

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.03.017

## 白细胞介素 27 在舌下脱敏治疗调控变应性鼻炎患者 Th17/Treg 平衡中的作用

申 震,李白芽,戴 浩,张少强,白艳霞,邵 渊<sup>△</sup>

(西安交通大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科,西安 710061)

**[摘要]** **目的** 探讨白细胞介素 27(IL-27)在舌下脱敏特异性免疫治疗(SLIT)调控变应性鼻炎(AR)患者 Th17/调节性 T 细胞(Treg)细胞平衡过程中的作用。**方法** 选取 60 例就诊于该院耳鼻喉科门诊并确诊为 AR 的患者,用随机数字表法随机分为对照组和 SLIT 组。对照组接受常规药物治疗,SLIT 组在此基础上联合舌下脱敏治疗,比较两组患者治疗前和治疗 6 个月后 AR 症状评分、药物积分、外周血 AR 特异性 IgE(sIgE)、特异性 IgG4(sIgG4)、IL-27 水平,以及 Th17 和 Treg 细胞比例。**结果** 与对照组患者相比,SLIT 治疗组患者药物积分和 sIgG4 水平较低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与治疗前相比,两组患者 Th17/CD4<sup>+</sup>T 的比例均下降,而 Treg/CD4<sup>+</sup>T 的比例升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。与对照组相比,SLIT 组治疗后 Th17/CD4<sup>+</sup>T 进一步下降,而 Treg/CD4<sup>+</sup>T 的比例进一步升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后对照组 IL-27 水平升高至( $23.18\pm 2.72$ )pg/mL,SLIT 组升高至( $26.33\pm 3.69$ )pg/mL,与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.01$ );治疗后 SLIT 组血清 IL-27 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。相关性分析显示治疗前 IL-27 与 Th17/CD4<sup>+</sup>T 比例呈负相关( $r=-0.723,P=0.015$ )。**结论** SLIT 在调控 AR 患者 Th17/Treg 失衡过程中需要 IL-27 的参与,IL-27 与抑制 AR 患者 Th17 反应有关。

**[关键词]** 白细胞介素 27;鼻炎,变应性,常年性;Th17/Treg 平衡;舌下脱敏治疗**[中图分类号]** R765**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)03-0423-05

### Role of IL-27 in sublingual desensitization therapy for regulating Th17/Treg balance in patients with allergic rhinitis

SHEN Zhen, LI Baiya, DAI Hao, ZHANG Shaoqiang, BAI Yanxia, SHAO Yuan<sup>△</sup>

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the role of interleukin-27 (IL-27) for regulating Th17/Treg balance in sublingual desensitization specific immunotherapy (SLIT) in the patients with allergic rhinitis (AR). **Methods** A total of 60 patients who were diagnosed with AR in the otolaryngology clinic of our hospital were selected and divided into the control group and SLIT group by the random number table method. The control group received the routine medication treatment, while the SLIT group were given sublingual desensitization therapy on this basis. Then the AR symptom scores, medication score, peripheral AR specific IgE (sIgE), sIgG4, IL-27, Th17 and Treg were compared between before treatment and after 6-months of treatment. **Results** The medication treatment scores and sIgG4 level in the SLIT group were lower compared with those in the control group ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the ration of Th17/CD4<sup>+</sup>T in the two groups was decreased, while the Treg/CD4<sup>+</sup>T ration was increased, the difference was statistically significant ( $P<0.01$ ). Compared with the control group, the Th17/CD4<sup>+</sup>T after SLIT treatment was further decreased, while the ration of Treg/CD4<sup>+</sup>T was further increased, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the IL-27 level in the control group was increased to ( $23.18\pm 2.72$ )pg/mL, and the SLIT group was increased to ( $26.33\pm 3.69$ )pg/mL, the difference was statistically significant compared with those before treatment ( $P<0.01$ ). The IL-27 level after treatment in the SLIT group was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The correlation analysis showed that the IL-27 was negatively correlated to the Th17/CD4<sup>+</sup>T ( $r=-0.723,P=0.015$ ). **Conclusion** SLIT IL-27 requires

the involvement of in the regulating of Th17/Treg balance in AR patients IL-27 is associated with inhibition of Th17 response in AR patients.

**[Key words]** interleukin-27; rhinitis, allergic, perennial; Th17/Treg balance; sublingual desensitization treatment

变应性鼻炎(AR),又称为过敏性鼻炎,是患者接触变态反应原后因免疫球蛋白(Ig)E所介导的组胺等的释放,机体免疫细胞、炎性细胞和因子等参与而引起的一种鼻黏膜非感染性疾病。抗原特异性免疫治疗(AIT)是目前唯一一种以通过免疫机制改变过敏性疾病发生、发展进程的治疗方法<sup>[1]</sup>。和传统的药物治疗方法不同的是,AIT可以通过促进机体对变应原的辅助性T细胞(Th)2反应过渡至Th1反应,并诱导特异性IgG4抑制性抗体产生而引起机体对变应原的免疫耐受<sup>[2]</sup>。AIT分为舌下含服和皮下注射变应原疫苗两种方式,相关研究证明舌下脱敏特异性免疫治疗(SLIT)可获得与皮下注射脱敏相似的疗效并有更好的安全性<sup>[3-4]</sup>。众多研究表明,调节性T细胞(Treg)/Th17细胞失衡在AR发病中也具有重要作用,AIT在改善AR症状的同时,其过程中还涉及对Treg/Th17细胞之间的失衡的调控<sup>[5]</sup>。白细胞介素(IL)-27是新发现的IL-6/IL-12家族成员,可通过Janus激酶/信号转导子及转录激活子(JAK/STAT)信号通路调控多种T细胞的分泌和活性<sup>[6]</sup>,但是在特异性免疫治疗过程中IL-27是否参与了Treg/Th17平衡的调控尚不明确。因此,针对上述问题,本研究以AR患者为研究对象,探讨IL-27在舌下脱敏治疗AR过程中对Treg/Th17平衡的影响,旨在为AR的临床治疗提供依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2014年5月至2016年12月本院诊治的60例AR患者为研究对象,鼻炎的诊断标准符合2015年中华医学会发布的AR诊疗指南。纳入标准:(1)年龄大于或等于18岁;(2)粉尘螨皮肤点刺试验(SPT)结果为++及以上,血清尘螨特异性IgE $\geq 2$ 级;(3)7d内无上呼吸道感染史,30d内无抗组胺药物、激素和免疫抑制药物服用史;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)慢性或真菌性鼻窦炎、鼻息肉、哮喘;(2)有鼻部手术史;(3)鼻旁窦肿瘤;(4)合并严重全身免疫性疾病和感染性疾病;(5)孕妇和哺乳期妇女。本研究经本院伦理委员会批准。所有患者利用随机数字表法分为对照组和SLIT组,每组各30例。对照组男16例,女14例,平均年龄(34.3 $\pm$ 6.4)岁,平均病程(5.1 $\pm$ 2.1)年。SLIT组男18例,女12例,平均年龄(33.5 $\pm$ 7.1)岁,平均病程(5.3 $\pm$ 1.9)年。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P >$

0.05),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 对照组患者给予常规药物治疗,包括布地奈德鼻喷雾剂喷鼻(阿斯利康制药公司,国药准字J20140048),每次每侧鼻腔喷64 $\mu$ g,早晚各1次;氯雷他定片(西安杨森制药有限公司,国药准字H20070030),每天1次,每次10mg。SLIT组患者在对照组治疗的基础上应用粉尘螨滴剂(浙江我武生物科技有限公司,国药准字S20060012)舌下含服治疗,每天1次。第1~3周分别对应应用1~3号滴剂(总蛋白浓度数量级递增,分别为1、10、100 $\mu$ g/mL),每周第1~7天分别滴数为1、2、3、4、6、8、10滴,舌下含服2min后口服。第4~5周用总浓度为333 $\mu$ g/mL的4号滴剂,每天3滴。第6周后用1 $\mu$ g/mL的5号滴剂维持,每天2滴。

**1.2.2 治疗效果评价** (1)患者症状评分:两组患者分别于治疗前、治疗后6个月记录患者鼻塞、清涕、喷嚏和鼻痒这4项鼻部症状。根据受试者对每项症状的轻重程度感受进行评分(0~3分),标准如下:①正常,无症状,计为0分;②轻度,有轻微但容易忍受的症状,计1分;③中度,有明显症状但能忍受,计2分;④重度,症状难以忍受,影响日常生活,计3分。每项症状计分相加,4项症状得分的总和为鼻部症状总分。(2)患者药物积分:患者每次用布地奈德鼻喷雾剂或氯雷他定均计分,每用1次计1分,计算3个月内的平均药物得分。

## 1.2.3 检测指标

**1.2.3.1 AR特异性抗体和血清IL-27检测** 在无菌条件下分别于治疗前和治疗后6个月采集患者晨起空腹静脉血4mL,ELISA检测粉尘螨特异性IgE(sIgE)、特异性IgG4(sIgG4,北京雅安达生物科技有限公司)和IL-27(英国Abcam公司)的水平。

**1.2.3.2 Treg和Th17细胞百分比** 在无菌条件下分别于治疗前和治疗后6个月采集患者晨起空腹静脉血2.5mL,抗凝,依次加入Treg细胞(CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>)和Th17(CD4<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup>)的特异性标记抗体孵育,采用流式细胞仪检测细胞的含量,并计算Treg/CD4<sup>+</sup>比例及Th17/CD4<sup>+</sup>比例;操作按照试剂盒说明书进行,所测数据应用Expo32 ADC软件进行免疫荧光数据分析。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS19.0软件进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 $t$ 检验进行

表 1 两组患者治疗前后 AR 症状评分、药物积分和血清 sIgE 和 sIgG4 抗体水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	症状评分(分)	药物积分(分)	血清 sIgE(IU/L)	血清 sIgG4(mg/L)
对照组					
治疗前	30	7.49±2.15		87.54±7.46	246.43±26.54
治疗后	30	4.06±1.34 <sup>a</sup>	7.51±2.19	85.66±3.87	456.56±11.33 <sup>a</sup>
SLIT 组					
治疗前	30	7.37±2.06		89.65±8.32	254.67±20.69
治疗后	30	3.14±1.19 <sup>a</sup>	4.35±1.79 <sup>b</sup>	84.36±5.15	359.51±14.65 <sup>ab</sup>

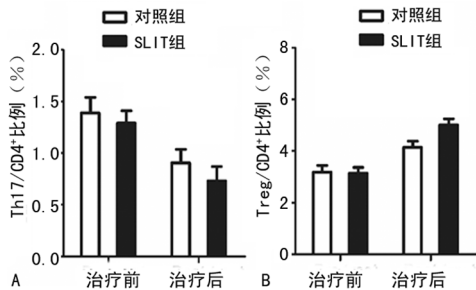
<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较

分析, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验进行比较。应用 Pearson 相关性检验分析 IL-27 与 Th17 细胞和 Treg 细胞百分比的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 SLIT 对 AR 患者症状评分和血清特异抗体水平的影响** 治疗前, 两组患者 AR 症状评分及 AR 特异性抗体比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与治疗前相比, 两组患者治疗后症状评分降低, sIgG4 升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而 sIgE 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与对照组患者相比, SLIT 治疗组患者药物积分和 sIgG4 水平较低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 两组患者外周血中 Th17 和 Treg 细胞的比例** 与对照组相比, SLIT 组患者在治疗前外周血 Th17/CD4<sup>+</sup>T 和 Treg/CD4<sup>+</sup>T 的比例之间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与治疗前相比, 治疗后两组患者 Th17/CD4<sup>+</sup>T 的比例均下降, 而 Treg/CD4<sup>+</sup>T 的比例升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。与对照组相比, SLIT 治疗后 Th17/CD4<sup>+</sup>T 进一步下降而 Treg/CD4<sup>+</sup>T 的比例进一步升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 1。



A: 两组患者治疗前后 Th17/CD4<sup>+</sup>T 细胞的比例; B: 两组患者治疗前后 Treg/CD4<sup>+</sup>T 细胞的比例

图 1 两组患者治疗前后外周血中 Th17 和 Treg 细胞的比例

**2.3 两组患者治疗前后外周血中 IL-27 水平的变化** 治疗前对照组外周血 IL-27 水平为 (16.23 ± 2.47) pg/mL, SLIT 组为 (15.81 ± 2.66) pg/mL, 两组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后对照组

IL-27 水平升高至 (23.18 ± 2.72) pg/mL, SLIT 组升高至 (26.33 ± 3.69) pg/mL, 与治疗前比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 治疗后 SLIT 患者血清 IL-27 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 2。

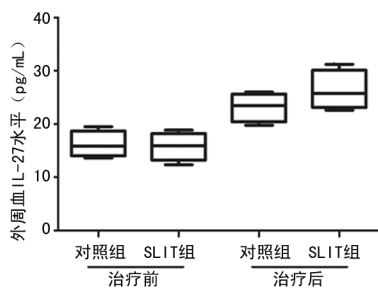
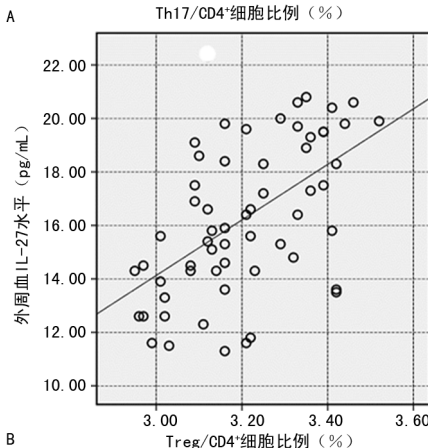
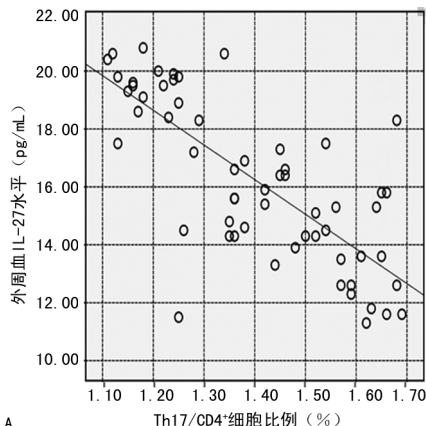


图 2 两组患者治疗前后外周血中 IL-27 水平



A: IL-27 水平和 Th17/CD4<sup>+</sup> 细胞百分比的相关性; B: IL-27 水平和 Treg/CD4<sup>+</sup> 细胞百分比的相关性

图 3 治疗前外周血 IL-27 水平与 Treg 和 Th17 细胞百分比的相关性

**2.4 外周血 IL-27 水平与 Treg 和 Th17 细胞百分比的相关性分析** 进一步分析所有 AR 患者接受治疗前外周血 IL-27 与 Th17/CD4<sup>+</sup> 细胞和 Treg/CD4<sup>+</sup> 细胞百分比的相关性,结果显示 IL-27 与 Th17<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> 细胞百分比呈负相关( $r = -0.723, P = 0.015$ );IL-27 与 Treg/CD4<sup>+</sup> 细胞的百分比呈正相关( $r = 0.541, P = 0.057$ ),但无统计学意义,见图 3。

### 3 讨 论

AR 是常见的呼吸道过敏性炎症疾病,严重影响患者睡眠质量、精神状态和工作效率。AR 患者随着年龄的增加,可能会伴发哮喘、鼻息肉、鼻窦炎、腺样体肥大等疾病。对 AR 的治疗目前常用的方法为药物治疗和免疫治疗。药物治疗虽能有效改善患者的症状,但多数患者需要长期服药,少数患者用药效果不佳甚至会出现不良反应,同时治疗后复发率很高。抗原特异性免疫疗法被认为是目前唯一 1 种可能改变 AR 疾病自然进程的对因治疗措施,且其安全性和有效性在临床治疗中已得到证实<sup>[7]</sup>。AIT 包括舌下含服和皮下注射两种给药方式。朱亮等<sup>[8]</sup>的临床研究表明,中度和重度持续性尘螨 AR 患者采用舌下含服和皮下注射途径进行特异性免疫治疗均可取得良好的安全性,两种治疗方式的全身不良反应发生率和患者依从性无明显差异。本研究患者在接受 SLIT 治疗后 AR 症状评分明显降低,疗效明显。但相比之下,舌下含服的给药方式更易于被接受,尤其是对儿童 AR 患者。粉尘螨滴剂是 SLIT 治疗的一种,其对人体淋巴细胞脱颗粒变化具有明显的抑制作用,同时 SLIT 还可能通过改变外周血致敏原特异性循环抗体的水平而起到缓解 AR 症状的效果<sup>[1]</sup>。本研究中 SLIT 没有对 sIgE 的水平产生明显的影响而 SLIT 治疗后 sIgG4 大幅升高,考虑增加的尘螨特异 sIgG4 可能与致敏原结合,进而拮抗了过敏原与嗜碱性粒细胞和肥大细胞表面的 IgG 的作用,阻断 I 型超敏反应。此外,AIT 可恢复患者机体的免疫耐受和纠正免疫失衡状态,但其作用机制尚未完全阐明。

既往研究证实,Th1/Th2 细胞免疫失衡在 AR 发生、发展过程中扮演重要角色,患者舌下含服特异性免疫治疗对 Th1/Th2 失衡的调节作用也得到证实,但 Th1/Th2 失衡已不能完全解释 AR 的发病机制<sup>[9]</sup>。Th17 和 Treg 细胞是新发现的 T 细胞亚群,二者相互制约共同维持机体免疫稳态<sup>[10]</sup>。相关研究表明:AR 患者外周血 Th17 细胞百分率及 IL-17 水平明显高于健康对照,同时这部分患者普遍存在 Treg 细胞及相关分泌细胞因子下降的现象,表明 Th17/Treg 失衡参与了 AR 的发生<sup>[11]</sup>。Th17 细胞以分泌 IL-17 为主要特征,在促进炎症反应和自身免疫性疾病中发挥了重要作用,CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 是主要的调节性 T

细胞表型,该细胞亚群是机体发挥免疫抑制作用的重要细胞类群<sup>[12]</sup>。田媛等<sup>[5]</sup>发现 SLIT 治疗可降低 AR 患者外周血 Th17 细胞比例及 IL-17 水平,同时增加 Treg 的比例及转化生长因子(TGF)- $\beta$ 1 的水平,纠正 Th17/Treg 失衡。本研究也发现了 SLIT 具有恢复外周血 Th17/Treg 细胞免疫平衡的作用,且 SLIT 与基础药物联合的疗效高于单独药物治疗。

IL-27 是 IL-6/IL-12 家族的新成员,是由 p28 亚基和 EB 病毒诱导基因 3 亚基构成的异源二聚体复合物。IL-27 受体是由细胞因子受体 WSX-1 和 gp130 组成的复合体,主要表达于外周血淋巴细胞、胸腺和脾脏,在 CD4<sup>+</sup> T 细胞和自然杀伤细胞中高表达。IL-27 作用于受体后可激活 JAK/STAT 信号通路而调控多种 T 细胞炎症因子分泌水平和活化程度<sup>[13]</sup>。有研究发现,中国汉族 AR 患者 IL-27 基因 s153109 及 rs17855750 位点的多态性与 AR 易感性相关,IL-27 多态性可能为 AR 的预测和诊断提供依据<sup>[14]</sup>。另外,黄雪琨等<sup>[15]</sup>发现,AR 患者外周血 IL-27 水平明显低于健康人的水平,与 Th17 细胞比例和 Th17 细胞比例呈正相关,而与 Treg 呈负相关,IL-27 可能参与了 Th17/Treg 的免疫调节。本研究发现 SLIT 治疗后 AR 患者外周血 IL-27 水平升高,同时治疗后 AR 患者外周血 IL-27 的水平与 Th17 细胞比例呈负相关,与 Treg 呈正相关,但相关性差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示 IL-27 水平与抑制 Th17 反应有关。有研究发现在慢性阻塞性肺疾病中 IL-27/WSX-1 信号可通过 ROR- $\gamma$ t 和 p-STAT1 依赖的途径抑制 IL-17 的分泌<sup>[16]</sup>。但 IL-27 在 AR 发生过程中抑制 Th17 反应的分子机制仍需进一步探究。

综上,SLIT 联合基础治疗对缓解 AR 症状效果显著且安全可靠。SLIT 可增加外周血 IL-27 水平,IL-27 可抑制 AR 患者 Th17 反应,从而纠正 AR 患者 Th17/Treg 免疫失衡。但 IL-27 对 Th17/Treg 的调控作用和分子机制仍需进一步大样本量的研究予以证实。

### 参考文献

- [1] 文春秀,谢小娟,甘金梅,等. 粉尘螨滴剂通过改善机体免疫功能治疗过敏性鼻炎[J]. 中国免疫学杂志,2016,32(2):244-246.
- [2] KiM S H,KIM S H,CHUNG S J,et al. Changes in basophil activation during immunotherapy with house dust mite and mugwort in patients with allergic rhinitis[J]. Asia Pac Allergy,2018,8(1):e6.
- [3] LEE J H,KIM S C,CHOI H,et al. A retrospective study of clinical response predictors in subcutaneous allergen immunotherapy with house dust mites for allergic rhinitis [J]. Allergy Asthma Immunol Res,2018,10(1):18-24.

- [4] 桂晓钟,陈涌,赵军,等. 变应性鼻炎皮下注射和舌下含服特异性免疫治疗依从性对比[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2010, 17(12): 631-633.
- [5] 田媛,刘慧峰,王效军,等. 舌下脱敏治疗对变应性鼻炎患者 Th17/Treg 免疫平衡的影响[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2016, 23(6): 341-344.
- [6] WEI P, HU G H, KANG H Y, et al. An aryl hydrocarbon receptor ligand acts on dendritic cells and T cells to suppress the Th17 response in allergic rhinitis patients[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(5): 528-535.
- [7] BOZEK A, KOLODZIEJCZYK K, KOZLOWSKA R, et al. Evidence of the efficacy and safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in elderly allergic rhinitis patients: a randomized, double-blind placebo-controlled trial[J]. *Clin Transl Allergy*, 2017(7): 43.
- [8] 朱亮,陆纪红,谢青,等. 皮下免疫和舌下免疫治疗尘螨变应性鼻炎的安全性及依从性分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 45(6): 444-449.
- [9] Berker M, Frank L J, Gessner A L, et al. Allergies-A T cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm[J]. *Clin Immunol*, 2017(174): 73-83.
- [10] 谭倩,刘志丹,李晓燕,等. Th17/Treg 细胞失衡在变应性鼻炎中的作用研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(4): 638-640.
- [11] GU Z W, WANG Y X, CAO Z W. Neutralization of interleukin-17 suppresses allergic rhinitis symptoms by down-regulating Th2 and Th17 responses and upregulating the Treg response[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 22361-22369.
- [12] NI K, ZHAO L, WU J, et al. Th17/Treg balance in children with obstructive sleep apnea syndrome and the relationship with allergic rhinitis[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015, 79(9): 1448-1454.
- [13] NIEMINEN K, VALOVRTA E, SAVOLAINEN J. Clinical outcome and IL-17, IL-23, IL-27 and FOXP3 expression in peripheral blood mononuclear cells of pollen-allergic children during sublingual immunotherapy[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21(1 Pt 2): e174-184.
- [14] SHEN Y, YUAN X D, HU D, et al. Association between interleukin-27 gene polymorphisms and susceptibility to allergic rhinitis[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(9): 991-995.
- [15] 黄雪琨,杨钦泰,陈玉莲,等. 变应性鼻炎患者外周血中 IL-27 和 Treg 细胞的相关性分析[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2013, 22(5): 391-395.
- [16] QIU S L, DUAN M C, LIANG Y, et al. Cigarette smoke induction of interleukin-27/WSX-1 regulates the differentiation of Th1 and Th17 cells in a smoking mouse model of emphysema[J]. *Front Immunol*, 2016(7): 553.

(收稿日期:2018-07-11 修回日期:2018-10-05)

(上接第 422 页)

- to induce G1 arrest after DNA damage[J]. *Nature*, 2009, 459(7247): 722-725.
- [5] ZHANG X C, KONG Y, XU X, et al. F-box protein FBXO31 is down-regulated in gastric cancer and negatively regulated by miR-17 and miR-20a[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(15): 6178-6190.
- [6] KUMAR R, NEILSEN P M, CRAWFORD J, et al. FBXO31 is the chromosome 16q24. 3 senescence gene, a candidate breast tumor suppressor, and a component of an SCF complex[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(24): 11304-11313.
- [7] VADHVANI M, SCHWEDHELM-DOMEYER N, MUKHERJEE C, et al. The centrosomal E3 ubiquitin ligase FBXO31-SCF regulates neuronal morphogenesis and migration[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57530.
- [8] MALONIA S K, DUTTA P, SANTRA M K, et al. F-box protein FBXO31 directs degradation of MDM2 to facilitate p53-mediated growth arrest following genotoxic stress[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(28): 8632-8637.
- [9] LIU D Y, XIA H M, WANG F, et al. MicroRNA-210 interacts with FBXO31 to regulate cancer proliferation cell cycle and migration in human breast cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9(9): 5245-5255.
- [10] HUANG H L, ZHENG W L, ZHAO R, et al. FBXO31 is down-regulated and may function as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(3): 715-720.
- [11] ZOU S Y, MA C Y, YANG F H, et al. FBXO31 suppresses gastric cancer EMT by targeting snail1 for proteasomal degradation[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(2): 286-295.
- [12] HUANG H L, JIANG Y, WANG Y H, et al. FBXO31 promotes cell proliferation, metastasis and invasion in lung cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(5): 1814-1822.
- [13] LIU J, LV L, GONG J, et al. Overexpression of F-box only protein 31 predicts poor prognosis and deregulates p38 $\alpha$  and JNK-mediated apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Inter J Cancer*, 2018, 142(1): 145-155.
- [14] 顾磊. NKD1,  $\beta$ -catenin 和 Cyclin D1 在结直肠癌中的表达及意义[J]. 中国医药导报, 2016, 13(35): 115-118.
- [15] LI Y F, JIN K, B K E, et al. Structural basis of the phosphorylation-independent recognition of cyclin D1 by the SCFFBXO31 ubiquitin ligase[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(2): 319-324.

(收稿日期:2018-07-06 修回日期:2018-10-06)