

· 综述 ·

异柠檬酸脱氢酶及信号传导和转录活化因子 1 在星形细胞肿瘤发生发展中的作用

石柳¹, 李木子², 高勤²

1. 贵州医科大学附属医院病理科, 贵州 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学病理学教研室, 贵州 贵阳 550001

摘要: 星形细胞肿瘤是中枢神经系统常见的原发性脑肿瘤,具有多种基因改变。其中异柠檬酸脱氢酶(IDH)是最早发生突变的基因之一,突变后的IDH可引起2-羟基戊二酸(2-HG)水平的异常升高,进一步导致DNA和组蛋白超甲基化,从而导致星形细胞肿瘤的发生。信号传导和转录活化因子1(STAT1)是干扰素(IFN)信号传导的重要组成部分,调节不同的细胞过程,包括免疫、增殖、分化和细胞死亡。有研究发现IDH1R132H突变或2-HG均可以抑制STAT1的表达,这可能会促进IDH突变型星形细胞肿瘤的免疫逃逸。本文就IDH突变和STAT1在星形细胞肿瘤发生发展中的作用及其相关性进行概述。

关键词: 星形细胞肿瘤; 异柠檬酸脱氢酶突变; 信号传导和转录活化因子1

中图分类号: R739.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)11-1553-04

星形细胞肿瘤是一种由星形胶质细胞引起的异质性肿瘤,其占颅内肿瘤的20%左右,占胶质瘤的21%~50%^[1]。WHO依据组织病理学特征将星形细胞肿瘤分为I~IV级,I~II级为低级别,III~IV为高级别^[2]。低级别分化良好且生长缓慢,高级别常呈浸润性生长^[3]。对于大多数患者来说,完全的神经外科切除是无法实现的,残留的肿瘤在不同的时间间隔导致复发和恶性进展;其中一些肿瘤在几个月内复发,甚至发展为胶质母细胞瘤(WHO IV级),且对放疗不敏感,导致预后非常差。恶性星形细胞肿瘤患者中位生存期一般小于15个月^[4]。星形细胞肿瘤的发生发展常与一系列基因调控有关,例如异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变和信号传导和转录活化因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)蛋白表达异常。IDH在糖和脂质代谢、抗活性氧、辐射损伤和缺氧条件下调节脂肪合成中起重要作用^[5],IDH突变是星形细胞肿瘤发生发展中的关键遗传事件。STAT1通过参与酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)/STAT信号通路进而参与肿瘤细胞的发育过程,并通过各种细胞因子、干扰素(IFN)和生长因子的调节作用进行调节^[6]。研究显示IDH突变型星形细胞肿瘤可通过抑制STAT1的表达来调节肿瘤细胞中1型相关趋化因子,如CXC趋化因子配体10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10),从而调节T细胞趋化因子和影响CD8⁺T细胞积聚,改善肿瘤中CD8⁺T细胞积聚,这表明IDH突变型肿瘤可通过抑制宿主免疫系统来促进肿瘤的免疫逃逸^[7]。

1 IDH正常生理功能及其在星形细胞肿瘤发生发展中的作用

IDH对三羧酸循环至关重要,它可以催化异柠檬酸氧化

脱羧为 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG),除去的氢由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)接收形成NADH,或由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP⁺)接收形成NADPH。产生的NADPH可用于还原性谷胱甘肽抵抗细胞氧化反应和线粒体氧化损伤^[8-10]。IDH基因家族成员包括IDH1、IDH2和IDH3。IDH1位于细胞质和过氧化物酶体中,在糖和脂质代谢、抗活性氧损伤、放射性损伤及在缺氧条件下调节脂肪合成等方面起重要作用;IDH2主要位于线粒体中,通过生成NADPH维持氧化还原平衡,当低氧时在维持细胞内柠檬酸水平和抗活性氧损伤方面起重要作用^[9-10]。

在星形细胞肿瘤中,IDH基因突变频率较高,其中约90%是IDH1R132H突变^[11],即第132位的精氨酸被组氨酸(R132H)替代,不常见的是精氨酸被半胱氨酸(R132C)、丝氨酸(R132S)、甘氨酸(R132G)和亮氨酸(R132L)替代^[12],IDH2突变仅在所有IDH突变型星形细胞肿瘤中占3%~5%^[11-12]。目前尚未报道IDH3与肿瘤发生发展有关。多项研究表明WHO I级星形细胞肿瘤不发生IDH突变,WHO II级星形细胞肿瘤和III级间变型星形细胞瘤IDH突变率分别为83.3%和69.2%。原发性胶质母细胞瘤IDH突变率很低,仅占5.0%,继发性胶质母细胞瘤IDH突变率却高达84.6%^[13],因此,通常认为IDH突变在区分原发性和继发性胶质母细胞瘤方面更加客观。IDH基因突变后,异柠檬酸盐失去了转化为 α -KG的能力,并获得了一种新的酶活性,该酶将 α -KG转化为2-羟基戊二酸(2-HG)^[14],导致机体内2-HG含量升高, α -KG和NADPH含量降低,谷胱甘肽生成也随之减少^[15-16],这些细胞内的改变均可以导致星形细胞肿瘤的发生。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.11.027

基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwmkj2020-1-180)

通信作者: 高勤, E-mail: gaoqing_8@126.com

IDH1 和 IDH2 的突变是在低级别星形细胞肿瘤发展过程中首先被观察到的遗传改变,被认为是星形细胞肿瘤起源的重要因素之一,但 IDH 突变在星形细胞肿瘤发生中的确切作用还不清楚。首先,2-HG 在 IDH 突变体中的大量积累是星形细胞肿瘤表观遗传变化的主要原因,突变 IDH 蛋白并不是非功能性酶,而是一种具有新形态学活性的酶,在消耗 NADPH 时将 α -KG 转化为 2-HG。2-HG 是正常线粒体代谢的副产物,它在细胞中含量很低,并参与正常的新陈代谢,由 IDH 突变积累的 2-HG 超过了正常的清除机制,含量比正常组织高 100 倍,导致机体代谢失调,从而使细胞易于进一步发展为肿瘤^[14]。研究显示 IDH2 突变也可以导致高水平的 2-HG^[17]。已经有研究证实 2-HG 是 α -KG 依赖性酶的竞争性抑制剂,可以竞争性地抑制 α -KG 依赖性双加氧酶的活性,诱导组蛋白和 DNA 超甲基化,并阻断细胞分化,引起表观遗传改变,从而导致星形细胞肿瘤的发生^[18]。

此外 2-HG 也可以通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号和 ATP 合酶参与星形细胞肿瘤的发生和发展^[19]。2-HG 还可以抑制与星形细胞肿瘤相关的免疫系统^[20],例如, IDH1 和 IDH2 突变产生的共同代谢物 2-HG 降低 STAT1 的表达,从而限制趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 的产生,因此, IDH 突变的肿瘤更不容易被 CD8⁺ T 细胞浸润,从而导致肿瘤逃逸^[21]。最近一项研究表明 2-HG 抑制参与补体激活的途径,减少了肿瘤浸润和激活的 T 细胞的增殖,减少了人类星形细胞肿瘤组织样本的吞噬作用和细胞因子的分泌,因此这可能是 IDH 突变型肿瘤如何有利于肿瘤发生这一常见问题的答案之一^[21]。同时, IDH 突变上调血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达,进而促进肿瘤微环境的形成^[22]。IDH 突变还可以引起高水平的缺氧诱导因子-1 α (hypoxia induced factor, HIF-1 α) 来促进星形细胞肿瘤侵袭^[23]。另外, IDH 突变型星形细胞肿瘤中 NADPH 水平的降低可导致谷胱甘肽水平降低,活性氧增加以及引起 DNA 损伤从而促进星形细胞肿瘤的发生。

2 STAT1 生理功能及其在星形细胞肿瘤发生发展中的作用

STAT1 蛋白是干扰素细胞因子家族的下游效应源,这些细胞因子识别了 IFN 刺激基因中的启动子元素,可直接激活其转录^[24],在正常细胞中执行各种重要的生物功能,如促进细胞死亡、抑制细胞生长、刺激免疫系统和调节细胞分化等;它通常有六个功能域: N 端结构域、DNA 结合结构域、SH2 结构域 (src homolog 2 domain, SH2)、螺旋结构域、连接结构域和转录激活结构域^[25]。其中 SH2 结合域位于第 577 和第 683 位氨基酸残基之间,可使 STAT1 分子募集到酪氨酸磷酸化受体上,同时也是 STAT1 酪氨酸磷酸化后相互作用形成二聚体所必需的^[26]。STAT1 通常在细胞质中以非活性形式定位,一旦 IFN 激活了 STAT1, JAKs 最初通过配体结合激活,然后诱导 STAT1 蛋白的反式磷酸化,激活的 STAT1 随后进入细胞核,作为与目标基因结合的转录因子,从而驱动转录^[27]。研究表明, JAK/STAT 信号通路的激活频繁发生在多种肿瘤中,并

晚期肿瘤生长、血管生成和干细胞维持相关^[28]。

STAT1 在人类癌症进展中可能有不同的角色,研究显示它在肺癌、食管鳞癌、结直肠癌及星形细胞肿瘤中充当肿瘤抑制剂的角色,在胸膜间皮瘤、肾细胞癌和乳腺癌中则充当肿瘤蛋白的角色^[29]。在星形细胞肿瘤中 STAT1 可以通过控制免疫系统和促进肿瘤免疫监视能力来发挥抗肿瘤作用。STAT1 诱导的基因表达还可以调节肿瘤其他各个方面,例如细胞生长停滞、凋亡和血管生成抑制^[8,30]。已有相关研究证实,星形胶质细胞缺氧时 STAT1 可以抑制肿瘤细胞的生长^[31]。

研究显示,激活 IFN/STAT1/IRF1 轴可以促进主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) I 类分子的表达, MHC I 类分子可以在星形细胞肿瘤细胞表面表达并呈递星形细胞肿瘤特异性抗原。STAT1 还参与低分子量多肽 (low molecular weight polypeptide, LMP) 2、LMP7 蛋白酶亚基以及与抗原加工有关转运蛋白的形成,这有利于肿瘤抗原的加工和呈递^[32]。因此,当 IFN/STAT1 信号被破坏或缺乏时,可导致星形细胞肿瘤细胞产生抗原呈递缺陷或错误,从而使星形细胞肿瘤逃避免疫监视。

在分子水平上, STAT1 通过增加细胞周期蛋白依赖激酶 (cyclin dependent kinase, CDK) 抑制剂 p21 的表达,从而抑制 CDK 的活性,导致细胞周期停滞在 G0/G1 期,起到抑制星形细胞肿瘤细胞增殖的作用^[9]。此外, STAT1 通过上调半胱氨酸蛋白酶-2、半胱氨酸蛋白酶-3 和半胱氨酸蛋白酶-7 的表达或诱导型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达来促进肿瘤细胞的凋亡^[33]。STAT1 还可以通过抑制抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 和 Bcl-XL 的表达来上调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的表达,高表达的 Bax 可以导致星形细胞肿瘤细胞发生凋亡^[34]。此外,为了探讨 STAT1 在星形细胞肿瘤细胞增殖中的作用,有学者用 STAT1 质粒转染 U251 和 U87 细胞, Western Blotting 显示外源 STAT1 高表达,然后用 CCK8 法检测胶质瘤细胞的增殖活性,发现 U251 和 U87 细胞在 450 nm 波长的吸光度均明显降低,提示 STAT1 对肿瘤细胞增殖有抑制作用^[35]。

另一方面,星形细胞肿瘤的进展和转移都依赖于血管生成,而 STAT1 参与抗血管生成机制^[36]。有研究显示星形细胞肿瘤细胞中 STAT1 过表达削弱了血管内皮细胞的成管能力^[31],从而抑制肿瘤血管生成。另外 STAT1 过表达也可显著降低血管平滑肌细胞中 HIF-1 α mRNA 的表达水平^[37],众所周知, HIF-1 α 是缺氧微环境下 VEGF 的诱导剂^[38],因此 STAT1 可以通过调节 HIF-1 α 的活性来调控 VEGF 的表达从而影响星形细胞肿瘤血管生成。

3 IDH 突变和 STAT1 在星形细胞肿瘤中的相关性

IDH 突变和 STAT1 在星形细胞肿瘤发生发展中都起着一定的作用,但确切机制尚不完全清楚。导致星形细胞肿瘤的发生有很多途径, IDH 突变产物 2-HG 对星形细胞肿瘤相关免疫系统的抑制是其中一种。有研究显示 IDH1R132H 突变或

2-HG 都能抑制 STAT1 蛋白水平的表达,导致 1 型相关趋化因子减少,从而调节 T 细胞趋化因子和影响 CD8⁺T 细胞积聚,改善 CD8⁺T 细胞在肿瘤中的积聚^[7];使用突变体 IDH1 的特异性抑制剂 IDH-C35 提高了抗肿瘤免疫,也能提高肽疫苗的效力,这表明 2-HG 通过抑制宿主免疫系统,可能会促进 IDH 突变肿瘤的免疫逃逸^[7]。这是一种新的 IDH 突变介导的免疫逃逸机制,并进一步提示突变的 IDH 抑制剂可用于增强 IDH 突变型星形细胞肿瘤患者的免疫治疗。

综上所述, IDH 突变在星形细胞肿瘤中发挥致癌作用, STAT1 则发挥抑癌作用, IDH 突变可通过导致星形细胞肿瘤发生途径中的免疫机制抑制 STAT1 的表达,从而逃避机体免疫监测,充分说明免疫疗法可以成为治疗星形细胞肿瘤的有力方法。恶性胶质母细胞瘤患者免疫疗法的临床试验也正在进行中。然而,为了增强抗肿瘤免疫反应,还需要进一步了解这些肿瘤是如何避免免疫监测的。

参考文献

- [1] Modrek AS, Golub D, Khan T, et al. Low-grade astrocytoma mutations in IDH1, P53, and ATRX cooperate to block differentiation of human neural stem cells via repression of SOX2 [J]. *Cell Rep*, 2017, 21(5): 1267-1280.
- [2] Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells [J]. *Science*, 2013, 340(6132): 626-630.
- [3] Aiken RD. Treatment of brain tumors [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(22): 2350-2353.
- [4] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011 [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(Suppl 4): iv1-iv63.
- [5] 宋彬, 张春智. 胶质瘤中的异柠檬酸脱氢酶突变 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2011, 8(6): 524-528, 546.
- [6] Adamaki M, Tsotra M, Vlahopoulos S, et al. STAT transcript levels in childhood acute lymphoblastic leukemia: STAT1 and STAT3 transcript correlations [J]. *Leuk Res*, 2015, 39(11): 1285-1291.
- [7] Kohanbash G, Carrera DA, Shrivastav S, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations suppress STAT1 and CD8⁺ T cell accumulation in gliomas [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(4): 1425-1437.
- [8] Ju H, Li X, Li H, et al. Mediation of multiple pathways regulating cell proliferation, migration, and apoptosis in the human malignant glioma cell line U87MG via unphosphorylated STAT1: laboratory investigation [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(6): 1239-1247.
- [9] Leonardi R, Subramanian C, Jackowski S, et al. Cancer-associated isocitrate dehydrogenase mutations inactivate NADPH-dependent reductive carboxylation [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(18): 14615-14620.
- [10] Bleeker FE, Atai NA, Lamba S, et al. The prognostic IDH1 (R132) mutation is associated with reduced NADP⁺-dependent IDH activity in glioblastoma [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(4): 487-494.
- [11] Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8): 765-773.
- [12] Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas [J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(4): 469-474.
- [13] Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate [J]. *Nature*, 2009, 462(7274): 739-744.
- [14] Jansen M, Yip S, Louis DN. Molecular pathology in adult gliomas: diagnostic, prognostic, and predictive markers [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 717-726.
- [15] Yang B, Zhong C, Peng YJ, et al. Molecular mechanisms of "off-on switch" of activities of human IDH1 by tumor-associated mutation R132H [J]. *Cell Res*, 2010, 20(11): 1188-1200.
- [16] Zhao S, Lin Y, Xu W, et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1 α [J]. *Science*, 2009, 324(5924): 261-265.
- [17] Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting α -ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate [J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(3): 225-234.
- [18] Viswanath P, Ronen SM. Metabolic reprogramming of pyruvate dehydrogenase is essential for the proliferation of glioma cells expressing mutant IDH1 [J]. *Mol Cell Oncol*, 2016, 3(2): e1077922.
- [19] Fu X, Chin RM, Vergnes L, et al. 2-hydroxyglutarate inhibits ATP synthase and mTOR signaling [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(3): 508-515.
- [20] M Gagné L, Boulay K, Topisirovic I, et al. Oncogenic activities of IDH1/2 mutations: from epigenetics to cellular signaling [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(10): 738-752.
- [21] Zhang LJ, Sorensen MD, Kristensen BW, et al. D-2-hydroxyglutarate is an intercellular mediator in IDH-mutant gliomas inhibiting complement and T cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(21): 5381-5391.
- [22] Zhao HY, Yang LF, Baddour J, et al. Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism [J]. *eLife*, 2016, 5: e10250.
- [23] van Lith SAM, Molenaar R, van Noorden CJF, et al. Tumor cells in search for glutamate: an alternative explanation for increased invasiveness of IDH1 mutant gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(12): 1669-1670.
- [24] Darnell JE, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins [J]. *Science*, 1994, 264(5164): 1415-1421.
- [25] O'Shea JJ, Gadina M, Schreiber RD. Cytokine signaling in 2002: new surprises in the jak/stat pathway [J]. *Cell*, 2002, 109(2): S121-S131.
- [26] Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, et al. A novel heterozygous mutation in the STAT1 SH₂ domain causes chronic mucocutaneous candidiasis, atypically diverse infections, autoimmunity, and impaired cytokine regulation [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 274.
- [27] Boudny V, Kovarik J. JAK/STAT signaling pathways and cancer-mirreview [J]. *Neoplasma*, 2002, 49(6): 349-355.

- vating AMPK and suppressing mTOR/AKT signaling [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(4): 1271-1281.
- [39] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2015, 528(7581): 262-266.
- [40] Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Mateusiak Ł, et al. Metformin and its sulfenamide prodrugs inhibit human cholinesterase activity [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 7303096.
- [41] Teo E, Ravi S, Barardo D, et al. Metabolic stress is a primary pathogenic event in transgenic *Caenorhabditis elegans* expressing pan-neuronal human amyloid beta [J]. *Elife*, 2019, 8: e50069.
- [42] Check Hayden E. Anti-ageing pill pushed as Bona fide drug [J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 265-266.
- [43] Son SM, Shin HJ, Byun J, et al. Metformin facilitates amyloid-β generation by β- and γ-secretases via autophagy activation [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2016, 51(4): 1197-1208.
- [44] Barini E, Antico O, Zhao Y, et al. Metformin promotes tau aggregation and exacerbates abnormal behavior in a mouse model of tauopathy [J]. *Mol Neurodegener*, 2016, 11: 16.
- [45] Kuhla A, Brichmann E, Rühlmann C, et al. Metformin therapy aggravates neurodegenerative processes in ApoE^{-/-} mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(4): 1415-1427.
- [46] DiTacchio KA, Heinemann SF, Dziewczapolski G. Metformin treatment alters memory function in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(1): 43-48.
- [47] Obeid R. Metformin causing vitamin B₁₂ deficiency: a guilty verdict without sufficient evidence [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(2): e22-e23.
- [48] Moore EM, Mander AG, Ames D, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(10): 2981-2987.
- [49] Khattar D, Khaliq F, Vaney N, et al. Is metformin-induced vitamin B12 deficiency responsible for cognitive decline in type 2 diabetes? [J]. *Indian J Psychol Med*, 2016, 38(4): 285-290.
- [50] Bang E, Lee B, Park JO, et al. The improving effect of HL271, a chemical derivative of metformin, a popular drug for type II diabetes mellitus, on aging-induced cognitive decline [J]. *Exp Neurobiol*, 2018, 27(1): 45-56.
- [51] Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Sikora J. Metformin and its sulphonamide derivative simultaneously potentiate anti-cholinesterase activity of donepezil and inhibit beta-amyloid aggregation [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2018, 33(1): 1309-1322.
- [52] Saffari PM, Alijanpour S, Takzaree N, et al. Metformin loaded phosphatidylserine nanoliposomes improve memory deficit and reduce neuroinflammation in streptozotocin-induced Alzheimer's disease model [J]. *Life Sci*, 2020, 255: 117861.

收稿日期: 2021-04-21 修回日期: 2021-05-20 编辑: 王宇

(上接第 1555 页)

- [28] Wu S, Wu YY, Lu YP, et al. STAT₁ expression and HPV₁₆ viral load predict cervical lesion progression [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(4): 28.
- [29] Pencik J, Pham HTT, Schmoellerl J, et al. JAK-STAT signaling in cancer; from cytokines to non-coding genome [J]. *Cytokine*, 2016, 87: 26-36.
- [30] Licht V, Noack K, Schlott B, et al. Caspase-3 and caspase-6 cleave STAT1 in leukemic cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(8): 2305-2317.
- [31] Zhang Y, Jin G, Zhang J, et al. Overexpression of STAT1 suppresses angiogenesis under hypoxia by regulating VEGF-A in human glioma cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 566-575.
- [32] Messina NL, Banks KM, Vidacs E, et al. Modulation of antitumor immune responses by intratumoral Stat1 expression [J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(9): 556-567.
- [33] Koromilas AE, Sxcl V. The tumor suppressor function of STAT1 in breast cancer [J]. *JAK-STAT*, 2013, 2(2): e23353.
- [34] Yuan J, Tu YY, Mao XG, et al. Increased expression of FAT10 is correlated with progression and prognosis of human glioma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(4): 833-839.
- [35] Hua L, Wang G, Wang Z, et al. Activation of STAT1 by the FRK tyrosine kinase is associated with human glioma growth [J]. *J Neurooncol*, 2019, 143(1): 35-47.
- [36] Hsu KS, Zhao X, Cheng X, et al. Dual regulation of Stat1 and Stat3 by the tumor suppressor protein PML contributes to interferon α-mediated inhibition of angiogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(24): 10048-10060.
- [37] Albasanz-Puig A, Murray J, Namekata M, et al. Opposing roles of STAT-1 and STAT-3 in regulating vascular endothelial growth factor expression in vascular smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 428(1): 179-184.
- [38] Xu Q, Briggs J, Park S, et al. Targeting Stat3 blocks both HIF-1 and VEGF expression induced by multiple oncogenic growth signaling pathways [J]. *Oncogene*, 2005, 24(36): 5552-5560.

收稿日期: 2021-04-14 修回日期: 2021-05-16 编辑: 石嘉莹