



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.021  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.021  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(10):1457-1462.

· 文献综述 ·

## 白细胞介素6与消化道肿瘤关系的研究进展

陈惟 综述 卢绮萍 审校

(广州军区武汉总医院 普通外科, 湖北 武汉 430070)

### 摘要

富含炎症细胞、细胞因子、趋化因子的炎症微环境可诱发细胞的增殖和突变, 从而为肿瘤细胞的生长、扩散以及免疫逃避提供了可能。白细胞介素6 (IL-6) 是一种由免疫细胞产生的多功能炎性细胞因子, 它在机体炎症反应, 免疫应答以及造血调控中都扮演着重要角色。现在越来越多的研究发现肿瘤炎症微环境中的 IL-6 在许多肿瘤的发生发展中都起着关键作用, 笔者就近年来 IL-6 与消化道肿瘤关系的研究进展进行综述。

### 关键词

胃肠肿瘤; 炎症; 白细胞介素6; 综述文献  
中图分类号: R735.2

## Relationship between interleukin-6 and digestive tract tumors: recent advances

CHEN Wei, LU Qiping

(Department of General Surgery, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military, Wuhan 430070, China)

### Abstract

The inflammatory microenvironment that is enriched with inflammatory cells, cytokines and chemokines can induce cell proliferation and mutation, and thereby provides possibility of growth, migration and immune evasion for tumors. Interleukin-6 (IL-6) is a multifunctional inflammatory factor produced by immune cells, which plays an important role in the inflammatory reactions, immune responses and hematopoietic regulation. More and more studies have found that IL-6 plays a key role in the development and progression of many cancers. In this paper, the authors address the recent progress concerning the relationship between IL-6 and digestive tract tumors.

### Key words

Gastrointestinal Neoplasms; Inflammation; Interleukin-6; Review  
CLC number: R735.2

炎症是生物在漫长的进化过程中逐渐形成的抵御外来病原体入侵的重要保护机制。它可以有效地修复损伤组织以及去除病原体, 但是如果炎症持续发展, 它就会转化为不可控的慢性炎症, 形成炎症微环境<sup>[1]</sup>。肿瘤的产生是由于局部组织

的某一个细胞在机体各种致癌因素的刺激下在其基因水平上失去对其生长的正常调控, 致使其克隆性异常增生, 从而产生肿瘤。两个概念建立以来, 研究者们都是独立研究它们的发展过程, 并没有发现它们之间的联系。直到1863年, 德国病理学家Rudolf Virchow基于在肿瘤组织中观察到了浸润的白细胞, 认为炎症与肿瘤之间存在某种特殊的联系, 才首先提出了肿瘤源于慢性炎症的假说<sup>[2]</sup>。最初的研究者们认为是由于免疫反应的减弱, 导致突变细胞的免疫逃逸才致使肿瘤的发生,

收稿日期: 2015-06-02; 修订日期: 2015-09-12。

作者简介: 陈惟, 广州军区武汉总医院硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤与炎症微环境方面的研究。

通信作者: 卢绮萍, Email: ptwklqp111@163.com

但随着研究的深入,发现两者关系并非那么简单。过去的几十年中,已经有大量证据证实许多的癌症都是由感染以及慢性炎症疾病发展而来<sup>[3]</sup>。而白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)在这肿瘤炎症微环境中扮演着极其重要的角色,它在肿瘤的发生,发展,侵袭,转移等各个过程中都起着巨大作用。本文就近年来有关IL-6对消化道肿瘤的发生发展的研究进行综述。

## 1 IL-6 的生化特性

IL-6是目前发现的功能最为广泛的细胞因子之一,它主要参与调节机体的免疫应答,并在血细胞的生成及其它多种细胞的增殖和分化过程中发挥重要的作用。IL-6可由淋巴细胞,成纤维细胞,巨噬细胞等在抗原,以及细菌内毒素,细胞因子等非抗原性物质的诱导下刺激分泌。最初,人们认为IL-6是一种炎性细胞因子,所以对IL-6的研究集中在其抗炎及其促炎的双重作用上。后来,在肿瘤生物学功能特性研究中发现,IL-6与许多肿瘤的癌变过程相关。IL-6通过肿瘤局部炎症反应,调控细胞周期、参与肿瘤干细胞自我更新及血管生成等多种机制促进肿瘤的发生发展,并且与多种恶性肿瘤患者的愈后关系密切<sup>[4-5]</sup>。

IL-6是通过其受体(IL-6R)活化胞内一系列信号蛋白分子实现IL-6相关反应基因的诱导表达来实现其生物功能的。IL-6受体系统由与IL-6结合的配基结合链IL-6R $\alpha$ (CD126)和作为信号转导子的非配基结合链糖蛋白gp130(CD130)两个不同的膜蛋白组成。IL-6胞质区较短,无酪氨酸激酶活性,没有IL-6信号转导的功能,它必须靠gp130作为IL-6R系统中的信号转导分子才能产生其作用。当胞外的IL-6R $\alpha$ 和IL-6和相互作用,引起gp130/IL-6R $\alpha$ 蛋白复合物形成,继而信号通路才能被激活。gp130表达于大部分组织,可以介导许多细胞因子的信号转导,而IL-6R $\alpha$ 只表达于一些特定的组织。IL-6与受体结合后,主要通过3条信号通路发挥作用,它们分别是:Ras/Erk途径,JAK/STAT3途径,PI3K途径。其中最重要的信号通路是JAK/STAT3信号通路,因为STAT3有着致癌基因类似的功能,并且在炎症和癌症相互联系中起着关键作用<sup>[4-5]</sup>。

## 2 IL-6 与大肠癌的相关研究

大肠癌是与炎症关系十分紧密的肿瘤,其往往由炎症性肠病(IBD)或溃疡性结肠炎(UC)发展而来。有研究<sup>[6]</sup>发现IBD或UC患者体内的IL-6以及sIL-6R水平是显著增高的,并且证实IL-6水平的增高是结肠炎相关癌症的重要高危因素。而炎症性结肠癌(CAC)患者相比正常人群同样显著高表达IL-6,且IL-6的高表达也意味着较高的复发风险<sup>[7]</sup>。更有学者<sup>[8]</sup>认为术前血清高浓度IL-6提示着大肠癌的迅速进展和不良的预后。大多数CAC患者中的IL-6是产生于造血干细胞的分化细胞,在肿瘤发展的早期阶段主要产生于固有层的巨噬细胞,在肿瘤发展的晚期阶段,IL-6则主要由淋巴T细胞分泌<sup>[9-10]</sup>。Matsumoto等<sup>[11]</sup>就在试验中证实,固有层的T细胞和淋巴细胞所分泌的IL-6能够促进肿瘤的生长和发育,而使用抗体抑制IL-6R和sgp130fc融合蛋白就能够抑制IL-6信号转导通路,从而明显的抑制肿瘤的生长。Grivennikov等<sup>[9]</sup>也得出类似结论,他在试验中发现IL-6基因敲出小鼠,用氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM)/葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)造的大肠癌小鼠模型的肿瘤发生率大幅降低。此外,上皮细胞,肿瘤细胞本身都能分泌IL-6,并且显著增加血清IL-6的浓度,这种现象在散发的CRC中表现的尤其明显<sup>[12-13]</sup>。结肠肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)同样能分泌IL-6,但其作用主要与肿瘤血管生成相关<sup>[14]</sup>。肿瘤组织内的IL-6的生成则认为是由骨髓源性细胞介导的MyD88通路而产生<sup>[15]</sup>。另有研究<sup>[16]</sup>发现结肠肿瘤间质干细胞也能分泌IL-6进而导致Notch1和CD44的表达,从而致使肿瘤化。近年来关于炎性细胞因子IL-6促进大肠癌发生发展机理的研究逐渐深入,有学者<sup>[17]</sup>发现IL-6会扰乱hMSH3和DNA修复的核定位,导致四核苷酸重复序列微卫星的不稳定(elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats, EMAS)进而导致癌变。Liu等<sup>[18]</sup>发现IL-6可以通过异常的IL-6/STAT3/Fra-1信号轴诱导上皮组织间质化进而促进大肠癌的侵袭性。缓激肽(bradykinin, BK)被报道参与多种类型癌症的进展,近来Wang等<sup>[19]</sup>又证实BK正是通过B2R和ERK通路上调IL-6的表达从而促进大肠癌的侵袭和迁移。另有研究<sup>[20]</sup>证实结肠炎症或肿瘤组织中的IL-6会促进CYP1B1和CYP2E1的表达从而改变上

皮细胞的正常代谢机制,引起肿瘤的发生。

### 3 IL-6与胃癌的相关研究

虽然IL-6作为免疫调节因子的一种,但是近些年来许多的研究<sup>[21-22]</sup>都表明IL-6在胃癌的发生发展的过程中有着明显的促进作用。Jang等<sup>[23]</sup>对比胃癌患者和正常人血清IL-6浓度,发现胃癌患者组的血清IL-6表达要显著高于对照组。另有研究者<sup>[24]</sup>也有类似发现,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,且胃癌患者在手术后IL-6的水平会显著降低。周长宏等<sup>[25-26]</sup>不但发现胃癌患者血清中IL-6升高,同时伴随TGF- $\beta$ 1的升高,故作者认为IL-6可诱导血管内皮生长因子的合成,从而促进血管的生成,进而影响肿瘤细胞的黏附和侵袭,和国外研究者Wójcik等<sup>[26]</sup>的结论类似,认为这是IL-6促进肿瘤生长和转移的作用机制。有学者<sup>[27]</sup>在他的研究中发现IL-6, IL-11都会在胃癌患者的胃黏膜中显著增高,并且与肿瘤的侵袭性关系密切,但是最后发现只有IL-6的表达水平与患者的生存时间相关。最近的研究<sup>[28]</sup>还发现骨髓间充质干细胞可以通过改变肿瘤微环境中重要的中性粒细胞的效应来影响肿瘤的进展,其中重要的介质通路就是IL-6/STAT3。近年来就有研究<sup>[30]</sup>证实胡椒碱可以通过p38MAPK和Stat3通路从而抑制IL-6的表达而产生抑制胃肿瘤细胞生长的作用。而表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)也被证实可以通过在转录水平抑制VEGF mRNA表达,减少VEGF产物,从而抑制IL-6诱导的肿瘤血管生成<sup>[30]</sup>。这些研究都意味着IL-6相关通路可能将提供治疗胃癌一个新的靶点。

### 4 IL-6与肝癌的相关研究

肝细胞癌(HCC)是最常见的肝脏肿瘤,它与炎症关系紧密。肝细胞癌患者往往都伴有HBV或HCV的感染病史,导致肝炎进而发展为肝细胞癌<sup>[31]</sup>。近来学者们发现乙肝病毒HBX蛋白正是通过IL-6/SATA3通路而上调miR-21形成了独特的病毒致癌途径<sup>[32]</sup>。Sheng等<sup>[33]</sup>也发现血清IL-6水平明显与HBV相关的HCC复发关系密切,提出术前血清IL-6水平的增加可以作为HBV相关HCC复发的预测生物标志物。此外,非酒精性脂肪型肝炎(NASH)和酒精性脂肪型肝炎(ASH)也都会促

进肝细胞癌的发展<sup>[31, 34]</sup>。IL-6在这过程中同样扮演着重要作用。近年来就有研究者<sup>[35]</sup>发现血清中IL-6的浓度与HCC的肿瘤大小成正相关,而且肿瘤组织中低浓度的IL-6往往意味着HCC患者将有更好的预后和更长的生存时间<sup>[36]</sup>。类似于IL-6在CAC的角色,IL-6在肝细胞癌中也似乎扮演着肿瘤启动子的角色,有实验就证明IL-6基因敲出小鼠就可以显著降低致癌物质二乙基亚硝胺(DEN)处理小鼠肝肿瘤发生的机率。而基因改造的肝特异IL-6和sIL-6R双转基因小鼠更易发生肝细胞的异常增殖和肿瘤化<sup>[37]</sup>。有学者<sup>[38]</sup>发现在肝癌发展的早期阶段。IL-6主要由巨噬细胞产生。然而这种旁分泌的方式往往是暂时的,而且无法解释IL-6在肝癌组织中高浓度的表达。最近的两项研究<sup>[39-40]</sup>才发现,肝癌组织中的肝癌祖细胞(HcPCs)和肝星状细胞(HSC)都会分泌IL-6,对于肝癌的发展起着关键作用。He等<sup>[40]</sup>认为不像早期阶段的肝癌细胞,其产生的IL-6依赖于炎性细胞分泌,发展阶段中的肝癌细胞,由于LIN28表达的上调,肝癌祖细胞将会获得自分泌IL-6的途径,从而更有利于刺激肿瘤的生长和侵袭。值得注意的是,多个肝癌细胞系都有发现IL-6的表达,而敲除这些细胞中的IL-6基因,则能够明显的抑制肿瘤的生长,转移和侵袭,这进一步支持了自分泌IL-6的信号通路在肝癌发展中的重要作用<sup>[36]</sup>。

### 5 IL-6与胆管癌的相关研究

胆管癌的发生率近年来有着明显的上升趋势,关于IL-6与胆管癌的研究开展很早。早些年就发现IL-6可以通过改变胆管癌细胞的启动子甲基化并调控下游基因达<sup>[41]</sup>,激活下游丝裂原活化蛋白激酶<sup>[42]</sup>,提高细胞端粒酶的活性等方面来影响胆管细胞的增殖<sup>[43]</sup>。刘薇等<sup>[44]</sup>在体外实验中发现外源性IL-6在一定剂量范围内可以促进胆管癌细胞的生长,并抑制其凋亡,并认为此作用可能与上调Bcl-2 mRNA表达有关。Frampton等<sup>[45]</sup>则发现IL-6可能是通过ERK1/2/RSK1/C/EBP $\beta$ 信号通路进而促进颗粒蛋白前体分泌从而促进胆管细胞的生长。IL-6在能诱导肿瘤细胞生长的同时,Wei等<sup>[46]</sup>还证实IL-6能激活PI3K/AKT和JAK/STAT3途径共同发挥其抗凋亡作用,从而促进肿瘤的发生。最近有研究<sup>[47]</sup>进一步发现IL-6可以在胆管癌发展中诱导上皮间质转化从而促进胆管癌

细胞的转移, 而增加SOCS3的表达, 则可以下调IL-6/STAT3通路, 进而降低胆管癌细胞的EMT和侵袭性。Gankyrin是近些年发现的重要原癌基因, Zheng等<sup>[48]</sup>在其针对胆管癌的实验中发现, 胆管癌细胞中IL-6与Gankyrin的表达成正相关, Gankyrin是通过正反馈循环来调控IL-6, 进而影响IL-6/STAT3信号通路来促进肿瘤发展的。另有研究者<sup>[49]</sup>认为IL-6/Stat3-miR-17-92cluster-PTEN是胆管癌发展的重要信号轴, IL-6/STAT3正是该信号轴中的关键。国外有研究<sup>[50]</sup>表明, IL-6可以作为诊断胆管癌的标志物, 其诊断灵敏度为100%, 特异性为91.4%, 胆管癌患者IL-6的表达水平与肿瘤负荷量呈负相关, 其平均值和活性的中位值都要高于其他肿瘤, 且与胆管患者的预后相关, 提示其可能对胆管上皮起到显著增殖作用。另有实验发现胆管癌细胞系可以在无血清的培养条件下分泌IL-6, 表明患者血清中的IL-6不止来源于免疫细胞, 部分还来源于胆管癌细胞, 说明胆管癌细胞中定存在IL-6的自分泌环路。进一步观察重组IL-6对胆管癌细胞的影响, 最后发现其可以显著刺激胆管癌细胞的增殖, 并证实由是IL-6R介导来实现刺激细胞作用的, 这一切说明IL-6可能是胆管癌细胞的一种重要的促生长因子, 而胆管癌细胞内的IL-6自分泌环路在胆管癌的发展过程中发挥着关键作用<sup>[51]</sup>。

## 6 总 结

IL-6作为肿瘤微环境中一种重要的炎性细胞因子, 在肿瘤细胞的增殖与抗凋亡中有着关键作用。临床与实验数据已经有力地证明IL-6对于消化系统各类肿瘤发展都有促进作用。在IL-6作用过程中的几个关键节点被认为是IL-6治疗的突破口。现在各方研究的结果都有着乐观的进展, 随着对肿瘤炎症微环境及IL-6与消化道肿瘤的深入研究, 人们对于它们之间的联系也有了更深入的理解。相信随着研究的进展, 促炎细胞因子IL-6将成为临床重要的靶点, 广泛应用于肿瘤治疗之中。

### 参考文献

- [1] Sun Z, Wang S, Zhao RC. The roles of mesenchymal stem cells in tumor inflammatory microenvironment[J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7:14. doi: 10.1186/1756-8722-7-14.
- [2] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?[J]. *Lancet*, 2001, 357(9255):539-545.
- [3] Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(11):2373-2380.
- [4] Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications[J]. *Int Immunol*, 2010, 22(5):347-352.
- [5] Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(11):798-809.
- [6] Rose-John S, Mitsuyama K, Matsumoto S, et al. Interleukin-6 trans-signaling and colonic cancer associated with inflammatory bowel disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(18):2095-2103.
- [7] Lu CC, Kuo HC, Wang FS, et al. Upregulation of TLRs and IL-6 as a marker in human colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1):159-177.
- [8] Shimazaki J, Goto Y, Nishida K, et al. In patients with colorectal cancer, preoperative serum interleukin-6 level and granulocyte/lymphocyte ratio are clinically relevant biomarkers of long-term cancer progression[J]. *Oncology*, 2013, 84(6):356-361.
- [9] Grivennikov S, Karin E, Terzic J, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(2):103-113.
- [10] Becker C, Fantini MC, Schramm C, et al. TGF-beta suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling[J]. *Immunity*, 2004, 21(4):491-501.
- [11] Matsumoto S, Hara T, Mitsuyama K, et al. Essential roles of IL-6 trans-signaling in colonic epithelial cells, induced by the IL-6/soluble-IL-6 receptor derived from lamina propria macrophages, on the development of colitis-associated premalignant cancer in a murine model[J]. *J Immunol*, 2010, 184(3):1543-1551.
- [12] Terzić J, Grivennikov S, Karin E, et al. Inflammation and colon cancer[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6):2101-2114.
- [13] Bromberg J, Wang TC. Inflammation and cancer: IL-6 and STAT3 complete the link[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(2):79-80.
- [14] Nagasaki T, Hara M, Nakanishi H, et al. Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(2):469-478.
- [15] Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth[J]. *Nature*, 2012, 491(7423):254-258.
- [16] Lin JT, Wang JY, Chen MK, et al. Colon cancer mesenchymal stem cells modulate the tumorigenicity of colon cancer through interleukin 6[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(14):2216-2229.
- [17] Tseng-Rogenski SS, Hamaya Y, Choi DY, et al. Interleukin 6 alters localization of hMSH3, leading to DNA mismatch repair defects in colorectal cancer cells[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(3):579-589.
- [18] Liu H, Ren G, Wang T, et al. Aberrantly expressed Fra-1 by IL-6/

- STAT3 transactivation promotes colorectal cancer aggressiveness through epithelial-mesenchymal transition[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(4):459-468.
- [19] Wang G, Ye Y, Zhang X, et al. Bradykinin stimulates IL-6 production and cell invasion in colorectal cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(4):1709-1714.
- [20] Patel SA, Bhambra U, Charalambous MP, et al. Interleukin-6 mediated upregulation of CYP1B1 and CYP2E1 in colorectal cancer involves DNA methylation, miR27b and STAT3[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(12):2287-2296.
- [21] Lee SA, Choi SR, Jang JS, et al. Expression of VEGF, EGFR, and IL-6 in gastric adenomas and adenocarcinomas by endoscopic submucosal dissection[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(7):1955-1963.
- [22] Wang Z, Si X, Xu A, et al. Activation of STAT3 in human gastric cancer cells via interleukin (IL)-6-type cytokine signaling correlates with clinical implications[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e75788. doi: 10.1371/journal.pone.0075788.
- [23] 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.
- [24] 刘爽, 吴志宇, 屈顺喜. 胃癌患者血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2010, 50(46):79-80.
- [25] 周长宏, 马健, 王涛, 等. 胃癌患者血清IL-17、IL-6和TGF- $\beta$ 1水平及其临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(15):2882-2885.
- [26] Wójcik E, Jakubowicz J, Skotnicki P, et al. IL-6 and VEGF in small cell lung cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(5):1773-1778.
- [27] Necula LG, Chivu-Economescu M, Stanciulescu EL, et al. IL-6 and IL-11 as markers for tumor aggressiveness and prognosis in gastric adenocarcinoma patients without mutations in Gp130 subunits[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2012, 21(1):23-29.
- [28] Zhu Q, Zhang X, Zhang L, et al. The IL-6-STAT3 axis mediates a reciprocal crosstalk between cancer-derived mesenchymal stem cells and neutrophils to synergistically prompt gastric cancer progression[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5:e1295. doi: 10.1038/cddis.2014.263.
- [29] Xia Y, Khoi PN, Yoon HJ, et al. Piperine inhibits IL-1 $\beta$ -induced IL-6 expression by suppressing p38 MAPK and STAT3 activation in gastric cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 398(1/2):147-156.
- [30] 朱宝和, 何裕隆, 詹文华, 等. EGCG抑制IL-6诱导肿瘤血管生成的作用及机制[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(7):725-730.
- [31] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(7):2557-2576.
- [32] Li CH, Xu F, Chow S, et al. Hepatitis B virus X protein promotes hepatocellular carcinoma transformation through interleukin-6 activation of microRNA-21 expression[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(15):2560-2569.
- [33] Sheng T, Wang B, Wang SY, et al. The Relationship Between Serum Interleukin-6 and the Recurrence of Hepatitis B Virus Related Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(24):e941. doi: 10.1097/MD.0000000000000941.
- [34] Ghosh S, Ashcraft K. An IL-6 link between obesity and cancer[J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2013, 5:461-478.
- [35] Jang JW, Oh BS, Kwon JH, et al. Serum interleukin-6 and C-reactive protein as a prognostic indicator in hepatocellular carcinoma[J]. *Cytokine*, 2012, 60(3):686-693.
- [36] Yang X, Liang L, Zhang XF, et al. MicroRNA-26a suppresses tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma by targeting interleukin-6-Stat3 pathway[J]. *Hepatology*, 2013, 58(1):158-170.
- [37] Maione D, Di Carlo E, Li W, et al. Coexpression of IL-6 and soluble IL-6R causes nodular regenerative hyperplasia and adenomas of the liver[J]. *EMBO J*, 1998, 17(19):5588-5597.
- [38] Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production[J]. *Science*, 2007, 317(5834):121-124.
- [39] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. *Nature*, 2013, 499(7456):97-101.
- [40] He G, Dhar D, Nakagawa H, et al. Identification of liver cancer progenitors whose malignant progression depends on autocrine IL-6 signaling[J]. *Cell*, 2013, 155(2):384-396.
- [41] Wehbe H, Henson R, Meng F, et al. Interleukin-6 contributes to growth in cholangiocarcinoma cells by aberrant promoter methylation and gene expression[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(21):10517-10524.
- [42] Meng F, Yamagiwa Y, Ueno Y, et al. Over-expression of interleukin-6 enhances cell survival and transformed cell growth in human malignant cholangiocytes[J]. *J Hepatol*, 2006, 44(6):1055-1065.
- [43] Yamagiwa Y, Meng F, Patel T. Interleukin-6 decreases senescence and increases telomerase activity in malignant human cholangiocytes[J]. *Life Sci*, 2006, 78(21):2494-2502.
- [44] 刘薇, 汤恢煥. 外源性IL-6对胆管癌细胞的抗凋亡作用及其对Bcl-2 mRNA的调控[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(8):871-874.
- [45] Frampton G, Invernizzi P, Bernuzzi F, et al. Interleukin-6-driven progranulin expression increases cholangiocarcinoma growth by an Akt-dependent mechanism[J]. *Gut*, 2012, 61(2):268-277.
- [46] Wei LH, Kuo ML, Chen CA, et al. The anti-apoptotic role of interleukin-6 in human cervical cancer is mediated by up-regulation of Mcl-1 through a PI 3-K/Akt pathway[J]. *Oncogene*, 2001, 20(41):5799-5809.
- [47] Zhou QX, Jiang XM, Wang ZD, et al. Enhanced expression of

suppressor of cytokine signaling 3 inhibits the IL-6-induced epithelial-to-mesenchymal transition and cholangiocarcinoma cell metastasis[J]. Med Oncol, 2015, 32(4):105.

[48] Zheng T, Hong X, Wang J, et al. Gankyrin promotes tumor growth and metastasis through activation of IL-6/STAT3 signaling in human cholangiocarcinoma[J]. Hepatology, 2014, 59(3):935-946.

[49] Zhu H, Han C, Lu D, et al. miR-17-92 cluster promotes cholangiocarcinoma growth: evidence for PTEN as downstream target and IL-6/Stat3 as upstream activator[J]. Am J Pathol, 2014, 184(10):2828-2839.

[50] Bhardwaj A, Sethi G, Vadhan-Raj S, et al. Resveratrol inhibits proliferation, induces apoptosis, and overcomes chemoresistance through down-regulation of STAT3 and nuclear factor-kappaB-regulated antiapoptotic and cell survival gene products in human

multiple myeloma cells[J]. Blood, 2007, 109(6):2293-2302.

[51] Lin M, Rose-John S, Grotzinger J, et al. Functional expression of a biologically active fragment of soluble gp130 as an ELP-fusion protein in transgenic plants: purification via inverse transition cycling[J]. Biochem J, 2006, 398(3):577-583.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式：陈惟, 卢绮萍. 白细胞介素6与消化道肿瘤关系的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(10):1457-1462. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.021

Cite this article as: CHEN W, LU QP. Relationship between interleukin-6 and digestive tract tumors: recent advances[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(10):1457-1462. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.021

### 本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	心电图	ECG
Toll样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心脏监护病房	CCU
氨基末端激酶	JNK	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素 II	AngII
白细胞	WBC	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC 法	血管内皮生长因子	VEGF
白细胞介素	IL	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
半数抑制浓度	IC <sub>50</sub>	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC 法	血红蛋白	Hb
变异系数	CV	磷酸盐缓冲液	PBS	血肌酐	SCr
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP 法	绿色荧光蛋白	GFP	血尿素氮	BUN
表皮生长因子	EGF	酶联免疫吸附测定	ELISA	血小板	PLT
丙氨酸转氨酶	ALT	美国食品药品监督管理局	FDA	血压	BP
丙二醛	MDA	脑电图	EEG	血氧饱和度	SO <sub>2</sub>
丙型肝炎病毒	HCV	内毒素 / 脂多糖	LPS	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	尿素氮	BUN	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	凝血酶时间	TT	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO <sub>2</sub>	凝血酶原时间	PT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO <sub>2</sub>	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒	HBV
二甲亚砜	DMSO	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒 e 抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒 e 抗原	HBeAg
辅助性 T 细胞	Th	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗体	HBeAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	生理氯化钠溶液	NS	乙型肝炎病毒核心抗原	HBeAg
谷胱甘肽	GSH	世界卫生组织	WHO	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相 pH 梯度	IPG	双蒸水	ddH <sub>2</sub> O	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	原位末端标记法	TUNEL
核因子-κB	NF-κB	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	苏木精-伊红染色	HE	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
环氧酶-2	COX-2	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活化部分凝血活酶时间	APTT	天冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
活性氧	ROS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK 细胞
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
肌酐	Cr	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	TBIL
计算机 X 线断层照相技术	CT	纤连蛋白	FN		