

STAT3信号通路在胃肠道肿瘤发生发展中的作用

蔡琴伟, 黄缘

■背景资料

STAT3在胃癌及结肠直肠癌中的表达异常增高, 而且与肿瘤的分化程度、临床分期、淋巴结与器官转移、远期存活率等密切相关。STAT3在胃肠道肿瘤中的作用机制值得探讨。

蔡琴伟, 黄缘, 南昌大学第二附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

作者贡献分布: 此课题由黄缘设计; 文献收集与论文写作由蔡琴伟完成; 黄缘审校。

通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室。

huang9815@yahoo.com

电话: 0791-6292163

收稿日期: 2011-06-09 修回日期: 2011-07-28

接受日期: 2011-08-05 在线出版日期: 2011-08-08

Role of STAT3 in the development and progression of gastroenteric tumors

Qin-Wei Cai, Yuan Huang

Qin-Wei Cai, Yuan Huang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Professor Yuan Huang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. huang9815@yahoo.com

Received: 2011-06-09 Revised: 2011-07-28

Accepted: 2011-08-05 Published online: 2011-08-08

Abstract

STAT3 is a member of the signal transducers and activators of transcription (STATs) family of proteins. Cytoplasmic STAT3 is phosphorylated by JAK to form STAT3-STAT3 dimers. After dimerization, the dimers translocate to the nucleus, where they bind to specific DNA response elements in the promoters of target genes to regulate the transcription of these genes. Recently it has been found that STAT3 plays a significant role in gastroenteric tumorigenesis, especially gastric cancer and colorectal carcinoma. STAT3 regulates the expression of genes that mediate survival & anti-apoptosis (Bcl-2, survivin, cyclin D1), invasion & metastasis (matrix metalloproteinases), and angiogenesis (vascular endothelial growth factor). Multiple mechanisms are involved in regulating the STAT3 signaling pathway. Two major groups of direct negative modulators of STAT3 signaling are the suppressors of cytokine signaling (SOCS) and the protein inhibitors of activated STATs (PIAS). STAT3 inhibitors are promising agents for the therapy

of gastroenteric tumors.

Key Words: Signal transducer and activator of transcription 3; Gastroenteric tumors; Invasion; Metastasis; Angiogenesis

Cai QW, Huang Y. Role of STAT3 in the development and progression of gastroenteric tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(22): 2334-2339

摘要

STAT3是转录因子STAT家族中的一员, 经JAK磷酸化, 成为其活性形式-pSTAT3(Tyr705), 并形成二聚体从细胞质转移至细胞核, 与目的基因的启动子结合, 促进目的基因的表达。近年来STAT3在胃肠道恶性肿瘤的作用越来越受到关注, STAT3通过调控Bcl-2、survivin、MMP、VEGF等蛋白的过度表达, 在细胞增殖与抗凋亡、肿瘤浸润与转移、肿瘤血管生成等方面促进胃肠道肿瘤的发生和发展。STAT3同样受到负反馈的调节, 如SOCS、PIAS等, STAT3活性的抑制剂在治疗胃肠道肿瘤方面发挥越来越重要的作用。

关键字: 信号传导与转录活化因子3; 胃肠道肿瘤; 浸润; 转移; 血管生成

蔡琴伟, 黄缘. STAT3信号通路在胃肠道肿瘤发生发展中的作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19(22): 2334-2339

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2334.asp>

0 引言

胃癌、结肠直肠癌均是人类常见的恶性肿瘤, 其中, 胃癌居全球癌症死亡率的第2位。大量实验发现在胃肠道肿瘤中存在信号传导与转录活化因子的异常活化。信号传导与转录活化因子(signal transducers and activators transcription, STAT)家族是存在于真核生物细胞质中的转录因子家族中的一员, 迄今由7个成员组成, 分别为STAT-1, -2, -3, -4, -5A, -5B, -6^[1]。

1 结构及分类

1.1 STAT的结构 7种STAT蛋白均具有保守的

■同行评议者

王振宇, 教授, 中国医科大学附属第一医院肿瘤外科; 宋军, 副教授, 武汉协和医院消化科

区域: DNA结合区、Src同源区2(Src homology region 2, SH2)以及关键的酪氨酸残基位点, 每个区域使STAT具有相应的特异性功能^[2]. 当一些细胞因子、生长因子、激素等与细胞膜的相应受体结合后, 磷酸化Janus酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK), STAT在活化的JAK作用下酪氨酸残基发生磷酸化并与另一个STAT单体的SH2区域可逆性结合, 形成二聚体移位至细胞核, 在核内其DNA结合区与特异的DNA结合, 促进特异基因的表达, 进而发挥调控细胞分化、增殖等生物学作用^[1].

参与STAT的活化的上游信号分子除了上述JAK外, 还有一些具有内生性酪氨酸激酶活性的细胞因子膜受体, 如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和血小板生长因子受体(platelet growth factor receptor, PGFR), 当这些膜受体与相应的细胞因子结合后直接活化STAT; 以及细胞质内的激酶(如Src和Abl), 可直接磷酸化STAT的酪氨酸残基^[3].

在正常细胞中, STAT的活化仅维持数分钟至数小时, 是一个非常短暂的过程; 但在肿瘤细胞内, 因生长因子、细胞因子的失调, STAT的酪氨酸残基持续磷酸化, 使活化的STAT处于异常升高的水平^[4].

2.2 Stat的分类 STAT蛋白(即Stat)可分为2大类: 一类是Stat2、Stat4和Stat6, 可被一小部分细胞因子活化, 仅在T淋巴细胞发育和干扰素(interferon, IFN) γ 信号途径中发挥部分作用; 另一类是Stat1、Stat3和Stat5, 可通过一系列的受体在不同组织中活化, 分别参与IFN信号途径、乳腺发育、生长激素应答以及胚胎生成等过程. STAT蛋白的结构性活化存在于广泛的人类细胞系和原发性肿瘤中, 包括血液系统恶性肿瘤(如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤)和实体瘤(如乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌等). 其中Stat3和Stat5与肿瘤生成的关系最密切^[5].

2 STAT3的结构及活性形式

2.1 STAT3的结构 人类编码STAT3的基因位于染色体17q21, 全长7.52 kb, 转录的mRNA由4 978 bp组成, 编码包含770个氨基酸序列的开放读码框, 其中酪氨酸残基位于第705位, 此外, 在725位尚有丝氨酸残基位点. STAT3最早以“DNA连接因子”被称为“急性期反应蛋白(acute-phase response factor, APRF)”, 是因由白介素-6

(interleukin-6, IL-6)刺激下的肝细胞中, 发现该“DNA连接因子”选择性结合“急性期基因”启动子中的IL-6敏感元件, 从而促进急性期基因的表达, 故将其命名为APRF^[6]. 后来发现在表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等的刺激下, 这种DNA连接因子的作用同样会出现, 因此这类将细胞外信号传导至细胞核内、具有转录基因的活化并且信号通路中有第二信使参与的因子称为信号传导与转录活化因子^[7], 上述的DNA连接因子即归类为STAT3.

2.2 STAT3的活性形式 多种致癌物、放射线、病毒、生长因子、原癌基因、细胞因子等与细胞膜表面的相应受体结合后, 活化细胞内的JAK, 促使STAT3第705位酪氨酸发生磷酸化, 即pSTAT3(Tyr705), 磷酸化的酪氨酸与另一单体STAT3的SH2区域可逆性结合形成STAT3同源二聚体, 获得移位至细胞核的能力, 在细胞核内作为转录因子与促进的基因转录, 调控肿瘤的细胞周期进展(cyclin D1, c-Myc)、抑制细胞凋亡[B细胞淋巴细胞性白血病原癌基因(B-cell lymphocytic-leukaemia pro-oncogene, Bcl)、Bcl-xL、mcl-1、survivin]、降解细胞外基质[基质金属酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族]、血管生成[血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)]等^[8-10]. pSTAT3(Tyr705)虽然为STAT3的活性形式, 但也有文献认为非磷酸化STAT3(UP-STAT3)蛋白在浸润性结直肠癌中的表达与pSTAT3的表达均显著增加, 且与Bcl-xL、survivin的高水平表达及淋巴结转移状况等显著相关^[10]. UP-STAT3发挥作用的机制, 可能与UP-STAT3也可以形成二聚体进入细胞核参与目的基因转录过程, 或者UP-STAT3能够通过与其他转录因子(如核因子NF- κ B)结合的形式进入细胞核促进目的基因转录等原因有关^[11-13].

3 STAT3的促进肿瘤生成与发展的作用

3.1 STAT3与胃肠道肿瘤细胞的增殖和抗凋亡 肿瘤细胞的生长和增殖与细胞内凋亡-抗凋亡系统的失衡和细胞周期的异常调控密切相关. 细胞的程序性死亡主要依赖于线粒体途径(mitochondrial pathway), 即应激信号导致线粒体膜的渗透性发生改变, 细胞色素C从线粒体膜间隙释放, 继而活化半胱天冬酶caspase的蛋白水解级联反应, 细胞降解, 即凋亡^[14]. B细胞淋巴细胞性白血病原癌基因(B-cell lymphocytic-leukaemia

■研究前沿

研究JAK/STAT3信号通路的抑制剂是目前的研究热点, CYT387、6B10为JAK抑制剂, SOCS、PIAS为STAT3抑制剂, 分别对肿瘤的生长、增殖及浸润发挥抑制作用.

■相关报道

Deng等的实验认为STAT3通过促进Bcl-2、survivin的异常表达,影响胃癌的淋巴结转移、不良预后等因素。

pro-oncogene, Bcl)^[15]-2家族(包括Bcl-xL)的前凋亡蛋白和抗凋亡蛋白之间的动态变化在线粒体途径中发挥中心性的作用。Bcl-xL是线粒体的膜蛋白,在不同刺激下调控线粒体的电压与渗透性的内环境稳定,维持线粒体外膜的完整,从而促进细胞的存活(cell survival);其过量表达导致存活的细胞显著增加^[16,17]。STAT3一方面通过诱导Bcl-2和Bcl-xL的表达直接抑制肿瘤细胞凋亡,另一方面通过IL-6、IL-10等细胞因子的作用间接诱导Bcl-xL的表达阻断肿瘤细胞凋亡^[4,18,19]。存活素(survivin)是一种兼具拮抗细胞凋亡和促进细胞有丝分裂功能的物质^[20],STAT3可通过IL-11促使survivin的表达上调^[21]。

细胞周期的精确控制依赖于特异的细胞周期蛋白(cyclin)/细胞周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)复合物在细胞周期特定点的形成与活化,已经发现大量的恶性肿瘤中调控细胞周期的蛋白存在表达水平的改变^[22]。G₁期至S期细胞周期控制蛋白cyclin D1的过度表达,与STAT3促进cyclin D1启动子的转录密切相关^[23]。

在结直肠癌中STAT3与survivin、Bcl-xL及cyclin D1在mRNA和蛋白表达水平呈显著性正相关,两者与浸润性结直肠癌的淋巴结转移状况也显著相关^[10]。在胃癌组织中同样观察到STAT3(或pSTAT3)与Bcl-2、survivin的高水平表达存在显著性意义,且与淋巴结状况、不良预后显著相关^[24]。

3.2 STAT3与胃肠道肿瘤的浸润和转移 肿瘤的浸润和转移很大程度上依赖于基底膜(base membrane, BM)和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的蛋白水解作用,MMP即是一群具有蛋白裂解酶活性的家族,参与降解ECM和BM,导致肿瘤细胞播散,创造合适的周围环境从而启动和维持肿瘤细胞的生长^[25]。

MMP家族目前有24位成员组成,具有保守的基因结构和酶结构,因其活性位点需要与Zn²⁺、Ca²⁺等金属离子而得名^[26,27]。MMP按作用底物的特异性及在细胞内的位置进行分类^[28]:(1)胶原蛋白酶(collagenase),如MMP-1、MM-8、MMP-13、MMP-18;(2)明胶酶(gelatinase),如MMP-2、MMP-9;(3)间充质溶解素(stromelysin),如MMP-3、MMP-10、MMP-11;(4)基质溶解因子(matrilysin),如MMP-7、MMP-26;(5)膜型MMP(membrane-type MMP, MT-MMP),如MMP-14、MMP-15、MMP-16、MMP-24、

MMP-17、MMP-25;其他类型,如MMP-12、MMP-19、MMP-20、MMP-21、MMP-23、MMP-27、MMP-28。

MMP通过激活无活性前体的方式精确发挥蛋白水解作用,并由内源性抑制剂阻断其活性,主要为金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)。TIMP目前有4种:TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4^[28]。4种TIMP对不同MMP的亲合力存在差异性,不同的TIMP对MMP有重叠作用^[29,30]。

MMP在正常细胞内可低表达,调控正常的生理功能,由细胞内释放至胞外或与细胞膜结合水解ECM^[31]。在结肠直肠癌中,主要是MMP-1、-2、-3、-7及-9的表达水平明显增加,其表达水平与远处器官转移、低分化、Dukes分期及不良预后密切相关^[27,32,33]。此外CRCs细胞中pSTAT3在另一种转录因子-活化剂蛋白-1(the activator protein-1, AP-1)的共同作用下STAT3对MMP-1启动子的基因转录明显增加^[4,34]。MMP-2与MMP-9在胃癌中因在分解蛋白、溶解细胞周围的趋化因子等方面发挥作用表达明显增加,从而可作为胃癌预后的指标^[35]。MMP-7在胃癌中高表达,主要与STAT3通过促进MMP-7启动子的表达、调控MMP-7的转录水平有关^[36-38]。胃癌组织及胃癌细胞中均可观察STAT3与下游分子MMP-9、MMP-10的表达水平增高^[39]。

3.3 STAT3与胃肠道肿瘤的血管生成 血管生成(angiogenesis)即预成(pre-existing)血管发育为新生血管,是肿瘤生长和转移的基本过程,包括内皮细胞增殖、选择性降解基底膜和ECM及内皮细胞移植等^[40,41]。在已经明确的血管生成的因素中,VEGF是最突出的内皮细胞有丝分裂原之一,VEGF数量的增加与瘤内微血管密度及恶性肿瘤的不良预后相关联^[42]。VEGF在肿瘤血管生成中是最具潜质和特殊性的因子^[43]。已证实STAT3与VEGF启动子的转录有关,也明确了VEGF是STAT3直接的目的基因^[40]。VEGF在STAT3的介导下诱导内皮细胞的Bcl-2的产生,使内皮细胞的凋亡受到抑制^[44]。胃癌和结肠癌中pSTAT3与VEGF均高水平表达^[43,45]。Zhu等^[46]发现胃癌细胞中经STAT3途径VEGF表达明显上调。也有研究认为植物类固醇木苦甾酮(guggulsterone)通过阻断STAT3和VEGF的表达抑制血管生成和肿瘤浸润,从而对结肠癌有一定的治疗作用^[47]。

3.4 STAT3的调控 STAT3在促进肿瘤发生发展

的同时, 仍然接受很多负反馈机制的调控, 其中细胞因子信号抑制物-1(suppressor of cytokine signaling-1, SOCS-1)是STAT3促进表达的基因之一, 包含SH2区域可与JAK结合从而阻断STAT的活化^[24,48], 因此成为直接调控JAK/STAT信号通路中的众多机制中的主要机制之一, 另一种主要的信号通路分子是活化STAT的蛋白抑制剂(the protein inhibitors of activated STATs, PIAS)^[49]. PIAS-1可与STAT3二聚体结合, 阻断该二聚体与DNA连接的活性^[50]. 也有报道认为PIAS-3能与STAT3结合并阻断STAT3与DNA的连接活性, 具有抑制其转录目的基因的功能^[51]. 这些阻断STAT3活性(尤其阻断STAT3二聚体形成)的抑制剂, 将在治疗胃肠道肿瘤方面发挥重要作用.

4 结论

STAT经细胞因子信号途径, 调控相应蛋白的基因表达, 操纵细胞生长、分化、存活、发育, 但在大量肿瘤中发现了STAT的异常活化, 尤其是STAT3的异常活化现象. 在胃肠道肿瘤中异常升高的STAT3与Bcl-2家族、survivin、cyclin D1、MMP家族、VEGF等显著增加的表达水平密切相关, 参与肿瘤细胞的细胞周期进展、凋亡抑制、ECM的降解、瘤内血管生成等方面的调控, 促进胃肠道肿瘤的生长、增殖、浸润及转移. 而STAT3活性抑制剂可直接阻断STAT3与目的基因DNA连接的活性, 为胃肠道肿瘤的治疗提供新的思路.

5 参考文献

- Darnell JE. STATs and gene regulation. *Science* 1997; 277: 1630-1635
- Takeda K, Akira S. STAT family of transcription factors in cytokine-mediated biological responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000; 11: 199-207
- Lin Q, Lai R, Chirieac LR, Li C, Thomazy VA, Grammatikakis I, Rassidakis GZ, Zhang W, Fujio Y, Kunisada K, Hamilton SR, Amin HM. Constitutive activation of JAK3/STAT3 in colon carcinoma tumors and cell lines: inhibition of JAK3/STAT3 signaling induces apoptosis and cell cycle arrest of colon carcinoma cells. *Am J Pathol* 2005; 167: 969-980
- Bromberg J, Darnell JE. The role of STATs in transcriptional control and their impact on cellular function. *Oncogene* 2000; 19: 2468-2473
- Calò V, Migliavacca M, Bazan V, Macaluso M, Buscemi M, Gebbia N, Russo A. STAT proteins: from normal control of cellular events to tumorigenesis. *J Cell Physiol* 2003; 197: 157-168
- Akira S, Nishio Y, Inoue M, Wang XJ, Wei S, Matsusaka T, Yoshida K, Sudo T, Naruto M, Kishimoto T. Molecular cloning of APRF, a novel IFN-stimulated gene factor 3 p91-related transcription factor involved in the gp130-mediated signaling pathway. *Cell* 1994; 77: 63-71
- Lim CP, Cao X. Structure, function, and regulation of STAT proteins. *Mol Biosyst* 2006; 2: 536-550
- Aggarwal BB, Kunnumakkara AB, Harikumar KB, Gupta SR, Tharakan ST, Koca C, Dey S, Sung B. Signal transducer and activator of transcription-3, inflammation, and cancer: how intimate is the relationship?. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1171: 59-76
- Tsareva SA, Wagner S, Müller A, Corvinus F, Friedrich K. Cell-cell contacts induce STAT3 activity in colon carcinoma cells through an autocrine stimulation loop. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 857-863
- Lassmann S, Schuster I, Walch A, Göbel H, Jütting U, Makowiec F, Hopt U, Werner M. STAT3 mRNA and protein expression in colorectal cancer: effects on STAT3-inducible targets linked to cell survival and proliferation. *J Clin Pathol* 2007; 60: 173-179
- Braunstein J, Brutsaert S, Olson R, Schindler C. STATs dimerize in the absence of phosphorylation. *J Biol Chem* 2003; 278: 34133-34140
- Yang J, Liao X, Agarwal MK, Barnes L, Auron PE, Stark GR. Unphosphorylated STAT3 accumulates in response to IL-6 and activates transcription by binding to NFκappaB. *Genes Dev* 2007; 21: 1396-1408
- Yang J, Stark GR. Roles of unphosphorylated STATs in signaling. *Cell Res* 2008; 18: 443-451
- Spierings D, McStay G, Saleh M, Bender C, Chipuk J, Maurer U, Green DR. Connected to death: the (unexpurgated) mitochondrial pathway of apoptosis. *Science* 2005; 310: 66-67
- Krishna S, Low IC, Pervaiz S. Regulation of mitochondrial metabolism: yet another facet in the biology of the oncoprotein Bcl-2. *Biochem J* 2011; 435: 545-551
- Llambi F, Green DR. Apoptosis and oncogenesis: give and take in the BCL-2 family. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21: 12-20
- Zhang YL, Pang LQ, Wu Y, Wang XY, Wang CQ, Fan Y. Significance of Bcl-xL in human colon carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3069-3073
- Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM, Turkson J, Levitzki A, Savino R, Ciliberto G, Moscinski L, Fernández-Luna JL, Nuñez G, Dalton WS, Jove R. Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells. *Immunity* 1999; 10: 105-115
- Chapman RS, Lourenco PC, Tonner E, Flint DJ, Selbert S, Takeda K, Akira S, Clarke AR, Watson CJ. Suppression of epithelial apoptosis and delayed mammary gland involution in mice with a conditional knockout of Stat3. *Genes Dev* 1999; 13: 2604-2616
- Altieri DC. The molecular basis and potential role of survivin in cancer diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 542-547
- Mahboubi K, Li F, Plescia J, Kirkiles-Smith NC, Mesri M, Du Y, Carroll JM, Elias JA, Altieri DC, Pober JS. Interleukin-11 up-regulates survivin expression in endothelial cells through a signal transducer and activator of transcription-3 pathway. *Lab Invest*

■应用要点

STAT3对胃肠道肿瘤的增殖、浸润和转移等生物学行为具有重要作用, 因此, 直接抑制STAT3活性的物质(如SOCS、PIAS)对胃肠道肿瘤的治疗将提供新的方向.

■同行评价

本文综述了STAT3信号通路在胃肠肿瘤发生发展中的作用及意义,对机制阐述详尽,内容条理清楚,重点突出,简明易懂,丰富了该领域的知识,对消化科医师深入开展这方面的研究有重要指导作用。

- 2001; 81: 327-334
- 22 Bowman T, Garcia R, Turkson J, Jove R. STATs in oncogenesis. *Oncogene* 2000; 19: 2474-2488
- 23 Masuda M, Suzui M, Yasumatu R, Nakashima T, Kuratomi Y, Azuma K, Tomita K, Komiyama S, Weinstein IB. Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with cyclin D1 overexpression and may provide a novel prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 3351-3355
- 24 Deng JY, Sun D, Liu XY, Pan Y, Liang H. STAT-3 correlates with lymph node metastasis and cell survival in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5380-5387
- 25 Tsareva SA, Moriggl R, Corvinus FM, Wiederanders B, Schütz A, Kovacic B, Friedrich K. Signal transducer and activator of transcription 3 activation promotes invasive growth of colon carcinomas through matrix metalloproteinase induction. *Neoplasia* 2007; 9: 279-291
- 26 Murphy G, Nagase H. Localizing matrix metalloproteinase activities in the pericellular environment. *FEBS J* 2011; 278: 2-15
- 27 Surlin V, Ioana M, Pleșea IE. Genetic patterns of metalloproteinases and their tissular inhibitors - clinicopathologic and prognostic significance in colorectal cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52: 231-236
- 28 Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 21491-21494
- 29 Bourbonliou D, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin Cancer Biol* 2010; 20: 161-168
- 30 Brew K, Dinakarpandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1477: 267-283
- 31 Hadler-Olsen E, Fadnes B, Sylte I, Uhlin-Hansen L, Winberg JO. Regulation of matrix metalloproteinase activity in health and disease. *FEBS J* 2011; 278: 28-45
- 32 Lyall MS, Dundas SR, Curran S, Murray GI. Profiling markers of prognosis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1184-1191
- 33 Amălinei C, Căruntu ID, Giuscă SE, Bălan RA. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom J Morphol Embryol* 2010; 51: 215-228
- 34 Zugowski C, Lieder F, Müller A, Gasch J, Corvinus FM, Moriggl R, Friedrich K. STAT3 controls matrix metalloproteinase-1 expression in colon carcinoma cells by both direct and AP-1-mediated interaction with the MMP-1 promoter. *Biol Chem* 2011; 392: 449-459
- 35 Sampieri CL, de la Peña S, Ochoa-Lara M, Zenteno-Cuevas R, León-Córdoba K. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in human gastric cancer and superficial gastritis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1500-1505
- 36 Honda M, Mori M, Ueo H, Sugimachi K, Akiyoshi T. Matrix metalloproteinase-7 expression in gastric carcinoma. *Gut* 1996; 39: 444-448
- 37 Koskensalo S, Mrena J, Wiksten JP, Nordling S, Kakkola A, Hagström J, Haglund C. MMP-7 overexpression is an independent prognostic marker in gastric cancer. *Tumour Biol* 2010; 31: 149-155
- 38 Shi M, Liu D, Duan H, Han C, Wei B, Qian L, Chen C, Guo L, Hu M, Yu M, Song L, Shen B, Guo N. Catecholamine up-regulates MMP-7 expression by activating AP-1 and STAT3 in gastric cancer. *Mol Cancer* 2010; 9: 269
- 39 Lee J, Kang WK, Park JO, Park SH, Park YS, Lim HY, Kim J, Kong J, Choi MG, Sohn TS, Noh JH, Bae JM, Kim S, Lim do H, Kim KM, Park CK. Expression of activated signal transducer and activator of transcription 3 predicts poor clinical outcome in gastric adenocarcinoma. *APMIS* 2009; 117: 598-606
- 40 Chen Z, Han ZC. STAT3: a critical transcription activator in angiogenesis. *Med Res Rev* 2008; 28: 185-200
- 41 Vidal O, Soriano-Izquierdo A, Pera M, Elizalde JL, Palacín A, Castells A, Piqué JM, Volant A, Metges JP. Positive VEGF immunostaining independently predicts poor prognosis in curatively resected gastric cancer patients: results of a study assessing a panel of angiogenic markers. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1005-1014
- 42 Masuda M, Ruan HY, Ito A, Nakashima T, Toh S, Wakasaki T, Yasumatsu R, Kuratomi Y, Komune S, Weinstein IB. Signal transducers and activators of transcription 3 up-regulates vascular endothelial growth factor production and tumor angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2007; 43: 785-790
- 43 Choi JH, Ahn MJ, Park CK, Han HX, Kwon SJ, Lee YY, Kim IS. Phospho-Stat3 expression and correlation with VEGF, p53, and Bcl-2 in gastric carcinoma using tissue microarray. *APMIS* 2006; 114: 619-625
- 44 Chen SH, Murphy DA, Lassoued W, Thurston G, Feldman MD, Lee WM. Activated STAT3 is a mediator and biomarker of VEGF endothelial activation. *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 1994-2003
- 45 Morikawa T, Baba Y, Yamauchi M, Kuchiba A, Noshio K, Shima K, Tanaka N, Huttenhower C, Frank DA, Fuchs CS, Ogino S. STAT3 expression, molecular features, inflammation patterns, and prognosis in a database of 724 colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1452-1462
- 46 Zhu BH, Chen HY, Zhan WH, Wang CY, Cai SR, Wang Z, Zhang CH, He YL. (-)-Epigallocatechin-3-gallate inhibits VEGF expression induced by IL-6 via Stat3 in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2315-2325
- 47 Kim ES, Hong SY, Lee HK, Kim SW, An MJ, Kim TI, Lee KR, Kim WH, Cheon JH. Guggulsterone inhibits angiogenesis by blocking STAT3 and VEGF expression in colon cancer cells. *Oncol Rep* 2008; 20: 1321-1327
- 48 Ramadoss P, Unger-Smith NE, Lam FS, Hollenberg AN. STAT3 targets the regulatory regions of glucocorticoid genes in vivo. *Mol Endocrinol* 2009; 23: 827-837
- 49 Piessevaux J, Lavens D, Peelman F, Tavernier J. The many faces of the SOCS box. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 371-381

- 50 Coppola D, Parikh V, Boulware D, Blanck G. Substantially reduced expression of PIAS1 is associated with colon cancer development. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1287-1291
- 51 Liu LM, Yan MG, Yang DH, Sun WW, Zhang JX. PIAS3 expression in human gastric carcinoma and its adjacent non-tumor tissues. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 393-398

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原创文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章16 wk内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)