

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.24.045

microRNA 在实体肿瘤免疫反应中的调节作用 *

金 雁 于丽波[△] 刘天伯 刘致新 姜亮亮

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院妇三科 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:免疫反应的作用逐渐成为调节各种复杂癌症的关键因素。免疫治疗也逐渐成为癌症肿瘤的有效干预方式。肿瘤微环境包含不同类型的免疫细胞,这有助于调节抗肿瘤信号中先天性和适应性免疫系统之间的细微平衡。在这种环境下,肿瘤细胞与免疫细胞之间相互关联的机制有待广泛阐明,但目前已被证明,多种 microRNA 在实体肿瘤相关免疫细胞的发育和功能中起调控作用,其通过肿瘤及免疫细胞介导免疫抑制或免疫刺激因子分泌增强或抑制免疫应答,靶向调控肿瘤发生的相关免疫途径,从而在癌症起始、转移进展的所有阶段中起关键作用,近而在肿瘤免疫治疗中寻找新的治疗靶点。本文针对 microRNA 在肿瘤免疫反应中的相关调节进行综述。

关键词:microRNA;肿瘤;免疫反应;免疫治疗

中图分类号:R730.23;R392 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)24-4798-03

The Regulatory Role of microRNA in the Immune Response of Solid Tumors*

JIN Yan, YU Li-bo[△], LIU Tian-bo, LIU Zhi-xin, JIANG Liang-liang

(The Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT: The role of immune response has gradually become a key factor in the regulation of various complex cancers. Immunotherapy has also become an effective means of cancer cancer intervention. Tumor microenvironment contains different types of immune cells. This helps to regulate the fine balance between innate and adaptive immune systems in anti-tumor signals. In this context, the mechanism of the interaction between tumor cells and immune cells remains to be elucidated. However, it has been proved that many kinds of microRNA play a regulatory role in the development and function of immune cells associated with solid tumors. It enhances or suppresses the immune response through tumor and immune cell mediated immunosuppressive or immunostimulatory factor secretion, which target to tumor associated immune regulatory pathway. Thus playing a key role in all stages of cancer initiation and metastasis, and to find a new therapeutic target in tumor immunotherapy. This article reviews the regulation of microRNA in tumor immune response.

Key words: microRNA; Tumors; Immunological reaction; Immunization therapy

Chinese Library Classification(CLC): R730.23; R392 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)24-4798-03

前言

人类免疫系统已经发展成为调节对病原体反应途径的复杂网络,先天免疫提供了对病原体感染的初步防御,而其传播导致适应性免疫应答的激活。在癌症的背景下,免疫力已经明显地成为有助于肿瘤发展复杂过程的重要生物学事件^[1]。15-20%的人类肿瘤的发病机制与感染驱动的炎症有关^[2],肿瘤微环境包含不同类型的免疫细胞,存在于肿瘤微环境中的这些免疫信号在癌症进展的所有阶段中起关键作用,事实上,mi-croRNA 已经被证明在生理和病理状况下起着关键的免疫应答调节剂的作用,一些具有有效的致癌或抗肿瘤特性的 miRNA 已经显示出在肿瘤微环境中发挥免疫细胞活性调节的潜力^[3]。大量的文献报道了不同的机制^[4,5],临床研究表明,单个免疫相关 miRNA 通过调节免疫和非免疫靶标而在癌症发展中具有双重作用,从而为肿瘤的免疫治疗寻找新的治疗靶点。

1 microRNA 和肿瘤相关的免疫细胞

1.1 microRNA 的简述

microRNAs 是一类多数存在于真核生物体内的,具有高度保守性的不编码蛋白质的小 RNA;成熟 miRNA 由长约 18-24nt 核苷酸组成,其基于通过碱基配对对靶信使 RNA(mRNA)的多个基因的转录后调控^[6]。目标序列通常位于 mRNA 的 3' 非翻译区(UTR)中,再通过碱基完全互补或部分互补,降解目标 RNA 或阻遏蛋白质的翻译。有文献报道,在肿瘤细胞发生、发展及治疗中 miRNA 的重要性,并定义这些分子作为肿瘤的生物标志物^[7,8]。miRNA 的异常表达参与包括癌症在内各阶段的多种人类疾病,迄今为止,miRNA 具有致癌作用,或肿瘤抑制作用^[9]。

1.2 microRNA 和肿瘤相关的免疫细胞

在肿瘤微环境中由癌细胞介导效应免疫细胞类型的异质

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81502225)

作者简介:金雁(1992-),女,硕士研究生,主要研究方向:miRNA 在实体肿瘤免疫反应中的调节作用,E-mail:18845790465@163.com

[△] 通讯作者:于丽波(1971-),女,副主任医师,教授,硕士生导师,主要研究方向:妇科肿瘤的基础与临床研究,E-mail:sjystudent@126.com

(收稿日期:2018-03-06 接受日期:2018-03-31)

组成具有促和抗肿瘤环境的潜质^[10]。事实上,肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)、T细胞,NK细胞和自然杀伤T(NKT)细胞已被描述为不同癌症类型预后因素^[11]。所有这些浸润性炎症细胞被招募到肿瘤微环境中,并且它们的活化可以通过由基质和恶性细胞产生的分子信号来调节^[12]。

1.2.1 microRNA 对单核细胞 - 巨噬细胞作用 通过实验已经鉴定了各种 miRNA 的去调节来影响单核细胞 - 巨噬细胞谱系成熟^[13]。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)代表肿瘤微环境中最丰富的细胞成分,在癌症发展中起着重要作用^[14]。TAMs的天然可塑性允许在肿瘤的早期阶段从促炎症(M1样)形式转变为晚期的促血管生成/免疫抑制(M2样)形式促进肿瘤进展^[15]。巨噬细胞的存在具有M2-样表型^[16],而高水平的M2-或M1-样噬细胞已经在多种实体肿瘤被确定为不良预后因素^[17,18]。已经证明miR-17/92和miR-106a/92簇(miR-17-5p,miR-20a和miR-106a)的成员通过靶向Runt相关转录因子1(RUNX1)来负调节单核细胞。有趣的是,miR-155,miR-125a/b,miR-146a,miR-21和let-7c的调控已被证明对于巨噬细胞分化和激活成不同表型至关重要^[19],并有相关报道表明miR-150和miR-181a/b的表达水平可以确定其分化^[20]。

1.2.2 microRNA 对 T 细胞亚群作用 除了与肿瘤相关的先天免疫细胞之外,已经发现miRNA调节不同T细胞亚群的细胞分化和功能,miR-155表达调节T辅助细胞效应物分化以利于TH1表型,miR-326促进Th17分化,miR-10a和miR-17-92簇调节T滤泡辅助成熟^[21]。在CTL细胞谱系中,miR-17/92,miR-21,miR-30b和miR-155被证明可以促进细胞成熟和激活细胞进入效应细胞或记忆细胞。相反,miR-130/301和miR-146a对CTL免疫反应具有抑制作用^[22]。同样,树突状细胞(DC)作为抗原呈递细胞(APC)发挥重要作用,其有助于抗肿瘤CTL免疫应答^[23]。

1.2.3 microRNA 对 NK 细胞作用 NK细胞可以快速感知肿瘤细胞的存在,并激活抗肿瘤免疫反应的淋巴细胞亚群。通过NK细胞表达受体能够检测其在癌细胞上的靶标。NK细胞通过NK组2受体(NKG2D)被NK细胞识别,其对免疫监测系统直接识别恶性细胞至关重要。已经证明MiR-20通过MICA/B来靶向调节卵巢癌中NK细胞毒性。miR-20介导的MICA/B的下调诱导NKG2D识别的减少,导致NK细胞对恶性细胞的杀伤减少,从而导致体内肿瘤细胞存活能力的增强^[24]。

2 实体瘤中的微小RNA和癌症相关的免疫调节途径

2.1 在乳腺癌中的免疫调节

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,其特点是发病率高,侵袭性强,极易复发和转移,治疗后评估患者预后,能有效的提高患者生存质量。目前乳腺癌分子水平的研究逐渐开展,据报道Wang等人通过实验得出,miR-204通过调控JAK2-STAT3信号通路和下游靶基因Bcl-2和survivin参与乳腺癌细胞的增殖和凋亡。其存在类似的调节机制,乳腺癌中miR-19a-3p通过靶向Fra-1原癌基因和其下游信号通路VEGF、STAT3和pSTAT3,调节TAM从M2样表型转换为M1样巨噬细胞,并可抑制肿瘤的转移发展。并通过Balb/c小鼠的模型,发现往体内miR-19a-3p肿瘤内注射降低了M2样TAM的群体并抑制

了4个T1乳腺癌细胞衍生的肿瘤的转移。miR-155通过负调节细胞因子信号传导的肿瘤抑制基因1(Socs1)发挥其致癌作用,从而促进乳腺癌模型中的细胞增殖、集落形成和异种移植肿瘤生长。

肿瘤细胞和免疫细胞产生各种促血管生成因子,蛋白酶,趋化因子和细胞因子有助于肿瘤微环境及免疫抑制微环境形成^[25]。核因子 κ B(NF- κ B),转录激活因子3(STAT3),肿瘤坏死因子(TNF)和转化生长因子 β (TGF- β)已被证明能够介导多种致癌因子途径。NF- κ B是炎症和先天免疫的主要调节因子,其上游的促炎细胞因子和微生物感染可以触发NF- κ B途径。其下游通过诱导炎症细胞中促炎信号的相关基因表达以及肿瘤细胞中的抗凋亡基因,有利于肿瘤发展。与NF- κ B相似,STAT3在肿瘤和免疫细胞中都被激活,增加肿瘤细胞增殖,存活和侵袭。免疫抑制和抗炎信号也来自TGF- β 的作用,其减弱促炎细胞因子的产生。TGF- β 是已知的癌变过程中的关键细胞因子,其在多数肿瘤中上调。大量文献支持miRNA作为这些因子活化的下调或上游调节剂的中心作用^[26]。

2.2 在肺癌中的免疫调节

肺癌是第二大最常见的癌症,也是全球癌症相关死亡的主要原因,尽管手术和药物治疗方面的进步和改善,肺癌患者的5年生存率仍然令人沮丧,不断了解肺癌增殖、转移的免疫机制,在免疫治疗方面提供新的突破;Cui等人通过OSU队列和TCGA数据集检查了miR-224与其靶基因(TNFAIP1和SMAD4)之间的相关性,以了解miR-224介导的TNFAIP1和SMAD4抑制可能发生在人类肺癌中,最终得出这些结果表明miR-224通过靶向TNFAIP1参与TNF α 诱导的肺癌细胞凋亡。在肺癌的鼠模型中,miR-23a有助于抑制CTL功能,具体说来,TGF- β 介导的CTL细胞中miR-23a的上调通过靶向转录因子BLIMP-1诱导肿瘤免疫逃避机制,从而促进肿瘤进展。

2.3 在胃癌中的免疫调节

miR-146a是参与控制感染和先天免疫系统的炎症反应的miRNA,在相关研究中通过对miR-146a轴的研究,设想miR-146a与幽门螺杆菌炎症反应之间的联系。miR-146a已经被描述为NF- κ B依赖性基因,下调免疫靶基因的表达,并抑制NF- κ B在LPS刺激的单核细胞中的信号传导,从而促进胃癌发展。通过分析胃癌患者血浆microRNA谱发现11种人类microRNA在癌症与非癌症血浆中显著差异表达($P<0.00125$),通过比较感染与未感染EBV病毒的胃癌腺癌患者,测试的EBV微RNA在EBV感染的肿瘤中上调($P<0.00568$),还分析得到微小RNA病毒的水平似乎比病毒DNA高得多,可能得到改善的灵敏度为低级别的疾病,可以作为非有创新癌症的筛查。

2.4 在卵巢癌中的免疫调节

卵巢癌逐渐成为威胁女性生命的恶性肿瘤,其特点为早期无症状即发现为晚期、易复发等。细胞毒性药物化疗后可导致治疗的耐药,因此探究耐药机制起到关键性作用,199miR-199b-5p通过激活JAG1/Notch1信号通路与卵巢癌化疗耐药有关,Chen R.等人的一项研究已经在上皮性卵巢癌细胞(EOCs)中描述了类似的miR-199a/IKK β /NF- κ B轴MiR-199a已经被鉴定为IKK β mRNA的负调节因子,导致NF- κ B信号传导的抑制。在EOCs中,microRNA可诱导细胞分

泌促炎或抗原细胞因子,包括 IL-6,IL-8,MCP-1,MIP-1 α , RANTES,GRO- α ,GM-CSF 和 MIF 等,IKK β 通过激活 Toll 样受体 4 (TLR4)-MyD88 信号传导维持组织修复过程和促炎症信号的分泌功能诱导 NF- κ B 途径,促进免疫微环境。因此,这种抗炎 miRNA 的丧失可能是有助于肿瘤进展的重要步骤。这些数据可能在组织修复,肿瘤进展和化学耐药性中具有重要意义。

2.5 在肝癌中的免疫调节

肝癌是为肝炎、肝硬化、肝癌发展的变化过程。miR-122 是肝脏特异性的,与肝酶水平和坏死性炎症活动密切相关,miR-34a 的调控与 HBV-HCC 的免疫逃逸机制相关,HBV-HCC 的发展应与 HBV 和 HCV 病毒感染相关。已经有报道,人类巨噬细胞能分泌 miR-142 和 miR-223,并导入肝癌细胞中,在这些模型中可通过靶向调控 MEF2C/ β 联蛋白途径,从而抑制相关的细胞迁移;这些 miRNA 影响肝癌细胞靶蛋白的转录后调控,特别是诱导 stathmin-1 (STMN1) 和胰岛素样生长因子 -1 受体 (IGF-R1) 的表达水平降低,重要的是在体外实验中抑制癌细胞增殖。

3 microRNA 的免疫反应作为抗癌免疫治疗潜在靶标

目前,不同的免疫疗法已经应用在实体肿瘤中,包括用单克隆抗体的被动免疫,全身肿瘤微环境中细胞因子的释放及免疫佐剂的添加。在这样的背景下,通过精细的免疫相关 miRNA 的表达调节肿瘤免疫反应,可能有助于增强抗肿瘤免疫反应,同时抑制肿瘤的发展。目前具有生物降解和生物相容的 miRNA 模拟物和 miRNA 拮抗剂的载体,包括脂质体、聚合物、纳米颗粒和病毒制剂等。脂质体载体的多功能性使其同时与 miRNA 发挥有效的抗肿瘤作用。目前 miR-34a 模拟脂质体制剂应用在 I 期临床试验的晚期肝癌患者。其单克隆是治疗实体肿瘤有效的方法。此外,需要针对不同的 miRNA 的免疫应答调节机制制定免疫调节疗法,这拓宽了作为潜在治疗剂的范围。

4 小结与展望

综上所述,microRNA 几乎参与了肿瘤发展的各阶段,通过调节免疫相关途径活化肿瘤微环境中的免疫细胞,从而促进或抑制肿瘤疾病的进展。目前继手术、化疗和放疗之后的第四种肿瘤治疗模式 - 肿瘤免疫治疗,近年来,不断探索的免疫疗法和嵌合抗原受体 T 细胞 (Car-T) 和 Car-NK 细胞免疫疗法和免疫联合化疗的治疗,在国际上处于临床试验阶段,这种免疫炎症细胞的修饰,也有待推动成为免疫治疗的前沿。然而 microRNA 作为肿瘤免疫反应的调节剂及肿瘤生物标志物,有着不同于正常机体组织的表达谱,通过测定这些 miRNA 的表达变化可能成为恶性肿瘤早期诊断、靶向治疗及预后的重要手段。未来可将特定的 miRNA 直接导入癌症患者体内,阻断癌症细胞发育,从而达到彻底根治肿瘤的目的;也可联合监测血清免疫炎症细胞的变化,使体内 miRNA 达到稳定,从而发挥最大的潜能及减少副作用。目前相关研究还比较限制,需要大量临床实验研究支持。

参考文献 (References)

- [1] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674
- [2] Crusz S M, Balkwill F R. Inflammation and cancer: advances and new agents[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2015, 12(10): 584-596
- [3] Schmitt M, Margue C, Behrmann I, et al. MiRNA-29:a microRNA family with tumor-suppressing and immune-modulating properties[J]. Current Molecular Medicine, 2013, 13(4): 572-585
- [4] Kleivi S K, Bottai G, Naume B, et al. A serum microRNA signature predicts tumor relapse and survival in triple-negative breast cancer patients [J]. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2015, 21(5): 1207-1214
- [5] Lee H M, Nguyen D T, Lu L F. Progress and challenge of microRNA research in immunity[J]. Frontiers in Genetics, 2014, 2014(5): 178
- [6] Tribollet V, Barenton B, Kroiss A, et al. miR-135a Inhibits the Invasion of Cancer Cells via Suppression of ERR α [J]. Plos One, 2016, 11(5): e0156445
- [7] Celano M, Rosignolo F, Maggisano V, et al. MicroRNAs as Biomarkers in Thyroid Carcinoma [J]. International Journal of Genomics, 2017, 2017(4): 6496570
- [8] Bottai G, Pasculli B, Calin G A, et al. Targeting the microRNA-regulating DNA damage/repair pathways in cancer [J]. Expert Opinion on Biological Therapy, 2014, 14(11): 1667-1683
- [9] Wang W, Luo Y. MicroRNAs in breast cancer: oncogene and tumor suppressors with clinical potential[J]. Biomedicine and biotechnology, 2015, 16(1): 18-31
- [10] Quail D F, Joyce J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. Nature Medicine, 2013, 19(11): 1423-1437
- [11] Liu S, Foulkes W D, Leung S, et al. Prognostic significance of FOXP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration [J]. Breast Cancer Research Bcr, 2014, 16(5): 1-12
- [12] Rupaimoole R, Calin G A, Lopez-Berestein G, et al. MicroRNA deregulation in cancer cells and the tumor microenvironment [J]. Cancer Discovery, 2016, 6(3): 235-246
- [13] Squadrito M L, Etzrodt M, Palma M D, et al. MicroRNA-mediated control of macrophages and its implications for cancer [J]. Trends in Immunology, 2013, 34(7): 350-359
- [14] Galdiero M R, Bonavita E, Barajon I, et al. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer [J]. Journal of Cellular Physiology, 2013, 228(7): 1404-1412
- [15] Ruffell B, Coussens L. Macrophages and Therapeutic Resistance in Cancer[J]. Cancer Cell, 2015, 27(4): 462-472
- [16] Biswas S K, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm[J]. Nature Immunology, 2010, 11(10): 889
- [17] Komohara Y, Jinushi M, Takeya M. Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors [J]. Cancer Science, 2014, 105(1): 1-8
- [18] Asgharzadeh S, Salo J A, Ji L, et al. Clinical significance of tumor-associated inflammatory cells in metastatic neuroblastoma[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2012, 30(28): 3525-3532

425-431

- [17] Maceroli M, Nikkel L E, Mahmood B, et al. Total Hip Arthroplasty for Femoral Neck Fractures: Improved Outcomes With Higher Hospital Volumes [J]. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 2016, 30 (11): 597-604
- [18] Dumbre Patil S S, Karkamkar S S, Patil V S, et al. Reverse distal femoral locking compression plate a salvage option in nonunion of proximal femoral fractures [J]. *Indian Journal of Orthopaedics*, 2016, 50(4): 374-378
- [19] Wang Z, Bhattacharyya T. Outcomes of Hemiarthroplasty and Total Hip Arthroplasty for Femoral Neck Fracture: A Medicare Cohort Study[J]. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 2017, 31(5): 260-263
- [20] Yong T K, Yoo J H, Min K K, et al. Dual mobility hip arthroplasty provides better outcomes compared to hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures: a retrospective comparative clinical study[J]. *International Orthopaedics*, 2018, 42(6): 1241-1246
- [21] Watts C D, Houdek M T, Sems S A, et al. Tranexamic Acid Safely Reduced Blood Loss in Hemi- and Total Hip Arthroplasty for Acute Femoral Neck Fracture: A Randomized Clinical Trial [J]. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 2017, 31(7): 345-351
- [22] Choudhari D P, Chhabra D S, Alawa D A. Study of results of trochanteric femoral nail (TFN) for the treatment of Inter trochanteric fracture of Femur[J]. *Plos One*, 2016, 10(9): 762-763
- [23] Makki D, Matar H E, Jacob N, et al. Comparison of the Reconstruction Trochanteric Antigrade Nail (TAN) with the Proximal Femoral Nail Antirotation (PFNA) in the Management of Reverse Oblique Intertrochanteric Hip Fractures [J]. *Injury-international Journal of the Care of the Injured*, 2015, 46(12): 2389-2393
- [24] Michael D, Yaniv W, Tal F R, et al. Expandable proximal femoral nail versus gamma proximal femoral nail for the treatment of AO/OTA 31A1-3 fractures[J]. *Injury-international Journal of the Care of the Injured*, 2015, 47(2): 419-423
- [25] Xuan J, Ying W, Ma X L, et al. Proximal Femoral Nail Antirotation Versus Reverse Less Invasive Stabilization System-distal Femur for Treating Proximal Femoral Fractures: A Meta-analysis [J]. *Medicine*, 2016, 95(14): e3168
- [26] Mellner C, Eisler T, Börsbo J, et al. The Sembo score predicts 1-year mortality after displaced femoral neck fractures treated with a hip arthroplasty[J]. *Acta Orthopaedica*, 2017, 88(4): 402-406
- [27] Mukka S, Hassany H H, Sayednoor A S. Geometrical restoration and component positioning after hip arthroplasty for femoral neck fracture [J]. *Acta Orthopaedica Belgica*, 2016, 82(3): 557-562
- [28] Lakstein D, Bachar I, Debi R, et al. Radiographic templating of total hip arthroplasty for femoral neck fractures [J]. *International Orthopaedics*, 2016, 41(4): 1-6
- [29] Vaishya R, Agarwal A K, Gupta N, et al. Reversed distal femoral locking plate for failed proximal femoral nail with non-union of proximal femoral fractures [J]. *International Orthopaedics*, 2016, 40(8): 1709-1715
- [30] Hansson S, Nemes S, K?rrholm J, et al. Reduced risk of reoperation after treatment of femoral neck fractures with total hip arthroplasty[J]. *Acta Orthopaedica*, 2017, 88(5): 500-504

(上接第 4800 页)

- [19] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805
- [20] Beaulieu A M, Bezman N A, Lee J E, et al. MicroRNA function in NK-cell biology[J]. *Immunological Reviews*, 2013, 253(1): 40-52
- [21] Baumjohann D, Kageyama R, Clingan J M, et al. The microRNA cluster miR-17~92 promotes TFH cell differentiation and represses subset-inappropriate gene expression [J]. *Nature Immunology*, 2013, 14(8): 840-848
- [22] He L, Liang J H, Wu J Z, et al. Low absolute CD4(+) T cell counts in peripheral blood are associated with inferior survival in follicular lymphoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12589-12595
- [23] Broz, Miranda, Binnewies, et al. Dissecting the Tumor Myeloid Compartment Reveals Rare Activating Antigen-Presenting Cells Critical for T Cell Immunity[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 638-652
- [24] Wyman S K, Parkin R K, Mitchell P S, et al. Repertoire of microRNAs in epithelial ovarian cancer as determined by next generation sequencing of small RNA cDNA libraries[J]. *Plos One*, 2009, 4(4): e5311
- [25] Zamarron B F, Chen W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2011, 7(5): 651-658
- [26] Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, et al. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity[J]. *Nature Medicine*, 2005, 11(12): 1314-1321
- [27] Wang Z, Han J, Cui Y, et al. miRNA-21 inhibition enhances RANTES and IP-10 release in MCF-7 via PIAS3 and STAT3 signalling and causes increased lymphocyte migration[J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2013, 439(3): 384-389
- [28] Lingling Guo, Yongsheng Zhang, Lifeng Zhang, et al. MicroRNAs, TGF- β signaling, and the inflammatory microenvironment in cancer [J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(1): 115-125