

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.09.010  
文章编号: 1005-8982 (2022) 09-0060-05

综述

## Janus 激酶3在临床应用中的研究与进展

姜盼盼<sup>1</sup>, 王显红<sup>2</sup>, 董昌宏<sup>2</sup>, 包燕霞<sup>2</sup>, 权金星<sup>3</sup>

(1. 宁夏医科大学, 宁夏 银川 750004; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730030; 3. 甘肃省人民医院 内分泌科, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:** Janus 激酶3(JAK3)属于与膜相关的细胞内非受体酪氨酸蛋白激酶家族中的一个成员, 由细胞因子及生长因子发起的信号通过JAK/STAT途径介导。JAK3主要在造血细胞和免疫细胞中表达, 参与细胞的增殖、分化、迁移、存活等过程。JAK3在血管细胞、癌细胞等某些非造血细胞中也存在表达。JAK3作为一种平滑肌细胞增殖和血管重塑的新型调节剂, 可能与动脉粥样硬化形成密切相关。该文从JAK3的结构、信号通路、生物学功能及临床应用方面进行综述。

**关键词:** Janus 激酶3; 血液系统疾病; 免疫性疾病; 肿瘤; 动脉粥样硬化

**中图分类号:** R969

**文献标识码:** A

## Correlation and progress of Janus kinase 3 in clinical application

Pan-pan Jiang<sup>1</sup>, Xian-hong Wang<sup>2</sup>, Chang-hong Dong<sup>2</sup>, Yan-xia Bao<sup>2</sup>, Jin-xing Quan<sup>2</sup>

(1. Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia Hui Autonomous Region 750004 China; 2. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730030, China; 3. Department of Endocrinology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

**Abstract:** Janus kinase 3 (JAK3) is a member of the membrane-associated intracellular non-receptor tyrosine protein kinase family. Signals initiated by cytokines and growth factors are mediated through the JAK/STAT pathway. It is mainly expressed in hematopoietic cells and immune cells, and participates in the processes of cell proliferation, differentiation, migration, and survival. JAK3 is also expressed in certain non-hematopoietic cells including vascular cells and cancer cells. Recent studies have found that JAK3, a novel regulator of smooth muscle cell (SMC) proliferation and vascular remodeling, may be closely related to atherosclerosis. This article reviews the structure, signaling pathways, biological functions and clinical applications of human JAK3.

**Keywords:** janus kinase 3; hemic and lymphatic diseases; immune system diseases; neoplasms; atherosclerosis

Janus 激酶3 (janus kinase 3, JAK3) 是非受体酪氨酸激酶 JAK 家族中唯一与细胞因子受体  $\gamma_c$  链相关联的家族成员<sup>[1]</sup>, 在细胞的生长、存活、发育、分化、增殖、凋亡及免疫调节方面起重要作用<sup>[2]</sup>, 新的研究发现, 除造血细胞, JAK3 也与血管细胞和肿瘤细胞密切相关, JAK3 过表达诱导血管平滑肌细胞增殖<sup>[3]</sup>, 因此, 进一步探讨 JAK3 与糖

尿病、高血压等引起的增生性血管改变的相关性及机制是必要且可行的。

### 1 JAK3 概述

#### 1.1 JAK3 的结构

JAK 家族由 4 个成员组成: JAK1、JAK2、JAK3、TYK2。JAK1、JAK2 和 TYK2 广泛表达, 与独特的、

收稿日期: 2021-11-29

[通信作者] 权金星, E-mail: quanxt@sina.com

大部分不重叠的受体链非共价结合, JAK3 表达局限, 过去被认为仅限于造血谱系, 且仅与常见的  $\gamma$  链 ( $\gamma_c$ ) 相关, 后续有研究发现其是调节造血细胞发育、细胞代谢发育、免疫反应的细胞因子信号传导的关键介体<sup>[4-5]</sup>。根据其主要序列, 最初从羧基末端开始分为7个高度保守的 JAK 同源结构域 (JH1-7), 随后被组分为4个功能域<sup>[6]</sup>。这些不同功能域的行使功能不同。JH1 作为其羧基末端催化激酶的结构域由 JAK 同源假激酶 (JH2) 域调节<sup>[7]</sup>。JAK3 氨基端 FERM 和 SH2 结构域促进 JAK 与细胞因子受体的结合, 而 JAK 与细胞因子结合后形成一个活跃的信号复合物, 发挥重要作用<sup>[8]</sup>。

## 1.2 JAK3 相关信号通路

在各个系统中, JAK3 信号转导均通过 JAK/STAT 途径发生, 这一途径通过 JAK3 与细胞因子受体结合而被激活, 使 STAT 蛋白募集并将其磷酸化, STAT 转录因子经历二聚化后转运至细胞核, 调节特定基因的表达<sup>[9]</sup>。

自身免疫性疾病的发生与细胞因子密切相关, 其中狼疮性肾炎是一种病因不明的复杂的慢性自身免疫性疾病, 细胞因子作为狼疮性肾炎发生的关键因素, JAK/STAT 通路作为重要途径介导细胞因子信号转导<sup>[10]</sup>。CP-690, 550 与 JAK3 的三磷酸腺苷特异性阻断 JAK3/STAT 通路, 作为一种 JAK3 抑制剂, 可有效地抑制体液免疫及细胞免疫, 目前已批准应用治疗类风湿性关节炎和预防器官移植排斥反应<sup>[11-12]</sup>。RIPOLL 等<sup>[10]</sup>在动物实验中发现 JAK3/STAT 途径可促进小鼠肾脏的炎症进展, CP-690, 550 可靶向抑制 JAK3, 从而减缓狼疮性肾炎的进程, CP-690, 550 可能成为治疗狼疮性肾炎和其他自身免疫性疾病的新药物。

皮肤 T 细胞淋巴瘤主要特征是恶性 T 细胞在慢性炎症微环境中的增殖, 其具体病因学并未完全明确, 非编码 microRNA-22 (miR-22) 作为一种新的转录后调节因子, 在 T 细胞淋巴瘤恶性 T 细胞中表达下调, miR-22 在恶性 T 细胞中的低表达是通过异常的 JAK3/STAT 通路对 miR-22 转录的抑制, STAT5 和 STAT3 与 miR-22HG 启动子中的一个 STAT 结合基序结合并下调该基因表达, 因此抑制 JAK3-STAT3/STAT5 途径使 miR-22 表达上调可作为 T 细胞淋巴瘤治疗的靶标<sup>[13]</sup>。T 细胞淋巴瘤中 miR-21 在皮

肤和外周血中异常表达, 在恶性 T 细胞中具有抗凋亡特性。JLINDAHL 等<sup>[14]</sup>发现, miR-21 在 T 细胞淋巴瘤中由 IL-2 和 IL-15 细胞因子诱导, 并在恶性 T 细胞中受 STAT5 调节, 而 JAK3 抑制剂可以抑制 miR-21 的表达。

## 2 JAK3 生物学功能及临床应用

JAK3 属于一种分子量相对较大的蛋白质, 具有 1 100 多个氨基酸, 表观分子量为 120 ~ 140 kD。人类 JAK3 基因位于 19p13.1 染色体上, 鼠类位于 8 号染色体上, 哺乳动物、鸟类、鱼类也有发现 JAK3 基因, 其三维结构目前尚不明确<sup>[15]</sup>。在常染色体隐性遗传联合严重免疫缺陷患者中 JAK3 缺乏症首次被发现, 其机制是 JAK3 基因突变引起常染色体隐性 T-B+NK 表型<sup>[16]</sup>。

### 2.1 JAK3 与自身免疫性疾病

JAK3 突变通过 JAK/STAT 途径引起信号异常激活对于自身免疫性疾病至关重要。JAK3 抑制剂已成为治疗许多自身免疫性疾病有效的药物疗法。

类风湿性关节炎是一种病因不明的慢性炎症性自身免疫性疾病。其特征存在于存在类风湿因子和抗瓜氨酸抗体<sup>[17]</sup>。在类风湿性关节炎中滑膜关节发生的总体变化包括金属蛋白酶基因表达水平的升高, 这些变化组成类风湿性关节炎发生过程的关键部分<sup>[18]</sup>。正常情况下, JAK/STAT 途径反映其负调节因子的影响, 如激活 STAT 的细胞因子信号通路抑制因子及蛋白抑制剂<sup>[19]</sup>。MALEMUD 等<sup>[19]</sup>发现在类风湿性关节炎中, 这两种调节因子失调使 JAK3/STAT 信号持续激活导致基质金属蛋白酶基因表达水平的升高、软骨细胞的凋亡频率增加, 以及滑膜组织的显著“抗凋亡性”。BORIE 等<sup>[20]</sup>在啮齿类动物中的多项研究结果验证多种 JAK3 抑制剂抑制免疫的作用, 循证医学的证据表明托法替尼作为美国 FDA 首个批准的选择性 JAK3 激酶抑制剂, 在用生物制剂治疗失败的类风湿性关节炎患者中应用其均有临床效果和统计学意义<sup>[21]</sup>, 目前世界上已经开发了几种对 JAK 酶具有不同选择性的 JAK 抑制剂, 以及多种口服的多细胞因子抑制剂靶向治疗类风湿性关节炎<sup>[22]</sup>。ELWOOD 等<sup>[23]</sup>发现在关节炎模型大鼠中使用选择性 JAK3 抑制剂药物不影响造血作用, 这将会成为治疗如类风湿性关节炎

等慢性疾病的关键一步。

多发性硬化症是中枢神经系统中最常见的一种慢性炎症性脱髓鞘疾病,属于自身免疫性疾病。树突状细胞作为抗原提呈细胞,可诱导幼稚T细胞活化,耐受性未成熟的树突状细胞(tolDC)可以诱导效应T细胞的凋亡,JAK3对树突状细胞的成熟和耐受性起着至关重要的作用,JAK3<sup>-/-</sup>DC则不能诱导T细胞的增殖<sup>[24-25]</sup>,这也就意味着JAK3抑制剂可能成为治疗多发性硬化症的一个潜在靶标。ZHOU等<sup>[26]</sup>发现,BD750作为JAK3/STAT5抑制剂其作用与CP-690,550相似,诱导的tolDC在体内和体外抑制促炎性T细胞免疫,BD750和tolDC为多发性硬化症和其他自身免疫性疾病提供了进一步的治疗选择。

随后有研究发现,依赖于JAK3的细胞因子信号通路在巨细胞动脉炎的发生中起关键作用,选择性JAK3抑制剂可能成为治疗急性和慢性大血管炎的一种新药物<sup>[27]</sup>。

## 2.2 JAK3在肿瘤中所扮演的角色

非小细胞肺癌在肺癌中占85%~90%,NSCLC中腺癌和鳞癌是两个主要亚类<sup>[28]</sup>,NSCLC可以利用免疫检查点如程序性细胞死亡(PD-1)/程序性细胞死亡配体(PD-L1)途径逃避细胞免疫。阻断该途径的抗体为治疗NSCLC提供了新的治疗方法<sup>[29]</sup>。在肺癌患者中鉴定出JAK3<sup>p.v7721</sup>种系突变,在体外实验中,JAK3突变促进PD-L1表达,在JAK3突变的临床肿瘤标本中,PD-L1的阳性率也显著增加<sup>[30]</sup>。因此,有部分NSCLC可能获益于抗PD-1治疗的JAK3种系激活突变。

头颈部鳞状细胞癌是一种常见的高度恶性肿瘤,有淋巴结转移者预后差,生存率低。有研究证实趋化因子受体7(CCR7)在头颈部鳞状细胞癌细胞和转移性淋巴结中高表达,促进了淋巴结的转移<sup>[31]</sup>,CCR7上调增加头颈部鳞状细胞癌细胞的迁移和侵袭能力。已有研究<sup>[32]</sup>表明,JAK3磷酸化后参与前列腺癌和乳腺癌的发生、发展。ZHANG等<sup>[33]</sup>发现CCR7可诱导JAK3激活,JAK3激活显著参与头颈部鳞状细胞癌的侵袭和转移,因此对CCR7信号介导途径及JAK3激活的抑制,为头颈部鳞状细胞癌提供了新的治疗靶标。

研究发现,在血液系统恶性肿瘤中,10%~

16% T细胞急性淋巴细胞白血病患者JAK3发生突变,野生型JAK3和突变型JAK3竞争结合共同的 $\gamma$ 链,抑制其突变型JAK3致癌潜能,在JAK3突变的T细胞急性淋巴细胞白血病患者中有三分之一的携带2个JAK3突变,其中一些是单等位基因,另一些则是双等位基因,这些JAK3双突变体表现出更高的激活作用,不受野生型JAK3表达的影响<sup>[34]</sup>。已有报道,JAK3基因在不同类型的白血病如急性淋巴细胞白血病、急性巨核细胞白血病、少年骨髓单核细胞白血病患者中表现出突变,突变常表现为激活,但活化机制尚不清楚<sup>[35]</sup>。总之,JAK3可能是各种血液恶性肿瘤治疗的新的靶标。

除此之外,JAK3突变与透明细胞肾细胞癌的发展和转移风险相关<sup>[36]</sup>。在宫颈癌中,人乳头瘤病毒相关宫颈癌细胞表达白细胞介素2(IL-2),IL-2激活增加JAK3和STAT5磷酸化,促进宫颈癌细胞增殖<sup>[37]</sup>。

## 2.3 JAK3在血管平滑肌细胞中的作用

JAK3在血管平滑肌细胞中的研究相对较少。平滑肌细胞增殖引起的血管重塑是许多血管疾病的常见过程,例如动脉粥样硬化、血管瘤、移植后的血管病变、血管成形术后再狭窄等<sup>[1]</sup>,平滑肌细胞增殖的机制尚未完全明确。已有研究证实JAK3参与肾纤维化、血管钙化、心肌缺血和再灌注损伤的进展<sup>[38-39]</sup>。研究发现,在体外血小板生成生长因子-BB(PDGF-BB)以及在体内血管损伤后的内膜血管平滑肌细胞诱导JAK3的表达,过表达的JAK3诱导平滑肌细胞的增殖,敲除JAK3可减少损伤诱导的新内膜形成并抑制平滑肌细胞增殖和诱导平滑肌细胞凋亡,其机制可能是通过激活信号转导子和转录激活子3(STAT3),以及c-Jun N端激酶(JNK)来促进平滑肌细胞增殖,JNK作为生长因子,调节细胞的生长、分化、凋亡及炎症反应<sup>[40]</sup>,阻断JNK可抑制平滑肌细胞增殖从而抑制损伤诱导的新内膜形成<sup>[41]</sup>。除此之外,JAK3还可以影响血管重构期间平滑肌细胞存活,JAK3可增强Bcl-2表达抑制Bax,阻止Caspase裂解阻碍程序性细胞死亡,从而促进SMC存活。炎症也作为血管重塑的一个重要原因<sup>[42]</sup>,JAK3参与IL-6介导的诱导巨噬细胞和IL-8诱导的中性粒细胞趋化性<sup>[43-44]</sup>,因此靶向JAK3活性可能是治疗血管增殖

性疾病的有效方法。

#### 2.4 JAK3在代谢中的作用

MISHRA 等<sup>[45]</sup>研究发现, JAK3在肥胖相关的代谢综合征中也发挥重要作用, 慢性低度炎症在肥胖人群的代谢恶化中起关键作用。JAK3的丧失导致体重增加、全身性慢性低度炎症、血糖动态平衡受损、高胰岛素血症、肝脏脂肪变性等代谢综合征<sup>[46]</sup>。其机制是JAK3降低人肠上皮细胞Toll样受体(TLRs)的表达和激活水平, TLRs在炎症介导的胰岛素抵抗以及脂肪细胞、肝细胞、免疫细胞相关的代谢中发挥重要作用<sup>[47]</sup>。

### 3 结语

JAK3在免疫、肿瘤、血管、代谢等方面发挥重要作用, 因此研究开发出特异性的JAK3抑制剂为免疫性疾病提供候选药物及肿瘤治疗靶向药物, 且有望为预防和治疗血管增殖性疾病、肥胖、高血压、糖尿病等代谢相关疾病提供新的思路及治疗靶点。

#### 参 考 文 献 :

- [1] WANG Y C, CUI X B, CHUANG Y H, et al. Janus kinase 3, a novel regulator for smooth muscle proliferation and vascular remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(7): 1352-1360.
- [2] GHORESCHI K, LAURENCE A, O'SHEA J J. Janus kinases in immune cell signaling[J]. *Immunol Rev*, 2009, 228(1): 273-287.
- [3] GARCÍA-BERMÚDEZ M, LÓPEZ-MEJÍAS R, GENRE F, et al. Lack of association between JAK3 gene polymorphisms and cardiovascular disease in Spanish patients with rheumatoid arthritis[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 318364.
- [4] RAIVOLA J, HAMMARÉN H M, VIRTANEN A T, et al. Hyperactivation of oncogenic JAK3 mutants depend on ATP binding to the pseudokinase Domain[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 560.
- [5] LEONARD W J, O'SHEA J J. Jaks and STATs: biological implications[J]. *Annual Review of Immunology*, 1998, 16(1): 293-322.
- [6] SPRINGUEL L, RENAULD J C, KNOOPS L. JAK kinase targeting in hematologic malignancies: a sinuous pathway from identification of genetic alterations towards clinical indications[J]. *Haematologica*, 2015, 100(10): 1240-1253.
- [7] ROSKOSKI R J R. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 784-803.
- [8] FERRAO R, LUPARDUS P J. The janus kinase (JAK) FERM and SH2 domains: bringing specificity to JAK-receptor interactions[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 71.
- [9] NDIAYE K, CASTONGUAY A, BENOIT G, et al. Differential regulation of janus kinase 3 (JAK3) in bovine preovulatory follicles and identification of JAK3 interacting proteins in granulosa cells[J]. *Journal of Ovarian Research*, 2016, 9(1): 71.
- [10] RIPOLL È, de RAMON L, DRAIBE BORDIGNON J, et al. JAK3-STAT pathway blocking benefits in experimental lupus nephritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 134.
- [11] BORIE D C, CHANGELIAN P S, LARSON M J, et al. Immunosuppression by the JAK3 inhibitor CP-690, 550 delays rejection and significantly prolongs kidney allograft survival in nonhuman primates[J]. *Transplantation*, 2005, 79(7): 791-801.
- [12] KIM J M, SHIN J S, MIN B H, et al. JAK3 inhibitor-based immunosuppression in allogeneic islet transplantation in cynomolgus monkeys[J]. *Islets*, 2019, 11(5): 119-128.
- [13] SIBBESEN N A, KOPP K L, LITVINOV I V, et al. Jak3, STAT3, and STAT5 inhibit expression of miR-22, a novel tumor suppressor microRNA, in cutaneous T-Cell lymphoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24): 20555-20569.
- [14] JLINDAHL L M, FREDHOLM S, JOSEPH C, et al. STAT5 induces miR-21 expression in cutaneous T cell lymphoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 45730-45744.
- [15] YAMAOKA K, SAHARINEN P, PESU M, et al. The janus kinases (Jaks)[J]. *Genome Biol*, 2004, 5(12): 253.
- [16] STEPENSKY P, KELLER B, SHAMRIZ O, et al. Deep intronic mis-splicing mutation in JAK3 gene underlies T-B+NK- severe combined immunodeficiency phenotype[J]. *Clin Immunol*, 2016, 163: 91-95.
- [17] MATEEN S, ZAFAR A, MOIN S, et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 455: 161 - 171.
- [18] ITOH Y. Metalloproteinases in rheumatoid arthritis: potential therapeutic targets to improve current therapies[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 148: 327-338.
- [19] MALEMUD C J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2018, 10(5/6): 117-127.
- [20] BORIE D C, SI M S, MORRIS R E, et al. JAK3 inhibition as a new concept for immune suppression[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2003, 4(11): 1297-1303.
- [21] SINGH J A, HOSSAIN A, TANJONG GHOGOMU E, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3(3): CD012591.
- [22] TAYLOR P C, ABDUL AZEEZ M, KIRIAKIDIS S. Filgotinib for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(10): 1181-1187.
- [23] ELWOOD F, WITTER D J, PIESVAUX J, et al. Evaluation of JAK3 biology in autoimmune disease using a highly selective, irreversible JAK3 inhibitor[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017,

- 361(12): 229-244.
- [24] 史悦. 树突细胞在高盐饮食加重多发性硬化进程中的研究进展[J]. 中国医药指南, 2020, 18(6): 9.
- [25] ZHOU Y, LENG X, LUO S S, et al. Tolerogenic dendritic cells generated with tofacitinib ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis through modulation of Th17/Treg balance[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 1-13.
- [26] ZHOU Y, LENG X, LI H, et al. Tolerogenic dendritic cells induced by BD750 ameliorate proinflammatory T cell responses and experimental autoimmune encephalitis in mice[J]. *Mol Med*, 2017, 23: 204-214.
- [27] ZHANG H, WATANABE R, BERRY G J, et al. Inhibition of JAK-STAT signaling suppresses pathogenic immune responses in medium and large vessel vasculitis[J]. *Circulation*, 2018, 137(18): 1934-1948.
- [28] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NICHOLSON A G, et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1243-1260.
- [29] BRODY R, ZHANG Y, BALLAS M, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review[J]. *Lung Cancer*, 2017(112): 200-215.
- [30] LI S D, MA M, LI H, et al. Cancer gene profiling in non-small cell lung cancers reveals activating mutations in JAK2 and JAK3 with therapeutic implications[J]. *Genome Med*, 2017, 9(1): 89.
- [31] WANG J, XI L Q, HUNT J L, et al. Expression pattern of chemokine receptor 6 (CCR6) and CCR7 in squamous cell carcinoma of the head and neck identifies a novel metastatic phenotype[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(5): 1861-1866.
- [32] BABON J J, LUCET I S, MURPHY J M, et al. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation[J]. *Biochem J*, 2014, 462(1): 1-13.
- [33] ZHANG Z T, LIU F Y, LI Z N, et al. Jak3 is involved in CCR7-dependent migration and invasion in metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 3191-3197.
- [34] DEGRYSE S, BORNSCHEIN S, de BOECK C E, et al. Mutant JAK3 signaling is increased by loss of wild-type JAK3 or by acquisition of secondary JAK3 mutations in T-ALL[J]. *Blood*, 2018, 131(4): 421-425.
- [35] LOSDYCK E, HORNAKOVA T, SPRINGUEL L, et al. Distinct acute lymphoblastic leukemia (ALL)-associated janus kinase 3 (JAK3) mutants exhibit different cytokine-receptor requirements and JAK inhibitor specificities[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(48): 29022-29034.
- [36] de MARTINO M, GIGANTE M, et al. JAK3 in clear cell renal cell carcinoma: Mutational screening and clinical implications[J]. *Urol Oncol*, 2013, 31(6): 930-937.
- [37] ROCHA-ZAVALA L, HUITRON C, CACÉRES-CORTÉS J R, et al. Interleukin-2 (IL-2) receptor-beta-gamma signalling is activated by c-Kit in the absence of IL-2, or by exogenous IL-2 via JAK3/STAT5 in human papillomavirus-associated cervical cancer[J]. *Cell Signal*, 2004, 16(11): 1239-1247.
- [38] YAN J Y, ZHANG Z M, YANG J, et al. JAK3/STAT6 stimulates bone marrow-derived fibroblast activation in renal fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(12): 3060-3071.
- [39] KAKUTANI Y, SHIOI A, SHOJI T, et al. Oncostatin M promotes osteoblastic differentiation of human vascular smooth muscle cells through JAK3-STAT3 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(7): 1325-1333.
- [40] WESTON C R, DAVIS R J. The JNK signal transduction pathway[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(2): 142-149.
- [41] KREJSGAARD T, RALFKIAER U, CLASEN-LINDE E, et al. Malignant cutaneous T-cell lymphoma cells express IL-17 utilizing the Jak3/Stat3 signaling pathway[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(6): 1331-1338.
- [42] DHANASEKARAN D N, REDDY E P. JNK signaling in apoptosis[J]. *Oncogene*, 2008, 27(48): 6245-6251.
- [43] MANGAN J K, RANE S G, KANG A D, et al. Mechanisms associated with IL-6-induced up-regulation of Jak3 and its role in monocytic differentiation[J]. *Blood*, 2004, 103(11): 4093-4101.
- [44] HENKELS K M, FRONDORF K, GONZALEZ-MEJIA M E, et al. IL-8-induced neutrophil chemotaxis is mediated by janus kinase 3 (JAK3)[J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(1): 159-166.
- [45] MISHRA J, VERMA R K, ALPINI G, et al. Role of janus kinase 3 in predisposition to obesity-associated metabolic syndrome[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(49): 29301-29312.
- [46] MISHRA J, VERMA R K, ALPINI G, et al. Role of janus kinase 3 in mucosal differentiation and predisposition to colitis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(44): 31795-31806.
- [47] ESTEVE E, RICART W, FERNÁNDEZ-REAL J M. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiote co-evolve with insulin resistance[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2011, 14(5): 483-490.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 姜盼盼, 王显红, 董昌宏, 等. Janus 激酶 3 在临床应用中的研究与进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(9): 60-64.

Cite this article as: JIANG P P, WANG X H, DONG C H, et al. Correlation and progress of Janus kinase 3 in clinical application[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(9): 60-64.