

文章编号 1006-8147(2017)03-0199-04

论 著

## IL-17A 对卵巢癌顺铂耐药的影响及其机制的研究

张宏健<sup>1</sup>, 牛秀琰<sup>2</sup>, 段红洁<sup>3</sup>, 李宏钊<sup>1</sup>, 刘文星<sup>1</sup>, 徐灵灵<sup>1</sup>, 邓为民<sup>1</sup>

(1.天津医科大学免疫学系,天津市细胞与分子免疫学重点实验室,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后勤学院附属医院感染性疾病科,天津 300162;3.天津医科大学总医院输血科,天津 300052)

**摘要** 目的:探究 IL-17A 对卵巢癌(OVCA)顺铂(DDP)耐药的影响及其可能的作用机制。方法:应用 MTT 法检测 IL-17A (0.1、1、10、100 ng/mL,处理 12、24、48、72 h)对 A2780(顺铂敏感卵巢癌细胞株)和 OVCAR3(顺铂耐药卵巢癌细胞株)增殖的影响;应用 MTT 法检测 IL-17A(1 ng/mL,处理 24 h)对 A2780 和 OVCAR3 细胞 DDP 耐药的影响,并以 rhIL-17RA 中和抗体(IL-17RA mAb)和 Gli1 抑制剂 Gant61 进行相应的阻断实验;应用 Western blotting 法检测 IL-17A 处理 A2780 和 OVCAR3 细胞后,细胞中耐药相关分子 ABCG2、MDR1 和 Hedgehog(Hh)信号通路核转录因子 Gli1 的蛋白表达,并分别以 IL-17RA mAb 和 Gant61 进行相应的阻断实验。结果:IL-17A 对 A2780 和 OVCAR3 的细胞增殖无显著性影响,但可显著增加 DDP 降低的 A2780 和 OVCAR3 细胞活性 ( $P<0.05$ ),分别以 IL-17RA mAb 和 Gant61 进行阻断实验均可消除由 IL-17A 加剧的 A2780 和 OVCAR3 细胞 DDP 的耐药性;IL-17A 可上调 A2780 和 OVCAR3 细胞耐药相关分子 ABCG2、MDR1 和 Gli1 的蛋白表达,分别以 IL-17RA mAb 和 Gant61 进行阻断实验均可抑制 IL-17A 引起的 A2780 和 OVCAR3 细胞中 ABCG2、MDR1 和 Gli1 蛋白表达。结论:IL-17A 可作用于 IL-17RA 并激活 Gli1 介导的 Hh 信号通路,进而促进耐药相关分子 ABCG2 和 MDR1 表达,从而加剧以 DDP 为基础的 OVCA 化疗耐药性。

**关键词** IL-17A;顺铂;耐药;卵巢癌

中图分类号 R737.31

文献标志码 A

### Study of the effects and underlying mechanisms of IL-17A on the cisplatin-based resistance of ovarian cancer

ZHANG Hong-jian<sup>1</sup>, NIU Xiu-long<sup>2</sup>, DUAN Hong-jie<sup>3</sup>, LI Hong-zhao<sup>1</sup>, LIU Wen-xing<sup>1</sup>, XU Ling-ling<sup>1</sup>, DENG Wei-min<sup>1</sup>

(1.Department of Immunology, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, Key Laboratory of Diseases and Microenvironment of Ministry of Education of China, Tianjin 300070, China; 2.Department of Infectious Diseases, Hospital Affiliated to Logistics College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China; 3. Department of Orthopedics, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract Objective:** To study the effects and underlying mechanisms of IL-17A on the cisplatin-based resistance of ovarian cancer.

**Methods:** MTT assay was used to detect the effect of IL-17A on cell growth, A2780 and OVCAR3 cells were treated with 0, 0.1, 1, 10 or 100 ng/mL IL-17A for 12, 24, 48 or 72 h. MTT assay was applied to detect the effect of viability of IL-17A (1 ng/mL, 24 h) on A2780 and OVCAR3 cells treated with DDP (A2780, 10  $\mu$ mol/L; OVCAR3, 100  $\mu$ mol/L), and the neutralizing monoclonal antibody against IL-17A receptor (IL-17RA mAb) and the widely used chemical inhibitor for Gli1 (Gant61) were used to do the blocking test respectively. Western blotting assay was used carried out to detect the protein levels of ABCG2, MDR1 and Gli1 on IL-17A treated A2780 and OVCAR3 cells, and then neutralizing IL-17RA mAb and Gant61 were obtained to do the blocking test respectively. **Results:** IL-17A alone had no effect on the viability of A2780 and OVCAR3 cells, but it could increase the viability of A2780 and OVCAR3 cells with DDP treatment ( $P<0.05$ ). Furthermore, neutralizing IL-17RA mAb and Gant 61 could respectively block the above effect of IL-17A on DDP-sensitivity significantly. IL-17A could increase the expressions of ABCG2, MDR1 and Gli1 in A2780 and OVCAR3 cells. Furthermore, neutralizing IL-17RA mAb and Gant 61 could respectively block the enhanced effects of IL-17A on ABCG2, MDR1 and Gli1 levels in A2780 and OVCAR3 cells. **Conclusion:** IL-17A can exacerbate cisplatin-based resistance of ovarian cancer cells via up-regulating the expression of ABCG2 and MDR1, partly through IL-17RA-Gli1-mediated Hh signal pathway, which may provide a novel strategy to improve the chemo-resistance of OVCA.

**Key words** IL-17A; cisplatin; drug-resistance; ovarian cancer

白介素-17(interleukin-17, IL-17)细胞因子家族

基金项目 天津市自然科学基金资助项目(15JCYBJC26000)

作者简介 张宏健(1990-),男,硕士在读,研究方向:肿瘤免疫;通信

作者:邓为民, E-mail: dengweimin@tjmu.edu.cn。

含有 6 个成员,分别是 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 以及 IL-17F。IL-17A(通常也叫作 IL-17)是白介素-17 家族中最具有代表性的一员<sup>[1]</sup>。研究表明,IL-17A 主要由辅助性 T 细胞 17(T

helpercell 17)分泌,但是其他的细胞,例如中性粒细胞,嗜酸性粒细胞,单核巨噬细胞均可以分泌 IL-17A<sup>[2-4]</sup>。卵巢癌(OVCA)是妇科三大恶性肿瘤之一,病死率居于首位,转移快、病因复杂,早期缺乏特征性表现,大多数患者就诊时已属中晚期。Yang 和 Xiang 等<sup>[5-6]</sup>研究证实,在卵巢癌的微环境中聚集着大量的 IL-17A,加速了卵巢癌的浸润、入侵和血管生成,从而导致卵巢癌的癌变加快。目前而言,对于卵巢癌患者,最常用的方法是手术辅佐放化疗,其中以顺铂(DDP)联合紫杉醇为基础的化疗方案是绝大多数卵巢癌患者的首选。但是由于卵巢癌患者 DDP 的原发性或获得性多耐药(MDR)的存在<sup>[7-8]</sup>,患者 5 年的生存率仅为 20%~30%,克服治疗中产生的 MDR 是治疗卵巢癌的首要任务。截至目前,关于 IL-17A 对 OVCA 耐药影响的报道很少,只有 Drosier 等<sup>[9]</sup>通过对 OVCA 患者组织病理标本的分析,报道 IL-17A 与 OVCA 铂类化疗耐药性呈正相关。但是 IL-17A 对 OVCA 耐药的影响机制迄今为止尚少见报道。Hedgehog(Hh)信号通路可以调控细胞的增殖、迁移和分化等过程,在肿瘤的发生、发展过程中起着重要的作用。DDP 耐药产生的机制与肿瘤细胞膜表面过表达一些膜转运蛋白有关,DDP 与细胞膜表面过表达的膜转运蛋白结合,进而主动地将 DDP 从细胞内泵出,降低了肿瘤细胞内 DDP 的浓度,导致肿瘤细胞 DDP 耐药的产生。Gli1 作为 Hh 信号通路的转录因子可促进耐药相关分子 ABCG2 和 MDR1 的表达,从而促进 OVCA 的耐药。但是 IL-17A 对卵巢癌 DDP 耐药的作用是否也与 Gli1 所介导的 Hh 信号通路有关,迄今为止未有报道。本研究旨在探讨 IL-17A 对卵巢癌 DDP 耐药的影响及其影响机制是否与 Gli1 所介导的 Hh 信号通路有关。

## 1 材料与方法

1.1 材料 人卵巢癌细胞(A2780、OVCAR3)购自美国 ATCC 公司,本实验室惠存;RPMI-1640 培养基、Gant 61 购自美国 Sigma 公司;胎牛血清(FBS)购自美国 GIBCO 公司;四甲基唑盐(MTT)、二甲基亚砷(DMSO)、重组人 IL-17A 的中和抗体(IL-17RA mAb)购自美国 R&D 公司;重组人 IL-17A(rhIL-17A)购自美国 PeproTech 公司;顺铂(CDDP or DDP)购自中国齐鲁医药公司;IL-17RA、ABCG2、GAPDH 抗体、HRP-conjugated anti-Rabbit 二抗购自美国 Affinity 公司产品;Gli1、MDR1 抗体购自英国 Abcam 公司;彩色预染蛋白 Marker(11~245kDa)购自美国 NEB 公司。

## 1.2 方法

1.2.1 细胞系培养 A2780 和 OVCAR3 细胞用含有 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基培养于培养箱中,每 2~3 d 更换培养液并消化传代,且培养箱条件为温度 37 ℃,CO<sub>2</sub> 浓度 5%、湿度 95%。

1.2.2 MTT 法检测 IL-17A 对 A2780 和 OVCAR3 细胞增殖的影响 取对数生长期 A2780 和 OVCAR3 细胞接种 96 孔板,接种密度为每孔  $4 \times 10^3/100 \mu\text{L}$ ,孵箱(温度 37 ℃,CO<sub>2</sub> 浓度 5%、湿度 95%)中培养 24 h 后弃去培养液,更换含有 5% FBS 的 RPMI-1640 培养基继续培养 24 h 使细胞同步化,以去除 FBS 中所含激素对细胞生长的影响。分别加入不同终浓度的 rhIL-17A (0.1、1、10、100 ng/mL),每个浓度设 5 个复孔,同时以等量细胞因子稀释液(0.1%BSA-PBS)作为对照。孵箱中培养 12、24、48、72 h。培养结束前 4 h,避光加入 MTT(终浓度 0.5 mg/mL),孵箱中继续培养 4 h。培养结束后,1 700 r/min 离心 10 min,弃上清后加入 DMSO 100  $\mu\text{L}$ /孔,充分振荡混匀至细胞内的紫蓝色结晶完全溶解,酶标仪测定波长为 490 nm 的吸光度值(A<sub>490</sub>)。实验重复 3 次,记录结果,以时间为横坐标,OD 值为纵坐标,绘制细胞的增殖曲线。

1.2.3 MTT 法检测 IL-17A 对 A2780 和 OVCAR3 细胞 DDP 耐药的影响,并以 IL-17RA mAb 和 Gant61 进行相应的阻断实验 将处于对数生长期的 A2780、OVCAR3 细胞,消化接种到 96 孔细胞板中,接种密度为每孔  $4 \times 10^3/100 \mu\text{L}$ ,孵箱中培养过夜后吸弃培养基,加入含有 5% FBS 的 RPMI-1640 培养基继续培养 24 h 使细胞同步化。每组设 5 个复孔,同时以等量细胞因子稀释液(0.1%BSA-PBS)作为对照,具体分组如下:(1)Control;(2)IL-17A 1 ng/mL;(3)DDP 10  $\mu\text{mol/L}$  (A2780)/DDP 100  $\mu\text{mol/L}$  (OVCAR3);(4)IL-17A 1 ng/mL +DDP 10  $\mu\text{mol/L}$  (A2780)/DDP 100  $\mu\text{mol/L}$  (OVCAR3);(5)IL-17A 1 ng/mL +DDP 10  $\mu\text{mol/L}$  (A2780)/DDP 100  $\mu\text{mol/L}$  (OVCAR3) +IL-17RA mAb 3  $\mu\text{g/mL}$  或 Gant 61 25  $\mu\text{mol/L}$ ;先加入 IL-17RA mAb 3  $\mu\text{g/mL}$  或 Gant 61 25  $\mu\text{mol/L}$  预处理 1 h,然后再向细胞中加入 1 ng/mL 的 IL-17A 或 DDP 10  $\mu\text{mol/L}$  (A2780)/DDP 100  $\mu\text{mol/L}$  (OVCAR3),孵箱中培养 24 h。MTT 检测方法同上。

1.2.4 Western blotting 实验检测 IL-17A 处理 A2780 和 OVCAR3 细胞后,细胞中耐药相关分子 ABCG2、MDR1 和 Hh 信号通路核转录因子 Gli1 的蛋白表达 取对数生长期的 A2780、OVCAR3 细

胞,将细胞接种到6孔细胞培养板中,接种密度为每孔 $5 \times 10^5/2$  mL,将细胞放置于培养箱中过夜,小心将原有培养基弃去,更换新的含5% FBS的RPMI-1640培养基继续培养24 h,使得细胞同步化,并向细胞中加入 $3 \mu\text{g/mL}$ 的IL-17RA mAb或 $25 \mu\text{mol/L}$  Gant 61,预处理1 h,然后再向细胞中加入1 ng/mL的IL-17A孵箱中培养24 h。用细胞裂解液充分裂解细胞,提取总蛋白,在SDS聚丙烯酰胺凝胶中电泳,PVDF膜转膜,5%的脱脂奶粉封闭非特异性抗原后,加一抗,4℃孵育过夜,次日室温恢复后,用TBST洗3次,每次10 min,加入相应二抗,室温孵育1 h,TBST洗膜3次后,加入200  $\mu\text{L}$  A发光液和200  $\mu\text{L}$  B发光液混匀后显影;扫描电泳条带,以GAPDH为内参,根据目的条带与内参条带比值表示目的蛋白相对表达量。

**1.3 统计学方法** 用SPSS 18.0统计软件包处理实验数据,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析对不同处理组的细胞相对活性、蛋白相对表达量进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差别具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 IL-17A对A2780和OVCAR3细胞增殖的影响** 0~72 h无论有无IL-17A,A2780和OVCAR3细胞增殖能力呈增加趋势,不同浓度的IL-17A对A2780和OVCAR3细胞的增殖能力无影响,见图1。

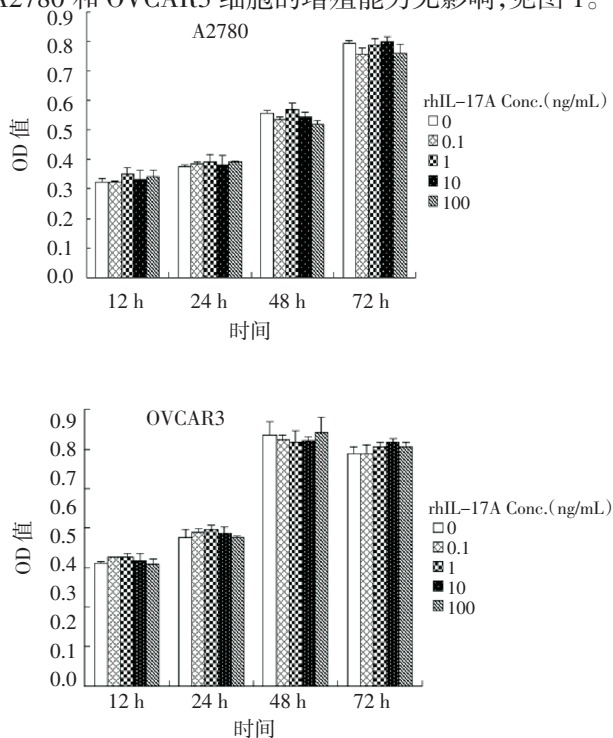
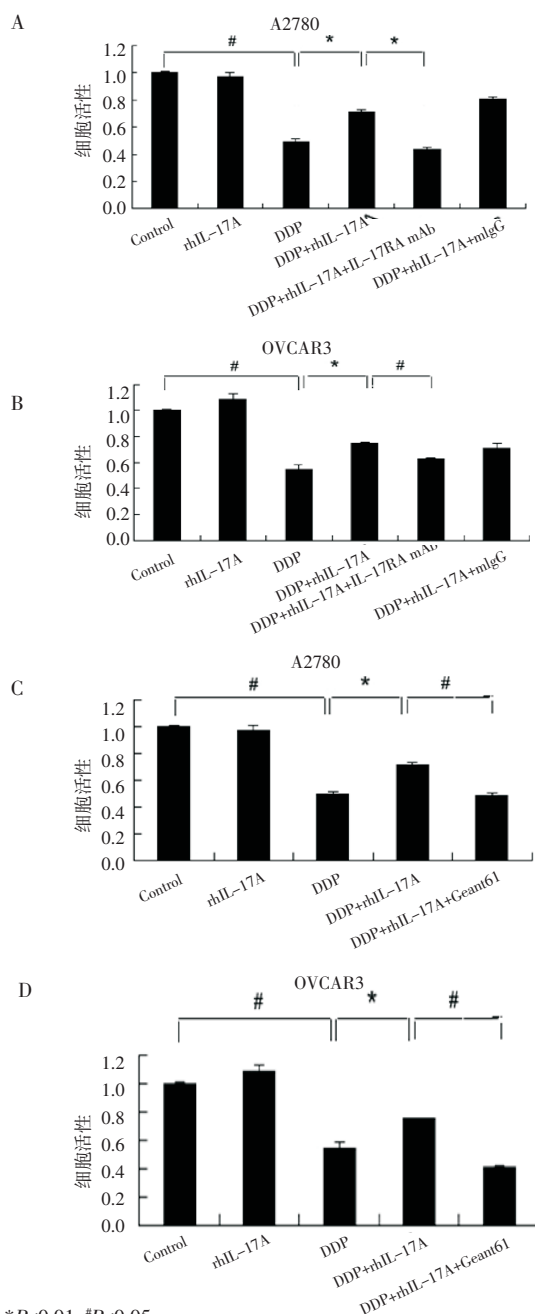


图1 IL-17A对A2780和OVCAR3细胞增殖的影响

Fig 1 The effects of IL-17A on the activity of A2780 and OVCAR3 cells

**2.2 IL-17A对DDP诱导的A2780和OVCAR3细胞活性的影响** 以1 ng/mL的IL-17A和DDP(A2780细胞加入 $10 \mu\text{mol/L}$ ,OVCAR3细胞加入 $100 \mu\text{M}$ )共同处理OVCA细胞24 h后,发现IL-17A可显著增加DDP降低的A2780和OVCAR3细胞活性(A2780: $0.72 \pm 0.01$  vs  $0.49 \pm 0.02$ ;OVCAR3: $0.75 \pm 0.01$  vs  $0.55 \pm 0.04$ , $P < 0.05$ ),并且IL-17A的这个效应可以被IL-17RA mAb消除(A2780: $0.44 \pm 0.01$  vs  $0.72 \pm 0.01$ , $P < 0.01$ ;OVCAR3: $0.63 \pm 0.01$  vs  $0.75 \pm 0.01$ , $P < 0.05$ )。也可以被Gant61消除(A2780: $0.48 \pm 0.02$  vs  $0.72 \pm 0.01$ ;OVCAR3: $0.41 \pm 0.01$  vs  $0.75 \pm 0.01$ , $P < 0.01$ ),见图2。



\* $P < 0.01$ , \*\* $P < 0.05$

图2 IL-17A对DDP诱导的A2780和OVCAR3细胞活性的影响  
Fig 2 The effects of IL-17A on viability of A2780 and OVCAR3 cells treated with DDP



2.3 IL-17A 对 A2780 和 OVCAR3 细胞 DDP 耐药的机制 IL-17A 可上调 A2780 和 OVCAR3 细胞耐药相关分子 ABCG2 和 MDR1 蛋白表达, 且 Gli1 的蛋白表达也随着 ABCG2 和 MDR1 的表达水平的增加而增加, IL-17RA mAb 和 Gant 61 可抑制由于 IL-17A 所引起的 ABCG2、MDR1 和 Gli1 的表达水平的增加, 见图 3。

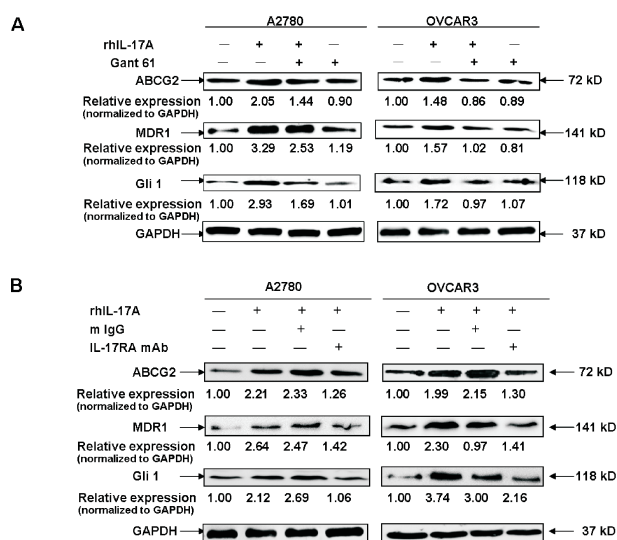


图 3 IL-17A 处理 A2780 和 OVCAR3 细胞后, 细胞中 ABCG2、MDR1 和 Gli1 蛋白的表达

Fig 3 The protein levels of ABCG2, MDR1 and Gli1 after IL-17A treated A2780 and OVCAR3 cells

### 3 讨论

卵巢癌细胞的增殖在卵巢癌进展中起着至关重要的作用, IL-17A 对 OVCA 增殖的影响存在着争议。有研究表明, 癌干细胞及癌组织均可以表达 IL-17A 的受体 IL-17RA, 外源性的 IL-17A 和癌细胞内的 IL-17A 均直接作用细胞, 促进癌细胞的增殖<sup>[10]</sup>。但与上述相悖的研究结果表明, IL-17A 对肿瘤的增殖没有直接的影响<sup>[11]</sup>。本研究发现, 外源性的 IL-17A 对 OVCA 的增殖没有直接的影响。这为我们后面进一步的研究提供依据。

DDP 作为一种常用的抗肿瘤药物, 在临床中得到了广泛应用, 其中以 DDP 为基础联合其他化疗药物的治疗方法早已运用于肿瘤的临床治疗中, 但由于 DDP 获得性耐药这一特性, 其治疗效果往往差强人意, 如何有效的减少或抑制肿瘤治疗中的 DDP 耐药是目前临床急需解决的问题。本课题组之前发现 A2780、OVCAR3 和 ID8 均可以表达 IL-17A 的受体<sup>[4]</sup>, 本研究也证明 IL-17A 可以直接通过其受体对卵巢癌细胞产生作用。不同的 OVCA 对 DDP 的敏感性存在差异, 其中 A2780 为 DDP 敏感型的细胞株,

OVCAR3 为 DDP 耐药型的细胞株。据文献报道, DDP 的毒性作用往往可以引起细胞周期分布的变化, 并导致细胞凋亡, 本实验组之前研究发现, 仅是 IL-17A 自身对 OVCA 细胞凋亡没有直接的影响, 但当与 DDP 共存时, 可显著降低 DDP 诱导的 A2780 和 OVCAR3 细胞凋亡, 并且 IL-17RA mAb 可消除 IL-17A 降低的 A2780 和 OVCAR3 细胞 DDP 诱导的凋亡, 得出结论: IL-17A 通过 IL-17RA 直接抑制 DDP 所引起的 OVCA 的凋亡<sup>[4]</sup>。

前人的研究已经证实, ABC 转运蛋白 (例如 ABCG2 和 MDR1) 的过度表达可促进肿瘤化疗中的 DDP 耐药<sup>[12-13]</sup>; ABCG2 和 MDR1 是一种依赖 ATP 能量泵的转运蛋白, 可以将细胞内的 DDP “泵出” 细胞外, 使得卵巢癌对 DDP 产生的耐药性增加<sup>[14]</sup>, 影响肿瘤患者的临床治疗。本实验组前期研究发现不同浓度 (0.1~10 ng/mL) 外源性的 IL-17A 可以上调 ABCG2 的表达, 且当外源性的 IL-17A 的浓度为 1 ng/mL 和 10 ng/mL 的时候, 可显著增加耐药相关蛋白 ABCG2 和 MDR1 的表达。考虑到卵巢癌微环境中 IL-17A 实际存在的剂量, 我们认为 1 ng/mL 的 IL-17A 更加合理, 后续实验均以 1 ng/mL 作为工作浓度。研究表明, 1 ng/mL 的 IL-17A 作用 24 h 可显著促进 OVCA 细胞 DDP 耐药, 更重要的是上述影响均可被 IL-17RA 的中和抗体 IL-17RA mAb 抑制, 这表明外源性的 IL-17A 可以通过 IL-17RA 直接促进 OVCA 的 DDP 耐药。Chen<sup>[15]</sup> 的研究表明, 在上皮性卵巢癌中 Hh 信号通路的转录因子 Gli1 可通过激活表达 ABCG2 和 MDR1 基因的启动子, 调节转运蛋白 ABCG2 和 MDR1 的表达, 进而促进了 OVCA 化疗耐药。本研究发现, 外源性的 IL-17A 不仅可以增加耐药相关蛋白 ABCG2 和 MDR1 的蛋白表达, Gli1 的蛋白表达也随之增加, 并且这三者的增加均可被 IL-17RA 的中和抗体 IL-17RA mAb 和 Gli1 的抑制剂 Gant61 所抑制。结合 Chen 的研究, 本研究推断: 外源性的 IL-17A 通过 Gli1 介导的 Hh 信号通路上调耐药相关蛋白 ABCG2 和 MDR1 的表达, 进而促进 OVCA 的 DDP 耐药。

综上所述, IL-17RA 在 OVCA 中广泛存在, 表明 IL-17A 可以通过 OVCA 表面的 IL-17A 的受体直接作用细胞, 但是外源性的 IL-17A 对 OVCA 的增殖没有直接的影响。外源性的 IL-17A 可以通过 IL-17RA 直接促进 OVCA 的 DDP 耐药。进一步研究发现, IL-17A 可通过 Gli1 介导的 Hh 信号通路增加耐药相关基因 ABCG2 和 MDR1 的表达水平, 从

(下转第 216 页)

- 55
- [5] Wang F S, Fan J G, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099
  - [6] 沈锋, 张小峰. 原发性肝癌肝切除术质量控制若干问题[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(1): 11
  - [7] Li Y Y, Zhang Z, Shi J F, et al. Risk factors for naturally-occurring early-onset hepatocellular carcinoma in patients with HBV-associated liver cirrhosis in China[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1): 1205
  - [8] El Mahdy Korah T, Abd Elfatah Badr E, Mohamed Emara M, et al. Relation between sex hormones and hepatocellular carcinoma[J]. *Andrologia*, 2016, 48(9): 948
  - [9] Yuen M F, Tanaka Y, Fong D Y, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(2): S252
  - [10] Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(4): 1005
  - [11] Lee J, Sinn D H, Kim J H, et al. Hepatocellular carcinoma risk of compensated cirrhosis patients with elevated HBV DNA levels according to serum aminotransferase levels[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(11): 1618
  - [12] Yu M C, Yuan J M. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 Suppl 1): S72
  - [13] Mast E E, Weinbaum C M, Fiore A E, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2006, 55(RR/16): 1
  - [14] Xu Y, Wang L M, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948
  - [15] Elkrief L, Rautou P E, Sarin S, et al. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management[J]. *Liver International*, 2016, 36(7): 936
  - [16] Li Q, Li W W, Yang X, et al. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: A case-control study in patients with chronic hepatitis B[J]. *Inter J Cancer*, 2012, 131(5): 1197
  - [17] Wang C S, Yao W J, Chang T T, et al. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(7): 2054
  - [18] Zheng Z, Zhang C, Yan J, et al. Diabetes mellitus is associated with hepatocellular carcinoma: a retrospective case-control study in hepatitis endemic area[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84776
  - [19] Hassan M M, Curley S A, Li D H, et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2010, 116(8): 1938

(2016-09-26 收稿)

(上接第 202 页)

而促进 OVCA 的 DDP 耐药。为了更加明确地得出这一结论, 还需体内试验进一步探究。

#### 参考文献:

- [1] Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling[J]. *Cytokine*, 2013, 64(2): 477
- [2] Monteleone I, Pallone F, Monteleone G. Th17-related cytokines: new players in the control of chronic intestinal inflammation[J]. *BMC Medicine*, 2011, 9(1): 1
- [3] Normanton M, Marti L C. Current data on IL-17 and Th17 cells and implications for graft versus host disease[J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2013, 11(2): 237
- [4] Liu W X, Li Z J, Niu X L, et al. The Role of T helper 17 cells and other IL-17-producing cells in bone resorption and remodeling[J]. *Intern Rev Immunol*, 2015, 34(4): 332
- [5] Yang B, Kang H, Fung A, et al. The role of interleukin 17 in tumour proliferation, angiogenesis, and metastasis[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 623759
- [6] Xiang T, Long H, He L, et al. Interleukin-17 produced by tumor microenvironment promotes self-renewal of CD133+ cancer stem-like cells in ovarian cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(2): 165
- [7] Gottesman M M. Mechanisms of cancer drug resistance[J]. *Annual Rev Med*, 2002, 53(1): 615
- [8] Peeper D S. Cancer drug resistance: Old concept, novel solutions required[J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(6): 1064
- [9] Drieser R A, Mechera R, Däster S, et al. MPO density in primary cancer biopsies of ovarian carcinoma enhances the indicative value of IL-17 for chemosensitivity[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 639
- [10] Prabhala R H, Pelluru D, Fulciniti M, et al. Elevated IL-17 produced by TH17 cells promotes myeloma cell growth and inhibits immune function in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2010, 115(26): 5385
- [11] Tartour E, Fossiez F, Joyeux I, et al. Interleukin 17, a T-cell-derived cytokine, promotes tumorigenicity of human cervical tumors in nude mice[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(15): 3698
- [12] Tonigold M, Rossmann A, Meinold M, et al. A cisplatin-resistant head and neck cancer cell line with cytoplasmic p53mut exhibits ATP-binding cassette transporter upregulation and high glutathione levels[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(10): 1689
- [13] Chen J, Wang J, Zhang Y, et al. Observation of ovarian cancer stem cell behavior and investigation of potential mechanisms of drug resistance in three-dimensional cell culture[J]. *J Biosc Bioengineering*, 2014, 118(2): 214
- [14] Kruh G D. Introduction to resistance to anticancer agents[J]. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7262
- [15] Chen Y, Bieber M M, Teng N N H. Hedgehog signaling regulates drug sensitivity by targeting ABC transporters ABCB1 and ABCG2 in epithelial ovarian cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2014, 53(8): 625

(2016-08-28 收稿)