



· 专题论著 ·



詹启敏，中国工程院院士，长期致力于肿瘤分子生物学和肿瘤转化医学研究，在国际上率先发现和系统地揭示了细胞周期监测点关键蛋白的作用和机制，阐明多个重要细胞周期调控蛋白在细胞癌变和肿瘤诊断与个体化治疗中的作用。近年来，在基因组水平上全面系统地揭示了食管癌的遗传突变背景，为了解食管癌的发病机理、寻找食管鳞癌诊断的分子标志物、确定研发临床治疗的药物靶点提供了理论和实验基础。3次担任国家重点基础研究发展计划（973计划）首席科学家（15年），2次承担国家自然科学基金委重点项目，承担国家自然科学基金委重大项目和创新群体项目（9年资助）。在SCI收录期刊上发表学术论文240多篇，包括*Nature*、*Cell*、*The Journal of Clinical Investigation*、*European Molecular Biology Organization Journal*、*Molecular and Cellular Biology*、*Science*、*Cancer Research*、*Oncogene*、*Journal of Biological Chemistry*、*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*等，累计被引用14 000多次，主编著作5部。应邀在国内外学术会议上作大会报告150余次，15次担任国际（双边）会议共同主席。

应邀在国内外学术会议上作大会报告150余次，15次担任国际（双边）会议共同主席。

缺氧诱导食管鳞癌细胞中白细胞介素-7表达促进肿瘤进展

陈杰，王嫣，张维敏，赵笛，张凌媛，詹启敏

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所分子肿瘤学研究室，恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室，北京 100142

[摘要] 背景与目的：缺氧和细胞因子均能介导食管鳞癌（esophageal squamous cell carcinoma, ESCC）的进展，但是相关机制仍未可知。探讨缺氧促进ESCC细胞中白细胞介素-7（interleukin-7, IL-7）分泌增强，进而介导肿瘤进展的机制。方法：采用三气培养箱建立缺氧模型，通过ESCC细胞系KYSE410，并采用细胞因子阵列蛋白芯片技术观察缺氧对ESCC中细胞因子分泌的影响。通过KYSE410及KYSE30 ESCC细胞系，采用酶联免疫吸附测定（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）法观察缺氧对ESCC细胞IL-7分泌的影响。以磷酸盐缓冲液（phosphate-buffered saline, PBS）为对照组，IL-7中和抗体为治疗组，采用MTS法观察IL-7是否能够介导缺氧状态下ESCC细胞增殖。采用transwell实验检测缺氧状态下，IL-7对ESCC细胞侵袭能力的影响。采用信号通路定量ELISA法，检测缺氧通过IL-7对ESCC细胞系中蛋白激酶B（protein kinase B, AKT）活性的影响。结果：缺氧24 h后，KYSE410细胞中多种细胞因子分泌增高，其中以IL-7最为明显。ELISA法进一步证实，缺氧能够显著诱导KYSE410及KYSE30细胞中IL-7分泌增强。MTS法及transwell实验结果显示，IL-7中和抗体能够显著抑制缺氧状态下KYSE410及KYSE30细胞系的增殖及侵袭转移。信号通路ELISA法实验结果显示，IL-7调控缺氧ESCC细胞系中AKT的活性。结论：IL-7是介导缺氧促进ESCC进展的重要细胞因子，本研究为基于IL-7确立ESCC治疗新策略提供了实验依据。

[关键词] 食管鳞癌；缺氧；白细胞介素-7；增殖；侵袭

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.05.001

中图分类号: R735.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)05-0361-07

Hypoxia induces expression of IL-7 in esophageal squamous cell carcinoma to promote tumor progression

CHEN Jie, WANG Yan, ZHANG Weimin, ZHAO Di, ZHANG Lingyuan, ZHAN Qimin
[Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Laboratory of Molecular Oncology, Peking University Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China]

Correspondence to: ZHAN Qimin E-mail: zhanqimin@bjmu.edu.cn

[Abstract] Background and purpose: Hypoxia and cytokines can mediate the malignant progression of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). However, the related mechanism remains unclear. This study aimed to explore the mechanism of hypoxia inducing progression of ESCC via promoting the secretion of interleukin-7 (IL-7). **Methods:** Three gas incubators were used to establish the hypoxia model, and KYSE410 cells were used to observe the effect of hypoxia on the secretion of cytokines in ESCC. The effect of hypoxia on IL-7 secretion from KYSE410 and KYSE30 cells were observed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Phosphate-buffered saline (PBS) treatment was used as the control group. IL-7 neutralizing antibody was used as the treatment group. The effect of IL-7 on the proliferation of KYSE410 and KYSE30 cells under hypoxic condition was evaluated using MTS assay. The effect of IL-7 on the invasion of indicated ESCC cells under hypoxia was measured using transwell assay. The effect of hypoxia on the activity of protein kinase B (AKT) in indicated ESCC cells was detected by signal pathway quantitative ELISA. **Results:** Hypoxia promoted the secretion of many cytokines, especially IL-7, in KYSE410 cells after 24 hours incubation. ELISA further confirmed that hypoxia could significantly induce the increase of IL-7 secretion from KYSE410 and KYSE30 cells. MTS and transwell assays showed that IL-7 neutralizing antibody significantly inhibited the proliferation, invasion and migration of KYSE410 and KYSE30 cells under hypoxia. The results of signal pathway ELISA showed that IL-7 regulated AKT activity in ESCC cells. **Conclusion:** IL-7 is an important cytokine that mediates hypoxia to promote the malignant progression of ESCC, which provides experimental basis for ESCC treatment.

[Key words] Esophageal squamous cell carcinoma; Hypoxia; Interleukin-7; Proliferation; Invasion

食管癌是常见的消化道肿瘤, 中国是食管癌高发国家之一, 世界上超过50%的食管癌发生在中国^[1-3]。现阶段中国食管癌患者5年生存率为30.3%。食管癌有两种主要的病理学类型, 分别为食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)。在中国, 食管癌的类型主要为ESCC, 占95%以上。临床上治疗ESCC的一线化疗药物主要为顺铂, 但是其效果不佳, 极易出现耐药。此外, ESCC分子分型不明确, 导致很多基于分子靶点开展的靶向治疗的效果仍存在争议。因此, 阐明诱导ESCC进展的分子机制将为治疗ESCC提供有效的分子靶点。

缺氧是介导实体瘤进展的重要因素^[4]。临床研究^[5]显示, 缺氧与肿瘤患者不良预后密切相关。在基础医学研究中, 缺氧能够诱导肿瘤细胞代谢改变、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及肿瘤干细胞形成, 使肿瘤细胞增殖、侵袭、转移能力增强, 并产生放化疗抵抗^[6-8]。研究^[9]发现, 缺氧能够诱导肿瘤细胞分泌细胞因子, 进而促进肿瘤进展。本研究将筛选缺氧诱导ESCC细胞中细胞因子表达谱, 并重点

研究白细胞介素(interleukin, IL)-7对缺氧情况下ESCC进展的影响。

1 材料和方法

1.1 试剂与耗材

IL-7中和抗体(货号: MAB207)及IL-7酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(货号: HS750)均购自美国R&D公司, 细胞因子阵列蛋白芯片(货号: AAH-CYT-6)及蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)定量ELISA活性检测试剂盒(货号: PEL-AKT-S473-T-1)购自美国RayBiotech公司, MTS检测试剂盒(货号: G3580)购自美国Progenia公司, RPMI-1640培养基(货号: A1049101)及胎牛血清(货号: 10099)均购自美国Gibco公司, transwell侵袭小室(货号: CLS3422)购自美国Corning公司。

1.2 细胞培养

人ESCC细胞系KYSE410和KYSE30均由恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室保存。细胞在含有10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素的RPMI-1640培养基中培养。

常氧培养条件为：37 ℃、CO₂体积分数为5%。缺氧培养条件为：37 ℃、N₂体积分数为94%、CO₂体积分数为5%、O₂体积分数为1%。

1.3 细胞因子阵列蛋白芯片检测细胞因子分泌

将KYSE410细胞分别置于常氧及缺氧条件下培养。24 h后，收集上清液，将1 mL细胞上清液与包被细胞因子抗体的蛋白芯片于4 ℃过夜温育。之后弃上清液，加入洗液清洗蛋白芯片后，加入辣根过氧化物酶标记链霉亲和素（horseradish peroxidase-streptavidin, HRP-SA）室温温育2 h后，洗去HRP-SA，加入显色液曝光显影。

1.4 MTS法检测细胞增殖能力

取对数生长期细胞，以每孔3 000个细胞的密度均匀接种于96孔板中，待细胞贴壁后，置于缺氧培养环境并加入磷酸盐缓冲液（phosphate-buffered saline, PBS）及IL-7中和抗体。48 h后，每孔加入10 μL MTS溶液。使用酶标仪测定490 nm波长处每孔的吸光度（*D*）值。实验重复5次取平均值。

1.5 侵袭迁移实验

将KYSE410及KYSE30在不含血清的RPMI-1640培养基中于常氧培养条件下培养。12 h后，收集细胞，以每孔10 000/200 μL的密度接种于覆盖（侵袭实验）或不覆盖基质胶（迁移实验）的transwell小室的上室，下室中加入1 mL含20%胎牛血清的RPMI-1640培养基，缺氧培养条件下培养24 h后取出小室，甲醇固定5 min，结晶紫染色30 min后，擦去上室内的细胞。显微镜下拍照并计数。实验重复5次取平均值。

1.6 ELISA法检测IL-7分泌及AKT活性

在检测IL-7分泌的过程中，将KYSE410及KYSE30细胞分别置于常氧及缺氧培养条件下。24 h后，收集上清液，将20 μL样本与80 μL样本稀释液混匀后，加入96孔板中，室温温育2 h后，洗掉样本。逐步加入一抗稀释液、洗脱、加入HRP-SA、洗脱、加入显色液、置于室温避光温育30 min后，加入终止液，混匀后酶标仪检测*D*值。实验重复3次取平均值。

在检测AKT活性的过程中，将KYSE410及

KYSE30细胞分别置于常氧及缺氧培养条件下。24 h后，收集细胞，用裂解液裂解蛋白，将蛋白裂解液（约20 μg/孔）加入96孔板后，按照试剂盒使用说明检测肿瘤细胞AKT活性（磷酸化AKT Ser473的*D*值/总AKT的*D*值）。实验重复5次取平均值。

1.7 统计学处理

采用GraphPad Prism 7.0版统计软件进行数据分析。实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示。独立两组间比较使用非配对*t*检验。量效关系使用单因素方差分析。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 缺氧诱导ESCC细胞中细胞因子及趋化因子表达谱改变

缺氧微环境可以诱导肿瘤细胞中细胞因子分泌增强，但是缺氧对ESCC细胞中细胞因子表达的调控仍未可知。为明确缺氧调控ESCC细胞中哪些细胞因子，本研究采用细胞因子阵列蛋白芯片技术分析常氧状态下ESCC细胞系KYSE410与缺氧状态下KYSE410中的细胞因子表达谱，发现缺氧处理24 h后，KYSE410细胞分泌多种细胞因子，如IL-10、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-7、单核细胞趋化蛋白2（monocyte chemoattractant protein 2, MCP2）、C-C趋化因子配体（C-C motif chemokine ligand, CCL）5、CCL17、CCL18及肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）等。这些细胞因子均与肿瘤进展关系密切，参与肿瘤细胞增殖、侵袭转移、血管新生及免疫细胞对肿瘤细胞的作用。其中，ESCC细胞在缺氧状态下IL-7的分泌增高最为明显（图1）。

2.2 缺氧诱导ESCC细胞中IL-7分泌增强

进一步研究缺氧是否可以介导ESCC细胞中IL-7分泌增多，以常氧条件培养的KYSE410、KYSE30细胞系为常氧组，缺氧24 h培养的KYSE410、KYSE30细胞系为缺氧组，并通过ELISA法分析两个细胞系中IL-7的分泌情况。ELISA法实验结果显示，缺氧显著诱导ESCC细胞系中IL-7的分泌。对照组KYSE410细胞IL-7分泌量为（275.70 ± 82.98）pg/mL，实

实验组KYSE410细胞IL-7分泌量为($2\ 451.00 \pm 87.90$) pg/mL, 差异有统计学意义($P < 0.001$); 对照组KYSE30细胞IL-7分泌量为(325.80 ± 85.46) pg/mL, 实验组KYSE410细胞IL-7分泌量为($2\ 653.00 \pm 126.70$) pg/mL, 差异有统计学意义($P < 0.001$, 图2)。

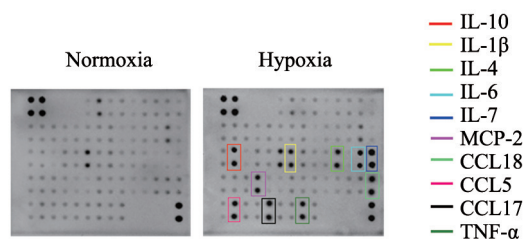


图1 缺氧诱导KYSE410细胞中细胞因子表达谱改变

Fig. 1 Hypoxia induced the expression profile of cytokines and chemokines of KYSE410 cell

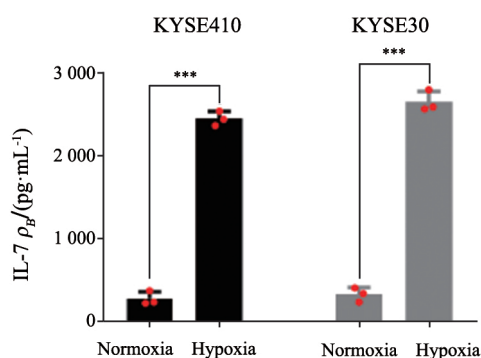


图2 缺氧诱导KYSE410及KYSE30细胞中IL-7分泌增强

Fig. 2 Hypoxia induced the IL-7 secretion from KYSE410 and KYSE30 cells

ELISA assay was used to assess the IL-7 secretion from KYSE410 and KYSE30 cells under normoxic or hypoxic condition for 24 h. ***: $P < 0.001$, compared with normoxia

2.3 IL-7中和抗体抑制缺氧状态下ESCC细胞的增殖

在缺氧状态下(48 h), 以PBS为对照, 采用不同浓度的IL-7中和抗体(5、10 $\mu\text{g/mL}$)处理KYSE410及KYSE30细胞。MTS实验结果显示, IL-7中和抗体能够剂量依赖性地抑制ESCC细胞系增殖。对照组KYSE410细胞相对增殖率(与本组比较)为 1.000 ± 0.055 , IL-7中和抗体(5 $\mu\text{g/mL}$)处理KYSE410细胞组相对增殖率(与对照组比较)为 0.610 ± 0.026 , 差异有统计学意义($P < 0.001$)。IL-7中和抗体(10 $\mu\text{g/mL}$)处理

KYSE410细胞组相对增殖率(与对照组比较)为 0.326 ± 0.022 , 差异有统计学意义($P < 0.001$)。对照组KYSE30细胞相对增殖率(与本组比较)为 1.000 ± 0.036 , IL-7中和抗体(5 $\mu\text{g/mL}$)处理KYSE30细胞组相对增殖率(与对照组比较)为 0.673 ± 0.019 , 差异有统计学意义($P < 0.001$)。IL-7中和抗体(10 $\mu\text{g/mL}$)处理KYSE30细胞组相对增殖率(与对照组比较)为 0.359 ± 0.017 , 差异有统计学意义($P < 0.001$, 图3)。

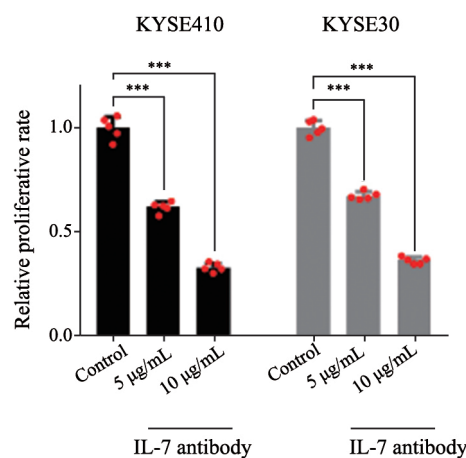


图3 IL-7中和抗体抑制缺氧状态下KYSE410及KYSE30细胞的增殖

Fig. 3 IL-7 neutralizing antibody inhibited proliferation of KYSE410 and KYSE30 cells under hypoxia

MTS assay was applied to evaluate the growth ability of KYSE410 and KYSE30 cells treated with PBS (control solvent), or IL-7 antibody (5, 10 $\mu\text{g/mL}$), under hypoxia for 2 d. ***: $P < 0.001$, compared with control group

2.4 IL-7中和抗体抑制缺氧状态下ESCC细胞的侵袭及迁移

Transwell实验结果显示, 相比对照组, 随着IL-7中和抗体(5、10 $\mu\text{g/mL}$)浓度的增高, 缺氧状态下, ESCC细胞系KYSE410及KYSE30侵袭及迁移能力显著降低。侵袭实验结果显示, 对照组KYSE410细胞相对侵袭率(与本组比较)为 1.000 ± 0.117 , IL-7中和抗体(5 $\mu\text{g/mL}$)处理KYSE410细胞组相对侵袭率(与对照组比较)为 0.388 ± 0.070 , 差异有统计学意义($P < 0.001$)。IL-7中和抗体(10 $\mu\text{g/mL}$)处理KYSE410细胞组相对侵袭率

(与对照组比较)为 0.174 ± 0.025 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。对照组KYSE30细胞相对侵袭率(与本组比较)为 1.000 ± 0.090 , IL-7中和抗体(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)处理KYSE30细胞组相对侵袭率(与对照组比较)为 0.433 ± 0.040 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。IL-7中和抗体(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)处理KYSE30细胞组相对侵袭率(与对照组比较)为 0.210 ± 0.037 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, 图4A)。迁移实验结果显示, 对照组KYSE410细胞相对迁移率(与本组比较)为 1.000 ± 0.162 , IL-7中和抗体(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)处理KYSE410细胞组相对迁移率(与对照组比较)为 0.450 ± 0.080 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。IL-7中和抗体(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)处理KYSE410细胞组相对迁移率

(与对照组比较)为 0.163 ± 0.028 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。对照组KYSE30细胞相对迁移率(与本组比较)为 1.000 ± 0.100 , IL-7中和抗体(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)处理KYSE30细胞组相对迁移率(与对照组比较)为 0.272 ± 0.063 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。IL-7中和抗体(10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)处理KYSE30细胞组相对迁移率(与对照组比较)为 0.160 ± 0.049 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, 图4B)。

2.5 IL-7中和抗体抑制缺氧状态下ESCC细胞中信号分子AKT的活性

本研究通过ELISA法分析缺氧对ESCC细胞系中AKT活性的影响, 结果显示, 缺氧24 h后, ESCC细胞系KYSE410及KYSE30中AKT Ser473活性显著上调(图5A)。对照组KYSE410细胞

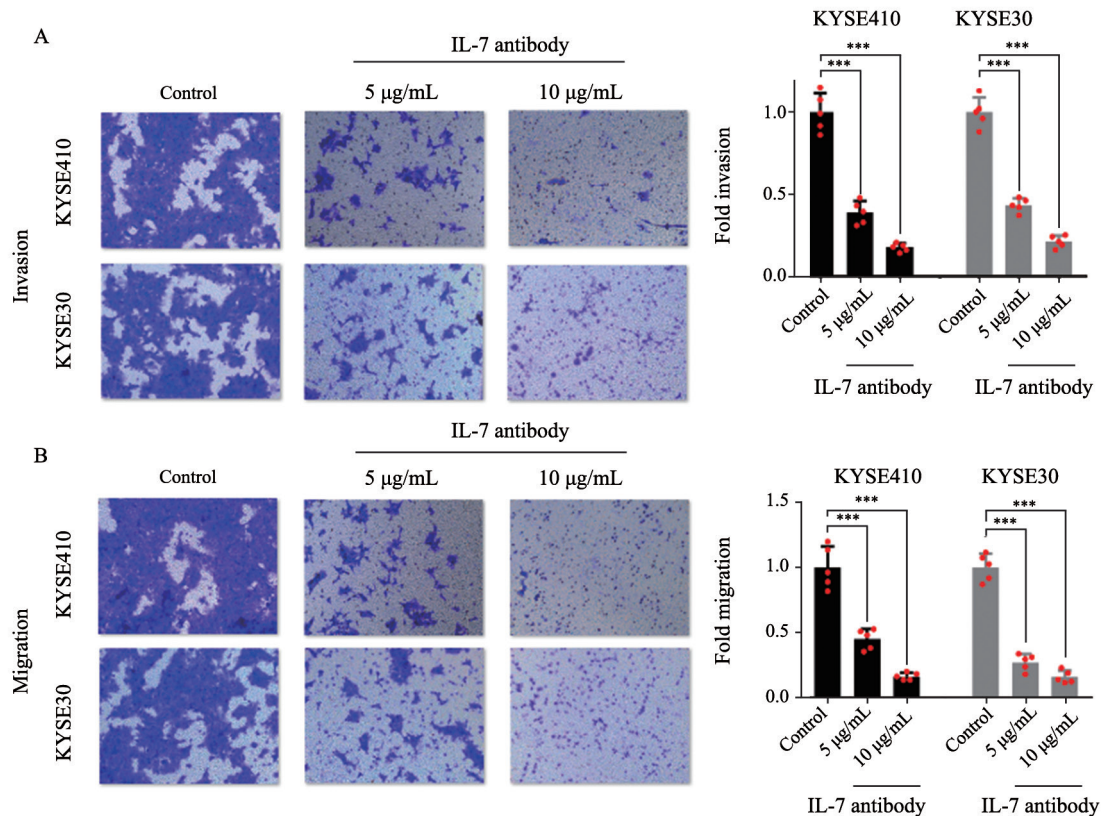


图4 IL-7中和抗体抑制缺氧状态下KYSE410及KYSE30细胞的侵袭转移

Fig. 4 IL-7 antibody inhibited invasion or migration of KYSE410 and KYSE30 cells under hypoxia

Invasion (A) or migration (B) assay was used to evaluate the invasive abilities of KYSE410 and KYSE30 cells treated with PBS (control solvent), or IL-7 antibody (5, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$), under hypoxia for 24 h. ***: $P < 0.001$, compared with control group

AKT活性为 0.454 ± 0.019 , 实验组KYSE410细胞AKT活性为 0.744 ± 0.047 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 对照组KYSE30细胞AKT活性为 0.462 ± 0.037 , 实验组KYSE30细胞AKT活性为 0.809 ± 0.064 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, 图5A)。外加IL-7中和抗体能够有效地抑制KYSE410及KYSE30细胞中AKT Ser473的磷酸化激活(图5B)。对照组KYSE410细胞AKT活性为 0.756 ± 0.058 , IL-7中和抗体($5 \mu\text{g/mL}$)处理KYSE410细胞组AKT活性为 0.441 ± 0.038 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。IL-7中和抗体($10 \mu\text{g/mL}$)处理KYSE410细胞组AKT活性为 0.214 ± 0.028 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。对照组KYSE30细胞AKT活性为 0.815 ± 0.082 , IL-7中和抗体($5 \mu\text{g/mL}$)处理KYSE30细胞组AKT活性为 0.472 ± 0.04 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。IL-7中和抗体($10 \mu\text{g/mL}$)处理KYSE30细胞组AKT活性为 0.234 ± 0.029 , 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, 图5B)。

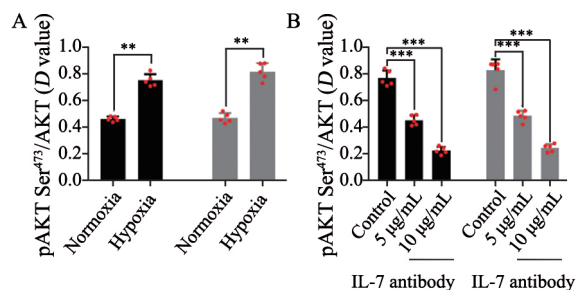


图5 IL-7中和抗体抑制缺氧状态下KYSE410及KYSE30细胞中AKT活性

Fig. 5 IL-7 antibody inhibited the AKT activity of KYSE410 and KYSE30 cells under hypoxia

A: Quantitative ELISA assay was used to evaluate the *D* value of pAKT Ser473/the *D* value of total AKT (AKT activity) in KYSE410 and KYSE30 cells under normoxic or hypoxic condition for 24 h. B: Quantitative ELISA assay was applied to examine the AKT activity in KYSE410 and KYSE30 cells treated with PBS (control solvent), or IL-7 antibody (5, 10 $\mu\text{g/mL}$), under hypoxia for 24 h. **: $P < 0.001$, compared with normoxia; ***: $P < 0.001$, compared with control group

3 讨 论

本研究显示, 缺氧可诱导ESCC细胞中多种

细胞因子及趋化因子的自分泌表达, 如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-7、IL-10、MCP2及CCL5等。其中, TNF- α 、IL-1 β 及IL-10是慢性炎症与肿瘤关联的重要细胞因子, 这些因子的多态性与肿瘤进展关系密切^[10]。IL-6能够通过调控肿瘤细胞可塑性、介导化疗耐药, 进而促进肿瘤进展。肿瘤微环境释放的CCL5, 能够通过作用于肿瘤细胞中相应受体CCR5, 介导肿瘤的多种恶性表型^[11]。因此, 细胞因子的活性增强是调控肿瘤进展的重要因素之一。

本研究重点阐明了IL-7作为缺氧诱导细胞因子, 介导ESCC进展及相关分子机制。IL-7能够产生广泛免疫效应, 在免疫细胞活化过程、产生免疫应答效应、调控自身免疫性疾病及抗纤维化中具有重要作用, 是细胞因子研究领域的热点因子。在肿瘤学领域, IL-7与肿瘤关系复杂。其中, IL-7参与多种免疫细胞对肿瘤生长增殖的调控。在嵌合抗原受体T (chimeric antigen receptor T, CAR-T) 细胞免疫疗法中, CAR-T细胞中高表达的IL-7能够增加免疫细胞在局部实体瘤的浸润并增强CAR-T细胞的抗癌效应^[12]。但是, IL-7的受体IL-7R是一个重要的癌基因, IL-7/IL-7R轴能够通过调控肿瘤细胞中细胞周期蛋白D1的表达, 进而促进肿瘤细胞增殖并抵抗凋亡^[13]。在细胞实验中, 加入IL-7重组蛋白能够通过激活前列腺癌细胞中AKT/核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 信号转导通路, 进而增强基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-3及MMP-9分泌, 促进前列腺癌细胞侵袭能力的增强^[14]。本研究显示, 缺氧ESCC细胞中自分泌产生的IL-7能够介导肿瘤细胞增殖、侵袭及转移, 拮抗IL-7的功能显示, 抑制缺氧状态下ESCC细胞的增殖、侵袭及转移, 证实IL-7是介导肿瘤细胞在缺氧微环境中进展的重要细胞因子。

研究^[15]显示, 细胞因子介导肿瘤进展主要与激活肿瘤细胞中的信号通路有关。IL-6可以通过激活JAK家族激酶/信号转导与激活转录因子通路促进多种肿瘤进展, 且此

信号轴是肿瘤治疗中重要的靶点信号轴。多种细胞因子,如TNF- α 、IL-1、IL-8、MIP2及CCL2等,均与肿瘤细胞中NF- κ B信号通路的激活及多种恶性细胞表型的形成密切相关^[16]。有研究^[17-18]显示,IL-7能够通过激活信号通路促进肿瘤进展,如磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AKT通路及JAK1/Stat5信号转导通路。AKT是介导ESCC进展最重要的信号分子,本研究结果显示,拮抗IL-7的功能能够显著抑制缺氧条件下ESCC细胞中AKT的活性,但IL-7能否也通过调控其他信号分子,进而诱导ESCC进展仍有待于进一步研究。

本研究通过蛋白芯片技术研究缺氧介导ESCC细胞中细胞因子的表达情况,并研究了IL-7对缺氧促进ESCC进展的影响及相关分子机制,为深入研究缺氧-细胞因子轴介导肿瘤进展提供了新思路。

[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] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] LIN Y, TOTSUKA Y, SHAN B, et al. Esophageal cancer in high-risk areas of China: research progress and challenges [J]. *Ann Epidemiol*, 2017, 27(3): 215-221.
- [4] LUO W, WANG Y. Hypoxia mediates tumor malignancy and therapy resistance [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1136: 1-18.
- [5] QIAN J, RANKIN E B. Hypoxia-induced phenotypes that mediate tumor heterogeneity [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1136: 43-55.
- [6] HUANG D, LI C, ZHANG H. Hypoxia and cancer cell metabolism [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014, 46(3): 214-219.
- [7] HAJIZADEH F, OKOYE I, ESMAILY M, et al. Hypoxia inducible factors in the tumor microenvironment as therapeutic targets of cancer stem cells [J]. *Life Sci*, 2019, 237: 116952.
- [8] JOSEPH J P, HARISHANKAR M K, PILLAI A A, et al. Hypoxia induced EMT: a review on the mechanism of tumor progression and metastasis in OSCC [J]. *Oral Oncol*, 2018, 80: 23-32.
- [9] MARUGGI M, LAYNG F I, LEMOS R Jr, et al. Absence of HIF1A leads to glycogen accumulation and an inflammatory response that enables pancreatic tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(22): 5839-5848.
- [10] YANG Y, LUO C, FENG R, et al. The TNF- α , IL-1B and IL-10 polymorphisms and risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(6): 947-952.
- [11] ALDINUCCI D, COLOMBATTI A. The inflammatory chemokine CCL5 and cancer progression [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 292376.
- [12] ADACHI K, KANO Y, NAGAI T, et al. IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor [J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(4): 346-351.
- [13] LIU Z H, WANG M H, REN H J, et al. Interleukin 7 signaling prevents apoptosis by regulating bcl-2 and bax via the p53 pathway in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(3): 870-881.
- [14] QU H, ZOU Z, PAN Z, et al. IL-7/IL-7 receptor axis stimulates prostate cancer cell invasion and migration via AKT/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 203-210.
- [15] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234-248.
- [16] BAUD V, KARIN M. Is NF- κ B a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(1): 33-40.
- [17] PAN D S, LIU B, JIN X B, et al. IL-7 splicing variant IL-7 δ 5 induces human breast cancer cell proliferation via activation of PI3K/Akt pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422(4): 727-731.
- [18] ZHANG X Y, TU H J, YANG Y Z, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia via the IL-7/JAK1/STAT5 pathway [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(32): 12167-12179.

(收稿日期: 2021-02-13 修回日期: 2021-03-29)