

- of orthodontic adhesives caused by food dyes and ultraviolet light [J]. *Eur J Orthod*, 2008, 30(1): 89-93.
- [6] Trites B, Foley TF, Banting D. Bond strength comparison of 2 self-etching primers over a 3-month storage period [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2004, 126(6): 709-716.
- [7] Holzmeier M, Ernst CP, Willershausen B, et al. *In vitro* shear bond strength of self-etching versus traditional adhesives for orthodontic luting [J]. *J Orofac Orthop*, 2006, 67(4): 244-259.
- [8] 陈丕修, 王少安, 王 聪, 等. 正畸粘接剂与瓷面粘接剪切强度的实验研究 [J]. *口腔正畸学*, 2007, 14(1): 15-17.
- [9] Bishara SE, Oonsombat C, Soliman MM, et al. Effects of using a new protective sealant on the bond strength of orthodontic brackets [J]. *Angle Orthod*, 2005, 75(2): 243-246.
- [10] Polat O, Uysal T, Karaman AI. Effects of a chlorhexidine varnish on shear bond strength in indirect bonding [J]. *Angle Orthod*, 2005, 75(6): 1036-1040.
- [11] Sehgal V, Shetty VS, Mogra S, et al. Evaluation of antimicrobial and physical properties of orthodontic composite resin modified by addition of antimicrobial agents—an *in vitro* study [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2007, 131(4): 525-529.
- [12] 赵信义, 康 彪, 陈 萍. 具有氟离子缓释功能的新型牙科正畸粘接剂的研制 [J]. *中国胶粘剂*, 2005, 14: 37-39.
- [13] 陈振琦, 沈 刚, 陈林玲, 等. 含氟牙釉质粘接剂释氟的实验研究 [J]. *上海口腔医学*, 2002, 11(4): 316-318.
- [14] Bishara SE, Soliman M, Laffoon J, et al. Effect of antimicrobial monomer-containing adhesive on shear bond strength of orthodontic brackets [J]. *Angle Orthod*, 2005, 75(3): 397-399.
- [15] Wang L, Sakai VT, Kawai ES, et al. Effect of adhesive systems associated with resinmodified glass ionomer cements [J]. *J Oral Rehabil*, 2006, 33(2): 110-116.
- [16] 文永斌, 李晓智. 含氟牙釉质粘接剂在正畸临床中的应用 [J]. *口腔材料器械杂志*, 2005, 14(4): 207-209.
- [17] 迟明霞. 树脂改良型玻璃离子粘接剂和复合树脂釉质粘接剂的对照研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2005, 19: 523.
- [18] Hosein I, Sherriff M, Ireland AJ. Enamel loss during bonding, debonding, and cleanup with use of a self-etching primer [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2004, 126(6): 717-724.
- [19] Murray PE, Garcia Godoy C, Garcia Godoy F. How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated? [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2007, 12(3): E258-E266.
- [20] Roll EB, Dahl JE, Runningen C, et al. *In vitro* cell death induced by irradiation and chemicals relevant for dental applications; dose-response and potentiation effects [J]. *Eur J Oral Sci*, 2004, 112(3): 273-279.
- [21] 刘燕舞, 刘月华, 张 敬, 等. 新型光固化正畸釉质粘接剂的生物相容性研究 [J]. *口腔正畸学*, 2006, 13(1): 14-17.

[文章编号] 1000-2200(2009)02-0182-04

· 综 述 ·

STAT3、cyclin D1 在妇科肿瘤中的研究进展

贾文娟 综述, 李胜泽 审校

[关键词] 生殖器肿瘤; 女性; 信号转导和转录活化因子; 细胞周期蛋白 D1; 信号转导; 综述
[中国图书资料分类法分类号] R 737.3 [文献标识码] A

细胞信号转导调节机制是肿瘤发生机制研究中一个新领域, 目前发现许多与肿瘤密切相关的信号转导途径。信号转导和转录活化因子 (signal transducers and activators of transcription, STATs) 是 1990 年 Darnell 在研究干扰素信号通路时发现的一类由细胞因子、生长因子等多肽类配体激活的转录因子, 是酪氨酸蛋白激酶-信号转导和转录活化因子 (JAKs-STATs) 转导途径中的重要成员。研究发现 STATs 家族中特别是 STAT3 在促进肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞凋亡、促进侵袭转移及免疫逃逸各方面尤为重要^[1,2]。STAT3 通过调控下游靶基因特别是细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 的转录, 从而调节细胞的生长、分化和凋亡。STAT3 的异常激活会导致细胞的异常增殖与凋亡障碍, 促进肿瘤的形成与发展。近年来在妇科恶性肿瘤中已检测到 STAT3 及 cyclin D1 的异常表达, 提示 STAT3 可能成为妇科肿瘤转移及预后评估的重要指标, 也可能为肿瘤治疗提供一条新途径。

1 结构与功能

1.1 STAT3 的结构与功能 STAT3 是在研究表皮生长因子

(EGF) 激活蛋白和白细胞介素-6 (IL-6) 对细胞的刺激反应时被克隆纯化的^[3]。STAT3 蛋白约 $(89-92) \times 10^3$ u, 结构与其他 STATs 蛋白家族相似。编码 STAT3 的基因在鼠科动物定位于第 11 号染色体, 在人类定位于第 12 号染色体 (q13~q14-1), 其 DNA 全长 4 815 bp, 含 24 个外显子。STAT3 mRNA (碱基对约 5 kbp) 在大脑、心脏、肝脏、睾丸和胸腺中含量较高, 在脾脏中也可检出。现已在鼠科动物和人体中发现了由同一基因编码三种天然的 STAT3 异构体——STAT3A、STAT3B 和 STAT3C。STAT3A 蛋白由 750~795 个氨基酸组成, 结构上主要有 DNA 结合域、Src 同源功能域 3 (SH3) 样域、STAT 家族同源区域 (C-Con) 及 C-末端的磷酸化位点和转录活化区 (TAD) 四个重要的功能域。STAT3B 分子量 80~84 kDa。STAT3B 的 cDNA 在 3' 端较 STAT3A 少 50 个核苷酸, 其蛋白 C-末端的 55 个氨基酸残基被 7 个独特的氨基酸残基所代替, 而缺乏位于第 727 个氨基酸处的丝氨酸磷酸化位点 (S727)。在大多数细胞中 STAT3A 的浓度均高于 STAT3B。STAT3C 分子量约 72 kDa, 目前对它的研究很少。研究发现能激活 STAT3 的细胞信号有: (1) 细胞因子有 IL-6、IL-11、抑瘤素 M (OSM)、睫状神经营养因子 (CNTF)、白血病抑制因子 (LIF)、瘦素 (Leptin) 等; (2) 生长因子有 EGF、血小板源生长因子 (PDGF) 等; (3) 非受体酪氨酸激酶包括 c/v-

[收稿日期] 2008-01-20

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 妇科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 贾文娟 (1982-), 女, 硕士研究生。

Src、v-Abl、Tel-Jak、v-Sis 等；(4) G 蛋白包括促甲状腺素 (TSH)、巨噬细胞炎症蛋白-1 (MIP-1) 等。STAT3 主要通过酪氨酸磷酸化而被激活, STAT3 单体通过 SH2 结构域与另一 STAT3 分子磷酸化的酪氨酸残基相互作用形成二聚体进入细胞核调节靶基因如抗凋亡基因 Bcl-x1、Mcl-1; 细胞周期调控基因 c-myc、cyclin D1 以及血管生成相关基因 (VEGF) 等的表达。其中 705 位酪氨酸磷酸化是 STAT3 活化的标志(该位点发生了酪氨酸磷酸化的 STAT3 即 P-STAT3)。

目前研究^[4,5]表明, STAT3 蛋白可能参与了多种肿瘤的形成和发展, 并且其表达强度与肿瘤的生长、转移及预后等有关。实验^[6]表明: 人胃癌细胞中 STAT3 mRNA 的表达明显高于癌旁细胞的表达 ($P < 0.01$), 与性别、年龄无关 ($P > 0.05$), 但与组织类别、浸润深度、分化程度、淋巴结转移、临床分期和大小有关 ($P < 0.05$), 可见 STAT3 mRNA 表达上调与人胃癌的发生、发展和转移有关。对结肠直肠癌组织的研究也得出相同的结论^[7]。转染 STAT3 反义寡核苷酸可以阻断结肠癌细胞系 STAT3 表达与活化, 抑制细胞增殖并诱导凋亡发生^[8]。Hsieh 等^[9]另一项研究则表明, 前列腺癌患者癌组织 P-STAT3 表达强阳性者, 肿瘤的侵袭和转移能力更强^[10], 说明 STAT3 与前列腺癌的侵袭和转移密切相关。用组织微阵列的方法发现乳腺癌中 P-STAT3 的阳性率远高于正常乳腺组织, 其下游基因如细胞周期调节基因表达增加, 提示 STAT3 是乳腺癌发生发展过程中一个重要的上游调节因子。另外, STAT3 可通过上调组织金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP-1) 表达而抑制乳腺癌的转移^[11]。由此可见, STAT3 对肿瘤转移的影响是多方面的。

1.2 cyclin D1 的结构与功能

cyclin D1 是由 CCND1 基因编码的, 它定位于人染色体 11q13, 全长 120 kbp, 基因跨距约为 15 kbp, 含 5 个外显子, 295 个氨基酸, 分子量 33.4 kDa, 半衰期约 30 min。cyclin D1 基因是一种原癌基因, 由 351 个腺嘌呤、392 个胞嘧啶、376 个鸟嘌呤和 206 个胸腺嘧啶组成。含有 56 ~ 141 位氨基酸序列为保守序列, 称为 cyclin box。N-末端含有能与抑癌基因蛋白 pRB 的 C 端口袋蛋白相结合的 Leu-X-cys-X-E 序列。C 末端存在一个 PEST 序列, 富含 pro、Glu、Ser、Asp 和 Thr 残基, 与蛋白降解有关。cyclin D1 主要分布在细胞核和胞质中, 主要调节细胞 cyclin D1 向 S 期的转变。cyclin D1 通过与 CDK4、CDK6 形成 cyclin D1-CDK4 或 cyclin D1-CDK6 复合物磷酸化关键底物 pRB, pRB 在 G₁ 期以低磷酸化的形式通过与发动 S 期的重要分子如转录因子 E₂F 等相结合使细胞停滞于 S 期。目前 pRB 是 cyclin D1-CDK 复合物在体外的唯一作用底物。E₂F 脱离 pRB 蛋白后发挥强大的转录调节作用, 激活 α -DNA 聚合酶、c-myc、cdc-2 等的转录, 使细胞越过 G₁/S 限制点进入 S 期^[12] 促进细胞增殖, 故 cyclin D1 在 G₁/S 转换过程中有限速作用^[13]。cyclin D1 是重要的细胞周期调控蛋白, 它参与细胞周期的精确调控, 维持细胞正常生长发育平衡。一旦 cyclin D1 基因发生改变, 就有可能导致细胞周期的异常调控, 最终导致细胞转化甚至癌变^[14]。cyclin D1 基因结构异常常见于鳞癌和腺癌, 主要表现为基因拷贝数增加, 染色体重组及 cyclin D1 基因多态性的发生等。cyclin D1 与肿瘤的浸润、转移和恶化有关, 在转移癌中的扩增明显高于原发癌^[15]。研究发现在乳腺癌、头颈

部鳞癌和食管鳞癌等多种恶性肿瘤中都有 cyclin D1 的高表达, 且与癌症的病理分化程度、淋巴结转移及预后相关, 与患者性别、肿瘤原发部位、临床分期无关^[16,17]。

2 JAKs-STATs 信号转导途径的组成及功能

JAKs 和 STATs 是细胞内和受体相结合的蛋白, 完成从胞质到核内的信号转导。JAKs 结构中的激酶样功能域 (KLD), 是与 STATs 结合的部位。STATs 家族是由 STAT1 ~ 4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6 成员构成。STATs 是 JAKs 的下游信号。其 N-末端是 STATs 家族同源区域 (N-Con), 此区含有蛋白酪氨酸磷酸酶功能 (PTPases), 中间是一个 DNA 结合功能域 (DB), 含有特有 DNA 结合序列, C-末端是具有转录活化的功能域 (TA), 含有与转录因子相互作用的基序和酪氨酸磷酸化位点, C-末端包括 Src 的同源 (SH2, SH3) 功能域, 在 STATs 功能中发挥着重要作用。

JAKs-STATs 途径信号转导机制: 多种细胞因子、生长因子受体与相应配体结合, 形成同源或异源二聚体, 使胞质内 JAKs 处于适当的空间位置而磷酸化, 活化的 JAKs 募集细胞质内相应的信号转导和 STATs, 并使其磷酸化而活化即 P-STAT3, 活化的 STATs 形成同源或异源二聚体, 移入细胞核成为 TP-STAT3 内, 结合到靶基因 DNA 特异的反应元件, 通过诱导抗凋亡基因 Bcl-x1 和细胞周期控制基因 cyclin D1、c-myc 及 VEGF 等基因表达, 活化基因转录, 完成细胞因子受体介导的信号转导途径。通过这种方法, STATs 将细胞因子激发的短暂的胞质信号转化为长期的表达反应, 从而调控细胞的多种生理功能。JAKs-STATs 信号转导途径的激活以前被发现在对免疫系统的调控上发挥作用, 由于其促进细胞生长和抗凋亡及促进细胞周期方面的作用被不断发现, 提示该途径的激活有可能与肿瘤的发生发展有着密切联系。研究发现在许多恶性肿瘤中都有 JAKs-STATs 途径异常表达, 提示肿瘤的发生可能与该途径密切相关^[18]。

3 STAT3、cyclin D1 与肿瘤

STAT3 是 JAKs-STATs 途径中重要的信号分子, 它的激活对于细胞的生长与凋亡, 以及对细胞周期的调控都有着重要影响^[19]。研究^[20]发现, STAT3 是 EGFR、IL-6/JAK、Src 等多个致癌性酪氨酸激酶信号通道汇聚的焦点, 在多种肿瘤细胞中均发现有持续性过度激活。其中 cyclin D1 作为 STAT3 下游靶基因也与肿瘤的发生密切相关, STAT3 可以通过调节 cyclin D1 在肿瘤的发生、发展中起作用。Leslie 等^[21]研究证实, 在存在过度激活 STAT3 信号通路的肿瘤细胞株内 cyclin D1 mRNA 含量明显增加, 突变 cyclin D1 启动子中 STAT3 的作用位点可以显著抑制 STAT3 诱导的 cyclin D1 的转录。实验发现经 STAT3C 转化的 3Y1 细胞内 cyclin D1 的 RNA 水平比未经转化的 3Y1 细胞要高 3 ~ 5 倍, 随着细胞周期过程中各个时相转换而改变的 cyclin D1 表达水平的升高, 表明 STAT3 具有促进细胞转化的作用, 含有 cyclin D1 启动子序列的荧光素酶报道基因实验, 也证实了这一点。而头颈部肿瘤研究中也发现 STAT3 的异常活化与 cyclin D1 蛋白表达呈正相关^[22], 其中 cyclin D1 与细胞的增殖分化程度有关。Gao 等^[23]分别针对 SH2 区、coiled-coil 区及 DNA 结合区设计 3 对 STAT3-siRNA, 对 PC3 和 LNCaP 两种前列腺癌细胞进行体内及体外细胞研究, 针对 SH2 区和 STAT 家族同源 STAT3-

siRNA3 诱导细胞凋亡,细胞生长抑制,与之相关的癌基因 cyclin D1 的表达下调。Huang 等^[24]发现 STAT3 在卵巢癌细胞系 MDAH2774 与 Caov-3 中持续激活, cyclin D1 表达与 STAT3 同步。应用酪氨酸激酶抑制剂 AG490 阻断 STAT3 通路后,卵巢癌细胞增殖受抑制, cyclin D1 蛋白表达下调。研究均证实: STAT3 信号转导通路可能通过调节 cyclin D1 而调节癌细胞异常增殖,介导细胞恶性转化。

3.1 STAT3 与妇科肿瘤 在研究子宫颈病变中 STAT3 的表达时, Yang 等^[25]用免疫组化方法发现与正常子宫颈上皮细胞和 CIN 1、CIN 2、CIN 3 级和子宫颈鳞癌(Ⅰb 期)中 TP-STAT3 的表达增高具有统计学意义。HeLa、SiHa 和 HT-3 等子宫颈癌细胞株中也存在 TP-STAT3 高表达,且进一步研究发现组织中 TP-STAT3 的高表达与 Bcl-xl、Mcl-1 及 survivin 高表达显著相关($P < 0.05$)。但 Chen 等^[26]对子宫颈癌和正常子宫颈组织研究发现, TP-STAT3 总阳性率并不是很高。绒癌的滋养细胞在其浸润和破坏的特性方面类似恶性细胞,滋养细胞在胎儿足月时的侵袭力下降,子宫绒毛膜癌与恶性滋养细胞侵袭力与 STAT3 蛋白的 DNA 结合活力相关。Poehlmann 等^[27]用 RNAi-STAT3 证实 STAT3 是滋养细胞入侵活性必需的基因,是受白血病抑制因子(LIF)控制的。当 STAT3 基因活性被下调后, LIF 作为刺激滋养细胞和 Jeg-3 绒毛膜癌侵袭的细胞外信号作用出现缺失,提示 STAT3 介导肿瘤细胞入侵中的重要的作用。Huang 等^[24]发现在卵巢癌 MDAH 2774 与 Caov-3 细胞株中有 STAT3 的持续性活化,但正常卵巢细胞中没有 STAT3 活化。Rosen 等^[28]在对 303 例卵巢癌组织采用组织微阵列研究时还发现,细胞 TP-STAT3 的阳性表达率为 86%,且组织分型呈高度侵袭性者(未分化型、透明细胞及浆液性癌)较低度侵袭者(黏液性和子宫内膜样癌)表达明显增高。由此可推断在卵巢癌的发生中, STAT3 信号转导通路的持续性激活起着极其重要的作用。Burke 等^[29]利用 JAK2 磷酸化抑制剂 AG490 处理卵巢癌 Caov3 和 MDAH2774 细胞株,结果发现 AG490 能够抑制卵巢癌细胞中的 STAT3 激活,进而抑制肿瘤的生长;其中 STAT3 的磷酸化水平和 Bcl-xl 的表达水平均明显减少, STAT3 与 DNA 特异性的结合能力下降,细胞的增殖受到抑制,凋亡增加;此研究表明, STAT3 可能通过影响 Bcl-xl 表达而调控卵巢癌细胞凋亡过程,阻断 STAT3 信号转导通路也许可以恢复卵巢癌细胞对化疗药物的敏感性。在子宫内膜癌中研究发现 STAT3 的激活发生在子宫内膜癌的早期阶段,而且随着病理分级的升高,表达逐渐增加。Chen 等^[26]同期对 115 例子官内膜腺癌组织和 5 例正常子宫颈内膜组织研究中发现, TP-STAT3 的阳性表达率为 20.8%。

3.2 cyclin D1 与妇科肿瘤 Bae 等^[30]使用印迹杂交方法研究表明, cyclin D1 在子宫颈鳞癌组的表达高于不典型增生组,差异有统计学意义,且 cyclin D1 其表达与鳞癌临床分期及组织分化有关。cyclin D1 在子宫颈浸润性鳞癌中的过表达率为 70% (35/50), 与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。而也有实验表明^[31] cyclin D1 在子宫颈浸润性鳞癌中的过表达与在 CIN 中的过表达间差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 cyclin D1 的过表达可能与子宫颈癌的发生有关,是子宫颈癌发生的早期事件。cyclin D1 在子宫颈癌病理

Ⅱ级和Ⅲ级中的过表达率明显高于病理Ⅰ级($P < 0.05$); cyclin D1 在子宫颈癌临床Ⅲ期中的过表达率明显高于临床Ⅱ期($P < 0.05$), cyclin D1 的过表达可能与子宫颈癌细胞的分化程度及子宫颈癌的临床进程有关^[32];表明 cyclin D1 作为细胞周期正调控因子,其高表达行为加速了细胞周期进程,使细胞增殖失控。另外,在子宫颈鳞癌中 cyclin D1 的表达在淋巴转移组与无淋巴转移组有显著性差异。而淋巴转移与否是影响病变进展与预后的关键因素之一,在一定程度上,此指标可为评价子宫颈鳞状细胞癌的恶性侵袭度和预后提供依据。并认为对早期子宫颈癌来说, cyclin D1 是一个预测预后的良好标志物。李玲等^[33]研究发现 cyclin D1 在子宫颈内膜癌组织中阳性率为 51.72%,而在不典型子宫颈内膜组织中阳性率仅为 10%,正常子宫颈内膜组织无表达,差异有统计学意义。提示 cyclin D1 基因的变异可能发生在癌变的早期阶段,是子宫颈内膜癌的重要促发因素;且 cyclin D1 蛋白随着癌组织分化程度降低,肌层浸润深度和临床分期的进展,其阳性表达率明显增高,并与临床分期有显著性关系,说明 cyclin D1 蛋白在子宫颈内膜癌的发展中起一定作用,提示 cyclin D1 过表达与子宫颈内膜癌的不良预后有关。cyclin D1 作为一种癌基因在子宫颈内膜癌的发展中起一定作用,随着患者病情进展,分期期别增高, cyclin D1 过表达率增多。由于 cyclin D1 表达越强,患者内膜癌组织分化越差,转移发生率越高,因而其预后也越差,提示 cyclin D1 蛋白的检测可能作为有价值的预后预测因子。但也有研究认为 cyclin D1 表达与临床分期、病理学类型、淋巴转移无关。国内外许多学者就 cyclin D1 与卵巢上皮性肿瘤的表达意义的研究结果认为^[34]: cyclin D1 在正常卵巢及良性肿瘤中表达率为 0~10%,在卵巢交界性肿瘤中表达率为 10%~30%,在恶性上皮性肿瘤中表达率为 42.5%~80%,恶性肿瘤与良性肿瘤及正常卵巢组织比较差异有统计学意义($P < 0.01$),而与交界性肿瘤比较差异无统计学意义($P > 0.05$),在Ⅲ、Ⅳ期恶性肿瘤 cyclin D1 的表达高于Ⅰ、Ⅱ期,是预后不良的标志之一。在滋养细胞肿瘤中也有 cyclin D1 的高表达,同时在葡萄胎尚未恶变时即有 cyclin D1 的高表达,提示检测葡萄胎组织 cyclin D1 的表达情况,有可能作为预测葡萄胎恶变的指标之一。各种研究表明 cyclin D1 在妇科肿瘤中有着重要意义,也可能成为治疗的新途径。

4 结语

关于 STAT3 的信号转导途径与肿瘤的发生、发展是由多基因参与,并经多步骤形成的复杂生理过程。研究证实,在人类多种肿瘤中均有 STAT3 及 cyclin D1 的异常表达。STAT3 通过作用于 cyclin D1 促进肿瘤的发生,但具体作用机制和生物学作用还要进一步研究,还有大量的工作要做。随着对于 STAT3 作为癌基因作用机制研究的不断深入,也将为肿瘤形成机制的阐释及某些肿瘤治疗药物的筛选工作揭开新篇章。

【参考文献】

- [1] 张真发, 马建群, 孙楠, 等. 非小细胞肺癌中 STAT3 与 MAPK 的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(20): 1167-1170.
- [2] Ma XT, Wang S, Ye YJ, et al. Constitutive activation of STAT3

- signaling pathway in human colorectal carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(11): 1569 - 1573.
- [3] Akira S, Nishio Y, Inoue M, *et al.* Molecular cloning of APRF, a novel IFN-stimulated gene factor 3 p91-related transcription factor involved in the gp130-mediated signaling pathway [J]. *Cell*, 1994, 77(1): 63 - 71.
- [4] Kawada M, Seno H, Uenoyama Y, *et al.* Signal transducers and activators of transcription 3 activation is involved in nuclear accumulation of beta-catenin in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(6): 2913 - 2917.
- [5] Horinaga M, Okita H, Nakashima J, *et al.* Clinical and pathologic significance of activation of signal transducer and activator of transcription 3 in prostate cancer [J]. *Urology*, 2005, 66(3): 671 - 675.
- [6] 俞丽芬, 朱延波, 乔敏敏, 等. STAT3 在人胃癌细胞株和组织中的组成性激活及其临床意义 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(24): 2064 - 2069.
- [7] Kusaba T, Nakayama T, Yamazumi K, *et al.* Expression of p-STAT3 in human colorectal adenocarcinoma and adenoma; correlation with clinicopathological factors [J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(8): 833 - 838.
- [8] 马向涛, 王 杉, 杜如显, 等. Stat3 信号传导通路对结肠癌细胞 G1-S 期的调控 [J]. *北京大学学报·医学版*, 2003, 35(1): 50 - 53.
- [9] Hsieh FC, Cheng G, Lin J. Evaluation of potential STAT3-regulated genes in human breast cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 335(2): 292 - 299.
- [10] Horinaga M, Okita H, Nakashima J, *et al.* Clinical and pathologic significance of activation of signal transducer and activator of transcription 3 in prostate cancer [J]. *Urology*, 2005, 66(3): 671 - 675.
- [11] Dien J, Amin HM, Chiu N, *et al.* Signal transducers and activators of transcription-3 up-regulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression and decreases invasiveness of breast cancer [J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(2): 633 - 642.
- [12] Lustig B, Behrens J. The Wnt signaling pathway and its role in tumor development [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2003, 129(4): 199 - 221.
- [13] 马玉芳, 刘铭球, 易建华, 等. 肿瘤抑癌基因 PTEN 在宫颈鳞癌中的表达及其与分化程度的关系 [J]. *邵阳医学院学报*, 2003, 22(1): 12 - 14.
- [14] Le Marchand L, Seifried A, Lum-Jones A, *et al.* Association of the cyclin D1 A870C polymorphism with advanced colorectal cancer [J]. *JAMA*, 2003, 290(21): 2843 - 2848.
- [15] Feakins RM, Nickols CD, Bidd H, *et al.* Abnormal expression of pRb, p16, and cyclin D1 in gastric adenocarcinoma and its lymph node metastases: relationship with pathological features and survival [J]. *Hum Pathol*, 2003, 34(12): 1276 - 1282.
- [16] Mukhopadhyay A, Banerjee S, Stafford LJ, *et al.* Curcumin-induced suppression of cell proliferation correlates with down-regulation of cyclin D1 expression and CDK4-mediated retinoblastoma protein phosphorylation [J]. *Oncogene*, 2002, 21(57): 8852 - 8861.
- [17] Mielcarek-Kuchta D, Olofsson J, Golusinski W, p53, Ki67 and cyclin D1 as prognosticators of lymph node metastases in laryngeal carcinoma [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2003, 260(10): 549 - 554.
- [18] Song L, Turkson J, Karras JG, *et al.* Activation of STAT3 by receptor tyrosine kinases and cytokines regulates survival in human non-small cell carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2003, 22(27): 4150 - 4165.
- [19] Leeman RJ, Lui VW, Grandis JR. STAT3 as a therapeutic target in head and neck cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2006, 6(3): 231 - 241.
- [20] Haura EB, Zheng Z, Song L, *et al.* Activated epidermal growth factor receptor-Stat-3 signaling promotes tumor survival in vivo in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(23): 8288 - 8294.
- [21] Leslie K, Lang C, Devgan G, *et al.* Cyclin D1 is transcriptionally regulated by and required for transformation by activated signal transducer and activator of transcription 3 [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(5): 2544 - 2552.
- [22] Masuda M, Suzui M, Yasumatu R, *et al.* Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with cyclin D1 overexpression and may provide a novel prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(12): 3351 - 3355.
- [23] Gao L, Zhang L, Hu J, *et al.* Down-regulation of signal transducer and activator of transcription 3 expression using vector-based small interfering RNAs suppresses growth of human prostate tumor in vivo [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(17): 6333 - 6341.
- [24] Huang M, Page C, Reynolds RK, *et al.* Constitutive activation of stat 3 oncogene product in human ovarian carcinoma cells [J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 79(1): 67 - 73.
- [25] Yang SF, Yuan SS, Yeh YF, *et al.* Positive association between STAT3 and Ki-67 in cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2006, 22(11): 539 - 546.
- [26] Chen CL, Hsieh FC, Lieblin JC, *et al.* Stat3 activation in human endometrial and cervical cancers [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(4): 591 - 599.
- [27] Poehlmann TG, Fitzgerald JS, Meissner A, *et al.* Trophoblast invasion: tuning through LIF, signalling via Stat3 [J]. *Placenta*, 2005, 26(Suppl A): S37 - S41.
- [28] Rosen DG, Mercado-Urbe I, Yang G, *et al.* The role of constitutively active signal transducer and activator of transcription 3 in ovarian tumorigenesis and prognosis [J]. *Cancer*, 2006, 107(11): 2730 - 2740.
- [29] Burke WM, Jin X, Lin HJ, *et al.* Inhibition of constitutively active STAT3 suppresses growth of human ovarian and breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2001, 20(55): 7925 - 7934.
- [30] Bae DS, Cho SB, Kim YJ, *et al.* Aberrant expression of cyclin D1 is associated with poor prognosis in early stage cervical cancer of the uterus [J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 81(3): 341 - 347.
- [31] 王晓丽, 王 梅, 肖菊香, 等. p53 和 Cyclin D1 在宫颈上皮肉瘤样变和宫颈鳞癌中的过表达及意义 [J]. *肿瘤*, 2002, 22(3): 217 - 219.
- [32] Carreras R, Alameda F, Mancebo G, *et al.* A study of Ki-67, c-erbB2 and cyclin D-1 expression in CIN-I, CIN-III and squamous cell carcinoma of the cervix [J]. *Histol Histopathol*, 2007, 22(6): 587 - 592.
- [33] 李 玲, 陈 刚, 林 安, 等. 子宫内腺癌中 P16^{INK4a} 和 Cyclin D1 基因的表达及临床意义 [J]. *福建医药杂志*, 2005, 27(2): 110 - 112.
- [34] 李志勤, 王莉莉, 王亚军, 等. 细胞周期素 D1 蛋白在卵巢上皮性肿瘤中的表达及其意义 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2004, 20(1): 43 - 44.