

信号转导与转录激活因子的生物学功能及相关疾病

岳晓虹, 叶霁青, 孙丽萍*

(中国药科大学 江苏省药物分子设计与成药性优化重点实验室, 药学院药物化学教研室, 南京 210009)

摘要 信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STATs)是一类可以将胞外信号传导到细胞核中的转导因子,在体内具有重要的生物学功能。研究表明,STATs 家族成员 STAT3 信号通路异常激活后会导致各种各样的疾病,如恶性肿瘤(白血病、淋巴瘤、乳腺癌、肺癌)、炎症/免疫和关节炎等。大量研究发现,STAT3 的激活,即 705 位酪氨酸的磷酸化,会抑制细胞的凋亡、诱导细胞增殖分化、血管形成等细胞过程,最终导致上述恶性疾病的发生。本文主要介绍了 STAT 家族各亚型的生物学功能及与 STAT3 相关的疾病,对目前针对该靶点的抑制剂做一简单介绍以及对该靶点的研究进行了展望。

关键词 信号转导与转录激活因子;生物学功能;异常激活;恶性疾病;磷酸化

中图分类号 R730.2 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2016)04-0404-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160404

引用本文 岳晓虹,叶霁青,孙丽萍. 信号转导与转录激活因子的生物学功能及相关疾病[J]. 中国药科大学学报,2016,47(4):404–411.

Cite this article as: YUE Xiaohong, YE Jiqing, SUN Liping. Biological functions and related diseases of STATs[J]. *J China Pharm Univ*, 2016, 47(4):404–411.

Biological functions and related diseases of STATs

YUE Xiaohong, YE Jiqing, SUN Liping*

Jiangsu Key Laboratory of Drug Design & Optimization, Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract The signal transducer and activator of transcription (STAT) proteins, which can transmit signals from extracellular to nucleus, play important roles in biological processes. The abnormal activation of STAT3 signaling pathway usually results in many malignant diseases such as tumors (leukemias, lymphomas, breast cancer and lung cancer), inflammation or immune and rheumatoid arthritis. Numerous studies have demonstrated that the activation of STAT3, which means the phosphorylation of the residue 705, can inhibit apoptosis, induce cell proliferation and angiogenesis and finally lead to malignant diseases mentioned above. In this review, the biological functions of STAT family proteins and the related diseases of STAT3 are introduced, and the inhibitors of STAT3 are summarized simply. Further development of STATs is also proposed.

Key words STATs; biological functions; abnormal activation; malignant diseases; phosphorylation

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21472243)

1 STATs 蛋白结构及信号通路

信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STATs)是具有信号转

导功能,同时又具有转录活化功能的一类胞浆蛋白^[1]。该家族共有 7 个亚型,分别是 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6。这些亚型高度同源,分别由以下结构域构

成:N-端结构域、螺旋区、DNA 结合域、连接区、SH2 结构域和 C-端反式激活区域(图 1)^[2]。其中,N-端在结构上可以辅助 DNA 结合域与 DNA 的结合;coiled-coil 螺旋区对整个蛋白的结构维持起着重要的刚性骨架作用;DNA 结合域柔性较大,主要是与 DNA 相互作用;linker 连接区主要是辅助 DNA 结合域与 DNA 的结合,同时也是 DNA 结合域与 SH2 结构域连接的纽带;SH2 结构域主要是对 STATs 二聚化的形成起到关键作用;C-端反式激活区域主要是介导与转录起始复合物中的其他成分相互作用^[3]。

STATs 家族作为一类具有信号转导和转录活性因子的胞内蛋白,可以将细胞外面的信号传递到细胞核内,引发相应基因的转录。首先,细胞因子和生长因子与细胞膜表面上的相应受体结合,结合之后受体发生构象变化并且特定的氨基酸被磷酸化,产生 SH2 结合位点。随后胞内的 STATs 单体向膜上受体的 SH2 位点聚集,STATs 单体中特定

的酪氨酸残基被一些酪氨酸激酶如生长因子受体、JAKs 和 SRC 磷酸化(即 STATs 被活化)。磷酸化的单体脱离受体,游离于胞浆内,胞内的两个磷酸化的 STATs 单体以 pTyr-SH2 的形式相互结合,形成二聚体。二聚体通过核孔进入细胞核,与 DNA 上特定的基因片段结合,刺激细胞表达特定的细胞产物^[2],通路图见图 2^[4]。

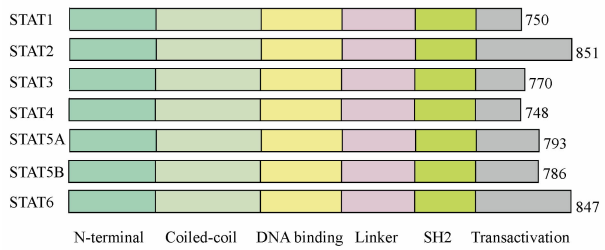


Figure 1 Signal transducer and activator of transcription (STATs) family consists of the following members; STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B and STAT6. They are all comprised of the N-terminal domain, coiled-coil, DNA binding, linker, SH2 domain and Transactivation

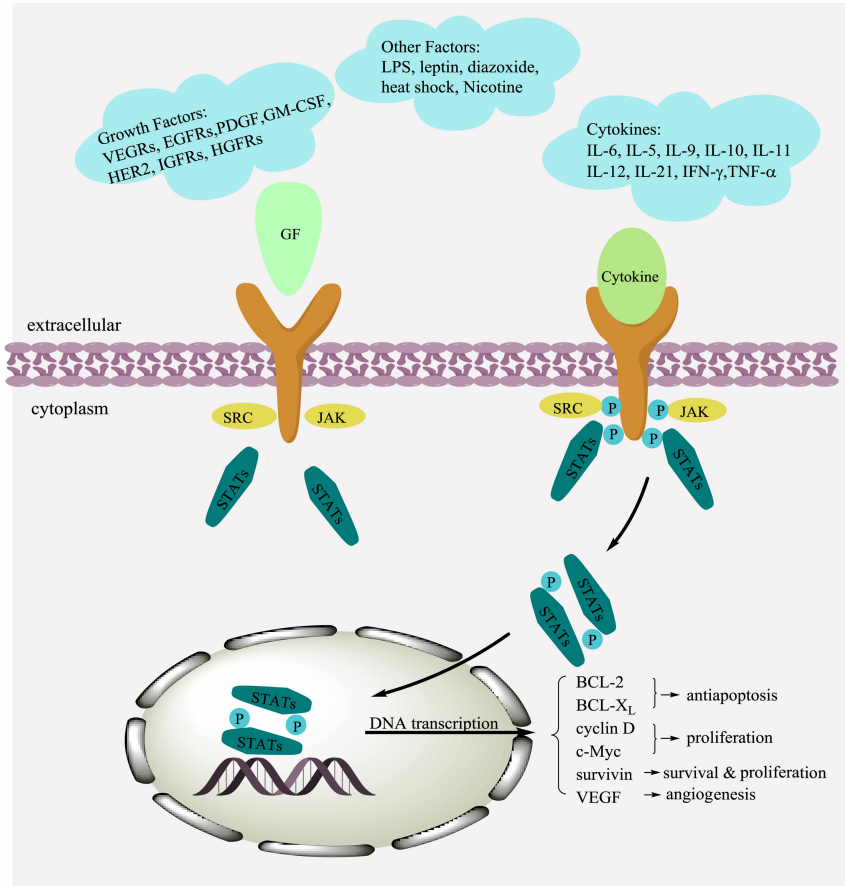


Figure 2 Ligands such as growth factors and cytokines interact with its receptors, which results the receptors conformational changes and forms the SH2 docking site for the recruitment of STATs monomer. Once recruited, the monomer will be phosphorylated and then followed by numerous events such as dimerization, nuclear translocation, DNA binding and gene transcription

2 STATs 家族的生物学功能

STAT 蛋白可以通过上述通路促进一些基本的生理学过程, 比如细胞生长与分化、发展、凋亡、免疫应答和炎症等。

STAT1 信号通路主要由干扰素 (IFN) 刺激发生应答反应, 通过控制免疫细胞的生长和凋亡来调节免疫功能。若 STAT1 缺陷, 将会抑制 IFN 的刺激效应, 导致小鼠出现细菌性和病毒性感染。此外, STAT1 的缺陷还会引起 IFN γ 应答的消失, 这将为恶性细胞的生长提供有利条件, 使肿瘤细胞生成的可能性增加^[5]。以上结果说明 STAT1 具有抑制肿瘤的功能, 但近期有研究表明 STAT1 蛋白在肿瘤及动脉粥样硬化的形成过程中有着更为复杂的作用^[5]。

STAT2 信号通路对抗病毒效应有重要的作用。STAT2 缺陷的小鼠和细胞株对 IFN α 及 IFN β 刺激所产生的抗病毒效应减弱, 同时细胞的凋亡效应也有所延迟。但该通路的过度表达在一定程度上通过上调白细胞介素-6 (IL-6) 而促进肿瘤的生成, STAT2 缺陷的小鼠结肠细胞表现出 IL-6 水平的显著降低, 这与肿瘤生成减弱的现象相符。相反, STAT2 蛋白的重建则又会显示 IL-6 的上调^[6]。

STAT3 在胚胎发育早期有着非常重要的作用。STAT3 缺陷的小鼠胚胎在第 8.5 天死亡; STAT3 缺陷的角质细胞对伤口的愈合效果很差, 这是由于限制了细胞的迁移; STAT3 缺陷在一定程度上还会影响肝脏的再生; 组织专一性地敲除 STAT3 在肝脏中的表达将会影响葡萄糖的平衡, 产生胰岛素抵抗^[7]。但更多的与 STAT3 相关的是在很多肿瘤检查中发现 STAT3 呈高表达状态, 包括乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、肺癌、脑癌、前列腺癌、头颈鳞癌 (HNSCC)、多发性骨髓瘤、卵巢癌等^[8-10]。这可能是因为控制细胞生长、存活、血管生成、迁移、入侵及代谢的关键基因表达异常^[8-11], 使 STAT3 促进恶性细胞的转化与生成。这些基因包括 cyclinD、BCL-X_L、BCL-2、血管内皮生长因子 (VEGF)、c-Myc、基质金属蛋白酶 1 (MMP1)、MMP7、MMP9 和 survivin 等^[8-12]。

STAT4 对 IL-12 的功能起到重要的介导作用。IL-12 可以调节 Th1 细胞的分化及其免疫应答, 相应地, STAT4 信号通路与自身免疫疾病相关, 例如

实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experiment autoimmune encephalomyelitis, EAE) 是一种多发性硬化症^[13], STAT4 基因缺陷的小鼠可避免 EAE 的发生。此外, STAT4 缺陷的淋巴细胞的增殖活性下降, 对 IL-12 的应答减弱^[14]。用 STAT4 专一性的反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 治疗患有重症狼疮性肾炎 (severe lupus nephritis) 的小鼠, 则对系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 的症状有所改善^[14]。

STAT5 有两个异构体, 分别为 STAT5A 和 STAT5B, 它们由不同的基因编码, 序列有 96% 的同源性, 在转录激活区域有明显的不同^[15]。持续性激活的 STAT5 与 HNSCC、慢性髓性白血病 (CML)、乳腺癌、前列腺癌和子宫癌等肿瘤的产生有关^[16]。普遍认为 STAT5 与 STAT3 在促进肿瘤发生方面有着相似的功能, 包括促增殖和抗凋亡基因的诱导^[17]。

STAT6 信号通路由 IL-4 和 IL-13 诱导并且与免疫功能相关, 在调节炎症与过敏免疫应答方面有重要作用^[18-19]。除了免疫系统, STAT6 信号通路也可促进乳腺腔上皮的生长、与肺及呼吸道疾病的病理学相关, 如可以使肺呼吸道上皮过度激活、产生粘液, 最终导致过敏性炎症反应^[20]。

3 与 STAT3 相关的疾病

在 STATs 家族中, STAT3 与肿瘤的生成、炎症、免疫及血管形成等多种生理病理学过程相关, 尤其在肿瘤生成方面, 已被认为是一种致癌基因^[4], 因此 STAT3 得到了特别地关注, 而且研究的最多。抑制 STAT3 的过度表达不仅能阻断癌细胞的增殖, 还能增强机体对肿瘤的免疫能力。

3.1 STAT3 与肿瘤

3.1.1 乳腺癌 研究发现, 约 70% 乳腺癌中都可以发现 STAT3 过表达^[21]。虽然 STAT3 可在各种乳腺癌中发现, 但与其最相关的是三阴性乳腺癌 (triple negative breast tumors, TNBC), 即雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 以及人表皮生长因子受体 (Her2) 均呈阴性的一种特殊类型的乳腺癌^[22]。在 14 株乳腺癌细胞株中, 只有在三阴性乳腺癌细胞株中可检测出组成型激活的 STAT3。在女性哺乳期结束之后, STAT3 会促进乳腺的退化, 该正常过程是由

白血病抑制因子(leukemia inhibitor factor, LIH)激活的^[23],而在乳腺癌细胞中,STAT3通常由IL-6激活^[24]。事实上,很多乳腺癌细胞株都可以以自分泌的形式产生IL-6,然后通过IL-6受体和JAK激酶激活STAT3^[22]。

除了STAT3的705位酪氨酸被磷酸化之外,靠近C-端的丝氨酸残基也可被磷酸化,研究发现60%的乳腺癌细胞中有丝氨酸残基的磷酸化^[25]。还有研究表明,在线粒体中可以发现丝氨酸磷酸化的STAT3,其可以通过对线粒体功能上的影响来促进乳腺癌细胞的存活^[26]。

3.1.2 胶质瘤 胶质瘤(glioblastoma, GBM)是一种侵袭性的、致命的恶性脑瘤,目前缺乏有效的治疗方法^[27],只能靠外科手术切除,之后以放疗、化疗和基因治疗等手段进行辅助治疗。包括胶质瘤在内的一些肿瘤的发生和持续可能是由肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)诱导产生,进而实现胶质瘤细胞的自我更新和持续增殖^[28],而STAT3是调节多种干细胞的关键转录因子。有报道称,在胶质母细胞瘤干细胞中,STAT3有两个位点都发生磷酸化:705位酪氨酸是STAT3二聚化的高亲和结合位点,727丝氨酸对转录发挥辅助作用^[29]。近期研究发现,在多种肿瘤细胞中有一个新的激活通路IL-6/STAT3/HIF1 α :IL-6通过IL-6受体诱导JAK2通路的激活,然后下游靶点STAT3被激活并形成二聚体,进行一系列生物活性的表达,而激活的STAT3又可通过抑制缺氧诱导因子 α (hypoxia-inducible factor, HIF)的降解或增加其合成来增加HIF α 的含量,促进肿瘤的发生及转移^[30]。

3.1.3 胰腺癌 胰腺癌恶性程度极高,缺乏有效的治疗手段,确诊后平均生存期不超过6个月,5年总的生存率仍低于5%^[31]。胰腺癌确诊时,约80%的患者有淋巴结和远处转移,失去手术机会;即使在能手术切除的患者中,40%的病例已有淋巴结转移^[32]。有实验显示,用JAK激酶特异性抑制剂AG490作用于胰腺癌细胞株SW1990,p-STAT3的表达明显下降^[33],一方面说明STAT3是JAK的下游靶点,另一方面说明在胰腺癌细胞中STAT3高表达。此外,HIF-1 α 以及VEGFR在胰腺癌中也有发现^[34],这也可以解释胰腺癌转移率较高的原因。

3.2 STAT3与炎症/免疫

STAT3最初是以一种急性期反应蛋白(acute-

phase response protein, ARP)被发现的,它可以选择性地结合到急性期基因启动子中的IL-6应答元件上,这说明STAT3可能与炎症的发生相关^[35]。在肿瘤微环境中,含有持续性激活的STAT3的细胞可以产生并释放细胞因子、趋化因子和生长因子,然后在间质炎症细胞中与这些因子相关的受体又会进一步激活STAT3,向肿瘤微环境释放炎症因子,增加炎症的浸润,由此形成一个正反馈循环^[4]。随着促炎性炎症因子的释放增加,肿瘤相关性炎症不断加重,肿瘤因此不断发展^[36]。此外,在多种肿瘤细胞中,STAT3可直接与细胞核因子NF- κ B的家族成员RELA相互作用,然后将RELA转移到细胞核中,促进肿瘤中组成型NF- κ B的激活^[37]。虽然在肿瘤中STAT3的持续性激活依赖于NF- κ B,尤其是在肿瘤微环境中的炎症细胞中,但也有研究发现STAT3可以增加NF- κ B的活性,这种与RELA的相互关系可能是由于RELA靶基因编码的一些细胞因子或生长因子如IL-6可以激活STAT3^[38]。

炎症与免疫是两个关系密切、不可分割的过程。在肿瘤的早期阶段,机体可以通过先天性免疫和获得性免疫来对肿瘤细胞进行攻击,能有效的控制肿瘤的生长和杀死肿瘤细胞。但在肿瘤的后期阶段,肿瘤细胞可以通过对自身表面抗原的修饰和改变肿瘤微环境来逃避机体的免疫识别和攻击。在这一阶段,调节STAT3的基因会编码免疫抑制因子如VEGF、IL-6、IL-10等^[39],抑制免疫细胞如树突状细胞(dendritic cells, DC)、T细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的功能,使肿瘤灶成为抗原特异性T细胞不能到达的区域,最终导致肿瘤的免疫逃逸^[40]。

3.3 STAT3与风湿性关节炎

风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)滑膜成纤维细胞(synovial fibroblasts, SFs)在一定程度上会产生凋亡抵抗。STAT3的显性负性突变体STAT3-YF在一定程度上可有效的阻断内源性的STAT3的激活以及STAT3依赖的基因表达,如SOCS3和myc的表达,从而使STAT3-YF转导的RA滑膜细胞无法生长。此外,抑制STAT3的活性对RA SF来说可将EGF从生长/存活因子转变成了死亡因子,说明STAT3对于RA SF的存活是很重要的一个因子^[41]。

3.4 STAT3 与牛皮癣

IL-23/Th17 在牛皮癣的形成中有重要作用,抑制 IL-12/IL-23p40 可以有效的治疗牛皮癣,在牛皮癣患者的血液中,由 Th17 分泌的细胞因子 IL-22 含量升高^[42]。其他因子包括 IL-19、IL-20 和 IL-24 等均可以在牛皮癣患者中大量发现,这些因子可以使角质细胞中的 STAT3 磷酸化^[43]。还有一些 EGF 家族的生长因子,如由角质细胞自分泌/近分泌的因子 HB-EGF、TGF- α 和双调蛋白等也可激活 STAT3^[44],进而引起角质细胞的过度增生及分化,说明 STAT3 在牛皮癣角质细胞应答细胞/生长因子的信号转导过程中起到很重要的作用^[45]。

3.5 STAT3 与心肌缺血

多次的短暂心肌缺血与再灌注循环会诱导缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC),在心肌缺血与再灌注的过程中,JAK 激酶和 STAT3 会快速的激活,从而减轻后续的缺血后心室功能障碍、减少心肌梗死面积以及心肌细胞的凋亡^[46]。经过预处理的心肌层会增加抗凋亡基因 *bcl-2* 的表达,降低促凋亡基因 *bax*、*p53* 的表达^[47]。用 JAK2 抑制剂 AG490 可以抑制 STAT3 的磷酸化,结果 *bcl-2* 的表达降低、*bax* 的表达增高,缺血预处理的心脏保护效应减弱,说明 STAT3 有保护心脏的作用。但是长时间的 STAT3 表达及磷酸化会引起心肌肥大^[48]。

3.6 STAT3 与纤维化

虽然 STAT3 在纤维化形成过程中的特定作用还不明确,但是有研究表明在肝、皮肤以及肾脏中,STAT3 在病理性的纤维化形成中具有一定的调节作用^[49]。STAT3 到底是促纤维化还是抑制纤维化到现在还存在争议,如肝脏特异性的 SOCS3^{-/-}小鼠体内肝纤维化增加,这是因为 STAT3 介导的 TGF β 上调的结果^[50];而在肝细胞(AlfpCre)和敲除 gp130 的非实质细胞(MxCre)中观察 CCl₄ 诱导的肝纤维化情况,结果发现在 MxCre 中观察到有肝纤维化的形成,而在 AlfpCre 中则没有,说明依赖于 gp130 的通路可保护机体,不形成肝纤维。此外,在瘢痕组织中 STAT3 的磷酸化增高,抑制 STAT3 的活性则会减少胶原蛋白的形成^[51]。

3.7 STAT3 与酒精性肝损伤

细胞因子 IL-22 与其受体 IL-22R1 和 IL-10R2 结合可激活 STAT3 信号通路,该通路可改善酒精性脂肪肝、肝损伤以及肝脏的氧化应激,将肝细胞

中的 STAT3 敲除,则 IL-22 无法发挥其在酒精性肝损伤中保护肝细胞的功能^[52]。此外,IL-22 可以减少胞浆中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和肝脏三酰甘油的含量,但在用乙醇慢性喂养的 STAT3^{Hep-/-}小鼠体中则无法观察到此现象,说明 IL-22 的肝脏保护功能是通过激活 STAT3 通路来发挥作用的^[52]。

3.8 STAT3 与糖尿病/肥胖

在 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)患者的骨骼肌中发现 p-STAT3 的含量有所增加,利用 siRNA 介导的 STAT3 沉默技术发现可以抑制肌小管中脂质诱导的胰岛素抵抗。此外,临床表明高水平的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)是耐糖量受损(impaired glucose tolerance, IGT)向 T2D 转化的一个生物标志,降低 FFA 可以抑制过量的 p-STAT3 的产生,进而维持骨骼肌中正常的胰岛素信号应答,控制葡萄糖和脂质的代谢^[53]。而特异性敲除神经细胞中的 STAT3 的小鼠(STAT3^{N-/-})瘦素含量和胰岛素含量均升高,产生严重的瘦素抵抗和胰岛素抵抗,其总脂肪含量是对照组的 5 倍,喂食和禁食状态的胰岛素含量分别升高 14 倍和 10 倍,葡萄糖代谢异常,并发展成 T2D^[54]。

4 靶向 STAT3 的临床前与临床研究

目前,针对 STAT3 药物的研究还是主要集中在其抑制剂方面,作用于该靶点的抑制剂主要分为多肽及拟肽类、小分子类及天然产物类。由于肽类溶解性及渗透性差、生物利用度低等缺点,现在科学家们的注意力主要集中在小分子方面,比如通过虚拟筛选得到了第 1 个非肽类小分子 STA-21(1)^[55],该化合物现在处于银屑病研究的临床 I/II 期阶段;通过基于片段的药物设计方法(FBDD)、多配体同时对接(MLSD)和药物重新定位(drug repositioning)的方法发现上市药物塞来昔布(celecoxib, 2)可以作用于 SH2 结构域^[56];作用于其他靶点的抗肿瘤药物如长春瑞滨(vinorelbine, 3)和紫杉醇(paclitaxel, 4)等也可以作用于 STAT3,可以抑制 STAT3 的磷酸化以及 STAT3 与微管的相互作用,多种肿瘤如非小细胞肺癌处于临床研究 I/II/III/IV 期阶段,乳腺癌处于临床研究 I/II/III/IV 期阶段,前列腺癌处于临床研究 I/II 期阶段等^[2]。

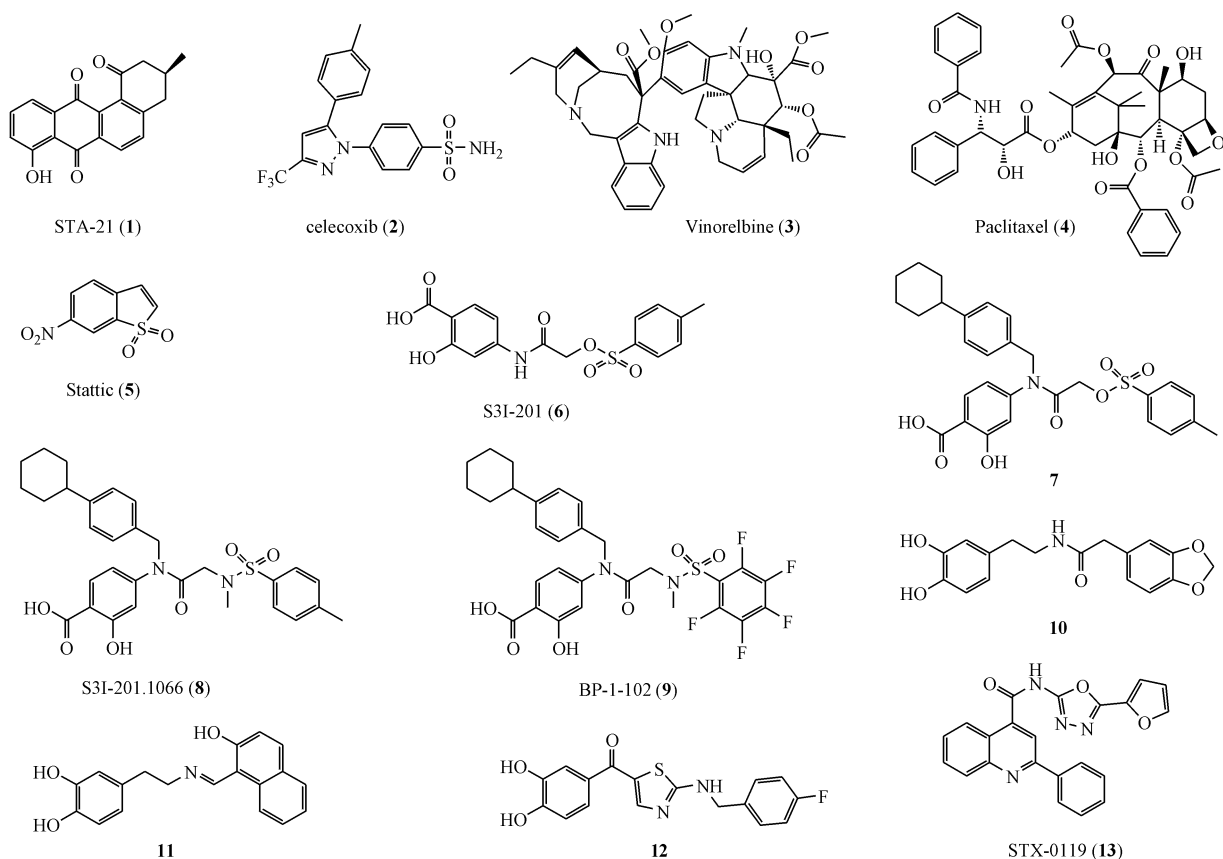


Figure 3 Representative inhibitors of STATs

就目前而言,处于临床研究的 STAT3 抑制剂很少,大部分还是处于临床前研究,比如通过高通量筛选得到了可作用于 SH2 结构域的化合物 Stattic(5)^[57];通过虚拟筛选得到了水杨酸类化合物 S3I-201(6)及其衍生物 7~9^[58-59]、儿茶酚类化合物 10~12^[60]和 STX-0119(13)^[61]等,这些化合物对 STAT3 信号通路都有不同程度的抑制作用。

5 总结及展望

从以上的叙述中可以看到 STATs,尤其是 STAT3 在体内有着极其复杂的生物活性作用。STAT3 可以被各种各样的细胞因子和生长因子激活,异常激活的 STAT3 不仅能促进变异细胞的生长、存活,还能促进血管的形成、肿瘤细胞的转移及侵袭以及炎症和代谢疾病的产生。此外,STAT3 的信号激活通路还与其他通路的激活因子如 NF- κ B、HIF 等相关,形成一个复杂的通路网,STAT3 是这些信号通路的一个信息交汇点。因此 STAT3 的激活会对下游的因子及通路产生一系列的级联反应。

在大多数的疾病中,尤其是恶性肿瘤中,

STAT3 都呈高表达状态,进而促进靶基因的转录与表达,生成一些蛋白如周期蛋白、抗凋亡蛋白和存活素等,这些“产物”都会利于肿瘤细胞的生长和转移:所以抑制 STAT3 的活性在一定程度上可以改善肿瘤等恶性疾病。但是在某些疾病中,如心肌缺血、酒精性肝损伤中,STAT3 的激活又呈现出积极的作用,所以在这些疾病的治疗中又需要 STAT3 的激活。

鉴于 STAT3 这样一个复杂矛盾的“角色”,而且诱导其激活的因素多且复杂,若抑制其活性对正常细胞也会产生影响,只有清楚地了解 STAT3 的生物学功能以及作用机制,才可以针对 STAT3 引起的疾病靶向地进行科学研究。然而,针对 STAT3 通路的药物研发还是很有困难的。因为 STAT3 复杂的生物学功能,到目前为止,针对该靶点做了很多临床前研究,但转化研究的成果仍然很有限,还没有药物上市。虽然在探索 STAT3 的道路上还有很多困难,但相信在不久的将来,随着对 STAT3 更加深刻的认识,一定可以发现对 STAT3 有效的化合物,与其相关的疾病也会得到有效的治疗。

参考文献

- [1] Zhang DY, Wu JQ, Wu XM. Advances in research on STAT3 inhibitors and their anti-tumor activity[J]. *Prog Pharm Sci* (药科学进展), 2012, **36**(7): 289–298.
- [2] Miklossy G, Hilliard TS, Turkson J. Therapeutic modulators of STAT signalling for human diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, **12**(8): 611–629.
- [3] Xu XM. Novel Strategy for Virtual Screening Small Molecule Inhibitors Targeting to STAT3 (以 STAT3 为靶点的小分子抑制剂虚拟筛选新策略)[D]. Lanzhou University, 2010.
- [4] Siveen KS, Sikka S, Surana R, et al. Targeting the STAT3 signalling pathway in cancer; role of synthetic and natural inhibitors[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, **1845**(2): 136–154.
- [5] Adamkova L, Souckova K, Kovarik J. Transcription protein STAT1; biology and relation to cancer[J]. *Folia Biol*, 2007, **53**(1): 1–6.
- [6] Gamero AM, Young MR, Mentor-Marcel R, et al. STAT2 contributes to promotion of colorectal and skin carcinogenesis[J]. *Cancer Prev Res*, 2010, **3**(4): 495–504.
- [7] Subramaniam A, Shanmugam MK, Perumal E, et al. Potential role of signal transducer and activator of transcription (STAT)3 signalling pathway in inflammation, survival, proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, **1835**(1): 46–60.
- [8] Bowman T, Garcia R, Turkson J, et al. STATs in oncogenesis[J]. *Oncogene*, 2000, **19**(21): 2474–2488.
- [9] Jing N, Tweardy DJ. Targeting Stat3 in cancer therapy[J]. *Anti-cancer Drugs*, 2005, **16**(6): 601–607.
- [10] Turkson J. STAT proteins as novel targets for cancer drug discovery[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2004, **8**(5): 409–422.
- [11] Yue P, Turkson J. Targeting STAT3 in cancer; how successful are we[J]? *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, **18**(1): 45–56.
- [12] Debnath B, Xu SL, Neamati N. Small molecule inhibitors of signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) protein[J]. *J Med Chem*, 2012, **55**(15): 6645–6668.
- [13] Lovett-Racke AE, Yang Y, Racke MK. Th1 versus Th17: are T cell cytokines relevant in multiple sclerosis[J]? *Biochim Biophys Acta*, 2011, **1812**(2): 246–251.
- [14] Menke J, Tillmann B, Birte K, et al. Targeting transcription factor Stat4 uncovers a role for interleukin18 in the pathogenesis of severe lupus nephritis in mice[J]. *Kidney Int*, 2011, **79**(4): 452–463.
- [15] Lin JX, Leonard WJ. The role of Stat5a and Stat5b in signaling by IL2 family cytokines[J]. *Oncogene*, 2000, **19**(21): 2566–2576.
- [16] Nelson EA, Walker SR, Weisberg E, et al. The STAT5 inhibitor pimozone decreases survival of chronic myelogenous leukemia cells resistant to kinase inhibitors[J]. *Blood*, 2011, **117**(12): 3421–3429.
- [17] Nelson EA, Sharma SV, Settleman J, et al. A chemical biology approach to developing STAT inhibitors: molecular strategies for accelerating clinical translation[J]. *Oncotarget*, 2011, **2**(6): 518–524.
- [18] Sehra S, Yao Y, Howell MD, et al. IL4 regulates skin homeostasis and the predisposition toward allergic skin inflammation[J]. *J Immunol*, 2010, **184**(6): 3186–3190.
- [19] Chapoval SP, Preeta D, Smith EP, et al. STAT6 expression in multiple cell types mediates the cooperative development of allergic airway disease[J]. *J Immunol*, 2011, **186**(4): 2571–2583.
- [20] Chiba Y, Nakazawa S, Todoroki M, et al. Interleukin13 augments bronchial smooth muscle contractility with an upregulation of RhoA protein[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, **40**(2): 159–167.
- [21] Alvarez JV, Febbo PG, Ramaswamy S, et al. Identification of a genetic signature of activated signal transducer and activator of transcription 3 in human tumors[J]. *Cancer Res*, 2005, **65**(12): 5054–5062.
- [22] Marotta LL, Almendro V, Marusyk A, et al. The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44+ CD24– stem cell-like breast cancer cells in human tumors[J]. *J Clin Invest*, 2011, **121**(7): 2723–2735.
- [23] Kritikou EA, Sharkey A, Abell K, et al. A dual, non-redundant, role for LIF as a regulator of development and STAT3-mediated cell death in mammary gland[J]. *Development*, 2003, **130**(15): 3459–3468.
- [24] Lieblein JC, Ball S, Hutzen B, et al. STAT3 can be activated through paracrine signaling in breast epithelial cells[J]. *BMC Cancer*, 2008, **8**: 302.
- [25] Yeh YT, Ou-Yang F, Chen IF, et al. STAT3 ser727 phosphorylation and its association with negative estrogen receptor status in breast infiltrating ductal carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2006, **118**(12): 2943–2947.
- [26] Walker SR, Xiang M, Frank DA. Distinct roles of STAT3 and STAT5 in the pathogenesis and targeted therapy of breast cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, **382**(1): 616–621.
- [27] Miklossy G, Youn UJ, Yue P, et al. Hirsutinolide series inhibit Stat3 activity, alter GCN1, MAP1B, Hsp105, G6PD, vimentin, TrxR1, and importin α -2 expression, and induce antitumor effects against human glioma[J]. *J Med Chem*, 2015, **58**(19): 7734–7748.
- [28] Sun SH. Expression and significance of GRIM-19 and STAT3 in human glioma (GRIM-19 和 STAT3 基因在脑胶质瘤中的表达及意义)[D]. The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 2013.
- [29] Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan Q, et al. Stat3 as an oncogene[J]. *Cell*, 1999, **98**(3): 295–303.
- [30] Nilsson CL, Dillon AR, Devakumar AA, et al. Quantitative phosphoproteomic analysis of the STAT3/IL-6/HIF1 α signaling network: an initial study in GSC11 glioblastoma stem cells[J]. *J Proteome Res*, 2010, **9**(1): 430–443.
- [31] Liu XJ, Li J. A study of STAT3 and its relationship with pancreatic cancer[J]. *Liaoning Med Univ* (辽宁医学院学报), 2013, **34**(6): 87–91.

- [32] Li DH, Xie KP, Wolff R, *et al.* Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2004, **363**(9414):1049–1057.
- [33] Hutzen B, Willis W, Jones S, *et al.* Dietary agent, benzyl isothiocyanate inhibits signal transducer and activator of transcription 3 phosphorylation and collaborates with sulforaphane in the growth suppression of PANC-1 cancer cell [J]. *Cancer Cell Int*, 2009, **9**: 24.
- [34] Lu HF, Ma BQ, Zhang S, *et al.* Expression and clinical significance of STAT3, HIF-1 α and VEGF in pancreatic carcinoma [J]. *Med J Qilu* (齐鲁医学杂志), 2014, **29**(3):196–201.
- [35] Debnath B, Xu S, Neamati N. Small molecule inhibitors of signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) protein [J]. *J Med Chem*, 2012, **55**(15):6645–6668.
- [36] Hou JJ, Sun BC. STAT3: The key player in the network of inflammation and cancer [J]. *Prog Biochem Biophys* (生物化学与生物物理进展), 2014, **41**(1):69–78.
- [37] Lee H, Herrmann A, Deng JH, *et al.* Persistently activated Stat3 maintains constitutive NF-kappaB activity in tumors [J]. *Cancer Cell*, 2009, **15**(4):283–293.
- [38] He G, Karin M. NF-kappaB and STAT3-key players in liver inflammation and cancer [J]. *Cell Res*, 2011, **21**(1):159–168.
- [39] Jie Y, Zhang F, Niu RF. Multiple regulation pathways and pivotal biological functions of STAT3 in cancer [J]. *Scientific Reports*, 2015, **5**:17663.
- [40] Zhu BR, Yang WW. Progress in the study of relationship between STAT3 and tumor immune escape [J]. *Chin J Clinicians* (中华临床医师杂志), 2013, **7**(22):10220–10222.
- [41] Krause A, Scaletta N, Ji JD, *et al.* Rheumatoid arthritis synovio-cyte survival is dependent on Stat3 [J]. *J Immunol*, 2002, **169**(11):6610–6616.
- [42] Wolk K, Witte E, Wallace E, *et al.* IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis [J]. *Eur J Immunol*, 2006, **36**(5):1309–1323.
- [43] Boniface K, Bernard FX, Garcia M, *et al.* IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes [J]. *J Immunol*, 2005, **174**(6):3695–3702.
- [44] Tokumaru S, Sayama K, Shirakata Y, *et al.* Induction of keratinocyte migration via transactivation of the epidermal growth factor receptor by the antimicrobial peptide LL-37 [J]. *J Immunol*, 2005, **175**(7):4662–4668.
- [45] Miyoshi K, Takaishi M, Nakajima K, *et al.* Stat3 as a Therapeutic target for the treatment of psoriasis: a clinical feasibility study with STA-21, a Stat3 inhibitor [J]. *J Invest Dermatol*, 2011, **131**(1):108–117.
- [46] Hattori R, Maulik N, Otani H, *et al.* Role of STAT3 in ischemic preconditioning [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, **33**(11):1929–1936.
- [47] Maulik N, Sasaki H, Addya S, *et al.* Regulation of cardiomyocyte apoptosis by redox-sensitive transcription factors [J]. *FEBS Lett*, 2000, **485**(1):7–12.
- [48] Boengler K, Hilfiker-Kleiner D, Drexler H, *et al.* The myocardial JAK/STAT pathway: from protection to failure [J]. *Pharmacol Ther*, 2008, **120**(2):172–185.
- [49] Knight D, Mutsaers SE, Prêle CM. STAT3 in tissue fibrosis: is there a role in the lung [J]? *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, **24**(2):193–198.
- [50] Ogata H, Chinen T, Yoshida T, *et al.* Loss of SOCS3 in the liver promotes fibrosis by enhancing STAT3-mediated TGF-beta1 production [J]. *Oncogene*, 2006, **25**(17):2520–2530.
- [51] Lim CP, Phan TT, Lim IJ, *et al.* STAT3 contributes to keloid pathogenesis via promoting collagen production, cell proliferation and migration [J]. *Oncogene*, 2006, **25**(39):5416–5425.
- [52] Ki SH, Park I O, Zheng M, *et al.* Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of STAT3 [J]. *Hepatology*, 2010, **52**(4):1291–1300.
- [53] Mashili F, Chibalin AV, Krook A, *et al.* Constitutive STAT3 phosphorylation contributes to skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2013, **62**(2):457–465.
- [54] Gao Q, Wolfqiang MJ, Neschen S, *et al.* Disruption of neural signal transducer and activator of transcription 3 causes obesity, diabetes, infertility, and thermal dysregulation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**(13):4661–4666.
- [55] Song H, Wang R, Wang S, *et al.* A low-molecular-weight compound discovered through virtual database screening inhibits Stat3 function in breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, **102**(13):4700–4705.
- [56] Li HM, Liu AG, Zhao ZJ, *et al.* Fragment-based drug design and drug repositioning using multiple ligand simultaneous docking (MLSD): identifying celecoxib and template compounds as novel inhibitors of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) [J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(15):5592–5596.
- [57] Schust J, Sperl B, Hollis A, *et al.* Stattic: a small-molecule inhibitor of STAT3 activation and dimerization [J]. *Chem Biol*, 2006, **13**(11):1235–1242.
- [58] Siddiquee K, Zhang S, Guida WC, *et al.* Selective chemical probe inhibitor of Stat3, identified through structure-based virtual screening, induces antitumor activity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**(18):7391–7396.
- [59] Page BD, Croucher DC, Li ZH, *et al.* Inhibiting aberrant signal transducer and activator of transcription protein activation with tetrapodal, small molecule Src homology 2 domain binders: promising agents against multiple myeloma [J]. *J Med Chem*, 2013, **56**(18):7190–7200.
- [60] Hao W, Hu Y, Niu C, *et al.* Discovery of the catechol structural moiety as a Stat3 SH2 domain inhibitor by virtual screening [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, **18**(18):4988–4992.
- [61] Matsuno K, Masuda Y, Uehara Y, *et al.* Identification of a new series of STAT3 inhibitors by virtual screening [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2010, **1**(8):371–375.