

# Th17 细胞、白介素-17 与肺癌关系的研究进展



林锋<sup>1,2</sup>, 刘伦旭<sup>1,2</sup>

1. 四川大学华西医院 胸外科 (成都 610041)

2. 中国西部肺癌早期诊断与综合治疗协同创新中心 (成都 610041)

**【摘要】** 21 世纪初一种新型的独立亚型的 CD4<sup>+</sup> 效应 T 细胞被发现, 它能够大量分泌白介素 17 (IL-17), 故被命名为 Th17 细胞。近年来随着研究的深入, 人们发现 Th17 细胞通过大量的分泌 IL-17 广泛的参与到人类自身免疫疾病、感染和肿瘤等多种疾病的发生、发展过程中。现在就 Th17 细胞、IL-17 与肺癌的发生、发展及预后的关系进行综述。

**【关键词】** T17 细胞; 白介素-17; 肺癌; 炎症因子; 信号通路

## Research progress on the relationship between Th17 cells, IL-17 and lung cancer

LIN Feng<sup>1,2</sup>, LIU Lunxu<sup>1,2</sup>

1. Department of Thoracic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

2. West China Collaborative Innovation Center for Early Diagnosis and Multidisciplinary Therapy of Lung Cancer, Chengdu, 610041, P.R.China

Corresponding author: LIU Lunxu, Email: lunxu\_liu@aliyun.com

**【Abstract】** A new type of independent subtype CD4<sup>+</sup> T cell which massively secreted IL-17 was found at the beginning of this century, and thus it was named as Th17 cells. With the progress of the research in recent years, Th17 cells was found to be widely involved in a variety of the human diseases such as autoimmune diseases, infections and the occurrence, development of tumors through secretion of IL-17. The relationship between Th17 cells, IL-17 and the occurrence, development and prognosis of lung cancer were reviewed.

**【Key words】** T17 cells; interleukin-17; lung cancer; inflammatory factors; signaling pathway

辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th cell) 主要由 CD4<sup>+</sup>T 细胞在多种细胞因子作用下分化成熟形成。上世纪 80 年代, 国外学者根据其功能的不同, 将 Th 细胞分为 1 型辅助 T 细胞 (Th1 细胞) 和 2 型辅助 T 细胞 (Th2 细胞)。本世纪初新发现的 Th17 细胞, 在细胞分化及功能上与既往的 Th1 细胞、Th2 细胞有着很大的不同, 它通过不同的作用机制在人类自身免疫疾病、感染和肿瘤等多种疾病中发挥了较大的作用。本文简要介绍 Th17 细胞、IL-17 在肺癌的发生、发展及预后中发挥的作用及机制。

## 1 Th17 细胞的分化及功能

### 1.1 Th17 细胞的分化及其调节

与 Th1 和 Th2 细胞的分化不同, Th17 细胞的

分化主要依靠转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 和 IL-6 等细胞因子协同作用<sup>[1-3]</sup>。TGF- $\beta$  作为抗炎性细胞因子, 主要通过调节性 T 细胞发挥作用, 抑制机体过强的免疫反应以及在保护组织免受损伤。IL-6 则与 TGF- $\beta$  作用相反, 是一个促炎性因子, 许多炎性细胞能够产生大量的 IL-6, 诱发机体的炎症反应。在小鼠模型实验的研究中, TGF- $\beta$  和 IL-6 是 Th17 细胞体内分化的关键分化因子。

除了主要分泌 IL-17 外, Th17 细胞还可以分泌 IL-21, 并通过 IL-21 自分泌的反馈作用, 诱导 Th17 细胞自身表达 ROR $\gamma$ t, ROR $\gamma$ t 作为 Th17 细胞表达的特有的转录因子, 在编码 IL-17 的基因转录的过程中发挥着重要作用<sup>[4-5]</sup>。另外一些转录因子也参与了 Th17 细胞分化的分子水平的调控。比如 STAT3 也参与了 Th17 细胞表达 ROR $\gamma$ t 的活化过程。如果某种原因导致 STAT3 缺失, Th17 细胞的分化将受到明显抑制; IL-6、IL-23 等也能通过激活

DOI: 10.7507/1007-4848.201803038

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81372505)

通信作者: 刘伦旭, Email: lunxu\_liu@aliyun.com

STAT3 来促进 ROR $\gamma$ t 的表达, 进而诱导 Th17 细胞分化成熟<sup>[5]</sup>。

## 1.2 Th17 细胞的分泌功能

Th17 细胞的效应分子主要是细胞因子 IL-17A, 其介导的许多生理效应主要都是通过 IL-17A 而产生。IL-17A 可以作用于多种细胞, 并诱导其产生许多细胞因子, 包括肿瘤坏死因子 (TNF)、粒细胞巨噬细胞刺激因子 (GM-CSF)、金属蛋白酶 IL-6、IL-1 $\beta$  以及多种趋化因子。另外, Th17 细胞还能够分泌其他的一些具有重要的生物效应的细胞因子<sup>[6]</sup>。其中 IL-21 和 IL-22 同属白介素大家族, IL-21 能够以自分泌正反馈的形式调控 Th17 的分化, 而 IL-22 在多种自身免疫性疾病, 如类风湿性关节炎、银屑病, 以及感染性疾病中起重要免疫作用。Th17 细胞能够表达一种独特的转录因子 ROR- $\gamma$ t, 而 ROR- $\gamma$ t 能够通过诱导幼稚的 Th 细胞内 IL-17 基因的转录, 并最终诱导幼稚的 Th 细胞分化成成熟的 Th 细胞。这个分化过程中不仅需要 IL-6 和 TGF- $\beta$  协同作用, 而且包括 ROR- $\alpha$ 、信号传感器和 STAT3、干扰素调节因子 4 (IRF-4)、人类相关转录基因 1 (Runx1) 在内的许多转录因子和其他一些能够分泌 IL-17 的免疫细胞的也参与此过程。ROR- $\gamma$ t 的激活也能够促进 L-23 受体的表达, 促进 Th17 细胞的分化<sup>[7]</sup>。此外, IL-23 对于稳定 Th17 表型是至关重要的, 而核受体 ROR- $\alpha$  和 ROR- $\gamma$ t 也是 Th17 细胞发育成熟所必需的重要条件。

## 2 IL-17 结构、功能及其相关的信号通路

### 2.1 IL-17 的结构

IL-17 是由活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞分泌的一种细胞因子。目前为止, 科学家已在哺乳动物中已经发现 6 种 IL-17 的同源基因 (IL-17A-F) 及 5 种 IL-17 的受体 (IL-17RA-E)<sup>[8-9]</sup>。除了成熟的 Th17 细胞能够分泌 IL-17 外, 自然杀伤 T 细胞 (NKT)、CD8<sup>+</sup>T 等免疫细胞少量分泌 IL-17<sup>[10]</sup>。在 IL-17 家族包含 6 个成员中, 人们对于 IL-17A 的研究最为广泛和深入, IL-17A 也通常也被简称为 IL-17。人类的 IL-17A 是由单个二硫键结合形成分子量为 30-35kDa 的同源二聚体, 约由 150 个氨基酸编码组成的蛋白质。其中 IL-17A 与 IL-17F 约有超过 50% 的同源性, 编码二者的基因位于 6 号染色体<sup>[11-12]</sup>。通过比较人类和小鼠的 IL-17 家族基因, 发现二者存在着高达 80% 左右的同源性。IL-17 作为一种免疫效应因子, 既可以来源于固有的免疫细胞, 也可以来源于适应性的免疫细胞。由此可见 IL-17 是联系固有免疫和适应

性免疫的一个关键点<sup>[13]</sup>。

### 2.2 IL-17 的功能

IL-17 自身是一种重要的促炎性因子, 能上调免疫应答, 主要通过受体 A (IL-17RA) 及受体 C (IL-17RC) 组成的跨膜受体结合, 进而激活包括 NF- $\kappa$ B 在内的一系列下游信号传导途径发挥促炎症作用。IL-17 可以通过促进炎症反应因子的产生, 如 IL-6、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 和前列腺素 E (PGE) 等, 调节中性粒细胞的趋化作用, 介导机体组织的炎症反应<sup>[14-15]</sup>; IL-17 也可以通过不同方式刺激促炎症趋化因子、造血生长因子、抗菌物质等提高机体抵抗感染的非特异性免疫功能<sup>[16]</sup>; IL-17 还可以通过调节嗜中性粒细胞趋化因子 (NCF) 和 G-CSF 的表达来诱导中性粒细胞增殖和并募集中性粒细胞到炎症部位, 以控制局部感染<sup>[17]</sup>; IL-17 也可以通过趋化因子等激活包括淋巴细胞、NK 细胞、等多种免疫细胞参与到多种自身免疫性疾病中病理发生过程, 如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等<sup>[14]</sup>, 但目前关于 IL-17 在这些疾病中的作用机制尚不十分明确。

IL-17 作为一个重要的炎症因子, 近年研究发现其还与肿瘤的生长发展密切相关, 而且其对不同肿瘤的发展存在截然不同的影响。一方面, IL-17 对部分肿瘤的生长表现出抑制作用, 如转染了 IL-17 基因的骨髓瘤及纤维肉瘤细胞株; 另一方面, 在非小细胞肺癌、肝癌、宫颈癌等多种肿瘤中, IL-17 又可通过促进肿瘤新生血管形成加速肿瘤发展<sup>[18-21]</sup>; 其中肺癌组织可以通过其分泌的 IL-17 与 TAMs 的 IL-17RA、IL-17RC 结合, 募集巨噬细胞向肿瘤微环境中迁移, 并且在 PGE2 作用下诱导肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 向促进肿瘤生长的 M2 亚型分化, 从而促进肿瘤细胞的生长<sup>[22]</sup>。

### 2.3 IL-17 相关的信号通路

IL-17 是一个重要的炎症细胞因子, 在人体许多炎症反应及自身免疫性疾病发生、发展过程中起着极为重要的作用, 其生理作用主要通过受体结合激活下游信号通路而发挥出来。

**2.3.1 NF- $\kappa$ B 信号通路** 转录因子 NF- $\kappa$ B 参与机体体内的包括炎症反应、免疫反应、细胞增殖凋亡等一系列生物学活动。在炎症反应中, 除了 NF- $\kappa$ B 以外, 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 是 IL-17 发挥促炎作用的另外一个重要的靶基因<sup>[15]</sup>。体外实验证明, IL-17 与 IL-17R 结合后能够通过激活 ERK、c-jun 氨基酸激酶 (c-JNK), 以及丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 等信号通路, 促进 NF- $\kappa$ B 表达。同时

核因子  $\kappa$ B 激活剂 1 (Act1) 是 IL-17R 激活 NF- $\kappa$ B 的重要媒介分子<sup>[23-24]</sup>, Act1 与 TRAF6 的结合, 能够促进 IL-17 对 NF- $\kappa$ B 诱导激活<sup>[25]</sup>。IL-17 还通过 NF- $\kappa$ B/ZEB1 信号通路上调 E 盒结合锌指蛋白 1 (ZEB1), ZEB1 作为上皮间质化 (EMT) 主要调控器, 促进肿瘤细胞的上皮间质化, 促进肿瘤细胞的浸润和转移<sup>[26]</sup>。

**2.3.2 MAPK 信号通路** 促分裂素原活化蛋白激酶 (MAPK) 链是真核生物信号传递网络中的重要途径之一, 在基因表达调控和细胞质功能活动中发挥关键作用。在动物实验研究中发现, MAPK 可促进血管内皮细胞增殖和新血管生成; 在斑马鱼和蛙的发育过程中, IL-17RD 能够负调控纤维母细胞生长因子 (FGF) 介导的蛋白激酶 Ras-MAPK 及磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) 信号通路, 但鼠的 IL-17RD 却能结合蛋白激酶 TAK1 激活 MAP2K4-JNK 信号通路<sup>[27]</sup>。在体外细胞实验中, MEK1/2 的特异性抑制剂 PD98059 可完全抑制 IL-17 诱导的 ERK2 磷酸化, 并明显抑制 ERK1 磷酸化, 由此说明 MEK1/2 参与 IL-17 对 ERK1/2 活化<sup>[28]</sup>。

**2.3.3 ERK 信号通路** 细胞外信号调节激酶 (ERK) 是一类广泛存在于真核细胞内的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 属于 MAPK 家族成员。ERK 的活化依赖上游激酶 Ras, ERK 被激活后可以磷酸化一系列胞浆蛋白, 引起特定蛋白的表达或活化, 调控细胞的增殖、分化、侵袭、凋亡等<sup>[29-30]</sup>。在临床研究中, 使用 IL-17 刺激骨关节炎患者关节软骨细胞后能够出现 MEK1/2 及 ERK1/2 的磷酸化<sup>[29]</sup>; 以往的文献还证明了 IL-17 刺激 A549 肺癌细胞后发生 ERK1/2 的磷酸化。另外研究还发现 IL-17 还能利用 ERK1/2 通路来上调 VEGF-C 的表达来促淋巴管生成作用<sup>[31-32]</sup>。

**2.3.4 STAT 信号通路** STAT3 作为 STAT 家族的非常重要一员, 其生物学功能非常广泛, 参与调控细胞增殖、凋亡和分化。Wang 等<sup>[33]</sup>研究表明 IL-17 的表达水平与 STAT3 信号传导通路的活化程度呈正相关。在中间介质 IL-6 的协助下, IL-17 能够促进肿瘤细胞中 STAT3 信号传导通路的活化并导致抗凋亡和血管生成因子的上调, 由此能够延长肿瘤细胞的存活、促进肿瘤血管生成和抑制机体的抗肿瘤免疫功能, 在肿瘤发展中发挥了重要作用<sup>[34-36]</sup>。

### 3 IL-17 与肺癌的关系

#### 3.1 IL-17 促进肺癌的发生

肿瘤的发生是一个相当复杂的过程, 涉及到很

多不同的理论学说。目前已经发现肿瘤的发生与细胞内某些特定基因的改变密切相关。随着研究的不断深入, 人们逐渐认识到 IL-17 在肿瘤的发生及发展过程中也扮演一个非常重要而且复杂的角色的<sup>[37]</sup>, 基因变异可能作为诱导非小细胞肺癌发生的危险因素。在一个全基因组关联研究 (GWAS) 中, 目前已经确定 rs7086803、rs9387478 rs2395185 三种基因与亚洲从不吸烟的妇女的肺癌易感性密切相关。Cheng 等<sup>[38]</sup>在一项对比肺癌患者和健康人群的基因筛查的研究中, IL-17A-420 A/G 和 IL-17A-73G/A 多态性被发现, 而且携带-73GA 基因型或 AA 基因型相比携带-73GG 基因型人群患非小细胞肺癌风险要高, 同时 IL-17A-73 GA 基因型和等位基因在腺癌患者显著增加。此外还发现外周血单核细胞 (PBMCs) 携带 IL-17A-73 GA 和 AA 基因型 IL-17 水平显著高于 IL-17A-73GG 基因型的细胞。这些数据表明 IL-17A 多态性, IL-17A-73 G / A 基因变异, 可能上调 IL-17 表达, 并增加非小细胞肺癌易感性。

肿瘤微环境在肺癌的生长和转移中发挥着重要作用<sup>[39-41]</sup>。在肺癌组织中 TAMs 中高表达 IL-17RC, 肺癌肿瘤微环境通过高表达 IL-17 来募集 TAMs, TAMs 在前列腺素 E2 的作用下分化为 M2 型, 形成肺癌以 M2 型 TAMs 为主的肿瘤微环境, 而 M2 巨噬细胞促进肿瘤生长及转移, 同时研究表明 M2 型 TAMs 在肺癌组织中的密度与肺癌患者不良预后有关<sup>[22]</sup>, 而 M1 型非小细胞肺癌的肿瘤相关巨噬细胞与患者生存时间呈正相关<sup>[42]</sup>, 这些结果提示 IL-17 还可通过影响肺癌肿瘤微环境间接促进肺癌发展。

#### 3.2 IL-17 促进肺癌的发展、转移扩散

越来越多的研究表明 IL-17 能够通过刺激内皮细胞和肿瘤细胞产生 PGE1、PGE2、趋化因子 KC 和血管内皮生长因子 (VEGF) 等促血管生成因子来诱导肿瘤组织中新生血管的生成, 促进肿瘤生长<sup>[21]</sup>; 同时 IL-17 能够上调 VEGF-C 的表达来促进淋巴管生成, 从而导致非小细胞肺癌的转移<sup>[31]</sup>。在小鼠的动物实验中, IL-17 促进非小细胞肺癌细胞的侵袭及转移的能力被证实, IL-6 是 IL-17 促进非小细胞肺癌细胞的侵袭性的关键, 这一作用主要通过激活由 IL-17 引起的 Stat3 活动和 MMP9 功能而产生。

EMT 是最近提出在癌症发展和转移发展过程中起着重要的作用的一种机制, 实验证明 IL-17 通过 NF- $\kappa$ B/ZEB1 信号通路的激活诱导的肿瘤细胞上

皮间质转化,从而促进了肺癌细胞的转移和侵袭<sup>[26]</sup>。国内何改平<sup>[43]</sup>等通过检测肺癌脑转移患者和正常外周血 Th17 细胞的百分率,血浆及脑脊液 IL-17 水平,发现肺癌脑转移患者外周血 Th17 细胞百分率,血浆、脑脊液 IL-17 水平明显高于正常对照,提示 Th17 细胞和 IL-17 可能参与了肺癌脑转移的发生和发展。

### 3.3 IL-17 与肺癌的预后

近年来一些研究已经表明 IL-17 过高表达与肿瘤发展以及病人预后有着密切的关系。Xiao 等<sup>[44]</sup>通过对来自于国内 19 项,涉及 2390 名肿瘤患者的研究的文献的进行系统回顾和荟萃分析,研究发现在肺癌组织中高表达的 IL-17 预示着不良的预后。Xu 等<sup>[45]</sup>将 IL-17 基线血清浓度 16 pg/ml 作为肺癌预后标记。多变量 Cox 回归分析证实,IL-17 水平是非小细胞肺癌患者的总体生存生存的独立预后因素。他们还通过 ELISA 方法比较了肺癌和良性疾病患者的胸腔积液中 IL-17 的水平,发现胸腔积液 IL-17 水平也是一个晚期肺癌恶性胸腔积液患者的独立预后因素。Lin 等<sup>[46]</sup>发现小细胞肺癌患者血清中 IL-17 水平明显高于正常人群,IL-17 水平升高可以作为 SCLC 的整体短期生存的一个独立预后因素,在评估 SCLC 患者总生存期可能发挥重要预后价值。

## 4 IL-17 与肺癌的治疗前景

诸多的研究证明 IL-17 广泛参与人类疾病的发生、发展及预后,将干预 IL-17 表达用于临床疾病治疗的成为近来比较热门研究。很多动物模型实验中证明,IL-17A 缺失或者抗体中和 IL-17A,可以有效的抑制多种自身免疫病病理程度。使用 IL-17 抗体可以减轻长期暴露香烟烟雾中小鼠的肺部炎症反应<sup>[47]</sup>;在临床治疗银屑病的药物试验中,通过使用干扰免疫系统分子 IL-17 的药物能够在 12 周内显著改善超过 75% 的患者的皮肤病损<sup>[48]</sup>。另外在利用化学合成剂干预抑制小鼠 Th17 细胞的分化及发展,从而减少 IL-17 的分泌也能有效地抑制小鼠自身免疫性疾病的临床严重程度<sup>[49]</sup>,这些的动物实验及研究的结果均提示通过不同方法及手段干预 IL-17 的表达,有可能在今后的人们许多疾病,包括自身免疫性疾病、慢性炎症、恶性肿瘤等的治疗中发挥巨大的潜在效用。

### 参考文献

1 Bettelli E, Carrier Y, Gao W, *et al.* Reciprocal developmental

- pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, 441(7090): 235-238.
- 2 Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, *et al.* Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature*, 2006, 441(7090): 231-234.
- 3 Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, *et al.* TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*, 2006, 24(2): 179-189.
- 4 Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgamma. *Nat Immunol*, 2008, 9(6): 641-649.
- 5 Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, *et al.* IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature*, 2008, 454(7202): 350-352.
- 6 Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, *et al.* Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med*, 2006, 203(10): 2271-2279.
- 7 Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8): 556-567.
- 8 Zhang X, Angkasekwinai P, Dong C, *et al.* Structure and function of interleukin-17 family cytokines. *Protein Cell*, 2011, 2(1): 26-40.
- 9 Toy D, Kugler D, Wolfson M, *et al.* Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol*, 2006, 177(1): 36-39.
- 10 Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, *et al.* Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*, 2011, 34(2): 149-162.
- 11 Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, *et al.* T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*, 1996, 183(6): 2593-2603.
- 12 Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, *et al.* Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(2): 155-174.
- 13 Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7): 479-489.
- 14 Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004, 21(4): 467-476.
- 15 Shen F, Gaffen SL. Structure-function relationships in the IL-17 receptor: implications for signal transduction and therapy. *Cytokine*, 2008, 41(2): 92-104.
- 16 Gaffen SL. An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine*, 2008, 43(3): 402-407.
- 17 Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*, 2010, 129(3): 311-321.
- 18 Tartour E, Fossiez F, Joyeux I, *et al.* Interleukin 17, a T-cell-derived cytokine, promotes tumorigenicity of human cervical tumors in nude mice. *Cancer Res*, 1999, 59(15): 3698-3704.
- 19 Kato T, Furumoto H, Ogura T, *et al.* Expression of IL-17 mRNA in ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 282(3): 735-738.
- 20 Numasaki M, Fukushi J, Ono M, *et al.* Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood*, 2003, 101(7): 2620-2627.
- 21 Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, *et al.* IL-17 enhances the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell

- lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis. *J Immunol*, 2005, 175(9): 6177-6189.
- 22 Liu L, Ge D, Ma L, *et al.* Interleukin-17 and prostaglandin E2 are involved in formation of an M2 macrophage-dominant microenvironment in lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(7): 1091-1100.
- 23 Qian Y, Liu C, Hartupe J, *et al.* The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease. *Nat Immunol*, 2007, 8(3): 247-256.
- 24 Liu C, Qian W, Qian Y, *et al.* Act1, a U-box E3 ubiquitin ligase for IL-17 signaling. *Sci Signal*, 2009, 2(92): ra63.
- 25 Qu F, Gao H, Zhu S, *et al.* TRAF6-dependent Act1 phosphorylation by the I $\kappa$ B kinase-related kinases suppresses interleukin-17-induced NF- $\kappa$ B activation. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(19): 3925-3937.
- 26 Gu K, Li MM, Shen J, *et al.* Interleukin-17-induced EMT promotes lung cancer cell migration and invasion via NF- $\kappa$ B/ZEB1 signal pathway. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(3): 1169-1179.
- 27 Roussel L, Houle F, Chan C, *et al.* IL-17 promotes p38 MAPK-dependent endothelial activation enhancing neutrophil recruitment to sites of inflammation. *J Immunol*, 2010, 184(8): 4531-4537.
- 28 Martel-Pelletier J, Mineau F, Jovanovic D, *et al.* Mitogen-activated protein kinase and nuclear factor kappaB together regulate interleukin-17-induced nitric oxide production in human osteoarthritic chondrocytes: possible role of transactivating factor mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase (MAPKAPK). *Arthritis Rheum*, 1999, 42(11): 2399-2409.
- 29 Aronheim A, Engelberg D, Li N, *et al.* Membrane targeting of the nucleotide exchange factor Sos is sufficient for activating the Ras signaling pathway. *Cell*, 1994, 78(6): 949-961.
- 30 Jelinek T, Catling AD, Reuter CW, *et al.* RAS and RAF-1 form a signalling complex with MEK-1 but not MEK-2. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(12): 8212-8218.
- 31 Chen X, Wan J, Liu J, *et al.* Increased IL-17-producing cells correlate with poor survival and lymphangiogenesis in NSCLC patients. *Lung Cancer*, 2010, 69(3): 348-354.
- 32 Chen X, Xie Q, Cheng X, *et al.* Role of interleukin-17 in lymphangiogenesis in non-small-cell lung cancer: Enhanced production of vascular endothelial growth factor C in non-small-cell lung carcinoma cells. *Cancer Sci*, 2010, 101(11): 2384-2390.
- 33 Wang L, Yi T, Kortylewski M, *et al.* IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signaling pathway. *J Exp Med*, 2009, 206(7): 1457-1464.
- 34 Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(1): 41-51.
- 35 Zhang X, Yue P, Page BD, *et al.* Orally bioavailable small-molecule inhibitor of transcription factor Stat3 regresses human breast and lung cancer xenografts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(24): 9623-9628.
- 36 Lavecchia A, Di Giovanni C, Novellino E. STAT-3 inhibitors: state of the art and new horizons for cancer treatment. *Curr Med Chem*, 2011, 18(16): 2359-2375.
- 37 Zhao B, Meng LQ, Huang HN, *et al.* A novel functional polymorphism, 16974 A/C, in the interleukin-12-3' untranslated region is associated with risk of glioma. *DNA Cell Biol*, 2009, 28(7): 335-341.
- 38 Cheng S, Shao Z, Liu X, *et al.* Interleukin 17A polymorphism elevates gene expression and is associated with increased risk of nonsmall cell lung cancer. *DNA Cell Biol*, 2015, 34(1): 63-68.
- 39 Morath R, Klein T, Seyberth HW, *et al.* Immunolocalization of the four prostaglandin E2 receptor proteins EP1, EP2, EP3, and EP4 in human kidney. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(9): 1851-1860.
- 40 Witz IP, Levy-Nissenbaum O. The tumor microenvironment in the post-PAGET era. *Cancer Lett*, 2006, 242(1): 1-10.
- 41 Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 605-612.
- 42 Ma J, Liu L, Che G, *et al.* The M1 form of tumor-associated macrophages in non-small cell lung cancer is positively associated with survival time. *BMC Cancer*, 2010, 10: 112.
- 43 He G, Zhang B, Zhang B, *et al.* Th17 cells and IL-17 are increased in patients with brain metastases from the primary lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2013, 16(9): 476-481.
- 44 Zhang X, Weng W, Xu W, *et al.* Prognostic significance of interleukin 17 in cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(10): 3258-3269.
- 45 Xu C, Hao K, Yu L, *et al.* Serum interleukin-17 as a diagnostic and prognostic marker for non-small cell lung cancer. *Biomarkers*, 2014, 19(4): 287-290.
- 46 Lin Q, Xue L, Tian T, *et al.* Prognostic value of serum IL-17 and VEGF levels in small cell lung cancer. *Int J Biol Markers*, 2015, 30(4): e359-e363.
- 47 Shen N, Wang J, Zhao M, *et al.* Anti-interleukin-17 antibodies attenuate airway inflammation in tobacco-smoke-exposed mice. *Inhal Toxicol*, 2011, 23(4): 212-218.
- 48 Kim JH, Choi YJ, Lee BH, *et al.* Programmed cell death ligand 1 alleviates psoriatic inflammation by suppressing IL-17A production from programmed cell death 1-high T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1466-1476.
- 49 Solt LA, Kumar N, Nuhant P, *et al.* Suppression of TH17 differentiation and autoimmunity by a synthetic ROR ligand. *Nature*, 2011, 472(7344): 491-494.

收稿日期: 2018-03-14 修回日期: 2018-05-08

本文编辑: 董敏