immunosorbent assay and colloidal gold immunostrip[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(13): 4921-4927.

[26] Cui S, Chen C, Tong G. A simple and rapid immunochromatographic strip test for monitoring antibodies to H5 subtype Avian Influenza Virus[J]. J Virol Methods, 2008, 152(1/2): 102-105.

[27] Kolosova AY, Sibanda L, Dumoulin F, et al. Lateral-flow colloidal gold-based immunoassay for the rapid detection of deoxynivalenol with two indicator ranges[J]. Anal Chim Acta, 2008, 616(2): 235-244.

[28] Omidfar K, Kia S, Larijani B. Development of a colloidal gold-based immunochromatographic test strip for screening of microalbuminuria[J]. Hybridoma(Larchmt), 2011, 30(2): 117-124.

[29] Ju Y, Hao HJ, Xiong GH, et al. Development of colloidal gold-based immunochromatographic assay for rapid detection of Streptococcus suis serotype 2[J]. Vet Immunol Immunopathol, 2010, 133(2/4): 207-211.

[30] Shim WB, Yang ZY, Kim JY, et al. Immunochromatography using colloidal gold-antibody probe for the detection of atrazine in water samples[J]. J Agric Food Chem, 2006, 54(26): 9728-9734.

[31] 朱健铭, 陈真诚. 特征光谱吸收法测量人血清前列腺特异性抗原浓度的研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2012, 32(1): 196-199.

(收稿日期: 2013-04-08)

· 综　　述 ·

STAT3 在缺血心脏中的作用

邓文文 综述, 石　蓓△ 审校

(遵义医学院附属医院心内科, 贵州遵义 563099)

关键词: STAT3;　心脏;　心肌缺血

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.17.037　　**文献标识码**: A　　**文章编号**: 1673-4130(2013)17-2289-03

信号转导和转录活化因子 3(STAT3)参与调节多种心脏病理生理过程, 如缺血预适应、缺血再灌注、缺血后适应和心脏肥厚等。在心脏中, 作为信号分子和转录分子的 STAT3 同时也是一种参与调节能量生成的线粒体蛋白。本文探讨了 STAT3 信号在缺血心脏中的作用及其潜在机制, 试图以 STAT3 信号为治疗靶点, 为缺血性心脏病的治疗策略提供新的理论依据。

1　STAT3 的基本结构

哺乳动物中已发现的信号转导和转录活化因子(STATs)家族成员有 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6。STAT 蛋白家族的 7 个家族成员均在心脏细胞系中表达。大量关于 STAT 蛋白在心脏中的作用的研究着重把目光集中在 STAT3 蛋白, 认为 STAT3 在心脏缺血再灌注损伤、凋亡、肥大和心力衰竭中发挥重要作用。STAT3 不仅仅存在于心脏细胞的细胞质和细胞核。最近有研究表明, STAT3 蛋白还参与了心肌细胞线粒体的能量代谢[1]。

STAT3 最初作为白细胞介素-6(IL-6)信号传递中的急性期反应因子被发现, 编码 STAT3 的基因在鼠类定位于第 11 号染色体, 在人则定位于第 12 号染色体。目前发现 STAT3 存在由同一基因编码的三种天然异构体: STAT3α、STAT3β 和 STAT3γ。STAT3 基因包括 6 个功能区: 氨基端氨基酸保守序列、螺旋域、DNA 结合域、连接域、SH2 结构域及羧基端转录活化域。SH2 结构域被认为是 STAT3 结构中最保守和功能最重要的功能区, 主要参与 STAT3 蛋白的酪氨酸磷酸化; 目前认为此结构域附近的酪氨酸 705 位点发生磷酸化的 STAT3 即为活化形式的 STAT3(p-STAT3)。此外, STAT 蛋白的 C 端还有一丝氨酸磷酸化位点(Ser 727), 是多种丝氨酸激酶的底物, 其磷酸化水平也可调节 STAT3 的转录活性[2-3]。

2　STAT3 信号通道

STAT3 在细胞静息状态时主要位于细胞浆。研究表明, STAT3 的完全活化为 Tyr705 和 Ser727 位点发生磷酸化。STAT3 Ser727 位点的磷酸化在小鼠心肌 IR 和心肌梗死中发挥心脏保护作用[4]。IL-6 家族成员(包含 IL-5、IL-6、IL-11、白血病抑制因子、制瘤素 M 和心肌素 1)通过其共同受体 gp130 激活 STAT3。Gp130 激活 STAT3 时, JAK 和酪氨酸激酶(Tyr)-2 聚集至 gp130 胞质内结构域并发生催化反应, 促使 gp130 胞质内结构域的羧基末端酪氨酸残基发生磷酸化并与 STAT3 结合并使 STAT3 酪氨酸残基 705 位点(Tyr705)发生磷酸化。Tyr705 位点的磷酸化促使 STAT3 蛋白同或异二聚体化, 随后所形成的的二聚体进入核内并通过与下游靶基因启动子域内的特异性 DNA 元件结合激活下游相关靶基因的转录, 这些靶基因调控细胞的分化、增殖、凋亡、血管发生、代谢和免疫反应[5]。除 Tyr705 位点发生磷酸化外, gp130 或大量其他激酶(如 ERK1/2、p38 和 JNK)也可激活 STAT3 中的 Ser727 位点发生磷酸化[5-6]。Ser727 位点的磷酸对于 STAT3 的二聚体化及核转位来说并不是必不可少的, 但对于 STAT3 的完全性转录活性及线粒体定位是至关重要的[6]。

除了 IL-6-gp130 系统外, 其他大量配体-受体系统也可激活 STAT3 信号。研究显示, Epo、瘦素和血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)通过其相应的受体 EpoR、瘦素受体和 1 型血管紧张素受体(AT1R)激活 MI 小鼠心肌 STAT3 信号[7]。

3　STAT3 与心脏缺血

Negoro 等[8]首次证实了心肌梗死可激活 JAK-STAT3 信号通道, 注射 JAK 抑制剂 AG490 可抑制 STAT3 磷酸化并增加 caspase-3 和促凋亡蛋白 Bax 的表达及 TUNEL 阳性凋亡细胞数量。心脏缺血可诱导 STAT3 发生磷酸化并激活 STAT3 信号, 而再灌注可进一步提高 STAT3 的磷酸化水平。研究显示, 心脏缺血 25 min 后 STAT3 酪氨酸磷酸化水平升高; 随后进行的 30 min 再灌注能进一步提高 STAT3 酪氨酸磷酸化水平; STAT3 酪氨酸磷酸化的高表达水平至少持续 6 h[9]。同时, 持续性过表达 STAT3 可减少心脏缺血再灌注小鼠的心梗面积[10]; 敲除 STAT3 则增加小鼠心脏缺血再灌注后的心梗面积。STAT3 敲除小鼠心肌梗死后的长期生存率也较野生型小鼠明显降低; 在心肌梗死晚期, STAT3 敲除小鼠的死亡率明显上升[11]。这表明活化的 STAT3 在心脏缺血再灌注中发挥保护作用。

作者简介: 邓文文, 女, 在读研究生, 主要从事干细胞技术的基础研究。　△　通讯作者, E-mail: shibei2147@163.com。

研究发现，缺血预适应也可诱导 STAT3 磷酸化并提高 STAT3 的 DNA 结合活性，活化的 STAT3 进一步调节靶基因的转录，如环氧合酶 2(Cox-2)[12]。缺血预适应可以增加野生型小鼠心脏中心脏保护性蛋白(Cox-2 和血红素加氧酶 1)和抗凋亡蛋白的表达，但不能增加心脏特异性 STAT3 敲除小鼠心脏中这两类蛋白的表达。因此，该研究认为，STAT3 参与缺血预适应诱导心脏转化为保护性表型这一过程。同时也证实了 STAT3 在心脏缺血再灌注损伤中的心脏保护作用[13]。同样，缺血后适应可增加 STAT3 的磷酸化水平，通过激活 JAK2/STST3/Bcl2 通道减少心肌凋亡。加入 JAK-STAT3 抑制剂可消除缺血后适应对梗死后心脏的保护作用[14]。缺血后适应并不能对 STAT3 沉默小鼠发挥心脏保护作用[15]。结合国内外大量研究，本文拟从 STAT3 的抗心肌细胞凋亡作用、抗炎作用、参与线粒体能量代谢和干/祖细胞再生或分化四个方面阐述 STAT3 对缺血心脏的保护作用机制。

3.1　STAT 的抗心肌细胞凋亡作用　细胞凋亡被认为是心脏缺血再灌注损伤引起心肌细胞丢失和心肌梗死的潜在机制。在心脏中，活化的 STAT3 不仅上调抗氧化酶(如 MnSOD)的转录活性，也诱导抗凋亡蛋白和心肌保护蛋白(如 Bcl-xL 和 Hsp70)的表达[7]。研究显示，心脏缺血再灌注时活化的 STAT3 可上调抗凋亡基因 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达并促进心肌细胞的存活[9]。缺血预适应也可激活心肌细胞中的 JAK2/STAT3 信号通道从而发挥抗凋亡作用[16]。氧化应激时 JAK2/STAT3 通道与 AKT/NF-κB 通道协同性增强体外心肌细胞的抗凋亡能力[17]。IL-10 通过激活体外心肌细胞中的 Akt/JAK1/STAT3 信号通道阻断 TNF-α 对心肌细胞的促凋亡作用[18]。因此，STAT3 也许参与抗凋亡机制和心肌细胞保护性通道，在促进心肌细胞生存过程中发挥重要作用。

3.2　STAT3 参与缺血心脏的抗炎症反应　研究显示，心脏缺血再灌注可引发严重的炎症反应从而损伤心脏，而持续的炎症反应可加剧急性心肌梗死后左室功能失调和重构。STAT3 作为一种急性期反应蛋白在最初被认为是一个炎症调节因子。大多数促炎性细胞因子可激活 STAT3。IL-6 通过激活 STAT3 及相关下游信号调节炎症反应。STAT3 与促炎性转录因子 NF-κB 竞争急性期蛋白启动子中的结合位点，这进一步证实了 STAT3 的促炎性作用[7]。最新研究显示，STAT3 也具有抗炎症作用。心脏缺血再灌注可增加心肌中 IL-10 和 IL-11mRNA 的表达[19-20]。IL-10 通过抑制 p38MAPK 通道、降低 HuR/MMP9 表达并促进 STAT3 磷酸化显著抑制梗死心脏中炎症细胞的浸入及促炎性细胞因子的表达，增加梗死心脏的新生毛细血管密度从而降低梗死面积并改善小鼠心梗后左室心功能[19]。众所周知，IL-11 作为抗炎性细胞因子显著抑制梗死心肌中促炎性细胞因子的表达，如 IL-6 和 TNF-α。IL-11 通过 gp130 激活体内心肌细胞中的 STAT3 信号减少梗死交界区心肌细胞凋亡数量并增加毛细血管密度，从而减少心梗面积并改善心功能。心脏特异性沉默 STAT3 可消除 IL-11 对梗死后心脏的抗纤维化作用。心脏持续性过表达 STAT3 可有效地抑制心梗后心脏重构[10]。

3.3　STAT3 参与心肌细胞线粒体中能量的生成　心脏致命性缺血时，心肌细胞缺氧致使线粒体氧化磷酸化停止，导致用于能量代谢的 ATP 生成大量减少。随后，心肌细胞发生坏死或凋亡进而导致细胞死亡并加重炎症反应。线粒体主要参与缺血预适应和缺血后适应的信号转导。线粒体通透性转换孔(MPTP)的开放是心肌细胞死亡的主要决定因素。缺血预适应和缺血后适应均可抑制 MPTP 的开放从而发挥心脏保护作用[20]。

最近有研究证实了 STAT3 存在于小鼠心肌细胞线粒体内，调节Ⅰ型复合物的活性和氧耗。干扰素/维甲酸联合应用诱导细胞凋亡相关基因(GRIM)-19 是一种线粒体蛋白，是电子传递链(ETC)Ⅰ和Ⅱ型复合物的成分之一。GRIM-19 与 STAT3 相互作用抑制 STAT3 的转录活性并调节 STAT3 转位至线粒体。在线粒体中，STAT3 与电子传递链(ETC)Ⅰ和Ⅱ型复合物中的 GRIM-19 相互作用，并通过氧化磷酸化产生能量。研究显示，STAT3－/－鼠心脏中 ETC Ⅰ型和Ⅱ型复合物的活性均下降[21]。

有研究发现，野生型小鼠心肌细胞线粒体中的 STAT3 在 Tyr705 位点和 Ser727 位点被双重磷酸化，而在 STAT3 敲除线粒体中，STAT3 并未在 Tyr727 位点发生磷酸化，而在 Tyr705 位点发生磷酸化[20]。因此，STAT3 Ser727 磷酸化位点在线粒体呼吸中发挥关键作用。上述研究均表明了 STAT3 作为一种线粒体定位蛋白在能量代谢中的作用。

3.4　STAT3 参与成年干/祖细胞分化　成年干/祖细胞是动物出生后内源性器官再生的重要细胞来源。近年来大量研究证实了心脏小生境中存在心脏干细胞(CSC)，其具有多克隆性、多分化潜能并能自我更新，并能分化为心肌细胞、内皮细胞和平滑肌细胞。体外移植 CSCs 可显著改善心肌梗死后心功能，这主要依赖于 CSCs 分化所形成的新生血管和心肌细胞对受损心脏的修复功能[22]。研究显示，STAT3 诱导 sca-1＋CSCs 分化为内皮细胞。LIF 通过激活 ERK1/2/STAT3/Pim-1 信号通道诱导 sca-1＋CSCs 分化为内皮细胞。转染 STAT3 负性结构域或 Pim-1 负性结构域或加入 MEK1/2 抑制剂均可阻断 sca-1＋CSCs 向内皮细胞系分化[23-24]。同时，IL-11 和 CT-1 也可激活 STAT3 信号诱导成年 Sca-1＋CSCs 向内皮细胞分化[23,25]。Rajasingh 等[26]研究发现，LIF 和 BMP2 协同性激活 ERK1/2/MAPK/STAT3 信号通道诱导小鼠胚胎干细胞分化为心肌细胞。另有研究显示，LIF 可激活肌性干细胞中的 JAK2/STAT3 信号通道，活化的 STAT3 与 MyoD 相互作用诱导成年肌性干细胞的分化[27]。总而言之，STAT3 参与调节成年干/祖细胞的分化。

4　小　　结

综上所述，STAT3 在缺血心脏中发挥着重要的保护作用。心脏缺血时，多种刺激因素均可激活胞浆内的 STAT3 转位至核内或线粒体内发挥心脏保护作用，这可能与 STAT3 抗心肌细胞凋亡、抗炎、能量代谢以及心脏干/祖细胞再生或分化有关。研究显示，特异性沉默小鼠心脏 STAT3 后发现，在 8～12 周时心脏内毛细血管密度减少，并在 12～16 周时调节心脏纤维化和血管发生的基因表达也发生改变。心肌特异性 STAT3 沉默小鼠在 6 月龄时出现心脏纤维化和心力衰竭，且其死亡率明显升高[28]。因此，以缺血心脏中的 STAT3 信号作为潜在治疗靶点，也许可促进顿抑心肌细胞的存活，刺激内源性成年干/组细胞的分化及新生血管的生成，增强心肌能量代谢、对抗缺血心脏中的炎症反应，从而抑制缺血心脏的重构并进一步改善心功能。

参考文献

[1]　Boengler K. Ischemia/reperfusion injury: the benefit of having STAT3 in the heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 50(4): 587-588.

[2]　Turkson J. STAT protein as novel targets for cancer drug discovery[J]. Expert Opin Ther Targets, 2004, 8(5): 409-422.

[3]　Haura EB, Turkson J, Jove R. Mechanisms of disease: insights into the emerging role of signal transducers and activation of transcription in cancer[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2005, 2(6): 315-324.

[4] Shen Y,Schlessinger K,Zhu X,et al. Essential role of STAT3 in postnatal survival and growth revealed by mice lacking STAT3 serine 727 phosphorylation[J]. Mol Cell Biol,2004,24(1):407-419.
[5] Levy DE,Lee CK. What does stat3 do? [J]. J Clin Invest,2002,109(9):1143-1148.
[6] Wegrzyn J,Potla R,Chwae YJ,et al. Function of mitochondrial stat3 in cellular respiration[J]. Science,2009,323(5915):793-797.
[7] Haghikia A,Stapel B,Hoch M,et al. STAT3 and cardiac remodeling[J]. Heart Fail Rev,2011,16(1):35-47.
[8] Negoro S,Kunisada K,Tone E,et al. Activation of JAK/STAT pathway transduces cytoprotective signal in rat acute myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res,2000,47(4):797-805.
[9] McCormick J,Barry SP,Sivarajah A,et al. Free radical scavenging inhibits STAT phosphorylation following in vivo ischemia/reperfusion injury[J]. FASEB J,2006,20(12):2115-2117.
[10] Obana M,Maeda M,Takeda K,et al. Therapeutic activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction[J]. Circulation,2010,121(5):684-691.
[11] Hilfiker-Kleiner D,Hilfiker A,Fuchs M,et al. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for myocardial capillary growth,control of interstitial matrix deposition,and heart protection from ischemic injury[J]. Circ Res,2004,95(2):187-195.
[12] Xuan YT,Guo Y,Zhu Y,et al. Mechanism of cyclooxygenase-1 upregulation in late preconditioning[J]. J Mol Cell Cardiol,2003,35(5):525-537.
[13] Heusch G,Boengler K,Schulz R. Cardioprotection:nitric oxide,protein kinases,and mitochondria[J]. Circulation,2008,118(19):1915-1919.
[14] Tian Y,Zhang W,Xia D,et al. Postconditioning inhibits myocardial apoptosis during prolonged reperfusion via a JAK2-STAT3-Bcl2 pathway[J]. J Biomed Sci,2011,18(1):53.
[15] Boengler K,Buechert A,Heinen Y,et al. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice [J]. Cirs Res, 2008,102(1):131-135.
[16] Goodman MD,Koch SE,Afzal MR,et al. STAT subtype specificity and ischemic preconditioning in mice:is STAT3 enough? [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2011,300(2):522-566.
[17] Lu Y,Zhou J,Xu C,et al. JAK/STAT and PI3K/AKT pathways form a mutual transactivation loop and afford resistance to oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes[J]. Cell Physiol Biochem, 2008,21(4):305-314.
[18] Dhingra S,Bagchi AK,Ludke AL,et al. Akt regulates IL-10 mediated suppression of TNF α-induced cardiomyocyte apoptosis by upregulation stat3 phosphorylation[J]. PLoS One,2011,6(9):e25009.
[19] Krishnamurthy P,Rajasingh J,Lambers E,et al. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT3 and suppression of HuR [J]. Circ Res,2009,104(2):9-18.
[20] Boengler K,Hilfiker-Kleiner D,Heusch G,et al. Inhibition of permeability transition pore opening by mitochondrial STAT3 and its role in myocardial ischemia/reperfusion[J]. Basic Res Cardiol,2010,105(6):771-785.
[21] Wegrzyn J,Potla R,Chwae YJ,et al. Function of mitochondrial stat3 in cellular respiration[J]. Science,2009,323(5915):793-797.
[22] Choi SH,Jung SY,Kwon SM,et al. Perspectices on stem cell therapy for cardiac regeneration:advances and challenges[J]. Circ J,2012,76(6):1307-1312.
[23] Mohri T,Fujio Y,Maeda M,et al. Leukemia inhibitory factor induces endothelial differentiation in cardiac stem cells[J]. J Biol Chem, 2006,281(10):6442-6447.
[24] Iwakura T,Mohri T,Hamatani T, et al. STAT3/Pim-1 signaling pathway plays a crucial role in endothelial differentiation of cardiac resident Sca-1+ cells both in vitro and in vivo[J]. J Mol Cell Cardiol,2011,51(2):207-214.
[25] Mohri T,Fujio Y,Obana M,et al. Signals though glycoprotein 130 regulate the endothelial differentiation of cardiac stem cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2009,29(5):754-760.
[26] Rajasingh J,Bord E,Hamada H,et al. STAT3-dependent mouse embryonic stem cell differentiation into cadiomyocytes:analysis of molecular signaling and therapeutic efficacy of cardiomyocyte precommitted mES transplantation in mouse model of myocardial infarction[J]. Circ Res,2007,101(9):910-918.
[27] Yang Y,Xu Y,Li W,et al. STAT3 induces muscle stem cell differentiation by interaction with myoD[J]. Cytokine,2009,46(1):137-141.
[28] Hilfiker-Kleiner D,Hilfiker A,Fuchs M,et al. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for myocardial capillary growth,control of interstitial matrix deposition,and heart protection from ischemic injury[J]. Circ Res,2004,95(2):187-195.

(收稿日期:2013-05-18)

·综　　述·

microRNA 与胃癌耐药的关系

袁　泉[1],柳满然[2],曾宗跃[2]综述,周旭春[1△]审校
(1. 重庆医科大学附属第一医院消化内科,重庆 400016;2. 重庆医科大学检验医学院,重庆 400016)

关键词:微 RNAs ;　胃肿瘤;　药物耐受性
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.17.038　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1673-4130(2013)17-2291-03

微小 RNA(microRNA)是一类内源性非编码蛋白短链 RNA,参与细胞增殖、分化、凋亡等多种重要活动的调控。近来研究发现 miRNA 具有癌基因或抑癌基因样作用,参与多种恶性肿瘤的演进,是肿瘤发生发展过程中的重要分子。miRNA 对靶基因的异常调控可能参与肿瘤耐药机制,是肿瘤耐药性分子遗传学研究的重要进展。miRNA 可能是肿瘤耐药网络性调控的重要组成部分,而且对多基因表达进行调控的能力使其具有高效性,因此有望成为重要的肿瘤耐药相关分子标记物

作者简介:袁泉,男,住院医师,主要从事胃癌研究。　△　通讯作者,E-mail:chqxchzh@163.com。