肝癌分子机制研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001166

IL-17-JAK2/STAT3信号通路通过调控 p53 降低肝癌细胞化疗凋亡敏感性的研究

郭　彬，郭佳培，李雷雷，吴景华
（华北理工大学附属医院检验科，唐山　063000）

【摘　要】**目的**：通过研究肝癌细胞激活白介素-17-蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导及转录激活因子 3（IL-17-janus protein tyrosine kinase 2/signal transducers and activators 3 of transcription，IL-17-JAK2/STAT3）信号通路调控 p53 表达并下调化疗的凋亡敏感性，以此探讨肝癌细胞化疗耐药的机制。**方法**：选取我院 2012 年 5 月至 2015 年 1 月收治的肝癌患者（病理学确诊）及健康体检者各 30 例，ELISA 检测肝癌患者化疗前后及正常对照组血清中白介素-17（interlrukin-17，IL-17）浓度；培养肝癌 HepG2 细胞，分别加入 anti-IL-17R 及 IL-17 后与奥沙利铂共培养，24 h 后提取细胞蛋白，Western blot 检测肝癌细胞凋亡相关蛋白 BAX，Bcl-2 表达情况及 JAK2/STAT3 信号通路活化情况及 p53 的表达情况；AG490 特异性阻断 JAK2/STAT3 信号通路后检测 p53 的表达情况。**结果**：经奥沙利铂化疗后肝癌患者血清中 IL-17 的浓度[(143.96 ± 33.20) pg/mL]明显高于化疗前[(77.36 ± 15.66) pg/mL]及正常对照组[(26.61 ± 4.95) pg/mL]（$P<0.05$）；肝癌细胞加入 anti-IL-17R 与奥沙利铂共培养 24 h 后，BAX 表达量明显升高、Bcl-2 表达量降低，磷酸化蛋白酪氨酸激酶（p-JAK2）、磷酸化信号转导及转录激活因子（p-STAT3）表达量均明显降低，p53 表达量升高；而加入 IL-17 的肝癌细胞，BAX 表达量明显降低、Bcl-2 表达量明显升高，p-JAK2、p-STAT3 表达量均明显升高，p53 表达量明显降低。AG490 阻断 JAK/STAT 通路后，肝癌细胞 p53 的表达水平明显升高。**结论**：肝癌细胞化疗过程中通过 IL-17 激活 JAK2/STAT3 信号通路调控 p53 的表达进而下调肝癌细胞凋亡敏感性，由此导致肝癌的化疗抵抗。

【关键词】肝癌；IL-17；JAK2/STAT3 信号通路；p53；化疗抵抗
【中图分类号】R735.7　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-08-04

IL-17-JAK2/STAT3 signaling pathway reduces chemo-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma through regulating p53

Guo Bin, Guo Jiapei, Li Leilei, Wu Jinghua
(*Department of Laboratory, the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology*)

【Abstract】***Objective***: To investigate the regulation of p53 expression by IL-17-janus protein tyrosine kinase 2/signal transducers and activators 3 of transcription (IL-17-JAK2/STAT3) signaling pathway and down-regulation of the apoptotic sensitivity to chemotherapy and to explore the mechanism of drug resistance in hepatocellular carcinoma (HCC). ***Methods***: Thirty cases of HCC (pathological diagnosis) and 30 cases of healthy physical examination in our hospital from May 2012 to January 2015 were chosen as research subjects. IL-17 level in serum was detected by ELISA. HepG2 cells were cultured and added to anti-IL-17R, IL-17 and oxaliplatin co-culture for 24 hours, then the protein was exacted to detect the apoptosis related protein BAX and Bcl-2 and key nodes protein of JAK2/STAT3 signal pathway and the expression of p53 by Western blot. The expression of p53 was detected whileJAK2/STAT3 pathway was blocked with AG490. ***Results***: After chemotherapy, HCC patients serum IL-17 level [(143.96 ± 33.20) pg/mL] was much higher than that before chemotherapy[(77.36 ± 15.66) pg/mL] and that of healthy check-up group[(26.61 ± 4.95) pg/mL] ($P<0.05$). After HepG2 cells being cultured with anti-IL-17R and oxaliplatin for 24 hours, the expression of BAX was increased while Bcl-2 was decreased, the expressions of p-jak2, p-STAT3 were significantly decreased while p53 was increased. After adding IL-17 to HepG2 cells, BAX was decreased while Bcl-2 was increased significantly, p-jak2, p-STAT3 were significantly increased while p53 was significantly reduced. After adding AG490 blocking agents, p53 expression was increased. ***Conclusion***: IL-17 could regulate p53 expression through activated JAK2/STAT3 signaling pathway, which can reduce the chemotherapy sensitivity of HCC.

【Key words】hepatocellular carcinoma; IL-17; JAK2/STAT3 signal pathway; p53; chemotherapy-resistant

作者介绍：郭　彬，Email：1421596630@qq.com，研究方向：分子免疫学。
通信作者：吴景华，Email：tswujinghua@163.com。
基金项目：河北省自然基金资助项目（编号：H2016209007）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170104.1015.022.html（2017-01-04）

肝癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是临床上常见的慢性炎症相关的恶性肿瘤，病死率极高[1]，大部分患者就诊时已丧失手术时机[2]。因此，化疗成为中晚期肝癌的主要治疗手段[3]。随着化疗药物临床大量应用，肿瘤细胞产生抵抗和耐药现象也日渐突出[4]。研究表明，肿瘤细胞凋亡受到抑制或者凋亡易感性降低是耐药性产生的重要机制之一[5]。白介素-17（interlrukin-17，IL-17）是一种炎症因子，与细胞膜上白介素-17 受体（interlrukin-17 receptor，IL-17R）结合而发挥作用[6]。IL-17/IL-17R 主要通过活化核因子-κB（nuclear factor kappa binding，NF-κB）、蛋白酪氨酸激酶（janus protein tyrosine kinase，JAK）/信号转导及转录激活因子（signal transducers and activators of transcription，STAT）和磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K-AKT）信号转导通路发挥作用。研究发现，IL-17 介导肿瘤的生长和转移主要通过激活 JAK2/STAT3 信号通路而发挥作用[7]，但其在诱导肿瘤耐药中的作用目前未见报道。p53 是目前已知的一种重要抑癌基因，能抑制肿瘤的发生与发展[8]。p53 是 p53 基因的表达产物，在维持基因稳定、抑制癌变、调节细胞分化和衰老等过程中发挥一定功能[9]。p53 蛋白高表达通常能提高化疗诱导的凋亡，对抗癌药物治疗肿瘤有重要作用。因此，本研究主要通过检测肝癌细胞化疗过程中 IL-17-JAK2/STAT3 的活化情况及其对 p53 蛋白的表达调控，进一步探讨肝癌细胞化疗抵抗的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例选择 化疗组 30 例，为 2012 年 5 月至 2015 年1 月我院收治的肝癌患者（无手术适应证），经病理确诊；正常对照组 30 例，为 2012 年 5 月至 2015 年 1 月来我院体检者。分别抽取肝癌患者行奥沙利铂化疗前及化疗一疗程（2 周）后以及正常对照组外周静脉血，分离血清，ELISA 法检测 IL-17 的浓度。

1.1.2 传代细胞系的选择 人肝癌细胞株 HepG2 购自上海 cobioer 细胞库（货号：CBP60199）。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 晨起空腹抽取两组受检者 3 mL 静脉全血，4 000 r/min 离心 10 min，提取离心后的血清。血清在-80 ℃保存至同批测定。

1.2.2 ELISA 检测血清中 IL-17 表达水平 取-80 ℃保存的血清，用 ELISA 试剂盒（BOSTER，武汉）检测血清细胞因子 IL-17 水平，检测步骤严格按照说明书进行。Thermo 酶标仪（Thermo，美国）检测各样本孔吸光度值，Curve Expert 软件计算和绘制 ELISA 标准品曲线，并计算各孔的质量浓度。实验重复 3 次取均值。

1.2.3 细胞培养 肝癌细胞 HepG2 细胞采用高糖 DMEM（Gibco，美国）和 10%胎牛血清（BI，美国）加 1%青链霉素混合液制成完全培养液，于 37 ℃ 5%CO_2 培养箱（Thermo，美国）中培养，取对数生长期细胞进行实验。

1.2.4 特异性抗体阻断 IL-17R 取对数生长的肝癌 HepG2 细胞铺 6 孔板（密度 2×10^5）培养 24 h。其中，IL-17R 阻断组为 HepG2 细胞加入 anti-IL-17R（RD，美国）（10 μg/mL）作用 2 h；IL-17 组为 HepG2 细胞加入 IL-17（RD，美国）（100 ng/mL）作用肝癌细胞 2 h；OXA 组为正常培养的 HepG2 细胞；3 组细胞加入奥沙利铂（Sigma，美国）（20 μg/mL）继续作用 24 h；另取一组 HepG2 细胞作为对照组。提取细胞总蛋白，实验平行重复 3 次。

1.2.5 AG490 阻断 JAK2/STAT3 信号通路 取对数生长的肝癌 HepG2 细胞铺 6 孔板（密度 2×10^5），培养 24 h 后将细胞分为 4 组。其中 AG490 阻断组为 HepG2 细胞加入 AG490（Sigma，美国）（15 μg/mL）溶液作用 2 h；IL-17 组为 HepG2 细胞加入 IL-17（100 ng/mL）作用 2 h；AG490 阻断+IL-17 组为 HepG2 同时加入 AG490（15 μg/mL）和 IL-17（100 ng/mL）作用 2 h；OXA 组为正常培养的 HepG2 细胞；经上述处理后，4 组细胞同时加入奥沙利铂（20 μg/mL）作用 24 h。实验平行重复 3 次。

1.2.6 Western blot 检测肝癌细胞凋亡、JAK2/STAT3 信号通路的活化和 p53 的表达情况 细胞处理后，提取细胞总蛋白，沸水浴中煮沸 10 min 使蛋白变性。取等量蛋白样品上样，10%聚丙烯酰氨凝胶电泳 2 h，再以 300 mA 恒流 70 min 转移至 PVDF 膜上。封闭 1 h 后加入 Anti-BAX（RD，美国）、Anti-Bcl-2（RD，美国）、Anti-p53（RD，美国）、Anti-GAPDH（RD，美国）、Anti-IL-17R（RD，美国）4 ℃过夜。洗膜，加入兔抗人 IgG（中杉金桥，北京）。洗涤后用 ECL 超敏化学发光剂显影。实验平行重复 3 次。

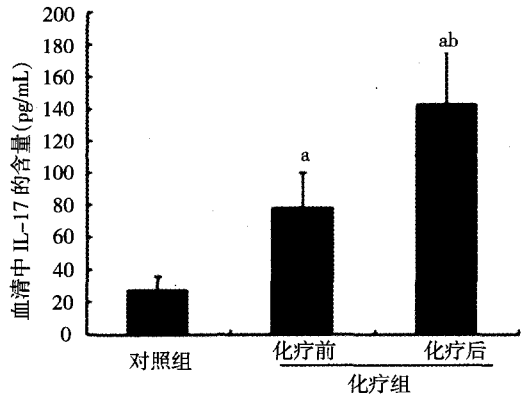
1.3 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计处理。计量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间样本均数比较用 t 检验，多组间样本均数比较采用单因素方差分析，检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 2 组患者血清中 IL-17 的表达水平检测

ELISA 结果显示，肝癌患者化疗前血清中 IL-17 的水平（77.36 ± 15.66）明显高于对照组（26.61 ± 4.95），差异有统计学意义（t=16.928，P=0.000）。而肝癌患者经奥沙利铂化疗后血清中 IL-17 的浓度（143.96 ± 33.20）又明显高于化疗前，差异有统计学意义（t=12.459，P=0.000）（图1）。



a:与对照组比较，P=0.000；b:与化疗前比较，P=0.000

图 1　2 组患者血清中 IL-17 的表达水平

Fig.1　Expression level of IL-17 in the serum of the two groups

2.2　IL-17 对肝癌细胞化疗凋亡敏感性的影响情况

肝癌 HepG2 细胞加入 anti-IL-17R 及 IL-17 作用 2 h 后，再加入奥沙利铂继续作用 24 h 后提取细胞总蛋白。Western blot 结果显示：与 OXA 组比较，IL-17R 阻断组的细胞 BAX 表达量升高，Bcl-2 表达量降低，差异有统计学意义（P=0.000）（表 1）；而加 IL-17 组的肝癌细胞 BAX 表达量明显降低，Bcl-2 表达量明显升高，差异有统计学意义（P=0.000），由此提示 IL-17 下调了化疗过程中肝癌细胞凋亡的作用（表 2，图 2）。

表 1　肝癌细胞阻断 IL-17R 后化疗的细胞凋亡相对灰度值比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.1　Comparison of the relative gray value of apoptosis in hepatocellular carcinoma cells after blocking IL-17R chemotherapy（$\bar{x}\pm s$）

组别		Bcl-2	BAX
对照组		1.000 ± 0.000	1.000 ± 0.000
化疗组	OXA组	0.540 ± 0.082[a]	1.960 ± 0.070[a]
	IL-17R阻断组	0.223 ± 0.015[ab]	3.620 ± 0.342[ab]
F 值		197.976	129.610
P 值		0.000	0.000

注：a，与对照组相比，P=0.000；b:与 OXA 组相比，P=0.000

表 2　肝癌细胞加 IL-17 后化疗的细胞凋亡相对灰度值比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.2. Comparison of the relative gray value of apoptosis in hepatocellular carcinoma cells treated with IL-17-adding chemotherapy（$\bar{x}\pm s$）

组别		Bcl-2	BAX
对照组		1.000 ± 0.000	1.000 ± 0.000
化疗组	OXA组	0.543 ± 0.047[a]	3.597 ± 0.168[a]
	IL-17R阻断组	3.563 ± 0.383[ab]	1.396 ± 0.061[ab]
F 值		160.314	550.887
P 值		0.000	0.000

注：a，与对照组相比，P=0.000；b:与 OXA 组相比，P=0.000

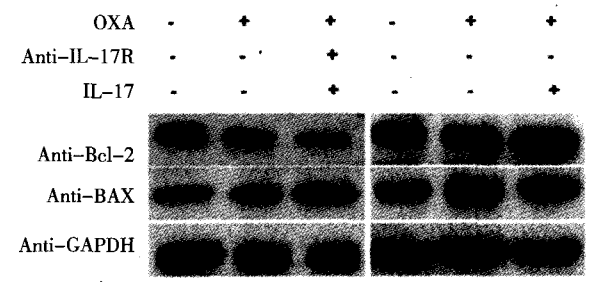


图 2　IL-17 对肝癌细胞化疗时细胞凋亡的影响

Fig.2　Effect of IL-17 on the apoptosis sensitivity of hepatocellular carcinoma cells

2.3　IL-17 激活 JAK2/STAT3 信号通路的情况

肝癌细胞分别加入 IL-17 和 anti-IL-17R，奥沙利铂化疗 24 h 后，Western blot 检测发现：同对照组相比，IL-17R 阻断组化疗后，JAK2、STAT3 的磷酸化水平明显降低（表 3），而加 IL-17 的肝癌细胞化疗后，JAK2、STAT3 的磷酸化水平明显升高（表 4），差异有统计学意义（P=0.000）。由此证明 IL-17 通过 JAK2/STAT3 信号通路激活（图 3）。

表 3　肝癌细胞阻断 IL-17R 后化疗的 JAK2/STAT3 信号通路相对灰度值比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.3　Comparison of the relative gray value of JAK2/STAT3 signal pathway in hepatocellular carcinoma cells after blocking IL-17R（$\bar{x}\pm s$）

组别	p-JAK2	JAK2	p-STAT3	STAT3
对照组	1.000 ± 0.000	1.000 ± 0.000	1.000 ± 0.000	1.000 ± 0.000
IL-17R 阻断组	0.360 ± 0.557	0.517 ± 0.045	0.390 ± 0.020	0.480 ± 0.557
t 值	19.909	18.565	52.828	16.176
P 值	0.000	0.003	0.000	0.000

表 4　肝癌细胞加 IL-17 后化疗的 JAK2/STAT3 信号通路相对灰度值比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.4　Comparison of the relative gray value of JAK2/STAT3 signal pathway in hepatocellular carcinoma cells after adding IL-17（$\bar{x}\pm s$）

组别	p-JAK2	JAK2	p-STAT3	STAT3
对照组	1.000 ± 0.000	1.000 ± 0.000	1.000 ± 0.000	1.000 ± 0.000
IL-17组阻断组	3.547 ± 0.384	2.867 ± 0.325	2.450 ± 0.377	3.533 ± 0.549
t 值	11.480	9.943	6.658	7.981
P 值	0.008	0.010	0.022	0.015

2.4　IL-17 调控肝癌细胞化疗过程中 p53 的表达

肝癌 HepG2 细胞加入 anti-IL-17R 及 IL-17 作用后，Western blot 检测 p53 表达量。结果显示，同 OXA 组相比，阻断 IL-17R 组的肝癌细胞 p53 表达量明显升高（表 5），而加 IL-17 组的 p53 表达量降低（表 6），差异有统计学意义（P=0.000）。由此推断 IL-17 下调 p53 的表达量（图 4）。

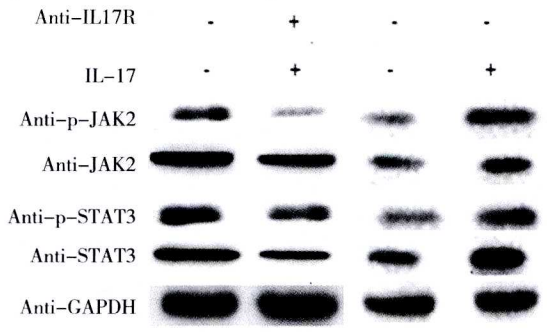


图 3 IL-17 通过激活 JAK2/STAT3 信号通路的发挥作用

Fig.3 IL-17 playing its role through activating JAK2/STAT3 signaling pathway

表 5 肝癌细胞阻断 IL-17R 后化疗的 p53 相对灰度值比较（$\bar{x} \pm s$）

Tab.5 Comparison of the relative gray value of p53 in hepatocellular carcinoma cells after blocking IL-17R（$\bar{x} \pm s$）

组别		p53
对照组		1.000 ± 0.000
化疗组	OXA组	0.503 ± 0.061[a]
	IL-17R阻断组	3.536 ± 0.166[ab]
F 值		375.689
P 值		0.000

注：a，与对照组相比，*P*=0.000；b，与 OXA 组相比，*P*=0.000

表 6 肝癌细胞加 IL-17 后化疗的 p53 相对灰度值比较（（$\bar{x} \pm s$）

Tab.6 Comparison of the relative gray value of p53 in hepatocellular carcinoma cells after adding IL-17（$\bar{x} \pm s$）

组别		p53
对照组		1.000 ± 0.000
化疗组	OXA组	0.363 ± 0.077[a]
	IL-17组	0.193 ± 0.015[ab]
F 值		751.188
P 值		0.000

注：a，与对照组相比，*P*=0.000；b：与 OXA 组相比，*P*=0.000

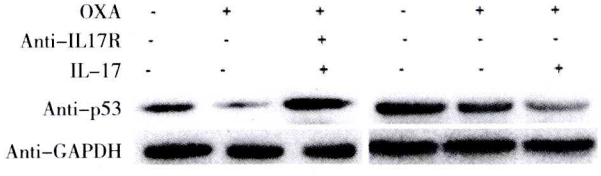


图 4 IL-17 调控肝癌细胞化疗过程中 p53 的表达情况

Fig.4 IL-17 regulating the expression of p53 in hepatocellular carcinoma cells during chemotherapy

2.5 阻断 JAK2/STAT3 信号通路后 p53 表达变化情况

肝癌 HepG2 细胞经 AG490 特异性阻断 JAK/STAT 通路后，Western blot 检测细胞中 p53 蛋白表达量。结果显示：同 OXA 组比较，AG490 阻断组 p53 表达量明显升高，加 IL-17 组 p53 明显下降，AG490 阻断后加 IL-17 组 p53 表达量又明显上升，差异有统计学意义（*P*=0.000）（表 7）。结果提示 IL-17 通过 JAK2/STAT3 信号通路下调 P53 的表达量（图 5）。

表 7 阻断 JAK2/STAT3 信号通路后 p53 相对灰度值比较（$\bar{x} \pm s$）

Tab.7 Comparison of the relative gray value of p53 after JAK2/STAT3 signal pathway being blocked（$\bar{x} \pm s$）

组别		p53
化疗组	OXA组	1.000 ± 0.000
	AG490阻断组	4.890 ± 0.399[a]
	IL-17组	0.380 ± 0.070[ab]
	AG490阻断 +IL-17 组	2.390 ± 0.420[abc]
F 值		140.882
P 值		0.000

注：a，与 OXA 组相比，*P*=0.000；b：与 AG490 阻断组相比，*P*=0.000；c：与 IL-17 组相比，*P*=0.000

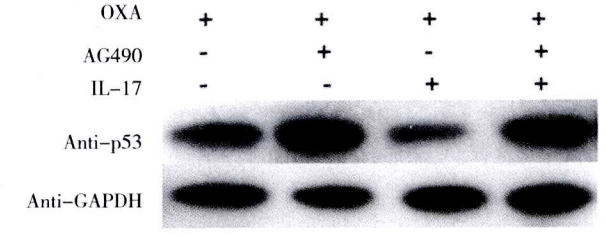


图 5 AG490 阻断 JAK2/STAT3 信号通路后 p53 表达量变化情况

Fig.5 Expression changes of p53 after JAK2/STAT3 signal pathway being blocked by AG490

3 讨 论

HCC 是临床上常见病死率极高的恶性肿瘤，化疗是大部分肝癌的主要治疗手段。但肝癌对化疗药物的不应性以及在治疗中的耐药现象导致化疗效果不尽如人意。研究发现，肿瘤相关的炎症因子在调控肿瘤化疗效果中发挥着重要的作用。IL-17 是介导炎症发生和发展的重要炎症因子。近年来，IL-17/IL-17R 在肿瘤发生及发展中的作用及其机制日益受到关注[10]。IL-17 是由 155 个氨基酸残基组成的同型二聚体糖蛋白，主要和位于细胞表面的 IL-17R 结合后激活相关的信号通路，从而在肿瘤的形成及转移中发挥重要作用。已有文献报道，IL-17 在慢性炎症相关性肿瘤，如结肠癌[11]、肝癌[12]等肿瘤中有明显的表达。Liao 等[13]研究发现肝癌细胞中 IL-17 和 IL-17R 高表达的肝癌患者生存期缩短和复发率增高。鉴于 IL-17 在 HCC 发生发展中的重要作

用，本研究首先检测了 30 例肝癌患者血清中的 IL-17 水平，结果表明肝癌患者血清中的 IL-17 浓度[(77.36 ± 15.66) pg/mL]明显升高，并且奥沙利铂化疗后 IL-17 的水平[(143.96 ± 33.20) pg/mL]明显高于化疗前。那么，在肝癌化疗过程中高表达的 IL-17 是否和肝癌化疗抵抗有关呢？本课题组通过细胞学实验进行进一步验证。通过 IL-17R 特异性抗体阻断 HepG2 细胞表面的 IL-17R 后，用奥沙利铂作用于 HepG2 细胞，结果显示凋亡相关蛋白BAX 表达量升高、抗凋亡相关蛋白 Bcl-2 表达量降低，当加入 IL-17 和奥沙利铂作用于 HepG2 后发现，BAX 表达量显著降低、Bcl-2 表达量明显升高。

由此，本研究认为在肝癌化疗过程高表达的 IL-17 下调了肝癌细胞化疗诱导的凋亡敏感性。IL-17 活化的信号通路目前主要有 NF-κB 信号途径、JAK-STAT 途径及 PI3K 信号途径。研究发现，JAK/STAT 信号通路的过度活化在肝癌的发生和发展过程中起重要作用，并作为评价肝癌恶性程度及预后的重要生物学指标[14]。因此，JAK-STAT 途径在调控肿瘤发生发展中发挥着重要作用。但 JAK-STAT 途径在调控 IL-17 下调肝癌细胞化疗的凋亡敏感性是否发挥作用呢?研究发现，奥沙利铂作用于 HepG2 细胞可以诱导 JAK2/STAT3 信号的活化，但阻断IL-17 作用后，JAK2、STAT3 磷酸化水平明显降低，同时其凋亡敏感性却明显升高。由此说明 IL-17 可以通过激活 JAK2/STAT3 信号通路来下调凋亡的敏感性。p53 基因是研究较为广泛的抑癌基因，在调节基因的转录、诱导细胞凋亡、控制 DNA 复制等方面具有关键性作用。p53 的表达受多种信号通路调控，如 NF-κB、JAK/STAT 等信号通路[15]。因此，本研究继续验证是否 IL-17 激活的 JAK2/STAT3 信号通路通过调控 p53 的表达来发挥抗凋亡作用。结果发现，HepG2 细胞 p53 表达量在 IL-17 作用时明显下降，而 anti-IL-17R 作用后表达量明显上升，AG490 特异性阻断实验则进一步验证了 JAK2/STAT3 信号通路对 p53 表达的调控。因此，通过本研究可确定 IL-17 通过激活 JAK2/STAT3 信号通路调控肝癌细胞 p53 表达进而下调了化疗诱导的凋亡敏感性，将为更有效地治疗肝癌开辟一条新思路。

参 考 文 献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.

[2] Ye SL, Takayama T, Geschwind J, et al. Current approaches to the treatment of early hepatocellular carcinoma[J]. Oncologist, 2010, 15(S4): 34-41.

[3] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2011, 365(12): 1118-1127.

[4] Moore N, Houghton J, Lyle S. Slow-cycling therapy-resistant cancer cells[J]. Stem Cells Dev, 2012, 21(10): 1822-1830.

[5] Pflaum J, Schlosser S, Müller M. p53 family and cellular stress responses in cancer[J]. Front Oncol, 2014, 4: 285.

[6] Feng YM, Feng CW, Chen JH, et al. Cyproheptadine, an antihistaminic drug, inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma cells by blocking cell cycle progression through the activation of P38 MAP kinase[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 134.

[7] Wei RC, Cao X, Gui JH, et al. Augmenting the antitumor effect of TRAIL by SOCS3 with double-regulated replicating oncolytic adenovirus in hepatocellular carcinoma[J]. Hum Gene Ther, 2011, 22(9): 1109-1119.

[8] Tang Y, Katuri V, Srinivasan R, et al. Transforming growth factor-beta suppresses nonmetastatic colon cancer through Smad4 and adaptor protein ELF at an early stage of tumorigenesis[J]. Cancer Res, 2005, 65(10): 4228-4237.

[9] Tavares Murta BM, Cunha Fde Q, Miranda R, et al. Diferential tumor micro-environment in human ovarian cystic tumors[J]. Tumori, 2004, 90(5): 491-497.

[10] Liu X, Jin H, Zhang G, et al. Intratumor IL-17-positive mast cells are the major source of the IL-17 that is predictive of survival in gastric cancer patients[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e106834.

[11] Blake SJ, Teng MW. Role of IL-17 and IL-22 in autoimmunity and cancer[J]. Actas Dermosifiliogr, 2014, 105(S1): 41-50.

[12] Yamada H. Current perspectives on the role of IL-17 in autoimmune disease[J]. J Inflamm Res, 2010, 3: 33-44.

[13] Liao R, Sun J, Wu H, et al. High expression of IL-17 and IL-17RE associate with poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2013, 32: 3.

[14] Zhang B, Zhong DW, Wang QX, et al. Study on correlation of JAK/STAT signal pathway with progression and prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2010, 26(4): 368-373.

[15] Banuelos A, Reyes E, Ocadiz R, et al. Neocarzinostatin induces an effective p53-dependent response in human papillomavirus-positive cervical cancer cells[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2003, 306(2): 671-680.

（责任编辑：张辉洁）