

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.01.004

· 基础研究 ·

溶瘤新城疫病毒抑制 IL-6 诱导的人胶质母细胞瘤 U87MG 细胞的迁移和侵袭

陶薇伊, 秦莹, 吴醒, 郑婷婷, 樊晓晖, 梁莹(广西医科大学基础医学院 微生物学教研室, 广西高校区域性疾病基础研究重点实验室, 广西南宁 530021)

[摘要] **目的:** 探讨溶瘤新城疫病毒(NDV)对 IL-6 诱导的人胶质母细胞瘤 U87MG 细胞增殖、迁移和侵袭的作用及其可能的机制。**方法:** 将 U87MG 细胞分为对照组、IL-6 组、NDV 组、NDV+IL-6 组, 其中 IL-6 组与 NDV+IL-6 组用 75 ng/mL IL-6 预处理 1 h, 其余组用 DMEM 预处理 1 h, 后分别用 DMEM、75 ng/mL IL-6、1 HU NDV、1 HU NDV+75 ng/mL IL-6 处理 24 h。MTT 法、细胞划痕实验和 Transwell 侵袭实验分别检测 IL-6、NDV 对 U87MG 细胞增殖、迁移和侵袭的影响, WB 法检测各组细胞 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 和 MMP2 蛋白的表达水平。**结果:** 与对照组相比, IL-6 组细胞迁移率显著升高 ($P<0.05$), 侵袭细胞数目显著增多 ($P<0.01$); 与 IL-6 组相比, NDV+IL-6 组 U87MG 细胞增殖率显著降低 ($P<0.05$), 细胞迁移率和侵袭细胞数目均显著降低 (均 $P<0.01$)。WB 实验结果显示, 与对照组相比, IL-6 组 p-STAT3/STAT3 比值显著升高 ($P<0.01$), NDV 组 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 比值显著降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), MMP-2 蛋白表达量显著降低 ($P<0.01$); 与 IL-6 组相比, NDV+IL-6 组 p-STAT3/STAT3 比值、MMP-2 蛋白表达量均显著降低 (均 $P<0.05$)。**结论:** NDV 能抑制 IL-6 对人脑胶质瘤 U87MG 细胞迁移和侵袭的诱导作用, 其机制可能与 JAK2/STAT3 信号通路的参与调控有关。

[关键词] 新城疫病毒; IL-6; 胶质母细胞瘤; U87MG 细胞; 增殖; 迁移; 侵袭; JAK2/STAT3 信号通路

[中图分类号] R739.41; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)01-0027-05

Oncolytic Newcastle disease virus inhibits IL-6 induced migration and invasion of human glioblastoma U87MG cells

TAO Weiyi, QIN Ying, WU Xing, ZHENG Tingting, FAN Xiaohui, LIANG Ying (Guangxi Key Laboratory of Basic Research on Regional Diseases, Department of Microbiology, School of Basic Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of oncolytic Newcastle disease virus (NDV) on the proliferation, migration and invasion of human glioblastoma U87MG cells induced by IL-6 and its possible mechanism. **Methods:** U87MG cells were divided into control group, IL-6 group, NDV group and NDV+IL-6 group. The cells in IL-6 group and NDV+IL-6 group were pretreated with 75 ng/mL IL-6 for 1 h, and the other groups were pretreated with DMEM for 1 h; then, the four groups were treated with DMEM, 75 ng/mL IL-6, 1 Hu NDV, 1 Hu NDV+75 ng/mL IL-6 for 24 h, respectively. MTT assay, cell scratch test and Transwell invasion test were used to detect the effects of NDV and IL-6 on the proliferation, migration and invasion of U87MG cells, respectively. The protein expression levels of JAK2, p-JAK2, STAT3, p-STAT3 and MMP2 were detected by WB method. **Results:** Compared with the control group, the migration rate and number of invasive cells in IL-6 group were significantly increased ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with IL-6 group, the proliferation rate of U87MG cells in NDV+IL-6 group was significantly decreased ($P<0.05$), and the migration rate and the number of invasive cells were significantly decreased (all $P<0.01$). WB results showed that compared with the control group, the p-STAT3/STAT3 ratio in IL-6 group was significantly increased ($P<0.01$), while the p-JAK2/JAK2 ratio, p-STAT3/STAT3 ratio and MMP-2 protein in NDV group were significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$); compared with IL-6 group, the p-STAT3/STAT3 ratio and the protein expression of MMP-2 in NDV+IL-6 group were significantly decreased (all $P<0.05$). **Conclusion:** NDV can inhibit IL-6 induced migration and invasion of human glioblastoma U87MG cells, and its mechanism may be related to its regulation of JAK2/STAT3 signaling pathway.

[Key words] Newcastle disease virus; IL-6; glioblastoma; U87MG cell; proliferation; migration; invasion; JAK2/STAT3 signaling pathway

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(1): 27-31. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.01.004]

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 819605111); 广西自然科学基金(No. 2023GXNSFAA026280, No. 2018GXNSFDA281043)

[作者简介] 陶薇伊(1998—), 女, 硕士生, 主要从事病毒抗肿瘤研究。E-mail: twy2695508688@163.com

[通信作者] 梁莹, E-mail: liangtty@163.com

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)起源于神经上皮细胞,是最常见且最具侵袭性的脑肿瘤,约占所有神经胶质瘤的56.6%^[1]。根据2021年世界卫生组织对中枢神经系统肿瘤的分级,GBM被评为4级^[2],其恶性程度高且侵袭性强,经标准治疗后患者5年生存率仍然不足10%^[3],且极易复发,复发平均时间约为32~36周^[4]。免疫疗法为GBM的治疗带来了曙光^[5]。溶瘤新城疫病毒(Newcastle disease virus, NDV)可选择性感染肿瘤细胞,通过直接溶瘤或激活抗肿瘤免疫应答实现肿瘤细胞的清除,成为免疫疗法极具潜力的候选病毒株。IL-6是趋化因子家族成员,参与机体免疫调节、炎症反应及肿瘤发生等多种生物学过程^[6]。研究^[7]发现,IL-6/Janus激酶2/信号转导和转录启动因子3(Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3)信号通路在多种类型肿瘤中异常激活,如胃癌、肝癌、肺癌等,促进肿瘤进展。因此,干预IL-6通路有望提升肿瘤治疗效果。本研究以人GBM细胞U87MG为研究对象,检测细胞的增殖、迁移和侵袭能力及JAK2/STAT3信号通路相关蛋白的表达水平,观察NDV对IL-6诱导的人GBM细胞U87MG增殖、迁移和侵袭的抑制效果,为GBM的治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 细胞、病毒及主要试剂

人GBM细胞U87MG购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。NDV-7793毒种由广西医科大学微生物学教研室P2实验室保存。替莫唑胺(temozolomide, TMZ)购自美国MCE公司,DMEM培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自美国Gibco公司,MTT细胞增殖检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司,Transwell小室、基质胶和细胞培养板购自美国Corning公司,抗 β -actin、MMP-2、JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3抗体购自美国CST公司,HRP标记的山羊抗兔/抗鼠IgG购自上海艾比玛特医药科技有限公司。

1.2 细胞培养、处理及分组

将U87MG细胞用含有10%胎牛血清、1%青链霉素的DMEM培养基重悬,并置于37℃、5%CO₂培养箱中培养。

将U87MG细胞分为对照组、IL-6组、NDV组和NDV+IL-6组,其中IL-6组和NDV+IL-6组用75 ng/mL IL-6预处理1 h,DMEM预处理其余两组1 h后,PBS清洗2次,分别加入DMEM、75 ng/mL IL-6、1 HU NDV、1 HU NDV+75 ng/mL IL-6,培养24 h后进行后续实验。

1.3 MTT法检测IL-6、NDV对U87MG细胞增殖能

力的影响

选取对数生长期的各组U87MG细胞,制成密度为 2.5×10^4 个/mL的细胞悬液,并将细胞悬液接种到96孔板中(100 μ L/孔),每组设置6个复孔。培养24 h后,每孔中加入10 μ L MTT溶液,继续培养4 h后再加入100 μ L 甲臞(formazan)溶解液,继续培养4 h,使用酶标仪检测波长570 nm处的光密度(D)值,依据公式“细胞增殖率=(实验组D值-对照组D值)/(对照组D值-空白组D值) $\times$ 100%”计算细胞增殖率。

1.4 细胞划痕实验检测IL-6、NDV对U87MG细胞迁移能力的影响

使用记号笔在6孔板背面等距离画3条横线,取对数生长期的各组U87MG细胞接种于6孔板中(6×10^5 个/孔),待细胞汇合度达90%时,用1 mL移液器吸头沿横线中点垂直划痕,弃去旧培养基,PBS清洗2次后继续培养24 h。在显微镜下拍照、记录0 h及24 h时划痕宽度,依据公式“细胞迁移率=(0 h划痕宽度-24 h划痕宽度)/0 h划痕宽度 $\times$ 100%”计算细胞迁移率。

1.5 Transwell侵袭实验检测IL-6、NDV对U87MG细胞侵袭能力的影响

预先将300 μ g/mL基质胶铺于Transwell上室,将药物作用24 h后的各组U87MG细胞稀释至密度为 2.5×10^5 个/mL的细胞悬液,取200 μ L接种于Transwell上室,下室中加入600 μ L含20%FBS的DMEM培养基,培养24 h后弃去上室内液体,PBS清洗,4%多聚甲醛溶液固定15 min,PBS清洗后在0.1%结晶紫溶液中染色15 min,PBS清洗后在高倍光学显微镜下选取5个视野拍照、计数穿膜细胞数并取平均值。

1.6 WB法检测IL-6、NDV对U87MG细胞JAK2/STAT3通路相关蛋白表达的影响

用RIPA裂解液充分裂解各组细胞,提取细胞总蛋白,BCA法检测蛋白浓度,进行7.5% SDS-PAGE,将蛋白质条带转移至PVDF膜上,于无蛋白快速封闭液中室温下封闭10 min,TBST洗涤后分别加入稀释比例均为1:1 000的 β -actin、MMP-2、JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3一抗,4℃反应过夜。TBST洗膜后,加入HRP标记的山羊抗兔/抗鼠IgG二抗(稀释比例为1:6 000)室温下反应1 h,TBST洗膜后ECL法显影、曝光、扫描。以Image J软件分析蛋白质条带的灰度值。

1.7 统计学处理

以上实验均独立重复3次。采用SPSS 21.0软件对数据进行分析。呈正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间数据比较采用独立样本 t 检验,多组间数据比较采用单因素方差分析,方差齐时两两比较采用LSD- t 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NDV显著抑制U87MG细胞的增殖能力

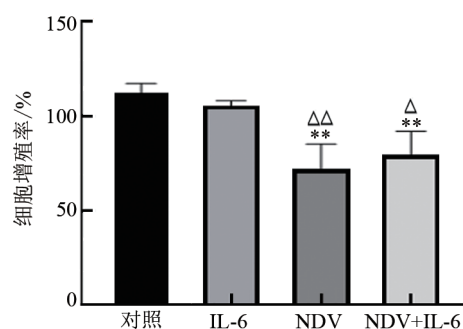
MTT法检测结果(图1)显示,在IL-6、NDV作用细胞24 h后,与对照组相比,NDV组和NDV+IL-6组U87MG细胞的增殖率均显著降低(均 $P<0.01$);与IL-6组相比,NDV+IL-6组的细胞增殖率显著降低($P<0.05$)。结果表明,NDV可抑制U87MG细胞的增殖能力,但IL-6对U87MG细胞的增殖能力无影响。

2.2 NDV可显著抑制IL-6诱导的U87MG细胞的迁移能力升高

细胞划痕实验结果(图2)显示,在IL-6、NDV作用细胞24 h后,与对照组相比,IL-6组U87MG细胞迁移率显著升高($P<0.05$),NDV组与NDV+IL-6组细胞迁移率显著下降(均 $P<0.01$);与IL-6组相比,NDV+IL-6组细胞迁移率显著下降($P<0.01$)。结果表明,IL-6诱导的U87MG细胞迁移能力升高可被NDV抑制。

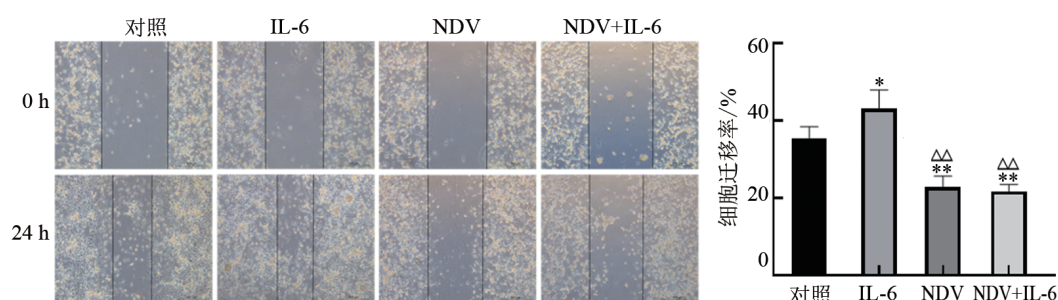
2.3 NDV可显著抑制IL-6诱导的U87MG细胞的侵袭能力升高

Transwell实验结果(图3)显示,在IL-6、NDV作用细胞24 h后,与对照组相比,IL-6组U87MG细胞的侵袭数目显著增多($P<0.01$),NDV组与NDV+IL-6组细胞侵袭数目均显著减少(均 $P<0.01$);与IL-6组相比,NDV+IL-6组细胞的侵袭数目显著减少($P<0.01$)。结果表明,NDV可显著抑制IL-6诱导的U87MG细胞的侵袭能力升高。



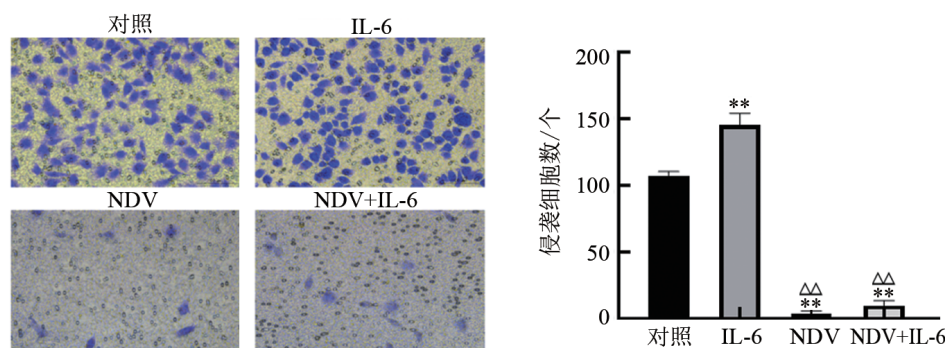
与对照组相比, ** $P<0.01$; 与IL-6组相比, $\Delta P<0.05$ 、 $\Delta\Delta P<0.01$ 。

图1 MTT法检测IL-6、NDV对U87MG细胞增殖能力的影响



与对照组相比, * $P<0.05$ 、** $P<0.01$; 与IL-6组相比, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

图2 细胞划痕实验检测IL-6、NDV对U87MG细胞迁移能力的影响($\times 40$)



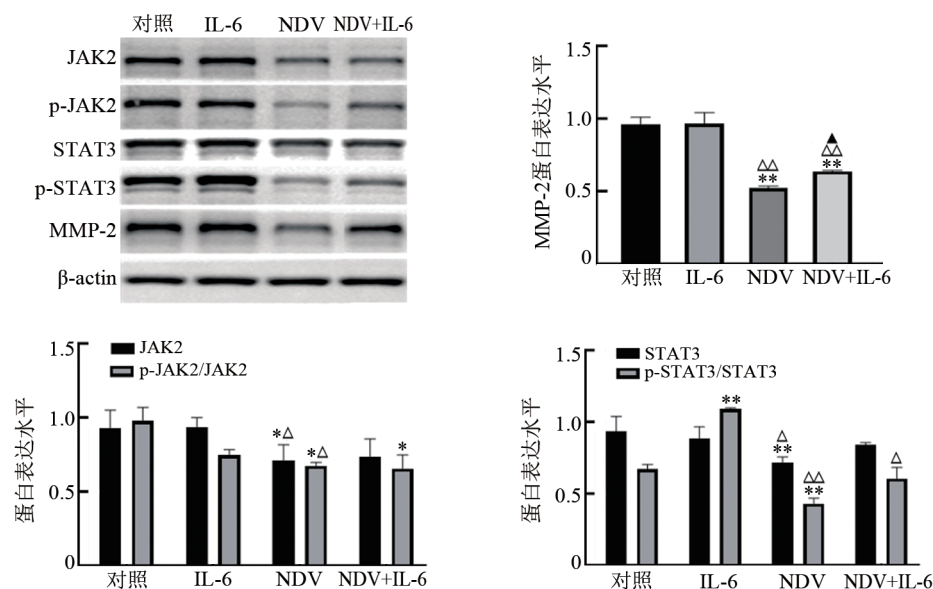
与对照组相比, ** $P<0.01$; 与IL-6组相比, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

图3 Transwell侵袭实验检测IL-6、NDV对U87MG细胞侵袭能力的影响($\times 200$)

2.4 NDV、IL-6对U87MG细胞JAK2/STAT3通路相关蛋白表达的影响

WB实验结果(图4)显示,与对照组相比,IL-6组U87MG细胞p-STAT3/STAT3比值显著升高($P<0.01$),NDV组MMP-2蛋白表达水平($P<0.01$)、p-JAK2/

JAK2($P<0.05$)和p-STAT3/STAT3($P<0.01$)比值显著降低;与IL-6组相比,NDV+IL-6组MMP-2($P<0.01$)、p-STAT3/STAT3比值显著下降($P<0.05$)。结果表明,NDV能抑制JAK2/STAT3信号通路的活化,同时抑制IL-6诱导的p-STAT3水平升高。



与对照组相比,* $P<0.05$ 、** $P<0.01$;与IL-6组相比, $\Delta P<0.05$ 、 $\Delta\Delta P<0.01$;与NDV组相比, $\Delta P<0.05$ 。

图4 WB法检测IL-6、NDV对U87MG细胞JAK2/STAT3通路相关蛋白表达的影响

3 讨论

胶质瘤中 JAK2/STAT3 通路持续活化^[8], 激活其下游肿瘤侵袭关键分子 MMP-2, 从而促进肿瘤的侵袭和转移^[9]。IL-6 可通过 STAT 家族蛋白诱导细胞内信号转导, 是 JAK2/STAT3 通路激活剂^[10]。当 IL-6 与细胞上受体结合时, 可启动 gp130 与其组成同源二聚体并激活 JAK 使其磷酸化, 后者磷酸化 STAT3, 磷酸化的 STAT3 之间相互作用形成二聚体, 进入细胞核与 DNA 结合, 调控下游与肿瘤进展相关的因子表达^[7, 11-13]。IL-6 与肿瘤的发生发展密切相关, 也参与调节细胞的多种生物学过程, 如增殖^[14]、迁移^[15]、侵袭^[16]、血管生成^[17], 促进肿瘤的进展^[11, 18-19]。循环血液中 IL-6 水平与胶质瘤患者的总生存率高度相关, IL-6 可能是预测胶质瘤患者不良预后的强有力的生物标志物^[20]。

本研究结果表明, IL-6 能够激活 JAK2/STAT3 通路, 促进 U87MG 细胞迁移和侵袭, 但对细胞增殖无影响, 说明 JAK2/STAT3 通路与 U87MG 细胞的迁移和侵袭有关, 抑制该通路可以抑制 U87MG 细胞的迁移与侵袭能力。JAK2/STAT3 通路对其他肿瘤细胞的进展也有影响。研究^[21]表明, 阿曼托双黄酮通过该通路抑制甲状腺癌细胞的增殖并促进细胞凋亡; DLGAP5 蛋白通过该通路抑制乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭^[22]。有研究结果^[23-24]表明, IL-6 在 GBM 患者肿瘤组织和细胞中呈高表达, 并且在复发性 GBM 中 IL-6 分泌量远高于原发性 GBM。上述结果说明, 大量分泌的 IL-6 活化 JAK2/STAT3 信号通路后, 促进肿瘤细胞的迁移与侵袭, 这可能是导致 GBM 高侵袭性

的原因之一; 而复发性 GBM 中 IL-6 含量远高于原发性 GBM, 这可能是由于手术无法完全切除病灶, 高浓度的 IL-6 刺激 JAK2/STAT3 信号通路导致病灶边缘的肿瘤细胞发生迁移、侵袭至周围正常脑组织所致, 表明 IL-6 促进 GBM 复发的可能性。NDV 可以抑制 U87MG 细胞增殖、迁移、侵袭, 抑制 JAK2、STAT3、MMP-2 蛋白的表达, 抑制 JAK2、STAT3 的磷酸化, 说明 NDV 通过抑制 JAK2/STAT3 通路从而抑制 U87MG 细胞的增殖、迁移和侵袭。使用 IL-6 激活 JAK2/STAT3 通路再使用 NDV 处理后的结果表明, NDV 可以抑制 IL-6 对 U87MG 细胞迁移和侵袭、STAT3 磷酸化的促进作用, 说明 NDV 是 IL-6 刺激 JAK2/STAT3 信号通路的有效抑制剂。有研究^[25]表明, IL-6 介导的 STAT3 激活可诱导肿瘤细胞耐药, IL-6/JAK2/STAT3 信号通路的抑制剂可以缓解耐药, 抑制耐药细胞的迁移和侵袭, 据此推测, NDV 不仅能够阻断 IL-6 激活 JAK2/STAT3 通路介导的肿瘤细胞的迁移和侵袭, 也能够缓解肿瘤细胞的耐药性, 从而增强抗肿瘤药物对肿瘤细胞的杀伤作用。与 NDV 组相比, NDV+IL-6 组对 JAK2/STAT3 通路及 MMP-2 的抑制效果减弱, 说明 NDV 对 U87MG 细胞的抑制作用有 JAK2/STAT3 通路及 MMP-2 蛋白的参与。

综上, NDV 能够经 JAK2/STAT3 通路抑制 MMP-2 蛋白的表达, 抑制人 GBM 细胞 U87MG 的增殖、迁移和侵袭, 还能够拮抗 IL-6 促进 STAT3 磷酸化及促细胞迁移和侵袭的作用。这一过程可能是通过抑制 JAK2、STAT3 磷酸化, 抑制 MMP-2 蛋白表达来实现。因此, 开发针对 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路的靶向治疗药物有望成为 GBM 的有力治疗措施。

[参 考 文 献]

- [1] OLIVA M A, STAFFIERI S, SANCHEZ M, *et al.* Isoginkgetin-a natural compound to control U87MG glioblastoma cell growth and migration activating apoptosis and autophagy[J/OL]. *Molecules*, 2022, 27(23): 8335[2023-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9740329/>. DOI: 10.3390/molecules27238335.
- [2] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary [J/OL]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251[2023-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8328013/>. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- [3] OSTROM Q T, PATIL N, CIOFFI G, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017[J/OL]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(12 Suppl 2): iv1-iv96[2023-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7596247/>. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200.
- [4] BIRK H S, HAN S J, BUTOWSKI N A. Treatment options for recurrent high-grade gliomas[J]. *CNS Oncol*, 2017, 6(1): 61-70. DOI: 10.2217/cns-2016-0013.
- [5] XU S C, TANG L, LI X Z, *et al.* Immunotherapy for glioma: current management and future application[J]. *Cancer Lett*, 2020, 476: 1-12. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.02.002.
- [6] HIRANO T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer[J]. *Int Immunol*, 2021, 33(3): 127-148. DOI: 10.1093/intimm/dxaa078.
- [7] HUANG B, LANG X L, LI X H. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1023177[2023-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9800921/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.1023177.
- [8] LO H W, CAO X Y, ZHU H, *et al.* Constitutively activated STAT3 frequently coexpresses with epidermal growth factor receptor in high-grade gliomas and targeting STAT3 sensitizes them to Iressa and alkylators[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(19): 6042-6054 [2023-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707832/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4923.
- [9] ZHONG C H, TAO B, CHEN Y T, *et al.* B7-H3 regulates glioma growth and cell invasion through a JAK2/STAT3/slug-dependent signaling pathway[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 2215-2224[2023-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7075435/>. DOI: 10.2147/OTT.S237841.
- [10] 李馥延, 霍达, 栾诗佳, 等. IL-6/JAK2/STAT3 信号通路在肿瘤中的作用[J]. *生命的化学*, 2021, 41(3): 535-540. DOI: 10.13488/j.smhx.20200650.
- [11] 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. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.8.
- [12] 李浩, 邱磊, 马泽龙, 等. STAT3 通路在肿瘤相关成纤维细胞调节肿瘤微环境中的作用[J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(12): 2345-2353. DOI: 10.11844/cjcb.2022.12.0013.
- [13] 王素云, 王立峰. Janus 激酶靶点药物国内外研发总览[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(8): 619-633. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.08.009.
- [14] DORRONSORO A, LANG V, FERRIN I, *et al.* Intracellular role of IL-6 in mesenchymal stromal cell immunosuppression and proliferation[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21853[2023-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7736882/>. DOI: 10.1038/s41598-020-78864-4.
- [15] LIU W, WANG H X, BAI F X, *et al.* IL-6 promotes metastasis of non-small-cell lung cancer by up-regulating TIM-4 via NF- κ B[J/OL]. *Cell Prolif*, 2020, 53(3): e12776[2023-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7106962/>. DOI: 10.1111/cpr.12776.
- [16] ZOU M H, ZHANG X Q, XU C H. IL6-induced metastasis modulators p-STAT3, MMP-2 and MMP-9 are targets of 3, 3'-diindolylmethane in ovarian cancer cells[J]. *Cell Oncol*, 2016, 39(1): 47-57. DOI: 10.1007/s13402-015-0251-7.
- [17] CATAR R, WITOWSKI J, ZHU N, *et al.* IL-6 trans-signaling links inflammation with angiogenesis in the peritoneal membrane[J/OL]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(4): 1188-1199[2023-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373439/>. DOI: 10.1681/ASN.2015101169.
- [18] SREENIVASAN L, WANG H, YAP S Q, *et al.* Autocrine IL-6/STAT3 signaling aids development of acquired drug resistance in group 3 medulloblastoma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12): 1035[2023-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7719195/>. DOI: 10.1038/s41419-020-03241-y.
- [19] YANG Y, SONG Y J, NIE Q B, *et al.* Correlations of IL-18 and IL-6 gene polymorphisms and expression levels with onset of glioma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(5): 1475-1483. DOI: 10.26355/eurrev_202203_28211.
- [20] CHANG C H, HSIAO C F, YEH Y M, *et al.* Circulating interleukin-6 level is a prognostic marker for survival in advanced nonsmall cell lung cancer patients treated with chemotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(9): 1977-1985. DOI: 10.1002/ijc.27892.
- [21] 马涛, 王红梅, 赵婷, 等. 阿曼托双黄酮通过 JAK2/STAT3 通路影响甲状腺癌 SW579 细胞的增殖和凋亡[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(3): 211-216. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.03.004.
- [22] LI Y J, WEI J, SUN Y, *et al.* DLGAP5 regulates the proliferation, migration, invasion, and cell cycle of breast cancer cells via the JAK2/STAT3 signaling axis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15819[2023-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10647495/>. DOI: 10.3390/ijms242115819.
- [23] FENG Y, WANG J, TAN D Z, *et al.* Relationship between circulating inflammatory factors and glioma risk and prognosis: a meta-analysis [J/OL]. *Cancer Med*, 2019, 8(17): 7454-7468[2023-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885890/>. DOI: 10.1002/cam4.2585.
- [24] 李田源, 海龙, 吴慧, 等. 阿帕替尼治疗耐药的复发胶质母细胞瘤的临床研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(12): 619-623. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2021.12.207.
- [25] LIANG H X, CHEN G Y, LI J Y, *et al.* Snail expression contributes to temozolomide resistance in glioblastoma[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(7): 4277-4289[2023-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6684932/>.

[收稿日期] 2023-09-14

[修回日期] 2023-11-25

[本文编辑] 党瑞山