

文章编号 1006-8147(2022)03-0266-06

论 著

外源性 IL-6 通过 STAT3 通路促进卵巢癌细胞对顺铂耐药

沈洋洋¹, 牛秀琰², 郁春艳¹, 郑小燕¹, 刘俊汝¹, 邓为民¹

(1.天津医科大学基础医学院免疫学系, 国家教育部免疫微环境与疾病重点实验室, 天津 300070; 2.中国人民武装警察部队特色医学中心勤务环境皮肤疾病防治研究所, 天津 300162)

摘要 目的:探讨外源性白细胞介素-6(IL-6)诱导卵巢癌(OvCa)对顺铂(Cisplatin)耐药的作用。方法:6孔板接种 A2780 细胞,分为对照(Control)组、AG490 组、重组人 IL-6(rhIL-6)组和 rhIL-6+AG490 组,应用 Western 印迹检测 rhIL-6 对 A2780(顺铂敏感 OvCa 细胞株)的磷酸化信号转导与转录激活因子 3(p-STAT3)蛋白表达的影响。96孔板接种 A2780 细胞,分为 Control 组、AG490 组、顺铂(Cisplatin)组、AG490+Cisplatin 组、rhIL-6 组、rhIL-6+AG490 组、rhIL-6+Cisplatin 组和 rhIL-6+AG490+Cisplatin 组,CKK8 实验检测 rhIL-6 对 A2780 细胞增殖的影响。12孔板接种 A2780 细胞,分为 Control 组、AG490 组、Cisplatin 组、AG490+Cisplatin 组、rhIL-6 组、rhIL-6+AG490 组、rhIL-6+Cisplatin 组和 rhIL-6+AG490+Cisplatin 组,细胞凋亡实验检测 rhIL-6 对 A2780 细胞顺铂耐药的影响。以 36 只雌性裸鼠为研究对象,随机分为 Control 组、rhIL-6 组、Cisplatin 组、AG490 组、rhIL-6+Cisplatin 组和 rhIL-6+AG490+Cisplatin 组,每组 6 只。腹腔注射 A2780 细胞,给药 4 周后颈椎脱臼处死小鼠,检测 rhIL-6 对 OvCa 腹腔种植瘤耐药的影响。结果:Western 印迹结果显示,与 Control 组相比,rhIL-6 组 p-STAT3 蛋白表达显著增加($t=6.55$, $P<0.01$);CKK8 实验结果显示,与 Control 组相比,rhIL-6 组细胞增殖增加($t=4.148$, $P<0.05$);细胞凋亡实验发现,与 Cisplatin 组相比,rhIL-6+Cisplatin 组细胞凋亡显著降低($t=20.03$, $P<0.001$),与 rhIL-6+Cisplatin 组相比,rhIL-6+Cisplatin+AG490 组细胞凋亡显著增加($t=22.16$, $P<0.001$);小鼠体内实验结果发现,与 Cisplatin 组相比,rhIL-6+Cisplatin 组瘤结节数量和重量显著增加($t=2.783$, $P<0.05$),与 rhIL-6+Cisplatin 组相比,rhIL-6+Cisplatin+AG490 组瘤结节数量和重量显著降低($t=3.306$, $P<0.05$)。结论:外源性 IL-6 通过 STAT3 通路诱导 OvCa 对顺铂耐药。

关键词 卵巢癌;IL-6;STAT3;耐药

中图分类号 R737.31

文献标志码 A

Exogenous IL-6 promotes cisplatin resistance of ovarian cancer through STAT3 pathway

SHEN Yang-yang¹, NIU Xiu-long², YU Chun-yan¹, ZHENG Xiao-yan¹, LIU Jun-ru¹, DENG Wei-min¹

(1.Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Key Laboratory of Diseases and Microenvironment of Ministry of Education of China, Tianjin 300070, China; 2.Department of Prevention, Therapy of Skin Disease in the Security Environment, Characteristic Medical Center of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of exogenous interleukin-6 (IL-6) on cisplatin resistance of ovarian cancer (OvCa).

Methods: A2780 cells were seeded in a 6-well plate, which were divided into Control group, AG490 group, recombinant human IL-6 (rhIL-6) group and rhIL-6+AG490 group. Western blotting was used to detect the effect of rhIL-6 on the protein expression of phosphorylated signal transduction and activator of transcription 3 (p-STAT3) in A2780 (cisplatin-sensitive OvCa cell line). A2780 cells were seeded in a 96-well plate, divided into Control group, AG490 group, Cisplatin group, AG490+Cisplatin group, rhIL-6 group, rhIL-6+AG490 group, rhIL-6+Cisplatin group and rhIL-6+AG490+Cisplatin group. CCK8 experiment was applied to detect the effect of rhIL-6 on the proliferation of A2780. A2780 cells were seeded in a 12-well plate and divided into Control group, AG490 group, Cisplatin group, AG490+Cisplatin group, rhIL-6 group, rhIL-6+AG490 group, rhIL-6+Cisplatin group and rhIL-6+AG490+Cisplatin group. Apoptosis experiment was used to detect the effect of rhIL-6 on cisplatin resistance of A2780 cells. A total of 36 female nude mice were randomly divided into Control group, rhIL-6 group, Cisplatin group, AG490 group, rhIL-6+Cisplatin group and rhIL-6+AG490+Cisplatin group, with 6 mice in each group. A2780 cells were injected intraperitoneally, and the mice were sacrificed by cervical dislocation four weeks after the administration. The effect of rhIL-6 on the drug resistance of OvCa intraperitoneal implanted tumors was tested. **Results:** Western blotting results showed that the expression of p-STAT3 protein in the rhIL-6 group was significantly increased compared with the Control group ($t=6.55$, $P<0.01$). The CCK8 experiment results showed that the cell proliferation of the rhIL-6 group was increased compared with the

基金项目 天津市自然科学基金重点项目(18YFZCSY00040);京津冀基础研究合作专项(20JCZXCJC00140);天津市自然科学基金绿色通道项目(17JCYBJC41200)

作者简介 沈洋洋(1997-),男,硕士在读,研究方向:肿瘤免疫;通信作者:邓为民, E-mail: dengweimin@tmu.edu.cn。

Control group($t=4.148, P<0.05$). Apoptosis experiment found that compared with Cisplatin group, rhIL-6+Cisplatin group cell apoptosis was significantly reduced ($t=20.03, P<0.001$). Compared with rhIL-6+Cisplatin group, rhIL-6+Cisplatin+AG490 group cell apoptosis increased significantly ($t=22.16, P<0.001$). *In vivo* experiments in mice found that compared with Cisplatin group, the number and weight of tumor nodules in rhIL-6+Cisplatin group increased significantly ($t=2.783, P<0.05$). Compared with the rhIL-6+Cisplatin group, the number and weight of tumor nodules in the rhIL-6+Cisplatin+AG490 group were significantly reduced ($t=3.306, P<0.05$). **Conclusion:** Exogenous IL-6 induces cisplatin resistance in OvCa through STAT3 pathway.

Key words ovarian cancer; IL-6; STAT3; drug resistance

卵巢癌(ovarian cancer, OvCa)是妇科恶性肿瘤中最常见的死因之一,是全球女性第七位常见癌症,同时死亡率也较高,5年生存率低于50%^[1-2]。化疗是肿瘤治疗的重要手段之一,然而耐药严重阻碍了肿瘤化疗效果。顺铂是目前用于治疗 OvCa 最有效的化疗药物之一,但患者经常会出现对顺铂治疗的耐药,因此了解 OvCa 对顺铂耐药机制对肿瘤治疗具有重要意义。近年来,越来越多的研究关注肿瘤与炎症之间的联系。白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)是由多种细胞产生的炎症因子,研究发现,IL-6 与 OvCa 之间关系密切,涉及肿瘤的生存、生长、侵袭、血管生成和耐药^[3-4]。临床研究显示,IL-6 水平与肿瘤的不良预后和化疗敏感性相关,IL-6 和 OvCa 的恶性程度以及预后相关^[5-6],IL-6 可以促进 OvCa 干细胞聚集^[7],可通过核因子(NF)- κ B 途径促进 OvCa 耐药^[8]等。本研究对外源性 IL-6 在诱导 OvCa 顺铂耐药中的作用进行了初步研究,为临床解决 OvCa 顺铂耐药提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料 裸鼠购自中国北京军事医学科学院实验动物中心;人 OvCa 细胞系 A2780 细胞购自美国 ATCC 公司;胎牛血清(FBS)购自美国 GIBCO 公司;RPMI-1640 培养基购自中国南京凯基生物科技发展有限公司;重组人白细胞介素-6(recombinant human interleukin 6, rhIL-6)、AG490(JAK2/STAT3 抑制剂)购自美国 Sigma 公司;STAT3 抗体购自美国 SAB Biotech 公司;p-STAT3 抗体购自美国 Cell Signaling 公司; β -actin 购自中国北京瑞康生物技术有限公司;顺铂购自中国齐鲁医药公司;HRP 酶标二抗购自美国 Rockland 公司;Annexin V-FITC 凋亡试剂盒购自中国南京凯基生物科技发展有限公司;CCK8 试剂盒购自中国碧云天生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 A2780 细胞用含有 10%FBS 的 RPMI-1640 培养基培养,培养基中含 80 U/mL 青霉素和 80 μ g/mL 链霉素,置于 5%CO₂、37℃培养箱中培养,每 1~2 d 更换培养基并消化传代。

1.2.2 CCK8 实验 取对数生长期 A2780 细胞接种于 96 孔板,每孔为 $3\times 10^3/100\ \mu$ L,分为对照(Control)组、AG490 组、顺铂(Cisplatin)组、AG490+Cisplatin 组、重组人白细胞介素-6(rhIL-6)组、rhIL-6+AG490 组、rhIL-6+Cisplatin 组和 rhIL-6+AG490+Cisplatin 组,共 8 组,每组设立 3 个复孔。待细胞贴壁后,AG490 组、AG490+Cisplatin 组、rhIL-6+AG490 组和 rhIL-6+AG490+Cisplatin 组加入 AG490 (50 μ mol)预处理 1 h,之后加入 rhIL-6 (50 ng/mL)^[10]或顺铂(10 μ mol),5%CO₂、37℃培养箱中培养 72 h,培养结束后去除培养基,用 Hank's 洗涤两次,每孔加入 100 μ L 培养基(含 10 μ L 的 CCK8 试剂),酶标仪检测波长为 450 nm 的光密度值(OD450),利用 SPSS 对数据进行统计学分析。

1.2.3 Western 印迹实验 取对数生长期 A2780 细胞接种于 6 孔板,每孔为 $5\times 10^5/2\ \text{mL}$,分为 Control 组、AG490 组、rhIL-6 组和 rhIL-6+AG490 组。细胞贴壁后加药处理 12 h,将 RIPA、蛋白酶抑制剂、磷酸蛋白酶抑制剂以 100:1:1 配置裂解液,提取细胞总蛋白。BCA 蛋白检测试剂盒检测蛋白浓度,配置 10%的分离胶,将 40 μ g/孔的蛋白用 10%SDS-PAGE 进行电泳分离。电泳后将蛋白转印于 PVDF 膜,100 V 转膜 1 h,用 3%牛血清白蛋白(BSA)室温封闭 2 h 后,加入特异性一抗,4℃孵育过夜,TBST 漂洗 3 次,每次 10 min,加入 HRP 标记的二抗室温孵育 2 h。TBST 清洗后化学发光底物检测试剂盒进行检测。将目的蛋白与内参的灰度比值作为蛋白的相对表达丰度。

1.2.4 细胞凋亡实验 取对数生长期 A2780 细胞接种于 12 孔板,每孔为 $1\times 10^5/\text{mL}$,分为 Control 组、AG490 组、Cisplatin 组、AG490+Cisplatin 组、rhIL-6 组、rhIL-6+AG490 组、rhIL-6+Cisplatin 组和 rhIL-6+AG490+Cisplatin 组,共 8 组,同时设立空白管组和单染管组。细胞贴壁后 AG490 组、AG490+Cisplatin 组、rhIL-6+AG490 组和 rhIL-6+AG490+Cisplatin 组加入 AG490(50 μ mol)预处理 1 h 之后按实验方案各组加入 rhIL-6(50 ng/mL)或顺铂(10 μ mol),5%CO₂、37℃培养箱中培养 48 h。培养结束后用

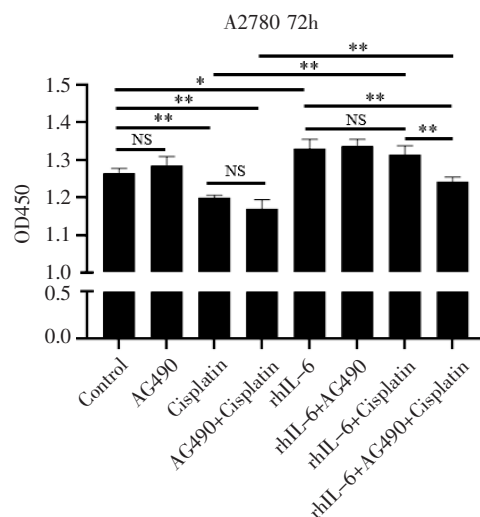
0.25%胰酶(不含 EDTA)消化收集细胞,加入 0.1% BSA-PBS 洗涤 2 次。弃去上清,每管加入 500 μL 试剂盒中的 Binding Buffer 重悬细胞,混匀。加入 5 μL 的 Annexin V 溶液混匀,再加入 5 μL 的碘化丙啶(PI)溶液,混匀。避光室温孵育 10 min。细胞通过 400 目筛网过滤成单细胞悬液备检。用流式细胞仪进行检测,用空白管和单染管调节电压和荧光补偿,Annexin V-FITC 绿色荧光通过 FITC 通道(FL1)检测,PI 红色荧光通过 PI 通道(FL2)检测,利用 FlowJo 软件进行数据分析。

1.2.5 小鼠体内实验 将 36 只 8 周龄雌性裸鼠随机分为 Control 组、rhIL-6 组、Cisplatin 组、AG490 组、rhIL-6+Cisplatin 组和 rhIL-6+AG490+Cisplatin 组,共 6 组,每组 6 只。腹腔注射 A2780 细胞($5 \times 10^6/200 \mu\text{L}/\text{鼠}$),按照不同分组腹腔注射 rhIL-6、AG490 和顺铂,其中第 1 天开始注射 rhIL-6[$1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{周})$],第 1 天开始注射 AG490[$5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],从第 4 天开始注射顺铂[$4 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{周})$],Control 组腹腔注射 PBS。4 周后颈椎脱臼处死小鼠,打开腹腔,观察瘤结节生成情况并拍照,计数瘤结节、称重。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,其中符合正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间相互比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 OvCa 细胞增殖情况 由图 1 可知,与 Control 组相比,rhIL-6 组细胞增殖增加 [$(1.330 \pm 0.024) \text{ vs. } (1.264 \pm 0.012)$, $t = 4.148$, $P < 0.05$],Cisplatin 组细胞增殖降低 [$(1.199 \pm 0.005) \text{ vs. } (1.264 \pm 0.012)$, $t = 8.050$, $P < 0.01$],AG490 组细胞增殖无变化 [$(1.283 \pm$



注:Control:对照;Cisplatin:顺铂;rhIL-6:重组人白细胞介素-6;
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; NS:无显著性差异

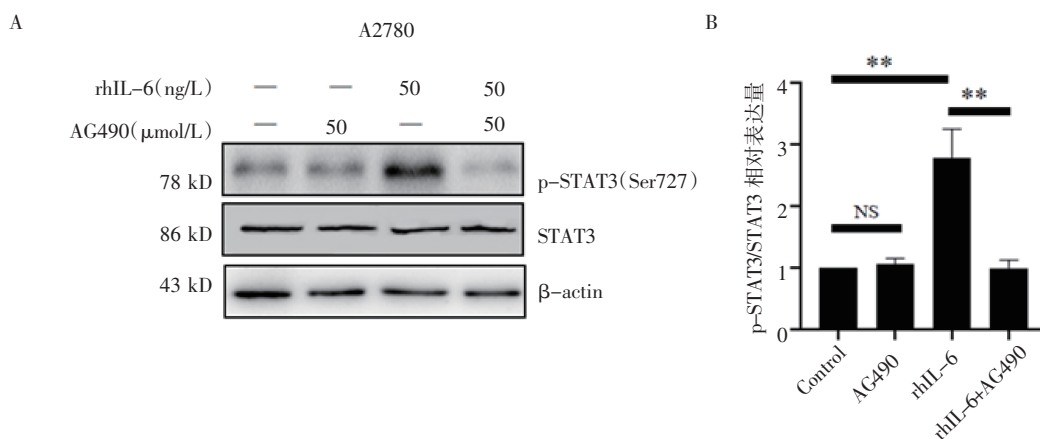
图 1 各组细胞增殖的情况

Fig 1 Result of cell proliferation in each group

0.024) vs. (1.264 \pm 0.012), $t = 1.201$, $P > 0.05$]。与 Cisplatin 组相比,rhIL-6+Cisplatin 组细胞增殖增加 [(1.314 \pm 0.022) vs. (1.199 \pm 0.005), $t = 8.439$, $P < 0.01$]。与 rhIL-6+Cisplatin 组相比,rhIL-6+Cisplatin+AG490 组细胞增殖降低 [(1.242 \pm 0.011) vs. (1.314 \pm 0.022), $t = 4.860$, $P < 0.01$]。

2.2 各组 p-STAT3 蛋白表达情况 由图 2B 可见,与 Control 组相比,rhIL-6 组 p-STAT3 蛋白表达明显增加 [(2.27 \pm 0.46) vs. (1.0 \pm 0), $t = 6.55$, $P < 0.01$]。与 rhIL-6 组相比,rhIL-6+AG490 组的 p-STAT3 蛋白明显降低 [(0.99 \pm 0.12) vs. (2.27 \pm 0.46), $t = 6.34$, $P < 0.01$]。

2.3 各组细胞凋亡情况 由图 3B 可知,与 Control 组相比,Cisplatin 组细胞凋亡显著增加 [(12.70 \pm 0.36) vs. (2.75 \pm 0.38), $t = 32.56$, $P < 0.001$]。rhIL-6 组与



注:A:A2780 细胞 Western 印迹实验结果;B:3 次 Western 印迹实验统计分析结果;rhIL-6:重组人白细胞介素-6;STAT3:信号转导及转录激活因子 3;p-STAT3:磷酸化信号转导及转录激活因子 3; β -actin: β -肌动蛋白;* $P < 0.01$; NS:无显著性差异

图 2 各组 p-STAT3 蛋白表达情况

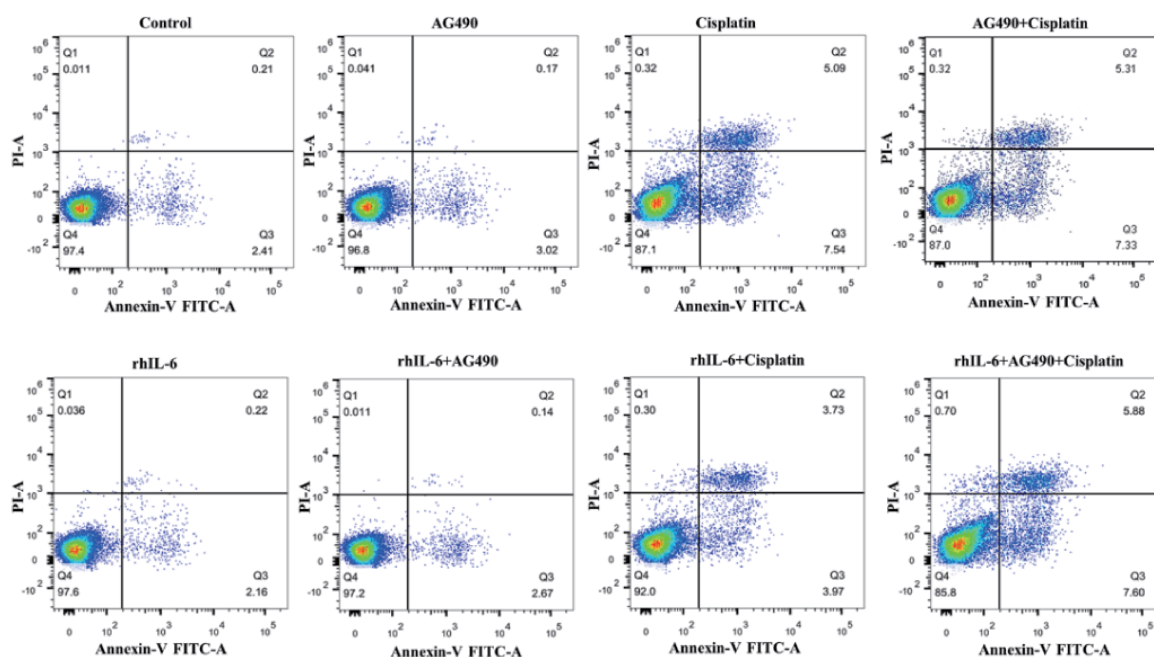
Fig 2 Result of p-STAT3 protein expression in each group

Control 组对比没有统计学差别 $[(3.49 \pm 0.40) \text{ vs. } (2.75 \pm 0.38), t=2.272, P>0.05]$ 。与 Cisplatin 组相比, rhIL-6+Cisplatin 组细胞凋亡显著降低 $[(7.75 \pm 0.23) \text{ vs. } (12.70 \pm 0.36), t=20.03, P<0.001]$ 。与 rhIL-6+Cisplatin 组相比, rhIL-6+Cisplatin+AG490 组细胞凋亡显著增加 $[(13.36 \pm 0.37) \text{ vs. } (7.75 \pm 0.23), t=22.16, P<0.001]$ 。与 AG490+Cisplatin 组相比, rhIL-6+Cisplatin+AG490 组细胞凋亡差异无统计学意义

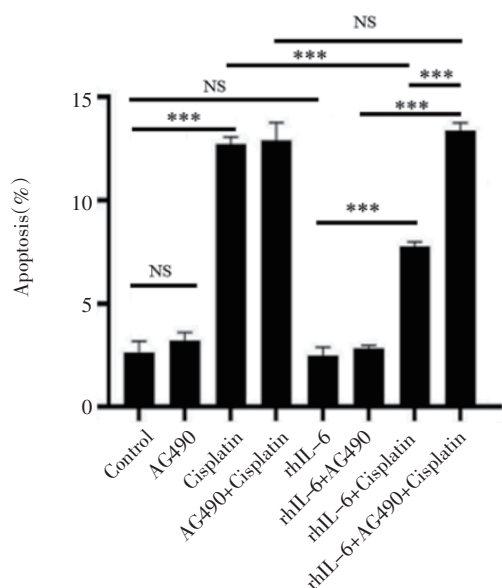
$[(12.88 \pm 0.87) \text{ vs. } (13.36 \pm 0.37), t=0.8836, P>0.05]$ 。

2.4 各组瘤结节重量和大小情况 由图 4B 可知, 与 Cisplatin 组相比, rhIL-6+Cisplatin 组小鼠的瘤结节数量(图 4A)和重量(图 4B)明显增加 $[(0.206 \pm 0.072) \text{ vs. } (0.107 \pm 0.022), t=2.783, P<0.05]$ 。与 rhIL-6+Cisplatin 组相比, rhIL-6+Cisplatin+AG490 组瘤结节数量和重量均显著降低 $[(0.065 \pm 0.035) \text{ vs. } (0.206 \pm 0.072), t=3.306, P<0.05]$ 。

A



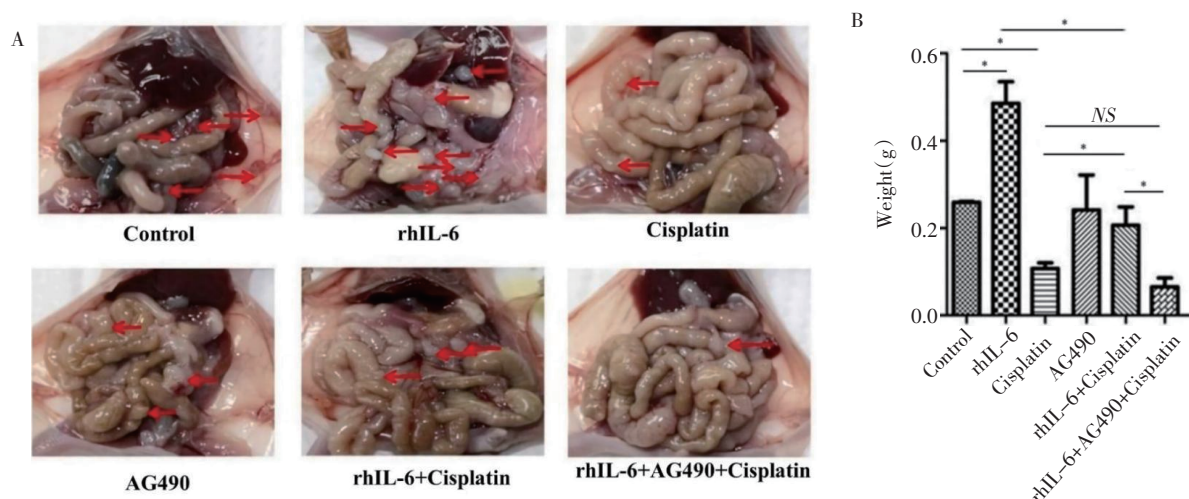
B



注:A:流式细胞结果;B:3次细胞凋亡实验统计分析结果;Control:对照;Cisplatin:顺铂;rhIL-6:重组人白细胞介素-6;*** $P<0.001$;NS:无显著性差异

图3 各组细胞凋亡情况

Fig 3 Result of cell apoptosis in each group



注: A:小鼠腹腔内瘤结节分布情况图; B:小鼠腹腔内瘤结节重量统计分析; Control:对照; Cisplatin:顺铂; rhIL-6:重组人白细胞介素-6; * $P < 0.05$; NS:无显著性差异

图 4 体内实验各组瘤结节大小和重量情况

Fig 4 Result of size and weight of tumor nodules in each group *in vivo*

3 讨论

OvCa 是困扰女性的三大生殖系统恶性肿瘤之一,且死亡率高居不下。顺铂是 OvCa 主要的化疗药物,然而化疗耐药使肿瘤预后较差,耐药性是阻碍成功抗癌治疗的最棘手障碍之一,因此迫切需要解决耐药的问题。本实验通过体内体外两方面的实验,证实 IL-6 可以通过 STAT3 信号通路促进 OvCa 对顺铂耐药。

IL-6 是一种多功能促炎性因子,在与其膜结合受体(IL-6R)结合后激活经典的信号通路。IL-6 过表达和多种肿瘤相关,包括结直肠癌、OvCa、乳腺癌等^[1],与 OvCa 的发生、发展、预后等密切相关。临床资料显示,OvCa 患者高表达 IL-6,IL-6 水平升高与不良预后和化疗敏感性差相关,IL-6 可以诱导 OvCa 细胞多药耐药基因的表达,内源性或外源性 IL-6 诱导 A2780 细胞中多药耐药蛋白表达升高,且与 IL-6 呈正相关^[2],靶向 IL-6 治疗已经被认为是一种可行的治疗手段。IL-6 调控下游多种信号通路,在肿瘤细胞对化疗耐药起着重要作用^[3],其中研究最多的是 IL-6/JAK2/STAT3 轴^[13]。

IL-6/JAK2/STAT3 轴在许多类型的癌症中均异常激活,而这种过度激活通常与不良的临床预后相关。在肿瘤微环境中,IL-6/JAK2/STAT3 信号转导可驱动肿瘤细胞的增殖、耐药、侵袭性和迁移,同时强烈抑制抗肿瘤免疫反应^[14]。人 OvCa 细胞系 A2780 不分泌 IL-6 且对顺铂敏感^[8],因此本研究选择 A2780 作为观察 IL-6 影响 OvCa 发生顺铂耐药机制的研究对象。CCK8 实验结果显示单独 rhIL-6 可促进 A2780 的增殖,顺铂联用 rhIL-6 可以降低前者

对 A2780 增殖的抑制作用,而 AG490 可以抑制 rhIL-6 的作用,说明外源性 IL-6 通过影响 STAT3 通路促进 A2780 增殖。细胞凋亡实验结果显示,与 Cisplatin 组相比,联用 rhIL-6 能促进 A2780 对顺铂耐药,而这个作用被 AG490 所抑制,同时与 AG490+Cisplatin 组相比,增加 rhIL-6 处理并无显著性差异,说明 rhIL-6 通过 STAT3 通路诱导 OvCa 对顺铂耐药。此外 Western 印迹结果表明,IL-6 可以显著促进 p-STAT3 的表达,说明外源性 IL-6 可以通过诱导 STAT3 磷酸化来促进 OvCa 抗凋亡和对顺铂耐药。和体外实验结果相同,小鼠体内实验结果显示,与 Cisplatin 组相比,rhIL-6+Cisplatin 组小鼠瘤结节数量和重量明显增加,而再联用 AG490 会抑制 rhIL-6 的作用,说明 rhIL-6 通过 STAT3 信号通路体内诱导 OvCa 对顺铂耐药。IL-6/JAK2/STAT3 通路促进 OvCa 对顺铂耐药的具体机制较为复杂,涉及多个方面,IL-6/JAK2/STAT3 轴在干细胞干性、诱导耐药蛋白、缺氧、上皮间质表型转化、促进抗凋亡蛋白表达和 DNA 修复相关基因表达等多方面促进肿瘤耐药^[15-20]。

综上所述,本研究从体内、体外两个方面证明外源性 IL-6 可以通过 STAT3 通路诱导 OvCa 对顺铂耐药,为临床 OvCa 患者治疗中炎症诱导耐药的提供新的思路和策略。

参考文献:

- [1] KUJAWA K A, LISOWSKA K M. Ovarian cancer—from biology to clinic[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2015, 69: 1275–1290.
- [2] WEBB P M, JORDAN S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 41: 3–14.

- [3] 孙阳,陶雪莲,徐放,等.白细胞介素-6与肿瘤的研究进展[J].中国医学装备,2019,16(11):182-185.
- [4] 宫榭阳,徐鹏,葛长宇,等.IL-6在卵巢癌中的研究进展[J].中华全科医学,2019,17(3):455-458.
- [5] ZHANG H, WANG Z, WANG F, et al. IL-6 and IL-8 are involved in JMJD2A-regulated malignancy of ovarian cancer cells[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 684: 108334.
- [6] RODRIGUES I S S, MARTINS-FILHO A, MICHELI D C, et al. IL-6 and IL-8 as prognostic factors in peritoneal fluid of ovarian cancer[J]. Immunol Invest, 2020, 49(5): 510-521.
- [7] WANG Y, ZONG X, MITRA S, et al. IL-6 mediates platinum-induced enrichment of ovarian cancer stem cells [J]. JCI Insight, 2018, 3(23): e122360.
- [8] YOUSEFI H, MOMENY M, GHAFARI S H, et al. IL-6/IL-6R pathway is a therapeutic target in chemoresistant ovarian cancer[J]. Tumori, 2019, 105(1): 84-91.
- [9] SELVENDIRAN K, BRATASZ A, KUPPUSAMY M L, et al. Hypoxia induces chemoresistance in ovarian cancer cells by activation of signal transducer and activator of transcription 3[J]. Int J Cancer, 2009, 125(9): 2198-2204.
- [10] 马晓霞,孙畅,马瑞,等.IL-6诱导卵巢癌细胞对他莫西芬产生耐药的实验研究[J].天津医科大学学报,2019,25(5):436-439.
- [11] TAHER M Y, DAVIES D M, MAHER J. The role of the interleukin (IL)-6/IL-6 receptor axis in cancer[J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46(6): 1449-1462.
- [12] 刘欣,邓国英,张伟,等.IL-6与肿瘤耐药相关性的研究进展[J].中国微生态学杂志,2013,25(9):1111-1113.
- [13] BROWNING L, PATEL M R, HORVATH E B, et al. IL-6 and ovarian cancer: inflammatory cytokines in promotion of metastasis [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 6685-6693.
- [14] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(4): 234-248.
- [15] LI Y, CHEN G, HAN Z, et al. IL-6/STAT3 Signaling contributes to sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma through targeting cancer stem cells [J]. Onco Target Ther, 2020, 13: 9721-9730.
- [16] SREENIVASAN L, WANG H, YAP S Q, et al. Autocrine IL-6/STAT3 signaling aids development of acquired drug resistance in Group 3 medulloblastoma [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(12): 1035.
- [17] XU K, ZHAN Y, YUAN Z, et al. Hypoxia induces drug resistance in colorectal cancer through the HIF-1 α /miR-338-5p/IL-6 feedback loop [J]. Mol Ther, 2019, 27(10): 1810-1824.
- [18] WANG L, ZHANG F, CUI J Y, et al. CAFs enhance paclitaxel resistance by inducing EMT through the IL6/JAK2/STAT3 pathway [J]. Onco Rep, 2018, 39(5): 2081-2090.
- [19] DUAN S, TSAI Y, KENG P, et al. IL-6 signaling contributes to cisplatin resistance in non-small cell lung cancer via the up-regulation of anti-apoptotic and DNA repair associated molecules[J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 27651-27660.
- [20] 陈亮, 盛修贵.IL-6/STAT3 信号通路卵巢癌关系研究进展[J].中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(15): 1253-1256.

(2021-10-04 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语,文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写:原词过长且在文中出现3次以上者,可在第一次出现时写出全称,并在括号内写出缩略语。不超过5个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。

| 缩略语 | 中文名称 | 缩略语 | 中文名称 |
|-------|-----------|---------------|------------|
| ADA | 美国糖尿病协会 | MRI | 磁共振成像 |
| CT | 电子计算机体层扫描 | MtDNA | 线粒体 DNA |
| ELISA | 酶联免疫吸附试验 | OR | 优势比 |
| HE | 苏木素-伊红 | PCR | 聚合酶链反应 |
| HIV | 人类免疫缺陷病毒 | PET | 正电子发射断层摄影术 |
| HbA1c | 糖化血红蛋白 | Real-time PCR | 实时定量聚合酶链反应 |
| HR | 风险比 | RT-PCR | 反转录聚合酶链反应 |
| ICU | 重症监护治疗病房 | WHO | 世界卫生组织 |