

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.020

· 综述 ·

STAT3 在肿瘤放化疗不敏感和免疫耐受中的作用

The role of STAT3 in the immune tolerance and the radiation and chemotherapy insensitivity of tumor

丁超^{1,2}, 麦海星²综述; 陈立军^{2Δ}, 张斌³审阅(1. 安徽医科大学解放军第307医院临床学院 泌尿外科, 北京 100071; 2. 军事医学科学院附属医院 泌尿外科, 北京 100071; 3. 军事医学科学院附属医院 细胞与基因治疗中心, 北京 100071)

[摘要] 信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 是近年来研究肿瘤细胞内异常活化的重要转录因子之一, 由多种细胞因子和生长因子等多肽类配体激活。在肿瘤微环境中, STAT3 呈持续性活化状态, 不仅造成肿瘤对放、化疗的不敏感, 降低了临床疗效, 而且也参与了肿瘤免疫耐受现象的形成, 削弱了免疫治疗的效果。因此, STAT3 有可能成为克服肿瘤治疗障碍的一个理想靶点。

[关键词] STAT3; 放疗; 化疗; 免疫治疗; 肿瘤微环境

[中图分类号] R730.5; R730.23

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)04-0519-05

信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号分子是多个致癌信号通路聚焦点, 在肿瘤的进展、转移及血管生成中起着至关重要的作用^[1]。STAT3 在多个环节上导致了肿瘤治疗的不敏感, 严重影响临床治疗效果。基于此, 本文就近几年 STAT3 对肿瘤放化疗和免疫耐受的影响的研究情况作一综述。

1 STAT3 的调控机制

STAT3 是 STAT 家族重要成员之一, 主要有两种异构体 STAT3 α 和 STAT3 β :(1) STAT3 α 由 N-端结构域、卷曲螺旋、DNA 结合区、连接区、SH2 (Src homology 2) 结合区及 C-端转录激活结构域组成, 是 STAT3 主要的表现形式;(2) STAT3 β 较 STAT3 α 在 C 端转录激活结构域缺少了 55 个氨基酸, 而被 7 个新的氨基酸替代, 导致丝氨酸 727 (ser-727) 磷酸化位点缺失。残缺的 STAT3 β 在酪氨酸 705 (Tyr-705) 位点发生磷酸化, 能与 STAT3 α 竞争性结合 DNA 序列, 产生负性转录调控作用^[3-5]。

1.1 STAT3 正向调控机制

STAT3 可被众多的细胞因子和生长因子等多肽类配体激活, 并经不同的信号途径进行活化(图 1)。主要包括:(1) 受细胞因子如 IL-6 家族等激活。IL-6 与其特异性受体结合, 使胞质的 IL-6 家族受体偶联蛋白 gp130 二聚体化, 激活 JAK 家族酪氨酸激酶, 然后磷酸化 STAT3 并形成二聚体进入胞核, 与特异性 DNA 序列结合启动基因转录^[6];(2) 受生长因子如表皮生长因子 (EGF) 等激活, 当结合其受体

时, 可导致其受体构象发生改变并形成二聚体引起自身磷酸化, 激活胞质段的酪氨酸残基, 启动下游的 STAT3 信号通路^[7];(3) 受非受体酪氨酸激酶如 Src、Bcr-Abl 等调控, Src、Bcr-Abl 可直接激活 STAT3 而不依赖于受体活化刺激信号^[8-10];(4) 受 G 蛋白偶联受体超家族如生长抑素受体 (SSTR) 等调控, Xu 等^[11]证实, 活化的生长抑素受体 2 (SSTR2) 可激活鼠胚胎干细胞的 STAT3 通路。

1.2 STAT3 负向调控机制

负性调控 STAT3 通路主要包括三大类: 细胞因子信号抑制因子 (suppressors of cytokine signaling, SOCS)、STATs 激活蛋白抑制因子 (protein inhibitors of activated stats, PIAS) 及蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase, PTP)^[12]。(1) SOCS 蛋白家族是细胞因子诱导的负性反馈调节因子, 主要包括 SOCS1-7 和 CIS (cytokine-induced SH-2 protein), 其中 SOCS1 可直接结合 JAKs 而抑制其活化, 阻断 JAK/STAT3 通路。SOCS3 既能直接抑制 JAKs, 也能通过结合细胞因子受体 gp130 抑制 STAT3 活

[基金项目] 吴阶平医学基金资助项目 (No. 32067521203); 中国人民解放军第 307 医院创新基金资助项目。Project supported by the program of Wu Jieping Medical Foundation (No. 32067521203), and the Innovative Foundation of No. 307 Hospital of PLA

[作者简介] 丁超 (1987 -), 男, 安徽省六安市人, 硕士生, 主要从事泌尿系肿瘤综合治疗的研究工作, E-mail: aydingchao@163.com

[通信作者] 张斌 (Zhang Bin, corresponding author), E-mail: zb307etc@163.com; 陈立军: (Chen Lijun, co-corresponding author), E-mail: chenlj829@163.com. Δ 为共同通信作者

化^[13-14]。CIS 竞争性结合 STATs 的受体结合部位产生抑制作用^[15]; (2) PIAS 家族主要包括四个成员 (PIAS1, PIAS3, PIASx_a, PIASy), 其中 PIAS1 和 PIAS3 可阻断活化的 STAT3 与特异 DNA 序列结合, 从而发挥负性调节作用^[16]; (3) PTPs 是一类庞大且结构不同的酶类超家族, 主要作用是使酪氨酸磷酸化蛋白脱磷酸化^[17], 其家族成员 SHP-1, SHP-2, TC-PTP, PTEN 等可使 STAT3 脱磷酸化, 抑制 STAT3 信号通路^[18]。

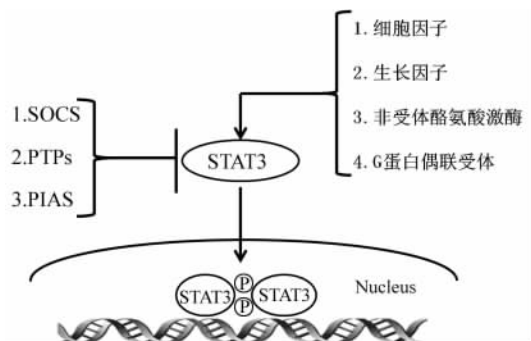


图1 STAT3 调控机制

注: “⊥” 抑制作用; “↓” 促进作用

2 STAT3 在肿瘤放射治疗抵抗中的作用

放射治疗是大多数肿瘤的常规治疗手段之一, 能有效提高肿瘤患者的生存期。然而临床部分肿瘤患者出现了放疗抵抗现象, 其机制尚不清楚。现有资料表明, STAT3 可能参与了肿瘤放疗抵抗性的形成。You 等^[19]在体外实验证实, STAT3 在放射抵抗的肺癌细胞系较放射敏感的肿瘤细胞异常高表达, 并应用 STAT3 特异性抑制剂及 RNAi 技术阻断 STAT3 通路能逆转肺癌细胞的放射抵抗现象, 同时在小鼠荷瘤的体内实验也得到了验证。在对人的恶性神经胶质瘤研究也发现, 抑制肿瘤细胞内 STAT3 通路活化能明显提高神经胶质瘤细胞的放射敏感性, 提示抑制 STAT3 表达可能是克服神经胶质瘤放疗抵抗的潜在治疗措施之一^[20]。此外, 阻止食管鳞状细胞癌 (ESCC) 的 STAT3 激活也增强 ESCC 对辐射的敏感性, 加速癌细胞死亡^[21]。另外在其他的肿瘤如乳腺癌、结直肠癌、膀胱癌、宫颈癌、头颈部癌、肺癌、皮肤癌及甲状腺癌等也普遍存在 STAT3 参与肿瘤放疗抵抗形成的现象^[22]。

3 STAT3 在肿瘤化学治疗耐药中的作用

化疗耐药是肿瘤治疗失败的重要原因之一。因肿瘤异质性和基因多态性引起的化疗耐药机制十分

复杂, 是目前研究的热点之一。其中肿瘤的细胞信号转导在肿瘤化疗耐药中具有重要地位。顺铂是治疗头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 的重要化疗药物, 然而许多患者在治疗过程中产生了耐药现象, 其原因可能是 STAT3 在 HNSCC 持续活化所致, Kumar 等^[23]在实验中证明了这点, 通过体内外实验证实抑制 STAT3 活化能促进顺铂耐药 HNSCC 的凋亡, 加强了顺铂的抗肿瘤作用。此外, Hu 等^[24]分析得出, 对顺铂耐药的非小细胞性肺癌细胞也过表达 STAT3, 使用 Jak/STAT3 通路抑制剂 ruxolitinib 能恢复非小细胞性肺癌对顺铂的敏感性, 降低肿瘤细胞的凋亡阈值, 并通过荷瘤小鼠实验证明联合 ruxolitinib 与顺铂显著抑制肿瘤组织的生长, 增强顺铂的毒性作用。

另外, Wang 等^[25]学者在研究多重耐药的肿瘤细胞模型中发现, honokiol 通过抑制 EGFR/STAT3 通路能增强化疗药紫杉醇对耐药肿瘤细胞的杀伤作用, 同时在多重耐药的荷瘤小鼠模型中也验证了 honokiol 联合紫杉醇明显抑制小鼠的肿瘤组织生长, 加速肿瘤细胞的凋亡, 表明阻断 STAT3 可有效提高紫杉醇的临床疗效。5-氟尿嘧啶 (5-FU) 联合奥沙利铂 (OXA) 是结直肠癌 (CRC) 最常用的化疗方案之一, 但化疗耐药已成为治疗 CRC 的瓶颈。有研究^[26]表明, STAT3 通路活化是 CRC 对 5-FU 联合 OXA 化疗耐药的重要原因。此外, 肿瘤对其他的化学药物如多柔比星 (doxorubicin)^[27]、吉西他滨 (gemcitabine)^[28]及硼替佐米 (bortezomib)^[29]等产生耐药都涉及了 STAT3 通路。因此, STAT3 有可能是未来解决肿瘤化疗耐药问题的一个重要靶点。

4 STAT3 在肿瘤免疫耐受中的作用

人类肿瘤具有免疫原性, 诱发肿瘤患者自身免疫或接受主动的免疫治疗虽可提高机体的抗肿瘤免疫应答, 但未产生显著的临床疗效, 目前认为可能是肿瘤微环境的免疫抑制作用导致肿瘤免疫耐受, 削弱了抗肿瘤效应^[30]。而肿瘤免疫抑制状态的形成与 STAT3 密切相关。

4.1 促进免疫抑制性因子 (immunosuppressive cytokines) 分泌

在肿瘤微环境中, 肿瘤细胞内 STAT3 持续活化, 可引起免疫抑制性因子 (TGF-β, IL-10, IL-6, VEGF 等) 大量表达^[31-33]。肿瘤分泌的这些细胞因子负性作用于周围的免疫细胞, 并以正反馈的方式激活这些免疫细胞中的 STAT3 信号分子, 导致免疫细胞产生耐受, 使肿瘤细胞逃脱机体的免疫反应。

应用小分子抑制剂或 siRNA 技术等方法阻断 STAT3,可导致 IL-6、IL-10、VEGF 等抑制因子表达下降并能逆转肿瘤免疫抑制状态^[33-34]。

4.2 促进耐受性树突状细胞(dendritic cells, DCs)形成

DCs 是目前所知的功能最强的抗原提呈细胞,能高效地摄取、加工处理和递呈抗原,有效地激活 T 细胞,是人体免疫系统的“哨兵”。肿瘤微环境的复杂条件导致 DCs 的 MHC-II 类分子、共刺激分子(CD80、CD86)及 IL-12 等刺激因素表达降低,抑制 DCs 成熟而不能有效地激活抗原特异性 CD8⁺ T 细胞,并且也引起 DCs 异常极化,产生免疫耐受性表型,限制效应 T 细胞的活化导致免疫耐受^[35-36]。肿瘤微环境中 DCs 的一系列变化,是否与 STAT3 通路激活有关,成为研究者的关注点。Wheeler 等^[37]研究发现,体外培养 STAT3 基因敲除的小鼠骨髓源性 DCs(STAT3^{-/-} BMDCs)更容易成熟,高表达 MHC-II 类分子、共刺激分子(CD80, CD86 等)及 IL-12 等促炎因子,同时将 STAT3^{-/-} BMDCs 与 T 细胞共培养,发现其抗原提呈能力明显增强。另外, Wölfle 等^[38]学者研究证实,活化 DCs 的 STAT3 通路可促进其表面共抑制分子 PD-L1 等高表达而向耐受性表型分化,并用阻断剂 JSI-124 阻断 STAT3 通路能明显抑制 PD-L1 的表达。此外, Emeagi 等^[39]研究证明,阻断黑色素瘤的 STAT3 信号靶点可促进肿瘤周围的 DCs 成熟及刺激功能,降低肿瘤微环境的免疫抑制作用且增强了抗肿瘤免疫反应。以上结果均提示 STAT3 参与了耐受性 DCs 的形成。

4.3 促进调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)形成

Tregs 是一群具有显著抑制作用(特异表型为 CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺)的 T 细胞,抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的免疫反应,维持正常人体自身的免疫耐受^[40-41]。在肿瘤组织中,Tregs 被定向募集到肿瘤部位,表达的抗炎细胞因子和共抑制分子作用于肿瘤及肿瘤相关免疫细胞,抑制机体的抗肿瘤免疫反应,参与肿瘤免疫抑制微环境的形成^[42]。维持 Tregs 增殖与活化的分子机制目前仍不清楚,但多项研究已发现,STAT3 活化与肿瘤周围的 Tregs 密切相关^[42]。在 siRNA 沉默 STAT3 基因的荷瘤小鼠模型中,肿瘤组织的 CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Tregs 数量明显降低^[43]。同样,在研究 STAT3 抑制剂 sunitinib 作用于荷瘤小鼠实验中,发现了 sunitinib 能明显抑制肿瘤相关的 Tregs 发育^[44]。Kano 等^[45]在前列腺癌小鼠的研究也表明,抑制肿瘤组织 STAT3 活化可减低

Tregs 数量,提高抗肿瘤免疫。另外,FoxP3⁺ 是 Tregs 特异性的调节分化和功能的转录因子,在肿瘤相关 Tregs 中,STAT3 活化能促进 FoxP3 表达维持 Tregs 免疫抑制功能^[46-47]。

4.4 促进髓系抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)与肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)的形成

MDSCs 是由骨髓祖细胞和未成熟的髓系细胞(巨噬细胞、粒细胞、DCs 等)组成的一类具有免疫抑制功能的异质性细胞群^[48]。MDSCs 参与肿瘤免疫抑制微环境的形成主要是通过阻止肿瘤特异性 T 细胞的扩增和活化,削弱自然杀伤细胞(NK)的杀伤活性,抑制巨噬细胞和 DCs 分化,促进 Tregs 增殖及诱导分化为负性功能的调节性 DCs 等方式下调抗肿瘤免疫应答过程^[49]。STAT3 是调节 MDSCs 功能的主要转录因子之一,其活化可显著促进 MDSCs 扩增,而用基因敲除或分子抑制剂等不同手段阻断 STAT3,不仅降低 MDSCs 数量并且促进其分化,增强抗肿瘤效应^[47]。

肿瘤微环境的一些诱导因素(细胞因子、趋化因子、胞外基质及低氧等)刺激体内的单核/巨噬细胞向肿瘤组织浸润,并促进单核/巨噬细胞向 TAMs 极化。TAMs 的主要存在形式为 M2 型巨噬细胞,其主要功能是招募 Tregs,下调 M1 型功能,分泌免疫抑制因子(IL-10、TGF- β)减弱 T 细胞与 NK 的抗肿瘤效能,以及极弱的抗原提呈能力等发挥着免疫抑制作用^[52]。STAT3 活化促进巨噬细胞向 M2 型分化,而抑制 STAT3 活化能降低 M2 型巨噬细胞的比例,改变巨噬细胞极化形式使 M2 型向 M1 型转化^[53]。在研究肺癌体内外实验中证实,阻断 TAMs 中的 STAT3 活化,可促进 M2 向 M1 型转变,控制肿瘤的生长与侵袭^[52]。

总之,STAT3 是引起肿瘤放化疗及免疫治疗不敏感的重要环节,有可能是解决肿瘤治疗问题的一个重要突破口。另外,STAT3 也与肿瘤的发生、发展密切相关,已成为国内外竞相研究的热点。虽然目前还没有针对 STAT3 的临床应用药物,但随着该靶点小分子抑制剂及基因技术的长足发展,相信以 STAT3 为靶点将成为肿瘤治疗的新策略。

[参考文献]

- [1] Kamran MZ, Patil P, Gude RP. Role of STAT3 in cancer metastasis and translational advances [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 421821.
- [3] Qi QR, Yang ZM. Regulation and function of signal transducer and activator of transcription 3 [J]. World J Biol Chem, 2014, 5

- (2): 231-239.
- [4] Zammarchi F, de Stanchina E, Bournazou E, et al. Antitumorigenic potential of STAT3 alternative splicing modulation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(43): 17779-17784.
- [5] Hutchins AP, Diez D, Miranda-Saavedra D. Genomic and computational approaches to dissect the mechanisms of STAT3's universal and cell type-specific functions [J]. *JAKSTAT*, 2013, 2(4): e25097.
- [6] Kojima H, Inoue T, Kunimoto H, et al. IL-6-STAT3 signaling and premature senescence [J]. *JAKSTAT*, 2014, 2(4): e25763.
- [7] Johnson DE. Targeting proliferation and survival pathways in head and neck cancer for therapeutic benefit [J]. *Chin J Cancer*, 2012, 31(7): 319-326.
- [8] Chen J, Elfiky A, Han M, et al. The role of Src in colon cancer and its therapeutic implications [J]. *Clinical Colorectal Cancer*, 2014, 13(1): 5-13.
- [9] Benekli M, Baer MR, Baumann H, et al. Signal transducer and activator of transcription proteins in leukemias [J]. *Blood*, 2003, 101(8): 2940-2954.
- [10] Buettner R, Mora LB, Jove R. Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets for therapeutic intervention [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(4): 945-954.
- [11] Xu XX, Zhang LH, Xie X. Somatostatin receptor type 2 contributes to the self-renewal of murine embryonic stem cells [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2014, 35(8): 1023-1030.
- [12] Jang YN, Baik EJ. JAK-STAT pathway and myogenic differentiation [J]. *JAKSTAT*, 2014, 2(2): e23282.
- [13] Yasukawa H, Nagata T, Oba T, et al. SOCS3: A novel therapeutic target for cardioprotection [J]. *JAKSTAT*, 2012, 1(4): 234-240.
- [14] Carow B, Rottenberg ME. SOCS3, a major regulator of infection and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 58.
- [15] Morales JK, Falanga YT, Depczynski A, et al. Mast cell homeostasis and the JAK-STAT pathway [J]. *Genes Immun*, 2010, 11(8): 599-608.
- [16] Furqan M, Mukhi N, Lee B, et al. Dysregulation of JAK-STAT pathway in hematological malignancies and JAK inhibitors for clinical application [J]. *Biomark Res*, 2013, 1(1): 5.
- [17] Ponnusamy M, Ma L, Zhuang S. Necrotic renal epithelial cell inhibits renal interstitial fibroblast activation: Role of protein tyrosine phosphatase 1B [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(6): F698-709.
- [18] Kang SH, Jeong SJ, Kim SH, et al. Icariside II induces apoptosis in U937 acute myeloid leukemia cells: Role of inactivation of STAT3-related signaling [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(4): e28706.
- [19] You S, Li R, Park D, et al. Disruption of STAT3 by niclosamide reverses radioresistance of human lung cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 13(3): 606-616.
- [20] Yuan X, Du J, Hua S, et al. Suppression of autophagy augments the radiosensitizing effects of STAT3 inhibition on human glioma cells [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 330(2): 267-276.
- [21] Zhang C, Yang X, Zhang Q, et al. STAT3 inhibitor NSC74859 radiosensitizes esophageal cancer via the downregulation of HIF-1alpha [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10): 9793-9799.
- [22] Spitzner M, Ebner R, Wolff H, et al. STAT3: A novel molecular mediator of resistance to chemoradiotherapy [J]. *Cancers*, 2014, 6(4): 1986-2011.
- [23] Kumar B, Yadav A, Hideg K, et al. A novel curcumin analog (H-4073) enhances the therapeutic efficacy of cisplatin treatment in head and neck cancer [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(3): e93208.
- [24] Hu Y, Hong Y, Xu Y, et al. Inhibition of the JAK/STAT pathway with ruxolitinib overcomes cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer NSCLC [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(11): 1627-1636.
- [25] Sarkar D, Wang X, Beitler JJ, et al. Honokiol enhances paclitaxel efficacy in multi-drug resistant human cancer model through the induction of apoptosis [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(2): e86369.
- [26] Wu T, Wang Z, Liu Y, et al. Interleukin 22 protects colorectal cancer cells from chemotherapy by activating the STAT3 pathway and inducing autocrine expression of interleukin 8 [J]. *Clin Immunol*, 2014, 154(2): 116-126.
- [27] Komohara Y. Corosolic acid enhances the antitumor effects of chemotherapy on epithelial ovarian cancer by inhibiting signal transducer and activator of transcription 3 signaling [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(6): 1619-1623.
- [28] Venkatasubbarao K, Peterson L, Zhao S, et al. Inhibiting signal transducer and activator of transcription-3 increases response to gemcitabine and delays progression of pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1): 104.
- [29] Fan JL, Zhang J, Dong LW, et al. URI regulates tumorigenicity and chemotherapeutic resistance of multiple myeloma by modulating IL-6 transcription [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1126.
- [30] Devaud C, John LB, Westwood JA, et al. Immune modulation of the tumor microenvironment for enhancing cancer immunotherapy [J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(8): e25961.
- [31] Sui Q, Zhang J, Sun X, et al. NK cells are the crucial antitumor mediators when STAT3-mediated immunosuppression is blocked in hepatocellular carcinoma [J]. *J Immunol*, 2014, 193(4): 2016-2023.
- [32] Wang XF, Lin GS, Lin ZX, et al. Association of pSTAT3-VEGF signaling pathway with peritumoral edema in newly diagnosed glioblastoma: An immunohistochemical study [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9): 6133-6140.
- [33] Kawakami Y, Yaguchi T, Sumimoto H, et al. Cancer-induced immunosuppressive cascades and their reversal by molecular-targeted therapy [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1284(1): 80-86.
- [34] Kawakami Y, Yaguchi T, Sumimoto H, et al. Improvement of cancer immunotherapy by combining molecular targeted therapy [J]. *Front Oncol*, 2013, 3: 136.
- [35] da Cunha A, Michelin MA, Murta EF. Pattern response of dendritic cells in the tumor microenvironment and breast cancer [J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(3): 495-502.
- [36] Tesone AJ, Svoronos N, Allegranza MJ, et al. Pathological mobilization and activities of dendritic cells in tumor-bearing hosts: Challenges and opportunities for immunotherapy of cancer [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 435.

- [37] Wheeler C, Assi H, Espinosa J, et al. Assessing the role of STAT3 in DC differentiation and autologous DC immunotherapy in mouse models of GBM [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(5): e96318.
- [38] Wölfle SJ, Strebovsky J, Bartz H, et al. PD-L1 expression on tolerogenic APCs is controlled by STAT-3 [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(2): 413-424.
- [39] Emeagi PU, Maenhout S, Dang N, et al. Downregulation of Stat3 in melanoma: reprogramming the immune microenvironment as an anticancer therapeutic strategy [J]. *Gene Ther*, 2013, 20(11): 1085-1092.
- [40] Lin S, Yang X, Liang D, et al. Treg cells: A potential regulator for IL-22 expression? [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2): 474-480.
- [41] Ooi YC, Tran P, Ung N, et al. The role of regulatory T-cells in glioma immunology [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 119: 125-132.
- [42] Priceman SJ, Shen S, Wang L, et al. S1PR1 is crucial for accumulation of regulatory T cells in tumors via STAT3 [J]. *Cell Rep*, 2014, 6(6): 992-999.
- [43] Herrmann A, Priceman SJ, Kujawski M, et al. CTLA4 aptamer delivers STAT3 siRNA to tumor-associated and malignant T cells [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(7): 2977-2987.
- [44] Kujawski M, Zhang C, Herrmann A, et al. Targeting STAT3 in adoptively transferred T cells promotes their in vivo expansion and antitumor effects [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9599-9610.
- [45] Kano MR, Huang X, Yuan F, et al. M-HIFU inhibits tumor growth, suppresses STAT3 activity and enhances tumor specific immunity in a transplant tumor model of prostate cancer [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(7): e41632.
- [46] Hossain DM, Panda AK, Manna A, et al. FoxP3 acts as a cotranscription factor with STAT3 in tumor-induced regulatory T cells [J]. *Immunity*, 2013, 39(6): 1057-1069.
- [47] Rebe C, Vegran F, Berger H, et al. STAT3 activation: A key factor in tumor immunoescape [J]. *JAKSTAT*, 2013, 2(1): e23010.
- [48] Jiang J, Guo W, Liang X. Phenotypes, accumulation, and functions of myeloid-derived suppressor cells and associated treatment strategies in cancer patients [J]. *Human Immunol*, 2014, 75(11): 1128-1137.
- [49] Keskinov AA, Shurin MR. Myeloid regulatory cells in tumor spreading and metastasis [J]. *Immunobiology*, 2015, 220(2): 236-242.
- [50] Chanmee T, Ontong P, Konno K, et al. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment [J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(3): 1670-1690.
- [51] Fujiwara Y, Takeya M, Komohara Y. A Novel strategy for inducing the antitumor effects of triterpenoid compounds: Blocking the protumoral functions of tumor-associated macrophages via STAT3 inhibition [J]. *BioMed Res Int*, 2014, 2014: 348539.
- [52] Zhang X, Tian W, Cai X, et al. Hydrazinocurcumin encapsulated nanoparticles “re-educate” tumor-associated macrophages and exhibit anti-tumor effects on breast cancer following STAT3 suppression [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(6): e65896.
- [收稿日期] 2015 - 01 - 30 [修回日期] 2015 - 06 - 10
[本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

参考文献题名后须标注文献类型和文献载体标志代码

本刊参考文献按照国家标准 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》的要求进行著录。该国家标准要求,每条文献的题名后都须标上[文献类型标志]或[文献类型标志/文献载体标志]。对纸质文献,如为期刊中析出文献,题名后应标上[J];如为专著中析出文献,题名后应标上[M]。对电子文献,如为网络期刊析出文献,题名后须标上[J/OL];如为网络专著中析出文献,题名后须标上[M/OL]。

现把常用的文献类型标志代码和电子文献载体标志代码介绍如下:

表 1 文献类型和文献载体标志代码

文献类型	标志代码	文献类型	标志代码	载体类型	标志代码
期 刊	J	报 纸	N	磁 带	MT
专 著	M	专 利	P	磁 盘	DK
汇 编	G	标 准	S	光 盘	CD
会 议 录	C	数 据 库	DB	联机网络	OL
学位论文	D	计 算 机 程 序	CP		
报 告	R	电 子 公 告	EB		