

胃癌相关细胞因子研究进展

操 珍¹, 苏 文^{2,3}

(1.山西医科大学第二临床医学院,山西 太原 030001;2.山西省肿瘤医院/研究所,山西 太原 030013;3.山西医科大学附属肿瘤医院,山西 太原 030013)

摘 要:近年来,越来越多的研究报道了免疫功能异常与胃癌发生、发展及预后的关系,尤其是细胞因子在胃癌发生发展中的作用。全文就细胞因子及其与胃癌发生、发展的相关性研究进展作一阐述,可能为胃癌的免疫学诊断和预后判断提供依据,为肿瘤治疗提供新的方向。

关键词:胃癌;细胞因子;研究进展

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2016)02-0125-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.02.A010

Research Progress on Cytokines in Patients with Gastric Cancer

CAO Zhen¹, SU Wen^{2,3}

(1.Second Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2.Shanxi Tumor Hospital, Taiyuan 030013, China; 3.Shanxi Medical University Affiliated Tumor Hospital, Taiyuan 030013, China)

Abstract: Recently, an increasing number of studies have been reported about the association between immune dysfunction with the development and prognosis of gastric cancer, especially the role of cytokines expressed in gastric cancer. In this paper, recent advances about the role of cytokines during the development of gastric cancer have been reviewed to provide a new immunological diagnosis and prognosis markers for gastric cancer, and an alternative direction for cancer treatment.

Key words: gastric cancer; cytokines; research progress

随着经济的发展和社会的进步,人均寿命延长,疾病谱也发生着巨大的变化,多数传染病得到了有效的控制,而慢性疾病如心血管病和恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的疾病。据国际癌症研究中心(IARC)统计数据显示,全球2012年癌症新发病例大约1410万,死亡病例约820万;全球胃癌新发病例95.2万,死亡病例72.3万,死亡率为10.2/10万;而我国胃癌新发病例40.5万,占全球胃癌发病的42.6%,死亡病例32.5万,死亡率为21.9/10万,其发病率和死亡率均超过全球平均水平,成为威胁我国居民健康的主要恶性肿瘤之一^[1]。

研究已发现肿瘤发生与环境、饮食、感染、遗传、免疫系统等多种因素有关,其中机体的免疫系统在

肿瘤的发生、发展及转移中发挥重要作用。机体免疫系统由免疫器官、免疫细胞和细胞因子组成,而正常免疫功能的维持有赖于血清中多种细胞因子表达水平的平衡,故细胞因子表达水平的改变会引起免疫功能相应的变化。细胞因子包括白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子家族、集落刺激因子、趋化因子和生长因子等,既可发挥免疫调节作用,在一定条件下也可参与多种疾病的发生和发展,如急、慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤等。本文就近年来关于细胞因子与胃癌发生的关系研究进展进行文献复习。

1 白细胞介素

白细胞介素(interleukin, IL)是指一组由白细胞分泌,可调节其他白细胞和组织细胞功能的可溶性

收稿日期:2015-08-04;修回日期:2015-09-28
基金项目:国家自然科学基金资助项目(81272696)
通讯作者:苏文, E-mail: suwen30@yahoo.com

蛋白质,在体内主要参与免疫细胞的激活和调节,T、B细胞的增殖、分化和炎症反应;与胃癌密切相关的白介素有以下白介素。

1.1 IL-1

白细胞介素 1(interleukin-1,IL-1)是一种主要由淋巴细胞和单核巨噬细胞分泌的促炎因子,与机体的先天炎症和免疫应答密切相关,可打破炎症和免疫之间的平衡而促进肿瘤的发展^[2]。IL-1 cDNA 序列最早是由 Auron 等于 1984 年发现,其基因位于人染色体 2q12~q21 区带,编码 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-1 受体拮抗物(IL-1Ra)。

研究发现在正常胃黏膜组织中不表达的 IL-1 α mRNA,在胃癌组织中的表达率为 60%,并且随着胃癌分期的加重而升高,另外 IL-1 α 与 COX-2 在胃癌组织中是共表达的,IL-1 α /COX-2 途径可能是通过调节胃癌细胞的增殖促进肿瘤的发展^[3]。Huang 等^[4]研究也表明 IL-1 β 可通过诱导活化的 p38 上调 AP-1/ c-fos、MMP2 和 MMP9 的表达促进胃腺癌细胞的转移。

目前,IL-1 受体拮抗剂已批准用于类风湿性关节炎(RA)的治疗^[5],并且一些新型的 IL-1 β 拮抗剂也被用于炎症相关疾病的临床试验中^[6]。基于此,针对 IL-1 的治疗有望成为胃癌治疗的新靶标。

1.2 IL-6

IL-6 主要由单核巨噬细胞、Th2 细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞等分泌的分子量为 21~30KD 糖蛋白,其基因位于第 7 号染色体上,能够刺激活化 B 细胞增殖分泌抗体、T 细胞增殖及 CTL 活化和肝细胞合成急性期蛋白,参与炎症反应,促进血细胞发育。

一些研究表明胃癌患者高表达 IL-6,如 Liang 等^[7]发现胃癌低分化组 IL-6 mRNA 表达水平较中高分化组高,Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者 IL-6 mRNA 表达水平较 I、II 期高,且都高于正常对照组;Yin 等^[8]也观察到胃癌组织高表达 IL-6 和 NF- κ B 蛋白和 mRNA,并且进一步分析发现两者之间呈正相关,表明抑制 IL-6 和 NF- κ B 表达可以作为临床治疗胃癌的潜在靶标;Wang 等^[9]研究表明,与术前相比,胃癌患者术后 IL-6 和 STAT3 下游信号如 IL-10 和 VEGF 表达减少。因此,抑制 IL-6/STAT3 途径可能为胃癌治疗提供一种新的方案。IL-6 高表达可能作为胃癌标记物和预后不良的指标,抑制 IL-6 表达可能有利于肿瘤

预后。

1.3 IL-2 家族

IL-2 家族是信号传导均依赖于 γ c 链 (common γ chain) 的一组细胞因子,包括 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21,细胞因子在抗肿瘤方面的应用就是起源于 IL-2 家族。

1.3.1 IL-2

IL-2 是由 CD4⁺T、CD8⁺T 细胞、NK 细胞及 NKT 细胞产生的分子量为 15KD 的糖蛋白,主要作用为增强机体对不同免疫原、病原体及肿瘤的免疫反应性,促进 T 细胞的增殖及 B 细胞的增殖和分化,诱导生成淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK),促进 NK 细胞增殖,加强 NK 细胞的杀伤能力^[10]。

Fukumoto 等^[11]对胃癌患者腹腔灌洗液中 IL-2 基因表达水平进行检测,结果发现 CEA mRNA 表达阳性者与阴性者比较,IL-2 基因表达是受抑制的。在 HBV 相关的肝细胞癌患者体内也发现血清中 IL-2 水平是低表达的^[12]。Hara 等^[13]对高表达 EGFR 的胃癌患者的研究发现,IL-2 通过 NK 细胞介导的抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)增强西妥昔单抗的抗肿瘤作用。

基于 IL-2 生物学功能,及肿瘤患者体内 IL-2 水平普遍低表达,IL-2 生物制剂已广泛应用于临床,如 T 细胞体外大量扩增和免疫治疗,肾细胞癌和恶性黑色素瘤患者的治疗^[14]。

1.3.2 IL-15

IL-15 主要由树突状细胞产生,是 1994 年发现的分子量为 14~15 kDa 的糖蛋白,在调节适应性和固有免疫反应方面与 IL-2 的许多功能相似。IL-15 是细胞增殖和发育的必需信号,能够维持以及促进记忆 T 细胞生存,增强 T 和 NK 细胞的细胞毒活性。

IL-15 可在多种肿瘤细胞中表达,但在肿瘤发生中发挥作用却不一致。大量临床研究表明,IL-15 对多种肿瘤均有抑制作用。连续注射 IL-15 能显著性抑制 MCA-205 系肉瘤肺转移的发生;IL-15 通过促进肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞的免疫应答来抑制肝细胞的转移,并且能够增强其 IFN- γ 的合成和细胞毒性^[15]。近来,有研究显示,IL-15 抗肿瘤活性可不依赖 NK 和 CD8⁺T 细胞的介导,其自身即可发挥抗肿瘤作用^[16]。而另有研究显示,IL-15 可下调肿瘤细胞表面 HLA-I 类分子表达参与肿瘤的免疫逃逸^[17],促进

肿瘤血管的生成而促进肿瘤的转移^[18]。

1.3.3 IL-21

IL-21 是 IL-2 超家族成员之一,主要由活化的 CD4⁺T 细胞包括 Th17、NKT 细胞、滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)等分泌的分子量为 15KDa 的蛋白质,是 NK 细胞分化的关键因子,并能促进 NK 细胞增殖和效应分子的产生,增强 NK 细胞和 T 细胞的细胞毒作用及 IFN- γ 的产生,调节淋巴细胞和髓源细胞的抗感染和抗肿瘤作用,在病理情况下能够促进炎症性疾病和自身免疫性疾病的发生,如 I 型糖尿病、系统性红斑狼疮(SLE)、银屑病、炎症性肠病等。

一项关于 IL-21 质粒表达系统的临床前研究表明 IL-21 具有抗肿瘤活性,该研究中 Wang 等^[19]发现 IL-21 可以显著性抑制 B16 黑色素瘤和 MCA205 纤维肉瘤的生长,延长荷瘤小鼠的生存期。在过继性细胞治疗模型中,IL-21 培养的 CD8⁺T 细胞在抗肿瘤活性和诱导肿瘤的消退方面优于 IL-2 培养的 CD8⁺T 细胞^[20]。近期的研究发现瘤内产生的 IL-21 能够诱导肿瘤相关的巨噬细胞由 M2 型向抗肿瘤 M1 型转换,从而改善肿瘤相关的巨噬细胞屏障对抗 Her2/neu 抗体的抵抗,为克服肿瘤的外在抵抗提供治疗思路^[21]。

因 IL-21 与 IL-2 同属于 IL-2 家族成员,抗肿瘤方面具有相似的功能,而相对于 IL-2 的剂量依赖性毒副作用,高剂量的 IL-21 对机体无明显的损害,使其具有广泛的应用前景。

1.4 IL-17

IL-17 主要由 CD4⁺ Th17 细胞产生的细胞因子,近年研究表明 CD8⁺ T 细胞(Tc17)同样可以产生 IL-17,发挥相似的功能。IL-17 细胞因子家族有六个成员(IL-17A-F),我们通常所说的 IL-17 即为 IL-17A,IL-17F 与 IL-17A 的同源性最高。IL-17A、IL-17F 通过诱导多种细胞产生炎症因子如 TNF、IL-6、IL-1、趋化因子、G-CSF、GM-CSF 等,参与自身免疫性疾病如炎症性肠病、银屑病等及移植排斥反应。

与正常组织相比,胃癌组织 IL-17 表达水平明显升高,升高程度与肿瘤浸润的深度、淋巴血管侵袭有关,提示 IL-17 可能促进肿瘤进展^[22,23];且在乳腺癌和结肠癌中也观察到 IL-17 高表达^[24,25]。而 IIDA 等的实验结果则与之相反,其通过对胃癌术后患者腹腔灌洗液中 IL-17mRNA 表达水平进行检测发现

IL-17mRNA 高表达者较低表达者生存时间明显延长^[26];在对动物模型的研究也发现 IL-17 缺陷的小鼠肿瘤生长和肺转移速度均较对照组明显增快,提示 IL-17 作为 Th17 细胞的效应分子,可增强肿瘤局部 T 细胞抗肿瘤免疫^[27]。

综上,IL-17 在肿瘤发生、发展过程中具有双重性,既可以通过促进血管生成和肿瘤细胞的迁移促进肿瘤的生长,又可以促进细胞毒性 T 细胞免疫应答抑制肿瘤的生长^[28]。IL-17 这种双向作用可能与其表达部位、实验肿瘤细胞的免疫原性和所用的动物模型不同有关。

1.5 IL-23

IL-23 由活化的树突状细胞、单核细胞和巨噬细胞等产生的细胞因子,是 IL-12 家族成员之一,在 Th17 细胞分泌 IL-17 中发挥重要作用,并通过产生 MMP-9、增加血管形成和减少 CD8⁺T 细胞的浸润调节机体的炎症免疫。

在对胃癌组织中细胞因子的表达水平研究发现,IL-23A、IL-23R 和 IL-17 在胃癌组织中均高表达,IL-23 表达水平与胃癌组织和血清中 IL-17 均相关,IL-23 可能通过诱导肿瘤微环境中 IL-17A 的产生促进肿瘤的生长^[29]。非小细胞肺癌患者血清中也观察到 IL-23 高表达^[30]。相反地,Chen 等^[31]研究发现 IL23R +2199 CC 基因型能够显著性降低中国人群肠型胃癌的风险,Reay 等^[32]的实验结果也表明 IL-23 对纤维肉瘤的生长具有抑制作用。

IL-23 对肿瘤的作用的不一致性可能与不同的肿瘤模型或者肿瘤分期有关,具体机制需要进一步的研究。

2 干扰素

干扰素(interferon, IFN)是最早发现的细胞因子,干扰素可分为 I 型(IFN- α , IFN- β)、II 型干扰素(IFN- γ)、III 型干扰素(IFN- λ),近期报道的 IL-28/IL-29 则被划分为 III 型^[33]。II 型干扰素也被称为免疫干扰素,是由活化的 Th1 细胞、CTLs 及 NK 细胞分泌的糖蛋白,调节 Th1 细胞的活化、分化、成熟;促进 DC 细胞及巨噬细胞 MHC 类分子表达和抗原提呈功能,激活 NK 细胞并增强其细胞毒性,还可诱导与肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL) 杀死各

种组织类型改变或被病毒感染的细胞^[34]。近来发现 IFN- γ 介导的代谢和翻译的调节是经典炎性巨噬细胞活化的重要组成部分^[35]。

有学者发现 IFN- γ 和 IFN- λ 均能使胃癌细胞停留于 G₁/S 期而抑制肿瘤细胞的增殖,从而抑制胃癌的进展^[36,37]。近期研究表明 IFN- γ 能够促进巨噬细胞类型的转换,使巨噬细胞由促炎 M2 型转为抗肿瘤 M1 型,从而抑制胃癌的发展^[38]。

IFN 的抗肿瘤作用已被临床广泛应用,重组 IFN 在 40 多个国家被批准用于治疗 14 种以上的恶性肿瘤。IFN- α 也常与化学药物联合治疗转移性黑色素瘤、卡波氏肉瘤等^[39,40]。

3 肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)是于 1975 年发现的,由活化巨噬细胞产生的一种能使肿瘤发生出血、坏死的可溶性多功能细胞因子,能够参与免疫调节和炎症反应。肿瘤坏死因子包括 TNF- α 和淋巴毒素(lymphotoxin,LT)。

一方面有实验表明纯化的 pd20-TNF- α 融合蛋白可促进胃癌细胞的凋亡,抑制胃癌细胞的侵袭^[41]。而另一方面,Oshima 等^[42]研究发现在肿瘤微环境中活化 TNF- α /TNFR1 信号通路通过诱导 Nox1 和 Gna14 促进胃癌的发展并使肿瘤细胞处于未分化状态,并且有学者发现胃癌患者血清中 TNF- α 表达水平较正常对照组显著升高,提示其可作为胃癌诊断标志物之一^[43]。

文献报道 TNF- α 对肿瘤作用的不一致性可能与剂量、研究的病例数和肿瘤分期有关,亟需进一步的研究明确其机制。

4 集落刺激因子

集落刺激因子(colony stimulating factor,CSF)是一组调节粒细胞、单核—巨噬细胞和某些有关的造血细胞的增殖和分化的糖蛋白,包括粒—巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和多能集落刺激因子(Multi-CSF)。

GM-CSF 主要由活化的 T 细胞、B 细胞、巨噬细

胞及内皮细胞等分泌的分子量约为 22KD 的糖蛋白,人 GM-CSF 基因位于第 5 号染色体长臂的 IL-3 基因下游,具有促进粒系祖细胞向粒、巨噬细胞增殖分化及成熟。GM-CSF 对肿瘤作用表现为双重性:一方面,体内外实验均表明 GM-CSF 可以诱导造血干细胞向具有抑制功能的 MSC 方向分化,并下调抗原特异性 CD8⁺T 细胞的效应;GM-CSF 还与小鼠多种肿瘤的转移密切相关^[44]。另一方面研究显示 GM-CSF 转染的腺病毒修饰的树突状细胞可产生高水平成熟的 GM-CSF,刺激 T 淋巴细胞增殖的能力更强,并且可以在体外刺激特异性的细胞毒性 T 细胞到胃癌组织中^[45]。虽然其对肿瘤作用表现为双重性,但其刺激造血的功能早已应用于临床,G-CSF 和 GM-CSF 已被 FDA 批准用于肿瘤患者放化疗后的辅助用药。

5 趋化因子

趋化因子(chemokine,CK)是一类由白细胞和造血微环境中的基质细胞产生的蛋白家族,与趋化因子受体(CKR)结合使细胞发生趋化运动,诱导靶细胞趋化性迁移及细胞骨架的重排,增强靶细胞和内皮细胞的粘附能力等,广泛参与细胞的生长、发育、分化、凋亡等多种生理功能^[46]。不仅能趋化炎症细胞,在肿瘤的生长和转移行为中也发挥重要作用。根据一级结构中保守性半胱氨酸(cys)的数目以及前两个 cys 之间距离的不同,将趋化因子分为 CXC、CC、C、CX3C 四个亚家族^[47]。

5.1 CXCL8

CXCL8 又名白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8),主要由单核—巨噬细胞产生的分子量为 8~10KD 的中性粒细胞趋化因子和活化因子,属于 CXC 趋化因子家族,能吸引和激活中性粒细胞,促进中性粒细胞的溶酶体活性和吞噬作用,趋化血管内皮细胞,促进血管的形成,并具有免疫调节作用,可影响肿瘤的微环境。

现有研究表明 IL-8 是促进胃癌生长转移和血管新生的关键因子之一。研究发现胃癌患者血清中 IL-8 表达水平较正常对照组明显升高^[48],IL-8 通过促进淋巴管内皮细胞的增生、透明质酸受体-1 蛋白和信使 RNA 的表达来促进胃癌进展和转移^[49]。Kuai 等^[50]实验结果表明 IL-8 高表达能够增强胃癌细胞

的粘附、迁移、侵袭和对化疗的抵抗作用,IL-8 可作为胃癌治疗的重要靶点之一。

5.2 CCL20

CCL20 亦称为巨噬细胞炎性蛋白 3a (macrophage inflammatory protein-3a, MIP-3a) 是 CC 家族的成员,主要由内皮细胞产生,其在招募树突状细胞进入炎症区域,处理、呈递抗原以及活化 T 细胞中有一定的作用。

在胃癌的发展中,CRKL 介导的 CCL20/CCR6 经由 Akt 途径诱导胃癌上皮细胞间质变 (EMT),表明抑制 CCL20/CCR6-CRKL-Erk1 / 2-EMT 途径可以靶向拮抗胃癌的进展^[51]。趋化因子受体 CCR6/CCL20 在原发胃癌及淋巴结转移癌组织中呈高表达,CCR6/CCL20 转导通路可能在胃癌淋巴结转移中起重要作用^[52]。研究发现吸烟增加肺癌患者组织中 CCL20 表达水平,并且 CCL20 可促进肺癌细胞对的增殖和转移^[53],同样的 CCL20 也可促进乳腺癌细胞的增殖和侵袭^[54]。趋化因子能够促进肿瘤细胞的粘附、生长和转移,可能是肿瘤预后不良的重要标志。

6 其他细胞因子

6.1 转化生长因子 β

转化生长因子 β (TGF- β) 是由内皮细胞、平滑肌细胞和造血细胞等产生的分子量为 12.5KD 的蛋白,其作用机制主要为调节细胞外基质合成,调控细胞周期进程,诱导细胞凋亡、分化和迁移^[55]。

TGF- β 对肿瘤的作用因分期不同而扮演不同的角色,在癌变的早期可作为抑癌因子,通过调控细胞周期使其停留于 G₁ 期,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡而抑制肿瘤的生长,而在进展期则成为促癌因子,通过抑制机体免疫反应,增加血管的生成,诱导细胞外基质的产生而促进肿瘤的侵袭和转移^[56]。研究显示 TGF- β Smad2 信号通路在 TGF- β 1 诱导间皮细胞转化为成纤维细胞的过程中发挥重要作用,能够增加胃癌细胞的粘附和侵袭,为肿瘤扩散提供良好的环境^[57]。

6.2 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子 (VEGF) 是由肿瘤细胞等多种细胞产生的分子量约为 34~45 kD 的一类糖蛋白,具有促进内皮细胞增殖,促进新生血管形成以及维

持血管功能等作用^[58]。目前已发现的 VEGF 家族成员有 VEGF-A、-B、-C、-D、-E、-F 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PIGF) 7 种。

胃癌组织中 VEGF 的表达水平明显高于正常组织,表明 VEGF 与胃癌进展及预后密切相关^[59]。Watanabe 等^[60]证实 VEGF-C mRNA 水平与胃癌患者淋巴结转移显著性相关,VEGF-C 蛋白表达水平与术后淋巴结组织内淋巴管密度呈正比,提示 VEGF-C 可能参与胃癌组织淋巴管生成并加速淋巴结转移而导致预后差。Tanaka 等^[61]研究表明 VEGF-D 转染后的胃癌细胞株 (KKLS) 通过促进淋巴管和血管增生、细胞增殖和抗凋亡作用而参与胃癌的进展。

肿瘤的生长和转移与肿瘤部位的血液供应密不可分,而 VEGF-A 是已知作用最强、特异性最高的促血管生长因子之一,除胃癌外,其他实体瘤的侵袭和转移与肿瘤血管形成及 VEGF 异常高表达也密切相关^[62-64]。因此,VEGF 是肿瘤预后的重要指标。

细胞因子是一个复杂的网络系统,在胃癌发生、发展中发挥双刃剑的作用,一方面某些细胞因子具有抗肿瘤作用,如 IL-2、IL-21、干扰素;另一方面,某些细胞因子促进肿瘤发生发展,如 IL-1、IL-6、IL-8、MIP-3 α 、VEGF。但还有一些自身即发挥双重作用,如 IL-15、IL-17、IL-23、TNF- α 、GM-CSF、TGF- β , 其机制及肿瘤应用有待于进一步深入研究。因此,了解胃癌组织中各细胞因子的表达水平可能为肿瘤的免疫学辅助诊断和评估预后提供依据,并且为肿瘤免疫治疗提供新的治疗靶点。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.
- [2] Carmi Y, Dotan S, Rider P, et al. The role of IL-1 β in the early tumor cell-induced angiogenic response [J]. J Immunol, 2013, 190(7): 3500-3509.
- [3] Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Increased expression of interleukin -1 α and cyclooxygenase-2 in human gastric cancer: a possible role in tumor progression [J]. Anticancer Res, 2005, 25(5): 3225-3230.
- [4] Huang QJ, Lan FH, Wang XT, et al. IL-1 β -induced activation of p38 promotes metastasis in gastric adenocarcinoma via upregulation of AP-1/c-fos, MMP2 and MMP9 [J]. Mol Cancer, 2014, 13(18): 1-15.
- [5] Alten R, Gomez-Reino J, Durez P, et al. Efficacy and safe-

- ty of the human anti-IL-1 β monoclonal antibody canakinumab in rheumatoid arthritis: results of a 12-week, phase II, dose-finding study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12: 153.
- [6] Zhang H. Anti-IL-1 β therapies [J]. *Recent Pat DNA Gene Seq*, 2011, 5: 126–135.
 - [7] Liang J, Li Y, Liu XL, et al. Relationship between cytokine levels and clinical classification of gastric cancer [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2011, 12 (7): 1803–1806.
 - [8] Yin Y, Si X, Gao Y, et al. The nuclear factor- κ B correlates with increased expression of interleukin-6 and promotes progression of gastric carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29 (1): 34–38.
 - [9] Wang ZG, Si XL, Xu AM, et al. Activation of STAT3 in human gastric cancer cells via Interleukin (IL)-6-type cytokine signaling correlates with clinical implications [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): 1–7.
 - [10] Chen Y, Xiang LX, Shao JZ, et al. Recruitment of endogenous bone marrow mesenchymal stem cells towards injured liver [J]. *J Cellular Mole Med*, 2009, 14(6): 1494–1508.
 - [11] Fukumoto Y, Ikeguchi M, Matsumoto S, et al. Detection of cancer cells and gene expression of cytokines in the peritoneal cavity in patients with gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2006, 9(4): 271–276.
 - [12] Peng QL, Li HW, Lao XJ, et al. Association of IL-2 polymorphisms and IL-2 serum levels with susceptibility to HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese Zhuang population [J]. *Infection Genetics and Evolution*, 2014, 27: 375–381.
 - [13] Hara M, Nakanishi H, Tsujimura K, et al. Interleukin-2 potentiation of cetuximab antitumor activity for epidermal growth factor receptor overexpressing gastric cancer xenografts through antibody-dependent cellular cytotoxicity [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(7): 1471–1478.
 - [14] Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair-current views [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(11): 2896–2902.
 - [15] Cheng L, Du XX, Zheng W, et al. Hyper-IL-15 suppresses metastatic and autochthonous liver cancer by promoting tumour-specific CD8+ T cell responses [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(6): 1297–1303.
 - [16] Davies E, Reid S, Medina MF, et al. IL-15 has innate antitumor activity independent of NK and CD8 T cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88(3): 529–536.
 - [17] Barzegar C, Meazza R, Pereno R, et al. IL-15 is produced by a subset of human melanomas, and is involved in the regulation of markers of melanoma progression through juxtacrine loops [J]. *Oncogene*, 1998, 16(19): 2503–2512.
 - [18] Budagian V, Bulanova E, Paus R, et al. IL-15 /IL-15 receptor biology: a guided tour through an expanding universe [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006, 17(4): 259–280.
 - [19] Wang G, Tschöi M, Spolski R, et al. In vivo antitumor activity of interleukin-21 mediated by natural killer cells [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(24): 9016–9022.
 - [20] Hinrichs CS, Spolski R, Paulos CM, et al. IL-2 and IL-21 confer opposing differentiation programs to CD8+ T cells for adoptive immunotherapy [J]. *Blood*, 2008, 111 (11): 5326–5333.
 - [21] Xu M, Liu M, Du X, et al. Intratumoral delivery of IL-21 overcomes anti-Her2/Neu resistance through shifting tumor-associated macrophages from M2 to M1 phenotype [J]. *J Immunol*, 2015, 194(10): 4997–5006.
 - [22] Wu XQ, Zeng ZR, Xu LX, et al. Increased expression of IL17A in human gastric cancer and its potential roles in gastric carcinogenesis [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6): 5347–5356.
 - [23] Meng XY, Zhou CH, Ma J, et al. Expression of interleukin-17 and its clinical significance in gastric cancer patients [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(5): 3024–3028.
 - [24] Mombelli S, Cochaud S, Merrouche Y, et al. IL-17A and its homologs IL-25/IL-17E recruit the c-RAF/S6 kinase pathway and the generation of pro-oncogenic LMW-E in breast cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 1–10.
 - [25] Xie Z, Qu Y, Leng Y, et al. Human colon carcinogenesis is associated with increased interleukin-17-driven inflammatory responses [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 1679–1689.
 - [26] Iida T, Iwahashi M, Katsuda M, et al. Prognostic significance of IL-17 mRNA expression in peritoneal lavage in gastric cancer patients who underwent curative resection [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 605–612.
 - [27] Kryczek I, Wei S, Szeliga W, et al. Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis [J]. *Blood*, 2009, 114(2): 357–359.
 - [28] Ji Y, Zhang W. Th17 cells: positive or negative role in tumor? [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(7): 979–987.
 - [29] Liu C, Zhang Y, Zhan J, et al. Interleukin -23A is associated with tumor growth in *Helicobacter pylori* - related human gastric cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2014, 14(1): 104.
 - [30] Liao C, Yu ZB, Meng G, et al. Association between Th17-related cytokines and risk of non-small cell lung cancer among patients with or without chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cancer*, 2015, 121(Suppl 17): 3122–3129.
 - [31] Chen B, Zeng ZR, Xu LX, et al. IL23R +2199A/C polymorphism is associated with decreased risk of certain subtypes of gastric cancer in Chinese: a case-control study [J]. *Cancer Epidemiology*, 2011, 35(2): 165–169.
 - [32] Reay J, Gambotto A, Robbins PD. The antitumor effects of adenoviral -mediated, intratumoral delivery of interleukin 23 require endogenous IL-12 [J]. *Cancer Gene Ther*, 2012, 19(2): 135–143.
 - [33] Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(1): 63–68.
 - [34] Sedger LM, Shows DM, Blanton RA, et al. IFN- γ mediates a novel antiviral activity through dynamic modulation of TRAIL and TRAIL receptor expression [J]. *J Immunol*, 1999, 163(2): 920–926.

- [35] Su XD, Yu YP, Zhong Y, et al. Interferon- γ regulates cellular metabolism and mRNA translation to potentiate macrophage activation[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(8):838–849.
- [36] Zhao YH, Wang T, Yu GF, et al. Anti-proliferation effects of interferon-gamma on gastric cancer cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(9):5513–5518.
- [37] Gao Z, Zhu M, Wu Y, et al. Interferon- λ 1 induces G1 phase cell cycle arrest and apoptosis in gastric carcinoma cells in vitro [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(1):199–204.
- [38] Cardoso AP, Gonçalves RM, Antunes JC, et al. An interferon- γ -delivery system based on chitosan/poly(γ -glutamic acid) polyelectrolyte complexes modulates macrophage-derived stimulation of cancer cell invasion in vitro [J]. *Acta Biomater*, 2015, 23:157–71.
- [39] Maher SG, Sheikh F, Scarzello AJ, et al. IFN- α and IFN- λ differ in their antiproliferative effects and duration of JAK/STAT signaling activity [J]. *Cancer Biology Ther*, 2008, 7(7):1109–1115.
- [40] Caraglia M, Marra M, Tagliaferri P, et al. Emerging strategies to strengthen the anti-tumour activity of type I interferons: overcoming survival pathways [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9(5):690–704.
- [41] Hu SJ, Jiang RX, Xie HH, et al. Purification of a Pd20-TNF α fusion protein that prevents liver metastasis of gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8):7523–7529.
- [42] Oshima H, Ishikawa T, Yoshida GJ, et al. TNF- α /TNFR1 signaling promotes gastric tumorigenesis through induction of Nox1 and Gna14 in tumor cells[J]. *Oncogene*, 2014, 33(29):3820–3829.
- [43] Macrì A, Versaci A, Loddo S, et al. Serum levels of interleukin 1 β , interleukin 8 and tumour necrosis factor α as markers of gastric cancer [J]. *Biomarkers*, 2006, 11(2):184–193.
- [44] Cao XT. Growth and metastasis of tumors: forum on immunological perspective [J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2007, 14(1):2–6. [曹雪涛. 肿瘤生长与转移中的免疫学问题[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2007, 14(1):2–6.]
- [45] He SB, Wang L, Sun K, et al. Enhanced anti-tumor immunity ex vivo induced by GM-CSF gene transduced dendritic cell vaccine [J]. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2011, 10(3):178–182.
- [46] Campbell JJ, Butcher EC. Chemokines in tissue-specific and micro-environment-specific lymphocyte homing [J]. *Curr Opin Immunol*, 2000, 12(3):336–341.
- [47] Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity [J]. *Immunity*, 2000, 12(2):121–127.
- [48] Epplein M, Xiang YB, Cai Q, et al. Circulating cytokines and gastric cancer risk [J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(12):2245–2250.
- [49] Shi J, Li YJ, Yan B, et al. Interleukin-8: a potent promoter of human lymphatic endothelial cell growth in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6):2703–2710.
- [50] Kuai WX, Wang Q, Yang XZ, et al. Interleukin-8 associates with adhesion, migration, invasion and chemosensitivity of human gastric cancer cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(9):979–985.
- [51] Han G, Wu D, Yang Y, et al. CrkL mediates CCL20/CCR6-induced EMT in gastric cancer [J]. *Cytokine*, 2015, 76(2):163–169.
- [52] Yu LW, Ma XT. Chemokine receptor CCR6/CCL20 signaling pathway in lymphnode metastasis of gastric carcinoma[J]. *Beijing Medical*, 2007, 29(11):644–646. [余力伟, 马向涛. 趋化因子受体 CCR6/CCL20 信号转导通路与胃癌淋巴结转移[J]. *北京医学*, 2007, 29(11):644–646.]
- [53] Wang GZ, Cheng X, Li XC, et al. Tobacco smoke induces production of chemokine CCL20 to promote lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2015, 363(1):60–70.
- [54] Marsigliante S, Vetrugno C, Muscella A. CCL20 induces migration and proliferation on breast epithelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(9):1873–1883.
- [55] Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, et al. Transforming growth factor β 1(TGF β 1) in physiology and pathology[J]. *Endokrynologia Polska*, 2013, 64(5):384–396.
- [56] Wang XD, Wang ZL. Advanced research on TGF- β and tumor [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2005, 32(17):1016–1020. [王旭东, 战忠利. TGF- β 及其受体与肿瘤的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2005, 32(17):1016–1020.]
- [57] Lyu Z, Kong B, Liu X, et al. Role of transforming growth factor- β 1 in epithelial-mesenchymal transition of mesothelial cells and its effect on peritoneal metastasis of gastric cancer [J]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2015, 18(1):54–57.
- [58] Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 161(2):851–858.
- [59] Zhao DQ, Chen J, Wu YF, et al. Correlation between vascular endothelial growth factor and somatostatin receptor with progression and prognosis in gastric cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(132):1154–1158.
- [60] Watanabe M, Tanaka H, Ohira M, et al. Intranodal lymphangiogenesis precedes development of lymph node metastasis and accelerates progression of gastric cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(3):481–490.
- [61] Tanaka M, Kitadai Y, Kodama M, et al. Potential role for vascular endothelial growth factor-D as an autocrine factor for human gastric carcinoma cells [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(10):2121–2127.
- [62] Bellou S, Pentheroudakis G, Murphy C, et al. Anti-angiogenesis in cancer therapy: Hercules and hydra [J]. *Cancer Lett*, 2013, 338(2):219–228.
- [63] Garcia-Roman J, Zentella-Dehesa A. Vascular permeability changes involved in tumor metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2013, 335(2):259–269.
- [64] Eveno C, Pocard M. VEGF levels and the angiogenic potential of the microenvironment can affect surgical strategy for colorectal liver metastasis [J]. *Cell Adh Migr*, 2012, 6(6):569–573.