

综述

白细胞介素-11 对肿瘤促进作用的研究进展

潘德燊^{1,2}, 李 登¹, 邵 怡¹

1. 上海交通大学附属第一人民医院泌尿外科, 上海 200080; 2. 上海交通大学附属第一人民医院临床医学院, 上海 200080

[摘要] 据最新数据统计, 中国肿瘤总体发病率和死亡率与历史数据相比呈现上升趋势。深入了解肿瘤发生发展的分子机制对制定未来治疗策略十分重要。白细胞介素-11 (interleukin-11, IL-11) 是细胞因子中的一员, 传统上被认为具有促进巨核细胞成熟和调节免疫活性的功能; 但近年来, IL-11 对肿瘤的促进作用逐渐被人们所发现。该文主要阐述 IL-11 受到转化生长因子-β/Smad 蛋白 (transforming growth factor-β/drosophila mothers against decapentaplegic protein, TGF-β/Smad) 通路的调控, 并可能通过 Janus 激酶 / 信号转导转录激活因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 通路和磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 通路等信号转导途径在肿瘤发生发展、耐药、转移及肿瘤微环境中的作用, 探讨干扰 IL-11 信号转导用于治疗肿瘤的应用前景。

[关键词] 白细胞介素-11; 肿瘤微环境; TGF-β/Smad 通路; JAK/STAT 通路; PI3K/AKT 通路

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.04.023 **[中图分类号]** R73 **[文献标志码]** A

Research progress on the promoting effect of interleukin-11 on tumors

PAN De-shen^{1,2}, LI Deng¹, SHAO Yi¹

1. Department of Urology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China; 2. School of Clinical Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

[Abstract] According to the latest statistics, the overall morbidity and mortality of cancer in China still show an upward trend compared with historical data. An in-depth understanding of the molecular mechanisms of tumorigenesis and development is important to formulate future treatment strategies. Interleukin 11 (IL-11) is a member of cytokines that traditionally promote megakaryocyte maturation and regulate immune activity. In recent years, the promoting effect of IL-11 on tumor has been gradually discovered. This review mainly expounds that IL-11 is regulated by transforming growth factor-β/drosophila mothers against decapentaplegic protein (TGF-β/Smad) pathway, and may play a role in tumorigenesis, drug resistance, metastasis and tumor microenvironment through signal transduction pathways such as Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) pathway and phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) pathway, and explores the application prospect of interfering IL-11 signal transduction in tumor therapy.

[Key words] interleukin-11 (IL-11); tumor microenvironment; TGF-β/Smad pathway; JAK/STAT pathway; PI3K/AKT pathway

恶性肿瘤是危害人类健康的重要疾病之一。据统计, 2018 年全世界范围内约有 1 810 万恶性肿瘤新发病例和 960 万恶性肿瘤死亡病例^[1]。在我国, 2015 年新发恶性肿瘤病例约 392.9 万, 发病率为 285.83/10 万, 恶性肿瘤死亡病例约 233.8 万, 死亡率为 170.05/10 万, 与历史数据相比, 总体发病率和死亡率呈现上升趋势, 癌症防治形势严峻^[2]。

在肿瘤的发生发展过程中, 细胞因子充当重要的信息传递者。作为细胞因子中的一员, 白细胞介

素-11 (interleukin-11, IL-11) 传统上被认为是一种抗炎因子, 然而有研究^[3]表明它也能表现出促炎特性, 在肿瘤的发展中起到重要的作用。肿瘤微环境 (tumor microenvironment) 由肿瘤细胞和肿瘤间质组成, 间质包括细胞外基质和肿瘤相关细胞如巨噬细胞、中性粒细胞、成纤维细胞等。最近研究表明, IL-11 也能在肿瘤微环境中发挥重要的作用。本文主要就 IL-11 在肿瘤及其微环境中的作用及分子机制进行综述, 并探讨 IL-11 在肿瘤的治疗和预后中的价值。

[作者简介] 潘德燊 (1998—), 男, 本科生; 电子信箱: aijiong@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 邵 怡, 电子信箱: drshaoyi@163.com。

[Corresponding Author] SHAO Yi, E-mail: drshaoyi@163.com.



1 IL-11 的来源及功能

IL-11最早于1990年从灵长类动物基质细胞系PU-34的培养上清液中分离得到^[4]。后续的研究^[5]发现,人IL-11基因序列位于染色体19q13.3-19q13.4带上,其长度为7 000 bp,由5个外显子和4个内含子组成。IL-11被认为有利于促进巨核细胞的成熟^[4],临幊上用于治疗血小板减少症。此外,IL-11还具有免疫调节活性^[6],可以通过抑制核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)向细胞核的转运,从而减少单核细胞和巨噬细胞中促炎因子如IL-1β、IL-12、IL-6和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)的产生,以及调节活化的CD4⁺T细胞产生细胞因子的能力,上调IL-4和IL-19,下调γ-干扰素(interferon γ, IFN-γ)和IL-12,最终发挥抑制炎症反应的作用。IL-11是IL-6细胞因子家族中的一员,该家族的共同特征是它们的受体均含有跨膜糖蛋白β受体亚基gp130,而这些细胞因子的不同生理性则由α受体亚基决定。人IL-11受体α(interleukin-11 receptor α, IL-11Rα)定位于染色体9p13,其长度为10 000 bp,含有13个外显子^[7]。IL-11结合IL-11Rα及gp130后启动信号转导,在不同部位发挥不同功能。最近研究^[8]表明,IL-11也可激活不表达IL-11Rα的细胞,其机制为金属蛋白酶ADAM10(a disintegrin and metalloproteinase domain 10)切割IL-11Rα,释放可溶性IL-11R(soluble interleukin-11 receptor, sIL-11R),即IL-11R胞外域,与配体结合后,形成IL-11/sIL-11R复合物,继而激活表达gp130受体的细胞,发挥功能。

2 IL-11 在肿瘤中的作用

IL-11在肿瘤的发生发展中发挥着重要的作用。任丽等^[9]检测乳腺癌患者的外周血样本和肿瘤组织后发现,发生骨转移的患者与无骨转移的患者相比,其IL-11的表达水平更高,生存时间更短;表明高表达IL-11的乳腺癌可能更容易发生骨转移。Pan等^[10]检测了193名肾透明细胞癌患者的肿瘤样本中IL-11的表达水平,发现IL-11表达与患者的复发风险呈正相关,与患者的生存率呈负相关,提示IL-11具有促进肿瘤进展的作用。研究表明IL-11受到转化生长因子-β/Smad蛋白(transforming growth factor-β/drosophila mothers against decapentaplegic protein, TGF-β/Smad)通路的调控,并通过多种通路,包括Janus激酶/信号转导转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)通路、

磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)通路等促进恶性肿瘤的增殖、侵袭和转移。

2.1 TGF-β/Smad通路

IL-11在肿瘤形成中受到TGF-β/Smad通路的调控(图1)。Kang等^[11]选用人类乳腺癌细胞系MDA-MB-231中具有高转移活性的细胞亚群进行研究,发现IL-11在该细胞系中高表达,且在添加TGF-β后,表达水平进一步提高。其机制为TGF-β通过促进Smad2/3和Smad4与IL-11启动子结合,促进IL-11的转录;抑制Smad4的表达后,TGF-β对IL-11的诱导作用几乎完全被抑制^[12]。IL-11响应TGF-β后其mRNA显著增加,并且这种作用可以被Smad7和TGF-β受体抑制剂SB431542所阻止^[13]。Smad7作为一种抑制蛋白,可以与TGF-β受体结合,抑制TGF-β/Smad信号的细胞内转导。此外,Zhang等^[14]发现转录因子Runx2(runt-related transcription factor 2)可以与Smad形成Runx2-Smad复合物增强TGF-β对IL-11的诱导作用,在晚期前列腺癌细胞中增加IL-11基因的表达,促进癌症相关的溶骨性骨病。在肝细胞癌中,TGF-β还可激活长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)-ATB,后者竞争性结合miR-200家族上调ZEB1(zinc finger E-box-binding protein 1)和ZEB2,诱导EMT和侵袭;lncRNA-ATB还可结合IL-11 mRNA增加后者的稳定性,从而促进IL-11的表达增加,诱发STAT3信号转导促进肿瘤细胞的远处转移^[15]。

2.2 JAK/STAT通路

人们在结肠癌、胃癌、子宫内膜癌中均发现IL-11可通过激活JAK/STAT3信号转导途径促进肿瘤的发生发展。IL-11促进肿瘤进展的作用被认为与IL-6/JAK/STAT3信号转导途径相似。STAT3通过下游信号发挥促上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、促血管生成、促细胞增殖和逃避细胞凋亡的功能^[3]。近来的研究表明,在人类胃肠道癌症中IL-11与STAT3活化水平的升高有更强的相关性。Putoczki等^[16]使用氧化偶氮甲烷和葡聚糖硫酸钠诱导小鼠结肠炎相关结直肠癌模型,实验结果发现,与野生型小鼠相比,IL-6缺陷型小鼠发生结肠腺瘤的频率较低,而IL-11缺陷型小鼠、IL-6与IL-11均缺陷型小鼠几乎没有结肠肿瘤发生。他们还进一步使用表达gp130(Y757F)的纯合gp130^{FF}突变小鼠进行实验;gp130(Y757F)不能与gp130的负调节因子——细胞因子信号抑制物3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)相互



作用，导致 IL-6 家族介导的 STAT3 活化增强。在 *gp130^{EF}* 突变小鼠中，通过敲除 *IL-11Ra1* 抑制 IL-11 的信号转导，并诱导结肠炎相关结直肠癌模型，结果发现 STAT3 的活化减少，肿瘤细胞的增殖生长和侵袭能力受到抑制。此外，Wu 等^[17]发现高迁移率族蛋白 A2 (high-mobility gene group A2, HMGA2) 可以作为转录激活因子，结合纤维连接蛋白 1 (fibronectin 1, FN1) 基因的启动子和 *IL-11* 的启动子，促进 *FN1* 基因和 *IL-11* 基因的转录，后者通过使 STAT3 磷酸化，促进 EMT 和结直肠癌转移 (图 1)。Buzzelli 等^[18] 使用胃上皮细胞过表达 IL-11 (K19-IL11^{Tg}) 的转基因小鼠模型，发现 IL-11 可以促进 STAT3 过度活化并促进胃癌前病变，包括胃体的炎症、萎缩、肠上皮化生和上皮增生的发生。另外一项研究^[19]发现，*IL-11* mRNA 和活化的 STAT3 在幽门螺杆菌感染的胃炎中显著增加，提示 IL-11 的表达及 STAT3 的活化可能是幽门螺杆菌相关胃癌发生的潜在机制。在子宫内膜上皮癌细胞株 Ishikawa 和 HEC1A 中，IL-11Ra 抗体可以显著降低细胞的增殖和侵袭活性^[20]。

另有一项研究揭示了 IL-11 在缺氧环境中促进肿瘤发展的不同机制。Onnis 等^[21]研究发现，缺氧可诱导 *IL-11* mRNA 和蛋白质表达，其表达受到肿瘤抑制基因的调节并且至少部分依赖于缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)。HIF-1 和激活蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 形成转录复合物，可介导 *IL-11* 启动子的转录激活。低氧条件下诱导表达的 IL-11 通过自分泌方式作用于肿瘤细胞，引发 p38 和 STAT1 活化，导致肿瘤发生与发展 (图 1)；而抑制 IL-11 的表达可显著消减缺氧对肿瘤细胞非贴附性生长的促进作用，并抑制异种移植模型中的肿瘤生长。然而，传统观点认为 STAT1 和 STAT3 分别具有抗癌和致癌活性。如在非小细胞肺癌的研究^[22-23]中，IL-27 和抑瘤素 M (oncostatin-M, OSM) 均通过活化 STAT1 来抵消甚至逆转与肿瘤细胞增殖、转移和血管生成相关的 STAT3 活化。因此在缺氧环境中，IL-11 所介导的促癌作用有待进一步的研究。

除了与肿瘤的发生发展相关以外，Zhou 等^[24]发现，IL-11 介导的 JAK/STAT 通路在肿瘤耐药形成中也发挥着重要的作用。在对卵巢癌使用抗肿瘤药铂剂进行化学治疗 (化疗) 的过程中，治疗失败常由铂耐药引起；而肿瘤耐药性的产生机制与铂剂诱导肿瘤细胞 DNA 损伤，产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 有关，后者通过促进 FOS 相关抗原 -1 (FOS-related antigen 1, FRA1) 表达，促进肿瘤细胞以自分泌方式分泌 IL-11，激活 JAK2/STAT5 通路 (图 1)。IL-11 的中和抗体可以抑制 JAK2/

STAT5 通路，改善肿瘤对铂类药物的耐药性。这为进一步了解 IL-11 的功能以及为耐药性肿瘤的治疗提供思路。

2.3 PI3K/AKT 通路

PI3K/AKT 通路抗细胞凋亡和促增殖作用已在多发性骨髓瘤的细胞模型中得到充分证实^[25]。有研究^[26-27]表明，IL-11 可以通过 PI3K/AKT 途径促进肿瘤进展和转移。Nakayama 等^[27]发现重组人 IL-11 (recombinant human interleukin-11, rhIL-11) 通过激活 PI3K/AKT 途径促进人胃癌细胞系 SCH 的迁移，PI3K 抑制剂 wortmannin 可降低 rhIL-11 对趋化性运动和侵袭性活性的促进作用。在甲状腺未分化癌中，缺氧通过激活 HIF-1 α 促进 IL-11 表达，后者激活 PI3K/AKT/糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 途径诱导甲状腺未分化癌细胞的 EMT，促进肿瘤细胞的侵袭与转移 (图 1)；而敲低 HIF-1 α 或 *IL-11*，或使用 PI3K/AKT 抑制剂处理肿瘤细胞后，EMT 现象以及肿瘤细胞侵袭转移的能力均下降^[28]。

2.4 其他机制

LncRNA 在肿瘤的发生、增殖与转移中发挥重要作用。Chen 等^[29]发现，与正常邻近组织相比，膀胱癌组织中 lncRNA-DANCR 表达上升；与无淋巴结转移肿瘤相比，发生淋巴结转移的肿瘤 lncRNA-DANCR 表达水平更高。进一步的研究表明，lncRNA-DANCR 能与富含亮氨酸的三角状五肽重复结构蛋白 (leucine-rich pentatricopeptide repeat containing, LRPPRC) 发生相互作用，调节后者稳定细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, CCND1)、纤溶酶原激活剂尿激酶 (plasminogen activator urokinase, PLAU) 和 *IL-11* 的 mRNA，从而使 IL-11 表达水平升高，并通过自分泌方式作用于肿瘤，通过 JAK2/STAT3 途径，促进膀胱癌的增殖与转移 (图 1)。而在胆囊癌患者中，lncRNA-HEGBC 在胆囊癌组织中表达上升，并与患者的不良预后相关；进一步研究表明，lncRNA-HEGBC 定位于细胞核，与 *IL-11* 启动子结合促进其转录，后者使 STAT3 磷酸化，磷酸化的 STAT3 易位至细胞核，与 lncRNA-HEGBC 启动子结合促进其表达，从而形成正反馈通路，放大了正反馈环路中分子的表达以及 STAT3 介导的胆囊癌的发生和转移^[30] (图 1)。

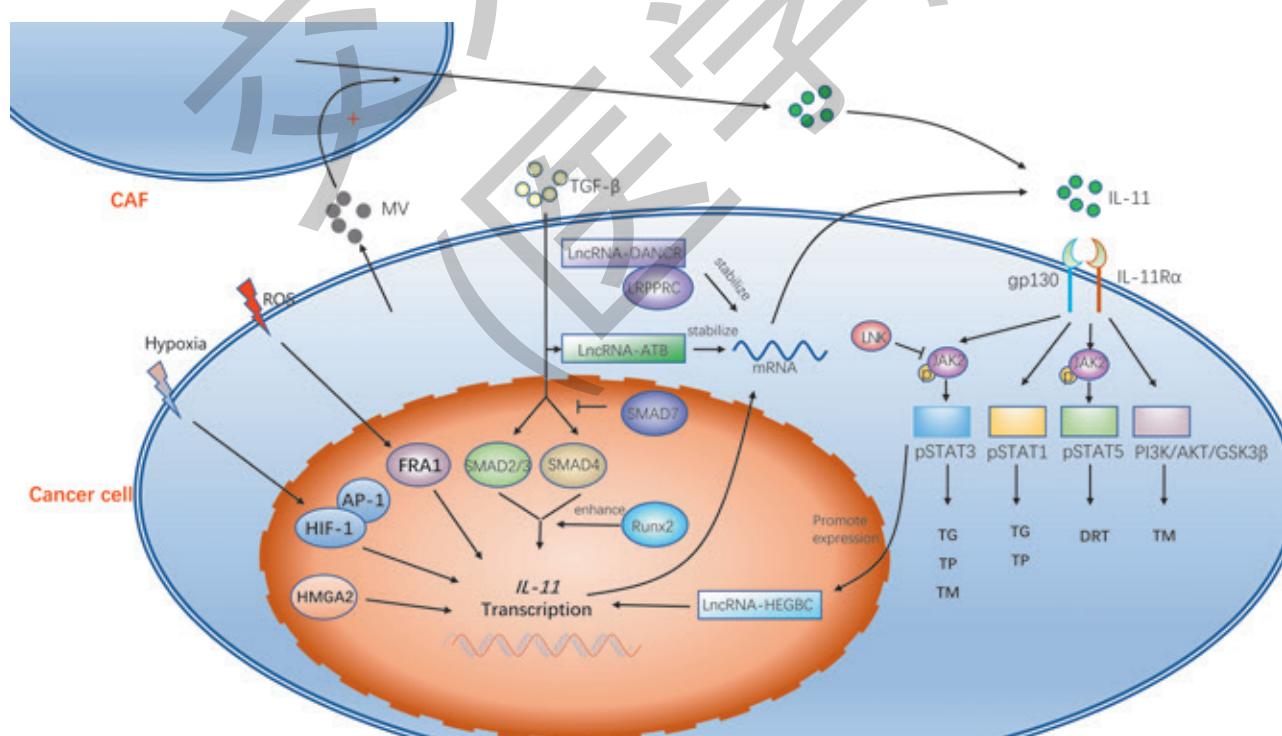
有研究^[31-32]表明，肿瘤对放射治疗 (放疗)、化疗的抵抗可能和 IL-11 的表达有关。Louria-Hayon 等^[31]发现，当造血干细胞和祖细胞 (hematopoietic stem and progenitor cell, HSPC) 发生衔接蛋白 LNK 缺陷时，比野生型 HSPC 更能抵抗辐射的伤害作用，并且这种抗辐射作用是白血病

发生的基础。LNK 蛋白可能通过其 SH2 结构域与 JAK2 和 Src 同源域酪氨酸磷酸酶 2 (Src homology domain tyrosine phosphatase 2, SHP2) 上的相关酪氨酸磷酸化位点结合, 抑制 IL-11 诱导的 JAK2/STAT3 和 SHP2/ 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路活化, 抑制辐射相关的 B 细胞恶性肿瘤的发展 (图 1)。当使用 IL-11 抗体注射 LNK 缺陷型小鼠后, 与不注射 IL-11 抗体的对照组相比, 其体内 LNK 缺陷型 HSPC 的抗辐射能力受到抑制^[31]。另一项研究表明, IL-11 的高表达促进了乳腺癌细胞对内分泌治疗的抵抗。miR-30c 能负性调节肌动蛋白结合蛋白 TWF1 (twinfilin actin binding protein 1), 后者可上调 *IL-11* 的 mRNA 和蛋白质水平的表达, 因此 miR-30c 最终使得 IL-11 低表达, 增加乳腺癌对化疗的敏感性; 然而 TWF1 调节 IL-11 的具体机制还有待阐明^[32]。

3 IL-11 在肿瘤微环境中的作用

肿瘤微环境对于肿瘤生长的重要性逐渐被人们所重视。IL-11 不仅在肿瘤细胞中以自分泌的方式发挥作用, 还在肿瘤基质细胞和肿瘤细胞之间充当重要的媒介。在结直肠癌中, 人们发现 TGF-β 刺激肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 分泌 IL-11 引发肿瘤

细胞中的 gp130/STAT3 信号转导, 并最终促进肿瘤的转移^[33]。Wang 等^[34]也发现了类似的结果: 当 CAF 与胃癌细胞共培养后, IL-11 在 CAF 和胃癌细胞中的蛋白表达量均增加, 同时促进胃癌细胞的侵袭转移; 当 IL-11 抗体加入共培养系统后, 这种作用被显著抑制。此外, 在胃癌患者中 CAF 过量分泌的 IL-11 也通过 JAK2/STAT3 通路促进胃癌细胞的耐药^[35]。另一篇文章阐述了 IL-11 促进肿瘤转移的不同机制。研究^[36]表明, 表达 gp130 (Y757F) 的纯合 *gp130^{FF}* 突变小鼠和野生型小鼠相比, 胃癌的黏膜下侵袭增加, IL-11 的表达也同时增加, 其机制可能是由 IL-11 水平升高而激发的基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase, MMP-9) 和 MMP-13 表达上升, 导致细胞外基质降解, 基质完整性受损, 上皮细胞更易于侵袭黏膜下层和血管。其中 MMP-13 的表达只限于肿瘤基质, 可见 IL-11 可以促使肿瘤基质产生 MMP, 从而促进肿瘤的侵袭转移。除了肿瘤基质释放细胞因子对肿瘤细胞发挥作用以外, 肿瘤细胞也能反过来影响肿瘤基质中信息的传递。Wysoczynski 等^[37]研究发现, 肺癌细胞可以分泌微泡 (microvesicle, MV) 并且在缺氧或者 γ 辐射时分泌增加, 这些微泡刺激 CAF 和内皮细胞分泌包含 IL-11 在内的多种促血管生成因子, 这种肿瘤微环境和肿瘤细胞的交互作用可能促进了肿瘤的发生发展 (图 1)。



Note: TG—tumorigenesis; TP—tumor proliferation; TM—tumor metastasis; DRT—drug resistance of tumor.

图 1 IL-11 促进肿瘤进展的相关通路

Fig 1 Related pathways of IL-11 promoting tumor progression



4 IL-11 在肿瘤治疗与预后中的价值

鉴于 IL-11 及其通路在肿瘤中的作用，靶向抑制 IL-11 及其下游信号通路 IL-11R α 、gp130、JAK 将成为抑制肿瘤进展的方法之一。其中靶向 gp130 可能抑制 IL-6 家族的其他细胞因子，因此抑制 IL-11 和 IL-11R α 是抑制该信号通路的最直接方法。目前已有研究^[16]表明，应用 IL-11 信号转导抑制剂 IL-11 突变蛋白 (IL-11 mutein, mIL-11) 可以降低胃癌的肿瘤负荷。此外，在新兴的嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CART-T) 中，IL-11R α 也可以作为治疗的靶点：在小鼠模型体内注射 IL-11R α -CAR $^+$ T 细胞可以使骨肉瘤肺转移消退^[38]。然而这些成果应用于人体后是否有效还需要进一步的研究。IL-11 在部分肿瘤患者的血液和肿瘤组织中显示高表达，且 IL-11 的高表达与

预后不良有关，提示 IL-11 可以作为预后不良的独立预测因子^[9-10, 39]，然而需要更多的临床样本观察来验证其应用价值。

5 结语与展望

IL-11 受到 TGF- β /Smad 通路的调控，或通过 JAK/STAT 通路、PI3K/AKT 通路等参与肿瘤及其微环境的相互作用，促进肿瘤发生、增殖与转移。对于 IL-11 及其通路的研究有利于寻找抑制肿瘤发展的靶点，为治疗肿瘤提供新思路。当然，IL-11 在肿瘤发展阶段的机制还需要更进一步的研究，以更好地了解 IL-11 在不同肿瘤中的差异及机制，为临床开发抗肿瘤药物提供依据。随着对肿瘤的了解加深，区分不同肿瘤亚型和患者亚群，可能使 IL-11 信号转导抑制剂能够更加精准和高效地治疗肿瘤。

参·考·文·献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [3] Xu DH, Zhu Z, Wakefield MR, et al. The role of IL-11 in immunity and cancer[J]. Cancer Lett, 2016, 373(2): 156-163.
- [4] Paul SR, Bennett F, Calvetti JA, et al. Molecular cloning of a cDNA encoding interleukin 11, a stromal cell-derived lymphopoietic and hematopoietic cytokine[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990, 87(19): 7512-7516.
- [5] McKinley D, Wu Q, Yang-Feng T, et al. Genomic sequence and chromosomal location of human interleukin-11 gene (IL11)[J]. Genomics, 1992, 13(3): 814-819.
- [6] Putoczki TL, Ernst M. IL-11 signaling as a therapeutic target for cancer[J]. Immunotherapy, 2015, 7(4): 441-453.
- [7] Van Leuven F, Stas L, Hilliker C, et al. Molecular cloning and characterization of the human interleukin-11 receptor α -chain gene, IL11RA, located on chromosome 9p13[J]. Genomics, 1996, 31(1): 65-70.
- [8] Lokau J, Flynn CM, Garbers C. Cleavage of the interleukin-11 receptor induces processing of its C-terminal fragments by the γ -secretase and the proteasome[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 491(2): 296-302.
- [9] 任丽, 于洋, 王霞, 等. 乳腺癌骨转移患者血清和癌组织白细胞介素 11 的表达水平与临床意义研究 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(34): 2656-2660.
- [10] Pan D, Xu L, Liu H, et al. High expression of interleukin-11 is an independent indicator of poor prognosis in clear-cell renal cell carcinoma[J]. Cancer Sci, 2015, 106(5): 592-597.
- [11] Kang Y, Siegel PM, Shu W, et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone[J]. Cancer Cell, 2003, 3(6): 537-549.
- [12] Kang Y, He W, Tulley S, et al. Breast cancer bone metastasis mediated by the Smad tumor suppressor pathway[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(39): 13909-13914.
- [13] Javelaud D, Mohammad KS, McKenna CR, et al. Stable overexpression of Smad7 in human melanoma cells impairs bone metastasis[J]. Cancer Res, 2007, 67(5): 2317-2324.
- [14] Zhang X, Wu H, Dobson JR, et al. Expression of the IL-11 gene in metastatic cells is supported by Runx2-Smad and Runx2-cJun complexes induced by TGF β 1[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(9): 2098-2108.
- [15] Yuan JH, Yang F, Wang F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell, 2014, 25(5): 666-681.
- [16] Putoczki TL, Thiem S, Loving A, et al. Interleukin-11 is the dominant IL-6 family cytokine during gastrointestinal tumorigenesis and can be targeted therapeutically[J]. Cancer Cell, 2013, 24(2): 257-271.
- [17] Wu J, Wang Y, Xu X, et al. Transcriptional activation of FN1 and IL11 by HMGA2 promotes the malignant behavior of colorectal cancer[J]. Carcinogenesis, 2016, 37(5): 511-521.
- [18] Buzzelli JN, O'connor L, Scurr M, et al. Overexpression of IL-11 promotes premalignant gastric epithelial hyperplasia in isolation from germline gp130-JAK-STAT driver mutations[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2019, 316(2): G251-G262.
- [19] Jackson CB, Judd LM, Menheniot TR, et al. Augmented gp130-mediated cytokine signalling accompanies human gastric cancer progression[J]. J Pathol, 2007, 213(2): 140-151.
- [20] Winship AL, Van Sinderen M, Donoghue J, et al. Targeting interleukin-11 receptor- α impairs human endometrial cancer cell proliferation and invasion *in vitro* and reduces tumor growth and metastasis *in vivo*[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(4): 720-730.
- [21] Onnis B, Fer N, Rapisarda A, et al. Autocrine production of IL-11 mediates tumorigenicity in hypoxic cancer cells[J]. J Clin Invest, 2013, 123(4): 1615-1629.
- [22] Kachroo P, Lee MH, Zhang L, et al. IL-27 inhibits epithelial-mesenchymal transition and angiogenic factor production in a STAT1-dominant pathway in human non-small cell lung cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2013, 32: 97.
- [23] Pan CM, Wang ML, Chiou SH, et al. Oncostatin M suppresses metastasis of lung adenocarcinoma by inhibiting SLUG expression through coordination of STATs and PIASs signalings[J]. Oncotarget, 2016, 7(37): 60395-60406.
- [24] Zhou W, Sun W, Yung MMH, et al. Autocrine activation of JAK2 by IL-11 promotes platinum drug resistance[J]. Oncogene, 2018, 37(29): 3981-3997.
- [25] Tu Y, Gardner A, Lichtenstein A. The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT kinase pathway in multiple myeloma plasma cells: roles in cytokine-dependent survival and proliferative responses[J]. Cancer Res, 2000, 60(23): 6763-6770.
- [26] Lewis VO, Devarajan E, Cardo-Vila M, et al. BMTP-11 is active in preclinical models of human osteosarcoma and a candidate targeted drug for clinical translation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(30): 8065-8070.
- [27] Nakayama T, Yoshizaki A, Izumida S, et al. Expression of interleukin-11 (IL-11) and IL-11 receptor α in human gastric carcinoma and IL-11 upregulates the invasive activity of human gastric carcinoma cells[J]. Int J Oncol, 2007, 30(4): 825-833.
- [28] Zhong Z, Hu Z, Jiang Y, et al. Interleukin-11 promotes epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid carcinoma cells through PI3K/Akt/GSK3 β signaling pathway activation[J]. Oncotarget, 2016, 7(37): 59652-59663.
- [29] Chen Z, Chen X, Xie R, et al. DANCR promotes metastasis and proliferation in bladder cancer cells by enhancing IL-11-STAT3 signaling and CCND1

- expression[J]. Mol Ther, 2019, 27(2): 326-341.
- [30] Yang L, Gao Q, Wu X, et al. Long noncoding RNA HEGBC promotes tumorigenesis and metastasis of gallbladder cancer *via* forming a positive feedback loop with IL-11/STAT3 signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 186.
- [31] Louria-Hayon I, Frelin C, Ruston J, et al. Lnk adaptor suppresses radiation resistance and radiation-induced B-cell malignancies by inhibiting IL-11 signaling[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(51): 20599-205604.
- [32] Bockhorn J, Dalton R, Nwachukwu C, et al. MicroRNA-30c inhibits human breast tumour chemotherapy resistance by regulating TWIF1 and IL-11[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1393.
- [33] Calon A, Espinet E, Palomo-Ponce S, et al. Dependency of colorectal cancer on a TGF- β -driven program in stromal cells for metastasis initiation[J]. Cancer Cell, 2012, 22(5): 571-584.
- [34] Wang X, Che X, Liu C, et al. Cancer-associated fibroblasts-stimulated interleukin-11 promotes metastasis of gastric cancer cells mediated by upregulation of MUC1[J]. Exp Cell Res, 2018, 368(2): 184-193.
- [35] Ma J, Song X, Xu X, et al. Cancer-associated fibroblasts promote the chemo-resistance in gastric cancer through secreting IL-11 targeting JAK/STAT3/Bcl2 pathway[J]. Cancer Res Treat, 2019, 51(1): 194-210.
- [36] Howlett M, Judd LM, Jenkins B, et al. Differential regulation of gastric tumor growth by cytokines that signal exclusively through the coreceptor gp130[J]. Gastroenterology, 2005, 129(3): 1005-1018.
- [37] Wysoczynski M, Ratajczak MZ. Lung cancer secreted microvesicles: underappreciated modulators of microenvironment in expanding tumors[J]. Int J Cancer, 2009, 125(7): 1595-1603.
- [38] Huang G, Yu L, Cooper L J, et al. Genetically modified T cells targeting interleukin-11 receptor α -chain kill human osteosarcoma cells and induce the regression of established osteosarcoma lung metastases[J]. Cancer Res, 2012, 72(1): 271-281.
- [39] Xiang ZL, Zeng ZC, Fan J, et al. Expression of connective tissue growth factor and interleukin-11 in intratumoral tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(5): 6001-6006.

[收稿日期] 2019-05-05

[本文编辑] 瞿麟平

抗疫小知识

新型冠状病毒肺炎患者出院标准

1. 体温恢复正常 3 d 以上。
 2. 呼吸道症状明显好转。
 3. 肺部影像学显示急性渗出性病变明显改善。
 4. 连续 2 次痰、鼻咽拭子等呼吸道标本核酸检测阴性 (采样时间至少间隔 24 h)。
- 满足以上条件者可出院。

——摘自《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》

