

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.28.002

趋化因子 Fractalkine 通过调控 IL-6/STAT3 信号通路对人胰腺癌细胞株增殖和侵袭的影响研究*

李海洋¹, 黄李雅^{2△}, 吴 阳³, 刘 慧¹

(1. 宁夏医科大学, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院消化内科, 银川 750004; 3. 陕西中医药大学第二附属医院消化内科, 陕西咸阳 712000)

[摘要] **目的** 探讨趋化因子 Fractalkine(FKN)通过调控白细胞介素(IL)-6/信号传导与转录激活因子(STAT)3 信号通路对人胰腺癌细胞株 PANC-1 和 SW-1990 增殖、侵袭的影响。**方法** 以腺病毒为载体构建、合成 FKN-小干扰 RNA(siRNA)并转染 PANC-1 和 SW-1990。应用 CCK-8 法和 Transwell 检测细胞增殖和侵袭力,蛋白质印迹法(Western blot)和实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)法检测 FKN、IL-6 和 STAT3 蛋白及 mRNA 的表达。**结果** 转染 FKN-siRNA 24 h 时,PANC-1 及 SW-1990 各组细胞吸光度值(A 值)无明显变化,在 48 h 和 72 h 时,FKN-siRNA 组 A 值明显高于对照组和 FKN-siRNA 阴性组($P < 0.05$)。转染 FKN-siRNA 后,PANC-1 及 SW-1990 FKN-siRNA 组细胞侵袭力明显强于对照组和 FKN-siRNA 阴性组($P < 0.05$)。PANC-1 及 SW-1990 转染 FKN-siRNA 后,与对照组和 FKN-siRNA 阴性组相比较,FKN-siRNA 组细胞 FKN 蛋白和 mRNA 的表达明显减少($P < 0.05$),IL-6 与 STAT3 蛋白和 mRNA 的表达明显增加($P < 0.05$)。**结论** 趋化因子 FKN 可能通过 IL-6/STAT3 信号通路对胰腺癌细胞生物学活性发挥了抑制作用。

[关键词] 趋化因子 Fractalkine;转染;胰腺癌细胞株;白细胞介素 6;STAT3**[中图分类号]** R567**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)28-3893-03

Effects of chemokine Fractalkine on proliferation and invasion of human pancreatic cancer cell lines by regulating IL-6/STAT3 signal pathway*

Li Haiyang¹, Huang Liya^{2△}, Wu Yang³, Liu Hui¹

(1. Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 2. Department of Gastroenterology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 3. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital, Shaanxi Traditional Chinese Medicine University, Xianyang, Shaanxi 712000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of chemokine Fractalkine(FKN) on the proliferation and invasion of human pancreatic cancer cell lines PANC-1 and SW-1990 by regulating IL-6/STAT3 signal pathway. **Methods** Adenovirus served as the vector to construct and synthesizing FKN-small interfering RNA(siRNA), then which was transfected into PANC-1 and SW-1990. The proliferation and invasion ability of cells was determined by CCK-8 assay and Transwell assay. Expression of FKN, IL-6 and STAT3 protein and mRNA was detected by Western blot and RT-qPCR. **Results** After transfecting FKN-siRNA for 24 h, the absorbance values(A value) in the PANC-1 and SW-1990 groups had no significant changes, the A value at 48, 72 h in the FKN-siRNA group was significantly higher than that in the control group and FKN-siRNA negative group ($P < 0.05$). After transfecting FKN-siRNA, the cellular invasive ability in the PANC-1 and SW-1990 FKN-siRNA group was significantly stronger than that in the control group and FKN-siRNA negative group ($P < 0.05$). After transfecting FKN-siRNA in cell lines PANC-1 and SW-1990, compared with the control group and FKN-siRNA negative group, the FKN protein and mRNA expression in the FKN-siRNA group was significantly decreased ($P < 0.05$), while IL-6 and STAT3 protein and mRNA expression was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Chemokine FKN might play the inhibiting effect on the biological activity of pancreatic cancer cells by regulating IL-6/STAT3 signal pathway.

[Key words] chemokine Fractalkine; transfection; pancreatic cancer cell lines; interleukin-6; STAT3

胰腺癌是一种常见的恶性肿瘤,其发病率在全球范围内呈上升趋势。在我国,近 10 年胰腺癌的发病率居恶性肿瘤的第 6 位,胰腺癌患者的中位生存时间为 3~5 个月,1 年生存率小于 10%^[1],其严重危害着人民的身体健康。目前胰腺癌的早期诊断及有效治疗还是尚待解决的问题。趋化因子 Fractalkine(FKN)是 CX3C 家族中的唯一成员,在肿瘤的发生、发展过程中起着一定的作用,如介导癌细胞黏附、浸润及转移,促进肿瘤血管生成等,由于其具有特殊的白细胞趋化及分子黏附作

用,FKN 在各种肿瘤中发挥着不同的作用,即抑制肿瘤生长和促进肿瘤生长。白细胞介素-6(IL-6)是一种多效能细胞因子,其结合可溶性 IL-6 受体(soluble interleukin-6 receptor, sIL-6R)形成 IL-6/sIL-6R 复合物,继而活化细胞膜表面的 gp130,诱导信号传导与转录激活因子(STAT)3 活化^[2],IL-6/STAT3 信号通路与肿瘤的发生、发展也有着密切的联系。本实验拟通过以腺病毒为载体,包装构建 FKN-小干扰 RNA(siRNA)并沉默 FKN 在人胰腺癌细胞株 PANC-1 及 SW1990 中的表达,探讨

FKN 对人胰腺癌细胞株生物学特性的影响和 IL-6/STAT3 信号通路在人胰腺癌细胞株中的作用变化, 寻求临床治疗胰腺癌新的思路和方法。

1 材料与与方法

1.1 实验材料

1.1.1 主要试剂 FKN、STAT3、IL-6 和辣根过氧化物酶标记的二抗等抗体(美国 abcam 公司), 内参 GAPDH(北京中杉金桥生物公司); CCK-8(美国 Sigma 公司), Transwell 小室(美国 Millipore Carrlgtwahill 公司), Matrigel 胶(美国 B&D 公司); TRIzol 和反转录试剂盒(美国 Thermo Fisher scientific 公司); RT-qPCR 试剂盒(美国 KAPA Biosystems 公司)。

1.1.2 细胞株、腺病毒载体 人胰腺癌细胞株 PANC-1 及 SW1990(上海北纳创联生物技术有限公司)在宁夏医科大学总医院外科实验室传代培养。上海生工生物工程有限公司设计、构建、合成、鉴定、测序并扩增以腺病毒为载体的 FKN-siRNA。

1.2 方法

1.2.1 细胞转染 将人胰腺癌细胞株 PANC-1 及 SW1990 使用含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基, 置于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养。取对数生长期细胞按每孔 1 × 10⁵ 接种于 6 孔板中, 加入完全培养基置于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养, 待细胞融合度达到 70% 以上时, 加入腺病毒包装的 FKN-siRNA(10 mmol/L)对细胞进行转染, 转染适当时间后继续后续的实验。

1.2.2 CCK-8 法检测细胞增殖活性 取对数生长期细胞按每孔 1 × 10⁵ 接种于 96 孔板中(每孔 100 μL), 将培养板置于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养 12 h。设置对照组、FKN-siRNA 组及 FKN-siRNA 阴性组, 每组均设 3 个复孔, 分别在 24、48、72 h 时向每孔加入 10 μL 的 CCK-8 溶液, 将培养板放入培养箱内孵育 2 h, 用酶标仪测定各孔在 450 nm 处的吸光度值(A 值)。

1.2.3 细胞侵袭实验 将 Transwell 小室置于 24 孔板中, 在小室内膜上加入 1 : 8 稀释的 Matrigel 胶(每孔 60 μL), 放置于培养箱 4~5 h。设置对照组、FKN-siRNA 组及 FKN-siRNA 阴性组, 每组均设 3 个复孔, 并向各 Transwell 小室中加入细胞悬液每孔 100 μL(每孔 1 × 10⁵), 向 24 孔板下室中加入 600 μL 含胎牛血清的 DMEM 高糖培养基, 置于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中常规培养 24 h。取出 Transwell 小室, 弃去孔中培养基, 用棉签轻轻擦去膜上层的细胞, 结晶紫染色, 在高倍显微镜下随机观察 5 个视野细胞, 计数。

1.2.4 蛋白质印迹法(Western blot)检测 FKN、IL-6 和 STAT3 蛋白的表达 提取人胰腺癌细胞株总蛋白, 并采用 BCA 法检测蛋白浓度, 加入蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳, 100 V 恒定电压转膜 110 min, 将蛋白转移到 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉封闭 90 min 后, 分别加入 FKN、IL-6 和 STAT3 一抗(1 : 1 000)4 °C 孵育过夜, TBST 洗涤后加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1 : 10 000), 室温摇床孵育 90 min, SuperSignal West Pico 化学发光底物发光, 使用 Image Quant LAS 4000 进行曝光, 采用 Image J 软件对 FKN、IL-6、STAT3 和内参 GAPDH 蛋白条带进行分析, 以内参 GAPDH 与 FKN、IL-6 和 STAT3 分别相比较的值作为其蛋白相对表达量。

1.2.5 实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)法检测 FKN、IL-6 和 STAT3 mRNA 的表达 应用 TRIzol 提取细胞总 RNA 后, 反转录成 cDNA。PCR 引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。FKN: 上游引物 5'-CTG CCC TGA CTA

GAA ATG GT-3', 下游引物 5'-CAG TCG GTT CCA AAG TAA GG-3', 141 bp; IL-6: 上游引物 5'-TGC CTT CTT GGG ACT GAT-3', 下游引物 5'-CTG GCT TTG TCT TTC TTG TTA-3', 384 bp; STAT3: 上游引物 5'-GAT GCT GGA GGA GAG AAT CG-3', 下游引物 5'-TGT GTT TGT GCC CAG AAT GT-3', 265 bp; GAPDH: 上游引物 5'-ACC ACA GTC CAT GCC ATC AC-3', 下游引物 5'-TCC ACC ACC CTG TTG CTG TA-3', 460 bp。根据 KAPA SYBR FAST qPCR 试剂盒要求加入各反应体系量, 采用 CFX Connet™ 荧光定量 PCR 仪进行扩增定量, FKN、IL-6 和 STAT3 mRNA 的相对表达量通过 2^{-ΔΔCT} 法计算得到, 结果采用倍数表示。

1.3 统计学处理 采用 SASS20.0 进行数据统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素 χ^2 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FKN-siRNA 转染后对人胰腺癌细胞株 PANC-1 及 SW-1990 增殖的影响 通过 CCK-8 法检测细胞的增殖活性显示: PANC-1 及 SW-1990 转染 FKN-siRNA 24 h 时, 各组细胞 A 值无明显变化, 在 48 h 和 72 h 时, FKN-siRNA 组 A 值明显高于对照组和 FKN-siRNA 阴性组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1、2。

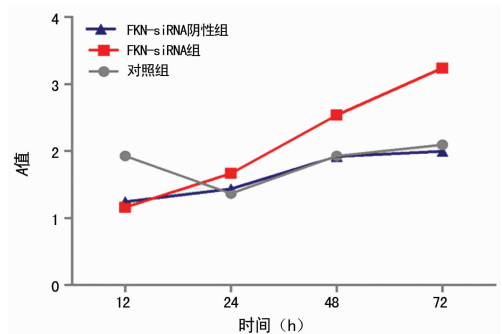


图 1 PANC-1 不同时间点各组的吸光度曲线

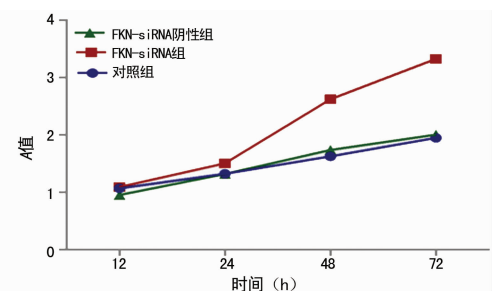


图 2 SW-1990 不同时间点各组的吸光度曲线

2.2 FKN-siRNA 转染后对人胰腺癌细胞株 PANC-1 及 SW-1990 侵袭的影响 PANC-1 及 SW-1990 转染 FKN-siRNA 后, FKN-siRNA 组细胞侵袭力明显强于对照组和 FKN-siRNA 阴性组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PANC-1 及 SW-1990 各组穿膜细胞数比较($\bar{x} \pm s$)

细胞株	对照组	FKN-siRNA 组	FKN-siRNA 阴性组
PANC-1	7.8 ± 1.5	24.0 ± 2.5	8.9 ± 2.3
SW1990	9.3 ± 1.8	26.0 ± 1.7	9.2 ± 1.9

2.3 Western blot 检测 FKN、IL-6 和 STAT3 蛋白的表达 PANC-1 及 SW-1990 转染 FKN-siRNA 后, 与对照组和 FKN-

siRNA 阴性组相比较, FKN-siRNA 组细胞 FKN 蛋白的表达明显减少 ($P < 0.05$), IL-6 与 STAT3 蛋白的表达明显增加 ($P < 0.05$)。见图 3、4。

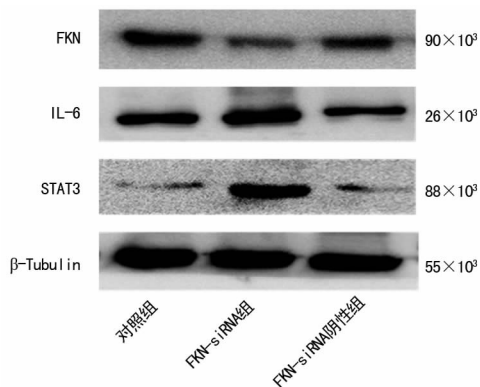


图 3 PANC-1 中 FKN、IL-6 及 STAT3 蛋白的表达

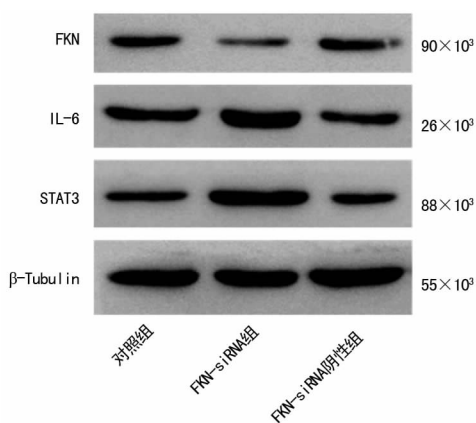


图 4 SW-1990 中 FKN、IL-6 及 STAT3 蛋白的表达

2.4 RT-qPCR 法检测 FKN、IL-6 和 STAT3 mRNA 的表达

PANC-1 转染 FKN-siRNA 后显示: 对照组细胞 FKN mRNA 的表达是 FKN-siRNA 组 1.74 倍, FKN-siRNA 阴性组细胞 FKN mRNA 是 FKN-siRNA 组的 1.83 倍, FKN-siRNA 组细胞中 FKN mRNA 的表达明显下降 ($P < 0.05$); FKN-siRNA 组细胞 IL-6 和 STAT3 mRNA 的表达分别是对照组的 2.03 倍和 1.79 倍, FKN-siRNA 阴性组的 1.95 倍和 1.81 倍, FKN-siRNA 组细胞 IL-6 和 STAT3 mRNA 的表达明显升高 ($P < 0.05$)。SW-1990 转染 FKN-siRNA 后显示: 对照组细胞 FKN mRNA 的表达是 FKN-siRNA 组 1.81 倍, FKN-siRNA 阴性组细胞 FKN mRNA 的表达是 FKN-siRNA 组的 1.77 倍, FKN-siRNA 组细胞 FKN mRNA 表达明显下降 ($P < 0.05$); FKN-siRNA 组细胞 IL-6 和 STAT3 mRNA 的表达分别是对照组的 1.76 倍和 1.80 倍, FKN-siRNA 阴性组的 1.71 倍和 1.79 倍, FKN-siRNA 组细胞 IL-6 和 STAT3 mRNA 的表达明显升高 ($P < 0.05$)。

3 讨论

趋化因子 FKN 是 CX3C 亚家族中的唯一成员, 与其他趋化因子区别在于它是一种跨膜糖蛋白, 其具有独特的趋化和黏附双重作用。多项研究表明, FKN 在肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要的作用。一方面, FKN 可以介导肿瘤细胞与内皮细胞的黏附、侵袭和转移, 诱导肿瘤血管的形成从而促进肿瘤生长^[2-3]。另一方面, FKN 又可以趋化 NK 细胞、CD8⁺ T 细胞及 CD4⁺ T 细胞等免疫细胞到肿瘤的局部, 减少侵袭及转移的发生, 进而抑制肿瘤的发生^[4]。FKN 在胰腺癌中发挥着何种

作用, 这需要进一步探讨研究。

本实验研究发现, 通过对人胰腺癌细胞株 PANC-1 和 SW1990 转染 FKN-siRNA 后, 细胞侵袭力明显增强, 反映出 FKN 可能在胰腺癌细胞株中发挥着抑制作用, 这种假设是否成立, 并且趋化因子 FKN 是否还在其他消化系统肿瘤中起到类似的抑制作用。Jones 等^[5] 研究发现, 将 FKN 导入到小鼠肝癌细胞中, 然后种植在小鼠体内, 可以增强抗肿瘤免疫, 从而抑制肝癌的生长; Tang 等^[6] 发现高表达 FKN 的结直肠癌患者预后要好于低表达 FKN 的患者。以上研究初步证实趋化因子 FKN 在消化系统肿瘤中能够抑制肿瘤的发生、发展, 这与本实验结果相一致。Ohta 等^[7] 研究显示, 通过结合肿瘤细胞表面的膜型 FKN 后可以激活 NK 细胞, 从而发挥抗肿瘤作用, 进一步证明了 FKN 具有抑制肿瘤发生、发展的作用。

笔者研究发现, IL-6/STAT3 信号通路在多种肿瘤中起着非常重要的作用。有研究表明, 结直肠癌患者的血清和癌组织中 IL-6 的水平均升高, 且与肿瘤大小、肿瘤转移、预后和生存率相关^[8-10], 并且 90% 以上的结直肠癌细胞发生 STAT3 的持续活化, 其加强了肿瘤细胞的增殖和肿瘤的生长^[11]。在宫颈鳞状细胞癌中亦发现了 STAT3 的持续激活^[12]。IL-6/STAT3 信号通路作为重要的炎症信号转导途径之一, 已证明 IL-6/STAT3 信号通路在胰腺癌的发生、发展过程中起着重要的诱导、促进作用^[13-14]。本实验显示: 与对照组和 FKN-siRNA 阴性组相比较, FKN-siRNA 组细胞 FKN 的蛋白及 mRNA 的表达减少, IL-6、STAT3 的蛋白及 mRNA 的表达增加; 细胞侵袭试验证实 FKN-siRNA 组细胞侵袭力较对照组与 FKN-siRNA 阴性组强。这都初步阐明 FKN 在胰腺癌中抑制肿瘤的发生、发展, IL-6/STAT3 信号通路在胰腺癌的发生、发展中起着重要的作用。黄陈等^[15] 研究显示, 通过 AG490 可以抑制胰腺癌中 SARA3 的活化, 从而降低肿瘤细胞的增殖和侵袭力, 促进细胞凋亡。本实验发现, 随着趋化因子 FKN 表达的下调, IL-6/STAT3 表达明显升高, 说明趋化因子 FKN 与 STAT3 信号通路之间存在着一定的相关性, 在一定程度上认为 FKN 是通过 IL-6/STAT3 信号通路对胰腺癌的增殖和侵袭产生影响。

本研究初步探讨了 FKN 对胰腺癌增殖和侵袭的影响及与 IL-6/STAT3 信号通路之间的关系, 结果显示 FKN 对胰腺癌细胞生物学活性起着抑制作用, 并且通过 IL-6/STAT3 信号通路对胰腺癌的增殖和侵袭产生影响。这揭示着通过阻断趋化因子 FKN 及 IL-6/STAT3 信号通路可能为胰腺癌的临床治疗提供新的理论依据和治疗策略。

参考文献

- [1] Goldstein D, Carroll S, Apte M, et al. Modern management of pancreatic carcinoma[J]. Int Med J, 2004, 34(8): 475-481.
- [2] Doumas S, Paterson JC, Norris PM, et al. Fractalkine (CX3CL1) and fractalkine receptor (CX3CR1) in squamous cell carcinoma of the tongue: Markers of nerve invasion? [J]. Oral Maxill Surg, 2015, 19(1): 61-64.
- [3] Tang J, Xiao L, Cui R, et al. CX3CL1 increases invasiveness and metastasis by promoting epithelial-to-mesenchymal transition through the TACE/TGF- α /EGFR pathway in hypoxic androgen independent prostate cancer cells[J]. Oncol Rep, 2016, 35(2): 1153.
- [4] Hyakudomi M, Matsubara T, Hyakudomi R, et al. Increased expression of fractalkine is correlated with(下转第 3899 页)

要的开关抑制作用,并可由此影响到细胞的一系列生物学行为,对肿瘤细胞可能具有潜在的抑癌作用。

目前国内外虽已有多家研究机构致力于此方面的相关研究,但均无明确的突破,本研究的发现为真核细胞蛋白翻译的机制研究和肿瘤癌基因异常表达的调控研究提示了研究方向,为进一步的探讨 eIF1 影响鼻咽癌病变转移机制奠定了一定的基础。

参考文献

- [1] Lind C, Aqvist J. Principles of start codon recognition in eukaryotic translation initiation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(17):8425-8432.
- [2] Sheikh MS, Fernandez-Salas E, Yu M, et al. Cloning and characterization of a human genotoxic and endoplasmic reticulum stress-inducible cDNA that encodes translation initiation factor 1 (eIF1 (A121/SUI1)) [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(23):16487-16493.
- [3] Hussain T, Ll acer JL, Fern andez IS, et al. Structural changes enable start codon recognition by the eukaryotic translation initiation complex [J]. *Cell*, 2014, 159(3):597-607.
- [4] Lind C, Esguerra M,  qvist J. A close-up view of codon selection in eukaryotic initiation [J]. *RNA Biol*, 2017, 14(7):815-819.
- [5] Nakanishi S, Cleveland JL. Targeting the polyamine-hypusine circuit for the prevention and treatment of cancer [J]. *Amino Acids*, 2016, 48(10):2353-2362.
- [6] Fischer PM. Cap in hand; targeting eIF4E [J]. *Cell cycle*, 2009, 8(16):2535-2541.
- [7] 刘岱松, 杨思思, 谭江琳, 等. 真核起始因子 6 抑制小鼠肾间质纤维化的组织学研究 [J]. *重庆医学*, 2014, 43(16):2022-2025.

- [8] Lu C, Makala L, Wu D, et al. Targeting translation; eIF4E as an emerging anticancer drug target [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2016, 18:e2.
- [9] 聂伟, 王小毅, 邱干, 等. ABCG2 过表达对乳腺癌细胞上皮间质化能力的影响 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(26):3622-3623, 3626.
- [10] Ivanov IP, Loughran G, Sachs MS, et al. Initiation context modulates autoregulation of eukaryotic translation initiation factor 1 (eIF1) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(42):18056-18060.
- [11] Martin-Marcos P, Nanda JS, Luna RE, et al. Enhanced eIF1 binding to the 40S ribosome impedes conformational rearrangements of the preinitiation complex and elevates initiation accuracy [J]. *RNA*, 2014, 20(2):150-167.
- [12] Maduzia LL, Moreau A, Pouillet N, et al. The role of eIF1 in translation initiation codon selection in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Genetics*, 2010, 186(4):1187-1196.
- [13] Ll acer JL, Hussain T, Marler L, et al. Conformational differences between open and closed states of the eukaryotic translation initiation complex [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(3):399-412.
- [14] Ramon S, De Mattos-Arruda L, Sonenberg N, et al. The intra-tumor heterogeneity of cell signaling factors in breast cancer: p4E-BP1 and peIF4E are diffusely expressed and are real potential targets [J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16(11):937-941.
- [15] Mathews MB, Hershey JW. The translation factor eIF5A and human cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1849(7):836-844.

(收稿日期:2017-04-18 修回日期:2017-06-06)

(上接第 3895 页)

- a better prognosis and an increased number of both CD8⁺ T cells and natural killer cells in gastric adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(6):1775-1782.
- [5] Jones SA, Horiuchi S, Topley N, et al. The soluble interleukin 6 receptor; mechanisms of production and implications in disease [J]. *FASEB J*, 2001, 15(1):43-58.
 - [6] Tang L, Hu HD, Hu P, et al. Gene therapy with CX3CL1/Fractalkine induces antitumor immunity to regress effectively mouse hepatocellular carcinoma [J]. *Gene Ther*, 2007, 14(16):1226-1234.
 - [7] Ohta M, Tanaka F, Yamaguchi H, et al. The high expression of Fractalkine results in a better prognosis for colorectal cancer patients [J]. *Int J Oncol*, 2005, 26(1):41-47.
 - [8] Zhang X, Wei H, Chen Q, et al. Activation of human natural killer cells by recombinant membrane-expressed fractalkine on the surface of tumor cells [J]. *Oncol Rep*, 2007, 17(6):1371-1375.
 - [9] Belluco C, Nitti D, Frantz M, et al. Interleukin-6 blood level is associated with circulating carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7(2):133-138.
 - [10] Galizia G, Orditura M, Romano C, et al. Prognostic sig-

nificance of circulating IL-10 and IL-6 serum levels in colon cancer patients undergoing surgery [J]. *Clin Immunol*, 2002, 102(2):169-178.

- [11] Corvinus FM, Orth C, Moriggl R, et al. Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth [J]. *Neoplasia*, 2005, 7(6):545-555.
- [12] 刘丽丽, 战雪梅, 孙崇伟, 等. 转录信号传导子与激活子 3 在宫颈癌组织中的表达及临床意义 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14(6):447-449.
- [13] Lesina M, Kurkowski MU, Ludes K, et al. Stat3/Socs3 activation by IL-6 transsignaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(4):456-469.
- [14] Hamada S, Masamune A, Yoshida N, et al. IL-6/STAT3 plays a regulatory role in the interaction between pancreatic stellate cells and cancer cells [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(6):1561-1571.
- [15] 黄陈, 裴正军, 刘辰, 等. 阻断 STAT3 信号转导通路对人胰腺癌细胞生长的影响 [J]. *肿瘤*, 2006, 26(5):414-417.

(收稿日期:2017-05-18 修回日期:2017-07-06)