

# 兔 VX2 骨肿瘤模型中 IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 PCNA 的表达及关系

吕家兴 白磊鹏 曹海营 孔令伟 李哲宏 金 宇

**摘 要** **目的** 探究兔 VX2 骨肿瘤模型中干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 、白介素(interleukin, IL)-4 和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达水平及其相关性。**方法** 30 只日本大耳白兔随机分为实验组和对照组,各 15 只,两组植瘤 2 周后抽取外周血并处死,采用酶联免疫吸附试验法检测外周血 IFN- $\gamma$ 、IL-4 及肿瘤组织 IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 PCNA 的表达水平并留取病理组织检测。**结果** 与对照组比较,实验组外周血及肿瘤组织 IFN- $\gamma$  的表达水平降低( $P < 0.05$ ),IL-4 的表达水平上升( $P < 0.05$ );肿瘤组织 PCNA 的表达水平上升( $P < 0.05$ )。实验组外周血与肿瘤组织的 IFN- $\gamma$  水平呈正相关( $r = 0.737, P = 0.002$ ),外周血与肿瘤组织的 IL-4 水平呈正相关( $r = 0.869, P < 0.01$ );外周血及肿瘤组织 IFN- $\gamma$  与 IL-4 的水平呈负相关( $r = -0.537, P = 0.039; r = -0.812, P < 0.01$ )。实验组肿瘤组织 PCNA 与外周血及肿瘤组织 IFN- $\gamma$  呈负相关( $r = -0.604, P = 0.017; r = -0.785, P = 0.001$ ),与 IL-4 呈正相关( $r = 0.884, P < 0.01; r = 0.846, P < 0.01$ )。**结论** 种植 VX2 肿瘤后肿瘤增殖迅速,免疫调节受到抑制,表现为 IL-4 和 PCNA 表达水平上升,IFN- $\gamma$  表达水平下降,IFN- $\gamma$  与 IL-4、PCNA 呈负相关,IL-4 与 PCNA 呈正相关。

**关键词** 兔 VX2 骨肿瘤 干扰素- $\gamma$  白介素-4 增殖细胞核抗原

**中图分类号** R738.1

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.11.025

**Expression and Relationship of IFN- $\gamma$ , IL-4 and PCNA in Rabbit VX2 Bone Tumor Model.** Lv Jiaying, Bai Leipeng, Cao Haiying, et al. Chengde Medical University, Hebei 067000, China

**Abstract Objective** To investigate the expression levels of interferon (IFN)- $\gamma$ , interleukin (IL)-4 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and their correlation in a rabbit VX2 bone tumor model. **Methods** Thirty Japanese white rabbits were randomly divided into an experimental group and a control group (15 rabbits each). After 2 weeks of tumor implantation in both groups, peripheral blood was extracted and sacrificed. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the expression level of peripheral blood IFN- $\gamma$ , IL-4 and tumor tissue IFN- $\gamma$ , IL-4 and PCNA and examined by pathological tissues. **Results** Compared with the control group, the expression level of IFN- $\gamma$  in the peripheral blood and tumor tissue of the experimental group decreased ( $P < 0.05$ ), and the expression level of IL-4 increased ( $P < 0.05$ ), and the expression level of PCNA in tumor tissue increased ( $P < 0.05$ ). In the experimental group, the levels of IFN- $\gamma$  in peripheral blood and tumor tissues were positively correlated ( $r = 0.737, P = 0.002$ ), and peripheral blood was positively correlated with IL-4 levels in tumor tissue ( $r = 0.869, P < 0.01$ ), and peripheral blood and tumor tissue IFN- $\gamma$  was negatively correlated with IL-4 levels ( $r = -0.537, P = 0.039; r = -0.812, P < 0.01$ ). In the experimental group, tumor tissue PCNA was negatively correlated with peripheral blood and tumor tissue IFN- $\gamma$  ( $r = -0.604, P = 0.017; r = -0.785, P = 0.001$ ), which was positively correlated with IL-4 ( $r = 0.884, P < 0.01; r = 0.846, P < 0.01$ ). **Conclusion** After implantation of VX2 tumors, tumor proliferation was rapid and immune regulation was suppressed, which showed increased expression levels of IL-4 and PCNA and decreased expression levels of IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  was negatively correlated with IL-4 and PCNA, and IL-4 was positively correlated with PCNA.

**Key words** Rabbit; VX2; Bone tumor; Interferon- $\gamma$ ; Interleukin-4; Proliferating cell nuclear antigen

VX2 肿瘤起源于 Shope 病毒诱发兔外阴乳头状瘤衍生的鳞状细胞上皮癌,种植于兔骨骼可进行性破

坏骨髓及骨皮质并出现骨膜反应,与人类恶性骨肿瘤生物学行为相似,对于研究恶性骨肿瘤的生长特性有极为重要的价值,目前已广泛应用于恶性骨肿瘤的动物实验研究<sup>[1]</sup>。辅助性 T 细胞(T helper cells, Th)在不同细胞因子的作用下可主要分为 Th1 和 Th2 两种亚群,Th1 细胞亚群主要介导细胞免疫,分泌 IFN- $\gamma$ 、IL-2 等因子,Th2 细胞亚群主要调节体液免疫,分

基金项目:河北省科技厅指令性项目(14277790D);河北省重大医学科研基金资助项目(zd2013048)

作者单位:067000 承德医学院(吕家兴、白磊鹏、李哲宏);067000 承德医学院附属医院(曹海营、孔令伟、金宇)

通讯作者:金宇,主任医师,电子信箱:410162938@qq.com

泌 IL-4、IL-10 等因子<sup>[2]</sup>。PCNA 称为周期性蛋白,可有效反映肿瘤细胞的增殖活性及判断肿瘤的恶性程度、侵袭性及转移能力,是目前公认的细胞增殖基因之一<sup>[3]</sup>。但目前关于 IFN- $\gamma$ 、IL-4 及 PCNA 在兔 VX2 骨肿瘤模型中的表达情况报道较少。因此,本研究采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 进行定量分析,探讨兔 VX2 骨肿瘤模型外周血中 IFN- $\gamma$  和 IL-4 及骨肿瘤组织中 IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 PCNA 的表达水平及三者之间的相关性。

材料与方 法

1. 实验动物、瘤系、仪器及试剂:30 只日本大耳白兔,月龄 3 个月,均为雄性,体质量 2.0~2.5kg,购自北京市昌扬西山养殖场,实验动物许可证号:SCXK(京)2016-0007,所有实验动物隔笼圈养,标准兔饲料及卫生水饲养,符合承德医学院动物饲养相关规定;VX2 肿瘤购自重庆蒙博生物科技有限公司;X 线检测机 (OEC9800,美国 GE 公司),光学显微镜 (Olympus-BX53,日本 Olympus 公司),全波长酶标仪 (Multiskan FC,美国 Thermo Fisher 公司);IFN- $\gamma$ 、IL-4 及 PCNA ELISA 试剂盒购自河北瑞帕特生物科技有限公司。本实验动物使用流程已通过承德医学院附属医院机构动物护理与使用委员会的审查和批准,遵循医学伦理学要求。

2. 制备 VX2 肿瘤组织块:取 VX2 荷瘤种兔 1 只,3% 戊巴比妥 (35mg/kg) 经耳缘静脉注射麻醉后,取仰卧位固定于无菌操作台上,瘤区备皮消毒后逐层切开,将肿瘤组织完全去除,放置于磷酸盐缓冲液中,仔细去除周围纤维结缔组织及坏死组织,留取鱼肉状组织,在无菌条件下将肿瘤组织制备成 1mm×1mm×1mm 的组织块。

3. 实验动物分组及构建动物模型:30 只日本大耳白兔随机分为实验组和对照组,每组各 15 只。将 30 只日本大耳白兔经耳缘静脉注射 3% 戊巴比妥 (35mg/kg) 麻醉后,仰卧位固定于无菌操作台上,去除兔后肢毛发,常规消毒后,铺无菌孔单,选择胫骨内

侧较平整处作 1.5cm 长切口,逐层切开皮肤、皮下组织显露胫骨,选用 1.6mm 克氏针垂直于胫骨内侧钻孔,钻入骨髓腔深度约 1.5cm,实验组用顶棒将 2~3 块 VX2 肿瘤组织块置入骨髓腔,对照组不植入 VX2 肿瘤,骨蜡封堵植瘤孔,蒸馏水冲洗植瘤孔周围组织,丝线逐层缝合,碘伏消毒后无菌纱布包扎,家兔完全复苏后送回饲养笼,术后 3 天肌肉注射抗生素预防感染。

4. 外周血及组织 ELISA 检测:2 组实验兔植瘤 2 周后抽取耳缘静脉血 3ml,抽取血液于室温下静置待血清析出;实验组留取的肿瘤组织称重后加入磷酸盐缓冲液 (1mg:9ml) 溶液并充分匀浆,均以 2000r/min 离心 10min 后收集上清液于 -80℃ 低温冰箱冻存。所有上清液收集完成后严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行检测 IFN- $\gamma$ 、IL-4 及 PCNA 的浓度。

5. 胫骨 X 线及组织病理检查:植瘤后第 1、2 周行胫骨 X 线检查,观察肿瘤生长情况;两组实验兔采集外周血后经耳缘静脉空气栓塞法处死并切取肿瘤组织、植瘤孔周围软组织,观察肿瘤组织大体形态,予以 10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋,切片经苏木精-伊红染色 (hematoxylin-eosin staining, HE),显微镜下观察组织病理学形态。

6. 统计学方法:采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计量资料比较采用独立样本 *t* 检验分析,IFN- $\gamma$ 、IL-4 及 PCNA 相关性采用 *Pearson* 相关分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 动物模型构建情况:2 组实验兔在实验过程中无实验动物感染及死亡现象,处死后经病理证实肿瘤均种植成功。

2. IFN- $\gamma$ 、IL-4 及 PCNA 表达水平:实验组外周血及肿瘤组织 IFN- $\gamma$  表达水平低于对照组 (*P*<0.05),外周血及肿瘤组织表达 IL-4 水平高于对照组 (*P*<0.05),实验组 PCNA 表达水平高于对照组 (*P*<0.05,表 1)。

表 1 外周血及肿瘤组织 IFN- $\gamma$ 、IL-4 和肿瘤组织 PCNA 的表达水平( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                         | 对照组        | 实验组        | <i>t</i> | <i>P</i> |
|----------------------------|------------|------------|----------|----------|
| 外周血 IFN- $\gamma$ (ng/ml)  | 736.9±23.0 | 698.0±33.0 | -3.741   | 0.001    |
| 外周血 IL-4 (ng/ml)           | 158.2±16.4 | 207.6±24.7 | 6.449    | <0.01    |
| 肿瘤组织 IFN- $\gamma$ (ng/ml) | 782.5±33.6 | 747.6±37.4 | -2.686   | 0.012    |
| 肿瘤组织 IL-4 (ng/ml)          | 83.7±5.3   | 96.8±8.0   | 5.288    | <0.01    |
| 肿瘤组织 PCNA (ng/L)           | 69.6±2.6   | 85.8±4.0   | 13.031   | <0.01    |

3. 相关性分析结果:实验组外周血与肿瘤组织  $\text{IFN}-\gamma$  的水平呈正相关( $r=0.737, P=0.002$ ),外周血与肿瘤组织  $\text{IL}-4$  的水平呈正相关( $r=0.869, P<0.01$ );外周血及肿瘤组织的  $\text{IFN}-\gamma$  与  $\text{IL}-4$  的水平呈负相关( $r=-0.537, P=0.039; r=-0.812, P<0.01$ )。实验组外周血及肿瘤组织  $\text{IFN}-\gamma$  与肿瘤组织 PCNA 呈负相关( $r=-0.604, P=0.017; r=-0.785, P=0.001$ ),外周血及肿瘤组织  $\text{IL}-4$  与肿瘤组织 PCNA 呈正相关( $r=0.884, P<0.01; r=0.846, P<0.01$ )。

4. 胫骨植瘤第 1、2 周 X 线检测:植瘤第 1 周肿瘤于髓腔内生长速度缓慢,破坏面积小;植瘤第 2 周肿瘤生长速度增快,髓腔破坏面积增大,可见骨皮质轻度破坏(图 1)。

5. 胫骨大体观及病理检测结果:胫骨解剖纵切面可见鱼肉状 VX2 肿瘤位于胫骨上端,髓腔肿瘤增大但未见明显液化坏死(图 2A);病理结果显示低倍镜

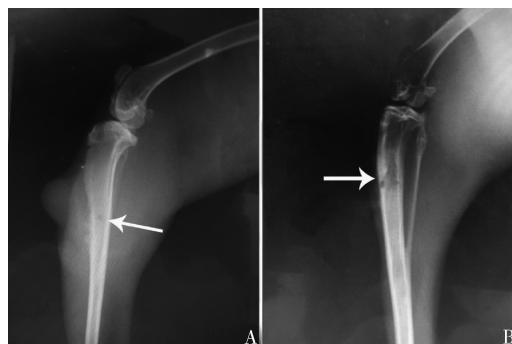


图 1 实验组每周胫骨 X 线

A. 植瘤第 1 周;B. 植瘤第 2 周;箭头示植瘤

下可胫骨髓腔及骨质内肿瘤细胞呈浸润性巢状,呈片状分布,细胞排列紧密,细胞异型性大,周围软组织未见明显异常;高倍镜下可见肿瘤细胞大小不等、形态不一,胞界不清,核大,染色质丰富呈粗颗粒状,核仁明显,核分裂象多见(图 2B~E)。

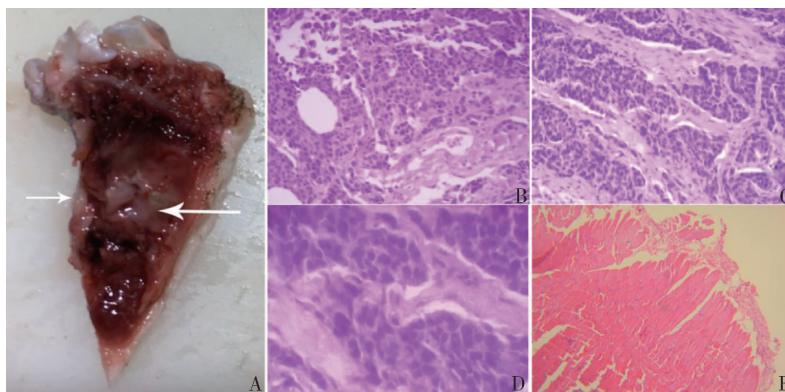


图 2 胫骨大体观及肿瘤组织病理改变

A. 胫骨纵切面大体观;B. 胫骨髓腔肿瘤细胞(HE,  $\times 40$ );C. 胫骨骨质肿瘤细胞(HE,  $\times 40$ );  
D. 胫骨骨质肿瘤细胞(HE,  $\times 100$ );E. 周围软组织(HE,  $\times 40$ );箭头示植瘤

## 讨 论

合适的骨肿瘤动物模型对于研究骨肿瘤的生物特性以及检验和改进骨肿瘤治疗新方式具有重要意义。在大鼠及小鼠上可诱发骨肿瘤,但该动物骨骼较小以及骨骼的矿化度高于人体骨,需特殊定制操作器械,导致操作结果无法与人体骨骼比较,同时也不利于骨的大体和微观骨形态观察。在猪、羊、犬等大型动物上由于目前不存在相匹配的骨肿瘤细胞系,同样不适合本研究的肿瘤模型制作<sup>[4]</sup>。而兔具有相对适中的骨骼,可使用与人骨骼相同的材料,并且骨的成分与密度与人骨骼相似,将 VX2 肿瘤直接移植于兔胫骨即可制作成兔 VX2 骨肿瘤模型,该模型制作简单、周期短、生物学性质稳定、成瘤率高,发生类似

于人转移性骨肿瘤的溶骨性改变和骨膜反应,是目前研究恶性骨肿瘤较为理想的实验动物<sup>[5]</sup>。结合相关文献及本研究预实验结果,采用肿瘤组织块法构建兔 VX2 骨肿瘤模型 2 周内肿瘤生长稳定,在 14~21 天肿瘤组织因血供不足可发生液化性坏死并向周围组织浸润及远处转移,故本研究选择在植瘤后 2 周进行外周血及肿瘤组织 ELISA 检测,避免因肿瘤发生坏死或转移影响实验数据准确性<sup>[6]</sup>。

$\text{IFN}-\gamma$  是 Th1 型细胞因子的关键因子,可活化 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和巨噬细胞,并促进其分化,上调 P21 受体的表达并促进 Rb 磷酸化,诱导 G<sub>1</sub> 期阻滞抑制肿瘤细胞增殖,与钙调磷酸酶 B 亚基发挥协同作用,促进肿瘤相关

巨噬细胞向 M1 表型转化,增强巨噬细胞抗肿瘤活性,改善肿瘤微环境,并能诱导 Th0 细胞向 Th1 细胞分化,抑制 Th2 细胞及肿瘤细胞的增殖及分化,增强机体免疫的抗肿瘤能力<sup>[7-9]</sup>。IL-4 是 Th2 最特异的细胞因子,能下调 Th1 细胞的抗肿瘤免疫反应,抑制 Th1 分泌 IFN- $\gamma$ ,使 IFN- $\gamma$  对 NK 细胞的活化作用及细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 对肿瘤抗原的识别能力降低,使肿瘤细胞可逃避特异性 CTL 的杀伤作用,还能直接作用于 CD8<sup>+</sup>T 细胞,降低其对肿瘤细胞的毒性,增加调节性 CD4<sup>+</sup>T 细胞和髓系来源的抑制细胞,并对肿瘤相关巨噬细胞增殖起重要作用,促进 M2 巨噬细胞等抑制免疫细胞的产生<sup>[10,11]</sup>。

本研究中实验组外周血及肿瘤组织 IFN- $\gamma$  表达水平较对照组下降,IL-4 表达水平较对照组上升 ( $P < 0.01$ ),而胫骨 X 线显示植瘤第 2 周髓腔破坏面积明显大于植瘤第 1 周,病理结果显示植瘤第 2 周肿瘤向骨皮质浸润,笔者认为可能是植入 VX2 肿瘤后机体的抗肿瘤免疫反应未被完全抑制,IFN- $\gamma$  会抑制肿瘤细胞增殖,但随着 VX2 肿瘤于兔体内植入时间的延长,VX2 肿瘤会以自分泌的方式产生大量 IL-4 以及通过肿瘤细胞上的 IL-4 受体介导肿瘤细胞的增殖,IL-4 的表达水平增加会抑制抗原呈递作用,抑制 IFN- $\gamma$  的增殖及 Th1 细胞分泌 IFN- $\gamma$ ,IFN- $\gamma$  的减少会降低对 CTL 及 NK 细胞的活化作用,介导机体的细胞毒效应降低,并且 IL-4 会诱导更多的 Th0 细胞向 Th2 细胞分化,抑制 Th0 细胞向 Th1 细胞分化,机体肿瘤免疫调节受到抑制,肿瘤增殖及浸润能力增强<sup>[12,13]</sup>。

PCNA 表达水平的高低可提示肿瘤细胞增殖是否活跃,客观反映肿瘤生物学特性及生长状态<sup>[14]</sup>。PCNA 在细胞内的变化存在周期性,在静止期 G<sub>0</sub>~G<sub>1</sub> 期表达不明显,G<sub>1</sub> 晚期开始表达,到 S 期达到高峰,在 G<sub>2</sub>/M 期明显下降,并且是 DNA 聚合酶  $\delta$  的辅助蛋白及 DNA 复制必需的组分,在细胞增殖时参与协调 DNA 前导链和后随链的合成,是 DNA 增殖的重要调控因子<sup>[15,16]</sup>。本研究结果显示,构建兔 VX2 骨肿瘤模型 2 周后实验组肿瘤组织 PCNA 表达水平高于对照组 ( $P < 0.01$ ),结合胫骨 X 线及病理结果表明 PCNA 可反映 VX2 骨肿瘤的生长情况,也间接佐证了 VX2 肿瘤作为一种恶性程度较高、复制能力较强的鳞状细胞肿瘤,降低了模型制作时间,是一种理想的骨肿瘤模型。

细胞异常增殖和细胞间生长相互抑制的失衡是导致肿瘤发生、发展的重要因素,而肿瘤免疫调节的抑制会导致肿瘤细胞的增殖及发生转移<sup>[17]</sup>。本研究中 IFN- $\gamma$  与 IL-4、PCNA 呈负相关,IL-4 与 PCNA 呈正相关,说明 IL-4 与 PCNA 可能在 VX2 骨肿瘤发生、发展中具有促进作用,IFN- $\gamma$  抑制肿瘤增殖的作用可能受到影响。笔者认为出现这种情况是因为 IFN- $\gamma$  可上调 P21 受体的表达并促进 Rb 磷酸化,诱导 G<sub>1</sub> 期阻滞抑制肿瘤细胞增殖,并能诱导肿瘤细胞凋亡,但肿瘤细胞可通过自分泌形式分泌 IL-4 以及生成 IL-4 受体,诱导 Th0 细胞向 Th2 细胞分化增加,Th1 细胞减少,使 IFN- $\gamma$  的表达水平降低,导致 IFN- $\gamma$  抑制肿瘤增殖及促进肿瘤凋亡的功能降低<sup>[18]</sup>。并且随着 IFN- $\gamma$  表达水平的降低,在肿瘤细胞增殖 G<sub>1</sub> 期的抑制作用减弱,PCNA 在 G<sub>1</sub> 期的表达会呈上升趋势,进一步增强了 VX2 肿瘤的增殖及复制能力,肿瘤细胞分泌的 IL-4 不断增加使 IFN- $\gamma$  的表达水平不断降低<sup>[19,20]</sup>。

综上所述,兔 VX2 骨肿瘤模型增殖迅速,恶性程度高,导致 IFN- $\gamma$  表达水平的降低及 IL-4、PCNA 表达水平的上升,机体肿瘤免疫功能抑制肿瘤增殖及促进凋亡的作用降低,肿瘤生长速度及侵袭性不断增强。因此,检测 IFN- $\gamma$ 、IL-4 及 PCNA 的表达水平并协同分析有利于分析该动物模型的肿瘤免疫调节及肿瘤增殖情况,为今后以兔 VX2 骨肿瘤模型为载体进行相关治疗研究时验证其治疗效果提供依据。

#### 参考文献

- Chen H, Jia M, Xu W. Malignant bone tumor intramedullary invasion: evaluation with dual-energy computed tomography in a rabbit model[J]. J Computer Assisted Tomography, 2015, 39(1): 70-74
- 王文娜,李冬华,刘宇,等. 理冲汤对子宫肌瘤模型小鼠 Th1/Th2 平衡漂移的调控作用研究[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(1): 52-56
- Wang Y, Chen T, Huang H, et al. miR-363-3p inhibits tumor growth by targeting PCNA in lung adenocarcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(12): 20133-20144
- Proschek D, Tonak M, Kafchitsas K, et al. Direct implantation of VX-2 carcinoma: a new rabbit bone model using a three-dimensional matrix as a carrier for the tumor cells[J]. Eur Surg Res, 2011, 47(3): 154-158
- Melancon MP, Appleton Figueira T, Fuentes DT, et al. Development of an electroporation and nanoparticle-based therapeutic platform for bone metastases[J]. Radiology, 2018, 286(1): 149-157
- Ibrahim M, Terai H, Yamada K, et al. The role of internal fixation for long bone metastasis prior to impending fracture: an experimental model[J]. J Orthopaed Sci, 2013, 18(4): 659-666

(下转第 121 页)

- renergic receptor antagonist propranolol alters mitogenic and apoptotic signaling in late stage breast cancer[J]. Biomed J, 2019, 42(3): 155 – 165
- 8 Montoya A, Varela – Ramirez A, Dickerson E, *et al.* The beta adrenergic receptor antagonist propranolol alters mitogenic and apoptotic signaling in late stage breast cancer[J]. Biomed J, 2019, 42(3): 155 – 165
- 9 Scarpato AC, Sumida DH, Patrão MT, *et al.* Catecholamine effects on human melanoma cells evoked by  $\alpha$ 1 – adrenoceptors [J]. Arch Dermatol Res, 2004, 296(3): 112 – 119
- 10 Pifl C, Zezula J, Spittler A, *et al.* Antiproliferative action of dopamine and norepinephrine in neuroblastoma cells expressing the human dopamine transporter[J]. FASEB J, 2001, 15(9): 1607 – 1609
- 11 Nilsson MB, Le X, Heymach JV.  $\beta$  – adrenergic signaling in lung cancer: a potential role for beta – blockers[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2020, 15(1): 27 – 36
- 12 Braadland PR, Ramberg H, Grytli HH, *et al.* The  $\beta$ 2 – adrenergic receptor is a molecular switch for neuroendocrine transdifferentiation of prostate cancer cells[J]. Mol Cancer Res, 2019, 17(11): 2154 – 2168
- 13 Braadland PR, Ramberg H, Grytli HH, *et al.*  $\beta$  – Adrenergic receptor signaling in prostate cancer[J]. Front Oncol, 2015, 4: 375
- 14 Huang Q, Tan Q, Mao K, *et al.* The role of adrenergic receptors in lung cancer[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(11): 2227 – 2237

(上接第 115 页)

- 7 Liu RY, Zhu YH, Zhou L, *et al.* Adenovirus – mediated delivery of interferon –  $\gamma$  gene inhibits the growth of nasopharyngeal carcinoma [J]. J Transl Med, 2012, 10: 256
- 8 Candeias SM, Gaip US. The immune system in cancer prevention, development and therapy[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2016, 16(1): 101 – 107
- 9 张加芬, 李新宇, 宋莎莎, 等. 贝壳杉烷型二萜类化合物 PV006 对 THP – 1 源性巨噬细胞 M1 型极化的调节作用[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(5): 64 – 69
- 10 Kim ES, Choi YE, Hwang SJ, *et al.* IL – 4, a direct target of mir – 340/429, is involved in radiation – induced aggressive tumor behavior in human carcinoma cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(52): 86836 – 86856
- 11 Liu B, Jia Y, Ma J, *et al.* Tumor – associated macrophage – derived CCL20 enhances the growth and metastasis of pancreatic cancer[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2016, 48(12): 1067 – 1074
- 12 Gaggiani M, Turdo A, Chinnici A, *et al.* IL4 primes the dynamics of breast cancer progression via dusp4 inhibition[J]. Cancer Res, 2017, 77(12): 3268 – 3279
- 13 Traub B, Sun L, Ma Y, *et al.* Endogenously expressed IL – 4R $\alpha$  promotes the malignant phenotype of human pancreatic cancer in vitro and in vivo[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(4): 716
- 14 Guo JL, Gu SQ, Li Y, *et al.* Evaluation of clinical significance of en-

- 15 Xie H, Li C, He Y, *et al.* Chronic stress promotes oral cancer growth and angiogenesis with increased circulating catecholamine and glucocorticoid levels in a mouse model[J]. Oral Oncol, 2015, 51(11): 991 – 997
- 16 Barbieri A, Bimonte S, Palma G, *et al.* The stress hormone norepinephrine increases migration of prostate cancer cells in vitro and in vivo[J]. Int J Oncol, 2015, 47(2): 527 – 534
- 17 Shan T, Ma J, Ma Q, *et al.*  $\beta$ 2 – AR – HIF – 1 $\alpha$ : a novel regulatory axis for stress – induced pancreatic tumor growth and angiogenesis [J]. Curr Mol Med, 2013, 13(6): 1023 – 1034
- 18 Sasaki M, North PE, Elsej J, *et al.* Propranolol exhibits activity against hemangiomas independent of beta blockade[J]. NPJ Precis Oncol, 2019, 3: 27
- 19 Bae GE, Kim HS, Won KY, *et al.* Lower sympathetic nervous system density and  $\beta$  – adrenoreceptor expression are involved in gastric cancer progression[J]. Anticancer Res, 2019, 39(1): 231 – 236
- 20 Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 185
- 21 Xiao MB, Jin DD, Jiao YJ, *et al.*  $\beta$ 2 – AR regulates the expression of AKR1B1 in human pancreatic cancer cells and promotes their proliferation via the ERK1/2 pathway[J]. Mol Biol Rep, 2018, 45(6): 1863 – 1871

(收稿日期: 2020 – 04 – 23)

(修回日期: 2020 – 05 – 25)

doglin expression during breast cancer and its correlation with ER and PCNA[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(23): 5402 – 5407

- 15 Gu L, Lingeman R, Yakushijin F, *et al.* The anticancer activity of a first – in – class small – molecule targeting PCNA [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(23): 6053 – 6065
- 16 Chen Z, Zhang W, Yun Z, *et al.* Ubiquitin – like protein FAT10 regulates DNA damage repair via modification of proliferating cell nuclear antigen[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6): 7487 – 7496
- 17 Wieder T, Brenner E, Braumüller H, *et al.* Cytokine – induced senescence for cancer surveillance[J]. Cancer Metastasis Rev, 2017, 36(2): 357 – 365
- 18 Bahrambeigi V, Ahmadi N, Moisyadi S, *et al.* PhiC31/PiggyBac modified stromal stem cells: effect of interferon  $\gamma$  and/or tumor necrosis factor (TNF) – related apoptosis – inducing ligand (TRAIL) on murine melanoma[J]. Mol Cancer, 2014, 13: 255
- 19 Niu XL, Wang Y, Yao Z, *et al.* Autocrine interferon –  $\gamma$  may affect malignant behavior and sensitivity to tamoxifen of MCF – 7 via estrogen receptor  $\beta$  subtype[J]. Oncol Rep, 2015, 34(6): 3120 – 3130
- 20 Li J, Yan K, Yang Y, *et al.* Interleukin – 17 promotes mouse hepatoma cell proliferation by antagonizing interferon –  $\gamma$  [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2019, 39(1): 1 – 5

(收稿日期: 2020 – 06 – 09)

(修回日期: 2020 – 06 – 17)