

新疆维、汉族宫颈癌相关细胞因子的表达及临床意义*

李亚伟,胡云辉,王若峥[△]

(新疆医科大学附属肿瘤医院放疗中心,乌鲁木齐 830011)

[摘要] **目的** 对比新疆维、汉族 HPV16 阳性的宫颈癌(CC)患者外周血中 1 型辅助性 T 细胞(Th1)、Th2 和 Th17 细胞主要分泌的细胞因子干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-2(IL-2)、IL-4、IL-6、IL-10、IL-13、IL17 表达水平的差异性,并探讨维、汉族 CC 患者细胞因子与临床分期及肿瘤分化程度的相关性。**方法** 采集 66 例(汉族 22 例,维吾尔族 44 例)经该院病理科明确诊断为 CC 患者治疗前的血标本,使用 Luminex 检测技术检测 IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-13、IL-17 的水平,对比维、汉患者细胞因子的差异;根据患者临床分期和肿瘤分化程度进行分组,在不同亚组中,比较维、汉患者细胞因子水平的差异性。**结果** 维族 CC 组 IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-13、IL-17 高于汉族 CC 组($P < 0.05$);而维族 I ~ II 期 CC 组 Th 细胞分泌的 IL-2、IL-4、IL-10 高于汉族 I ~ II 期 CC 组($P < 0.05$);维族 III ~ IV 期 CC 组 Th 细胞分泌的 IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-13、IL-17 高于汉族 III ~ IV 期 CC 组($P < 0.05$);维族中高分化 CC 组 Th 细胞分泌的 IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-13、IL-17 高于汉族中高分化 CC 组($P < 0.05$)。**结论** 在 HPV16 阳性的 CC 患者中,Th 细胞分泌的细胞因子水平在维、汉组之间是存在差异性的,而这种差异性在 III ~ IV 期宫颈癌和中高分化宫颈癌中更加明显。

[关键词] 宫颈肿瘤;T 淋巴细胞,辅助诱导;细胞因子类**[中图分类号]** R737.33**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)12-1662-04

Expression and clinical significance of cervical cancer related cytokines in Xinjiang Uyghur and Han nationalities*

Li Yawei, Hu Yunhui, Wang Ruozheng[△]

(Radiotherapy Center, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[Abstract] **Objective** To compare the differences of cytokines IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 and IL-17 expression levels mainly secreted by peripheral blood Th1, Th2 and Th17 cells and to investigate the correlation between the cytokines in the Han and Uyghur cervical cancer patients with the clinical stage and tumor differentiation degree. **Methods** The blood samples in 66 cases of pathologically diagnosed cervical cancer (Han in 22 cases, Uyghur in 44 cases) before treatment in our hospital were collected. The concentrations of IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 and IL-17 were measured by using Luminex assay, then the differences of cytokines were compared between Han and Uyghur patients; according to the clinical stage and tumor differentiation degree, the grouping was performed, then the differences of cytokines in different subgroups were compared between Han and Uyghur cervical cancer patients. **Results** The levels of IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 and IL-17 in the Uyghur cervical cancer group were higher than those in the Han cervical cancer group ($P < 0.05$); the levels of IL-2, IL-4 and IL-10 secreted by Th cells in the stage I - II Uyghur cervical cancer group were higher than those in the stage I - II Han cervical cancer group ($P < 0.05$); the levels of IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 and IL-17 secreted by Th cells in the stage III - IV Uyghur cervical cancer group were higher than those in the stage III - IV Han cervical cancer group ($P < 0.05$); the levels of IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 and IL-17 secreted by Th cells in middle to high differentiation Uyghur cervical cancer group were higher than those in middle to high differentiation Han cervical cancer group ($P < 0.05$). **Conclusion** In the HPV16-positive cervical cancer patients, the concentrations of cytokines secreted by Th cells are different between Uyghur group and Han group, these differences are more significant in the stage III - IV cervical cancer and in middle to high differentiated cervical cancer.

[Key words] uterine cervical neoplasms; T-lymphocytes, helper-inducer; cytokines

宫颈癌(cervical cancer, CC)是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤,仅次于乳腺癌,成为全球导致妇女病死的第二大恶性疾病^[1]。在我国,CC 的患病率和病死率约占世界三分之一^[2]。新疆是我国 CC 高发区之一,其中新疆维吾尔族(以下简称维族)CC 患病率及病死率分别为 459/10 万至 526/10 万和 15.78/50 万,远高于新疆地区汉族、哈萨克族、蒙古族等其他民族^[3-5]。已有文献报道,细胞因子在 CC 发生发展中起着重要作用^[6-8]。在 CC 的肿瘤微环境中,1 型辅助性 T(type 1 T helper, Th1)、Th2 及 Th17 分泌的相关细胞因子扮演着重要角

色,并成为近年研究的重点及热点^[9]。但对于维、汉族间 HPV16 阳性的 CC 患者外周血中 Th1、Th2、Th17 主要分泌的细胞因子表达水平是否存在差异性,还未有文献报道。本研究分析探讨维、汉族 CC 患者 Th 细胞分泌的细胞因子差异性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2014 年 6 月本院收治的 HPV16 阳性的 CC 患者 66 例,CC 临床分期(FIGO, 2009 年): I ~ II 期 26 例(其中汉族 5 例,维族 21 例),III ~ IV 期 40 例(其中汉族 17 例,维族 23 例)。CC 病理分级:低分化鳞状细胞

* 基金项目:科技部国际合作项目(2012DFA31560)。 作者简介:李亚伟(1990-),硕士在读,主要从事肿瘤放射治疗基础与临床研究。

[△] 通讯作者, E-mail: wrz8526@163.com。

癌 13 例(其中汉族 6 例,维族 7 例),中高分化鳞状细胞癌 53 例(其中汉族 16 例,维族 37 例)。纳入标准:(1)病理确诊为 CC;(2)经 HPV 定性检测为 HPV16 感染;(3)首次治疗前的患者。排除标准:(1)急性或慢性感染性疾病;(2)合并其他肿瘤性疾病;(3)免疫相关疾病(如自身免疫性疾病、HIV 阳性等);(4)免疫药物滥用史。根据民族分组,其中汉族 CC(汉族组)22 例,维族 CC(维族组)44 例。年龄 35~81 岁,中位年龄 54 岁。

1.2 方法 研究对象均签署知情同意书,抽取未接受任何治疗的患者空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离获得的血浆在 -80 °C 冷冻冰箱保存,根据 Human Cytokine multi-plex(Bio-Rad, USA)分析和 Luminex multi-analytic profiling (Bio-Rad, USA)技术说明书测定干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素 2(interleukin 2, IL-2)、IL-4、IL-6、IL-10、IL-13、IL-17 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行方差齐性检验和正态性检验后,采用 t 或 t' 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 汉族、维族 CC 临床特征比较 对汉族组(22 例)和维族组(44 例)的年龄、临床分期、分化程度进行统计学分析,结果显示两组患者在年龄($t = 1.069, P = 0.113$),临床分期($\chi^2 = 3.839, P = 0.060$),分化程度($\chi^2 = 0.587, P = 0.444$),差异均无统计学意义,见表 1。

表 1 汉族、维族 CC 临床特征比较

项目	汉族组(n=22)	维族组(n=44)	t/ χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	50.50 ± 11.98	54.84 ± 9.43	1.609	0.113
临床分期[n(%)]			3.839	0.050
I~II	5(19.2)	21(80.8)		
III~IV	17(42.5)	23(57.5)		
分化程度[n(%)]			0.587	0.444
低	6(42.2)	7(53.8)		
中高	16(30.2)	37(69.8)		

2.2 汉族、维族 CC 患者 Th 细胞分泌的细胞因子水平比较

汉族组与维族组患者细胞因子水平比较:IFN- γ ($t = 2.730, P =$

0.008)、IL-2($t = 3.661, P = 0.001$)、IL-4($t = 3.625, P = 0.001$)、IL-6($t = 2.928, P = 0.005$)、IL-10($t = 3.270, P = 0.002$)、IL-13($t = 3.413, P = 0.001$)、IL-17($t = 3.638, P = 0.001$),差异均有统计学意义。见表 2。

2.3 汉族、维族 CC 不同临床分期 Th 细胞分泌细胞因子水平比较 I~II 期汉族 CC 组与 I~II 期维族 CC 组比较:IL-2($t = 2.143, P = 0.042$)、IL-4($t = 2.386, P = 0.025$)、IL-10($t = 2.217, P = 0.036$)差异有统计学意义,IFN- γ ($t = 1.203, P = 0.241$)、IL-6($t = 1.953, P = 0.063$)、IL-13($t = 1.860, P = 0.075$)、IL-17($t = 2.021, P = 0.055$)差异无统计学意义;III~IV 期汉族 CC 组与 III~IV 期维族 CC 组比较:IFN- γ ($t = 2.437, P = 0.020$)、IL-2($t = 2.869, P = 0.007$)、IL-4($t = 2.642, P = 0.012$)、IL-6($t = 2.117, P = 0.041$)、IL-10($t = 0.393, P = 0.022$)、IL-13($t = 0.725, P = 0.010$)、IL-17($t = 3.046, P = 0.004$)差异均有统计学意义,见表 3。

表 2 汉族、维族 CC 患者 Th 细胞分泌的细胞因子水平的比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

项目	汉族组(n=22)	维族组(n=44)	t	P
IFN- γ	74.295 ± 45.318	116.704 ± 65.306	2.730	0.008
IL-2	60.568 ± 25.309	113.090 ± 64.647	3.661	0.001
IL-4	45.159 ± 24.696	83.681 ± 46.550	3.625	0.001
IL-6	62.886 ± 35.143	110.954 ± 72.670	2.928	0.005
IL-10	74.418 ± 30.500	123.147 ± 66.291	3.270	0.002
IL-13	43.863 ± 21.428	79.352 ± 46.215	3.413	0.001
IL-17	58.590 ± 32.103	131.590 ± 91.037	3.638	0.001

2.4 汉族、维族 CC 组织不同分化程度 Th 细胞分泌细胞因子水平比较

汉族低分化 CC 组与维族低分化 CC 组细胞因子比较:IFN- γ ($t = 1.609, P = 1.136$)、IL-2($t = 1.590, P = 0.140$)、IL-4($t = 1.239, P = 0.241$)、IL-6($t = 1.223, P = 0.247$)、IL-10($t = 1.495, P = 0.163$)、IL-13($t = 1.184, P = 0.261$)、IL-17($t = 1.568, P = 0.145$)差异均无统计学意义;汉族中高分化 CC 组与维族中高分化 CC 组细胞因子比较:IFN- γ ($t = 2.252, P = 0.029$)、IL-2($t = 3.221, P = 0.002$)、IL-4($t = 3.459, P = 0.001$)、IL-6($t = 2.666, P = 0.010$)、IL-10($t = 2.817, P = 0.007$)、IL-13($t = 3.263, P = 0.002$)、IL-17($t = 3.232, P = 0.002$)差异均有统计学意义,见表 4。

表 3 维、汉族 CC 患者不同临床分期 Th 细胞分泌细胞因子水平的比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

项目	I~II 期		III~IV 期	
	汉族(n=5)	维族(n=21)	汉族(n=17)	维族(n=23)
IFN- γ	76.200 ± 63.366	118.261 ± 71.543	73.735 ± 41.113	115.282 ± 60.650 ^a
IL-2	50.000 ± 17.776	114.523 ± 65.810 ^a	63.676 ± 26.768	111.782 ± 65.019 ^a
IL-4	32.700 ± 10.917	86.571 ± 49.468 ^a	48.823 ± 26.607	81.043 ± 44.671 ^a
IL-6	42.900 ± 10.224	118.857 ± 85.490	68.764 ± 37.859	103.739 ± 59.696 ^a
IL-10	56.640 ± 22.830	124.642 ± 66.739 ^a	79.647 ± 31.030	121.782 ± 67.349 ^a
IL-13	39.400 ± 17.238	83.452 ± 51.564	45.176 ± 22.811	75.608 ± 41.554 ^a
IL-17	41.600 ± 16.831	135.857 ± 102.417	63.588 ± 34.134	127.695 ± 16.977 ^a

^a: $P < 0.05$,与同等临床分期汉族比较。

表 4 维、汉族 CC 患者不同病理分化 Th 细胞分泌细胞因子水平的比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

项目	低分化 CC		中高分化 CC	
	汉族($n=6$)	维族($n=7$)	汉族($n=16$)	维族($n=37$)
IFN- γ	59.000 \pm 37.396	121.214 \pm 87.676	73.750 \pm 47.578	114.310 \pm 64.727 ^a
IL-2	75.750 \pm 42.794	129.357 \pm 72.147	61.156 \pm 20.718	111.554 \pm 60.790 ^a
IL-4	50.916 \pm 42.951	86.071 \pm 56.851	43.000 \pm 14.855	83.229 \pm 45.258 ^a
IL-6	71.333 \pm 58.004	118.785 \pm 78.139	59.718 \pm 23.839	109.473 \pm 72.636 ^a
IL-10	72.283 \pm 44.475	128.428 \pm 81.888	75.218 \pm 25.308	122.148 \pm 64.225 ^a
IL-13	53.166 \pm 34.889	82.571 \pm 51.357	40.375 \pm 13.766	78.743 \pm 45.925 ^a
IL-17	64.250 \pm 54.315	139.285 \pm 105.352	56.468 \pm 21.021	130.135 \pm 89.642 ^a

^a: $P < 0.05$, 与同等病理分化程度汉族比较。

3 讨 论

在肿瘤免疫微环境中,细胞因子是肿瘤发生发展过程中的重要介质^[3,9]。其中 Th 细胞是产生细胞因子最多的免疫细胞, Th 细胞根据释放细胞因子的不同,可分为不同亚型^[10]。在特异性抗原刺激下,不同转录因子诱导 Th 细胞分化成 Th1、Th2 及 Th17 细胞,其中 Th1 类细胞因子,如 IL-2、IFN- γ 等,主要促进细胞免疫; Th2 类细胞因子,如 IL-4、IL-6、IL-10、IL-13 等,主要促进体液免疫。而 Th17 是由 Th0 细胞在 IL-6 和 IL-23 的刺激下分化而成的 Th 细胞,主要分泌 IL-17 等促炎性因子^[9,11]。

对于不同民族之间 Th 细胞分泌的细胞因子的差异性,仅在一些免疫性疾病中有相关研究,在肿瘤疾病中还未见到相关文献报道。Park 等^[12]选取高加索人群和非裔美国人作为试验对象,研究不同民族健康女性细胞因子(IL-6 和 IFN- γ)之间的差异性,结果发现在健康女性中,非裔美国人 IL-6 ($P < 0.001$) 和 IFN- γ ($P < 0.01$) 水平明显高于高加索人群,差异有统计学意义,且这两种细胞因子在不同民族间的差异与患乳腺癌的风险因素之间具有相关性。这与本研究发现维族 CC 和汉族 CC 不同种族之间 Th 细胞分泌的细胞因子存在差异性相似。李国昌等^[13]曾探讨细胞因子在中国汉族、维族、哈萨克族正常人群中的表达水平是否存在民族间的差异性,结果发现血清中 TNF- α 维族组明显高于汉族组和哈萨克族组 ($P < 0.01$),汉族组与哈萨克族组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 血清中 TGF- β 1 汉族组与维族组之间差异有统计学意义 ($P < 0.01$),汉族组与哈萨克族组之间差异也有统计学意义 ($P < 0.05$),说明不同民族之间细胞因子水平有差异性。蒋建华等^[14]曾对 50 例(其中汉族 30 例、维族 20 例)寻常型银屑病患者血清中 IL-2、IL-6 及 IFN- γ 水平进行测定,探讨它们在不同民族的银屑病发病中的意义,维族组与汉族组对比发现汉族组 IL-2、IFN- γ 高于维族组,汉族组 IL-6 低于维族组。岳明明等^[15]在探讨新疆维吾尔自治区汉族和维族高尿酸血症患者的相关影响因素的研究中,发现维族患者 IL-6、TNF- α 两类炎性细胞因子低于汉族。本研究发现在 CC 患者中,维族组 IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-13、IL-17 水平均高于汉族组 ($P < 0.05$),这与其他非肿瘤性疾病研究结果类似。

在 CC 肿瘤微环境中,细胞因子的产生和活动受多种因素的影响^[16]。维、汉两民族在生活饮食习惯上有着巨大的不同,相关文献已报道在新疆地区维、汉 CC 患者临床流行病特征上存在差异性^[17]。基于维、汉族 CC 患者 Th 细胞分泌的细胞因

子水平是否存在差异性,目前还未见文献报道。所以本研究选取 CC 中感染率最高的 HPV16 阳性的患者,按其民族不同,分为汉族组和维族组,分别对其外周血中 Th1、Th2 和 Th17 细胞分泌的主要细胞因子水平进行测定,将汉族组与维族组患者细胞因子进行比较,发现 Th1 细胞分泌的 IL-2、IFN- γ 、Th2 细胞分泌的 IL-4、IL-6、IL-10、IL-13 及 Th17 细胞分泌的 IL-17 在维族组均高于汉族组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。这与前人在其他免疫性疾病中研究报道两民族细胞因子水平存在一定差异性的研究结果相符。由于在 CC 中随着临床分期和分化程度的改变,一些 Th 分泌的细胞因子水平也会发生相应的改变^[18-21]。本研究按临床分期的不同,将患者分为 I ~ II 期 CC 组和 III ~ IV 期 CC 组,对 I ~ II 期 CC 组中维、汉族 Th 细胞分泌的细胞因子水平进行比较,结果显示 Th 细胞分泌的 IL-2、IL-4、IL-10 维族 CC 组高于汉族 CC 组 ($P < 0.05$),而对 III ~ IV 期 CC 组中维、汉族 Th 细胞分泌的细胞因子水平进行比较,结果显示 Th 细胞主要分泌的几种细胞因子维族 CC 组均高于汉族 CC 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这说明维、汉族之间细胞因子水平的差异性,在晚期 CC 患者中更加普遍。本研究又将这些患者按肿瘤分化程度进行分组,分为低分化 CC 组和中高分化 CC 组,并分别对各组中维、汉族细胞因子水平对比分析,最终结果显示,在宫颈低分化 CC 中维、汉族之间 Th 细胞分泌的细胞因子水平差异均无统计学意义,而在宫颈中高分化 CC 癌中维、汉族之间 Th 细胞分泌的细胞因子水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),且维族组细胞因子水平均高于汉族组。不难看出维、汉细胞因子水平的差异性还与肿瘤分化程度有关。

综上所述,本研究发现在 HPV16 阳性的 CC 患者中, Th 细胞分泌的细胞因子水平在维、汉之间存在差异性,而这种差异性临床分期和组织分化程度均有关系。深入地研究肿瘤患者中两民族间细胞因子水平的差异性,有助于深化对新疆地区 CC 患者疾病病情转归的认识并对指导临床治疗具有一定临床意义。

参考文献

- [1] Poggio JL. Premalignant lesions of the anal canal and squamous cell carcinoma of the anal canal[J]. Clin Colon Rectal Surg, 2011, 24(3): 177-192.
- [2] Li S, Hu T, Lv W, et al. Changes in prevalence and clinical characteristics of cervical cancer in the People's Republic

- of China; a study of 10 012 cases from a nationwide working group[J]. *Oncologist*, 2013, 18(10): 1101-1107.
- [3] Chen Z, Ding J, Pang N, et al. The Th17/Treg balance and the expression of related cytokines in Uygur cervical cancer patients[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8(1): 61.
- [4] 姜淑清, 土送爱, 周俊兰, 等. 新疆策勒县妇女病现状调查与分析[J]. *中国妇幼保健*, 2006, 21(4): 524-526.
- [5] 袁敏, 程静新, 刘雅歆, 等. 新疆南部维吾尔族 HPV16 阳性宫颈鳞癌 microRNA 筛选及功能分析[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2015, 40(7): 701-709.
- [6] 刘艳波, 蔡莲莲, 王宗敏, 等. 白细胞介素 6 在子宫颈癌组织中的表达及其与血管生成的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2005, 40(3): 56-58.
- [7] Valle-Mendiola A, Weiss-Steider B, Rocha-Zavaleta L, et al. IL-2 enhances cervical cancer cells proliferation and JAK3/STAT5 phosphorylation at low doses, while at high doses IL-2 has opposite effects[J]. *Cancer Invest*, 2014, 32(4): 115-125.
- [8] Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): e218-e228.
- [9] Moudgil KD. Interplay among cytokines and T cell subsets in the progression and control of immune-mediated diseases[J]. *Cytokine*, 2015, 74(1): 1-4.
- [10] Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines[J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 34(3): 130-136.
- [11] Astry B, Venkatesha SH, Moudgil KD. Involvement of the IL-23/IL-17 axis and the Th17/Treg balance in the pathogenesis and control of autoimmune arthritis[J]. *Cytokine*, 2015, 74(1): 54-61.
- [12] Park NJ, Kang DH. Inflammatory cytokine levels and breast cancer risk factors; racial differences of healthy Caucasian and African American women[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2013, 40(5): 490-500.
- [13] 李国昌, 杨军, 陈志刚, 等. 中国汉族、维吾尔族、哈萨克族人群中细胞因子的表达与 CYP2D6 基因多态性[J]. *中国药理学杂志*, 2005, 40(17): 1330-1332.
- [14] 蒋建华, 普雄明. 维、汉寻常型银屑病患者血清白介素 2、6 及干扰素 γ 含量测定[J]. *皮肤病与性病*, 2002, 24(2): 3-4.
- [15] 岳明明, 苗蕾, 姚华, 等. 汉族及维吾尔族居民高尿酸血症影响因素分析[J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(6): 701-703.
- [16] Benedict KF, Lauffenburger DA. Insights into proteomic immune cell signaling and communication via data-driven modeling[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013, 363: 201-233.
- [17] 姚立丽, 战英杰, 李贺月, 等. 新疆地区汉族和维吾尔族宫颈癌临床流行病学分析[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(35): 5749-5752.
- [18] Wang HL, Xu H, Lu WH, et al. In vitro and in vivo evaluations of human papillomavirus type 16 (HPV16)-derived peptide-loaded dendritic cells (DCs) with a CpG oligodeoxynucleotide (CpG-ODN) adjuvant as tumor vaccines for immunotherapy of cervical cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(1): 155-162.
- [19] Heeren AM, Koster BD, Samuels S, et al. High and inter-related rates of PD-L1(+)CD14(+) Antigen-Presenting cells and regulatory T cells mark the microenvironment of metastatic lymph nodes from patients with cervical cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(1): 48-58.
- [20] Piersma SJ. Immunosuppressive tumor microenvironment in cervical cancer patients[J]. *Cancer Microenviron*, 2011, 4(3): 361-375.
- [21] 姜波. 宫颈癌患者外周血中 IL-6、IL-8 和 IL-17 的表达及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(10): 1509-1511.
- (收稿日期: 2015-11-08 修回日期: 2015-12-10)
- (上接第 1661 页)
- et al. Nicorandil as a novel therapy for advanced diabetic nephropathy in the eNOS-deficient mouse[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(9): F1151-1160.
- [8] 全凌, 张虹. 尼可地尔与单硝酸异山梨酯治疗稳定型心绞痛合并糖尿病的疗效比较[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(11): 1330-1331.
- [9] 章萌, 邢艳秋, 张森, 等. 尼可地尔对 2 型糖尿病心脏病大鼠心肌的保护作用[J]. *山东医药*, 2013, 53(18): 24-27.
- [10] 张玉卓, 贺兆发, 高艳辉, 等. 尼可地尔对冠心病合并 2 型糖尿病不完全血运重建术后的疗效观察[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(12): 2299-2302.
- [11] 刘丽华. 钾离子通道开放剂尼可地尔与糖尿病研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2012, 33(5): 632-634.
- [12] 王春燕, 任保军. 疏血通注射液联合尼克地尔治疗 2 型糖尿病合并不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(10): 1186-1187.
- [13] 卫瑞芳. 尼可地尔对不稳定型心绞痛合并 2 型糖尿病患者心肌保护作用的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [14] 王朝辉, 韩东岳, 王之虹, 等. 腹部推拿结合二甲双胍对肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(24): 6874-6875.
- [15] 翟丽敏, 叶山东. 二甲双胍的抗炎作用及其糖尿病肾脏保护作用[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2014, 34(5): 334-336.
- (收稿日期: 2015-11-16 修回日期: 2015-12-08)