

胃癌患者血清IL-4、IFN- γ 、TNF- α 水平与病理特征的关系

王凤梅, 李玲, 刘永琦, 伍志伟, 任春贞, 卢志伟, 苏韞, 聂蓬

背景资料

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上发病率和肿瘤相关死亡率均靠前的肿瘤。目前研究发现其发病与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、环境、致癌基因等因素均有关,其中*H. pylori*感染与GC的发生关系密切,*H. pylori*感染后引发持续的炎症,引起炎症因子的释放。其中这些炎症因子与GC病理特征的相关性尚未见报道。

王凤梅, 李玲, 刘永琦, 伍志伟, 任春贞, 卢志伟, 苏韞, 甘肃中医药大学 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究省级重点实验室 甘肃省兰州市 730000

刘永琦, 甘肃中医药大学基础医学院 甘肃省兰州市 730000

刘永琦, 伍志伟, 苏韞, 敦煌医学与转化省部共建教育部重点实验室 甘肃省兰州市 730000

聂蓬, 甘肃省武威肿瘤医院 甘肃省武威市 733000

王凤梅, 主治医师, 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤中医药防治方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81660744; 甘肃省中医药管理局科研项目, No. GZK-2016-4。

作者贡献分布: 此课题由王凤梅与刘永琦设计; 研究过程由王凤梅、李玲、任春贞、卢志伟及聂蓬完成; 数据收集、分析由王凤梅、李玲、伍志伟及苏韞完成; 论文写作由王凤梅与刘永琦完成。

通讯作者: 刘永琦, 教授, 博士生导师, 730000, 甘肃省兰州市城关区定西东路35号, 甘肃中医药大学基础医学院。
liuyongqi73@163.com
电话: 0931-8765600

收稿日期: 2017-01-04
修回日期: 2017-01-24
接受日期: 2017-03-13
在线出版日期: 2017-04-18

Level Key Laboratory for Molecular Medicine of Major Diseases and Study on Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Yong-Qi Liu, Basic Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Yong-Qi Liu, Zhi-Wei Wu, Yun Su, Key Laboratory for Translation of Dunhuang Medicine at Provincial and Ministerial Level, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Peng Nie, Gansu Wuwei Tumor Hospital, Wuwei 733000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81660744; Scientific Research Project of Gansu Provincial Administration of Chinese Medicine, No. GZK-2016-4.

Correspondence to: Yong-Qi Liu, Professor, Basic Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, 35 Dingxi East Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. liuyongqi73@163.com

Received: 2017-01-04
Revised: 2017-01-24
Accepted: 2017-03-13
Published online: 2017-04-18

Correlation of serum levels of IL-4, IFN- γ and TNF- α with clinicopathologic features in patients with gastric cancer

Feng-Mei Wang, Ling Li, Yong-Qi Liu, Zhi-Wei Wu, Chun-Zhen Ren, Zhi-Wei Lu, Yun Su, Peng Nie

Feng-Mei Wang, Ling Li, Yong-Qi Liu, Zhi-Wei Wu, Chun-Zhen Ren, Zhi-Wei Lu, Yun Su, Provincial-

Abstract AIM

To detect the serum levels of interleukin-4 (IL-4), interferon- γ (IFN- γ) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in gastric cancer (GC) patients and analyze their correlation with clinicopathologic features.

METHODS

A total of 50 GC patients and 50 healthy

同行评议者

孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合系中西医结合教研室; 沙杰, 副主任医师, 江苏省靖江市人民医院消化科; 周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

subjects were included in this study. We detected their serum levels of IL-4, IFN- γ and TNF- α by enzyme-linked immunosorbent assay and collected their clinicopathological data. Then we analyzed the correlation between the serum levels of IL-4, IFN- γ , TNF- α and the clinicopathologic features by spearman correlation analysis.

RESULTS

Compared to healthy subjects, serum levels of IL-4 and TNF- α significantly increased (57.62 pg/mL vs 42.63 pg/mL, $P < 0.05$; 315.08 pg/mL vs 34.21 pg/mL, $P < 0.05$), but serum level of IFN- γ significantly decreased (14.95 pg/mL vs 24.92 pg/mL, $P < 0.05$) in GC patients. There was a positive correlation between serum level of IL-4 and the depth of tumor invasion ($r = 0.571$, $P < 0.05$), but there was a negative correlation between serum level of IFN- γ and the number of metastatic lymph nodes ($r = -0.526$, $P < 0.05$) and depth of tumor invasion ($r = -0.671$, $P < 0.05$). Serum level of TNF- α was positively correlated with tumor differentiation ($r = 0.816$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

GC patients have altered serum levels of IL-4, IFN- γ and TNF- α , and they may be related to the occurrence and development of GC, and have certain clinical value in predicting the biological behavior of GC and in developing treatment strategies.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Cytokines; Clinicopathologic features

Wang FM, Li L, Liu YQ, Wu ZW, Ren CZ, Lu ZW, Su Y, Nie P. Correlation of serum levels of IL-4, IFN- γ and TNF- α with clinicopathologic features in patients with gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 1006-1011 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1006.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.1006>

摘要

目的

通过检测胃癌(gastric cancer, GC)患者血清白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平, 探讨其与GC病理特征的关系。

方法

酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测50例GC患者, 50例正常对照者血清IL-4、IFN- γ 、TNF- α 水平并比较, 同时获取GC患者的病理诊断资料, 用spearman相关分析法分析IL-4、IFN- γ 、TNF- α 三者水平与GC临床病理特征的相关性。

结果

GC患者IL-4水平较正常对照组升高(57.62 vs 42.63, $P < 0.05$), TNF- α 水平较正常对照组升高(315.08 vs 34.21, $P < 0.05$), 两者差异有统计学意义; GC患者IFN- γ 水平较正常对照组降低(14.95 vs 24.92, $P < 0.05$), 差异有统计学意义。Spearman相关分析结果表明IL-4与GC的浸润深度呈正相关($r = 0.571$, $P < 0.05$), IFN- γ 与GC的浸润深度($r = -0.671$, $P < 0.05$)、淋巴结转移数量呈负相关($r = -0.526$, $P < 0.05$), TNF- α 与肿瘤的分化程度呈正相关($r = 0.816$, $P < 0.05$), 三者与其他病理指标无相关($P > 0.05$)。

结论

GC患者存在IL-4、IFN- γ 、TNF- α 表达紊乱, 且三者变化与病理学特征密切相关, 参与GC的发生、发展, 对预测GC生物学行为及制定治疗策略有一定的临床价值。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肿瘤; 细胞因子类; 病理特征

核心提要: 国内外多项研究证实白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)与炎症、肿瘤的发生有关, 胃癌(gastric cancer, GC)是一种与慢性炎症关系密切的肿瘤, 本研究用ELISA方法测定IL-4、TNF- α 、IFN- γ 在GC患者血清中的水平, 并分析三者与GC病理特征的关系, 进一步揭示三者在GC发生中的作用。

王凤梅, 李玲, 刘永琦, 伍志伟, 任春贞, 卢志伟, 苏韞, 聂蓬. 胃癌患者血清IL-4、IFN- γ 、TNF- α 水平与病理特征的关系. *世界华人消化杂志* 2017; 25(11): 1006-1011 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/1006.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.1006>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是第五大常见肿瘤性

■ 研究前沿

白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4), 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)在GC患者血清中表达异常, 且与GC的临床病理指标有相关性, 为GC的预防与治疗提供依据。

■ 相关报道

近年来关于GC与*H. pylori*感染以及IL-4、TNF- α 、IFN- γ 关系研究相关的重要文献均已经被收录在本文中, 这些成果为本文的研究结果提供了理论支持, 也大大丰富了GC病因学的研究。

疾病, 肿瘤相关死亡率排名第3位^[1]。在世界范围内GC的类型和发病率根据年龄、性别、种族、社会经济地位、地理位置等的不同有很大的差异^[2]。GC发生是一个多因素、逐步转变的过程, 涉及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与外界环境、内在遗传因素之间复杂的相互作用^[3]。持续*H. pylori*感染, 导致慢性炎症, 在GC发生前有一个漫长的癌前病变过程, 通过多个连续步骤促进癌变的发生发展, 在GC发生中起着重要的作用^[4]。由Th1细胞和Th2细胞产生的细胞因子被称为Th1型细胞因子, 如IFN- γ 、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2), 和Th2型细胞因子, 如IL-4^[5]。TNF- α 是一种前炎症因子, 在癌症恶性转化的病理过程中有重要的作用^[6]。本研究用Elisa方法检测GC患者血清中IL-4、IFN- γ 和TNF- α 水平, 以探讨GC临床病理特征与细胞因子的相关性, 为预测GC的生物学行为和防治GC提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 选取甘肃省武威肿瘤医院2015-09/2016-08期间经病理组织学确诊[根据世界卫生组织(2010)消化系肿瘤分类诊断]的50例GC患者, 同时选择同期在该院进行体检(已行胃镜检查排除GC)的正常对照50例。

1.1.2 纳入标准: (1)经内镜黏膜活检确诊的GC患者; (2)尚未接受手术、内镜下切除治疗、放疗、化疗和分子靶向药物治疗; (3)签署知情同意书同意进行本实验的患者。

1.1.3 排除标准: (1)患有严重的心脏、肝脏、肾脏功能不全及其他急慢性疾病者; (2)已经参与其他临床实验的患者; (3)无法取得病理检查结果的患者; (4)无法获取完整资料的患者; (5)患有免疫系统疾病者。本实验经甘肃省武威肿瘤医院伦理委员会审核批准在该医院实施。

1.1.4 标本收集: 所有GC患者在入院后治疗前采集清晨7-8点空腹血3 mL, 所有体检者体检之日采集清晨7-8点空腹血3 mL, 均于室温放置60 min, 离心20 min, 分离血清, 置于-80 °C冰箱保存待检测。

1.2 方法 IL-4、TNF- α 、IFN- γ 均采用ELISA测定, 检测方法严格按试剂盒说明书进行, 试剂盒由深圳欣博盛生物科技有限公司提供, 多标记

分析仪由上海伯乐生命医学产品公司生产, 离心机由湖南赫西仪器装备有限公司生产。病理诊断资料由甘肃省武威肿瘤医院病理科提供。

统计学处理 用SPSS21.0软件进行数据统计处理。计量资料数据采用mean \pm SD表示。计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 相关分析用Spearman相关分析法, 取检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 入组研究对象基本情况 筛选后纳入GC患者50例, 其中男性38例, 女性12例, 年龄为38-65岁, 平均年龄为52.82岁 \pm 7.35岁; GC组根据TNM分期 I 期6例, II 期16例, III期28例, 按分化程度分: 高分化8例, 中分化30例, 低分化12例。正常对照组50例, 均为健康体检者, 其中男性34例, 女性16例, 年龄40-70岁, 平均年龄为53.02岁 \pm 7.47岁。正常对照组和GC组两组在年龄、性别构成比、吸烟、饮酒习惯方面无显著差异, $P > 0.05$ (表1)。

2.2 GC组及正常对照组血清细胞因子检测结果 GC组IL-4、TNF- α 水平高于正常对照组($P < 0.05$); GC组IFN- γ 水平低于正常对照组($P < 0.05$, 表2)。

2.3 GC组血清IL-4、TNF- α 、IFN- γ 水平与临床病理特征相关性 GC组血清TNF- α 水平与肿瘤分化程度正相关($P < 0.05$), IFN- γ 与GC患者淋巴结转移、肿瘤浸润深度呈负相关($P < 0.05$), IL-4与肿瘤浸润深度呈正相关($P < 0.05$, 表3)。

3 讨论

本研究结果显示: GC患者IL-4、TNF- α 较正常对照组升高, IFN- γ 较正常对照组下降; spearman相关分析结果表明IL-4与GC的浸润深度呈正相关, IFN- γ 与GC的浸润深度、淋巴结转移数量呈负相关, TNF- α 与肿瘤的分化程度呈正相关, 与其他病理指标无相关。表明三者参与了GC发生、发展过程, 由于三者均与炎症关系密切, 考虑与GC发生过程中炎症及机体免疫调节变化有关。

炎性微环境往往存在于恶性病变或并发原发性肿瘤, 包括胃、肠、前列腺、甲状腺、卵巢癌^[7]。有近15%的恶性肿瘤发生与特殊的慢性炎症有关, 如*H. pylori*感染与GC^[8]。*H. pylori*定植在胃黏膜内引起一系列前炎症因子,

表 1 胃癌组及正常对照组基线信息 ($n = 50$)

分组	男/女	年龄(岁)	吸烟/不吸烟(人)	饮酒/不饮酒(人)
正常对照组	34/16	53.02 \pm 7.47	44/6	46/4
胃癌组	38/12	52.82 \pm 7.35	46/4	47/3
t/χ^2 值	0.794	0.135	0.444	0.000
P 值	0.373	0.893	0.505	1.000

■ 创新亮点

本文检测并对照了正常对照组与GC患者血清IL-4、TNF- α 、IFN- γ ，并检测三者与GC临床病理特征的相关，为GC的防治提供依据。

表 2 胃癌组及正常对照组血清细胞因子检测结果 ($n = 50$, mean \pm SD, pg/mL)

分组	IL-4	IFN- γ	TNF- α
正常对照组	42.63 \pm 5.94	24.92 \pm 3.52	34.21 \pm 7.85
胃癌组	57.62 \pm 3.80 ^a	14.95 \pm 1.40 ^a	315.08 \pm 32.75 ^a

^a $P < 0.05$ vs 正常体检者. IL-4: 白细胞介素-4; IFN- γ : 干扰素- γ ; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α .

表 3 胃癌组血清IL-4、TNF- α 、IFN- γ 水平与临床病理特征相关性

病理指标	IL-4		IFN- γ		TNF- α	
	r	P 值	r	P 值	r	P 值
分化程度	0.021	0.929	-0.166	0.485	0.816	0.000
淋巴结转移	0.052	0.827	-0.526	0.017	-0.088	0.712
肿瘤浸润深度	0.571	0.009	-0.671	0.011	0.140	0.555
肿瘤临床分期	-0.249	0.289	0.158	0.507	0.035	0.883

IL-4: 白细胞介素-4; IFN- γ : 干扰素- γ ; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α .

如TNF- α 、IFN- γ 等的释放, 刺激中性粒细胞的迁移和黏附分子的表达^[9-11]. 前炎症因子的刺激, 组织损伤, 以及引起的炎症, 促进了细胞增殖^[8]. 迁延数十年的慢性损伤或炎症导致不断的组织增殖和恶性肿瘤的进展^[12]. Th1和Th2两型免疫应答失衡是*H. pylori*感染后慢性炎症持续存在的重要原因, *H. pylori*感染导致Th1型细胞因子表达减少, 机体感染*H. pylori*后不能完全清除, 胃黏膜炎症迁延活动造成组织不断损伤修复进而促进癌的发生^[13]; 同时, 机体对肿瘤的免疫反应以Th1型为主, 若机体Th1和Th2应答失衡, 形成Th2型免疫应答, 将导致免疫抑制, 抗肿瘤免疫削弱, 易导致肿瘤发生、发展^[13-15].

本研究中GC患者血清IFN- γ 低于正常对照组, 张晨^[16]对胰腺癌患者研究中也发现同样的现象, 而IL-4较正常对照组升高, 提示GC患者存在Th1和Th2应答失衡, 免疫应答向Th2方向漂移. IFN- γ 是Th1型CD4⁺细胞的标志性细胞因子, 而Th1型CD4⁺细胞具有抗肿瘤和免疫调节

的作用^[17], 同时IFN- γ 在肿瘤微环境中抑制肿瘤细胞增殖和血管生成的作用^[18,19]. IFN- γ 通过上调肿瘤抑制因子如Fas和Fas配体、p53、半胱天冬酶, 和主要组织相容性复合体分子的表达水平, 通过抑制细胞生长、细胞毒作用发挥抗肿瘤作用^[20-22]. 而IL-4是一种抗炎症因子, 体内、外实验均证实可以抑制多种肿瘤的生长, 如肠癌、肾癌、GC、乳腺癌^[23]. IL-4还可激活巨噬细胞, 同时可以抑制促进GC细胞生长的前炎症因子如IL-6、IFN- γ 的分泌, 从而抑制肿瘤的发生、发展^[24]. IL-4还通过下调Th1型细胞因子, 如IFN- γ 、IL-2的表达, 以及使肿瘤微环境中对肿瘤细胞起免疫反应的CD8⁺T细胞质量和数量下降而抑制细胞介导的免疫反应^[25], 因此过量的IL-4可能导致由于细胞介导的免疫反应消失而导致肿瘤细胞的免疫逃逸^[26], 反而促进肿瘤的发生发展. 该结果与Wang等^[27]的研究结果一致. 过量的IL-4下调IFN- γ , Th细胞平衡向Th2方向漂移, 与陈远崇等^[28]在结肠癌中的研究结果一致, 可能导致细

■应用要点

IL-4、TNF- α 、IFN- γ 在GC患者中表达异常,与GC的临床病理特征密切相关,可以为GC的诊断、预防及治疗药物开发提供依据。

细胞介导的免疫反应被抑制,肿瘤细胞发生免疫逃逸,促进GC发生发展。

本研究结果显示TNF- α 在GC患者血清中水平显著高于正常对照组,且与GC的分化程度呈正相关,与Gabbitass等^[29]研究结果一致。TNF- α 是一种自分泌肿瘤生长因子^[30],参与细胞的生长、分化和凋亡^[31,32],发挥致癌作用^[32]。Wang等^[27]发现在GC模型小鼠血清中TNF- α 、IL-4表达上升;叶卫丰等^[33]发现在膀胱癌患者血清中TNF- α 升高,且其上升与膀胱癌的病理进展有关,与本文结果一致。TNF- α 在GC患者中显著升高,且与GC的病理进展密切相关,与GC的发生发展过程密切相关。TNF- α 水平增高可能与肿瘤细胞直接刺激单核巨噬细胞产生、释放TNF- α 以及肿瘤细胞的自分泌作用等因素有关^[34]。肿瘤干细胞理论认为GC的发生与干细胞突变有关,GC干细胞(gastric cancer stem cells, GCSC)是GC发生、发展、浸润、转移和复发的重要因素^[35]。有研究^[36]表明TNF- α 可诱导肿瘤细胞上皮间充质转化表型表达,从而赋予其肿瘤干细胞功能和特性。李朵等^[37]研究发现用TNF- α 联合肿瘤坏死因子- β 处理卵巢癌OVCAR-3细胞后卵巢癌细胞的自我更新能力增强,还可促成卵巢癌干样细胞表型的表达。

综合上述结果,GC患者体内IL-4、TNF- α 、IFN- γ 表达失调,三者参与了GC的发生、发展过程,同时影响机体抗肿瘤免疫应答,与GC的病理学特征密切相关,检测IL-4、TNF- α 、IFN- γ 对预测GC生物学行为及制定治疗策略有一定的临床价值。

4 参考文献

- 1 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. GLOBOCAN 2012 v1.0. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr>
- 2 Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 467-477 [PMID: 19107449 DOI: 10.1007/978-1-60327-492-0_23]
- 3 Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 633-649 [PMID: 16997150]
- 4 Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 659-672 [PMID: 17681184 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.026]
- 5 Chang WJ, Du Y, Zhao X, Ma LY, Cao GW. Inflammation-related factors predicting prognosis

- of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4586-4596 [PMID: 24782611 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4586]
- 6 Patel HJ, Patel BM. TNF- α and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sci* 2017; 170: 56-63 [PMID: 27919820 DOI: 10.1016/j.lfs.2016.11.033]
- 7 Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1073-1081 [PMID: 19468060 DOI: 10.1093/carcin/bgp127]
- 8 Zou M, Wang F, Jiang A, Xia A, Kong S, Gong C, Zhu M, Zhou X, Zhu J, Zhu W, Cheng W. MicroRNA-3178 ameliorates inflammation and gastric carcinogenesis promoted by *Helicobacter pylori* new toxin, Tip- α , by targeting TRAF3. *Helicobacter* 2016 Aug 5. [Epub ahead of print] [PMID: 27493095 DOI: 10.1111/hel.12348]
- 9 Hammond CE, Beeson C, Suarez G, Peek RM, Backert S, Smolka AJ. *Helicobacter pylori* virulence factors affecting gastric proton pump expression and acid secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G193-G201 [PMID: 26045613 DOI: 10.1152/ajpgi.00099.2015]
- 10 Siddique I, Al-Qabandi A, Al-Ali J, Alazmi W, Memon A, Mustafa AS, Junaid TA. Association between *Helicobacter pylori* genotypes and severity of chronic gastritis, peptic ulcer disease and gastric mucosal interleukin-8 levels: Evidence from a study in the Middle East. *Gut Pathog* 2014; 6: 41 [PMID: 25279005 DOI: 10.1186/s13099-014-0041-1]
- 11 Skiba MA, Szendzielorz K, Mazur B, Król W. The inhibitory effect of flavonoids on interleukin-8 release by human gastric adenocarcinoma (AGS) cells infected with cag PAI (+) *Helicobacter pylori*. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41: 229-235 [PMID: 27833438 DOI: 10.5114/ceji.2016.63119]
- 12 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867 [PMID: 12490959 DOI: 10.1038/nature01322]
- 13 孟立娜, 吕宾, 骆丰, 项柏康. 幽门螺杆菌阳性消化性溃疡血清白介素-2、白介素-4、干扰素- γ 变化. *中华消化杂志* 2000; 20: 359-360
- 14 Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 776-780 [PMID: 10690890 DOI: 10.1210/jcem.85.2.6333]
- 15 Murakami H, Ogawara H, Hiroshi H. Th1/Th2 cells in patients with multiple myeloma. *Hematology* 2004; 9: 41-45 [PMID: 14965867 DOI: 10.1080/10245330310001652437]
- 16 张晨, 王美玲, 马华. 胰腺癌患者化疗前后外周血自然杀伤T细胞、T细胞亚群及 γ 干扰素等细胞因子的变化. *中国普通外科杂志* 2015; 24: 1315-1318
- 17 Blankenstein T, Qin Z. The role of IFN- γ in tumor transplantation immunity and inhibition of chemical carcinogenesis. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 148-154 [PMID: 12633663]
- 18 Masuda Y, Matsumoto A, Toida T, Oikawa T, Ito K, Nanba H. Characterization and antitumor effect of a novel polysaccharide from *Grifola frondosa*. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 10143-10149

- [PMID: 19839588 DOI: 10.1021/jf9021338]
- 19 Wang PY, Zhu XL, Lin ZB. Antitumor and Immunomodulatory Effects of Polysaccharides from Broken-Spore of *Ganoderma lucidum*. *Front Pharmacol* 2012; 3: 135 [PMID: 22811667 DOI: 10.3389/fphar.2012.00135]
 - 20 Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 749-795 [PMID: 9143706 DOI: 10.1146/annurev.immunol.15.1.749]
 - 21 Parmar S, Platanias LC. Interferons: mechanisms of action and clinical applications. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 431-439 [PMID: 14624225]
 - 22 Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 163-189 [PMID: 14525967 DOI: 10.1189/jlb.0603252]
 - 23 Luo C, Wu XG. Lycopene enhances antioxidant enzyme activities and immunity function in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric cancer rats. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 3340-3351 [PMID: 21686188 DOI: 10.3390/ijms12053340]
 - 24 Wang T, Tian L, Gao M, Song H, Wei Y, Xue Y. Interleukin (IL)-4 -590C \rightarrow T polymorphism is not associated with the susceptibility of gastric cancer: An updated meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2016; 9: 1-5 [PMID: 27284401 DOI: 10.1016/j.amsu.2016.05.011]
 - 25 Nakashima H, Miyake K, Inoue Y, Shimizu S, Akahoshi M, Tanaka Y, Otsuka T, Harada M. Association between IL-4 genotype and IL-4 production in the Japanese population. *Genes Immun* 2002; 3: 107-109 [PMID: 11960309 DOI: 10.1038/sj.gene.6363830]
 - 26 Bhayal AC, Krishnaveni D, Rao KP, Kumar AR, Jyothy A, Nallari P, Venkateshwari A. Significant Association of Interleukin4 Intron 3 VNTR Polymorphism with Susceptibility to Gastric Cancer in a South Indian Population from Telangana. *PLoS One* 2015; 10: e0138442 [PMID: 26383107 DOI: 10.1371/journal.pone.0138442]
 - 27 Wang N, Yang J, Lu J, Qiao Q, Wu T, Du X, Bao G, He X. A polysaccharide from *Salvia miltiorrhiza* Bunge improves immune function in gastric cancer rats. *Carbohydr Polym* 2014; 111: 47-55 [PMID: 25037328 DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.04.061]
 - 28 陈远崇, 陈竹雨. 结直肠癌患者血清Th1/Th2细胞因子水平变化及其临床意义研究. *中国全科医学* 2011; 14: 4136-4138
 - 29 Gabitass RF, Annels NE, Stocken DD, Pandha HA, Middleton GW. Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60: 1419-1430 [PMID: 21644036 DOI: 10.1007/s00262-011-1028-0]
 - 30 Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1605-1621 [PMID: 16889756 DOI: 10.1016/j.bcp.2006.06.029]
 - 31 Waters JP, Pober JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor in infectious disease. *J Pathol* 2013; 230: 132-147 [PMID: 23460469 DOI: 10.1002/path.4187]
 - 32 Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood* 2012; 119: 651-665 [PMID: 22053109 DOI: 10.1182/blood-2011-04-325225]
 - 33 叶卫丰, 贺敏, 吴志斌. 膀胱癌患者外周血中IL-2、IFN- γ 、TNF- α 的表达及临床意义. *临床和实验医学杂志* 2016; 15: 1064-1067
 - 34 宋敏, 李宗林, 向成玉, 黄丽. 血清TNF- α 、CEA、CA242联合检测对直肠癌诊疗的临床价值. *中华全科医学* 2016; 1: 1379-1381
 - 35 周林, 张伟. 幽门螺杆菌感染在胃癌干细胞形成中的作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 2767-2777
 - 36 Kong FF, Zhu YL, Yuan HH, Wang JY, Zhao M, Gong XD, Liu F, Zhang WY, Wang CR, Jiang B. FOXM1 regulated by ERK pathway mediates TGF- β 1-induced EMT in NSCLC. *Oncol Res* 2014; 22: 29-37 [PMID: 25700356 DOI: 10.3727/096504014X14078436004987]
 - 37 李朵, 彭耀金, 陈阿, 崔迎红, 孙姝雯, 曹建国. 白杨素对TNF- α 诱导慢性暴露TGF- β 卵巢癌OVCAR-3细胞系球形成的影响. *中国药理学通报* 2016; 32: 1133-1137

同行评价

本研究实验对照的设计合理可靠, 统计学处理方法使用恰当, 能够反映实验结果数据. 手稿具有一定科学性、创新性和可读性.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

