

白细胞介素-17 及其受体在垂体瘤中的表达及临床意义

邱录斌¹, 何东升¹, 廖创新¹, 李智², 范翔³, 王海军^{1*}

(中山大学 1.附属第一医院 神经外科, 广东 广州 510080; 2.附属第一医院 病理科, 广东 广州 510080;
3.附属第五医院 神经外科, 广东 珠海 519000)

摘要:【目的】检测人垂体腺瘤组织中白细胞介素(IL-17)及其受体 IL-17R 的表达,并探讨其在垂体腺瘤侵袭性发病机制中的作用。【方法】收集 85 例人垂体腺瘤组织标本,分成 2 组:侵袭性垂体腺瘤组 45 例、非侵袭性垂体腺瘤组 40 例。采用免疫组化法检测各标本 IL-17、IL-17R 的表达。随机选取其中 50 例标本(分成 2 组:侵袭性组 25 例、非侵袭性组 25 例),采用 RT-PCR 法检测 IL-17、IL-17R 的 mRNA 表达水平。分析 IL-17、IL-17R 的表达与垂体腺瘤侵袭性的关系。【结果】免疫组化结果显示:IL-17、IL-17R 在侵袭性垂体腺瘤中的强阳性及总阳性表达率分别 38.0%和 83.0%、49%和 86.7%,而非侵袭性垂体腺瘤中的强阳性及总阳性表达率分别 20.0%和 52.5%、20.0%和 62.5%。IL-17、IL-17R 在侵袭性垂体腺瘤中的表达率明显高于在非侵袭性垂体腺瘤中的表达率,统计学分析显示有统计学意义($P < 0.05$)。RT-PCR 结果显示:侵袭性垂体腺瘤中的 IL-17、IL-17R mRNA 的表达水平明显高于非侵袭性垂体腺瘤,差异有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】IL-17、IL-17R 在侵袭性垂体腺瘤组织中的表达明显升高,可能促进了垂体腺瘤侵袭性的发生。

关键词:垂体腺瘤,侵袭性; IL-17; 受体, IL-17

中图分类号: R73 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2011)02-0219-07

Expression of Interleukin -17 and Its Receptor in Pituitary Adenomas and Its Clinical Significance

QIU Lu-bin¹, HE Dong-sheng¹, LIAO Chuang-xin¹, LI Zhi², FAN Xiang³, WANG Hai-jun^{1*}

(1.Department of Neurosurgery; 2.Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China; 3.Department of Neurosurgery, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 519000, China)

Abstract: 【Objective】 The study was designed to investigate the role of IL-17 and IL-17R in the pathogenesis of pituitary adenomas by detecting expression of IL-17 and IL-17R in human pituitary adenomas tissue. 【Methods】 A total of 85 specimens of human pituitary adenoma tissue were recruited in our study and were divided into 2 groups, including 45 cases of invasive pituitary adenomas and 40 cases of non-invasive pituitary adenomas. Immunohistochemistry was used to detect expression of IL-17, IL-17R in human pituitary adenomas tissue. 50 patients were randomly selected and were divided into 2 groups, including 25 cases of invasive pituitary adenomas and 25 cases of non-invasive pituitary adenomas. RT-PCR was used to detect expression levels of IL-17 mRNA, IL-17R mRNA in human pituitary adenomas tissue. To analyze the relationship between IL-17, IL-17R expression and invasiveness of pituitary adenomas. 【Results】 The results of immunohistochemistry showed that the expression of strong positive rate and the expression of total positive rate of IL-17, IL-17R in invasive pituitary adenomas were 38% and 83%, 49% and 86.7% respectively, but that in non-invasive pituitary adenomas were 20% and 57.5%, 20% and 62.5% respectively. IL-17, IL-17R expression in invasive pituitary adenomas were significantly higher than that in non-invasive pituitary adenomas. Statistical analysis has statistical significance ($P < 0.05$). The results of RT-PCR show the levels of IL-17 mRNA, IL-17R mRNA in invasive pituitary adenomas were

收稿日期:2010-12-19

基金项目:国家自然科学基金(41076092, 30971538)

作者简介:邱录斌, 博士生, 主治医师, 研究方向:垂体腺瘤基础研究与临床应用, E-mail: xcmq16@sina.com; * 通信作者:王海军, 主任医师, 博士生导师, E-mail: wzwxr-1995@yahoo.com.cn

significantly higher than that in non-invasive pituitary adenomas. Statistical analysis has statistical significance ($P < 0.05$).

【Conclusions】 The results of immunohistochemistry and RT-PCR show that the expression of IL-17, IL-17R in invasive pituitary adenomas were significantly higher than that in non-invasive pituitary adenomas. These results indicated that the high expression of IL-17, IL-17R is closely related with invasiveness of pituitary adenoma.

Key words: pituitary adenoma; invasiveness; IL-17; IL-17R

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(2): 219-225]

垂体腺瘤属良性肿瘤,一般不发生转移,但约30%~40%呈侵袭性发展,可侵入海绵窦、蝶窦等鞍周结构,给垂体腺瘤发病机制的研究与临床治疗带来很多困难。目前垂体腺瘤的治疗方法包括手术切除、放射治疗、药物治疗等,但其效果仍不理想。因此,研究垂体腺瘤侵袭性的发生机制、寻找新的治疗靶点有其重要意义。腺垂体作为人体内重要的内分泌器官,其异常增生常常伴有间质炎症细胞的浸润,尤其是侵袭性垂体腺瘤,往往伴有肿瘤实质的出血、坏死、囊变,炎症细胞明显增多。白细胞介素 IL-17 主要由一种新型的 CD⁺效应 T 细胞-Th17 细胞亚群特异性产生,是一种前炎性细胞因子^[1]。目前研究显示,IL-17 具有强大的招募中性粒细胞及促进多种细胞因子释放的作用,被认为参与了机体多种炎症疾病的发生^[2-4]。IL-17 的受体在迄今为止所有研究的组织(包括垂体组织)中都有表达^[5]。IL-17 通过与其受体 IL-17R 相结合起作用^[6],国内外已有不少关于 IL-17 可促进各种肿瘤细胞增殖及侵袭发展的报道^[7-11],但对于颅内良性肿瘤—垂体腺瘤,IL-17 是否起到一定的促进作用,有关 IL-17 是否参与垂体腺瘤侵袭性的发生的研究,国内外尚无相关报道。我们通过检测垂体腺瘤患者的血清中 IL-17 的水平,发现侵袭性垂体腺瘤患者的血清中 IL-17 的水平明显高于非侵袭性垂体腺瘤患者血清中的 IL-17 水平。我们认为 IL-17 可能与垂体腺瘤的发生发展有着密切的关系,在本研究中我们收集了 85 例人垂体腺瘤组织,通过检测侵袭性垂体腺瘤和非侵袭性垂体腺瘤患者的 IL-17 与 IL-17R 的水平,初步探讨 IL-17 和 IL-17R 与垂体腺瘤侵袭性的相关性,为侵袭性垂体腺瘤的诊治提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 临床资料

选取 2008 年 9 月至 2010 年 3 月在我科实施

经蝶垂体腺瘤手术者 115 例,男 50 例,女 65 例;年龄 19 ~ 76 岁,平均 58 岁,发病时间为 3 月至 4 ~ 5 年,排除年老者、没有生活自理能力、心、肝、肾等重要脏器功能损害者、具有自身免疫性疾病者、具有肿瘤患者(恶性肿瘤、血液疾病患者)。随机选取其中 85 例,分成 2 组,其中侵袭性垂体腺瘤组 45 例(男 18,女 27,平均年龄 47 岁),非侵袭性垂体腺瘤组 40 例(男 17,女 23,平均年龄 46 岁),所有标本均行免疫组化检测。

随机选取 50 例标本,其中男 23 例,女 27 例,年龄 21 ~ 73 岁,平均 48 岁。分成 2 组,侵袭性组 25 例,非侵袭性组 25 例,所有行 RT-PCR 检测,所有病例均经手术治疗和病理检查确诊。术后患者予以随访,术后 3 ~ 6 个月予以复查垂体 MRI,判断有无肿瘤残留与复发。

侵袭性垂体腺瘤的判断标准:①结合 Wilson 改良的 Hardy^[12]分类法及 Knosp^[13]分级、分期标准,判断垂体腺瘤侵袭性。本研究中将 Wilson 改良的 Hardy 分类法 III-IV 级或 C、D、E 期和或 Knosp 2 级以上作为垂体腺瘤侵袭性的判断标准;②术前影像学改变、CT 及 MRI 可见海绵窦、鞍旁及下丘脑等邻近结构的破坏;③术中所取鞍底骨质或邻近硬脑膜经病理学证实有肿瘤细胞侵犯;④术中见鞍底骨质及硬脑膜被侵袭破坏,肿瘤突入蝶窦腔或侵入鞍旁的血管神经。符合其中之二者即可确定为侵袭性腺瘤。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化检测 取手术切除的组织标本立即置入 40 g/L 多聚甲醛溶液中固定,待石蜡包埋、切片。免疫组织化学试剂分别为兔抗人 IL-17 多克隆抗体(Santa Cruz Biotech,美国)、IL-17R 试剂盒(R&D 公司,美国)、SP 试剂盒(北京中山生物公司)。石蜡切片常规脱蜡至水,用 30 mL/L H₂O₂ 灭活内源性酶 5 ~ 10 min。微波炉枸橼酸盐缓冲液抗原修复后,免疫组化染色方法参照 SP 试剂盒产品说明书操作程序依次进行,以 PBS 替代一抗作

阴性对照。DAB显色后,苏木素轻度复染、脱水、透明、封片,显微镜下观察。结果判断标准:IL-17以细胞质内出现棕黄色或黄褐色颗粒为阳性,IL-17R以细胞膜出现棕黄色或黄褐色颗粒为阳性。按文献提供的方法进行免疫组化评估^[14-15]:每张切片随机选择5个视野,高倍镜下(400×)计数200个细胞内所含的阳性细胞的百分数,对IL-17、IL-17R反应阳性细胞显色强度及范围进行评价:按阳性细胞所占比例分为:-(0),+(1%~10%),++(11%~20%),+++ (21%以上)。

1.2.2 RT-PCR检测 用于RT-PCR的垂体腺瘤组织40例,取材后液氮中保存,待检。RT-PCR引物购于上海生工公司,Trizol购于Invitrogen公司,逆转录试剂盒购于Promega公司。根据GeneBank人IL-17的cDNA序列设计引物,采用Primer Premier 5.0软件分别设计IL-17、IL-17R引物;以 β -actin为对照,具体引物序列见表1。RT-PCR步骤:用Trizol提取总RNA,经逆转录试剂盒合成cDNA。通过预实验确定各项检测指标的PCR反应条件和最适循环数,以保证PCR产物量与起始cDNA量呈线性相关。PCR反应条件见表2。取扩增产物5 μ L与1 μ L 6×DNA上样缓冲液混和后上样,以0.5×TBE为电泳缓冲液,在1.5%琼脂糖(含溴化乙锭5 μ g/mL)中电泳(80 V,40 min)。紫外分析仪下观察目的条带并拍照。通过ImageTool 2.0图像分析软件读取目的电泳条带的灰度值,以各基因片段(目的基因)与相应模板 β -actin(内

参)片段灰度值的比值作为其mRNA相对表达水平数值。

1.2.3 统计学分析 应用SPSS软件进行统计学分析。对侵袭性与非侵袭性组间数据进行 χ^2 检验分析及t检验。IL-17、IL-17R表达之间的关系采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组化结果

IL-17、IL-17R阳性反应呈黄色或棕黄色,主要存在于细胞质或胞膜。在垂体腺瘤组织中,IL-17主要表达于垂体腺瘤组织中的炎症细胞的细胞质内及包膜,IL-17R主要表达于垂体腺瘤组织瘤细胞膜上(图1A,B、图2A,B)。

IL-17、IL-17R在垂体腺瘤中的表达情况见表3。IL-17在侵袭性垂体腺瘤中的强阳性及总阳性表达率分别38.0%和83.0%,明显高于非侵袭性垂体腺瘤中的20.0%和57.5%($P < 0.01$),差异有统计学意义。IL-17R在侵袭性垂体腺瘤中的强阳性及总阳性表达率分别49.0%和86.7%,明显高于非侵袭性垂体腺瘤中的20.0%和62.5%($P < 0.01$),差异有统计学意义。

2.2 RT-PCR结果

RT-PCR显示侵袭性垂体腺瘤组IL-17、IL-17R mRNA表达水平明显高于非侵袭性垂体腺瘤组,差异有统计学意义($P < 0.01$,图3,4)。

2.3 相关分析

Pearson相关分析显示,侵袭性垂体腺瘤中IL-17R与IL-17A存在正相关($r = 0.800$,图5),而非侵袭性垂体腺瘤组中IL-17、IL-17R的表达无相关性($r = 0.335$, $P > 0.05$)。

3 讨论

垂体腺瘤属于良性肿瘤,根据是否向周围组织侵袭,临床上将垂体腺瘤分为侵袭性垂体瘤和非侵袭性垂体腺瘤两大类,非侵袭性垂体腺瘤一般不发生远处转移,但侵袭性垂体腺瘤向周围组织侵袭率较高,手术难以全切除,术后复发率高,根治较困难,因此,探讨垂体腺瘤侵袭性的发生机制尤为重要。

IL-17主要由一种新型的CD⁺效应T细胞-

表1 PCR引物

Table 1 PCR primers

Gene	Type	Primers sequence	Size(bp)
β -actin	Forward Primer	5'-GTGGACATCCGCAAAGAC-3'	438
	Reverse Primer	5'-GCTGTACCTTCACCGTTC-3'	
IL-17	Forward Primer	5'-TGATCTGGGAGGCAAAGT-3'	307
	Reverse Primer	5'-ACTCCGAAATGAGGCTGT-3'	
IL-17R	Forward Primer	5'-GGTTCATCACGGGCATCT-3'	347
	Reverse Primer	5'-CTCCACCATCTCCTGCTTCT-3'	

表2 PCR条件

Table 2 PCR condition

Gene	Hot Start	28 Cycles			Extension
		Denaturation	Annealing	Extension	
β -actin	94 $^{\circ}$ C, 5 min	94 $^{\circ}$ C, 45 s	48 $^{\circ}$ C, 60 s	72 $^{\circ}$ C, 60 s	72 $^{\circ}$ C, 5 min
IL-17	94 $^{\circ}$ C, 5 min	94 $^{\circ}$ C, 45 s	51 $^{\circ}$ C, 45 s	72 $^{\circ}$ C, 45 s	72 $^{\circ}$ C, 5 min
IL-17R	94 $^{\circ}$ C, 5 min	94 $^{\circ}$ C, 45 s	54 $^{\circ}$ C, 45 s	72 $^{\circ}$ C, 45 s	72 $^{\circ}$ C, 5 min

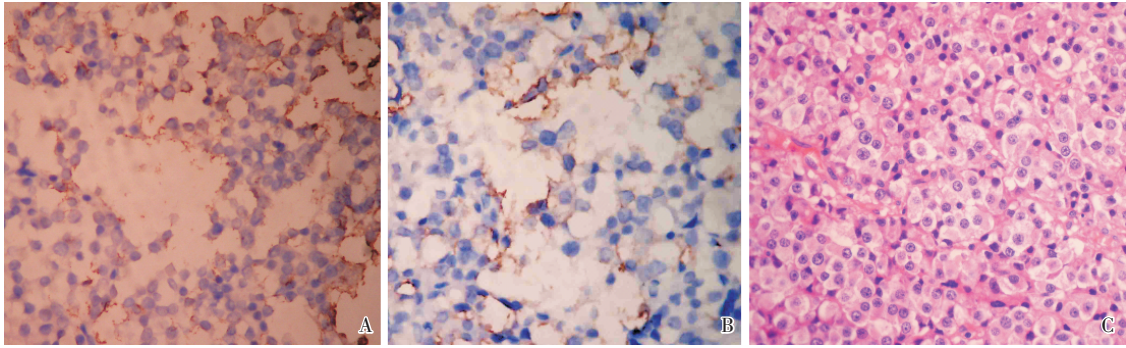


图 1 IL-17R 在垂体腺瘤组织中的表达情况

Fig.1 Expression of IL-17R in human pituitary adenoma tissue

A: invasive pituitary adenomas; B: non-invasive pituitary adenomas; C: pituitary adenoma tissue; HE staining ($\times 400$)

表 3 IL-17、IL-17R 在侵袭性和非侵袭性垂体腺瘤中的表达

Table 3 IL-17 and IL-17R expression in pituitary adenomas

Groups	<i>n</i>	-	+	++	+++	Rate(%)		
						Strong positive	Total positive	
IL-17	Invasive pituitary adenomas	45	8	9	11	17	38	83
	Non-invasive pituitary adenomas	40	17	8	7	7	20	57.5
IL17R	Invasive pituitary adenomas	45	6	8	9	9	49	86.7
	Non-invasive pituitary adenomas	40	15	8	9	9	20	62.5

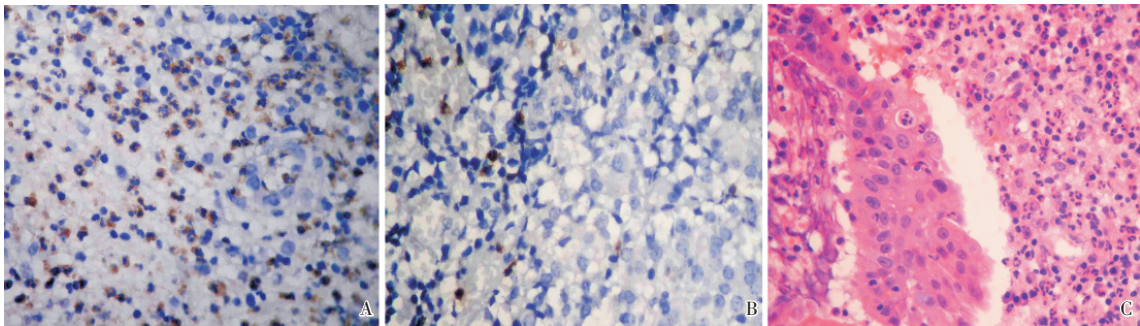


图 2 IL-17 垂体腺瘤组织中的表达情况

Fig.2 Expression of IL-17 in human pituitary adenoma tissue

A: invasive pituitary adenomas; B: non-invasive pituitary adenomas; C: pituitary adenoma tissue; HE staining ($\times 400$)

Th17 细胞亚群特异性产生, 是一种前炎性细胞因子^[1]。目前研究显示, IL-17 具有强大的招募中性粒细胞及促进多种细胞因子释放的作用, 被认为参与了机体多种炎症疾病的发生^[2-4]。IL-17 mRNA 在银屑病患者皮肤病损处明显增高, IFN- γ mRNA 和 MIP-3 α mRNA 同样也高表达。特应性皮炎患者的皮肤病损处 IL-17 表达明显增加, 与皮肤的急性病损联系密切^[16]。此外, IL-17 对皮肤角质形成细胞 IL-6、IL-8、IL-15、ICAM-1 及 HLA-DR 的表达有上调作用, 并且促进成纤维细胞增殖。

本研究结果显示, IL-17 在垂体腺瘤细胞中仅有散在表达, 而主要表达于间质中的炎症细胞膜及胞浆内, 这与众多学者报道 IL-17 可参与机体内炎症反应相吻合^[17-19]。腺垂体作为人体内重要的内分泌器官, 其异常增生常常伴有间质炎症细胞的浸润, 尤其是侵袭性垂体腺瘤, 往往伴有肿瘤实质的出血、坏死, 炎症细胞明显增多。我们通过免疫组化方法发现, 侵袭性垂体腺瘤中表达 IL-17 的炎症细胞比非侵袭性垂体腺瘤明显增多, 其阳性率分别为 83.0% 和 57.5%, 差异具有统计学意义, 提示垂

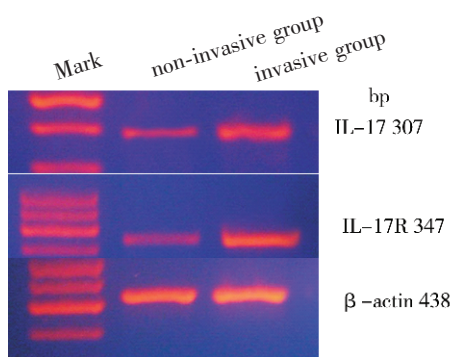


图 3 侵袭性垂体腺瘤组与非侵袭性垂体腺瘤组 RT-PCR 表达情况

Fig.3 Expression of levels of IL-17 mRNA and IL-17R mRNA in human pituitary adenoma tissue

RT-PCR results showed that levels of IL-17 mRNA and IL-17R mRNA in invasive pituitary adenomas were significantly higher than in non-invasive pituitary adenomas

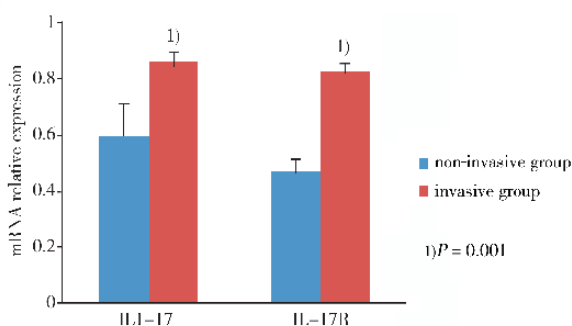


图 4 IL-17、IL-17R 在侵袭性和非侵袭性垂体腺瘤中的灰度分析

Fig.4 Analysis of gray scale of expression of levels of IL-17 mRNA and IL-17R mRNA in human pituitary adenoma tissue

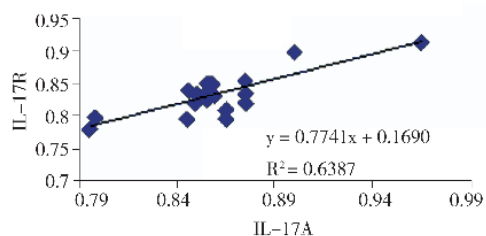


图 5 侵袭性垂体腺瘤中 IL-17R 与 IL-17A 存在正相关
Fig.5 Figure showed that IL-17R and IL-17A has positive correlation relationship in invasive pituitary adenoma

体腺瘤侵袭与否可能与 IL-17 相关,但 IL-17 是否对垂体腺瘤细胞起作用,还有待进一步探讨。

国内外已有不少关于 IL-17 可促进各种肿瘤

细胞增殖及侵袭发展的报道^[7-11,20-23], Numasaki 等^[7]发现 IL-17 可以促进小鼠体内肿瘤的生长,可能与 IL-17 使成纤维细胞和肿瘤细胞分泌促血管生成因子增加,刺激血管内皮细胞迁移和成束,最终促进肿瘤血管生成有关。后来他们进一步证实非小细胞肺癌小鼠模型体内 IL-17 表达明显高于对照组,且 IL-17 增加肿瘤血管的生成活性及通过促进 C2X2C 家族趋化因子受体 2 (C2X2C chemokine receptor 2, CXCR-2) 依赖的血管生成使非小细胞肺癌在体内生长^[8]。Tartour 等^[9]发现 IL-17 可促进无胸腺小鼠肿瘤血管的形成,进而产生宫颈癌。IL-17 促进人类卵巢癌动物模型的血管发生和血管数量的增加,IL-17 促进裸小鼠肿瘤的形成,并在肿瘤位点表达高水平的 IL-6。Numasaki 等^[10] 研究发现:IL-17 可促进血管内皮细胞迁移,显著上调成纤维细胞或肿瘤细胞生成的前血管生成因子表达,具有促进肿瘤血管生成的作用。体内实验也发现转染 IL-17 的肿瘤较对照组血管密度明显增加。上述研究提示,IL-17 有一定促进肿瘤发生的作用,表明 IL-17 在肿瘤形成过程中可能起着十分重要的作用。最近有研究显示 IL-17 能增加人绒毛膜癌细胞 JEG-3 细胞系的侵袭性^[11]。但对于垂体腺瘤,IL-17 是否起到一定的促进作用,有关 IL-17 是否参与垂体腺瘤侵袭性的发生的研究,国内外尚无相关报道。

本研究显示,在垂体腺瘤组织中,IL-17 主要表达于垂体腺瘤组织中的炎症细胞的细胞质内及包膜上,只有散在的肿瘤细胞上有 IL-17 的表达,IL-17 在侵袭性垂体腺瘤中的强阳性及总阳性表达率分别为 38.0%和 83.0%,非侵袭性垂体腺瘤中的强阳性及总阳性表达率分别为 20.0%和 57.5%,可以看出 IL-17 在侵袭性垂体腺瘤中的强阳性表达及总阳性表达明显高于在非侵袭性垂体腺瘤中的表达($P < 0.05$)。说明 IL-17 在垂体腺瘤侵袭性发展中发挥了作用。

IL-17 的受体在迄今为止所有研究的组织(包括垂体组织)中都有表达^[5]。IL-17 通过与 IL-17R 相结合起作用^[6,24]。

Maria 等人对 3 株侵袭性不同的骨肉瘤细胞系 HOS, MG63, U-2OS 研究中发现,侵袭性最强的 U-2OS 细胞株大量的表达 IL-17R,表达率明显增高,其分泌大量 VEGF(venous endothelial growth factor),并且对 IL-17 亲和力最强,他们认为 IL-

17R 代表了肿瘤的侵袭性,其可作为骨肉瘤侵袭转移的一项指标^[25]。另有学者在类风湿性关节炎研究中发现,IL-17R 缺乏可明显导致 IL-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13 表达明显减少,阻止了不可逆的软骨的破坏,说明 IL-17R 在类风湿性关节炎由急性病变向慢性病变发展中起了关键性的作用^[26]。

本研究发现垂体腺瘤细胞可表达 IL-17R,主要表达于垂体腺瘤组织瘤细胞包膜上,这提示 IL-17 是通过与 IL-17R 相结合而起作用的,IL-17R 在侵袭性垂体腺瘤中的强阳性及总阳性表达率分别 49% 和 86.7%,明显高于非侵袭性垂体腺瘤中的 20% 62.5% ($P < 0.05$)。同样可以说明 IL-17R 在垂体腺瘤中瘤细胞上是广泛存在的。

RT-PCR 研究结果显示,侵袭性垂体腺瘤与非侵袭性垂体腺瘤相比,IL-17m RNA、IL-17R mRNA 的平均表达水平显著升高。且 IL-17 mRNA、IL-17R mRNA 高表达多同时出现,说明 IL-17、IL-17R 两者之间密切相关,IL-17 通过与瘤细胞表面的 IL-17R 结合起作用,增加细胞系侵袭性。两者在促进肿瘤的侵袭转移过程中可能发挥了协同作用,共同促进垂体腺瘤侵袭性生长。因此认为,IL-17 可作为肿瘤侵袭性的一项指标。

总之,本实验研究结果提示,在侵袭性发展显著的肿瘤,IL-17 表达显著,IL-17R 表达同样也更显著,两者呈明显的相关性。提示 IL-17 通过作用于垂体腺瘤细胞膜表面的受体,从而激活细胞内的下游通路,调节细胞的生长、代谢、增殖以及向周围组织的侵袭性。IL-17 具体通过何种通路影响细胞的侵袭性,还有待于进一步研究。垂体腺瘤作为鞍区常见良性肿瘤,近年来有逐渐增加的趋势,如何有效控制肿瘤的侵袭性生长还需要更多学者的关注。上述指标不仅有助于指导侵袭性垂体腺瘤的临床诊断和治疗,也为侵袭性垂体腺瘤的分子生物学治疗提供了一定的理论基础。

参考文献:

- [1] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin-17 producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1069-1070.
- [2] Linden A, Laan M, Anderson GP. Neutrophils, interleukin-17A and lung disease [J]. *Eur Respir J*, 2005, 25(1): 159-172.
- [3] Lubberts E, Koenders MI, Van WB. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal model [J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(1): 29-37.
- [4] Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2003, 52(1): 65-70.
- [5] Moseley TA, Haudenschild DR, Rose AH, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors [J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2003, 14(2): 155-174.
- [6] Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, et al. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor [J]. *Immunity*, 1995, 3(6): 811-821.
- [7] Numasaki M, Fukushi J, Ono M, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth [J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2620-2627.
- [8] Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, et al. IL-17 enhances the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell lung cancer in SCD mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis [J]. *J Immunol*, 2005, 175(9): 6177-6189.
- [9] Tartour E, Fossiez F, Joyeux I, et al. Interleukin 17, a T-cell-derived cytokine, promotes tumorigenicity of human cervical tumors in nude mice [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(15): 3698-3704.
- [10] Numasaki M, Fukushi J, Ono M, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth [J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2620-2627.
- [11] Pongcharoen S, Niomsup P, Sanguansersri D, et al. The effect of interleukin-17 on the proliferation and invasion of JEG-3 human choriocarcinoma cells [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2006, 55(4): 291-300.
- [12] Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery: The Herbert olivercrona lecture [J]. *Neurosurgery*, 1984, 61(5): 814-833.
- [13] Knosp E, Steiner E, Kitz K, et al. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings [J]. *Neurosurgery*, 1993, 33(4): 610-617.
- [14] Nakashiro K, Hayashi Y, Oyasu R. Immunohistochemical expression of hepatocyte growth factor and c-Met/HGF receptor in benign and malignant human prostate tissue [J]. *Oncol Rep*, 2003, 10(5): 1149-1153.
- [15] Li QX, Li JB, Zhi L. Co-elevated expression of hepatocyte growth factor and interleukin-8 contributes to poor prognosis of patients with primary nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncology Reports*, 2010, 23(1): 141-

- 150.
- [16] Toda M, Leung DY, Molet S, et al. Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(4): 875-881.
- [17] Liang SC, Long AJ, Bennett F, et al. An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment [J]. *Immunology*, 2007, 179(11): 7791-7799.
- [18] Takaya H, Andoh A, Makino J, et al. Interleukin-17 stimulates chemokine (interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1) secretion in human pancreatic periacinar myofibroblasts [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37(2): 239-245.
- [19] Hata K, Andoh A, Shimada M, et al. IL-17 stimulates inflammatory responses via NF2kappaB and MAP kinase pathways in human colonic myofibroblasts [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 282(6): G1035-G1044.
- [20] Jung MY, Kim SH, Cho D, et al. Analysis of the expression profiles of cytokines and cytokine-related genes during the progression of breast cancer growth in mice [J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(5): 1141-1147.
- [21] Symonds EL, Riedel CU, O'Mahony D, et al. Involvement of T helper type 17 and regulatory T cell activity in *Citrobacter rodentium* invasion and inflammatory damage [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 157(1): 148-154.
- [22] Pongcharoen S, Supalap K. Interleukin-17 increased progesterone secretion by JEG-3 human choriocarcinoma cells [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2009, 61(4): 261-264.
- [23] Zhu X, Mulcahy LA, Mohammed RA, et al. IL-17 expression by breast-cancer-associated macrophages: IL-17 promotes invasiveness of breast cancer cell lines [J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(6): R95.
- [24] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin-17 [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1133-1141.
- [25] Maria CH, Luca C, Andrea F. Possible prognostic role of IL-17R in osteosarcoma [J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2007, 133(12): 1017-1021.
- [26] Koenders MI, Kolls JK, Oppers WB, et al. Interleukin-17 receptor deficiency results in impaired synovial expression of interleukin-1 and matrix metalloproteinases 3, 9, and 13 and prevents cartilage destruction during chronic reactivated streptococcal cell wall-induced arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(10): 3239-3247.

(编辑 徐杰)

(上接第 218 页 from page 218)

- significance of nuclear expression of spleen tyrosine kinase (Syk) in gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2006, 236(1): 89-94.
- [6] Yuan Y, Wang J, Li J, et al. Frequent epigenetic inactivation of spleen tyrosine kinase gene in human hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(22): 6687-6695.
- [7] Zyss D, Montcourrier P, Vidal B, et al. The Syk tyrosine kinase localizes to the centrosomes and negatively affects mitotic progression [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23): 10872-10880.
- [8] Coopman PJ, Do MT, Barth M, et al. The Syk tyrosine kinase suppresses malignant growth of human breast cancer cells [J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 742-747.
- [9] Yuan Y, Mendez R, Sahin A, et al. Hypermethylation leads to silencing of the SYK gene in human breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(14): 5558-5561.
- [10] Wang L, Devarajan E, He J, et al. Transcription repressor activity of spleen tyrosine kinase mediates breast tumor suppression [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(22): 10289-10297.
- [11] Aigner A, Juhl H, Malerczyk C, et al. Expression of a truncated 100 kDa HER2 splice variant acts as an endogenous inhibitor of tumour cell proliferation [J]. *Oncogene*, 2001, 20(17): 2101-2111.
- [12] Jin W, Cote GJ. Enhancer-dependent splicing of FGFR1 alpha-exon is repressed by RNA interference-mediated down-regulation of SRp55 [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(24): 8901-8905.
- [13] Evans SC, Viswanathan M, Grier JD, et al. An alternatively spliced HDM2 product increases p53 activity by inhibiting HDM2 [J]. *Oncogene*, 2001, 20(30): 4041-4049.

(编辑 张恩健)