

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.06.018

JAK2/STAT3/SOCS3 信号通路与肿瘤转移

JAK2/STAT3/SOCS3 signaling pathway and tumor metastasis

蒋树龙^{1,2}综述,花宝金¹审阅(1. 中国中医科学院广安门医院肿瘤科,北京 100053; 2. 济宁市第一人民医院肿瘤科,山东 济宁 272000)

[摘要] 肿瘤转移与多种细胞信号通路作用有关,其中与 JAK2/STAT3/SOCS3 通路关系尤为密切,JAK2/STAT3 信号通路的激活参与了肿瘤发生、发展、侵袭和转移等多个环节。细胞因子信号转导抑制蛋白 3(suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3)负性调控 JAK2/STAT3 通路,进而抑制肿瘤的增殖和生长;信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路的激活促成了肿瘤炎性微环境的形成,参与了肿瘤血管生成、上皮间质转化和细胞外基质降解等多个环节,在肿瘤的侵袭和转移过程中发挥重要作用。本文着重对 JAK2/STAT3/SOCS3 信号通路与肿瘤转移的关系进行综述,针对 JAK2/STAT3/SOCS3 细胞信号动态网络在肿瘤中作用机制研究和药物设计为肿瘤治疗提供了新方向。

[关键词] JAK2;STAT3;SOCS3;肿瘤;信号转导

[中图分类号] R730.2; Q279

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)06-0698-05

目前,恶性肿瘤的病死率居高不下,包括手术、放疗、化疗、靶向治疗等在内的各种治疗方法均未取得突破性进展,最主要是由于肿瘤细胞具有无限生长和侵袭转移的能力,在明确诊断肿瘤的同时,往往伴有淋巴结及远处组织的转移。在肿瘤的发生、发展、侵袭和转移过程中,涉及多种细胞信号通路共同作用的复杂机制,其中,JAK2/STAT3/SOCS3 信号通路可能对恶性肿瘤的侵袭和转移起关键作用,参与了侵袭和转移的整个过程。

1 STAT3 分子结构与功能

信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)蛋白家族是可以被白细胞介素类、生长因子类及某些癌蛋白等多种细胞因子受体激活的一组蛋白。STAT 家族包括 7 个成员: STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6b。其中,STAT3 是人类恶性肿瘤中最常见被激活的 STAT 家族成员,因为它参与了多种肿瘤的致癌信号通路和胞内信号转导通路,可以被多个促炎因子和生长因子活化^[1]。

STAT3 蛋白相对分子质量约 89 000 ~ 92 000,由 750 ~ 795 个氨基酸残基组成,并由 STAT3 基因编码。该蛋白包含 6 个功能结构域:N 端氨基酸保守序列、螺旋区、DNA 结合域、连接区、SH2 结构域和 C 端转录活化区。在这些结构域中,DNA 结合域与 SH2 结构域的作用最为重要。自然状态下,STAT3 存在三种异构体: STAT3 α 、STAT3 β 和

STAT3 γ 。

STAT3 生物作用广泛,可以直接或间接调控相关基因,在细胞增殖、凋亡、分化和血管生成等方面发挥重要作用。在生理状态下,STAT3 可被 JAK 激酶(Janus kinase)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)、表皮生长因子受体(epidermal growth-factor receptor, EGFR)等多种细胞因子、生长因子受体或癌蛋白激活,参与细胞增殖、分化、存活、凋亡、转化、细胞免疫等过程^[2],其细胞信号的激活快速而短暂,受细胞因子信号转导抑制蛋白(suppressors of cytokine signaling, SOCS)、活化的 STAT 蛋白抑制因子(protein inhibitors of activated STAT, PIAS)、蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP)等负性调控因子的调节^[3],在早期胚胎发育和许多正常组织分化中发挥不可缺少的重要作用。然而,在多种常见恶性肿瘤都存在持续激活的 STAT3(pSTAT3)的过表达,从而促进了肿瘤的发展。近年来的研究^[4-8]已证实,STAT3 在许多造血系统肿瘤及实体肿瘤中均有异常表达,如白血病、肺癌、肝癌、乳腺癌及前列腺癌等。STAT3 参与了肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭、转

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No. 81273718, No. 81403346)。
Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81273718, No. 81403346)

[作者简介] 蒋树龙(1979 -),男,山东潍坊人,副主任医师,医学博士,主要从事中药抗肿瘤作用机制的研究, E-mail: jnsljiang@163.com

[通信作者] 花宝金(Hua Baojin, corresponding author), E-mail: hua-baojin@sohu.com

移、血管生成及抗凋亡,能够诱导抗凋亡蛋白(Bcl-xL、Mcl-1、survivin)。细胞周期蛋白(cyclin D1/D2)。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等的表达^[1]。因此,深入研究 STAT3 在肿瘤侵袭、转移过程中的作用机制,针对 STAT3 进行靶向干预可能成为肿瘤治疗的一个有效途径。

2 JAK2/STAT3 信号通路

STAT3 作为一种在各组织细胞广泛表达的转录调节因子,主要通过 JAK/STAT 信号途径以及 MAPK 途径被激活。JAK 是细胞因子信号传递过程中起重要作用的蛋白酪氨酸激酶。JAK 家族共包括 4 个成员:JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2,其中,JAK2 与 STAT3 的关系最为密切,STAT3 发挥细胞信号转导作用主要通过 JAK2/STAT3 通路实现^[9]。

JAK/STAT 信号传递的基本过程可概括为:(1)细胞因子与其相应配体结合;(2)受体和 JAK 发生聚集,邻近的 JAK 相互磷酸化而被活化;(3)JAK 的 JH1 结构域催化 STAT 上相应部位的酪氨酸残基磷酸化,同时 STAT 的 SH2 功能区与受体中磷酸化的酪氨酸残基作用而使 STAT 活化;(4)STAT 进入核内利用其 DNA 结合域与特定 DNA 序列结合,同其他一些转录因子相互作用从而调控基因转录。

研究^[10]表明,细胞因子 IL-6 及其受体配体 gp130 结合后二聚体化并可以磷酸化 JAK 激酶,激活下游的信号效应分子 STAT,被酪氨酸磷酸化的 STAT 亦形成二聚体,入核调控相关基因表达,低剂量 IL-6 可以有效的激活 JAK2/STAT3 信号通路。而应用 JAK 激酶抑制剂 AG490 则可以有效抑制 STAT3 的激活和表达,从而抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[11]。

3 SOCS3 对 STAT3 的负性调控

SOCS 家族是 1997 年以来发现的 JAK/STAT 信号转导通路负调控因子,其成员包括 CIS 和 SOCS1-7,结构相似,由 N 区、中央区 SH2 结构域和 C 端的 SOCS 盒组成,细胞因子通过作用 STAT 信号途径诱导 SOCS 基因进行表达。

SOCS3 是 SOCS 家族中最活跃的成员之一,也是 JAK 激酶和 STAT 信号转导通路中最重要的抑制因子,SOCS3 可被 IL-6、红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、瘦素(leptin, LP)和粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)等多

种细胞因子强烈诱导表达^[12],负性调节 JAK/STAT 信号通路及其下游靶基因的表达,阻止细胞的恶性转化及凋亡抑制(JAK/STAT/SOCS 调控网络示意图见图 1)。研究^[13]发现,SOCS3 与 STAT3 在胃癌组织中的表达呈负相关性。

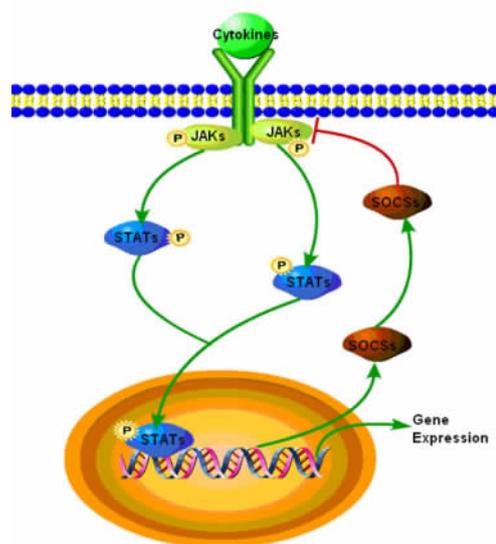


图 1 JAK/STAT/SOCS 调控网络示意图

SOCS3 通过调控 STAT3 参与了肿瘤进展, Lesina 等^[14]报道 Kras(G12D)突变的胰腺上皮内肿瘤(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)和胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)的发展需要 IL-6 诱导的 STAT3/SOCS3 激活,由于肿瘤细胞本身可以分泌 IL-6,胰腺 SOCS3 纯合子缺失(homozygous deletion)导致 STAT3 信号的异常激活,从而加速 PanIN 和 PDAC 进展。

细胞内 STAT3 信号分子异常激活是细胞恶性转化、肿瘤发生和演进的关键环节,而抑制 STAT3 的激活能够诱导肿瘤细胞凋亡。因此,作为细胞内 STAT3 信号通路的负调控因子,SOCS 基因可能在肿瘤发生和转移过程中缺失部分或全部功能,而恢复 SOCS 表达或过表达则可能抑制或逆转肿瘤的发生和转移。目前的研究^[15]已证实了这一猜想,在骨髓增生性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN)中 SOCS3 基因启动子区 CpG 岛存在高度甲基化,从而使 SOCS3 基因沉默,导致肿瘤的增殖和生长。此外,90% 的头颈部肿瘤^[16]、肺癌^[17]、前列腺癌^[18]、食管癌^[19]、溃疡性结肠炎相关结直肠癌^[20-21]等均存在 SOCS3 启动子的高度甲基化,而外源性 SOCS3 蛋白可显著抑制肺癌细胞的增殖^[22],这些均提示 SOCS3 基因可能作为一个抑癌基因发挥作用。

越来越多的证据表明, SOCS3 作为 JAK2/STAT3 信号通路的负性调控因子对肿瘤的侵袭和转移起重要作用, 因此针对 SOCS3 的特异性靶向干预为肿瘤的治疗提供了新思路。Lin 等^[23]报道, 通过腺病毒转录超表达 SOCS3 能够提高非小细胞肺癌的放疗敏感性, 另一项研究^[24]发现, 通过溶瘤腺病毒 CN305(ADCN305)介导的 SOCS3 过表达能够明显抑制肝肿瘤细胞的增殖, 下调 cyclin D1 和 Bcl-XL 表达, 几乎能彻底抑制 STAT3 的磷酸化, 表明溶瘤腺病毒转染 SOCS3 是肿瘤治疗的一种有效途径。最新的一项研究^[25]发现, 血小板因子 4(platelet factor-4)可诱导 SOCS3 的表达, 进而抑制 STAT3 的激活, 从而抑制骨髓瘤血管生成、增殖并促进凋亡。

4 STAT3 活化促成肿瘤炎症微环境的形成

肿瘤微环境(tumor micro environment)最早于 1979 年由 Lord 正式提出, 指肿瘤在其发生发展过程中所处的内环境, 由肿瘤细胞本身、间质细胞、微血管、微淋巴管、组织液、众多细胞因子及少量浸润细胞等共同构成^[26-27]。STAT3 的过度激活是炎症肿瘤微环境形成的重要环节并促进了肿瘤的增殖和转移^[28]。

STAT3 的激活能够诱发与慢性炎症有关的细胞因子、趋化因子和其他介质的表达和释放, 如 IL-6、IL-1 β 、M-CSF、前列腺素和 COX2 等, 这些炎症介质对诱导和维持促癌炎症环境起着关键作用。持续激活的 STAT3 将激活信号从肿瘤细胞传递到了间质炎症细胞。在肿瘤细胞中 STAT3 作为转录因子调控多种细胞因子、趋化因子和表皮生长因子的表达, 这些因子又通过相关受体激活了间质细胞中 STAT3, 因此, STAT3 在肿瘤细胞和肿瘤基质细胞之间形成了一个反馈环, 促成了炎症肿瘤微环境的形成^[29]。

肿瘤微环境的形成能够使正常细胞被癌细胞转化或修改, 产生多种生长因子、趋化因子、基质降解酶等, 促进肿瘤血管生成、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解等多个环节的发生, 增强肿瘤的侵袭和转移能力。

4.1 STAT3 与肿瘤血管生成

VEGF 是目前所知道的最强的直接作用于血管内皮细胞的生长因子, 能够直接刺激血管内皮细胞增殖、迁移、诱导血管形成, 对恶性肿瘤的浸润和转移有重要意义。VEGF 受多种因子调节, STAT3 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-

1 α)为 VEGF 的主要调节因子, 缺氧条件下 STAT3 活化, 活化的 STAT3 促进 HIF-1 α 表达, 进一步调节 VEGF 的表达, 促进肿瘤血管的增殖^[30]。另外, STAT3 也可直接调控 VEGF 的转录, 因此肿瘤细胞中 JAK/STAT3 信号通路的持续过度激活可通过 VEGF 促进肿瘤血管形成, 导致肿瘤的浸润和转移^[31]。国内一项针对乳腺浸润性导管癌组织 STAT3 表达水平进行等级和计量相关分析的研究^[32]发现, 浸润性导管癌组织 STAT3 表达与 VEGF-D 表达水平呈显著线性相关, 随着浸润性导管癌组织中 STAT3 表达增加, VEGF-D 表达亦明显升高, 从而使肿瘤相关淋巴管生成增多进而促进淋巴结转移的发生。

除了 VEGF, EGFR 是另一种与肿瘤的血管生成密切相关的重要调节因子, 广泛表达于肺癌、乳腺癌、胃癌、前列腺癌及结直肠癌等肿瘤。研究^[33]证明, pSTAT3 表达与活化形式的 EGFR 表达呈正相关, 而且在非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)中往往存在 EGFR 基因的变异或者过度表达, 这样的高表达将有利于肿瘤血管的形成并增加肿瘤的侵袭性, pSTAT3 的活跃与肿瘤的生长和侵袭力具有相关性。

4.2 STAT3 与 EMT

EMT 主要指上皮细胞失去了上皮细胞的特征, 包括丧失细胞与细胞间的连接和细胞顶点极性, 获得可塑性、迁移、侵袭能力、干细胞样特征及对抗凋亡的能力。EMT 与肿瘤细胞的原位侵袭和远处转移有着密切的关系^[34], 目前已成为肿瘤研究中的热点。

STAT3 是 EMT 发生过程中重要的转录因子, 研究^[35]表明, STAT3 可能通过对下游众多基因(如 Snail, Twist)的调控在 EMT 中发挥重要作用。头颈部肿瘤细胞可在 IL-6 作用下通过 JAK/STAT3 途径活化 Snail, 激活 EMT, 引起肿瘤转移^[36]。活化的 STAT3 信号与 Twist、E-钙黏蛋白表达相联系, 并介导肝癌的侵袭与转移, 异常的 p-STAT3/Twist/E-cadherin 信号轴导致肝癌病人预后较差^[37]。

4.3 STAT3 与 ECM

ECM 是存在于细胞与细胞之间的结缔组织, ECM 的重塑和基底膜的破坏是恶性肿瘤侵袭转移的一个标志。在肿瘤侵袭过程中, ECM 蛋白的降解主要是通过多种基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)来完成的^[38]。

MMP-2 和 MMP-9 是 MMP 家族中参与 ECM 降解的关键酶。研究^[39]发现, p-STAT3 与 MMP-1、

MMP-2 和 MMP-10 的表达呈正相关,并且在 MMP-2 的启动子区有高亲和力结合位点,可以调节 MMP-2 的转录表达,p-STAT3 能上调 MMP-2 的转录活性和蛋白表达水平,显著增强弱转移能力细胞株的转移能力。另外一项研究^[40]也有类似的发现,STAT3 基因及 pSTAT3 与 MMP-2、MMP-9 表达在乳腺癌中呈正相关,STAT3 基因及 pSTAT3 和 MMP-2、MMP-9 的高表达与乳腺癌的组织学分级与淋巴结转移相关,STAT3 基因可能通过调节 MMP-2、MMP-9 的表达介导 EMT 从而促进浸润性乳腺导管癌的侵袭转移。最近的一项研究^[41]证实,STAT3 特异性抑制剂 JSI-124 可以降低 MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达和活性,并呈现浓度依赖性。

5 结 语

综上所述,JAK2/STAT3/SOCS3 信号通路的异常在肿瘤的侵袭和转移过程中发挥重要作用,与肿瘤 EMT、肿瘤血管生成、ECM 降解等密切相关,已成为近年来肿瘤研究的热点之一。在这个通路中,JAK 上游信号的持续激活及 SOCS3 的负性反馈调节的异常是 STAT3 持续表达的主要机制,而 STAT3 的过度激活增强了 EMT、肿瘤血管生成、ECM 降解等多个环节的发生,从而促进了肿瘤的侵袭和转移。因此,JAK/STAT3/SOCS3 信号通路调控的失衡是肿瘤侵袭和转移的基础,而 SOCS3 是调节此细胞信号转导网络的关键蛋白,如何提高 SOCS3 表达水平逆转 STAT3 的过度表达对于肿瘤的治疗有着重要的理论意义和现实价值。今后,基于 JAK2/STAT3/SOCS3 细胞信号动态网络的肿瘤机制研究和药物设计是值得思考的方向之一。

[参 考 文 献]

[1] Siveen KS, Sikka S, Surana R, et al. Targeting the STAT3 signaling pathway in cancer: Role of synthetic and natural inhibitors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845(2):136-154.

[2] Stepkowski SM, Chen W, Ross JA, et al. STAT3: An important regulator of multiple cytokine functions [J]. *Transplantation*, 2008, 85(10):1372-1377.

[3] Singh A, Jayaraman A, Hahn J. Modeling regulatory mechanisms in IL-6 signal transduction in hepatocytes [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2006, 95(5):850-862.

[4] Ishida F, Matsuda K, Sekiguchi N, et al. STAT3 gene mutations and their association with pure red cell aplasia in large granular lymphocyte leukemia [J]. *Cancer Sci*, 2013, 105(3):342-346.

[5] Geletu M, Guy S, Raptis L. Effects of SRC and STAT3 upon gap junctional, intercellular communication in lung cancer lines [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(10):4401-4410.

[6] Ramakrishna G, Rastogi A, Trehanpati N, et al. From cirrhosis to hepatocellular carcinoma: New molecular insights on inflammation and cellular senescence [J]. *Liver cancer*, 2013, 2(3/4): 367-383.

[7] Hsu FN, Chen MC, Lin KC, et al. Cyclin-dependent kinase 5 modulates STAT3 and androgen receptor activation through phosphorylation of Ser(7)(2)(7) on STAT3 in prostate cancer cells [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(8):E975-E986.

[8] Ibrahim SA, Hassan H, Vilardo L, et al. Syndecan-1 (CD138) modulates triple-negative breast cancer stem cell properties via regulation of LRP-6 and IL-6-mediated STAT3 signaling. [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(12): e85737.

[9] Levy DE, Darnell JJ. Stats: Transcriptional control and biological impact [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(9): 651-662.

[10] Rohini A, Agrawal N, Koyani CN, et al. Molecular targets and regulators of cardiac hypertrophy [J]. *Pharmacol Res*, 2010, 61(4):269-280.

[11] Joung YH, Na YM, Yoo YB, et al. Combination of AG490, a Jak2 inhibitor, and methylsulfonylmethane synergistically suppresses bladder tumor growth via the Jak2/STAT3 pathway [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(3):883-895.

[12] Inagaki-Ohara K, Kondo T, Ito M, et al. SOCS, inflammation, and cancer [J]. *JAKSTAT*, 2013, 2(3): e24053.

[13] 程勇, 张谢夫, 赵春临, 等. 胃癌组织中 SOCS3 与 STAT3 mRNA 的表达 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2011, 46(3): 468-470.

[14] Lesina M, Kurkowski MU, Ludes K, et al. Stat3/Socs3 activation by IL-6 transsignaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(4): 456-469.

[15] Torun D, Nevruz O, Akyol M, et al. Methylation of SOCS3 in myeloproliferative neoplasms and secondary erythrocytosis/thrombocytopenia [J]. *Turk J Haematol*, 2013, 30(1):13-18.

[16] Weber A, Hengge UR, Bardenheuer W, et al. SOCS-3 is frequently methylated in head and neck squamous cell carcinoma and its precursor lesions and causes growth inhibition [J]. *Oncogene*, 2005, 24(44): 6699-6708.

[17] Liu WB, Ao L, Zhou ZY, et al. CpG island hypermethylation of multiple tumor suppressor genes associated with loss of their protein expression during rat lung carcinogenesis induced by 3-methylcholanthrene and diethylnitrosamine [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(3): 507-514.

[18] Pierconti F, Martini M, Pinto F, et al. Epigenetic silencing of SOCS3 identifies a subset of prostate cancer with an aggressive behavior [J]. *Prostate*, 2011, 71(3): 318-325.

[19] Tischoff I, Hengge UR, Vieth M, et al. Methylation of SOCS-3 and SOCS-1 in the carcinogenesis of Barrett's adenocarcinoma [J]. *Gut*, 2007, 56(8):1047-1053.

[20] Li Y, de Haar C, Chen M, et al. Disease-related expression of the IL6/STAT3/SOCS3 signalling pathway in ulcerative colitis and ulcerative colitis-related carcinogenesis [J]. *Gut*, 2010, 59(2): 227-235.

- [21] Li Y, Deuring J, Peppelenbosch MP, et al. IL-6-induced DNMT1 activity mediates SOCS3 promoter hypermethylation in ulcerative colitis-related colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33 (10):1889-1896.
- [22] He B, You L, Uematsu K, et al. SOCS-3 is frequently silenced by hypermethylation and suppresses cell growth in human lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(24): 14133-14138.
- [23] Lin YC, Lin CK, Tsai YH, et al. Adenovirus-mediated SOCS3 gene transfer inhibits the growth and enhances the radiosensitivity of human non-small cell lung cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(6): 1605-1612.
- [24] Cui Q, Jiang W, Wang Y, et al. Transfer of suppressor of cytokine signaling 3 by an oncolytic adenovirus induces potential antitumor activities in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2008, 47 (1): 105-112.
- [25] Liang P, Cheng SH, Cheng CK, et al. Platelet factor 4 induces cell apoptosis by inhibition of STAT3 via up-regulation of SOCS3 expression in multiple myeloma [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (2):288-295.
- [26] Chou J, Shahi P, Werb Z. MicroRNA-mediated regulation of the tumor microenvironment [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(20): 3262-3271.
- [27] Wu M, Swartz M. Modeling tumor microenvironments in vitro [J]. *J Biomech Eng*, 2014, 136(2): 021011.
- [28] 常立甲, 宋淑霞. stat3 信号促进肿瘤免疫抑制微环境形成的研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2012, 28(2): 177-181.
- [29] Yu H, Pardoll D, Jove R. Stats in cancer inflammation and immunity: A leading role for stat3 [J]. *Nature Rev Cancer*, 2009, 9 (11): 798-809.
- [30] Matsumura A, Kubota T, Taiyoh H, et al. HGF regulates VEGF expression via the c-Met receptor downstream pathways, PI3K/Akt, MAPK and STAT3, in CT26 murine cells [J]. *Int J Oncol* 2013, 42(2): 535-542.
- [31] Chen Z, Han ZC. STAT3: A critical transcription activator in angiogenesis [J]. *Med Res Rev* 2008, 28(2):185-200.
- [32] 陈玉娟, 汪静, 王晓东, 等. STAT3 在乳腺浸润性导管癌中表达水平与临床病理特征相关性研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(10):583-587.
- [33] Sizzi PG, Kevin GM, Kenneth L, et al. Mutations in the EGFR kinase domain mediate STAT3 activation via IL-6 production in human lung adenocarcinomas [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 3846-3856.
- [34] Castellanos JA, Merchant NB, Nagathihalli NS. Emerging targets in pancreatic cancer: epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6:1261-1267.
- [35] Cho KH, Jeong KJ, Shin SC, et al. STAT3 mediates TGF-beta1-induced TWIST1 expression and prostate cancer invasion [J]. *Cancer Lett*, 2013, 336(1): 167-173.
- [36] Yadav A, Kumar B, Datta J, et al. IL-6 promotes head and neck tumor metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition via the JAK-STAT3-SNAIL signaling pathway [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(12): 1658-1667.
- [37] Zhang CH, Xu GL, Jia WD, et al. Activation of STAT3 signal pathway correlates with twist and E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma and their clinical significance [J]. *J Surg Res*, 2012, 174(1): 120-129.
- [38] Smith HA, Kang Y. The metastasis-promoting roles of tumor-associated immune cells [J]. *J Mol Med (Berl)* 2013, 91(4): 411-429.
- [39] Tekle C, Nygren MK, Chen YW, et al. B7-H3 contributes to the metastatic capacity of melanoma cells by modulation of known metastasis-associated genes [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(10): 2282-2290.
- [40] 祝立和, 卢洪胜, 周凯敏, 等. STAT3 基因与 MMP-2、MMP-9 在乳腺浸润性导管癌中的表达及其相互关系 [J]. *中国现代医生*, 2012, 50(29): 58-61.
- [41] 祝普利, 王德盛, 周亮, 等. STAT3 通过调控基质金属蛋白酶参与肝癌的侵袭 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(11): 2001-2004.
- [收稿日期] 2014-04-25 [修回日期] 2014-11-05
- [本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中计量单位使用的要求

本刊严格执行国务院颁发的《中华人民共和国法定计量单位》,全面贯彻国家标准 GB3100-3102-1993《量和单位》的规定,正确用量和单位的名称和符号。(1)量符号以斜体拉丁和希腊字母表示(pH 用正体除外),例如 m (质量)、 t (时间)、 c (浓度)、 V (体积)、 p (压力)、 F (力)等。(2)单位符号一律以正体拉丁或希腊字母表示,例如 kg(千克)、m(米)、h(小时)、mol/L(摩尔每升)等。(3)表示人体检验指标的浓度或质量浓度时,一般使用 L(升)作为检验组成含量单位的分母。(4)表示用药剂量单位时,不能写成 mg/kg/d 的形式,应写成 mg/(kg·d)或 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的形式。(5)单位符号常见书写错误:长度单位符号 A°(埃)已不用,应写作 0.1 nm;时间单位“小时”符号为 h(不是 hr)、“秒”符号为 s(不是 sec);转速单位符号为 r/min(不是 rpm);量浓度单位符号为 mol/L(不是 M、N,也不是 mol/mm^3);力的单位“牛顿”符号为 N(不是 dyn(达因)、kgf(千克力),换算 $1 \text{ dyn} = 10^{-5} \text{ N}$);热量单位“焦耳”符号为 J(不是 cal(卡)、kcal(千卡),换算 $1 \text{ cal} = 4.187 \text{ J}$);放射性活度单位符号为 Bq(不是 Ci(居里),换算 $1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$)。

(本刊编辑部)