doi:10.11659/jjssx.11E017061

·基础研究·

IL-6 诱导鼻咽癌 CNE-2 细胞分泌 IL-10 的机制研究

喻望博[1],潘庆春[1],李四军[1],李 婉[1],毛丽芳[2] (1.川北医学院附属医院耳鼻咽喉科,四川 南充 637000;2.川北医学院附属医院肿瘤科,四川 南充 637000)

[摘 要] **目的** 探讨 IL-6 诱导鼻咽癌 CNE-2 细胞分泌 IL-10 的分子机制。**方法** IL-6 体外刺激鼻咽癌细胞系 CNE-2 细胞,或加入抗 IL-6 受体的抗体和信号通路抑制剂预孵育 1 h,IL-6 再进行刺激,RT-PCR 检测 IL-10 的 mRNA 表达水平,酶联免疫吸附试验检测细胞培养上清中 IL-10 的分泌水平。**结果** 与未刺激组相比,IL-6 刺激的 CNE-2 细胞显著上调 IL-10 的表达和分泌,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$),并以剂量和时间依赖的方式增加;加入抗 IL-6 受体的抗体或 NF-κB 抑制剂预孵育后,IL-6 刺激 CNE-2 细胞表达和分泌 IL-10 的水平显著下降,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$)。而 PI3K 抑制剂、p38/MAPK 抑制剂、JNK 抑制剂、STAT3 抑制剂和 MEK1/2 抑制剂对 IL-6 诱导的 IL-10 表达和分泌水平则无明显的影响。**结论** IL-6 经 IL-6R/NF-κB 信号诱导 CNE-2 细胞分泌 IL-10,抑制 IL-6 信号有助于鼻咽癌的临床免疫治疗。

[关键词] 白细胞介素-6;白细胞介素-10;NF-κB;鼻咽癌

[中图分类号] R766.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-11-08

Mechanism of IL-6 induced secretion of IL-10 in nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells

YU Wang-bo[1],PAN Qing-chun[1],LI Si-jun[1],LI Wan[1],MAO Li-fang[2] (1.Department of Otorhinolaryngology,the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College,Nanchong Sichuan 637000,China;2.Department of Oncology,the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College,Nanchong Sichuan 637000,China)

Abstract: Objective To study the mechanism of IL-6 stimulated the secretion of IL-10 in nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells. **Methods** Nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells were cultured with recombination cytokine IL-6 in vitro,or anti-IL-6 receptor antibody and signal pathway inhibitor were pre-incubated for 1 hour,and then IL-6 were added,the mRNA and protein level of IL-10 were separately detected by RT-PCR and enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** Compared with the control group,the expression and secretion of IL-10 in IL-6 stimulated group were significantly increased,which was in a dose and time dependent way,the difference was significant($P<0.01$). Additionally,IL-6 stimulated the expression and secretion of IL-10 by CNE-2 cells were significantly decreased in following pre-incubated with anti-IL-6 receptor antibody or NF-κB inhibitor,the difference was significant($P<0.01$),but such effect was not detected when CNE-2 cells

[通信作者] 毛丽芳,E-mail:maolifang@qq.com

[13] Liang Y,Duan L,Xiong J,et al. E2 regulates MMP-13 via targeting miR-140 in IL-1β-induced extracellular matrix degradation in human chondrocytes[J]. Arthritis Res Ther,2016,18(1):105. doi:10.1186/s13075-016-0997-y.

[14] 吴宏斌,杜靖远,胡 勇,等.兔前交叉韧带切断骨关节炎模型中 MMP-1、MMP-13 及 TIMP-1 的 mRNA 表达研究[J].中华风湿病学杂志,2002,6(3):169-173. doi:10.3760/j:issn:1007-7480.2002.03.006.

[15] 马文明,董启榕,谢宗刚,等.MMP-1、MMP-13 在大鼠骨关节炎软骨中的表达[J].中国现代医药杂志,2011,13(3):5-7. doi:10.3969/j.issn.1672-9463.2011.03.002.

[16] 唐浚洲,苏 楠,周思儒,等.手术诱导的小鼠骨关节炎模型中关节软骨 MMP-13 表达上调[J].第三军医大学学报,2014,36(9):919-922. doi:10.16016/j.1000-5404.2014.09.019.

[17] Verma P,Dalal K. ADAMTS-4 and ADAMTS-5:key enzymes in osteoarthritis[J]. J Cell Biochem,2011,112(12):3507-3514. doi:10.1002/jcb.23298.

[18] Hills R,Mazzarella R,Fok K,et al. Identification of an ADAMTS-4 cleavage motif using phage display leads to the development of fluorogenic peptide substrates and reveals matrilin-3 as a novel substrate[J]. J Biol Chem,2007,282(15):11101-11109. doi:10.1074/jbc.m611588200.

[19] Yatabe T,Mochizuki S,Takizawa M,et al. Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4(aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes[J]. Ann Rheum Dis,2009,68(6):1051. doi:10.1136/ard.2007.086884.

[20] Stanton H,Rogerson FM,East CJ,et al. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage[J]. Nature,2005,434(7033):648.

[21] 张恩水,闫新峰,张 明,等.聚蛋白多糖酶和基质金属蛋白酶在骨关节炎不同时期关节液中的表达[J].山东大学学报(医学版),2012,50(7):87-91. doi:10.6040/j.issn.1671-7554.2012.07.019.

[22] 冀全博.ADAMTS 调控骨关节炎软骨退变基质降解的机制研究[D].北京:中国人民解放军医学院,2015.

(编辑:魏 源)

were pre-incubated with the PI3K inhibitor, p38/MAPK inhibitor, JNK inhibitor, MEK1/2 inhibitor and STAT3 inhibitor. **Conclusion** IL-6 can induce the expression and secretion of IL-10 in nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells via IL-6R/NF-κB signal pathway, and blocking IL-6 signal may be useful for the immunotherapy of nasopharyngeal carcinoma.

Keywords: interlukin-6; interlukin-10; NF-κB; nasopharyngeal carcinoma

白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)作为经典的促炎症细胞因子,可介导组织局部微环境及全身的炎症免疫应答,在感染性疾病、自身免疫性疾病以及肿瘤的发生发展中起着重要作用[1-2]。有文献证实,在肿瘤中 IL-6 的表达和分泌水平明显增加,并通过其相应的受体直接作用于肿瘤细胞,诱导其分泌基质金属蛋白或上皮间质化,从而有利于肿瘤细胞的增殖和转移[3-4]。此外,IL-6 还可以作用于初始 $CD4^+$ 细胞,诱导其分化成熟为 Th17 细胞,进而通过其效应因子 IL-17 促进肿瘤细胞分泌促血管因子 VEGF-A,诱导新生血管的形成[5]。然而,IL-6 在肿瘤中的生物学特性仍未完全阐明。早期研究发现,IL-6 能够诱导免疫调节性细胞因子 IL-10 的表达[6],提示 IL-6 可经 IL-10 参与介导免疫抑制微环境的形成。在鼻咽癌中,肿瘤细胞可高表达 IL-6 的受体并分泌 IL-10[7-8]。基于 IL-10 在肿瘤免疫抑制中的主导地位,那么,IL-6 是否能够诱导鼻咽癌细胞产生 IL-10,进而影响肿瘤的进程呢? 本研究拟体外培养鼻咽癌细胞系 CNE-2 细胞并利用 IL-6 进行刺激,探讨 IL-6 是否参与诱导鼻咽癌细胞分泌 IL-10,并初步阐明其可能的分子机制。

1 材料与方法

1.1 材料

重组人细胞因子 IL-6 购自美国 Peprotech 公司,IL-10 ELISA 检测试剂盒购自深圳达科为公司,抗 IL-6R 抗体购自美国 Biolegend 公司,mRNA 提取试剂盒购自美国 invitrogen 公司,逆转录试剂盒和 SYBR Green Real-time PCR Master Mix 购自日本 Toyobo 公司,NF-κB 抑制剂(BAY 11-7082)、PI3K 抑制剂 Wortmannin、p38/MAPK 抑制剂(SB203580)、JNK 抑制剂(SP600125)、MEK1/2 抑制剂(U0126)和 STAT3 抑制剂(FLLL32)购自美国 MedChem Express 公司,DMSO 购自美国 Sigma 公司(所有抑制剂均用 DMSO 进行溶解),RPIM 1640 培养基、胎牛血清以及胰酶均购自美国 Hyclone 公司,PBS 购自北京中杉金桥生物技术有限公司。人鼻咽癌细胞系 CNE-2 细胞购自中国科学院。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 CNE-2 细胞用含 10% 胎牛血清的 1640 培养基置于 37 ℃、5% 的 CO_2 培养箱中进行培养。

1.2.2 细胞刺激 CNE-2 细胞以 5×10^5 个/孔铺于 12 孔板中,加入不同浓度的重组人细胞因子 IL-6 进行刺激(0、0.1、1、10 ng/mL),或加入 5 μg/mL 的抗 IL-6R 抗体或 10 μM 的 BAY 11-7082(NF-κB 组)、Wortmannin(PI3K 组)、SB203580(p38/MAPK 组)、SP600125(JNK 组)、U0126(MEK1/2 组)、FLLL32(STAT3 组)或 DMSO(与抑制剂中的 DMSO 含量相当,DMSO 组)以及培养基(对照组)预孵育 1 h,然后清洗掉孔中的培养基,再加入新的 1640 培养基并利用 10 ng/mL 的 IL-6 进行刺激,收集 CNE-2 细胞及其培养上清,用于 RT-PCR 及 ELISA 检测 IL-10 的水平。

1.2.3 RT-PCR CNE-2 细胞经 RNA 提取试剂盒抽提 mRNA 并逆转录成 cDNA,然后分别利用 IL-10 的引物对(上游引物:5'AGAACCT GAAGACCCTCAGGC-3',下游引物:5'CCACGGCCTTGCTCTTGTT-3')和 β-actin 的引物对(上游引物:5'-TTCCTTCCTGGGCATGGAGTCC-3',下游引物:5'-TGGCGTACAGGTCTTTGCGG-3')进行 PCR 扩增,PCR 反应条件为:95 ℃预变性 30 s,然后以 95 ℃变性 5 s,60 ℃退火 5 s,72 ℃延伸 30 s 的模式反应 40 个循环,使用 IQ5 定量 PCR 仪上的软件,以 β-actin 作为参考基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析 IL-10 的表达差异。

1.2.4 ELISA 根据 IL-10 的 ELISA 检测试剂盒操作指南,检测 CNE-2 细胞培养上清中的 IL-10 水平。

1.3 统计学处理

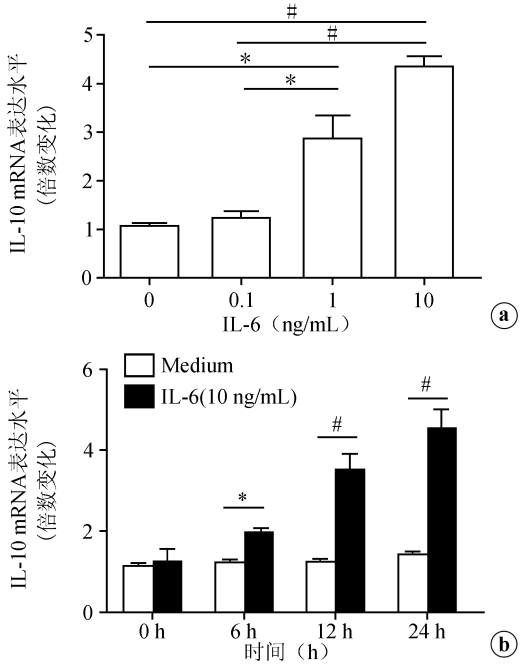
采用 SPSS 16.0 软件进行数据的处理和分析,数据以均值 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验比较两组之间的差异,多组之间的比较采用单因素方差进行分析并采用 Tukey 检验进行组内的比较。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义,$P<0.01$ 为差异具有极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 IL-6 诱导 CNE-2 细胞表达和分泌 IL-10 的检测

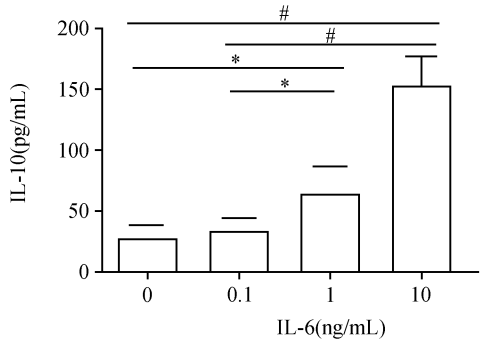
体外培养的 CNE-2 细胞经 IL-6 刺激后,检测 IL-10 的 mRNA 表达及分泌水平,结果显示:IL-6 不仅可以刺激 CNE-2 细胞上调表达 IL-10(图 1a),而且能够诱

导 IL-10 的大量分泌(图 2),且 IL-10 的表达和分泌水平随 IL-6 刺激剂量的增加而增加。CNE-2 细胞经IL-6 刺激培养 24 h 后,IL-6 刺激组(0.1、1、10 ng/mL)中 IL-10 的水平分别是(31.5 ± 12.3)、(62.6 ± 23.5)、(151.4 ± 25.2)pg/mL,而未刺激组中 IL-10 的水平是(26.7 ± 11.2)pg/mL。进一步利用 10 ng/mL 的 IL-6 刺激 CNE-2 细胞,并在不同的时间点检测 IL-10 的表达和分泌,结果发现:随着 IL-6 刺激时间的延长,IL-10 的 mRNA 表达及分泌水平也逐渐增加(图 1b、表 1),由此提示 IL-6 可诱导鼻咽癌 CNE-2 细胞上调表达并分泌免疫调节性细胞因子 IL-10,且具有剂量和时间依赖性。



a:IL-6 在不同浓度(0、0.1、1、10 ng/mL)下刺激 CNE-2 细胞 24 h 后 IL-10 的 mRNA 表达水平;b:10 ng/mL 的 IL-6 在不同时间点刺激 CNE-2 细胞表达 IL-10 的 mRNA 水平 *:$P<0.05$;#:$P<0.01$

图 1 IL-6 刺激 CNE-2 细胞表达 IL-10 的 mRNA 水平比较



*:$P<0.05$;#:$P<0.01$

图 2 IL-6 刺激 CNE-2 细胞分泌 IL-10 的水平比较

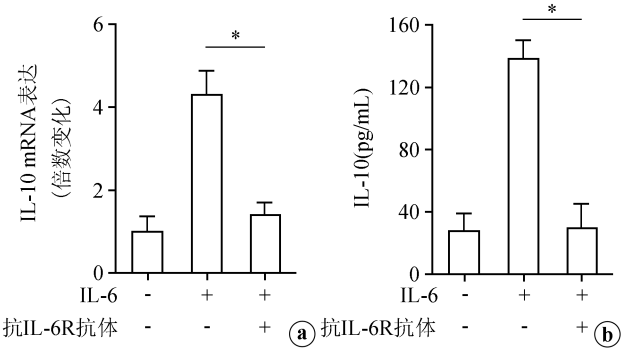
表 1 不同时间的 IL-6(10 ng/mL)刺激 CNE-2 细胞分泌 IL-10的水平比较(pg/mL)

时间	0 h	6 h	12 h	24 h
未刺激组	24.1 ± 8.5	21.6 ± 12.2	26.2 ± 11.8	28.5 ± 14.2
IL-6(10 ng/mL)	25.2 ± 12.7	55.4 ± 10.6*	108.9 ± 18.2#	146.7 ± 20.7#

*:与第 0 h 及第 6 h 未刺激组比较,$P<0.05$;#:与未刺激组及第 6 h 刺激组比较,$P<0.01$

2.2 IL-6 经 IL-6R/NF-κB 信号途径参与调控 IL-10 的分泌

根据 IL-6 可诱导 CNE-2 细胞分泌 IL-10,我们进一步探讨其可能的机制。结果显示:在 IL-6 刺激的条件下,若加入抗 IL-6R 抗体阻断 IL-6 与其相应受体结合,IL-10 的表达和分泌显著下降,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$),见图 3。此外,利用 NF-κB 抑制剂 BAY 11-7082、PI3K 抑制剂 Wortmannin、p38/MAPK 抑制剂 SB203580、MEK1/2 抑制剂 U0126、JNK 抑制剂 SP600125 和 STAT3 抑制剂 FLLL32 进行预处理,结果发现,在 IL-6 刺激的条件下,NF-κB 抑制剂 BAY 11-7082 组中 IL-10 的表达和分泌水平显著低于未加抑制剂组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$),见图 4。而加入其他抑制剂组则与未加抑制剂或 DMSO 组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。由此提示 IL-6 通过 IL-6R/NF-κB 信号通路诱导 CNE-2 细胞分泌 IL-10。

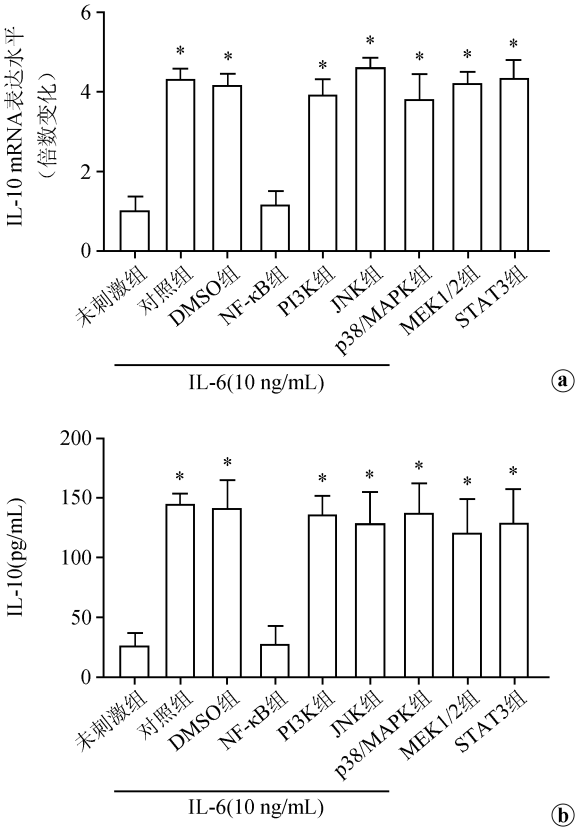


a:抗 IL-6R 抗体阻断后对 IL-6 诱导 CNE-2 细胞表达 IL-10 mRNA 水平的影响;b:抗 IL-6R 抗体阻断后对 IL-6 诱导 CNE-2 细胞分泌 IL-10 的影响 *:$P<0.01$

图 3 抗 IL-6R 抗体阻断后对 IL-6 诱导 IL-10 表达和分泌的效果

3 讨论

目前,IL-6 在肿瘤中的生物学功能得到广泛的研究和探讨[9]。文献报道肿瘤微环境中恶变的上皮细胞、成纤维细胞以及多个炎症免疫细胞均可上调诱导 IL-6 的表达,而 IL-6 则进一步通过其相应的受体以自分泌或旁分泌的方式发挥促肿瘤功能[10-11]。一方面,



a:NF-κB 抑制剂 BAY 11-7082、PI3K 抑制剂 Wortmannin、JNK 抑制剂 SP600125、p38/MAPK 抑制剂 SB203580、MEK1/2 抑制剂 U0126 和 STAT3 抑制剂 FLLL32 预处理对 IL-6 诱导 CNE-2 细胞表达 IL-10 mRNA 水平的影响;b:NF-κB 抑制剂 BAY 11-7082、PI3K 抑制剂 Wortmannin、JNK 抑制剂 SP600125、p38/MAPK 抑制剂 SB203580、MEK1/2 抑制剂 U0126 和 STAT3 抑制剂 FLLL32 预处理对 IL-6 诱导 CNE-2 细胞分泌 IL-10 的影响

*:与未刺激组和 NF-κB 组比较,$P<0.01$

图 4 不同信号通路抑制剂对 IL-6 诱导 IL-10 表达和分泌的比较

IL-6 可直接增强肿瘤干细胞的干性特征,促进肿瘤细胞的存活和转移;另一方面,IL-6 能够诱导其他炎症因子的释放,进而级联放大 IL-6 的促炎作用,导致肿瘤的不断进展[12]。鼻咽癌及其他癌症患者外周血中的 IL-6 水平显著增加,并与患者的疾病进展呈显著正相关,而患者经放射治疗后血清中的 IL-6 则明显下降[13-15],提示 IL-6 很可能与鼻咽癌的发生发展密切相关。然而,IL-6 在鼻咽癌中的生物学功能特别是其抗肿瘤免疫抑制的作用机制尚未完全阐明。

本研究发现,IL-6 刺激 CNE-2 细胞后可检测到 IL-10 的 mRNA 表达和蛋白分泌水平显著增加,并随着其刺激剂量的增加或者刺激时间的延长而增加,其诱导 CNE-2 细胞表达和分泌 IL-10 的水平也逐渐增加。因此,这些结果表明 IL-6 不仅可以调控细胞因子 IL-10 的转录,而且能够介导 IL-10 转录后的翻译。基于 IL-10 已被公认为免疫抑制性的细胞因子,能够诱导免疫抑制性 T 细胞的产生并抑制效应性 T 细胞的抗肿瘤功能[16-17],由此表明 IL-6 不仅利用其诱导组织炎症的能力促使上皮细胞发生炎癌转化,而且可以诱导 IL-10 的分泌促使抗肿瘤免疫的下降,进一步放大其促瘤作用。那么,IL-6 诱导 CNE-2 细胞表达和分泌 IL-10 的机制是什么呢? IL-6R 是传递 IL-6 信号的唯一受体,当 IL-6 与细胞膜表面的 IL-6R 结合后,可与细胞内的 gp130 亚基形成复合物,进而激活下游级联信号[18]。早期的研究已经证实,IL-6R 可表达于 HNE1、HONE1 及 CNE1 等多个鼻咽癌细胞系表面[7],IL-6 与这些细胞表面相应的 IL-6R 结合后,能够诱导金属基质蛋白酶 MMP2 和 MMP9 的表达和分泌,进而降解细胞外基质成分,有助于鼻咽癌细胞的侵袭与远端转移。然而,CNE-2 鼻咽癌细胞系是否表达 IL-6R 并经此调控 IL-6 的生物学功能并不清楚。因此,本研究利用抗 IL-6R 的抗体阻止 IL-6 与其相结合,结果观察到 IL-6 刺激 CNE-2 细胞表达和分泌 IL-10 的水平显著下降。基于 IL-6R 是 IL-6 的唯一受体,由此提示 CNE-2 细胞表达 IL-6R,可用于体外研究 IL-6 对鼻咽癌细胞的生物学作用。

目前,已有文献报道 IL-6 与 IL-6R 结合后,多个信号通路转录因子参与介导其下游的生物学调控[19-20]。那么,IL-6 是通过什么信号途径诱导 CNE-2 表达和分泌 IL-10 呢? 因此,本研究分别加入多个信号转录途径的抑制剂对 CNE-2 细胞进行处理,结果发现在 IL-6 的刺激下,预先加入 NF-κB 信号抑制剂BAY 11-7082 的处理组中,CNE-2 细胞表达和分泌 IL-10 的水平显著低于未加信号抑制剂组,而 PI3K 抑制剂 Wortmannin、p38/MAPK 抑制剂 SB203580、STAT3 抑制剂 FLLL32、MEK1/2 抑制剂 U0126 和 JNK 抑制剂 SP600125 处理组中 IL-10 的表达和分泌水平则与未加抑制剂组无明显差异,由此证实 IL-6 与其相应的受体 IL-6R 结合后,可激活 NF-κB 信号,进而诱导 IL-10 的转录和翻译。其他信号通路包括 PI3K、STAT3、p38/MAPK、MEK1/2 和 JNK 等被报道可被 IL-6 激活,但是这些信号很可能不参与调控 IL-6 诱导 IL-10 的表达和分泌。因此,尽管 IL-6 可经其受体活化多个下游信号通路,调控大量的基因进行转录和翻译,但是针对某一个特定基因如 IL-10 的表达很可能由单一的信号转录因子参与介导,而并非多个信号同时参与转录调控其表达和分泌。在肿瘤组织中,IL-10 是经典的抗肿瘤免疫抑制性因子,IL-10 的大量分泌可导致抗肿瘤免

疫细胞的功能显著下降,进而有利于肿瘤细胞的免疫逃逸。因此,在鼻咽癌中,IL-6 可能通过刺激鼻咽癌细胞上调表达和分泌 IL-10,参与诱导鼻咽癌抗肿瘤免疫抑制微环境的形成,进而促进鼻咽癌的不断进展。

综上,IL-6 可通过 IL-6R 及其下游 NF-κB 信号途径诱导鼻咽癌 CNE-2 细胞表达和分泌 IL-10,进而导致抗肿瘤免疫抑制的形成。因此,本研究为全面阐明 IL-6 在鼻咽癌微环境中的促瘤作用提供了新的实验证据,并将为临床设计靶向阻断鼻咽癌中 IL-6 的肿瘤免疫治疗提供新思路。

[参考文献]

[1] Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications[J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(7): 399 - 409. doi: 10.1038/nrrheum.2017.83.

[2] Yao X, Huang J, Zhong H, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers[J]. Pharmacol Ther, 2014, 141(2): 125 - 139. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.004.

[3] Sun X, Zhang J, Wang Z, et al. Shp2 plays a critical role in IL-6-induced EMT in breast cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): E395. doi: 10.3390/ijms18020395.

[4] Zergoun AA, Zebboudj A, Sellam SL, et al. IL-6/NOS2 inflammatory signals regulate MMP-9 and MMP-2 activity and disease outcome in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Tumour Biol, 2016, 37(3): 3505 - 3514. doi: 10.1007/s13277 - 015 - 4186 - 4.

[5] Tsukamoto H, Fujieda K, Senju S, et al. Immune-suppressive effects of IL-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity[J]. Cancer Sci, 2018, 109(3): 523 - 530. doi: 10.1111/cas.13433.

[6] Xu J, Yang Y, Qiu G, et al. c-Maf regulates IL-10 expression during Th17 polarization[J]. J Immunol, 2009, 182(10): 6226 - 6236. doi: 10.4049/jimmunol.0900123.

[7] Sun W, Liu DB, Li WW, et al. Interleukin-6 promotes the migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cell lines and upregulates the expression of MMP-2 and MMP-9[J]. Int J Oncol, 2014, 44(5): 1551 - 1560. doi: 10.3892/ijo.2014.2323.

[8] Savitri E, Haryana MS. Expression of interleukin-8, interleukin-10 and Epstein-Barr viral-load as prognostic indicator in nasopharyngeal carcinoma[J]. Glob J Health Sci, 2015, 7(3): 364 - 372. doi: 10.5539/gjhs.v7n3p364.

[9] Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. Nat Immunol, 2015, 16(5): 448 - 457. doi: 10.1038/ni.3153.

[10] Spangler JB, Moraga I, Mendoza JL, et al. Insights into cytokine-receptor interactions from cytokine engineering[J]. Annu Rev Immunol, 2015, 33: 139 - 167. doi: 10.1146/annurev - immunol - 032713 - 120211.

[11] Tsang CM, Cheung YC, Lui VW, et al. Berberine suppresses tumorigenicity and growth of nasopharyngeal carcinoma cells by inhibiting STAT3 activation induced by tumor associated fibroblasts[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 619. doi: 10.1186/1471 - 2407 - 13 - 619.

[12] 张伟洁,郑 宏. IL-6 介导免疫炎性反应作用及其与疾病关系的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(5): 699 - 703. doi: 10.13423/j.cnki.cjcmi.008258.

[13] 任 亮,顾 涛. 鼻咽癌患者放疗前后血清 IL-2、IL-6 和 TNF-α 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(5): 503 - 504. doi: 10.3969/j.ssn.1008 - 9810.2012.05.011.

[14] Jin YB, Zhang GY, Lin KR, et al. Changes of plasma cytokines and chemokines expression level in nasopharyngeal carcinoma patients after treatment with definitive intensity-modulated radiotherapy(IMRT)[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172264. doi: 10.1371/journal.pone.0172264.

[15] 孙 真,薛 颖,王东霞,等. 血清 HGF 和 IL - 6 水平与非小细胞肺癌预后的相关性研究[J]. 局解手术学杂志, 2015, 24(4): 403 - 405. doi: 10.11659/jjssx.01E015076.

[16] Mrizak D, Martin N, Barjon C, et al. Effect of nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes on human regulatory T cells[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 107(1): 363. doi: 10.1093/jnci/dju363.

[17] 周 健,陶 磊. IL-10 在肿瘤中的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2013, 40(3): 181 - 184. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673 - 422x.2013.03.006.

[18] Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system[J]. Cytokine, 2014, 70(1): 11 - 20. doi: 10.1016/j.cyto.2014.05.024.

[19] Lokau J, Agthe M, Flynn CM, et al. Proteolytic control of Interleukin-11 and Interleukin-6 biology[J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1864(11 Pt B): 2105 - 2117. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.06.008.

[20] Zhu DD, Zhang J, Deng W, et al. Significance of NF-κB activation in immortalization of nasopharyngeal epithelial cells[J]. Int J Cancer, 2016, 138(5): 1175 - 1185. doi: 10.1002/ijc.29850.

(编辑:魏 源)