子 4; JAK: 酪氨酸蛋白激酶; MHC: 主要组织相容性复合体; TCR: T 细胞抗原受体; ROR: 维甲酸受体相关孤儿受体; SOCS: 信号转导抑制蛋白; STAT3: 信号转导和转录激活因子

上皮细胞是一种重要的生物屏障, 其在人体内起着保护和分隔的作用。腺上皮细胞的凋亡和脱落是干燥综合征病理过程中的重要表现之一。研究表明, STAT3 激活后通过降低 Bcl-2/Bax 比等途径促进上皮细胞的凋亡^[40,46]。

STAT3 的异常激活导致炎症反应的异常: 炎症反应是免疫系统为应对各种病原体和损伤而产生的一种生物学反应, 但在干燥综合征中, 炎症反

应常常失控, 导致病情加重。研究表明, STAT3 的激活可以促进炎症因子的产生和炎症反应的进一步发展, 从而加重干燥综合征的病情^[42]。

STAT3 的异常激活损伤组织屏障: 在人体内, 黏膜部位通过紧密连接蛋白的形成来支持上皮细胞的完整性, 在对抗外界微生物中扮演着重要的生理角色。研究发现, STAT3 信号通路的激活可以通过基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)

影响细胞间紧密连接和上皮细胞完整性, 进一步加重干燥综合征的病情^[47](图 3)。

4 干燥综合征治疗现状

干燥综合征的药物以局部对症治疗及系统治疗为主, 治疗原则主要是缓解患者的局部干燥症状并减缓免疫系统损伤。

4.1 局部对症治疗

干燥是干燥综合征患者最常见的病理特征之一, 临床上常使用润滑剂来缓解眼睛和口腔的干燥。人工泪液、凝胶和软膏用于润滑眼睛, 而人工唾液替代品和润喉糖则用于缓解口腔干燥。这些药物有助于保持受影响组织的湿度, 防止角膜溃疡和龋齿等并发症, 并提高患者生活质量。有研究推测 STAT3 通过与环氧化酶(cyclooxygenase, COX)基因启动子结合进而调控其表达水平^[48]。非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)通过抑制 COX 活性来减轻炎症反应并缓解疼痛治疗与干燥综合征相关的关节和肌肉疼痛。

4.2 系统治疗

系统治疗通常使用免疫皮质类固醇、免疫抑制剂、生物制剂等药物对全身免疫进行调控进而达到治疗目的。皮质类固醇可通过减轻炎症反应, 用于改善全身炎症症状。然而, 长期使用皮质类固醇可能诱发如体重增加、糖尿病和骨质疏松症等明显不良反应, 因此该药通常以小剂量辅助给药。

对于前述无法充分控制的严重系统性症状, 可使用免疫抑制药物, 如羟氯喹、氨甲蝶呤和硫唑嘌呤等, 这些药物通过抑制免疫系统发挥作用, 减少炎症, 防止对肺和肾等器官的损害。羟氯喹在临床实践中被广泛使用, 尽管多项实验证明羟氯喹具有免疫调节作用, 可以改善干燥综合征患者关节疼痛、疲劳和干燥等症状, 但是与安慰剂组比较, 并无显著性差异, 这可能与临床试验选择的观察终点有关, 因此需要进一步评估该药的临床治疗效果^[49]。

近年来, 生物制剂及小分子化合物也被用于治疗干燥综合征。这些药物通过靶向免疫系统中特定细胞而发挥作用, 通常用于对其他药物治疗没有明显疗效的严重干燥综合征患者。利妥昔单抗是

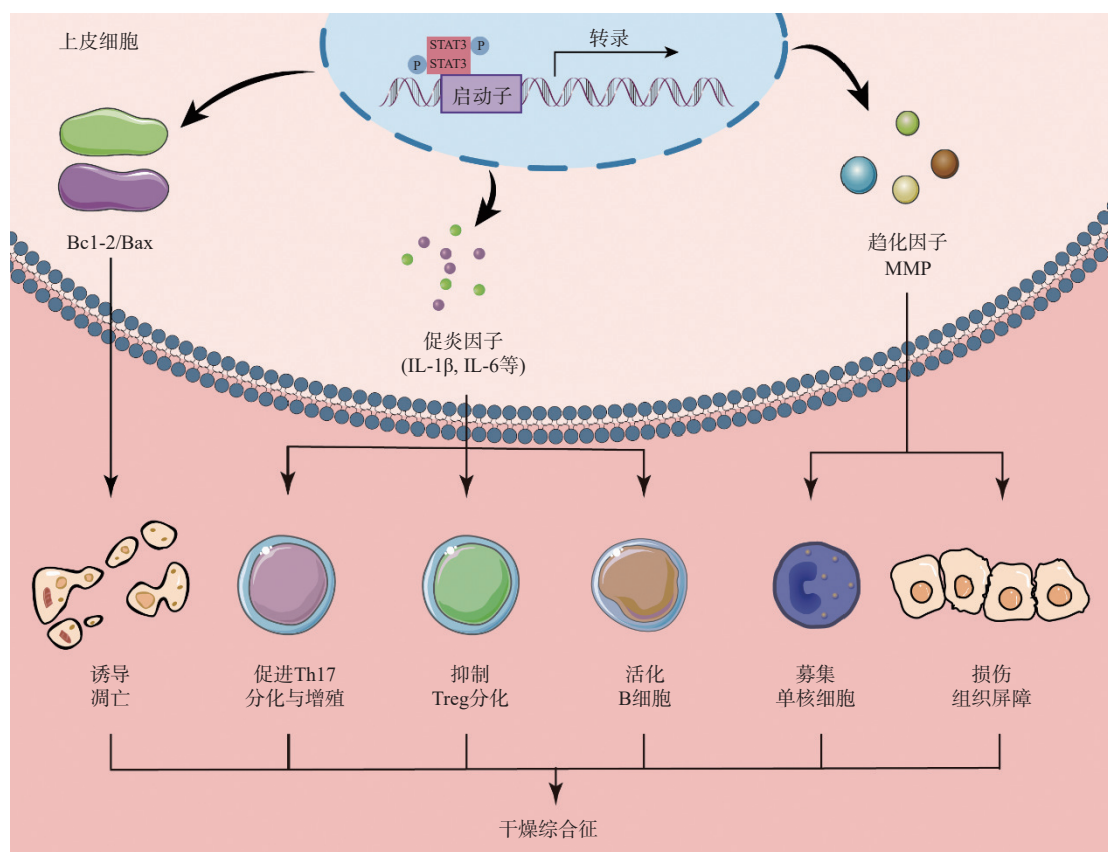


图 3 STAT3 在干燥综合征中的作用

Bcl-2: B 淋巴细胞瘤-2; Bax: Bcl-2 相关 X 蛋白; MMP: 基质金属蛋白酶

针对 B 细胞的单克隆抗体, 临床试验表明, 利妥昔单抗可以改善干燥、疲劳和关节疼痛等症状, 并且降低血清中自身抗体的表达^[50]。靶向 IL-17 的抑制剂近年来也被用于治疗自身免疫性疾病, 一项小规模临床试验显示, 使用 IL-17 抑制剂司库奇尤单抗可以改善患者疾病活动度、口干和疲劳等主要症状^[51]。此外, 一些临床前试验也证实了, 在动物模型中抑制 IL-17 可以明显改善干燥综合征的症状^[14]。

STAT3 是参与干燥综合征发生与发展的重要信号分子, 抑制 STAT3 通路可降低炎症反应和自身免疫异常激活, 具有潜在的治疗作用。目前, STAT3 信号通路抑制剂用于治疗干燥综合征的研究仍处于临床试验阶段(见表 1)^[52]。JAK/STAT3 抑制剂通过干扰 JAK 与 STAT3 信号通路的激活来抑制细胞因子诱导的炎症反应和自身免疫攻击。小分子化合物如托法替尼和帕度珠单抗可抑制 JAK 的活性, 以干燥综合征为适应证的相关研究已进入 II 期临床试验阶段^[53]; 芍药苷也具有抑制 JAK/STAT3 的作用, 本课题组研究表明, 芍药干燥根提取物白芍总苷可对干燥综合征产生一定治疗效果, 目前临床 I 期试验已经结束, 即将开展临床 II 期试验^[27,54]。天然产物来源的具有 STAT3 抑制活性的化合物多为苯并比噻吩 1,1-二氧化物、磺胺衍生物、醌类化合物、萜类化合物和类黄酮及其类似物, 如白藜芦醇、黄芩素和乙酰肝素^[55]; 此外, 人工合成的 STAT3 抑制剂如 STA-21 和 S3I-201 在其他自身免疫性疾病中处于临床前研究阶段^[56]。

STAT3 抑制剂主要通过阻断 STAT3 转导通路中异常的激活因子或上游激酶, 或者直接针对性抑制 STAT3 的表达或与 STAT3 功能区结合影响其生物作用或结构稳定性, 从而发挥抑制炎症的药理作用, 改善干燥综合征的相关症状。尽管已经发现了许多针对 STAT3 治疗自身免疫性疾病的药物, 但是这些药物种类和作用机制切入点较多, 相关研究主要集中在细胞水平和动物水平研究, 仅有

少数 STAT3 抑制剂进入临床研究。对于 STAT3 抑制剂在治疗干燥综合征方面的应用研究, 仍然存在一些亟待解决的问题。需要进一步探究如何提高抑制剂的治疗有效性, 明确各类抑制剂的药理和毒理, 探究如何靶向体内免疫细胞以增强其治疗效果, 如何在体内控制细胞应用剂量, 以及与传统治疗及其他分子靶向治疗的联合应用等问题, 以实现最高效和最低不良反应的综合治疗。因此, 需要在细胞学和动物学水平上深入研究 STAT3 抑制剂的作用机制和药效, 进而将其应用于临床治疗干燥综合征的实践中。

5 总结与展望

干燥综合征作为一种慢性自身免疫疾病, 目前没有明确的治疗方法, 在干燥综合征的发病机制中, Th17 细胞和 STAT3 信号通路扮演着至关重要的角色, 在干燥综合征药物研究中取得很大进展。一方面, 针对 Th17 细胞和 STAT3 信号通路的治疗策略已经成为研究的热点, 近年来, 一些抑制 Th17 细胞功能的药物, 如 IL-17 抑制剂、IL-21 抑制剂等, 已经在临床试验中得到了初步的验证。此外, 一些针对 STAT3 信号通路的靶点药物, 如 STAT3 抑制剂、JAK 抑制剂等, 也在研发之中。这些药物的研究和开发将有望为干燥综合征患者提供新的治疗选择。然而, 干燥综合征的发病机制十分复杂, 未来的研究也需要进一步探究其他可能的治疗靶点和机制, 以实现更加有效的治疗。同时, 通过深入研究 Th17 细胞和 STAT3 信号通路的作用机制, 也可以更好地了解干燥综合征的发病过程, 为更加精准地诊断和治疗提供依据。

References

- [1] Qin BD, Wang JQ, Yang ZX, *et al.* Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, **74**(11): 1983-1989.
- [2] Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Sjögren syndrome[J]. *Med Clin*, 2023, **160**(4): 163-171.
- [3] Lal S. Primary Sjögren's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, **379**(1): 96-97.
- [4] Hillmer EJ, Zhang HY, Li HS, *et al.* STAT3 signaling in immunity[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, **31**: 1-15.
- [5] Zhao YX, Luan HF, Jiang H, *et al.* Gegen Qinlian Decoction relieved DSS-induced ulcerative colitis in mice by modulating Th17/Treg cell homeostasis via suppressing IL-6/JAK2/STAT3

表 1 治疗干燥综合征的靶向 JAK/STAT3 信号通路抑制剂

作用机制	名称	临床研究阶段	参考文献
JAK抑制剂, 可抑制 JAK1、JAK2和JAK3 的活性, 从而降低 STAT3的活性	托法替尼	II 期	[53]
	巴瑞克替尼	II 期	[57–58]
选择性 JAK1 抑制剂, 通过抑制 JAK1 的活性抑制 STAT3 激活	非戈替尼	II 期	[59]
	乌帕替尼	I 期	[60]

- signaling[J]. *Phytomedicine*, 2021, **84**: 153519.
- [6] Zhang X, Zhang X, Qiu C, *et al.* The imbalance of Th17/Treg via STAT3 activation modulates cognitive impairment in P. gingivalis LPS-induced periodontitis mice[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, **110**(3): 511-524.
- [7] Hajimoradi M, Rezalotfi A, Esmailnejad-Ahramani P, *et al.* STAT3 inactivation suppresses stemness properties in gastric cancer stem cells and promotes Th17 in Treg/Th17 balance[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, **111**: 109048.
- [8] Rivière E, Pascaud J, Tchitchek N, *et al.* Salivary gland epithelial cells from patients with Sjögren's syndrome induce B-lymphocyte survival and activation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, **79**(11): 1468-1477.
- [9] Du WH, Han M, Zhu XX, *et al.* The multiple roles of B cells in the pathogenesis of Sjögren's syndrome[J]. *Front Immunol*, 2021, **12**: 684999.
- [10] Fessler J, Fasching P, Raicht A, *et al.* Lymphopenia in primary Sjögren's syndrome is associated with premature aging of naïve CD4⁺ T cells[J]. *Rheumatology*, 2021, **60**(2): 588-597.
- [11] Chen WQ, Yang F, Xu GH, *et al.* Follicular helper T cells and follicular regulatory T cells in the immunopathology of primary Sjögren's syndrome[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, **109**(2): 437-447.
- [12] Pontarini E, Verstappen GM, Grigoriadou S, *et al.* Blocking T cell co-stimulation in primary Sjögren's syndrome: rationale, clinical efficacy and modulation of peripheral and salivary gland biomarkers[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, **38**(4): 222-227.
- [13] Yao Y, Ma JF, Chang C, *et al.* Immunobiology of T cells in Sjögren's syndrome[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, **60**(1): 111-131.
- [14] Rafael-Vidal C, Pérez N, Altabás I, *et al.* Blocking IL-17: a promising strategy in the treatment of systemic rheumatic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(19): 7100.
- [15] Shao LH, Li M, Zhang BY, *et al.* Bacterial dysbiosis incites Th17 cell revolt in irradiated gut[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, **131**: 110674.
- [16] Zhu JF, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*)[J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, **28**: 445-489.
- [17] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, *et al.* The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells[J]. *Cell*, 2006, **126**(6): 1121-1133.
- [18] Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, **41**(3): 283-297.
- [19] Chen ZJ, Lin F, Gao YY, *et al.* FOXP3 and ROR γ t: transcriptional regulation of treg and Th17[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, **11**(5): 536-542.
- [20] Psianou K, Panagoulas I, Papanastasiou AD, *et al.* Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, **17**(10): 1053-1064.
- [21] Bunte K, Beikler T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(14): 3394.
- [22] Ogawa Y, Takeuchi T, Tsubota K. Autoimmune epithelitis and chronic inflammation in Sjögren's syndrome-related dry eye disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(21): 11820.
- [23] Loureiro-Amigo J, Franco-Jarava C, Perurena-Prieto J, *et al.* Serum CXCL13, BAFF, IL-21 and IL-22 levels are related to disease activity and lymphocyte profile in primary Sjögren's syndrome[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, **39**(6): 131-139.
- [24] Reksten TR, Jonsson MV, Szyszko EA, *et al.* Cytokine and autoantibody profiling related to histopathological features in primary Sjögren's syndrome[J]. *Rheumatology*, 2009, **48**(9): 1102-1106.
- [25] Verstappen GM, Corneth OBJ, Bootsma H, *et al.* Th17 cells in primary Sjögren's syndrome: Pathogenicity and plasticity[J]. *J Autoimmun*, 2018, **87**: 16-25.
- [26] Liu G, Wang ZY, Li X, *et al.* Total glucosides of paeony (TGP) alleviates constipation and intestinal inflammation in mice induced by Sjögren's syndrome[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, **260**: 113056.
- [27] Li BB, Liu G, Liu R, *et al.* Total glucosides of paeony (TGP) alleviates Sjögren's syndrome through inhibiting inflammatory responses in mice[J]. *Phytomedicine*, 2020, **71**: 153203.
- [28] Li BB, He SC, Liu R, *et al.* Total glucosides of paeony attenuates animal psoriasis induced inflammatory response through inhibiting STAT1 and STAT3 phosphorylation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, **243**: 112121.
- [29] Song XY, Gao HC, Qian YC. Th17 differentiation and their pro-inflammation function[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, **841**: 99-151.
- [30] Verhoeven Y, Tilborghs S, Jacobs J, *et al.* The potential and controversy of targeting STAT family members in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, **60**: 41-56.
- [31] Nobel YR, Stier K, Krishnareddy S. STAT signaling in the intestine[M]. *Signal Transduction in Cancer and Immunity*. Amsterdam: Elsevier, 2021: 1-20.
- [32] Myers SA, Gottschalk RA. Mechanisms encoding STAT functional diversity for context-specific inflammatory responses[J]. *Curr Opin Immunol*, 2022, **74**: 150-155.
- [33] Damasceno LEA, Prado DS, Veras FP, *et al.* PKM2 promotes Th17 cell differentiation and autoimmune inflammation by fine-tuning STAT3 activation[J]. *J Exp Med*, 2020, **217**(10): e20190613.
- [34] V de Simone, E Franzè, G Ronchetti, *et al.* Th17-type cytokines, IL-6 and TNF- α synergistically activate STAT3 and NF- κ B to promote colorectal cancer cell growth[J]. *Oncogene*, 2015, **34**(27): 3493-3503.
- [35] Xu H, Yu AL, Zhao DP, *et al.* Ursolic acid inhibits Th17 cell

- differentiation via STAT3/ROR γ t pathway and suppresses Schwann cell-mediated Th17 cell migration by reducing CXCL9/10 expression[J]. *Innate Immun*, 2022, **28**(5): 155-163.
- [36] Zhang MM, Zhou LX, Xu YJ, *et al.* A STAT3 palmitoylation cycle promotes T_H17 differentiation and colitis[J]. *Nature*, 2020, **586**(7829): 434-439.
- [37] Wu JZ, Ge DD, Zhong TL, *et al.* IRF₄ and STAT3 activities are associated with the imbalanced differentiation of T-cells in responses to inhalable particulate matters[J]. *Respir Res*, 2020, **21**(1): 123.
- [38] Ciofani M, Madar A, Galan C, *et al.* A validated regulatory network for Th17 cell specification[J]. *Cell*, 2012, **151**(2): 289-303.
- [39] Yang Y, Shi GN, Wu X, *et al.* Quercetin impedes Th17 cell differentiation to mitigate arthritis involving PPAR γ -driven transactivation of SOCS3 and redistribution corepressor SMRT from PPAR γ to STAT3[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, **66**(12): e2100826.
- [40] Chang LH, Kong AB, Guo Y, *et al.* Quercetin ameliorates salivary gland apoptosis and inflammation in primary Sjögren's syndrome through regulation of the leptin/OB-R signaling[J]. *Drug Dev Res*, 2022, **83**(6): 1351-1361.
- [41] Rui K, Hong Y, Zhu QG, *et al.* Olfactory ecto-mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate murine Sjögren's syndrome by modulating the function of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, **18**(2): 440-451.
- [42] He CM, Yang YL, Chen ZL, *et al.* EZH2 promotes T follicular helper cell differentiation through enhancing STAT3 phosphorylation in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Front Immunol*, 2022, **13**: 922871.
- [43] Vartoukian SR, Tilakaratne WM, Seoudi N, *et al.* Dysregulation of the suppressor of cytokine signalling 3-signal transducer and activator of transcription-3 pathway in the aetiopathogenesis of Sjögren's syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, **177**(3): 618-629.
- [44] Lodi L, Faletti LE, Maccari ME, *et al.* STAT3-confusion-of-function: beyond the loss and gain dualism[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, **150**(5): 1237-1241. e3.
- [45] Luo J, Ming BX, Zhang C, *et al.* IL-2 inhibition of Th17 generation rather than induction of treg cells is impaired in primary Sjögren's syndrome patients[J]. *Front Immunol*, 2018, **9**: 1755.
- [46] Okuma A, Hoshino K, Ohba T, *et al.* Enhanced apoptosis by disruption of the STAT3-I κ B- ζ signaling pathway in epithelial cells induces Sjögren's syndrome-like autoimmune disease[J]. *Immunity*, 2013, **38**(3): 450-460.
- [47] Gliozzi M, Greenwell-Wild T, Jin WW, *et al.* A link between interferon and augmented plasmin generation in exocrine gland damage in Sjögren's syndrome[J]. *J Autoimmun*, 2013, **40**: 122-133.
- [48] Liu J. Expression of cyclooxygenase-2, STAT signalling pathway in tumorigenesis of esophageal carcinoma and the effect of nimesulide on human esophageal carcinoma cells[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2006.
- [49] Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, *et al.* Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, **312**(3): 249-258.
- [50] Mariette X, Barone F, Baldini C, *et al.* A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome[J]. *JCI Insight*, 2022, **7**(23): e163030.
- [51] Grosskreutz CL, Hockey HU, Serra D, *et al.* Dry eye signs and symptoms persist during systemic neutralization of IL-1 β by canakinumab or IL-17A by secukinumab[J]. *Cornea*, 2015, **34**(12): 1551-1556.
- [52] Gandolfo S, Ciccio F. JAK/STAT pathway targeting in primary Sjögren syndrome[J]. *Rheumatol Immunol Res*, 2022, **3**(3): 95-102.
- [53] Luo YM, 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.
- [54] Wan NY, Jiang CH, Gao M, *et al.* Paeoniflorin inhibits programmed cell death-1-ligand 1 expression in HepG2 cells by regulating JAK /STAT3 signal pathway[J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2019, **50**(2): 213-221.
- [55] Elmariah SB, Smith JS, Merola JF. JAK in the[black]box: a dermatology perspective on systemic JAK inhibitor safety[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2022, **23**(4): 427-431.
- [56] Busker S, Page B, Arnér ESJ. To inhibit TrxR1 is to inactivate STAT3-Inhibition of TrxR1 enzymatic function by STAT3 small molecule inhibitors[J]. *Redox Biol*, 2020, **36**: 101646.
- [57] Bai W, Liu HL, Dou L, *et al.* Pilot study of baricitinib for active Sjögren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, **81**(7): 1050-1052.
- [58] Bai W, Yang F, Xu HJ, *et al.* A multi-center, open-label, randomized study to explore efficacy and safety of baricitinib in active primary Sjögren's syndrome patients[J]. *Trials*, 2023, **24**(1): 112.
- [59] Lee J, Lee J, Kwok SK, *et al.* JAK-1 inhibition suppresses interferon-induced BAFF production in human salivary gland: potential therapeutic strategy for primary sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, **70**(12): 2057-2066.
- [60] Petitdemange A, Blaess J, Sibilia J, *et al.* Shared development of targeted therapies among autoimmune and inflammatory diseases: a systematic repurposing analysis[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2020, **12**: 1759720X20969261.