

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.046

IL-1, IL-6, IL-8 与胃癌的关系 *

赵志威 姜涛 张哲男 侯国伟 王宁 朴大勋[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院结肠直肠外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 胃癌是常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率居各类肿瘤前列,导致的死亡人数占有所有肿瘤的四分之一,而且每年有近 40 万新增的胃癌病人,但是其早期诊断率低于 20%,胃癌已经成为危害人民健康的最严重的疾病之一。白细胞介素(interleukin, IL)作为在白细胞或免疫细胞间相互作用的淋巴因子,不仅在介导 T、B 细胞活化、增殖与分化以及炎症反应中起着重要作用,近年来,越来越多的学者发现其与肿瘤的发生及发展也有着密不可分的联系。目前为止,已经发现了 29 种白细胞介素,分别被命名为 IL-1~IL-29,它们各自承担着相应的使命。国内外大量实验及文献表明,IL-1, IL-6, IL-8 和胃癌有着密切的关系,这对于胃癌的早期诊断及治疗提出了新的思路,进而提高胃癌的早期诊断率,改善胃癌的治疗状况。本文对 IL-1, IL-6, IL-8 的来源、分子结构及受体方面进行简要概述,同时阐述了其生物学特性及与胃癌的关系。

关键词: 胃癌;白细胞介素-1;白细胞介素-6;白细胞介素-8

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)08-1589-03

The Relationships of IL-1, IL-6 and IL-8 with Gastric Cancer*

ZHAO Zhi-wei, JIANG Tao, ZHANG Zhe-nan, HOU Guo-wei, WANG Ning, PIAO Da-xun[△]

(Department of Colorectal surgery, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Gastric cancer is one of the common malignant tumors. It has a higher morbidity than other tumors and its death toll accounts for a quarter. There are nearly 400,000 newly increased patients per year, but the early diagnostic rate is lower than 20%. So gastric cancer has become one of the most serious diseases that endanger our healthy. Interleukins, as the interaction lymphatic factors between white blood cells and immune cells, play an important role in mediating the activation, proliferation and differentiation of the T and B cells, as well as the inflammatory response. In recent years, more and more scholars found that, they have an intimate contact with the occurrence and development of tumor. So far, 29 kinds of interleukins have been discovered and have been named IL-1~IL-29, they bear the corresponding mission respectively. A large number of experiments and literature at home and abroad showed that interleukin-1, 6, 8 have a close relationship with the gastric cancer. It puts forward a new idea for the early diagnosis and treatment, and then improve the early diagnostic rate and treatment of gastric cancer. In this paper, the sources, molecular structure and receptor of IL-1, IL-6, IL-8 are summarized briefly, and the biological characteristics and the relation with gastric cancer are also described.

Key words: Gastric cancer; Interleukin-1; Interleukin-6; Interleukin-8

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)08-1589-03

胃癌作为危害人类健康最常见的恶性肿瘤之一,其病死率在癌症死亡率中位居第二位,仅次于肺癌^[1]。在我国,平均年死亡率为 16/10 万人口,高发地区达 60/10 万人口。在国外,胃癌的死亡率在不同人种中,不同地区和同一地区不同时期有显著差异。发病率较高的地区是日本,南非和东欧,我国也是胃癌的高发区^[2]。胃癌的发生是一个多阶段过程,同时也是由生物因素(幽门螺杆菌感染)、遗传因素和环境因素(如饮食、饮水和维生素摄入不均衡等)等多因素综合作用的结果^[3]。前瞻性研究表明:演变为胃癌的幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染率明显高于不演变为胃癌者,*H.pylori* 阳性胃癌发生的危险性是阴性人群的 3 倍~6 倍^[4],国际癌症中心已将其定为胃癌第一致癌物^[5]。*H.py-*

lori 感染宿主后引起胃粘膜的炎症反应,诱导宿主产生多种细胞因子,改变胃的生理环境,其中白细胞介素,肿瘤坏死因子和干扰素等,还可以导致胃粘膜上皮细胞的癌变。白细胞介素(interleukin, IL)是在白细胞或免疫细胞间相互作用的细胞因子,它和血细胞生长因子同属细胞因子。两者相互协调,相互作用,共同完成造血和免疫调节功能。它在传递信息,激活与调节免疫细胞,介导 T、B 细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起着重要作用。近年来发现 IL-1、IL-6 和 IL-8 与胃癌发生发展相关,本文就这三种因子的相关性质及与胃癌的关系作一阐述。

1 IL-1

* 基金项目:黑龙江省科学技术计划项目(LC02C15)

作者简介:赵志威(1988-),男,硕士研究生,主要研究方向:胃癌相关基因表达的研究,E-mail:harveyguy@163.com

△ 通讯作者:朴大勋,男,教授,主要研究方向:胃溃疡与胃癌基因表达差异分析,E-mail:piaodaxun@sina.com

(收稿日期:2014-08-14 接受日期:2014-09-05)

1.1 IL-1 的来源、分子结构及其受体

IL-1 是一种单核因子,主要由单核巨噬细胞和淋巴细胞合成并分泌,分子质量约为 17 Ku。1984 年,Auron 等^[6]最先发现了 IL-1 的 cDNA 序列,IL-1 基因位于人染色体 2q12-q21 区带,有 6 个内含子和 7 个外显子组成,长约 430 Kb,包含 IL-1A、IL-1B 和 IL-1RN 三个相关基因,分别编码 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-1 受体拮抗物(Interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra)。IL-1 α 和 IL-1 β 均是通过与细胞表面的 IL-1 受体(IL-1Rt)结合,经信号传递系统将信号传入细胞内而发挥其相应的生物功能,因此 IL-1Rt 在 IL-1 的生物活性中起着关键的作用。经研究,IL-1Rt 有 IL-1Rt I 和 IL-1Rt II 两种类型,其中 IL-1Rt I 又被称为 T 细胞受体,具有信号传导功能,IL-1Rt II 被称为 B 细胞受体,可以与 IL-1 结合但不能传导信号,又被称为“假性”受体。IL-1RN 基因的 cDNA 全长 1.8 Kb,存在编码 177 个氨基酸的开放阅读框,与 IL-1B 基因有 26%-30%的同源性,基因结构与其相似^[7]。在 IL-1B 基因外显子 5 的 +3954 位点存在基因的多态性,IL-1RN 基因内含子 2 区域存在 86- 碱基变数串联重复(variable number of tandem repeat, VNTR),已证实该种基因与 IL-1 β 的合成增加有关。

1.2 IL-1 的生物学特性及与胃癌的关系

IL-1 是机体在炎症状态下由多种细胞产生的细胞因子,其生物学特性主要是参与介导炎症反应及调节机体免疫^[8]。胃癌的发生发展过程与炎症有着密切的联系,幽门螺杆菌感染在胃癌发病过程中的作用也已逐渐被人们认可。Uefuji^[9]等实验发现,IL-1 mRNA 在胃癌标本中高表达。李洁^[10]等也在 73 例胃癌病人肿瘤组织中检测出 IL-1 高表达。Ma^[11]等发现,IL-1 可促进血管内皮细胞增殖及血管生成。IL-1 β 是一种炎性活细胞素,与受体结合可增强宿主对外界刺激的应答能力^[12],同时也是一种强抑酸剂,在对幽门螺杆菌感染引发的炎症应答上起着重要的作用^[13,14]。2000 年 El-Omar^[15]等第一次报道苏格兰和波兰地区 IL-1B 和 IL-1RN 基因多态性与胃癌的易感性相关,随后 Machado JC^[16]等在证实了葡萄牙人群中肠型胃癌的危险性与 IL-1B 和 IL-1RN 基因多态性相关。

2 IL-6

2.1 IL-6 的来源、分子结构及其受体

IL-6 是在 1980 年被 Weissenbach 最早发现的,是一种分子量为 21 Ku 的蛋白质,当时被命名为 $\beta 2$ 干扰素,之后又不断被人发现并命名为 B 细胞生长因子,杂交瘤 / 浆细胞瘤生长因子,肝细胞生长因子等,这些因子被克隆出来后,才正式命名为 IL-6。IL-11,人睫状神经生长因子(CNTF)是 IL-6 家族中重要成员,最近发现 IL-27, IL-31 也是其家族成员^[17,18]。IL-6 的主要由单核 / 巨噬细胞、血管内皮细胞、角质细胞、成纤维细胞及 T 细胞等产生,此外还有宫颈癌细胞株、骨髓瘤细胞株等。IL-6 基因位于人类第七号染色体上,其 mRNA 分子量约为 1.3 Ku,包含 4 个内含子。William 等^[19]在 1997 年利用 X 射线晶体衍射分析确定了人 IL-6 的三维结构,即由四个呈拓扑结构的螺旋束组成,A、B 螺旋束呈同一走向,C、D 螺旋束走向与 A、B 相反,另外还有一个 E 螺旋束,它可能参与 IL-6 与其受体的结合。

IL-6 的生物学活性是通过其受体 IL-6R 介导的。人 IL-6R

由 α 、 β 两条多肽链组成: α 链(IL-6R)是特异性配体结合链,分子量为 80 ku,其 cDNA 全长约 5.0 Kb,编码 468 个氨基酸残基的跨膜糖蛋白,其中含有 19 个氨基酸残基的疏水信号肽; β 链是信号传导链,是分子量为 130 Ku 的糖蛋白(gp130),其基因是由 918 个氨基酸残基组成的单链跨膜糖蛋白,其中有 22 个氨基酸残基组成的信号肽。IL-6 首先与 IL-6R 结合,形成 IL-6/IL-6R 复合物,再与 gp130 结合,形成具有信号传导功能的高亲和物^[20],之后主要通过 JAK-STAT(信号转导和转录活化蛋白)和 Ras-MAPK(促分裂原活化蛋白激酶)这两种途径诱导靶基因表达,实现其生物学功能。

2.2 IL-6 的生物学特性及与胃癌的关系

IL-6 可诱导免疫细胞的增殖及分化,调节机体免疫,引起肝细胞急性期反应,同时还可以促进造血干细胞分化成熟等。这些功能都是通过 IL-6 与其受体特异性结合,然后通过信号传导完成的,这些生理活动的完成又是通过机体内部复杂而精细的调控实现的,细胞对分化、增殖、凋亡等过程失去及时正确的调控,就可能导致肿瘤的发生。结肠癌细胞 228 和 RKO(结肠腺癌细胞)主要通过过磷酸化 STAT1 的活化及上调 Bcl-xl 来抵抗 Fas Ligand 诱导的细胞凋亡从而高表达 IL-6 和 IL-6R。肿瘤的生长过程与血管的形成密切相关,尤其是实体瘤,能促进血管生成的因子都有可能促进肿瘤的发展。Monique 等报道^[21] 体外肿瘤细胞接种到裸鼠后高表达 IL-6 和 IL-6R,且发现 IL-6 在体外可趋化血管内皮细胞,体内则可促进新生血管的形成。Jang 等^[22]发现,胃癌患者的血清 IL-6、VEGF(血管内皮生长因子)、CPR 水平高于正常对照组。赵向阳等^[23]研究发现胃癌组织中 IL-6 mRNA 和 IL-6R mRNA 表达水平明显高于正常胃粘膜。刘爽等^[24]研究证明胃癌患者血清中 IL-6 的水平明显高于正常人和胃溃疡患者,胃癌患者术后 IL-6 水平明显降低。Huang 等^[25]通过体外实验发现,增加 IL-6 刺激的剂量和时间,胃癌细胞能产生大量的 VEGF,显示 IL-6 能诱导 VEGF 的表达。

3 IL-8

3.1 IL-8 的来源、分子结构及其受体

IL-8 主要由人血液单核细胞和内皮细胞产生,另外还可以由淋巴细胞,中性粒细胞,成纤维细胞和软骨细胞等细胞产生,是第一个被发现的趋化因子,它不仅与人体的感染和哮喘的发生有关,近年来研究表明它还与人类的肿瘤发生发展密切相关。IL-8 是一种多肽,分子量约为 8.3 Ku,前体由 99 个氨基酸组成。IL-8 基因定位于 4q12-q21,全长 5.1 Kb,包含 3 个内含子和 4 个外显子。IL-8R 属于 G 蛋白偶联受体超家族成员,其受体有两型:IL-8RA 型和 IL-8RB 型,两型受体在氨基酸水平上有 77%同源性。IL-8RA 特异性结合 IL-8,为高特异性亲和力受体,受体主要分布于中性粒细胞、单核细胞、T 细胞核黑素瘤细胞。IL-8RB 除与 IL-8 结合外,还可结合 GRO (growth related oncogene,生长相关癌基因) α 、GRO β 、GRO γ 和 NAP(碱性磷酸酶)-2 结合,主要分布于中性粒细胞和髓样细胞前体细胞系,如 HL60 细胞系。

3.2 IL-8 的生物学特性及与胃癌的关系

IL-8 能趋化和激活中性粒细胞,促进中性粒细胞溶酶体酶活化及吞噬作用,对嗜碱性粒细胞和 T 细胞也有一定的趋化作

用。IL-8 还可以诱导细胞增殖和迁移,能促进血管的生成^[26]。近些年发现,它不仅在炎症反应中起着重要的调节作用,而且与一些免疫性疾病和肿瘤的发生发展等密切相关。Yasuhiko Kitadai 等人证实了 IL-8 及其受体在胃癌标本中高表达,其 mRNA 的水平与肿瘤血管生成密切相关^[27]。他的实验还证明了,肿瘤细胞产生的 IL-8 可以调节新生血管的形成,因此有助于胃肿瘤的生长和转移^[28]。国内付浩,袁媛等通过免疫组化和 RT-PCR 方法证实了胃癌组织中 IL-8 及 IL-8 mRNA 较正常胃组织和癌前状态胃组织高表达^[29]。Inoue 等将 IL-8 正义 cDNA 转染至人移行细胞癌细胞,发现其可促进肿瘤组织血管生成和肿瘤细胞转移,而将其反义 cDNA 转染则发现,它对肿瘤组织血管生成及肿瘤细胞转移有抑制作用,从而提出反义 cDNA 可能对肿瘤的治疗有效^[30]。黄明哲等通过 ELISA 法测定胃癌患者血清循环血管内皮生长因子(VEGF)和 IL-8 发现,胃癌患者血清中两种因子均明显增高,并呈现一种正相关性,同时促进胃肿瘤血管的生成^[31]。

参考文献(References)

- [1] Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture[J]. Eur J Cancer, 2001, 37(8): S4-66
- [2] 邹建湘,陈玉龙,王立东. 胃癌发病机制的研究[J]. 新消化病学杂志, 1997, 5(3): 180-181
Zhou Jian-xiang, Chen Yu-long, Wang Li-dong. Research of the pathogenesis of gastric cancer [J]. New digestive epidemiology magazine, 1997, 5(3): 180-181
- [3] 张丽, 赵治国. 白介素和胃癌 [J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(1): 203-205
Zhang Li, Zhao Zhi-guo. Interleukin and gastric cancer [J]. Journal of Medical Forum, 2011, 32(1): 203-205
- [4] Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii [J]. N Engl J Med, 1991, 325(9): 1132-1136
- [5] Li A, Uubey S, Varney ML, et al. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis[J]. J Immunol, 2003, 170(6): 3369-3369
- [6] Auron PE, Webb AC, Rosenwasser LJ, et al. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1984, 81(24): 7907-7911
- [7] Landi S, Moreno V, Gioia-Patricola L, et al. Association of common polymorphisms in inflammatory genes interleukin (IL)6, IL8, tumor necrosis factor- γ , NF- κ B1 and peroxisome proliferator-activated receptor γ with colorectal cancer [J]. Cancer Res, 2003, 63 (13): 3560-3566
- [8] Werman A, Werman-Venkert R, White R, et al. The precursor form of IL-1 α is an intracrine proinflammatory activator of transcription [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(8): 2434-2439
- [9] Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Increased expression of interleukin-1 α and cyclooxygenase-2 in human gastric cancer: a possible role in tumor progression [J]. Anticancer Res, 2005, 25(5): 3225-3230
- [10] 李洁, 李建芳, 苏丽萍, 等. IL-1 和 IL-1 β 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 外科理论与实践, 2012, 17(1): 25-28
Li Jie, Li Jian-fang, Su Li-ping. IL-1 and IL-1 β expression in gastric cancer tissue and its clinical significance [J]. Theory and practice of surgery, 2012, 17(1): 25-28
- [11] Ma J, Sawai H, Matsuo Y, et al. Interleukin-1 α enhances angiogenesis and is associated with liver metastatic potential in human gastric cancer cell lines[J]. J Surg Res, 2008, 148(2): 197-204
- [12] Holcome C. Helicobacter pylori: The African enigma [J]. Gut, 1992, 33(4): 429-431
- [13] Blaser MJ, Perez-GI, Kleanthous H, et al. Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach [J]. Cancer Res, 1995, 55 (10): 2111-2115
- [14] Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. Helicobacter pylori virulence and genetic geography [J]. Science, 1999, 284(5418): 1328-1333
- [15] El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer [J]. Nature, 2000, 404(6776): 398-402
- [16] Machado JC, Pharoah P, Sousa S, et al. Interleukin 1 β and interleukin 1RN polymorphisms are associate with increased risk of gastric carcinoma[J]. Gastroenterology, 2001, 121 (4): 823-829
- [17] Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice [J]. Nat Immunol, 2004, 5(7): 752-760
- [18] Pflanz S, Hibbert L, Mattson J, et al. WSX-1 and glycoprotein 130 constitute a signal-transducing receptor for IL-27 [J]. J Immunol, 2004, 172(4): 2225-2231
- [19] Somers W. 1.9 A crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling [J]. The EMBO Journal, 1997, 16(5): 989-997
- [20] 刘恒俊. 白细胞介素受体研究进展[J]. 国外医学免疫学分册, 1999, 22(2): 108-110
Liu Heng-jun. Research progress on Interleukin receptors [J]. Archives of foreign medical immunology, 1999, 22(2): 108-110
- [21] Nilsson MB, Langley RR, Filder IJ. Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine[J]. Cancer Res, 2005, 65(23): 10794-10800
- [22] Jang JS, Choi SR, Han SY, et al. Predictive significance of serum IL-6, VEGF, and CRP in gastric adenoma and mucosal carcinoma before endoscopic submucosal dissection [J]. Korean J Gastroenterol, 2009, 54(2): 99-107
- [23] 赵向阳, 李玉红, 陈凇, 等. IL-6、IL-6R 和 Fas、FasL、Bcl-2 与胃癌关系的研究[J]. 军事医学科学院院刊, 2005, 29(1): 100-101
Zhao Xiang-yang, Li Yu-hong, Chen Lin et al. The research of relationship between IL - 6, IL - 6R and Fas、FasL、Bcl - 2 with gastric cancer[J]. Bull Acad Mil Med Sci, 2005, 29(1): 100-101
- [24] 刘爽, 吴志宇, 曲顺喜. 胃癌患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2010, 50(46): 79-80
Liu Shuang, Wu Zhi-yu, Qu Shun-xi. The change and significance of TNF- α , IL - 6, IL - 8 in gastric cancer patients' serum [J]. Shandong Medical Journal, 2010, 50(46): 79-80
- [25] Huang SP, Wu MS, Shun CT, et al. Interleukin-6 increases vascular endothelial growth factor and angiogenesis in gastric carcinoma [J]. J Biomed Sci, 2004, 11(4): 517-527

良预后存在较大关系,进而为临床治疗提高新思路,可以给予患者 mROT 抑制剂联合内分泌复制治疗, 进而提高患者的预后,改善患者的生活质量,延长患者的生存期。

参考文献(References)

- [1] 陈红秋,边建民.乳腺癌雌孕激素受体临床病理研究进展[J].广西医学, 2003, 25(2): 220-221
Chen Hong-qiu, Bian Jian-min. The research of clinical pathology of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [J]. Guangxi Medical Journal, 2003, 25(2): 220-221
- [2] Zhao Zhong-chong, Yan Chen-shang, Wang Shao-hui, et al. Shedding New Light on Neurodegenerative Diseases Through the Mammalian Target of Rapamycin[J]. Prog Neurobiol, 2012, 99(2): 128-148
- [3] Pooja Agrawal, Yu-Ting Chen, Birgit Schilling, et al. Ubiquitin-specific Peptidase 9, X-linked (USP9X) Modulates Activity of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)[J]. J Biol Chem, 2012, 287(25): 21164-21175
- [4] Yi Zhu, Jamie Soto, Brandon Anderson, et al. Regulation of fatty acid metabolism by mTOR in adult murine hearts occurs independently of changes in PGC-1 α [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(1): H41-H51
- [5] Qingsong Liu, Sivapriya Kirubakaran, Wooyoung Hur, et al. Kinome-wide Selectivity Profiling of ATP-competitive Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitors and Characterization of Their Binding Kinetics[J]. J Biol Chem, 2012, 287(13): 9742-9752
- [6] Francesca Chiarini, Annalisa Lonetti, Gabriella Teti, et al. A combination of temsirolimus, an allosteric mTOR inhibitor, with clofarabine as a new therapeutic option for patients with acute myeloid leukemia[J]. Oncotarget, 2012, 3(12): 1615-1628
- [7] Xie Hua, Zhu Feng, Huang Zun-nan, et al. Identification of mammalian target of rapamycin as a direct target of fenretinide both in vitro and in vivo[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(9): 1814-1821
- [8] James A. McCubrey, Linda S. Steelman, William H. Chappell, et al. Mutations and Deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR Cascades Which Alter Therapy Response [J]. Oncotarget, 2012, 3(9): 954-987
- [9] Zhi Tang, Erika Bereczki, Haiyan Zhang, et al. Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Mediates Tau Protein Dyshomeostasis: Implication for Alzheimer Disease [J]. J Biol Chem, 2013, 288(22): 15556-15570
- [10] DA Altomare, AR Khaled. Homeostasis and the Importance for a Balance Between AKT/mTOR Activity and Intracellular Signaling[J]. Curr Med Chem, 2012, 9(22): 3748-3762
- [11] Ashley M. Fortress, Lu Fan, Patrick T. Orr, et al. Estradiol-induced object recognition memory consolidation is dependent on activation of mTOR signaling in the dorsal hippocampus [J]. Learn Mem, 2013, 20(3): 147-155
- [12] Mikhail Schepetilnikov, Maria Dimitrova, Eder Mancera-Martí nez, et al. TOR and S6K1 promote translation reinitiation of uORF-containing mRNAs via phosphorylation of eIF3h [J]. EMBO J, 2013, 32(8): 1087-1102
- [13] Ghada A. Soliman. The Role of Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) Complexes Signaling in the Immune Responses [J]. Nutrients, 2013, 5(6): 2231-2257
- [14] Di Wu, Jessica R. Chapman, Lifu Wang, et al. Intestinal Cell Kinase (ICK) Promotes Activation of mTOR Complex 1 (mTORC1) through Phosphorylation of Raptor Thr-908 [J]. J Biol Chem, 2012, 287(15): 12510-12519
- [15] Zhou Hong-yu, Huang Shi-le. Current development of the second generation of mTOR inhibitors as anticancer agents[J]. Chin J Cancer, 2012, 31(1): 8-18
- [16] Alejandro Vazquez-Martin, Tamara Sauri-Nadal, Octavio J. Menendez, et al. Ser2481-autophosphorylated mTOR colocalizes with chromosomal passenger proteins during mammalian cell cytokinesis[J]. Cell Cycle, 2012, 11(22): 4211-4221
- [17] Hua Xie, Mee-Hyun Lee, Feng Zhu, et al. Discovery of the novel mTOR inhibitor and its antitumor activities in vitro and in vivo[J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(6): 950-958
- [18] Susan M. Lang, Abid A. Kazi, Ly Hong-Brown, et al. Delayed Recovery of Skeletal Muscle Mass following Hindlimb Immobilization in mTOR Heterozygous Mice[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38910
- [19] Sebastian Alers, Antje S. Löffler, Sebastian Wesselborg, et al. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the Regulation of Autophagy: Cross Talk, Shortcuts, and Feedbacks[J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(1): 2-11
- [20] James A. McCubrey, Linda S. Steelman, William H. Chappell, et al. Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR Cascade Inhibitors: How Mutations Can Result in Therapy Resistance and How to Overcome Resistance[J]. Oncotarget, 2012, 3(10): 1068-1111

(上接第 1591 页)

- [26] Sugimoto M, Yamaoka Y, Furuta T. Influence of interleukin polymorphisms in development of gastric cancer and peptic ulcer [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(10): 1188-1200
- [27] Kitadai Y, Haruma K, Mukaida N, et al. Regulation of disease-progression genes in human gastric carcinoma cells by interleukin 8[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6: 2735-2740
- [28] Kitadai Y, Haruma K, Sumii K, et al. Expression of Interleukin-8 Correlates with Vascularity in Human Gastric Carcinomas [J]. American Journal of Pathology, 1998, 152(1): 93-100
- [29] 付浩, 袁媛, 孙秀菊等. IL-8 基因在胃癌及癌前状态中的表达[J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29(4): 237-240
- [30] Fu Hao, Yuan Yuan, Sun Xiu-ju, et al. The expression of IL-8 gene in gastric cancer and precancerous condition [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2002, 29(4): 237-240
- [31] Inoue K, Slaton JW, Kim SJ, et al. Inter 8 expression regulates tumorigenicity and metastasis in human bladder cancer [J]. Cancer Res, 2000, 60(8): 2290-2299
- [32] 黄明哲, 费哲为, 张一楚, 等. 循环血浆 VEGF, IL-8 水平与胃癌关系研究[J]. 浙江临床医学, 2005, 12(7): 1241-1242
- [33] Huang Ming-zhe, Fei Zhe-wei, Zhang Yi-chu, et al. The study of Circulating serum VEGF, IL-8 level relationship with gastric carcinoma[J]. Zhejiang Clinical Medical Journal, 2005, 12(7): 1241-1242