doi:10.11659/jjssx.11E019145

·基础研究·

IL-22 诱导卵巢癌细胞系 SKOV3 分泌 CXCL13 的机制研究

周兴珍,王 秦,王春远 (电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·成都市妇女儿童中心医院检验科,四川 成都 611731)

[摘 要] **目的** 探讨白细胞介素 22(IL-22)诱导卵巢癌细胞系 SKOV3 细胞分泌 CXCL13 的分子机制。**方法** 将体外培养的卵巢癌细胞系 SKOV3 细胞随机分为未刺激组、IL-22 刺激组、对照组、DMSO 组、NF-κB 抑制剂组、JNK 抑制剂组、p38/MAPK 抑制剂组、MEK1/2 抑制剂组以及 STAT3 抑制剂组。除未刺激组外,其余各组均用 IL-22 刺激细胞,流式细胞术检测 SKOV3 细胞表达的 IL-22R 水平,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 CXCL13 的水平,趋化实验检测 T 细胞的趋化效果。**结果** 与未刺激组相比,IL-22 刺激组 SKOV3 细胞分泌 CXCL13 的水平显著增加,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$),并具有剂量和时间依赖性;在 IL-22 刺激的条件下,STAT3 抑制剂组 SKOV3 细胞分泌 CXCL13 的水平显著低于 DMSO 组、NF-κB 抑制剂组、JNK 抑制剂组、MEK1/2 抑制剂组和 p38/ MAPK 抑制剂组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);而 NF-κB 抑制剂组、JNK 抑制剂组、MEK1/2 抑制剂组和 p38/MAPK抑制剂组与 DMSO 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,IL-22 刺激 SKOV3 细胞后的培养上清可诱导滤泡辅助性 T 细胞的趋化,而加入 CXCL13 中和抗体后趋化效果则显著下降($P<0.01$)。**结论** IL-22 经 STAT3 信号通路诱导卵巢癌细胞系 SKOV3细胞分泌 CXCL13,从而调控滤泡辅助性 T 细胞的趋化。

[关键词] 白细胞介素 22;CXCL13;STAT3 信号;卵巢癌
[中图分类号] R34 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-11-26

Mechanism of IL-22-induced CXCL13 secretion in ovarian cancer cell line SKOV3

ZHOU Xing-zhen, WANG Qin, WANG Chun-yuan (Department of Clinical Laboratory, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu Sichuan 611731, China)

Abstract: Objective To study the molecular mechanism of IL-22-induced CXCL13 secretion in ovarian cancer cell line SKOV3. **Methods** SKOV3 cells cultured in vitro were randomly divided into non-stimulated group, IL-22 stimulated group, control group, DMSO

[基金项目] 四川省卫建委科研课题(16PJ076)
[通信作者] 周兴珍,E-mail:312066401@qq.com

[8] 张礼平,邓 波,王如文,等. 18F-FDG PET/CT 对非小细胞肺癌淋巴结转移的诊断价值[J]. 局解手术学杂志,2016,25(3):184-187. doi:10.11659/jjssx.10E015145.
[9] Smeltzer MP, Faris N, Yu X, et al. Missed intrapulmonary lymph node metastasis and survival after resection of non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 102(2):448-453. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.03.096.
[10] 高 锐,刘建阳,张春江,等. 肺癌 N1 淋巴结分站清扫的临床意义[J]. 中国实验诊断,2012,16(2):306-307. doi:10.3969/j.issn.1007-4287.2012.02.039.
[11] 吴 楠,阎 石,郑庆锋,等. 分检肺段及亚段淋巴结对肺癌病理分期准确性的影响[J]. 中华医学杂志,2010,90(27):1873-1876. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.27.001.
[12] 张 磊,布仁吉雅,王宇飞,等. 非小细胞肺癌 13 组、14 组淋巴结转移规律探讨[J]. 中国肺癌杂志,2017,20(4):248-252. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2017.04.04.
[13] 李珊珊,许 凝,高 岩,等. T2 期非小细胞肺癌 N1 特点及影响因素分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2018,25(4):293-298. doi:10.7507/1007-4848.201705009.
[14] Dai C, Shen J, Ren Y, et al. Choice of surgical procedure for patients with non-small-cell lung cancer ≤1 cm or >1 to 2 cm among lobectomy, segmentectomy, and wedge resection: a population-based study[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(26):3175-3182. doi:10.1200/JCO.2015.64.6729.
[15] Wu XN, Xie MR, Xu SB, et al. Prognostic significance of the number of removed lymph nodes in pathologic node-negative non-small cell lung cancer[J]. Indian J Surg, 2019, 81:137-143. doi:10.1007/s12262-018-1746-z.
[16] Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy[J]. Chest, 2011, 139(5):1124-1129. doi:10.1378/chest.10-0859.
[17] Nakajima Y, Akiyama H, Kinoshita H, et al. The importance of determining surgical indications in cases of lung cancer and interstitial pneumonia with multiple intrapulmonary lymph nodes[J]. Int J Surg Case Rep, 2016, 18:5-8. doi:10.1016/j.ijscr.2015.11.027.
[18] 张 慧,郭君武. HRCT 鉴别肺内淋巴结和肺癌的初步研究[J]. 中国中西医结合影像学杂志,2019,17(6):576-579. doi:10.3969/j.issn.1672-0512.2019.06.007.
[19] 李新胜,沈远望,张华文,等. 肺内淋巴结薄层 CT 影像表现特点研究[J]. 海南医学,2019,30(20):2661-2664. doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2019.20.022.
[20] 赖 婵,李儒琼,张嘉瑜,等. 最大径≤1cm 肺小结节螺旋 CT 靶扫及重建的良恶性判断分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2020,18(6):41-42. doi:10.3969/j.issn.1672-5131.2020.06.013.

(编辑:魏 源)

group, NF-κB inhibitor group, JNK inhibitor group, p38/MAPK inhibitor group, MEK1/2 inhibitor group and STAT3 inhibitor group. IL-22 was used to stimulate cells in all groups except the non-stimulated group, IL-22R expression in SKOV3 cells was detected by flow cytometry, the secretion of CXCL13 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Chemotaxis assay was used to analyze the chemotactic movement of T cells. **Results** Compared with the non-stimulated group, the level of CXCL13 secreted by SKOV3 cells in IL-22 stimulated group was significantly increased, with statistically significant difference ($P<0.01$), which was in a dose and time dependent manner. However, the level of CXCL13 secretion induced by IL-22 in the STAT3 inhibitor group was significantly lower than that in DMSO group, NF－κB inhibitor group, JNK inhibitor group, MEK1/2 inhibitor group and p38/MAPK inhibitor group, with statistically significant differences ($P<0.01$), but no statistical difference was observed between the DMSO group and NF-κB inhibitor group, JNK inhibitor group, MEK1/2 inhibitor group, p38/MAPK inhibitor group ($P>0.05$). Additionally, follicular helper T cells were recruited by cell suspension obtained from SKOV3 cells stimulated by IL-22, and such chemotaxis was reversed while CXCL13 was neutralized. **Conclusion** IL-22 can regulate the chemotaxis of follicular helper T cells by inducing CXCL13 secretion through STAT3 signal pathway in ovarian cancer cell line SKOV3.

Keywords: IL-22; CXCL13; STAT3 signal; ovarian cancer

白细胞介素 22(interleukin-22, IL-22)是新近发现的由 $CD4^+$ T 细胞和 NK 细胞等多个免疫细胞分泌的炎症细胞因子,在自身免疫性疾病、感染性疾病,特别是肿瘤的发展进程中发挥着重要作用[1-3]。有文献报道,人肿瘤组织和外周血中的 IL-22 水平显著增加,且增加的水平与肿瘤患者的预后不良呈正相关;相关机制分析显示,IL-22 可直接作用于肿瘤细胞,通过维持肿瘤细胞的干细胞特性以促进其不断增殖,或者诱导肿瘤细胞分泌血管生长因子以协助其向远处转移[4-5]。最近有研究发现,IL-22 信号与肿瘤内三级淋巴结构的密度及促三级淋巴结构形成的标志物 CXCL13 密切相关,提示 IL-22 很可能参与调控肿瘤微环境中的 CXCL13[6-8]。在卵巢癌中,肿瘤中的 IL-22 以及 CXCL13 的水平均显著增加,但 IL-22 是否能够诱导卵巢癌细胞产生 CXCL13 尚不清楚[9-10]。此外,有文献报道卵巢癌浸润的滤泡辅助性 T 细胞高表达 CXCL13 的特异性受体 CXCR5[11]。但 IL-22 是否通过 CXCL13 间接募集滤泡辅助性 T 细胞至卵巢癌微环境中,进而发挥促瘤作用值得进一步研究。因此,本研究拟通过体外 IL-22刺激培养卵巢癌 SKOV3 细胞系,探讨其诱导 CXCL13的分泌及对滤泡辅助性 T 细胞的趋化效果,并进一步阐明其中的分子机制。

1 材料与方法

1.1 材料

重组人细胞因子 IL-22 购自美国 Peprotech 公司,淋巴细胞分离液购自美国 GE 公司,STAT3 抑制剂(FLLL32)、NF-κB 抑制剂(BAY 11-7082)、JNK 抑制剂(SP600125)、MEK1/2 抑制剂(U0126)和 p38/MAPK 抑制剂(SB203580)购自上海碧云天生物技术有限公司,CXCL13 中和抗体购自美国 RD 公司,$CD4^+$ T 细胞分选试剂盒购自加拿大 stem cell 公司,PE 标记的抗人 IL-22 受体(IL-22 receptor, IL-22R)抗体及同型对照抗体购自美国 BD 公司,CXCL13 ELISA 检测试剂盒购自美国 RD 公司,T 细胞趋化试剂盒购自美国 corning 公司,PBS、DMEM 培养基、胎牛血清以及胰酶均购自美国 Hyclone 公司,细胞株人卵巢癌细胞系 SKOV3 细胞购自中国科学院。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 SKOV3 细胞用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基置于 37 ℃、5% CO_2 孵箱中进行培养。

1.2.2 流式细胞术 胰酶消化培养的 SKOV3 细胞,经 PBS 洗涤后加入 PE 标记的抗人 IL-22R 抗体及同型对照抗体,4 ℃孵育20 min,然后再用 PBS 进行洗涤,流式细胞仪上检测 SKOV3 细胞表达的 IL-22R 水平。

1.2.3 CXCL13 的检测 SKOV3 细胞以 1×10^6 个/孔铺于 12 孔板中,加入重组人细胞因子 IL-22 进行刺激,或预先加入 10 μmol/L 的信号通路抑制剂作用 1 h,然后换用新的培养基后再加入 IL-22 进行刺激,收集培养上清并冻存于 －80 ℃,酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测上清液中 CXCL13 的水平。细胞处理分组如下:未刺激组和 IL-22 刺激组用于比较 IL-22 对 CXCL13 分泌的影响;此外,在均有 IL-22 刺激下,分为仅含培养基的对照组、DMSO 组、NF-κB 抑制剂组、JNK 抑制剂组、p38/MAPK 抑制剂组、MEK1/2 抑制剂组以及 STAT3 抑制剂组,用于比较不同信号通路对 IL-22 诱导 CXCL13 分泌的影响,抑制剂的使用终浓度均为 10 μmol/L,由于所有的抑制剂均采用 DMSO 进行溶解,故设立 DMSO 组以排除 DMSO 对细胞分泌 CXCL13 的影响。

1.2.4 $CD4^+$ T 细胞的分离 利用淋巴细胞分离液将外周血中的细胞进行分离,然后收集离心管中的中间白膜层细胞并用 PBS 清洗,根据 $CD4^+$ T 细胞分选试剂盒的说明书进行分选操作:即加入磁珠结合的试剂标记 $CD4^+$ T 细胞,并在磁场环境下分离纯化,最终留在分选管中的细胞即为 $CD4^+$ T 细胞。

1.2.5 滤泡辅助性 T 细胞的趋化 将 IL-22 刺激 SKOV3 细胞 24 h 后的培养上清与正常的 DMEM 培养基进行等比例混合,然后以此作为条件培养基加入到趋化板的下室,或者在条件培养基中加入 20 μg/mL 的 CXCL13 中和抗体后再加入到趋化板的下室,而趋化板的上室则每孔加入 2×10^5 个 $CD4^+$ T 细胞,培养 6 h后,收集下室的细胞进行计数。

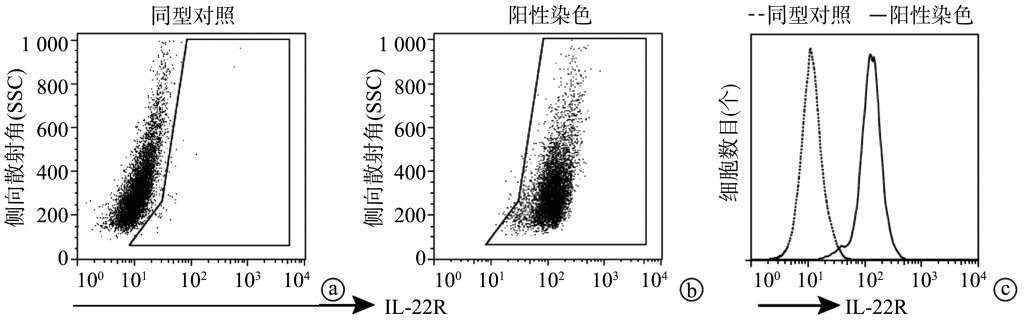
1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行数据的处理和分析,所得数据服从正态分布且方差齐性,数据以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2 组比较采用独立样本 t 检验,多组之间的比较采用单因素方差分析并利用 Tukey 检验进行组内比较,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义,$P<0.01$ 表示差异有极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 IL-22 受体在 SKOV3 细胞中的表达

流式细胞术染色检测结果显示,与同型对照抗体染色细胞相比,经抗人 IL-22R 阳性抗体染色的细胞峰值明显右移,表明 SKOV3 细胞表面高表达 IL-22 的受体(图 1)。



a:IL-22R 同型对照抗体在 SKOV3 细胞的染色;b:IL-22R 阳性抗体在 SKOV3 细胞的染色;c:IL-22R 同型对照与阳性抗体染色后的峰值图

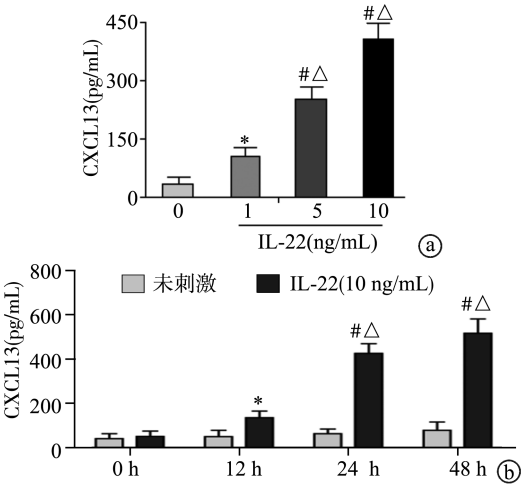
图 1 流式细胞术染色检测 IL-22R 在 SKOV3 细胞的表达

2.2 IL-22 诱导 SKOV3 细胞分泌 CXCL13 的水平检测

ELISA 检测结果显示,与未刺激组相比,IL-22 刺激组的 SKOV3 细胞培养上清中 CXCL13 的水平明显增加,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);同时随着 IL-22 刺激剂量的增加,SKOV3 细胞分泌的 CXCL13 水平也逐渐增加(图 2a);此外,以相同剂量的 IL-22 刺激 SKOV3 细胞,并收集不同时间点培养上清进行 CXCL13 检测,结果显示,随着 IL-22 刺激时间的增加,SKOV3 细胞培养上清中 CXCL13 的水平也逐渐升高(图 2b),表明 IL-22 诱导 SKOV3 细胞的 CXCL13 分泌具有剂量和时间依赖性。

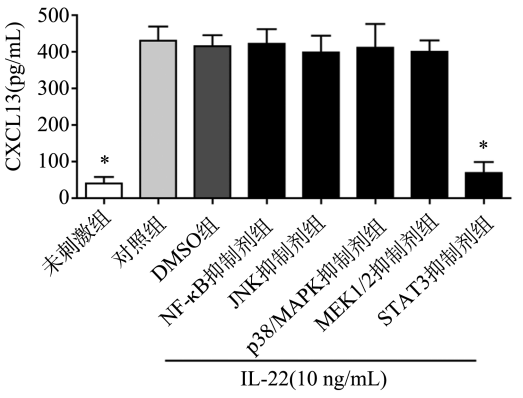
2.3 STAT3 信号调控 IL-22 诱导的 CXCL13 分泌

为探讨 IL-22 诱导 SKOV3 细胞分泌 CXCL13 的信号机制,在 SKOV3 细胞培养体系中预先加入终浓度为 10 μmol/L 的信号通路抑制剂孵育 1 h,随后再加入 IL-22 进行刺激。结果显示,IL-22 刺激的对照组分泌的 CXCL13 水平高于未刺激组,提示体外 IL-22 刺激细胞模型是成功的。此外,在均有 IL-22 刺激的条件下,DMSO 组与对照组的 CXCL13 水平并无显著统计学差异,表明 DMSO 并未影响 IL-22 刺激的 CXCL13 分泌;同时,IL-22 刺激的 STAT3 抑制剂组 SKOV3 细胞分泌 CXCL13 的水平显著低于 DMSO 组、NF-κB 抑制剂组、JNK 抑制剂组、MEK1/2 抑制剂组和 P38/MAPK 抑制剂组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);而 IL-22 刺激的 NF-κB 抑制剂组、JNK 抑制剂组、MEK1/2 抑制剂组和 p38/MAPK 抑制剂组与 DMSO 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明 IL-22 通过 STAT3 信号诱导 SKOV3 细胞分泌 CXCL13(图 3)。



a:IL-22 刺激组不同浓度 IL-22 刺激 SKOV3 细胞 24 h 后培养上清中 CXCL13 的水平 *:与 0 ng/mL IL-22 比较,$P<0.05$;#:与 0 ng/mL IL-22 比较,$P<0.01$;△:与 1 ng/mL IL-22 比较,$P<0.05$;b:10 ng/mL IL-22 刺激 SKOV3 细胞不同时间点培养上清中 CXCL13 的水平 *:与 IL-22 刺激 0 h 比较,$P<0.05$;#:与 IL-22 刺激 0 h 比较,$P<0.01$;△:与 IL-22 刺激 12 h 比较,$P<0.01$

图 2 IL-22 刺激 SKOV3 细胞分泌 CXCL13 的水平比较

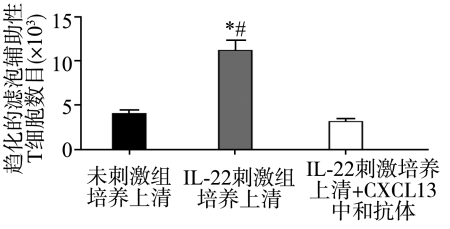


*:与对照组、DMSO 组、NF-κB 抑制剂组、JNK 抑制剂组、MEK1/2 抑制剂组和 p38/MAPK 抑制剂组相比,$P<0.01$

图 3 不同信号抑制剂对 IL-22 诱导 SKOV3 细胞分泌 CXCL13的影响

2.4 IL-22 诱导的 CXCL13 调控滤泡辅助性 T 细胞趋化

为进一步探讨 IL-22 刺激的 SKOV3 细胞培养上清是否能够调控滤泡辅助性 T 细胞的趋化,本研究在趋化板的上室加入纯化的 $CD4^+$ T 细胞,下室加入 SKOV3细胞的未刺激培养上清或者 IL-22 刺激培养上清进行趋化。结果显示,与未刺激组培养上清相比,IL-22 刺激组培养上清中趋化至下室的滤泡辅助性 T 细胞数目明显较多,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);而预先在 IL-22 刺激组培养上清中加入 CXCL13 中和抗体后,其趋化至下室的滤泡辅助性 T 细胞数目则明显少于 IL-22 刺激组培养上清($P<0.01$),表明 IL-22 可通过刺激 SKOV3 细胞分泌 CXCL13,进而调控滤泡辅助性 T 细胞的趋化(图 4)。



*:与未刺激组培养上清相比,$P<0.01$;#:与 IL-22 刺激培养上清 + CXCL13 中和抗体相比,$P<0.01$

图 4 IL-22 诱导的 CXCL13 对滤泡辅助性 T 细胞的趋化效果

3 讨论

IL-22 作为典型的促炎症细胞因子,在促进机体局部组织的炎癌转变中发挥了重要作用[12-13]。IL-22 可直接作用于上皮细胞,改变其正常的生物学特性,以使其获得肿瘤细胞的生物学功能;IL-22 还通过作用于成纤维细胞等间质细胞,并诱导其产生促炎因子如 IL-6、IL-8 等维持组织局部的持续性炎症损伤,有利于肿瘤细胞的生长与繁殖,进而导致肿瘤的不断进展。

有研究显示,IL-22 可诱导趋化因子的分泌,并通过其调控免疫细胞在组织微环境的浸润以发挥免疫调控作用[14]。Zhuang 等[15]研究发现 IL-22 可刺激胃上皮细胞产生 CXCL12,促使髓样来源的抑制性细胞趋化至炎症部位,进而通过抑制 Th1 细胞的应答促使细菌持续性感染;Corneth 等[16]的研究显示,IL-22 可诱导间质细胞分泌 CXCL13,并通过募集 B 淋巴细胞以介导自身免疫性疾病的发生发展。在卵巢癌微环境中,尽管有文献报道 IL-22 的水平显著增加,但 IL-22 是否能够诱导卵巢癌细胞分泌趋化因子以影响肿瘤的进程并不清楚[17]。因此,本研究以卵巢癌细胞系 SKOV3细胞作为研究对象,在细胞体外培养过程中加入 IL-22 进行刺激并检测趋化因子 CXCL13 的分泌水平。结果显示,IL-22 刺激组培养的 SKOV3 细胞上清中 CXCL13 的浓度显著高于未刺激组,且随着 IL-22 刺激浓度的提高或刺激时间的增加,细胞培养上清中的 CXCL13 浓度也逐渐增加,由此证实 IL-22 可诱导卵巢癌细胞系 SKOV3 分泌趋化因子 CXCL13。

IL-22 的功能实现依赖于受体与配体的结合[18]。本研究利用流式细胞术检测到 SKOV3 细胞高表达 IL-22的受体 IL-22R,提示 IL-22 可通过结合 SKOV3 细胞表面的受体 IL-22R 发挥效应。当 IL-22 与 IL-22R 相互作用后,IL-22R 将其信号进行胞内的级联传递,最终影响靶基因的转录与翻译。目前,已有研究报道 STATs、NF-κB 和 MAPK 等多条信号通路参与介导 IL-22的生物学功能[19]。因此,本研究加入多个信号通路抑制剂,以期探讨 IL-22 诱导 SKOV3 细胞分泌 CXCL13 的分子机制。结果发现,在均有 IL-22 刺激的情况下,STAT3 抑制剂组 SKOV3 细胞培养上清中的 CXCL13 水平与未刺激组水平相当,而 NF-κB 抑制剂组、JNK 抑制剂组、MEK1/2 抑制剂组和 p38/MAPK 抑制剂组 SKOV3 细胞培养上清中的 CXCL13 水平则明显高于未刺激组,提示在体外培养的 SKOV3 细胞中,IL-22 通过 IL-22R-STAT3 信号通路诱导趋化因子 CXCL13的分泌。

CXCL13 最初被认为是调控淋巴器官成熟的趋化因子,在感染性疾病和自身免疫性疾病中发挥重要作用[20]。随着研究的不断深入,有文献发现 CXCL13 也是促肿瘤的重要因子,其不仅可以与受体 CXCR5 结合后直接促进肿瘤细胞的生长与转移,而且能够诱导 CXCR5 阳性免疫抑制性细胞的趋化,进而导致肿瘤细胞的免疫逃逸[21]。有文献报道,在卵巢癌组织中 CXCR5阳性的滤泡辅助性 T 细胞大量聚集,由此提示卵巢癌微环境很可能通过 CXCL13 介导外周滤泡辅助

性 T 细胞的趋化[22]。因此,本研究进一步利用 IL-22 刺激卵巢癌细胞系 SKOV3 细胞的培养上清进行趋化实验,结果发现 IL-22 刺激后的培养上清可显著增加滤泡辅助性 T 细胞的趋化;当在该培养上清中加入 CXCL13 中和抗体后,其对滤泡辅助性 T 细胞的募集能力显著下降,由此证实 IL-22 可通过刺激卵巢癌细胞分泌 CXCL13,进而调控滤泡辅助性 T 细胞的趋化。基于 IL-22 在体外的这一生物学功能,在体内 IL-22 是否通过该途径募集外周的滤泡辅助性 T 细胞至肿瘤组织中,进而促进卵巢癌的发生发展还有待后续探讨。

综上所述,本研究通过体外实验证实 IL-22 通过 IL-22R 及其下游 STAT3 信号诱导卵巢癌细胞系 SKOV3分泌 CXCL13,进而增加对滤泡辅助性 T 细胞的募集。本研究是对 IL-22 在卵巢癌中生物学作用的有力补充,揭示了 IL-22 不仅能够直接促进卵巢癌细胞的侵袭转移,而且还可以通过诱导卵巢癌细胞分泌趋化因子 CXCL13,募集滤泡辅助性 T 细胞以协助卵巢癌细胞的免疫逃逸。因此,进一步通过体内研究阐明 IL-22 调控 CXCL13 分泌的促瘤机制,将为临床靶向设计阻断 IL-22 信号的免疫治疗方案提供理论基础。

[参考文献]

[1] Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-22 in chronic inflammation: from discovery to targeting[J]. Trends Mol Med, 2016, 22(3): 230 - 241. doi: 10.3389/fphar.2016.00250.

[2] Zheng Y, Li T. Interleukin-22, a potent target for treatment of non-autoimmune diseases[J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(12): 2811 - 2819. doi: 10.1080/21645515.2018.1509649.

[3] Nalbant A. IL-17, IL-21, and IL-22 cytokines of T helper 17 cells in cancer[J]. J Interferon Cytokine Res, 2019, 39(1): 56 - 60. doi: 10.1089/jir.2018.0057.

[4] Khosravi N, Caetano MS, Cumpian AM, et al. IL22 promotes kras-mutant lung cancer by induction of a protumor immune response and protection of stemness properties[J]. Cancer Immunol Res, 2018, 6(7): 788 - 797. doi: 10.1158/2326 - 6066.cir - 17 - 0655.

[5] Protopsaltis NJ, Liang W, Nudleman E, et al. Interleukin-22 promotes tumor angiogenesis[J]. Angiogenesis, 2019, 22(2): 311 - 323. doi: 10.1007/s10456 - 018 - 9658 - x.

[6] Carrega P, Loiacono F, Di Carlo E, et al. NCR(+)ILC3 concentrate in human lung cancer and associate with intratumoral lymphoid structures[J]. Nat Commun, 2015, 6(1): 8280. doi: 10.1038/ncomms9280.

[7] Ardain A, Domingo-Gonzalez R, Das S, et al. Group 3 innate lymphoid cells mediate early protective immunity against tuberculosis[J]. Nature, 2019, 570(7762): 528 - 532. doi: 10.1038/s41586 - 019 - 1276 - 2.

[8] Sautès-Fridman C, Petitprez F, Calderaro J, et al. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(6): 307 - 325. doi: 10.1038/s41568 - 019 - 0144 - 6.

[9] Winkler I, Pyszniak M, Pogoda K, et al. Assessment of Th17 lymphocytes and cytokine IL-17A in epithelial ovarian tumors[J]. Oncol Rep, 2017, 37(5): 3107 - 3115. doi: 10.3892/or.2017.5559.

[10] Ignacio RMC, Lee ES, Wilson AJ, et al. Chemokine network and overall survival in TP53 wild-type and mutant ovarian cancer[J]. Immune Netw, 2018, 18(4): e29. doi: 10.4110/in.2018.18.e29.

[11] Li L, Ma Y, Xu Y, et al. TIM-3 expression identifies a distinctive PD-1 + follicular helper T cell subset, with reduced interleukin 21 production and B cell help function in ovarian cancer patients[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 57: 139 - 146. doi: 10.1016/j.intimp.2018.02.016.

[12] Bruchard M, Ghiringhelli F. Deciphering the roles of innate lymphoid cells in cancer[J]. Front Immunol, 2019, 10: 656. doi: 10.3389/fimmu.2019.00656.

[13] Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology[J]. Annu Rev Immunol, 2015, 33: 747 - 785. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414 - 112123.

[14] Eyerich K, Dimartino V, Cavani A. IL-17 and IL-22 in immunity: driving protection and pathology[J]. Eur J Immunol, 2017, 47(4): 607 - 614. doi: 10.1002/eji.201646723.

[15] Zhuang Y, Cheng P, Liu XF, et al. A pro-inflammatory role for Th22 cells in helicobacter pylori-associated gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1368 - 1378. doi: 10.1136/gutjnl-2014 - 307020.

[16] Corneth OB, Reijmers RM, Mus AM, et al. Loss of IL-22 inhibits autoantibody formation in collagen-induced arthritis in mice[J]. Eur J Immunol, 2016, 46(6): 1404 - 1414. doi: 10.1002/eji.201546241.

[17] Wang T, Zhang Z, Xing H, et al. Elevated Th22 cells and related cytokines in patients with epithelial ovarian cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(43): e8359. doi: 10.1097/MD.0000000000008359.

[18] Wei H, Li B, Sun A, et al. Interleukin-10 family cytokines immunobiology and structure[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1172: 79 - 96. doi: 10.1007/978 - 981 - 13 - 9367 - 9_4.

[19] Hernandez P, Gronke K, Diefenbach A. A catch-22: interleukin-22 and cancer[J]. Eur J Immunol, 2018, 48(1): 15 - 31. doi: 10.1002/eji.201747183.

[20] Kazanietz MG, Durando M, Cooke M. CXCL13 and its receptor CXCR5 in cancer: inflammation, immune response, and beyond[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 471. doi: 10.3389/fendo.2019.00471.

[21] Hussain M, Adah D, Tariq M, et al. CXCL13/CXCR5 signaling axis in cancer[J]. Life Sci, 2019, 227: 175 - 186. doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.053.

[22] Li L, Ma Y, Xu Y. Follicular regulatory T cells infiltrated the ovarian carcinoma and resulted in CD8 T cell dysfunction dependent on IL-10 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 68: 81 - 87. doi: 10.1016/j.intimp.2018.12.051.

(编辑:左艳芳)