

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.024

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.024>

· 综述 ·

白介素-17A在弥漫大B细胞淋巴瘤中的研究进展

马利丽 综述 王树叶 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] IL-17A是一种主要由辅助性T细胞17(T helper 17 cells, Th17)产生的促炎细胞因子, 是IL-17家族中最具代表性的成员, 也是目前研究最为广泛的成员, 在肿瘤的发病机制中发挥至关重要的作用。IL-17A在弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)的研究较少, 其可能作为判断DLBCL预后的一项重要指标。

[关键词] 弥漫大B细胞淋巴瘤; 白介素-17; Th17细胞; 肿瘤微环境

Research progress of IL-17A in diffuse large B cell lymphoma

MA Lili, WANG Shuye

(Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract IL-17A is a pro-inflammatory cytokine secreted mainly by Th17 cells. IL-17A is the most representative member and the most widely investigated cytokine of IL-17 family, it plays a crucial role in the pathogenesis of tumors. There are few studies on IL-17A in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), which may be an important index for the prognosis of DLBCL.

Keywords diffuse large B cell lymphoma; IL-17A; Th-17 cells; tumor microenvironment

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是一种起源于淋巴造血组织的恶性肿瘤, 其异质性较大, 具有不同的组织学及临床生物学特性, 其中弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是最常见的病理类型, 占有NHL的30%~40%。DLBCL是一组在临床表现、基因特点、免疫表型及预后具有较大异质性的恶性肿瘤, 其发病机制目前尚未明确, 可能与炎症引起的免疫功能紊乱有关。目前更多的是从基因及分子水平来探索其发病机制。随着利妥昔单抗、

抗PD-1单抗等免疫治疗的出现, DLBCL的缓解率有所上升, 但仍有部分患者会出现复发。炎症反应及免疫调节在DLBCL的肿瘤微环境中起关键作用, IL-17A是一种促炎细胞因子, 在肿瘤微环境中发挥重要作用。近年来, Th17细胞及IL-17A在肿瘤微环境中的免疫机制已成为免疫治疗的焦点, 希望为肿瘤患者寻找新的免疫治疗方法。但IL-17A在DLBCL中的研究甚少, 因此, 本文就近年来IL-17A和DLBCL的相关研究进展进行归纳和总结。

收稿日期 (Date of reception): 2018-09-10

通信作者 (Corresponding author): 王树叶, Email: wsywangshuye@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家重点基础研究发展计划子课题 (2012CBA01303)。This work was supported by the Subtopic of National Program on Key Basic Research Project, China (2012CBA01303).

1 IL-17家族

1.1 IL-17家族组成及来源

IL-17家族主要有6种亚型, 包括IL-17A至IL-17F, 其中IL-17A通常简称为IL-17, IL-17E又称为IL-25, IL-17A和IL-17F具有较高的同源性, 因此, 生物学特性较为相似, 而IL-17E与IL-17A的同源性最低, 生物学特性差异较大^[1]。IL-17家族受体(IL-17R)主要包括5个成员(IL-17RA至IL-17RE), IL-17RA在全身各组织和细胞类型中广泛表达, 尤其是在造血组织中高表达^[2]。

Th17细胞是IL-17的主要来源。Th17细胞是初始的CD4⁺ T细胞分化的Th细胞亚群。在TGF- β 和IL-6同时存在的情况下启动维甲酸相关孤儿受体 γ t(retinoid related orphan receptor γ t, ROR- γ t)信号转导通路^[1]将初始的CD4⁺ T细胞分化为Th17细胞; Th17细胞可分泌IL-21, IL-21又进一步促进Th17细胞的分化, IL-23协同TGF- β 和IL-21作用于Th17细胞的表面, 促进Th17细胞的分化及整个稳定过程^[2]。IL-1是人类Th17细胞分化的关键诱导剂, 并且可以协同增强IL-23, IL-6和TGF- β 对Th17细胞分化调节的作用^[3]。除各种细胞因子参与Th17细胞的调节外, 转录因子的调控也是Th17分化的关键因素。除ROR- γ t是Th17细胞的特异性转录因子外, 参与Th17细胞分化主要转录因子还包括核受体ROR- α 、信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)、IFN调节因子4(interferon regulatory factors 4, IRF-4)、B细胞活化转录因子(B-ATF)和缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF1- α)^[3]。除Th17细胞分泌IL-17外, 中性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)、CD8⁺ T细胞、骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)、调节性T细胞(Tregs)也可产生IL-17^[4-6]。

1.2 IL-17A的作用

IL-17A是IL-17家族中目前研究最为广泛的细胞因子, 它主要通过结合IL-17受体(IL-17RA)后与IL-17RC形成异二聚体, 激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)及NF- κ B通路^[7]发挥生物学特性, 它是一种促炎细胞因子, 在天然免疫和宿主抗微生物的防御中发挥重要作用, 并参与各种炎症相关疾病的发病, 如自身免疫性疾病、炎症性肠病和肿瘤^[8]。IL-17A能够激活免疫细胞(如T细胞、B细胞和巨噬细胞)以及非免

疫细胞(如上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞), 诱导释放更多的促炎介质, 如细胞因子、趋化因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和抗微生物肽, 这些促炎介质诱导和招募中性粒细胞至炎症部位, 促进局部组织破坏, 诱导肿瘤中的新血管形成, 从而导致疾病的发生发展^[9]。同时能够与多种细胞因子产生协同作用放大炎症反应, 包括细胞因子(如TNF- α)、趋化因子、急性期蛋白质、抗微生物肽、黏蛋白和MMP等, 来参与免疫调节及调控肿瘤细胞生长^[1]。

2 IL-17A在肿瘤中的作用

IL-17在类风湿性关节炎或银屑病等自身免疫性疾病中的作用已经明确, 且其靶向抑制疗法的效果也已得到肯定, 近年来, IL-17A与肿瘤的关系受到密切关注, 但其在肿瘤中的作用一直备受争议。

慢性炎症与肿瘤密切相关, IL-17A参与了多种炎症相关的肿瘤的发病, 尤其是在淋巴细胞广泛浸润的肿瘤中, IL-17A明显升高, 如肝细胞癌^[10]、结直肠癌^[11]、卵巢癌^[12]、肾细胞癌^[13]等。众所周知, 新生血管形成在肿瘤微环境中为肿瘤细胞提供丰富的营养成分, 促进肿瘤细胞的不断增殖, 而IL-17A可通过多种途径引起新血管生成。其中, VEGF是最重要的促血管生成因子。在结直肠癌^[11]中, 天然 $\gamma\delta$ T细胞是IL-17A的最主要来源, IL-17A刺激癌细胞产生VEGF, 促进肿瘤微环境内新生血管的形成, 同时研究结果显示IL-17A是结直肠癌总生存期的独立预后因子。在肺癌中, IL-17A通过IL-6激活STAT3/GIV信号通路刺激肿瘤细胞产生促血管生成因子^[14](如VEGF), 同时促进成纤维细胞分泌促血管生成的CXC趋化因子^[15](CXCL-1, CXCL-5, CXCL-6和CXCL-8), 来促进新血管生成, 进而促进肿瘤的进展。免疫抑制在肿瘤微环境中起重要作用, MDSC可抑制T细胞的抗肿瘤免疫作用, 同时分泌一些炎症细胞因子(IL-10和TGF- β)诱导肿瘤细胞发生免疫逃逸。在乳腺癌^[16]中, IL-17A通过CXCL1/5-CXCR2轴增加MDSC的功能来达到促进肿瘤发展的作用。肿瘤转移也是影响其治疗, 导致其预后较差的重要原因, IL-17A与肿瘤的多种转移途径密切相关, 促进肿瘤的快速增殖^[17]。因此, IL-17A在肿瘤微环境中, 诱导肿瘤细胞及免疫抑制细胞分泌各种

细胞因子、趋化因子,引起炎症反应、新血管生成、肿瘤细胞免疫逃逸等多种机制导致肿瘤的发生、发展及转移。

尽管大多数研究^[10-17]表明IL-17A有促癌的作用,但仍有一些研究^[3]表明IL-17A有抑制肿瘤的作用。IL-17A缺陷型小鼠与对照组比较时,表现出肿瘤灶数量增加和肿瘤体积增大,这可能是分泌IL-17A的Th17细胞促进了树突状细胞(dendritic cell, DC)向肿瘤组织中的浸润和转移淋巴结中肿瘤抗原的呈递,引发肿瘤特异性CD8⁺T细胞的显著激活,抗肿瘤免疫应答,抑制肿瘤生长^[3]。IL-17A在肿瘤微环境中的作用不同可能与肿瘤的类型、病因、发展和复杂的肿瘤微环境有关。

3 IL-17A与DLBCL

肿瘤微环境是最近几年研究的热点。它与肿瘤细胞相互作用来促进肿瘤的产生、发展与转移。在B细胞淋巴瘤(包括DLBCL)的肿瘤微环境主要由淋巴瘤细胞、各种细胞因子、各种免疫细胞(如CD4⁺T和CD8⁺T细胞、Tregs、NK细胞)、血管、多种趋化因子及信号通路相互交织组成^[18]。在DLBCL中,肿瘤微环境在调控淋巴瘤细胞的增殖、肿瘤的转移,促进免疫逃逸及耐药性等方面发挥关键作用^[18]。在肿瘤微环境中,炎性细胞及促炎因子能够诱导免疫抑制及介导免疫逃逸促进肿瘤进展。IL-17A是一种促炎细胞因子,在DLBCL的肿瘤微环境中与IL-17RA结合后可调控多种下游靶基因的表达,诱导多种细胞分泌细胞因子及趋化因子,激活特定的信号转导通路引起炎症反应及免疫抑制来参与DLBCL的发病机制,影响其治疗效果及预后。

3.1 IL-17A对DLBCL发病机制的影响

虽然大多数研究^[10-16]表明IL-17A能够促进多种肿瘤的发病,但其在淋巴瘤中研究甚少。DLBCL是NHL中最重要的类型,其发病机制目前尚未明确,越来越多的研究从分子遗传学及基因组学等分子水平来探索发病机制,希望寻找新的治疗靶点。大量研究^[19-21]发现:在DLBCL的肿瘤微环境中,多种信号通路及趋化因子参与DLBCL的发病。其中已明确持续激活的NF- κ B信号通路参与DLBCL的发病,尤其是经典型NF- κ B信号通路促进活化B细胞样弥漫大B细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)的发生发展。NF- κ B通路可以调节细胞凋亡,在DLBCL的肿瘤微环境中通过BCR信号通路、PI3K/

AKT通路及MYD88基因突变^[19-21]等多种途径刺激NF- κ B信号通路,持续激活的NF- κ B能够阻止细胞分化,抑制细胞凋亡,促进细胞增殖,增加肿瘤相关的炎症反应及促进肿瘤转移。Ferretti等^[22]发现在B-NHL(包括DLBCL)患者的淋巴结活组织中分离的恶性B细胞高表达IL-17A的活性及IL-17RA/IL-17RC,IL-17A通过显著上调磷酸化NF- κ Bp65来持续激活淋巴瘤肿瘤微环境中的NF- κ B信号通路,刺激肿瘤细胞的不断增殖,引起B-NHL的发生发展。DLBCL患者高表达CXC趋化因子受体4型(CrXrC chemokine receptor 4, CXCR4),且CXCR4与乳酸脱氢酶及国际预后指数(International Prognostic Index, IPI)评分呈正相关^[23],而IL-17A可通过下调G蛋白信号通路调节蛋白16(regulators of G-protein signaling 16, RGS16)促进CXC趋化因子配体12(CrXrC chemokine ligand 12, CXCL12)与CXCR4结合^[22],引起恶性B淋巴细胞的迁移,促进DLBCL的发展。研究^[17]证明新血管生成在IL-17A促肿瘤增殖的重要性,同时突出细胞因子可通过直接或间接机制诱导新生血管形成。在B-NHL(包括17例DLBCL)小鼠模型^[22]中发现:IL-17A通过直接刺激内皮细胞迁移及诱导成纤维细胞和肿瘤细胞产生促血管生成因子和细胞因子的表达,如前列腺素(prostaglandin 1, PGE1), PGE2, VEGF,来促进新血管产生引起DLBCL的增殖。

在人体的免疫机制中,Th17细胞和Tregs细胞保持着动态平衡,而在DLBCL肿瘤微环境中发现存在大量的Tregs细胞,恶性B细胞能够破坏Th17/Tregs的平衡^[24],上调Tregs细胞,而Tregs能够促进CD8⁺T细胞及NK细胞凋亡,使肿瘤细胞产生免疫逃逸。Li等^[25]用0~8 Gy照射人B细胞淋巴瘤细胞株时发现,照射可促进Tregs表达IL-17A,IL-17A又上调IL-6,IL-8,TGF- β 的表达,这些因子反过来诱导Tregs的分化,使肿瘤细胞发生免疫逃逸,最终抑制肿瘤细胞凋亡,促进淋巴瘤细胞生长。

因此,IL-17A在DLBCL微环境中,主要通过激活NF- κ B信号通路,诱导肿瘤细胞分泌细胞因子及趋化因子促进新血管形成及调节Th17细胞、Tregs的分化来促进肿瘤细胞增殖,抑制肿瘤细胞凋亡。

3.2 IL-17A与DLBCL的治疗抗性

目前治疗DLBCL的主要方法包括免疫治疗、联合化疗、放疗和骨髓移植,但化疗耐药性及放疗抗性越来越普遍,其潜在机制尚未完全阐明清

楚。随着利妥昔单抗的问世, 利妥昔单抗联合环磷酰胺, 阿霉素, 长春新碱和泼尼松(R-CHOP)方案已经成为DLBCL的一线治疗方案, 其治愈率得到显著提高。然而, 随着利妥昔单抗的广泛应用, 约30%的患者出现了利妥昔单抗的耐药^[26]。Zhong等^[27]证明在肿瘤微环境中利妥昔单抗能够诱导DLBCL细胞分泌IL-6, 促进初始CD4⁺T细胞分化为Th17和IL-17⁺Foxp3⁺ Treg细胞, 然后这两种细胞分泌IL-17A, 而IL-17A通过抑制P53的表达, 阻止了利妥昔单抗诱导的细胞凋亡并增强DLBCL细胞的增殖, 引起利妥昔单抗的耐药性及淋巴瘤细胞的增殖。体外实验^[25]发现照射可诱导B细胞淋巴瘤细胞株表达IL-6, IL-6和TGF- β 协同增强Tregs中IL-17A的表达, IL-17A抑制P53的表达, 由此减弱照射对诱导肿瘤细胞凋亡的影响, 来诱导B细胞淋巴瘤的放疗抵抗, 从而阻止肿瘤细胞凋亡。因此推断, 在DLBCL的治疗中, 加入IL-17A的靶向药物能明显提高治疗效果, 提高临床治愈率。

3.3 IL-17A对DLBCL预后的影响

DLBCL是一种异质性较大的恶性肿瘤, 其预后差异较大, Ki-67, β_2 微球蛋白、乳酸脱氢酶是公认的预后不良指标, 最新的指标c-myc, bcl-2, bcl-6, miRNA的表达往往提示预后较差。寻找DLBCL的新预后标志物是临床研究者的焦点。用ELISA检测73例DLBCL患者外周血IL-17A的水平, 发现与低IL-17A水平组相比, 高水平IL-17A的患者具有更差的无进展存活和总生存期^[27], 于是推测DLBCL患者外周血中高水平IL-17A可能是预后不良因素。许昕等^[28]指出初治DLBCL外周血Th17细胞及IL-17明显高于对照组。然而许昕团队^[29]最新研究60例初治的DLBCL外周血中IL-17及Th17细胞低于对照组, 且与IPI评分呈负相关, 考虑这可能与IL-17在DLBCL中下调VEGF的表达^[30]及促进主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)II表达水平的下降有关^[31]。IL-17A能否作为DLBCL的独立预后指标仍需要大量的临床数据来提供依据。

目前关于IL-17A在DLBCL的研究甚少, 且结果各不相同, 可能与采取的实验方法及疾病所处的状态不同有关。许昕团队主要研究的是Th17及IL-17与DLBCL的关系, 并没有明确IL-17A对DLBCL预后的影响。在现有的研究中, 更倾向于IL-17A促进DLBCL的发生发展, 但目前的研究病例数有限, 研究较少, IL-17A在DLBCL的具体作用仍需要大样本的临床研究来探索。

4 结语

IL-17A在肿瘤中发挥促癌及抑癌双重作用, 可能与不同的肿瘤类型、肿瘤的病因、肿瘤的发展过程、复杂的肿瘤微环境及肿瘤对化疗药物的敏感性有关。但IL-17A在DLBCL中的研究甚少, 仍需要大量体内外实验来明确IL-17A在DLBCL中的作用机制。目前的研究表明: IL-17A在DLBCL肿瘤微环境中能够促进肿瘤的增殖, 抑制细胞凋亡, 介导其治疗抗性, 高水平的IL-17A往往提示预后较差。因此, IL-17A的单克隆抗体或IL-17RA拮抗剂可能会产生抗肿瘤的效果, 提高DLBCL患者的临床治愈率; IL-17A也可能是判断DLBCL预后的一项重要指标。IL-17A的测量方法简单, 其能否成为DLBCL临床治疗的新靶点将是临床研究的热点。

参考文献

1. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling[J]. Cytokine, 2013, 64(2): 477-485.
2. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(11): 556-567.
3. Martinorozco N, Muranski P, Chung Y, et al. Th17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity[J]. Immunity, 2009, 31(5): 787-798.
4. Michel ML, Leite-de-Moraes MC. Comment on "Induced IL-17-producing invariant NKT cells require activation in presence of TGF- β and IL-1 β "[J]. J Immunol, 2013, 190(12): S909-S910.
5. Ono T, Okamoto K, Nakashima T, et al. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells enhance bone regeneration[J]. Nat Commun, 2016, 7: 10928.
6. Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, et al. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation[J]. J Autoimmun, 2015, 60: 1-11.
7. Wu Y, Zhu L, Liu L, et al. Interleukin-17A stimulates migration of periodontal ligament fibroblasts via p38 MAPK/NF- κ B-dependent MMP-1 expression[J]. J Cell Physiol, 2013, 229(3): 292-299.
8. Pappu R, Ramirezcarrozzi V, Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family: critical players in host defence and inflammatory diseases[J]. Immunology, 2011, 134(1): 8-16.
9. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. Functional specialization of interleukin-17 family members[J]. Immunity, 2011, 34(2): 149-162.
10. Gomes AL, Teixeira A, Burén S, et al. Metabolic inflammation-associated IL-17A causes non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell, 2016, 30(1): 161-175.

11. Liu J, Duan Y, Cheng X, et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma[J]. *Biochem Res Commun*, 2011, 407(2): 348-354.
12. Xiang T, Long H, He L, et al. Interleukin-17 produced by tumor microenvironment promotes self-renewal of CD133⁺ cancer stem-like cells in ovarian cancer[J]. *Oncogene*, 2013, 34(2): 165-176.
13. Guan XD, Liu ZY, Zhang JH, et al. Myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma is correlated with CCL2, IL-17 and IL-18 expression in blood and tumors[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2018, 27(7): 947-953.
14. Pan B, Shen J, Cao J, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis by stimulating VEGF production of cancer cells via the STAT3/GIV signaling pathway in non-small-cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16053.
15. Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, et al. IL-17 enhances the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis[J]. *J Immunol*, 2005, 175(9): 6177-6189.
16. 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): 1433.
17. Xu L L, Li Z J, Niu X L, et al. The mechanisms of IL-17A on promoting tumor metastasis[J]. *Int Rev Immunol*, 2017, 36(6): 360-369.
18. Fowler NH, Cheah CY, Gascoyne RD, et al. Role of the tumor Microenvironment in mature B-cell lymphoid malignancies[J]. *Haematologica*, 2016, 101(5): 531-540.
19. Kloos B, Nagel D, Pfeifer M, et al. Critical role of PI3K signaling for NF- κ B-dependent survival in a subset of activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(1): 272-277.
20. Ngo VN, Young RM, Schmitz R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma[J]. *Nature*, 2010, 470(7332): 115-119.
21. Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Nature*, 2010, 463(7277): 88-92.
22. Ferretti E, Carlo ED, Ognio E, et al. Interleukin-17A promotes the growth of human germinal center derived non-Hodgkin B cell lymphoma[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(10): e1030560.
23. Xu ZZ, Shen JK, Zhao SQ, et al. Clinical significance of chemokine receptor CXCR4 and mammalian target of rapamycin (mTOR) expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(6): 1451-1460.
24. Yang ZZ, Novak AJ, Ziesmer SC, et al. Malignant B cells skew the balance of regulatory T cells and TH17 cells in B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(13): 5522-5530.
25. Li Q, Xu X, Zhong W, et al. IL-17 induces radiation resistance of B lymphoma cells by suppressing p53 expression and thereby inhibiting irradiation-triggered apoptosis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(3): 366-372.
26. Rezvani AR, Maloney DG. Rituximab resistance[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2011, 24(2): 203-216.
27. Zhong W, Xu X, Zhu Z, et al. Increased interleukin-17A levels promote rituximab resistance by suppressing p53 expression and predict an unfavorable prognosis in patients with diffuse large B cell lymphoma[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(5): 1528-1538.
28. 许昕, 李庆山, 许艳丽, 等. 利妥昔单抗对弥漫大B细胞淋巴瘤患者外周Th17细胞的作用[J]. *内科急危重症杂志*, 2012, 18(3): 159-160.
XU Xin, LI Qingshan, XU Yanli, et al. Effect of Rituximab on peripheral Th17 cells in patients with diffuse large B cell lymphoma[J]. *Journal of Internal Intensive Medicine*, 2012, 18(3): 159-160.
29. 钟伟杰, 李庆山, 许昕, 等. 弥漫大B细胞淋巴瘤患者Th17细胞及相关细胞因子水平与预后的关系[J]. *广东医学*, 2016, 37(5): 674-677.
ZHONG Weijie, LI Qingshan, XU Xin, et al. Relationship between prognosis and Th17 cells together with related cytokines in diffuse large B-cell lymphoma patients[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2016, 37(5): 674-677.
30. 许昕, 李庆山, 钟伟杰, 等. IL-17调控DLBCL小鼠VEGF表达对肿瘤生长的作用[J]. *现代肿瘤医学*, 2015(22): 3229-3231.
XU Xin, LI Qingshan, ZHONG Weijie, et al. IL-17 regulates the expression of VEGF in DLBCL mice and its influence on tumor growth[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2015, 23(22): 3229-3231.
31. 许昕, 朱志刚, 李庆山, 等. IL-17调节弥漫大B细胞淋巴瘤小鼠人类白细胞抗原II类分子的表达及其与肿瘤进展的关系研究[J]. *内科急危重症杂志*, 2016, 22(4): 302-304.
XU Xin, ZHU Zhigang, LI Qingshan, et al. IL17 regulates the expression of MHCII and its effects on tumor growth in DLBCL in mice[J]. *Journal of Internal Intensive Medicine*, 2016, 22(4): 302-304.

本文引用: 马利丽, 王树叶. 白介素-17A在弥漫大B细胞淋巴瘤中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(12): 2666-2670. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.024

Cite this article as: MA Lili, WANG Shuye. Research progress in the study of IL-17A in diffuse large B cell lymphoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(12): 2666-2670. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.024