

白介素-17 及其相关信号通路支持幽门螺杆菌诱导胃癌发生的机制研究进展

陈雨甜, 徐红, 陈红玲, 陈洁
(苏州大学附属第一医院, 江苏 苏州 215000)

摘要: 幽门螺杆菌感染作为胃癌的 I 类致癌原, 其引起的慢性炎症-萎缩性胃炎-萎缩性胃炎伴肠上皮化生-异型增生而逐渐向胃癌演变, 而 IL-17 作为关键的促炎细胞因子之一, IL-17+ 细胞和相关信号通路参与胃癌的发生、进展, 并与胃癌预后不良相关。全文综述 IL-17 介导胃癌发生、进展、治疗耐药、转移的可能机制, 包括促进细胞增殖、抑制细胞凋亡, 创造免疫耐受微环境, 诱导 T 细胞耗竭, 持续的血管生成, 以及诱导上皮-间充质转化。

关键词: 胃肿瘤; 白介素-17; 幽门螺杆菌; 肿瘤免疫微环境; 髓源性抑制细胞; T 细胞耗竭

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)10-0840-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.10.B006

Research Progress of IL-17 and Its Signaling Pathways Mediate *Helicobacter Pylori* Inducing Gastric Cancer

CHEN Yutian, XU Hong, CHEN Hongling, CHEN Jie
(First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China)

Abstract: *Helicobacter pylori* infection, as a class I carcinogen of gastric cancer, causes chronic inflammation evolving to atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia, and eventually to gastric cancer. IL-17, as one of the key pro-inflammatory cytokines, is involved in the occurrence and progression of gastric cancer; and IL-17+ cells and related signaling pathways are closely associated with poor prognosis of gastric cancer. This paper reviews the possible mechanisms by which IL-17 mediates the progression, metastasis and treatment resistance of gastric cancer, including promoting cell proliferation, inhibiting cell apoptosis, creating an immune-tolerant microenvironment, causing T cell exhaustion, sustaining angiogenesis, and inducing epithelial-mesenchymal transition.

Subject words: gastric cancer; interleukin-17; *Helicobacter pylori*; tumor immune microenvironment; myeloid-derived suppressor cells; T cell exhaustion

胃癌是全球第五大常见恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第三大原因^[1]。因其早期发现率相对较低,且具有高度异质性,不同的分子表型和免疫环境往往削弱了传统化疗的作用,预后相对较差。近几年,随着单细胞测序技术的发展,使人们对胃癌的发生、进展及治疗有了更深入的认识,特别是肿瘤微环境(tumor immune microenvironment, TME)和治疗模式的转变。肿瘤细胞与免疫细胞、基质细胞相互作用创造了一个独特的微环境,即 TME,对肿瘤的生长、侵袭和转移至关重要。而在 TME 中发现的由多种类型

的免疫细胞产生的白介素-17(interleukin-17, IL-17),表现出强大的促炎特性,与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染诱导的胃癌发生及进展密切相关。多项研究表明,IL-17 支持胃癌的生长、肿瘤进展、治疗耐药和转移,并与胃癌的低存活率有关。而对于胃癌的辅助治疗,除外针对胃癌的传统化疗模式,免疫疗法的出现,特别是针对 PD-1 和 CTLA4 的抗体,引起了多数癌症类型治疗模式的转变,但胃癌对于免疫疗法的应答率相对较低,胃癌患者对免疫治疗的总应答率不到 15%^[2]。因此,对 IL-17 在幽门螺杆菌诱导的胃癌中的功能和机制进一步探索 and 了解,有助于以靶向 IL-17 相关信号通路为中心的胃

通信作者:徐红, E-mail: 13301549066@163.com
收稿日期: 2023-06-06; 修回日期: 2023-09-04

癌免疫治疗的未来研究和发展。

1 IL-17 及其产生细胞

IL-17 是介导炎症和自身免疫性疾病的一种关键促炎细胞因子,近年来,有多项研究证实 IL-17 作为促肿瘤细胞因子,参与并促进多种癌症的发生及进展,如乳腺癌^[3-4]、肺癌^[5-7]、胃癌^[8-10]、结肠癌^[11-12]、前列腺癌^[13-14]等。Wang 等^[15]的泛癌研究发现,IL-17^{-/-}小鼠中 B16 黑素瘤和 MB49 膀胱癌的肿瘤生长减慢,但在 IFN γ ^{-/-}小鼠中,由于 IL-17 的升高,两类肿瘤的生长速度加快,这种加速部分是由瘤内 IL-17 的增加驱动的,提示了 IL-17 在促进肿瘤生长方面的作用。IL-17 家族由 6 个家族成员 IL-17 A~F 组成,其中 IL-17A 为家族中的典型成员,也是被研究最为广泛的家族成员(后文统称为 IL-17)。IL-17 主要由 CD4⁺ Th17 细胞亚群、 $\gamma\delta$ T 细胞、NK 细胞和其他免疫细胞分泌^[16];而 CD8⁺T 细胞作为丰富的循环淋巴细胞,也是胃癌微环境中一种主要浸润的免疫和炎症细胞。近 10 年中,在人类肿瘤中发现了一种 CD8⁺ T 细胞亚群,它能产生 IL-17 并表现出强大的促炎特性,即 Tc17(CD8⁺ IL17⁺ T)细胞^[17],在胃肠道系统的多种类型的癌症中被检测到。在 Saito 等^[17]的研究中,对比了胃癌患者和健康对照组外周血中 Tc17 细胞的比例,发现胃癌患者的 Tc17 细胞比例明显高于对照组,鉴于 Tc17 细胞的主要功能是产生 IL-17,故研究者进一步测量了胃癌患者外周血 IL-17 浓度,结果显示约为健康对照组的 6 倍余,且 Tc17 细胞计数和 IL-17 浓度之间存在明显相关性,Tc17 细胞的比例和 Tc17 细胞产生的细胞因子水平与胃癌患者的低存活率有关。

IL-17 作用于 IL-17RA/IL-17RC 受体复合体,募集核因子- κ B(nuclear factor kappa-B,NF- κ B)激活物 1 (Act1)。Act1 激活肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6),继而激活转化生长因子- β 激酶 1(transforming growth factor- β activated kinase 1,TAK1)和 I- κ B 激酶(I- κ B kinase,IKK)复合体,从而激活 NF- κ B 通路,启动多种趋化因子和细胞因子的转录,如 C-X-C 基序配体 12 (CXCL12)、IL-6、C-C 基序配体 20(CCL20)和 IL-1 β 。这些 IL-17 下游因子通过促进

细胞增殖、抑制细胞凋亡,创造免疫耐受微环境,持续的血管生成,以及诱导上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)来促进癌症的发生及进展^[14,16,18-19]。另外,除了 IL-17A 外,一些实验结果也显示了 IL-17B/IL-17 受体 B(IL-17RB)通路在肿瘤发生和抗癌治疗耐药中的作用。

2 IL-17 促进幽门螺杆菌诱导的胃癌的发生及进展

胃癌的发生与病原体感染密切相关,尤其是 Hp, Hp 感染导致的胃慢性炎症,特别是通过细胞毒素相关基因 A(cytotoxin associated gene A,CagA)和空泡毒素 A(vacuolating cytotoxin A,VacA)的蛋白^[20],导致 DNA 损伤和 DNA 异常甲基化,从而通过癌基因(MET、EGFR 等)激活或抑癌基因(CDHI、RUNX1、TFF1 等)失活而形成腺癌。胃癌发生的早期步骤包括 Hp 感染导致慢性活动性和萎缩性胃炎,并产生炎症介质,包括细胞因子(IL-1b、TNFa、IFNc、IL-6)、趋化因子(IL-8)和促增殖因子等。既往多项研究证实,胃癌患者外周血及癌组织中 IL-17 的水平较健康者明显升高。此外,在小鼠实验中也显示, Hp 感染的小鼠胃黏膜中 IL-17 表达增高,IL-17 在 Hp 相关性胃炎进展为胃癌的过程中发挥关键作用^[21]。在体外,先前的研究证明了 IL-17 在 Hp 感染的情况下,在非永生化的胃上皮细胞中诱导 ERK 和 c-fos AP-1 产生^[22-23]。为进一步研究 IL-17 在 Hp 诱导的胃癌发生中的作用,Kang 等^[24]在胃癌小鼠及体外实验中分析,IL-17 敲除的胃癌小鼠肿瘤发生率及严重程度明显低于野生型胃癌小鼠,说明 IL-17 的缺乏抑制了 Hp 诱导的胃癌的发生及多步致癌进展,并伴随着胃上皮细胞生长、氧化应激和胃上皮干细胞标志物表达的减少;而经重组人 IL-17A 处理的 AGS 细胞,其中早期凋亡细胞和处于 G₁ 期的细胞比例显著降低,提示 IL-17 抑制了细胞的凋亡和 G₁/S 期的停滞。此外,IL-17 促进 Hp 诱导胃癌的发生,部分通过诱导 IL-17RC 的表达,导致 NF- κ B 的活化和 NADPH 氧化酶 1(NOX1)水平的升高;进一步支持了微生物定植可促进癌症进展的概念,并支持其作为人类胃癌治疗的靶点^[21]。

3 IL-17 直接刺激胃癌细胞, 促进细胞增殖, 抑制其凋亡

尽管在泛癌研究和荷瘤小鼠中关联了 IL-17 及其产生细胞与癌症的发生、侵袭和预后不良, 但 IL-17 在促肿瘤进展中的机制仍有待阐明。IL-17/IL-17R 途径相关的促肿瘤作用是多样且复杂的。既往研究证实 IL-17 可通过 NF- κ B 和 MAPK 通路以剂量依赖的方式刺激卵巢癌中 CD133⁺肿瘤干细胞的增殖和自我更新^[25], 提示 IL-17 可直接作用于肿瘤细胞。而多项关于 IL-17 和胃癌的研究结果显示, IL-17 在体内外均可促进静止状态的胃癌肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 向侵袭性胃 CSCs 转化, 通过诱导胃癌细胞产生 IL-6, 依赖于 IL-6-Stat-3 途径, 促进胃癌细胞增殖及侵袭^[15, 19, 26]。同样, 这种作用也在 IL-17B 中发现, 在 Bie 等^[27]的研究中, IL-17B/IL-17RB 信号可能通过激活 AKT/ β -catenin 通路诱导胃癌细胞干性, 随着 IL-17RB 表达的增加, 干细胞相关基因 *Oct4*, *Sox2* 和 *Sall4* 随之增加, 从而有助于胃癌细胞获得干细胞特性, 促进癌细胞增殖和存活。研究发现, IL-17 与胃癌细胞上的 IL-17R 结合, 在 TME 中向下游传递转录因子 (NF- κ B, STAT 和 AP-1)、激酶 (MAPK 和 HER1)、组织重塑基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 和抗凋亡蛋白 (Akt, Erk, mTor, Bcl2 和 Bax) 的激活信号。一项通过体外实验了解 Tc17 细胞在胃癌中功能的尝试表明, 从胃癌中分离的 Tc17 细胞可以刺激肿瘤细胞产生趋化因子 CXCL12, CXCL12 与其主要受体 CXCR4 结合, 进而激活 PI3K/mTOR、MEK/ERK 等 G 蛋白信号通路^[28]; CXCL12 还可与肿瘤细胞上的 CXCR7 结合, 诱导 β -arrestin 介导的信号转导, 通过上调 Bcl2 和 Survivin 抑制细胞凋亡信号^[29]; 另外, IL-17 通过激活 NF- κ B 途径和随后上调 MMP-2、MMP-9 来增强胃癌细胞的迁移和侵袭能力^[30]。

4 IL-17 诱导免疫抑制的肿瘤微环境, 间接促进胃癌进展

IL-17 的一个标志性功能是诱导趋化因子及细胞因子, 通过趋化因子和细胞因子间接塑造免疫抑制微环境, 支持癌细胞增殖。在 Nagaoka 等^[31]的实验

中, 验证了胃癌细胞株 YTN16 肿瘤中产生 IL-17 的细胞参与了免疫抑制微环境的产生。IL-17+Tc17 细胞分泌 IL-17 诱导肿瘤细胞产生趋化因子 CXCL12, CXCL12 也称作基质衍生因子 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1), 被认为是外周循环和靶组织之间造血干/祖细胞转运的关键调节因子之一^[18]; CXCL12 与其配体 CXCR4 结合, 促进髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 依赖 CXCR4 的迁移^[32], 进而将 MDSCs 募集到胃癌 TME 中, 通过细胞接触依赖机制从而抑制抗肿瘤 CD8⁺ T 细胞, 造成 CD8⁺ T 细胞耗竭和免疫抑制微环境的形成。

MDSCs 是一类来自髓系未成熟的异质细胞群, 在小鼠肿瘤模型中多数被鉴定为 CD11b 和 Gr-1 双阳性细胞^[33-34]; MDSCs 可受炎症细胞因子和肿瘤源性介质调节, 在癌症等病理情况下具有强烈扩增的能力, 这类异质细胞群可以抑制对肿瘤的先天和适应性免疫, MDSCs 的大量浸润被认为是肿瘤部位免疫抑制的主要原因。

IL-17 介导的 MDSCs 调控是其促癌作用的主要机制之一。既往研究表明, IL-17 在乙型肝炎病毒感染中触发 CD11b+Gr-1+ MDSCs 的募集来介导 CD8⁺ T 细胞衰竭^[35]; CD11b+Gr-1+ MDSCs 在骨髓增生异常综合征中通过 Tim-3/Galectin-9 途径促进 CD8⁺ T 细胞衰竭^[36]。研究证实产生 IL-17 的细胞促进肿瘤中 CD8⁺ T 细胞的终末耗竭, 而 IL-17 缺陷减弱了体内 MDSCs 的募集及肿瘤浸润性 CD8⁺ T 细胞的终末耗竭, CD8⁺ T 细胞耗竭的增强与肿瘤浸润性 Tc17 细胞的急剧增加有关, 至少部分是通过 CD11b+Gr-1+ 髓源性抑制细胞招募至肿瘤微环境中实现的^[37-38]。T 细胞耗竭 (T cell exhaustion, TEX)^[39-40] 通常是指由于肿瘤抗原的长期存在和/或抑制的 TME, CD8⁺ T 细胞的状态从抗肿瘤状态转变为免疫功能受损状态; 即衰竭的 T 细胞逐渐丧失效应功能, 表现为细胞因子产生减少, 杀伤功能低下, 趋化因子表达增多, 抑制受体, 如 PD-1、PD-L1、T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域包含蛋白 3 等高表达和持续表达。与正常胃组织相比, T 细胞耗竭是胃 TME 的一个显著特征, TME 中 T 细胞耗竭可能是胃癌免疫检查点阻断应答率低的原因。

另外, Sun 等^[41]通过筛选出的 166 533 个可涵盖整个胃癌生态系统的细胞图谱, 利用 scRNA-seq

描述了 T 细胞耗竭的另一种途径,胃癌中起源于组织驻留记忆群体的 CD8⁺ T 细胞通过 Tc17 细胞向耗竭群体定向流动,表明组织驻留的 CD8⁺ T 细胞可以在 TME 中分化为 Tc17 细胞,随后产生耗竭的表型,即 Tc 来源的耗竭 T 细胞;且差异基因分析表明,Tc 来源的耗竭 T 细胞高表达角蛋白 KRT86。

上文所述 IL-17+Tc 细胞的下游机制,趋化因子 CXCL12-CXCR4 轴作为其中关键要素,进一步了解肿瘤微环境中的 CXCL12-CXCR4 趋化素轴将有助于在联合免疫治疗中更有效地靶向这一途径。Steele 等^[42]的研究证明了在肿瘤细胞的影响下,肿瘤相关淋巴管内皮细胞会产生趋化因子 CXCL12,T 细胞表面的受体 CXCR4 结合并识别 CXCL12 后,随淋巴管离开肿瘤内部,排出后封存在肿瘤的周围;淋巴管介导的效应 CD8⁺ T 细胞的外排,限制了具有广泛功能的 T 细胞在 TME 中的积累,而阻断 CXCL12-CXCR4 信号通路,就可以将 T 细胞留在肿瘤内。除此之外,越来越多的证据表明,CXCL12 和 CXCR4 在不同类型的癌症中可能在器官特异性转移中发挥关键作用^[43],研究证实骨髓、肝脏和肺中较高水平的 CXCL12 可能会吸引肿瘤细胞,这为这些部位为什么是许多肿瘤类型最常见的远处转移部位提供了一个假说。

5 IL-17 促进肿瘤血管生成

肿瘤的生长和转移高度依赖于新生血管生成,血管生成是肿瘤生长过程中的限速步骤。近年来,肿瘤血管生成研究得到飞速发展,抗血管生成已成为肿瘤治疗中的重要选择。如现已进入临床应用的单克隆抗体药物,贝伐单抗(Bevacizumab)及小分子靶向药物 TKI 等,其机制多为抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)或阻断 VEGF-R 胞内信号途径;然而,与其他抗癌药物类似,抗血管生成药物也会面临获得性耐药的问题。越来越多的证据表明,对抗 VEGF 治疗的抵抗可能部分是由于 IL-17 促进了支持伤口愈合相关机制的多个途径^[44]。既往研究证明,结直肠癌中 IL-17A 的高表达与 VEGF 的高表达和肿瘤血管密度的增加相关^[11];肿瘤浸润的 $\gamma\delta$ T 细胞产生的 IL-17 通过诱导血管生成促进肿瘤进展^[45];IL-17 通过刺激非小细胞肺癌

中肿瘤细胞 VEGF 的产生而促进血管生成^[46]。IL-17 不仅通过刺激血管内皮细胞迁移促进血管生成,还能诱导多种促血管生成因子的表达,导致血管微环境中血管生成激活物和抑制物之间的失衡^[47]。IL-17 通过诱导肿瘤细胞分泌 CXCL12,CXCL12-CXCR4 与胃癌细胞的结合诱导 Wnt/ β -catenin 途径,VEGFA 作为 β -catenin 信号通路的直接下游靶基因,诱导 TME 中基质细胞释放 MMP-2 和 MMP-9 以及尿激酶纤溶酶原激活物,从而降解微血管周围基底膜,刺激内皮细胞趋化和毛细血管通道的形成,以调控肿瘤血管生成^[14,18,48]。同样,IL-17 介导的 MDSCs 在肿瘤微环境中的募集,通过产生高水平的 MMP-9 和直接与肿瘤内皮细胞结合促进肿瘤血管生成^[49]。除此之外,研究表明,IL-17 诱导肿瘤细胞产生 IL-6,依赖 STAT3 信号通路,促进血管生成基因的上调^[15]。因此,进一步研究 IL-17 与肿瘤血管生成的内在联系,可为联合抗 VEGF 和抗 IL-17 治疗,改善胃癌患者预后提供新方向。

6 IL-17 诱导胃癌患者肿瘤微环境中细胞的上皮-间充质转化

EMT 是细胞从上皮形态向间充质形态转化的过程,在胚胎发生和组织修复中发挥关键作用^[50]。EMT 是一个与癌症转移密切相关的重要过程,它增加了包括胃癌在内的不同肿瘤类型的转移和侵袭可能。研究表明,IL-17 诱导静止胃癌干细胞获得上皮细胞向间充质转化的特征,Tc 细胞表达 IL-17,诱导产生 CXCL12,TME 中高表达的 CXCL12 与肿瘤细胞上的 CXCR4 和(或)CXCR7 结合后,通过 Rho-ROCK 途径,激活后分解细胞间的紧密连接,参与 TGF- β 1、HGF、BMP1 和 PDGFB 诱导上皮细胞向间充质细胞的转变,从而改变细胞间黏附分子;此外,由 IL-17 介导产生的耗竭 T 细胞高表达 CXCL13^[51]。在 Biswas 等^[43]的研究中,利用特异性蛋白激酶抑制剂,证实 CXCL13 通过 RANKL- Src 轴刺激乳腺癌细胞 EMT。同时,IL-17 可与肿瘤相关中性粒细胞协同作用,刺激 IL-17a/JAK2/STAT3 通路,诱导胃癌细胞迁移、侵袭和 EMT^[52]。Zhang 等^[14]通过小鼠实验发现,在前列腺癌细胞中,IL-17 诱导癌细胞中的 MMP-7 表达裂解 E-cadherin,破坏 E-cadherin/ β -catenin 复

合体,然后释放 β -catenin 诱导 EMT 转录因子 Snail、Slug、Twist 和 ZEB-1, 导致间充质标志物(vimentin 和 N-cadherin)表达增加,上皮标志物(E-cadherin、claudin 和 ZO-1)表达降低,使肿瘤细胞获得易于侵袭和转移的特性。在 EMT 过程中,癌细胞的凋亡受到抑制,这有助于癌症干细胞的诱导,刺激血管生成,并增强肿瘤微环境中的免疫抑制。

7 总结与展望

综上所述,随着人们对炎症免疫和 TME 在肿瘤研究中作用认识程度的不断提高,IL-17 家族不仅仅是一种促炎细胞因子。本文回顾了 IL-17 家族作为促肿瘤细胞因子,特别是 IL-17A 参与在胃癌细胞增殖、免疫抑制、血管生成、侵袭转移和肿瘤耐药中的作用,强调了靶向 IL-17+细胞和相关信号通路作为治疗胃癌的一种治疗策略的可能性。

Tc17 细胞作为 IL-17 主要产生细胞之一,在胃癌中高度富集,其水平与胃癌患者预后呈负相关,可作为患者选择进一步治疗方法的指示因素;逆转 TME 中 IL-17 介导的 T 细胞耗竭治疗对于胃癌治疗具有重要意义。然而,目前与 IL-17 及其相关细胞、逆转 T 细胞耗竭相关的治疗方案和临床应用尚缺乏可靠的数据支持,仍需要进一步探索。

参考文献:

[1] Cao W,Chen HD,Yu YW,et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl),2021,134(7):783-791.

[2] Fuchs CS,Doi T,Jang RW,et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial [J]. JAMA Oncol,2018,4(5):e180013.

[3] Ma M,Huang W,Kong D. IL-17 inhibits the accumulation of myeloid-derived suppressor cells in breast cancer via activating STAT3 [J]. Int Immunopharmacol,2018,59:148-156.

[4] Song X,Wei C,Li X. The potential role and status of IL-17 family cytokines in breast cancer [J]. Int Immunopharmacol,2021,95:107544.

[5] Tan Z,Xue H,Sun Y,et al. The role of tumor inflammatory microenvironment in lung cancer[J]. Front Pharmacol,2021,12:688625.

[6] Bao Z,Lu G,Cui D,et al. IL-17A-producing T cells are associated with the progression of lung adenocarcinoma[J]. Oncol Rep,2016,36(2):641-650.

[7] Ritzmann F,Lunding LP,Bals R,et al. IL-17 cytokines and chronic lung diseases[J]. Cells,2022,11(14):2132.

[8] Bastid J,Dejou C,Docquier A,et al. The emerging role of the IL-17B/IL-17RB pathway in cancer [J]. Front Immunol,2020,11:718.

[9] Iida T,Iwahashi M,Katsuda M,et al. Tumor-infiltrating CD4+ Th17 cells produce IL-17 in tumor microenvironment and promote tumor progression in human gastric cancer[J]. Oncol Rep,2011,25(5):1271-1277.

[10] Yamada Y,Saito H,Ikeguchi M. Prevalence and clinical relevance of Th17 cells in patients with gastric cancer[J]. J Surg Res,2012,178(2):685-691.

[11] Liu J,Duan Y,Cheng X,et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma [J]. Biochem Biophys Res Commun,2011,407(2):348-354.

[12] Razi S,Baradaran Noveiry B,Keshavarz-Fathi M,et al. IL-17 and colorectal cancer: from carcinogenesis to treatment[J]. Cytokine,2019,116:7-12.

[13] Zhang Q,Liu S,Ge D,et al. Targeting Th17-IL-17 pathway in prevention of micro-invasive prostate cancer in a mouse model[J]. Prostate,2017,77(8):888-899.

[14] Zhang Q,Liu S,Parajuli KR,et al. Interleukin-17 promotes prostate cancer via MMP7-induced epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Oncogene,2017,36(5):687-699.

[15] Wang L,Yi T,Kortylewski M,et al. IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signaling pathway [J]. J Exp Med,2009,206(7):1457-1464.

[16] McGeachy MJ,Cua DJ,Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease [J]. Immunity,2019,50(4):892-906.

[17] Saito H,Yamada Y,Takaya S,et al. Clinical relevance of the number of interleukin-17-producing CD8+ T cells in patients with gastric cancer [J]. Surg Today,2015,45(11):1429-1435.

[18] Meng W,Xue S,Chen Y. The role of CXCL12 in tumor microenvironment[J]. Gene,2018,641:105-110.

[19] He D,Li H,Yusuf N,et al. IL-17 promotes tumor development through the induction of tumor promoting microenvi-

- ronments at tumor sites and myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Immunol*,2010,184(5):2281–2288.
- [20] Dewayani A,Fauzia KA,Alfaray RI,et al. The roles of IL-17,IL-21,and IL-23 in the *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal inflammation; a review[J]. *Toxins (Basel)*, 2021,13(5):315.
- [21] Bagheri N,Azadegan-Dehkordi F,Shirzad H,et al. The biological functions of IL-17 in different clinical expressions of *Helicobacter pylori*-infection[J]. *Microb Pathog*,2015,81:33–38.
- [22] Sebkova L,Pellicanò A,Monteleone G,et al. Extracellular signal-regulated protein kinase mediates Interleukin 17 (IL-17)-induced IL-8 secretion in *helicobacter pylori*-infected human gastric epithelial cells[J]. *Infection and Immunity*,2014,82:2158–2158.
- [23] Zhou Y,Toh ML,Zrioual S,et al. IL-17A versus IL-17F induced intracellular signal transduction pathways and modulation by IL-17RA and IL-17RC RNA interference in AGS gastric adenocarcinoma cells[J]. *Cytokine*,2007,38(3):157–164.
- [24] Kang JH,Park S,Rho J,et al. IL-17A promotes *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis via interactions with IL-17RC[J]. *Gastric Cancer*,2023,26(1):82–94.
- [25] 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):165–176.
- [26] Jiang YX,Yang SW,Li PA,et al. The promotion of the transformation of quiescent gastric cancer stem cells by IL-17 and the underlying mechanisms[J]. *Oncogene*,2017,36(9):1256–1264.
- [27] Bie Q,Sun C,Gong A,et al. Non-tumor tissue derived Interleukin-17B activates IL-17RB/AKT/beta-catenin pathway to enhance the stemness of gastric cancer[J]. *Sci Rep*,2016,6:25447.
- [28] Zhao J,Chen X,Herjan T,et al. The role of interleukin-17 in tumor development and progression [J]. *J Exp Med*,2020,217(1):e20190297.
- [29] Daniel SK,Seo YD,Pillarisetty VG. Pillarisetty. The CX-CL12-CXCR4/CXCR7 axis as a mechanism of immune resistance in gastrointestinal malignancies[J]. *Semin Cancer Biol*,2020,65:176–188.
- [30] Wang Y,Wu H,Wu X,et al. Interleukin 17A promotes gastric cancer invasiveness via NF- κ B mediated matrix metalloproteinases 2 and 9 expression [J]. *PLoS One*,2014,9(6):e96678.
- [31] Nagaoka K,Shirai M,Taniguchi K,et al. Deep immunophenotyping at the single-cell level identifies a combination of anti-IL-17 and checkpoint blockade as an effective treatment in a preclinical model of data-guided personalized immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*,2020,8(2):e001358.
- [32] Zhuang Y,Peng LS,Zhao YL,et al. CD8 (+) T cells that produce Interleukin-17 regulate myeloid-derived suppressor cells and are associated with survival time of patients with gastric cancer[J]. *Gastroenterology*,2012,143(4):951–962.e8.
- [33] Yang L,Huang J,Ren X,et al. Abrogation of TGF β signaling in mammary carcinomas recruits Gr-1 +CD11b + myeloid cells that promote metastasis [J]. *Cancer Cell*,2008,13(1):23–35.
- [34] Hao Z,Li R,Wang Y,et al. Landscape of myeloid-derived suppressor cell in tumor immunotherapy[J]. *Biomark Res*,2021,9(1):77.
- [35] Kong X,Sun R,Chen Y,et al. $\gamma\delta$ T cells drive myeloid-derived suppressor cell-mediated CD8+ T cell exhaustion in hepatitis B virus-induced immunotolerance[J]. *J Immunol*,2014,193(4):1645–1653.
- [36] Tao J,Han D,Gao S,et al. CD8 (+) T cells exhaustion induced by myeloid-derived suppressor cells in myelodysplastic syndromes patients might be through TIM3/Gal-9 pathway[J]. *J Cell Mol Med*,2020,24(1):1046–1058.
- [37] Kim BS,Kuen DS,Koh CH,et al. Type 17 immunity promotes the exhaustion of CD8(+) T cells in cancer[J]. *J Immunother Cancer*,2021,9(6):e002603.
- [38] Chen JG,Xia JC,Liang XT,et al. Intratumoral expression of IL-17 and its prognostic role in gastric adenocarcinoma patients[J]. *Int J Biol Sci*,2011,7(1):53–60.
- [39] Blank CU,Haining WN,Held W,et al. Defining ‘T cell exhaustion’[J]. *Nat Rev Immunol*,2019,19(11):665–674.
- [40] Wherry EJ,Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion[J]. *Nat Rev Immunol*,2015,15(8):486–499.
- [41] Sun K,Xu R,Ma F,et al. scRNA-seq of gastric tumor shows complex intercellular interaction with an alternative T cell exhaustion trajectory[J]. *Nat Commun*,2022,13(1):4943.
- [42] Steele MM,Jaiswal A,Delclaux I,et al. T cell egress via lymphatic vessels is tuned by antigen encounter and limits tumor control[J]. *Nat Immunol*,2023,24(4):664–675.
- [43] Biswas S,Sengupta S,Roy Chowdhury S,et al. CXCL13-

- CXCR5 co-expression regulates epithelial to mesenchymal transition of breast cancer cells during lymph node metastasis[J]. Breast Cancer Res Treat,2014,143(2):265-276.
- [44] Chung AS,Wu X,Zhuang G,et al. An interleukin-17-mediated paracrine network promotes tumor resistance to anti-angiogenic therapy[J]. Nat Med,2013,19(9):1114-1123.
- [45] Wakita D,Sumida K,Iwakura Y,et al. Tumor-infiltrating IL-17-producing gammadelta T cells support the progression of tumor by promoting angiogenesis [J]. Eur J Immunol,2010,40(7):1927-1937.
- [46] Pan B,Shen J,Cao J,et al. Author correction: Interleukin-17 promotes angiogenesis by stimulating VEGF production of cancer cells via the STAT3/GIV signaling pathway in non-small-cell lung cancer[J]. Sci Rep,2020,10(1):8808.
- [47] Wu X,Yang T,Liu X,et al. IL-17 promotes tumor angiogenesis through Stat3 pathway mediated upregulation of VEGF in gastric cancer[J]. Tumour Biol,2016,37(4):5493-5501.
- [48] Easwaran V, Lee SH, Inge L, et al. β -Catenin regulates vascular endothelial growth factor expression in colon cancer[J]. Cancer Res,2003,63(12):3145-3153.
- [49] Han EC, Lee J, Ryu SW, et al. Tumor-conditioned Gr-1(+) CD11b (+) myeloid cells induce angiogenesis through the synergistic action of CCL2 and CXCL16 in vitro [J]. Biochem Biophys Res Commun,2014,443(4):1218-1225.
- [50] Wang G, Xu D, Zhang Z et al. The pan-cancer landscape of crosstalk between epithelial-mesenchymal transition and immune evasion relevant to prognosis and immunotherapy response[J]. NPJ Precis Oncol,2021,5(1):56.
- [51] Sathe A, Grimes SM, Lau BT, et al. Single-cell genomic characterization reveals the cellular reprogramming of the gastric tumor microenvironment [J]. Clin Cancer Res,2020,26(11):2640-2653.
- [52] Li S, Cong X, Gao H, et al. Correction to: Tumor-associated neutrophils induce EMT by IL-17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells [J]. J Exp Clin Cancer Res,2019,38(1):177.

关于假冒《肿瘤学杂志》编辑进行诈骗的声明

近期作者反馈告知:有个人或机构通过电子邮件和微信冒用《肿瘤学杂志》编辑身份,谎称需对在线文章进行数据抽查,作者的文章将有可能成为被抽查的对象,让作者尽快添加工作人员为微信好友,以此来进行诈骗活动。本刊对以上行为保留追究其法律责任的权利,并在此郑重声明:

(1)《肿瘤学杂志》不会以私人名义给作者发邮件、短信或者微信,所有主动添加作者微信的信息均属诈骗。

(2)本刊编辑部的电话是:0571-88122280 /88122281,请广大作者提高警惕,如发现冒用本刊名义非法征稿、以缴纳审稿费或版面费等理由进行钱财诈骗等行为,请及时先与本刊联系,或拨打报警电话及时举报,注意甄别,谨防上当!

(3)《肿瘤学杂志》采编系统的作者中心是投稿的唯一路径,仅在本刊官方网站(<http://www.chinaoncology.cn>)设有登录入口。本刊不接受其他方式的投稿,如打印稿投稿、E-mail 信箱投稿、QQ 投稿等,若以这些方式接收投稿均为假冒。

(4)所有投稿均需经过严格的同行评议、编辑加工后方可发表,本刊不存在所谓的“编辑部内部征稿”。如果有人以“编辑部内部人员”名义帮助作者发稿,并要求版面费汇至个人账户的,均为假冒。

(5)本刊的录用稿通知、版面费收取及其他通知邮件等,均通过《肿瘤学杂志》官方邮箱(zlxzz04@126.com)发出。如遇疑惑或不明事宜,请致电编辑部咨询或登录本刊采编系统给编辑留言。