

· 综述 ·

# IL-1 家族在神经胶质瘤研究中的作用和意义研究进展

王彬<sup>1</sup>, 韩志强<sup>2</sup>, 侯立军<sup>1</sup>

1. 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院神经外科, 上海 200003;

2. 中国人民武装警察部队上海市总队医院神经外科, 上海 200003

关键词: 神经胶质瘤; IL-1 家族; IL-1; IL-18; IL-33; 预后

中图分类号: R 739.41 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2016)03-0413-04

神经胶质瘤是最常见的颅内原发性肿瘤, 约占脑部恶性肿瘤的 81%<sup>[1]</sup>。全球神经胶质瘤发病率为 4.67/10 万 ~ 5.73/10 万, 且男性发病率高于女性、老年人群发病率高于年轻人群<sup>[2]</sup>。虽然年龄、职业、环境致癌物暴露、饮食、遗传、DNA 损伤、基因突变等众多因素被证实与神经胶质瘤发病有关, 但该病的确切发病机制尚未阐明<sup>[3-5]</sup>。由于神经胶质瘤侵入性较强、复发率高, 该病一般预后均较差且病死率高<sup>[6-7]</sup>。手术治疗, 辅以术后化疗和放疗仍然是当前用于神经胶质瘤治疗的主要手段<sup>[5-6]</sup>。

白细胞介素 (Interleukin) 是一组由多种细胞产生并在免疫细胞间相互作用的细胞因子, 根据其结构同源性可分为 IL-1、IL-2、IL-3、IL-10、IL-17 等多个家族, 迄今共发现了至少 38 个成员, 分别命名为 IL-1 ~ IL-38<sup>[8-9]</sup>。既往研究显示, 多种白细胞介素家族成员与肿瘤发生、发展、诊断、治疗、免疫、预后等相关<sup>[10-12]</sup>。本文旨在对 IL-1 家族成员 IL-1、IL-18 和 IL-33 在神经胶质瘤研究中的作用和意义作一综述。

## 1 IL-1 与神经胶质瘤

既往研究发现, IL-1 可以通过提高纤溶酶原激活抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 和尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR) 蛋白和 mRNA 表达水平而促进胶质母细胞瘤 U373 细胞侵袭和增殖, 提示 IL-1 可能在胶质母细胞瘤浸润和侵袭发挥了重要作用<sup>[13]</sup>。Tarassishin 等<sup>[14]</sup>采用蛋白质组学分析发现, IL-1 通过改变 TGF- $\beta$  表达、活性和信号通路调节胶质瘤微环境, 提示 IL-1 可能与神经胶质瘤侵袭、迁移及血管再生增加有关。IL-1 有 IL-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) 及 IL-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 两种亚型, 在神经胶质瘤中均发挥了重要作用<sup>[15]</sup>。

1.1 IL-1 $\alpha$  司马秀田等<sup>[16]</sup>采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 技术检测并比较 IL-1 $\alpha$  mRNA 在神经胶质瘤和正常脑组织中的表达, 结果发现 IL-1 $\alpha$  mRNA 在神经胶质瘤组织中的相对表达量显著高于正常脑组织 ( $P=0.016$ ), IL-1 $\alpha$  mRNA 在高级别 (III、IV 级) 神经胶质瘤中的相对表达量显著高于低级别 (I、II 级) 胶质瘤 ( $P=0.001$ ); 结果提示, IL-1 $\alpha$  mRNA 在神

经胶质瘤中高表达, 其可能介导了神经胶质瘤的恶变过程。岩亮等<sup>[17]</sup>采用 PCR-限制性片段长度多态性 (RFLP) 技术探讨 IL-1 $\alpha$  多态性与神经胶质瘤的相关性, 发现 IL-1 $\alpha$  + 4845G/T 位点 GT/TT 基因型较 GG 基因型的神经胶质瘤发病风险显著增加 ( $P=0.015$ ), T 等位基因的神经胶质瘤发病风险较 G 等位基因显著增加 ( $P=0.015$ ), 提示 IL-1 $\alpha$  + 4845G/T 多态性可能与神经胶质瘤的发病有关。采用 PCR 技术检测神经胶质瘤患者和正常人群 IL-1 $\alpha$  3' 翻译区 (UTR) 插入 (ins)/缺失 (del) 多态性 (rs3783553) 发现, ins/ins 基因型较 del/del 基因型显著降低了神经胶质瘤发病风险 ( $P=0.02$ ), 且 ins 等位基因较 del 等位基因显著降低了神经胶质瘤发病风险 ( $P=0.019$ ), 提示 IL-1 $\alpha$  3'UTR ins/del 多态性 (rs3783553) 与神经胶质瘤发病相关<sup>[18]</sup>。这些研究表明, IL-1 $\alpha$  可能与神经胶质瘤发病有关。

1.2 IL-1 $\beta$  RT-PCR 和免疫组化检测发现, IL-1 $\beta$  在毛细胞型星形细胞瘤和星形胶质细胞瘤中高表达, 而 IL-1 $\beta$  mRNA 在 II 级星形胶质细胞瘤中的表达水平低于 III/IV 级, 且 IL-1 $\beta$  主要定位于星形胶质细胞瘤细胞<sup>[19]</sup>。PCR-RFLP 检测神经胶质瘤患者和正常对照 IL-1 $\beta$  - 511C/T 和 -31T/C 多态性发现, TT 基因型较 CC 基因型的神经胶质瘤发病风险显著增加 ( $P=0.021$ ), 而 T 等位基因较 C 等位基因的发病概率高 ( $P=0.019$ ); -511C/-31T 单倍型的发病风险显著降低 ( $P=0.03$ ), 而 -551T/-31C 单倍型发病危险显著增加 ( $P<0.001$ ), 结果提示 IL-1 $\beta$  与神经胶质瘤发病相关, 似可作为中国人神经胶质瘤的易感基因<sup>[20]</sup>。此外, IL-1 $\beta$  还可通过增强氧化应激反应、增高线粒体膜电位等方式诱导神经胶质瘤细胞凋亡<sup>[21-22]</sup>。

## 2 IL-18 与神经胶质瘤

1995 年, Okamura 等<sup>[23]</sup>从小鼠肝脏细胞中克隆出一种可增强脾细胞中自然杀伤 (NK) 细胞活性的  $\gamma$  干扰素诱导因子 (Interferon- $\gamma$ -inducing factor, IGIF), 该基因编码一个由 192 个氨基酸构成的前体蛋白和一个由 157 个氨基酸构成的成熟蛋白, IGIF mRNA 可在 Kupffer 细胞和激活的巨噬细胞中表达, 且接种痤疮丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*) 和脂多糖 (Lipopolysaccharide) 的小鼠给予抗 IGIF 抗体治疗后可预防肝损伤发生。随后, Ushio 等<sup>[24]</sup>利用小鼠 IGIF cDNA 作为探针, 从健康人肝脏 cDNA 文库中克隆出人 IGIF cDNA, 其作为一种由

193 个氨基酸构成的前体多肽,与鼠 IGIF 同源性达到 65%,并将其命名为 IL-18。作为 IL-1 家族的一员,IL-18 在抗肿瘤、调节免疫、抗感染、慢性炎症性疾病发病及移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 等方面发挥了重要作用<sup>[25-27]</sup>。近来研究发现,IL-18 在神经胶质瘤研究中具有多种作用<sup>[25]</sup>。

**2.1 抑制胶质瘤作用** 2000 年,Kikuchi 等<sup>[28]</sup>率先采用腹腔注射重组 IL-18 治疗神经胶质瘤细胞荷瘤小鼠,发现皮下移植瘤而非脑部移植瘤的生长受到显著抑制,但这种抑制效果在 NK 细胞敲除的小鼠中显著降低,提示 IL-18 可能通过 NK 细胞而起到抑制神经胶质瘤效果。体外研究发现,IL-18 可抑制 C6 胶质瘤细胞增殖、侵袭,降低细胞恶性程度,下降 PCNA、cyclin D1、cyclinB1 和 Bcl-12 等细胞周期蛋白表达<sup>[29-32]</sup>;而 IL-18 联合顺铂可显著提升对 C6 胶质瘤细胞的抑制作用<sup>[33]</sup>。体内研究发现,IL-18 可增加接种的 C6 胶质瘤细胞凋亡、抑制细胞增殖,减少 C6 胶质瘤细胞成瘤生长、抑制肿瘤血管生长,降低肿瘤细胞在大鼠体内的致瘤性<sup>[34]</sup>。宋扬英等<sup>[35]</sup>研究发现,IL-18 对体外培养的大鼠胶质瘤 9L 细胞表面 MHC I 和 II 类分子及其刺激分子 CD80 和 CD86 表达无影响;但体内给予 IL-18 可提高 9L 胶质瘤细胞成瘤组织表面 MHC I 类分子和 CD80、CD86 分子表达,表明 IL-18 可增强大鼠对胶质瘤的免疫反应性。这些研究表明,IL-18 似可作为临床治疗神经胶质瘤的一种潜在药物靶标。

**2.2 基因治疗作用** 神经胶质瘤由于广泛浸润、进展迅速、复发率高等特性,现有的手术治疗辅以放疗等治疗手段通常预后较差<sup>[36]</sup>。鉴于 IL-18 可通过 T 细胞和 NK 细胞发挥抗肿瘤作用<sup>[26]</sup>,研究人员尝试将基于 IL-18 的免疫治疗策略应用于肿瘤治疗<sup>[37]</sup>。以骨髓来源干细胞作为药物载体,给予 IL-18 治疗可显著抑制 C6 胶质瘤细胞荷瘤大鼠肿瘤生长,并可延长荷瘤大鼠生存期,表明 IL-18 免疫治疗可有效治疗恶性胶质瘤;结果提示,以干细胞为药物载体的 IL-18 治疗似可作为治疗恶性胶质瘤的一种潜在手段<sup>[38-40]</sup>。而以骨髓来源干细胞作为基因载体,伍用 IL-18 和 IFN- $\beta$  治疗较 IL-18 或 IFN- $\beta$  治疗更显著延长颅内胶质瘤大鼠生存期,且抑制颅内胶质瘤生长效果更佳,提示 IL-18 和 IFN- $\beta$  可协同抑制胶质瘤,结果表明以骨髓来源干细胞的 IL-18 和 IFN- $\beta$  联合给药可作为胶质瘤治疗的一种有效策略<sup>[41]</sup>。宋扬英等<sup>[42]</sup>检测发现,9L 胶质瘤细胞荷瘤大鼠给予 IL-18 14 d 后,其外周血 TGF- $\beta$  较未给药组和空载体对照组显著降低,而 CD8 + T 细胞比例显著上升,表明 IL-18 治疗可提升胶质瘤大鼠的免疫功能。这些研究表明,基于 IL-18 的基因治疗可作为神经胶质瘤的一种潜在治疗策略。

**2.3 基因修饰作用** 作为机体内功能最强的抗原提呈细胞,树突状细胞可诱导产生特异性细胞毒性 T 细胞<sup>[43]</sup>。将树突状细胞制成疫苗接种于胶质瘤荷瘤宿主,可诱导生成特异性细胞毒性 T 细胞,从而诱发抗肿瘤反应,发挥抗肿瘤效果<sup>[43]</sup>。为增强树突状细胞的功能,研究人员尝试利用基因修饰手段将特异性细胞因子和趋化因子转染至树突状细胞内,以诱导产生更强的抗肿瘤免疫反应<sup>[44]</sup>。研究发现,经 IL-2、IL-18 和

C6 胶质瘤细胞抗原共同修饰的树突状细胞注入荷瘤大鼠体内后,大鼠生存率提高、生长期延长<sup>[45]</sup>。而经 IL-18 和 C6 胶质瘤细胞裂解物修饰的树突状细胞疫苗 (IL-18/C6-DC 组) 免疫大鼠后 56 d 未见移植瘤形成,且 IL-18/C6-DC 组大鼠血清 IL-18 和 IFN- $\gamma$  含量高于经 IL-18 (IL-18 - DC 组) 或 C6 细胞单独修饰的疫苗 (C6-DC 组) 及未经修饰的疫苗 (DC 组) 接种大鼠,且 IL-18/C6-DC 组诱导的细胞毒作用最强;该组荷瘤鼠的生存期明显长于其他组,而肿瘤大小明显小于其他组<sup>[46]</sup>。而恶性脑胶质瘤病人接种 IL-18 和胶质瘤裂解物共同修饰的树突状疫苗后,可诱导生成胶质瘤特异性 CD8 + 细胞毒性 T 细胞而杀死胶质瘤细胞,且经 IL-18 和胶质瘤裂解物共同修饰的树突状疫苗可以诱导较单独胶质瘤裂解物修饰的树突状疫苗更强的细胞毒反应<sup>[47]</sup>。这些动物实验和临床证据表明,经 IL-18 基因修饰可提升树突状细胞疫苗的细胞毒反应,诱导产生 Th1 型免疫反应,从而起到更强的抗神经胶质瘤效果。

### 3 IL-33 与神经胶质瘤

IL-33 是 2005 年新发现的一个 IL-1 家族成员<sup>[48]</sup>。研究表明,IL-33 具有多种生物学功能,其既可定位于细胞核内发挥转录因子的作用,又可以作为促炎因子介导免疫病理损伤<sup>[49]</sup>。近年来研究发现,IL-33 在病毒感染<sup>[50]</sup>、自身免疫学疾病<sup>[51]</sup>、肝损伤<sup>[52]</sup>、过敏性疾病<sup>[53]</sup>、寄生虫感染<sup>[54]</sup>等多种疾病中发挥了重要作用。此外,IL-33 还可以作为肝癌<sup>[55]</sup>和肺癌<sup>[56]</sup>的临床诊断和预后指标,并被视为胰腺癌发病的关键中介物 (Crucial mediator)<sup>[57]</sup>。Gadani 等<sup>[58]</sup>检测发现,IL-33 在成熟大脑少突胶质细胞和灰质星形胶质细胞中高表达,并在大脑受损后释放,从而促进受损部位愈合。体外细胞学研究发现,IL-33 蛋白和基因在胶质瘤细胞中均高表达,并通过调控生长因子和趋化因子表达而促进肿瘤细胞增殖和迁移<sup>[59]</sup>。孙云<sup>[60]</sup>通过体内和体外试验,证实过表达 IL-33 可以抑制小鼠神经胶质瘤生长作用,表明 IL-33 可以作为胶质瘤的一个潜在治疗靶标。

### 4 结 语

既往研究发现,IL-1 与神经胶质瘤发病相关,而 IL-1 $\beta$  不仅可作为中国人神经胶质瘤的易感基因,还可作为神经胶质瘤细胞凋亡的诱导剂。IL-18 具有体内、体外抑制神经胶质瘤作用、基因治疗作用,并可作为一种基因修饰佐剂提高抗胶质瘤疫苗的效果。而 IL-33 也具有体内、体外抗胶质瘤作用,并可作为潜在治疗靶标。随着现代生物技术 (各种组学、高通量测序技术、RNAi 等) 的广泛应用,IL-1 家族在神经胶质瘤中的作用会进一步得到诠释。而基于 IL-1 家族的生物学意义,采用基因工程技术研发出治疗性药物,将给神经胶质瘤治疗带来新的希望。

### 参考文献

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, et al. Epidemiology of gliomas [J]. *Cancer Treat Res*, 2015, 163: 1 - 14.
- [2] Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma

- in adults: a "state of the science" review[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(7):896-913.
- [3] Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2005, 109(1):93-108.
- [4] Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5):492-507.
- [5] Smith C, Ironside JW. Diagnosis and pathogenesis of gliomas[J]. *Curr Diagn Pathol*, 2007, 13(3):180-192.
- [6] Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review[J]. *JAMA*, 2013, 310(17):1842-1850.
- [7] Zong H, Verhaak RG, Canoll P. The cellular origin for malignant glioma and prospects for clinical advancements[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2012, 12(4):383-394.
- [8] Akdis M, Burgler S, Cramer R, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : receptors, functions, and roles in diseases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(3):701-721.
- [9] Yuan X, Peng X, Li Y, et al. Role of IL-38 and its related cytokines in inflammation[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:807976.
- [10] Fehniger TA, Cooper MA, Caligiuri MA. Interleukin-2 and interleukin-15: immunotherapy for cancer[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13(2):169-183.
- [11] Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(21):6735-6741.
- [12] Dinarello CA. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(2):317-329.
- [13] Bryan L, Paugh BS, Kapitonov D, et al. Sphingosine-1-phosphate and interleukin-1 independently regulate plasminogen activator inhibitor-1 and urokinase-type plasminogen activator receptor expression in glioblastoma cells: implications for invasiveness[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(9):1469-1477.
- [14] Tarassishin L, Lim J, Weatherly DB, et al. Interleukin-1-induced changes in the glioblastoma secretome suggest its role in tumor progression[J]. *J Proteomics*, 2014, 99:152-168.
- [15] 林祥泉, 黄俏佳. IL-1 与恶性肿瘤[J]. *医药前沿*, 2012, 2(6):112-114.
- [16] 司马秀田, 胡鑫, 周培志, 等. 白细胞介素 1 $\alpha$  mRNA 在神经胶质瘤中的表达及意义[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2015, 18(5):232-234.
- [17] 岩亮, 舒云. 白细胞介素 1A 多态性与神经胶质瘤的相关性[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(9):1146-1148.
- [18] 司马秀田, 刘浩, 杨燕武, 等. miR-122 靶基因 IL-1A 3'UTR 插入/缺失多态性与脑胶质瘤关联分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(8):580-582.
- [19] Sasaki A, Tamura M, Hasegawa M, et al. Expression of interleukin-1 $\beta$  mRNA and protein in human gliomas assessed by RT-PCR and immunohistochemistry[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998, 57(7):653-663.
- [20] 岩亮, 舒云. 白细胞介素 1B 多态性与神经胶质瘤的关联[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(3):204-207.
- [21] Sun W, Depping R, Jelkmann W. Interleukin-1 $\beta$  promotes hypoxia-induced apoptosis of glioblastoma cells by inhibiting hypoxia-inducible factor-1 mediated adrenomedullin production[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5:e1020.
- [22] 马国诏, 陈生弟, 陆国强, 等. 白细胞介素 1 $\beta$  引起胶质瘤细胞 U251 中蛋白聚集体形成、活性氧含量和线粒体膜电位增高[J]. *中华神经外科杂志*, 2013, 37(5):396-400.
- [23] Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN- $\gamma$  production by T cells[J]. *Nature*, 1995, 378(6552):88-91.
- [24] Ushio S, Namba M, Okura T, et al. Cloning of the cDNA for human IFN- $\gamma$ -inducing factor, expression in *Escherichia coli*, and studies on the biologic activities of the protein[J]. *J Immunol*, 1996, 156(11):4274-4279.
- [25] 杨明珍, 谭锦泉. 白细胞介素 18 的研究进展[J]. *上海免疫学杂志*, 2002, 22(4):286-288.
- [26] 崔澄, 郝淑维, 杨彦忠. 白细胞介素-18 与肿瘤[J]. *白求恩军医学报*, 2008, 6(4):230-232.
- [27] 孙文长. 白细胞介素 18 研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2000, 21(2):57-59.
- [28] Kikuchi T, Akasaki Y, Joki T, et al. Antitumor activity of interleukin-18 on mouse glioma cells[J]. *J Immunother*, 2000, 23(2):184-189.
- [29] 蒋常文, 闫蕴力, 马卫东, 等. IL-18 基因转染对 C6 胶质瘤细胞生长特性的影响[J]. *小生物学杂志*, 2005, 27(3):338-342.
- [30] 蒋常文, 夏春波, 李鸿文, 等. 外源性 IL-18 基因表达对 C6 胶质瘤细胞侵袭力和克隆形成的影响[J]. *中华临床医师杂志*, 2010, 4(10):2001-2003.
- [31] 蒋常文, 闫蕴力, 马卫东, 等. 外源性 IL-18 基因对 C6 胶质瘤细胞增殖及相关基因表达的影响[J]. *第四军医大学学报*, 2006, 27(13):1214-1216.
- [32] 蒋常文, 闫蕴力, 马卫东, 等. 外源性 IL-18 基因对 C6 胶质瘤细胞周期及相关基因表达的影响[J]. *肿瘤*, 2006, 26(5):436-439.
- [33] 蒋常文, 夏春波, 李鸿文, 等. 外源性 IL-18 基因转染联合顺铂对胶质瘤 C6 细胞凋亡的诱导作用[J]. *山东医药*, 2010, 50(31):13-15.
- [34] 李文玲, 赵文清, 周娜静, 等. 外源性 IL-18 基因对 C6 胶质瘤细胞体内致瘤抑制作用[J]. *细胞生物学杂志*, 2008, 30(1):95-99.
- [35] 宋扬英, 张建军, 陈颖, 等. IL-18 对 9L 胶质瘤细胞表面分子表达影响的体内外研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(6):749-753.
- [36] Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review[J]. *JAMA*, 2013, 310(17):1842-1850.
- [37] Kuppala MB, Syed SB, Bandaru S, et al. Immunotherapeutic approach for better management of cancer - role of IL-18[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11):5353-5361.
- [38] Xu G, Jiang XD, Xu Y, et al. Adenoviral-mediated interleukin-18 expression in mesenchymal stem cells effectively suppresses the growth of glioma in rats[J]. *Cell Biol Int*, 2009, 33(4):466-474.
- [39] 李春晖, 焦保华. 转染 IL-18 的骨髓基质干细胞对大鼠脑胶质瘤的作用[J]. *癌症*, 2007, 26(1):38-43.
- [40] 李春晖, 焦保华, 史彦芳. 转染白介素 IL-18 的骨髓基质干细胞对脑荷瘤大鼠的免疫调节作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2008, 24(4):315-314.
- [41] Xu G, Guo Y, Seng Z, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells co-expressing interleukin-18 and interferon- $\beta$  exhibit potent antitumor effect against intracranial glioma in rats[J]. *Oncol*

- Rep, 2015, 34(4): 1915 - 1922.
- [42] 宋杨英,程天军,黄淑珍,等. IL-18 对胶质瘤大鼠外周血 TGF- $\beta$ 、CD8 + T 水平的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(12): 2818 - 2820.
- [43] Fong L, Engleman EG. Dendritic cells in cancer immunotherapy[J]. Annu Rev Immunol, 2000, 18: 245 - 273.
- [44] 张晖,胡国汉. 树突状细胞疫苗在脑恶性胶质瘤治疗中的研究[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2005, 10(11): 522 - 525.
- [45] 张庆九,李春晖,张松筠,等. IL-2、IL-18 与 C6 抗原修饰树突状细胞对大鼠脑胶质瘤的治疗作用[J]. 山东医药, 2008, 48(21): 38 - 39.
- [46] 焦保华,张庆九,李春晖. 白细胞介素 18 与 C6 细胞裂解物修饰的树突状细胞疫苗对脑胶质瘤的免疫治疗作用[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2005, 31(1): 61 - 62.
- [47] Yamanaka R, Honma J, Tsuchiya N, et al. Tumor lysate and IL-18 loaded dendritic cells elicits Th1 response, tumor - specific CD8 + cytotoxic T cells in patients with malignant glioma[J]. J Neurooncol, 2005, 72(2): 107 - 113.
- [48] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin - 1 - like cytokine that signals via the IL-1 receptor - related protein ST2 and induces T helper type 2 - associated cytokines[J]. Immunity, 2005, 23(5): 479 - 490.
- [49] Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(10): 827 - 840.
- [50] Liang Y, Jie Z, Hou L, et al. IL-33 promotes innate IFN- $\gamma$  production and modulates dendritic cell response in LCMV - induced hepatitis in mice[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(11): 3052 - 3063.
- [51] Wang S, Ding L, Liu SS, et al. IL-33: a potential therapeutic target in autoimmune diseases[J]. J Investig Med, 2012, 60(8): 1151 - 1156.
- [52] Chen J, Duan L, Xiong A, et al. Blockade of IL-33 ameliorates Con A - induced hepatic injury by reducing NKT cell activation and IFN- $\gamma$  production in mice[J]. J Mol Med (Berl), 2012, 90(12): 1505 - 1515.
- [53] Kamekura R, Kojima T, Takano K, et al. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(2): 218 - 228.
- [54] Palomo J, Reverchon F, Piotet J, et al. Critical role of IL-33 receptor ST2 in experimental cerebral malaria development[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(5): 1354 - 65.
- [55] Bergis D, Kassiss V, Ranglack A, et al. High serum levels of the Interleukin - 33 receptor soluble ST2 as a negative prognostic factor in hepatocellular carcinoma[J]. Transl Oncol, 2013, 6(3): 311 - 318.
- [56] Hu LA, Fu Y, Zhang DN, et al. Serum IL-33 as a diagnostic and prognostic marker in non - small cell lung cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(4): 2563 - 2566.
- [57] Schmieder A, Multhoff G, Radons J. Interleukin - 33 acts as a pro - inflammatory cytokine and modulates its receptor gene expression in highly metastatic human pancreatic carcinoma cells[J]. Cytokine, 2012, 60(2): 514 - 521.
- [58] Gadani SP, Walsh JT, Smirnov I, et al. The glia - derived alarmin IL-33 orchestrates the immune response and promotes recovery following CNS injury[J]. Neuron, 2015, 85(4): 703 - 709.
- [59] Fang KM, Yang CS, Lin TC, et al. Induced interleukin - 33 expression enhances the tumorigenic activity of rat glioma cells[J]. Neuro-Oncol, 2014, 16(4): 552 - 566.
- [60] 孙云. IL-33 过表达对鼠脑胶质瘤生长的抑制作用及其机制的相关研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.

收稿日期: 2016 - 01 - 05 编辑: 王娜娜

(上接第 405 页)

- [5] 吴晓寒. 高龄白内障患者围术期护理与自我管理[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(24): 165 - 166.
- [6] 赵焕, 辛未. 急性闭角型青光眼围手术期的护理[J]. 中国实用医药, 2012, 7(2): 201 - 202.
- [7] 郭聪慧, 李峰, 钱诚. 循证护理在白内障患者护理中的应用[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2014, 36(3): 225 - 226.
- [8] 黄瑞芬, 郑爱链, 贾继欠, 等. 多焦点人工晶状体植入治疗白内障的效果及护理[J]. 现代临床护理, 2014, 13(11): 21 - 24.
- [9] 张晋涛, 雷瑞娟, 惠玲, 等. 代谢性白内障患者的手术护理[J]. 中国临床研究, 2014, 27(3): 370 - 371.
- [10] 胡朝霞, 伍喜梅. 大型白内障扫盲活动 186 例手术的护理配合[J]. 医学临床研究, 2006, 23(5): 814 - 815.
- [11] 张玲, 张雅琴, 杜莉花, 等. 老年性白内障患者围手术期优质护理模式的实施与评价[J]. 中国临床研究, 2014, 27(3): 368 - 370.
- [12] 张冬妹. 护理干预用于老年白内障并青光眼中的效果观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(9): 210 - 211.
- [13] 罗曼, 陈伟, 王达良, 等. 不同手术方式治疗青光眼合并白内障临床疗效对比[J]. 中华全科医学, 2014, 12(12): 2045 - 2046.
- [14] 李正华, 何小松, 白敏. 小切口非超声乳化术治疗硬核白内障的护理[J]. 中国临床研究, 2010, 23(3): 252 - 253.
- [15] 白云洁. 实施临床护理路径在白内障手术患者优质护理中的应用[J]. 国际护理学杂志, 2014, 33(5): 1062 - 1064.
- [16] 赵中敏. 临床护理路径在老年性白内障人工晶体植入术中的应用[J]. 中国临床研究, 2013, 26(3): 295.

收稿日期: 2015 - 11 - 05 修回日期: 2015 - 12 - 11 编辑: 王娜娜