



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.013
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.013
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(1):83-89.

· 基础研究 ·

JAK2/STAT3 信号通路在肝细胞性肝癌中表达及意义

赵冀安¹, 刘文聪², 孙会凤¹, 周小慧¹, 陈进军¹, 贾聿明³, 朱俊青¹

(河北医科大学第一医院 1. 肝胆外科 2. 超声科, 河北 石家庄 050013; 3. 河北医科大学第四医院 肝胆外科, 河北 石家庄 050011)

摘要

目的: 探讨 JAK2/STAT3 信号通路在人肝细胞性肝癌 (HCC) 组织中的表达以及其意义。

方法: 用免疫组化法和 Western blot 法检测 75 例 HCC 组织及其相应的癌旁组织 JAK2 与 STAT3 蛋白的表达, 分析两者与 HCC 患者病理特征及预后的关系。

结果: JAK2 与 STAT3 蛋白在 HCC 组织中的阳性表达率及表达量均高于相应的癌旁组织 (62.7% vs. 5.3%, 69.3% vs. 9.3%; 均 $P < 0.05$); JAK2 与 STAT3 蛋白在 HCC 组织中的表达呈明显正相关 ($r = 0.383$, $P < 0.01$)。JAK2 和 STAT3 蛋白的表达与肝硬化、门静脉癌栓、肿瘤分化程度、临床分期明显有关 (均 $P < 0.05$)。生存分析显示, JAK2 与 STAT3 蛋白高表达患者的生存率及生存期均明显低于各自的低表达患者 ($\chi^2 = 13.591$; $\chi^2 = 6.842$, 均 $P < 0.05$); Cox 比例风险回归模型分析表明, JAK2 与 STAT3 蛋白以及门静脉癌栓、肿瘤分化程度、临床分期均为影响 HCC 预后的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

结论: JAK2/STAT3 信号通路在 HCC 组织中活性增高, 且其活性高低与 HCC 患者预后密切相关。

关键词

癌, 肝细胞; Janus 激酶 2; STAT3 转录因子; 预后

中图分类号: R735.7

Expression of JAK2/STAT3 signaling pathway in human hepatocellular carcinoma and its significance

ZHAO Ji'an¹, LIU Wencong², SUN Huifeng¹, ZHOU Xiaohui¹, CHEN Jinjun¹, JIA Yuming³, ZHU Junqing¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery 2. Department of Ultrasonography, the First Affiliated Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050013, China; 3. Department of Hepatobiliary Surgery, the Fourth Affiliated Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract

Objective: To investigate the expression of JAK2/STAT3 signaling pathway in human hepatocellular carcinoma (HCC) tissue and its significance.

Methods: The protein expressions of JAK2 and STAT3 in specimens of HCC tissues and matched adjacent non-cancer tissues from 75 patients were detected by immunohistochemical staining and Western blot analysis. The relations of their expressions with the clinicopathologic features and prognosis of the patients were analyzed.

Results: Both positive expression rate (62.7% vs. 5.3%; 69.3% vs. 9.3%) and expression level of either JAK2 or STAT3 protein in HCC tissue were significantly higher than those in the adjacent non-cancer tissue (all $P < 0.05$); there was significant correlation between the expressions of JAK2 and STAT3 protein in HCC tissue ($r = 0.383$,

基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会基金资助项目 (20150634)。

收稿日期: 2015-10-20; 修订日期: 2015-12-13。

作者简介: 赵冀安, 河北医科大学第一医院主治医师, 主要从事肝癌基础与临床方面的研究。

通信作者: 朱俊青, Email: 171955999@qq.com

$P < 0.01$). Both expressions of JAK2 and STAT3 were significantly related to cirrhosis, portal vein tumor thrombus, degree of tumor differentiation, and clinical stage (all $P < 0.05$). Survival analysis showed that both survival rate and survival time in patients with high JAK2 or STAT3 expression were significantly decreased compared with corresponding low expression cases ($\chi^2 = 13.591$; $\chi^2 = 6.842$, both $P < 0.05$). Cox proportional hazard regression model analysis indicated that the expression of JAK2 and STAT3 protein along with portal vein tumor thrombus, degree of tumor differentiation, clinical stage were independent risk factors for HCC (all $P < 0.05$).

Conclusion: The activity of the JAK2/STAT3 signaling pathway is increased in HCC tissue and the degree of its activation is closely related to the prognosis of HCC patients.

Key words Carcinoma, Hepatocellular; Janus Kinase 2; STAT3 Transcription Factor; Prognosis

CLC number: R735.7

作为常见的消化道恶性肿瘤，肝细胞性肝癌（HCC）因其恶性程度高，进展迅速，生存期短，极大的影响和威胁了人类的生命健康。目前，HCC仍首选手术切除，而放化疗模式为主的综合疗法主要是针对晚期HCC^[1]。但是经过长期的观察随访发现这仍然无法阻止HCC的复发和转移，所以相关的靶基因治疗将成为HCC的主要治疗策略^[2]。JAK2/STAT3信号途径是近年来备受关注的一条信号传导通路，在细胞生长、分化、免疫功能和造血等多种生理过程中起重要作用^[3-4]。随着人们对信号通路的认识逐渐加深，众多的科研报道认为JAK2/STAT3信号通路在多种肿瘤细胞中异常表达^[5-7]。但是对于JAK2/STAT3信号传导通路在HCC组织中表达及其预后的相关性的研究在国内外未有相关文献报道。因此，本研究应用免疫组化方法及Western blot方法检测了HCC组织中JAK2蛋白和STAT3蛋白的表达，分析其与HCC临床病理特征及预后关系。

1 材料与方法

1.1 一般资料

所有75例HCC及相应癌旁组织标本均来自河北医科大学第一医院及第四医院2007—2011年手术切除后通过病理证实的HCC患者。其中男57例，女18例；年龄25~82岁，平均51岁。所选病例手术切除前都证实未发现肝外远处转移和其他治疗措施。患者术后随访时间为10~51个月。术中取HCC组织及距癌块边缘2 cm的相应的肝脏癌旁组织。所有组织均为手术切除后获取的新鲜标本，离体后立即固定在10%甲醛溶液中，石蜡包埋。

1.2 试剂

鼠抗人JAK2单克隆抗体和鼠抗人STAT3单克隆抗体购于Santa Cruz公司。EliVision二抗试剂盒购于福州迈新生物技术开发有限公司，山羊抗小鼠二抗购自Abcam公司。

1.3 免疫组化法检测 HCC 组织及相应癌旁组织中 JAK2 和 STAT3 的表达

采用SP法（链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法）进行免疫组化染色。将标本制备成4 μm 厚度石蜡切片。70 $^{\circ}\text{C}$ 烘烤切片，石蜡切片用不同梯度乙醇脱水，抗原修复液微波修复2 min，依次滴加30 mL/L H_2O_2 室温下灭活内源酶10 min，PBS漂洗10 min，JAK2和STAT3鼠抗人一抗（分别1:100、1:150稀释），4 $^{\circ}\text{C}$ 保存过夜，再用PBS漂洗3次，滴加5 μL 链霉素蛋白-过氧化氢酶溶液标记二抗，孵育30 min后用PBS冲洗3次，DAB显色。每次染色设同步阳性和阴性对照。

1.4 免疫组化染色评定标准

显微镜光镜下，由我院2名病理科医师在显微镜下对切片进行盲式阅片。JAK2蛋白和STAT3蛋白阳性表达均定位于细胞质呈棕黄色或含棕黄色颗粒。根据细胞染色程度和所占比例进行判定：无着色记0分，轻度染色记1分，中等强度染色记2分，深度染色记3分；染色细胞占计数细胞百分比：染色比例 $< 5\%$ 为0分， $5\% \sim 25\%$ 为1分， $26\% \sim 50\%$ 为2分， $> 50\%$ 为3分。两项相加作为最后判断结果：两者分数之和最大值为6，0~2分判为阴性表达， > 2 分判为阳性表达。

1.5 Western blot 检测 HCC 组织及癌旁组织中 JAK2 和 STAT3 的表达

采用Western blot法检测JAK2和STAT3的表达，将组织碾磨碎，加入蛋白质提取液裂解30 min，

在4℃, 12 000 r/min离心5 min后将等量上清液(蛋白质)与SDS Loading Buffer混合均匀, 100℃沸水浴加热5 min使蛋白充分变性后行电泳分离, 转移到PVDF膜, 转移膜用1%BSA封闭。随后加入稀释后的JAK2、STAT3和 β -actin抗体4℃过夜。加入对应的二抗, 室温下孵育1 h。经荧光成像仪成像后用图像分析软件进行分析。

1.6 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件进行分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验分析, 生存分析采用Kaplan-Meier生存曲线, 多因素分析运用Cox模型, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC 组织及癌旁组织中 JAK2、STAT3 蛋白的表达水平

免疫组织化学检测显示JAK2蛋白在HCC标本中阳性表达47例(62.7%), 而在相应的癌旁标本中阳性表达4例(5.3%)。STAT3在HCC标本中阳性表达52例(69.3%), 而在相应的癌旁标本中阳性表达7例(9.3%)。HCC组织中的JAK2与STAT3蛋白的表达均明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$) (图1-2)。

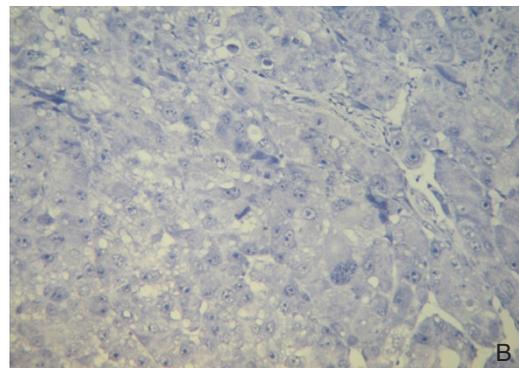
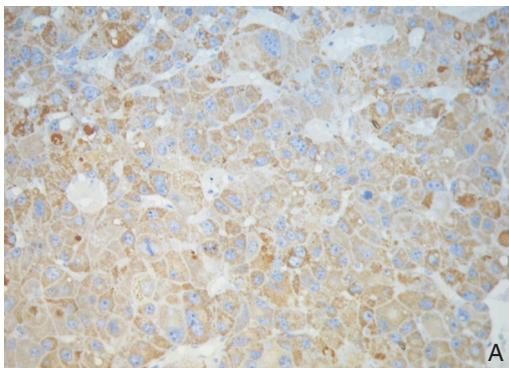


图1 免疫组化检测 JAK2 在 HCC 组织中的表达 ($\times 200$) A: 阳性表达; B: 阴性表达

Figure 1 Immunohistochemical staining for JAK2 expression in HCC tissue ($\times 200$) A: Positive expression; B: Negative expression

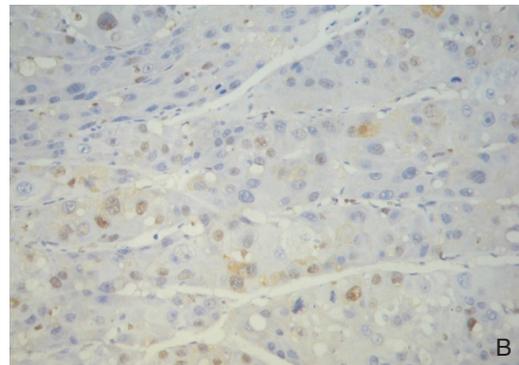
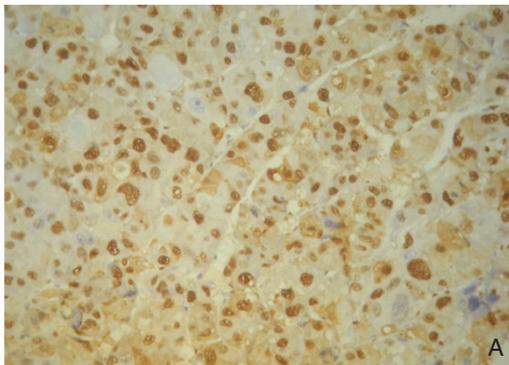


图2 免疫组化检测 STAT3 在 HCC 癌组织中的表达 ($\times 200$) A: 阳性表达; B: 阴性表达

Figure 2 Immunohistochemical staining for STAT3 expression in HCC tissue ($\times 200$) A: Positive expression; B: Negative expression

2.2 Western blot 检测 HCC 组织及癌旁组织中 JAK2、STAT3 蛋白的表达水平

在HCC组织中JAK2与STAT3蛋白的表达水平均高于对应的癌旁组织, 且差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$) (图3)。

2.3 JAK2 蛋白和 STAT3 蛋白在肝细胞癌组织中的表达的相关性

相关性分析结果显示, JAK2蛋白和STAT3蛋白在肝细胞癌组织中的表达呈明显正相关

($r = 0.383$, $P < 0.01$)。

2.4 JAK2 蛋白和 STAT3 蛋白在肝细胞癌组织中的表达与临床病理特征的关系分析

通过比较75例肝细胞癌组织中JAK2蛋白和STAT3蛋白阳性表达在肝硬化($P = 0.028$, $P = 0.013$)、门静脉癌栓($P = 0.018$, $P = 0.037$)、肿瘤分化程度($P = 0.012$, $P = 0.026$)、临床分期($P = 0.027$, $P = 0.022$)的分组间差异有统计学意义, 而在性别($P = 0.128$, $P = 0.140$)、年龄

($P=0.929$, $P=0.862$)、肿瘤个数 ($P=0.237$, $P=0.157$)、肿瘤大小 ($P=0.883$, $P=0.773$)、血

清甲胎蛋白浓度 ($P=0.866$, $P=0.723$) 组间差异均无统计学意义 (表1)。

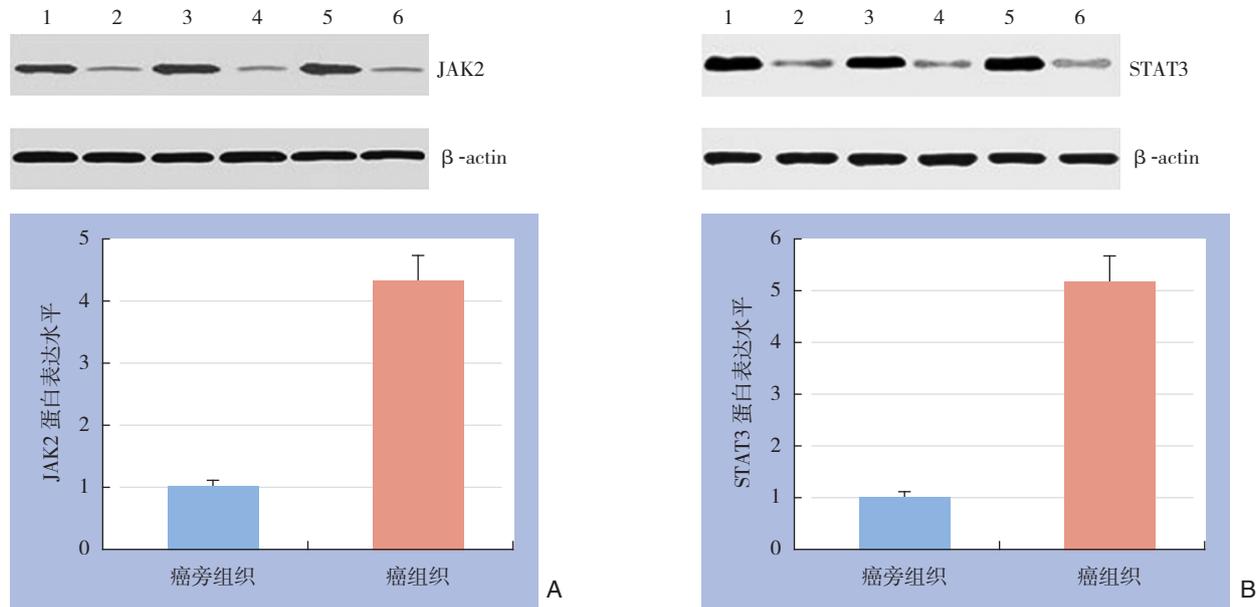


图 3 Western blot 检测 JAK2、STAT3 的表达 A: JAK2 蛋白表达; B: STAT3 蛋白表达 1、3、5: HCC 组织; 2、4、6: 癌旁组织

Figure 3 Western blot analysis for JAK2 and STAT3 expression A: JAK2 protein expression; C: STAT3 protein expression 1, 3, 5: HCC tissue; 2, 4, 6: Adjacent non-cancer tissue

表 1 JAK2、STAT3 蛋白表达与 HCC 临床病理特征关系 [n (%)]

Table 1 Relations of JAK2 and STAT3 expression with the clinicopathologic factors of HCC [n (%)]

参数	n	JAK2 表达		P	STAT3 表达		P
		阳性	阴性		阳性	阴性	
性别							
女	18	14 (77.8)	4 (22.2)	0.128	15 (83.3)	3 (16.7)	0.140
男	57	33 (57.9)	24 (42.1)		37 (64.9)	20 (35.1)	
年龄 (岁)							
< 50	38	24 (63.2)	14 (36.8)	0.929	26 (68.4)	12 (31.6)	0.862
≥ 50	37	23 (62.2)	14 (37.8)		26 (70.3)	11 (29.7)	
肿瘤个数							
单发	50	29 (58.0)	21 (42.0)	0.237	32 (64.0)	18 (36.0)	0.157
多发	25	18 (72.0)	7 (28.0)		20 (80.0)	5 (20.0)	
肿瘤大小 (cm)							
< 5	41	26 (63.4)	15 (36.6)	0.883	29 (70.7)	12 (29.3)	0.773
≥ 5	34	21 (61.8)	13 (38.2)		23 (67.6)	11 (32.4)	
血清 AFP (ng/mL)							
< 400	25	16 (64.0)	9 (36.0)	0.866	18 (72.0)	7 (28.0)	0.723
≥ 400	50	31 (62.0)	19 (38.0)		34 (68.0)	16 (32.0)	
肝硬化							
有	50	27 (54.0)	23 (46.0)	0.028	30 (60.0)	20 (40.0)	0.013
无	25	20 (80.0)	5 (20.0)		22 (88.0)	3 (12.0)	
门静脉癌栓							
有	49	26 (53.1)	23 (46.9)	0.018	30 (61.2)	19 (38.8)	0.037
无	26	21 (80.8)	5 (19.2)		22 (84.6)	4 (15.4)	
肿瘤分化							
低	48	25 (52.1)	23 (47.9)	0.012	29 (60.4)	19 (39.6)	0.026
中高	27	22 (81.5)	5 (18.5)		23 (85.2)	4 (14.8)	
临床分期							
I、II	44	23 (52.3)	21 (47.7)	0.027	26 (59.1)	18 (40.9)	0.022
III、IV	31	24 (77.4)	7 (22.6)		26 (83.9)	5 (16.1)	

2.5 Kaplan-Meier 生存分析

采用Kaplan-Meier分析法对术后的生存资料进行分析提示: JAK2蛋白低表达组患者生存率明显高于高表达组 ($\chi^2=13.591, P=0.000$); STAT3蛋白低表达组患者生存率也明显高于高表达组 ($\chi^2=6.842, P=0.009$) (表2) (图4)。

表 2 JAK2、STAT3 蛋白表达与 HCC 患者生存率的关系
Table 2 Relation of JAK2 and STAT3 expression with the survival HCC patients

组别	n	生存率 (%)	生存期 (月)	95% CI	P
JAK2					
阳性	47	40.43	30.2 ± 2.8	27.36~32.98	0.000
阴性	28	67.86	44.7 ± 4.7	39.99~49.38	
STAT3					
阳性	52	42.31	32.8 ± 3.2	29.59~36.05	0.009
阴性	23	69.57	43.8 ± 5.8	37.91~49.60	

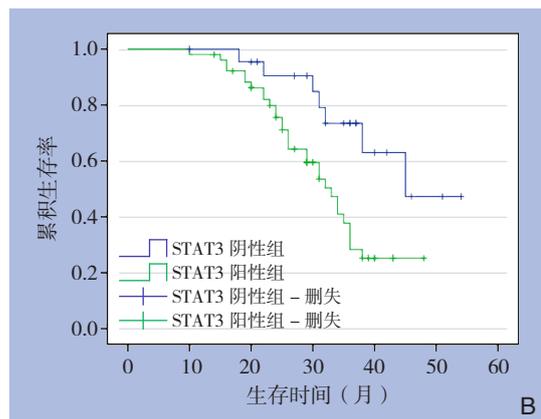
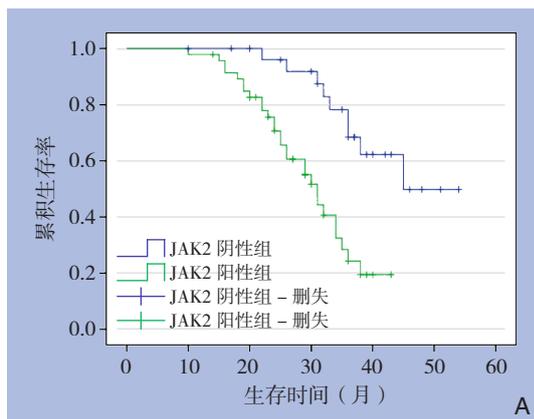


图 4 生存曲线 A: 不同 JAK2 表达 HCC 患者生存曲线; B: 不同 STAT3 表达 HCC 患者生存曲线

Figure 4 Survival curves A: Survival curves of HCC patients with different JAK2 expressions; B: Survival curves of HCC patients with different STAT3 expressions

表 3 Cox 单因素模型参数估计

变量	B	SE	Sig	Exp (B)	95% CI
生存时间	0.234	0.424	0.581	1.264	0.550~2.904
性别	0.187	0.330	0.570	1.206	0.632~2.300
肿瘤个数	0.466	0.334	0.162	1.594	0.829~3.066
肿瘤大小	0.161	0.336	0.632	0.851	0.441~1.644
AFP	0.306	0.343	0.372	0.737	0.376~1.442
肝硬化	0.794	0.339	0.019	0.452	0.233~0.878
癌栓	0.922	0.376	0.014	2.515	1.205~5.252
分化	1.023	0.447	0.022	2.781	1.158~6.681
临床分期	0.836	0.385	0.030	2.307	1.085~4.907
JAK2	0.836	0.377	0.027	2.307	1.102~4.830
STAT3	0.905	0.399	0.023	2.472	1.132~5.400

表 4 Cox 多因素模型筛选的危险因素及参数估计

Table 4 Risk factors screening and parameter estimation by Cox multiple factor model

变量	B	SE	Sig	Exp (B)	95% CI
生存时间	0.284	0.515	0.581	1.328	0.484~3.641
性别	0.056	0.373	0.881	1.057	0.509~2.197
肿瘤个数	0.258	0.458	0.573	0.773	0.315~1.896
肿瘤大小	0.358	0.435	0.410	0.699	0.298~1.639
AFP	0.220	0.422	0.603	0.803	0.351~1.837
肝硬化	0.199	0.464	0.669	1.220	0.491~3.031
癌栓	1.085	0.479	0.023	2.960	1.159~7.565
分化	1.460	0.586	0.013	4.306	1.365~13.581
临床分期	1.104	0.454	0.015	3.015	1.239~7.336
JAK2	1.044	0.411	0.011	2.839	1.270~6.350
STAT3	1.531	0.503	0.002	4.622	1.725~12.382

3 讨论

目前认为HCC的发生发展是多基因突变、多步骤、多阶段的演进过程, 现已发现有众多信号通路涉及其中^[8]。其中JAK2/STAT3信号通路可以迅速的将信号由细胞外传送到细胞内, 通过受体-酪氨酸激酶-信号传导和转录激活因子-靶基因的激活来实现, 最终引发生物学效应。JAK2/STAT3活化过程可以概括为: (1) 配体与受体结合引起受体二聚体化; (2) 二聚体化受体激活JAK2; (3) JAK2将STAT3磷酸化; (4) STAT3形成二聚体, 暴露入核信号; (5) STAT3进入细胞核内, 调节下游基因表达。JAK2/STAT3信号通路涉及诸多环节, 任何环节的调节异常都会影响整条通路的传导。一般情况下可以分为使通路处于异常活化状态加强传导的正性调节和使通路受到特异性抑制构成——负反馈调节环的负性调节。无论何种调节方式, 最终实现该信号通路介导的生物学效应达到相对平衡的状态。目前, 在人类多种肿瘤(如乳腺癌、结肠癌、前列腺癌等)的研究中均发现了JAK2/STAT3信号通路在肿瘤细胞的增殖和凋亡, 以及肿瘤的浸润和转移中起到了重要的作用^[9-11]。

大量的文献报道STAT3是JAK2/STAT3信号通路的关键调控基因, 已经证实人类主要的恶性肿瘤中基本都存在STAT3的异常高表达, STAT3在信号通路的表达与HCC的发生关系密切^[12]。STAT3活化后与相关因子发生关联作用, JAK2/STAT3信号通路进而与其他信号通路互相关联成为网络系统, 协同促进肿瘤的发生发展^[13]。JAK2/STAT3信号传导通路被激活后可增加细胞中p-STAT3的蛋白含量, 这对于快速调节基因转录水平和影响肿瘤细胞增殖侵袭活性至关重要^[14]。STAT3主要调控下游基因而调控细胞的增殖、凋亡、恶性转化从而影响HCC的发生。通过上调Bel-x1、Mcl-1、cyclinsD1/D2、c-myc和Survivin基因和下调P53基因的表达, 可以达到干扰正常细胞的增殖分化和抑制肿瘤的凋亡的作用^[15]。Pan等^[16]对具有不同转移潜能的人HCC细胞系转录因子活性差异进行研究, 结果发现随着人HCC细胞转移潜能的增高, STAT3活性上调, 可以认为其与HCC侵袭转移关系密切。有研究^[17]发现HCC相关组织标本的检测中高达60%的STAT3表达阳性。学者Calvisi等^[18]的研究显示, HCC组织中STAT1和STAT3蛋白的阳性表达率显著高于相应的癌旁组织, 并且STAT3蛋白

的高表达与HCC的分化程度和临床分期呈正相关性。研究^[19]还发现, HCC组织中JAK1和STAT3的活化水平显著高于相应的癌旁组织, 与HCC肿块包膜的完整性、门静脉癌栓的有无、分化程度高低和临床分期呈显著相关性。刘波等^[20]发现JAK2特异性抑制剂AG490可以通过阻断JAK2/STAT3信号通路从而达到对人HCC细胞SMMC-7721的抑制增殖和诱导凋亡作用。罗嘉等^[21]发现STAT3导致HCC细胞增殖和免疫逃逸是HCC发生发展的重要分子机制。

本研究分别对JAK2和STAT3蛋白在75例HCC组织及其相应的癌旁组织中的表达情况用免疫组化和Western blot方法进行检测。统计结果表明, HCC组织中JAK2和STAT3蛋白阳性表达率及表达量均显著高于相应的癌旁组织, 说明该通路的异常活化与肝脏细胞异常增殖甚至恶变相关。通过对75例HCC患者的回顾性研究发现, JAK2蛋白和STAT3蛋白阳性表达与阴性表达患者在肝硬化、门静脉癌栓、肿瘤分化程度、临床分期统计学上存在差异。通过生存分析表明JAK2蛋白、STAT3蛋白、门静脉癌栓、肿瘤分化程度、临床分期是影响预后的独立生存预测因子, 与HCC的疾病进展也密切相关。这表明JAK2蛋白和STAT3蛋白阳性表达的肝细胞癌恶性程度较高, 预后较差。

综上所述JAK2/STAT3信号通路的激活作为HCC侵袭转移的一条重要的信号通道, 其异常高表达有助于对HCC预后进行判断。因此以抑制该信号通路的研究将作为关注焦点的研究, 可能为防治HCC发生和发展发现有效手段。

参考文献

- [1] 王建强, 黄缘. JAK-STAT信号通路在肝癌发生发展中作用的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(21):2051-2056.
Wang JQ, Huang Y. Role of the JAK-STAT signal pathway in the development and progression of liver cancer[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2013, 21(21):2051-2056.
- [2] 汤钊猷. 21世纪肝癌临床研究面临的挑战[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(4):241-242.
Tang ZY. 21st century: challenges facing the clinical research of liver cancer[J]. J Clin Hepatol, 2012, 28 (4): 241-242.
- [3] Booz GW, Day JN, Baker KM. Interplay between the cardiac renin angiotensin system and JAK-STAT signaling: role in cardiac hypertrophy, ischemia/reperfusion dysfunction, and heart failure[J]. J Mol Cell Cardiol, 2002, 34(11):1443-1453.

- [4] 陈晓萍, 徐飞. JAK-STAT3信号通路研究进展[J]. 自然杂志, 2003, 25(3):149-152.
Chen XP, Xu F. Progress in the Studies of JAK-STAT Signal Pathway[J]. Chinese Journal of Nature, 2003, 25(3):149-152.
- [5] Ruiz MJ, Fernández M, Picó Y, et al. Dietary administration of high doses of pterostilbene and quercetin to mice is not toxic[J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(8):3180-3186.
- [6] Sai K, Wang S, Balasubramanian V, et al. Induction of cell-cycle arrest and apoptosis in glioblastoma stem-like cells by WP1193, a novel small molecule inhibitor of the JAK2/STAT3 pathway[J]. J Neurooncol, 2012, 107(3):487-501.
- [7] Su JC, Lin KL, Chien CM, et al. Concomitant inactivation of the epidermal growth factor receptor, phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and Janus tyrosine kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signalling pathways in cardiotoxin III-treated A549 cells[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010, 37(8):833-840.
- [8] Brivanlou AH, Darnell JE Jr. Signal transduction and the control of gene expression[J]. Science, 2002, 295(5556):813-818.
- [9] Proietti C, Salatino M, Rosemblyt C, et al. Progestins induce transcriptional activation of signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) via a Jak-and Src-dependent mechanism in breast cancer cells[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(12):4826-4840.
- [10] Lin Q, Lai R, Chirieac LR, et al. Constitutive activation of JAK3/STAT3 in colon carcinoma tumors and cell lines: inhibition of JAK3/STAT3 signaling induces apoptosis and cell cycle arrest of colon carcinoma cells[J]. Am J Pathol, 2005, 167(4):969-980.
- [11] Abdulghani J, Gu L, Dagvadorj A, et al. Stat3 promotes metastatic progression of prostate cancer[J]. Am J Pathol, 2008, 172(6):1717-1728.
- [12] Oldstone MB. Molecular mimicry and immune-mediated diseases[J]. FASEB J, 1998, 12(13):1255-1265.
- [13] Wung BS, Hsu MC, Wu CC, et al. Resveratrol suppresses IL-6-induced ICAM-1 gene expression in endothelial cells: effects on the inhibition of STAT3 phosphorylation[J]. Life Sci, 2005, 78(4):389-397.
- [14] Groner B, Lucks P, Borghouts C. The function of Stat3 in tumor cells and their microenvironment[J]. Semin Cell Dev Biol, 2008, 19(4):341-350.
- [15] 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.
- [16] 潘奇, 王鲁, 孙惠川, 等. 不同转移潜能人肝癌细胞系转录因子活性差异分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(1):37-40.
Pan Q, Wang L, Sun HC, et al. Transcription factor activity profile of human hepatocellular carcinoma cell lines with different metastatic potentials[J]. Chinese Journal Of Hepatology, 2006, 14(1): 37-40.
- [17] He G, Karin M. NF- κ B and STAT3-key players in liver inflammation and cancer[J]. Cell Res, 2011, 21(1):159-168.
- [18] Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, et al. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC[J]. Gastroenterology, 2006, 130(4):1117-1128.
- [19] 张斌, 钟德珩, 王群伟, 等. JAK/STAT信号通路与肝细胞性肝癌的肿瘤进展和预后的相关性研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(4):368-370.
Zhang B, Zhong DW, Wang QW, et al. Study on correlation of JAK/STAT signal pathway with progression and prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2010, 26(4):368-370.
- [20] 刘波, 王洪林, 宋立文. Janus激酶抑制剂AG490对人肝癌 SMMC-7721细胞侵袭转移的影响[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(18):1960-1963.
Liu B, Wang HL, Song LW. Effect of Janus kinase inhibitor AG490 on invasion and metastasis of human liver cancer SMMC-7721 cells[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2011, 33(18):1960-1963.
- [21] 罗嘉, 吴飞跃. 肝细胞癌中MyD88和STAT3的表达及其意义[J]. 中国普通外科杂志, 2011, 20(1):39-42.
Luo J, Wu FY. The expression and significance of MyD88 and STAT3 in hepatic carcinoma[J]. Chinese Journal Of General Surgery, 2011, 20(1):39-42.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 赵冀安, 刘文聪, 孙会凤, 等. JAK2/STAT3信号通路在肝细胞性肝癌中表达及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(1):83-89. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.013
Cite this article as: ZHAO JA LIU WC, SUN HF, et al. Expression of JAK2/STAT3 signaling pathway in human hepatocellular carcinoma and its significance[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(1):83-89. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.013