

鼻咽癌不同临床分期中白细胞介素水平表达的最新研究进展

潘国刚, 杨碧秀 (右江民族医学院附属医院, 广西百色 533000)

摘要: 鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 是我国常见的头颈部恶性肿瘤, 临床上常用放疗来针对治疗, 但已到瓶颈期, 由此针对鼻咽癌不同临床分期表达机制的研究越来越受到关注, 以便发现新的疾病治疗机制。而细胞因子白细胞介素 (interleukin, IL) 与鼻咽癌发生、发展以及其不同临床分期表达机制存在一定的相关性, 但是缺乏系统和全面的研究总结, 该文拟对白细胞介素在鼻咽癌不同临床分期中的表达机制进行综述。

关键词: 白细胞介素; 鼻咽癌; 临床分期; 治疗

中图分类号: R739.63; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 05-184-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.05.040

Latest Research Progress on the Expression Mechanism of Interleukin in Nasopharyngeal Carcinoma Different Clinical Staging

PAN Guo-gang, YANG Bi-xiu

(Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi Baise 533000, China)

Abstract: Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a common head and neck nausea tumor in China. Radiotherapy and chemotherapy are commonly used to treat nasopharyngeal carcinoma, but it has reached the bottleneck stage. Therefore, more and more attention has been paid to the research on the expression mechanism of different clinical NPC stage in order to find new treatment mechanism of the disease. And cytokine interleukin (IL) and different clinical NPC development and its expression mechanism has certain correlation in stages, but the lack of systematic and comprehensive research summary. This article intends to review the expression mechanism of interleukins in different clinical stages of nasopharyngeal carcinoma.

Keywords: interleukin; nasopharyngeal carcinoma; clinical stage; treatment

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 是我国常见的头颈部恶性肿瘤之一, 但如今临床治疗已到瓶颈期, 因此迫切需要寻找新的方法来进一步完善该疾病的治疗手段。细胞因子白细胞介素 (interleukin, IL) 在传递信息、调节免疫细胞、细胞增殖与分化等方面起着一定的作用, 和鼻咽癌的发生发展有一定的相关性, 但目前对两者的相关性缺乏系统性和全面性的总结。因此本文主要是综述白细胞介素在鼻咽癌不同临床分期中表达机制的最新研究进展, 旨在为发现鼻咽癌新的疾病治疗机制奠定一定的基础。

1 白细胞介素分类及其功能

白细胞介素作为机体重要的细胞因子, 在传递信息、调节免疫细胞及在炎症反应中起重要作用。第二届国际专题会议将白细胞之间相互作用的细胞因子统一命名为白细胞介素 (interleukin, IL)^[1]。白介素家族主要包括 IL-1~IL-35 (后为 38 个), 且功能复杂, 成网络重叠。现就主要研究的白介素因子 (家族) 进行综述。

1.1 IL-1 家族 IL-1 是白介素家族中最先被测定

的两个之一, 又被称为淋巴细胞因子, 主要的存在形式为 IL-1a 和 IL-1b, 主要功能: ①免疫调节: 刺激抗原呈递细胞 (APC) 和 T 细胞活化, 促进原发 EB 病毒感染及 B 细胞增殖。②内分泌效应: 诱导肝脏急性期蛋白合成; 参与 2 型糖尿病的形成; 参与甲状腺代谢功能^[2-3]。近年研究, 将其扩展到 IL-1 家族, 除了 IL-1a 和 IL-1b, 还包括 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1 receptor antagonist, IL-1Ra), IL-18, IL-36Ra, IL-36 α , IL-37, IL-36 β , IL-36 γ , IL-38 和 IL-33。生物学功能复杂多样, 除了免疫调节和内分泌效应外, 在信号传导、诱导多种效应蛋白的表达等方面也起着重要的作用^[4-5]。

1.2 IL-2 家族

IL-2 是白介素家族中最先被测定的两个之一, 又称为 T 细胞生长因子, 主要由 T 细胞产生。IL-2 分子量为 15KD, 是含有 113 个氨基酸残基的糖蛋白。主要功能: ①活化 T 细胞, 产生细胞因子; ②促进 NK 细胞增殖, 增强其杀伤活性, 诱导 LAK 细胞产生; ③促进 B 细胞增殖; ④可用于食管癌和肺癌等恶性肿瘤的联合治疗。近几年研究发现, IL-2 可单独分类作为一个家族, 称为 IL-2

家族(又称 γc 家族),主要包括IL-2, IL-4, IL-13, IL-15和IL-21,除了以上生物学功能,还涉及信号转导等功能^[6]。

1.3 IL-3 IL-3又称为多能集落刺激因子(multi-CSF),分子量约为15KD,其化学本质为糖蛋白。其主要的功能是产生各种类型的血细胞^[7]。近年研究IL-3可能在白血病、过敏性疾病中有潜在的治疗价值。

1.4 IL-5 IL-5主要产生于抗原活化的CD4⁺T细胞。天然IL-5的分子量为40~50KD,一种二硫键连接的二聚体糖蛋白。它可以刺激嗜酸性粒细胞增殖,导致寄生虫感染和引起过敏性疾病。人类的IL-5还可促进嗜碱性粒细胞释放炎症介质,比如组胺和白三烯,从而提高嗜碱性粒细胞的活性^[8]。

1.5 IL-6/IL-12家族 IL-6/IL-12家族包括IL-6, IL-12, IL-23, IL-27(即IL-30)和IL-35。其中又可分为IL-12家族因子和IL-6家族因子,IL-12家族因子包括:IL-12, IL-23, IL-27与IL-35。IL-12家族因子介导T细胞发育,属于异源二聚体糖蛋白,其中一个亚基就是IL-6样蛋白,另一个就是IL-6可溶性受体样蛋白,因此将这类细胞因子也称为IL-6/IL-12家族细胞因子。IL-6可由活化的T细胞和B细胞、单核-巨噬细胞、内皮细胞等产生,分子量在21~30KD之间。其主要的生物学功能:刺激活化B细胞和T细胞增殖,分泌抗体;刺激肝细胞合成急性期蛋白;促进血细胞发育^[9]。IL-12家族因子中,IL-12, IL-23与IL-27主要由有活性的抗原呈递细胞(APC)产生,IL-35由活化与静止的调节T(Treg)细胞产生。IL-12家族因子就是由异源二聚体构成,即a链(p19, p28或p35)与b-链(p40或Ebi3)。其主要生物学功能为:①介导T细胞发育,调节辅助T(Th)细胞分化;②参与信号转导;③限制炎症的诱导,调节炎症部位环境;④增强抗肿瘤细胞免疫力,促进抗肿瘤免疫^[10-11]。

1.6 IL-10家族 2002年正式确定将II类白介素因子(缺乏色氨酸-丝氨酸-丝氨酸-丝氨酸即WSYWS序列)归为一个家族,即IL-10家族,主要包括IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24和IL-26以及IL-28A, IL-28B, IL-29。在IL-10家族中,各成员之间的编码基因聚类关系很近,基因组的结构类似,蛋白质的一级结构相似,结合的受体结构相似,但是生物学功能差异很大。白介素IL-10主要由单核细胞、T细胞(主要是Th1细胞)、B细胞、NK细胞、巨噬细胞产生,属于同源二聚体分泌物,由2个亚基组成,分子量大小为18KD。其主要的生物学功能为:抑制许多促炎细胞因子、趋化因子和趋化因子受体的表达,并介导过敏耐受

性。在过敏性疾病、恶性B淋巴瘤的治疗中都有着重要的作用。IL-19是糖基化蛋白质分泌物,以单体形式存在,主要由单核细胞产生,其表达受到脂多糖(lipopoly saccharide, LPS), IL-4和GM-CSF的诱导。其主要生物学功能为:①通过自分泌和旁分泌的方式,活化单核细胞,释放IL-6, TNF- α 和活性氧;②IL-19促进Th2细胞反应,通过活化的T细胞诱导IL-4, IL-5, IL-10和IL-13的表达;③参与炎症反应,刺激IL-6和TNF- α 的产生并诱导细胞凋亡;④参与银屑病、牛皮癣以及哮喘的治疗。IL-20以单体形式存在,主要由单核细胞和皮肤角质形成细胞表达。与IL-19相似,IL-20的受体为IL-20R1/IL-20R2异二聚体复合物,但是IL-20还可结合IL-22R1和IL-20R2组成的受体复合物。其主要的生物学功能为:①调节皮肤发育,如牛皮癣和银屑病;②参与动脉粥样硬化的形成;③导致贫血和参与造血;④参与炎症反应。IL-22是由IL-22R1和IL-10R2组成的异源二聚体。由于免疫细胞不表达IL-22R1,所以IL-22依然属于IL-10家族。其主要的生物学功能为:①参与急性期反应;②参与先天免疫反应;③参与皮肤发育,比如牛皮癣;④参与细菌感染。IL-24,早期被称为黑素瘤分化相关基因-7,属于糖基化蛋白,大小为35KD。IL-24由正常黑色素细胞、T细胞和单核细胞表达,其主要的生物学功能为:①抑制肿瘤生长,促进凋亡;②参与皮肤发育,如牛皮癣;③参与炎症级联。IL-26主要由单核细胞、记忆T细胞、TH17细胞和NK细胞产生。IL-26受体为IL-20R1和IL-10R2构成的异源二聚体,其主要生物学功能为:①参与T细胞转化;②参与黏膜与皮肤免疫。IL-28A, IL-28B和IL-29属于IFN- λ s,又分别被称为IFN- λ 2, IFN- λ 3和IFN- λ 1,属于具有相同Jak/STAT信号通路的I型IFN共享的新细胞因子家族。其主要生物学功能为:抗病毒免疫力,抑制乙型和丙型肝炎病毒的复制^[12-15]。

1.7 IL-17家族 IL-17主要由辅助T细胞17产生。其主要的生物学功能为:①诱导多种细胞因子、趋化因子、炎症因子,识别介导自身免疫和慢性感染;②参与肾脏疾病的发生;③影响脂肪细胞的代谢功能;④与肿瘤的发生密切相关。IL-17家族还包括IL-25(IL-17E),它是由肠丛状细胞构成,其主要生物学功能为:①参与天然免疫和适应性免疫;②参与哮喘的发生发展^[16]。

2 鼻咽癌临床分期

自从将放射治疗技术应用于临床以来,经过几十年的发展,如今鼻咽癌的放疗后五年生存率已提高到80%。目前,国际上广泛使用的鼻咽癌分期系

统是国际抗癌联盟(UICC)和美国抗癌协会(AJCC)提出的分期标准,但是由于中国是世界上鼻咽癌病例最多的国家,因此国内学者以及医生从1959年起一直修订着属于中国的分期系统。在1965年第一个TNM分期是上海分期,后发现一些不足,于1979年制定长沙分期。1981年,结合长沙分期和1978年的香港何氏分期制定了广州分期。1992年,基于临床经验和专家共识到循证医学的首创,制定了1992分期。2008年12月中国鼻咽癌临床分期工作委员会对鼻咽癌的分期修订达成了共识,形成了“鼻咽癌2008分期”方案并延续至今^[17-18]。

3 白细胞介素在鼻咽癌不同临床分期中的表达

白细胞介素在信号转导、激活和调节免疫细胞、介导T细胞和B细胞活化方面具有重要作用。而近期研究发现,白细胞介素在肿瘤的发生、发展以及其治疗方面也具有重要的影响,因此在鼻咽癌临床分期中,分析白细胞介素家族主要成员的表达情况尤为重要,这可为临床分析和治疗鼻咽癌奠定一定基础。最近研究发现,IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12和IL-17等白细胞介素家族主要成员与鼻咽癌临床分期及其治疗有关,现进行综述总结。

研究发现,人肿瘤坏死因子(rhTNF α)联合重组人白介素-2(IL-2)的协同抗癌效应要强于rhTNF α 的单独应用,因此IL-2可以抑制肿瘤的发生发展^[19]。而在鼻咽癌组织中,WANG X等^[20]人

通过原位杂交免疫组化技术发现了IL-6阳性率较癌旁组织高。与此同时,KONG YG等^[21]人发现,在健康对照组与治疗前临床分期、T分期、N分期、M分期各组IL浓度的比较,IL-6浓度在各组之间差异均有统计学意义,呈表达上调,因此IL-6能够促进鼻咽癌的发生发展。HUANG CY等^[22]人发现EB病毒多位点突变体能够不同程度地促进鼻咽癌中IL-8的分泌,SUNDERLAND等^[23]人也发现了鼻咽癌患者IL-8的表达高于对照组,并且蔡朝阳^[24]也发现了IL-8在鼻咽癌中有广泛的表达,IL-8在鼻咽癌中的表达和鼻咽癌颈淋巴结转移存在显著相关性,因此IL-8在鼻咽癌中表达上调。鼻咽癌患者血清IL-10水平显著高于正常对照组,在鼻咽癌的诊断、分期和疗效观察中具有一定的临床价值,但是IL-12水平低于正常对照组,并且高浓度的IL-10可能抑制IL-12的产生,帮助肿瘤细胞免疫逃避,损害机体肿瘤免疫,从而促进肿瘤发展^[25-26]。有研究发现,IL-16基因多态性与鼻咽癌的遗传易感性有关,同时IL-17能不同程度地促进鼻咽癌的发生发展^[27-28]。李栋才等^[29]人总结了IL-24可呈时间和剂量依赖性地抑制鼻咽癌CNE-2Z细胞株增殖。迄今研究中,IL-27RA和IL-35则主要可能参与鼻咽癌临床治疗,有可能作为新的靶标^[30-31]。现就白细胞介素家族主要成员在鼻咽癌临床分期中的表达进行总结,见表1。

表1 白细胞介素在鼻咽癌不同临床分期中的表达

白细胞介素	鼻咽癌中的表达及作用	临床意义
IL-2	表达下调,抑癌作用	联合治疗,抑癌作用
IL-6	表达上调,促癌作用	与鼻咽癌发生、发展有关
IL-8	表达上调,促癌作用	IL-8在鼻咽癌中分泌增多
IL-10	表达上调,促癌作用;并且在Ⅲ期和Ⅳ期表达高于Ⅰ期和Ⅱ期	IL-10检测在鼻咽癌的诊断、分期和疗效观察中具有一定的临床价值
IL-12	表达下调,抑癌作用;并且在Ⅲ期和Ⅳ期表达低于Ⅰ期和Ⅱ期	鼻咽癌中高浓度的IL-10可能抑制IL-12的产生,从而促进肿瘤发展
IL-16	表达上调,促癌作用	IL-16基因rs11556218位点的基因多态性与广西地区鼻咽癌的遗传易感性有关
IL-17	表达上调,促癌作用	联合治疗
IL-24	NA	IL-24可呈时间和剂量依赖性地抑制鼻咽癌CNE-2Z细胞株增殖
IL-27RA	表达上调,促癌作用	IL-27RA有望成为鼻咽癌新的分子靶标
IL-35	表达上调,促癌作用;T3和T4期IL-35含量高于T1和T2期	IL-35可能在鼻咽癌的发生、发展中发挥重要的作用

4 白细胞介素介导鼻咽癌新的临床治疗机制展望

鼻咽癌是我国华南地区常见的头颈部恶性肿瘤,临床上常用传统放疗化疗技术来针对治疗,但近些年来,传统放疗化疗技术已到瓶颈期,由此针对鼻咽癌分期表达机制的研究越来越受到关注,以便发现新的疾病治疗机制。通过近几年对白细胞介素的

研究,我们找到了白细胞介素与实体肿瘤之间的关系,白细胞介素主要成员与肿瘤的发生、发展有着密切的联系^[32-35]。而作为我国高发的实体肿瘤之一——鼻咽癌来说,突破其放疗化疗治疗该肿瘤的瓶颈,是迄今为止最艰巨的任务。通过分析鼻咽癌的临床分期,鼻咽癌第八版UICC/AJCC分期较原第七版能

更好地预测预后、指导治疗^[36],但随着诊断及医疗水平的发展,分期系统仍需不断地修订完善。通过对白细胞介素家族主要成员的介绍、鼻咽癌分期简述和白细胞介素在鼻咽癌及其分期中的表达,我们发现白细胞介素未来可能是联合治疗鼻咽癌的重要分子靶标,这有利于临床上尽快突破鼻咽癌治疗的瓶颈,造福于人类社会,当然这还需要全球科学工作者的共同努力。

参考文献:

- [1] SECOMBES C J, WANG Tichui, BIRD S. The interleukins of fish[J]. *Developmental and Comparative Immunology*, 2011, 35(12): 1336-1345.
- [2] BUCKLEY L F, VISCUSI M M, VAN TASSELL B W, et al. Interleukin-1 blockade for the treatment of pericarditis[J]. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2018, 4(1): 46-53.
- [3] BRODZIKOWSKA A, GÓRSKA R, KOWALSKI J. Interleukin-1 genotype in periodontitis[J]. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 2019, 67(6): 367-373.
- [4] DINARELLO C A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity[J]. *Immunological Reviews*, 2018, 281(1): 8-27.
- [5] MOORLAG S, RÖRING R J, JOOSTEN L, et al. The role of the interleukin-1 family in trained immunity[J]. *Immunological Reviews*, 2018, 281(1): 28-39.
- [6] WRANGLE J M, PATTERSON A, JOHNSON C B, et al. IL-2 and beyond in cancer immunotherapy[J]. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2018, 38(2): 45-68.
- [7] KIRCHHOFF D, STELTE-LUDWIG B, LERCHEN H G, et al. IL3RA-Targeting antibody-drug conjugate BAY-943 with a kinesin spindle protein inhibitor payload shows efficacy in preclinical models of hematologic malignancies[J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3464.
- [8] NAGASE H, UEKI S, FUJIEDA S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis[J]. *Allergy International*, 2020, 69(2): 178-186.
- [9] TANAKA T, NARAZAKI M, INTERLEUKIN K T. (IL-6)immunotherapy[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2018, 10(8): a028456.
- [10] ROSE-JOHN S. Interleukin-6 family cytokines[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2018, 10(2): a028415.
- [11] HASEGAWA H, MIZOGUCHI I, CHIBA Y, et al. Expanding diversity in molecular structures and functions of the IL-6/IL-12 heterodimeric cytokine family[J]. *Frontiers in Immunology*, 2016, 7(8): 479.
- [12] WEI Huaxing, LI Bofeng, SUN Anyuan, et al. Interleukin-10 family cytokines immunobiology and structure.[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, 1172:79-96.
- [13] NEUMANN C, SCHEFFOLD A, RUTZ S. Functions and regulation of T cell-derived interleukin-10[J]. *Seminars in Immunology*, 2019, 44(3): 101344.
- [14] BURMEISTER A R, MARRIOTT I. The interleukin-10 family of cytokines and their role in the CNS[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2018, 12: 458.
- [15] 崔冉, 许小娟, 周玲玲, 等. 基质金属蛋白酶-10与内分泌代谢疾病的相关性[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(4):388-394.
CUI Ran, XU Xiaojuan, ZHOU Lingling, et al. Correlation between matrix metalloproteinase -10 and endocrine metabolism disorders [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2019, 12(4):388-394.
- [16] MONIN L, GAFFEN S L. Interleukin 17 family cytokines: signaling mechanisms, biological activities, and therapeutic implications[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2018, 10(4): a028522.
- [17] 郭蕊, 马骏. 鼻咽癌分期的演变与未来发展[J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(4):370-376.
GUO Rui, MA Jun. Evolution and future development of stage of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2020, 12(4):370-376.
- [18] 宗井凤, 许元基, 潘建基. 鼻咽癌分期研究进展[J]. *中国癌症防治杂志*, 2017, 9(4):247-250.
ZONG Jingfeng, XU Yuanji, PAN Jianji. Progress in staging of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2017, 9(4): 247-250.
- [19] MENSSEN H D, HARNACK U, ERBEN U, et al. Antibody-based delivery of tumor necrosis factor (L19-TNF α) and interleukin-2 (L19-IL2) to tumor-associated blood vessels has potent immunological and anticancer activity in the syngeneic J558L BALB/c myeloma model[J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2018, 144(3): 499-507.
- [20] WANG Xiwei, XIANG Zheng, TSAO G S W, et al. Exosomes derived from nasopharyngeal carcinoma cells induce IL-6 production from macrophages to promote tumorigenesis[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2021, 18(2): 501-503.
- [21] KONG Yonggang, CUI Min, CHEN Shiming, et al. LncRNA-LINC00460 facilitates nasopharyngeal carcinoma tumorigenesis through sponging miR-149-5p to up-regulate IL6[J]. *Gene*, 2018, 639: 77-84.
- [22] HUANG Chungyu, CHANG W S, TSAI C W, et al. The contribution of interleukin-8 genotypes and expression to nasopharyngeal cancer susceptibility in Taiwan[J]. *Medicine*, 2018, 97(36): e12135.
- [23] SUNDERLAND P, AUGUSTYNIAK J, LENART J, et al. ATM-deficient neural precursors develop senescence phenotype with disturbances in autophagy[J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2020, 190(9):111296
- [24] 蔡朝阳. 基质金属蛋白酶9和白介素8在鼻咽癌中的表达及其与潜伏膜蛋白1的相关性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
CAI Chaoyang. Expression of matrix metalloprotein-

- ase-9 and interleukin-8 in nasopharyngeal carcinoma and relationship with Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2007.
- [25] NALBANT A, SAYGILI T. IL12, IL10, IFN γ and TNF α expression in human primary monocytes stimulated with bacterial heat shock GroEL (Hsp64) protein[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0154085.
- [26] ZHAO Xin, LIU Jinyu, GE Shasha, et al. Saikosaponin a inhibits breast cancer by regulating Th1/Th2 balance[J]. Frontiers in Pharmacology, 2019, 10: 624.
- [27] 黄珊, 劳小霞, 秦雪, 等. 白介素-16 基因多态性与广西地区鼻咽癌遗传易感性的研究 [J]. 重庆医学, 2012, 41(3): 220-223, 226.
- HUANG Shan, LAO Xiaoxia, QIN Xue, et al. Association between polymorphisms of interleukin-16 gene and susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in Guangxi [J]. Chongqing Medicine, 2012, 41(3): 220-223, 226.
- [28] 胡梅, 周芳亮, 宋岚, 等. 益气解毒颗粒协同顺铂对鼻咽癌移植瘤干预及调节 Foxp3/ROR- γ t 平衡的作用 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2121-2126.
- HU Mei, ZHOU Fangliang, SONG Lan, et al. Effect of Qi-Boosting Toxin-Resolving Granules and cisplatin on transplanted tumor of nasopharyngeal carcinoma and balance of Foxp3/ROR- γ t [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2019, 50 (9) : 2121-2126.
- [29] 李栋才, 邱书奇, 赵海亮, 等. 白细胞介素 24 对鼻咽癌 CNE-2Z 细胞株增殖的影响 [J]. 医学综述, 2011, 17(12): 1880-1882.
- LI Dongcai, QIU Shuqi, ZHAO Hailiang, et al. The role of interleukin-24 on proliferation of human nasopharyngeal carcinoma(NPC) cell line CNE-2Z [J]. Medical Recapitulate, 2011, 17(12): 1880-1882.
- [30] 高艳丽, 苏影. IL27RA 对 EBV 感染的鼻咽癌细胞 TRAF1/2 表达的调控及其生物学效应 [J]. 病毒学报, 2020, 36(2): 262-269.
- GAO Yanli, SU Ying. Regulation on TRAF1/2 expression and biological effect of IL27RA in NPC cells with EBV [J]. Chinese Journal of Virology, 2020, 36(2): 262-269.
- [31] XU Rong, SHEARS R K, SHARMA R, et al. IL-35 is critical in suppressing superantigenic *Staphylococcus aureus*-driven inflammatory Th17 responses in human nasopharynx-associated lymphoid tissue.[J]. Mucosal Immunology, 2020, 13(3): 460-470.
- [32] 宫榭阳, 徐鹏, 葛长宇, 等. IL-6 在卵巢癌中的研究进展 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(3): 455-458.
- GONG Xieyang, XU Peng, GE Changyu, et al. Research progress on IL-6 in ovarian cancer [J]. Chinese Journal of General Practice, 2019, 17 (3): 455-458.
- [33] 胡鑫, 董明豪, 乔师师. 炎症在胰腺癌中的作用及研究进展 [J]. 河南外科学杂志, 2018, 24(2): 156-159.
- HU Xin, DONG Minghao, QIAO Shishi. The role and research progress of inflammation in pancreatic cancer [J]. Henan Journal of Surgery, 2018, 24 (2): 156-159.
- [34] AMATYA N, GARG A V, GAFFEN S L. IL-17 signaling: the yin and the yang[J]. Trends in Immunology, 2017, 38(5): 310-322.
- [35] 戴春. 细胞因子与肺癌关系的研究进展 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(17): 2531-2533, 2536.
- DAI Chun. Research progress on the relationship between cytokines and lung cancer [J]. the Journal of Medical Theory and Practice, 2017, 30 (17): 2531-2533, 2536.
- [36] TANG Linglong, CHEN Yupei, MAO Yanping, et al. Validation of the 8th edition of the UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma from endemic areas in the Intensity-Modulated radiotherapy era[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2017, 15(7): 913-919.

收稿日期: 2020-12-31 修回日期: 2021-04-17

(上接第 113 页)

- ZHANG Xiaolu, DU Meihong. Long chain non-coding MALAT1 affects biological behavior of pancreatic cancer cells by regulating miR-204 expression [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2018, 25(1): 79-84.
- [12] 张维, 龙松权, 彭印钢. 血清 CYFRA21-1, HCY 及 CA15-3 水平联合检测对乳腺癌辅助诊断的临床评价 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(3): 55-57, 61.
- ZHANG Wei, LONG Songquan, PENG Yingang. Clinical evaluation of detecting serum CYFRA21-1, HCY and CA15-3 to assisted diagnosis of breast cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(3): 55-57, 61.
- [13] LIU Shikai, SONG Lili, YAO Hairong, et al. Retraction: MiR-375 is epigenetically down regulated by HPV-16 E6 mediated DNMT1 upregulation and modulates EMT of cervical cancer cells by suppressing lncRNA MALAT1.[J]. PLoS One, 2019, 14(10) : e0224167.
- [14] 杨翠伶. 血清 miR-150-5p 和 miR-155-5 检测对老年糖尿病肾病的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5): 74-76, 81.
- YANG Cuiling. Diagnostic value of serum miR-150-5p and miR-155-5 detection in elderly diabetic nephropathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5): 74-76, 81.
- [15] SUN Zhengping, OU Chunlin, LIU Jinbo, et al. YAP1-induced MALAT1 promotes epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis by sponging miR-126-5p in colorectal cancer[J]. Oncogene, 2019, 38(14): 2627-2644.
- [16] 白盈盈, 朱光旭, 潘兴华. 长链非编码 RNA 对结肠癌潜在诊断价值的研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(1): 161-164.
- BAI Yingying, ZHU Guangxu, PAN Xinghua. Advances in the potential diagnostic value of long non-coding RNA in colorectal cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1): 161-164.

收稿日期: 2020-08-27 修回日期: 2021-03-02