

椎管内阻滞对子痫前期孕鼠内皮细胞糖萼及分娩结局的影响

孙 申^{1,2} 黄绍强² 田复波² 袁红斌^{1Δ}

(¹ 海军军医大学附属长征医院麻醉科 上海 200003; ² 复旦大学附属妇产科医院麻醉科 上海 200090)

【摘要】 目的 探讨椎管内阻滞对子痫前期孕鼠的围产期炎症反应、内皮细胞糖萼脱落及分娩结局的影响。**方法** 选择 SPF 级 SD 雌性大鼠 20 只, 8~12 周龄, 建立子痫前期孕鼠的动物模型, 随机分为生理盐水组(N 组, $n=10$) 和鞘内置管组(I 组, $n=10$)。N 组孕鼠皮下注射生理盐水, I 组孕鼠经鞘内导管注入 0.75% 布比卡因 40 μL , 每 8 h 重复一次, 直至仔鼠娩出。使用 ELISA 法在不同时间点测定两组的糖萼标志物黏结蛋白聚糖-1 (syndecan-1)、硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)、高迁移率族蛋白(high mobility group box-1, HMGB-1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 水平, 测量收缩压(systolic blood pressure, SBP) 和 24 h 尿蛋白定量, 记录分娩结局。**结果** I 组中 1 只孕鼠在注射布比卡因后死亡, 其余 19 只孕鼠纳入研究。妊娠第 16 天和第 19 天, N 组 syndecan-1 ($P<0.001$, $P=0.001$)、HS ($P<0.001$, $P=0.001$)、HMGB-1 ($P<0.001$, $P=0.001$) 及 TNF- α ($P=0.025$, $P=0.006$) 水平均显著高于 I 组。N 组顺产率显著低于 I 组 ($P=0.018$), 而 N 组与 I 组的剖宫产率和流产率差异均无统计学意义, N 组异常仔鼠的发生率显著高于 I 组 ($P<0.001$), N 组仔鼠质量显著低于 I 组 ($P<0.001$)。第 19 天, N 组 SBP 水平显著高于 I 组 ($P<0.001$)。**结论** 椎管内阻滞可以减弱子痫前期孕鼠的糖萼损伤和炎症反应, 降低血压并改善分娩结局。

【关键词】 子痫前期; 椎管内阻滞; 糖萼; 分娩结局; 孕鼠

【中图分类号】 R614.4 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.05.010

Effect of neuraxial block on endothelial glycocalyx and obstetrics consequences of pregnant mice with preeclampsia

SUN Shen^{1,2}, HUANG Shao-qiang², TIAN Fu-bo², YUAN Hong-bin^{1Δ}

(¹ Department of Anesthesiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China;

² Department of Anesthesiology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the treatment effects of neuraxial block on inflammation, endothelial glycocalyx and obstetrics consequences in pregnant mice with preeclampsia. **Methods** Twenty female SD rats aged 8–12 weeks were selected. After the establishment of the animal model of pre-eclampsia pregnant mice, pregnant mice were randomly divided into normal saline group (group N, $n=10$) and intrathecal tube group (group I, $n=10$). Normal saline was injected subcutaneously in group N, 0.75% bupivacaine 40 μL was injected through intrathecal tube every 8 h until the neonatal rats were delivered in group I. The outcomes included levels of syndecan-1, heparan sulfate (HS), high mobility group box-1 (HMGB-1), tumor necrosis factor α (TNF- α), systolic blood pressure (SBP), proteinuria for 24 h and obstetrics consequences. **Results** One pregnant rat died after being injected

with bupivacaine in group I, so a total of 19 pregnant mice were included in this study. The levels of Syndecan-1 ($P < 0.001$, $P = 0.001$), HS ($P < 0.001$, $P = 0.001$), HMGB-1 ($P < 0.001$, $P = 0.001$) and $\text{TNF-}\alpha$ ($P = 0.025$, $P = 0.006$) in group N at 16 d and 19 d were significantly higher than that in group I, respectively. The rate of natural birth in group N was significantly lower than that in group I ($P = 0.018$). However, there was no statistically significant differences in cesarean section rate and abortion rate between the two groups. The incidence of abnormal neonatal rats in group N was significantly higher than that in group I ($P < 0.001$), and the weight of neonatal rats in group N was significantly lower than that in group I ($P < 0.001$). SBP level of group N at 19 d was significantly higher than that of group I ($P < 0.001$).

Conclusions Neuraxial block can reduce endothelial glycocalyx damage and inflammation, lower blood pressure and improve obstetric outcomes in preeclampsia pregnant rats.

【Key words】 preeclampsia; neuraxial block; endothelial glycocalyx; obstetrics consequences; pregnant mice

* This work was supported by Outstanding Technical Leader Project of Shanghai Science and Technology Commission (17XD1424300).

子痫前期孕妇往往伴随严重的全身炎症反应^[1],炎症反应也是孕妇发生一系列病理生理改变的重要原因之一。内皮细胞糖萼(glycocalyx)是血管内皮细胞顶膜的薄分子层,也是一种围术期生物标志物,可以调节血管通透性、介导剪切力反应、维持血管功能稳态,也可用于评价患者围术期的循环状况及预后。糖萼的破坏与机体的炎症反应、凝血功能异常、缺血再灌注等有关,会进一步加重机体的炎症瀑布反应和凝血功能障碍,从而形成恶性循环^[2]。糖萼的破坏可以通过血液中糖萼组成成分黏结蛋白聚糖-1(syndecan-1)和硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)的水平变化来判断。炎症介质表达上调可能会导致子痫前期孕妇血液中的syndecan-1水平较普通孕妇或非孕妇女明显增加^[3-4]。

研究证实增强迷走神经活性的胆碱能抗炎通路可能会减缓子痫前期的进展,而胸段硬膜外阻滞可以通过胆碱能抗炎通路抑制全身炎症反应^[5-6],但椎管内阻滞对子痫前期孕妇的炎症反应和糖萼的影响尚不清楚。本研究拟探讨椎管内阻滞对子痫前期孕妇的围产期炎症反应、内皮细胞糖萼脱落及分娩结局的影响。

材料和方法

交配及建模 选择8~12周龄SPF级SD雌性大鼠20只(上海西普尔-必凯实验动物有限公司)。

将雌鼠与雄鼠按1:1的比例合笼,发现雌鼠阴栓记为妊娠第1天并编号,持续观察腹部膨隆确定为妊娠。

大鼠妊娠第13天尾静脉抽血3~5 mL^[7],室温下静置30 min, $1\,000 \times g$ 离心10 min,取上清,分装,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。使用ELISA法检测血清中syndecan-1、HS、高迁移率族蛋白(high mobility group box-1, HMGB-1)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , $\text{TNF-}\alpha$)水平,试剂盒型号分别为JL20972、JL47241、JL13892(上海江莱生物科技有限公司)和70-EK3822/2(杭州联科生物科技股份有限公司)。实验操作严格按照试剂盒说明书进行,每个样本设置3个重复孔,以减少操作误差。测定450 nm处吸光度(D)值,绘制标准曲线,计算每个样本的syndecan-1、HS、HMGB-1和 $\text{TNF-}\alpha$ 水平。

采用ALC-NIBP无创血压测量分析系统(上海奥尔科特生物科技有限公司)测量收缩压(systolic blood pressure, SBP),并采用LH750全自动血液分析仪(美国Beckman-Coulter公司)定量检测24 h尿蛋白。将极低剂量内毒素($1.0\text{ }\mu\text{g/kg}$,批号:E8029-1VL,西格玛奥德里奇贸易有限公司)用生理盐水稀释至2 mL,在大鼠妊娠第14天使用微量注射泵由尾静脉缓慢泵入,建立子痫前期孕鼠的动物模型^[8-9]。

分组及处理 将注射内毒素的孕鼠随机分为2组(每组10只):生理盐水组(N组)和鞘内置管组(I

组)。第15天上午对所有孕鼠进行SBP和尿蛋白的检测。第15天下午对N组孕鼠皮下注射200 μ L生理盐水,至妊娠第19天,每天下午1次,共5次;对I组孕鼠腹腔注射10%水合氯醛(100 mg/kg),麻醉后进行鞘内置管。将麻醉后的I组孕鼠取俯卧位,于背部正中线L4~5间隙处做一长约2 cm的皮肤纵切口,暴露L4~5棘突间隙并切除部分L4、L5棘突,形成V形切口后进一步暴露黄韧带,用7号针头穿破黄韧带及硬脊膜,以鼠尾突然出现侧摆或后腿抽动为成功标志。经硬脊膜破口向尾侧插入大鼠鞘内专用导管(Rat Intrathecal Catheter,批号:0007741,上海玉研科学仪器有限公司),此时可见导管内充盈清亮的脑脊液^[10-11]。蛛网膜下腔置管成功后,固定并缝扎导管,以防脱落。用0.9%生理盐水10 μ L冲洗导管,防止血栓堵塞。将导管埋于皮下,缝合切口。术毕肌注青霉素钠,台灯照射保温1~2 h。待置管孕鼠清醒后,检查活动情况,有肢体运动障碍的孕鼠被剔除出组。经鞘内导管注入0.75%布比卡因40 μ L(批号:B5274,西格玛奥德里奇贸易有限公司),并用10 μ L生理盐水冲洗导管^[10,12-14]。鞘内给药每8 h重复一次,直至仔鼠娩出。妊娠第16天和第19天,抽血并使用ELISA法检测血清中syndecan-1、HS、HMGB-1和TNF- α 水平。妊娠第19天同时测量SBP和24 h尿蛋白。妊娠第21天,对未自然分娩的大鼠行剖宫产,观察并记录仔鼠体质量和畸形的比例。

I组中1只孕鼠在鞘内注射布比卡因后死亡,其余19只孕鼠纳入研究。孕鼠体质量的组间差异无统计学意义。

统计学分析 采用STATA15.1统计学软件进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用Pearson χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。组内比较采用重复测量数据的方差分析, $P < 0.017$ 为差异有统计学意义(显著性标准 = α/c , $\alpha = 0.05$, c 是比较次数)。

结 果

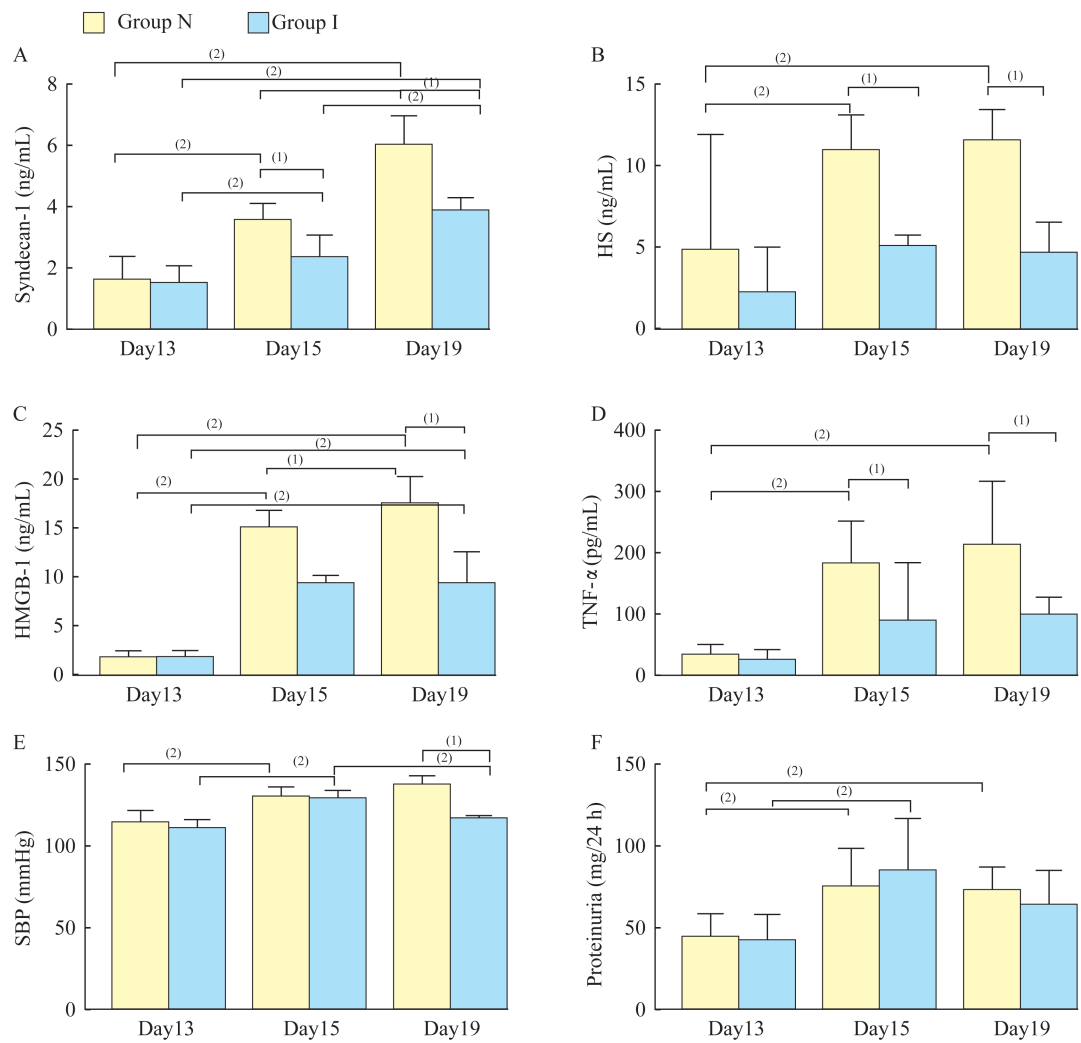
血清糖萼标志物水平的变化 ELISA测定血清糖萼标志物水平,第13天syndecan-1和HS水平的组间差异无统计学意义(图1A、1B)。第16天和第19天,N组syndecan-1水平显著高于I组($P < 0.001$, $P = 0.001$),N组的HS水平显著高于I组

($P < 0.001$, $P = 0.001$)。两组syndecan-1水平随时间逐渐增加:N组, $P < 0.001$, $P = 0.001$ 和0.001;I组: $P = 0.015$ 、0.001和0.001(图1A)。第16天和第19天,N组HS水平差异无统计学意义,均显著高于第13天($P = 0.014$ 和0.006),I组HS水平在各时间点的差异无统计学意义(图1B)。这一结果提示血清糖萼标志物水平在组内和组间有显著差异。

血清炎症因子水平的变化 ELISA测定血清炎症因子水平,第13天HMGB-1和TNF- α 水平的组间差异无统计学意义(图1C、1D)。第16天和第19天N组HMGB-1水平显著高于I组($P < 0.001$, $P = 0.001$,图1C),N组TNF- α 水平显著高于I组($P = 0.025$ 和0.006,图1D)。第16天和第19天2组HMGB-1水平差异均无统计学意义,且均显著高于第13天($P < 0.001$, $P = 0.001$; $P < 0.001$, $P = 0.001$)(图1C)。第16天和第19天N组TNF- α 水平显著高于第13天($P < 0.001$, $P = 0.001$)(图1D),I组的TNF- α 水平在各时间点的差异均无统计学意义(图1D)。这一结果提示血清炎症因子水平在组内和组间有显著差异。

SBP和24 h尿蛋白检测 第13天和第15天两组间SBP水平差异无统计学意义(图1E),第19天N组SBP水平显著高于I组($P < 0.001$);第15天和第19天N组SBP水平显著高于第13天($P < 0.001$, $P = 0.001$),第15天和第19天N组SBP水平差异无统计学意义。第15天I组SBP水平显著高于第13天和第19天($P < 0.001$, $P = 0.001$),第13天和第19天N组SBP水平差异无统计学意义。各时间点组间尿蛋白水平差异均无统计学意义(图1F)。第15天和第19天N组尿蛋白水平均显著高于第13天($P = 0.002$, $P = 0.005$),第15天和第19天N组尿蛋白水平差异无统计学意义。第15天I组尿蛋白水平均显著高于第13天($P = 0.003$),第19天与第13天及第15天的尿蛋白水平差异均无统计学意义。这一结果提示SBP水平在组内和组间差异均有统计学意义,而24 h尿蛋白水平只在组内有显著差异。

分娩结局 N组顺产率显著低于I组($P = 0.018$,表1),2组剖宫产率和流产率差异均无统计学意义,N组异常仔鼠发生率显著高于I组($P < 0.001$),N组仔鼠体质量显著低于I组($P < 0.001$)。这一结果提示I组的分娩结局优于N组。



Group N: Normal saline group; Group I: Intrathecal tube group. ⁽¹⁾ One sample *t* test, *P* < 0.05, ⁽²⁾ Repeated measures one-way ANOVA, *P* < 0.017.

图1 子痫前期孕鼠的糖萼标志物、炎症因子、SBP和24 h尿蛋白水平

Fig 1 The level of endothelial glycocalyx, inflammatory factors, SBP and proteinuria for 24 h in pregnant mice with preeclampsia

表1 两组孕鼠的分娩结局

Tab 1 The obstetric consequences in two groups

Parameters	Group N (n = 10)	Group I (n = 9)	P
Natural birth rate (%)	0	44.44	0.018
Cesarean section rate (%)	60.00	44.44	0.498
Abortion rate (%)	40.00	11.11	0.153
Incidence of abnormal neonatal rats (%)	24.49	0	<0.001
Weight of neonatal rats (g)	4.58 ± 1.14	5.95 ± 0.64	<0.001

讨 论

本研究发子痫前期孕鼠的血清糖萼标志物

syndecan-1 水平随产程进展逐渐升高,另一糖萼标志物 HS 水平在子痫前期高于非子痫前期,而椎管内阻滞可以减轻糖萼脱落,延缓血清糖萼水平的升高。子痫前期的炎症因子 HMGB-1、TNF-α 及 SBP、24 h 尿蛋白水平均高于非子痫前期,椎管内阻滞可以减轻子痫前期孕鼠的 HMGB-1、TNF-α 和 SBP 水平的升高。椎管内阻滞组孕鼠的分娩结局优于对照组。本研究中子痫前期孕鼠和椎管内阻滞孕鼠两个动物模型的建立借鉴了以往研究的经验^[8-14],SBP 和 24 h 尿蛋白水平的变化证实两个动物模型建模成功。

子痫前期的发病机制尚未完全明确,炎症细胞、内皮细胞、凝血系统均参与子痫前期的病理生理过

程,但各因素间的相互作用尚不清楚^[2]。糖萼与这些因素均有关联,有研究认为胎盘合体滋养层细胞 syndecan-1 表达减少可能是子痫前期的发病机制之一^[15]。从以往研究和本研究的结果看,普通孕妇及子痫前期孕妇的炎症因子与糖萼水平的变化存在一致性^[3-4],但二者之间相互作用的具体机制尚不清楚。糖萼分子可能通过自身分子胞外段的蛋白聚糖和抗凝血酶Ⅲ结合,参与抗凝血的过程。子痫前期孕妇体内糖萼表达降低,与抗凝血酶Ⅲ分子的结合减少,激活的抗凝血酶Ⅲ减少,抗凝血作用减弱,凝血系统失衡,血液呈高凝状态^[15-16],导致子痫前期的发生。机体的炎症反应、凝血功能异常都会导致糖萼的破坏,而糖萼的破坏又会进一步加重机体的炎症瀑布反应和凝血功能障碍,从而形成恶性循环,最终可能影响孕妇的分娩结局。血管内皮细胞损伤是子痫前期的主要病理生理基础,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胎盘来源生长因子(placental growth factor, PIGF)、可溶性 VEGF 受体 1(sFlt-1)等是预测子痫前期的重要标记物^[17]。而本研究关注的糖萼有可能成为将来预测子痫前期的新标志物^[18]。糖萼在子痫前期发病机制中的作用值得深入研究。

研究证实交感神经系统的紊乱会加重糖萼的损伤^[5,19],而阻断交感神经会减少糖萼的脱落^[20]。也有研究认为通过抑制交感神经活性,兴奋胆碱能抗炎通路,可以延缓子痫前期进展^[5,21-22]。椎管内阻滞同样有抑制交感神经活性的作用,其减弱子痫前期产妇的糖萼损伤、炎症反应及改善分娩结局的机制是否和胆碱能抗炎通路有关,有待于进一步研究。

本研究中椎管内阻滞降低子痫前期孕鼠的 SBP 水平,这与临床上子痫前期产妇行椎管内分娩镇痛后血压下降是一致的,这证明椎管内阻滞有利于稳定子痫前期产妇的血流动力学,减少心脑血管意外。本研究中椎管内阻滞可以改善孕鼠的分娩结局,这可能与椎管内阻滞降低 SBP、保护糖萼及抗炎作用有关。值得注意的是,本研究中的椎管内给药方式、浓度和剂量与临床上进行椎管内分娩镇痛的方法有一定的差异。这是由于本研究的设计并不仅是为了模拟临床上的椎管内分娩镇痛,而是为了模拟子痫前期的产妇使用椎管内阻滞早期干预,留置导管后持续给药,以期改善分娩结局。本研究的结果提示,临床上对子痫前期产妇提前留置导管进行椎管内阻滞,除了缓解疼痛,还可改善内环境、降低血压,进而

改善分娩结局。

本研究发现椎管内阻滞可以减弱子痫前期孕鼠的糖萼脱落和炎症反应,降低血压并改善分娩结局。将来需进一步明确内皮细胞糖萼、炎症反应与胆碱能抗炎通路在子痫前期发病中的作用及机制,从而更好地发挥椎管内阻滞对子痫前期的防治作用。

参 考 文 献

- [1] GERMAIN SJ, SACKS GP, SOORANNA SR, *et al.* Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia; the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles[J]. *J Immunol*, 2007, 178(9): 5949 - 5956.
- [2] POTTER DR, DAMIANO ER. The hydrodynamically relevant endothelial cell glycocalyx observed *in vivo* is absent *in vitro*[J]. *Circ Res*, 2008, 102(7): 770 - 776.
- [3] YANG J, SHI SQ, SHI L, *et al.* Nicotine, an $\alpha 7$ nAChR agonist, reduces lipopolysaccharide-induced inflammatory responses and protects fetuses in pregnant rats[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 211(5): 538. e1 - e7.
- [4] HOFMANN-KIEFER KF, KNABL J, MARTINOFF N, *et al.* Increased serum concentrations of circulating glycocalyx components in hellp syndrome compared to healthy pregnancy; an observational study[J]. *Reprod Sci*, 2013, 20(3): 318 - 325.
- [5] LI DJ, EVANS RG, YANG ZW, *et al.* Dysfunction of the cholinergic anti-inflammatory pathway mediates organ damage in hypertension[J]. *Hypertension*, 2011, 57(2): 298 - 307.
- [6] 李祺, 刘霞. 胆碱能抗炎通路的信号机制研究[J]. *药理学杂志*, 2010, 28(5): 325 - 327.
- [7] ZHANG Y, REN S, JI Y, *et al.* Pterostilbene ameliorates nephropathy injury in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Pharmacology*, 2019, 104(1-2): 71 - 80.
- [8] FAAS MM, SCHUILLING GA, BALLER JF, *et al.* A new animal model for human preeclampsia; ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 171(1): 158 - 164.
- [9] VAN DER GRAAF AM, WIEGMAN MJ, PLOSCHE T, *et al.* Endothelium-dependent relaxation and angiotensin II sensitivity in experimental preeclampsia[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79884.
- [10] 崔睿, 徐世元, 雷洪伊, 等. 妊娠对大鼠布比卡因脊髓效力的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2010, 30(9): 1136 - 1138.
- [11] 崔睿. 黄芪多糖和牛痘疫苗致炎免疫提取物注射液预先给药对孕鼠鞘内注入布比卡因脊髓神经毒性的影响[D]. 南方医科大学, 2010: 7.
- [12] 李娜, 余凌, 张丽霞, 等. 鞘内注射罗哌卡因和布比卡因对大鼠早期脊髓细胞凋亡的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2008, 25(12): 1682.
- [13] KROIN JS, BUVANENDRAN A, TUMAN KJ, *et al.* Safety of local anesthetics administered intrathecally in diabetic rats[J]. *Pain Med*, 2012, 13(6): 802 - 807.

- [14] EAPPEN S, KISSIN I. Effect of subarachnoid bupivacaine block on anesthetic requirements for thiopental in rats[J]. *Anesthesiology*, 1998, 88(4): 1036 - 1042.
- [15] 何超蔓, 闻良珍, 拉斯米. 妊高征胎盘 Syndecan-1 表达水平变化的研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2004, 12(2): 13 - 15.
- [16] DEAN RA, BUTLER GS, HAMMA-KOURBALI Y, *et al.* Identification of candidate angiogenic inhibitors processed by matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) in cell-based proteomic screens; disruption of vascular endothelial growth factor (VEGF)/heparin affinity regulatory peptide (pleiotrophin) and VEGF/connective tissue growth factor angiogenic inhibitory complexes by MMP-2 proteolysis[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(24): 8454 - 8465.
- [17] XIA Y, KELLEMS RE. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension: preeclampsia and beyond[J]. *Circ Res*, 2013, 113(1): 78 - 87.
- [18] KANASAKI K, PALMSTEN K, SUGIMOTO H, *et al.* Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with preeclampsia [J]. *Nature*, 2008, 453(7198): 1117 - 1121.
- [19] OSTROWSKI SR, HENRIKSEN HH, STENSALLE J, *et al.* Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma; a prospective observational study of 404 severely injured patients[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, 82(2): 293 - 301.
- [20] XU L, YU WK, LIN ZL, *et al.* Chemical sympathectomy attenuates inflammation, glycocalyx shedding and coagulation disorders in rats with acute traumatic coagulopathy[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(2): 152 - 160.
- [21] EL KOUHEN R, HU M, ANDERSON DJ, *et al.* Pharmacology of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor mediated extracellular signal-regulated kinase signalling in PC12 cells[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(4): 638 - 648.
- [22] DE JONGE WJ, VAN DER ZANDEN EP, The FO, *et al.* Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(8): 844 - 851.

(收稿日期: 2019-03-22; 编辑: 段佳)

(上接第 630 页)

- [6] ASUKAI K, KAWAMOTO K, EGUCHI H, *et al.* Prognostic impact of peritumoral IL-17-positive cells and IL-17 axis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(Suppl 3): S1524 - S1531.
- [7] GU C, WU L, LI X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling[J]. *Cytokine*, 2013, 64(2): 477 - 485.
- [8] FABRE J, GIUSTINIANI J, GARBAR C, *et al.* Targeting the tumor microenvironment: the protumor effects of IL-17 related to cancer type[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): E1433.
- [9] DE SIMONE V, FRANZE E, RONCHETTI G, *et al.* Th17-type cytokines, IL-6 and TNF-alpha synergistically activate STAT3 and NF-kB to promote colorectal cancer cell growth[J]. *Oncogene*, 2015, 34(27): 3493 - 3503.
- [10] CHUNG AS, WU X, ZHUANG G, *et al.* An interleukin-17-mediated paracrine network promotes tumor resistance to anti-angiogenic therapy[J]. *Nat Med*, 2013, 19(9): 1114 - 1123.
- [11] COFFELT S B, KERSTEN K, DOORNEBAL C W, *et al.* IL-17-producing gammadelta T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 345 - 348.
- [12] IWAKURA Y, ISHIGAME H, SAIJO S, *et al.* Functional specialization of interleukin-17 family members [J]. *Immunity*, 2011, 34(2): 149 - 162.
- [13] JIANG YX, LI PA, YANG SW, *et al.* Increased chemokine receptor IL-17RA expression is associated with poor survival in gastric cancer patients[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 7002 - 7008.
- [14] COCHAUD S, GIUSTINIANI J, THOMAS C, *et al.* IL-17A is produced by breast cancer TILs and promotes chemoresistance and proliferation through ERK1/2[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 3456.
- [15] WANG K, KIM MK, DI CARO G, *et al.* Interleukin-17 receptor a signaling in transformed enterocytes promotes early colorectal tumorigenesis[J]. *Immunity*, 2014, 41(6): 1052 - 1063.
- [16] HE MK, ZOU RH, LI QJ, *et al.* Phase II study of sorafenib combined with concurrent hepatic arterial infusion of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018, 41(5): 734 - 743.
- [17] PATT YZ, MURAD W, FEKRAZAD MH, *et al.* INST OX-05-024: first line gemcitabine, oxaliplatin, and erlotinib for primary hepatocellular carcinoma and bile duct cancers: a multicenter phase II trial[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(9): 2042 - 2051.

(收稿日期: 2018-11-17; 编辑: 王蔚)