

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.19.052

STAT3 与在肿瘤耐药中的研究进展 *

彭 慧 戚 欣 李 静[△]

(中国海洋大学医药学院教育部重点实验室 山东 青岛 266003)

摘要: STAT3 是信号转导与转录活化蛋白(STATs)家族的重要一员,是一种存在于胞浆并在激活后能够转入核内与 DNA 结合的蛋白家族,具有信号转导和转录调控双重功能。STAT3 在多种肿瘤组织与细胞系中异常表达,并与肿瘤的增殖分化、细胞凋亡密切相关。肿瘤耐药是其治疗失败的重要原因,STAT3 能够通过多种途径介导肿瘤耐药。因而,STAT3 在近年的抗肿瘤研究中备受关注,成为肿瘤治疗的良好靶点,由传统药物与 STAT3 抑制剂组成的新型治疗方案使得肿瘤患者大大受益。然而,STAT3 介导肿瘤耐药的机制还不是很明确,需要进一步研究。本文就近年来一些化疗药物和靶向药物耐药的发生,对 STAT3 介导耐药的作用进行综述。

关键词: STAT3; 肿瘤耐药; 耐药机制; 治疗

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)19-3789-05

Signal Transduction and Activator of Transcription 3 and its Development in Tumor Resistance*

PENG Hui, QI Xin, LI Jing[△]

(Key Laboratory of Marine Drugs, Ministry of Education, School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao, Shandong, 266003, China)

ABSTRACT: STAT3 is an important member of signal transduction and activator of transcription (STATs) family. STATs protein family are present in the cytoplasm, after being activated they can transfer to the nucleus and bind to DNA. It has a dual function in signal transduction and transcriptional regulation. A variety of tumor tissues and cell lines have abnormal expression of STAT3, it is closely related to the progression, differentiation and apoptosis of cancer. Tumor drug resistance is an important cause of treatment failure, STAT3 can mediate tumor resistance through a variety of ways. Hence, recently STAT3 has attracted much attention in anticancer research, become a good target for cancer therapy. STAT3 inhibitor combined with traditional medicine formed a new treatment program, which benefit much for cancer patients. However, the mechanism of STAT3-mediated tumor resistance is not very clear and further research is needed. In this paper, we describe some of the chemotherapy and targeted drugs resistance occurred in recent years, and review the role of STAT3-mediated resistance.

Key words: STAT3; Tumor resistance; Resistance mechanisms; Therapy

Chinese Library Classification(CLC): R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)19-3789-05

前言

哺乳动物中已发现的信号转导和转录活化因子(signal transducers and activators of transcription, STATs) 家族成员有 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6, 分别由不同的基因编码。STATs 蛋白广泛表达于机体不同类型的细胞和组织中,参与细胞生长、分化、凋亡等多种生理功能的调控,并与炎症、肿瘤和免疫反应关系密切^[1]。STATs 家族成员中 STAT3 与肿瘤的关系最为密切,STAT3 通路肿瘤的发生、发展、转移密切相关,多种肿瘤中 STAT3 被异常激活,在耐药肿瘤中最为显著,提示 STAT3 在肿瘤耐药中起着重要作用,阐明 STAT3 介导肿瘤耐药机制, 可以为逆转肿瘤耐药提供科学依据。近年来,已有许多研究表明阻断 STAT3 信号能够增强抗癌药物的敏感性^[2],但是有关 STAT3 介导肿瘤耐药机制的综述还鲜有报道, 本文就 STAT3 对多种药物耐药的作用机制做

了如下综述。

1 STAT3 的结构与功能

编码人类 STAT3 的基因定位于第 12 号染色体,由 750~795 个氨基酸组成,分子量约为 89~92 kDa。其结构可分为 6 个功能区:N 端的氨基酸保守序列、螺旋区、DNA 结合域、连接区、SH2 结构域和 C 端的转录活化区。其中 SH2 区是 STAT3 结构中最保守和功能最重要的部分,参与 STAT3 蛋白的酪氨酸磷酸化,并在 STAT3 二聚体的形成中起重要作用,此区附近的 705 位酪氨酸磷酸化是 STAT3 活化的标志^[1]。此外,STAT3 蛋白的 C 端还有一丝氨酸磷酸化位点(Ser727),是多种丝氨酸激酶的底物,其磷酸化水平可调节 STAT3 转录活性^[3]。STAT3 的结构见图 1。

STAT3 蛋白参与了多种细胞因子的信号转导过程,如 gp130 受体家族、IFN 受体家族,STAT3 也能被受体酪氨酸激

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81373323)

作者简介:彭慧(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤药理学,电话:0532-82031981,E-mail:xiaodudu1988@126.com

△ 通讯作者:李静,电话:0532-82031980,E-mail:ljilac@163.com

(收稿日期:2014-10-25 接受日期:2014-11-20)

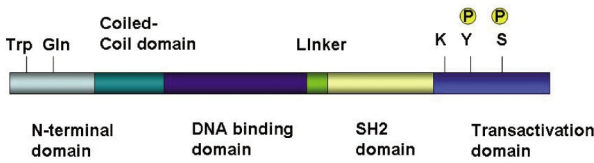


图 1 STAT3 单体结构

Fig. 1 Domain structure of STAT3

酶(RTK)激活,如表皮生长因子受体(EGFR)、血小板源性生长因子受体(PDGFR)等,其它的非受体型的酪氨酸激酶(TK)如 Src、Ab1、Lck 等癌蛋白也可激活 STAT3^[2]。活化后的 STAT3 单体形成二聚体,入核,结合在特定基因的启动子上,诱导相应基因如抗凋亡基因 Bcl-xL^[4]、Mcl-1^[5],细胞周期调控基因 c-myc、cyclinD1^[6]以及血管生成相关基因 VEGF 等的表达^[7]。

2 STAT3 与肿瘤耐药

在正常生理状态下,STAT3 的激活是快速而短暂的,仅持续数分钟到几小时^[8],而在多种肿瘤细胞和组织中都有过度激活,如乳腺癌^[9]、头颈部鳞状细胞癌^[10]、前列腺癌^[11]、肺癌^[12]等等(详见表一)。STAT3 信号通路过度激活可能介导肿瘤细胞对

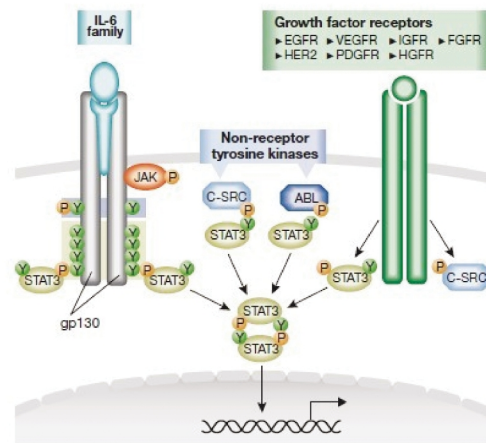


图 2 STAT3 的激活

Fig. 2 The activation of STAT3

药物产生耐药,利用特异或非特异性阻断剂阻断 STAT3 信号通路可诱导凋亡、逆转耐药^[2]。本文就 STAT3 对几种常见药物耐受的影响予以综述。

表 1 STAT3 与肿瘤的关系

Table 1 The relationship between STAT3 and cancer

Cancer Characterized by Elevated STAT3 Expression or Activity	Poor Prognosis Linked to High STAT3 Levels	Upstream/Downstream Abnormalities of STAT3 Signaling
Leukemia	86.11% Renal cell carcinoma	Elevated EGFR expression
Lymphomas	Colorectal cancer	Constitutively activated EGFR-RTK
Multiple myeloma	Ovarian carcinoma	Overexpression of SFKs
Breast cancer	Gastric carcinoma	Hyperactivated JAKs
Prostate carcinoma	Intestinal-type gastric adenocarcinoma	Elevated TGF α /IL-6
Lung cancer(non-small-cell)	Cervical squamous-cell carcinoma	
Renal cell carcinoma lung cancer	Osteosarcoma	
Hepatocellular carcinoma	Epithelial ovarian carcinoma	
Pancreatic adenocarcinoma		
Cholangiocarcinoma		
Ovarian carcinoma		
Pancreatic adenocarcinoma		
Melanoma		
Head and neck squamous cell carcinoma		

2.1 阿霉素(DOX)

DOX 这一广谱的抗肿瘤抗生素在多种肿瘤治疗中都存在药物耐受现象,大量学者研究发现阿霉素在多种肿瘤的敏感性与 STAT3 活性有关,STAT3 可以通过多种方式介导 DOX 在肿瘤中的耐受^[13]。Kim J H 等研究发现在乳腺癌和肝癌中 DOX 通过 JNK1/STAT3 信号通路促进肿瘤细胞对 DOX 耐受。DOX 作用后抑制了多种生长因子信号如 Src、Akt、IKK 等,唯独激活了 JNK 信号,进一步研究发现 DOX 浓度依赖性激活 STAT3,而对 NF- κ B 和 STAT 蛋白家族中的多个成员的活性都没有影响。JNK1 的特异抑制剂 SP600125 作用后 DOX 丧失激活 STAT3 的能力,两者联用后,细胞在 DOX 中的存活能力明显下调,这表明 JNK1 激活的 STAT3 拮抗了 DOX 介导的 DNA 损伤^[14]。EMT 转化是药物耐受的一个重要因素^[15],有研究发现 STAT3 能够介导 EMT 参与药物耐受。Q.-D. Hu 等研究发现阿霉素能诱导上皮肝细胞发生 EMT,基因敲除细胞中的 STAT3,则显著抑制上皮肝细胞 EMT 的发生,STAT3 的特异抑制剂(NSC-74859)与阿霉素联用后明显增加 HCCs 对阿霉素的敏感性,这些结果均表明 STAT3 影响了 DOX 的治疗效果^[16]。也有研究发现 STAT3 通过影响凋亡蛋白表达与定位而参与药物耐

药。间变性大细胞淋巴瘤中 STAT3 的激活与 survivin 的胞质定位有关,当 survivin 存在于包浆中时阻止阿霉素诱导的细胞凋亡,降低了阿霉素的化疗疗效^[17,18]。众所周知 STAT3 和 NF- κ B 信号的串话对恶性肿瘤的发生发展起着重要作用^[19]。Rina Plattner 研究表明在 c-Abl/Arg 高活性的黑色素瘤细胞中 STAT3 被激活,增强 NF- κ B 转录活性,促进抗凋亡基因 cIAP、XIAP 的表达,使得肿瘤对 DOX 耐药,c-Abl/Arg 抑制剂伊马替尼和 STAT3 的 siRNA 抑制 STAT3 活性,抑制 NF- κ B 的转录活性,降低抗凋亡蛋白 cIAP、XIAP 的表达,增加 DOX 在耐药细胞中的疗效^[20]。与此同时,该作者发现耐药株存在 STAT3/HSP27/p38/AKT 这一个新的存活信号,伊马替尼能够抑制这条信号逆转 DOX 耐药。

2.2 顺铂

顺铂是治疗头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)重要的化疗药物,然而 HNSCC 对顺铂耐药是临床上十分严峻的问题。研究发现 STAT3 信号能与其他信号相互作用参与耐药,Gu F 等检测 25 位 HNSCC 患者对顺铂的敏感性及其 STAT3、notch 的表达情况,发现 STAT3 及 notch 的活性与顺铂的耐受性相一致,活性越高耐药性越强,体外抑制 STAT3 和 notch 能够降低 HN-

SCC 对顺铂的耐受,提示化疗药物治疗 HNSCC 过程中由于信号通路的串话共同激活 STAT3 和 notch 诱导 HNSCC 中存活信号的重构,使得肿瘤耐药^[21]。Abuzeid 等研究发现姜黄素的一种衍生物 FLLL32 选择性通过 JAK/STAT 信号通路下调头颈部癌中 STAT3 的活性,促进细胞凋亡。在顺铂耐药的细胞中, FLLL32 与顺铂联用后顺铂用量比单独用量明显减少, FLLL32 与顺铂(1.5625 μ M)联用诱导肿瘤的杀伤作用相当于四倍的顺铂(6.25 μ M)单独作用的效果^[22]。STAT3 不仅介导 HNSCC 对顺铂耐药,在卵巢癌中也存在这种现象,卵巢癌发病率居妇科恶性肿瘤的第 3 位,然而其病死率却居首位,虽然手术和传统化疗、放疗技术均有所改进,但晚期卵巢癌患者长期生存率仍不超过 20%,这与卵巢癌治疗过程中的药物耐受密切相关,研究发现 STAT3 在卵巢癌细胞中高度激活,而在正常的卵巢上皮细胞中并没有 STAT3 的高活性^[23],因而研究 STAT3 对卵巢癌治疗的影响尤为重要。Yue 等利用人卵巢癌细胞株 A2780S 构建不同程度的顺铂耐受株,与原细胞株相比,耐受株中 EGFR/ERK/JAK 的信号异常激活,STAT3 的靶向基因 Survivin、FLIP、VEGF 和 MMP 等的表达明显上调,使得耐受株克隆形成能力、运动侵袭能力以及抗凋亡能力明显增强,在耐受株中阻断 STAT3 通路可促进耐药细胞的凋亡,提高细胞对药物的敏感性,表明 STAT3 的过度激活是卵巢癌对顺铂耐受的重要因素^[24]。实体肿瘤细胞在低氧环境中对化疗药物的敏感性是下降的,低氧可能是介导化疗药物耐药的重要因素, HIF-1 α 是目前发现的介导细胞低氧反应最关键的核转录因子^[25,26]。研究发现 STAT3 能够通过下调 HIF-1 α 减少肿瘤耐药, Kandala 等研究表明 DIM 二喹啉甲烷抑制多种卵巢癌的增殖,增加顺铂在卵巢癌中的疗效, DIM 靶向 IL-6/STAT3/HIF-1 α 信号通路,抑制 IL-6 分泌,阻断 STAT3 的激活,下调 HIF-1 α 、Mcl-1、Survivin 及 VEGF 的表达,诱导细胞凋亡和抑制肿瘤血管生成^[27]。STAT3 介导顺铂在多种肿瘤中耐药已经被证实, IkuGu 等发现在非小细胞肺癌也存在这种现象,他们检测了 28 例非小细胞癌患者的肿瘤组织标本,发现在顺铂耐药的肺非小细胞肺癌中 STAT3 的 mRNA 过表达^[28]。

2.3 表皮生长因子受体抑制剂(EGFR TKIs)

肺癌是当前世界各国常见的恶性肿瘤之一,位居恶性肿瘤死亡的首位,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的 75%~85%。随着分子生物学的发展,以表皮生长因子受体(EGFR)为靶点的分子靶向治疗在 NSCLC 的治疗中日渐突出,然而目前研究发现 NSCLC 患者对多种靶向药物都有耐药现象,其中 50%的耐药机制是 EGFR 的 T790M 位点突变或 c-MET 扩增^[29],但是另 50%的机制还是不太明确,有学者认为与 STAT3 的活性有关。

有研究表明 STAT3 增加了肿瘤在药物中的存活能力,促使肿瘤耐药。H.-C.Chiu 等研究发现 p53 的稳定剂 RITA 能够增加 H1650 对吉非替尼的敏感性,但它并不是作为 P53 的稳定剂发挥作用,而是抑制 STAT3 的活性,另外 STAT3 抑制剂 WP1066 或 siRNA,显著抑制 H1650 的增殖,证实 STAT3 对维持 H1650 在吉非替尼中的存活至关重要^[30]。Alvarez. J. V 等报道称吉非替尼对 HCC827、H3255 两种非小细胞肺癌细胞株中 p-STAT3 (Tyr) 的活性没有影响,表明在两种细胞中 STAT3 (Tyr705)不是通过 EGFR 通路激活,尽管如此作者将 STAT3A (Ser 突变)或 STAT3F(Tyr 突变)的质粒稳定转染到 HCC827 细胞中,阻断 STAT3 信号增加了 HCC827 对吉非替尼的敏感性,表明激活的 STAT3 阻碍了吉非替尼的治疗^[31]。最近有研究发现一些耐药肿瘤通过诱导细胞因子过度分泌,激活 STAT3 介导药物耐受, Jeffrey P. MacKeigan 等研究发现在 Ras、EGFR、

PDGFR 突变或是 c-Met 扩增的 NSCLC 细胞中 STAT3 被过度激活,但这些生长因子或激酶抑制剂都不能够抑制 STAT3 的活性,而 JAK2 的抑制剂或 siRNA 能够阻断细胞中 STAT3 的激活,明显增强 erlotinib 抑制克隆形成以及体内移植瘤生长的能力,瘤体积减少量达到 36%,进一步研究发现一些细胞中 IL-6 的分泌增多, gp130 的中和抗体能够阻断细胞中 STAT3 的激活,猜测可能由于 IL-6 家族细胞因子的过度分泌激活 gp130/JAK2 信号使得 STAT3 高活性,然而并非所有细胞的 IL-6 分泌都会增加,可能 IL-6 家族的其他成员的细胞因子也参与 gp130/STAT3 信号通路,可以肯定的是在 NSCLC 的治疗中需要联合靶向 gp130/JAK/STAT3 以及一些致癌性突变如 Ras、EGFR、c-met 等的抑制才能够达到更好的疗效^[32]。第二代 EGFR TKIs 如阿法替尼和 dacomitinib,能够克服获得性的耐药,但在治疗 T790M 突变的 NSCLC 疗效仍不佳。Kim 等在 H1975 和 PC9-GR 这两个带有 T790M 突变的 NSCLC 细胞中发现阿法替尼促进 IL-6 分泌,激活 IL-6R/JAK1/STAT3 信号通路, JAK 抑制剂或是 IL-6 中和抗体显著增加了阿法替尼的敏感性,小鼠体内移植瘤实验表明抑制 STAT3 的活性能够显著增加阿法替尼的疗效^[33]。也有研究发现一些药物处理后能够直接或是间接激活 STAT3,使得肿瘤耐药。Li R 等报道称在 NSCLC 中 erlotinib 抑制酪氨酸蛋白磷酸酶 PTPMeg2 表达,增加 STAT3 的 Y705 的磷酸化水平并上调 bcl-2/bcl-xl 的基因和蛋白水平的表达,激活 STAT3/Bcl-2/Bcl-xl 这条存活信号通路使得细胞对 erlotinib 耐药。奇怪的是,erlotinib 对 STAT3 上游的激酶如 JAK、c-SRC 等都没有影响,其抑制 PTPMeg2 的机制有待进一步研究。STAT3 抑制剂 Nidosamid 或是 siRNA 逆转了 HCC827 对 erlotinib 的耐药,erlotinib 与 Nidosamid 联用显著抑制 HCC827 移植瘤的增殖,增加瘤组织的凋亡。这些发现揭示了 erlotinib 耐药的新机制,为克服肺癌提供了一个新的治疗方法^[34]。

2.4 MEK 抑制剂

AZD6244 一个 MEK 激酶的小分子抑制剂,目前处于临床 II 期,但 AZD6244 耐药的现象还是很普遍的,其耐药机制还不明确^[35]。为此 Bingbing Dai 等用 AZD6244 处理 38 种肺癌细胞研究其对多种基因表达的影响,发现一些与 AZD6244 敏感和耐受有关的基因,其中尤为重要的是 STAT3,激活后的 STAT3 诱导 miR-17 过表达,阻断 BIM 表达,降低细胞对 AZD6244 的敏感性,将葫芦素 JSI-124 与 AZD6244 联合应用后诱导 BIM 表达,激活 PARP,细胞凋亡增多, AZD6244 耐药细胞敏感性增强,体内实验 JSI-124 与 AZD6244 联用后能够明显抑制肿瘤的增殖,证实 STAT3 介导了 AZD6244 的耐受^[36]。Yoon ETAL 等研究发现带有 KRAS/PTEN 突变的 H23 和 H157 两种肿瘤细胞株对 AZD6244 的耐受与 STAT3 的活性有关,双突变赋予 AZD6244 激活 STAT3 的能力, JAK2 的抑制剂或是 siRNA 与 MEK 抑制剂联用能够明显抑制细胞的增殖和诱导凋亡,提示 STAT3 在 AZD6244 耐药中起着重要作用^[37]。

2.5 JAK 抑制剂

Ross L. Levine 等研究表明在有的骨髓增殖性肿瘤对 JAK 抑制剂的耐受与 JAK2 的突变无关,而是由于 JAK1 与 JAK2 激酶形成异二聚体。作者利用 JAK1 过度激活质粒及 JAK2 激酶失活质粒共同转染到 JAK2 激酶缺陷的细胞中,发现 JAK1 与 JAK2 形成二聚体后 JAK1 激活 JAK2,猜测可能是由于 JAK1 直接激活 JAK2 使得 STAT3 的激活不再依赖于胞外因子,这种新的激活方式使得 STAT3 被组成性激活。这一发现为骨髓增殖性肿瘤的治疗提供一个新方案,提示联合抑制

JAK1 与 JAK2 激酶及 STAT3 活性能逆转骨髓增殖性肿瘤治疗过程中的药物耐受,增强疗效^[38,39]。

3 展望

几乎在所有的实体瘤和血液性肿瘤中 STAT3 均会过度激活,尤其是磷酸化的 STAT3 与其目的基因在耐药细胞中异常激活或过度表达,提示其在肿瘤耐药起着十分重要的作用,与传统的化疗相比,结合传统化疗及 STAT3 抑制剂新型疗法,将使肿瘤患者治疗大大受益。STAT3 作为肿瘤治疗的新靶点受到越来越多的关注,如今已有大量关于 STAT3 抑制剂及其抗肿瘤活性的研究报道,包括核酸类抑制剂如 siRNA、反义寡聚核苷酸、G- 四联体寡聚脱氧核苷酸、诱饵寡核苷酸和显性负质粒等,阻断 STAT3 上游的细胞表面受体或酪氨酸激酶抑制剂如 IL-6 中和抗体、gp130 中和抗体、JAK 激酶抑制 TG-101348、WP1066、INCB018424、S-Ruxolitinib 以及 EGFR 激酶抑制剂吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等,调控 SOCS、PIAS、SHP 等 STAT3 内源性的调控蛋白,以及一些 STAT3 特异性抑制剂如抑制 STAT3 二聚化的 Stattic 和 S3I-201,但是目前对 STAT3 抑制剂抗肿瘤作用的研究大多数还停留在体外活性初筛的水平,在动物体内进行的药理和毒理研究则较少,进入临床研究阶段的活性的化合物更是寥寥无几,STAT3 抑制剂作为一类新型抗肿瘤药,其距离临床应用还有很长的路要走,筛选出高效、特异的 STAT3 抑制剂是肿瘤治疗的一个新的研究热点。

参考文献(References)

- Johnston PA, Grandis JR. STAT3 signaling: anticancer strategies and challenges[J]. Mol Interv, 2011, 11(1): 18-26
- Barré B, Vigneron A, Perkins N, et al. The STAT3 oncogene as a predictive marker of drug resistance [J]. Trends Mol Med, 2007, 13 (1): 4-11
- Chung J, Uchida E, Grammer TC, et al. STAT3 serine phosphorylation by ERK-dependent and -independent pathways negatively modulates its tyrosine phosphorylation [J]. MolCell Biol, 1997, 17 (11): 6508-6516
- Catlett-Falcone R, Landowski TH, Jove R, et al. Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells[J]. Immunity, 1999, 10(1): 105-115
- Liu H, Ma Y, Pope RM, et al. Serine phosphorylation of STAT3 is essential for Mcl-1 expression and macrophage survival [J]. Blood, 2003, 102(1): 344-352
- Masuda M, Suzui M, Weinstein IB, et al. 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 [J]. Cancer Res, 2002, 62 (12): 3351-3355
- Niu G, Wright KL, Huang M, et al. Constitutive STAT Activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis[J]. Oncogene, 2002, 21(13): 2000-2008
- Bromberg JF. Activation of STAT proteins and growth control[J]. Bio Essays, 2001, 23(2): 161-169
- Hsieh FC, Cheng G, Lin J, et al. Evaluation of potential Stat3-regulated genes in human breast cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 335(2): 292-299
- Grandis JR, Drenning SD, Kim JD, et al. Constitutive activation of Stat3 signaling abrogates apoptosis in squamous cell carcinogenesis in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(8): 4227-4232
- Mora LB, Buettner R, Jove R, et al. Constitutive activation of Stat3 in human prostate tumors and cell lines: direct inhibition of Stat3 signaling induces apoptosis of prostate cancer cells [J]. Cancer Res, 2002, 62(22): 6659-6666
- Haura EB, Zheng Z, Bepko G, et al. Activated epidermal growth factor receptor-Stat-3 signaling promotes tumor survival in vivo in non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11 (23): 8288-8294
- Vigneron A, Roninson IB, Gamelin E, et al. Src inhibits adriamycin-induced senescence and G2 checkpoint arrest by blocking the induction of p21waf1[J]. Cancer Res, 2005, 65(19): 8927-8935
- Ju-Hwa Kim, Seok Chul Lee, Jungsil Ro, et al. Jnk signaling pathway-mediated regulation of Stat3 activation is linked to the development of doxorubicin resistance in cancer cell lines [J]. Biochemical Pharmacology, 2010, 79(3): 373-380
- X. Chen, S. Lingala, S. Khoobyari, et al. Epithelial mesenchymal transition and hedgehog signaling activation are associated with chemoresistance and invasion of hepatoma subpopulations [J]. J. Hepatol, 2011, 55(4): 838-845
- Hu Qi-Da, Chen Wei, Yan Tian-Lian, et al. NSC74859 enhances doxorubicin cytotoxicity via inhibition of epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells [J]. Cancer Letters, 2012, 325(2): 207-213
- Schlette EJ, Medeiros LJ, Goy A, et al. Survivin expression predicts poorer prognosis in anaplastic large-cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(9): 1682-1688
- Dohi T, Beltrami E, Wall NR, et al. Mitochondrial survivin inhibits apoptosis and promotes tumorigenesis [J]. Clin Invest, 2004, 114(8): 1117-1127
- Grivennikov SI, Karin M. Dangerous liaisons: STAT3 and NF-kappaB collaboration and crosstalk in cancer[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21(1): 11-19
- Sims JT, Ganguly SS, Plattner R, et al. Imatinib reverses doxorubicin resistance by affecting activation of STAT3-dependent NF-κ B and HSP27/p38/AKT pathways and by inhibiting ABCB1 [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e55509
- Gu F, Ma Y, Zhang Z, Zhao J, et al. Expression of Stat3 and Notch1 is associated with cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oncol Rep, 2010, 23(3): 671-676
- Abuzeid WM, Davis S, Tang AL, et al. Sensitization of head and neck cancer to cisplatin through the use of a novel curcumin analog[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2011, 137(5): 499-507
- Huang M, Page C, Reynolds RK, et al. Constitutive activation of Stat3 oncogene product in human ovarian carcinoma cells [J]. Gynecologic Oncology, 2000, 79(1): 67-73
- Yue Pei-bin, Zhang Xiao-lei, David Paladino, et al. Hyperactive EGF receptor, Jaks and Stat3 signaling promote enhanced colony-forming ability, motility and migration of cisplatin-resistant ovarian cancer cells[J]. Oncogene, 2012, 31(18): 2309-2322
- 黎莉, 梁钢. HIF-1 在实体瘤多药耐药研究中的进展[J]. 医学综述, 2007, 3(13): 965-967
- Li Li, Liang Gang. The development of HIF-1 in solid tumor multidrug resistance[J]. Medical Review, 2007, 3(13): 965-967
- Semenza GL. Intratumoral hypoxia, radiation resistance, and HIF-1 [J]. Cancer Cell, 2004, 5(5): 405-406
- Kandala PK, Srivastava SK. Diindolylmethane suppresses ovarian cancer growth and potentiates the effect of cisplatin in tumor mouse model by targeting signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)[J]. BMC Med, 2012, 10(9): 1-18
- Ikuta K, Takemura K, Kihara M, et al. Overexpression of constitutive signal transducer and activator of transcription 3 mRNA in

- cisplatin-resistant human non-small cell lung cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(2): 217-222
- [29] Engelman JA, J'anne PA. Mechanisms of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (10): 2895-2899
- [30] Chiu HC, Chou DL, Huang CT, et al. Suppression of Stat3 activity sensitizes gefitinib-resistant non small cell lung cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(11): 1263-1270
- [31] Alvarez JV, Greulich H, Sellers WR, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for the oncogenic effects of non-small-cell lung cancer-associated mutations of the epidermal growth factor receptor[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(6): 3162-3168
- [32] Looyenga BD, Hutchings D, Cherni I, et al. STAT3 is activated by JAK2 independent of key oncogenic driver mutations in non-small cell lung carcinoma[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30820
- [33] Kim SM, Kwon OJ, Cho BC, et al. Activation of IL-6R/JAK1/STAT3 signaling induces de novo resistance to irreversible EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer with T790M resistance mutation[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(10): 2254-2264
- [34] Li R, Hu Z, Sun SY, et al. Niclosamide overcomes acquired resistance to erlotinib through suppression of STAT3 in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(10): 2200-2212
- [35] Wang D, Boerner SA, LoRusso PM, et al. Clinical experience of MEK inhibitors in cancer therapy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8): 1248-1255
- [36] Dai B, Meng J, Roth JA, et al. STAT3 mediates resistance to MEK inhibitor through microRNA miR-17 [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(10): 3658-3668
- [37] Yoon YK, Kim HP, Kim TY, et al. KRAS mutant lung cancer cells are differentially responsive to MEK inhibitor due to AKT or STAT3 activation: implication for combinatorial approach [J]. *Mol Carcinog*, 2010, 49(4): 353-362
- [38] Ihle JN, Gilliland DG. Jak2: normal function and role in hematopoietic disorders[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17(1): 8-14
- [39] Koppikar P, Saunders LM, Mullally A, et al. Heterodimeric JAK-STAT activation as a mechanism of persistence to JAK2 inhibitor therapy[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 155-159
- (上接第 3785 页)
- microparticles and activated platelets in diabetic nephropathy [J]. *Nephron*, 1999, 81(3): 271-277
- [8] 鲍曼夕, 包世新, 刘小平, 等. 血浆内皮微粒水平与 2 型糖尿病肾病的相关性分析[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(007): 605-607
- Bao Man-xi, Bao Shi-xin, Liu Xiao-ping, et al. Correlation analysis of plasma levels of endothelial microparticles with type 2 diabetic nephropathy[J]. *Clinical Focus*, 2012, 27(007): 605-607
- [9] Burnier L, Fontana P, Kwak B, et al. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101 (3): 439-451
- [10] BrodskySV, ZhangF, Nasjletti A, et al. Endothelium-derived microparticles impair endothelial functionin vitro in vitro [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286(5): H1910-H1915
- [11] Yuri Gasparyan A, Ayzvanyan L, P Mikhailidis D, et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? [J]. *Current pharmaceutical design*, 2011, 17(1): 47-58
- [12] Shi J, Kokubo Y, Wake K. Expression of P-selectin on hepatic endothelia and platelets promoting neutrophil removal by liver macrophages[J]. *Blood*, 1998, 92(2): 520-528
- [13] Tarnow I, Michelson A D, Barnard M R, et al. Nephropathy in type 1 diabetes is associated with increased circulating activated platelets and platelet hyperreactivity[J]. *Platelets*, 2009, 20(7): 513-519
- [14] ũ nũ bol M, Ayhan M, Gũ ney E. The relationship between mean platelet volume with microalbuminuria and glycemic control in patients with type II diabetes mellitus [J]. *Platelets*, 2012, 23 (6): 475-480
- [15] Jalal D I, Chonchol M, Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(1): 34-40
- [16] Li YD, Ye BQ, Zheng SX, et al. NF- {kappa}B transcription factor p50 critically regulates tissue factor in deep vein thrombosis [J]. *JBiolChem*, 2009, 284(7): 4473-4483
- [17] Sakai T, Nambu T, Katoh M, et al. Up-regulation of protease-activated receptor-1 in diabetic glomerulosclerosis [J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2009, 384(2): 173-179
- [18] Li F, Wang C H, Wang J G, et al. Elevated tissue factor expression contributes to exacerbated diabetic nephropathy in mice lacking eNOS fed a high fat diet [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, 8(10): 2122-2132
- [19] Griffin J H, Fernandez J A, Gale A J, et al. Activated protein C[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007, 5(s1): 73-80
- [20] Isermann B, Vinnikov I A, Madhusudhan T, et al. Activated protein C protects against diabetic nephropathy by inhibiting endothelial and podocyte apoptosis[J]. *Nature medicine*, 2007, 13(11): 1349-1358
- [21] Iwashima Y, Sato T, Watanabe K, et al. Elevation of plasma thrombomodulin level in diabetic patients with early diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 1990, 39(8): 983-988
- [22] Gilbert R E, Marsden P A. Activated protein C and diabetic nephropathy[J]. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358(15): 1628
- [23] Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction[J]. *Thromb Res*, 2012, 129(3): 290-295
- [24] Balakumar P, Chakkarwar V A, Krishan P, et al. Vascular endothelial dysfunction: a tug of war in diabetic nephropathy [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2009, 63(3): 171-179
- [25] Nakagawa T. A new mouse model resembling human diabetic nephropathy: uncoupling of VEGF with eNOS as a novel pathogenic mechanism[J]. *Clinical nephrology*, 2009, 71(2): 103-109
- [26] Nakagawa T, Tanabe K, Croker B P, et al. Endothelial dysfunction as a potential contributor in diabetic nephropathy [J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2010, 7(1): 36-44
- [27] Badawi A, Klip A, Haddad P, et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention [J]. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 2010, 3: 173-186
- [28] Chang H R, Yang S F, Tsai J P, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 5G/5G genotype is a protecting factor preventing posttransplant diabetes mellitus [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2011, 412 (3): 322-326
- [29] Hrafnkelsdó ttir T, Ottosson P, Gudnason T, et al. Impaired endothelial release of tissue-type plasminogen activator in patients with chronic kidney disease and hypertension[J]. *Hypertension*, 2004, 44(3): 300-304
- [30] De la Serna G. Fibrinogen: a new major risk factor for cardiovascular disease. A review of the literature [J]. *The Journal of family practice*, 1994, 39(5): 468-477
- [31] Miyata T, de Strihou C Y. Translation of basic science into clinical medicine: novel targets for diabetic nephropathy [J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009, 24(5): 1373-1377