

# 信号转导与转录激活因子 4 的生物学行为及其在动脉粥样硬化形成中的作用

汪若晨, 杨向东 综述, 葛均波 审校  
(复旦大学附属中山医院心内科, 上海市 200032)

[关键词] 信号转导与转录激活因子 4; 分子结构; 信号传导; 细胞分化; 炎症反应; 动脉粥样硬化

[摘要] 信号转导与转录激活因子 4 是信号转导与转录激活因子蛋白家族中的一员, 它们是一类有着共同结构特点的转录因子蛋白。作为细胞内信号传导分子, 信号转导与转录激活因子 4 参与了机体各类生理和病理过程, 包括细胞分化、炎症反应等。近来有研究结果提示, 信号转导与转录激活因子 4 也通过影响固有和获得性免疫反应、平滑肌细胞分布等参与到动脉粥样硬化的进程中, 因而, 研究信号转导与转录激活因子 4 在免疫细胞分化和炎症反应中的作用和分子机制可以为阐明动脉粥样硬化的发生机制提供新的思路。

[中图分类号] R34

[文献标识码] A

## The Biological Behaviors of Signal Transducer and Activator of Transcription 4 and Its Role in the Process of Atherogenesis

WANG Ruo-Chen, YANG Xiang-Dong, and GE Jun-Bo

(Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China)

[KEY WORDS] Signal Transducer and Activator of Transcription 4; Molecular Structure; Signal Transduction; Cellular Differentiation; Inflammation; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) is one of the signal transducer and activator of transcription (STAT) protein family which share common structural features. As an intracellular signal transducer, STAT4 involves in cellular differentiation, inflammation and other physiological or pathological process. Some recent studies suggest that STAT4 influence innate and adaptive immunity as well as the distribution of arterial smooth muscle cells in the process of atherogenesis. Therefore, extensive researches are necessary in revealing underlying mechanisms of STAT4's role in the process of atherogenesis.

信号转导与转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 分子家族是一类有着共同结构特点的转录因子蛋白家族, 目前已经被证实的 STAT 家族成员有 7 个, 分别是 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6; STAT 分子与它们上游的 Janus 蛋白激酶 (Janus Kinase, JAK) 组成的信号通路已经被发现在包括细胞分化、炎症反应等多种生理病理过程中都有着不可替代的作用<sup>[1-2]</sup>。本文主要总结近期 STAT4 的分子结构

和生理功能研究进展及我们分析建立的载脂蛋白 E 和 STAT4 双基因敲除 (ApoE/STAT4 double knock out, ApoE/STAT4 DKO) 小鼠而获得的一些新发现。

### 1 信号转导与转录激活因子 4 的分子结构

STAT 蛋白家族在结构上高度保守, STAT4 和 STAT 家族中其他的分子相同, 有一个 N 基末端的

[收稿日期] 2014-12-03

[修回日期] 2015-02-10

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81230007, 81370402, 91439121) 和教育部博士点导师基金资助 (20130071110042)

[作者简介] 汪若晨, 博士研究生, 研究方向为树突状细胞分化与动脉粥样硬化发生, E-mail 为 08301010215@fudan.edu.cn。杨向东, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为免疫细胞分化与动脉粥样硬化性心血管病发生, E-mail 为 yang.xiangdong@zs-hospital.sh.cn。通讯作者葛均波, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化性心血管病发生与防治研究, E-mail 为 ge.junbo@zs-hospital.sh.cn。

STAT 二聚化结构域、一个 DNA 结合域、一个 Src 同源结构域 (SH2) 和一个 C 基末端的反式激活结构域<sup>[3]</sup>。但现有研究发现 STAT 还有另外一种缺乏 C 基末端的结构形式,被认为是 STAT 的一种顿挫形式 (truncated form)。因此,全长的 STAT4 命名为 STAT4 $\alpha$ , STAT4 $\beta$  则是其顿挫形式。过去 STATs  $\beta$  被认为是一个无功能或只是负性等位基因产生的结构,但是最近有研究提示  $\beta$  结构形式也可能具有基因调节功能,且其功能与  $\alpha$  型重叠或者相异<sup>[4]</sup>。

STAT 家族中的 STAT1、3、4、5 在其 C 基末端存在一个共同的酪氨酸磷酸化位点,它的磷酸化对激活 STAT 家族的转录活性和下游基因的表达是十分重要的<sup>[3]</sup>。通常认为,上游细胞因子刺激之后,STAT 分子的保守 C 末端酪氨酸残基磷酸化,形成激活的 STAT 二聚体形式<sup>[3]</sup>,因而酪氨酸的磷酸化对 STAT 分子的转录活性尤为重要。然而也有越来越多的研究发现,未被细胞因子激活和磷酸化的 STAT 分子依然可以在体内形成二聚体<sup>[5]</sup>,即非磷酸化的 STAT 二聚体,它的形成依赖其 N 基末端结构和 SH2 的完整性,并可能在核内沉积参与调节相关基因的转录<sup>[6]</sup>。

## 2 信号转导与转录激活因子 4 相关信号传导通路

STAT4 上游调控最为公认的信号分子是白细胞介素 12 (interleukin-12, IL-12)。IL-12 由两个亚单位 p35 和 p40 组成<sup>[7-8]</sup>;中性粒细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞 (dendritic cell, DC) 等多种细胞均可以分泌 IL-12,但主要由后两者分泌<sup>[7]</sup>。在免疫反应中,微生物可以通过 Toll 样受体介导的信号通路在固有免疫应答中引起非 T 细胞依赖的 IL-12 分泌<sup>[9]</sup>;在抗原呈递中,IL-12 也可以通过 T 细胞依赖的途径增加分泌<sup>[9-10]</sup>。

IL-12 可以通过 IL-12 受体  $\beta 1/\beta 2$  (IL-12R  $\beta 1/\beta 2$ ) 激活 JAK2 以及下游的 STAT 家族从而调控 DNA 的转录,影响相应基因的表达。JAK2 受 IL-12R 激活后,位于细胞质内的末梢募集 STAT4 二聚体并磷酸化,磷酸化的 STAT4 二聚体转化为激活形式进入细胞核内激活相应基因的转录<sup>[3]</sup>。除了完整的 JAK2/STAT4 通路外,其他 IL-12 下游的信号通路对于信号传导达到最大效应也是至关重要的。IL-12 诱导激活的 MAPK 激酶 3、6/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK Kinase/ p38 mitogen activated protein kinase, MKK/p38 MAPK) 信号通路和 STAT4 磷酸化为干扰素 IFN-

$\gamma$  产生所必需。其他可能参与 IL-12 受体转导的信号途径还有磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 B (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K/ Akt) 信号通路、鞘氨醇激酶 2 (SPHK2) 激活途径和核转录因子 ((Nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 途径,不过这些途径都尚需进一步的研究验证<sup>[11]</sup>。

STAT4 接受 IL-12 的刺激信号后,可以进入细胞核中激活 DNA 的转录,上调  $\gamma$  干扰素 (interferon-gamma, IFN- $\gamma$ ) 的表达和分泌<sup>[12-13]</sup>。IFN- $\gamma$  能够增强细胞免疫,尤其是增强细胞对胞外抗原的免疫强度<sup>[13]</sup>。IL-12/JAK2/STAT4 被认为是调控 Th1 辅助淋巴细胞 (T-helper cell) 分化中最重要的信号通路。Th1 细胞在受高剂量抗原的刺激后能分泌 IL-10,而这一激活过程也被证明依赖于 IL-12/JAK2/STAT4 信号通路和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)/MAPK 通路<sup>[14]</sup>。除 IL-12 外,白细胞介素家族中的 IL-23、IL-27、IL-2、IL-15 及 IL-21 也被证明可以激活 STAT4,不过激活力度比 IL-12 弱得多<sup>[15-16]</sup>。此外,1 型 IFN 也可以激活 STAT4,并促下游的 IFN- $\gamma$  分泌<sup>[17]</sup>。另一个关于树突状细胞内信号网络的研究表明,在一型 IFN 的刺激下,不成熟树突状细胞将主要激活 STAT1 通路,而成熟树突状细胞激活 STAT4 通路<sup>[18]</sup>。

对 IL-12/JAK2/STAT4 信号通路起负性调节作用的分子有细胞因子信号转导抑制蛋白 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 家族和 STAT 激活抑制蛋白 (protein inhibitor of activated stat, PIAS) 家族等,目前研究较多的是 SOCS 家族。SOCS-1 对于 IFN- $\gamma$  和 IL-12 均有抑制作用<sup>[19]</sup>, SOCS-3 可以阻止 STAT4 结合到 IL-12R $\beta 2$  亚单位上从而影响 IL-12 介导的 IFN- $\gamma$  的产生<sup>[20]</sup>。此外,SOCS-3 被发现主要分布在 Th2 辅助淋巴细胞中,由此可推测其可能还参与调控 T 细胞的分化<sup>[21]</sup>。

## 3 信号转导与转录激活因子 4 诱导免疫细胞的分化

研究发现 STAT4 在各器官组织的细胞中表达广泛,高表达 STAT4 的细胞主要分布在髓内免疫组织、甲状腺和睾丸<sup>[11]</sup>。目前研究较为深入的是 STAT4 在 T 淋巴细胞内的功能,尤其是在 IL-12 介导的 IFN- $\gamma$  分泌中的作用<sup>[22]</sup>。STAT4 在未受抗原刺激的 T 细胞中表达很低,但是在 TCR 刺激后其表达显著上调<sup>[23]</sup>。STAT4 在 Th1 和 Th2 细胞中均有表达,但主要的是在 Th1 细胞中表达;STAT4 参与调

控 Th1 细胞的分化,这一过程由包括 IL-12 在内的多种上游信号通路调控<sup>[24-25]</sup>。STAT4 缺失的 T 细胞无法支持 IL-12 依赖的 Th1 分化和 IFN- $\gamma$  的分泌,而这一作用有可能是通过 p38 通路介导的<sup>[26]</sup>。STAT4 基因敲除的小鼠除 IL-12 反应受损外,还有更多 T 辅助淋巴细胞向 Th2 方向分化,提示 STAT4 在 Th1/Th2 淋巴细胞分化中扮演着至关重要的角色<sup>[27]</sup>。一项关于在抗病毒反应中 STAT4 调节 Th1/Th2 淋巴细胞分化作用的研究结果提示,对于可复制的抗原,如嗜肝病毒,机体能够在缺乏 STAT4 的情况下促进 IFN- $\gamma$  产生并激活 Th2 淋巴细胞免疫,而对不可复制抗原,如单体蛋白抗原,免疫反应则更依赖完整的 STAT4 信号通路<sup>[28]</sup>。而 STAT4 除了影响广为人知的 T 辅助细胞平衡外,另有一项研究表明 STAT4 能通过抑制 Foxp3 + 的调节性 T 细胞反应,促进自身免疫疾病的发生<sup>[29]</sup>。

因为 STAT4 在 T 淋巴细胞研究领域受到广泛关注,可能导致其在其它免疫细胞,如单核巨噬细胞和树突状细胞等抗原递呈细胞中的作用经常被忽略。近来越来越多的研究表明,STAT4 在单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞中也有表达,也参加调控抗原呈递细胞的 IFN- $\gamma$  分泌<sup>[12]</sup>。在人成熟树突状细胞中,STAT4 受 1 型 IFN——而不是其最常见的上游信号分子 IL-12——激活,这一过程主要受 NF- $\kappa$ B 的激活调控<sup>[30]</sup>。最新的研究还发现,在髓系抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)的发育中,STAT/IRF-8 信号通路也可能扮演着重要的角色<sup>[31]</sup>。我们近期的研究发现,STAT4 基因缺失小鼠,CD11b + Gr-1 + MDSC 在骨髓、脾脏和外周血的表达较对照野生型小鼠明显增多,提示 STAT4 信号与 MDSC 的增殖和动员有关。

#### 4 信号转导与转录激活因子 4 与炎症反应

STAT4 基因敲除对小鼠的成活率和生殖率没有明显的影响,而且它们免疫细胞的表型与缺乏 IL-12 以及 IL-12R 亚单位的小鼠相似<sup>[27]</sup>,即 STAT4 基因敲除小鼠同样存在 Th1 细胞分化、IFN- $\gamma$  分泌以及细胞免疫的障碍。而对于 STAT4、STAT6(普遍认为 STAT6 可促进 Th2 分化,分泌 IL-4,拮抗 STAT4 的作用)双基因敲除的小鼠,有研究表明其仍有残存的 Th1 反应<sup>[32]</sup>。

正因为 STAT4 缺失会导致 Th1 分化、IFN- $\gamma$  分泌以及细胞免疫的障碍,在感染性炎症模型中,STAT4 缺陷小鼠会对一系列病原易感,如 Mycobac-

teriumtuberculosis、Babesia、Leishmania major 等<sup>[33-35]</sup>。但是需要注意的是,对于不同的疾病模型,STAT4 缺陷带来的影响并不一样。如在感染性腹膜炎模型中,STAT4 的缺失能降低肝脏炎症、阻碍脓肿形成并改善生存状况<sup>[36-37]</sup>;而在另一个脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)介导的、非传染性脓毒性败血症模型中,STAT4 的缺失反而导致死亡率的上升<sup>[38]</sup>。相关研究还发现,对于淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(lymphocyticchoriomeningitis virus, LCMV)的暴露会提高动物 LPS 致死的敏感性,这一过程也被证明是通过一型 IFN 激活 STAT4 产生 IFN- $\gamma$  所致<sup>[39]</sup>。

而在自身免疫性炎症当中,STAT4 缺陷小鼠对于 Th1 细胞介导的自身免疫性疾病普遍有抵抗力,如:糖尿病、心肌炎以及重症肌无力等<sup>[40-42]</sup>。不过,在一个新西兰混合背景小鼠的狼疮模型中,STAT4 缺陷小鼠却有着更高的肾炎发生率和死亡率<sup>[43]</sup>。STAT4 的缺失可以促进 Th2 的分化,这预示可能加重变应反应;然而一个在动物哮喘模型中,STAT4 缺陷小鼠却表现出气道反应性和嗜酸性粒细胞聚集的显著减少<sup>[44]</sup>。

以上研究提示,由于 STAT4 相关的上游信号分子通路、下游细胞因子和表达细胞都具有多样性和复杂性,所以它在不同的疾病模型中完全可能扮演着促炎或抗炎的不同的作用,而其中相关分子机制还有待研究。

#### 5 信号转导与转录激活因子 4 与动脉粥样硬化性心脏病

JAK/STAT 信号通路在急性心肌梗死、缺血预适应和心肌梗死后心室重塑等心血管疾病发生中均有重要作用<sup>[45-47]</sup>,不过大多数研究集中在 JAK1/STAT3 这一信号通路,相比之下,JAK2/STAT4 信号通路在心脏病领域内的研究证据比较缺乏。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一个慢性炎症性疾病,一般认为其发展进程被 Th1 淋巴细胞促进,被 Th2 细胞抑制<sup>[48-50]</sup>。Xiang 等<sup>[51]</sup>的实验发现,抑制性寡脱氧核苷酸(ODNs)可以通过调节 Th1/Th2 平衡,使 IFN- $\gamma$  诱导的 Th1 细胞比例亦显著减少,并在载脂蛋白 E(ApoE)基因缺陷小鼠体内抑制动脉粥样硬化血管病变的发展;同时,检测到 ODN 可以下调趋化因子 MCP-1、粘附分子 VCAM-1 以及 STAT1 和 STAT4 的表达。此外,Charlene 等<sup>[52]</sup>的实验发现 STAT4 与 As 中动脉平滑肌细胞的增殖有着密切关系,STAT4 在 As 易感平滑肌细胞中的表达较

在不易感平滑肌细胞的表达升高 10 倍。这些研究结果提示 STAT4 介导的信号通路可能在 As 的发生发展进程中起调控作用,但是其对 As 病变的影响还缺乏直接的证据。

我们实验室近期构建了 ApoE 基因和 STAT4 基因双敲除小鼠 (ApoE/STAT4 DKO), 目的是想在 ApoE KO 小鼠的异常血脂代谢的基础条件下, 结合 STAT4 缺失引起的髓系细胞反应增强, 研究 STAT4 信号缺失对 As 血管斑块发展的影响。我们的初步实验结果显示, ApoE/STAT4 DKO 小鼠较对照组 ApoE KO 小鼠更易发展大血管的 As 病变, 而且病理检查显示其斑块脂质核心明显增大, 纤维帽变薄。更让我们惊奇的是, 研究发现 STAT4 KO 可以显著促进 CD11b + Ly6Chigh M1 型巨噬细胞和 CD11b + Gr-1 + MDSC (也称作不成熟髓系细胞, Immature myeloid cells, IMC) 的动员和分化 (待发表数据)。但 STAT4 信号在 MDSC/IMC 细胞的下游靶分子尚在鉴定和研究中。

综上所述, 结合我们和其它研究小组的实验结果, 提示 STAT4 信号通路对 As 发展的影响, 并不仅仅是通过调控 Th1/Th2 反应, 而是与固有免疫和获得性免疫都有密切的关联。可见阐明 STAT4 在这过程中的相关分子机制, 能为动脉粥样硬化性心脏病的发病机制研究和诊治提供新的思路, 具有重要的意义。

#### [参考文献]

- [1] Darnell JE Jr, Kerr IM, Stark GR. JAK-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins [J]. *Science*, 1994, 264 (5 164): 1 415-421.
- [2] Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling [J]. *Immunol Rev*, 2009, 228 (1): 273-287.
- [3] Lim CP, Cao X. Structure, function and regulation of STAT proteins [J]. *Mol Biosyst*, 2006, 2(11): 536-550.
- [4] Maritano D, Sugrue ML, Tinini S, et al. The STAT3 isoforms alpha and beta have unique and specific functions [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5 (4): 401-409.
- [5] Ota N, Brett TJ, Murphy TL, et al. N-domain-dependent nonphosphorylated STAT4 dimers required for cytokine-driven activation [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5 (2): 208-215.
- [6] Chang HC, Zhang S, Oldham I, et al. STAT4 requires the N-terminal domain for efficient phosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (34): 32 471-477.
- [7] Trinchieri G, Scott P. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions [J]. *Res Immunol*, 1995, 146 (7-8): 423-431.
- [8] Trinchieri G, Scott P. Interleukin-12: basic principles and clinical applications [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1999, 238: 57-78.
- [9] Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2001, 1 (2): 135-145.
- [10] Scanga CA, Aliberti J, Jankovic D, et al. Cutting edge: MyD88 is required for resistance to *Toxoplasma gondii* infection and regulates parasite-induced IL-12 production by dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2002, 168 (12): 5 997-6 001.
- [11] Watford WT, Hissong BD, Bream JH, et al. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4 [J]. *Immunological Reviews*, 2004, 202: 139-156.
- [12] Frucht DM, Fukao T, Bogdan C, et al. IFN-gamma production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge [J]. *Trends Immunol*, 2001, 22 (10): 556-560.
- [13] Micallef MJ, Ohtsuki T, Kohno K, et al. Interferon-gamma-inducing factor enhances T helper 1 cytokine production by stimulated human T cells: synergism with interleukin-12 for interferon-gamma production [J]. *Eur J Immunol*, 1996, 26 (7): 1 647-651.
- [14] Saraiva M, Christensen JR, Veldhoen M, et al. Interleukin-10 Production by Th1 cells requires Interleukin-12-Induced STAT4 transcription factor and ERK MAP kinase activation by high antigen dose [J]. *J Immunity*, 2009, 31 (2): 209-219.
- [15] Lucas S, Ghilardi N, Li J, et al. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naive CD4 + T cells through Stat1-dependent and - independent mechanisms [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (25): 15 047-052.
- [16] Strengell M, Matikainen S, Sirén J, et al. IL-21 in synergy with IL-15 or IL-18 enhances IFN-gamma production in human NK and T cells [J]. *J Immunol*, 2003, 170 (11): 5 464-469.
- [17] Freudenberg MA, Merlin T, Kalis C, et al. Cutting edge: a murine, IL-12-independent pathway of IFN-gamma induction by gram-negative bacteria based on STAT4 activation by Type I IFN and IL-18 signaling [J]. *J Immunol*, 2002, 169 (4): 1 665-668.
- [18] Longman RS, Braun D, Pellegrini S, et al. Dendritic cell maturation alters intracellular signaling networks, enabling differential effects of IFN- $\alpha/\beta$  on antigen cross-presentation [J]. *Blood*, 2007, 109 (3): 1 113-122.
- [19] Eyles JL, Metcalf D, Grusby MJ, et al. Negative regulation of interleukin-12 signaling by suppressor of cytokine signaling-1 [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (46): 43 735-740.
- [20] Yamamoto K, Yamaguchi M, Miyasaka N, et al. SOCS-3 inhibits IL-12-induced STAT4 activation by binding through its SH2 domain to the STAT4 docking site in the IL-12 receptor beta2 subunit [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 310 (4): 1 188-193.
- [21] Yu CR, Mahdi RM, Ebong S, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 regulates proliferation and activation of T-helper cells [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (32): 29 752-759.
- [22] Zhong Z, Wen Z, Darnell JE Jr. Stat3 and Stat4: members of the family of signal transducers and activators of transcription [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91 (11): 4 806-810.
- [23] Bacon CM. Interleukin 12 induces tyrosine phosphorylation and activation of STAT4 in human lymphocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92 (16): 7 307-311.
- [24] Nishikomori R, Usui T, Wu CY, et al. Activated STAT4 has an essential role in Th1 differentiation and proliferation that is inde-

- pendent of its role in the maintenance of IL-12Rbeta2 chain expression and signaling [J]. *J Immunol*, 2002, 169 (8): 4 388-398.
- [25] Usui T, Nishikomori R, Kitani A, et al. GATA-3 suppresses Th1 development by down regulation of Stat4 and not through effects on IL-12Rbeta2 chain or T-bet [J]. *Immunity*, 2003, 18 (3): 415-428.
- [26] Visconti R, Gadina M, Chiariello M, et al. Importance of the MKK6/p38 pathway for interleukin-12-induced STAT4 serine phosphorylation and transcriptional activity [J]. *Blood*, 2000, 96 (5): 1 844-852.
- [27] Kaplan MH, Sun YL, Hoey T, et al. Impaired IL-12 responses and enhanced development of Th2 cells in Stat4-deficient mice [J]. *Nature*, 1996, 382(6 587): 174-177.
- [28] Bot A, Rodrigo E, Wolfe T, et al. Infection-triggered regulatory mechanisms override the role of STAT4 in control of the immune response to influenza virus antigens [J]. *J Virology*, 2003, 77 (10): 5 794-800.
- [29] Xu J, Yang Y, Qiu G, et al. Stat4 Is Critical for the Balance between Th17 Cells and Regulatory T Cells in Colitis [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (11): 6 597-606.
- [30] Remoli ME, Ragimbeau J, Giacomini E, et al. NF- $\kappa$ B is required for STAT-4 expression during dendritic cell maturation [J]. *J Leukocyte Biology*, 2007, 81 (1): 355-363.
- [31] Waight JD, Netherby C, Hensen ML, et al. Myeloid-derived suppressor cell development is regulated by a STAT/IRF-8 axis [J]. *J Clinical Investigation*, 2013, 123 (10): 4 464-478.
- [32] Kaplan MH, Wurster AL, Grusby MJ. A signal transducer and activator of transcription (Stat) 4-independent pathway for the development of T helper type 1 cells [J]. *J Exp Med*, 1998, 188(6): 1 191-196.
- [33] Sugawara I, Yamada H, Mizuno S. Relative importance of STAT4 in murine tuberculosis [J]. *J Med Microbiol*, 2003, 52 (Pt 1): 29-34.
- [34] Aguilar D, Wettstein PJ, Persing DH. Resistance to acute babesiosis is associated with interleukin-12- and gamma interferon mediated responses and requires macrophages and natural killer cells [J]. *Infect Immun*, 2003, 71 (4): 2 002-008.
- [35] Stamm LM, Satskar AA, Ghosh SK, et al. STAT4 mediated IL-12 signaling pathway is critical for the development of protective immunity in cutaneous leishmaniasis [J]. *Eur J Immunol*, 1999, 29 (8): 2 524-529.
- [36] Godshall CJ, Lentsch AB, Peyton JC, et al. STAT4 is required for antibacterial defense but enhances mortality during polymicrobial sepsis [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001, 8 (6): 1 044-048.
- [37] Chung DR, Kasper DL, Panzo RJ, et al. CD4 + T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism [J]. *J Immunol*, 2003, 170 (4): 1 958-963.
- [38] Lentsch AB, Kato A, Davis B, et al. STAT4 and STAT6 regulate systemic inflammation and protect against lethal endotoxemia [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108 (10): 1 475-482.
- [39] Doughty L, Nguyen K, Durbin J, et al. A role for IFN-alpha beta in virus infection-induced sensitization to endotoxin [J]. *J Immunol*, 2001, 166 (4): 2 658-664.
- [40] Holz A, Bot A, Coon B, et al. Disruption of the STAT4 signaling pathway protects from autoimmune diabetes while retaining antiviral immune competence [J]. *J Immunol*, 1999, 163 (10): 5 374-382.
- [41] Afanasyeva M, Wang Y, Kaya Z, et al. Interleukin-12 receptor/STAT4 signaling is required for the development of autoimmune myocarditis in mice by an interferon-gamma-independent pathway [J]. *Circulation*, 2001, 104 (25): 3 145-151.
- [42] Wang W, Ostlie NS, Conti-Fine BM, et al. The susceptibility to experimental myasthenia gravis of STAT6<sup>-/-</sup> and STAT4<sup>-/-</sup> BALB/c mice suggests a pathogenic role of Th1 cells [J]. *J Immunol*, 2004, 172 (1): 97-103.
- [43] Jacob CO, Zang S, Li L, Ciobanu V, et al. Pivotal role of Stat4 and Stat6 in the pathogenesis of the lupus-like disease in the New Zealand mixed 2328 mice [J]. *J Immunol*, 2003, 171 (3): 1 564-571.
- [44] Raman K, Kaplan MH, Hogaboam CM, et al. STAT4 signal pathways regulate inflammation and airway physiology changes in allergic airway inflammation locally via alteration of chemokines [J]. *J Immunol*, 2003, 170 (7): 3 859-865.
- [45] Shinji N, Kunisada K, Tone E, et al. Activation of JAK/STAT pathway transduces cytoprotective signal in rat acute myocardial infarction [J]. *Cardiovas Res*, 2000, 47 (4): 797-805.
- [46] Buddhadev D, Xuan YT, Guo Y, et al. IL-6 plays an obligatory role in late preconditioning via JAK-STAT signaling and upregulation of iNOS and COX-2 [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 64 (1): 61-71.
- [47] Hala EA, Deng L, Tramontano A, et al. The functional role of the JAK-STAT pathway in post-infarction remodeling [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 57 (1): 129-138.
- [48] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, 420 (6 917): 868-874.
- [49] Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines [J]. *Atherosclerosis*, 1999, 145 (1): 33-43.
- [50] Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes [J]. *Circ Res*, 2002, 90 (10): 1 064-071.
- [51] Xiang C, Chen Y, Xie JJ, et al. Suppressive oligodeoxynucleotides inhibit atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice through modulation of Th1/Th2 balance [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 45 (2): 168-175.
- [52] Charlene DM, Hunt RA, Conrad KM, et al. The Type I Angiotensin II Receptor Couples to Stat1 and Stat3 Activation Through JAK2 Kinase in Neonatal Rat Cardiac Myocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1997, 29 (9): 2 513-524.