

- [16] Ly H, Despa F. Diabetes-related amylin dyshomeostasis: a contributing factor to cerebrovascular pathology and dementia[J]. Journal of Lipid and Atherosclerosis, 2019, 8(2): 144-151.
- [17] Cantley J. The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis[J]. Mammalian Genome, 2014, 25(9-10): 442-454.
- [18] Leal MC, Fernandez GA, Morelli L, et al. Cerebral proteolysis of amiloid-b peptide: relevance of insulin-degrading enzyme in Alzheimer's disease[J]. Medicina, 2009, 69(4): 466-472.
- [19] Dey A, Hao S, Wosiski-Kuhn M, et al. Glucocorticoid-mediated activation of GSK3 $\beta$  promotes tau phosphorylation and impairs memory in type 2 diabetes[J]. Neurobiology Aging, 2017, 57: 75-83.
- [20] Chen Q, Mo R, Wu N, et al. Berberine ameliorates diabetes-associated cognitive decline through modulation of aberrant inflammation response and insulin signaling pathway in DM rats[J]. Frontiers in Pharmacology, 2017, 8: 334.
- [21] Peng D, Pan X, Cui J, et al. Hyperphosphorylation of tau protein in hippocampus of central insulin-resistant rats is associated with cognitive impairment[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2013, 32(5): 1417-1425.
- [22] Vlassara H, Palace MR. Glycoxidation: the menace of diabetes and aging[J]. Mount Sinai Journal of Medicine New York, 2003, 70(4): 232.
- [23] Luévano-Contreras C, Gómez-Ojeda A, Macías-Cervantes MH, et al. Dietary advanced glycation end products and cardiometabolic risk[J]. Current Diabetes Reports, 2017, 17: 1-11.
- [24] Prasad YD, Sonia S, Balvinder S, et al. Advanced glycation end products: A review[J]. Sch Acad J Biosci, 2013, 45: 2185-2197.
- [25] Liang W, Zhang D, Kang J, et al. Protective effects of rutin on liver injury in type 2 diabetic db/db mice[J]. Biomedicine Pharmacotherapy, 2018, 107: 721-728.
- [26] Gan WJ, Gao CL, Zhang WQ, et al. Kuwanon G protects HT22 cells from advanced glycation end product-induced damage[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(5): 1-9.
- [27] Saliu JA, Oboh G, Omojokun OS, et al. Effect of dietary supplementation of Padauk (Pterocarpus soyauxii) leaf on high fat diet/streptozotocin induced diabetes in rats' brain and platelets[J]. Biomedicine Pharmacotherapy, 2016, 84: 1194-1201.
- [28] Nieto-Estévez V, Defterali Ç, Vicario-Abejón C. IGF-I: A Key Growth Factor that Regulates Neurogenesis and Synaptogenesis from Embryonic to Adult Stages of the Brain[J]. Frontiers in Neuroscience, 2016, 10: 52.
- [29] Jiang J, Chen Z, Liang B, et al. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein 3 and risk of postoperative cognitive dysfunction[J]. Springerplus, 2015, 4(1): 1-7.
- [30] 赵鹏举, 刘洋, 刘志海, 等. 益肾解毒通络汤治疗糖尿病脑病肾虚瘀阻证的临床观察[J]. 河北中医, 2023, 45(4): 578-582.
- [31] 石晶晶. 当归芍药散及健脾利湿拆方对雌性糖尿病小鼠认知障碍改善作用的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [32] 孙大伟, 冯丽莎, 吴晓翠, 等. 基于Sirt1探讨糖尿病脑病"瘀毒阻络"中医病机及治法[J]. 中医学报, 2019, 34(8): 4.

(收稿日期:2023-12-07)

## STAT5在结直肠癌中的研究进展

赵雯, 赵杨, 赵宇阳, 刘赛璇, 申兴斌\*

(承德医学院附属医院病理科, 河北承德 067000)

关键词: 结直肠癌; STAT5; 作用机制; 研究进展

中图分类号: R735.3

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)05-0421-05

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是胃肠道常见的恶性肿瘤,随着人们健康意识的不断增强,健康体检的普及以

及人们对结直肠癌的重视度的提高,使得结直肠癌的检出率逐年增高<sup>[1]</sup>,尤其是在一些发达城市和地区,结肠癌的发

\* 通讯作者

病率已经上升至第二位或第三位。虽然在手术切除、放疗、免疫治疗、姑息性化疗、靶向治疗以及转移灶的广泛手术和局部消融治疗等方面取得了很大进展<sup>[2]</sup>,但结直肠癌仍然是近年来第三大最常诊断的癌症,也是全球癌症死亡的第二大原因。全球结直肠癌的患病率正以惊人的速度急剧增长,2020年全球有193万例新发结直肠癌病例和94万例结直肠癌死亡病例,占全球癌症发病率(新发病例总数为1929万例)的10%,占有癌症致死病例(共计996万例死亡)的9.4%<sup>[3]</sup>。由于肿瘤的发生、发展是多种因素、多个步骤的复杂过程,死亡率仍居高不下,如何根据结直肠癌的发病特点制定针对性的诊疗手段,提高疾病治疗预后,是目前急需解决的问题。因此,为了改善结直肠癌患者的预后,寻找一种新的治疗手段是目前研究的焦点和热点。

信号转导和转录激活因子(STAT)家族由STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6组成,这些蛋白是转录因子在Janus激酶(JAK)磷酸化后响应细胞因子信号传导而被激活的<sup>[4]</sup>。当细胞因子与其受体结合时,细胞膜表面活化的受体将诱导JAKs的磷酸化,JAKs将募集相应的STAT蛋白,通过磷酸化将其激活<sup>[5]</sup>。磷酸化的STAT蛋白只有在同源或异源二聚体时才会完全激活,它们可以形成稳定的四聚体,这些四聚体继而易位到细胞核,从而更有效地与STATs调节基因启动子的干扰素 $\gamma$ 激活位点(GAS)结合<sup>[6]</sup>。已有研究发现几种STAT蛋白与癌症有关,例如,在乳腺癌、肺癌、前列腺癌和胰腺癌以及其他血液系统恶性肿瘤中均发现了持续激活的STAT1、STAT3和STAT5<sup>[7]</sup>。STAT5最初是在哺乳期乳腺细胞中被发现的,被称为乳腺因子(MGF)。STAT5的转录激活因子由高度同源的两个亚型STAT5a和STAT5b组成。近年来,越来越多的证据表明STAT5在癌症的发生发展中的重要性,并且已发现由于STAT5的持续激活或丢失所导致的异常信号传导,可驱动肿瘤的存活、生长、转移。本文就STAT5在结直肠癌的研究进展做以下综述。

## 1 STAT5的结构及作用机制

### 1.1 STAT5的结构

STAT家族成员由750-900个氨基酸组成。从N端到C端,有N端结构域、螺旋结构域、DNA结合结构域、连接区、

SH2结构域和C端转录激活结构域,六个域调节的STAT功能各不相同<sup>[8]</sup>。STAT5与STAT家族的其他成员有着相同的结构。在N端的特定序列介导STAT5寡聚化,卷曲螺旋结构域参与蛋白质-蛋白质相互作用,DNA结合结构域和连接区位于STAT5的中间。在C端的SH2结构域与磷酸酪氨酸相互作用形成同型二聚体,反式激活结构域与其他辅助因子相互作用,对于转录激活至关重要<sup>[5]</sup>。该结构域中的一个小的两亲性 $\alpha$ 螺旋区域是STAT反式激活和蛋白酶体依赖性酪氨酸磷酸化周转所必需的。已有研究证明了人类17号染色体上有两个簇状基因编码的STAT5,这两个基因产生了两种不同的亚型,STAT5a和STAT5b,它们具有超过90%的肽序列同一性。STAT5a用于表示在PRL信号转导中发现的原始STAT5,而STAT5b是一种具有786个氨基酸的蛋白质,与STAT5a中的Tyr694相比,其Tyr699残基被磷酸化<sup>[9]</sup>。这两种亚型具有相同的功能域排列,并且具有相似的结构,由于这两种亚型高度相似,它们在调节某些细胞过程(如细胞增殖和细胞凋亡)的基因方面具有相似的功能。但是,由于C端区域的结构差异,它们也会发挥不同的作用。例如,对STAT5a缺失的小鼠研究表明,其妊娠期间的乳腺发育和肺泡分化均有不同程度的损害,而缺乏STAT5b的小鼠则表现出生长缺陷<sup>[10]</sup>。STAT5b的活性可以部分代偿STAT5a缺乏的影响,但不能完全代偿<sup>[11]</sup>。也有研究发现,STAT5a主要在乳腺中表达,而STAT5b在肝脏、肌肉和免疫细胞中的含量更高<sup>[12]</sup>。由于不同细胞类型的STAT5表达水平存在差异,因此STAT5a和STAT5b对不同的细胞因子敏感。STAT5a主要受PRL刺激,并诱导参与肺泡分化和乳汁分泌的基因。另一方面,由GH激活的STAT5b可促进身体生长和肝脏基因表达,而由IL-2或IL-3激活的STAT5b可促进免疫反应。

### 1.2 STAT5的作用机制

STAT5是一种潜伏的细胞质转录因子,它的激活与多种细胞因子、激素和生长因子有关,如白细胞介素IL-2、IL-3、IL-5、IL-7、IL-9、IL-15、集落刺激因子、GM-CSF、促红细胞生成素、生长激素(GH)、PRL、血小板生成素和表皮生长因子(EGF)等<sup>[13]</sup>,激活后的STAT5易位到细胞核中,一旦配体与细胞表面受体结合,相关的JAK就会磷酸化特定的酪氨酸残基(STAT5A的Y694或STAT5B的Y699),激活

的STAT5通过相互作用的SH2结构域形成同源或异源二聚体。然后,STAT5二聚体易位到细胞核,通过其DNA结合域(DNA-binding domain,DBD)与GAS元件结合。STAT5的转录活性还受到其他转录辅助因子/激活因子的调节,如含溴结构域蛋白和中心体P4.1相关蛋白(CPAP)的溴结构域和末端外结构域(BET)家族,以及细胞特异性转录因子,如脂肪细胞中的糖皮质激素受体(GR)和CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP)<sup>[14]</sup>。像促进细胞增殖的基因、细胞周期蛋白D和丝氨酸/苏氨酸激酶Pim-1等STAT5靶基因的转录调控,以及参与细胞凋亡的基因,如Janus激酶结合蛋白(JAB),也可与DNA结合的STAT5二聚体通过其反式激活结构域(TD)激活。最早研究的因子之一是CBP,它是cAMP反应元件结合蛋白(CREB)的结合蛋白。CBP/p300与STAT5的TAD相互作用,核受体共激活因子1(NCoA-1)与STAT5a的TAD结合,对STAT5a的转录活性至关重要。N-myc相互作用蛋白(Nmi)是另一种STAT5相互作用蛋白,可以增加CBP/p300对STAT5的募集。据报道,GR可与STAT5的N端相互作用,这也是两种转录因子发挥多项功能所必需的<sup>[27]</sup>。

## 2 STAT5与结直肠癌

### 2.1 STAT5与结直肠癌的相关性

STAT5的持续性激活和结直肠癌的发生发展有着密不可分的关系。Slattery等<sup>[23]</sup>使用基于人群的病例对照研究的数据进行评估,发现STAT5与结直肠癌高度相关,并且与病人的生存率也具有相关性,进而证明STAT5在结直肠癌中是高度表达的。Mao等<sup>[15]</sup>的研究选取121份组织学样本,通过免疫组化检测磷酸化STAT5的表达,Kaplan-Meier方法分析生存时间,log-rank检验评估组间差异,以及采用多因素Cox回归模型进行预后功效分析。结果显示,磷酸化STAT5在结肠腺癌中经常存在并具有活性,并且单因素分析显示,磷酸化STAT5免疫反应性与肿瘤浸润深度、肿瘤淋巴结转移(TNM)分期和较短的总生存时间密切相关。而多因素分析显示,只有远处转移是总生存时间的独立预测因子。吴民华等<sup>[22]</sup>也经实验验证表明,STAT5蛋白在结直肠癌中呈过表达,并且与肿瘤较高的Dukes临床分期及有淋巴结转移呈正相关,表明STAT5的表达增加了大肠癌细胞的增殖以及侵袭和转移的能力。

Hu等<sup>[18]</sup>研究发现,未磷酸化的STAT5a与异染色质蛋白

1(HP1 $\alpha$ )结合,并稳定异染色质,这说明未磷酸化的STAT5a或HP1 $\alpha$ 抑制小鼠异种移植模型中的结肠癌生长。转录组分析表明,未磷酸化的STAT5a与过表达的HP1 $\alpha$ 具有相似的效果,最终结果显示,未磷酸化的STAT5a可能通过促进异染色质形成在表观遗传学上抑制肿瘤生长。Du等<sup>[17]</sup>用免疫组化的方法研究STAT5亚型在CRC癌发生中的作用,实验结果表明,结直肠腺癌STAT5a/5b表达高于正常结肠黏膜,并且进一步验证结直肠腺癌组织中STAT5b表达显著高于STAT5a。此外,STAT5b的表达还与TNM分期显著相关。所以,尽管STAT5a和STAT5b都通过调控STAT基因的下游靶点对CRC细胞的细胞生长、细胞周期进程和凋亡发挥作用,但STAT5b对CRC细胞凋亡的影响是大于STAT5a的。

### 2.2 STAT5在结直肠癌中的作用机制

Hong等<sup>[24]</sup>在体外使用慢病毒介导的人工microRNA(miRNA)干扰抑制STAT5a的表达,并通过CCK-8测定研究CRC细胞的活力,发现抑制STAT5a虽然不影响SW1116细胞的活力,但是抑制STAT5a恢复了SW1116细胞对CDDP和5-Fu的敏感性。在其他实验中,还发现CDDP和5-Fu对STAT5a的抑制显著促进了CRC细胞凋亡。吴民华<sup>[22]</sup>发现,STAT5增加大肠癌细胞的增殖以及侵袭及转移能力的机制可能与STAT5可正向调控VEGF、MMPs表达,从而促进肿瘤血管生成、降解细胞外基质有关。毛银铃等<sup>[25]</sup>发现,STAT5和Survivin蛋白在结肠腺癌中均呈过表达,进一步证明STAT5及Survivin的表达具有相关性,且呈正相关,提示STAT5与Survivin可能存在于同一个分子通路,STAT5可能是通过上调Survivin的表达,抑制细胞凋亡,促进细胞转化和诱导肿瘤的形成等方式发挥的作用。Xiong等<sup>[16]</sup>用小干扰RNA(siRNA)来减少STAT5,结果表明,STAT5的活性抑制p16、p21和p27,同时促进细胞周期蛋白D1、Bcl-2和存活素的表达,从而增强CRC细胞增殖和存活,防止细胞凋亡。它还上调C9orf140(一种Axin1相互作用蛋白)、磷酸黏着斑激酶(p-FAK)、血管内皮生长因子(VEGF)和MMP-2水平,同时下调E-cadherin表达,提高CRC细胞的侵袭和转移的能力。此外,免疫组织化学染色显示CRC肿瘤发生过程中STAT5上调。并且,磷酸化STAT5(pSTAT5)主要定位于腺瘤细胞和结肠癌细胞的细胞质中,但却存在于正常结肠上皮细胞的细胞核中。因此,在CRC的肿瘤发生过程中,

STAT5蛋白从细胞核穿梭到细胞质,表明被激活的STAT5可能也具有细胞质功能。在CRC细胞中敲除STAT5,还通过诱导G1期细胞周期停滞和细胞凋亡来抑制细胞生长<sup>[17]</sup>。还有研究发现,STAT5在CRC细胞中与p44/42 MAPK和SAPK/JNK形成复合物,说明STAT5信号传导与MAPK通路在人类CRC发展过程中存在串扰<sup>[21]</sup>。STAT5还是IL-23相关炎症的激动剂。Zhang等<sup>[26]</sup>的研究测量了IL-23在体外和体内导致的人CRC细胞系的转移情况,表明IL-23相关的侵袭和转移是由STAT5的磷酸化介导的,并且IL-23在STAT5的辅助下,可能仅促进SOCS3表达缺陷的CRC转移,IL-23诱导的DNMT-1在其中发挥作用。

### 3 STAT5的抑制剂

由于STAT5已被证实参与多种癌症的发生和发展,因此,抑制STAT5的活性有可能影响癌症的进展,对治疗及预后有积极作用。以下为几种已被研究证实通过不同途径对STAT5起抑制作用的因子。

SOCS蛋白的表达是由细胞因子刺激诱导的,这些蛋白质一旦被激活就会下调信号。通过GH受体介导的信号转导的研究发现,SOCS1和SOCS3都抑制GH诱导的STAT5的激活。SOCS1抑制内在的JAK2酪氨酸激酶活性,而SOCS3仅在GH受体刺激时抑制JAK2。SOCS在JAK/STAT信号通路中实现了一个负反馈循环:激活的STATs刺激SOCS基因的转录,相反,SOCS蛋白与磷酸化的JAK结合,使得JAK受体关闭通路<sup>[19]</sup>。Pim1是一种致癌丝氨酸苏氨酸激酶,是STAT5靶基因之一,通过与SOCS1和SOCS3相互作用来抑制STAT5激活。它最有可能是通过磷酸化介导的SOCS蛋白的稳定性来增强这种对STAT5的抑制作用。SOCS还可通过三种方式对STAT通路发挥负调控作用:与受体处的磷酸化剂结合、直接与JAK结合,以及特异性抑制JAK激酶受体的活性。总之,SOCS蛋白优先调控JAK/STAT信号转导过程的终止。此外,SOCS表达不足或减少也可能导致细胞因子反应的变化。

另一个STAT调节剂是PIAS家族,它可以抑制细胞核中STAT的功能。该家族由PIAS1-PIAS5五个成员组成,它们在细胞因子刺激时结合STATs,抑制DNA结合活性,而不是直接去磷酸化STAT蛋白。与SOCS家族蛋白不同,PIAS蛋白是组成性表达的,每个成员都有几个结构域:位

于C端的富含丝氨酸/苏氨酸的结构域,位于中心部分的锌结合环指状结构域,以及位于N端附近的保守SAP结构域。PIAS3-STAT5的相互作用在调节中至关重要,它依赖于STAT5的氨基末端结构域,而在前列腺癌细胞中发现的STAT5的致癌截断突变体中缺失了该结构域<sup>[20]</sup>。PIAS蛋白通过三种主要机制抑制STAT转录活性,首先,PIAS蛋白与STAT相互作用,并阻断STAT-DNA相互作用;其次,PIAS介导的STAT抑制的后续机制是STAT靶基因转录辅因子的募集;最后,PIAS可通过PIAS导向的蛋白SUMOylation实现抑制的最终机制<sup>[21]</sup>。

STAT5还需要其他转录辅因子与其相互作用,以最佳方式促进其靶基因的转录。因此,抑制STAT5与其转录辅因子之间的相互作用可以阻止STAT5介导的靶基因的转录激活。BRD5是STAT2转录活性的辅助因子之一,是BET蛋白家族的转录调节因子,它可以抑制STAT5和BRD2之间的相互作用,也可以降低STAT5的转录活性。JQ1就是这样一种抑制剂,它可以降低所有细胞中STAT5靶基因(如Bcl-x、PIM和CIS)的表达,但不能降低STAT3靶基因的表达。使用JQ1还降低了已建立的ALL细胞系和原代ALL细胞的细胞活力,特别是当它与其他TKI联合给药的时候。

### 4 展望

随着人们健康意识的不断增强,发病率和死亡率都居高不下,结直肠癌严重威胁着人们的健康及生活质量,所以,找到结直肠癌治疗及预后的可能靶点至关重要。大量研究发现,STAT5蛋白对细胞的增殖、分化和存活等具有重要的调节作用,也与多种癌症的形成有关,持续激活STAT5与抑制抗肿瘤免疫和增加肿瘤细胞的增殖、侵袭、存活密切相关,因此,通过对STAT5活性的抑制来抑制肿瘤的发生发展,起到治疗及改善预后的作用是非常可观的。当然,对于STAT5与结直肠癌的相关性及作用关系还需要更加深入的研究,以为今后的临床治疗提供新的思路 and 方向。

### 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels J, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [3] Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and

- projections to 2040[J]. Transl Oncol, 2021, 14(10): 101174.
  - [4] Hu Q, Bian Q, Rong D, et al. JAK/STAT pathway: Extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11(11): 1110765.
  - [5] 肖凡妮, 青玉凤, 张全波. JAK/STAT信号通路在风湿免疫性疾病中作用的研究进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(17): 2159-2164.
  - [6] Kim C, Lee JH, Kim SH, et al. Artesunate suppresses tumor growth and induces apoptosis through the modulation of multiple oncogenic cascades in a chronic myeloid leukemia xenograft mouse model[J]. Oncotarget, 2015, 6(6): 4020-4035.
  - [7] Sethi G, Chatterjee S, Rajendran P, et al. Inhibition of STAT3 dimerization and acetylation by garcinol suppresses the growth of human hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. Mol Cancer, 2014, 13: 66.
  - [8] Smith MR, Satter LRF, Vargas-Hernández A. STAT5b: A master regulator of key biological pathways[J]. Front Immunol, 2023, 13: 1025373.
  - [9] Halim CE, Deng S, Ong MS, et al. Involvement of STAT5 in Oncogenesis[J]. Biomedicines, 2020, 8(9): 316.
  - [10] Kim U, Shin HY. Genomic Mutations of the STAT5 Transcription Factor Are Associated with Human Cancer and Immune Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11297.
  - [11] Halim CE, Deng S, Ong MS, et al. Involvement of STAT5 in Oncogenesis[J]. Biomedicines, 2020, 8(9): 316.
  - [12] Metser G, Shin HY, Wang C, et al. An autoregulatory enhancer controls mammary-specific STAT5 functions[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(3): 1052-1063.
  - [13] Rani A, Murphy JJ. STAT5 in Cancer and Immunity[J]. J Interferon Cytokine Res, 2016, 36(4): 226-237.
  - [14] Wingelhofer B, Neubauer HA, Valent P, et al. Implications of STAT3 and STAT5 signaling on gene regulation and chromatin remodeling in hematopoietic cancer[J]. Leukemia, 2018, 32(8): 1713-1726.
  - [15] Mao YL, Li ZW, Lou CJ, et al. Phospho-STAT5 expression is associated with poor prognosis of human colonic adenocarcinoma[J]. Pathol Oncol Res, 2011, 17(2): 333-339.
  - [16] Xiong H, Su WY, Liang QC, et al. Inhibition of STAT5 induces G1 cell cycle arrest and reduces tumor cell invasion in human colorectal cancer cells[J]. Lab Invest, 2009, 89(6): 717-725.
  - [17] Du W, Wang YC, Hong J, et al. STAT5 isoforms regulate colorectal cancer cell apoptosis via reduction of mitochondrial membrane potential and generation of reactive oxygen species[J]. J Cell Physiol, 2012, 227(6): 2421-2429.
  - [18] Hu X, Dutta P, Tsurumi A, et al. Unphosphorylated STAT5A stabilizes heterochromatin and suppresses tumor growth[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(25): 10213-10218.
  - [19] Cai B, Cai JP, Luo YL, et al. The Specific Roles of JAK/STAT Signaling Pathway in Sepsis[J]. Inflammation, 2015, 38(4): 1599-1608.
  - [20] Dagvadorj A, Tan SH, Liao Z, et al. N-terminal truncation of Stat5a/b circumvents PIAS3-mediated transcriptional inhibition of Stat5 in prostate cancer cells[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42(12): 2037-2046.
  - [21] Yuan J, Zhang F, Niu R. Multiple regulation pathways and pivotal biological functions of STAT3 in cancer[J]. Sci Rep, 2015, 5: 17663.
  - [22] 吴民华, 陈小毅, 梁艳清. STAT5和c-myc在大肠癌中的表达及意义[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(7): 806-808.
  - [23] Slattery ML, Lundgreen A, Kadlubar SA, et al. JAK/STAT/SOCS-signaling pathway and colon and rectal cancer[J]. Mol Carcinog, 2013, 52(2): 155-166.
  - [24] Hong X, Chen G, Wang M, et al. STAT5a-targeting miRNA enhances chemosensitivity to cisplatin and 5-fluorouracil in human colorectal cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2012, 5(5): 1215-1219.
  - [25] 毛银玲, 徐刚, 孟凡玲, 等. P-STAT5和Survivin在结肠腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(12): 716-719.
  - [26] Zhang L, Li J, Li L, et al. IL-23 selectively promotes the metastasis of colorectal carcinoma cells with impaired Socs3 expression via the STAT5 pathway[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(6): 1330-1340.
  - [27] Engblom D, Kornfeld JW, Schwake L, et al. Direct glucocorticoid receptor-Stat5 interaction in hepatocytes controls body size and maturation-related gene expression[J]. Genes Dev, 2007, 21(10): 1157-1162.
- (收稿日期: 2024-01-16)
- (综述栏目编辑: 张五亭)

(收稿日期:2024-01-16)

(综述栏目编辑:张玉亭)

[illegible]