

STAT1与肿瘤关系的研究进展与展望

陈鲤群^{1, 2*} 刘国娟^{1, 2}

(¹福州大学生物科学与工程学院, 福州 350108; ²福州大学应用基因组学研究所, 福州 350108)

摘要 信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)是一类参与细胞信号转导的转录因子家族。STAT1是STATs蛋白质家族中重要成员之一, 它主要通过酪氨酸激酶信号转导与转录激活因子(Janus associated kinase-STAT, JAK-STAT)信号通路在细胞的生长、分化、增殖及凋亡等过程中发挥重要调控作用。STAT1被普遍认为是一种肿瘤抑制因子, 具有抑制细胞生长及促进凋亡的作用。该文就STAT1与肿瘤的关系研究进行综述并展望肿瘤治疗的前景。

关键词 STAT1; 肿瘤; JAK-STAT1信号通路; 凋亡

Progress and Prospect of STAT1 in Tumorigenesis

Chen Liqun^{1, 2*}, Liu Guojuan^{1, 2}

(¹College of Biological Sciences and Engineering, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China;

²Institute of Applied Genomics, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China)

Abstract The STAT (signal transducer and activator of transcription) proteins are transcription factors that mediate cytokine/growth factor signaling. STAT1 is one of the most important members of STAT protein family, which mainly plays important roles in regulating the cell growth, differentiation, proliferation and apoptosis by signaling pathway of JAK-STAT. STAT1 is widely regarded as a tumor suppressor gene because of the function of inhibiting cell growth and promoting apoptosis. This review will summarize the relationship between STAT1 and tumor, and to further propose the prospects of tumor therapy.

Keywords STAT1; tumor; signaling pathway of JAK-STAT; apoptosis

信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)蛋白质是在研究干扰素信号通路时被发现的, 能够在多种细胞类型中表达并且结合到相关DNA序列上^[1], 具有调节基因表达的作用。STAT1是STATs家族重要成员之一, 是细胞质中潜在的转录因子。大量细胞因子、生长因子与这些受体结合后, 引起与这些受体偶联的JAK激酶或内在的酪氨酸激酶激活, 从而导致一个或多个STAT分子活化。Ehret等^[1]指出, 在体内有未知数量的受体主要作用于单一的STAT分子, 同一STAT分子

由于存在于不同的细胞类型中可以诱导不同的基因表达, 表明基因的诱导表达除了需要STAT分子外还需要其他蛋白质分子的协调作用。

JAK-STAT信号通路将细胞外信号与基因表达激活联系在一起^[2], 是将细胞外信号转导到细胞核中调控基因表达的关键通路^[3]。JAK家族包含4个胞质酪氨酸激酶——JAK1-3和TYK2^[4], 这些激酶结合在细胞因子受体的跨膜区^[5], 每个分子中有7个JAK同源域(JH1-7)。其中, C-端JH1结构域有催化活性, 而N-端JH7结构域负责与受体结合, JH2结构域与

收稿日期: 2017-06-16 接受日期: 2017-09-13

国家自然科学基金(批准号: 31500616)和福建省教育厅科技一般项目(批准号: JA15093)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0591-22863805, E-mail: chenliqunair@hotmail.com

Received: June 16, 2017 Accepted: September 13, 2017

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31500616) and General Scientific Research Foundation of Fujian Educational Committee (Grant No.JA15093)

*Corresponding author. Tel: +86-591-22863805, E-mail: chenliqunair@hotmail.com

网络出版时间: 2017-12-04 16:03:11

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20171204.1603.028.html>

JH1结构域虽有高度同源性但缺乏酶活性^[3]。配体结合在受体上形成二聚体,引起JAK激酶活化,随后激活JAKs磷酸化胞内结构域^[6]。磷酸化的底物蛋白质被称为STATs^[7]。SH2结构域存在于所有的STAT分子中,SH2结构域与STAT中磷酸化的酪氨酸相互作用是形成STAT二聚体的基础^[1]。STATs蛋白质磷酸化形成同源或异源二聚体后移至细胞核,并与细胞因子诱导的基因特定元件相结合,从而激活转录^[8]。研究表明,有大量的细胞因子、生长因子通过JAK-STAT通路参与完成造血、免疫调节、增殖及凋亡等过程^[9-10]。

STATs家族包括STAT1-4、STAT5a、STAT5b、STAT6 7个成员,每个STAT都有自己的细胞因子来转导信号^[4,11]。STAT1是第一个被发现的STATs成员^[12]。STAT1的激活在细胞增殖、凋亡、自噬免疫中至关重要,过度激活或缺失会引起疾病的发生并与肿瘤的发生、发展密切相关^[13]。

1 STAT1与STATs家族

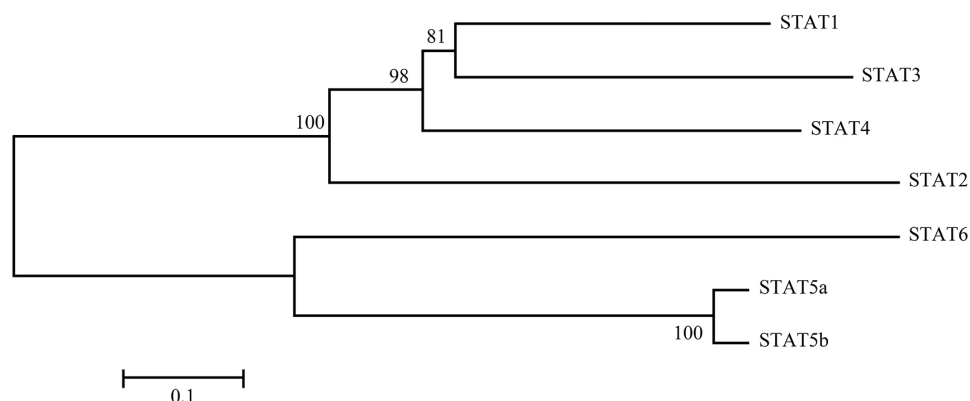
编码不同STAT蛋白质的基因位于不同的染色体上^[14],其中编码STAT1和STAT4的基因定位于1号染色体,STAT2和STAT6位于2号染色体上,STAT3、STAT5a和STAT5b定位于11号染色体上。其中,STAT1和STAT3的序列相似性高达72%,核心DNA序列的识别也十分相似甚至完全一致^[1]。STATs家族进化树见图1,且两者竞争同一受体。干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)能够抑制STAT3的激活,刺激STAT1活化。STAT1缺失的细胞中处于活化的STAT3能够替代

STAT1,使IFN- γ 依赖的基因得到转录^[1]。但是两者功能相悖,STAT1可以促进凋亡且抑制细胞增殖,STAT3反而能够促进细胞存活并增殖^[16-17]。其中,STAT3和STAT5被认为是致癌的,而STAT1被视为一种肿瘤抑制基因^[18-19],可以作为肿瘤治疗的靶点。

2 STAT1结构与功能

2.1 STAT1的结构

STAT1由750个氨基酸残基组成,分子量为91 kDa^[20]。STAT1的功能域示意图如图2,包含6个功能结构域:第1个是存在于第1-135位氨基酸残基之间的N-端区域,该区域在STATs中保守程度较高,参与蛋白质与蛋白质间相互作用,并有益于二聚体间相互作用形成STAT多聚体,使STAT-DNA结合更加稳定,增加转录活性^[21];第2个是位于第136-317位氨基酸残基coiled-coil结构域,该区域和蛋白质相互作用有关,还参与受体的结合、JAK磷酸化和核转运过程^[22];第3个是位于第318-488位氨基酸残基之间的DNA结合结构域(DNA binding domain, DBD),该区域决定了不同STAT的DNA结合特异性;第4个是位于第489-576位氨基酸残基之间连接着DNA结合结构域和SH2结构域高度保守的Linker结构域;第5个是位于第577-683位氨基酸残基之间SH2功能结构域,为STAT激活和功能发挥及STAT酪氨酸磷酸化形成二聚体所必不可少;第6个是位于第684-750位氨基酸残基之间的转录激活结构域(transcription activation domain, TAD),位于STAT分子的C-端,参与STAT转录因子与其他转录因子



STATs蛋白家族氨基酸序列经过Mega 5.0多序列比对,建立进化树可知STAT1与STAT3亲缘关系最为接近,且位于同一分支。

The amino acid sequence of the STATs was compared with the Mega 5.0, and the evolutionary tree was established to show that STAT1 and STAT3 are the closest relatives and are located in the same branch.

图1 STATs家族进化树分析

Fig.1 Phylogenetic tree analysis of STATs family

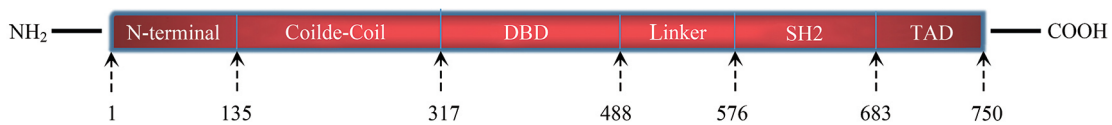


图2 STAT1功能域示意图

Fig.2 Schematic diagram of the domains of STAT1

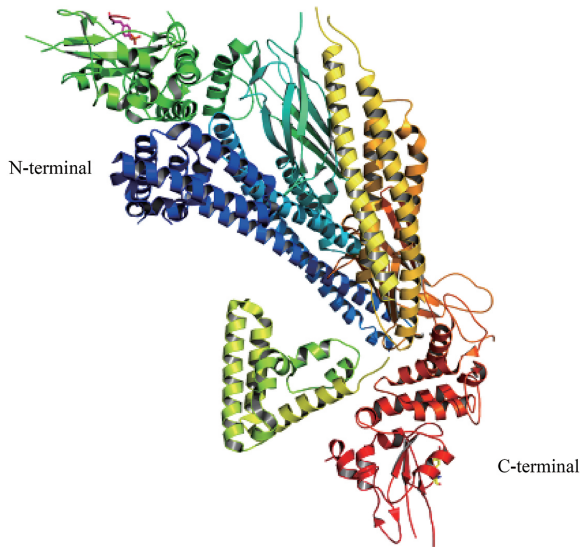


图3 STAT1三级结构示意图

Fig.3 Tertiary structure of STAT1

相互作用。PDB数据库查找STAT1的氨基酸序列，Pymol软件显示STAT1蛋白质的三级结构示意图(图3)。

2.2 JAK-STAT的信号转导通路

JAK-STAT1通路大致可分为3个基本阶段——受体的激活、信号转导以及靶基因的表达。

跨膜受体的存在使细胞能够感知到胞外环境，多肽配体和小分子配体与特定细胞表面受体的结合有高度亲和力，引起细胞以多种方式转变新陈代谢，特别是结合细胞外信号分子的受体。细胞外的信号分子通常包括细胞因子(如IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 和白细胞介素类)或生长因子(表皮生长因子、血小板衍生生长因子、生长激素和睫状神经生长因子)等。Darnell等^[2]指出有大量的证据表明，细胞表面的配体与受体相互作用的一个重要结果是引起之前处于休眠状态的基因转录激活。

STAT1的激活依赖于干扰素(IFN)。IFN分为3类：I型IFN- $\alpha/\beta/\epsilon/\kappa/\omega$ 、II型IFN- γ 、III型IFN- λ ，分别由不同的受体识别^[23]。通过对IFN- α 、IFN- γ 诱导转录的研究，已明确胞外事件与调节基因表达的信号通路可直接联系，该通路即JAK-STAT家族。它们起始于

胞外蛋白质与酪蛋白激酶相关特定受体的结合，该通路中功能已知的激酶都属于JAK家族。配体结合在细胞因子受体上使受体发生二聚化并且激活JAK激酶相关的受体，反之又使STAT1蛋白质磷酸化。

IFN- γ 主要诱导STAT1同源二聚体形成，IFN- α/β 主要诱导STAT1和STAT2异源二聚体的形成^[2,24]。IFN- γ 的刺激使得分开的两个IFN受体亚基会相互聚集。结合在受体上的两个JAK家族成员发生磷酸化而激活，在干扰素受体的参与下共同促进STAT1的富集，STAT蛋白质形成同源二聚体磷酸化后转移至细胞核内，结合特定的DNA元件，直接转录^[2]。以IFN激活STAT1为例，见图4。

3 STAT1与肿瘤

STAT1普遍参与肿瘤的发生与发展进程，在抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、调控细胞周期、抑制肿瘤血管生成以及肿瘤免疫编辑等过程中发挥重要的作用。

3.1 STAT1抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤细胞的基本特征之一是无限增殖。肿瘤的发生与发展需要细胞大量复制以及供应充足的养料与氧，若能够阻断细胞分裂增殖，或阻断养料氧的供给，则可以抑制肿瘤细胞的增殖。

3.1.1 阻断肿瘤细胞分裂增殖 细胞分裂周期经历G₀期、G₁期、S期、G₂期和M期，细胞周期进程是受细胞周期检测点严格控制的。只要阻断其中的一个过程，则可以阻断肿瘤细胞的增殖。吴俊等^[25]研究脑胶质瘤时使用shRNA抑制细胞周期检测点激酶1(checkpoint kinase 1, CHK1)与细胞周期检测点激酶2(CHK2)，使细胞周期停滞在G₂/M期，肿瘤细胞就无法增殖。Townsend等^[26]发现，STAT1可以通过调节P53连接蛋白1(53BP1)和DNA损伤检测点1，调控S期与G₂期检测点的关键激酶CHK1和CHK2活性，从而调节细胞周期，抑制肿瘤增殖。Napione等^[27]研究发现，STAT1能特异性识别p21^{Cip1/Waf1}基因的启动子序

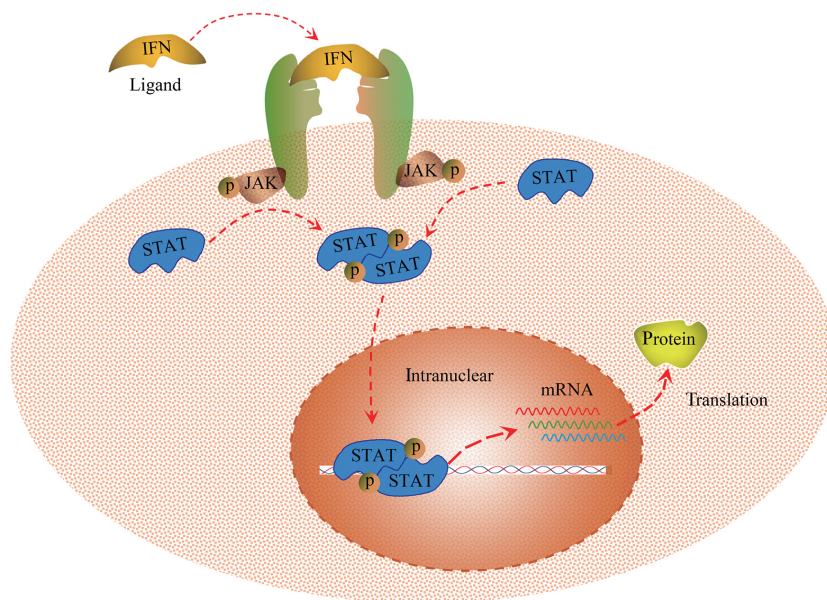


图4 JAK-STAT1信号通路

Fig.4 Signaling cascade of JAK-STAT pathway

列, 促进P21的表达。P21作为细胞周期依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)的抑制剂, 能够抑制CDK的活性, 从而使细胞周期停留在G₀/G₁期, 抑制肿瘤细胞增殖。

3.1.2 阻断肿瘤细胞营养供给 肿瘤细胞的生长需要新生血管提供大量的营养与氧。Parkin等^[28]研究发现, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能助力血管内皮细胞的增殖, 促进肿瘤细胞分化、增殖、迁移、增氧并形成纤维网络结构帮助肿瘤细胞的迁移, 促进肿瘤发生。研究发现, IFN- γ -STAT1信号通路激活, 可以抑制VEGF的活性, 从而抑制血管的新生, 抑制肿瘤细胞的生长。Sun等^[29]在研究胰腺癌时发现, 在STAT缺失的肿瘤细胞中, VEGF表达明显增加, 肿瘤增长加速。这同样印证了上述观点。

3.2 STAT1促进肿瘤细胞凋亡

大量实验证明, STAT1对肿瘤细胞有促凋亡的作用。范贤明等^[30]研究发现, STAT1缺失的肿瘤细胞经肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)刺激, 无凋亡反应。当再次导入STAT1基因时, 细胞明显发现凋亡现象, 表明STAT1在肿瘤细胞中具有促进凋亡的作用。杨文博等^[31]研究在人脑胶质瘤细胞(U87MG)中用免疫组化分析人脑胶质瘤和正常脑组织标本STAT1的表达, 结果显示, U87MG中STAT1的表达量有所下降。U87MG经STAT1体外转染后,

细胞增殖受到抑制, 凋亡被促进, 说明STAT1可能在促胶质瘤细胞凋亡过程中发挥着非常重要的作用。

3.2.1 STAT1与凋亡抑制基因 *Bcl-2*基因是一种原癌基因^[32]。其位于18号染色体, 后期通过不同剪切方式, 形成Bcl-2 α 和Bcl-2 β 两种蛋白质, 其中Bcl-2 α 有抑制肿瘤细胞凋亡的功能。*Bcl-X*基因是Bcl-2家族中的重要一员, *Bcl-X*基因通过mRNA的不同剪切方式, 形成Bcl-xl与Bcl-xs两种蛋白质, 其中Bcl-xl有抑制细胞凋亡的作用。Waibel等^[33]研究发现, JAK2-STAT1信号通路可以抑制抗凋亡基因*Bcl-2*与*Bcl-X*的表达。*Bax*基因也是Bcl-2家族中的重要一员, 位于19号染色体。Bcl-2和Bax发挥控制细胞凋亡功能的途径是形成二聚体。当Bax形成同源二聚体时发挥诱导细胞凋亡的作用; 当Bax与Bcl-2形成异源二聚体时则具有抑制细胞凋亡的功能。Dodou等^[34]和Manero等^[35]研究发现, STAT1在被白细胞介素、生长激素等激活后, 可以促进Bax-Bcl-2二聚体的解体, 释放出Bax蛋白, 解除细胞凋亡抑制。综上, STAT1可以通过抑制*Bcl-2*、*Bcl-X*等抗凋亡基因的表达以及抑制Bax-Bcl-2二聚体的形成, 从而促进肿瘤细胞凋亡。

3.2.2 STAT1与促凋亡基因 胱氨酸天冬蛋白酶(cysteinyI-aspartate specific protease, caspase)是半胱氨酸蛋白酶的一类, 在促凋亡信号作用下被激活, 控制细胞凋亡的执行。例如, caspase-3被激活后破坏

细胞的蛋白质结构包括细胞骨架和核蛋白,同时水解如Bcl-2等,促进肿瘤细胞凋亡。Licht等^[12]和Xu等^[36]研究指出,目前已知的caspase家族至少有13个成员,成员间相互刺激行使其功能。研究表明,STAT1可以促进caspase-2、caspase-3、caspase-6、caspase-7和caspase-9等其他caspase家族成员的表达,从而促进肿瘤细胞的凋亡。Yuan等^[37]研究脑胶质瘤时发现,STAT1可以促进Bax的高效表达,诱导脑胶质瘤细胞凋亡。STAT1还会诱导脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)等凋亡基因的表达,比如在IFN- γ 的刺激下,在结肠癌细胞中诱导FAS的高效表达。综上,STAT1可以通过促进凋亡基因的表达,从而促进肿瘤细胞的凋亡。

3.3 STAT1与肿瘤细胞免疫编辑

免疫编辑由Dunn等^[38]于2002年首次提出,是一个包含免疫监视和肿瘤发生的动态进程。免疫编辑由免疫清除、免疫平衡和免疫逃逸3个阶段组成^[39]。免疫清除即指免疫系统能识别恶性肿瘤细胞,并且清除肿瘤细胞的过程。免疫平衡是指在免疫清除阶段没有被处理掉的肿瘤细胞,在后期发展中因为细胞表型改变等原因,产生了逃避免疫识别的低免疫原性肿瘤变体,即这种具有弱免疫原性的肿瘤细胞得以存活并与免疫系统平衡共存的状态。免疫逃逸即在免疫选择压力下筛选出的新的肿瘤突变体可抵抗免疫清除,跨过平衡期的免疫抑制作用,从而不断增殖形成可检测的恶性肿瘤。研究表明,恶性肿瘤细胞免疫逃避通常是破坏IFN- γ /STAT1信号通路,突变或沉默信号通路中关键基因,降低免疫对肿瘤的敏感度,这种敏感度的降低会直接抑制IFN- γ /STAT1信号通路激活的T细胞或自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的促凋亡与抗增殖作用。

通过对肿瘤免疫编辑小鼠模型的研究发现,缺乏RAG和STAT1蛋白的小鼠,同时也缺乏相应的固有免疫和获得性免疫的功能,因此消化道及乳腺肿瘤的发生率非常高。此外,p53缺陷型小鼠导入STAT1基因突变体后与未导入STAT1基因突变体的小鼠相比更易产生多种类型肿瘤,表明STAT1可能在宿主的免疫编辑中扮演重要角色。也有学者发现,STAT1基因敲除的小鼠细胞表面的免疫球蛋白G的表达量明显减少,因为STAT1参与调控IL-27刺激的B细胞早期生长。可知STAT1广泛参与肿瘤免疫编辑,并影响肿瘤细胞的发生、发展。

3.4 STAT1与p53协同对抗肿瘤

p53基因是目前研究最为全面深入的抑癌基因,于1979年由Lane等^[40]发现并命名。研究表明,肿瘤发生的根本原因是基因修复功能缺陷,而p53具有帮助基因修复的功能。其表达的p53蛋白质能在G₁期对DNA进行损伤检查,一旦检查到损伤,则终止DNA复制,以提供足够的时间使损伤DNA修复;如果修复失败,则立刻停止细胞周期进行,诱导细胞凋亡。DNA损伤后,毛细血管共济失调突变基因(ataxia telangiectasia mutated gene, ATM)和Rad3相关蛋白(Rad3-related protein, ATR)发生磷酸化,转换与放大DNA损伤信号,激活p53参与的DNA损伤修复系统,从而诱导DNA修复启动。杨文博等^[31]指出,STAT1参与调节ATM信号通路,调节p53参与的DNA损伤修复。Townsend等^[41]指出,STAT1可能与p53形成络合物,控制p53参与的细胞凋亡信号转导通路。同时,STAT1可以与p53形成共活化剂,增强p53的转录活性,从而加强DNA损伤修复功能和促细胞凋亡作用。另有研究者发现,p53和STAT1都缺失的肿瘤鼠比单一的p53缺陷肿瘤鼠肿瘤生长速度快,这进一步说明STAT1-p53的相互协同作用在调节p53促凋亡反应中发挥着重要作用。

3.5 STAT1与肿瘤细胞自噬

自噬在相关基因和酶的介导下存在几种途径,即巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬和线粒体自噬^[42-43]。自噬基因的突变以及自噬进程异常涉及到多种疾病,如癌症和神经系统疾病。肿瘤相关的巨噬细胞与多种实体肿瘤的生长、侵袭和转移密切相关。Mori等^[44]通过免疫组化分析探讨口腔癌前病变浸润T细胞介入巨噬细胞极化的研究发现,STAT1或pSTAT1在口腔黏膜白斑中异常增生。Deretic等^[45]和Wang等^[46]表示,自噬多数发挥肿瘤抑制作用,它可以清除受损的蛋白质与细胞器,抑制炎症与细胞坏死,从而维持细胞稳态,抑制肿瘤发生。Yang等^[47]表示,自噬也能促进肿瘤生成,因为肿瘤的快速增殖会造成缺氧、低营养的环境,诱导自噬发生去降解受损的细胞器与蛋白质,为肿瘤细胞提供营养。自噬相关基因Atg4C(autophagy-related gene 4C)编码的半胱氨酸蛋白酶是半胱氨酸蛋白酶家族成员,参与蛋白质的去脂化,是细胞自噬所需的泛素样修饰系统的重要组成部分。Marino等^[48]发现,Atg4C基因敲除小鼠自噬活性降低且化学致癌物诱导的纤维肉瘤易感

性增加。Whitfield等^[49]研究转录因子与基因启动子相互作用的功能,结果表明,STAT1是调控*Atg4C*基因表达的转录因子。由此可知,STAT1可以通过调控自噬相关基因的转录与表达控制肿瘤的发生与发展。

4 结语与前瞻

STAT1作为细胞内重要的信号转导因子,调控细胞周期进程、抑制细胞增殖、促进细胞凋亡等生理过程,并与肿瘤的发生、发展密切相关,其表达量的异常变化会引起调控基因转录异常而引起肿瘤等疾病的产生。因此,基于JAK-STAT信号转导通路的肿瘤分子靶向治疗具有十分重要的意义。

基因表达主要经过转录和翻译两个过程,转录起始是基因表达的关键阶段。转录因子能够独立或与其他因子协作结合在特定的DNA序列上,促进或阻碍RNA聚合酶执行转录功能^[50]。STAT1分子通过结合于启动子的转录因子结合位点起始转录,控制致癌基因的表达。设想如果人为合成一段与STAT1分子结合位点相同的DNA双链导入细胞核中,它会与细胞内原有启动子序列竞争性结合STAT1分子,影响转录起始复合体的形成,进而阻断下游致癌基因转录起始,有望开创出一种新的靶基因治疗方式。国内已有研究人员开始探索和验证这一设想。该方法虽然尚不成熟,还需要不断地重复验证及完善,但在基因治疗领域有独树一帜的创新性以及广阔的发展前景,具有较高的研究价值和应用潜力。

参考文献 (References)

- Ehret GB, Reichenbach P, Schindler U, Horvath CM, Fritz S, Nabholz M, *et al.* DNA binding specificity of different STAT proteins. Comparison of *in vitro* specificity with natural target sites. *J Biol Chem* 2001; 276(9):6675-88.
- Darnell JJ, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994; 264(5164): 1415-21.
- Furqan M, Mukhi N, Lee B, Liu D. Dysregulation of JAK-STAT pathway in hematological malignancies and JAK inhibitors for clinical application. *Biomark Res* 2013; 1(1): 5.
- Ward AC, Toww I, Yoshimura A. The Jak-Stat pathway in normal and perturbed hematopoiesis. *Blood* 2000; 95(1): 19-29.
- Wells JA, de Vos AM. Hematopoietic receptor complexes. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 609-34.
- Carter-Su C, Smit LS. Signaling via JAK tyrosine kinases: growth hormone receptor as a model system. *Recent Prog Horm Res* 1998; 61-82; discussion 82-3.
- Valentino L, Pierre J. JAK/STAT signal transduction: regulators and implication in hematological malignancies. *Biochem Pharmacol* 2006; 71(6): 713-21.
- Stark GR, Darnell JE Jr. The JAK-STAT pathway at twenty. *Immunity* 2012; 36(4): 503-14.
- Ferrajoli A, Faderl S, Ravandi F, Estrov Z. The JAK-STAT pathway: a therapeutic target in hematological malignancies. *Curr Cancer Drug Targets* 2006; 6(8): 671-9.
- Bradley HL, Hawley TS, Bunting KD. Cell intrinsic defects in cytokine responsiveness of STAT5-deficient hematopoietic stem cells. *Blood* 2002; 100(12): 3983-9.
- Miyamoto T. STATs and macrophage fusion. *JAKSTAT* 2013; 2(3): e24777.
- Licht V, Noack K, Schlott B, Förster M, Schlenker Y, Licht A, *et al.* Caspase-3 and caspase-6 cleave STAT1 in leukemic cells. *Oncotarget* 2014; 5(8): 2305-17.
- Bruyere C, Madonna S, van Goietsenoven G, Mathieu V, Dessolin J, Kraus JL, *et al.* JLK1486, a Bis 8-hydroxyquinoline-substituted benzylamine, displays cytostatic effects in experimental gliomas through MyT1 and STAT1 activation and, to a lesser extent, PPARGamma activation. *Transl Oncol* 2011; 4(3): 126-37.
- 李世海, 张小东. STAT1结构及功能的研究进展. 国际移植与血液净化杂志 (Li Shihai, Zhang Xiaodong. Research progress of STAT1 structure and function. *International Journal of Transplantation and Hemopurification*) 2008; 6(1): 39-42.
- Ramana CV, Grammatikakis N, Chernov M, Nguyen H, Goh KC, Williams BR, *et al.* Regulation of c-myc expression by IFN-gamma through Stat1-dependent and -independent pathways. *EMBO J* 2000; 19(2): 263-72.
- Avalle L, Pensa S, Regis G, Novelli F, Poli V. STAT1 and STAT3 in tumorigenesis: A matter of balance. *JAKSTAT* 2012; 1(2): 65-72.
- Adach-Kilon A, Swiatek-Machado K, Kaminska B, Dabrowski M. Signal transducer and activator of transcription 1 (Stat1) maintains basal mRNA expression of pro-survival stat3-target genes in glioma C6 cells. *J Cell Biochem* 2011; 112(12): 3685-94.
- Stephanou A, Latchman DS. Opposing actions of STAT-1 and STAT-3. *Growth Factors* 2005; 23(3): 177-82.
- Arzt L, Halbwedl I, Gogg-Kamerer M, Popper HH. Signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) knock-down induces apoptosis in malignant pleural mesothelioma. *Pathol Oncol Res* 2017; 23(3): 595-605.
- Kim HS, Lee MS. STAT1 as a key modulator of cell death. *Cell Signal* 2007; 19(3): 454-65.
- John S, Vinkemeier U, Soldaini E, Darnell JE Jr, Leonard WJ. The significance of tetramerization in promoter recruitment by Stat5. *Mol Cell Biol* 1999; 19(3): 1910-8.
- Begitt A, Meyer T, van Rossum M, Vinkemeier U. Nucleocytoplasmic translocation of Stat1 is regulated by a leucine-rich export signal in the coiled-coil domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(19): 10418-23.
- Cheon H, Borden EC, Stark GR. Interferons and their stimulated genes in the tumor microenvironment. *Semin Oncol* 2014; 41(2): 156-73.
- Au-Yeung N, Mandhana R, Horvath CM. Transcriptional regulation by STAT1 and STAT2 in the interferon JAK-STAT pathway. *JAKSTAT* 2013; 2(3): e23931.
- 吴俊, 赖国政, 叶飞, 雷霆. 特异性shRNA干扰人慢病毒载体抑制U251细胞株Chk1、Chk2基因的表达. 临床神经外科杂志

- 志(Wu Jun, Lai Guozheng, Ye Fei, Lei Ting. Inhibition of Chk1 and Chk2 gene expression in U251 cell line using Lentivirus-mediated shRNA. *Journal of Clinical Neurosurgery* 2012; 9(1): 11-4.
- 26 Townsend PA, Cragg MS, Davidson SM, McCormick J, Barry S, Lawrence KM, *et al.* STAT-1 facilitates the ATM activated checkpoint pathway following DNA damage. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 8): 1629-39.
 - 27 Napione L, Strasly M, Meda C, Mitola S, Alvaro M, Doronzo G, *et al.* IL-12-dependent innate immunity arrests endothelial cells in G0-G1 phase by a p21(Cip1/Waf1)-mediated mechanism. *Angiogenesis* 2012; 15(4): 713-25.
 - 28 Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011; 105 Suppl 2: S77-81.
 - 29 Sun Y, Yang S, Sun N, Chen J. Differential expression of STAT1 and p21 proteins predicts pancreatic cancer progression and prognosis. *Pancreas* 2014; 43(4): 619-23.
 - 30 范贤明, 张世波, 刘春涛, 熊 彬, 王曾礼. STAT1反义寡核苷酸对肺纤维化大鼠肺泡巨噬细胞分泌TNF- α 、IL-8和NO的影响. *细胞与分子免疫学杂志*(Fan Xianming, Zhang Shibo, Liu Chun, Xiong Bin, Wang Zengli. STAT1 antisenseoligonucleotides inhibit secretion of TNF- α , IL-8 and NO in alveolar macrophages of rats suffering from interstitial pulmonary fibrosis. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*) 2006; 22(4): 487-9.
 - 31 杨文博, 王宏伟, 鞠海涛, 窦长武. STAT1基因与脑胶质瘤的研究进展. *立体定向和功能神经外科杂志*(Yang Wenyang, Wang Hongwei, Ju Haitao, Dou Changwu. STAT1 gene and brain glioma. *Chinese Journal of Stereotactic and Functional Neurosurgery*) 2014; 27(4): 249-52.
 - 32 张 力. 抑凋亡基因Bcl-2与肿瘤. *肿瘤研究与临床*(Zhang Li. Anti-apoptotic Bcl-2 gene and tumor. *Cancer Research and Clinic*) 1997; 9(3): 70-2.
 - 33 Waibel M, Solomon VS, Knight DA, Ralli RA, Kim SK, Banks KM, *et al.* Combined targeting of JAK2 and Bcl-2/Bcl-xL to cure mutant JAK2-driven malignancies and overcome acquired resistance to JAK2 inhibitors. *Cell Rep* 2013; 5(4): 1047-59.
 - 34 Dodou K, Anderson RJ, Small DA, Groundwater PW. Investigations on gossypol: past and present developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14(11): 1419-34.
 - 35 Manero F, Gautier F, Gallenne T, Cauquil N, Grée D, Cartron PF, *et al.* The small organic compound HA14-1 prevents Bcl-2 interaction with Bax to sensitize malignant glioma cells to induction of cell death. *Cancer Res* 2006; 66(5): 2757-64.
 - 36 Xu X, Wen H, Hu Y, Yu H, Zhang Y, Chen C, *et al.* STAT1-caspase 3 pathway in the apoptotic process associated with steroid-induced necrosis of the femoral head. *J Mol Histol* 2014; 45(4): 473-85.
 - 37 Yuan J, Tu Y, Mao X, He S, Wang L, Fu G, *et al.* Increased expression of FAT10 is correlated with progression and prognosis of human glioma. *Pathol Oncol Res* 2012; 18(4): 833-9.
 - 38 Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3(11): 991-8.
 - 39 Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 329-60.
 - 40 Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 1979; 278(5701): 261-3.
 - 41 Townsend PA, Scarabelli TM, Davidson SM, Knight RA, Latchman DS, Stephanou A. STAT-1 interacts with p53 to enhance DNA damage-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2004; 279(7): 5811-20.
 - 42 Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011; 27: 107-32.
 - 43 Xie Z, Klionsky DJ. Autophagosome formation: core machinery and adaptations. *Nat Cell Biol* 2007; 9(10): 1102-9.
 - 44 Mori K, Haraguchi S, Hiori M, Shimada J, Ohmori Y. Tumor-associated macrophages in oral premalignant lesions coexpress CD163 and STAT1 in a Th1-dominated microenvironment. *BMC Cancer* 2015; 15: 573.
 - 45 Wang MC, Wu AG, Huang YZ, Shao GL, Ji SF, Wang RW, *et al.* Autophagic regulation of cell growth by altered expression of Beclin 1 in triple-negative breast cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(5): 7049-58.
 - 46 Deretic V. Autophagy as an immune defense mechanism. *Curr Opin Immunol* 2006; 18(4): 375-82.
 - 47 Yang ZJ, Chee CE, Huang S, Sinicrope FA. The role of autophagy in cancer: therapeutic implications. *Mol Cancer Ther* 2011; 10(9): 1533-41.
 - 48 Marino G, Salvador-Montoliu N, Fueyo A, Knecht E, Mizushima N, López-Otín C. Tissue-specific autophagy alterations and increased tumorigenesis in mice deficient in Atg4C/autophagin-3. *J Biol Chem* 2007; 282(25): 18573-83.
 - 49 Whitfield TW, Wang J, Collins PJ, Partridge EC, Aldred SF, Trinklein ND, *et al.* Functional analysis of transcription factor binding sites in human promoters. *Genome Biol* 2012; 13(9): R50.
 - 50 Amoutzias GD, Robertson DL, van de Peer Y, Oliver SG. Choose your partners: dimerization in eukaryotic transcription factors. *Trends Biochem Sci* 2008; 33(5): 220-9.