

STAT1 调控肿瘤免疫微环境的研究进展

薛文佩 石澳荣 刘霞 徐韵 贾永峰

摘要 信号转导子和转录激活子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 作为 JAK - STAT 信号通路的核心成员,通过调控干扰素和其他细胞因子的信号转导,在肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 中起双重作用。STAT1 激活一方面可以促进抗肿瘤免疫反应,增强 T 细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞的杀伤功能;另一方面,STAT1 的持续激活可能会诱发免疫抑制性微环境的形成,促使肿瘤发生免疫逃逸。本综述着重介绍 STAT1 在肿瘤免疫微环境中的调控机制及其对免疫治疗的影响,并对靶向 STAT1 的潜在治疗策略进行了探讨。

关键词 STAT1 肿瘤免疫微环境 调控作用

中图分类号 R36

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2026.01.005

信号转导子和转录激活子 1 (signal Transducer and Activator of Transcription 1, STAT1) 是 STAT 家族最早发现的一员,该家族由 7 个成员组成,包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B、STAT6^[1,2]。肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 由肿瘤细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC)、髓系衍生抑制细胞 (myeloid derived suppressor cells, MDSCs)、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs)、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和其他细胞及细胞因子构成^[3]。STAT1 作为干扰素 (interferon, IFN) 的主要效应分子,在 TIME 中通过改变免疫细胞的生物学活性和代谢功能,发挥调节作用,其生物学功能除了通过激活抗肿瘤炎症信号、增强抗肿瘤免疫细胞活性和抑制肿瘤的进展之外,还可以通过劫持与 STAT1 相关的通路,在肿瘤细胞中实现免疫逃逸或产生抗治疗性。作为肿瘤免疫治疗中的一个枢纽,STAT1 与肿瘤的生物学意义相互联系,其机制及未来临床意义仍需进一步探究。总之,STAT1 调节 TIME 的机制研究,以及将其作为潜在治疗靶点的研究还在进一步深入,未来有望为肿瘤免疫治疗提供新的思路。本文旨在综述 STAT1 在 TIME 中的调控机制,重点围绕 STAT1 在不同的免疫细胞亚群功能异质性,并探讨靶向 STAT1 通路的新型治疗策略。

一、STAT1 在肿瘤免疫微环境的双重调控作用

1. 对 T 细胞的作用:STAT1 通过调控 IFN - I 和 IFN - γ 信号通路,增强 T 细胞的抗肿瘤活性。在 STAT1 缺失的肿瘤细胞中,IFN 相关基因表达下调,但 T 细胞向肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的趋化性显著增强,同时肿瘤生长受到抑制^[4]。有趣的是,STAT1 缺陷小鼠在接受 CRT/E7 疫苗治疗后,尽管肿瘤生长加速,但体内仍能维持较高的 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞及肿瘤特异性细胞毒性 T 细胞比例,表明 STAT1 在治疗诱导的 T 细胞免疫应答中具有关键作用^[5]。此外,STAT1 通过激活 JAK2 - STAT1 通路上调肿瘤细胞 PD - L1 表达,促进 T 细胞耗竭^[6,7]。其发生机制仍然未知或了解甚少,目前公认的机制包括转录激活、信号通路交互等调控 PD - L1 的表达,进而抑制 T 细胞功能并促进肿瘤免疫逃逸。然而,在 STAT1 缺陷的 CD8⁺ T 细胞中 PD - 1 表达降低,同时肿瘤相关巨噬细胞 (tumor - associated macrophages, TAMs) 的 M2 极化减少,揭示 STAT1 可能通过双重机制影响 T 细胞功能:一方面驱动耗竭,通过 JAK1 - STAT1 信号通路促进耗竭表型;另一方面通过重塑免疫微环境间接增强 T 细胞活性。有研究发现,JAK1 - STAT1 信号通路的激活不仅增强耗竭相关基因的表达,还促进肿瘤转移前微环境的形成,从而削弱 T 细胞的抗肿瘤功能^[8]。在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中,STAT1 与 STAT3 共同激活可诱导 CD8⁺ T 细胞和 FOXP3⁺ T 细胞的浸润,形成免疫抑制性微环境^[9]。STAT1 还通过抑制 STAT3 信号拮抗其促肿瘤功能,研究发现,STAT1 缺失导致 STAT3 过度活化,进一步抑制抗肿瘤免

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (82160569);内蒙古自治区科技计划项目 (2019GG083);大学生科技创新“英才培育”项目 (YCPY2025025)

作者单位:010080 呼和浩特,内蒙古医科大学基础医学院

通信作者:贾永峰,电子邮箱:yfjia@foxmail.com

疫^[9,10]。值得注意的是,STAT1 是 Th1 细胞分化的核心转录因子,通过介导 IFN- γ 信号促进 Th1 型免疫应答,从而增强 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性^[4,11]。在乳腺癌中,STAT1 通过调控 Th1 分化相关基因,抑制肿瘤进展并改善免疫微环境,也可能通过 PD-L1 上调或与 STAT3 协同促进免疫抑制,其具体效应取决于肿瘤类型、治疗干预及微环境中的细胞互作网络^[11]。

2. 对 NK 细胞的作用:STAT1 作为重要的转录因子,在 TME 中通过多种机制调控 NK 细胞的成熟、功能活性及免疫监视能力,对肿瘤免疫逃逸和免疫治疗具有重要影响。STAT1 α (全长型)和 STAT1 β (截短型)两种剪接异构体在 NK 细胞发育中发挥不同作用。STAT1 α 的表达对 NK 细胞的终末成熟至关重要,一方面 STAT1 α 对 NK 细胞本身发挥作用,其通过直接调控激活受体表达、代谢重编程及细胞因子应答,在 NK 细胞的抗肿瘤功能中发挥核心正向调控作用。然而,在慢性炎症或免疫抑制性微环境中,STAT1 α 的异常激活可能通过诱导耗竭相关通路产生抑制作用^[8,12];另一方面其对微环境其他细胞的 STAT1 α 依赖性信号也起到了一定的作用^[13]。其包含完整的 C 端转录激活结构域 (transactivation domain, TAD),能够形成同源二聚体并结合靶基因启动子,IFN- γ 等信号通路下游基因的转录。Huang 等^[12] 研究发现,STAT1 α 直接结合 NKG2D 启动子,调控其表达,从而增强 NK 细胞的细胞毒性。而 STAT1 β 在 NK 细胞发育中仅能维持基础功能,无法完全替代 STAT1 α 在效应功能分化、肿瘤免疫监视和微环境调控中的核心作用。因其 C 端截短缺乏 TAD,无法独立激活转录,但可与 STAT1 α 形成异源二聚体,竞争性抑制 STAT1 α 的转录活性^[13,14]。在黑色素瘤模型中,STAT1 β 无法介导 PD-L1 表达的抑制,而 STAT1 α 是必需的功能形式^[14]。值得注意的是,STAT1 激活可以提高细胞毒性相关分子在 NK 细胞中的表达,促进 IFN- γ 等促炎性细胞因子的分泌,从而直接杀伤肿瘤细胞或通过 TME 重塑增强免疫应答。同时,STAT1 的高表达还与 TME 中趋化因子 CXCL9、CCL5 的分泌相关,促进 NK 细胞向肿瘤部位的募集。并且 STAT1 的活化可减少 NK 细胞表面抑制性受体的表达,缓解 NK 细胞的功能耗竭^[15,16]。STAT1 还通过影响肿瘤细胞和免疫细胞的表型,间接调控 NK 细胞的活性。研究发现,在 HCC 中,STAT1 和 STAT3 的共激活与 TME 中 CD8⁺ T 细胞、Tregs 及 PD-L1 的表达相关,揭示 STAT1 可能通过协调多类

型免疫细胞的互作增强 NK 细胞的功能^[9,15]。其中 STAT3 在肿瘤细胞中的激活可抑制 HLA-I 类分子的表达,拮抗 STAT1 依赖的 NK 细胞激活信号,如 NKG2D-MICA/B 通路^[12,17,18]。同时,STAT3 通过上调肿瘤细胞分泌 IL-10、TGF- β 等抑制性因子,抑制 NK 细胞 STAT1 磷酸化,削弱其细胞毒性^[19,20]。在特定条件下,STAT1 与 STAT3 也可通过共享信号通路(如 IL-21R-STAT 通路)共同调节 NK 细胞功能。研究发现,IL-21 激活的 STAT3 可增强 CAR-NK 细胞存活和增殖,而 STAT1 则协同促进其 IFN- γ 分泌^[21,22]。类似地,STAT1 信号通过诱导 TME 中 DCs 的成熟,促进 DC-NK 细胞间的协同作用,从而增强抗肿瘤免疫应答^[15,23]。这些机制为开发基于 STAT1 的 NK 细胞免疫疗法提供了理论依据。

3. 对 TAMs 的作用:STAT1 对 TAMs 的功能调控中具有多重作用,涉及巨噬细胞极化、代谢重编程及免疫抑制微环境的形成。STAT1 是促进 M1 型巨噬细胞极化的关键因子。在 TME 中,STAT1 的激活通过 JAK1/STAT1 信号通路增强 IFN- γ 诱导的 M1 极化标志物 INOS、IL-12 的表达。肿瘤细胞可通过分泌 miR-21 抑制 STAT1 通路,阻断 M1 极化,转而促进 TAMs 向 M2 型,即促肿瘤表型分化^[24]。在肺癌中,STAT1 的激活还可通过 p53-STAT1 互作诱导肿瘤细胞凋亡,揭示其具有直接抗肿瘤效应^[25]。同时,STAT1 在 TAMs 的异常激活可能具有双重作用,一方面 STAT1 促进 M1 极化可增强抗肿瘤免疫;另一方面,TME 中持续的 STAT1 信号可能导致 TAMs 功能紊乱。Pan 等^[26] 研究发现,C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 通过 CD64-STAT1 通路上调 TAMs 的 PD-L1 表达,促进免疫检查点介导的免疫抑制。值得注意的是,STAT1 与 STAT3 的平衡至关重要,STAT3 的激活通常驱动 M2 极化,而 STAT1 的抑制可能削弱对肿瘤的抗肿瘤免疫应答。在滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 中,TAMs 中 STAT1 的高表达与患者的不良预后有显著的关系,揭示了其可作为独立预后标志物的作用^[27]。此外,STAT1 与 TLR4/CD14 通路协同调控 IL-6 和 PD-L1 的表达,并与 C-MAF 等 M2 相关转录因子形成动态平衡,影响 TAM 最终表型^[28,29]。在乳腺癌中,STAT1 还通过 VISTA (V-domain Ig suppressor of T cell activation) 对巨噬细胞极化进行调控,间接影响肿瘤进展^[30]。

STAT1 在 TAMs 中的作用具有高度依赖性,既可能通过促进 M1 极化增强抗肿瘤免疫,也可能因 TME

的信号干扰导致功能抑制或促肿瘤表型。TAMs 作为治疗靶点的潜力还需结合具体肿瘤类型及微环境特征进一步验证。

二、靶向 STAT1 潜在治疗策略

1. 以 T 细胞为靶点:STAT1 通过调控 Th1 细胞分化相关基因 T-bet,促进 CD4⁺ T 细胞向 Th1 表型极化,从而增强抗肿瘤免疫。并且 STAT1 缺陷导致 TME 中 Tregs 比例增加,从而靶向 STAT1 抑制 Treg 功能,恢复 CD8⁺ T 细胞活性。Fu 等^[6,31]研究发现,Foretinib 和抗 PD-1 抗体的新型联合治疗法增加 TME 中 CD8⁺ T 细胞比例,并抑制 M2 型 TAMs 极化,重塑免疫抑制微环境。值得注意的是,STAT1 敲除的肿瘤细胞可增强 T 细胞趋化因子 CXCL9/10 分泌,促进 CD8⁺ T 细胞向肿瘤浸润。同时,STAT1 缺失通过稳定 STAT1 和 IRF1 的 mRNA,增强 IFN- γ -STAT1-IRF1 信号轴,改善 T 细胞功能^[4,32]。重要的是,靶向 STAT1 的小分子递送系统设计可同时抑制 PD-L1 和 STAT1,目前正处于免疫治疗应用研究阶段^[33]。基于外泌体的 STAT1 靶向策略能选择性调节 TAMs 表型,诱导 CD8⁺ T 细胞适应性免疫应答^[34]。联合免疫检查点阻断,可重塑 T 细胞主导的免疫微环境,为克服肿瘤免疫耐受提供新方向。

2. 以 NK 细胞为靶点:STAT1 功能获得性(gain of function, GOF)突变可导致 NK 细胞终末成熟缺陷、细胞毒性及脱颗粒功能受损,并伴随 STAT1 磷酸化异常增强^[35,36]。体外实验表明,JAK 抑制剂 ruxolitinib 可显著降低 STAT1 磷酸化水平,恢复 NK 细胞成熟表型和细胞溶解功能,揭示靶向 JAK-STAT1 通路是逆转 NK 细胞功能障碍的有效策略^[35,37]。同时,STAT1 α 在 NK 细胞成熟中发挥非经典作用,其通过微环境中的 IFN- γ 信号间接调控 NK 细胞分化,而非直接依赖 NK 细胞内的 STAT1 表达。动物模型显示,STAT1 α 缺陷小鼠 NK 细胞成熟和效应功能受损,但可通过微环境信号 IFN- γ 部分补偿,揭示靶向微环境 STAT1 α 可能优化 NK 细胞抗肿瘤活性^[13]。值得注意的是,IL-2/IL-15 等细胞因子可激活 STAT1 和 STAT5 信号,但 STAT1 过度激活会抑制 STAT5 依赖性 NK 细胞增殖和 IFN- γ 分泌。外源性 IL-15/IL-15R α 复合物可部分恢复 STAT1 缺陷小鼠的 NK 细胞成熟,但需结合其他细胞因子 IL-2 以恢复其效应功能^[13]。此外,敲除 NK 细胞内负调控因子 NR4A1 可恢复 IFN- γ /STAT1/IRF1 信号通路,增强 NK 细胞杀伤功能,并提升 PD-1 抑制剂疗效^[38]。

并且 CAR-NK 细胞联合 STAT1 靶向干预可进一步优化其肿瘤归巢能力和持久性。

因此,STAT1 在 NK 细胞中具有双重角色,适度激活可增强细胞毒性和免疫监视,但过度或持续性激活会导致功能耗竭。未来还需结合单细胞技术解析 TME 中 STAT1 信号的异质性,以精准优化 NK 细胞疗法。

3. 以 TAMs 为靶点:研究表明,STAT1 激活可以提高 M1 标志物 INOS、IL-12 的表达,同时对 M2 相关基因 ARG-1、IL-10 进行抑制,从而对肿瘤免疫抑制微环境进行逆转^[34]。通过小分子化合物或纳米载体递送 STAT1 激活剂 IFN- γ ,可增强 TAMs 抗原递呈能力,促进促炎性细胞因子分泌。值得注意的是,SP140 等表观遗传阅读蛋白与 STAT1 协同作用,可重塑 TAMs 的转录程序,增强其对免疫检查点抑制剂的敏感度^[39]。基于 STAT1 信号设计的纳米颗粒可特异性靶向 TAMs,通过递送 STAT1 激动剂或 siRNA,实现 M2 向 M1 表型重编程。然而,TAMs 的高度异质性导致 STAT1 靶向治疗面临双重挑战:一方面需克服 TME 中的 STAT3/STAT6 等拮抗信号通路;另一方面需解决药物递送系统对 TAMs 亚群的选择性问题。近年来研究表明,通过单细胞测序鉴定 STAT1 敏感型 TAMs 亚群,如高表达 AXL-STAT3 的 TAMs,以提高靶向精准度^[40,41]。临床前模型显示,STAT1 激活与 PD-1/CTLA-4 抑制剂联用可显著增强 CD8⁺ T 细胞浸润,而 STAT1-TAMs 靶向治疗与放疗联合可逆转胶质瘤等肿瘤的免疫耐受^[42,43]。此外,靶向 TAMs 中 STAT1-OPN-IL-17A 轴的新策略正在头颈癌等实体瘤中验证^[44,45]。因此,通过靶向 STAT1 重塑 TAMs 功能,有望为逆转免疫抑制微环境提供创新治疗方式。

三、靶向 STAT1 的治疗困境

作为免疫调节的重要转录因子,STAT1 的异常激活可能破坏免疫稳定性和自身平衡状态,并引起自身免疫反应。有研究报道,STAT1 GOF 突变可引起早发难治性免疫失调疾病,并且可引起多种自身免疫性多器官组织损伤^[46,47]。肿瘤治疗时可能出现上调或下调 STAT1 干扰正常免疫细胞的信号转导,从而引发系统性自身免疫反应的发生。目前临床上需要更精确地进行靶点选择或者针对局部病灶使用局部药物以规避整个机体带来的不良反应。同时,不同种类的肿瘤对 STAT1 的调控呈现显著异质性。既往研究发现,在 HCC 及肺癌中高表达 STAT1 均提示伴随

CD8⁺T 细胞浸润、PD-L1 表达增加及免疫激活,预示潜在的免疫敏感度^[9,48];但在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)中发现高表达 STAT1 与 ATM 低表达相关,可能抑制抗肿瘤免疫反应^[49]。而针对肿瘤类型依赖性,还需有特殊分子背景的患者才能精准地应用靶向 STAT1 的治疗手段。并且 STAT 家族分子功能间存在交叉代偿。

研究发现,STAT3 代偿性激活,通过上调 JAK1/2-STAT3 通路抑制 STAT1 可能促使肿瘤细胞存活并诱导 PD-L1 表达以减弱单药作用效果^[50,51];而 STAT5 协同作用体现在骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN)上,JAK2 突变通过 STAT3 及 STAT5 共同驱动 PD-L1 上调,尽管 STAT5 激活较弱但仍可能部分抵消 STAT1 靶向治疗效应^[50,52]。而在前列腺癌中,STAT1、STAT3 以及 STAT5 共同参与化疗耐药及转移,单独靶向治疗易发生代偿性信号通路激活而出现靶向无效情况^[52]。

此外,靶向 STAT1 和 PD-L1 抗体联合治疗可通过多条途径增强抗肿瘤免疫反应。研究发现,STAT1 抑制可上调 PD-L1 表达,如通过 JAK/STAT3 通路,而 PD-L1 抗体阻断免疫检查点,重新激活 T 细胞^[51,53]。在 STAT1 低表达的肿瘤中,STAT3/STAT5 驱动的 PD-L1 上调可能导致 PD-L1/PD-L1 抑制剂耐药,联合 STAT1 激动剂或 STAT3 抑制剂可能逆转耐药^[51,54]。因此,联合治疗的疗效受 TIME 异质性影响,且需平衡免疫激活与自身免疫风险,过度激活 STAT1 可能加重免疫相关不良反应。

目前靶向 STAT1 的治疗药物开发面临多重挑战与策略优化需求。其中 STAT1 抑制剂如小分子 LLI 和单克隆抗体,虽已进入研究阶段,但其临床前研究显示存在选择性不足问题。在临床前选择性差,可能干扰 STAT1 正常免疫功能,而在早期临床存在全身性抑制引发自身免疫风险^[46,55]。另一方面 STAT1 激动剂如 IFN 类,在临床阶段会过度激活导致慢性炎症或自身免疫反应^[47]。针对 TME 联合用药,PD-L1 抑制剂帕博利珠单抗可通过阻断肿瘤细胞或免疫细胞间的 PD-L1 通路发挥作用,但仍需解决 STAT3/STAT5 代偿性激活,优化给药时间以减少免疫过度激活风险。

因此,针对 STAT1 靶向治疗,难以兼顾不影响 STAT1 正常生物学功能的同时避免发生自身免疫反应;也难以协同 STAT1、STAT3 和 STAT5 平衡治疗,发挥其免疫调节活性的同时避免出现毒性反

应;以及亟需预测 STAT1 靶向治疗有效性的标志物。

STAT1 作为重要的细胞信号分子,在免疫应答的调节、肿瘤的发生、发展及临床治疗等过程中都起到关键作用。正常细胞中的 STAT1 在促进细胞凋亡、抑制细胞增殖、刺激免疫应答、调节细胞分化等方面具有多种重要的生物学功能,已有大量证据揭示,激活 STAT1 在对肿瘤细胞发挥抑癌作用。但也有实验和临床观察结果显示,STAT1 在特定条件下具有一定促肿瘤作用。尽管 STAT1 靶向治疗有着广阔的发展前景,但 STAT1 的抗肿瘤免疫的两面性作用还需进一步探讨。深入研究 STAT1 的结构和功能及 STAT1 调节机制,将有助于加深理解对 STAT1 在疾病发生和发展过程中的作用,为相关疾病的治疗提供新的思路和方法。

利益冲突声明: 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 Ihle JN. The stat family in cytokine signaling[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13(2): 211-217
- 2 O'Shea JJ, Gadina M, Schreiber RD. Cytokine signaling in 2002: New surprises in the JAK/STAT pathway[J]. *Cell*, 2002, 109 Suppl: S121-131
- 3 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674
- 4 Knitz MW, Darragh LB, Bickett TE, et al. Loss of cancer cell stat1 improves response to radiation therapy and promotes T cell activation in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(5): 1049-1061
- 5 Lim L, Hu MH, Fan D, et al. Stat1-deficient HPV e6/e7-associated cancers maintain host immunocompetency against therapeutic intervention[J]. *Vaccines (Basel)*, 2024, 12(4): 430
- 6 Fu Y, Peng Y, Zhao S, et al. Combination foretinib and anti-PD-L1 antibody immunotherapy for colorectal carcinoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 689727
- 7 Feng PH, Wang X, Ferrall L, et al. Control of tumors by antigen-specific CD8⁺ T cells through pdll-targeted delivery of antigenic peptide[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 9054569
- 8 Han N, Zhou D, Ruan M, et al. Cancer cell-derived extracellular vesicles drive pre-metastatic niche formation of lymph node via IFN-GR1/JAK1/STAT1-activated-PD-L1 expression on frcs in head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*, 2023, 145: 106524
- 9 Ploeger C, Schreck J, Huth T, et al. STAT1 and STAT3 exhibit a crosstalk and are associated with increased inflammation in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5): 1154
- 10 Hashimoto S, Hashimoto A, Muromoto R, et al. Central roles of STAT3-mediated signals in onset and development of cancers: tumorigenesis and immunosurveillance [J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2618
- 11 Banik S, Rakshit S, Sarkar K. The role of stat1 in T helper cell dif-

- ferentiation during breast cancer progression [J]. *J Breast Cancer*, 2021, 24(3): 253–265
- 12 Huang X, Mo Q, Fu T, *et al.* Stat1 is associated with nk cell dysfunction by downregulating nkg2d transcription in chronic HBV – infected patients [J]. *Immunobiology*, 2022, 227(6): 152272
- 13 Meissl K, Simonovic' N, Amenitsch L, *et al.* Stat1 isoforms differentially regulate NK cell maturation and anti – tumor activity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2189
- 14 Biswas B, Guemiri R, Cadix M, *et al.* Differential effects on the translation of immune – related alternatively polyadenylated mRNAs in melanoma and T cells by EIF4a inhibition [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5): 1177
- 15 Chen R, Feng C, Chen L, *et al.* Single – cell rna sequencing indicates cordycepin remodels the tumor immune microenvironment to enhance tigit blockade's anti – tumor effect in colon cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 126: 111268
- 16 C6zar B, Greppi M, Carpentier S, *et al.* Tumor – infiltrating natural killer cells [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(1): 34–44
- 17 Pan Z, Qian Y, Wang Y, *et al.* Stat3 inhibition prevents adaptive resistance and augments nk cell cytotoxicity to kras(g12c) inhibitors in nonsmall cell lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2025, 116(5): 1375–1391
- 18 Wang W, Lopez McDonald MC, Kim C, *et al.* The complementary roles of STAT3 and stat1 in cancer biology: insights into tumor pathogenesis and therapeutic strategies [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1265818
- 19 Sabag B, Levy M, Kivelevitz J, *et al.* Actin retrograde flow regulated by the wiskott – aldrich syndrome protein drives the natural killer cell response [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15): 3756
- 20 Chen W, Xie Y, Li F, *et al.* Ebv + B cell – derived exosomes promote ebv – associated T/NK – cell lymphoproliferative disease immune evasion by STAT3/IL – 10/PD – L1 pathway [J]. *Immunol Res*, 2024, 72(6): 1327–1336
- 21 Ren Y, Xue M, Hui X, *et al.* Chimeric cytokine receptor TGF – β RII/IL – 21r improves car – NK cell function by reversing the immunosuppressive tumor microenvironment of gastric cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 212: 107637
- 22 Chang Y, Jin G, Luo W, *et al.* Engineered human pluripotent stem cell – derived natural killer cells with PD – L1 responsive immunological memory for enhanced immunotherapeutic efficacy [J]. *Bioact Mater*, 2023, 27: 168–180
- 23 Russo E, Laffranchi M, Tomaipitnca L, *et al.* NK cell anti – tumor surveillance in a myeloid cell – shaped environment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 787116
- 24 Xi J, Huang Q, Wang L, *et al.* MiR – 21 depletion in macrophages promotes tumoricidal polarization and enhances pd – 1 immunotherapy [J]. *Oncogene*, 2018, 37(23): 3151–3165
- 25 Hsiao YJ, Hsieh MS, Chang GC, *et al.* Tp53 determines the spatial dynamics of M1/M2 tumor – associated macrophages and M1 – driven tumoricidal effects [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 38
- 26 Pan C, Fujiwara Y, Yano H, *et al.* The contribution of the crp/cd64 axis to renal cancer progression by inducing protumor activation of tumor – associated macrophages [J]. *Clin Transl Immunology*, 2024, 13(11): e70013
- 27 Alvaro T, Lejeune M, Camacho FI, *et al.* The presence of stat1 – positive tumor – associated macrophages and their relation to outcome in patients with follicular lymphoma [J]. *Haematologica*, 2006, 91(12): 1605–1612
- 28 Matsusaka K, Fujiwara Y, Pan C, *et al.* A(1) – acid glycoprotein enhances the immunosuppressive and protumor functions of tumor – associated macrophages [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(17): 4545–4559
- 29 Shikanai S, Yamada N, Yanagawa N, *et al.* Prognostic impact of tumor – associated macrophage – related markers in patients with adenocarcinoma of the lung [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(12): 7527–7537
- 30 Jin S, Liu W, He X, *et al.* Vista deficiency exerts anti – tumor effects in breast cancer through regulating macrophage polarization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 136: 112365
- 31 Sasidharan Nair V, Toor SM, Ali BR, *et al.* Dual inhibition of STAT1 and STAT3 activation downregulates expression of PD – L1 in human breast cancer cells [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(6): 547–557
- 32 Wang L, Hui H, Agrawal K, *et al.* M(6) a rna methyltransferases mettl3/14 regulate immune responses to anti – PD – 1 therapy [J]. *Embo J*, 2020, 39(20): e104514
- 33 Bastaki S, Aravindhan S, Ahmadpour Saheb N, *et al.* Codelivery of STAT3 and PD – L1 sirna by hyaluronate – tat trimethyl/thiolated chitosan nanoparticles suppresses cancer progression in tumor – bearing mice [J]. *Life Sci*, 2021, 266: 118847
- 34 Kamerkar S, Leng C, Burenkova O, *et al.* Exosome – mediated genetic reprogramming of tumor – associated macrophages by exosome – stat6 leads to potent monotherapy antitumor activity [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(7): eabj7002
- 35 Vargas – Hern6ndez A, Mace EM, Zimmerman O, *et al.* Ruxolitinib partially reverses functional natural killer cell deficiency in patients with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain – of – function mutations [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(6): 2142–2155, e2145
- 36 Tabellini G, Vairo D, Scomodoni O, *et al.* Impaired natural killer cell functions in patients with signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain – of – function mutations [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(2): 553–564, e554
- 37 Howe MK, Dowdell K, Kuehn HS, *et al.* Patients with natural killer (NK) cell chronic active Epstein – Barr virus have immature nk cells and hyperactivation of pi3k/akt/mTOR and stat1 pathways [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(7): 1170–1179
- 38 Yu W, He J, Wang F, *et al.* Nr4a1 mediates nk – cell dysfunction in hepatocellular carcinoma via the IFN – γ /p – STAT1/IRF1 pathway [J]. *Immunology*, 2023, 169(1): 69–82
- 39 Tanagala KKK, Morin – Baxter J, Carvajal R, *et al.* SP140 inhibits STAT1 signaling, induces IFN – γ in tumor – associated macrophages, and is a predictive biomarker of immunotherapy response [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(12): e005088
- 40 Masetti M, Carriero R, Portale F, *et al.* Lipid – loaded tumor – associated macrophages sustain tumor growth and invasiveness in prostate cancer [J]. *J Exp Med*, 2022, 219(2): e20210564

- (1): 285 - 295
- 26 Do - Thi VA, Park SM, Park SM, *et al.* IL9 polarizes macrophages to M1 and induces the infiltration of antitumor immune cells via MIP - 1 and CXCR3 chemokines [J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(1): 80 - 96
- 27 Li F, Gao C, Huang Y, *et al.* Unraveling the breast cancer tumor microenvironment; crucial factors influencing natural killer cell function and therapeutic strategies [J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(6): 2606 - 2628
- 28 Brownlie D, Doughty - Shenton D, Yh Soong D, *et al.* Metastasis - associated macrophages constrain antitumor capability of natural killer cells in the metastatic site at least partially by membrane bound transforming growth factor β [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001740
- 29 Zhao Y, Sun J, Li Y, *et al.* Tryptophan 2, 3 - dioxygenase 2 controls M2 macrophages polarization to promote esophageal squamous cell carcinoma progression via AKT/GSK3 β /IL - 8 signaling pathway [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2835 - 2849
- 30 Xue P, Fu J, Zhou Y. The aryl hydrocarbon receptor and tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 286
- 31 Shimasaki N, Jain A, Campana D. NK cells for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 200 - 218
- 32 Cui JX, Xu XH, He T, *et al.* L - kynurenine induces NK cell loss in gastric cancer microenvironment via promoting ferroptosis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 52
- 33 Ayuso JM, Farooqui M, Virumbrales - Muñoz M, *et al.* Author Correction: microphysiological model reveals the promise of memory - like natural killer cell immunotherapy for HIV \pm cancer [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7292
- 34 Niu Z, Wu J, Zhao Q, *et al.* CAR - based immunotherapy for breast cancer: peculiarities, ongoing investigations, and future strategies [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1385571
- 35 He C, Wang D, Shukla SK, *et al.* Vitamin B6 Competition in the tumor microenvironment hampers antitumor functions of NK cells [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(1): 176 - 193
- 36 Gong X, Zheng C, Cai Y, *et al.* Adenosine - modulating synthetic high - density lipoprotein for chemoimmunotherapy of triple - negative breast cancer [J]. *J Control Release*, 2024, 367: 637 - 648
- 37 Opitz CA, Somarrivas Patterson LF, Mohapatra SR, *et al.* The therapeutic potential of targeting tryptophan catabolism in cancer [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(1): 30 - 44

(收稿日期: 2025 - 09 - 29)

(修回日期: 2025 - 10 - 15)

(上接第 23 页)

- 41 Hung CN, Chen M, DeArmond DT, *et al.* AXL - initiated paracrine activation of STAT3 enhances mesenchymal and vasculogenic supportive features of tumor - associated macrophages [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(9): 113067
- 42 Zhang L, Jiang Y, Zhang G, *et al.* The diversity and dynamics of tumor - associated macrophages in recurrent glioblastoma [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1238233
- 43 Zhai K, Huang Z, Huang Q, *et al.* Pharmacological inhibition of bace1 suppresses glioblastoma growth by stimulating macrophage phagocytosis of tumor cells [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(11): 1136 - 1151
- 44 Zhao L, Wang Z, Tan Y, *et al.* LL - 17a/CEBP β /OPN/LYVE - 1 axis inhibits anti - tumor immunity by promoting tumor - associated tissue - resident macrophages [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(12): 115039
- 45 Chen K, Li X, Dong S, *et al.* Modulating tumor - associated macrophages through csf1r inhibition: a potential therapeutic strategy for hnsec [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 27
- 46 Wang W, Liu L, Hui X, *et al.* Efficacy of tocilizumab therapy in a patient with severe pancytopenia associated with a STAT3 gain - of - function mutation [J]. *BMC Immunol*, 2021, 22(1): 19
- 47 Valerio - Gómez V, Pérez - Blanco U, Velázquez - Sámano G, *et al.* Chronic mucocutaneous candidiasis, mycobacterial infections and rosacea in a mexican adult with stat1 gain of function [J]. *Biomedica*, 2024, 44: 22 - 30
- 48 He Z, Zhang X, Wang S, *et al.* The predictive value of prognosis and therapeutic response for stat family in pancreatic cancer [J]. *Heliyon*, 2023, 9(5): e16150
- 49 Song YM, Qian XL, Xia XQ, *et al.* STAT3 and PD - L1 are negatively correlated with atm and have impact on the prognosis of triple - negative breast cancer patients with low atm expression [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 196(1): 45 - 56
- 50 Guru SA, Sumi MP, Mir R, *et al.* Ectopic PD - L1 expression in JAK2 (v617f) myeloproliferative neoplasm patients is mediated via increased activation of stat3 and stat5 [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(4): 1099 - 1111
- 51 Han Y, Zhang Y, Tian Y, *et al.* The interaction of the ifn γ /jak/stat1 and jak/stat3 signalling pathways in egfr - mutated lung adenocarcinoma cells [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 9016296
- 52 Ebersbach C, Beier AK, Thomas C, *et al.* Impact of stat proteins in tumor progress and therapy resistance in advanced and metastasized prostate cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4854
- 53 Chen M, Wang S. Preclinical development and clinical studies of targeted JAK/STAT combined anti - PD - L1/PD - L1 therapy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111717
- 54 Zhou J, Wan F, Wang L, *et al.* Stat4 facilitates PD - L1 level via IL - 12r/JAK2/STAT3 axis and predicts immunotherapy response in breast cancer [J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(6): e464
- 55 Shiah JV, Grandis JR, Johnson DE. Targeting STAT3 with proteolysis targeting chimeras and next - generation antisense oligonucleotides [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(2): 219 - 228

(收稿日期: 2025 - 04 - 30)

(修回日期: 2025 - 05 - 31)