

p-STAT3与E-cadherin在胰腺癌中的表达及其临床意义

黄陈, 裘正军, 胡宏惠, 江弢, 朱麟, 张放, 黄克俭, 曹俊

黄陈, 裘正军, 胡宏惠, 江弢, 朱麟, 张放, 黄克俭, 曹俊, 上海交通大学附属第一人民医院普外科 上海市 200080
胡宏惠, 上海交通大学附属第一人民医院病理科 上海市 200080

通讯作者: 裘正军, 200080, 上海武进路85号, 上海交通大学附属第一人民医院普外科, qiuwryb@online.sh.cn
电话: 021-63240090-3091 传真: 021-63240825
收稿日期: 2006-11-14 接受日期: 2006-12-08

Expression of p-STAT3 and E-cadherin in pancreatic cancer and their clinical significances

Chen Huang, Zheng-Jun Qiu, Hong-Hui Hu, Tao Jiang, Lin Zhu, Fang Zhang, Ke-Jian Huang, Jun Cao

Chen Huang, Zheng-Jun Qiu, Tao Jiang, Lin Zhu, Fang Zhang, Ke-Jian Huang, Jun Cao, Department of General Surgery, the First People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

Hong-Hui Hu, Department of Pathology, the First People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

Correspondence to: Zheng-Jun Qiu, Department of General Surgery, the First People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China. qiuwryb@online.sh.cn

Received: 2006-11-14 Accepted: 2006-12-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of phosphorylated signal transduction and activators of transcription-3 (p-STAT3) and E-cadherin as well as their correlations with the clinicopathological parameters in pancreatic cancer, and to reveal the role of STAT3 signal pathway in the invasion and metastasis of pancreatic cancer.

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of p-STAT3 and E-cadherin in 34 cases of pancreatic cancer and 10 cases of normal pancreatic tissues. Cell invasion assay kit was used to examine the invasion ability of pancreatic cancer cells SW1990 and CaPan-2. Western blot and electrophoretic mobility shift assay (EMSA) were applied to detect the protein expression of p-STAT3 and STAT3 DNA-binding activity in SW1990 and CaPan-2 cells.

RESULTS: Immunohistochemistry revealed high expression of p-STAT3 (64.7%) but low expression of E-cadherin in pancreatic cancer. The expression of p-STAT3 was significantly correlated with the clinical stages ($P = 0.017$) and lymph node metastasis ($P = 0.013$), and the expression of E-cadherin was correlated with the pathological degrees ($P = 0.002$), clinical stages ($P = 0.034$) and lymph node metastasis ($P = 0.019$). There was a negative correlation between p-STAT3 and E-cadherin expression in pancreatic cancer ($r = -0.537$, $P = 0.001$). Cell invasion assay indicated a more invasive ability in SW1990 cells than that in CaPan-2 cells ($P < 0.05$). Finally, Western blot and EMSA showed that p-STAT3 protein level and STAT3 DNA-binding activity were significantly higher in SW1990 cells as compared with those in CaPan-2 cells ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of p-STAT3 is closely related to the invasion and metastasis of pancreatic cancer and abnormal expression of E-cadherin. The combined detection for these two proteins may be useful in determining of the metastasis potency of pancreatic cancer.

Key Words: Pancreatic cancer; Signal transduction and activators of transcription-3; E-cadherin; Invasion; Metastasis

Huang C, Qiu ZJ, Hu HH, Jiang T, Zhu L, Zhang F, Huang KJ, Cao J. Expressions of p-STAT3 and E-cadherin in pancreatic cancer and their clinical significances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(4):381-386

摘要

目的: 观察信号传导和转录激活因子3 (STAT3)活化形式-磷酸化STAT3(p-STAT3)和上皮型-钙黏附素(E-cadherin)在胰腺癌组织及细胞中的表达及其临床意义, 探讨STAT3信号通路在胰腺癌侵袭转移中的作用。

方法: 免疫组化检测34例胰腺癌和10例正常胰腺组织中p-STAT3和E-cadherin的表达, 并分析其与胰腺癌临床病理特征的关系。细胞侵袭测定试剂盒检测胰腺癌细胞株SW1990和CaPan-2侵袭能力; 分别采用Western blot和电泳迁移

■背景资料

STAT3在多种肿瘤组织与细胞系中异常表达和活化, 并与肿瘤的多种生物学特性密切相关, 但是STAT3在胰腺癌侵袭转移的作用机制尚未完全明确。

■研究前沿

STAT3是近年来研究较多的转录因子,已经成为肿瘤治疗中的一个很有前途的靶点。今后研究的重点是进一步弄清STAT3上游信号通路及其激活的具体细节,发现一些新的STAT3下游靶基因,进一步揭示STAT3在致癌中的作用机制。

率变迁实验(EMSA)检测2种细胞中p-STAT3蛋白表达及STAT3-DNA结合活性。

结果:免疫组化发现p-STAT3在胰腺癌组织中存在高表达(64.7%),与临床分期及淋巴结转移有关($P = 0.017$, $P = 0.013$); E-cad在胰腺癌组织中表达明显降低,与组织学分级($P = 0.002$)、临床分期($P = 0.034$)及淋巴结转移($P = 0.019$)有关。在胰腺癌组织中, p-STAT3与E-cad的表达呈负相关($r = -0.537$, $P = 0.001$)。体外侵袭实验发现SW1990细胞比CaPan-2细胞具有更高的侵袭能力($P < 0.05$)。Western blot发现在胰腺癌高侵袭力细胞株SW1990中p-STAT3蛋白呈高表达,而在低侵袭力细胞株CaPan-2中呈低表达; EMSA实验亦证实SW1990细胞较CaPan-2细胞具有更高的STAT3-DNA结合活性($P < 0.05$)。

结论: p-STAT3与胰腺癌侵袭转移及E-cad异常表达密切相关; 联合检测两种蛋白对于胰腺癌恶性潜能的判断具有一定的参考价值。

关键词: 胰腺癌; 信号传导与转录激活因子3; E-钙黏附素; 侵袭; 转移

黄陈, 裘正军, 胡宏惠, 江弢, 朱麟, 张放, 黄克俭, 曹俊. p-STAT3与E-cadherin在胰腺癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2007;15(4):381-386

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/381.asp>

0 引言

信号传导和转录激活因子3 (signal transduction and activators of transcription-3, STAT3)是近年来研究异常活跃的转录因子,多项研究结果显示STAT3在多种肿瘤组织与细胞系中异常表达和活化,并与肿瘤的增殖分化、细胞凋亡、血管新生和免疫逃避等密切相关^[1-7]。本课题组前期已证实胰腺癌组织中存在p-STAT3的过表达,并与胰腺癌临床病理分期、淋巴结转移和微血管密度有关^[8-9],提示STAT3的激活可能在胰腺癌的侵袭转移中起着重要作用。E-cad为钙黏附素家族成员之一,主要通过钙依赖的同种亲和性细胞间的黏附参与建立和维持细胞间的连接。大量研究表明在多种肿瘤组织和细胞中存在E-cad的异常表达,且其异常表达与肿瘤的侵袭转移密切相关^[10-13]。本研究采用免疫组化技术探讨p-STAT3和E-cad在胰腺癌组织中的表达、其与临床病理特征的关系以及两种蛋白表达的相关性;并检测不同转移潜能胰腺癌细胞株中p-STAT3蛋白的表达水平和STAT3-DNA结合活

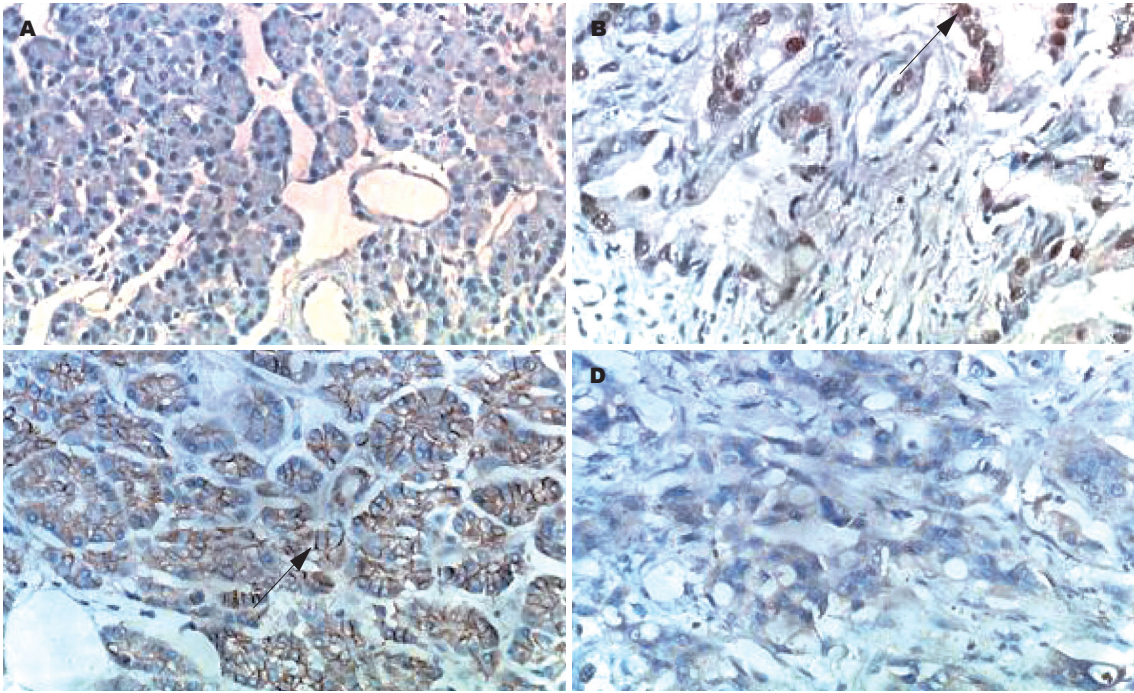
性,探讨STAT3信号通路与胰腺癌侵袭转移的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 我院1998-01/2006-02的34例手术切除的胰腺癌石蜡标本,男22例,女12例,平均年龄 59.74 ± 10.82 岁,按UICC(2002)标准I期3例、II期18例、III期8例、IV期5例,组织学分级高分化18例,中分化14例,低分化2例,供肝附带的胰腺标本10例作为对照,行免疫组化检测。人胰腺癌细胞系SW1990和CaPan-2购自ATCC。细胞在含100 mL/L小牛血清、100 kU/L青霉素和100 mg/L链霉素的DMEM完全培养基内,37℃、5 mL/L CO₂、饱和湿度培养箱中培养。细胞单层贴壁生长,至70%-80%融合时2.5 g/L胰蛋白酶消化传代。免疫组化用E-cad第一抗体购自福州迈新公司, p-STAT3第一抗体(针对705位酪氨酸磷酸化位点)购自Cell Signal公司,二抗购自长岛抗体公司。细胞侵袭测定试剂盒购自Chemicon公司。细胞核蛋白抽提试剂盒购自ActiveMotif公司。EMSA试剂盒购自Pierce公司,生物素标记的STAT3探针由上海生工合成。Western blot所用p-STAT3第一抗体亦为Cell signal公司产品,辣根过氧化物酶结合的第二抗体和电化学发光(ECL)试剂盒均购自Santa Cruz公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色 对常规石蜡包埋的胰腺癌组织连续切片;二甲苯脱蜡,梯度乙醇逐级水化;30 mL/L H₂O₂甲醇溶液灭活内源性过氧化物酶;微波抗原修复;羊血清封闭非特异性抗原,一抗和二抗分别孵育、ABC试剂作用、DAB显色、苏木精复染,封片观察。以已知的有p-STAT3表达的乳腺癌标本和E-cad表达的甲状腺标本作为阳性对照,以PBS代替一抗作为阴性空白对照。结果采用双人双盲读片, p-STAT3阳性细胞为细胞核内出现棕黄色颗粒, E-cad阳性细胞为细胞膜上出现棕黄色颗粒。p-STAT3染色分级标准按照Campbell *et al*^[14]方法:400倍镜下任取5个视野进行计数,着色细胞少于5%为阴性(-),着色细胞占5%-25%为弱阳性(+),着色细胞占26%-50%为阳性(++),着色细胞大于50%为强阳性(+++)。E-cad染色分级标准按照Jawhari *et al*^[15]方法:以正常胰腺或癌组织周围残存的正常胰腺组织E-cad表达模式为阳性对照,癌细胞染色完全消失者为0分;癌细胞质表达为1分;癌细胞染色一致性降



■ 相关报道
Kusaba发现结直肠癌标本中存在p-STAT3的高表达, 且p-STAT3的表达与肿瘤浸润深度、血管浸润、淋巴结转移及Dukes分期有关; Xie *et al*发现STAT3可调控恶性黑色素瘤细胞中MMP-2表达, 促进恶性黑色素瘤细胞的肺转移和脑转移。

图 1 p-STAT3和E-cad在胰腺组织中的表达. A: 正常胰腺组织, p-STAT3阴性; B: 胰腺癌组织, P-STAT3阳性(箭头所指为胞核阳性); C: 正常胰腺组织, E-cad阳性(箭头所指为胞膜阳性); D: 胰腺癌组织, E-cad阴性.

低或灶性降低者为2分; 癌细胞染色与正常胰腺组织相同者为3分. 0、1和2分者均为异常表达“-”; 3分为正常表达“+”.

1.2.2 细胞侵袭实验 按照我们的方法^[16], 取对数生长期细胞, 胰酶消化, 收集细胞, 加入无血清培养基, 制成 $1 \times 10^9/L$ 的单细胞悬液, 将300 μL 细胞接种于已水化的包被ECMatrix胶(人工重组基底膜)的小室内, 分别加入不同浓度AG490 1 μL , 使其终浓度分别为5, 10, 20 $\mu mol/L$, 对照组加等量PBS. 将小室放置于含100 mL/L胎牛血清培养基的24孔板中, 继续培养48 h, 用PBS浸湿的面签擦去小室内上部表面的细胞和ECMatrix胶, 染色液染色20 min, 光学显微镜下观察穿透的细胞染为蓝色, 200 μL 的100 mL/L醋酸溶解小室下面已穿透的细胞, 溶解液转移入96孔板中, 酶标仪检测560 nm处A值(A_{560}), 以 A_{560} 值代表侵袭的细胞数.

1.2.3 Western blot 按照我们的方法^[17], 用ActiveMotif公司试剂盒提取细胞核蛋白, 分别将相同含量的蛋白样品和2倍上样缓冲液等体积混合, 100℃水中煮沸5 min使蛋白变性. SDS-PAGE电泳后电转移至硝酸纤维素膜上. 50 g/L脱脂奶粉封闭后, 加入1:1000稀释的第一抗体, 4℃孵育过夜, TBS洗膜后, 加入1:5000稀释的第二抗体, 室温60 min, TBS洗膜后, ECL增强发光, X线

表 1 p-STAT3和E-cad蛋白在胰腺癌中表达的关系

	<i>n</i>	E-cad(<i>n</i>)	
		(+)	(-)
p-STAT3(+)	22	6	16
p-STAT3(-)	12	10	2

曝光3 min. 以BAND SCAN图像分析软件进行光密度积分值分析, 将各目标条带与内参照 β -actin条带进行灰度比较, 进行半定量分析.

1.2.4 EMSA 取对数生长期细胞, 参照ActiveMotif公司方法提取细胞核蛋白. 参照Pierce公司方法将1 μg 核蛋白与12 μL 纯水、2 μL 10 \times binding Buffer, 1 μL 500 mL/L glycerol, 1 μL 100 nmol/L $MgCl_2$, 1 μL Poly(dI-dC), 1 μL 10 g/L NP-40和1 μL 生物素标记的STAT3探针(5'biotin-GAT CCT TCT GGG AAT TCC TAG ATC-3', 3'-CTA GGA AGA CCC TTA AGG ATC TAG-biotin5')共20 μL 反应体系室温孵育10 min, 于60 g/L聚丙烯酰胺凝胶120 V电泳2 h, 380 mA半干转膜 45 min, 将尼龙膜置于紫外交联仪中120 mJ/cm²交联1 min, 封闭15 min, HRP连接封闭液孵育15 min, PBS洗膜, 平衡液孵育5 min, 与化学发光液作用5 min后, 将结果曝光于胶片上. 以BAND SCAN图像分析软件进行EMSA电泳条带的灰度比较

■应用要点

本文对STAT3在胰腺癌侵袭转移中的作用机制做出了初步探讨,为深入了解STAT3信号通路在肿瘤进展中的作用奠定了基础。

表 2 p-STAT3和E-cad的表达与胰腺癌临床病理特征的关系

			p-STAT3		E-cad	
			阳性表达(%)	P值	异常表达(%)	P值
年龄	≥60岁	19	12(63.2)	0.832	8(42.0)	0.154
	<60岁	15	10(66.7)		10(66.7)	
性别	男	22	14(63.6)	1.000	12(54.5)	0.800
	女	12	8(66.7)		6(50.0)	
肿瘤大小	>2cm	31	20(64.5)	1.000	17(54.8)	0.591
	≤2cm	3	2(66.7)		1(33.3)	
肿瘤部位	胰头	29	18(62.1)	0.635	15(51.7)	1.000
	胰体尾	5	4(80.0)		3(60.0)	
病理分级	高分化	18	11(61.1)	0.642	5(27.8)	0.002
	中低分化	16	11(68.8)		13(81.3)	
临床分期	I+II期	19	9(47.4)	0.017	7(36.8)	0.034
	III+IV期	15	13(86.7)		11(73.3)	
淋巴结转移	阴性	25	13(52.0)	0.013	10(40.0)	0.019
	阳性	9	9(100.0)		8(88.9)	

分析。

统计学处理 应用SPSS11.5 统计学软件,采用 χ^2 检验或四格表确切概率检验及Spearman等级相关检验,计量资料用 t 检验, $P<0.05$ 定为具有统计学意义。

2 结果

2.1 p-STAT3和E-cad在胰腺癌中的表达 p-STAT3的阳性表达主要位于胰腺癌细胞的胞核内,染色较深,多呈散在或灶性分布;E-cad的阳性表达主要位于正常胰腺组织腺泡及导管上皮细胞膜上,尤其是细胞交界处,呈较强的均质染色(图1)。p-STAT3在胰腺癌组织中的阳性表达率为64.7%(22/34),对照组正常胰腺组织中表达率为0%(0/10),两者差异有显著性($P<0.05$)。E-cad在胰腺癌组织中异常表达率为52.9%(18/34),对照组正常胰腺组织中异常表达率为0%(0/10),两者差异亦有显著性($P<0.05$)。

2.2 p-STAT3和E-cadherin蛋白在胰腺癌中表达的关系 22例p-STAT3蛋白阳性病例中有16例E-cad蛋白异常表达,12例p-STAT3蛋白阴性病例中有10例E-cad蛋白正常表达,p-STAT3和E-cad表达呈负相关($r = -0.537, P = 0.001$)(表1)。

2.3 p-STAT3和E-cad蛋白的表达与胰腺癌临床病理特征的关系 p-STAT3蛋白的表达与患者的年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、病理分级无关,与临床分期、淋巴结转移有关($P<0.05$);E-cad蛋白的异常表达与患者的年龄、肿瘤大小、肿瘤部位无关,与病理分级和淋巴结转移有关

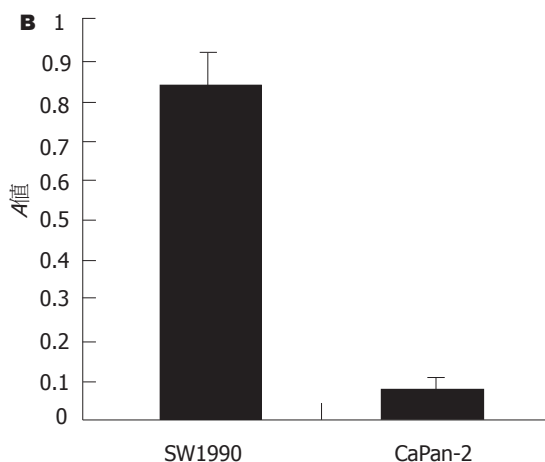
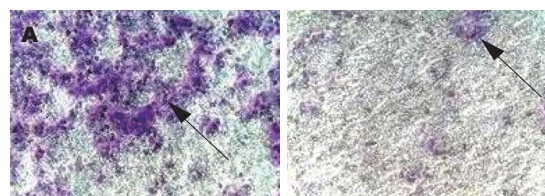


图 2 SW1990和CaPan-2细胞的体外侵袭能力比较。A: 光镜下观察侵袭的细胞染为蓝色,SW1990侵袭的细胞明显高于CaPan-2细胞;B: A值分析显示SW1990侵袭力明显高于CaPan-2细胞。

($P<0.05$)(表2)。

2.4 胰腺癌细胞的体外侵袭能力 体外侵袭实验发现胰腺癌细胞株SW1990比CaPan-2具有更高的侵袭能力,两者相比有显著性差异($P<0.05$)(图2)。

2.5 Western blot和EMSA结果 Western blot发现在胰腺癌高侵袭力细胞株SW1990中p-STAT3蛋白呈高表达,而在低侵袭力细胞株CaPan-2

中呈低表达; EMSA实验亦证实SW1990细胞较CaPan-2细胞具有更高的STAT3-DNA结合活性(图3)。

3 讨论

信号传导和转录激活因子3(signal transduction and activators of transcription-3, STAT3)是近年来研究异常活跃的转录因子, 当细胞因子或生长因子激活其上游Janus激酶(Janus kinase, JAK)时, STAT3激活并形成磷酸化STAT3(p-STAT3), 二分子p-STAT3相互作用形成二聚体进入细胞核, 调节靶基因转录^[18-21]。研究表明STAT3在肺癌^[22]、胰腺癌^[23]、恶性黑色素瘤^[24]、前列腺癌^[25]、胃癌^[26]、淋巴瘤^[27]等多种肿瘤组织与细胞系中异常表达和激活, 提示STAT3在肿瘤进展中起着重要作用。本研究结果显示p-STAT3蛋白在胰腺癌组织中存在着高表达, 且p-STAT3表达与肿瘤分期和淋巴结转移密切相关。此外, 我们发现胰腺癌高侵袭力细胞株SW1990比低侵袭力细胞株CaPan-2具有更高的STAT3-DNA结合活性和p-STAT3蛋白表达, 提示STAT3的异常激活可能在胰腺癌的侵袭转移中起着重要作用, 但其详细机制还有待阐明。

E-cad是介导上皮细胞间黏附的主要黏附分子, 其功能的正常发挥对维持上皮组织的形态有重要作用。多项研究表明E-cad的表达异常和/或功能丧失在胰腺癌侵袭转移过程中起着重要作用^[28-29], 本研究结果亦显示E-cad的异常表达与胰腺癌的病理分级、临床分期和淋巴结转移有关, 但E-cad的调控机制尚未完全阐明。最近, Suiqing *et al*^[30]使用免疫组织化学的方法检测了30例皮肤鳞状细胞癌标本, 发现在皮肤鳞状细胞癌中E-cad蛋白呈现低表达, 而p-STAT3蛋白表达呈现高表达, 且p-STAT3的表达与肿瘤浸润深度和转移密切相关, 进一步分析证实p-STAT3和E-cad表达呈现高度负相关。此外, 有报道显示STAT3信号通路异常可以改变E-cad所介导的细胞间连接复合物的形成, 增强结直肠细胞癌细胞运动性和侵袭性^[31], 提示肿瘤中E-cad功能调控可能与转录因子STAT3的磷酸化密切相关。本研究结果显示在胰腺癌组织中p-STAT3与E-cad表达亦呈负相关($r = -0.537$, $P = 0.001$), 这与Suiqing *et al*^[30]的研究结果相似。因此, 笔者认为STAT3作为肿瘤细胞内重要的转录因子, 可能通过信号传导途径, 影响E-cad的表达及其功能, 从而减弱细胞间黏附能力, 促进胰腺癌的侵袭

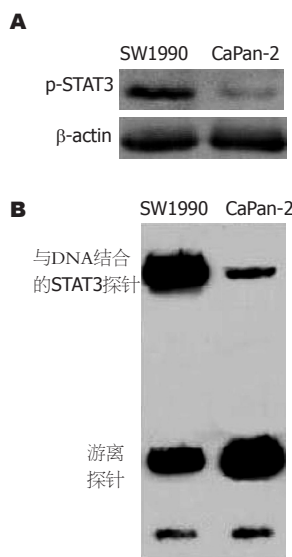


图3 SW1990和CaPan-2细胞p-STAT3表达和STAT3-DNA结合活性比较。A: SW1990细胞的p-STAT3表达明显高于CaPan-2细胞; B: SW1990细胞的STAT3-DNA结合活性明显高于CaPan-2细胞。

■名词解释

STAT3是一类由细胞因子、生长因子等多肽类配体激活的转录因子, 多项研究结果显示STAT3在多种肿瘤组织与细胞系中异常表达, 并与肿瘤的增殖分化、细胞凋亡和血管新生密切相关。最近, STAT3作为癌基因在肿瘤的免疫逃避和侵袭转移中的作用也日益受到人们重视, 以STAT3为靶点进行的肿瘤治疗研究已成为肿瘤基因治疗的热点。

转移。

本研究初步探讨了STAT3信号通路与胰腺癌恶性潜能的关系, 结果表明p-STAT3与胰腺癌侵袭转移及E-cad表达密切相关, 说明STAT3信号通路在胰腺癌侵袭转移中起着重要作用, 而联合检测胰腺癌组织中p-STAT3与E-cad的表达有望成为判断胰腺癌恶性程度的新指标。

4 参考文献

- 1 Epling-Burnette PK, Liu JH, Catlett-Falcone R, Turkson J, Oshiro M, Kothapalli R, Li Y, Wang JM, Yang-Yen HF, Karras J, Jove R, Loughran TP Jr. Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 expression. *J Clin Invest* 2001; 107: 351-362
- 2 Kanda N, Seno H, Konda Y, Marusawa H, Kanai M, Nakajima T, Kawashima T, Nanakin A, Sawabu T, Uenoyama Y, Sekikawa A, Kawada M, Suzuki K, Kayahara T, Fukui H, Sawada M, Chiba T. STAT3 is constitutively activated and supports cell survival in association with survivin expression in gastric cancer cells. *Oncogene* 2004; 23: 4921-4929
- 3 Niu G, Wright KL, Huang M, Song L, Haura E, Turkson J, Zhang S, Wang T, Sinibaldi D, Coppola D, Heller R, Ellis LM, Karras J, Bromberg J, Pardoll D, Jove R, Yu H. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene* 2002; 21: 2000-2008
- 4 Wei D, Le X, Zheng L, Wang L, Frey JA, Gao AC, Peng Z, Huang S, Xiong HQ, Abbruzzese JL, Xie K. Stat3 activation regulates the expression of vascular endothelial growth factor and human pancreatic cancer angiogenesis and metastasis. *Oncogene* 2003; 22: 319-329
- 5 Wang T, Niu G, Kortylewski M, Burdelya L, Shain K, Zhang S, Bhattacharya R, Gabrilovich D, Heller R, Coppola D, Dalton W, Jove R, Pardoll D, Yu H. Regulation of the innate and adaptive immune responses by Stat-3 signaling in tumor cells. *Nat Med* 2004; 10: 48-54
- 6 Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, Wei S, Zhang

同行评价

本文观察了p-STAT3和E-cad在胰腺癌组织及细胞中的表达及其临床意义,认为联合检测两种蛋白对于胰腺癌恶性潜能的判断具有一定的参考价值。文笔流畅,内容丰富,图表清晰,结论明确,有较强的临床参考价值。

- 7 S, Pilon-Thomas S, Niu G, Kay H, Mule J, Kerr WG, Jove R, Pardoll D, Yu H. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. *Nat Med* 2005; 11: 1314-1321
- 8 Hsieh FC, Cheng G, Lin J. Evaluation of potential Stat3-regulated genes in human breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 335: 292-299
- 9 裘正军, 刘辰, 胡宏慧, 曹俊. STAT3和Cyclin D1在胰腺癌中的表达及其临床意义. *胰腺病学* 2005; 5: 24-27
- 10 刘辰, 裘正军, 孙红成, 胡宏慧, 黄克俭. STAT3和VEGF在胰腺癌中的表达及其临床意义. *中华肝胆外科杂志* 2006; 12: 471-473
- 11 Mialhe A, Levacher G, Champelovier P, Martel V, Serres M, Knudsen K, Seigneurin D. Expression of E-, P-, n-cadherins and catenins in human bladder carcinoma cell lines. *J Urol* 2000; 164: 826-835
- 12 Tomita K, van Bokhoven A, van Leenders GJ, Ruijter ET, Jansen CF, Bussemakers MJ, Schalken JA. Cadherin switching in human prostate cancer progression. *Cancer Res* 2000; 60: 3650-3654
- 13 Chan AO. E-cadherin in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 199-203
- 14 Li YJ, Ji XR. Relationship between expression of E-cadherin-catenin complex and clinicopathologic characteristics of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 368-372
- 15 Campbell CL, Jiang Z, Savarese DM, Savarese TM. Increased expression of the interleukin-11 receptor and evidence of STAT3 activation in prostate carcinoma. *Am J Pathol* 2001; 158: 25-32
- 16 Jawhari A, Jordan S, Poole S, Browne P, Pignatelli M, Farthing MJ. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin-catenin complex in gastric carcinoma: relationship with patient survival. *Gastroenterology* 1997; 112: 46-54
- 17 Huang C, Cao J, Huang KJ, Zhang F, Jiang T, Zhu L, Qiu ZJ. Inhibition of STAT3 activity with AG490 decreases the invasion of human pancreatic cancer cells *in vitro*. *Cancer Sci* 2006; 97: 1417-1423
- 18 黄陈, 裘正军, 刘辰, 孙红成. 阻断STAT3信号转导通路对人胰腺癌细胞生长增殖的抑制作用. *肿瘤* 2006; 26: 414-417
- 19 Bowman T, Garcia R, Turkson J, Jove R. STATs in oncogenesis. *Oncogene* 2000; 19: 2474-2488
- 20 Turkson J. STAT proteins as novel targets for cancer drug discovery. *Expert Opin Ther Targets* 2004; 8: 409-422
- 21 Yu H, Jove R. The STATs of cancer--new molecular targets come of age. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 97-105
- 22 Haura EB, Turkson J, Jove R. Mechanisms of disease: Insights into the emerging role of signal transducers and activators of transcription in cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 315-324
- 23 Seki Y, Suzuki N, Imaizumi M, Iwamoto T, Usami N, Ueda Y, Hamaguchi M. STAT3 and MAPK in human lung cancer tissues and suppression of oncogenic growth by JAB and dominant negative STAT3. *Int J Oncol* 2004; 24: 931-934
- 24 Scholz A, Heinze S, Detjen KM, Peters M, Welzel M, Hauff P, Schirner M, Wiedenmann B, Rosewicz S. Activated signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) supports the malignant phenotype of human pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2003; 125: 891-905
- 25 Kortylewski M, Jove R, Yu H. Targeting STAT3 affects melanoma on multiple fronts. *Cancer Metastasis Rev* 2005; 24: 315-327
- 26 Lee SO, Lou W, Qureshi KM, Mehraein-Ghomi F, Trump DL, Gao AC. RNA interference targeting Stat3 inhibits growth and induces apoptosis of human prostate cancer cells. *Prostate* 2004; 60: 303-309
- 27 Yu LF, Cheng Y, Qiao MM, Zhang YP, Wu YL. Activation of STAT3 signaling in human stomach adenocarcinoma drug-resistant cell line and its relationship with expression of vascular endothelial growth factor. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 875-879
- 28 Aoki Y, Feldman GM, Tosato G. Inhibition of STAT3 signaling induces apoptosis and decreases survivin expression in primary effusion lymphoma. *Blood* 2003; 101: 1535-1542
- 29 Shin SJ, Kim KO, Kim MK, Lee KH, Hyun MS, Kim KJ, Choi JH, Song HS. Expression of E-cadherin and uPA and their association with the prognosis of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 342-348
- 30 Dansranjav T, Mobius C, Tannapfel A, Bartels M, Wittekind C, Hauss J, Witzigmann H. E-cadherin and DAP kinase in pancreatic adenocarcinoma and corresponding lymph node metastases. *Oncol Rep* 2006; 15: 1125-1131
- 31 Suiqing C, Min Z, Lirong C. Overexpression of phosphorylated-STAT3 correlated with the invasion and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol* 2005; 32: 354-360

电编 李琪 编辑 张焕兰