

STAT3在肝细胞癌中的研究进展

苏如葵, 袁晨光

■背景资料

肝细胞癌(HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一,手术切除病灶是最佳选择。目前HCC的治疗还缺少有效的药物,基因靶点的肿瘤治疗已成为肿瘤研究的热点,STAT3是多个致癌性酪氨酸激酶信号通道汇聚的焦点,最近研究表明STAT3与HCC的发生、发展密切相关,可能为HCC在临床诊断、治疗方面提供新的靶点及思路。

苏如葵, 袁晨光, 桂林医学院附属医院肝胆外科 广西壮族自治区桂林市 541001

广西高校优秀人才资助计划基金资助项目, No. RC2007027

2007年度广西医疗卫生自筹经费项目, No. Z2007203

作者贡献分布: 本文由苏如葵完成; 袁晨光审校。

通讯作者: 袁晨光, 副教授, 541001, 广西壮族自治区桂林市, 桂林医学院附属医院肝胆外科. ysg518@qq.com

电话: 0773-2824373

收稿日期: 2010-04-20 修回日期: 2010-06-18

接受日期: 2010-06-28 在线出版日期: 2010-07-28

Advances in understanding the role of STAT3 in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma

Ru-Kui Su, Sheng-Guang Yuan

Ru-Kui Su, Sheng-Guang Yuan, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Foundation for Distinguished Talents in Guangxi Universities, No. RC2007027; and the 2007 Self-raised Foundation for Guangxi Medical and Public Health Research, No. Z2007203

Correspondence to: Associate Professor Sheng-Guang Yuan, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. ysg518@qq.com

Received: 2010-04-20 Revised: 2010-06-18

Accepted: 2010-06-28 Published online: 2010-07-28

Abstract

Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) is an important nuclear transcription factor that, once activated, can regulate the transcription of target genes. STAT3 is overexpressed in hepatocellular carcinoma (HCC). It has been demonstrated that STAT3 can be activated by HBV, HCV and diverse oncoproteins. The dysregulation of STAT/SOCS signaling also results in constitutive activation of STAT3. Aberrantly activated STAT3 can contribute to the malignant transformation of liver cells and result in the occurrence of HCC by inducing dysregulation of c-Myc, EGFR, TGF, survivin and VEGF. This paper summarizes the critical role of STAT3 in the pathogenesis of HCC and explores the possibility of using STAT3 as a target for HCC therapy.

Key Words: Signal transducer and activator of tran-

scription 3; Hepatocellular carcinoma; Transcription factor

Su RK, Yuan SG. Advances in understanding the role of STAT3 in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(21): 2240-2246

摘要

STAT3是STAT家族的成员,是重要的核转录因子。STAT3可以被HBV、HCV和各种癌基因蛋白激活,STAT/SOCS信号失调也可以导致STAT3激活。活化后可以调控下游基因的转录。异常活化的STAT3肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)癌组织中明显过表达,可导致肝细胞恶性转化从而发生癌变。此外STAT3信号的激活与c-Myc、EGFR、TGF、survivin、VEGF失调有关,这与HCC的发生、发展有密切的联系。我们将概述STAT3在HCC中的重要作用,并就STAT3作为HCC治疗新的靶点的研究现状进行综述。

关键词: 信号转导与转录活化因子3; 肝细胞癌; 转录因子

苏如葵, 袁晨光. STAT3在肝细胞癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(21): 2240-2246

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2240.asp>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生、发展及转移机制仍不清楚,目前认为与各种癌基因、信号通路等异常有关。信号转导与转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是一种由细胞因子、生长因子等多肽类配体激活的转录因子。STAT3被激活后作用于细胞核内特异的DNA片段,调控靶基因的转录。大量研究已证明该基因可促进肿瘤细胞的增殖、血管形成、侵袭转移及免疫逃逸。近年来研究发现其与HCC的发生、发展密切相关。本文对STAT3在HCC中的研究进行综述,以期对HCC在临床诊断、治疗方面提供新的靶点及思路。

■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝病科

1 STAT3结构、功能及调控

1.1 STAT3结构和生理功能 STAT3是在1994年作为白介素-6(interleukin, IL-6)信号传递中的急性期反应因子(acute-phase response factor, APRF)被纯化的, 编码STAT3的基因在鼠科动物定位于第11号染色体, 在人类定位于第12号染色体(q13至q14-1)。STAT3结构主要包括7个部分^[1]: (1)SH2区, 主要促进STAT3与活化的受体形成复合物, 介导JAK-STAT间相互作用, 使STAT3形成二聚体, 移至细胞核, 识别并结合DNA, 导致特定靶基因的开启; (2)SH3区, 保守性较差, 功能尚不清楚; (3)羧基端第705位的酪氨酸磷酸化位点(Y705), 该位点的磷酸化可致STAT3活化; (4)DNA结合区; (5)转录激活区, 与转录激活有关; (6)第727位丝氨酸磷酸化位点(Ser727), 可被有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)所磷酸化, 激活STAT3, 使STAT途径和RAS途径发生联系; (7)保守的氨基酸序列, 与STAT3二聚体的形成以及细胞因子受体间的结合等有关。STAT3广泛存在于不同类型的细胞和组织中(如: 心脏、睾丸和胸腺中含量较高, 在脾脏中也可检出), 与细胞生长、分化、增殖、凋亡等生理功能调控有关, 生理状态下, STAT3的激活快速而短暂。STAT3通过对靶基因的调控在细胞生长、分化、增殖、凋亡中发挥着重要的作用。STAT3调控的靶基因编码的蛋白包括凋亡抑制剂Bcl-xL、Bcl-2、髓样细胞白血病因子-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)和存活素(survivin), 细胞周期调节剂周期蛋白D1、D2和c-myc以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[2-6], 这些蛋白质在细胞的增殖、分化、衰老和凋亡过程中发挥着重要的作用, STAT3通过对上述靶基因的调控, 进而改变细胞形态。

1.2 STAT3的激活及调控 目前已发现多种信号因子可激活STAT3, 包括: (1)细胞因子(cytokine, CK): IL-6、IL-11、抑瘤素M(oncostatin M, OSM)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)、瘦素(leptin)、白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)等; (2)表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF); (3)非受体酪氨酸激酶: v-Abl、c/v-Src、v-Sis、Tel-Jak等; (4)G蛋白: 促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)、巨噬细胞炎症蛋白-1(macrophage inflammatory protein-1, MIP-1)等。

STAT3可通过多种途径激活, JAK-STAT3途径是经典途径, 其活化过程为: (1)配体与受体结合导致受体二聚体化; (2)二聚体化受体激活JAK; (3)JAK将STAT磷酸化; (4)STAT形成二聚体, 暴露出入核信号; (5)STAT进入核内, 调节基因表达。其中705位酪氨酸磷酸化是STAT3活化的标志(该位点发生了酪氨酸磷酸化的STAT3即p-STAT3)。MAPK是Ras信号转导途径中的下游信号分子, 具有丝氨酸/氨酸蛋白激酶活性, 通过磷酸化Ser727位点而激活STAT3。Cdk5(周期蛋白依赖激酶5)、JNK(c-Jun N端激酶)、ERK2(细胞外信号调节酶2)等也参与了丝氨酸的磷酸化而激活STAT3^[7-9]。

活化的STAT3可通过以下3个途径进行负调控: (1)STATs酶的活化是可逆的, 酪氨酸磷酸酶SHP1和SHP2拥有SH2结构域, 并主要定位在细胞质中, 与STAT3的SH2受体酪氨酸残基结合, 相互作用破坏JAK/STAT途径; (2)活化的STATs蛋白抑制子PIAS(protein inhibitor of activated STATs, PIAS)可直接干扰或通过招募核内共抑制分子, 干扰STAT3与DNA结合, 使之不能转录。PIAS包括细胞因子信号传导抑制子(suppressor of cytokine signaling, SOCS), SOCS是STAT3负反馈回路中的一部分, 通过掩盖结合位点或去除信号组件复合物, 抑制JAK/STAT各种信号组成, 干扰靶基因感应而负调控STAT3^[10]。

2 STAT3与HCC发生、发展的关系

2.1 STAT3在HCC中的表达及致癌机制 目前研究证实HCC组织中p-STAT3阳性率和阳性强度均高于癌旁组织和正常肝组织, 与癌细胞分化程度无关; 此外, 癌旁肝组织中亦有比较明显的p-STAT3表达。特别是呈明显增生和不典型增生肝细胞尤甚, 推测STAT3激活和过度表达可能是HCC发生的早期事件^[11]。目前研究认为STAT3持续性激活与细胞的恶性转化有关, 可能参与了多种肿瘤包括HCC的发生和发展^[12], 主要依据4个方面: (1)致癌基因能激活STAT3; (2)显性负STAT3突变体能恢复STAT3导致的显型转化; (3)JAK和Src激酶激活STATs并能引起细胞转化; (4)在肿瘤或癌细胞株中STAT3过表达, 如乳腺癌、卵巢癌等。过激活的STAT3主要通过调控下游基因而调控细胞的凋亡、增殖、恶性转化而引起HCC的发生。通过上调凋亡基因Bcl-xL和Mcl-1等抑制细胞凋亡, 上调c-myc、p21、cyclin D1调节细胞周期, 还能减弱肿瘤抑制基因p53的表达, 最终

■研发前沿

目前的研究多侧重于STAT3导致HCC的机制及以STAT3为靶目标, 研究其信号通路抑制剂、干扰剂等HCC治疗药物和方法。

■相关报道

李静等应用针对人的STAT3基因的siRNA构建表达载体Silencer3.0-H1-STAT3-siRNA-GFP, 转染人HCC细胞株SMMC7721, 可抑制STAT3基因表达, 对HCC的细胞增殖活性有明显抑制作用, 并可诱导癌细胞凋亡, 使RNA干扰技术作为HCC治疗的有效手段成为可能。

导致HCC的发生^[13,14]。Yu等^[15]用3-甲基-4-甲基氨基偶氮苯(3-me-DAB)诱导大鼠建立HCC模型, 在癌变不同阶段用免疫组织化学和Western blot、原位杂交等方法检测发现: 在肝坏死和修复阶段表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、STAT3高表达; 所有HCC病例中发现EGFR、TGF、STAT3的mRNA和蛋白表达明显增高; 而且STAT3、p-STAT3的水平与TGF表达水平呈正相关。提示: EGFR-STAT3通路与大鼠HCC的发展有关, 高表达的TGF可活化EGFR信号, 并形成自分泌环, 导致STAT3持续激活, 从而调节细胞凋亡和周期基因的转录, 促进细胞增殖和转化。李静等^[16]应用RT-PCR检测HCC组织中STAT3、c-myc、p53、survivin、VEGF的mRNA表达水平, 应用Western blot法及免疫组织化学法检测STAT3基因的蛋白水平及定位表达, 发现HCC癌及癌旁组织中c-myc、survivin、VEGF基因mRNA表达明显上调, p53基因mRNA表达下降, 癌组织及癌旁组织中STAT3蛋白水平均高于正常肝组织, 提示STAT3通过与c-myc、p53、survivin、VEGF细胞因子、信号通路共同协调作用, 在HCC的发生过程中起重要作用。

STAT3下调机制的减弱也可能是STAT3激活并导致HCC发生的原因。SOCS1、SOCS3是STAT3上游的负反馈元件, SOCS1、SOCS3基因失调, 对STAT3抑制减弱, 可导致STAT3过表达而引起HCC发生。研究发现SOCS3存在STAT3的结合点, 其被异常甲基化后可引起STAT3异常激活, 导致细胞增殖、恶性转化。在HCC的细胞系中, 有5/10的细胞系无法检测到SOCS3, 其中还有3/10的细胞系SOCS3基因CpG岛异常甲基化, 甲基化的SOCS3可以用去甲基化剂5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶核苷(5-aza-2'-deoxycytidine)通过去甲基化重新激活SOCS3的表达, 并引起STAT3去磷酸化^[17]。而Ogata等^[18]在HCC组织中也发现SOCS3低表达及SOCS3基因DNA甲基化, 导致STAT3过度激活, 并促进刀豆球蛋白(concanavallin A, ConA)和化学诱导的肝纤维化, 而且还发现SOCS3的低表达不仅存在于HCC组织中, 还存在于非癌组织中, SOCS3的表达随着肝脏纤维化程度的增加逐渐减少。同时非肿瘤区SOCS3表达水平, 与STAT3、TGF- β 1的水平成负相关。在SOCS3缺陷小鼠模型中, SOCS3的缺失导致STAT3过度激活,

TGF- β 1表达增强, 并促进ConA和化学诱导的肝纤维化。SOCS3表达增加或用显性负相STAT3处理后TGF- β 1表达减弱, 认为TGF- β 1增强子存在2个STAT3的结合点, STAT3与之结合后可直接激活这些增强子的活性, 提示: TGF- β 1是STAT3的一个目标基因, 这也可能是SOCS3缺陷小鼠纤维化增强的机制之一。STAT3通过上调TGF- β 1表达而加重肝纤维化, SOCS3则负调节肝纤维化阻止了这一过程, 这可能与STAT3引起肝硬化最终进展为HCC有关。

研究证明CpG岛甲基化沉默SOCS1基因可以直接干扰JAK2而激活JAK/STAT, 用JAK2的特异抑制剂AG490可以抑制此途径灭活STAT3, 通过去甲基化恢复SOCS1活性后也可以抑制STAT3^[19]。在小鼠HCC模型中Bagnyukova等^[20]发现: HCC发生的早期阶段, SOCS1高表达, 并对TGF- β 和血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)诱导的STAT3激活有明显的抑制作用, 而在HCC的发展阶段, SOCS1表达下降, 其对TGF- β 和PDGF的抑制作用减弱, 导致STAT3活化并引起细胞恶性转化, 而且还发现SOCS1表达下降并不与SOCS1的甲基化有关, 而与SOCS1启动子组蛋白中赖氨酸增加有关。尽管目前SOCS1沉默的机制尚不确定, 研究结果不一致, 但SOCS1的沉默都最终导致STAT3过激活, 这可能是HCC发生的机制之一。

2.2 STAT3与HBV的致HCC作用 HBV感染导致HCC的确切机制尚不明确, 多种因子及信号通路参与了HBV相关的HCC形成过程。最近研究表明, 慢性HBV感染引起HCC的发生, 可能与STAT3的异常激活有关, 其中HBV的X蛋白[hepatitis B virus X (HBx) protein]与STAT3的活化密切相关。过表达的HBx可诱导IL-6表达, 从而磷酸化激活STAT3, STAT3结合于HBV增强子1中心的FPV区, 激活HBV增强子功能, 促进HBV的复制^[21]。最近国外学者研究发现了一种与HBX蛋白相互作用的蛋白磷酸酶2C α (protein phosphatase 2C α , PP2C α), 在Cos-7和Huh-7 HCC细胞中内源性PP2C α 可引起IL-6表达减少, 还可以去磷酸化而灭活STAT3, 但高表达HBX可以阻止和恢复这种去磷酸化, 使STAT3表达增加^[22]。HBX突变体还可以通过核内/核周非典型定位, 上调STAT3并沉默SOCS1/SOCS3, 引起SOCS1/SOCS3失调而引起HCC的形成^[23]。Koeberlein等^[24]在HBV患者肝组织中发现SOCS3蛋白表达

增加, STAT3过激活, 认为肝脏炎症改变与STAT/SOCS信号失调相关, HBV对STAT/SOCS干预可能会导致机体对HBV的免疫反应无效, 有助于病毒发病, 恶性转化, 可能是病毒持续存在并最终导致HCC的一个重要机制。

2.3 STAT3与HCV致HCC作用 HCV感染也是引发肝硬化、HCC的一个重要原因。HCV核心蛋白是HCV的重要结构蛋白, 可以促进人肝细胞的永生化, 研究显示它参与多种信号转导通路的调控和转录因子的激活。Machida等^[25]研究发现HCV核心蛋白、E1蛋白、非结构蛋白(nonstructural protein, NS)的表达诱导活性氧产生, 触发STAT3酪氨酸磷酸化和核转位, 激活STAT3促进HCC的发生。在依赖HCV核的永生肝细胞中, STAT3被HCV核心蛋白激活并持续表达, IL-6、gp130、Leptin受体表达增加, STAT3靶基因Bcl-xL、cyclin D1、c-myc表达也增加, STAT3及HCV可能通过这些基因产物促进肝细胞增殖、恶性转化^[26]。然而有研究发现HCV核心蛋白的表达对STAT3的磷酸化及与DNA结合活性是抑制的, 对JAK/STAT信号转导通路活化起抑制作用, 但这种抑制发生在核内(干扰素目标基因的启动子结合处), 这可能是引起HCV对干扰素治疗无效的原因, 使HCV长期存在并最终导致HCC发生^[27]。HCV激活的STAT3还提高微血管内皮细胞中雄激素受体表达, 并增强雄激素受体介导的转录, 促进VEGF表达和微血管形成, 应用AG490(JAK/STAT信号通路抑制剂)处理后, 雄激素受体和VEGF受到明显抑制^[28]。HCV核心蛋白还能使SOCS-1在人肝组织中表达减少, 提高STAT3的活化^[29], 表明这也可能与HCV导致HCC有关。

3 STAT3与HCC的转移

Pan等^[30]研究了不同转移潜能人HCC细胞系转录因子活性差异, 结果发现随着人HCC细胞转移潜能的增高, STAT3活性上调, 认为其与HCC转移密切相关。Yang等^[31]研究了p-STAT3(tyr705)在HCC中的表达, 发现在49.3%的HCC标本中呈强阳性, 而仅有5.8%的癌周组织的肝实质细胞呈强阳性表达, 而且p-STAT3在HCC组织中的表达与微血管密度密切相关, 因而推测STAT3可能通过增加HCC组织的微血管的生成, 参与了HCC的发生和进展, 与HCC转移相关。在其他实体肿瘤中研究证实: 过表达的STAT3可以上调VEGF促进癌及癌旁组织微血管及淋巴管的生

成, 促进癌的转移^[32], 过表达的STAT3还能减弱肿瘤抑制基因p53, 使p53途径依赖性低氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1 α , HIF1- α)降解受到抑制^[33], 而且还有学者在感染HCV患者体内发现活化的STAT3是HIF1- α 稳定表达必不可少的^[33], HIF1- α 最终引起靶分子VEGF表达增高, 促进肿瘤血管新生及转移; 用STAT3的显性负性突变体或反义寡核苷酸阻断STAT3信号通路, 可抑制VEGF表达, 还能抑制肿瘤的生长与侵袭转移^[34], 而国内研究也证实HCC组织中STAT3过激活伴随p53下调及VEGF上调, 表明: STAT3过激活后通过与HIF1- α 、VEGF、p53等共同协调, 在HCC发展、转移过程中发挥作用^[16]。但另有研究已证明STAT3与HCC瘤体大小、病理分级、肿瘤分化程度、TNM分期无关^[35], 因而STAT3是否与HCC的发展、转移有关可能还需要进一步的研究证实。

4 STAT3与HCC的治疗

大量研究已证实STAT3参与HCC的发生、发展及转移, 已成为为HCC治疗新的靶点。目前研究方向为: (1)针对STAT3采用基因技术治疗HCC; (2)利用天然或人工合成JAK/STAT3、SOCS/STAT3信号通路抑制剂、干扰剂。并已取得了重大的进展。

4.1 RNA干扰及反义寡核苷酸 siRNA(small interfering RNAs)是一种短片段双链RNA分子, 能够以同源互补序列的mRNA为靶目标降解特定的mRNA, 导致其相应的基因沉默, 称为RNA干扰(RNA interfering, RNAi)。近年RNA干扰作为HCC治疗的有效手段越来越被人们重视。李静等^[36]应用针对人的STAT3基因的siRNA构建表达载体Silencer3.0-H1-STAT3-siRNA-GFP, 转染人HCC细胞株SMMC7721, 结果重组质粒在mRNA及蛋白水平均可抑制STAT3基因表达。并下调STAT3相关基因survivi、VEGF基因mRNA的表达, 上调p53、caspase-3基因的mRNA表达, 对HCC细胞的增殖活性有明显抑制作用, 并可诱导HCC细胞凋亡, 细胞阻滞于G₂期。吴明彩等^[37]用人工合成并硫代修饰STAT3反义寡核苷酸, 通过脂质体转染进入HepG2 HCC细胞, 发现HepG2细胞的增殖有明显的抑制作用, 能明显诱导细胞凋亡。

4.2 酪氨酸激酶抑制剂 AG490是一种JAK酪氨酸激酶选择性抑制剂, 可以阻断JAK激酶活化, 减少STAT3的表达, 显著减弱HCC细胞的生存

■创新盘点

本文着重综述STAT3与HBV、HCV等关联导致HCC的机制, 论述STAT3在HCC的发生、发展及转移等方面的调节作用, 介绍了以STAT3作为基因靶点在HCC治疗方面的研究方向及现状。

■应用要点

尽管STAT3在HCC的发生、进展和转移的机制研究尚不够深入和全面,但STAT3作为一种癌基因,可作为HCC治疗新的靶点,为HCC的临床治疗提出新的方法。

能力,抑制MCL-1的表达从而诱导凋亡,AG490还通过下调cyclin D1、A、E和上调p21、p27、phospho-chk2而诱导HCC胞S期周期停滞^[38]。王艳春等^[39]利用AG490阻断HCC细胞STAT3通路后,免疫抑制因子VEGF、FasL、TGF- β 和IL-10等的mRNA表达减弱甚至消失,表明AG490可通过阻断STAT3通路逆转免疫抑制发挥抗肿瘤效应。Lin等^[40]在研究中发现STAT3的特定抑制剂NSC74859,可明显抑制IL-6/STAT3通路,同时灭活TGF- β ,使HCC细胞对TGF- β 失去反应,把Huh-7 HCC细胞移植到裸鼠身上形成肿瘤,用NSC74859治疗后肿瘤生长明显受到抑制。

4.3 其他抑制剂 其他许多STAT3相关的信号元件或通路的抑制药物在HCC中研究尚少,具体机制尚不明确,但研究表明,他们有望成为HCC治疗的新希望。日本学者Li等^[41]从胡芦巴中分离出一种甾体皂甙,薯蓣皂素,可以调节STAT3信号通路。薯蓣皂素可抑制STAT3活化,而对STAT5无影响,而且STAT3活化时牵涉的c-Src、JAK1、JAK2的激活也受到抑制。过钒酸钠能逆转薯蓣皂素对STAT3的下调。还发现薯蓣皂素诱导Src同源性二磷酸酶2(src homology 2 phosphatase 2, H-PTP2)的表达,可抑制STAT3激活,同时,薯蓣皂素下调各种STAT3下游基因产物的表达,抑制细胞增殖,强化紫杉醇和阿霉素对HCC细胞的促凋亡作用。薯蓣皂素作为一种新型的STAT3活化通路阻断剂,在HCC治疗中具有潜在价值。天然化合物水垂盆草提取物能抑制HepG2 HCC细胞细胞生长,引起P-STAT3蛋白表达明显下降,Bcl-1和VEGF的mRNA表达也下调,对HCC有阻止和抑制作用^[42]。

STAT3负调节因子可以下调STAT3的表达,通过SOCS3负调节STAT3可以成为HCC治疗的新思路。林芳等^[43]成功构建携带SOCS3的溶瘤腺病毒AdCN3052SOCS3,该病毒感染多种肿瘤细胞后,均能特异性扩增,同时表达功能正常的SOCS3蛋白,从而抑制STAT3磷酸化,引起肿瘤细胞的明显凋亡,具有抗肿瘤的功能。

5 结论

大量证据证实STAT3参与了HCC的发生、进展和转移,通过直接或间接阻断STAT3途径来治疗HCC在理论上已取得了很大进展,在实验中已经取得可喜的成果,但其可行性及疗效需要进一步通过动物及临床实验来证实。由于STAT3信号传导途径的复杂性,且HCC的发生、发展是

由多因素、多基因参与,病理过程复杂,目前仍有许多问题有待阐明,如在HCC发生、发展和转移过程中,STAT3是否还与其他基因相互作用、通过何种方式或途径相互作用、是否其他的STAT家族成员也发挥作用、通过何种机制、在复杂的信号传导通路中如何与上下游的因子发生联系、怎样进一步利用STAT3为靶点治疗HCC等问题都有待于进一步研究。

6 参考文献

- 1 Zhang Y, Turkson J, Carter-Su C, Smithgall T, Levitzki A, Kraker A, Krolewski JJ, Medveczky P, Jove R. Activation of Stat3 in v-Src-transformed fibroblasts requires cooperation of Jak1 kinase activity. *J Biol Chem* 2000; 275: 24935-24944
- 2 Turkson J, Jove R. STAT proteins: novel molecular targets for cancer drug discovery. *Oncogene* 2000; 19: 6613-6626
- 3 Bowman T, Garcia R, Turkson J, Jove R. STATs in oncogenesis. *Oncogene* 2000; 19: 2474-2488
- 4 Bowman T, Broome MA, Sinibaldi D, Wharton W, Pledger WJ, Sedivy JM, Irby R, Yeatman T, Courtneidge SA, Jove R. Stat3-mediated Myc expression is required for Src transformation and PDGF-induced mitogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 7319-7324
- 5 Epling-Burnette PK, Zhong B, Bai F, Jiang K, Bailey RD, Garcia R, Jove R, Djeu JY, Loughran TP Jr, Wei S. Cooperative regulation of Mcl-1 by Janus kinase/stat and phosphatidylinositol 3-kinase contribute to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-delayed apoptosis in human neutrophils. *J Immunol* 2001; 166: 7486-7495
- 6 Gong W, Wang L, Yao JC, Ajani JA, Wei D, Aldape KD, Xie K, Sawaya R, Huang S. Expression of activated signal transducer and activator of transcription 3 predicts expression of vascular endothelial growth factor in and angiogenic phenotype of human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1386-1393
- 7 Fu AK, Fu WY, Ng AK, Chien WW, Ng YP, Wang JH, Ip NY. Cyclin-dependent kinase 5 phosphorylates signal transducer and activator of transcription 3 and regulates its transcriptional activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 6728-6733
- 8 Abe K, Hirai M, Mizuno K, Higashi N, Sekimoto T, Miki T, Hirano T, Nakajima K. The YXXQ motif in gp 130 is crucial for STAT3 phosphorylation at Ser727 through an H7-sensitive kinase pathway. *Oncogene* 2001; 20: 3464-3674
- 9 Lo RK, Cheung H, Wong YH. Constitutively active Galphal6 stimulates STAT3 via a c-Src/JAK- and ERK-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2003; 278: 52154-52165
- 10 Chen W, Daines MO, Khurana Hershey GK. Turning off signal transducer and activator of transcription (STAT): the negative regulation of STAT signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 476-489; quiz 490
- 11 Feng DY, Zheng H, Tan Y, Cheng RX. Effect of phosphorylation of MAPK and Stat3 and expression of c-fos and c-jun proteins on hepatocarcinogenesis and their clinical significance. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 33-36
- 12 Desrivieres S, Kunz C, Barash I, Vafaizadeh V,

- Borghouts C, Groner B. The biological functions of the versatile transcription factors STAT3 and STAT5 and new strategies for their targeted inhibition. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2006; 11: 75-87
- 13 Niu G, Wright KL, Ma Y, Wright GM, Huang M, Irby R, Briggs J, Karras J, Cress WD, Pardoll D, Jove R, Chen J, Yu H. Role of Stat3 in regulating p53 expression and function. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 7432-7440
- 14 Sun X, Zhang J, Wang L, Tian Z. Growth inhibition of human hepatocellular carcinoma cells by blocking STAT3 activation with decoy-ODN. *Cancer Lett* 2008; 262: 201-213
- 15 Yu XT, Zhu SN, Xu ZD, Hu XQ, Zhu TF, Chen JQ, Lu SL. Roles of EGFR-Stat3 signal pathway in carcinogenesis of experimental hepatoma in rats. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 145-152
- 16 李静, 朴云峰, 丁百静, 祝尔健, 王凯, 唐彤宇. STAT3基因在原发性肝癌组织中的表达及意义. 临床肝胆病杂志 2007; 23: 442-444
- 17 Niwa Y, Kanda H, Shikauchi Y, Saiura A, Matsubara K, Kitagawa T, Yamamoto J, Kubo T, Yoshikawa H. Methylation silencing of SOCS-3 promotes cell growth and migration by enhancing JAK/STAT and FAK signalings in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2005; 24: 6406-6417
- 18 Ogata H, Chinen T, Yoshida T, Kinjo I, Takaesu G, Shiraishi H, Iida M, Kobayashi T, Yoshimura A. Loss of SOCS3 in the liver promotes fibrosis by enhancing STAT3-mediated TGF-beta1 production. *Oncogene* 2006; 25: 2520-2530
- 19 Yoshikawa H, Matsubara K, Qian GS, Jackson P, Groopman JD, Manning JE, Harris CC, Herman JG. SOCS-1, a negative regulator of the JAK/STAT pathway, is silenced by methylation in human hepatocellular carcinoma and shows growth-suppression activity. *Nat Genet* 2001; 28: 29-35
- 20 Bagnyukova TV, Tryndyak VP, Muskhelishvili L, Ross SA, Beland FA, Pogribny IP. Epigenetic downregulation of the suppressor of cytokine signaling 1 (Socs1) gene is associated with the STAT3 activation and development of hepatocellular carcinoma induced by methyl-deficiency in rats. *Cell Cycle* 2008; 7: 3202-3210
- 21 Waris G, Siddiqui A. Interaction between STAT-3 and HNF-3 leads to the activation of liver-specific hepatitis B virus enhancer 1 function. *J Virol* 2002; 76: 2721-2729
- 22 Kim JS, Rho B, Lee TH, Lee JM, Kim SJ, Park JH. The interaction of hepatitis B virus X protein and protein phosphatase type 2 Calpha and its effect on IL-6. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 253-258
- 23 Bock CT, Toan NL, Koeberlein B, Song le H, Chin R, Zentgraf H, Kandolf R, Torresi J. Subcellular mislocalization of mutant hepatitis B X proteins contributes to modulation of STAT/SOCS signaling in hepatocellular carcinoma. *Intervirology* 2008; 51: 432-443
- 24 Koeberlein B, zur Hausen A, Bektas N, Zentgraf H, Chin R, Nguyen LT, Kandolf R, Torresi J, Bock CT. Hepatitis B virus overexpresses suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3) thereby contributing to severity of inflammation in the liver. *Virus Res* 2010; 148: 51-59
- 25 Machida K, Cheng KT, Lai CK, Jeng KS, Sung VM, Lai MM. Hepatitis C virus triggers mitochondrial permeability transition with production of reactive oxygen species, leading to DNA damage and STAT3 activation. *J Virol* 2006; 80: 7199-7207
- 26 Basu A, Meyer K, Lai KK, Saito K, Di Bisceglie AM, Grosso LE, Ray RB, Ray R. Microarray analyses and molecular profiling of Stat3 signaling pathway induced by hepatitis C virus core protein in human hepatocytes. *Virology* 2006; 349: 347-358
- 27 Blindenbacher A, Duong FH, Hunziker L, Stutvoet ST, Wang X, Terracciano L, Moradpour D, Blum HE, Alonzi T, Tripodi M, La Monica N, Heim MH. Expression of hepatitis c virus proteins inhibits interferon alpha signaling in the liver of transgenic mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1465-1475
- 28 Kanda T, Steele R, Ray R, Ray RB. Hepatitis C virus core protein augments androgen receptor-mediated signaling. *J Virol* 2008; 82: 11066-11072
- 29 Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus core protein exerts an inhibitory effect on suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 gene expression. *J Hepatol* 2005; 43: 757-763
- 30 Pan Q, Wang L, Sun HC, Liu YK, Ye SL, Tang ZY. [Transcription factor activity profile of human hepatocellular carcinoma cell lines with different metastatic potentials] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2006; 14: 37-40
- 31 Yang SF, Wang SN, Wu CF, Yeh YT, Chai CY, Chunag SC, Sheen MC, Lee KT. Altered p-STAT3 (tyr705) expression is associated with histological grading and intratumour microvessel density in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 642-648
- 32 Niu G, Wright KL, Huang M, Song L, Haura E, Turkson J, Zhang S, Wang T, Sinibaldi D, Coppola D, Heller R, Ellis LM, Karras J, Bromberg J, Pardoll D, Jove R, Yu H. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene* 2002; 21: 2000-2008
- 33 Xu Q, Briggs J, Park S, Niu G, Kortylewski M, Zhang S, Gritsko T, Turkson J, Kay H, Semenza GL, Cheng JQ, Jove R, Yu H. Targeting Stat3 blocks both HIF-1 and VEGF expression induced by multiple oncogenic growth signaling pathways. *Oncogene* 2005; 24: 5552-5560
- 34 Nasimuzzaman M, Waris G, Mikolon D, Stupack DG, Siddiqui A. Hepatitis C virus stabilizes hypoxia-inducible factor 1alpha and stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor. *J Virol* 2007; 81: 10249-10257
- 35 张荣贵, 臧国庆, 汤正好, 冯洁, 余永胜. 肝细胞癌组织 SOCS1和STAT3蛋白的表达意义. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3310-3314
- 36 李静, 朴云峰, 蒋政, 丁百静. siRNA沉默STAT3基因对人肝癌细胞的抑制及对相关生长调控基因的调节. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3310-3314
- 37 吴明彩, 蒋明, 毕富勇. STAT3反义寡核苷酸对HepG2肝癌细胞增殖抑制和凋亡诱导作用. 实用医学杂志 2008; 24: 3811-3813
- 38 Fuke H, Shiraki K, Sugimoto K, Tanaka J, Beppu T, Yoneda K, Yamamoto N, Ito K, Masuya M, Takei Y. Jak inhibitor induces S phase cell-cycle arrest and augments TRAIL-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 738-744
- 39 王艳春, 黄进明, 朱明光, 常雅萍. AG490阻断肝癌细胞Stat3信号通路逆转免疫抑制的实验研究. 细胞与分子免疫学杂志 2007; 23: 1170-1171
- 40 Lin L, Amin R, Gallicano GI, Glasgow E, Jogunoori W, Jessup JM, Zasloff M, Marshall JL, Shetty K, Johnson

■名词解释

反义寡核苷酸: 反义寡核苷酸通常指进行了某些化学修饰的短链核酸(约15-25个核苷酸组成), 它的碱基顺序排列与特定的靶标RNA序列互补, 进入细胞后可按照Watson-Crick碱基互补配对的原则与靶标序列形成双链结构. 反义寡核苷酸与靶标基因的RNA结合后可通过各种不同的机制影响靶标基因的表达. 可用于基因沉默, 是一种研究基因功能的重要工具. 大多数药物属于靶标基因(或疾病基因)的抑制剂, 因此反义寡核苷酸模拟了药物的作用, 反义寡核苷酸可以被进一步开发成为反义寡核苷酸药物.

■同行评价

本文论述层次清楚, 内容比较全面, 对于进一步探索HCC的发生机制, 寻求HCC治疗的新途径具有一定的启发作用。

- L, Mishra L, He AR. The STAT3 inhibitor NSC 74859 is effective in hepatocellular cancers with disrupted TGF-beta signaling. *Oncogene* 2009; 28: 961-972
- 41 Li F, Fernandez PP, Rajendran P, Hui KM, Sethi G. Diosgenin, a steroidal saponin, inhibits STAT3 signaling pathway leading to suppression of proliferation and chemosensitization of human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett* 2010; 292: 197-207
- 42 Huang D, Zhang W, Huang D, Wu J. Antitumor activity of the aqueous extract from *Sedum sarmentosum* Bunge in vitro. *Cancer Biother Radiopharm* 2010; 25: 81-88
- 43 林芳, 崔强, 钱程, 携带SOCS3基因的溶瘤腺病毒的构建及体外抗肿瘤活性的研究. *浙江理工大学学报* 2008; 25: 106-112

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

●消息●

2008 年内科学类期刊总被引频次和影响因子排序

代码	期刊名称	总被引频次			影响因子		
		数值	学科排名	离均差率	数值	学科排名	离均差率
1170	JOURNAL OF GERIATRIC CARDIOLOGY	7	41	-0.99	0.043	41	-0.92
G275	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	5432	1	3.71	0.792	6	0.52
G803	肝脏	586	25	-0.49	0.594	11	0.14
G938	国际呼吸杂志	645	22	-0.44	0.294	34	-0.43
G415	国际内分泌代谢杂志	663	20	-0.43	0.379	28	-0.27
G501	临床肝胆病杂志	582	27	-0.50	0.441	22	-0.15
G658	临床荟萃	1709	8	0.48	0.356	32	-0.32
G257	临床内科杂志	875	16	-0.24	0.412	24	-0.21
G855	临床消化病杂志	314	32	-0.73	0.294	34	-0.43
G261	临床心血管病杂志	836	17	-0.28	0.371	29	-0.29
G293	临床血液学杂志	408	31	-0.65	0.329	33	-0.37
G491	岭南心血管病杂志	161	39	-0.86	0.158	40	-0.70
G662	内科急危重症杂志	308	34	-0.73	0.279	36	-0.46
G523	内科理论与实践	34	40	-0.97	0.171	39	-0.67
G746	实用肝病杂志	312	33	-0.73	0.562	14	0.08
G190	世界华人消化杂志	2480	6	1.15	0.547	17	0.05
G800	胃肠病学	619	23	-0.46	0.621	10	0.19
G326	胃肠病学和肝病学杂志	580	28	-0.50	0.415	23	-0.20
G083	心肺血管病杂志	246	37	-0.79	0.361	31	-0.31
G419	心血管病学进展	585	26	-0.49	0.410	25	-0.21
G260	心脏杂志	553	29	-0.52	0.406	26	-0.22
G610	胰腺病学	268	35	-0.77	0.366	30	-0.30
G234	中国动脉硬化杂志	934	15	-0.19	0.557	16	0.07
G267	中国实用内科杂志	2309	7	1.00	0.487	20	-0.06
G211	中国糖尿病杂志	1567	11	0.36	0.570	13	0.10
G380	中国心血管杂志	256	36	-0.78	0.225	37	-0.57
G203	中国心脏起搏与心电生理杂志	657	21	-0.43	0.562	14	0.08
G633	中国血液净化	680	19	-0.41	0.546	18	0.05
G119	中国循环杂志	694	18	-0.40	0.406	26	-0.22
G231	中华肝病杂志	3283	4	1.84	1.119	2	1.15
G235	中华高血压杂志	1168	14	0.01	0.730	8	0.40
G639	中华老年多器官疾病杂志	166	38	-0.86	0.207	38	-0.60
G876	中华老年心脑血管病杂志	588	24	-0.49	0.442	21	-0.15
G155	中华内分泌代谢杂志	1612	10	0.40	0.897	5	0.73
G156	中华内科杂志	3484	3	2.02	0.788	7	0.52
G161	中华肾脏病杂志	1643	9	0.42	1.068	3	1.05
G285	中华消化内镜杂志	1314	13	0.14	0.578	12	0.11
G168	中华消化杂志	2571	5	1.23	1.025	4	0.97
G892	中华心率失常学杂志	494	30	-0.57	0.657	9	0.26
G170	中华心血管病杂志	4186	2	2.63	1.375	1	1.64
G172	中华血液学杂志	1501	12	0.30	0.489	19	-0.06
	平均值	1154			0.520		

以上数据摘自2009年版《中国科技期刊引证报告》(核心版). 科学技术文献出版社, 177-178.