



STAT3 与胃癌相关性的研究进展

王晓宇¹, 呼永华^{1,2,4*}, 陈昊^{2,3}, 魏清琳⁵, 张志明^{6*}, 仝建宁¹, 周浩楠¹

1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000;
2. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030;
3. 兰州大学第二医院肿瘤外科, 甘肃 兰州 730030;
4. 甘肃中医药大学附属医院肿瘤科, 甘肃 兰州 730000;
5. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000;
6. 甘肃省中医院名医馆, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 细胞信号转导与转录激活因子 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 是一类可与DNA结合的蛋白质, 具有信号转导与调控转录的双重作用。STAT3是STAT家族的重要成员之一, 被认为是一种癌基因, 与多种恶性肿瘤关系密切。胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一, 因其早期症状不明显, 多数患者确诊时已是中晚期。因此, 急需寻找一种特异性分子, 提高胃癌的早期诊断率和生存率。近年来, 随着分子生物学研究的不断深入, 大量研究表明STAT3在胃癌的发生、发展及治疗中起着重要作用。本文对STAT3与胃癌的相关研究成果进行综述。

关键词: 胃癌; STAT3; 作用机制; 治疗

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.007.005

本文引用格式: 王晓宇, 呼永华, 陈昊, 等. STAT3与胃癌相关性的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(007): 22-27.

Progress of the Correlation between STAT3 and Malignant Biological Behavior of Gastric Cancer

WANG Xiao-yu¹, HU Yong-hua^{1,2,4*}, CHEN Hao^{2,3}, WEI Qing-lin⁵, ZHANG Zhi-ming^{6*},
TONG Jian-ning¹, ZHOU Hao-nan¹

1. The First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730000;
2. The Second Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou Gansu 730030;
3. Department of Oncology Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou Gansu 730030;
4. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730000;
5. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730000;
6. Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou Gansu 730050)

ABSTRACT: Signal transducers and activators of transcription (STAT) is a class of proteins that can bind to DNA and have dual roles in signal transduction and regulation of transcription. STAT3 is one of the important members of the STAT family and is considered to be an oncogene that is closely related to a variety of malignant tumors. Gastric cancer is one of the common gastrointestinal malignant tumors. Because of the vague symptoms in the early stage, most patients are in the advanced stage when they are diagnosed. Therefore, it is urgent to find a specific molecule to improve the diagnosis rate and survival rate of gastric cancer. In recent years, with the continuous research in molecular biology, a large number of studies show that STAT3 plays an important role in the occurrence, development and treatment of gastric cancer. This article reviews the related research results related of STAT3 and gastric cancer.

KEY WORDS: gastric cancer; STAT3; mechanism; therapy

基金项目: 甘肃中医药大学科技创新基金 (2019KC2D-1); 甘肃省卫生行业项目 (GSWSKY2020-60); 兰州市科技局项目 (2020-XG-27); 兰州市科技发展计划项目 (2021-1-99); 甘肃省教育厅创新基金项目 (2022A-071); 国家优势针灸专科。

作者简介: 共同通信作者*: 呼永华; 张志明。

0 引言

胃癌指的是来源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤，是最常见的消化道恶性肿瘤之一。根据GLOBOCAN 2020最新数据，2020年全球新诊断癌症1930万例，其中，胃癌约占5.6%，在全球恶性肿瘤发病率中位居第五，也是全球癌症相关死亡的第四大原因^[1]。因胃癌早期尚无明显的症状，极易被忽略，多数患者确诊时已是中晚期，错过了最佳的治疗时期。因此，提高胃癌的早期诊断率、中晚期患者的生存率是目前亟待解决的问题。随着分子生物学研究的不断深入，细胞信号转导研究取得了突破性的进展，尤其是在癌基因和抑癌基因领域。信号转导与转录激活因子3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 是STAT家族的关键成员之一，常常被认为是一种癌基因，是基因转录过程中的关键转录因子，许多细胞因子和生长因子作用于此。目前，已有大量研究表明STAT3同胃癌的发生、发展及治疗关系密切，因此本文将对STAT3与胃癌的最新的研究成果进行综述。

1 STAT3概述

STAT家族是一类可以同DNA相结合的特殊蛋白质家族，通常存在于细胞质内，在许多细胞因子、生长因子刺激下发生磷酸化，Janus激酶 (Janus activated kinase, JAK) /STAT通路是STAT在肿瘤中参与的最经典、最主要的信号通路，当JAK被激活时，磷酸化受体胞质的酪氨酸位点，使受体产生可与STAT相结合的区域，此时，STAT上的Src同源2区 (SH2) 同受体上酪氨酸残基相结合，从受体上游离下来形成同源或二聚体后转移到细胞核内，发挥着转录激活因子的作用^[2]。目前的研究显示STAT家族内共有7个成员，分别是STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、

STAT5a、STAT5b、STAT6^[2]。其中，研究表明STAT3与多种恶性肿瘤关系密切，常常参与细胞增殖、分化、血管生成等过程，在肿瘤发生、发展、治疗、预后等过程中均扮演着重要角色^[3]。编码STAT3蛋白一共有770个氨基酸，由N-末端结构域、卷曲螺旋结构域、DNA结合结构域、连接结构域、SH2结构域和酪氨酸活化结构域、转录活化结构域共6个保护的功能区构成，这些功能区均有不同功能，并在四个核心区域间，结构域互相连接，若一个结构域发生变化，将会影响其他结构域^[4]。通常情况下，STAT3在Try705和Ser727残基位置发生磷酸化，活化后的STAT3可以促进其下游靶点Bcl-2相关蛋白x1 (Bcl-2-associated x1 protein, Bcl-x1)、细胞周期蛋白1 (cell cycle protein D1, Cyclin D1)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等基因的转录^[5]，从而调控肿瘤细胞的发生、发展等过程。

2 STAT3与胃癌的发生、发展

2.1 幽门螺杆菌

幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, Hp) 是一类通常定植在人的胃黏膜的革兰氏阴性菌，形态为螺旋形、鞭毛状，目前，Hp已被列为I类致癌物，其感染是胃癌发生的高风险因素之一^[6]。在胃癌高发的人群中，其Hp感染率也高，且Hp抗体阳性人群对比抗体阴性人群更易患胃癌。一项研究通过对156份内窥镜下取的胃组织 (其中正常组织61份、癌前组织30份、腺癌组织65份) 进行分析、实验，发现STAT3、pSTAT3在胃癌癌变组织内表达量较高，且与Hp感染程度呈正相关，即Hp感染越重，其STAT3及pSTAT3表达量越高^[7]。也有研究通过细胞实验和动物实验发现，Hp感染时产生的活性氧激活胃癌细胞内的白介素-6 (interleukin-6, IL-6) /STAT3信号通路，推

动下游靶蛋白表达,促进胃癌细胞不停增殖。同时, Hp感染增加STAT3下游靶蛋白c-myc的表达,推动胃上皮细胞的增殖和转化^[8]。此外, Zhang等^[9]将Hp分别同胃癌BGC823、MFC细胞和胃黏膜上皮细胞GES-1共培养,发现Hp感染后的三株细胞中miR-375的表达量均减少,且在BGC823细胞中表达量最低,进一步实验发现miR-375与Janus激酶2 (Janus activated kinase 2, JAK2) /STAT3通路负调控,低表达的miR-375激活JAK2/STAT3通路促进IL-6、白细胞介素-10 (interleukin 10, IL-10)、VEGF三种细胞因子的表达,诱导胃癌的发生。

2.2 肿瘤血管生成

肿瘤血管的生成,可以为肿瘤细胞持续提供养分,促进肿瘤细胞侵袭与转移的发生,是肿瘤进一步发展的重要一环。VEGF是一种可以促进血管生长的生长因子,通过与血管内皮的特异性受体结合,促进内皮细胞增生,提高血管的通透性,在大多数的肿瘤细胞中呈现高表达^[10]。Zhao等^[11]研究发现浆细胞瘤可变易位基因 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1) 在胃癌中表达上调,并激活下游STAT3信号通路,使VEGFA高表达,刺激内皮细胞发生增殖,诱导肿瘤血管生成,进而促进胃癌侵袭的发生。与此同时, STAT3也可反向作用于PVT1来持续其维持致癌作用。Zhang等在胃癌SGC7901和MKN45细胞中过表达CXC趋化因子受体4 (CXC chemokine receptor 4, CXCR4),通过qRT-PCR和Western blot实验检测发现两株胃癌细胞内VEGF表达量增加,进一步实验探究其机制,发现CXCR4可激活JAK2/STAT3通路,增强STAT3与VEGF启动子的结合,从而刺激胃癌细胞VEGF的生成^[12]。

2.3 上皮-间质瘤变

上皮-间质瘤变 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) 是指细胞的形态和组织的

结构较正常细胞、组织出现不同程度的变异,此过程主要表现为上皮细胞标志物E-钙黏蛋白 (E-Ca²⁺ dependent cell adhesion molecule family, E-cadherin) 减少,间质细胞标志物波形蛋白 (vimentin) 和N-钙黏蛋白 (N-Ca²⁺ dependent cell adhesion molecule family, N-cadherin) 增多,与胃癌的进展有着密切的相关性^[13]。研究发现,胃癌细胞内的STAT3被激活后进一步发生磷酸化,磷酸化的STAT3靶向作用于细胞核内的下游基因,并调控其转录,进而干预EMT相关基因的表达,促进胃癌细胞由上皮表型向间质表型的转化,增加胃癌细胞的侵袭和转移能力^[14]。长链非编码RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 是一类长度大于200nt的非编码RNA,具有染色体修饰、核内运输等功能,与恶性肿瘤的发生、发展及预后关系密切^[15]。STAT3激活后诱导lncRNAs过表达,过表达的lncRNAs通过表观遗传调控、转录翻译控制等来加快EMT的进程,从而介导胃癌细胞的转移。

2.4 细胞因子

细胞因子主要由免疫细胞和非免疫细胞刺激或分泌形成,常通过作用于相应受体来参与细胞生长、分化等过程,调节免疫应答。许多细胞因子通过激活STAT3来促进胃癌细胞的增殖和转移。IL-6是STAT3强有力的激活剂,在胃癌组织内IL-6呈现高表达状态并持续激活STAT3,磷酸化的STAT3通过诱导M2巨噬细胞分化来促进胃癌的生长和转移^[16];白细胞介素-23 (interleukin 23, IL-23) 是IL-6超家族成员之一,在胃癌组织内,其表达量明显高于癌旁组织,研究发现,在JAK的作用下,IL-23磷酸化STAT3并进一步诱导上皮-间质瘤变,推动胃癌细胞的迁移与侵袭^[17]; IL-10是一种常见的促炎因子,在胃癌组织和癌旁组织内呈现差异表达,同时,胃癌患者血液中IL-10的表达量也高于健康人群,通过一系列实验探究其作用机制,研究结果提示IL-10可激活细胞

间质上皮转换因子 (cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-Met) /STAT3 信号通路来调控胃癌细胞的增殖、凋亡、迁移等生物学行为^[18]; Li等的研究发现在胃癌组织中,中性粒细胞可以产生较多的白细胞介素-17a (interleukin 17a,IL-17a),其与细胞因子受体IL-17Ra结合后可激活STAT3,IL-17a与STAT3的磷酸化呈正相关,通过IL-17a/JAK2/STAT3信号通路来诱导胃癌组织的EMT,促进胃癌细胞侵袭、迁移的发生^[19];白细胞介素-26 (interleukin 26,IL-26)通过平衡STAT1/STAT3信号来促进胃癌细胞增殖^[20]。

3 STAT3与胃癌的治疗

研究发现STAT3是miRNA-125b、miRNA-143、miRNA-233的靶基因之一,miRNA-125b、miRNA-143、miRNA-233通过下调STAT3的表达水平并阻止其进入细胞核来发挥抑制胃癌细胞的侵袭和转移^[21-23]。瑞芬太尼是常见的阿片受体激动剂,其不仅用于手术麻醉或术后镇痛,还可抑制肿瘤细胞的恶性生物学行为,通过瑞芬太尼处理过表达miR-519d-3p的胃癌SGC7901细胞和抑制miR-519d-3p的胃癌SGC7901细胞,发现瑞芬太尼有效抑制胃癌细胞增殖、诱导细胞凋亡,同时通过双荧光素酶实验检测STAT3是否为miR-519d-3p的下游靶基因,结果证实瑞芬太尼调控miR-519d-3p/STAT3通路抑制胃癌细胞增殖并诱导凋亡^[24]。丙泊酚可以抑制胃癌细胞SGC-7901的增殖,Bai等^[25]进行一系列研究发现丙泊酚可以上调hsa-miR-328-3p的表达,使其同潜在靶基因STAT3的3'端非编码区(3' UTR)结合,抑制STAT3的表达,进而阻止细胞增殖。经体内、体外研究证明,非典型抗精神病药舍吡啶以剂量依赖性的方式抑制STAT3的磷酸化的发生及其下游靶基因c-myc的表达,从而发挥其抗肿瘤的作用。与此同时,当舍吡啶与顺

铂联用对STAT3的抑制作用加强,更能诱导胃癌细胞的凋亡的发生^[26]。JAK2是STAT3的上行信号,研究发现,银杏酸通过抑制JAK2来降低STAT3在胃癌细胞内的表达,进一步促进胃癌细胞凋亡^[27]。也有研究表明,岩藻黄素、白花蛇舌草等药物可通过降低STAT3和pSTAT3的表达而抑制胃癌的增殖和转移,起到抗肿瘤的作用^[28-29];葫芦素B抑制下游靶基因c-myc、Bcl-x1从而抑制STAT3的表达^[30]。此外,还有研究证实,葫芦素B直接结合下游STAT3,抑制胃癌细胞MGC803和SGC7901的增殖,促进细胞凋亡^[31]。

4 展望

综上所述,STAT3具有信号转导和转录调控的双重作用,在胃癌的发生、肿瘤血管形成、上皮-间质瘤变过程中扮演着重要的角色,并且通过不同的方式或途径发挥作用。随着对STAT3探究的不断深入,仍有以下问题需要解决:(1)目前关于STAT3的作用机制仍无明确的说法,需进一步明确其调控胃癌恶性生物学行为的机制,正确形成明确的调控网络;(2)STAT3与多种细胞因子关系密切,需进一步探讨STAT3是否调控肿瘤微环境中的其他成分,如何调控免疫应答;(3)STAT3和关键磷酸化蛋白质pSTAT3贯穿胃癌发生、发展全过程,为了胃癌的早发现、早诊断、早治疗,需将其与临床相结合,判断是否具有早期筛查、诊断及预后情况评估的提示作用;(4)试图开发更多以STAT3为靶点的药物,为胃癌治疗提供更多的可能。

参考文献

- [1] Hyuna S, Jacques F, Rebecca LS, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71(3): 209-249.



- [2] Li S, Cong XL, Gao HY, et al. Tumor-associated neutrophils induce EMT by IL-17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38(2):6.
- [3] Wong ALA, Hirpara JL, Pervaiz S, et al. Do STAT3 inhibitors have potential in the future for cancer therapy?[J]. *Expert opinion on investigational drugs*, 2017, 26(8):883–887.
- [4] Mohan CD, Rangappa S, Preetham HD, et al. Targeting STAT3 signaling pathway in cancer by agents derived from Mother Nature[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2020, 30:157–182.
- [5] Sun ZN, Luan SF, Yao YS, et al. NHE1 Mediates 5-Fu Resistance in Gastric Cancer via STAT3 Signaling Pathway[J]. *OncoTargets and therapy*, 2020, 13:8521–8532
- [6] Kotilea K, Bontemps P, Touati E. Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of Helicobacter pylori Infection[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 149:17–33.
- [7] Pandey A, Tripathi SC, Shukla S, et al. Bharti. Differentially localized survivin and STAT3 as markers of gastric cancer progression: Association with Helicobacter pylori[J]. *Cancer Reports*, 2018, 1(1) :e1004.
- [8] Piao JY, Lee HG, Kim SJ, et al. Helicobacter pylori Activates IL-6-STAT3 Signaling in Human Gastric Cancer Cells: Potential Roles for Reactive Oxygen Species[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(5) :405–16.
- [9] Zhang Z, Chen S, Fan M, et al. Helicobacter pylori induces gastric cancer via down-regulating miR-375 to inhibit dendritic cell maturation[J]. *Helicobacter*, 2021, 26(4):e12813.
- [10] Hironaka S. Anti-angiogenic therapies for gastric cancer[J]. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 2019, 15(4):208–217.
- [11] Arora L, Kumar AP, Arfuso F, et al. The Role of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) and Its Targeted Inhibition in Hematological Malignancies[J]. *Cancers*, 2018, 10(9):327.
- [12] Zhang Q, Xu F, Shi Y, et al. C-X-C motif chemokine receptor 4 promotes tumor angiogenesis in gastric cancer via activation of JAK2/STAT3[J]. *Cell Biology International*, 2017, 41(8):3–8.
- [13] Yamashita N, Tokunaga E, Iimori M, et al. Epithelial Paradox: Clinical Significance of Coexpression of E-cadherin and Vimentin With Regard to Invasion and Metastasis of Breast Cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(5):e1003–e1009.
- [14] 姜雨, 丁怡, 李文卿, 等. STAT3对EMT的调节和对循环肿瘤细胞与肿瘤侵袭及转移的影响[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2016, 43(07):644–651.
- [15] Li Y, Xu ZY, Ruan SM, et al. Long non-coding RNAs towards precision medicine in gastric cancer: early diagnosis, treatment, and drug resistance[J]. *Molecular cancer*, 2020, 19(1):96.
- [16] Fu XL, Duan W, Su CY, et al. Interleukin 6 induces M2 macrophage differentiation by STAT3 activation that correlates with gastric cancer progression[J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2017, 66(12):1597–1608.
- [17] Xu XH, Yang CD, Chen J, et al. Interleukin-23 promotes the migration and invasion of gastric cancer cells by inducing epithelial-to-mesenchymal transition via the STAT3 pathway[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 499(2):273–278.
- [18] Chen L, Shi YT, Zhu XJ, et al. IL10 secreted by cancer-associated macrophages regulates proliferation and invasion in gastric cancer cells via cMet/STAT3 signaling[J]. *Oncology Reports*, 2019, 42(2):595–604.
- [19] Li S, Cong XL, Gao HY, et al. Tumor-associated neutrophils induce EMT by IL-17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38(2):6.
- [20] You W, Tang QY, Zhang CY, et al. IL-26 Promotes the Proliferation and Survival of Human Gastric Cancer Cells by Regulating the Balance of STAT1 and STAT3 Activation[J]. *PLOS ONE*, 2013, 8(5):e63588.
- [21] Xu XQ, Dang ZQ, Zhang JP, et al. The miRNA, miR-125b, Inhibited Invasion and Metastasis of

- Gastric-Cancer Cells by Triggering the STAT3 Signaling Pathway[J]. Cancer management and research,2020,12: 8569-8580.
- [22]Wu YY, Wan XY, Zhao X, et al. MicroRNA-143 suppresses the proliferation and metastasis of human gastric cancer cells via modulation of STAT3 expression[J]. American journal of translational research,2020,12(3) :867-874.
- [23]解小霞,孙晓静,苏文扬,等.miR-223对STAT3调控胃癌细胞增殖与迁移的作用机制[J].西北药学杂志,2020,35(04):526-530.
- [24]孙成成,刘宇,胡旭明.瑞芬太尼通过miR-519d-3p/STAT3对胃癌细胞增殖、凋亡的影响[J].世界华人消化杂志,2019,27(16):984-990.
- [25]Bai ZM, Li XF, Yang Y, et al. Propofol inhibited gastric cancer proliferation via the hsa-miR-328-3p/STAT3 pathway[J]. Clin Transl Oncol,2021,23(9):1866-1873.
- [26]Dai CY,Liu P,Wang X, et al.The Antipsychotic Agent Sertindole Exhibited Antiproliferative Activities by Inhibiting the STAT3 Signaling Pathway in Human Gastric Cancer Cells[J]. Journal of Cancer,2020,11(4) :849-857.
- [27]Liang JR,Yang H. Ginkgolic acid (GA) suppresses gastric cancer growth by inducing apoptosis and suppressing STAT3/JAK2 signaling regulated by ROS[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy,2020,125 :109585.
- [28]Yu RX,Yu RT,Liu Z. Inhibition of two gastric cancer cell lines induced by fucoxanthin involves downregulation of Mcl-1 and STAT3[J]. Human cell,2018,31(1) :109585.
- [29]Cai Q Y,Lin J M,Wei L H,et al. Hedyotis diffusa Willd Inhibits Colorectal Cancer Growth in Vivo via Inhibition of STAT3 Signaling Pathway[J]. IJMS,2012,13(5) :6117-6128.
- [30]Xu J X,ChenY H,Yang R,et al. Cucurbitacin B inhibits gastric cancer progression by suppressing STAT3 activity[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics,2020,684: 108314.
- [31]文君,陆俊霏,向雨晨,等.葫芦素B通过阻断STAT3活化抑制胃癌发生发展的作用机制研究[J].湖北医药学院学报,2021,40(04):342-348+322.
- (上接第21页)
- 评价[J].中国中医急症,2015,24(11):1918-1922.
- [30]董孝龙.腰椎手法推拿结合血府逐瘀汤加减治疗急性腰扭伤临床观察[J].实用中医药杂志,2019,35(04):422-423.
- [31]赵炳瑞,钟清源,韩大为.针刺联合身痛逐瘀汤加减治疗急性腰扭伤的临床研究[J].中国中医急症,2019,28(11):1967-1969.
- [32]陈剑磨,凌义龙,沈剑增.中药熏洗促进肱骨干骨折术后骨折愈合的临床分析[J].中国中医药科技,2019,26(3):427-428.
- [33]林伟栋,毛永乐.中药熏洗联合塞来昔布治疗踝骨关节炎40例临床观察[J].风湿病与关节炎,2019,8(5):20-22.
- [34]欧会芝,陈玉梅,刘凡,等.舒筋洗外用颗粒联合经皮电刺激治疗急性腰扭伤的临床观察[J].中国中医急症,2020,29(04):686-688.
- [35]刘晓伟,周建仪,曾奕云,等.伤科黄水外敷在急性腰扭伤中的应用[J].中国中医急症,2021,30(01):137-139.