

JAK/STAT信号通路与神经胶质瘤的研究进展

毛 奇, 鞠海涛*

内蒙古医科大学附属医院神经外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月30日

摘 要

神经胶质瘤是一类发源于中枢神经系统的恶性肿瘤, 起源于神经胶质细胞。它们在神经系统中具有严重的侵袭性和生存率低的特点。尽管目前的治疗方法包括手术切除、放疗和化疗, 但这些方法往往不能带来理想的治疗效果, 特别是对于高度恶性的胶质母细胞瘤。因此, 寻找新的治疗靶点和策略对于改善脑胶质瘤患者的预后至关重要。JAK/STAT信号通路是一种关键的细胞信号传导通路, 调控许多生理过程, 如细胞生长、分化、凋亡和免疫反应等。近年来, 研究者们发现JAK/STAT信号通路在神经胶质瘤的发生、发展和耐药性等方面具有重要作用。因此, 深入探讨JAK/STAT信号通路与神经胶质瘤之间的关系对于理解脑胶质瘤的发病机制、识别新的治疗靶点和开发新型药物具有重要意义。本综述旨在总结近年来关于JAK/STAT信号通路在神经胶质瘤中的研究进展, 包括信号通路异常激活的分子机制、信号通路在胶质瘤生物学行为中的作用以及针对JAK/STAT信号通路的治疗策略。

关键词

JAK/STAT信号通路, 神经胶质瘤, 靶向治疗

Research Progress on the JAK/STAT Signaling Pathway in Gliomas

Qi Mao, Haitao Ju*

Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 30th, 2025

Abstract

Gliomas are a class of malignant tumors originating from the central nervous system, specifically from neuroglial cells. They are characterized by severe invasiveness in the nervous system and low

*通讯作者。

survival rates. Although current treatment methods include surgical resection, radiation, and chemotherapy, these often do not yield satisfactory results, particularly in the case of highly malignant glioblastomas. Therefore, identifying new therapeutic targets and strategies is crucial for improving the prognosis of patients with brain gliomas. The JAK/STAT signaling pathway is a key cellular signaling pathway that regulates numerous physiological processes, such as cell growth, differentiation, apoptosis, and immune responses. Recently, researchers have found that the JAK/STAT signaling pathway plays an important role in the pathogenesis, progression, and drug resistance of gliomas. Therefore, a thorough exploration of the relationship between the JAK/STAT signaling pathway and gliomas is significant for understanding the pathogenesis of brain gliomas, identifying new therapeutic targets, and developing novel drugs. This review aims to summarize recent advances in research on the JAK/STAT signaling pathway in gliomas, including the molecular mechanisms of abnormal pathway activation, the role of this pathway in glioma biology, and therapeutic strategies targeting the JAK/STAT signaling pathway.

Keywords

JAK/STAT Signal Pathway, Glioma, Targeting Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经胶质瘤作为全球常见的恶性肿瘤之一, 并且在全球范围内发病率逐年上升。神经胶质瘤在所有中枢神经系统肿瘤中所占比例为 40%至 50%, 同时它们大约占了中枢神经系统恶性肿瘤总数的 80%。胶质瘤的常见治疗方法有积极手术切除治疗、放化疗等。但是这些治疗方法无法改变脑胶质瘤易复发和生存率低的特点, 因此分子靶向治疗成为了神经胶质瘤的治疗发展趋势和研究热点。

2. JAK/STAT 构成及传导

2.1. JAK/STAT 通路的构成

Janus 激酶信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)信号通路, 它是调节细胞功能的重要信号通路之一。激素、干扰素(IFN)、白细胞介素(IL)和集落刺激因子等细胞因子和生长因子通过 JAK/STAT 信号通路来表达相关生物学反应, 同时 JAK/STAT 成分的缺失或突变与人类的许多疾病有关[1]。其中酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor)、酪氨酸激酶 JAK (janus kinase)和信号转导与转录激活因子 STAT (signal transducer and activator of transcription)为 JAK/STAT 信号通路主要组成部分。

2.1.1. 酪氨酸激酶受体

酪氨酸激酶受体位于细胞膜上, 可以与细胞外的相关信号结合, 比如细胞因子(IL-6 等白介素、IFN α/β 等)和生长因子(EGF、FGF、VEGF 等), 进而导致 JAK/STAT 信号通路的激活或抑制[2]。酪氨酸激酶本身不具有激酶活性, 它能使与其相连的 JAK 的酪氨酸残基的磷酸化, 磷酸化的酪氨酸残基会被 STAT 蛋白识别并结合, 导致 STAT 蛋白的磷酸化。磷酸化的 STAT 蛋白可以形成二聚体, 然后进入细胞核, 与基因的特定区域结合, 启动特定基因的转录[3]。

2.1.2. JAK

JAK 家族由非受体酪氨酸蛋白激酶组成。细胞因子结合其受体会触发酪氨酸激酶的激活, 并进一步

传达调控信号。JAK 家族包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 四个主要成员。其中, JAK3 的表达主要限于骨髓、淋巴系统、内皮细胞以及血管平滑肌细胞, 而其他成员在几乎所有组织中均有表达[4]。

2.1.3. STAT

STAT 家族包括了 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6 这七个主要成员。每个 STAT 蛋白的结构主要由以下几个部分组成: 从 N 端到 C 端, 包括 N 端结构域和螺旋结构域, DNA 结合域, 连接域, SH2 域, 以及转录激活域。这六个结构域调控 STAT 的不同功能[5]。N-端结构域促进 STAT 二聚体的形成, 从而使其能够随后与转录因子结合[6]。DNA 结合结构域主要起到识别结合目标基因调控区中的 DNA 序列, STAT 和 DNA 形成复合物的形成也常发生在此区域。STAT 的 SH2 结构域与其他 SH2 结构区非常不同, 但该结构域在 STAT 家族中非常保守, 是大多 STAT 抑制剂的靶点。主要功能是识别细胞因子受体的磷酸酪氨酸基序[7]。

2.2. JAK/STAT 信号通路的传导

经典的 JAK/STAT 信号传导是细胞配体与其受体相互作用, 导致受体二聚化。受体可以在与配体结合之前预先形成无活性的受体二聚体, 这可以促进受体复合物的快速组装和信号转导[8]。配体和受体之间的连接诱导 JAK 地转磷酸化。活化的 JAK 引起结合受体的酪氨酸磷酸化, 形成 STATs 的对接位点。在这个对接位点, JAK 磷酸化 STAT, 然后 STAT 与受体解离, 并通过 SH2 结构域 - 磷酸酪氨酸相互作用形成同源二聚体或异二聚体。这些二聚体易位到靶基因启动子, 调节靶基因的转录[9] (见图 1)。

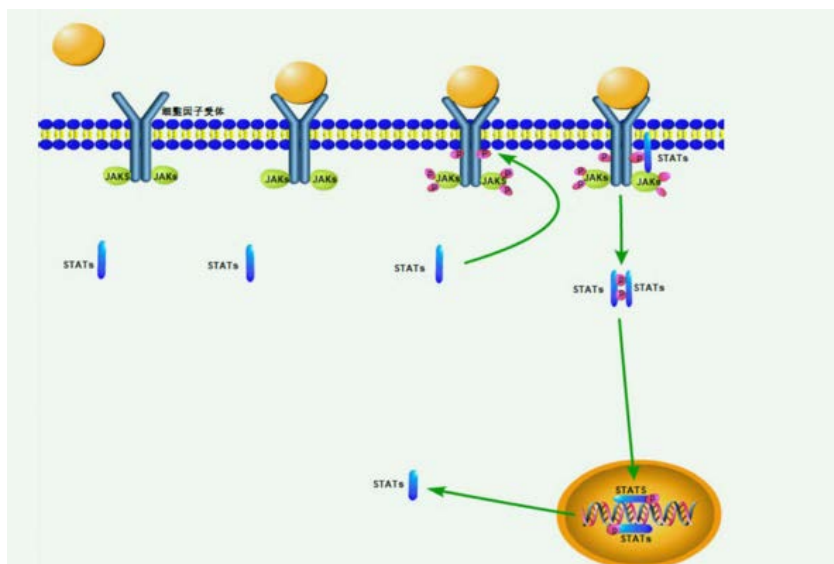


Figure 1. Diagram of JAK-STAT signaling pathway

图 1. JAK-STAT 信号通路

3. JAK/STAT 信号通路和神经胶质瘤

许多癌症的产生关键在于 JAK/STAT 信号传递路径, 该路径也参与肿瘤细胞的生长、变异、成长和迁移过程[10]。实体肿瘤需要扩大细胞规模并调整身体微环境以支持其生长和扩散。在这个过程中, 肿瘤细胞会利用各种方式来避开宿主的免疫反应和对抗肿瘤的反应。JAK-STAT 通路在这个过程中起着核心的作用, 通过诸如细胞因子和生长因子等多种元素的刺激, 使 STAT 得到进一步的激活[11]。STAT 在此过程中扮演着关键的角色, 许多研究已经证明, 在大量不同的人类肿瘤细胞系和肿瘤中, 特别是在包括

胶质瘤在内的疾病中, STAT (尤其是 STAT1、STAT3 和 STAT5)存在持续的激活现象。STAT 的异常激活是由细胞因子受体的持续激活导致的, 最常见的情况是通过自分泌或旁分泌的方式表达它们各自的配体, 或者是酪氨酸激酶编码基因的突变或过表达, 或者是内源性抑制剂的丧失[12]。

JAK2/STAT3 与胶质瘤的发生和防治具有着密切关系。STAT3 在胶质瘤中的活性被异常高频激活, 其激活程度与胶质瘤患者预后不良密切相关。下调 STAT3 的表达可以抑制胶质母细胞瘤干细胞的生长, 诱导细胞凋亡和分化[13]。STAT3 通过表达由 STAT3 调控的各种存活基因(如 Bcl2l1、Bcl-2、survivin、Mcl-1 等)来抑制凋亡[14]。STAT3 在调控肿瘤细胞侵袭方面也起着重要的作用。已知 STAT3 能够直接上调基质金属蛋白酶: MMP-2 和 MMP-9 的表达, 这些蛋白酶参与细胞外基质的降解。抑制 STAT3 的活性削弱了许多胶质瘤细胞系的迁移和侵袭潜力, 降低了 MMP-2 和 MMP-9 的转录以及它们的蛋白酶活性[15]。

已经证明 STAT3 是 VEGF 基因的直接转录激活因子, VEGF 是最有效地诱导血管生成的信号。在胶质瘤中, VEGF 在激活 STAT3 的细胞中表达, 激活的 STAT3 极大地增加了来自 VEGF 基因启动子的转录。由于 VEGFR 的表达增加会导致 STAT3 的激活, 这暗示了它可能参与 VEGF/VEGFR 的自分泌循环, 从而促进恶性胶质瘤的血管生成[16]。胶质瘤干细胞(glioma stem cell, GSC)的特征是具有自我更新能力。实体瘤中肿瘤快速生长导致缺氧现象, GSC 缺氧时, 其内部的缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)水平显著升高。HIF-1 α 的增加导致 JAK 介导的 STAT3 的激活, 而 STAT3 反过来又介导了 GSC 自我更新的增强[17]。

胶质瘤具有侵袭性的异质性, 需要更多地了解其潜在的异常信号通路, 以防止胶质瘤的进一步发展, 避免当前治疗方案的长期毒性, 延长患者的生存期。STAT3 在不同的癌症中是一个众所周知的致癌基因因子, 并参与肿瘤发生, 几项研究试图解释 STAT3 的激活的分子机制, 这涉及到恶性肿瘤和胶质瘤的生长。从而促进更全面和更有效的治疗策略的发展。在胶质瘤的治疗中, 靶向 STAT3 是一种很有前途的方法, 在临床前研究中已显示具有抗肿瘤作用。事实上, 一些针对 STAT3 通路的药物被认为是胶质瘤治疗的主要部分, 使 STAT3 成为癌症研究的焦点。未来的研究和临床干预确实需要更好地描述详细的 STAT3 异常的分子机制, 并支持进一步探索 STAT3 抑制剂在胶质瘤治疗中的作用。因此, 研究针对 JAK/STAT 信号通路, 特别是对 STAT3 的抑制剂, 已经成为治疗胶质瘤的新的研究焦点。

鉴于 JAK/STAT 信号通路的异常激活在神经胶质瘤发生、侵袭及耐药性中的核心作用(如 STAT3 的持续激活促进肿瘤血管生成与干细胞自我更新), 针对该通路的靶向干预成为改善患者预后的关键策略。然而, 如何将基础研究的分子机制转化为有效的临床治疗手段仍面临诸多挑战, 包括药物选择性、毒副作用及耐药性问题。基于对 JAK/STAT 通路构效关系的深入解析, 研究者近年来开发了多种小分子抑制剂, 通过特异性阻断 JAK 激酶活性、STAT 蛋白磷酸化或下游基因转录等环节, 显著抑制肿瘤进展并增强传统疗法的敏感性。以下将系统阐述当前靶向 JAK/STAT 信号通路的代表性抑制剂及其在神经胶质瘤治疗中的应用潜力。

4. JAK/STAT 信号通路抑制剂及其与神经胶质瘤治疗的相关性

4.1. 鲁索替尼

鲁索替尼(Ruxolitinib)是一种三磷酸腺苷类似物, 它是 JAK1 和 JAK2 的抑制剂, 并且在常规的临床实践中使用[18]。根据最近的研究, 鲁索替尼对多种人类癌症有抗肿瘤作用, 包括卵巢癌、转移性胰腺癌、他莫西芬耐药乳腺癌和转移性结直肠癌[19] [20]。鲁索替尼也被发现能降低 p-JAK2、血管内皮生长因子(VEGF)和缺氧诱导因子(HIF)-1 α 的表达, 从而抑制骨髓增生性肿瘤中的血管形成[21]。

有研究表明, 鲁索替尼通过抑制 IL-6 受体依赖性 JAK/STAT 信号传导, 在胶质母细胞瘤血管生成

物学中发挥重要作用, 此外鲁索替尼治疗诱导的 miR-17a-3p 和 miR-20a 过度表达可能在下调 JAK2、STAT3 和 PI3K 蛋白中发挥主要作用[22]。也有研究表明, 鲁索替尼提高替莫唑胺对胶质母细胞瘤细胞和脑癌干细胞的凋亡作用, 也提高替莫唑胺对胶质母细胞瘤细胞和脑癌干细胞的凋亡作用[23]。

4.2. AG490

最初的一些报告显示 STAT3 是胶质母细胞瘤治疗的有效靶点, 这来自于一个关于 AG490 (JAK1/2 抑制剂) 的研究。用 AG490 治疗降低了 STAT3 的固有活性, 抑制了 U251 胶质母细胞瘤细胞的增殖, 并通过降低 Bcl-xL、Bcl-2 和 Mcl-1 抗凋亡蛋白的水平来诱导凋亡[24]。抑制 JAK/STAT3 信号通路可以阻止人类胶质母细胞瘤细胞的迁移和侵袭潜力。用 AG490 处理, 减少了五种不同胶质母细胞瘤细胞株的迁移和侵袭潜力, 这伴随着 MMP-2 和 MMP-9 转录的下调和其蛋白酶活性的降低[25]。

4.3. 安罗替尼

安罗替尼(Anlotinib)是一种新型的多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 已在多种肿瘤中表现出显著积极的效果[26]。可靶向 VEGFR2、成纤维细胞生长因子受体 1、血小板衍生生长因子受体 β 和干细胞因子受体。安罗替尼可能通过细胞外信号调节激酶(ERK)信号抑制内皮细胞迁移和血管生成[27]。近年来, 安罗替尼的抗癌作用在肺癌[28]、肝癌[29]和骨肉瘤[30]中的作用越来越突出。研究还发现, 胶质瘤细胞的自噬通过激活 JAK2/STAT3 信号通路, 在体外和体内增强了细胞 VEGFA 的表达, 安罗替尼可以介导胶质瘤细胞中的 JAK2/STAT3/VEGFA 信号通路, 降低分泌 VEGFA 和血管生成水平, 并与替莫唑胺联合使用可改善安罗替尼的抗血管生成和细胞毒性作用(见图 2)。此外, 在体内安罗替尼还可以降低胶质瘤细胞的生长速度。

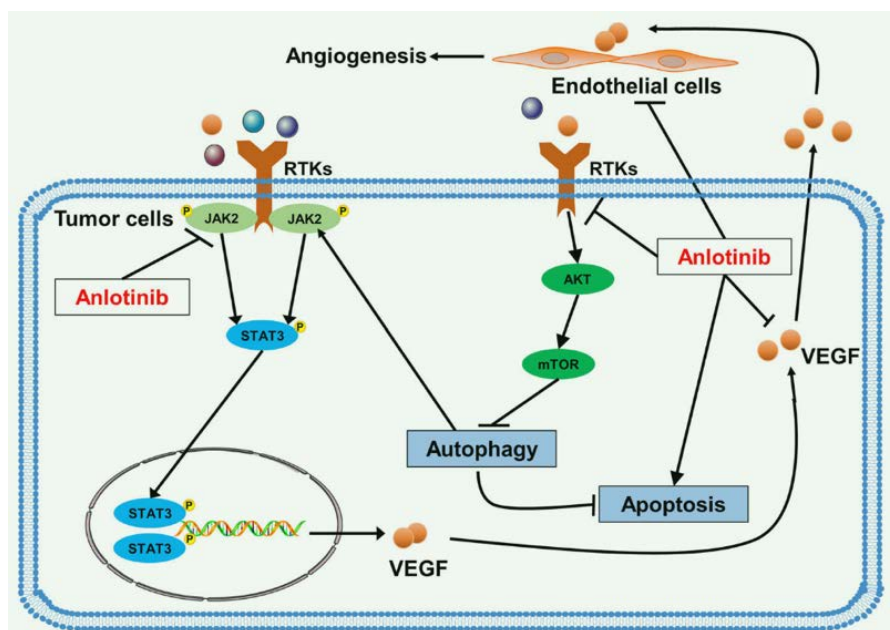


Figure 2. Molecular mechanism diagram of autophagy induction by Anlotinib in glioma cells
图 2. 安罗替尼诱导胶质瘤细胞自噬的分子机制

4.4. 其他

银杏酸(Ginkgolic acid, GA)具有抗神经胶质瘤的作用, 有研究表明, 从银杏叶外皮提取的 GA 通过抑制 CCL2, 影响其介导的 JAK-STAT 信号通路和 PI3K-AKT 信号通路来抑制神经胶质瘤的增殖迁移, 侵

袭, 上皮 - 间质的转化, 并且诱导细胞的凋亡[31] (见图 3)。

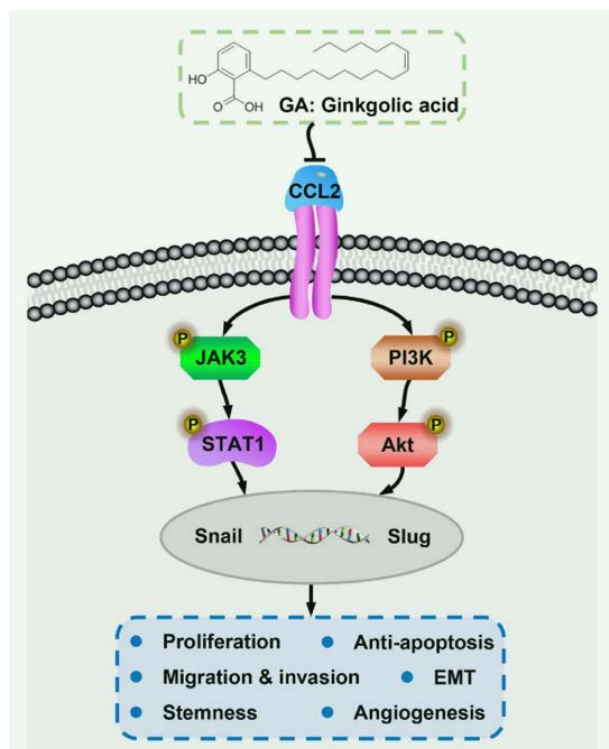


Figure 3. Chemical structure of GA and the related molecular mechanisms by which GA inhibits GBM cells

图 3. GA 的化学结构以及 GA 抑制 GBM 细胞的相关分子机制

三氯乙二醇 A (Triphlorethol-A, TA) 是从腔昆布(Ecklonia cava)中分离出来的一种间苯三酚, 具有细胞保护、抗氧化和抗癌作用。有研究发现, TA 抑制 pJAK、pSTAT3、p38 MAPK 和 pERK 磷酸化, 从而引起 Bax/Bcl-2 的失衡, 激活胱天蛋白酶级联和细胞色素 c, 并诱导神经胶质瘤细胞的生长停滞和凋亡[32]。

伊维菌素(Ivermectin, IVM)是一种广谱类抗寄生虫药, 对神经胶质瘤细胞能量代谢具有调节作用, 研究表明, IVM 抑制了 U87 细胞中葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)的表达, GLUT4 的过表达促进了糖酵解并抑制了自噬细胞的死亡。IVM 通过阻断 GLUT4 介导 JAK/STAT 信号通路激活来抑制糖酵解。IVM 在体内抑制肿瘤生长, 降低肿瘤组织中 GLUT4、JAK2、HK2 和 PFK1 的蛋白表达, 降低 STAT3/STAT5 的磷酸化水平, 并促进自噬标记蛋白的表达, 从而加速神经胶质瘤细胞的自噬死亡[33]。

4.5. 分析与讨论

尽管目前针对 JAK/STAT 信号通路的抑制剂在神经胶质瘤治疗中展现出潜力, 但其疗效与安全性存在显著差异, 需结合作用机制、靶点选择性和临床研究数据进行综合评估。

4.5.1. 靶点选择性与作用机制的差异

鲁索替尼: 作为 JAK1/2 的双重抑制剂, 其通过阻断 IL-6 等细胞因子介导的 STAT3 磷酸化发挥作用。研究显示其对胶质母细胞瘤血管生成的抑制效果显著, 且与替莫唑胺联用可增强凋亡效应[22] [23]。然而, JAK 的广泛生理功能(如免疫调节)导致其可能引发贫血、血小板减少等全身性副作用[18], 限制其长期使用。

AG490: 作为早期 JAK1/2 抑制剂, AG490 在体外研究中表现出对胶质母细胞瘤细胞增殖和迁移的

有效抑制[24][25], 但其低选择性和较差的药代动力学特性(如血脑屏障穿透能力弱)使其难以进入临床转化阶段。

安罗替尼: 作为多靶点酪氨酸激酶抑制剂(靶向 VEGFR、PDGFR 等), 其抗胶质瘤作用不仅依赖 STAT3 通路, 还通过抑制血管生成和诱导自噬实现[27]-[30]。这种多靶点特性可能提升疗效, 但也可能增加脱靶风险(如高血压、手足综合征等)。

天然产物抑制剂(银杏酸、三氯乙二醇 A 等): 这类化合物通过多通路交叉作用(如抑制 CCL2/JAK-STAT 和 PI3K-AKT)发挥抗癌效果[31][32], 具有低毒性和广谱抗癌潜力, 但其作用机制复杂, 临床剂量和稳定性仍需优化。

4.5.2. 疗效与耐药性挑战

STAT3 在不同胶质瘤亚型中的激活模式不同(如原发 vs 复发、IDH 突变型 vs 野生型), 导致抑制剂疗效差异。例如, 鲁索替尼在 STAT3 高表达的胶质母细胞瘤中效果更显著, 但对低表达亚型可能无效[22]。

4.5.3. 安全性权衡与临床转化瓶颈

JAK/STAT 通路参与正常免疫与造血功能, 抑制剂的广泛作用可能导致免疫抑制(如感染风险增加)或血液学毒性(如鲁索替尼的骨髓抑制)。多数小分子抑制剂(如 AG490)因血脑屏障穿透率低, 难以在颅内达到有效浓度。新型递送系统(如纳米颗粒或血脑屏障开放剂)可能是突破方向。目前除鲁索替尼和安罗替尼已进入实体瘤临床试验外[18][26], 其他抑制剂(如银杏酸、伊维菌素)的研究仍局限于临床前模型, 缺乏人体安全性数据。

4.5.4. 未来优化方向

开发 STAT3 特异性抑制剂(如 STAT3 SH2 结构域拮抗剂), 减少对 JAK 激酶的脱靶效应。

将 STAT3 抑制剂与传统放化疗、免疫检查点抑制剂(如 PD-1 抗体)或表观遗传药物联用, 以克服耐药性并降低毒性。通过检测 STAT3 磷酸化水平、肿瘤突变谱或微环境特征, 筛选最可能获益的患者群体。

5. 结论与展望

综上所述, JAK/STAT 信号通路在神经胶质瘤的发病机制和治疗中具有重要意义。许多研究表明, 肿瘤的形成、扩展、侵袭和迁移在很大程度上依赖于 JAK/STAT 信号通道的作用, 为神经胶质瘤患者提供了新的治疗靶点。然而, 目前的研究仍存在许多问题和挑战, 如 JAK/STAT 信号通路在不同类型和分级的神经胶质瘤中的作用尚未完全阐明, 同时 JAK/STAT 信号通路抑制剂的临床应用仍需克服药物毒副作用和耐药性问题。

在未来的研究中, 我们需要进一步深入探讨 JAK/STAT 信号通路在神经胶质瘤中的具体分子机制, 以期发现更多的靶点和潜在的治疗策略。此外, 研究者应关注 JAK/STAT 信号通路与其他信号通路的交互作用, 以便开发联合治疗方案, 提高治疗效果。同时, 基于个体差异, 研究者需要开展精准医疗方面的研究, 以期为神经胶质瘤患者提供个性化的治疗方案。通过这些努力, 我们有望在不久的将来改善神经胶质瘤患者的生存质量和预后, 为这一领域带来更多的突破和创新。

基金项目

2024MS08013 内蒙古自治区自然科学基金项目; NJYT24030 内蒙古自治区“高等学校青年科技人才发展项目”; 2023NYFY LHYB003 内蒙古医科大学附属医院项目; YKD2022TD029 内蒙古医科大学创新团队; 202201268 内蒙古自治区卫生健康委项目; YKDX2021LH003 蒙古医科大学联合项目。

参考文献

- [1] O'Shea, J.J., Schwartz, D.M., Villarino, A.V., *et al.* (2015) The JAK-STAT Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention. *Annual Review of Medicine*, **66**, 311-328.
- [2] Yu, Y. and Wang, Z. (2010) Advances of the Correlation between JAK-STAT3 Signaling Pathway and the Biological Behavior of Non-Small Cell Lung Cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **13**, 160-164.
- [3] Xin, P., Xu, X., Deng, C., Liu, S., Wang, Y., Zhou, X., *et al.* (2020) The Role of JAK/STAT Signaling Pathway and Its Inhibitors in Diseases. *International Immunopharmacology*, **80**, Article ID: 106210. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106210>
- [4] 邹雪, 张丽卿. Janus 激酶抑制剂及其在类风湿关节炎治疗中的作用研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(31): 107-110.
- [5] 黄永富, 余世庆, 许文荣. 支气管哮喘候选基因的表达与信号转导途径的调控[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(3): 350-352.
- [6] Horvath, C.M. (2000) STAT Proteins and Transcriptional Responses to Extracellular Signals. *Trends in Biochemical Sciences*, **25**, 496-502. [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(00\)01624-8](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(00)01624-8)
- [7] Kawata, T., Shevchenko, A., Fukuzawa, M., Jermyn, K.A., Totty, N.F., Zhukovskaya, N.V., *et al.* (1997) SH2 Signaling in a Lower Eukaryote: A STAT Protein That Regulates Stalk Cell Differentiation in Dictyostelium. *Cell*, **89**, 909-916. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80276-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80276-7)
- [8] Barahmand-Pour, F., Meinke, A., Groner, B. and Decker, T. (1998) Jak2-Stat5 Interactions Analyzed in Yeast. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 12567-12575. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.20.12567>
- [9] Durham, G.A., Williams, J.J.L., Nasim, M.T. and Palmer, T.M. (2019) Targeting SOCS Proteins to Control JAK-STAT Signalling in Disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, **40**, 298-308. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.03.001>
- [10] Yu, H. and Jove, R. (2004) The Stats of Cancer—New Molecular Targets Come of Age. *Nature Reviews Cancer*, **4**, 97-105. <https://doi.org/10.1038/nrc1275>
- [11] Verhoeven, Y., Tilborghs, S., Jacobs, J., De Waele, J., Quatannens, D., Deben, C., *et al.* (2020) The Potential and Controversy of Targeting STAT Family Members in Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **60**, 41-56. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.002>
- [12] Jatiani, S.S., Cosenza, S.C., Reddy, M.V.R., Ha, J.H., Baker, S.J., Samanta, A.K., *et al.* (2010) A Non-ATP-Competitive Dual Inhibitor of JAK2V617F and BCR-ABL T315I Kinases: Elucidation of a Novel Therapeutic Spectrum Based on Substrate Competitive Inhibition. *Genes & Cancer*, **1**, 331-345. <https://doi.org/10.1177/1947601910371337>
- [13] Wang (2010) Knockdown of STAT3 Expression by RNAi Suppresses Growth and Induces Apoptosis and Differentiation in Glioblastoma Stem Cells. *International Journal of Oncology*, **37**, 103-110. <https://doi.org/10.3892/ijo.00000658>
- [14] Iwamaru, A., Szymanski, S., Iwado, E., Aoki, H., Yokoyama, T., Fokt, I., *et al.* (2006) A Novel Inhibitor of the STAT3 Pathway Induces Apoptosis in Malignant Glioma Cells Both *in Vitro* and *in Vivo*. *Oncogene*, **26**, 2435-2444. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210031>
- [15] Chen, F., Xu, Y., Luo, Y., Zheng, D., Song, Y., Yu, K., *et al.* (2010) Down-Regulation of Stat3 Decreases Invasion Activity and Induces Apoptosis of Human Glioma Cells. *Journal of Molecular Neuroscience*, **40**, 353-359. <https://doi.org/10.1007/s12031-009-9323-3>
- [16] Lo, H., Cao, X., Zhu, H. and Ali-Osman, F. (2008) Constitutively Activated STAT3 Frequently Coexpresses with Epidermal Growth Factor Receptor in High-Grade Gliomas and Targeting STAT3 Sensitizes Them to Iressa and Alkylators. *Clinical Cancer Research*, **14**, 6042-6054. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-4923>
- [17] Schaefer, L.K., Ren, Z., Fuller, G.N. and Schaefer, T.S. (2002) Constitutive Activation of Stat3 α in Brain Tumors: Localization to Tumor Endothelial Cells and Activation by the Endothelial Tyrosine Kinase Receptor (VEGFR-2). *Oncogene*, **21**, 2058-2065. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205263>
- [18] Fetell, M.R., Housepian, E.M., Oster, M.W., Cote, D.N., Sisti, M.B., Marcus, S.G., *et al.* (1990) Intratumor Administration of Beta-Interferon in Recurrent Malignant Gliomas. A Phase I Clinical and Laboratory Study. *Cancer*, **65**, 78-83. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900101\)65:1<78::aid-cnrc2820650117>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900101)65:1<78::aid-cnrc2820650117>3.0.co;2-5)
- [19] Han, E.S., Wen, W., Dellinger, T.H., Wu, J., Lu, S.A., Jove, R., *et al.* (2018) Ruxolitinib Synergistically Enhances the Anti-Tumor Activity of Paclitaxel in Human Ovarian Cancer. *Oncotarget*, **9**, 24304-24319. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24368>
- [20] Fogelman, D., Cubillo, A., García-Alfonso, P., Mirón, M.L.L., Nemunaitis, J., Flora, D., *et al.* (2018) Randomized, Double-Blind, Phase Two Study of Ruxolitinib plus Regorafenib in Patients with Relapsed/Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Medicine*, **7**, 5382-5393. <https://doi.org/10.1002/cam4.1703>
- [21] Cheng, Z., Fu, J., Liu, G., Zhang, L., Xu, Q. and Wang, S. (2017) Angiogenesis in JAK2 V617F Positive Myeloproliferative Neoplasms and Ruxolitinib Decrease VEGF, HIF-1 Enesis in JAK2 V617F Positive Cells. *Leukemia &*

- Lymphoma*, **59**, 196-203. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1324155>
- [22] Delen, E. and Doğanlar, O. (2020) The Dose Dependent Effects of Ruxolitinib on the Invasion and Tumorigenesis in Gliomas Cells via Inhibition of Interferon Gamma-Depended JAK/STAT Signaling Pathway. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, **63**, 444-454. <https://doi.org/10.3340/jkns.2019.0252>
- [23] Goker Bagca, B., Ozates, N.P. and Biray Avci, C. (2022) Ruxolitinib Enhances Cytotoxic and Apoptotic Effects of Temozolomide on Glioblastoma Cells by Regulating WNT Signaling Pathway-Related Genes. *Medical Oncology*, **40**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01897-4>
- [24] Rahaman, S.O., Harbor, P.C., Chernova, O., Barnett, G.H., Vogelbaum, M.A. and Haque, S.J. (2002) Inhibition of Constitutively Active Stat3 Suppresses Proliferation and Induces Apoptosis in Glioblastoma Multiforme Cells. *Oncogene*, **21**, 8404-8413. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206047>
- [25] Senft, C., Priester, M., Polacin, M., Schröder, K., Seifert, V., Kögel, D., *et al.* (2010) Inhibition of the JAK-2/STAT3 Signaling Pathway Impedes the Migratory and Invasive Potential of Human Glioblastoma Cells. *Journal of Neuro-Oncology*, **101**, 393-403. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0273-y>
- [26] Sun, Y., Niu, W., Du, F., Du, C., Li, S., Wang, J., *et al.* (2016) Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Properties of Anlotinib, an Oral Multi-Target Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Refractory Solid Tumors. *Journal of Hematology & Oncology*, **9**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0332-8>
- [27] Lin, B., Song, X., Yang, D., Bai, D., Yao, Y. and Lu, N. (2018) Anlotinib Inhibits Angiogenesis via Suppressing the Activation of VEGFR2, PDGFR β and FGFR1. *Gene*, **654**, 77-86. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.02.026>
- [28] Liang, L., Hui, K., Hu, C., Wen, Y., Yang, S., Zhu, P., *et al.* (2019) Autophagy Inhibition Potentiates the Anti-Angiogenic Property of Multikinase Inhibitor Anlotinib through JAK2/STAT3/VEGFA Signaling in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1093-3>
- [29] He, C., Wu, T. and Hao, Y. (2018) Anlotinib Induces Hepatocellular Carcinoma Apoptosis and Inhibits Proliferation via Erk and Akt Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **503**, 3093-3099. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.098>
- [30] Wang, G., Sun, M., Jiang, Y., Zhang, T., Sun, W., Wang, H., *et al.* (2019) Anlotinib, a Novel Small Molecular Tyrosine Kinase Inhibitor, Suppresses Growth and Metastasis via Dual Blockade of VEGFR2 and MET in Osteosarcoma. *International Journal of Cancer*, **145**, 979-993. <https://doi.org/10.1002/ijc.32180>
- [31] Chen, X., Zhu, M., Zou, X., Mao, Y., Niu, J., Jiang, J., *et al.* (2022) CCl₂-Targeted Ginkgolic Acid Exerts Anti-Glioblastoma Effects by Inhibiting the JAK3-STAT1/PI3K-AKT Signaling Pathway. *Life Sciences*, **311**, Article ID: 121174. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121174>
- [32] Yuan, Z., Yang, Z., Li, W., Wu, A., Su, Z., Jiang, B., *et al.* (2022) Triphlorethol-a Attenuates U251 Human Glioma Cancer Cell Proliferation and Ameliorates Apoptosis through JAK2/STAT3 and P38 MAPK/ERK Signaling Pathways. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **36**, e23138. <https://doi.org/10.1002/jbt.23138>
- [33] Feng, Y., Wang, J., Cai, B., *et al.* (2022) Ivermectin Accelerates Autophagic Death of Glioma Cells by Inhibiting Glycolysis through Blocking GLUT4 Mediated JAK/STAT Signaling Pathway Activation. *Environmental Toxicology*, **37**, 754-764.