

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.21.002

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191028.1415.030.html>(2019-10-28)

IL-33 在鼻咽癌中的作用及其潜在的分子机制

阮 鹏¹, 谭爱丽²

(武汉大学人民医院:1. 肿瘤科;2. 妇产科, 武汉 430060)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素-33(IL-33)促进鼻咽癌恶化的作用,并研究其潜在的分子机制。**方法** 选取 2015 年 7 月至 2018 年 1 月该院收治的 78 例鼻咽癌患者,同期收治的 30 例鼻咽黏膜慢性炎症患者作为对照。采用 ELISA 法检测鼻咽癌和鼻咽黏膜慢性炎症患者的血清 IL-33 水平。采用 Western blot 和免疫组化(IHC)分析鼻咽癌患者肿瘤组织及癌旁正常组织中 IL-33 的表达水平。成球实验观察重组 IL-33 蛋白对人鼻咽癌细胞株 5-8F 与 CNE-2 肿瘤干性的影响。Real-time PCR 与 Western blot 检测重组 IL-33 蛋白对 CNE-2 细胞肿瘤干性基因 NANOG、NOTCH3 与 OCT3/4 的影响。Western blot 检测重组 IL-33 蛋白对 CNE-2 细胞 ERK、MAPK、NF- κ B 及 c-Jun 信号通路的影响。构建 IL-33-BALB/c 转基因小鼠,建立鼻咽癌小鼠模型,统计分析小鼠的肿瘤生长及生存曲线。Western blot 检测小鼠肿瘤组织 NANOG、NOTCH3、OCT3/4 及磷酸化 c-Jun 的表达水平。流式细胞术检测小鼠肿瘤组织中 CD68⁺F4/80⁺ 巨噬细胞数量。**结果** 鼻咽癌患者的血清 IL-33 水平明显高于鼻咽黏膜慢性炎症患者($P < 0.05$)。鼻咽癌患者肿瘤组织 IL-33 水平明显高于癌旁正常组织($P < 0.05$)。重组 IL-33 蛋白能明显增加 5-8F 与 CNE-2 细胞的成球数量与大小($P < 0.05$)。重组 IL-33 能明显增加 CNE-2 细胞 NANOG、NOTCH3 与 OCT3/4 的 mRNA 及蛋白水平($P < 0.05$)。重组 IL-33 能明显增加 c-Jun 的磷酸化水平($P < 0.05$)。使用 JNK 抑制剂能明显抑制重组 IL-33 对鼻咽癌细胞 NANOG、NOTCH3 与 OCT3/4 的作用($P < 0.05$)。IL-33 转基因小鼠的肿瘤生长曲线与生存曲线均明显差于对照小鼠($P < 0.05$)。IL-33 转基因小鼠肿瘤组织 NANOG、NOTCH3、OCT3/4 及磷酸化 c-Jun 水平均明显高于对照小鼠($P < 0.05$)。IL-33 转基因小鼠肿瘤组织中 CD68⁺F4/80⁺ 巨噬细胞数量明显高于对照小鼠($P < 0.05$)。**结论** 鼻咽癌患者血清及肿瘤组织中 IL-33 水平均明显升高,IL-33 可能通过调控巨噬细胞介导肿瘤干性从而促进鼻咽癌的恶化。

[关键词] 白细胞介素 33;巨噬细胞;肿瘤干性;鼻咽肿瘤

[中图分类号] R765 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)21-3608-06

Role of IL-33 in nasopharyngeal carcinoma and its potential molecular mechanisms

RUAN Peng¹, TAN Aili²

(1. Department of Oncology; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of IL-33 in promoting nasopharyngeal carcinoma (NPC) deterioration and to explore its potential molecular mechanisms. **Methods** A total of 78 cases of NPC treated in this hospital from July 2015 to January 2018 were included. Contemporaneous other 30 cases of chronic inflammation of nasopharyngeal mucosa (CIONM) treated in this hospital were selected as the control. The serum levels of IL-33 in NPC and CIONM patients were determined by adopting ELISA. The expression levels of IL-33 in tumor and paracancerous normal tissues were determined by Western blot and immunohistochemical staining (IHC). The effect of recombinant IL-33 protein on the tumor stemness of human nasopharyngeal carcinoma cell lines 5-8F and CNE-2 was detected by the sphere formation assay. The effects of recombinant IL-33 on tumor stemness genes NANOG, NOTCH3 and OCT3/4 in CNE-2 cells were detected by the real time PCR and Western blot. Western blot was used to examine the effect of recombinant IL-33 on ERK, MAPK, NF- κ B and c-Jun signal pathways. The IL-33-BALB/c transgenic mice were constructed, and the nasopharyngeal carcinoma mice models were established. The tumor growth and survival curves in mice were statistically analyzed. The expression levels of NANOG, NOTCH3, OCT3/4 and phosphorylated c-Jun in tumor tissues

were detected by Western blot. The number of CD68⁺F4/80⁺ macrophages in tumor tissues were detected by the flow cytometry. **Results** The level of serum IL-33 in NPC patients was significant higher than that in CI-ONM patients ($P < 0.05$). The expression level of IL-33 in tumor tissues of the NPC patients was significant higher than that in paracarcinoma tissues ($P < 0.05$). Recombinant IL-33 protein significantly increased the number and size of spheres in 5-8F and CNE-2 cells ($P < 0.05$). Recombinant IL-33 increased the mRNA and protein level of NANOG, NOTCH3 and OCT3/4 in CNE-2 cells significantly ($P < 0.05$). Recombinant IL-33 significantly increased the phosphorylation level of c-Jun ($P < 0.05$), and using the JNK inhibitor significantly inhibited the effect of recombinant IL-33 on NANOG, NOTCH3 and OCT3/4 ($P < 0.05$). The tumor growth and survival curves of IL-33 transgenic mice were significantly worse than those of control mice ($P < 0.05$). The level of NANOG, NOTCH3, OCT3/4 and phosphorylated c-Jun in tumor tissues of IL-33 transgenic mice were all significantly higher than those in the control mice ($P < 0.05$). The number of CD68⁺F4/80⁺ macrophages in tumor tissues of IL-33 transgenic mice was significant higher than that of the control mice ($P < 0.05$). **Conclusion** The IL-33 levels in serum and tumor tissue of the patients with NPC increase significantly, and IL-33 may promote nasopharyngeal carcinoma deterioration via regulating tumor stemness mediated by macrophage.

[Key words] interleukin-33; macrophages; tumor stemness; nasopharyngeal neoplasms

鼻咽癌是一种具有独特生物学行为的头颈部恶性肿瘤,每年有数十万患者被诊断为鼻咽癌,在中国沿海南部发病率较高^[1]。目前,鼻咽癌的治疗仍以放疗为主,疗效尚不能令人满意,其远期预后不良,5年复发转移率高达55%^[2]。因此,进一步研究鼻咽癌的发病机制,寻找新的治疗靶点,对鼻咽癌的治疗具有重要意义。肿瘤的发生被认为是肿瘤细胞与其周围基质相互作用的结果,肿瘤相关巨噬细胞是构成肿瘤基质细胞的主要成分,在肿瘤组织中广泛存在^[3-4]。研究表明,肿瘤相关巨噬细胞能主动抑制机体的免疫应答,在肿瘤的发生、发展与转移等过程中起重要作用^[5]。肿瘤干细胞是一种具有类似于干细胞特性的肿瘤细胞,具有自我增殖、更新、分化等特性^[6]。研究表明,鼻咽癌细胞中亦存在少量肿瘤干细胞,而针对其的研究仍十分有限^[7]。

白细胞介素(IL)-33是IL-1家族的新成员,具有多种功能,在炎症、感染、自身免疫性疾病中发挥重要作用^[8]。IL-33通过与其受体ST2结合,可诱导Th2型促炎因子和趋化因子的分泌,引起靶器官的一系列炎症反应^[9]。研究表明,IL-33在多种炎症相关疾病,如哮喘、皮炎、关节炎、病毒感染、动脉粥样硬化、阿尔兹海默、肿瘤等疾病中发挥重要作用^[8-12]。而针对IL-33在鼻咽癌中的作用少见报道,本研究探讨IL-33在鼻咽癌中的作用及其潜在的分子机制。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取2015年7月至2018年1月本院收治的78例鼻咽癌患者为研究对象,依据中华医学会头颈外科学分会制订的诊断标准对鼻咽癌患者进行诊断,所有患者均经病理活检或术后病理学检查证实,均未经任何治疗。根据2010年修改的国际抗

癌联盟(UICC)分期系统对患者进行分期,见表1。排除标准:复发性鼻咽癌;有放疗史;临床资料不完整,无法进行统计学分析;近期及长期服用影响机体免疫功能的药物;并发其他肿瘤;伴严重心、肝、肾功能障碍,全身感染性疾病;妊娠期或哺乳期女性;长期营养不良;长期卧床;中途退出治疗、临床数据缺失。另选取30例同期在本院进行治疗的鼻咽黏膜慢性炎症患者作为对照,男19例,女11例,年龄31~68岁,平均(47.7±15.8)岁。两组患者的性别、年龄相比差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均签署知情同意书,研究获得本院伦理委员会批准。

表1 患者的基本信息

项目	构成情况[n(%)]	项目	构成情况[n(%)]
≥50岁	43(55.1)	淋巴结转移	
男性	47(60.3)	N0~N1	47(60.3)
病理学分期		N2~N3	31(39.7)
I型	4(5.1)	远处转移	
II型	8(10.3)	M0	76(97.4)
III型	66(84.6)	M1	2(2.6)
TNM分期		原发肿瘤范围	
I期	7(9.0)	T1	12(15.4)
II期	19(24.4)	T2	21(26.9)
III期	33(42.3)	T3	21(26.9)
IV期	19(24.4)	T4	24(30.8)

1.2 材料与设备 人IL-33 ELISA试剂盒(美国R&D Systems);重组人IL-33蛋白(武汉艾美捷科技有限公司);IL-33抗体(美国Santa Cruz公司);NANOG、NOTCH3、OCT3/4抗体(美国CST公司);p-ERK、

ERK、p-MAPK、MAPK、p-NF- κ B、NF- κ B、p-c-Jun、c-Jun 抗体(美国 Santa Cruz 公司); β -actin 抗体(武汉三鹰生物技术有限公司);FITC 标记的 CD68 抗体、APC 标记的 F4/80 抗体(美国 BioLegend 公司);SDS-PAGE 试剂(上海碧云天生物技术有限公司);RNA 提取试剂盒、反转录试剂盒(美国 Takara 公司);Real-time PCR 试剂(南京诺唯赞生物科技有限公司);NANOG、NOTCH3、OCT3/4 与 GAPDH 引物(武汉擎科伟业生物有限公司);JNK 特异性抑制剂 SP600125(美国 Selleckchem 公司);DMEM 培养基、胎牛血清(美国 Gibco 公司);X-VIVO 成球培养基(美国 Lonza 公司);青霉素、链霉素(美国 Sigma 公司);5-8F 及 CNE-2 细胞购自美国 ATCC 公司,对照及 IL-33-BALB/c 转基因小鼠购自南京大学南京生物医药研究院。CO₂ 培养箱、超净工作台、流式细胞仪、荧光定量 PCR 仪、Tecan 酶标仪、Bio-Rad 垂直电泳仪、Bio-Rad Western blot 化学发光成像系统。

1.3 方法

1.3.1 Western blot 收集鼻咽癌患者肿瘤组织及癌旁正常组织,癌旁正常组织取材于距癌周 2 cm 处,碾磨,RIPA 裂解液(含 cocktail 蛋白酶抑制剂)裂解提取总蛋白,测定蛋白浓度。配置 10% 的分离胶和 5% 的浓缩胶,每孔上样 80~120 μ g 蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),转至聚偏氟乙烯(PVDF)膜。经 5% BSA 封闭后,加 NANOG、NOTCH3、OCT3/4 抗体(1:1 000);p-ERK、p-MAPK、p-NF- κ B、p-c-Jun 抗体(1:2 000);ERK、MAPK、NF- κ B、c-Jun 抗体(1:3 000); β -actin 抗体(1:5 000);4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。经洗涤,加二抗(凯基生物公司)室温孵育 1 h。洗涤,DAB 显色。

1.3.2 免疫组织化学染色 采用 SP 法检测 IL-33 水平。将石蜡切片常规脱蜡至水,0.01 mol/L 枸橼酸缓冲液(pH6.0)高压锅抗原热修复,加 3% H₂O₂ 室温避光孵育 30 min,PBS 洗 5 min \times 3 次。用 10% 正常非免疫羊血清 37 $^{\circ}$ C 孵育 60 min,滴加一抗工作液 4 $^{\circ}$ C 冰箱过夜,PBS 洗 5 min \times 3 次。滴加二抗工作液,37 $^{\circ}$ C 孵育 60 min,PBS 洗 5 min \times 3 次。滴加辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素,37 $^{\circ}$ C 孵育 60 min,PBS 洗 5 min \times 3 次。DAB 显色,苏木素复染,脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。每个切片随机选取 5 个视野,显微镜下观察染色阳性细胞所占百分比。

1.3.3 Real-time PCR 收集体外培养的细胞,严格按照产品说明书步骤进行总 RNA 提取、逆转录和 PCR,取 2 μ g RNA 反转录成 cDNA。PCR 循环条件:95 $^{\circ}$ C 30 s 预变性,95 $^{\circ}$ C 5 s,60 $^{\circ}$ C 30 s 共 40 个循环。PCR 引物序列如下,NANOG 正义链:5'-TAC

CTC AGC CTC CAG CAG AT-3',反义链:5'-CTT CTG CGT CAC ACC ATT GC-3';NOTCH3 正义链:5'-CCT GCG ATC AGG ACA TCA AT-3',反义链:5'-CCA CGT GGT CGG TAC AGG-3';OCT3/4 正义链:5'-GCT GGA GAA GGA GAA GCT GG-3',反义链 5'-AAA GCG GCA GAT GGT CGT TT-3';内参 β -actin 正义链:5'-GAC CCA GAT CAT GTT TGA GAC C-3',反义链:5'-ACG ACC AGA GGC ATA CAG G-3'。

1.3.4 成球实验 取正常培养的鼻咽癌细胞,胰酶消化,1 000 r/min 离心 5 min,使用 X-VIVO 成球培养基重悬细胞,计数后调整细胞浓度至 2 000/mL,铺板 24 孔低黏附细胞板,每孔 0.5 mL,37 $^{\circ}$ C 培养箱培养 2 周后拍照计数。

1.3.5 小鼠模型的建立及流式细胞术检测 正常及 IL-33 转基因 BALB/c 小鼠取对数期生长的 CNE-2 鼻咽癌细胞,胰酶消化,1 000 r/min 离心 5 min,计数后调整细胞浓度至 1.0×10^7 /mL 的单细胞悬液,无菌条件下接种于小鼠左前肢腋窝结合部皮下,每只 0.2 mL,2 周后接种小鼠均出现直径大于 5 mm 的皮下结节,鼻咽癌小鼠模型建立成功。取新鲜小鼠鼻咽癌肿瘤组织,RPMI-1640 培养基中过夜消化后进行研磨,经不锈钢网过滤,制成单细胞悬液,将细胞悬液加入离心管,根据说明书加入适当比例的待测抗体(CD68、F4/80),混匀后室温避光孵育 30 min。1 500 r/min 离心 5 min,弃上清液。加 PBS 洗 5 min \times 3 次,弃上清液。加 0.5 mL PBS 重悬细胞,混匀后用流式细胞仪检测。CD68⁺ F4/80⁺ 细胞即为巨噬细胞。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 或 Fisher 确切概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 鼻咽癌患者血清及肿瘤组织 IL-33 水平 ELISA 结果显示,鼻咽癌患者血清 IL-33 水平[(287.1 \pm 38.4)ng/L]明显高于鼻咽黏膜慢性炎症患者[(123.8 \pm 25.0)ng/L],差异有统计学意义($P < 0.05$)。Western blot 及免疫组织化学结果显示,鼻咽癌患者肿瘤组织 IL-33 水平明显高于癌旁正常组织($P < 0.05$),见图 1。

2.2 IL-33 对鼻咽癌细胞干性的影响 成球试验显示,重组 IL-33 蛋白能明显增加 5-8F 与 CNE-2 细胞的成球数量与大小($P < 0.05$)。Real-time PCR 与 Western blot 检测显示重组 IL-33 能明显增加 CNE-2 细胞干性基因 NANOG、NOTCH3 与 OCT3/4 的 mRNA 及蛋白水平($P < 0.05$),见图 2。

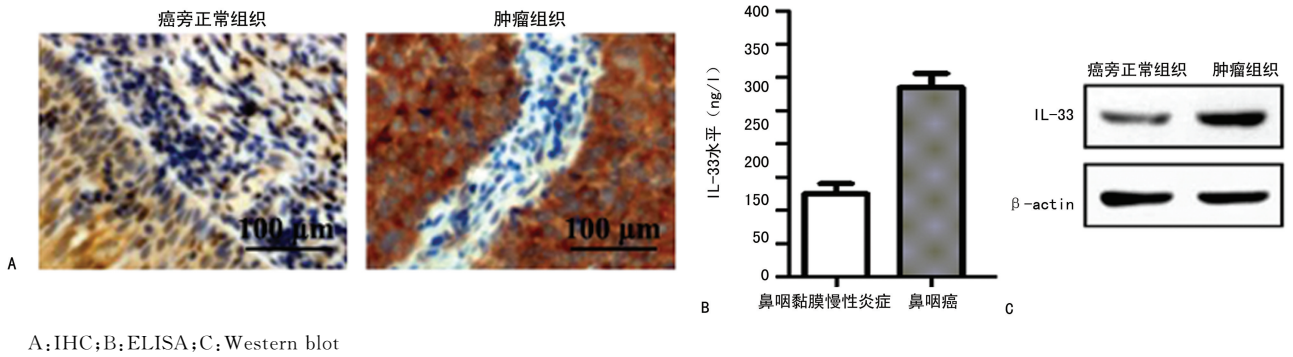


图 1 鼻咽癌患者血清及肿瘤组织 IL-33 水平情况

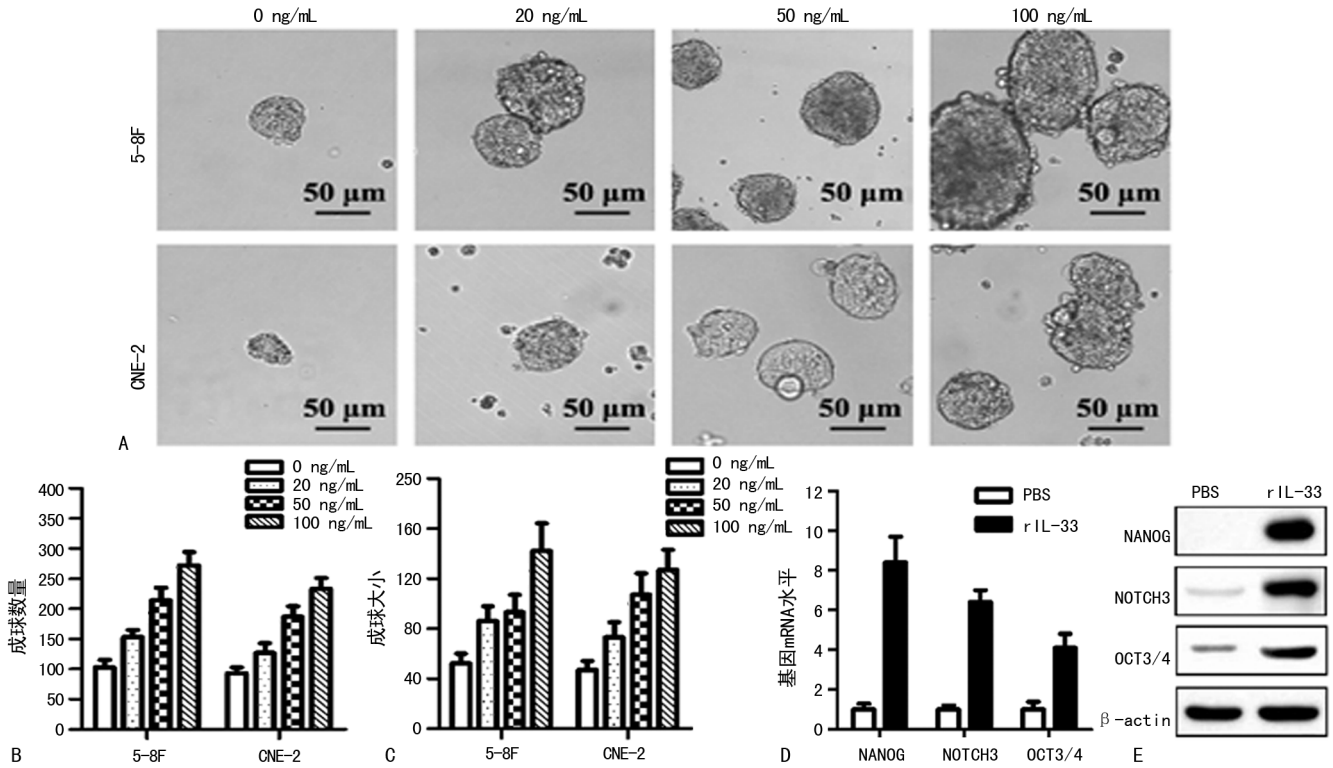


图 2 重组 IL-33 对鼻咽癌细胞干性的影响

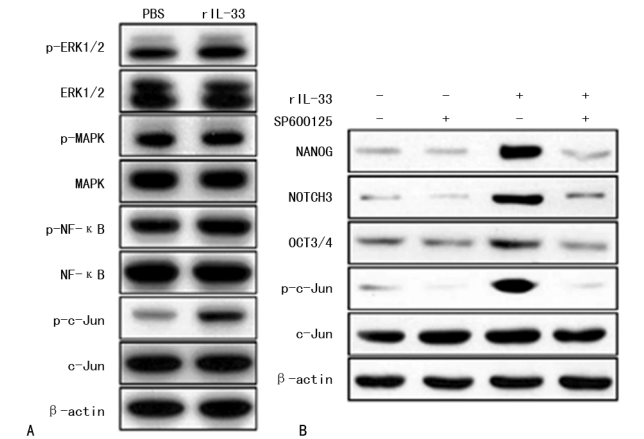
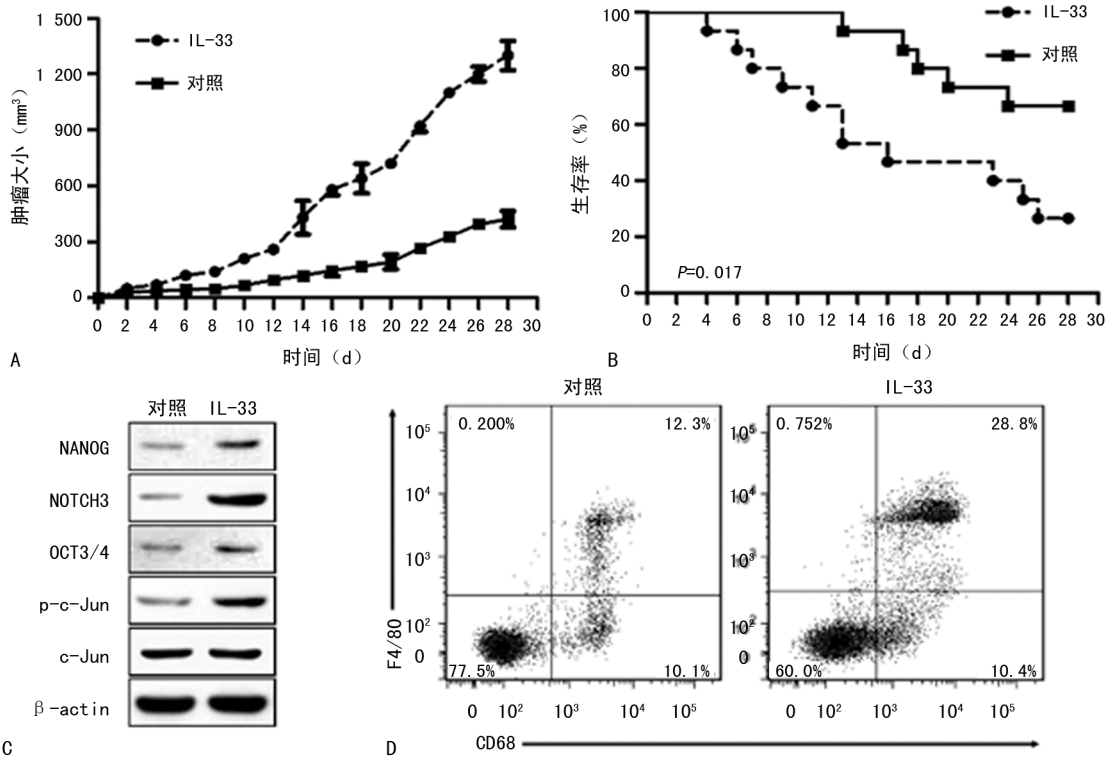


图 3 重组 IL-33 对鼻咽癌细胞信号通路的影响

2.3 IL-33 对鼻咽癌细胞信号通路的影响 Western blot 检测显示,重组 IL-33 能明显增加 CNE-2 细胞 c-Jun 的磷酸化水平 ($P < 0.05$) 而不影响 ERK、MAPK 与 NF- κ B 的磷酸化水平,使用 JNK 特异性抑制剂 SP600125 能明显抑制重组 IL-33 对 CNE-2 细胞 NANOG、NOTCH3 与 OCT3/4 水平 ($P < 0.05$),见图 3。

2.4 小鼠模型的建立与分析 IL-33 转基因小鼠的肿瘤生长曲线与生存曲线均明显差于对照小鼠 ($P < 0.05$)。Western blot 检测显示 IL-33 转基因小鼠肿瘤组织 NANOG、NOTCH3、OCT3/4 及磷酸化 c-Jun 水平均明显高于对照小鼠 ($P < 0.05$)。流式分析显示 IL-33 转基因小鼠肿瘤组织中 CD68⁺ F4/80⁺ 巨噬细胞数量明显高于对照小鼠 ($P < 0.05$),见图 4。



A:小鼠肿瘤生长曲线;B:小鼠生存曲线;C:小鼠肿瘤组织干性基因与 p-c-Jun 水平分析;D:小鼠肿瘤组织流式分析

图 4 IL-33 转基因小鼠模型分析

3 讨 论

鼻咽癌具有浸润性高、侵袭性强等特点^[1-2]。目前,放射治疗仍是治疗鼻咽癌的首要方案^[2],但其疗效尚不能令人满意,鼻咽癌的复发和转移仍是患者的主要死因^[2,13]。另外,放疗在杀灭肿瘤细胞的同时可能损伤周围正常组织细胞,引发多种毒副作用,甚至导致治疗中断^[14]。研究指出,肿瘤的发生、发展与机体的免疫监视、免疫耐受和免疫逃逸等密切相关^[15]。IL-33 属于 IL-1 家族成员,是一种新近发现的细胞因子^[8-9]。大量研究表明,IL-33 在多种炎症性疾病及自身免疫性疾病中发挥重要作用^[9,11]。通过与其受体 ST2 结合,IL-33 可诱导 Th2 型促炎因子和趋化因子的分泌^[8]。报道指出,IL-33 与其受体 ST2 水平对肝癌、乳腺癌、肺癌和结肠癌患者的病情进展、诊断及预后具有重要参考价值^[8,11]。目前尚无研究报道 IL-33 对鼻咽癌的作用。本研究的目的是探讨 IL-33 对鼻咽癌的作用,并研究其潜在的分子机制。

研究结果显示,鼻咽癌患者的血清 IL-33 水平明显高于鼻咽黏膜慢性炎症患者。同时,鼻咽癌患者肿瘤组织 IL-33 水平亦明显高于癌旁正常组织。小鼠模型研究显示,IL-33 转基因小鼠的肿瘤生长曲线与生存曲线均差于对照小鼠。这些结果提示 IL-33 可能在鼻咽癌的发生、发展中发挥重要作用。

肿瘤干细胞是肿瘤组织中存在的极少量肿瘤细胞,具有自我更新的能力和双向分化的潜能^[6]。肿瘤

干细胞学说自提出以来,备受科学界的关注。因此,正确认识肿瘤干细胞的生物学特性和调控机制,寻找与肿瘤干性相关的因子或基因对肿瘤的治疗至关重要。目前,已有多项报道指出,鼻咽癌中亦存在少量肿瘤干细胞样细胞,是鼻咽癌形成、生长、侵袭、转移和复发的根源^[7,16]。本研究重组 IL-33 蛋白能明显增加 5-8F 与 CNE-2 细胞的成球数量与大小,且重组 IL-33 能明显增加 CNE-2 细胞干性相关基因 NANOG、NOTCH3 与 OCT3/4 的 mRNA 及蛋白水平。

巨噬细胞是肿瘤微环境中数量最多的炎症细胞^[3]。近年来,巨噬细胞在肿瘤免疫中的作用日益受到人们重视。肿瘤相关巨噬细胞能主动抑制机体免疫应答,在肿瘤的发生、发展及转移等过程中起重要作用^[4-5]。JNK 通路能诱导巨噬细胞的极化^[17]。多项研究指出,肿瘤相关巨噬细胞能通过分泌细胞因子促进肿瘤干细胞干性^[4,18]。本研究中 IL-33 转基因小鼠肿瘤组织中 CD68⁺F4/80⁺巨噬细胞数量明显高于对照小鼠,提示 IL-33 可能通过调控巨噬细胞的数量进而影响肿瘤干性。另外,重组 IL-33 能明显增加 CNE-2 细胞 c-Jun 的磷酸化水平,且使用 JNK 特异性抑制剂 SP600125 能明显抑制重组 IL-33 对 CNE-2 细胞干性基因的影响。因此,IL-33 可能通过巨噬细胞影响鼻咽癌细胞的 c-Jun 信号通路,进而介导肿瘤干性。

综上所述,本研究表明鼻咽癌患者的血清和肿瘤

组织中 IL-33 水平均明显升高,重组 IL-33 能通过 c-Jun 信号通路促进鼻咽癌细胞的干性,另外 IL-33 能介导肿瘤组织中巨噬细胞数量的改变,IL-33 可能通过调控巨噬细胞介导肿瘤干性,进而促进鼻咽癌的恶化。

参考文献

- [1] PETERSSON F. Nasopharyngeal carcinoma: A review [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2015, 32(1): 54-73.
- [2] YE L L, OEI R W, KONG F, et al. Prognostic values of hematological biomarkers in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275 (5): 1309-1317.
- [3] NIEDOBITEK G, BARROS M H, DREYER J H, et al. Tumor-associated macrophages. Function and differentiation[J]. *Pathologie*, 2015, 36(5): 477-484.
- [4] SAWA -WEJKSZA K, KANDEFER-SZERSZEN M. Tumor-associated macrophages as target for antitumor therapy[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2018, 66(2): 97-111.
- [5] OOF T M L, VAN IPENBURG J A, SANDERS M E, et al. Prognostic role of tumour-associated macrophages and regulatory T cells in EBV-positive and EBV-negative nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71 (3): 267-274.
- [6] WAN S S, ZHAO E D, KRYCZEK I, et al. Tumor-associated macrophages produce interleukin 6 and signal via STAT3 to promote expansion of human hepatocellular carcinoma stem cells[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(6): 1393-1404.
- [7] SHEN Y A, WANG C Y, HSIEH Y T, et al. Metabolic reprogramming orchestrates cancer stem cell properties in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(1): 86-98.
- [8] DE LA FUENTE M, MACDONALD T T, HERMOSO M A. The IL-33/ST2 axis: role in health and disease[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(6): 615-623.
- [9] LU J L, KANG J, ZHANG C L, et al. The role of IL-33/ST2L signals in the immune cells [J]. *Immunol Lett*, 2015, 164(1): 11-17.
- [10] GAO Q Y, LI Y, LI M C. The potential role of IL-33/ST2 signaling in fibrotic diseases [J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 98(1): 15-22.
- [11] YIGITBASI M R, GUNTAS G, ATAK T, et al. The role of interleukin-33 as an inflammatory marker in differential diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis and breast cancer [J]. *J Invest Surg*, 2017, 30(4): 272-276.
- [12] ISHIKAWA S, SHIMIZU M, INOUE N, et al. Interleukin-33 as a marker of disease activity in rheumatoid factor positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27(4): 609-613.
- [13] QU S, LIANG Z G, ZHU X D. Advances and challenges in intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16 (5): 1687-1692.
- [14] SUN X M, SU S F, CHEN C Y, et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3): 398-403.
- [15] LACROIX R, ROZEMAN E A, KREUTZ M, et al. Targeting tumor-associated acidity in cancer immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Immun*, 2018, 67(9): 1331-1348.
- [16] HOE S L, TAN L P, JAMAL J, et al. Evaluation of stem-like side population cells in a recurrent nasopharyngeal carcinoma cell line [J]. *Cancer Cell Int*, 2014, 14(1): 101-110.
- [17] ZHOU D X, HUANG C, LIN Z, et al. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(2): 192-197.
- [18] CIOFFI M, TRABULO S, HIDALGO M, et al. Inhibition of CD47 effectively targets pancreatic cancer stem cells via dual mechanisms [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2325-2337.

(收稿日期: 2019-03-05 修回日期: 2019-05-02)